

Corso integrato di Istologia ed Embriologia

Il tessuto nervoso

Propaga gli stimoli attraverso tutto l'organismo.

Funzione ⇒ **comunicazione**

Riceve informazioni dall'interno e dall'esterno del corpo, le analizza e risponde in modo appropriato.

È composto da due tipi di cellule:

- **Neuroni**
- **Cellule gliali** ⇒ sostegno strutturale, trofico e metabolico ai neuroni

Nel tessuto nervoso non c'è connettivo ⇒ le cellule gliali hanno funzioni di sostegno: occupano tutti gli spazi vuoti tra i neuroni. Si interpongono tra neuroni e vasi sanguigni, per nutrire i primi. Aiutano inoltre i neuroni a condurre lo stimolo.

I neuroni hanno lunga vita e non si dividono.

Neuroni ⇒ varie proprietà:

- Irritabilità ⇒ capacità di percepire stimoli (membrana, dendriti, corpo cellulare)
- Elaborazione
- Conduzione (assone o neurite)
- Trasmissione (sinapsi)

Dendriti ⇒ sono processi lunghi e ramificati; sono molti e di solito corti; servono per aumentare la superficie del citosol e la superficie di contatto con altre cellule (superficie di ricezione).

Ricevono lo stimolo, assieme al corpo cellulare. La membrana è irritabile: può percepire stimoli e propagarli.

Quando il segnale supera un potenziale soglia, viene propagato lungo l'assone, sotto forma di differenza di potenziale elettrico.

Assone (o neurite) \Rightarrow lungo fino a 1 m; può ramificarsi, soprattutto nella parte finale, che prende contatto con un organo effetore (cellule ghiandolari o muscolari, altri neuroni, ecc.).

L'impulso elettrico viaggia lungo l'assone e arriva alle terminazioni sinaptiche e **viene propagato sotto forma di segnale chimico** (neurotrasmettitori) alle cellule effettrici.

Come le cellule epiteliali, anche i neuroni sono cellule polarizzate.

Alcuni neuroni (\Rightarrow neuroipofisi, ipotalamo) secernono ormoni \Rightarrow funzione secretrice: sono cellule ghiandolari, oltre che nervose.

Nuclei \Rightarrow gruppi di cellule con la medesima funzione nel SNC

Gangli \Rightarrow gruppi di cellule associate al SNP

Dal tubo neurale derivano (dopo 17-18 giorni):

- Neuroni del SNC
- Oligodendrociti
- Astrociti
- Cellule pendinali

Dalle creste neurali derivano (dopo 21-22 giorni):

- Neuroni sensitivi del SNP
- Neuroni del SNP autonomo
- Cellule di Schwann
- Cellule satelliti dei gangli

Neuroni:

- Multipolari
- Bipolari
- Pseudo-unipolari

Neuroni multipolari

Costituiscono la maggior parte dei neuroni (es., motoneuroni, alcuni neuroni intermedi).

Ce ne sono molti tipi diversi.

Sono presenti nel SNC e nel SNA.

Hanno molti dendriti.

Il pirenoforo è posto vicino ai dendriti.

Neuroni bipolari

Alcuni neuroni intermedi (\Rightarrow hanno una funzione di collegamento tra motoneuroni e neuroni sensoriali) e neuroni recettoriali del gusto, della vista e dell'equilibrio.

Hanno pochi dendriti.

Il pirenoforo è posto vicino alle terminazioni sinaptiche.

Neuroni pseudo-unipolari

Alcune cellule sensitive.

Sono presenti nel SNP.

Hanno pochi dendriti.

Due prolungamenti:

- Assone
- Dendrite

Lunghezza dell'assone

- Neuroni del I tipo del Golgi \Rightarrow assone lungo, fuoriesce dalla sostanza grigia
- Neuroni del II tipo del Golgi \Rightarrow assone corto, non fuoriesce dalla sostanza grigia

Funzione dei neuroni

- **Neuroni sensitivi** \Rightarrow ricevono gli stimoli tramite i recettori sensoriali
- **Interneuroni** o neuroni associativi \Rightarrow SNC \Rightarrow collegano ed integrano i motoneuroni e i neuroni sensitivi
- **Motoneuroni** o neuroni motori \Rightarrow SNP efferente \Rightarrow trasmettono impulsi che stimolano le cellule bersaglio

Animali inferiori (lombrico)

Neurone sensitivo \Rightarrow motoneurone

Animali superiori

Neurone sensitivo \Rightarrow interneurone \Rightarrow motoneurone

Struttura del neurone

Diametro: 4-130 μm

Nucleo grosso, ma c'è anche tanto citoplasma (bisogna contare anche il citoplasma dei dendriti).

