

Introduzione al sistema nervoso

SCHEMA DEL CAPITOLO

Il sistema nervoso centrale e periferico, 1

I principali elementi cellulari del sistema nervoso: neuroni e cellule della glia, 1

I neuroni presentano forme e dimensioni diverse, ma sono tutte varianti di un disegno comune, 2

I corpi e gli assoni dei neuroni sono per la maggior parte contenuti all'interno del sistema nervoso centrale, 4

Gli organelli neuronali sono distribuiti secondo uno schema a supporto della funzione neuronale, 8

I corpi dei neuroni sintetizzano macromolecole, 9

I dendriti ricevono afferenze sinaptiche, 12

Gli assoni trasportano segnali elettrici su lunghe distanze, 12

Organelli e macromolecole sono trasportati in entrambe le direzioni lungo gli assoni, 12

Le sinapsi mediano il trasferimento di informazioni tra i neuroni, 20

Le cellule di Schwann sono cellule gliali del SNP, 20

Gli assoni del SNP possono essere mielinizzati o non mielinizzati, 21

Le cellule gliali del SNC sono: oligodendrociti, astrociti, cellule ependimali e cellule microgliali, 25

Alcuni assoni del SNC sono mielinizzati

dagli oligodendrociti, ma altri sono non mielinizzati, 25

Gli astrociti forniscono supporto strutturale e metabolico ai neuroni, 28

Le cellule ependimali rivestono i ventricoli, 35

Le cellule microgliali rispondono alle lesioni del SNC, 35

Questo volume intende illustrare e discutere l'anatomia di base dell'encefalo, trattare i principali aspetti del suo funzionamento e presentare le caratteristiche cliniche utili ad aiutare lo studente nella comprensione e nella memorizzazione. Questo capitolo introduttivo descrive in modo generale le suddivisioni del sistema nervoso, poi si concentra sugli elementi cellulari che si trovano al suo interno e sulle specializzazioni anatomiche che rendono adatti questi elementi cellulari alle loro rispettive funzioni.

IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO

Il sistema nervoso è generalmente suddiviso in **sistema nervoso periferico** (SNP) e **sistema nervoso centrale** (SNC) (Fig. 1.1). Il SNP è costituito dall'insieme dei nervi spinali e cranici, i cui rami penetrano in quasi tutte le parti del corpo, trasmettendo messaggi da e verso il SNC. Il SNC, racchiuso nel cranio e nella colonna vertebrale, è composto dall'**encefalo** e dal **midollo spinale** (Fig. 1.2). L'encefalo è suddiviso in molteplici parti: il **cervello**, il **cervelletto** e il **tronco encefalico**. Il cervello, a sua volta, è composto dal telencefalo (rappresentato dai due massicci **emisferi cerebrali**, separati l'uno dall'altro dalla **scissura longitudinale** (o **scissura**

interemisferica), una lunga e profonda fessura tra i due emisferi) e dal **diencefalo**^a; in un cervello umano intatto la maggior parte del diencefalo è nascosta alla vista dalla presenza degli imponenti emisferi cerebrali. Il tronco encefalico è la parte del SNC, escluso il cervelletto, che si trova tra il cervello e il midollo spinale.

I PRINCIPALI ELEMENTI CELLULARI DEL SISTEMA NERVOSO: NEURONI E CELLULE DELLA GLIA

Nonostante le grandi dimensioni e l'ampia distribuzione del sistema nervoso, esso contiene solo due categorie di cellule: le **cellule nervose**, o **neuroni**, che sono gli elementi di elaborazione delle informazioni e di trasmissione del segnale, e le **cellule della glia** (o **gliali**), che svolgono un'ampia varietà di funzioni di

^aMolti termini neuroanatomici hanno etimologia latina o greca. Il termine *encefalo* significa in greco "nella testa" (cioè, "cervello"). *Diencefalo* significa "in mezzo al cervello", a intendere che questa parte del SNC è interposta tra gli emisferi cerebrali e il tronco encefalico.

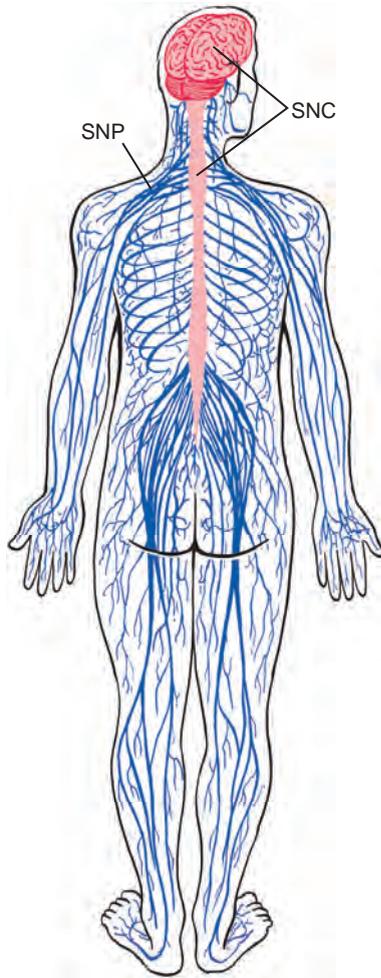


Fig. 1.1 Sistema nervoso centrale e periferico. Il sistema nervoso centrale (SNC) è racchiuso nel cranio e nel canale vertebrale. Il sistema nervoso periferico (SNP) è connesso al SNC, e le sue fibre nervose vanno a distribuirsi in tutto il corpo. (Ridisegnata da Krstić RV: General histology of the mammal, Berlin, 1985, Springer-Verlag.)

supporto. Nel sistema nervoso umano ci sono circa 100 miliardi di neuroni e un numero simile di cellule gliali.

I neuroni presentano forme e dimensioni diverse, ma sono tutte varianti di un disegno comune

I neuroni trasmettono informazioni. Lo fanno attraverso una combinazione di meccanismi di segnalazione elettrica e chimica: i segnali elettrici sono usati per trasmettere rapidamente informazioni da una parte all'altra di un neurone, mentre i messaggeri chimici vengono impiegati per trasportare informazioni tra i neuroni. Quindi ci sono regioni del neurone anatomicamente specializzate per la raccolta, l'integrazione, la conduzione e la trasmissione delle informazioni (Fig. 1.3; Tab. 1.1). Tutti i neuroni hanno un corpo cellulare (o **soma**^b) che svolge le funzioni

^bA volte ci si riferisce anche al **perikaryon**. *Karyon* in greco significa "nucleo" e, in senso stretto, il perikaryon è il citoplasma che circonda il nucleo di un neurone.

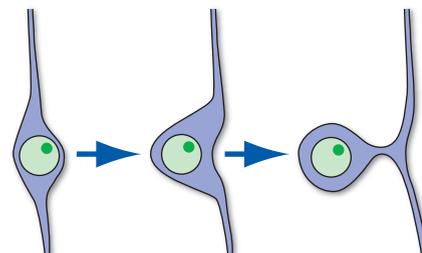
metaboliche e sintetiche del neurone. La maggior parte dei neuroni ha una serie di processi ramificati e affusolati chiamati **dendriti** (dal greco "come un albero") che ricevono informazioni da altri neuroni attraverso giunzioni chiamate **sinapsi**^c, e un lungo processo cilindrico chiamato **assone** che conduce le informazioni lontano dal corpo cellulare. L'assone dà origine a una serie di rami terminali che formano sinapsi su altri neuroni. Quindi i neuroni sono anatomicamente e funzionalmente polarizzati, con segnali elettrici che viaggiano tipicamente in una sola direzione in circostanze fisiologiche normali. (Le basi molecolari di questa polarizzazione anatomica e funzionale sono discusse nei Capp. da 7 a 9).

Nonostante lo schema costitutivo di base del neurone sia fisso, c'è un'ampia variabilità nei dettagli della forma e delle dimensioni (Fig. 1.4). Gli aspetti della morfologia somatica, dendritica e assonale vengono utilizzati per classificare i neuroni in diverse tipologie. La maggior parte dei neuroni dei vertebrati è **multipolare**, ovvero dal soma emergono molti dendriti e quasi sempre un singolo assone (vedi Fig. 1.4A-E); in diversi casi la disposizione dei processi dendritici è caratteristica di quel tipo di neurone. Alcuni neuroni sono **bipolari** (vedi Fig. 1.4F) o **unipolari**^d (vedi Fig. 1.4G), avendo due processi o solo uno, rispettivamente. Esiste un ampio spettro non solo di forme ma anche di dimensioni neuronali. I corpi cellulari hanno un diametro che varia dai 5 ai 100 μm . Molti assoni sono corti e misurano solo un millimetro circa, ma alcuni, come quelli che si estendono dalla corteccia cerebrale al midollo spinale sacrale, misurano un metro o più. Per molti anni, la principale tecnica disponibile per studiare le forme e le dimensioni dei neuroni è stata la colorazione di Golgi, un metodo che infila tutti i processi dei neuroni con metalli pesanti, facendoli risaltare da uno sfondo non colorato o controcolorato (vedi Figg. 1.4 e 1.16A). Più recentemente, tuttavia, sono diventati disponibili svariati metodi basati sulla microiniezione, l'immunocitochimica o altre tecniche (Box 1.1). Queste metodologie di indagine permettono ora di correlare la struttura del singolo neurone con i suoi aspetti funzionali.

