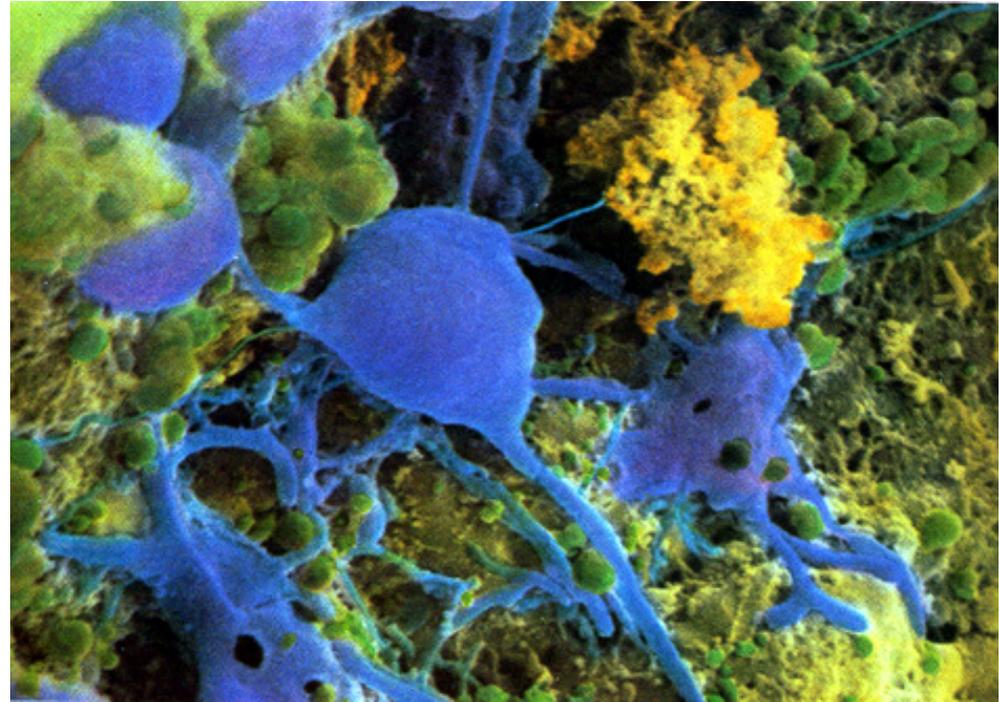
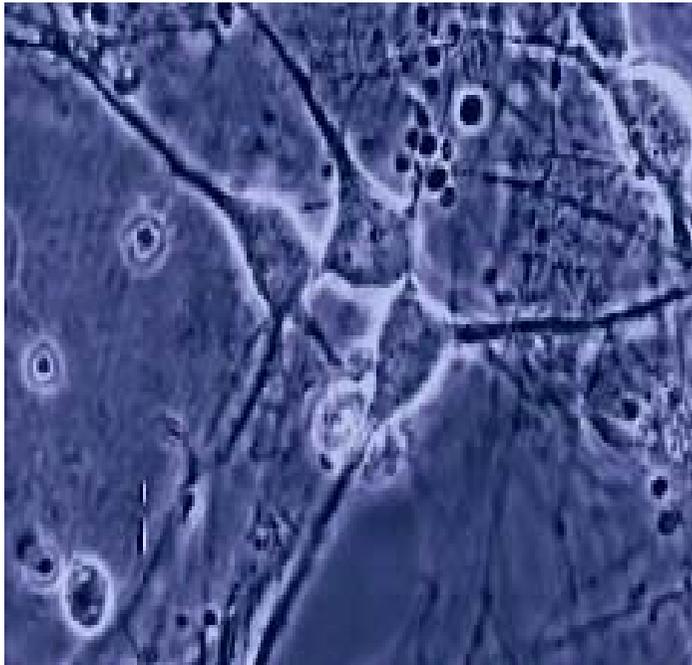


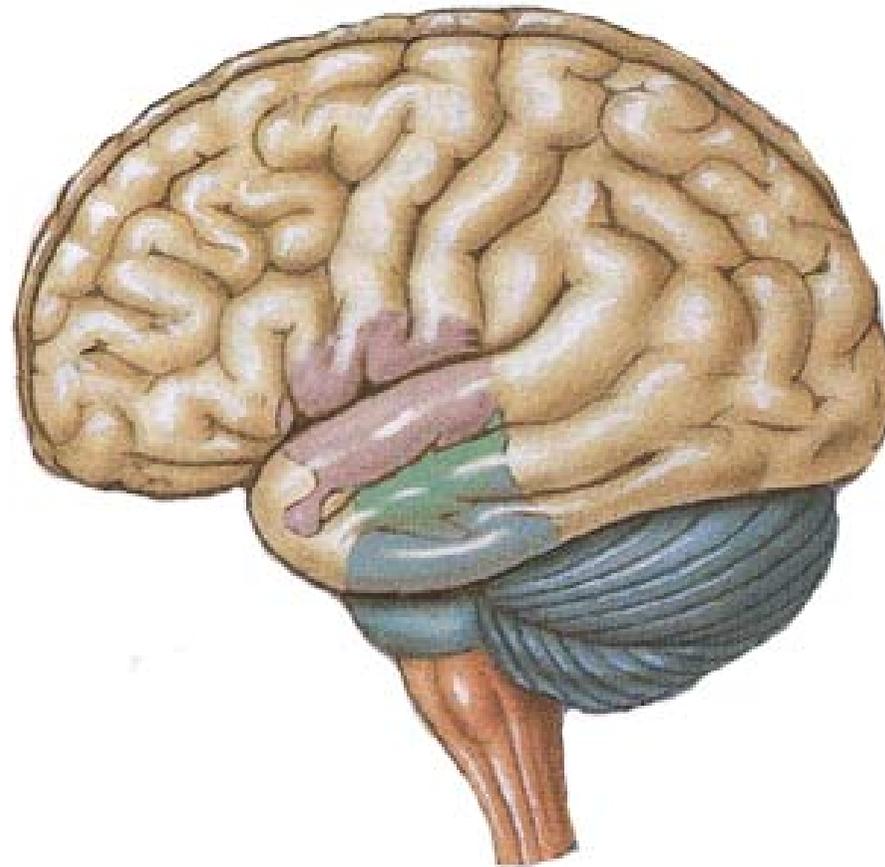
IL TESSUTO NERVOSO



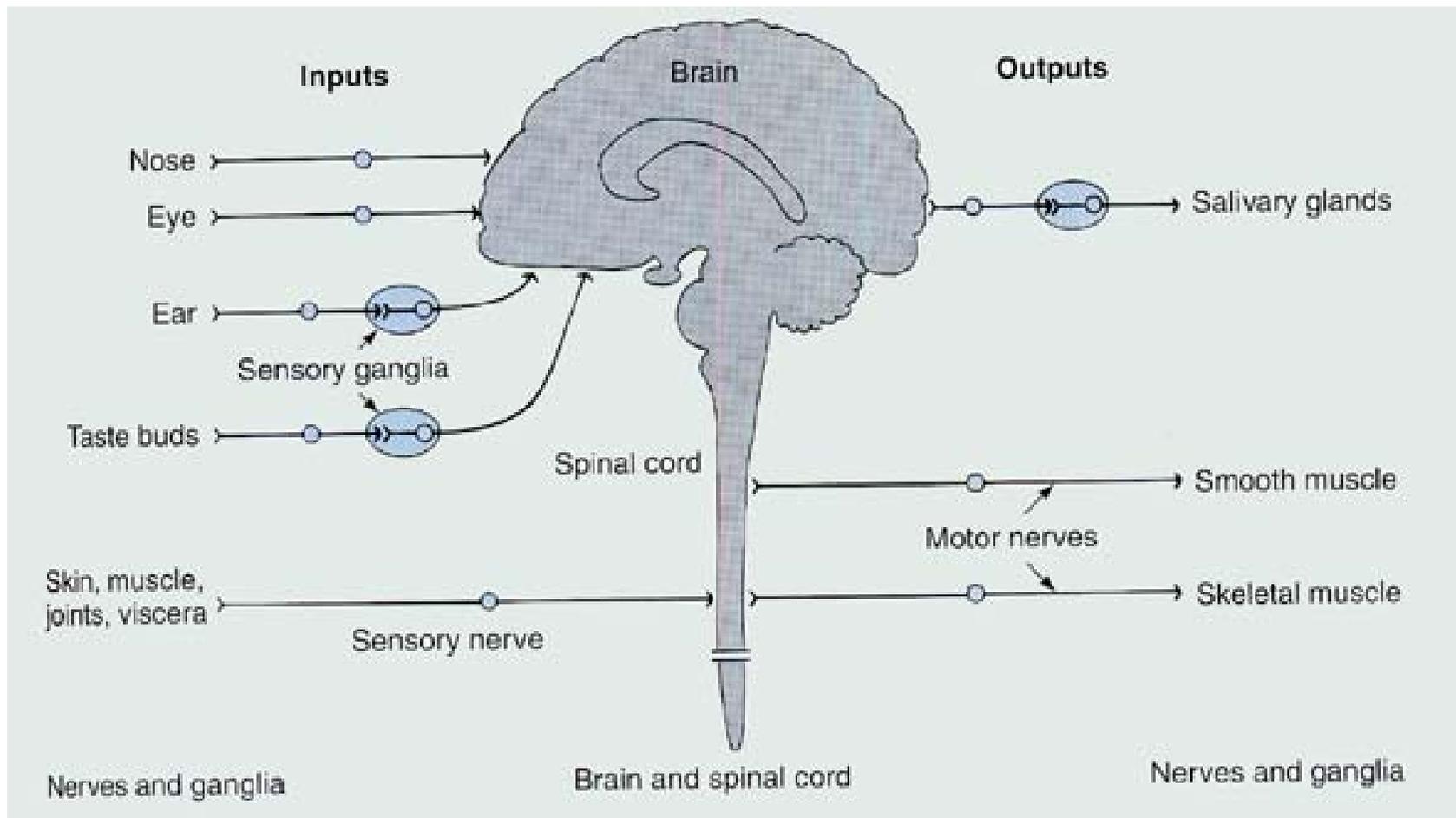
§ Il tessuto nervoso è costituito da miliardi di cellule, chiamate **neuroni (circa 100 bilioni)** collegati fra loro mediante strutture specializzate chiamate **sinapsi** e da cellule di supporto dei neuroni chiamate cellule di **nevroglia** (circa 5-10 x ogni neurone)



§ Il tessuto nervoso forma gli organi del sistema nervoso centrale e periferico



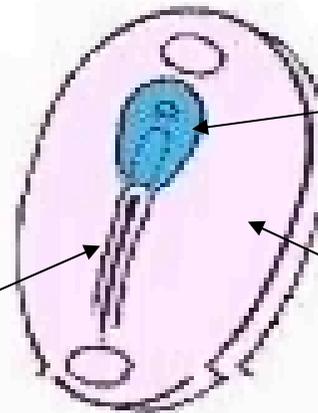
Organizzazione generale del SN: cervello, midollo spinale (SNC), gangli e nervi (SNP)



Il tessuto nervoso origina dall'ectoderma (placca neurale)

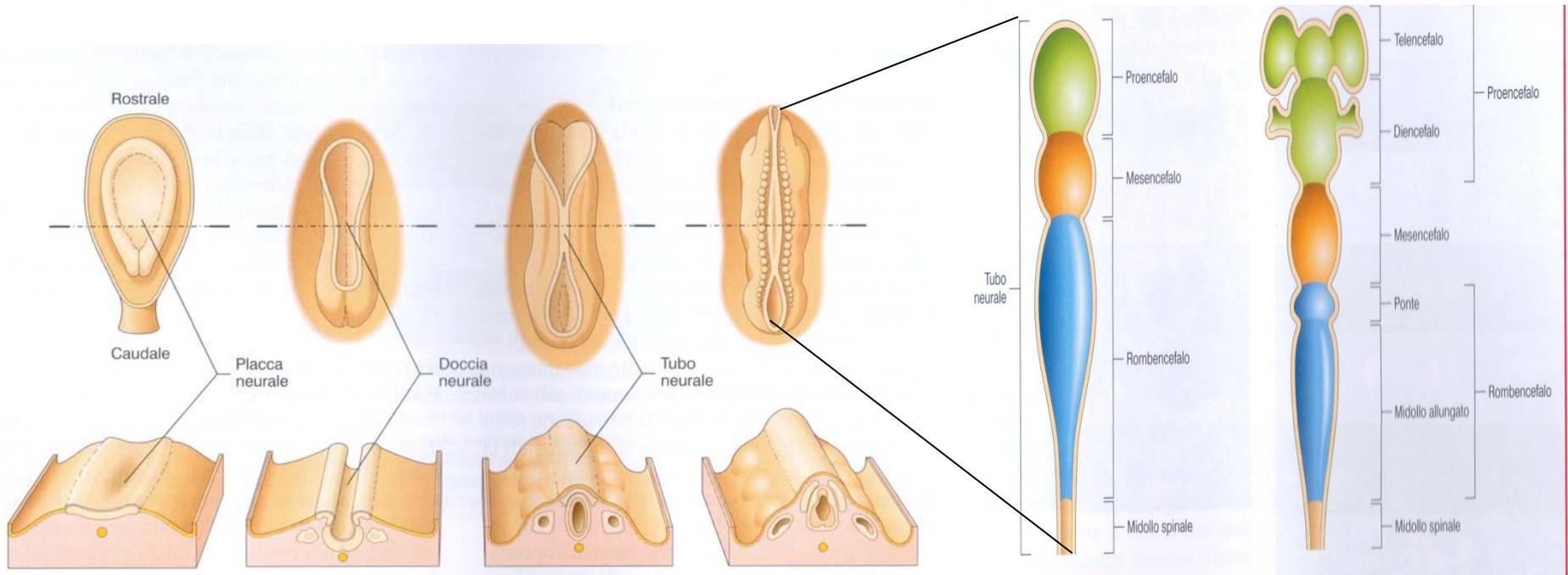
Embrione visto dall'alto verso la fine della III settimana di sviluppo

linea primitiva



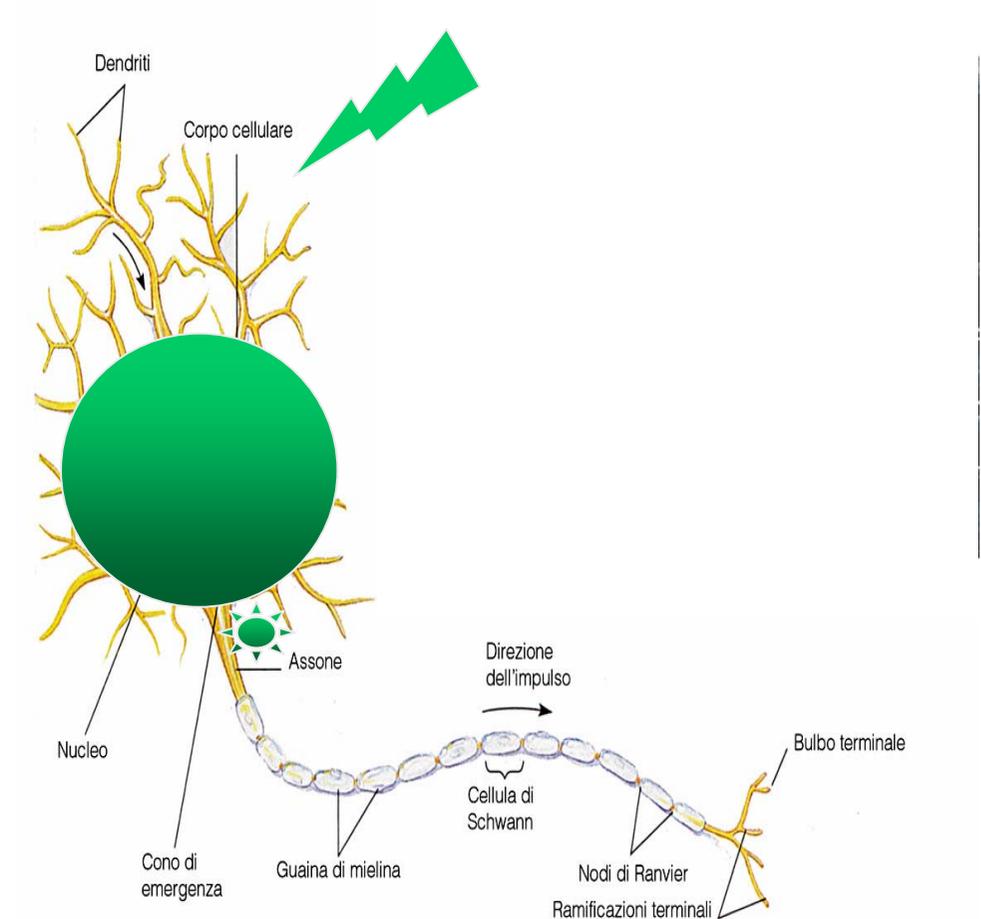
placca neurale

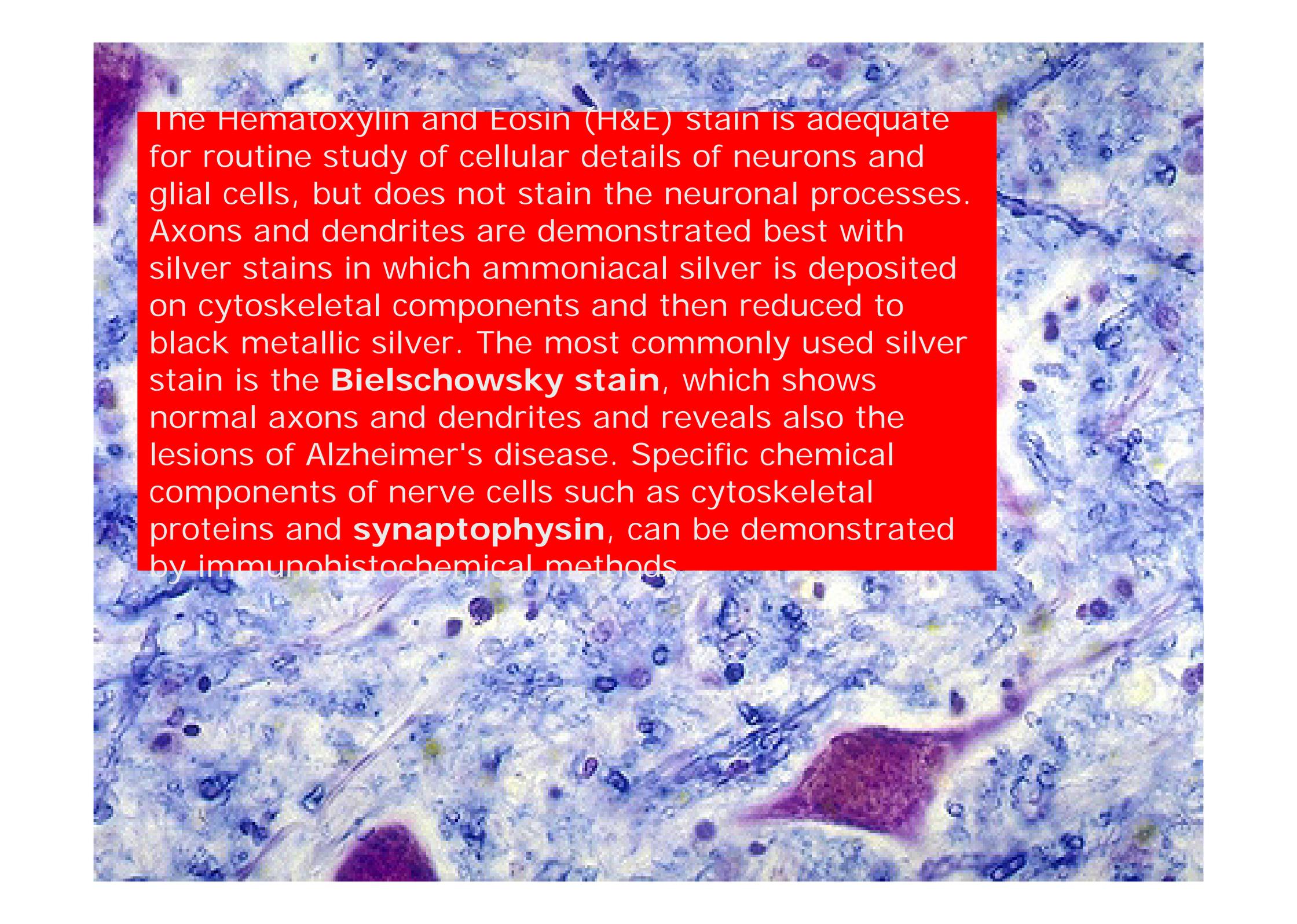
ectoderma



I neuroni

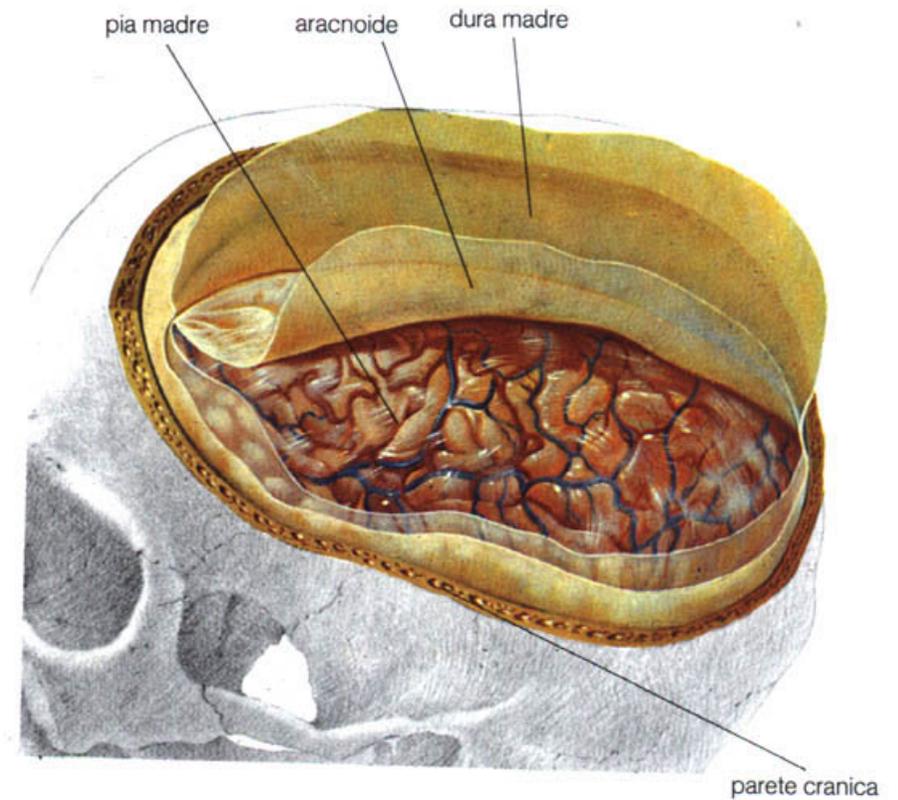
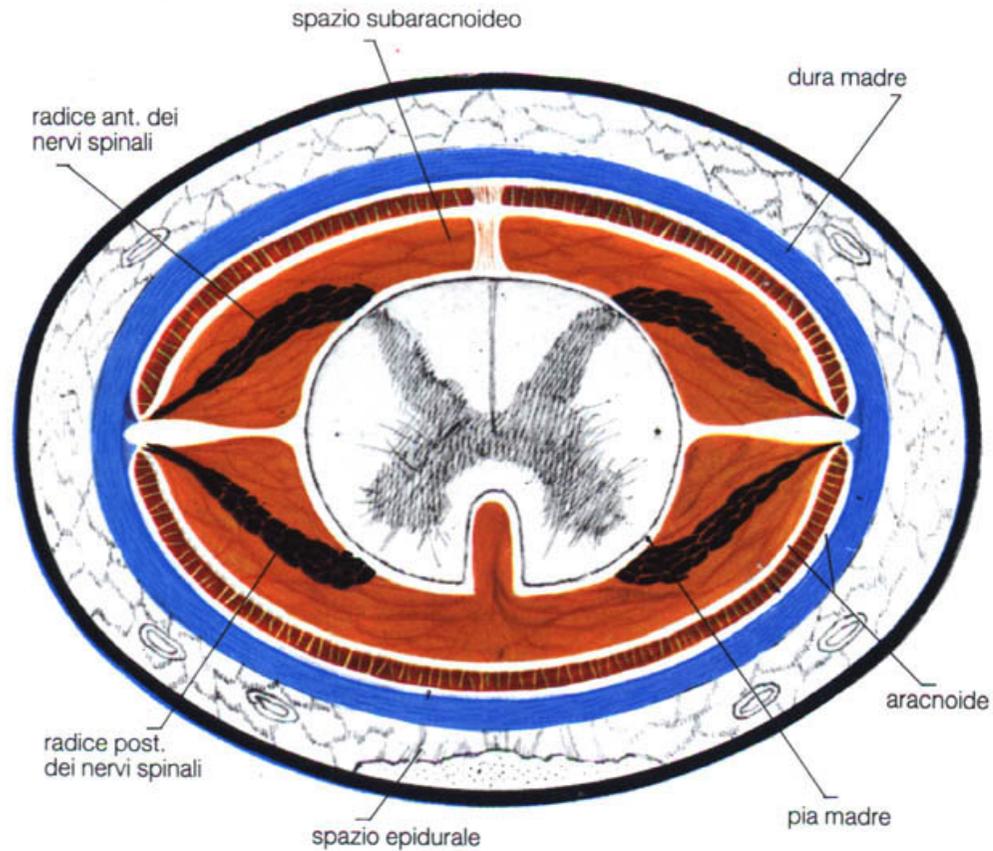
§ I neuroni sono cellule specializzate nella ricezione, integrazione e trasmissione dell'impulso nervoso

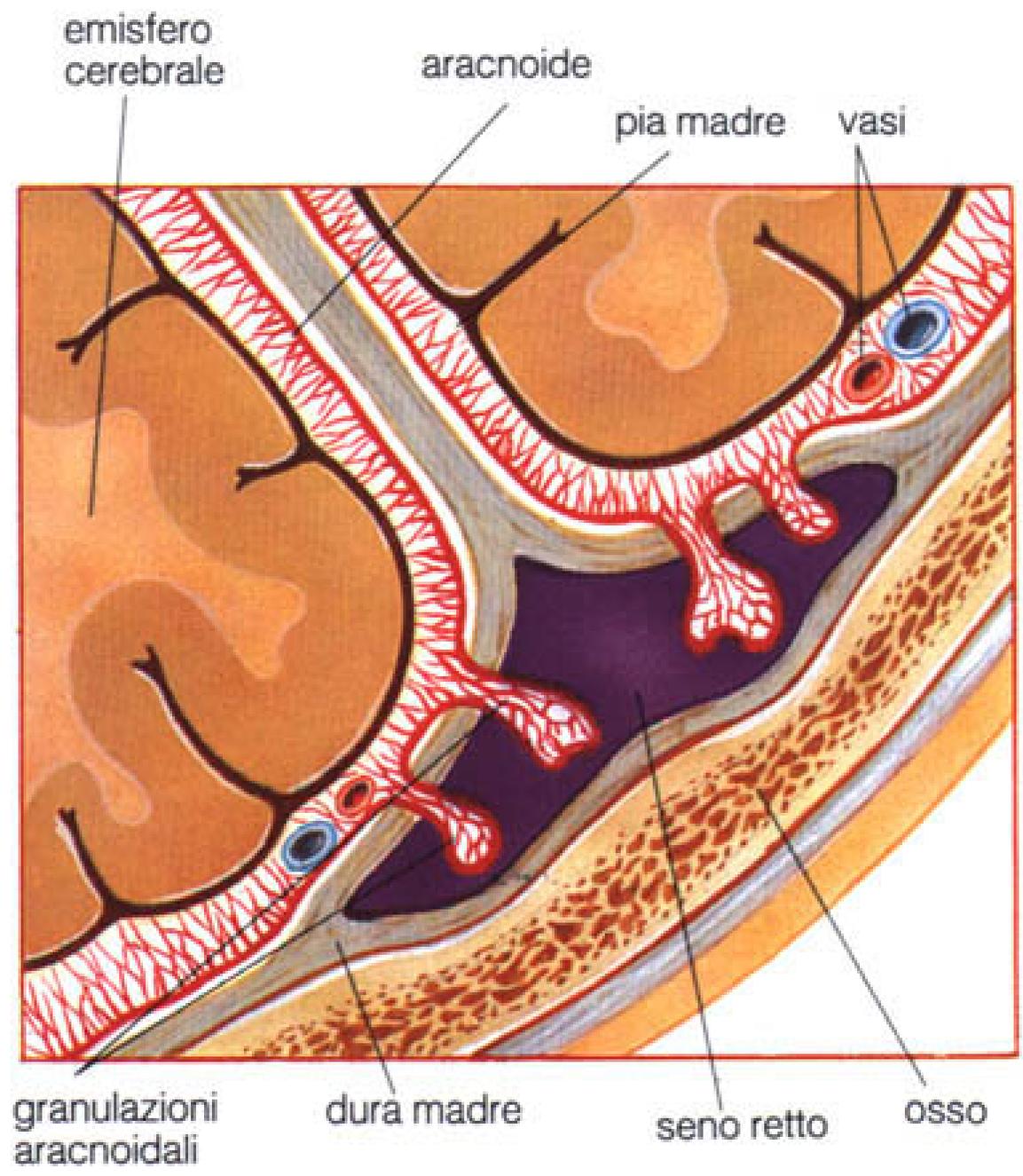




The Hematoxylin and Eosin (H&E) stain is adequate for routine study of cellular details of neurons and glial cells, but does not stain the neuronal processes. Axons and dendrites are demonstrated best with silver stains in which ammoniacal silver is deposited on cytoskeletal components and then reduced to black metallic silver. The most commonly used silver stain is the **Bielschowsky stain**, which shows normal axons and dendrites and reveals also the lesions of Alzheimer's disease. Specific chemical components of nerve cells such as cytoskeletal proteins and **synaptophysin**, can be demonstrated by immunohistochemical methods.