Nucleo

euromatico \Rightarrow cellule molto attiva sinteticamente \Rightarrow appare chiaro, quasi trasparente

Può avere uno o più nucleoli, che risaltano (perché in essi si producono molti ribosomi).

RER

moltissimo \Rightarrow sintesi neurotrasmettitori

Si trova nel pirenoforo e nelle porzioni iniziali dei dendriti; non è presente nell'assone e nelle porzioni terminali dei dendriti.

È disposto irregolarmente (\Rightarrow "sostanza tigroide"): al microscopio appare a macchie.

Evidenziato tramite la colorazione di Nissl \Rightarrow mette in evidenza l'RNA (\Rightarrow ribosomi \Rightarrow RER).

Golgi

Disposto irregolarmente, vicino al RER o al nucleo; ci sono disposizioni diverse a seconda dei neuroni.

È presente nel corpo cellulare e all'inizio dei dendriti, non nell'assone.

Mitocondri

Sparsi nel corpo cellulare, nei dendriti, nell'assone, nelle sinapsi.

Lisosomi

Presenti solo nel corpo cellulare e nella parte iniziale dei dendriti, perché l'assorbimento (e quindi la degradazione) avviene solo in questi luoghi.

In alcune cellule, soprattutto negli anziani, ci sono dei depositi di *lipofuscina*, derivante dalle sostanze non degradate dai lisosomi.

REL

Presente nel corpo cellulare, nei dendriti, nell'assone, nelle sinapsi (\Rightarrow qui funge da riserva di membrana per costituire le vescicole contenenti i neurotrasmettitori).

Citoscheletro

- Filamenti di actina \Rightarrow posizione più esterna (corteccia cellulare); talvolta associati a miosina. Sono presenti in tutto il neurone.
- Filamenti intermedi (*neurofilamenti*) \Rightarrow disposti irregolarmente nel corpo cellulare, mentre parallelamente nell'assone (\Rightarrow sono lo scheletro dell'assone). Inoltre mantengono in posizioni fisse proteine di membrana.
- Microtubuli (*neurotubuli*) \Rightarrow sono molti nel corpo centrale. Occupano tutti gli spazi non occupati dagli organuli. Sono disposti irregolarmente nel corpo cellulare, mentre parallelamente nell'assone (con le estremità più verso le sinapsi) \Rightarrow trasporto di sostanze lungo l'assone, tramite motori proteici.

Filamenti intermedi + microtubuli \Rightarrow neurofibrille

Microtubuli nell'assone (\Rightarrow nei dendriti sono disposti disordinatamente (non parallelamente) e con polarità casuale):

Nell'assone:

- REL
- Mitocondri
- Filamenti di actina (in posizione periferica: intorno alla membrana)
- Microtubuli (per trasporto tramite motori proteici)

- Filamenti intermedi (neurofilamenti) (\Rightarrow scheletro dell'assone)

Dendriti	Assoni
Molti	Mai più di uno
Relativamente corti (< 1 mm)	Possono essere molto lunghi (> 1 m)
Diametro diminuisce con la distanza dal corpo cellulare	Diametro \sim costante (0,5-30 μ m, a seconda del neurone)
Molte ramificazioni	Poche ramificazioni
Protuberanze (\Rightarrow contatto con altri neuroni)	Superficie liscia
No mielina	Spesso mielina
Microtubuli disposti sia in senso centrifugo, che in senso centripeto, rispetto al corpo cellulare (diverse polarità)	Microtubuli orientati con estremità meno rivolte verso il corpo cellulare
Ribosomi e RER	No ribosomi e no RER
<u>Ricevono segnali</u>	<u>Inviano segnali</u>

Trasporto assonico

Dato che gli assoni non hanno un macchinario per la sintesi proteica, tutte le proteine e gli organelli necessari all'assone e alle terminazioni sinaptiche devono essere trasportati lungo l'assone, dopo la sintesi nel pirenoforo (*trasporto assonico anterogrado*). Fattori di crescita e metaboliti sono trasportati dalle sinapsi verso il pirenoforo (*trasporto assonico retrogrado*). I microtubuli funzionano come binari sui quali la chinesina dirige il trasporto anterogrado e la dineina regola il trasporto retrogrado.

Lungo gli assoni vengono trasportate delle vescicole.
Avviene lungo i microtubuli.