I neuroni possono anche essere classificati in base al tipo di connessione. I **neuroni sensitivi** sono direttamente sensibili a vari stimoli (per esempio, il dolore o i cambiamenti di temperatura) o ricevono connessioni dirette da **cellule recettoriali** non neuronali (per esempio, i bastoncelli e i coni per la visione o le cellule ciliate

^c*Sinapsi* è un termine derivato dal greco e significa "collegamento".

^dSebbene i veri neuroni unipolari siano comuni nei sistemi nervosi degli invertebrati, i neuroni dei vertebrati con un aspetto unipolare sono in realtà **pseudounipolari**. Iniziano come neuroni bipolari, ma durante lo sviluppo il corpo cellulare si espande asimmetricamente (vedi sotto), lasciando un peduncolo da cui emergono entrambi i processi.



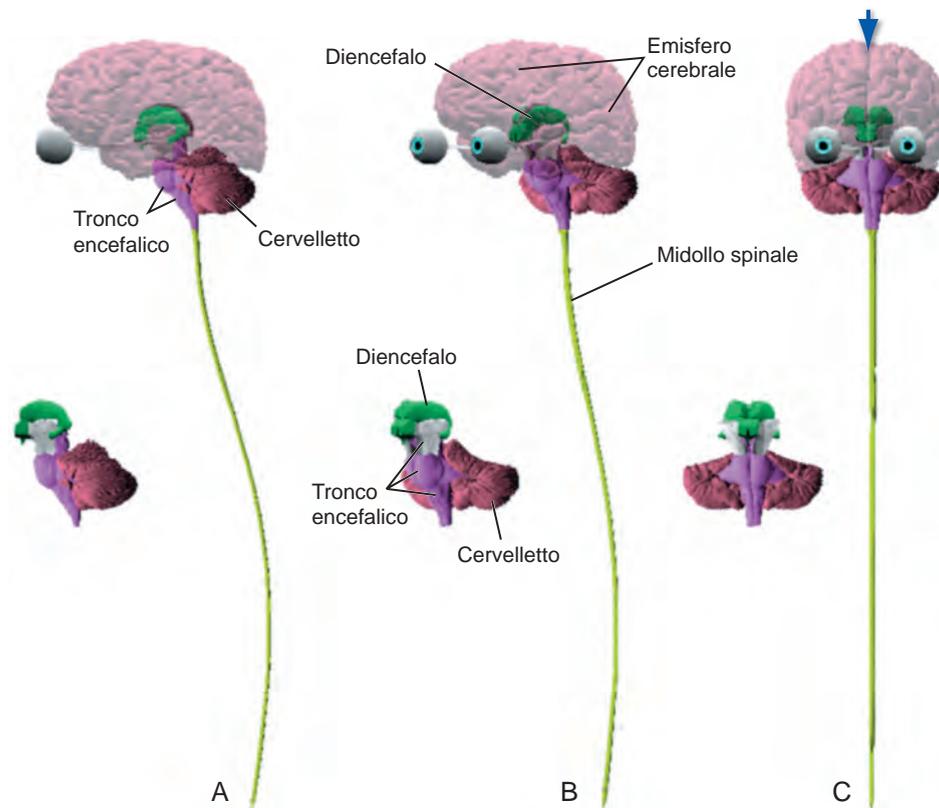


Fig. 1.2 Ricostruzione tridimensionale dell'intero SNC, visto dal lato sinistro (A), direttamente di fronte (C), e a metà strada (B). Gli occhi sono inclusi nella ricostruzione perché, come descritto nel Cap. 2, la retina si sviluppa come un'escrescenza dallo stesso tubo neurale che sta diventando il SNC. La *freccia* in C indica la scissura longitudinale che separa i due emisferi cerebrali. (Per gentile concessione del Dr. John W. Sundsten, Department of Biological Structure, University of Washington School of Medicine.)

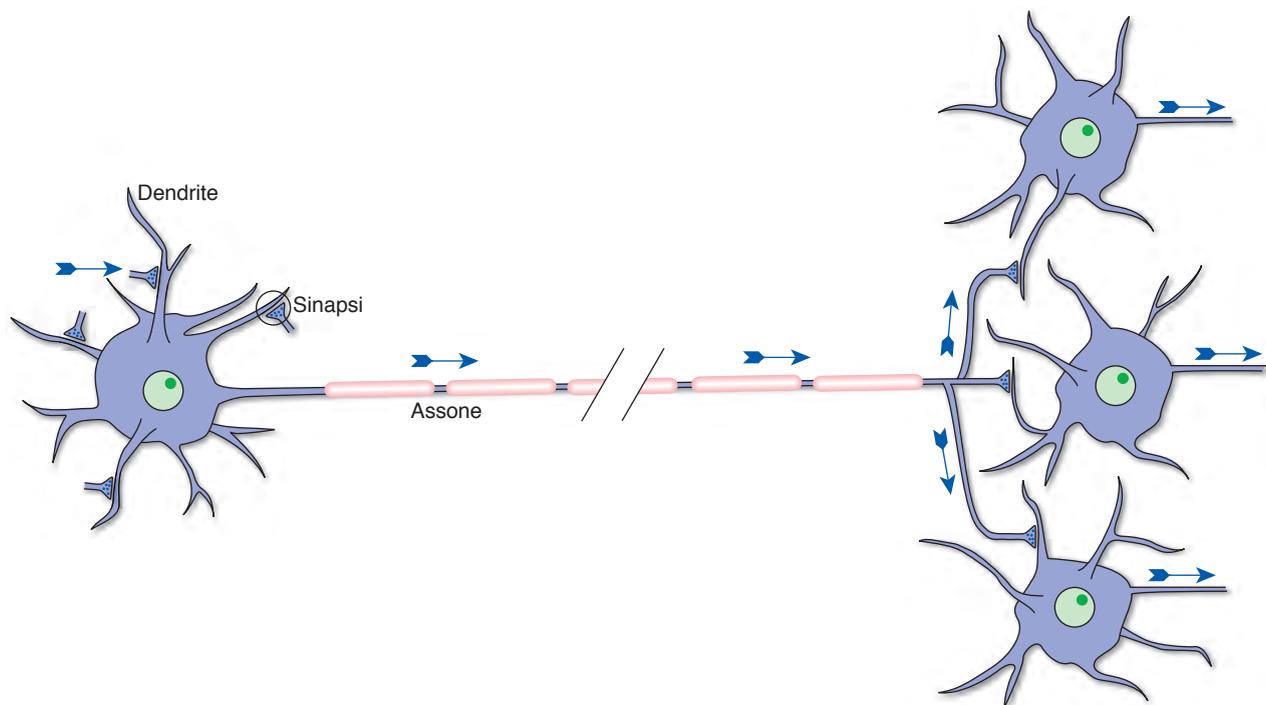


Fig. 1.3 Vista schematica di un tipico neurone, che indica gli ingressi sinaptici a livello dei dendriti (sebbene siano possibili altri siti) e il flusso di informazioni elettriche lungo il suo assone, che raggiunge le terminazioni sinaptiche poste a contatto con altri neuroni. Il flusso di informazioni elettriche è unidirezionale a causa delle specializzazioni molecolari delle varie parti dei neuroni, come descritto nei Capp. 7 e 8. I segmenti rosa che coprono l'assone rappresentano la guaina mielinica che riveste molti assoni (vedi Figg. 1.27 e 1.33). L'intervallo nell'assone ne rappresenta una parte non disegnata che può essere anche di 1 metro negli assoni più lunghi.

TAB. 1.1 Parti di un neurone tipico

Parte	Descrizione	Organelli principali	Funzioni primarie
Dendriti	Estensioni affusolate del corpo cellulare	Citoscheletro, mitocondri	Raccogliere informazioni da altri neuroni
Soma (corpo cellulare)	Può avere uno, due o molti processi; tipicamente un assone, molti dendriti	Nucleo, apparato di Golgi, sostanza di Nissl, citoscheletro, mitocondri	Sintetizzare macromolecole, integrare i segnali elettrici ^a
Assone	Singolo, cilindrico; può essere lungo molti centimetri; può essere mielinizzato o non mielinizzato	Citoscheletro, mitocondri, vescicole di trasporto	Condurre informazioni ad altri neuroni
Terminali assonici (terminazioni sinaptiche)	Struttura piena di vescicole a contatto con una parte di altro neurone; la maggior parte sono assodendritiche o assosomatiche, ma si verificano altre configurazioni	Vescicole sinaptiche, mitocondri	Trasmettere informazioni ad altri neuroni

^aCome discusso nel Cap 7, l'integrazione finale dei segnali elettrici, cioè la conversione di potenziali sinaptici in treni di potenziali d'azione, avviene tipicamente all'inizio dell'assone.