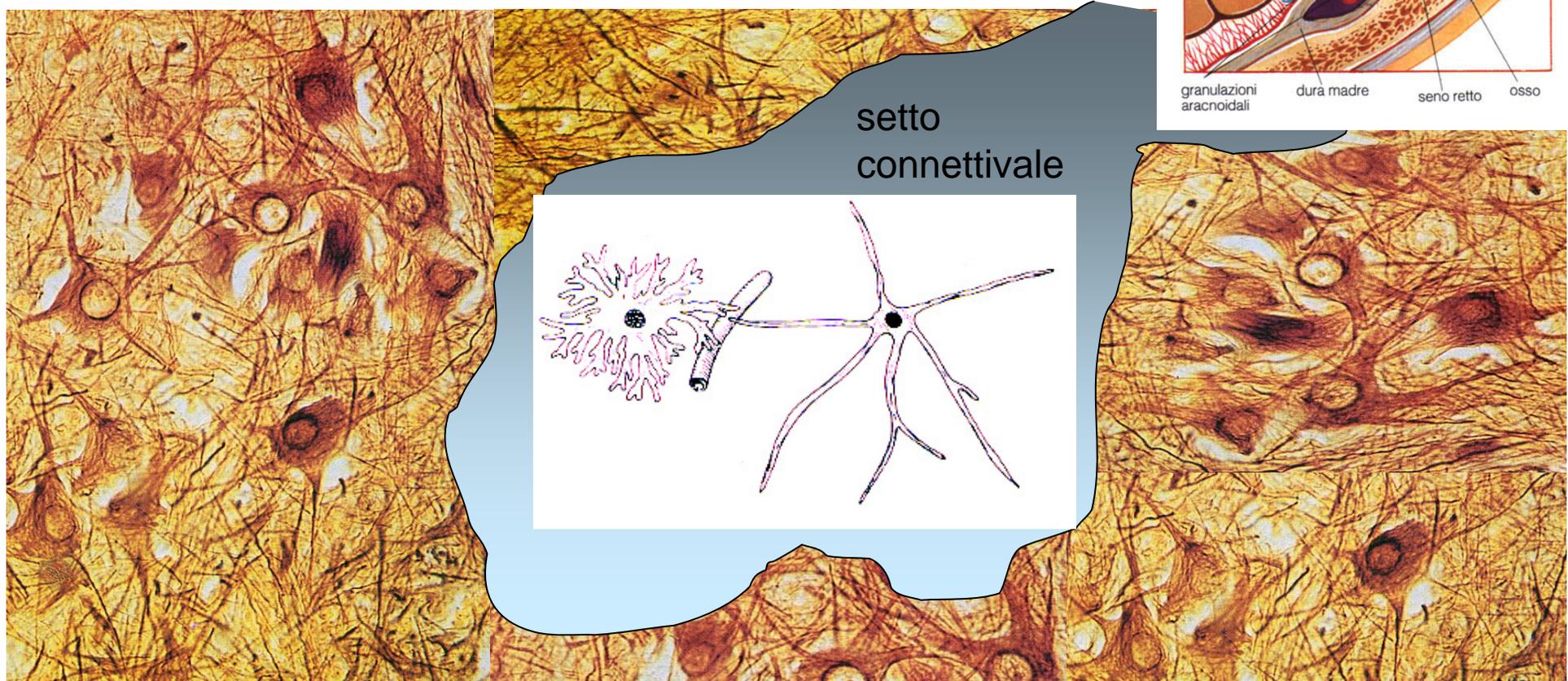
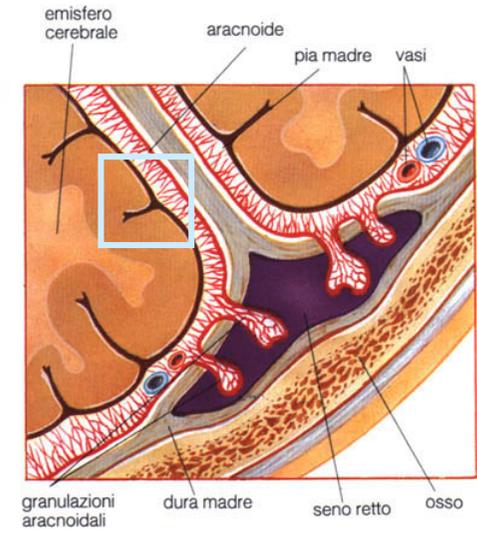
Rivestimenti connettivali del SNC





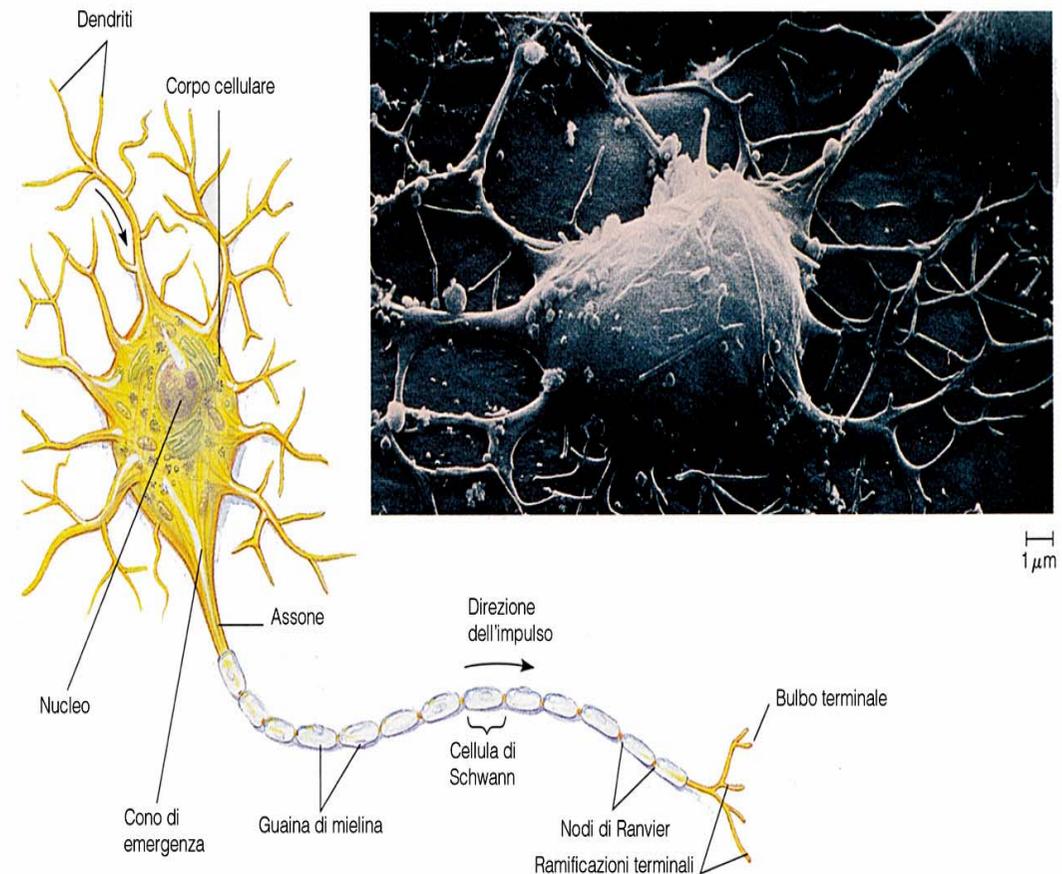
Vascularizzazione del tessuto nervoso

§ I vasi penetrano nel tessuto nervoso attraverso setti connettivali delle meningi e sono accompagnati dalla pia madre fino all'interno del tessuto. Terminazioni di astrociti ricoprono i capillari all'interno del tessuto nervoso



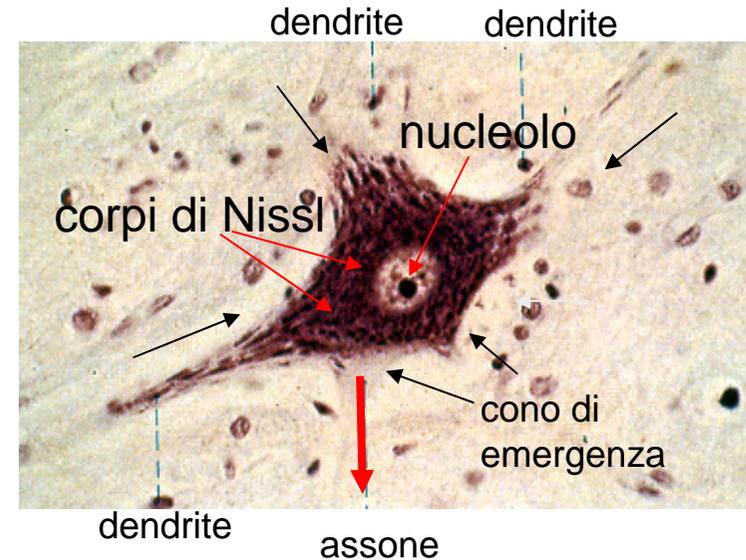
Citologia di un neurone

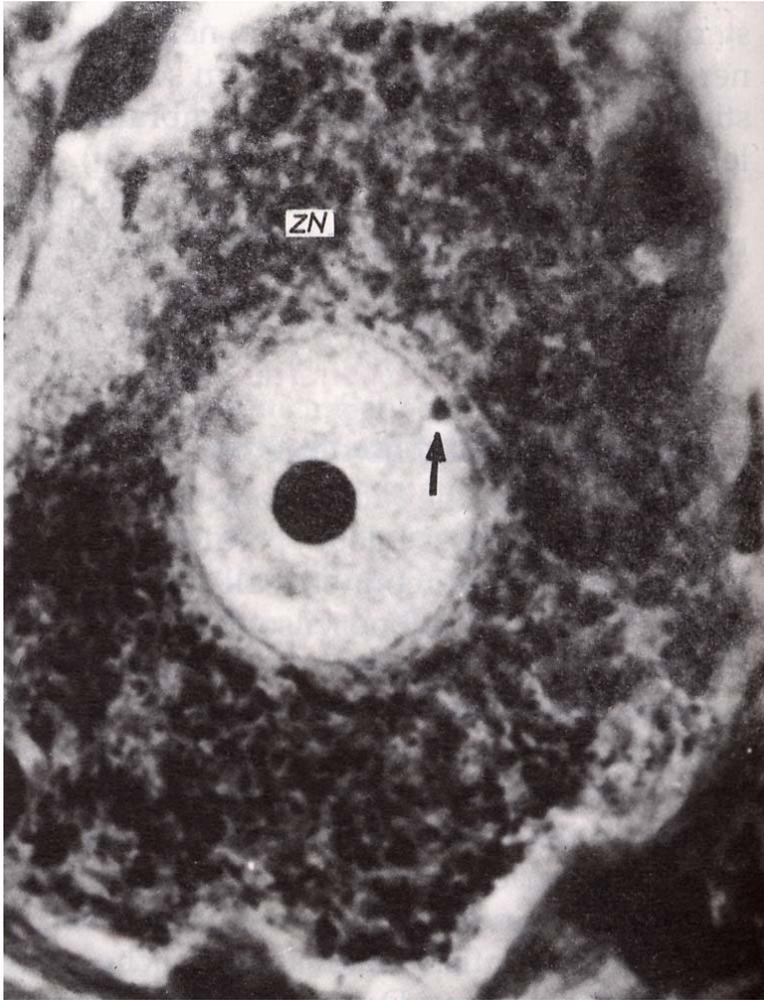
- § Un corpo cellulare chiamato **pirenoforo**
- § Uno o più prolungamenti del corpo cellulare, chiamato/i **dendriti**, che portano l'impulso nervoso dalla periferia al corpo del neurone
- § Un prolungamento del corpo del neurone, chiamato **assone**, che porta l'impulso nervoso dal corpo alla periferia
- § Dimensioni: esistono neuroni molto piccoli (diametro 5mm) e molto grandi (diametro 100mm)
- § Forma: diverse, ma un piano di organizzazione citologica comune

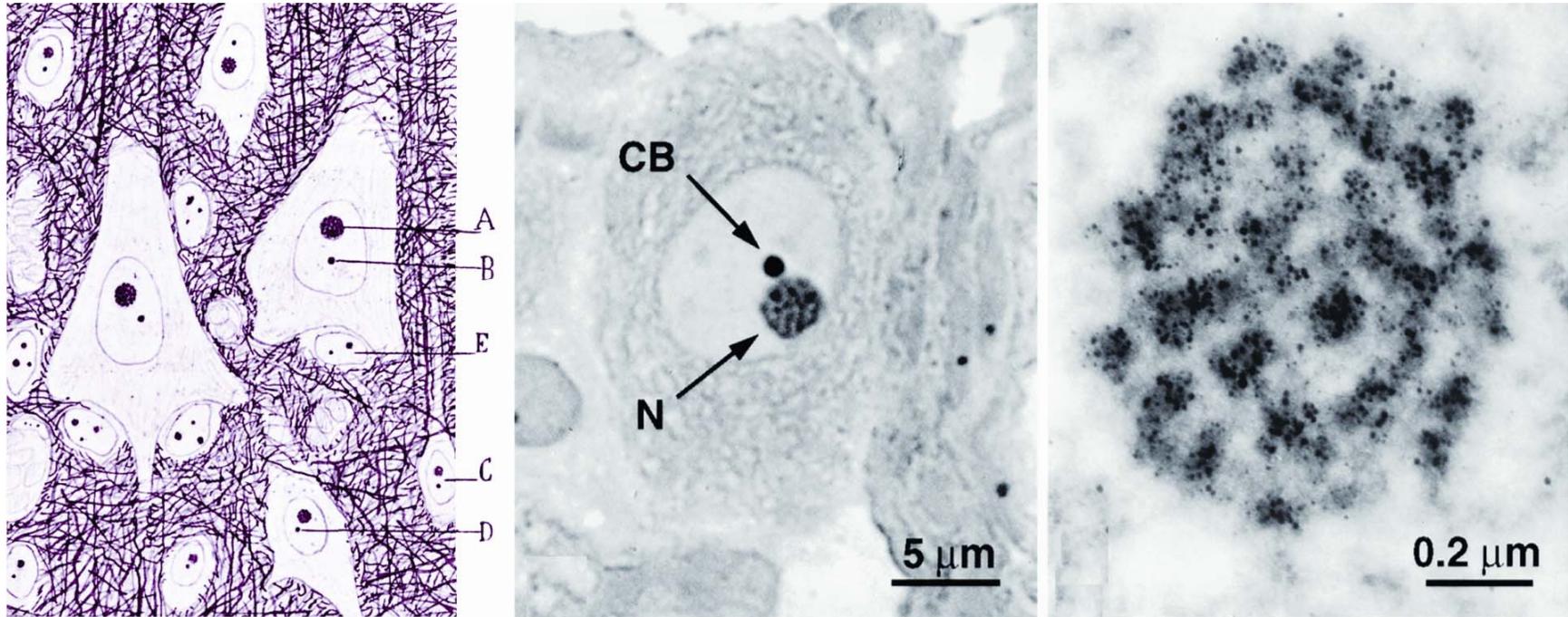


Caratteristiche citologiche di un neurone al MO

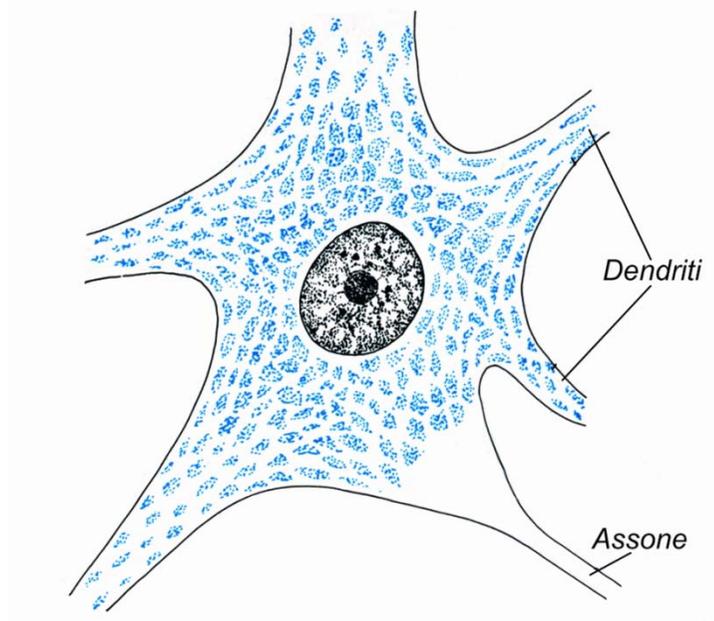
- § Forma e prolungamenti
- § Un voluminoso nucleo centrale poco colorabile tondo o ovoidale e con un evidente **nucleolo**
- § Nel citoplasma sono visibili regioni fortemente colorabili con i coloranti basici (**corpi di Nissl** o sostanza tigroide)
- § Presenza di tutti gli organelli visibili al MO con diverse tecniche (Golgi, mitocondri, citoscheletro, granuli di pigmento), ma non dei centrioli nel centrosoma



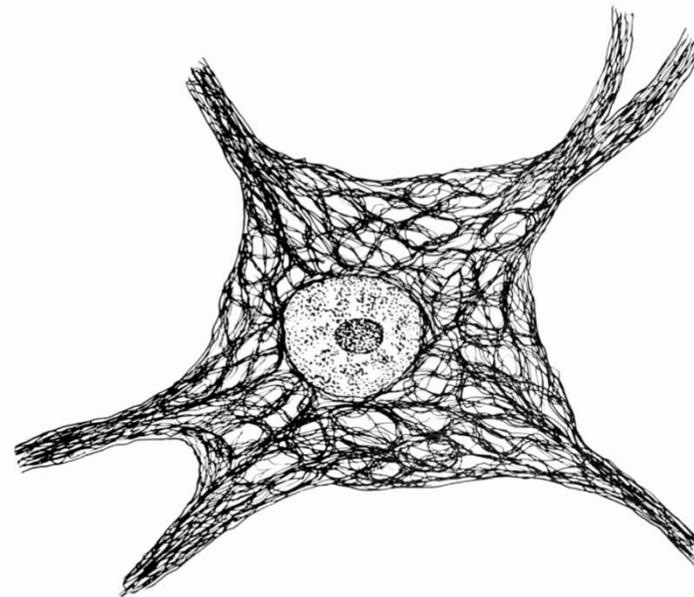




Corpo di Cajal: a sinistra, disegno di R. Cajal del 1910 (A=nucleolo; B, corpo di Cajal); al centro sezione al MO; a destra un singolo corpo di Cajal al TEM



Zolle del Nissl

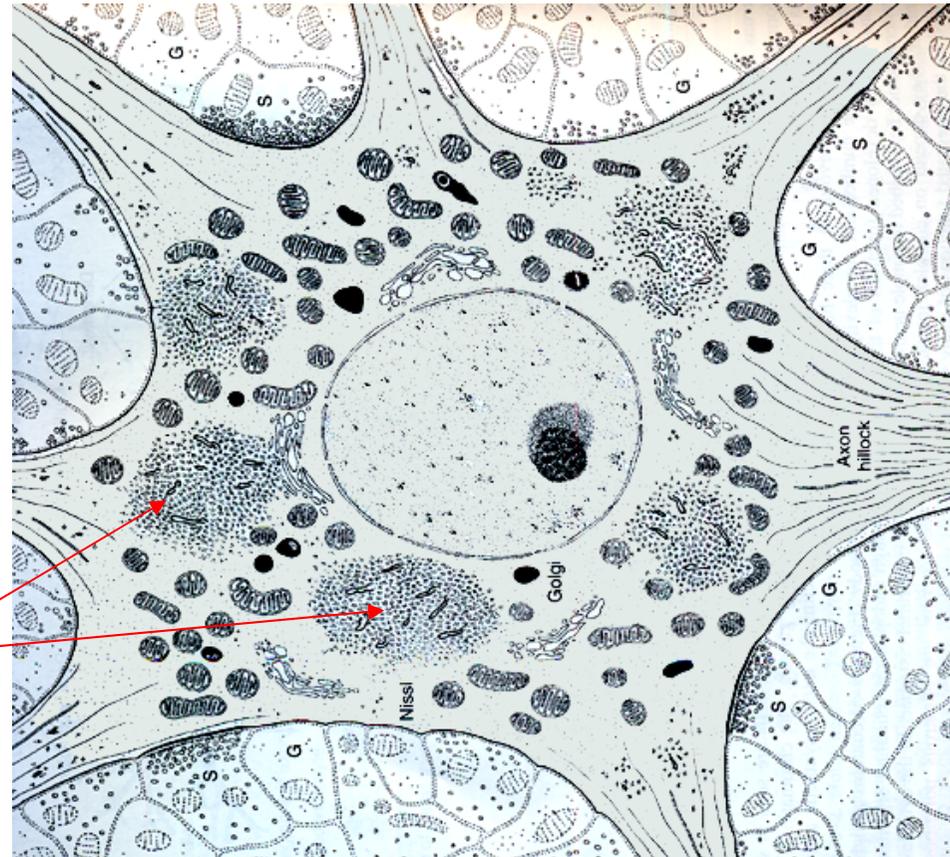


Neurofibrille formate da neurofilamenti di 10 nm colorati con sali d'argento: IF formati dalle proteiene NF-L, NF-M e NF-H (pesi molecolari diversi); sono 3-10 volte più abbondanti dei neurotubuli

Caratteristiche citologiche di un neurone al TEM

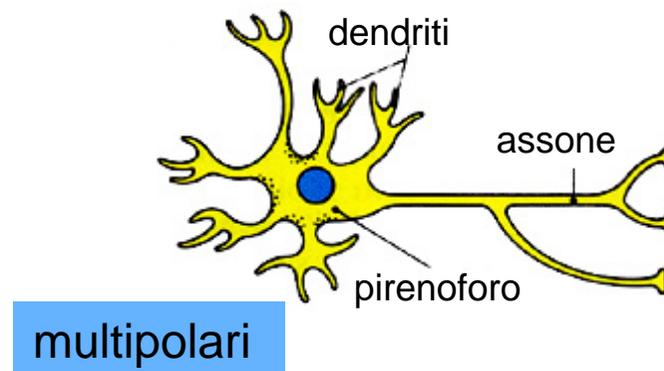
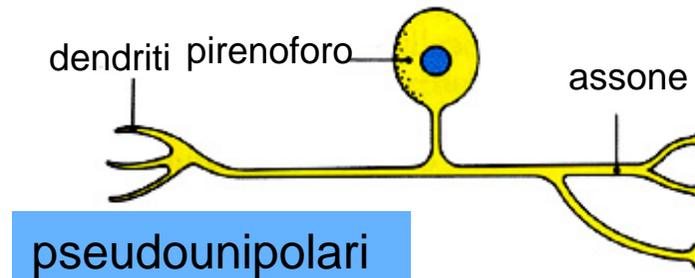
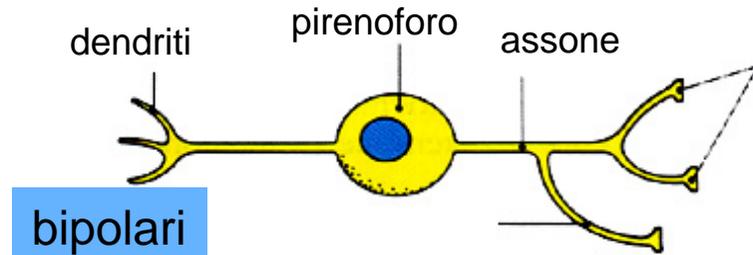
- § Tutti gli organelli visibili al TEM
- § Le zolle del Nissl risultano formate da reticolo rugoso
- § Il citoscheletro risulta particolarmente abbondante (microtubuli, microfilamenti e neurofilamenti)

reticolo
rugoso



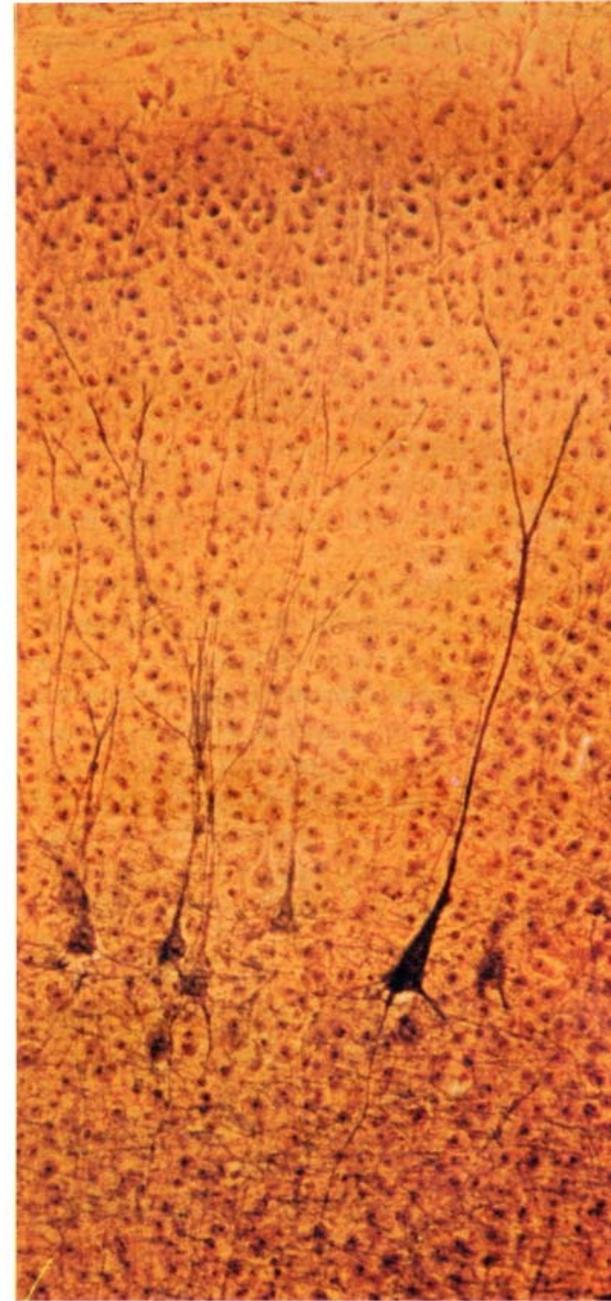
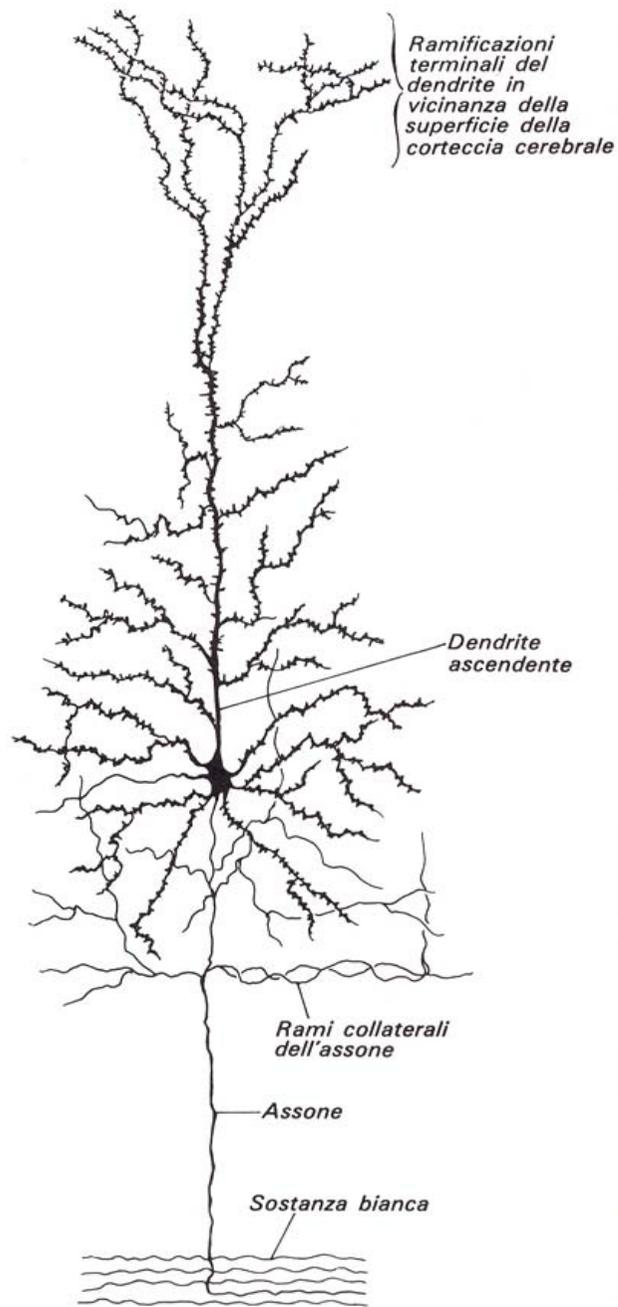
Classificazione dei neuroni

§ I neuroni vengono classificati sulla base dei loro prolungamenti in: multipolari, bipolari, unipolari e pseudo-unipolari

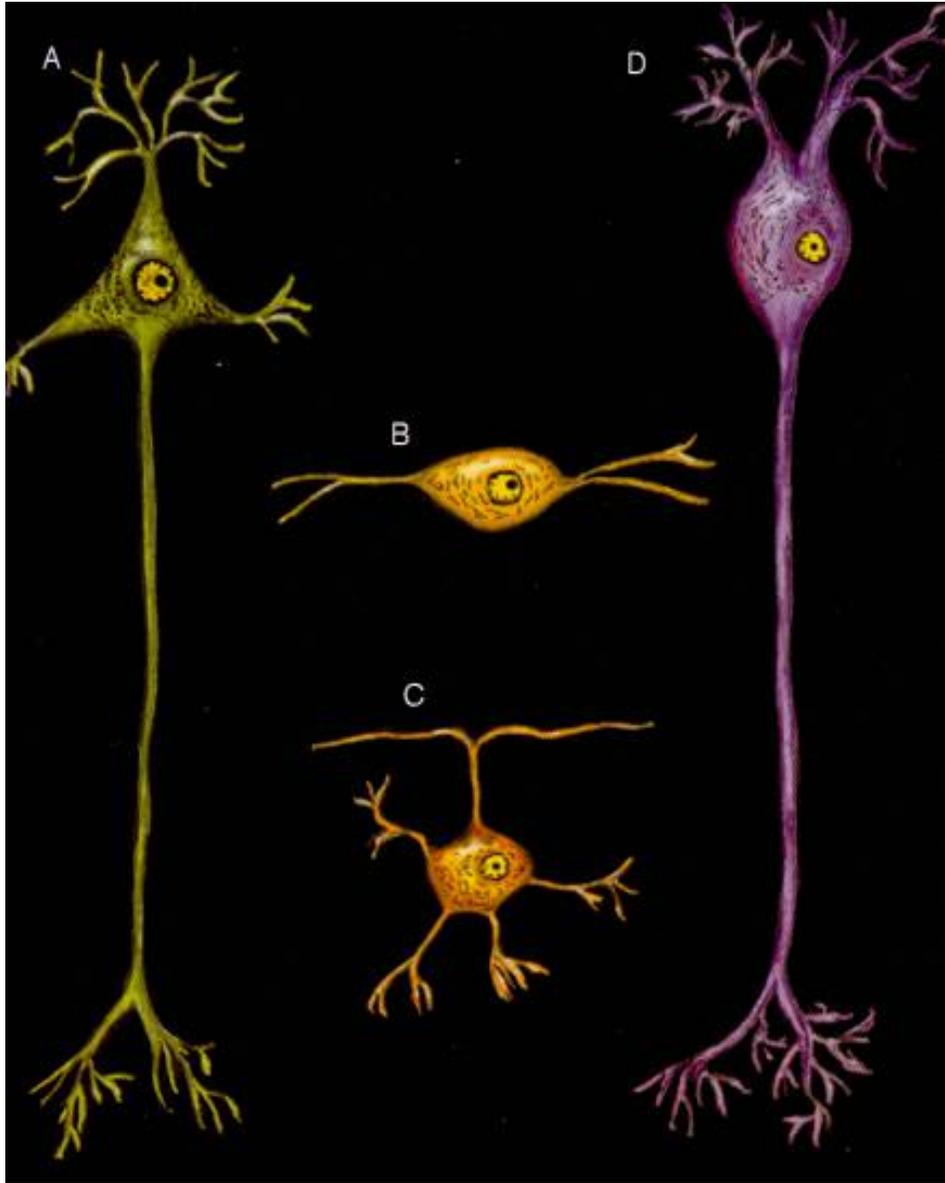




cellula del Purkinje
(neurone multipolare)



cellule piramidali della corteccia cerebrale (neuroni multipolari)