Si studiano gli assoni giganti dei calamari.

Due tecniche:

- della costrizione \Rightarrow dove si pratica una costrizione, c'è un accumulo; poi si rilascia la costrizione e si studia il trasporto.
- radioattiva \Rightarrow si osservano più facilmente le sostanze radioattive.

La velocità di trasporto varia da sostanza a sostanza:

- molto alta (40 cm al giorno) \Rightarrow *trasporto assonico anterogrado veloce* (pirenoforo \Rightarrow sinapsi)
- molto bassa (pochi mm al giorno)
- media (20-30 cm al giorno) \Rightarrow *trasporto assonico retrogrado* (sinapsi \Rightarrow pirenoforo)

Trasporto lento \Rightarrow è poco conosciuto: partecipano sia i microtubuli che i filamenti di actina; avviene tramite proteine motrici solubili. È comunque più veloce di un semplice meccanismo di diffusione.

Trasporto retrogrado/anterogrado \Rightarrow permette ricambio delle sostanze nelle sinapsi. Avviene tramite vescicole circondate da membrana, trasportate da motori proteici (*dineine*

e *chinesine*), grazie all'idrolisi di ATP: i motori scorrono sui microtubuli, come su dei binari.

Chinesine \Rightarrow verso il bottone sinaptico (verso estremità più) \Rightarrow sostanze utili

4 catene (2 pesanti (125 kD) e 2 leggere (64 kD))

Le teste globose (c. pesanti) poggiano sul microtubulo e idrolizzano ATP per muoversi.

Le code (c. leggere) sono attorcigliate tra loro e legano la vescicola.

Dineine \Rightarrow verso il pirenoforo (verso estremità meno) \Rightarrow rifiuti

Sono più tozze delle chinesine.

Constano di un numero variabile di catene (di solito 2×400 kD).

Sono più pesanti delle chinesine.

Se chinesine e dineine vanno una contro l'altra, non si scontrano, perché utilizzano protofilamenti diversi.

Guaina mielinica

Alcuni assoni sono mielinizzati, cioè ricoperti di una *guaina mielinica*.

- **Cellule di Schwann** nel SNP,
- **Oligodendrociti** nel SNC:

Proteggono l'assone (costituiscono la guaina mielinica).

Il numero delle cellule di Schwann è estremamente variabile, a seconda della lunghezza dell'assone. La lunghezza va da 400 a 1000 μm .

Al microscopio, la membrana della cellula di Schwann appare più scura, il citoplasma più chiaro.

Mielinizzazione \Rightarrow inizia dal 3°-4° mese di vita fetale; alla nascita, solo poche cellule sono mielinizzate. La mielinizzazione continua fino ai primi anni dell'infanzia.

La cellula di Schwann ingloba l'assone e poi gradualmente si arrotola intorno ad esso (fino a 50 avvolgimenti).

Lungo ogni assone ci sono molte cellule di Schwann.

Tra due cellule di Schwann c'è un'interruzione, detta **nodo di Ranvier**.

La membrana dei nodi di Ranvier contiene molti canali ionici sensibili al potenziale \Rightarrow la propagazione dell'impulso è saltatoria \Rightarrow così è più veloce, perché si eccitano solo le parti di membrana libere da guaina mielinica.

In realtà, anche in corrispondenza dei nodi di Ranvier l'assone non è "nudo": è ricoperto da (poche e piccole) propagagini delle cellule di Schwann.

Guaina mielinica \Rightarrow rende più veloce la propagazione dell'impulso

Guaina mielinica \Rightarrow ha pochi avvolgimenti sottili in corrispondenza dei nodi di Ranvier, dove può emergere anche la membrana dell'assone del neurone.

Tutto intorno al neurone e alla guaina mielinica, c'è una membrana basale (collagene IV) e, più esternamente, un rivestimento di connettivo (endonevrio \Rightarrow collagene III).

Assone + cellule di Scwhann + membrana basale + endonevrio \Rightarrow **fibra nervosa**

N.B. = solo l'assone coi suoi rivestimenti, e non tutto il neurone.

Più fibre nervose formano i nervi.

Guaina mielinica \Rightarrow la sua membrana ha l'80% di lipidi (normalmente, ci sono un po' più di proteine che lipidi). Ci sono poche proteine e di scarsa varietà. Questa situazione serve a rendere isolante la membrana delle cellule di Schwann: in questo modo essa è impermeabile agli ioni.