BOX 1.1 Rendere visibile la morfologia dei singoli neuroni

Uno svantaggio della colorazione di Golgi è che colora indiscriminatamente un intero sottoinsieme di neuroni (vedi Fig. 1.16A), rivelando relativamente poco sulla funzione di una singola cellula. Gli ultimi decenni hanno visto lo sviluppo di tecniche sempre più sofisticate per dimostrare la morfologia dei neuroni e identificarli funzionalmente. Un pilastro nello studio delle proprietà elettrofisiologiche dei singoli neuroni è stato l'uso di elettrodi a micropipetta che impalano i singoli neuroni o si attaccano alle loro superfici (vedi Cap. 7). Gli stessi elettrodi possono essere usati come minuscoli aghi ipodermici per iniettare un colorante o una sostanza marcatrice, permettendo lo studio dell'anatomia del neurone (Fig. 1.5). Tali iniezioni possono rivelare dettagli morfologici paragonabili a quelli mostrati dalla colorazione di Golgi (Figg. 1.5 e 1.6). Diverse classi di neuroni hanno anche ambienti interni chimicamente diversi, ed è possibile produrre anticorpi marcati che dimostrano alcune di queste differenze (vedi Fig. 1.6D). Le correlazioni fra morfologia neuronale e localizzazione del neurotrasmettitore sono state particolarmente utili. Per esempio, i neuroni che usano la noradrenalina come trasmettitore chimico al livello delle loro sinapsi contengono questa sostanza anche in tutti i loro assoni e corpi cellulari. Una fissazione e un trattamento appropriati fanno sì che questi neuroni siano fluorescenti. In alternativa, è possibile fare un anticorpo marcato contro un enzima coinvolto nella formazione di un neurotrasmettitore o un anticorpo marcato contro un recettore per un dato neurotrasmettitore. Questi metodi hanno reso possibile la mappatura dei percorsi neurali "codificati chimicamente" (vedi Cap. 11). I metodi per studiare il contenuto in neurotrasmettitori e le proprietà elettrofisiologiche dei neuroni possono essere combinati per produrre correlazioni struttura-funzione particolarmente eleganti (vedi Fig. 1.6).

Le tecnologie genetiche hanno assunto un ruolo sempre più importante nella mappatura della struttura e delle connessioni delle popolazioni neuronali. Un primo metodo ha utilizzato l'ingegnerizzazione dei neuroni e di altre cellule per indurli a esprimere la proteina fluorescente verde (Fig. 1.7), una piccola proteina originariamente isolata dalla medusa *Aequorea victoria*. Versioni mutate di questa proteina diventano fluorescenti in colori diversi dal verde e animali da esperimento possono essere manipolati geneticamente in modo che diversi neuroni esprimano miscele distintive di più proteine fluorescenti (Fig. 1.8). L'effetto è quello di poter distinguere popolazioni diverse fra i neuroni colorati con il metodo di Golgi e rendere tracciabili le interconnessioni delle reti di neuroni.

per l'udito). I **neuroni motori** (o **motoneuroni**) terminano direttamente su muscoli, ghiandole o altri neuroni residenti nei gangli del SNP. La maggior parte dei neuroni sensitivi e motori si estende in parte nel SNP e in parte nel SNC (vedi Fig. 1.10), mentre quasi tutti gli altri neuroni si estendono interamente nel SNC e si

interconnettono con altri neuroni. Alcuni sono **interneuroni** locali e hanno tutti i loro componenti (per esempio, dendriti, corpo cellulare e assone) confinati a una sola piccola area del SNC. Altri invece sono **neuroni di proiezione**, con lunghi assoni che collegano diverse aree del SNC, come per esempio un neurone della corteccia cerebrale il cui assone raggiunge il midollo spinale. In senso stretto, il sistema nervoso umano è composto quasi interamente da interneuroni e neuroni di proiezione: infatti, ci sono al massimo 20 milioni di fibre sensitive in tutti i nervi spinali e cranici messi insieme e non più di qualche milione di neuroni motori. Anche tenendo conto dei neuroni autonomi che innervano muscoli e ghiandole (vedi Cap. 10), più del 99% dei nostri neuroni sono interneuroni o neuroni di proiezione. Tuttavia, le parole *sensitivo* e *motorio* sono spesso usate in senso molto più ampio per riferirsi ai neuroni e agli assoni che trasportano informazioni relative agli stimoli sensitivi oppure alla generazione di risposte.

I corpi e gli assoni dei neuroni sono per la maggior parte contenuti all'interno del sistema nervoso centrale

Nella maggior parte della massa del SNC sono facilmente distinguibili aree di **sostanza grigia** e aree di **sostanza bianca** (Fig. 1.9). La *sostanza grigia* corrisponde alle aree in cui risiedono prevalentemente corpi di neuroni e dendriti. (Nel vivente, tuttavia, la sostanza grigia è in realtà di un colore grigio-rosato a causa del suo abbondante flusso di sangue). La *sostanza bianca* corrisponde alle aree occupate prevalentemente da assoni; molti assoni hanno una guaina **mielinica** (descritta più avanti in questo capitolo) che è principalmente lipidica e quindi ha un aspetto grassoso e bianco.

Aree specifiche di sostanza grigia sono spesso chiamate **nuclei**,^c in particolare se i corpi neuronali in essi contenuti sono collegati funzionalmente tra loro. Un'area in cui la sostanza grigia forma uno strato superficiale che copre una parte del SNC è chiamata **corteccia**. La corteccia cerebrale e quella cerebellare sono i due esempi più importanti. Occasionalmente, vengono usati nomi descrittivi

^cQuindi il termine *nucleo* ha due significati nel sistema nervoso centrale: può significare sia il nucleo di una singola cellula sia un insieme di corpi di neuroni (per esempio, il nucleo accumbens).