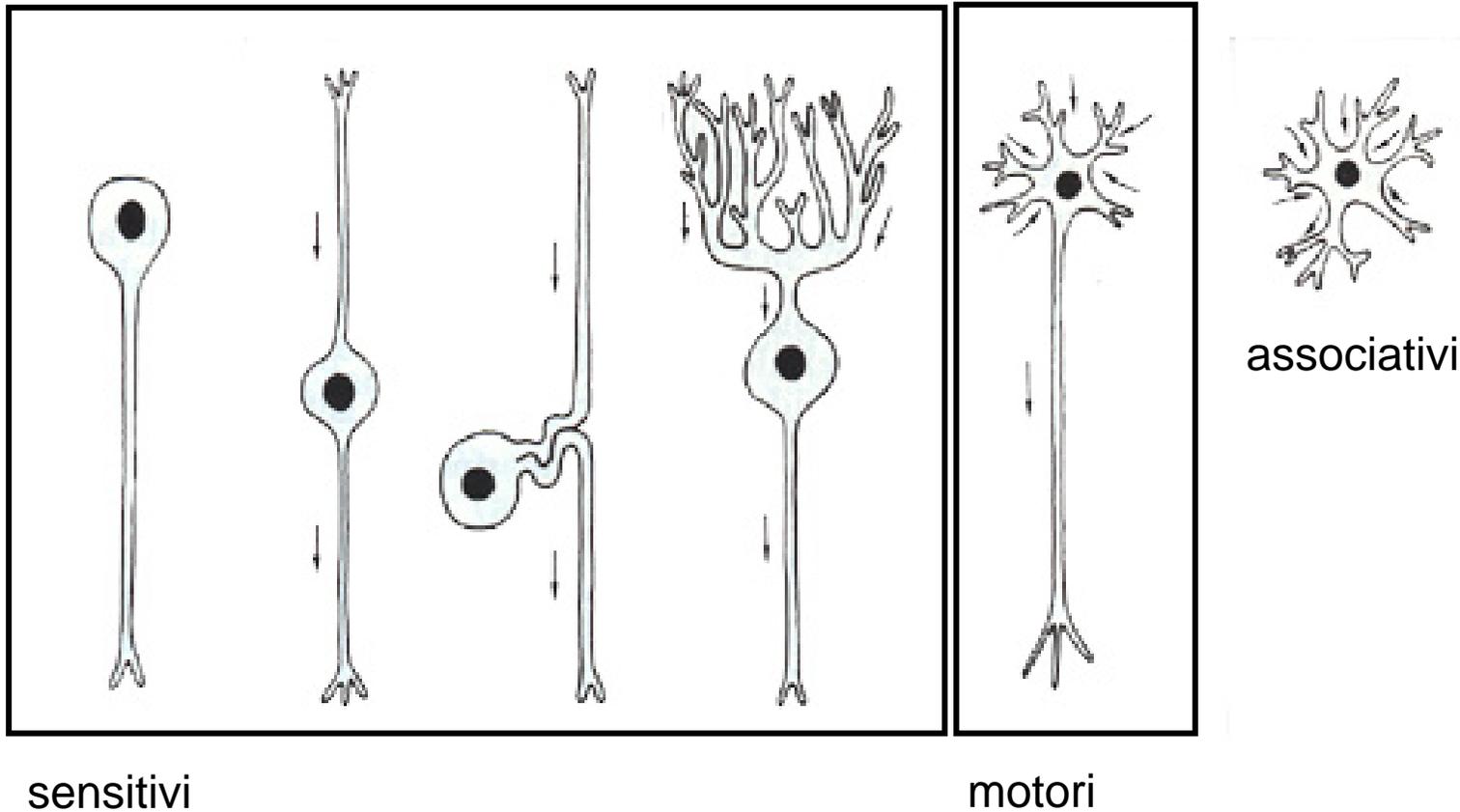
Neuroni della corteccia cerebrale



Neuroni del midollo spinale

Classificazione dei neuroni

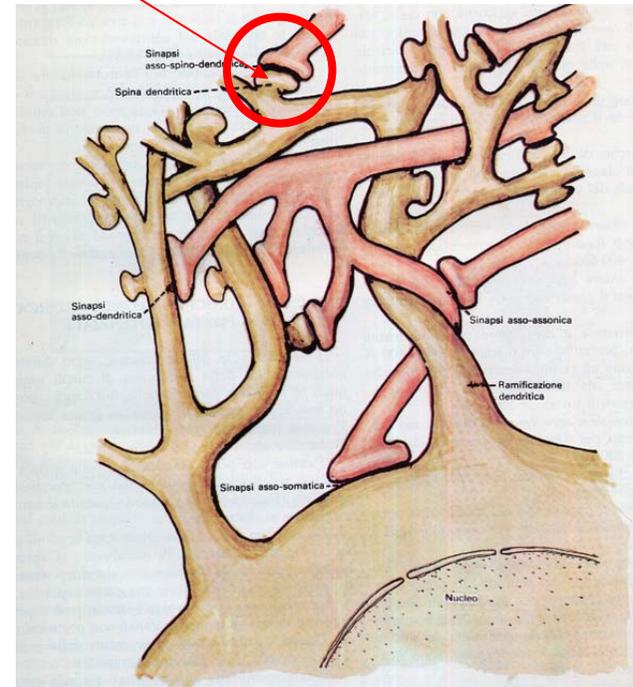
§ I neuroni vengono classificati sulla base delle funzioni svolte in: sensitivi, motori e associativi



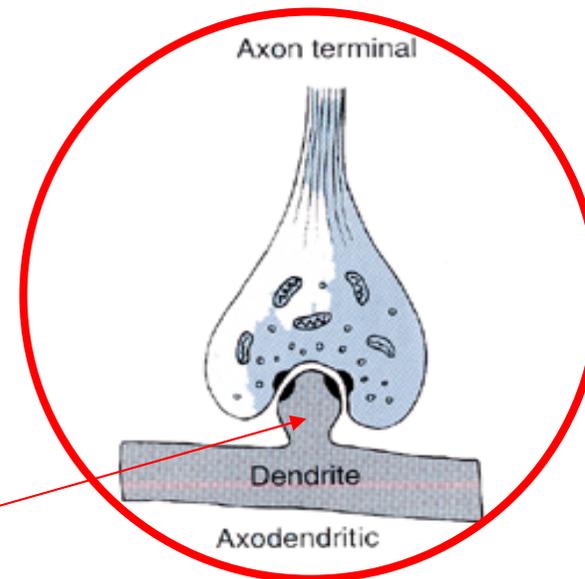
I dendriti

- § Si tratta di uno o più spesso multipli prolungamenti sensoriali (afferenti) del pericono del neurone
- § Contengono molti degli organelli citoplasmatici
- § Sulla loro superficie si osservano delle piccole estroflessioni dette **spine**, dove avvengono sinapsi

spina

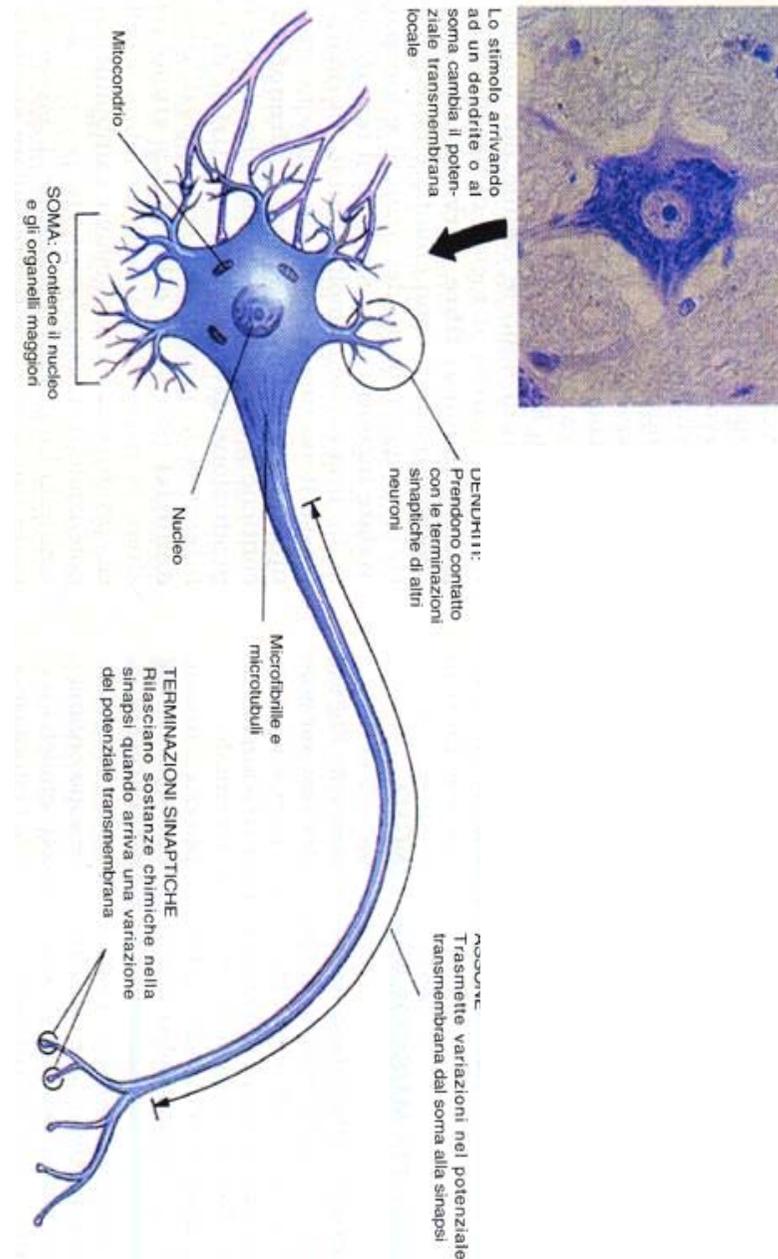


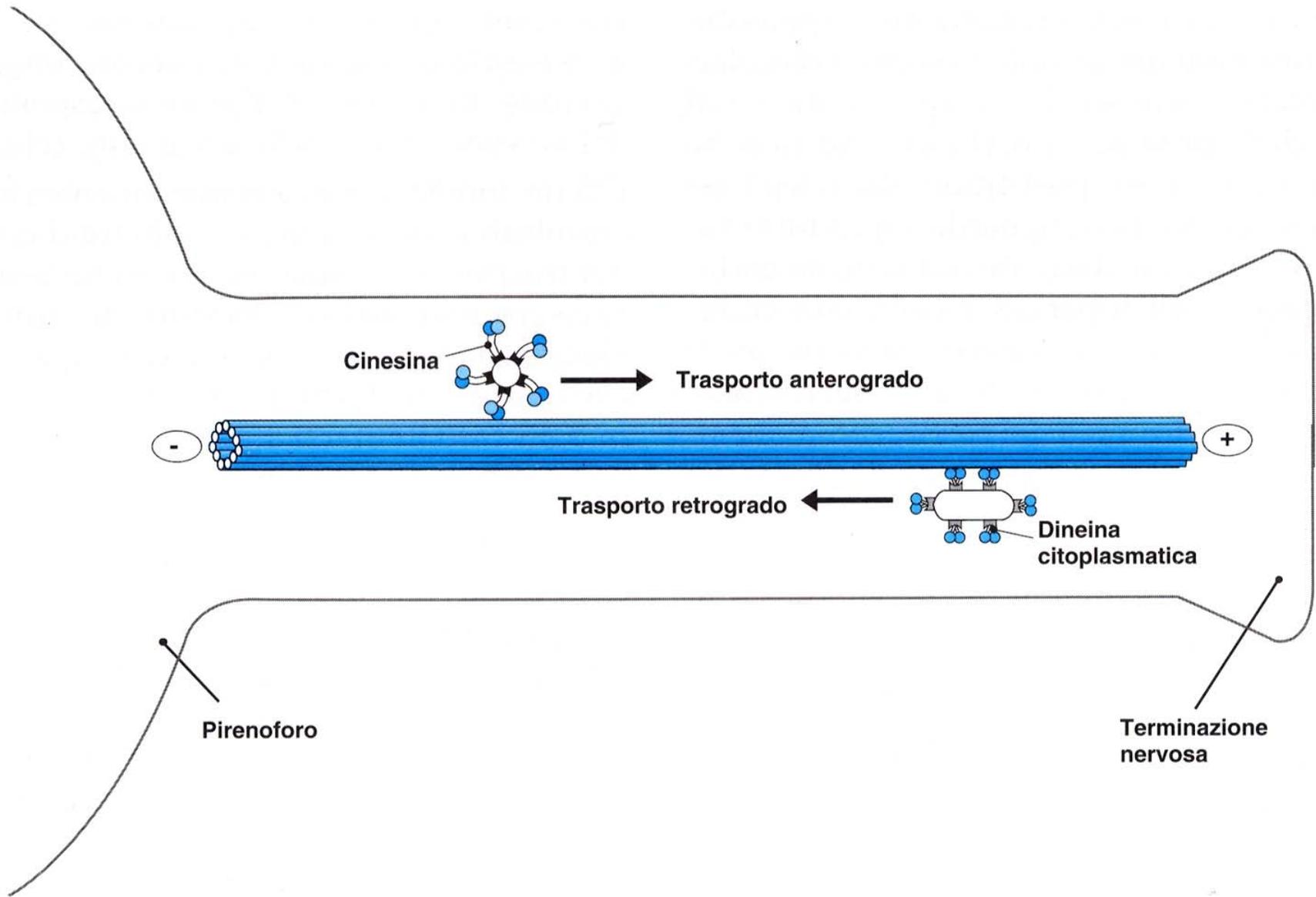
spina



L'assone

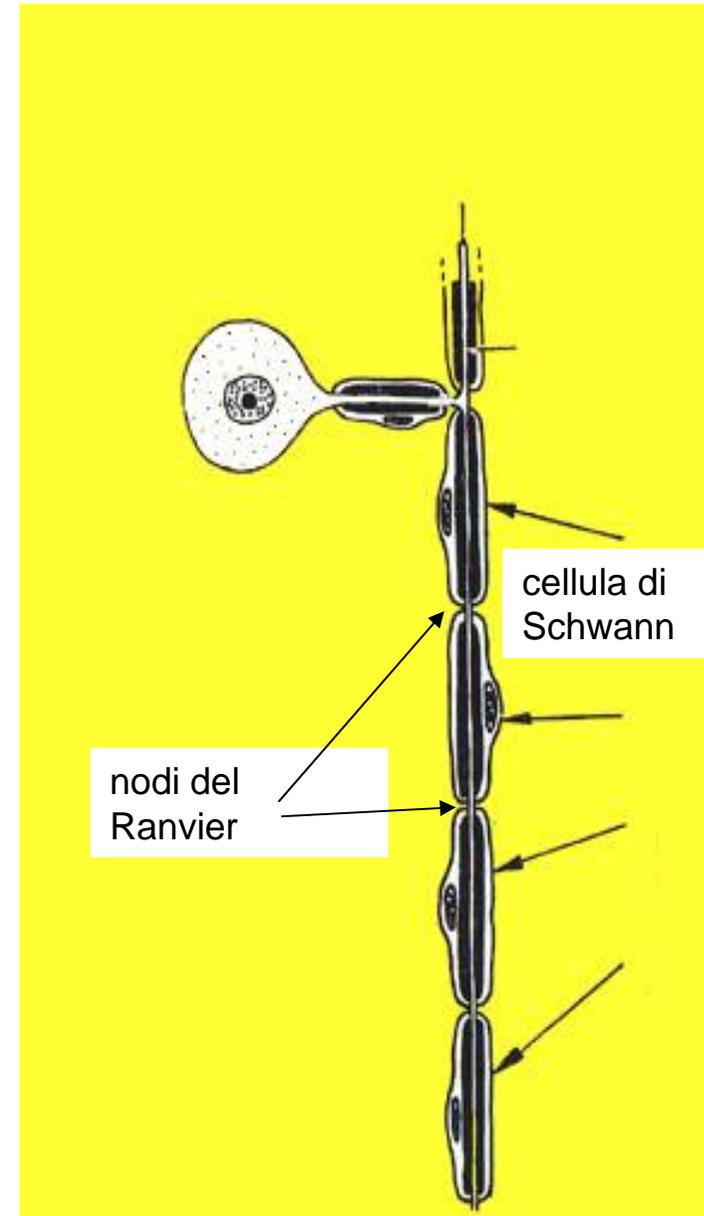
- § E' un singolo prolungamento che si origina da un regione del pirenoforo chiamata **cono di emergenza** e alla sua terminazione da origine a numerosi terminali assonici
- § E' spesso molto più lungo di un dendrite (fino a 1m!)
- § Contiene citoplasma con piccoli tubuli di REL, mitocondri e citoscheletro
- § Porta un impulso nervoso dal corpo del neurone alla periferia (efferente)
- § Nel suo citoplasma molecole e organelli si spostano continuamente dal pirenoforo all'estremità e viceversa (flusso assoplasmatico)





Rivestimenti dell'assone

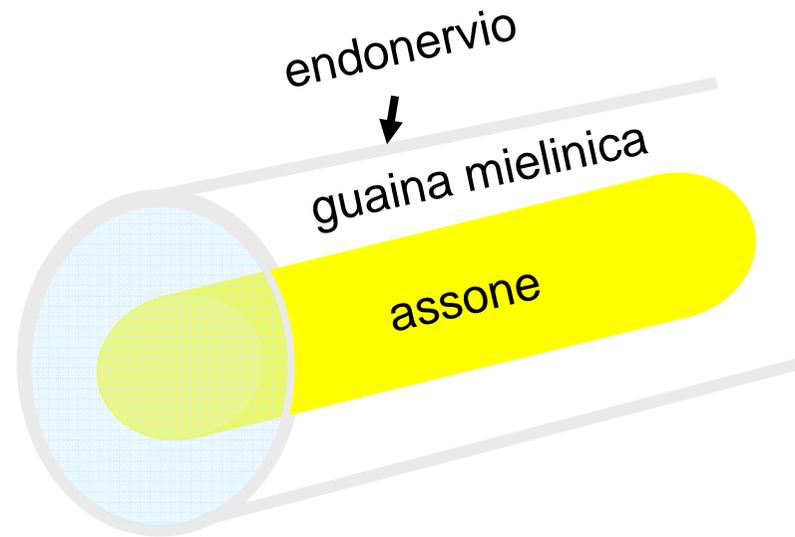
- § L'assone, eccetto che nel cono di emergenza, è avvolto dalle cellule di Schwann (SNP) e dagli oligodendrociti (SNC).
- § Negli **assoni mielinizzati** gli oligodendrociti e le cellule di Schwann avvolgono numerosi strati della loro membrana attorno all'assone; tali avvolgimenti formano la **guaina mielinica**; le interruzioni tra le cellule sono i **nodi del Ranvier**
- § All'esterno della guaina mielinica formata dalle cellule di Schwann (ma non da quella formata dagli oligodendrociti) si trova un sottile rivestimento connettivale, l'**endonervio**
- § **Assone + rivestimenti = fibra nervosa**

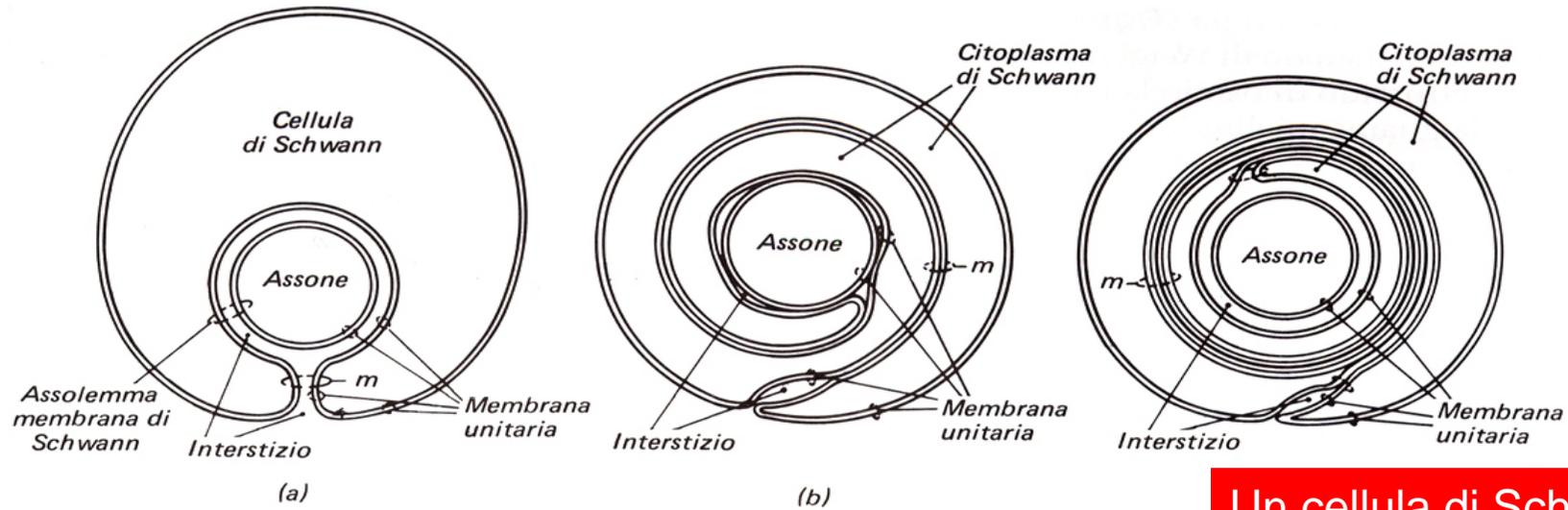


SNP

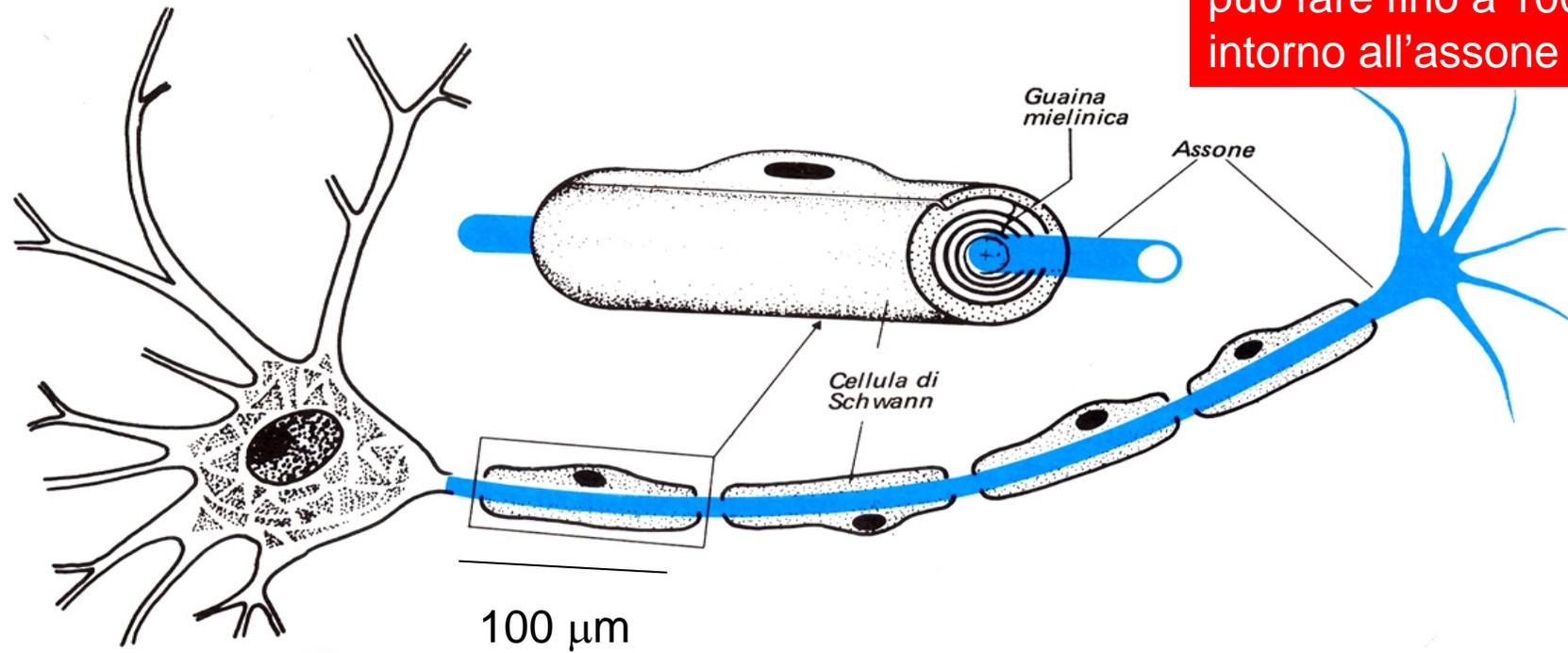


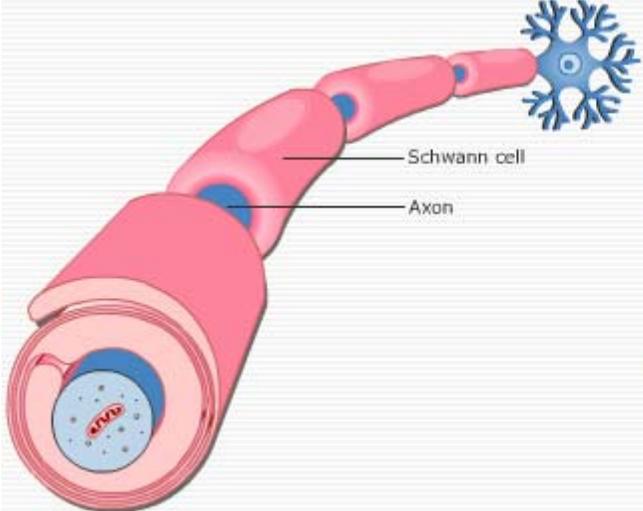
Assone + guaina mielinica+ (eventuale endonervio) = fibra nervosa





Un cellula di Schwann può fare fino a 100 giri intorno all'assone





The diagram illustrates the process of myelination. A blue neuron cell body is shown at the top right, with its axon extending to the left. The axon is a thin, pinkish-red tube. A Schwann cell, depicted as a larger, pinkish-red, multi-layered structure, is shown wrapping around the axon. Labels with lines point to the 'Schwann cell' and the 'Axon'. The Schwann cell is shown in various stages of wrapping, from a flat sheet to a fully formed, multi-layered sheath. The axon is shown in cross-section, revealing internal structures like mitochondria and a nucleus.

TUTORIAL:

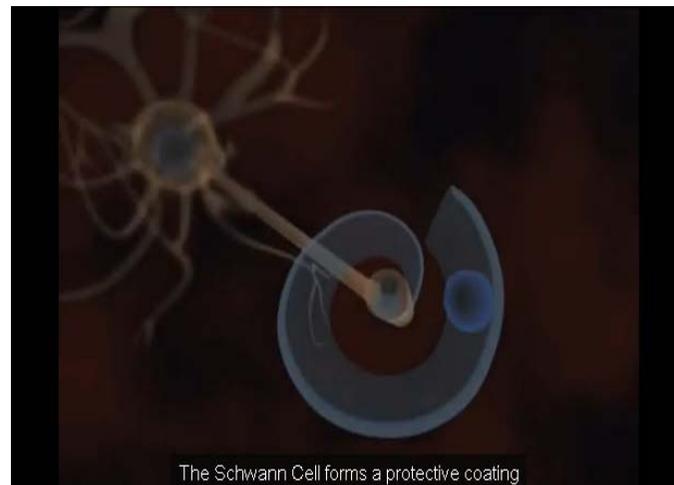
All axons in the peripheral nervous system are surrounded by Schwann cells, and the cover produced by these cells is often referred to as the *sheath of Schwann*.

Schwann cells that surround large diameter **axons** (= A and B fibers; 2 μm or larger) undergo a wrapping process called *myelination*.