Nella sclerosi multipla, la guaina mielinica è degradata, così gli assoni non sono isolati e ne derivano disturbi bioelettrici tra le membrane: il segnale elettrico viene propagato male.

Lungo la guaina mielinica, ci sono degli slabbramenti (*incisure di Schmidt-Lanterman*), che interrompono la guaina: c'è un'imperfetta fusione delle membrane. Esse servono a permettere la diffusione dei metaboliti in tutta la cellula di Schwann, altrimenti i metaboliti arriverebbero solo all'esterno, dove la membrana non è arrotolata e incollata saldamente su se stessa. In questo modo, tra i vari ripiegamenti della membrana, c'è qualche zona con un po' di citoplasma, in cui i metaboliti possono penetrare.

C'è abbastanza citoplasma nella porzione periferica e un po' nelle incisure.

Ci sono degli ispessimenti periodici (dove si fondono le membrane) ⇒ linea densa maggiore e mediana

Linea densa maggiore ⇒ si fondono le membrane interne

Linea densa mediana ⇒ si fondono le membrane esterne

Ci sono fibre nervose amieliniche (soprattutto nel SNP) ⇒ gli assoni non sono ricoperti di mielina

Fibre bianche ⇒ mielinizzate

Fibre grigie ⇒ non mielinizzate

Più assoni sono immersi in una cellula di Schwann

L'eccitabilità corre lungo tutta la membrana (no nodi di Ranvier) ⇒ propagazione più lenta del segnale

Nervi ⇒ contengono fibre nervose sia mieliniche (bianche), che amieliniche (grigie).

Lesioni delle fibre nervose

Nel SNC \Rightarrow le fibre nervose non possono ricostituirsi

Nel SNP \Rightarrow le fibre nervose possono ricostituirsi

Dei macrofagi fagocitano la parte danneggiata dell'assone e delle cellule di Schwann, che viene rimpiazzata (dopo 3 settimane), per opera di cellule di Schwann proliferanti. L'assone penetra, ricrescendo, nelle cellule di Schwann proliferanti. Si ramifica, ma solo il ramo che arriva all'organo che deve essere innervato (= alla sinapsi) viene mantenuto: le altre ramificazioni vengono assorbite.

Nel frattempo, il muscolo si era atrofizzato. Ora ricomincia a crescere, fino a tornare come prima.

Sull'assone ci sono però più cellule di Schwann di prima \Rightarrow più nodi di Ranvier \Rightarrow il segnale viaggia più lentamente.

Se nessun ramo dell'assone riesce a raggiungere l'organo da reinnervare, l'organo si atrofizza e rimane privo di innervamento.

Guaina mielinica nel SNC

È formata da **oligodendrociti**.

Diametro: 6-8 μm

L'assone è sempre rivestito da guaina mielinica, ma essa è collegata a un oligodendrocita, che può possedere molte guaine mieliniche diverse, su più assoni.

L'oligodendrocita ha ramificazioni che avvolgono dozzine di neuroni nel SNC, per formare tratti di guaina mielinica.

No membrana basale e no endonevrio

Nei nodi di Ranvier l'assone è perciò "nudo", a differenza che nel SNP.

Nelle guaine mieliniche del SNC \Rightarrow alta [lipidi], bassa [proteine] \Rightarrow come nel SNP

Nelle guaine mieliniche c'è un po' di citoplasma nella porzione periferica e un pochino nelle incisure (solo longitudinali).

Funzioni della guaina mielinica:

1. Sostegno meccanico
2. Isolamento
3. Aumento della velocità di conduzione
4. Risparmio di spazio ed energia
5. Rigenerazione dell'assone

3) tramite i nodi di Ranvier

4) a parità di velocità di conduzione: senza mielinizzazione ci vorrebbero fibre nervose più spesse e tante pompe Na^+/K^+ .

2/3 dell'energia di una cellula nervosa viene spesa per alimentare pompe Na^+/K^+ (normalmente: 1/3).

Le membrane irritabili dei neuroni, come quelle delle altre cellule, hanno pompe Na^+/K^+ e canali di fuga per il K^+ , per rispondere agli stimoli.

Pompe \Rightarrow trasporto attivo (consumano energia)

Canali \Rightarrow diffusione facilitata (non consumano energia) (normalmente sono chiusi)

$$[\text{Na}^+]_{\text{citosolica}} < [\text{Na}^+]_{\text{esterna}}$$

$$[\text{K}^+]_{\text{citosolica}} > [\text{K}^+]_{\text{esterna}}$$

$$[\text{Ca}^{2+}]_{\text{citosolica}} < [\text{Ca}^{2+}]_{\text{esterna}}$$

$\Delta V = -60 \text{ mV} \Rightarrow$ **potenziale di membrana** (- all'interno, a causa degli anioni fissi e dell'asimmetrico funzionamento delle pompe Na^+/K^+).