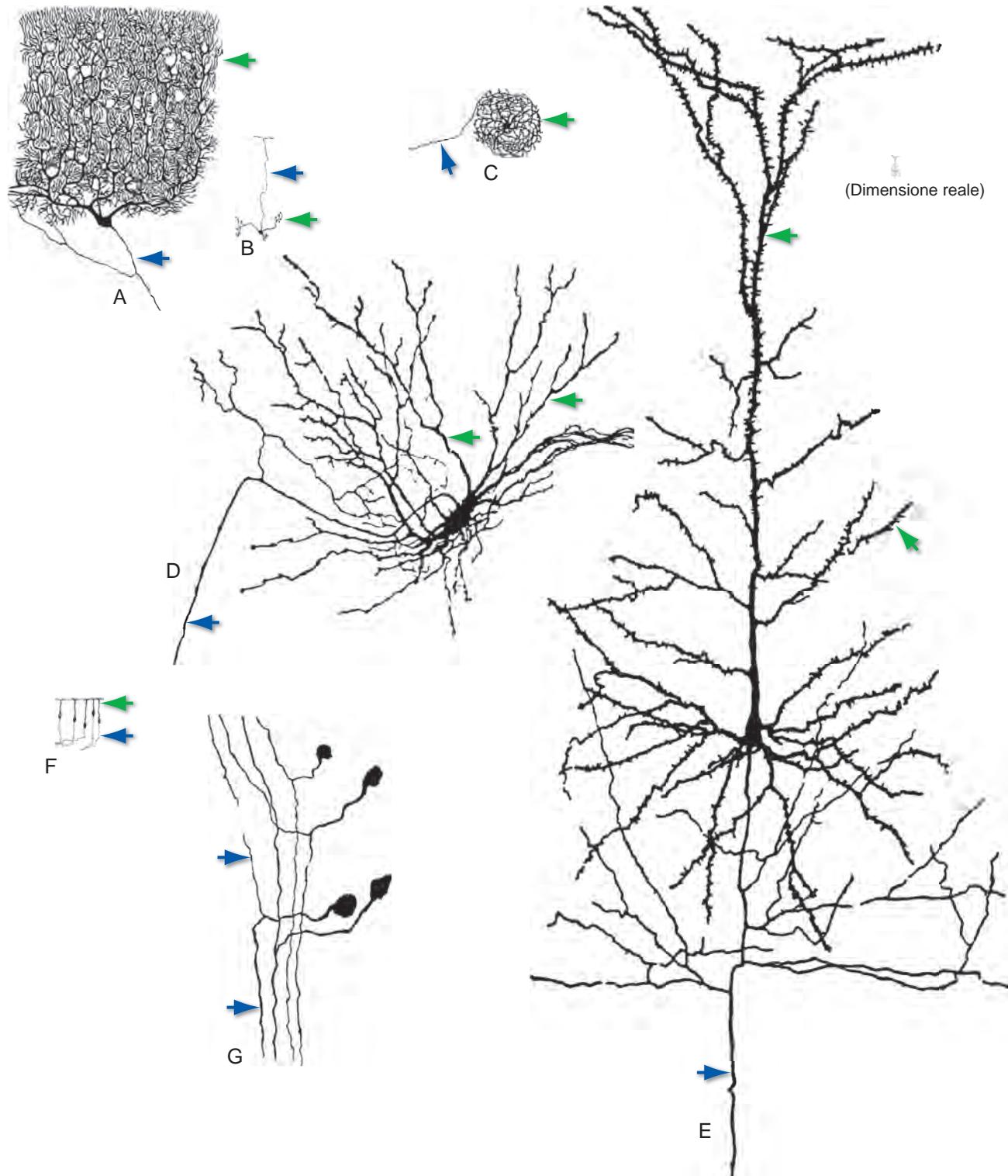


Fig. 1.4 Esempi di neuroni multipolari (A-E), bipolari (F) e unipolari (G), tutti disegnati circa nella stessa scala per dimostrare la gamma di dimensioni e forme neuronali. Tutti sono stati colorati con il metodo di Golgi (vedi Fig. 1.16A); i dendriti sono indicati da *frecche verdi*, gli assoni da *frecche blu*. (A) Cellula di Purkinje della corteccia cerebrale; (B) cellula dei granuli della corteccia cerebellare; (C) neurone di proiezione del nucleo olivare inferiore; (D) motoneurone del midollo spinale; (E) grande neurone piramidale della corteccia cerebrale; (F) neuroni recettoriali olfattivi; (G) cellule del ganglio della radice posteriore (i cui processi hanno proprietà assionali lungo quasi tutto il loro corso). Il piccolo *inserto* in alto a destra mostra le dimensioni reali del neurone piramidale in E. (Modificato da Ramón y Cajal S: *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*, Paris, 1909, 1911, Maloine.)

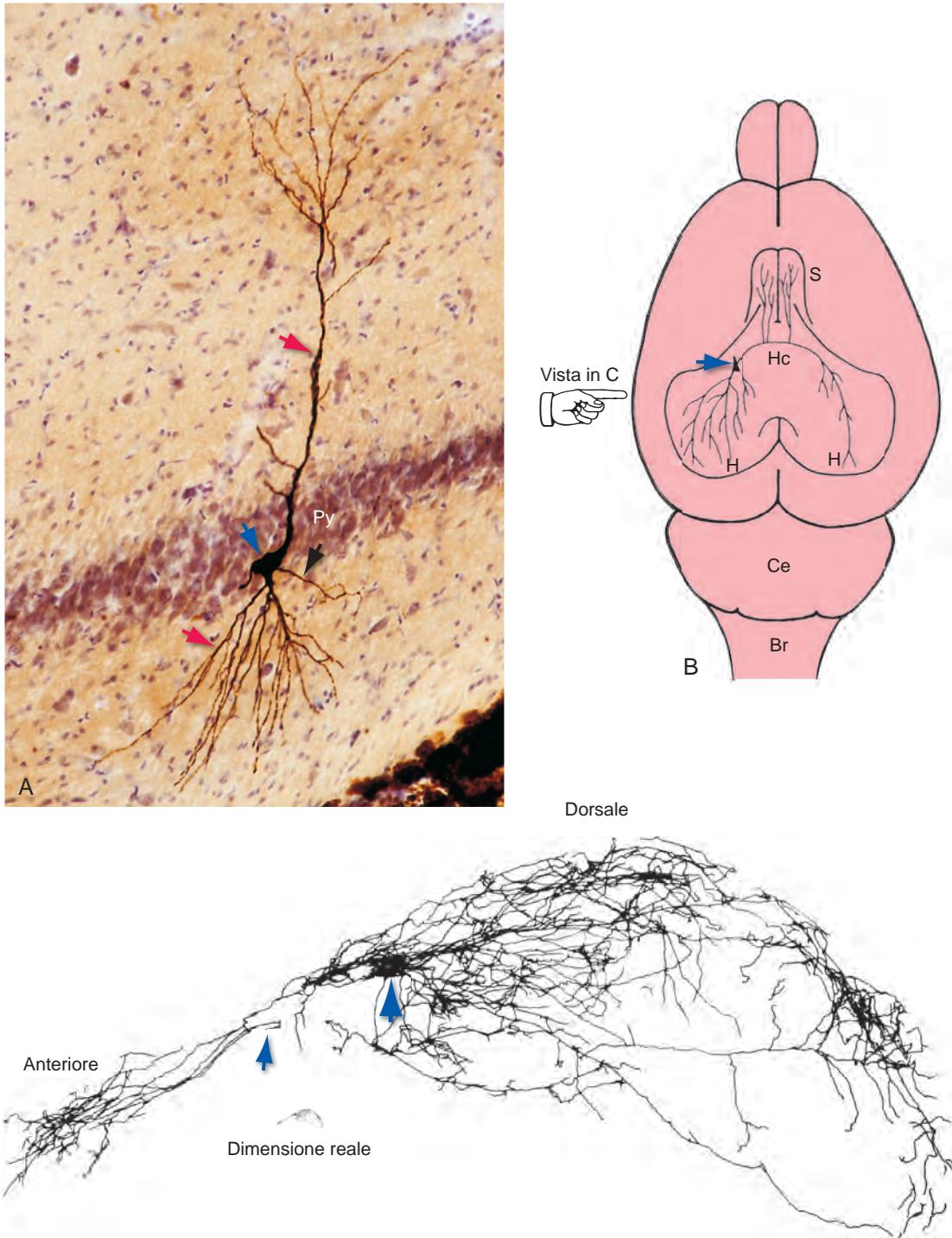


Fig. 1.5 Morfologia di un singolo neurone rivelata dall'iniezione di una sostanza marcatrice emessa da un elettrodo di registrazione intracellulare. Questo studio mostra non solo il sorprendente grado di dettaglio anatomico che può essere dimostrato usando questa tecnica, ma anche che, sebbene tendiamo a disegnare i neuroni come cellule abbastanza semplici con un singolo assone che va da un posto all'altro, essi sono molto più complessi. (A) Un neurone piramidale dall'ippocampo di ratto, iniettato con perossidasi di rafano. Il marcatore è stato successivamente visualizzato usando una tecnica immunocitochimica, cosicché il corpo cellulare (*freccia blu*) del neurone iniettato si distingue dai neuroni vicini nello strato delle cellule piramidali (*Py*); i dendriti (*freccie rosse*) e un singolo assone (*freccia nera*) emergono dal corpo cellulare. L'esame dei processi colorati di questo neurone in molte sezioni adiacenti ha portato alla conclusione che l'assone aveva un lungo e complesso insieme di rami, mostrato schematicamente in (B). Questa è una vista della superficie dorsale del cervello di un ratto. L'ippocampo (*H*) è un'area specializzata della corteccia cerebrale situata profondamente all'interno dell'emisfero cerebrale (vedi Cap. 24). Il neurone piramidale ippocampale evidenziato (*freccia blu*) ha inviato rami assonali ai nuclei del setto (*S*) bilateralmente, all'ippocampo di appartenenza e all'ippocampo controlaterale attraverso la commessura ippocampale (*Hc*). *Br*, tronco encefalico; *Ce*, cervelletto. (C) Disegno di una ricostruzione del neurone e dei suoi rami nell'emisfero iniettato, ricavato da numerose sezioni parasagittali adiacenti. La vista è laterale, come indicato dal dito puntato in (B). A questo ingrandimento il corpo cellulare è una piccola struttura (*grande freccia blu*) circondata da dendriti. L'assone si ramifica ampiamente e invia proiezioni anteriormente e posteriormente. In questa ricostruzione, termina nel punto (*piccola freccia blu*) dove uno dei suoi rami si prepara ad attraversare la linea mediana e a proiettare nell'emisfero controlaterale. (Modificato da Tamamaki N, Watanabe K, Nojyo Y: Brain Res 307:336, 1984.)