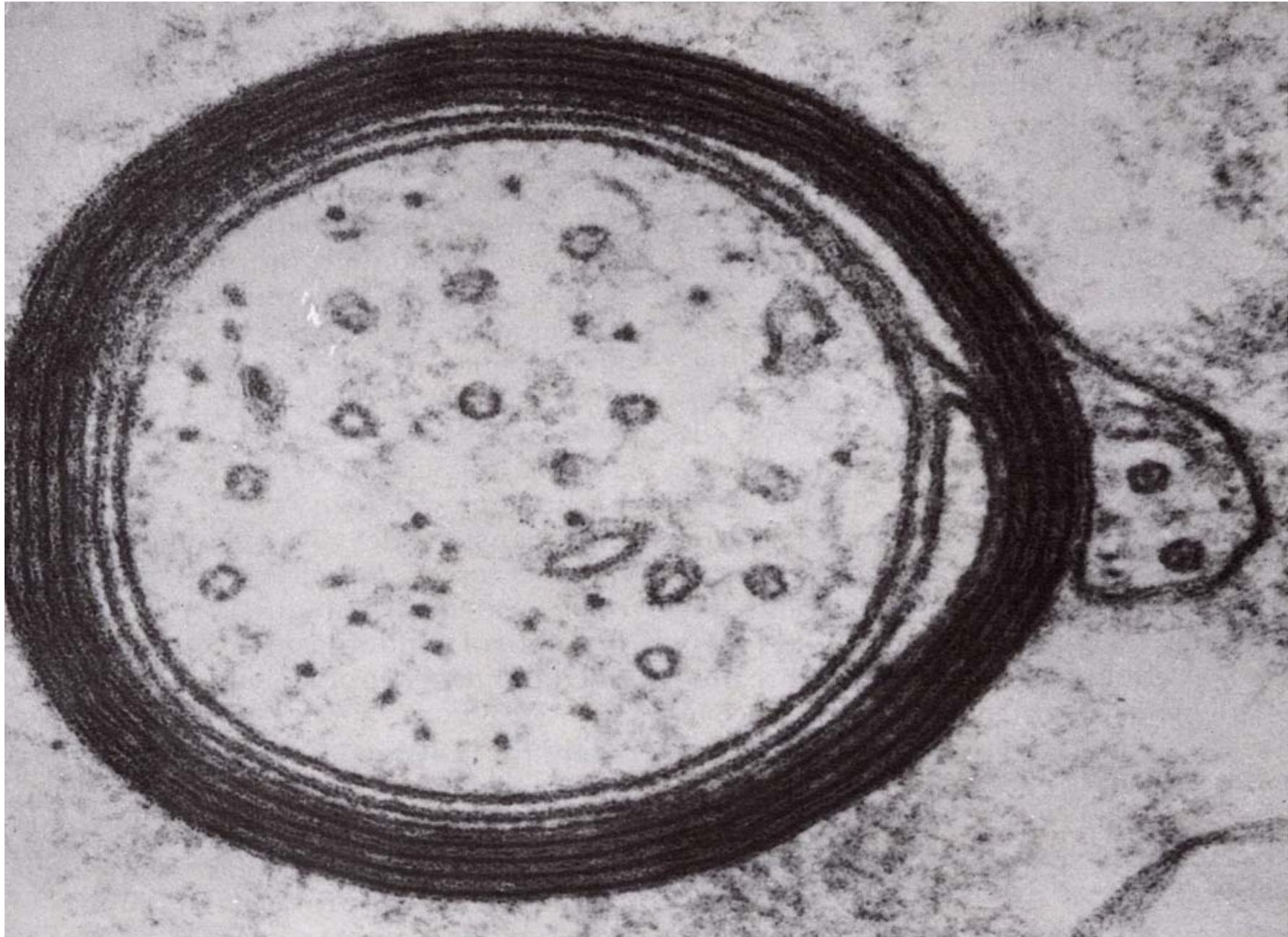
The process begins when one part of the Schwann cell begins to move along the surface of the axon. As it moves, this leading edge **slides** underneath the outer portion of the Schwann cell, pushing it out of the way.

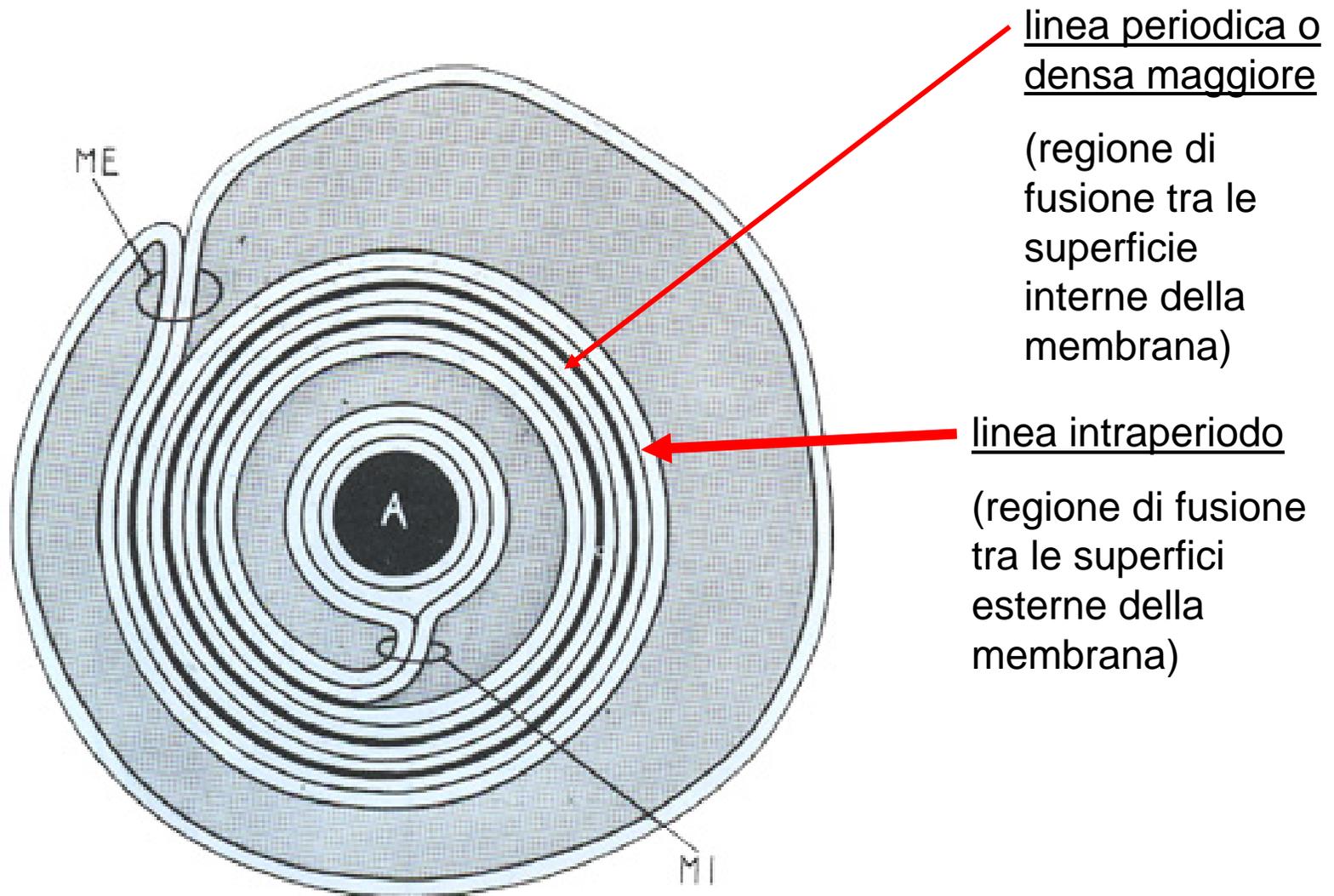
The leading edge **continues to wrap** itself around the outside of the axon.

1 NEXT PAGE >>



Formazione della guaina mielinica



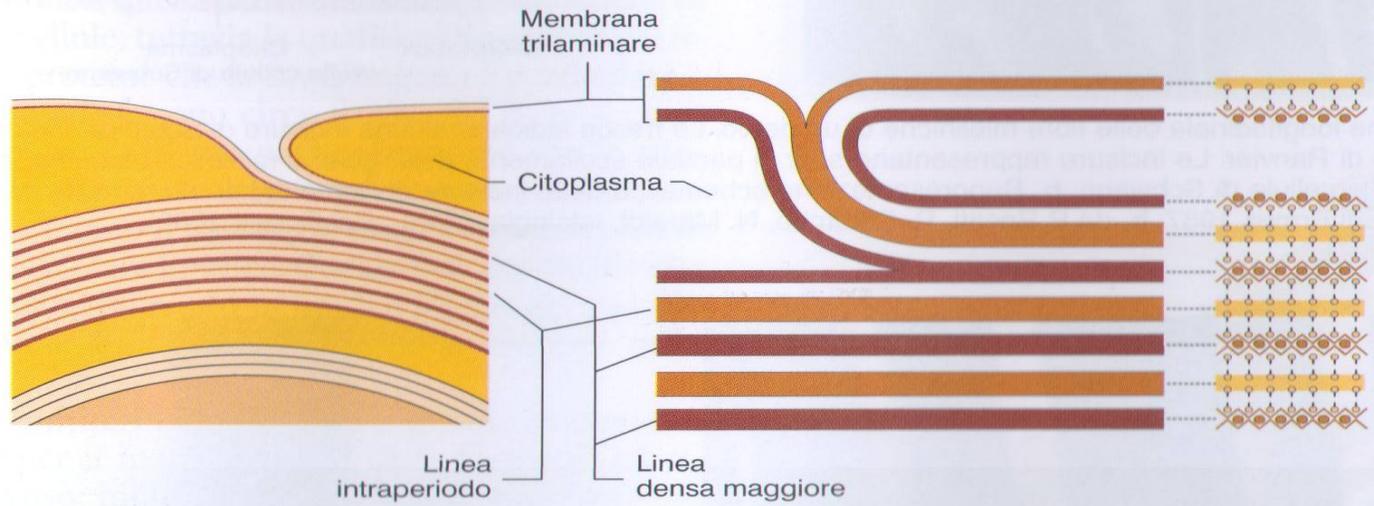
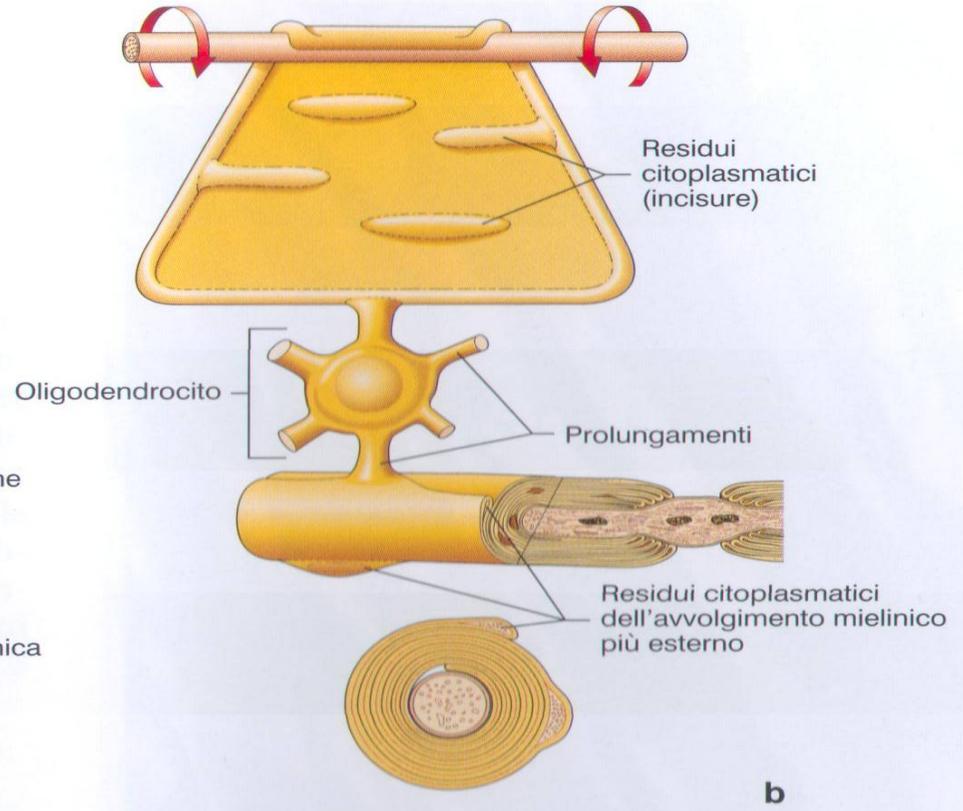
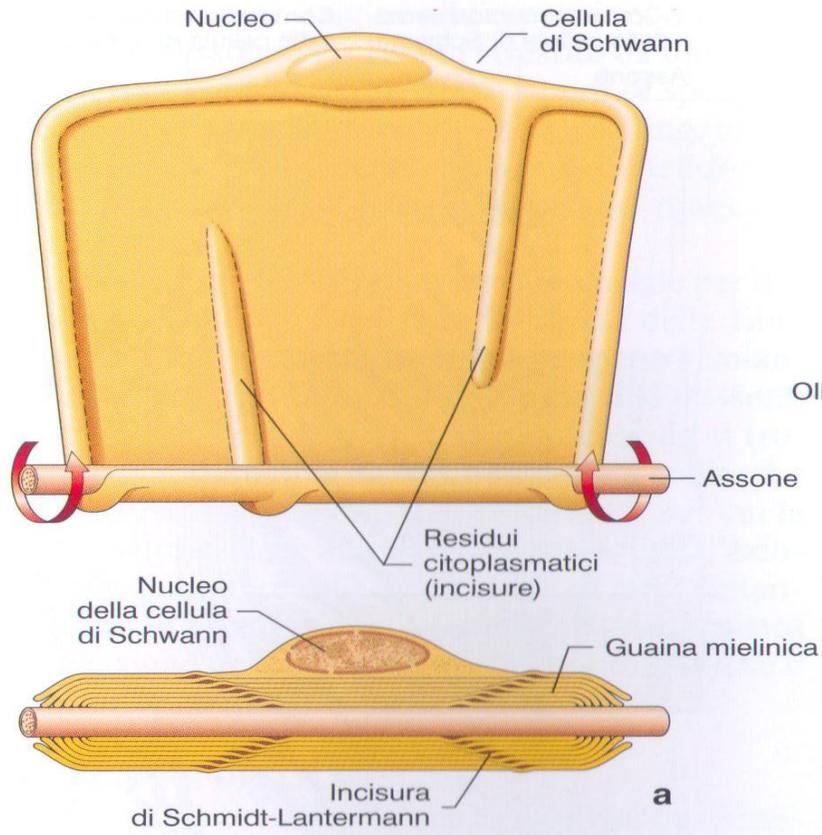


linea periodica o densa maggiore

(regione di fusione tra le superficie interne della membrana)

linea intraperiodo

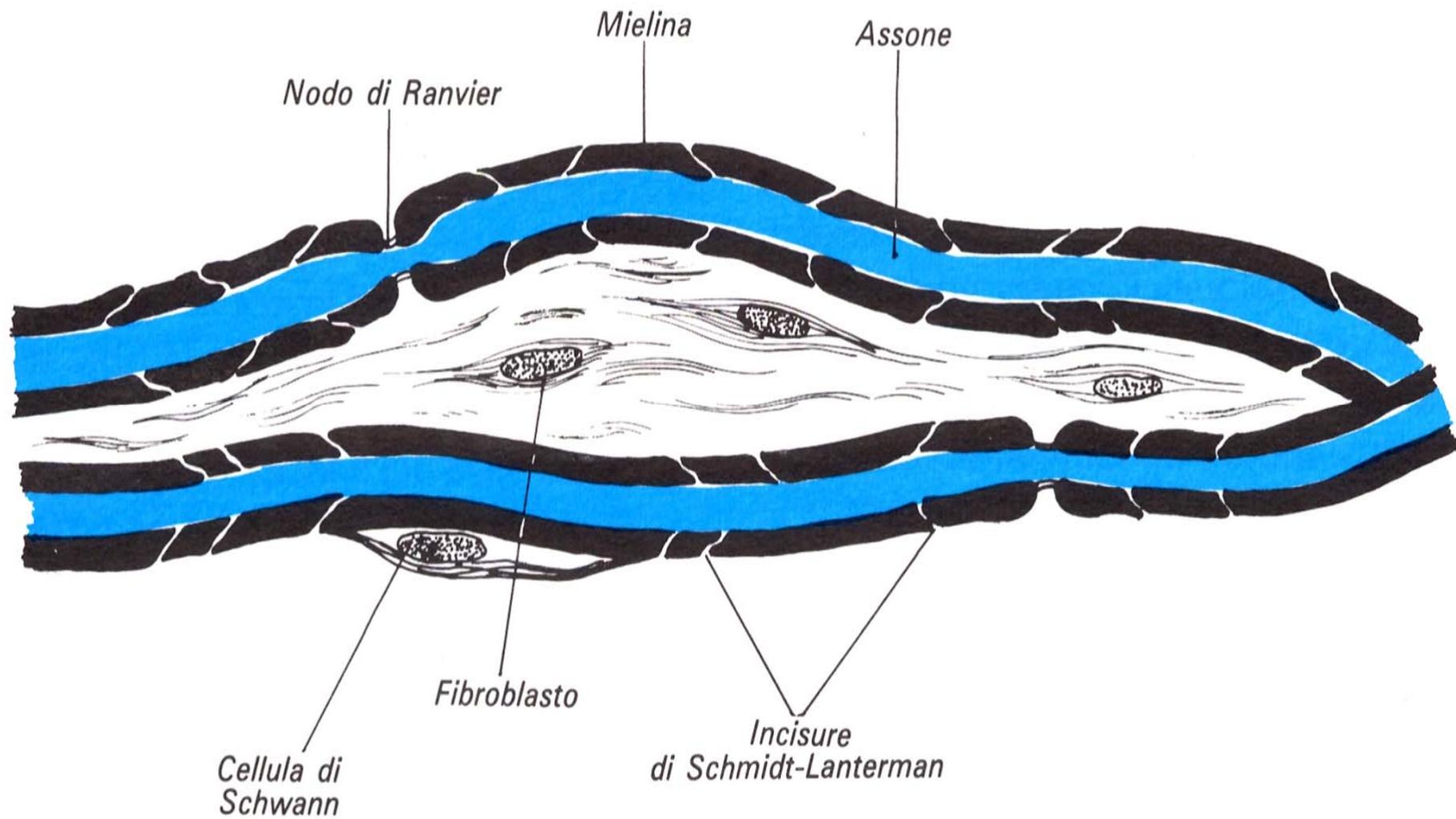
(regione di fusione tra le superficie esterne della membrana)

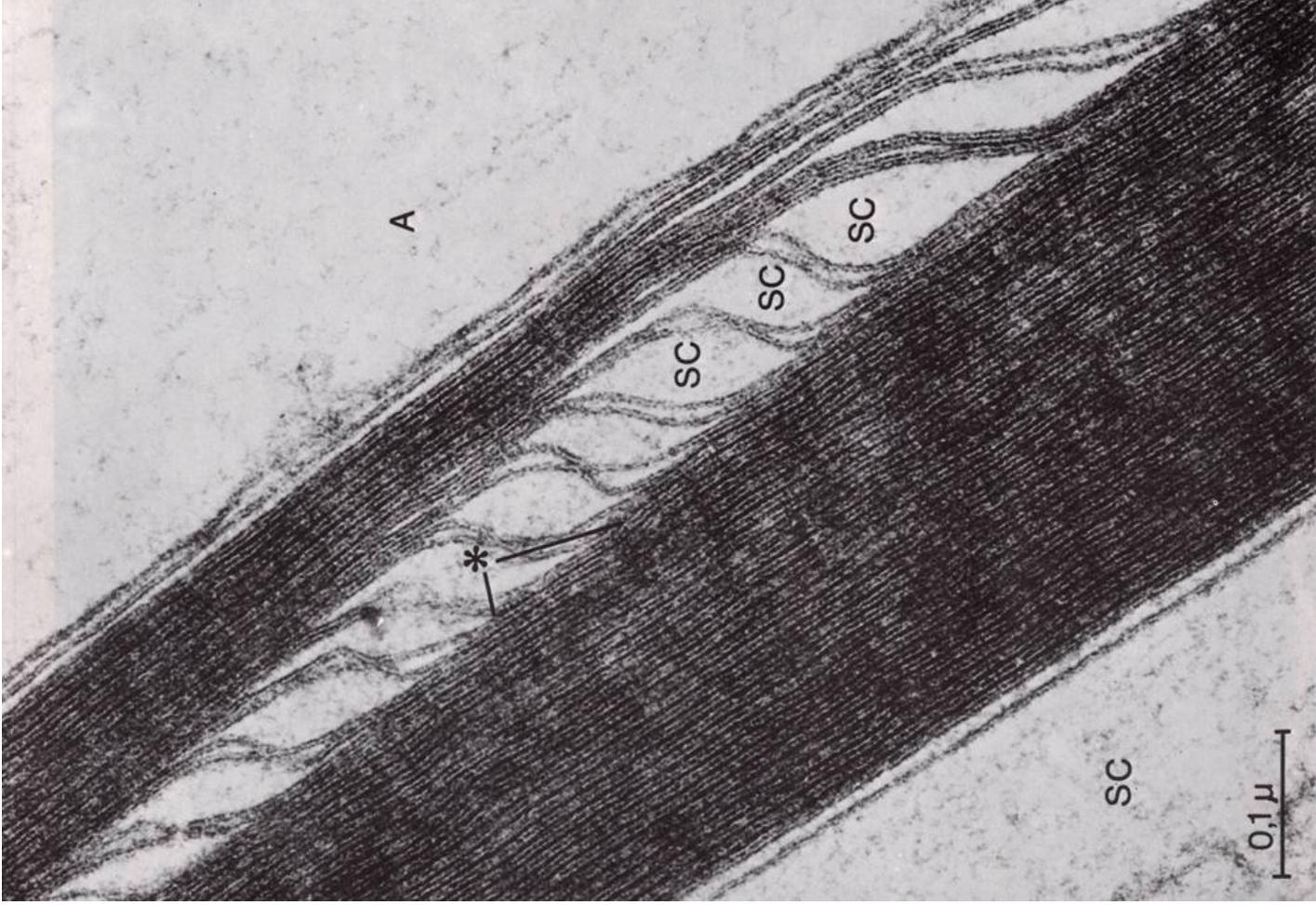


a

b

c





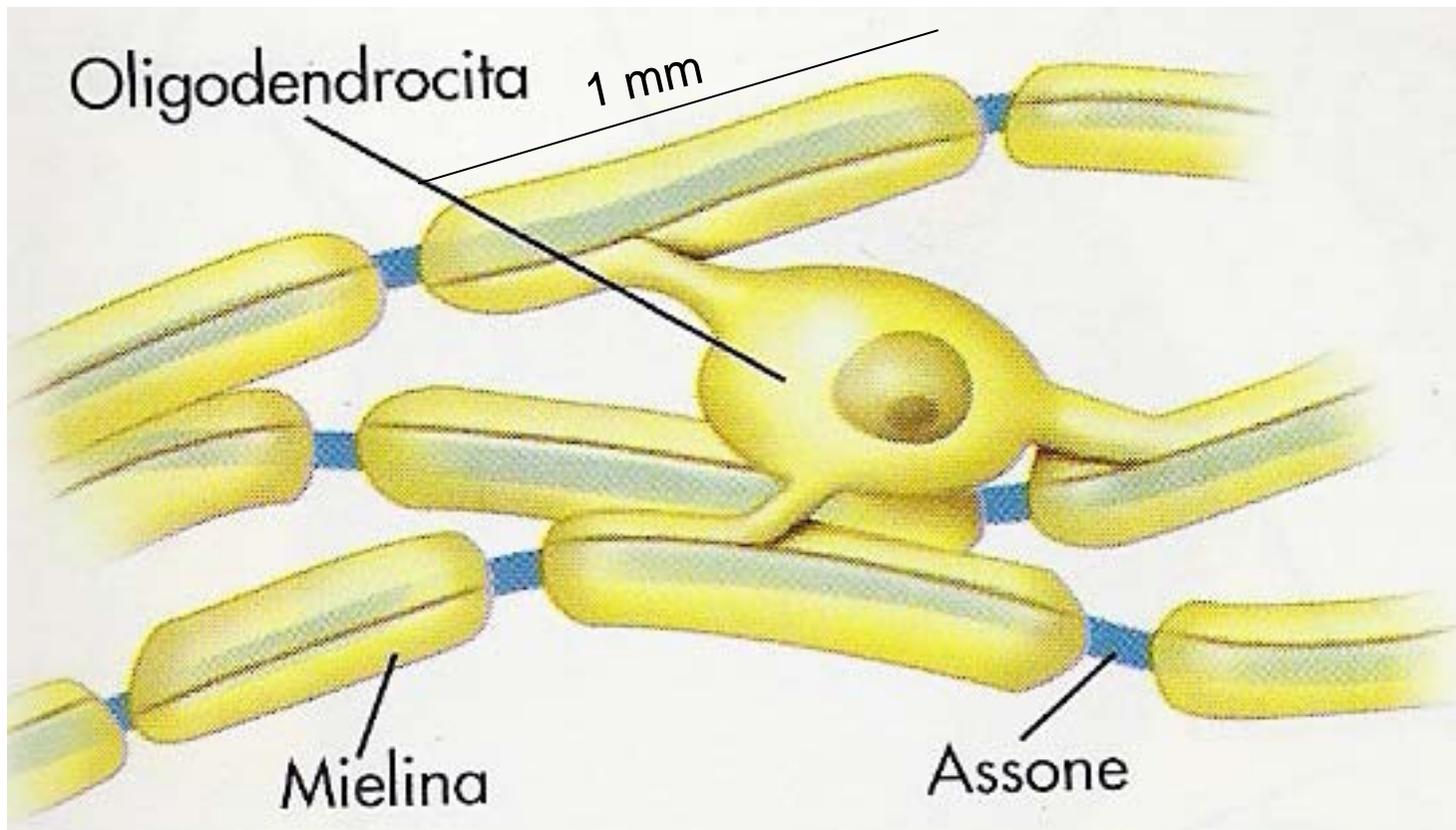
Composizione della mielina

Componenti % del peso secco*

| | |
|----------------------------------|------|
| Proteine | 21.3 |
| Lipidi | 78.7 |
| Gangliosidi | 0.5 |
| Colesterolo | 40.9 |
| Cerebrosidi | 15.6 |
| Cerebroside solfato (solfatide) | 4.1 |
| Fosfatidilcolina (lecitina) | 10.9 |
| Fosfatidiletanolamina (cefalina) | 13.6 |
| Fosfatidilserina | 5.1 |
| Sfingomieline | 4.7 |
| Altri lipidi | 5.1 |

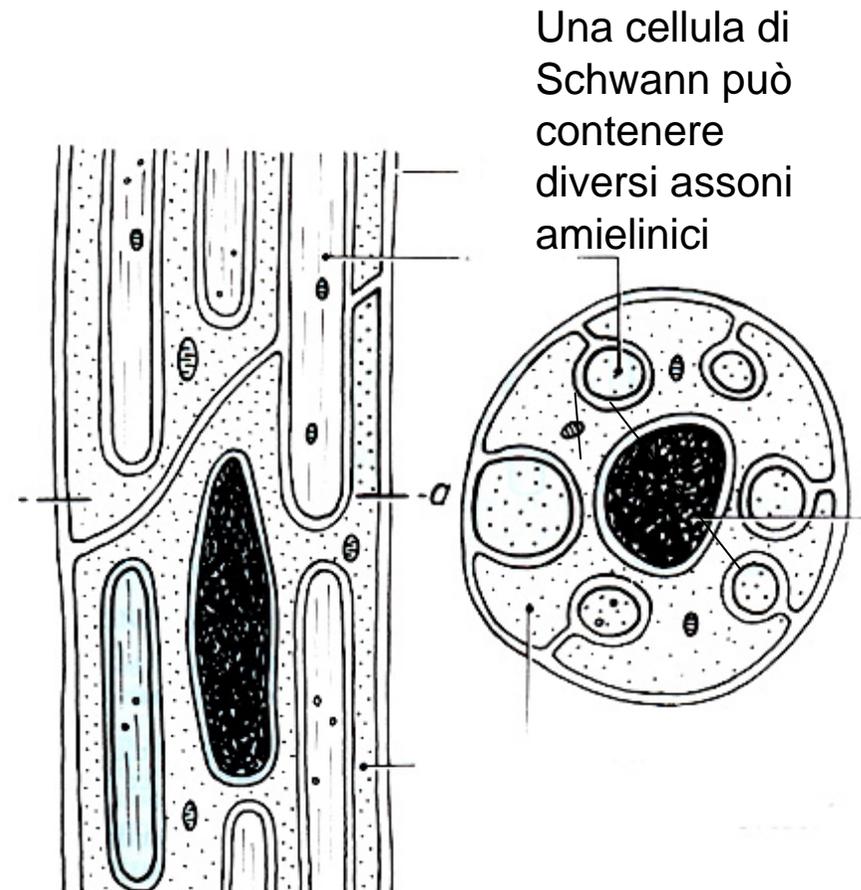
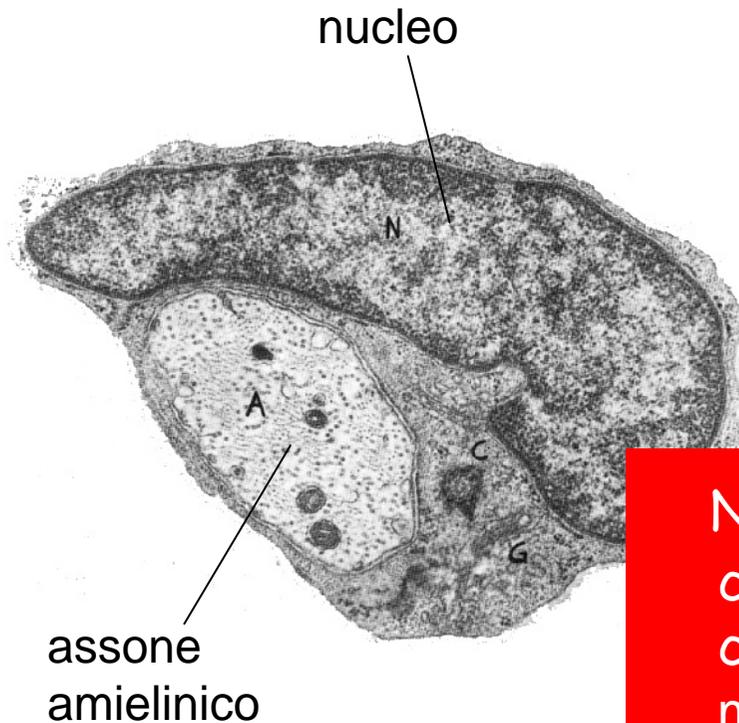
* La mielina, in vivo, ha un contenuto di acqua di circa il 40%.