Attivazione della cellula nervosa \Rightarrow variazione del potenziale di membrana, oppure stimolo innescato da neurotrasmettitori (tramite un'altra cellula nervosa). In entrambi i casi, vengono aperti dei canali ionici.

Nelle cellule nervose ci sono tanti canali ionici, utili per variare il potenziale di membrana.

Canali di fuga per il $\text{K}^+ \Rightarrow$ normalmente aperti

Altri canali \Rightarrow normalmente chiusi

Canali ionici (\Rightarrow molto selettivi; possono essere aperti, chiusi o inattivati):

- Regolati dal voltaggio

- Regolati da ligando
- Regolati meccanicamente

L'impulso viene propagato perché i canali ionici a monte vengono via via inattivati. Così lo stimolo non può tornare indietro.

Nel sistema nervoso:

- Canali ionici regolati dal voltaggio
- Canali ionici regolati da ligando extracellulare (neurotrasmettitore)

I canali ionici regolati da ligando extracellulare sono i primi ad essere attivati.

Sono gli ioni + (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) a depolarizzare (= eccitare) la membrana, perché rendono meno negativo il potenziale di membrana. Gli ioni - (Cl^-) iperpolarizzano la membrana (\Rightarrow inibizione).

Canali cationici \Rightarrow eccitatori

Canali anionici \Rightarrow inibitori

Canali per i cationi \Rightarrow 4 domini da 6 α -eliche transmembrana. È la 4° elica ad essere carica negativamente, così da permettere il passaggio dei cationi.

Sono presenti nella membrana post-sinaptica (canali ionici regolati da ligando) e lungo gli assoni, dove non c'è mielina (canali ionici regolati dal voltaggio):

- Fibre amieliniche $\Rightarrow 5\text{-}500/\mu\text{m}^2$ (poco concentrati)
- Nodi di Ranvier $\Rightarrow 10.000/\mu\text{m}^2$ (molto concentrati)

Dove c'è mielina \Rightarrow no canali ionici (perché il passaggio di sostanze idrosolubili è impedito dal rivestimento lipidico isolante)

I canali cationici sono molto concentrati nel cono di emergenza dell'assone, dove l'assone si diparte dal pirenoforo (dove parte il segnale).

Canali per Na^+ e Ca^{2+} \Rightarrow 4 domini

Canali per K^+ \Rightarrow 4 subunità

Canali ionici regolati da ligando

20.000/ μm^2

30.000 ioni/ms

Ogni subunità \Rightarrow 150 AA

PM = 300 kD

Il mediatore chimico più diffuso nel SNP è l'**acetilcolina**.

Stimola l'apertura, nella membrana post-sinaptica, dei canali per il Na^+ (anche se il canale ionico non è molto selettivo \Rightarrow può far passare anche K^+ o Ca^{2+}). Il Na^+ entra (secondo gradiente).

N.B. = Tutti i canali ionici, mediando solo la diffusione facilitata, fanno diffondere una ione esclusivamente secondo gradiente.

I canali ionici regolati da ligando si trovano nella membrana post-sinaptica.

2 subunità α uguali tra loro \Rightarrow legano l'acetilcolina

1 subunità β , 1 subunità γ e 1 subunità δ .

Cellula a riposo \Rightarrow canale chiuso

Cellula stimolata \Rightarrow canale aperto

Attivazione del neurone

Se lo stimolo è piccolo, i canali ionici sensibili al voltaggio non sono attivati, ma vengono attivati solo i canali regolati da neurotrasmettitori. La depolarizzazione è, in questo caso, troppo piccola per venire amplificata e lo stimolo non viene propagato.

Se lo stimolo è più cospicuo, ioni Na^+ vengono fatti passare dai canali regolati da neurotrasmettitore: depolarizzano la membrana (da -60 mV a $-40 \text{ mV} \Rightarrow$ potenziale soglia). Quando viene raggiunto il potenziale soglia, vengono aperti anche i canali sensibili al voltaggio, che fanno a loro volta entrare Na^+ . Perciò, la depolarizzazione viene amplificata e viene addirittura invertita la polarità (fino a $+30 \text{ mV}$).