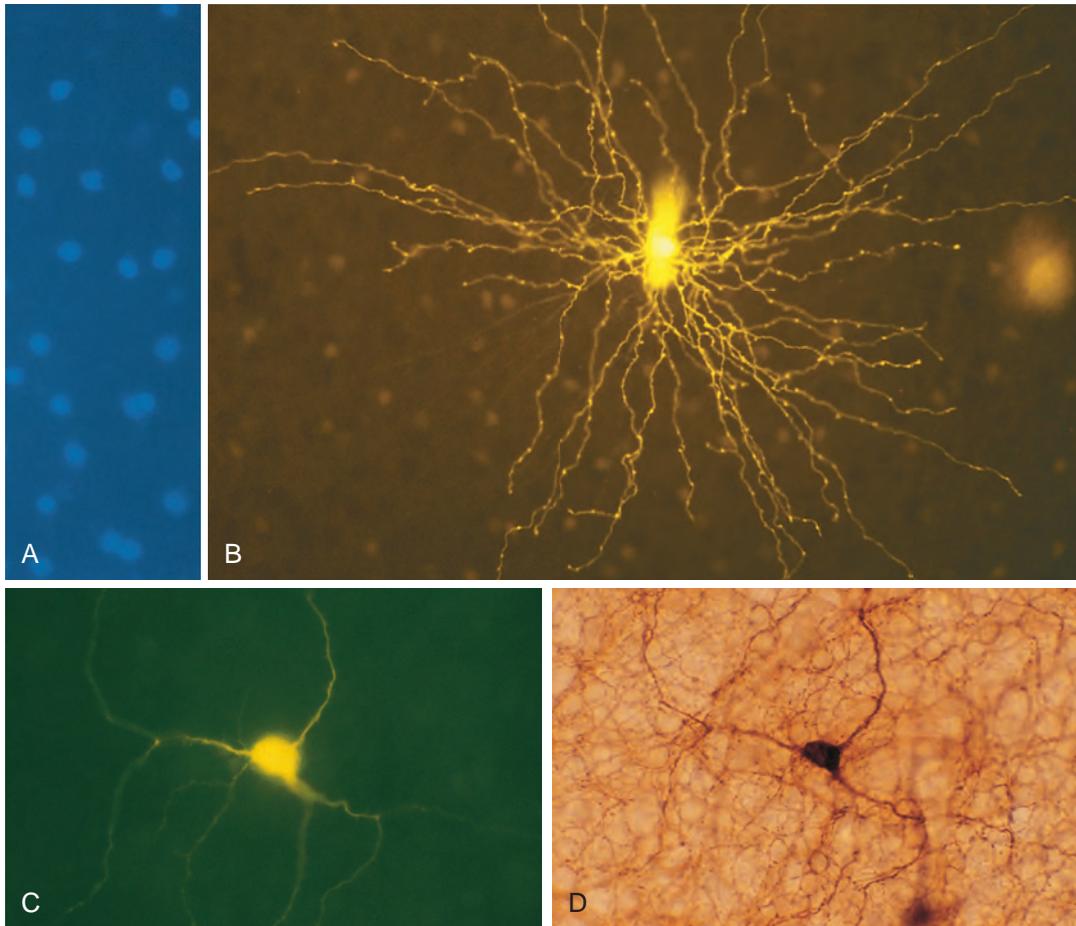


Fig. 1.6 Uso combinato di tecniche di identificazione dei neurotrasmettitori e iniezione intracellulare di colorante. Un sottogruppo di cellule amacrine retiniche (vedi Cap. 17) usa la serotonina come neurotrasmettitore. Questi neuroni accumulano dal mezzo circostante la serotonina e suoi analoghi. (A) Un analogo fluorescente (5,7-diidrossitriptamina) è stato applicato a una retina di coniglio in condizioni sopravvitali, montata in piano, che è stata poi esaminata con illuminazione ultravioletta. Le cellule amacrine, che accumulano serotonina, emettono fluorescenza blu in queste condizioni, permettendo di impalare i neuroni identificati chimicamente con elettrodi a micropipetta contenenti colorante. (B) Una cella amacrina contenente serotonina iniettata con un colorante fluorescente (giallo Lucifer). I dettagli dei lunghi dendriti, per lo più non ramificati, di questo neurone sono facilmente visibili. (C e D) Un ulteriore esempio di uso combinato di una tecnica di identificazione del neurotrasmettitore e l'iniezione intracellulare di colorante. Un altro sottoinsieme di cellule amacrine retiniche usa la dopamina come neurotrasmettitore. Una di queste cellule amacrine è stata prima iniettata con un colorante fluorescente (giallo Lucifer, C). La stessa area della retina è stata poi colorata con un anticorpo contro la tirosina idrossilasi (un enzima coinvolto nella sintesi della dopamina) come mostrato in (D). L'evidente corrispondenza tra le due immagini indica che la cellula amacrina iniettata produce dopamina. (A e B per gentile concessione del Dr. David I. Vaney, National Vision Research Institute of Australia. C e D per gentile concessione del Dr. Dennis M. Dacey, University of Washington School of Medicine.)

per particolari aree di sostanza grigia (per esempio, il putamen, un nucleo presente in entrambi gli emisferi cerebrali, chiamato così per la forma e la posizione), ma questi sono relativamente rari.

Al contrario, le suddivisioni della sostanza bianca (cioè le raccolte di assoni) hanno una grande varietà di nomi^f, come **fascicolo**, **funicolo**, **lemnisco**, **peduncolo** e, più comunemente, **tratto**. Molti tratti hanno il nome composto da due parti e questa

^fSono per lo più termini descrittivi, non privi di significato, ereditati dal tempo in cui la forma di queste strutture era meglio conosciuta della funzione. *Fasciculus* e *funiculus* significano rispettivamente “piccolo fascio” e “corda”. *Lemniscus* significa “nastro” ed è usato per i tratti che sono appiattiti in sezione trasversale. *Peduncolo* significa “pedicino” ed è usato per un sito in cui gli assoni si associano in un fascio compatto.

caratteristica fornisce alcune informazioni sulla natura del tratto: la prima parte del nome si riferisce alla posizione dei corpi neuronali da cui gli assoni del tratto hanno origine, la seconda parte si riferisce al sito dove terminano. Così un *tratto spinocerebellare* è un insieme di assoni con corpi cellulari nel midollo spinale e terminazioni sinaptiche nel cervelletto.

Il midollo spinale rappresenta un esempio abbastanza chiaro della separazione del tessuto nervoso in sostanza grigia e sostanza bianca (Fig. 1.10). Gli assoni sensitivi, i cui corpi cellulari pseudounipolari si trovano nei gangli della radice posteriore dei nervi spinali, entrano nel midollo spinale e si dividono in un gran numero di rami, alcuni dei quali terminano su processi neuronali nella sostanza grigia spinale, mentre altri terminano su corpi cellulari nel tronco encefalico. Gli assoni motori emergono da corpi di

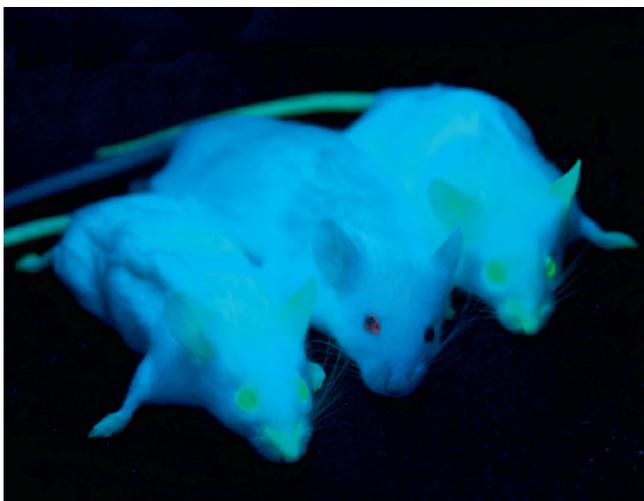


Fig. 1.7 Tre topi illuminati dalla luce ultravioletta. I topi a sinistra e a destra esprimono il gene per la proteina fluorescente verde. (Da Moen I, Jevne C, Wang J, et al.: BMC Cancer 12:21, 2012.)