Nel **SNC**: un singolo oligodendrocita forma un tratto della guaina mielinica di più assoni fino a 50



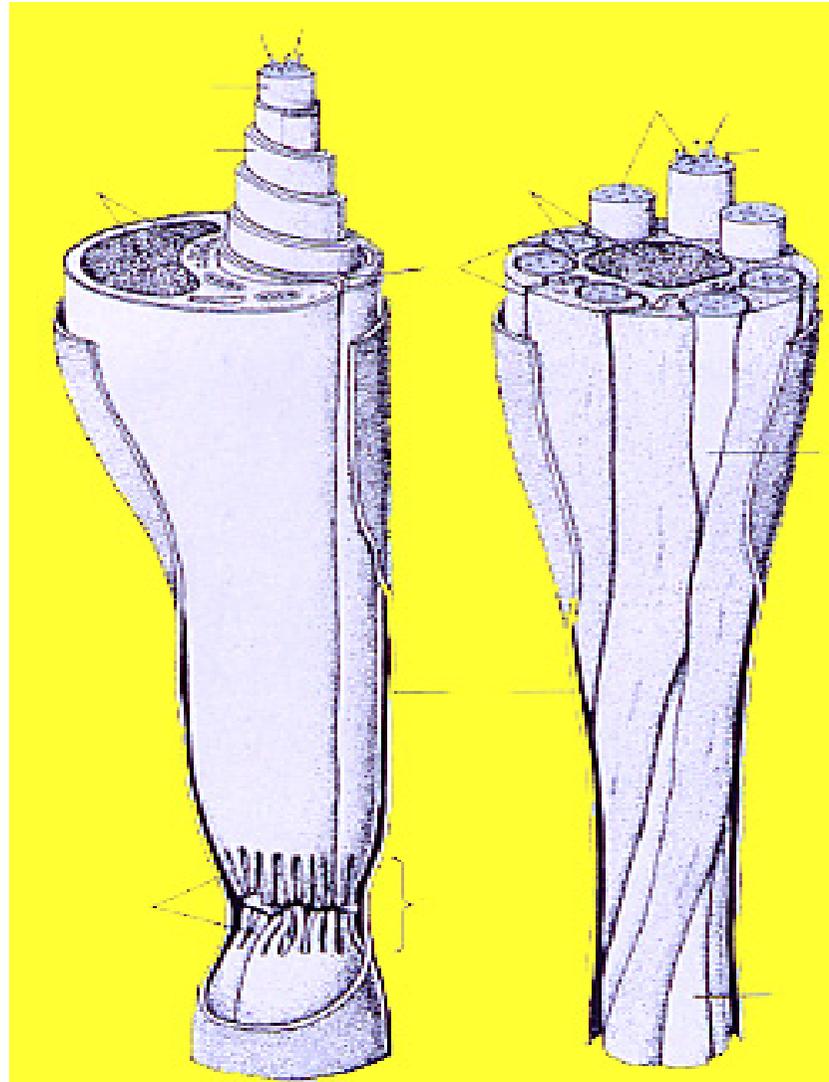
Fibra nervosa amielinica SNP (specie autonomo)

Gli assoni che non hanno una guaina mielinica; sono chiamati assoni amielinici e formano fibre nervose amieliniche; essi si trovano all'interno di invaginazioni della membrana delle cellule di glia

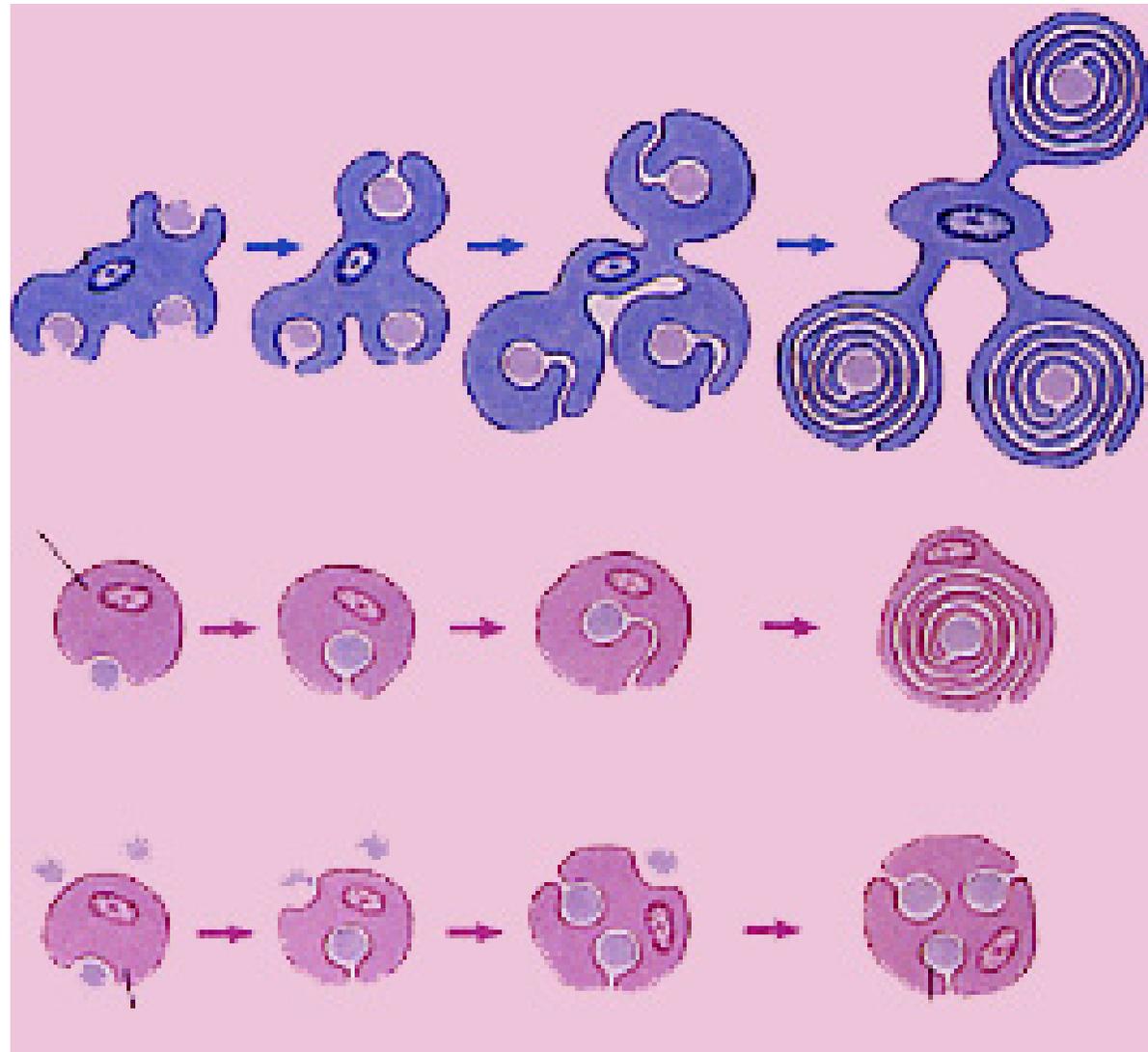


Nel **SNC** gli assoni amielinici sono in contatto con diversi prolungamenti di cellule gliali (oligodendrociti ed astrociti), ma non possiedono un rivestimento continuo.

La struttura tridimensionale di una fibra nervosa mielinica (a sinistra) e amielinica (a destra)



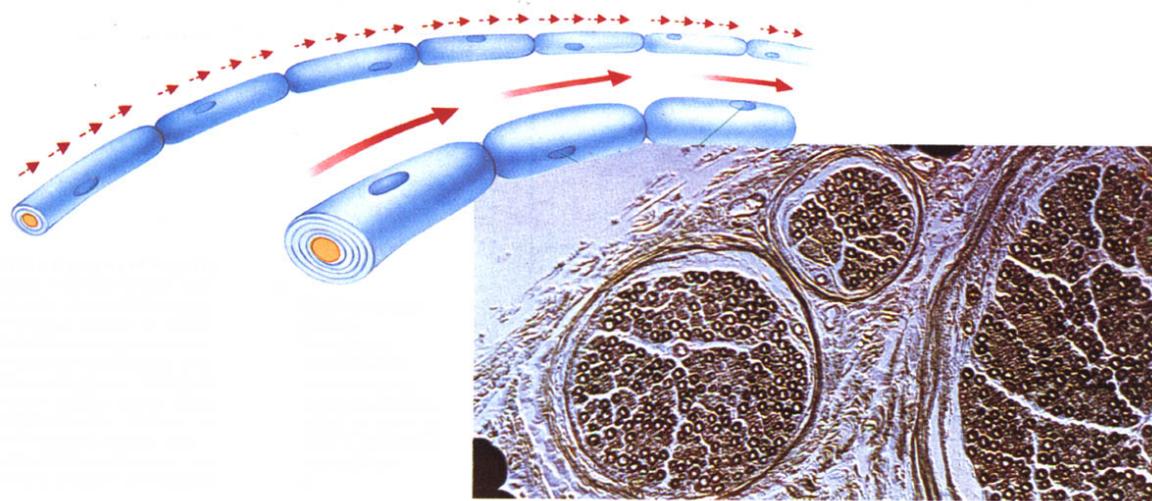
Le guaine mieliniche a amieliniche si formano prima della nascita e nei primi anni di vita



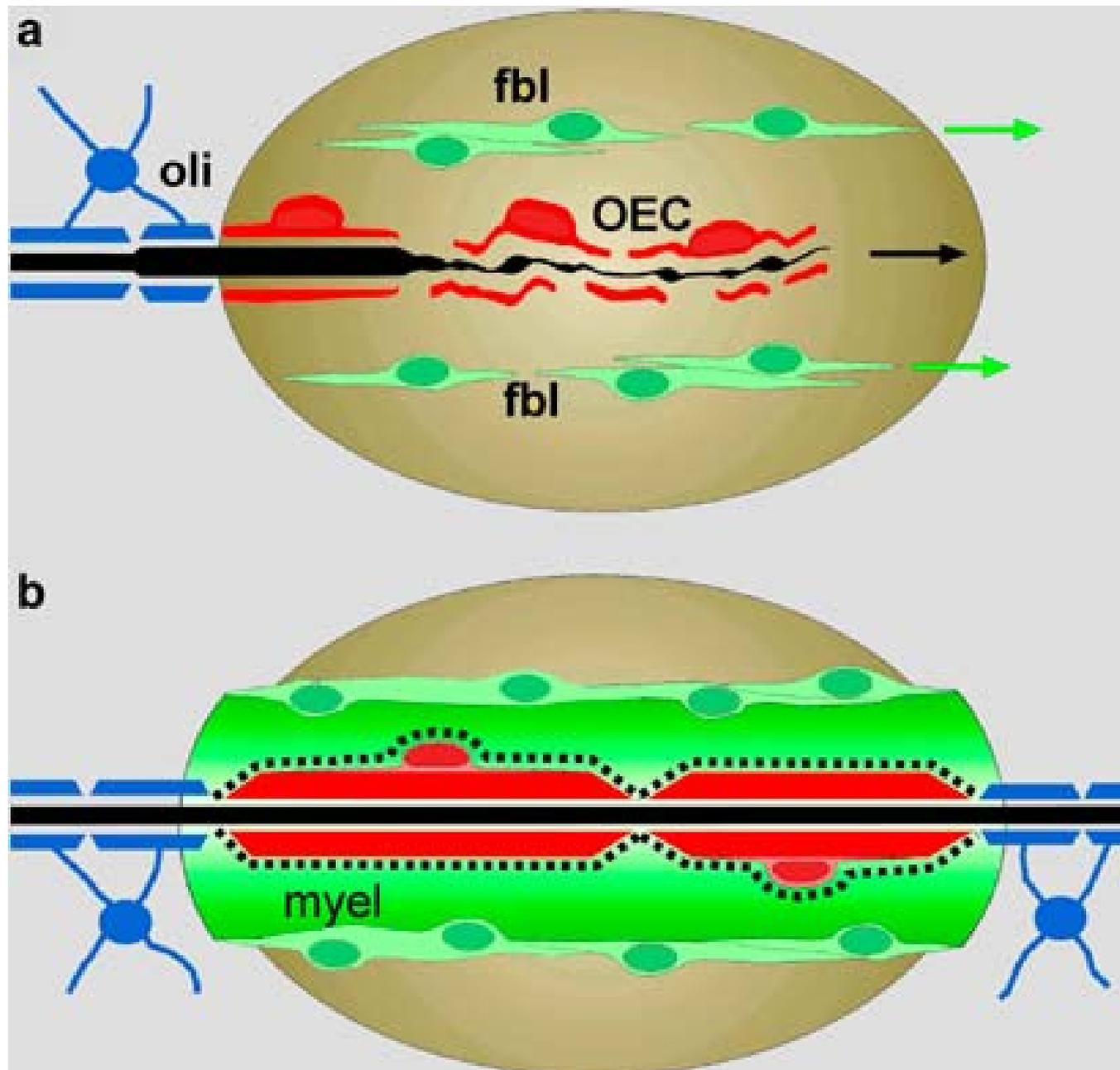
A che cosa serve la guaina mielinica?

§ La guaina mielinica serve da isolante e fa sì che l'impulso nervoso si propaghi lungo l'assone in modo saltatorio ovvero più velocemente a livello dei nodi di Ranvier; un impulso nervoso in una fibra mielinizzata si può propagare alla velocità di 100m/sec

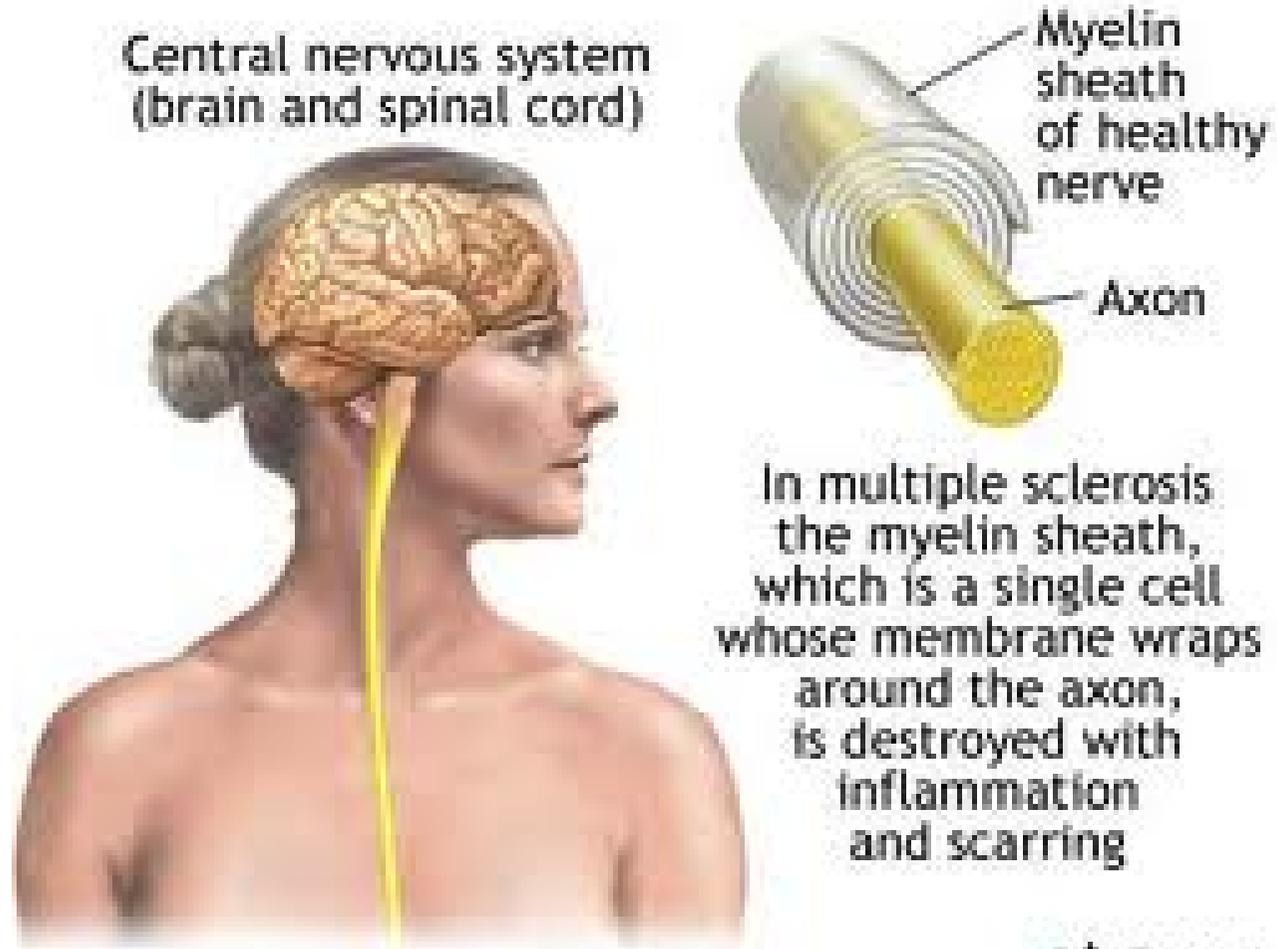
§ La guaina mielinica (le cellule di Schwann) permette la rigenerazione della fibra nervosa in caso di danneggiamento

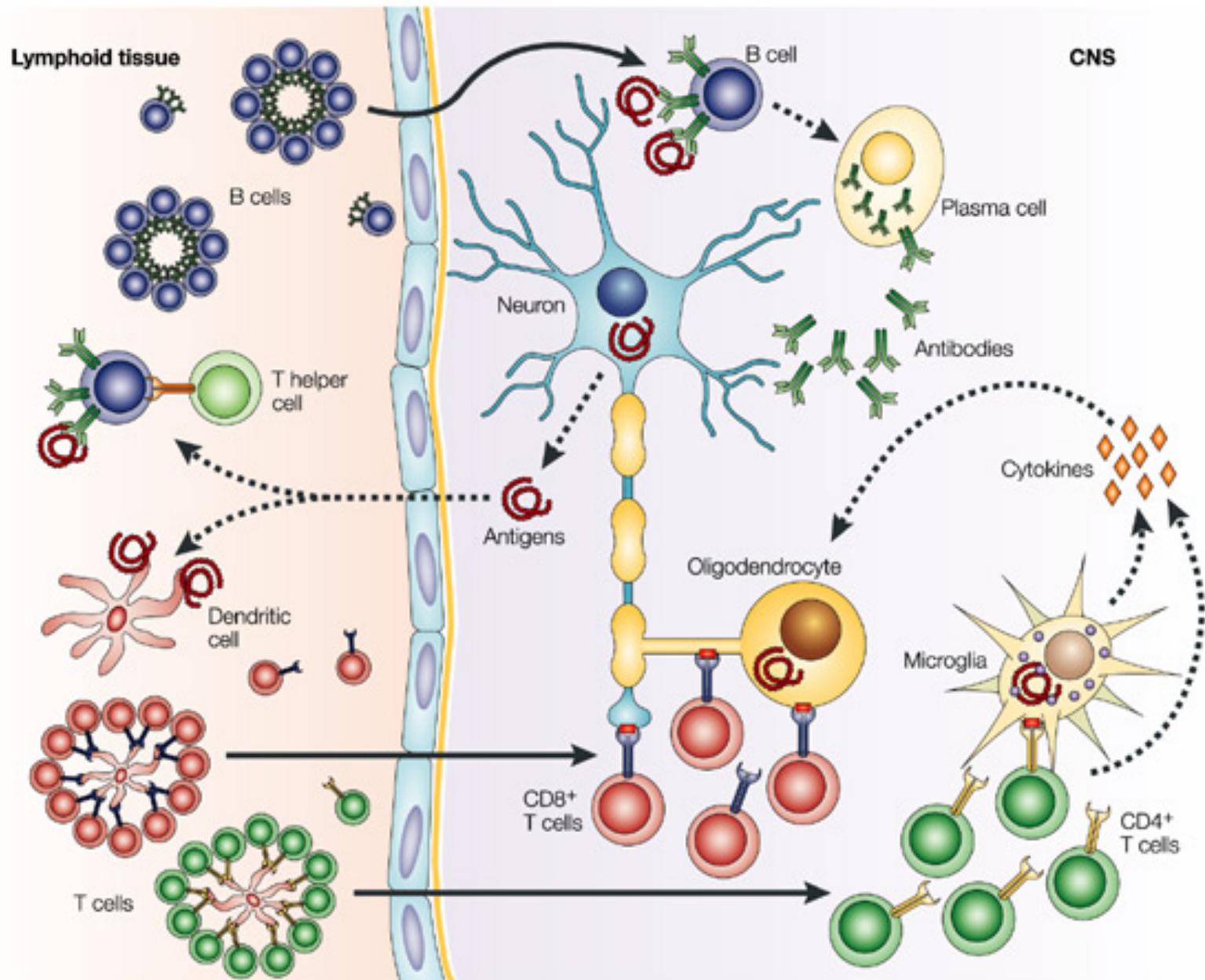


Le fibre motorie e sensitive sono di regola mielinizzate, mentre le fibre del sistema vegetativo sono amieliniche

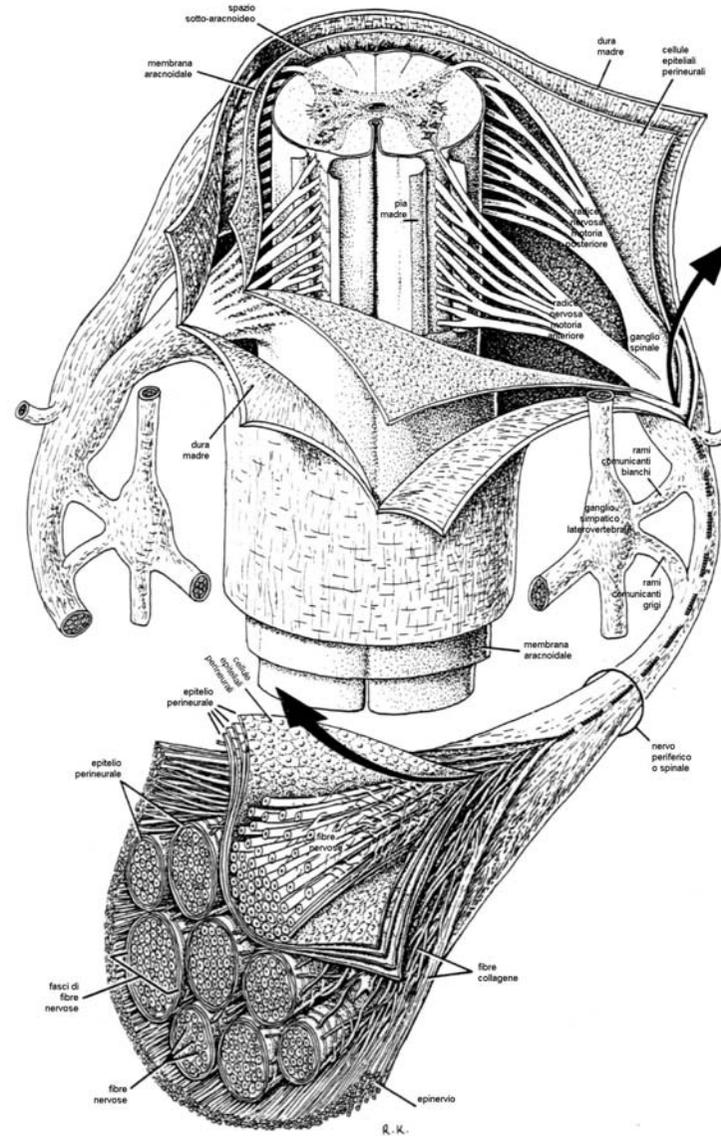


La **sclerosi multipla** è un'infiammazione del tessuto nervoso che esita in reazioni di autoimmunità che causano la degenerazione della mielina



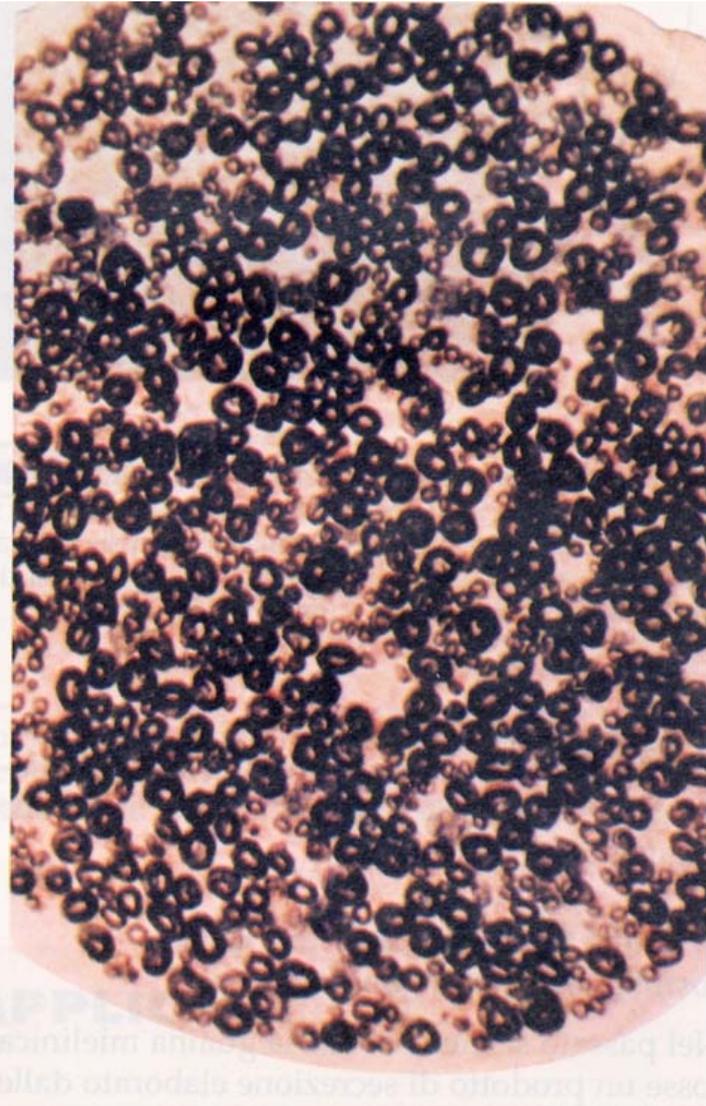


Che cos'è un nervo?

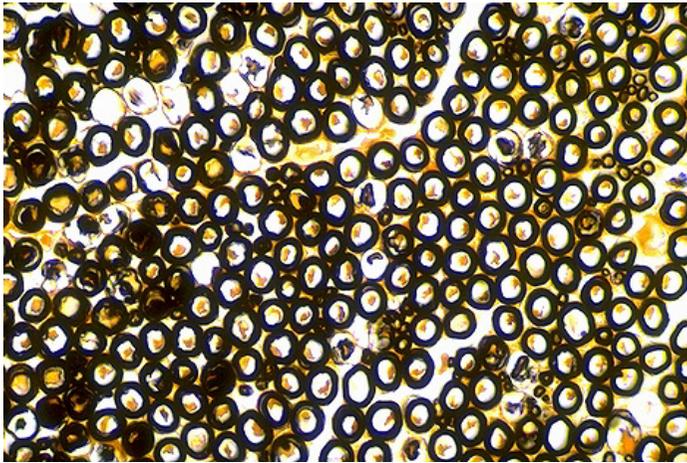


Che cos'è un nervo?