L'apertura dei canali per il Na^+ si espande alle regioni di membrana adiacenti, permettendo all'impulso di propagarsi fino alle terminazioni sinaptiche.

Ricapitolando, se lo stimolo è inferiore al potenziale soglia, non viene amplificato. Se, invece, raggiunge il potenziale soglia, lo stimolo viene amplificato \Rightarrow potenziale d'azione.

E' una **risposta "tutto o nulla"**.

Dopo lo stimolo, c'è un periodo refrattario, in cui i canali per il Na^+ sono inattivabili \Rightarrow non rispondono anche se stimolati (il periodo refrattario dura alcuni ms).

In questa situazione, vengono aperti i canali per il K^+ (esce), per ristabilire la polarità iniziale.

Localizzazione dei canali ionici

- Regolati da ligandi \Rightarrow membrana post-sinaptica
- Regolati dal voltaggio \Rightarrow dendriti, pirenoforo, cono di emergenza dell'assone, zone non mielinizzate dell'assone (assoni non mielinizzati e nodi di Ranvier)

Eccitazione del neurone

Acetilcolina si lega al canale regolato dal ligando

Na^+ (eccitatore)

Potenziale soglia raggiunto (-40 mV)

Potenziale d'azione (+30 mV)

(periodo refrattario)

Inibizione del neurone

Glicina o GABA si legano al canale regolato dal ligando

Cl^-

Membrana iperpolarizzata (-90 mV)

Mediatori chimici:

1. Eccitatori (Na^+ entra nella cellula post-sinaptica):

- Acetilcolina
- Acido glutammico
- Acido aspartico
- Adrenalina
- Noradrenalina
- Serotonina

2. Inibitori (Cl^- entra nella cellula post-sinaptica) :

- Glicina
- GABA (acido γ -amminobutirrico)
- Adrenalina
- Noradrenalina

Adrenalina e noradrenalina eccitano o inibiscono a seconda del recettore a cui si legano.

L'acetilcolina, nel cuore, è inibitoria. L'adrenalina agisce come neurotrasmettitore solo in pochi neuroni dell'encefalo (di solito è usata come ormone).

Sinapsi

Sono le porzioni di contatto dell'assone con altre cellule (dendriti di altri neuroni o organi effettori (es., cellule muscolari o ghiandolari)). Tra la terminazione sinaptica e la cellula post-sinaptica c'è un'intercapedine (circa 20 nm).

Sinapsi:

- asso-somatiche \Rightarrow contatto col pirenoforo (corpo cellulare)
- asso-dendritiche \Rightarrow contatto coi dendriti
- asso-assoniche \Rightarrow contatto con un'altra sinapsi (spesso inibitorie)
- neuromuscolari \Rightarrow contatto con cellule muscolari

Se il contatto è con cellule muscolari striate \Rightarrow *placca motrice*.

Sinapsi chimiche:

- a trasmissione rapida (ms) \Rightarrow la maggioranza (es., muscolo striato)
- a trasmissione lenta \Rightarrow ma lo stimolo dura più tempo (es., muscolo liscio)

Le sinapsi a trasmissione rapida funzionano normalmente. Nelle sinapsi a trasmissione lenta (talvolta stimulate da noradrenalina), il recettore nella membrana post-sinaptica non è anche un canale ionico, ma è associato a una proteina G, che può attivare una proteina bersaglio (es., adenilil ciclasi \Rightarrow cascata del cAMP), oppure attivare con un po' di ritardo dei canali ionici.

Nel neurone \Rightarrow lo stimolo si propaga sotto forma di impulso elettrico

Nella sinapsi \Rightarrow lo stimolo si propaga tramite un mediatore chimico (neurotrasmettitore)

In alcuni mammiferi \Rightarrow sinapsi elettriche (giunzioni comunicanti o *gap*) \Rightarrow sono più veloci delle sinapsi chimiche; nell'uomo sono rarissime, mentre compaiono in alcuni pesci, ad es.

Nella terminazione sinaptica ci sono un po' di filamenti di actina (nella porzione periferica). Sono assenti microtubuli e filamenti intermedi (che sono invece molto diffusi nell'assone).

No RER, no Golgi.

Mitocondri, REL (riserva di membrane per vescicole), vescicole che contengono neurotrasmettitori (*vescicole sinaptiche* o *sinaptosomi*).