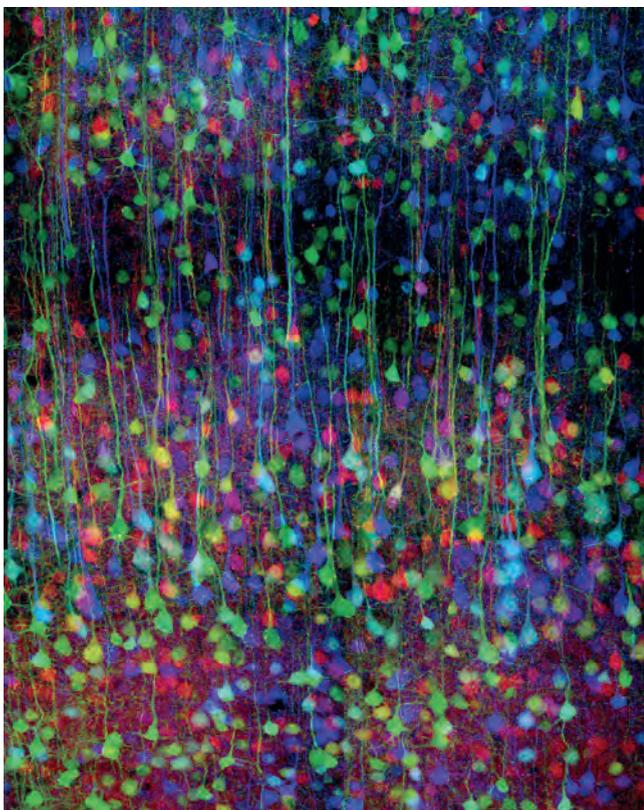


Fig. 1.8 Strati di neuroni nella corteccia cerebrale di topo di una linea (detta "topi Brainbow") i cui neuroni sono stati ingegnerizzati per esprimere miscele distinte di diverse proteine fluorescenti. Si noti il colore uniforme di ciascun corpo cellulare neuronale e dei suoi processi. (Per gentile concessione del Dr. Jeff W. Lichtman, Harvard University.)

neuroni multipolari residenti nella sostanza grigia spinale, lasciano il midollo spinale, viaggiano con i nervi spinali e innervano il muscolo scheletrico. La sostanza bianca contiene **lunghe tratti discendenti** (dal tronco encefalico e dal cervello), **lunghe tratti ascendenti** (verso il tronco encefalico, il cervelletto e il cervello) e assoni locali che interconnettono i diversi livelli spinali. La sostanza grigia, d'altra parte, contiene i corpi cellulari dei motoneuroni,

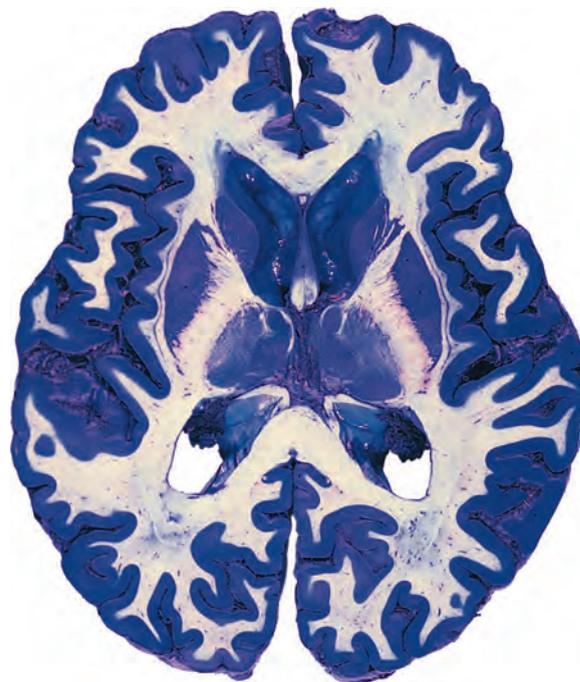


Fig. 1.9 Sezione assiale (orizzontale) di un intero proencephalo umano, spessa circa 6 mm, colorata con un metodo che permette di differenziare sostanza grigia e bianca. Il pretrattamento con fenolo rende la sostanza bianca resistente alla colorazione blu con solfato di rame, così la sostanza bianca appare bianca e la sostanza grigia appare blu brillante. (Preparato da Pamela Eller e Jack Nolte, University of Colorado Health Sciences Center.)

terminazioni degli assoni sensitivi in entrata, i corpi cellulari dei neuroni sensitivi di secondo ordine (i cui assoni entrano nei lunghi tratti ascendenti della sostanza bianca per trasmettere le informazioni sensitive al tronco encefalico e al cervello), i corpi cellulari dei neuroni pregangliari e le terminazioni dei lunghi tratti discendenti e degli interneuroni locali. Questa divisione in sostanza bianca e grigia è raramente assoluta; per esempio, gli assoni dei lunghi tratti discendenti devono ovviamente passare attraverso una certa quantità di sostanza grigia prima di raggiungere i neuroni sui quali devono fare sinapsi (vedi Cap. 10).

I nervi periferici, per la maggior parte del loro percorso, sono raccolte di assoni in viaggio verso o da luoghi come la pelle, il muscolo o gli organi interni, accompagnati da guaine gliali e di tessuto connettivo (vedi Fig. 9.19). Molti di questi assoni hanno corpi cellulari che risiedono nel SNP; questi corpi sono raggruppati in **gangli** (dal greco "rigonfiamenti") (per esempio, gangli della radice posteriore; GRP) in punti definiti lungo il nervo (vedi Fig. 1.10).

Gli organelli neuronali sono distribuiti secondo uno schema a supporto della funzione neuronale

I neuroni necessitano di meccanismi adatti a servire non solo le proprie funzioni elettriche e di segnalazione chimica, ma anche le richieste della loro complessa morfologia. Un grande neurone con un lungo assone (per esempio, uno dei neuroni mostrati in Fig. 1.4D ed E) può avere il 99% del proprio citoplasma nell'assone, cioè a molti centimetri di distanza dal corpo cellulare; quindi il suo nucleo, che è unico, e l'apparato sintetico a esso associato devono avere meccanismi efficienti per comunicare

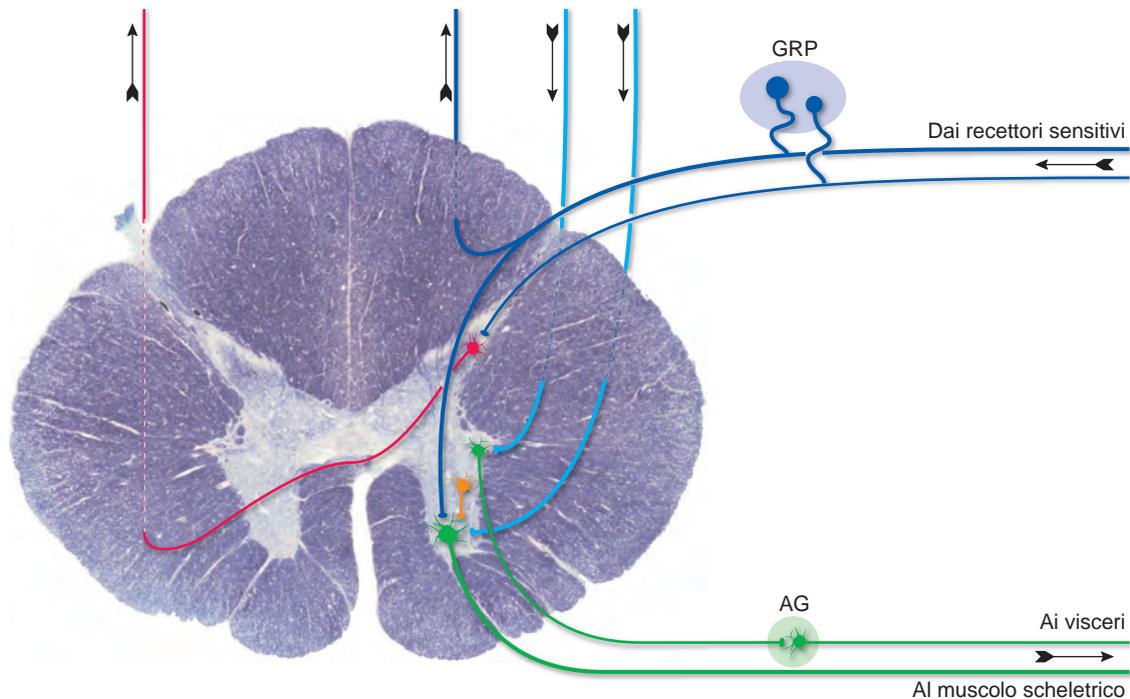


Fig. 1.10 Suddivisione del sistema nervoso centrale in sostanza grigia e sostanza bianca, come rappresentato dal midollo spinale toracico in sezione trasversale; in questo caso, la sostanza bianca è stata colorata di blu. La sostanza grigia contiene interneuroni, neuroni di proiezione, motoneuroni e terminazioni di fibre sensitive così come di fibre che arrivano da altre parti del SNC. La sostanza bianca circostante contiene vie ascendenti e discendenti. I neuroni del sistema nervoso periferico sono raggruppati in gangli, alcuni contenenti neuroni sensitivi (GRP, ganglio della radice posteriore) e altri contenenti neuroni autonomi (AG, ganglio autonomo).

con le sue lontane appendici. Inoltre, i neuroni hanno processi lunghi e delicati, quindi è necessaria una stabilizzazione meccanica, che può essere solo parzialmente soddisfatta dai meccanismi di sospensione esterna e dal liquido cerebrospinale descritto nei Capp. 4 e 5. Per svolgere le loro funzioni i neuroni, come tutte le altre cellule, contengono un nucleo e un assortimento di organelli – mitocondri, reticolo endoplasmatico, apparato di Golgi ed elementi citoscheletrici – ma l'abbondanza relativa e la disposizione di questi organelli nelle diverse parti di un neurone sono caratteristiche e riflettono la funzione specifica svolta da ogni singola area citoplasmatica.