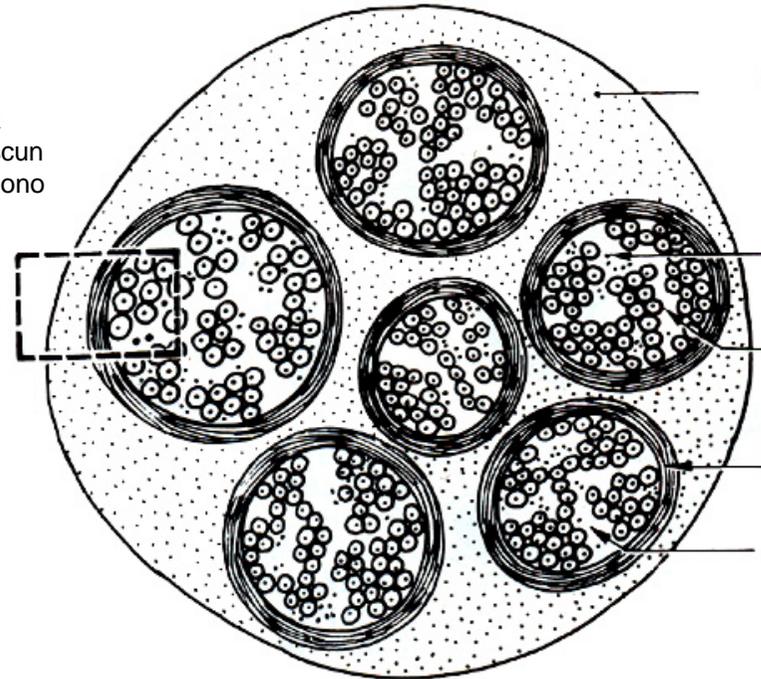


Sezioni di nervo al MO



sezione
trasversale

(i cerchietti neri sono la
guaina mielinica di ciascun
assone, i puntini gialli sono
gli assoni)



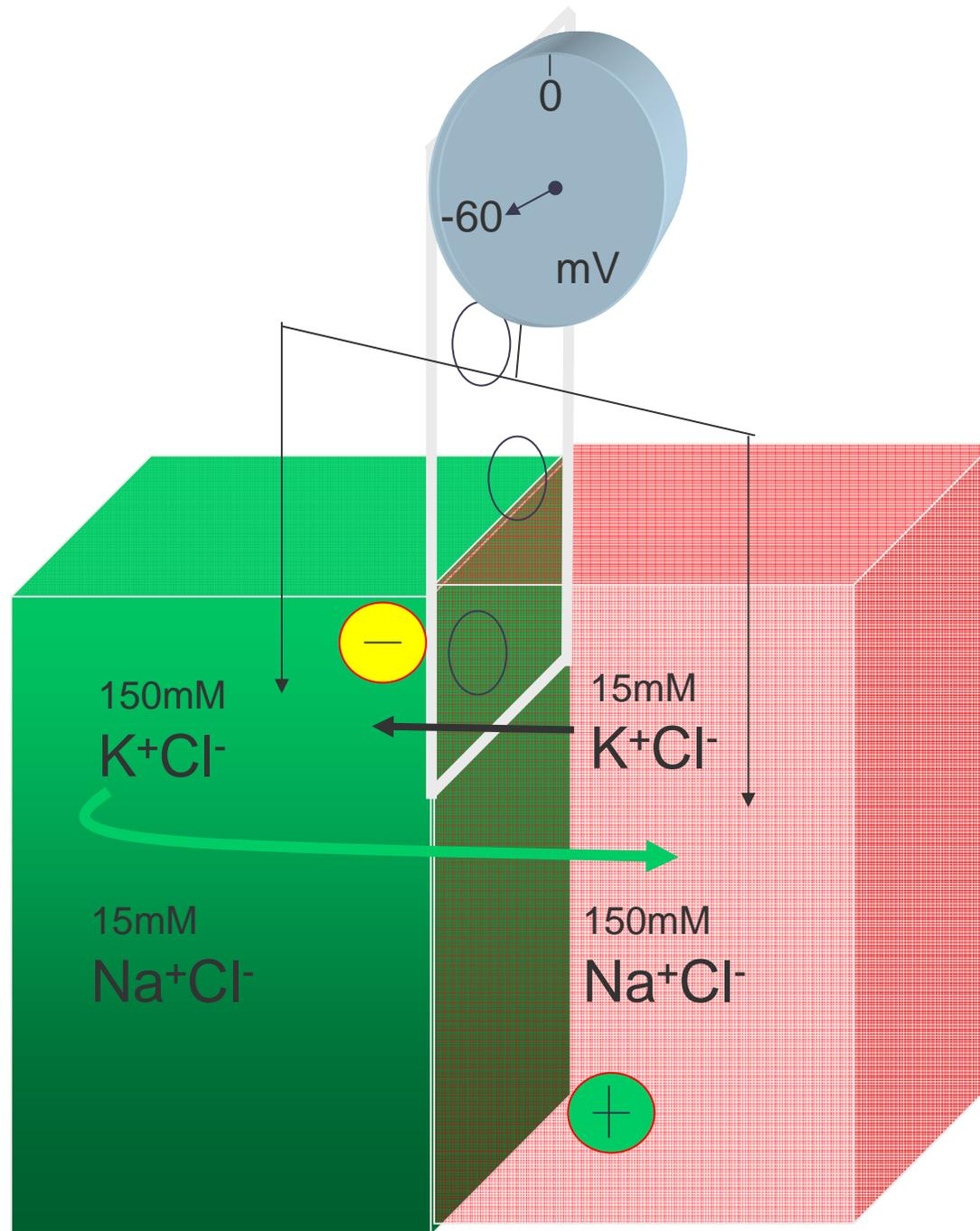
sezione
longitudinale

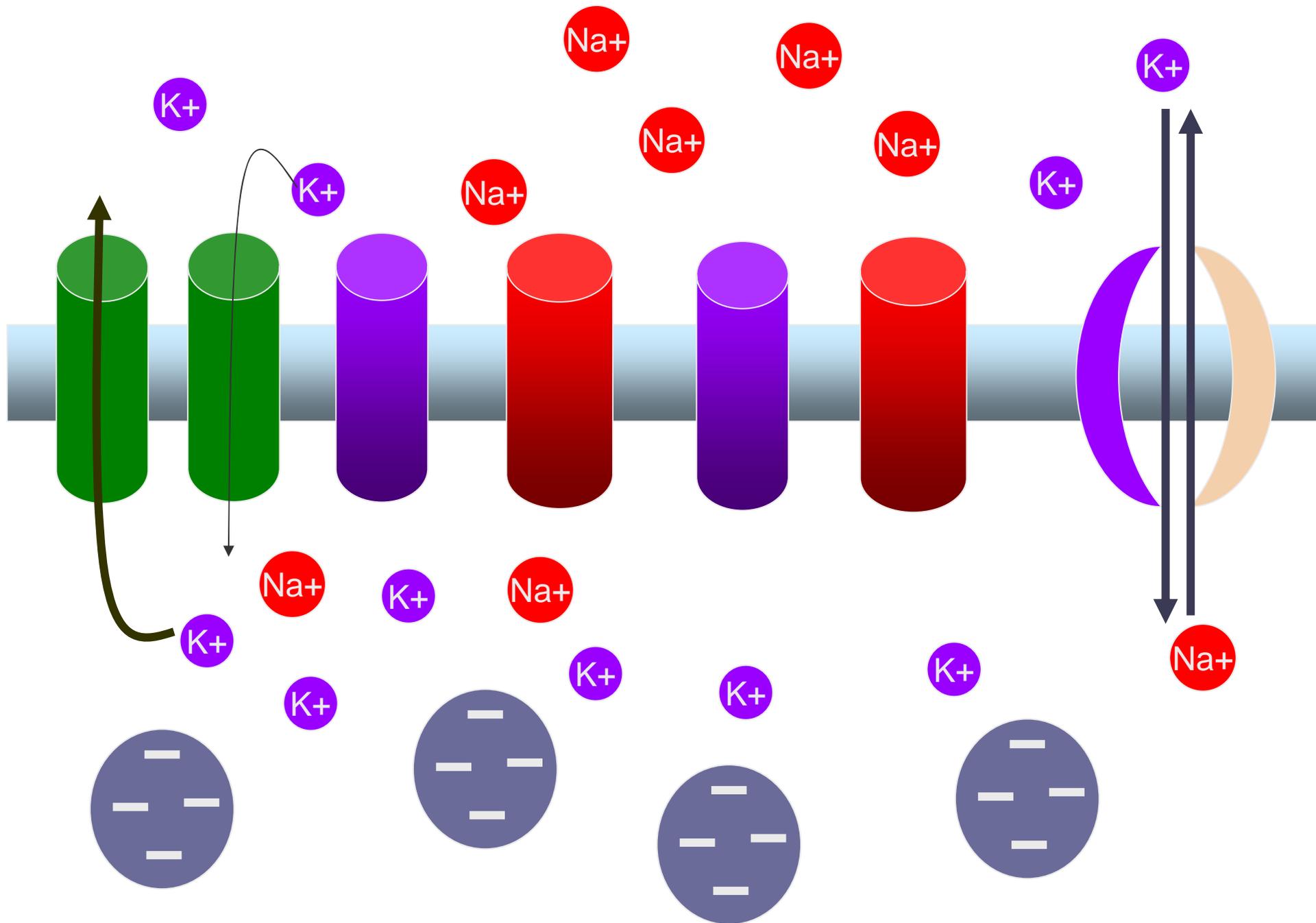
Come funziona un neurone

- § Come viene generato un impulso nervoso
- § Come si propaga
- § Come viene trasmesso

Il neurone: una piccola batteria in grado di produrre corrente elettrica

- § La generazione di un impulso nervoso dipende dall'esistenza di un potenziale (PE) o corrente elettrica sulla membrana cellulare
- § Il PE è dovuto alla diversa concentrazione di cariche + (ioni sodio e potassio) e - (ioni cloro e proteine) tra il versante esterno e interno della membrana cellulare; il versante interno è negativo rispetto all'esterno per la presenza di cationi proteici
- § Il potenziale elettrico di riposo è dovuto principalmente al flusso di ioni K in entrata e in uscita (corrente elettrica) che raggiunge l'equilibrio; si può misurare ed è = -70 e -80 mV

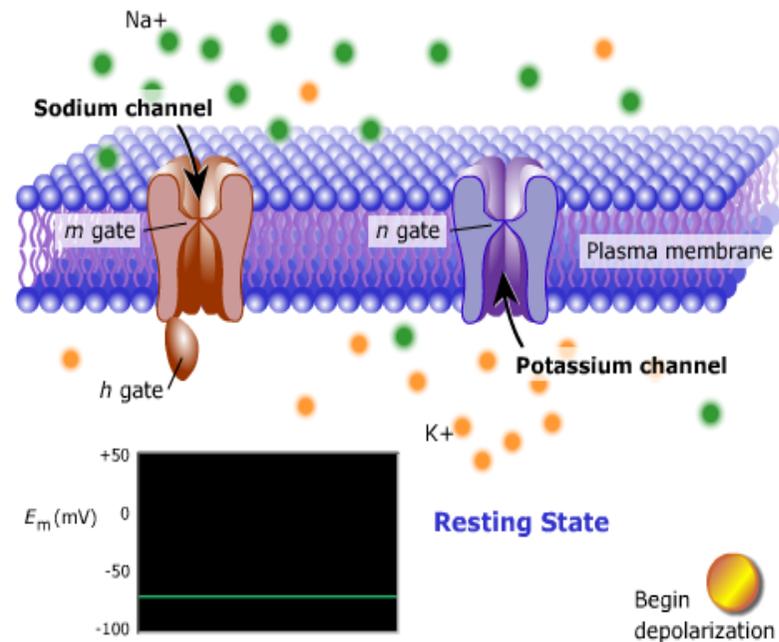




Un impulso elettrico viene generato quando la polarità s'inverte in un punto della membrana (depolarizzazione della mp)

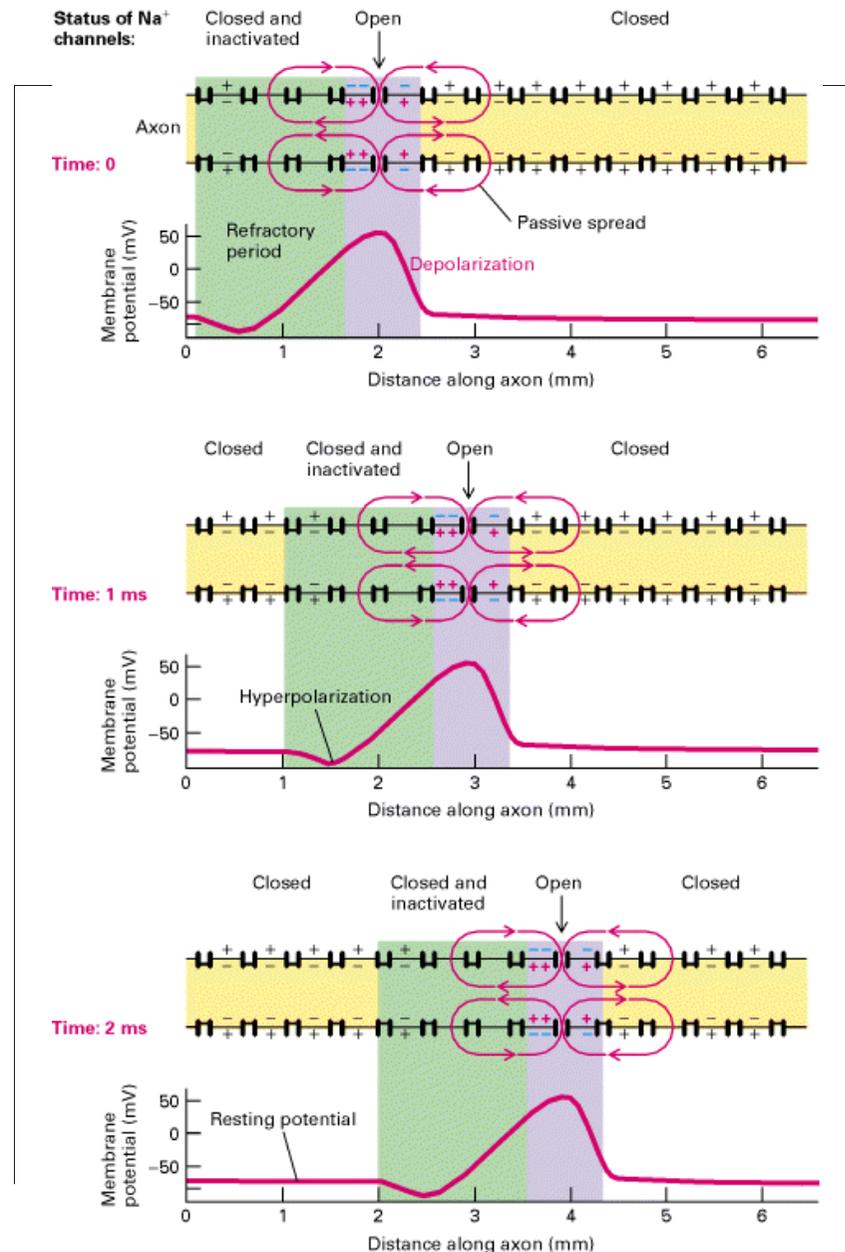
- § Uno stimolo di varia natura può provocare l'inversione di polarità in un punto della membrana; l'interno diventa + e l'esterno -
- § A livello molecolare tale inversione è iniziata dall'apertura di canali di ioni Na^+ che entrano all'interno della cellula
- § Se e quando l'inversione di polarità raggiunge un valore definito (intorno a - 50 mV) viene generato un impulso elettrico di circa 35 mV (legge del tutto o niente; apertura di altri canali del Na^+), durata impulso 3-50 msec, frequenza 250-300 impulsi/sec

Channel Gating during an action potential

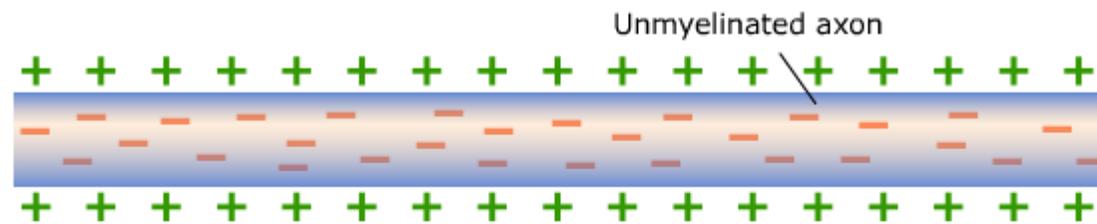


L'impulso si propaga al resto della membrana

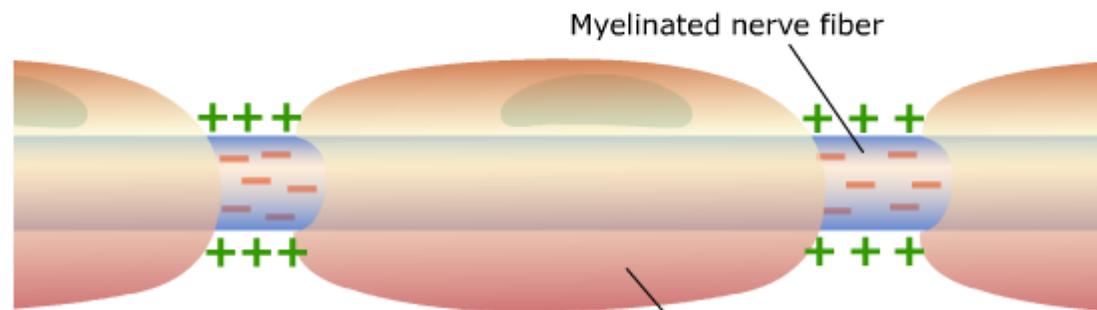
§ La propagazione è dovuta all'apertura in sequenza dei canali del Na^+ causata dal richiamo di cariche $+$ e $-$ nel punto in cui si è generata la prima inversione di polarità (teoria del circuito locale); solo quando l'impulso arriva al cono di emergenza viene propagato all'assone verso le terminazioni assoniche; l'impulso non può tornare indietro perché c'è una refrattarietà dei canali del sodio già aperti a riaprirsi



Propagation of the action potential.



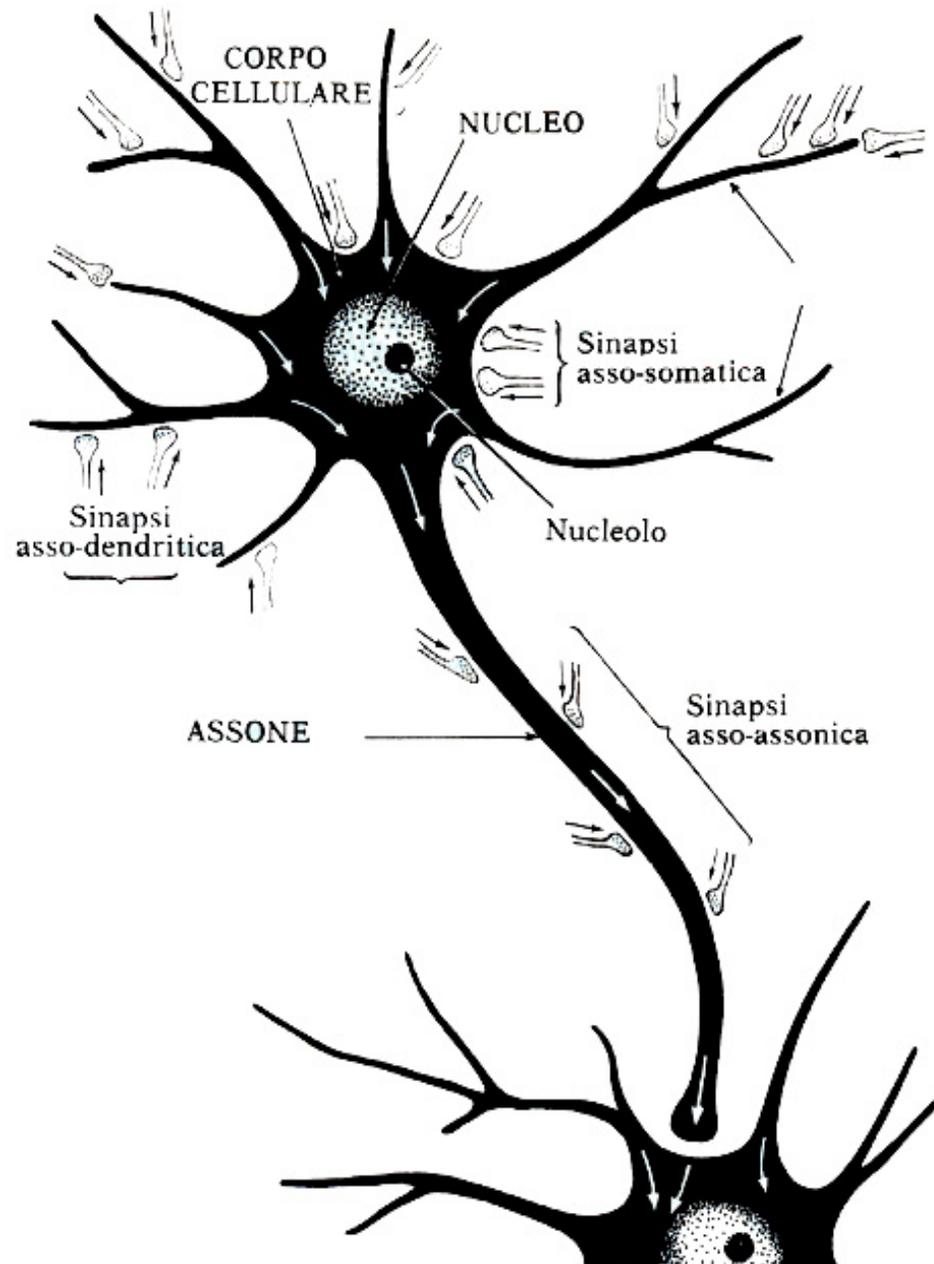
Begin continuous conduction



Begin saltatory conduction

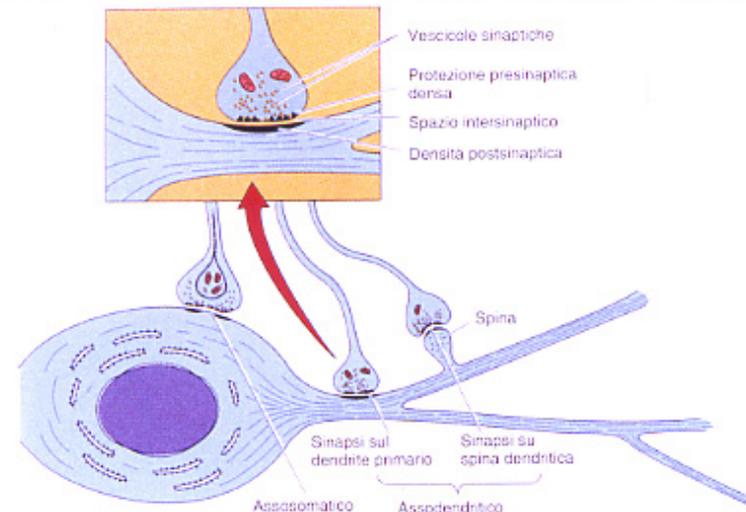
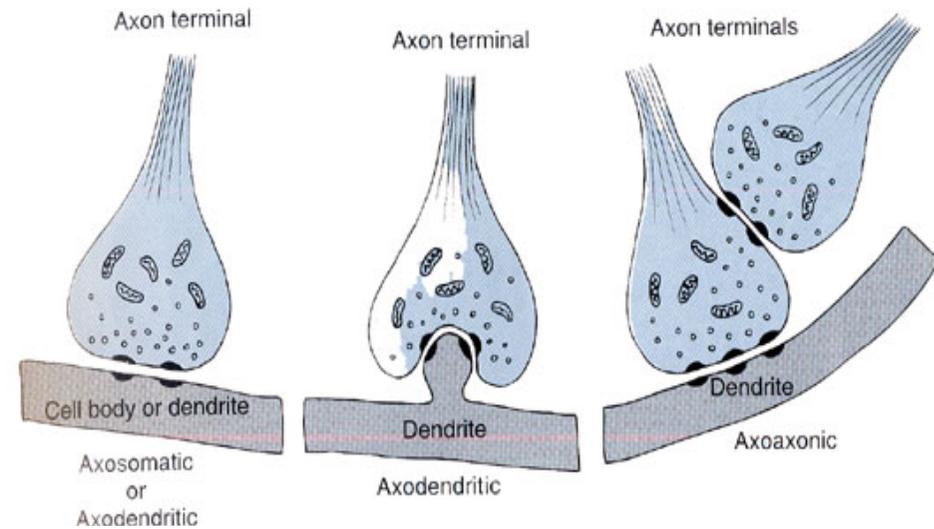
Le sinapsi

- § Quando l'impulso nervoso arriva all'estremità terminali dell'assone esso viene trasmesso alle cellule adiacenti mediante le **sinapsi**
- § Un neurone può fare sinapsi principalmente con altri neuroni, con cellule muscolari e con cellule delle ghiandole
- § La stragrande maggioranza delle sinapsi nel corpo umano sono sinapsi chimiche

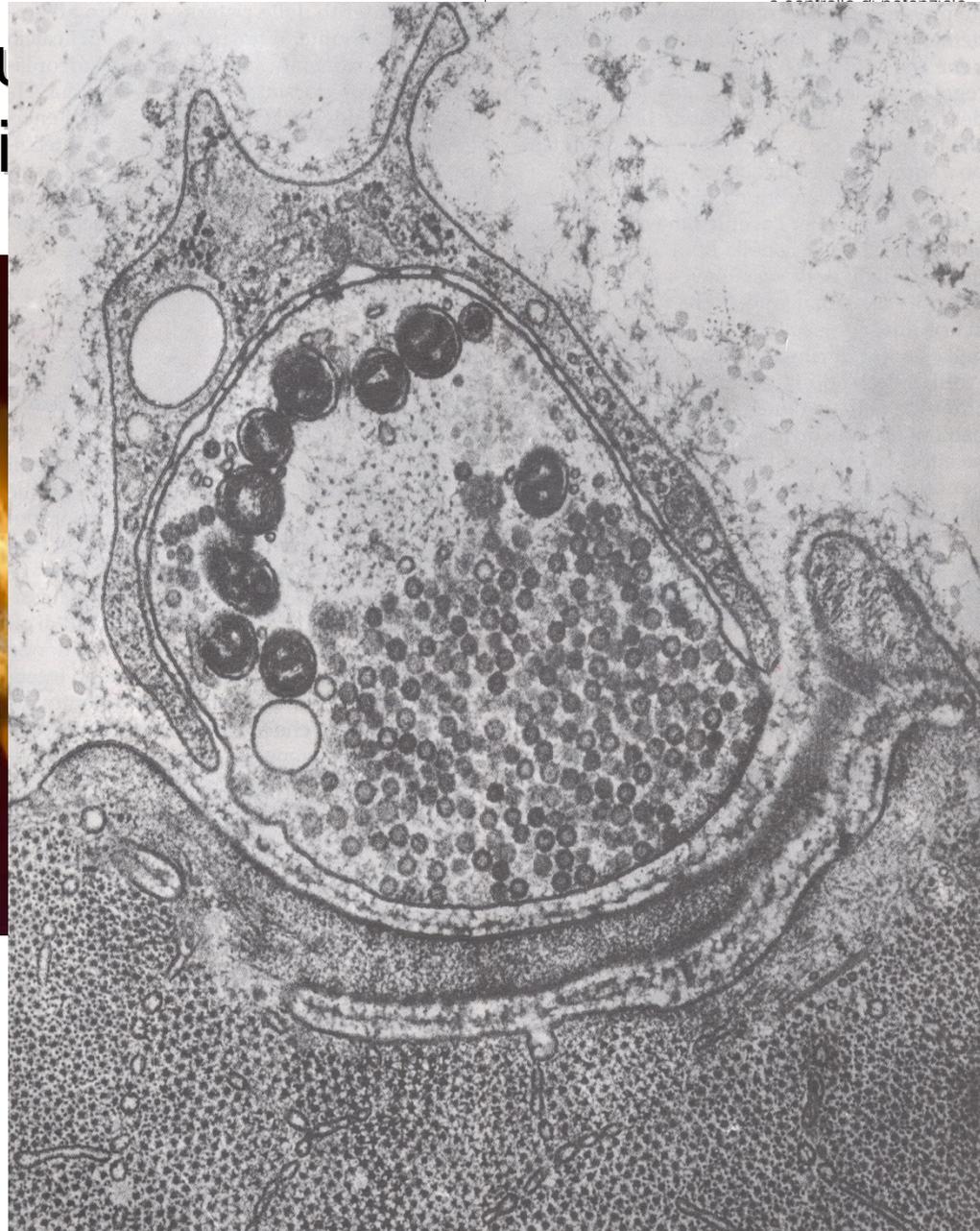


Vari tipi di sinapsi chimiche tra neuroni

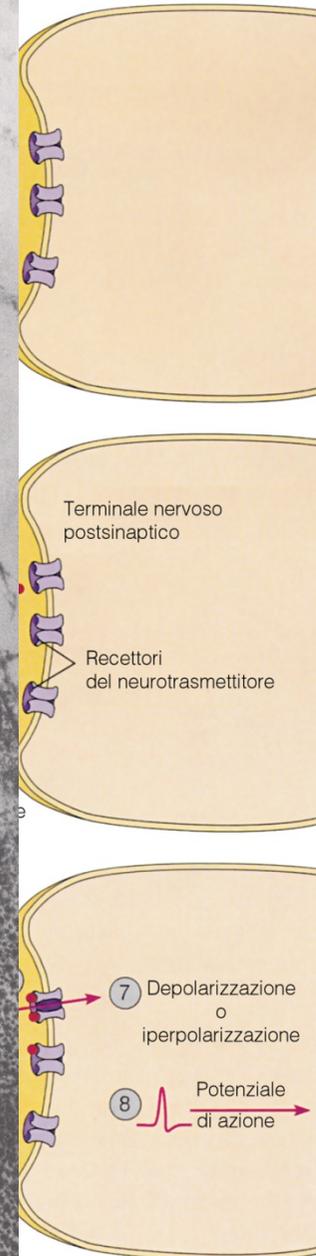
- § In base alle funzioni le sinapsi si possono dividere in eccitatorie e inibitorie
- § Nel SNC le sinapsi che si formano tra neuroni si possono dividere in base alla localizzazione in: asso-somatica, asso-dendritica, asso-assonica
- § Nel SNP le sinapsi possono formarsi tra un neurone e una cellula muscolare o una cellula di una ghiandola
- § I principali neuromediatori delle sinapsi sono le catecolamine dopamina e noradrenalina tra neuroni, l'acetilcolina tra neuroni e muscolatura scheletrica, l'adrenalina, la noradrenalina e la serotonina tra neuroni e muscolatura liscia e cardiaca
- § Alcuni neuromediatori nel SNC sono aminoacidi (glutamato, aspartato, glicina, acido aminobutirrico (GABA))
- § I neuromediatori agiscono mediante recettori di membrana
- § Le principali droghe (inclusa la nicotina) agiscono su questi recettori



Come fu
una si



Canale del calcio
e controllo di potenziale



I neurotrasmettitori vengono sintetizzati nelle terminazione assonica o riciclati per endocitosi e caricati nelle vescicole sinaptiche; queste si formano dalla membrana presinaptica e sono rivestite da clatrina

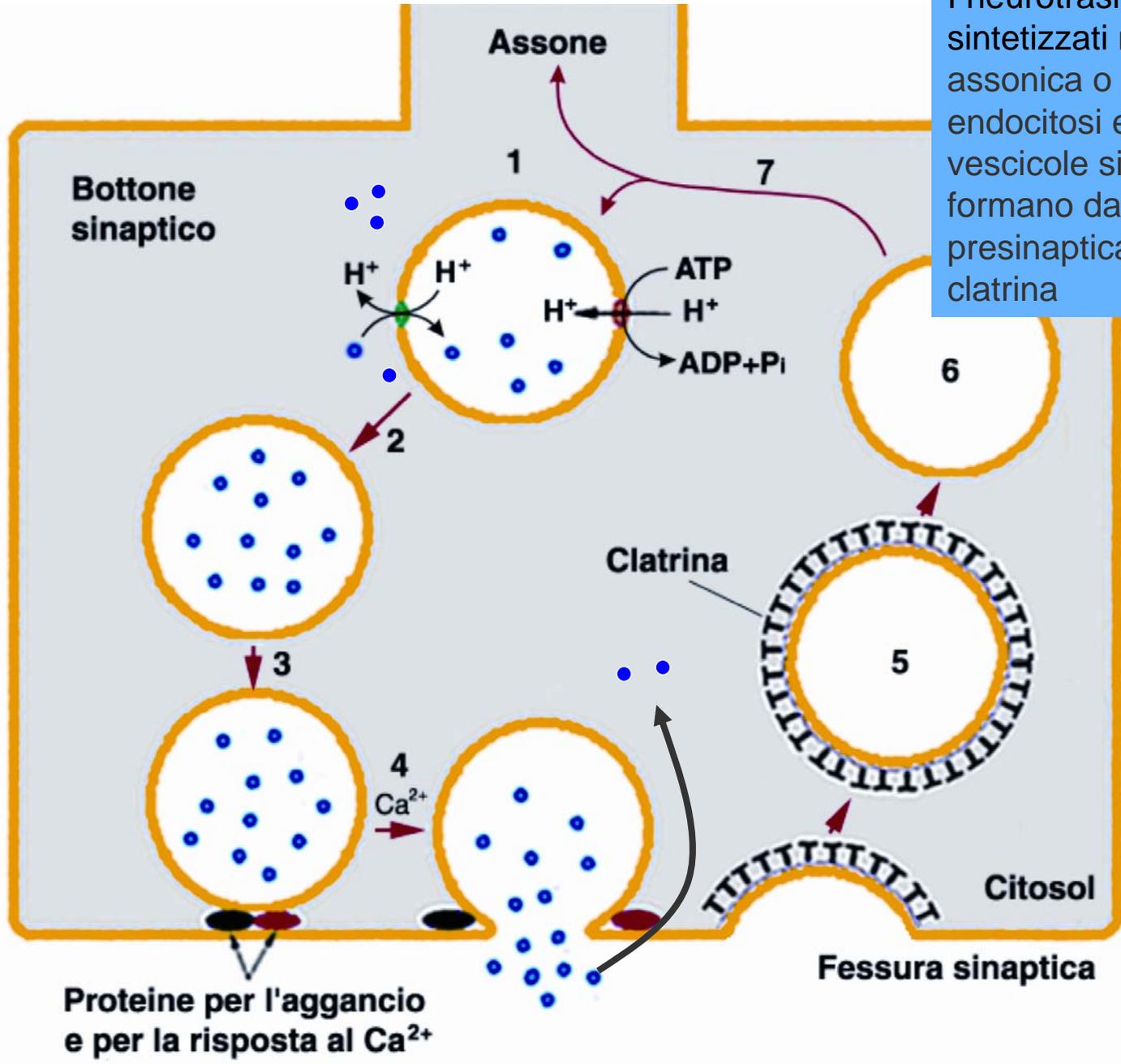


Tabella 10.3 Sostanze chimiche a basso peso molecolare per cui è stata dimostrata o postulata la funzione di neurotrasmettitore