Nel SNP \Rightarrow nella fessura sinaptica \Rightarrow fusione delle membrane basali della cellula post-sinaptica e della cellula di Schwann

Nel SNC \Rightarrow fessura sinaptica \Rightarrow glicoproteine

Dove il mediatore chimico è acetilcolina, nella membrana post-sinaptica viene prodotta acetilcolinesterasi, per degradare l'acetilcolina (a colina + ac. acetico) dopo lo stimolo.

È l'entrata del Ca^{2+} nella terminazione sinaptica a provocare l'esocitosi del neurotrasmettitore. Il Ca^{2+} è 10.000 volte più concentrato nello spazio extracellulare, rispetto al citosol.

Ci sono proteine di membrana (es., *sinapsine*) che mediano l'esocitosi delle vescicole sinaptiche (esocitosi controllata).

1. L'impulso nervoso raggiunge la terminazione sinaptica e ne depolarizza la membrana. Ciò fa aprire i canali per il Ca^{2+} regolati dal voltaggio. Il Ca^{2+} entra e fa rilasciare tramite esocitosi l'acetilcolina nella fessura sinaptica.
2. L'acetilcolina si lega ai recettori per l'acetilcolina presenti nella membrana post-sinaptica, aprendo i canali per il Na^+ associati ai recettori (canali ionici regolati da ligando). Il Na^+ entra e depolarizza localmente la membrana.

3. La depolarizzazione localizzata delle membrana post-sinaptica apre i canali per il Na^+ regolati dal voltaggio. Il Na^+ entra e depolarizza ulteriormente la membrana. La depolarizzazione a questo punto si autopropaga per tutta la cellula post-sinaptica.

Apertura/chiusura dei canali ionici \Rightarrow richiede pochi ms \Rightarrow è veloce, grazie all'acetilcolinesterasi (e alle cellule gliali che degradano altri neurotrasmettitori) che scinde l'acetilcolina in acido acetico e colina. Questi ultimi composti vengono poi riciclati e risintetizzati. Dopo molti ricicli, i neurotrasmettitori vengono degradati definitivamente e inviati, tramite trasporto assonico retrogrado, al corpo cellulare, dove vengono immagazzinati come *lipofuscina* (= spazzatura).

Non vengono riciclati solo i neurotrasmettitori, ma anche le vescicole sinaptiche. Il riciclaggio delle vescicole sinaptiche avviene tramite gli endosomi:

Dall'endosoma gemma la vescicola. La vescicola viene esocitata, dopo aver stivato il neurotrasmettitore. Quando è avvenuta l'esocitosi del neurotrasmettitore, la vescicola ritorna vuota agli endosomi, per essere riciclata.

N.B. = Le vescicole sinaptiche sono ricoperte di clatrina (\Rightarrow secrezione regolata)

La cellula nervosa è stimolata a livello dei dendriti da altri neuroni o comunque da una depolarizzazione della membrana. Propaga poi lo stimolo lungo l'assone e lo trasmette tramite le sinapsi a cellule bersaglio.

Se sui dendriti di un neurone arrivano anche sinapsi inibitorie, ci vuole uno stimolo più intenso per propagare l'impulso, perché, in questo caso, bisogna passare da -90 mV (iperpolarizzazione) a -40 mV (potenziale soglia), non da -60 mV (potenziale di riposo) a -40 mV.

È la sommatoria degli stimoli che il neurone riceve a determinare il valore dell'impulso, che viene propagato solo se raggiunge, a livello del cono di emergenza dell'assone, il potenziale soglia (-40 mV). Ne deriva che a certe stimolazioni il neurone può non rispondere (risposta del "tutto o nulla").

In un neurone mielinizzato, l'impulso viene propagato in modo saltatorio (fino a 150 m/s in un motoneurone), perché i canali per il Na^+ sono presenti solo a livello dei nodi di Ranvier, visto che la guaina mielinica è un isolante.

La depolarizzazione, in questo caso, avviene solo a livello dei nodi di Ranvier.

La velocità di trasmissione aumenta proporzionalmente al diametro dell'assone (solo negli assoni mielinizzati).

Nell'assone non mielinizzato (\Rightarrow canali ionici su tutto l'assone), la depolarizzazione si propaga continuamente per tutta la membrana \Rightarrow propagazione più lenta.

Dopo che lo stimolo è passato, i canali ionici a monte si richiudono e rimangono per un breve tempo (periodo refrattario) inattivi. Così lo stimolo procede solo dai dendriti alle sinapsi, non in direzione opposta.

I canali ionici del primo nodo di Ranvier sentono la depolarizzazione del cono di emergenza dell'assone e la trasmettono ai nodi successivi.