I corpi dei neuroni sintetizzano macromolecole

Il corpo cellulare del neurone è il luogo di sintesi della maggior parte degli enzimi del neurone, delle sue proteine strutturali, dei componenti della membrana e degli organelli, così come di alcuni dei suoi messaggeri chimici. La sua struttura (Fig. 1.11) riflette questa funzione. Il nucleo è grande e appare pallido nelle colorazioni specifiche per le neurofibrille, la maggior parte della cromatina è dispersa e quindi disponibile per la trascrizione; contiene uno o più voluminosi nucleoli, che sono attivamente coinvolti nella trascrizione dell'RNA ribosomiale. Il citoplasma contiene abbondante reticolo endoplasmatico rugoso (RER) e ribosomi liberi per la sintesi proteica, insieme a pile di cisterne di Golgi per l'ulteriore elaborazione, selezione ed esportazione delle proteine sintetizzate nel RER. Sono presenti anche molti mitocondri, per soddisfare i requisiti energetici richiesti da una sintesi proteica continua e molto attiva.

I ribosomi, che costellano la superficie del reticolo endoplasmatico rugoso o che sono liberi nel citoplasma tra le cisterne, sono colorati intensamente da coloranti basici, apparendo al microscopio ottico come aggregati chiamati **corpi di Nissl** o **sostanza di Nissl** (Fig. 1.12). I corpi di Nissl sono particolarmente voluminosi nei neuroni di grandi dimensioni, una conseguenza del grande volume totale di citoplasma contenuto nei loro processi, e appaiono in configurazioni caratteristiche nei diversi tipi neuronali.

Gli organelli appena descritti sono incorporati in una rete di tre tipi di polimeri proteici filamentosi che si estendono lungo tutto il neurone e nei suoi processi, e che collettivamente costituiscono il **citoscheletro** neuronale. I **microtubuli** sono cilindri di circa 25 nm di diametro, che risultano dall'assemblaggio di 13 file (protofilamenti) di proteine che si dispongono intorno a un asse cavo. Ogni protofilamento è un polimero della proteina **tubulina**. Una varietà di ulteriori proteine associate ai microtubuli li collega l'un l'altro, agli altri elementi citoscheletrici e ai vari organelli mentre questi ultimi viaggiano da o verso il corpo cellulare. I **neurofilamenti**, la versione neuronale dei filamenti intermedi presenti nella maggior parte delle cellule, sono simili a cordoni di eteropolimeri composti da 3 a 5 diverse proteine della famiglia delle citocheratine, che forniscono supporto strutturale e regolano il diametro dell'assone. Durante la vita di un neurone, i suoi neurofilamenti vanno incontro al rimaneggiamento del loro assemblaggio proteico, regolando la crescita assonale non solo durante lo sviluppo ma anche durante i processi patologici che provocano le malattie. Recentemente, i livelli sierici di neurofilamenti sono stati utilizzati per rilevare le fasi di alcune patologie, tra cui la

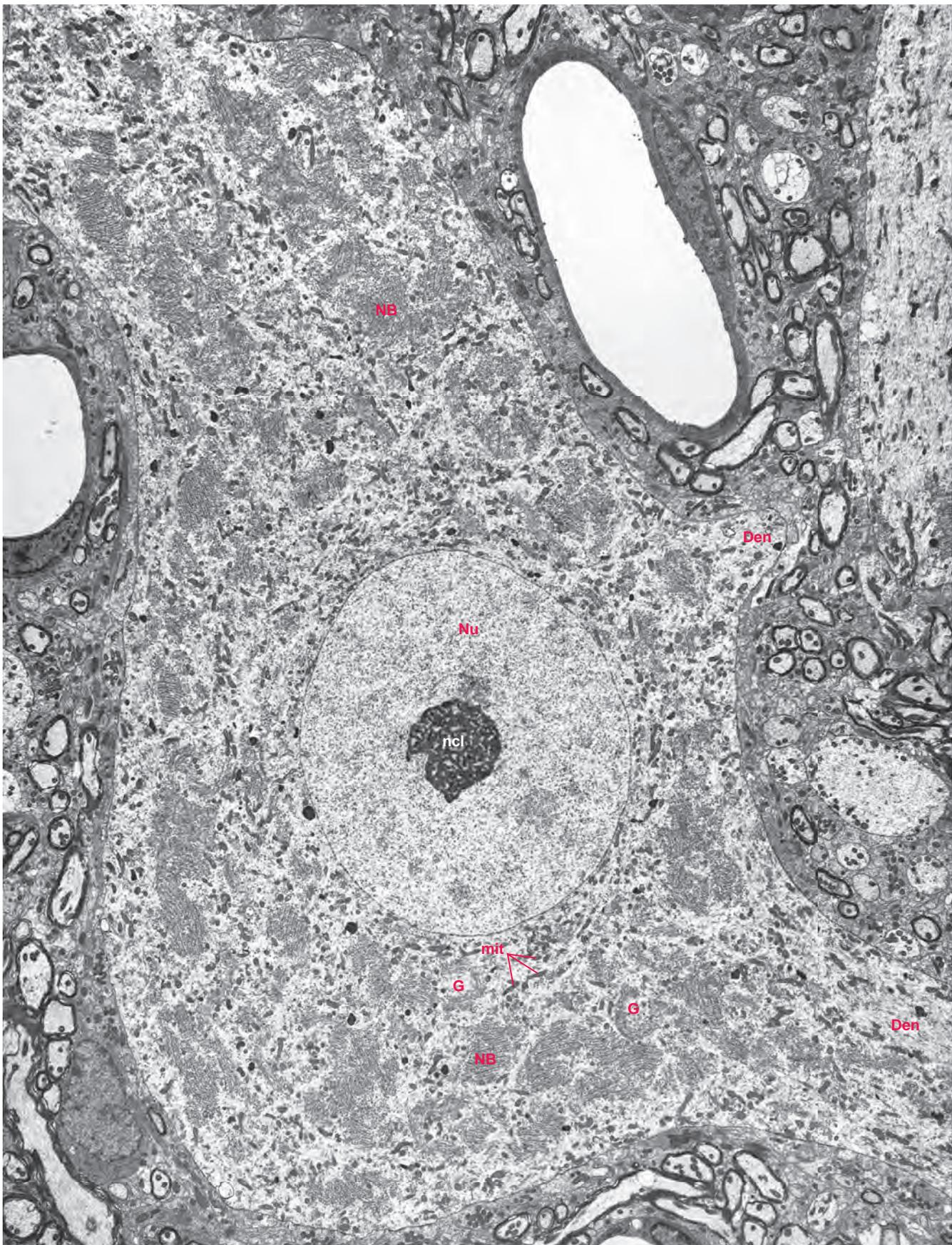


Fig. 1.11 Corpo cellulare e alcuni dei dendriti prossimali (*Den*) di un motoneurone del midollo spinale. Il nucleo (*Nu*) e il grosso nucleolo (*ncl*) sono evidenti, così come altri organelli tipici dei corpi dei neuroni: corpi di Nissl (*NB*), cisterne di Golgi (*G*) e mitocondri (*mit*). Gli elementi citoscheletrici, sebbene presenti, sono difficili da risolvere a questo basso ingrandimento. La dimensione reale dell'area mostrata in questa microfotografia è di circa $55 \times 70 \mu\text{m}$. (Da Peters A, Palay SL, Webster H deF: *The fine structure of the nervous system: neurons and their supporting cells*, ed 3, New York, 1991, Oxford University Press.)