Tipo

Neurotrasmettitori

Oltre ai neurotrasmettitori, a livello delle sinapsi possono essere rilasciati neuropeptidi (endorfine, encefaline, endocannabinoidi, vasopressina, ossitocina etc.); oltre alla trasmissione dell'impulso, i NP possono modulare l'attività cellulare in modo paracrino con meccanismi simili agli ormoni

Acetilcolina

Noradrenalina

Adrenalina

Dopamina

Serotonina

Istamina

Acido γ -aminobutirrico (GABA)

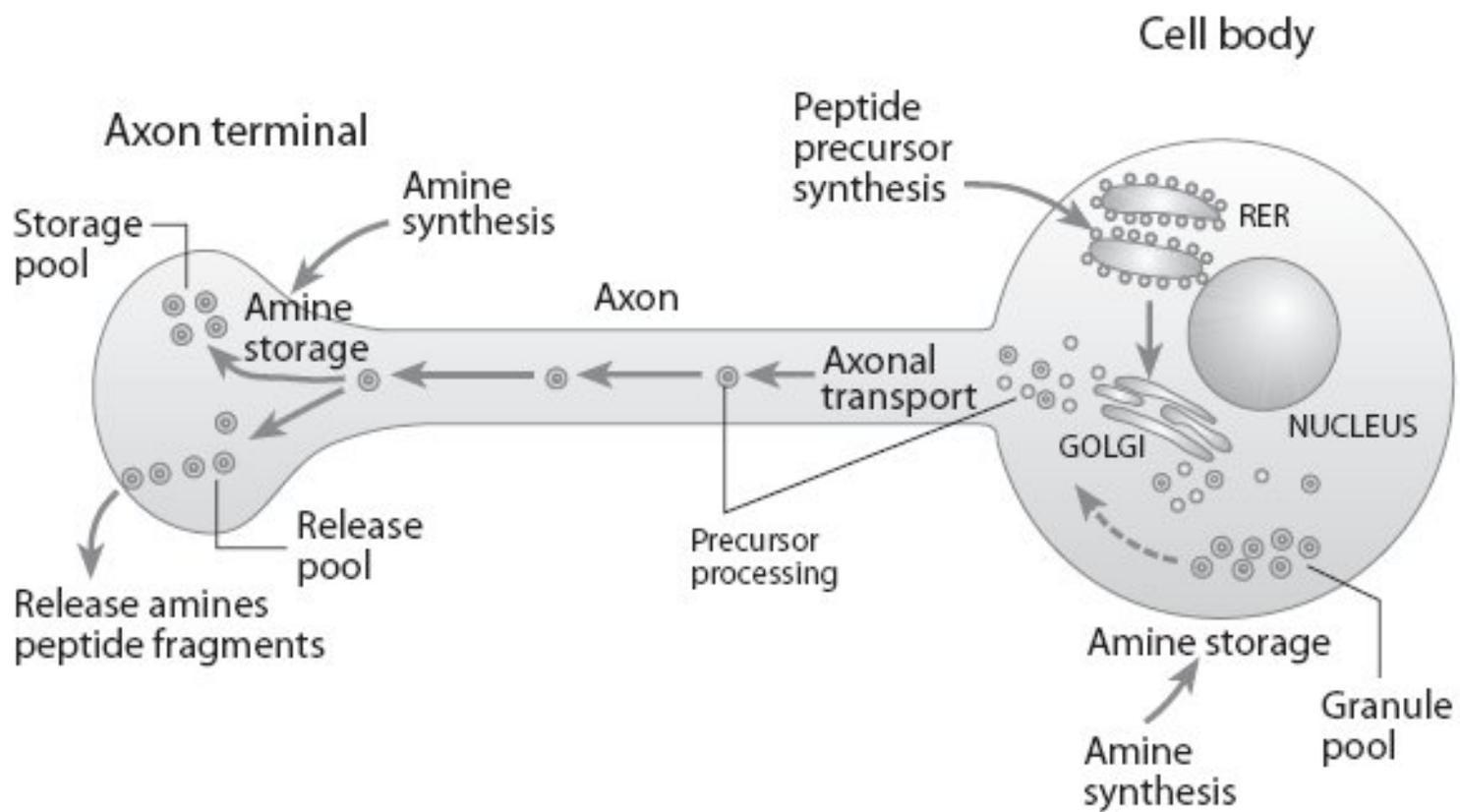
Glicina

Glutammato

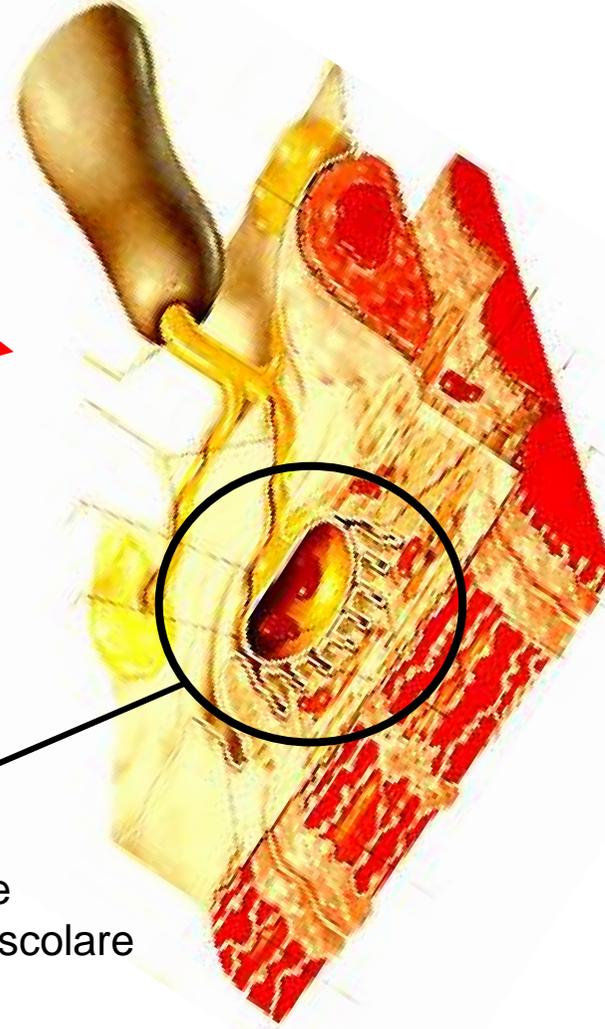
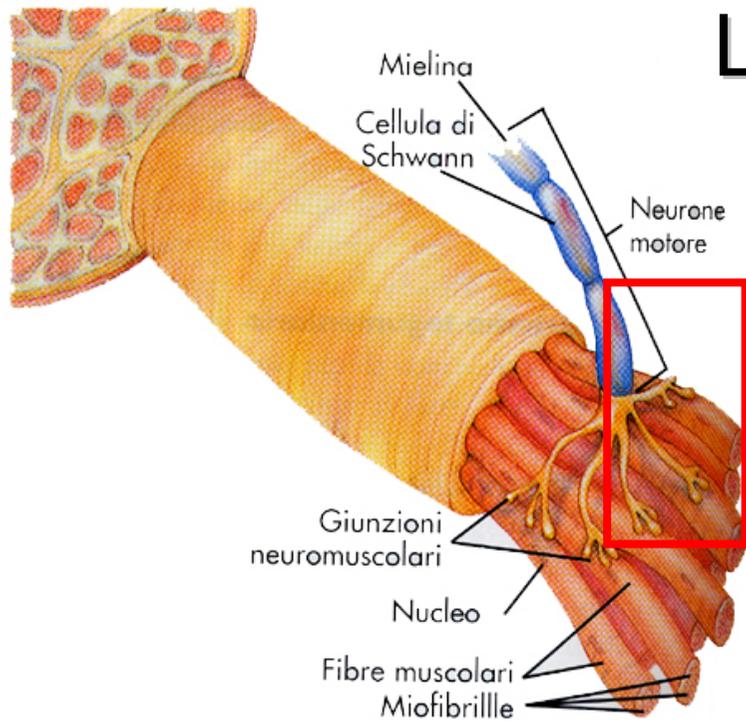
Aspartato

Monossido di azoto (NO)

Monossido di carbonio (CO)

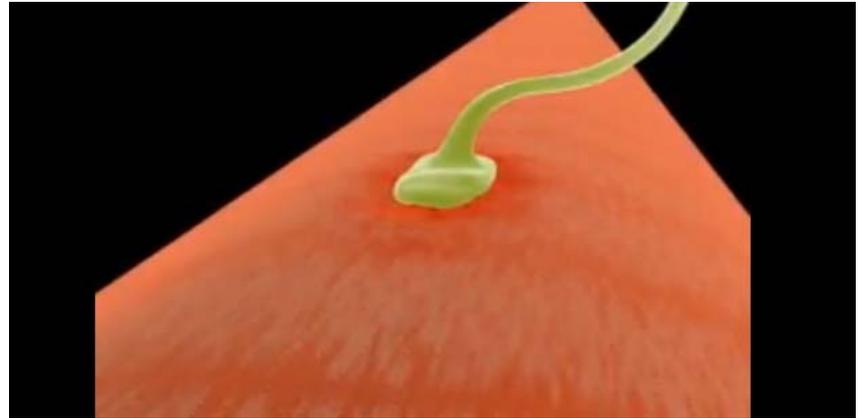
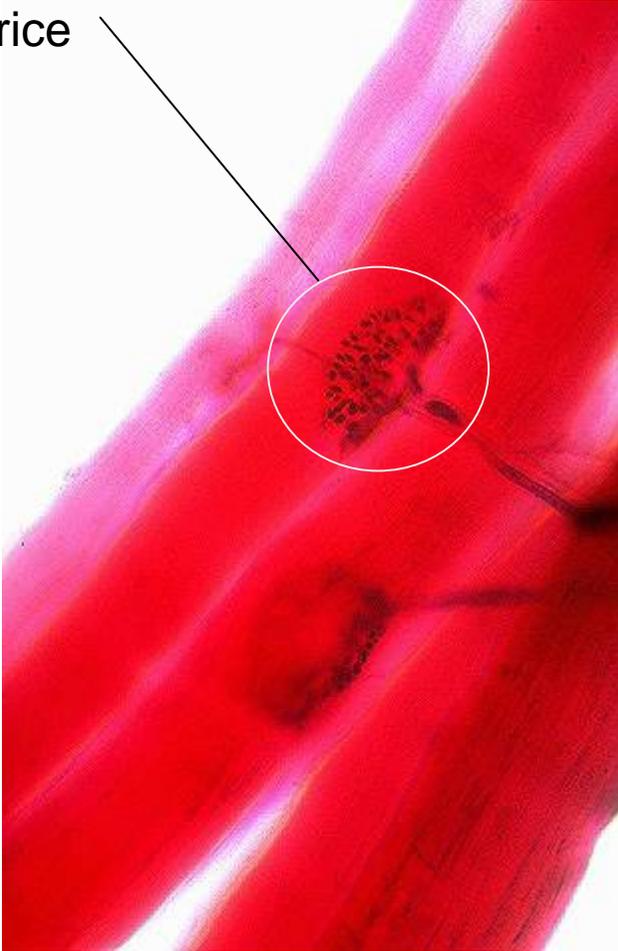


La giunzione neuromuscolare

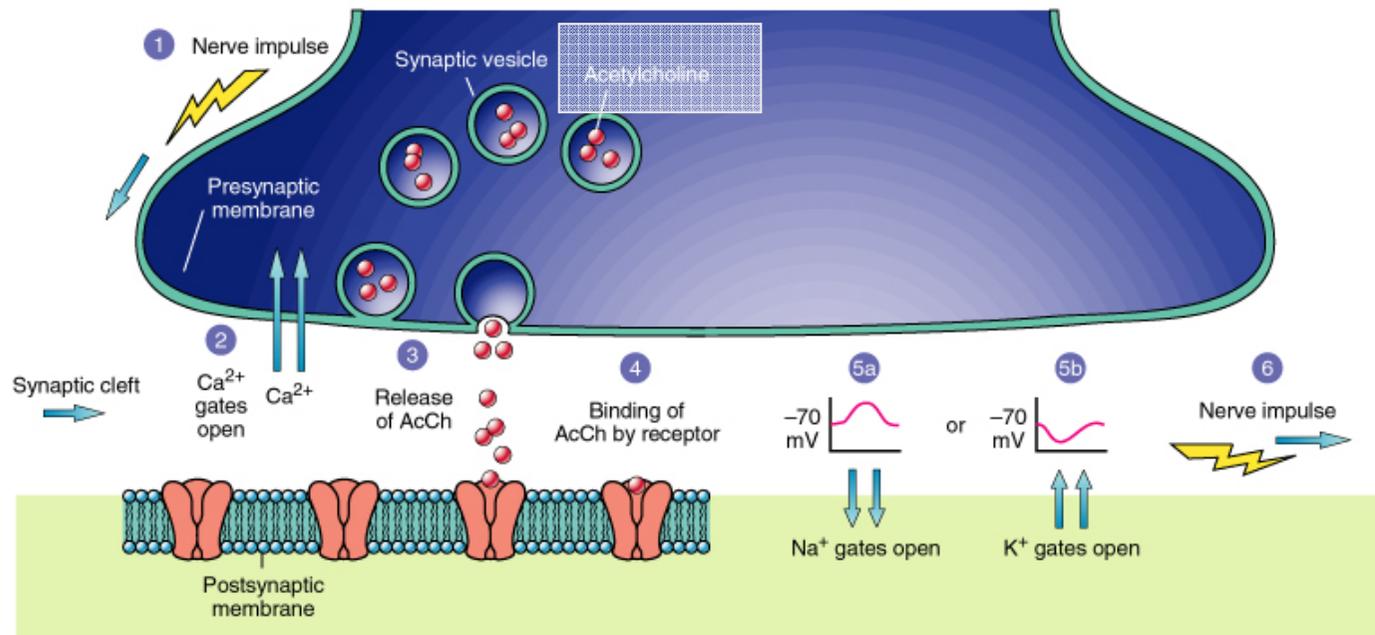
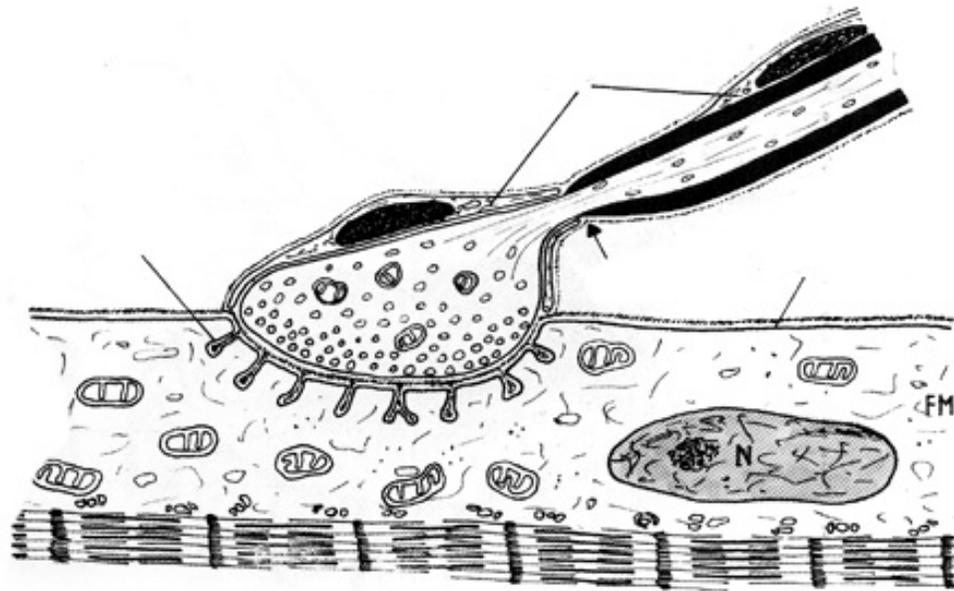


La terminazione assonica si sfocchia in diverse terminazioni che contattano singole fibre muscolari, ogni terminazione termina con una sinapsi o giunzione neuromuscolare, l'insieme delle giunzioni che derivano da un singolo assone è chiamato placca motrice

placca
motrice



Il neuromediatore delle sinapsi neuromuscolari è l'acetilcolina

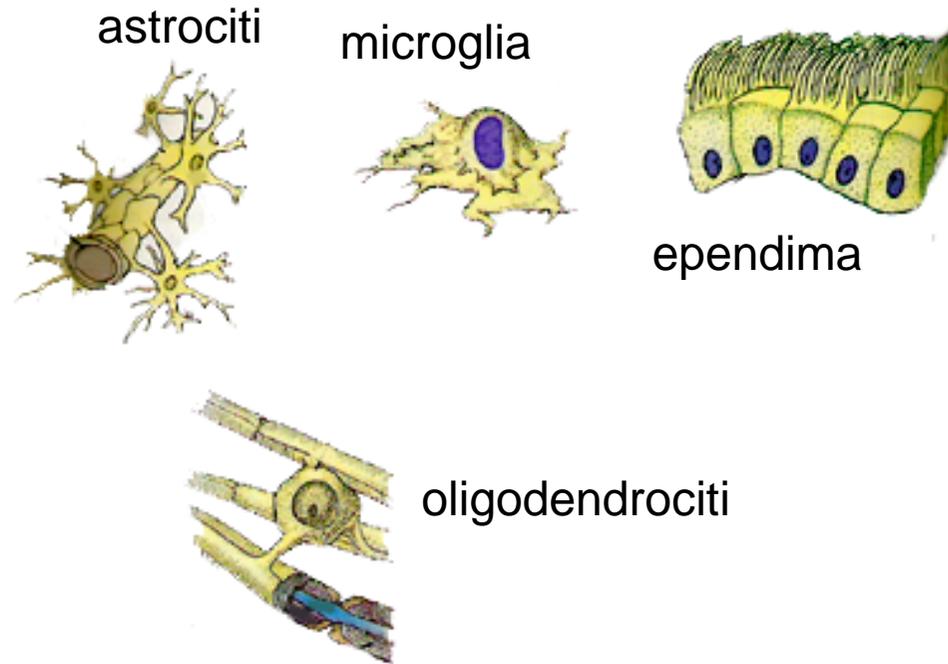


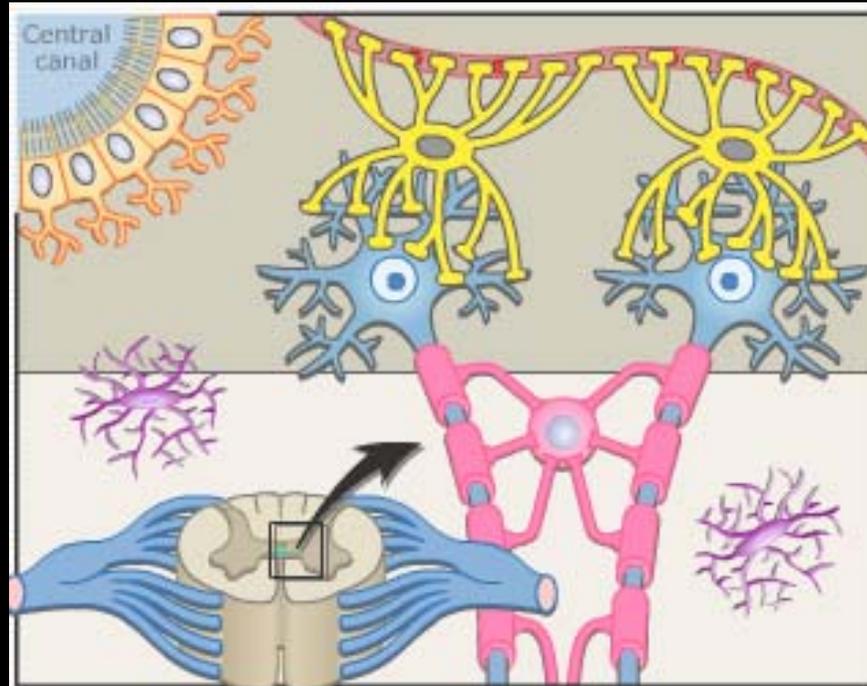
La nevroglia (o glia)

- § E' una famiglia di cellule non neuronali, che si trovano nel tessuto nervoso generalmente intorno e tra i neuroni. Furono scoperte da Santiago Ramon y Cajal nel 1891.
- § Le cellule della nevroglia si possono suddividere in due gruppi: la nevroglia del SNC e la nevroglia del SNP
- § Le cellule della nevroglia svolgono funzioni indispensabili per la sopravvivenza e la funzionalità dei neuroni
- § Per ogni neurone ci sono da 5 a 10 (alcune stime dicono 50) cellule di nevroglia

Nevroglia del SNC

- § Oligodendrociti
- § Astrociti (fibrosi e protoplasmatici)
- § Microglia
- § Cellule ependimali





TUTORIAL:

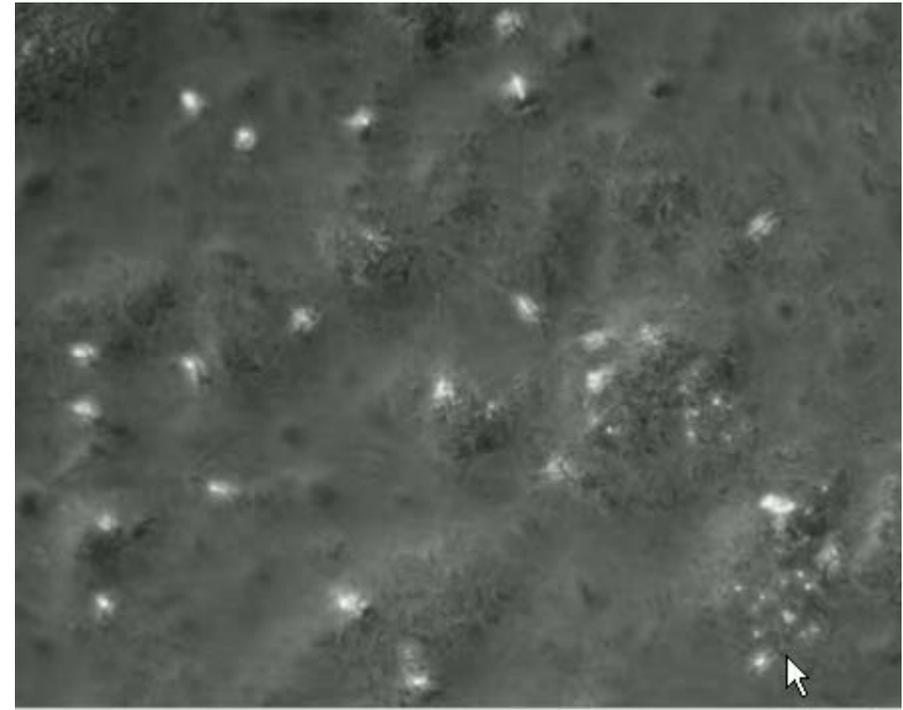
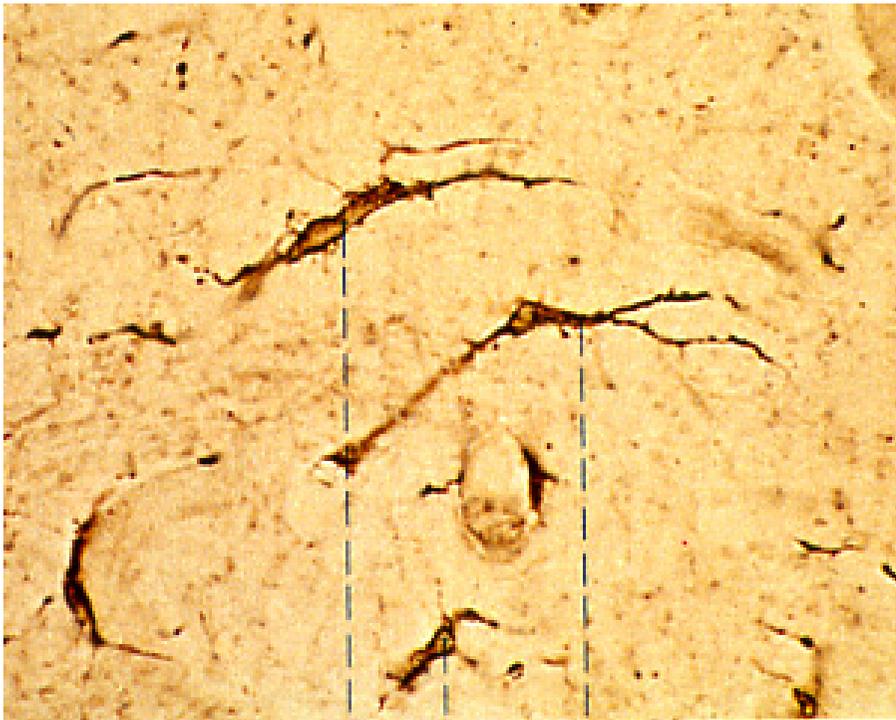
Neurons cannot function properly without the assistance of several types of support cells.

The support cells, which are also referred to as glial cells or neuroglia (= nerve glue), help out in many ways.

- They regulate the chemical environment around the neurons,
- They protect neurons from foreign invaders,
- They help neurons conduct impulses,
- They stabilize the position of neurons,
- They help repair (= regenerate) damaged neurons.