Nel neurone, i canali ionici sono tutti regolati dal voltaggio. Nella membrana post-sinaptica essi sono regolati da ligando (neurotrasmettitore).

Nervi periferici

Sono costituiti da associazioni di fibre nervose e connettivo.

Si riconoscono i nuclei (scuri) delle cellule di Schwann e dei neuroni.

3 tipi di connettivo (appare chiaro in ematossilina/eosina):

- Epinevrio \Rightarrow riveste il nervo
- Perinevrio \Rightarrow sepimenti di connettivo tra le fibre nervose
- Endonevrio \Rightarrow sepimenti di connettivo tra gli assoni di una fibra nervosa

Perinevrio + epinevrio = fascetto primario \Rightarrow riveste tutte le fibre nervose del nervo

Il connettivo porta vasi sanguigni.

Nei nervi \Rightarrow sia fibre mielinizzate, che non mielinizzate. Sia fibre sensoriali, che motrici.

Cellule gliali

Le cellule gliali costituiscono un insieme di cellule specializzate di sostegno del sistema nervoso, non neuronali, in stretta associazione coi neuroni e coi vasi sanguigni. Sebbene le cellule gliali siano almeno 10 volte più numerose dei neuroni, esse non sono coinvolte nella conduzione degli impulsi nervosi, ma hanno un ruolo importante nell'omeostasi del SNC e nell'interazione coi neuroni, reagiscono alle lesioni (portando alla formazione di cicatrici), e possono proliferare dando origine a certi tipi di tumori cerebrali (es., glioblastoma).

Supportano i neuroni; non propagano segnali.

Riempiono gli spazi tra i neuroni.

Sono presenti sia nel SNP, che nel SNC.

Sono più piccole dei neuroni.

Sono 10 volte più numerose dei neuroni.

Mentre i neuroni non si riproducono, le cellule gliali si riproducono.

Occupano gli spazi lasciati dai neuroni morti.

Ce ne sono vari tipi:

1. Cellule gliali del SNP:

- Cellule di Schwann
- Cellule satelliti \Rightarrow circondano cellule gangliari lungo i nervi (SNA)

2. Cellule gliali del SNC:

- Oligodendrociti \Rightarrow equivalenti alle cellule di Schwann (50% cellule gliali del SNC)
- Cellule ependimali
- Astrociti
- Cellule della microglia

Cellule ependimali

Forma cilindrica (sono simili alle cellule epiteliali).

Rivestono le cavità del SNC (ventricolo e midollo spinale).

Si associano tra loro con giunzioni.

Hanno un nucleo centrale ovale.

La porzione basale si sfrangia (\Rightarrow *plessi coroidei*) e si collega alle cellule gliali sottostanti.

I plessi coroidei secernono liquido cefalo-rachidiale e lo mandano nei vasi sottostanti.

Astroцити

Diametro: 8-10 μm

Sono numerosi.

Ce ne sono tipi diversi, con funzioni diverse.

Hanno molti prolungamenti.

Hanno una funzione di sostegno: fungono da impalcatura e permettono la migrazione delle cellule nervose in fase di sviluppo (astroцити radiali e alati).

Hanno una funzione trofica: partecipano al metabolismo energetico dei neuroni.

Inducono la formazione di giunzioni occludenti nelle cellule endoteliali: formano la barriera emato-encefalica, necessaria a impedire il passaggio indiscriminato di molte sostanze.

Partecipano alla rimozione del mediatore chimico: mentre la acetilcolina è degradata dall'acetilcolinesterasi, GABA e glicina sono catturati dagli astroцити per la degradazione.

Formano la cicatrice gliale: riempiono lo spazio vuoto lasciato dalla morte di un neurone.

Regolano la composizione ionica del liquido interstiziale attorno ai neuroni (K^+).

Inviano prolungamenti ai vasi, alla pia madre, ai neuroni, alle altre cellule gliali.

Possono legarsi ad altre cellule gliali tramite giunzioni comunicanti.

Contengono la proteina fibrillare acida gliale (GFAD).

Contengono filamenti intermedi.

Cellule della microglia

Derivano dal mesoderma, a differenza delle altre cellule del SNC, che derivano dal neuroectoderma.

Hanno una forma un po' stellata.

Quando sono inattive, sono piccole; quando diventano attive, sono grandi e si avvicinano ai vasi.

Derivano dai monociti \Rightarrow sono mobili e fagocitarie: migrano per raggiungere la cellula da fagocitare (cellule del sistema nervoso degenerate o vecchie).