Shown to left are the four types of **support cells** found in the central nervous system. Even

Microglia

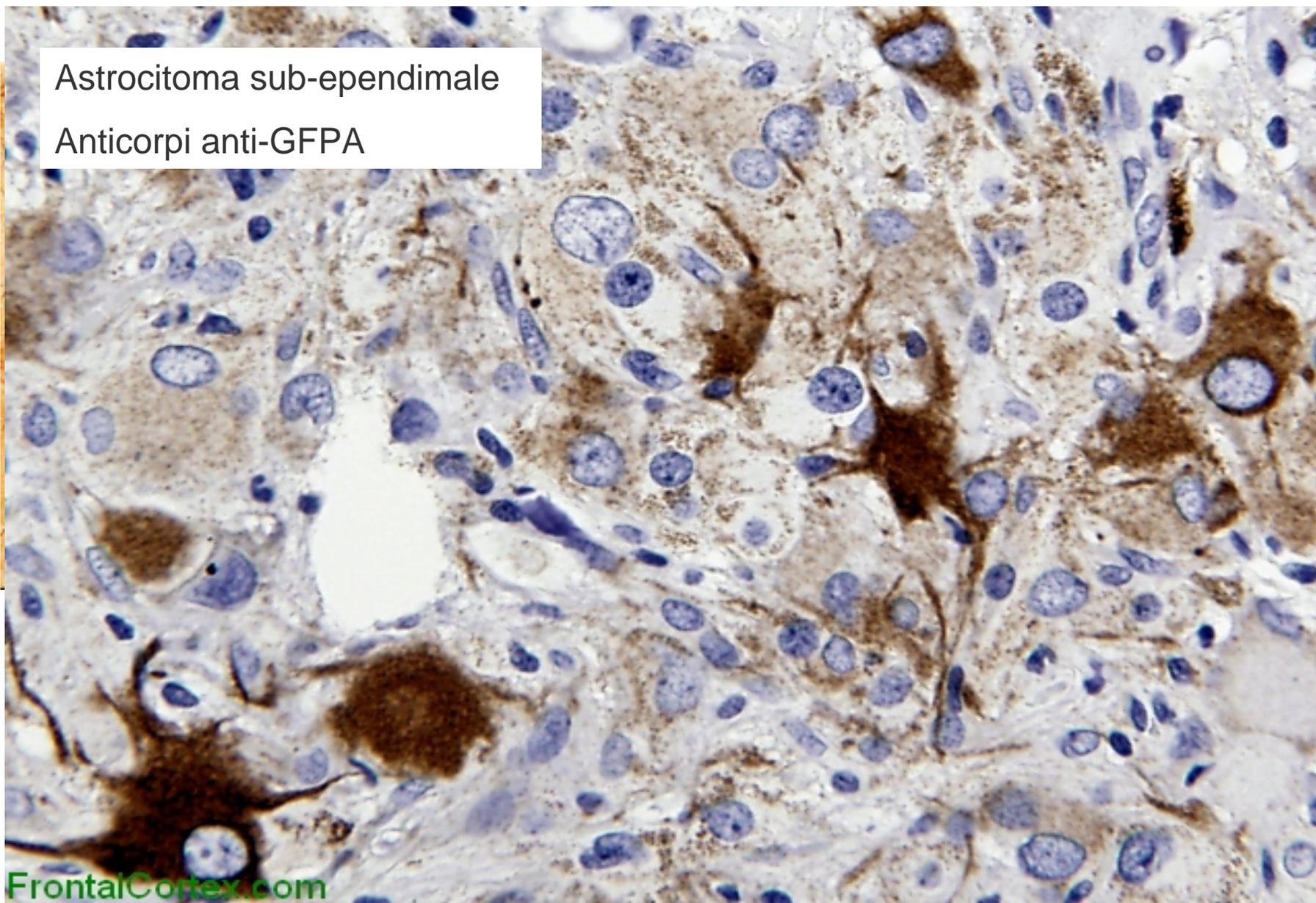


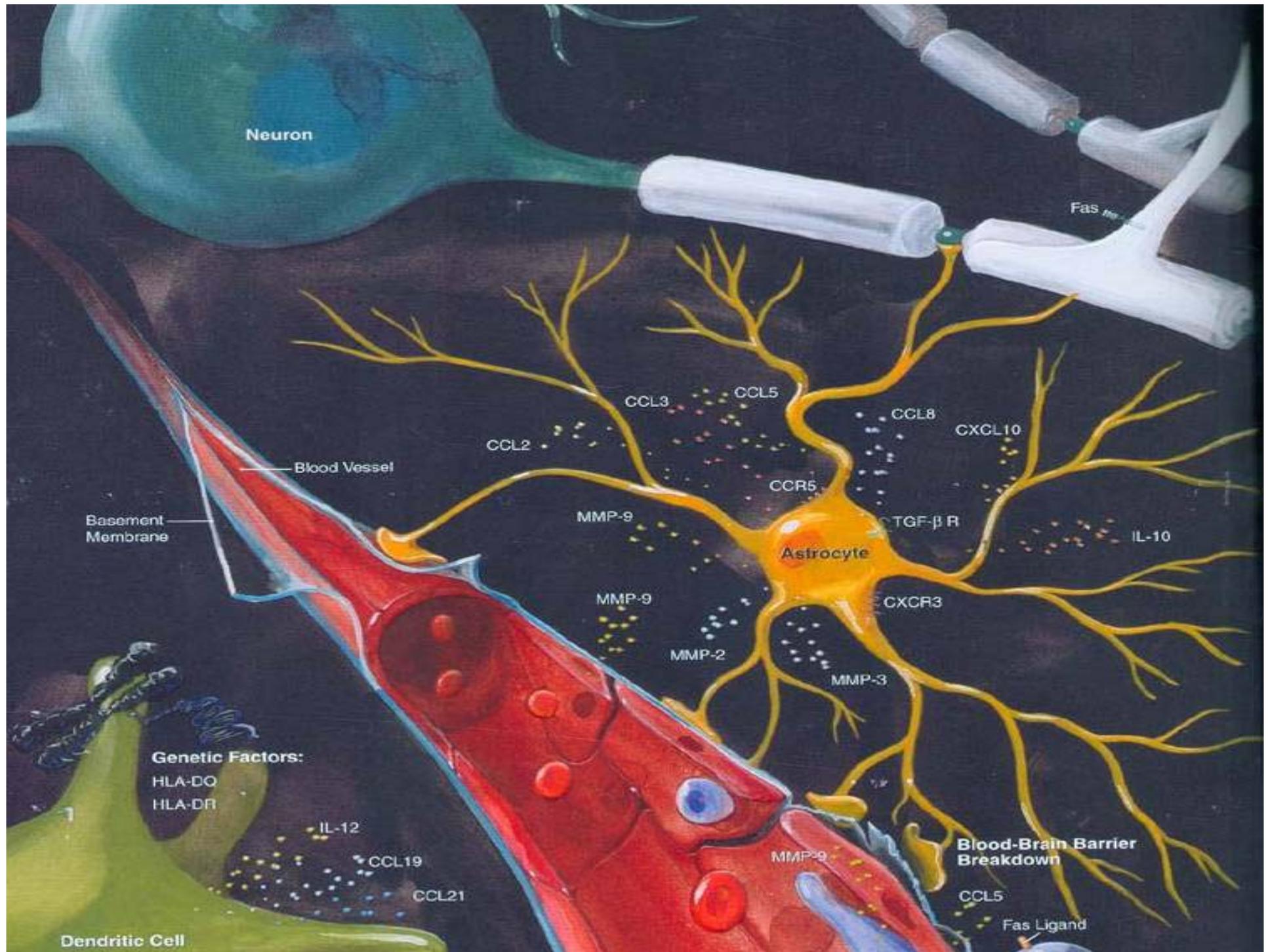
Sono i macrofagi del SNC

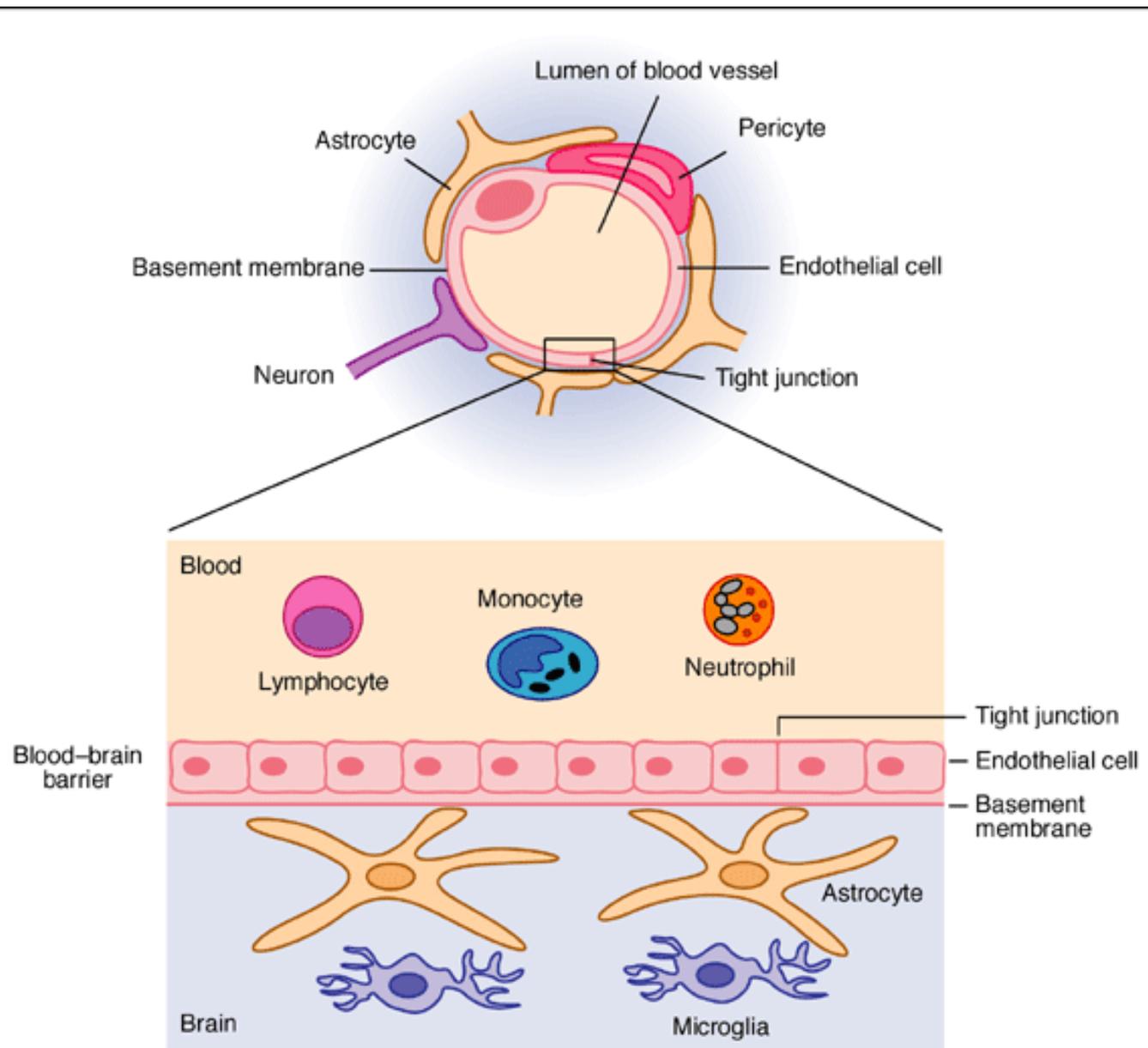
Astrociti

Astrocitoma sub-ependimale

Anticorpi anti-GFPA



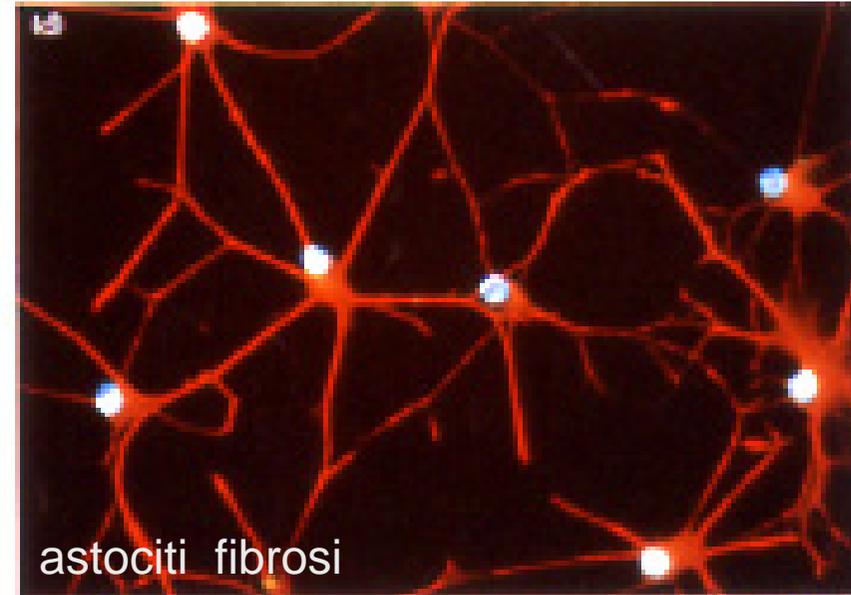
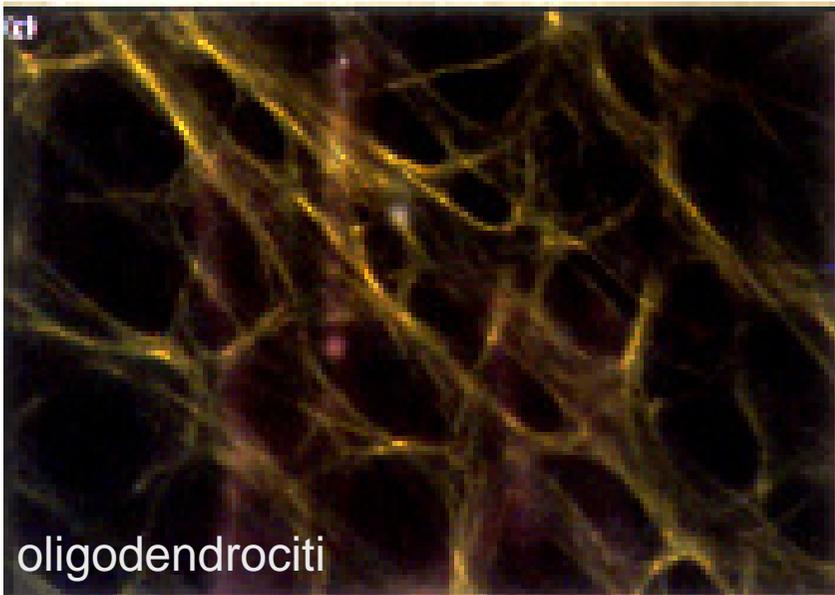
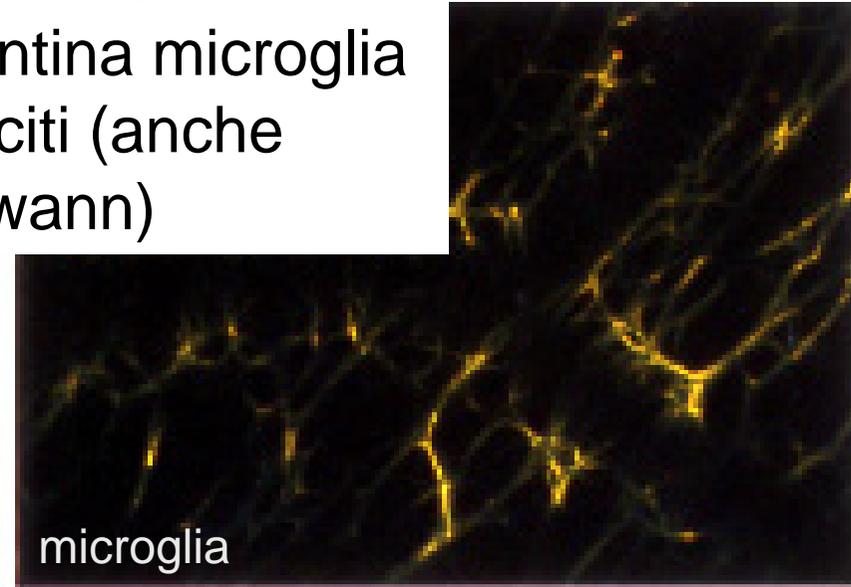




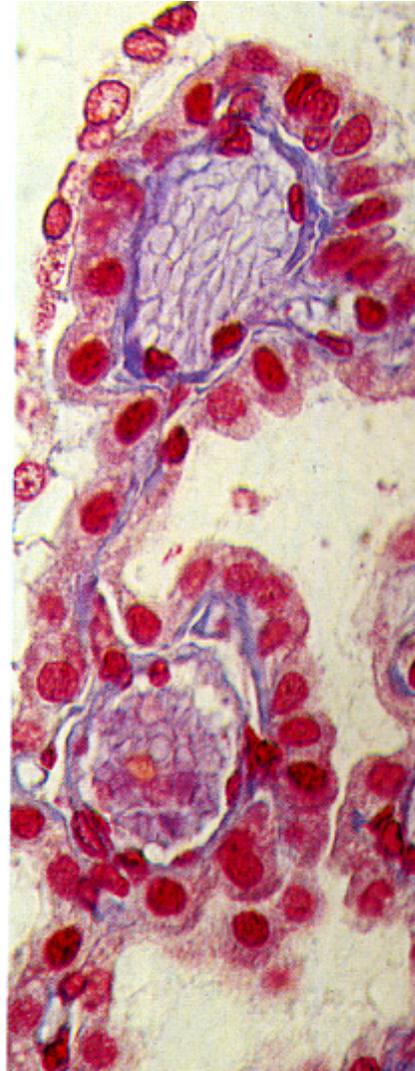
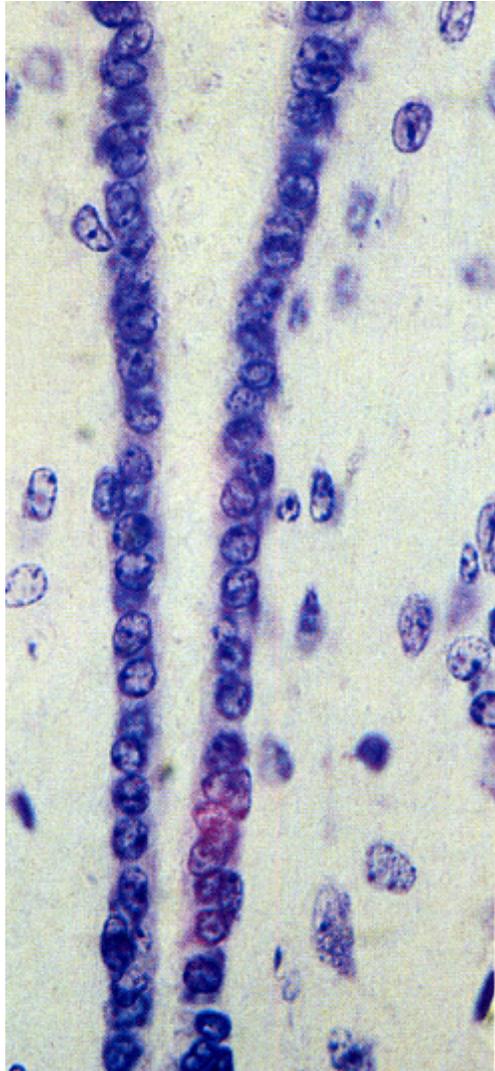
The blood-brain barrier (BBB)

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2003 Cambridge University Press

GFAP filamenti intermedi:
astrociti, vimentina microglia
e oligodendrociti (anche
cellule di Schwann)

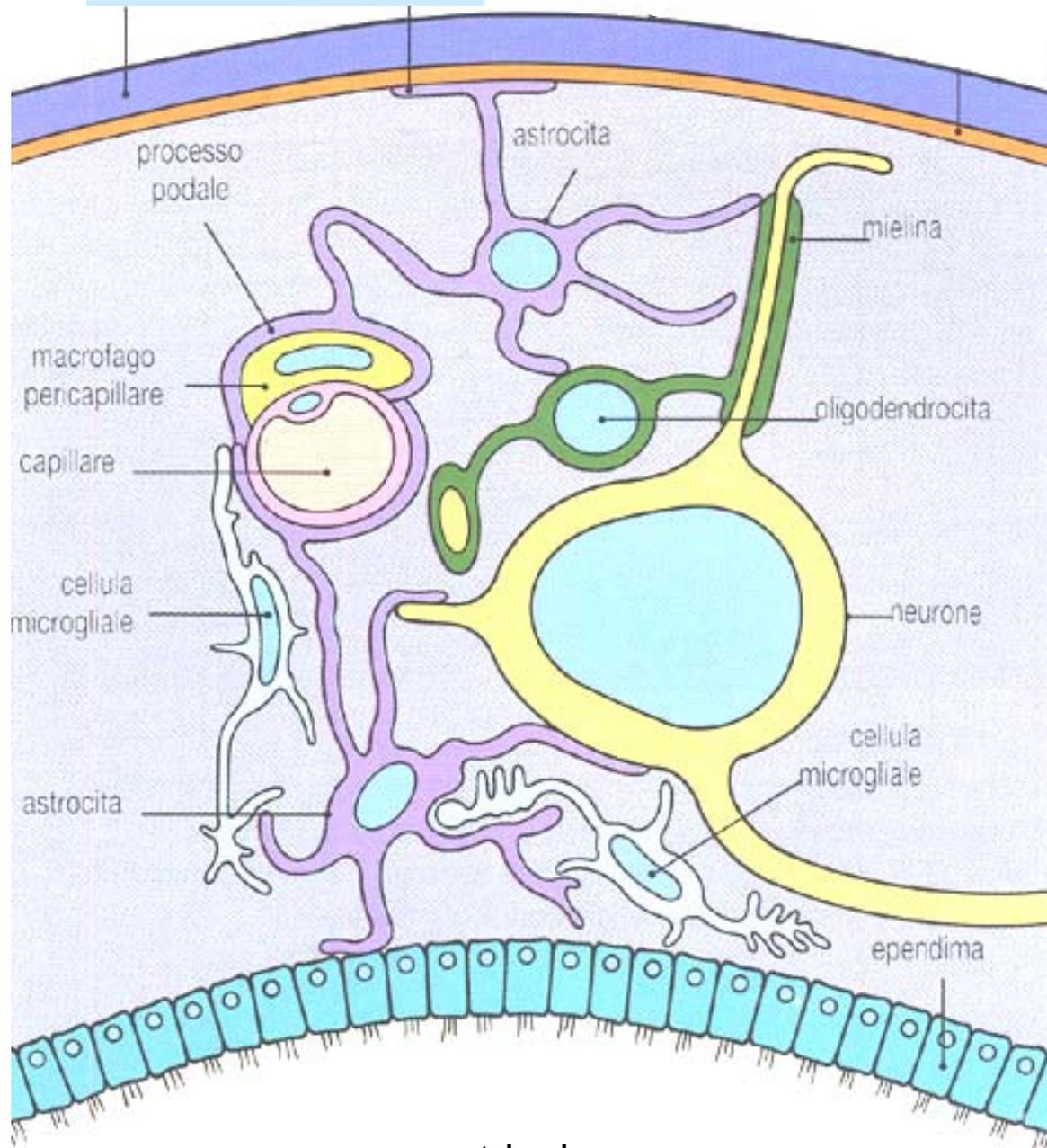


Cellule ependimali



Si trovano a rivestire le cavità dell'encefalo e sulla superficie di pieghe della pia madre chiamate plessi corioidei. Producono circa la metà del liquido cerebrospinale; IF di cheratina

meningi (rivestimento connettivale del tessuto nervoso)

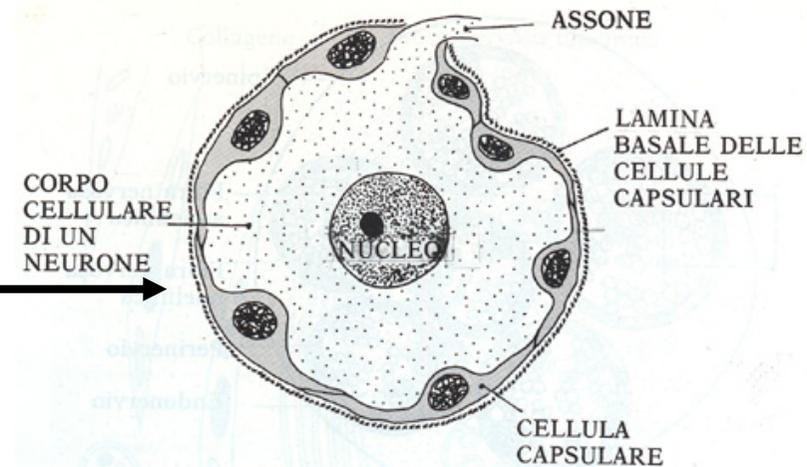
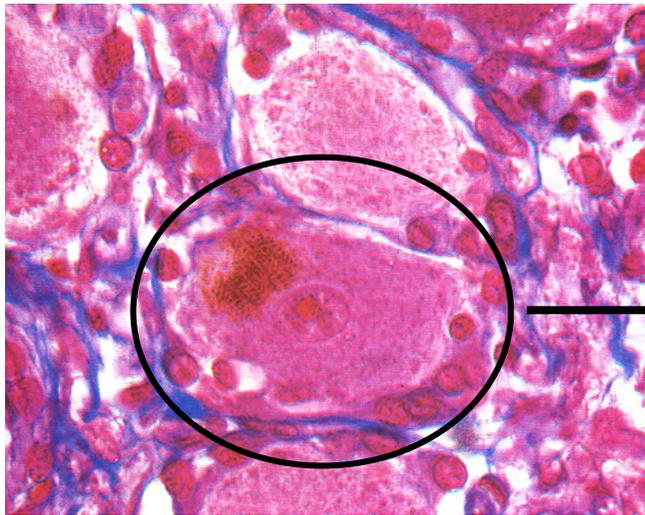
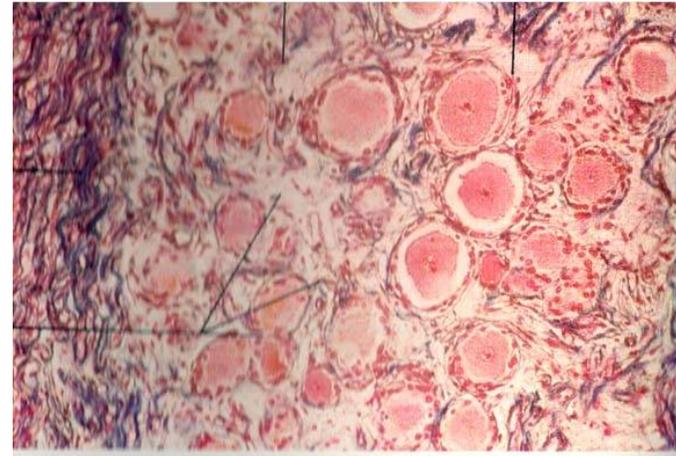


ventricolo

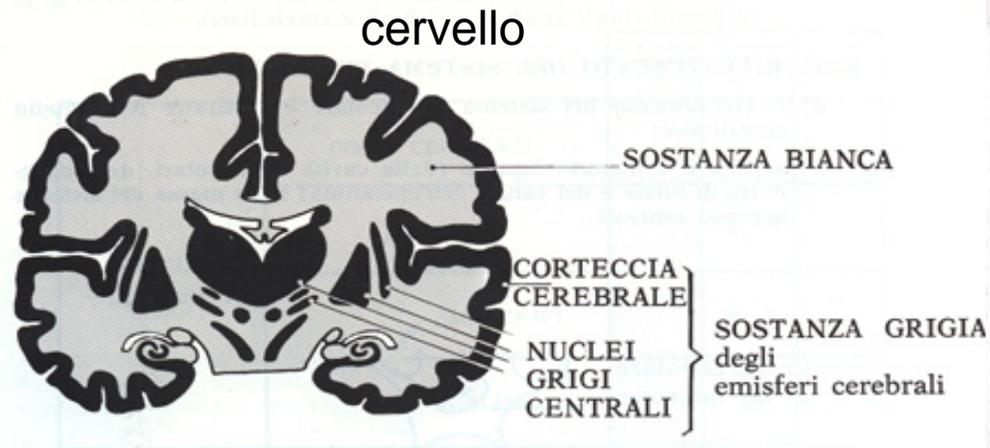
Nevroglia del SNP

§ Cellule di Schwann

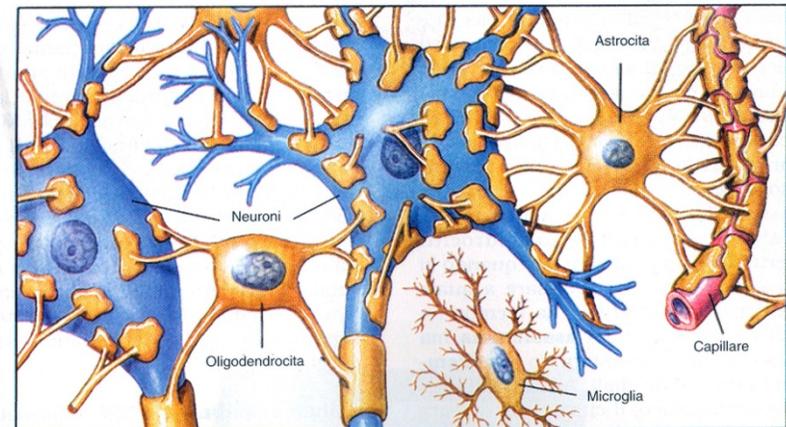
§ Cellule satelliti



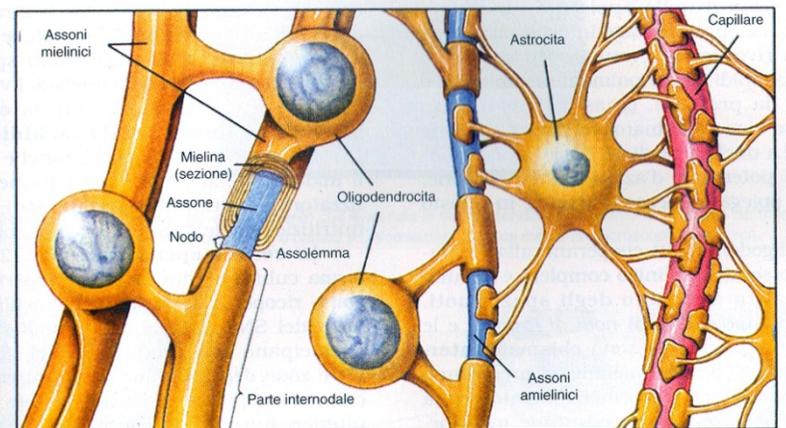
Le cellule satelliti si trovano nei gangli spinali e periferici e circondano i neuroni in essi contenuti. Hanno un ruolo di nutrizione e modulazione funzionale dei neuroni.



Nel **SNC**, i corpi dei neuroni e i dendriti e assoni amielinici si trovano nella sostanza grigia, mentre gli assoni mielinici e amielinici sono nella sostanza bianca e formano i tratti; le cellule di glia si possono trovare sia nella sostanza grigia che bianca

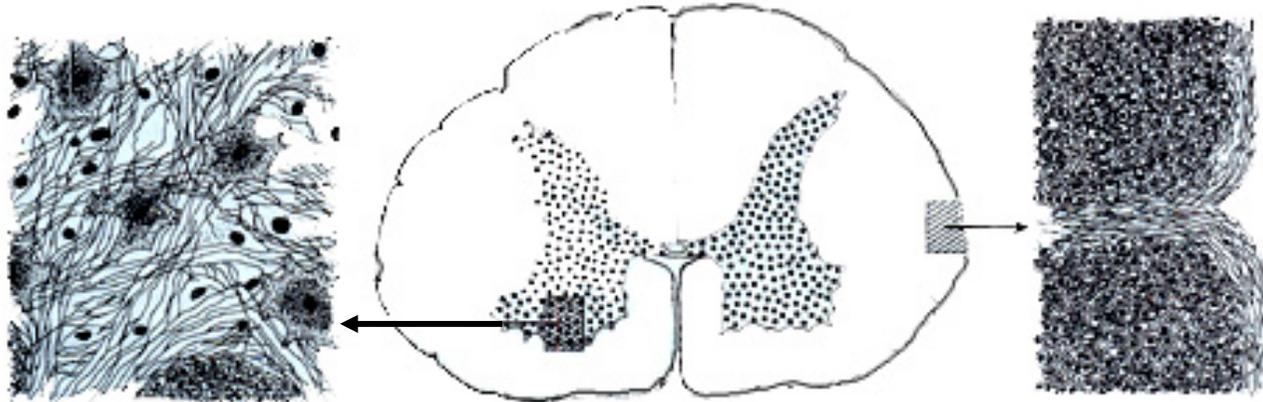
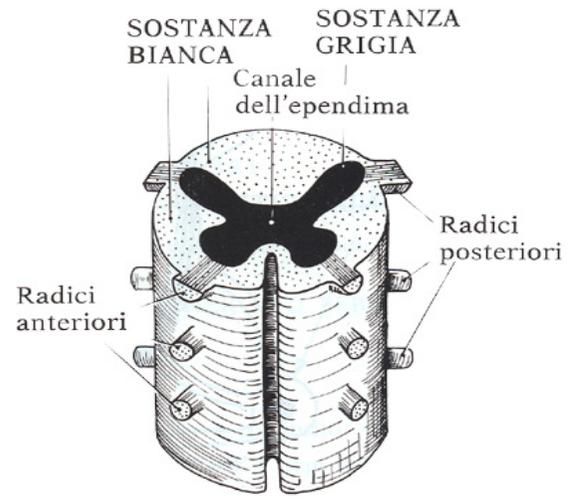


(a) Sostanza grigia



(b) Sostanza bianca

midollo
spinale



Cellule staminali nel tessuto nervoso