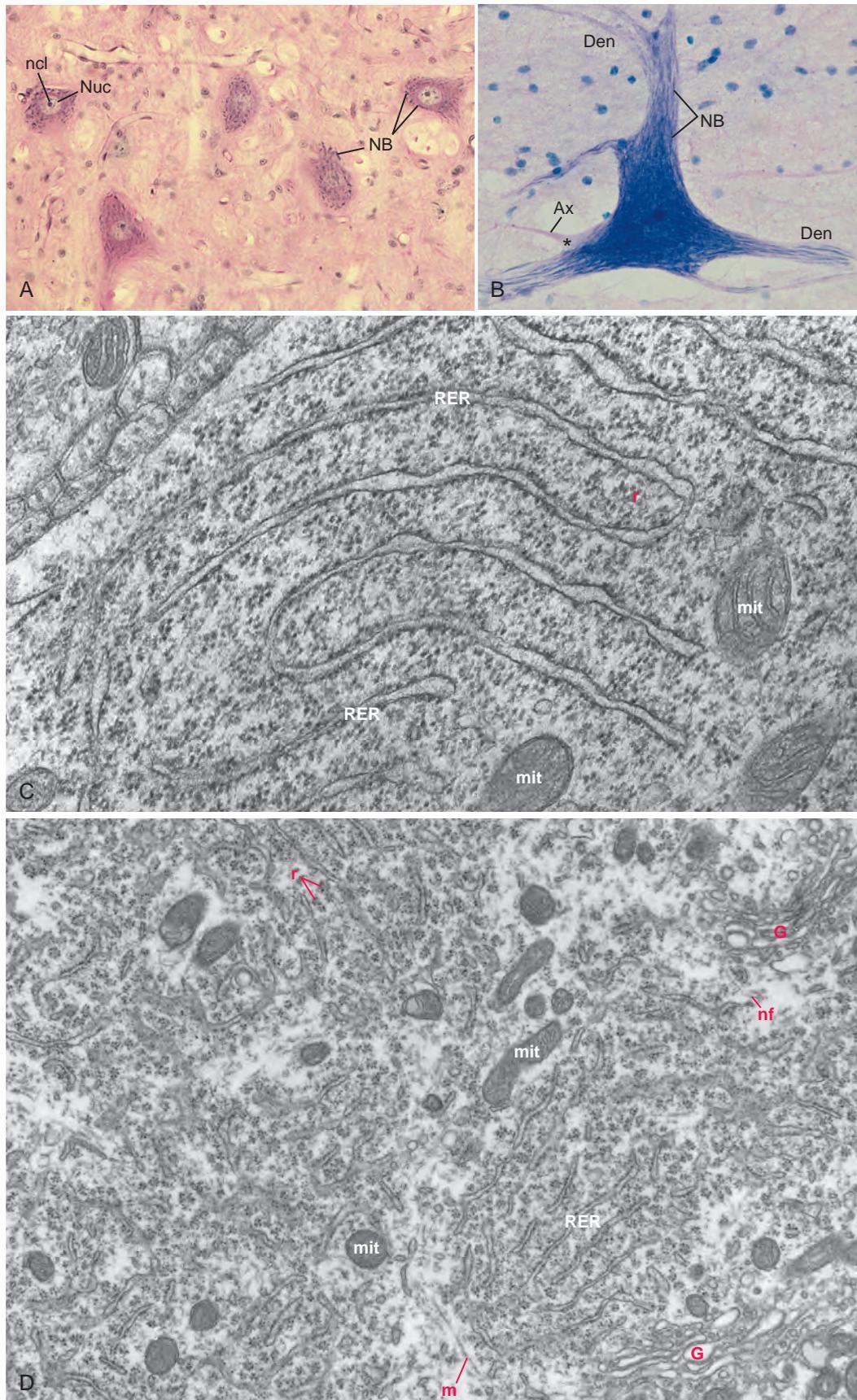


Fig. 1.12 Corpi di Nissl nei motoneuroni del midollo spinale. Al microscopio ottico (A e B), i corpi di Nissl (*NB*) appaiono come grumi di materiale basofilo distribuiti in tutto il corpo cellulare e che si estendono nei dendriti (*Den*) ma non negli assoni (*Ax*) o nel loro punto di origine (il cono d'emergenza dell'assone, [*]). La microscopia elettronica (C e D) rivela che i corpi di Nissl sono pile di reticolo endoplasmatico rugoso (*RER*) con gruppi intervallati di ribosomi liberi (*r*), incorporati nel citoplasma neuronale contenente altresì cisterne di Golgi (*G*), mitocondri (*mit*), microtubuli (*m*) e neurofilamenti (*nf*). La dimensione effettiva del corpo di Nissl in (C) è di circa $3\ \mu\text{m} \times 2\ \mu\text{m}$. *ncl*, nucleolo; *nuc*, nucleo. (A per gentile concessione del Dr. Nathaniel T. McMullen, University of Arizona College of Medicine. B per gentile concessione del Dr. Allen L. Bell, Università del New England College of Osteopathic Medicine. C da Pannese E: Neurocytology: fine structure of neurons, nerve processes, and neuroglial cells, New York, 1994, Thieme Medical Publishers, Inc. D da Peters A, Palay SL, Webster H deF: The fine structure of the nervous system: neurons and their supporting cells, ed 3, New York, 1991, Oxford University Press.)

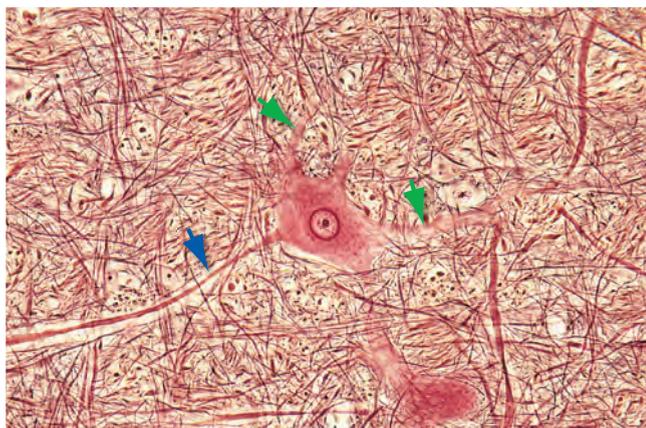


Fig. 1.13 La colorazione per le neurofibrille (metodo di Bodian) applicata a un'area di sostanza grigia del midollo spinale rivela un denso intrico di processi neuronali che circonda un motoneurone. Le neurofibrille si estendono in quasi tutte le parti del neurone, compreso il suo assone (*freccia blu*) e i dendriti (*freccie verdi*). (Per gentile concessione del Dr. Nathaniel T. McMullen, University of Arizona College of Medicine.)

sclerosi laterale amiotrofica e la malattia di Alzheimer. I neurofilamenti hanno un diametro di circa 10 nm, troppo piccoli per essere visti al microscopio ottico, ma si aggregano in risposta a certi fissativi chimici. Quando vengono applicati coloranti ai sali d'argento, tali aggregati possono essere visualizzati come **neurofibrille** (Fig. 1.13). Infine, sono presenti i **microfilamenti**, l'elemento citoscheletrico più sottile (7 nm), che sono coppie ritorte di filamenti di actina. Tutti e tre i tipi di elementi citoscheletrici contribuiscono a mantenere la forma del neurone. I microtubuli servono anche come binari lungo i quali gli organelli sono trasportati attraverso i processi neuronali (come descritto in dettaglio più avanti nel capitolo). I microfilamenti sono importanti per l'ancoraggio in sede delle molecole di membrana (per esempio, le molecole dei recettori nelle sinapsi), per il trasporto delle sostanze da e verso la membrana cellulare e per il movimento dell'estremità assonale che avanza durante i processi di crescita assonale.

I dendriti ricevono afferenze sinaptiche

I dendriti sono estensioni affusolate del corpo cellulare neuronale che collettivamente forniscono un grande aumento della superficie disponibile per le afferenze sinaptiche; la superficie dendritica totale di un tipico motoneurone del midollo spinale, per esempio, può essere 30 volte o più quella del corpo cellulare. Anche se l'insieme dei dendriti – l'**albero dendritico** di un neurone – può avere una struttura elaborata (vedi Fig. 1.4), ogni singolo dendrite ha una struttura citoplasmatica simile a quella del corpo cellulare. Quindi microtubuli, neurofilamenti e microfilamenti si estendono nei dendriti (Figg. 1.14 e 1.15). I corpi di Nissl, così come parti dell'apparato di Golgi, possono estendersi nelle parti prossimali dei dendriti (vedi Fig. 1.12). I mitocondri sono abbondanti, in particolare vicino alle terminazioni sinaptiche, dove soddisfano i requisiti energetici dei processi di segnalazione sinaptica descritti nel Cap. 8. Poiché sono le principali strutture di ricezione dei segnali per neuroni, i dendriti sono circondati da una fitta rete di terminali sinaptici e processi di cellule gliali (vedi Figg. 1.14 e 1.23). I dendriti di molti neuroni sono costellati da piccole protuberanze chiamate **spine dendritiche** (Fig. 1.16), che sono i siti preferiti per alcuni tipi di sinapsi. Sebbene i dendriti siano le

principali strutture del neurone che ricevono i segnali in entrata, recenti scoperte sostengono l'ipotesi di una comunicazione minore dai dendriti alle terminazioni degli assoni per dare un feedback che risulta nel rafforzamento o nell'indebolimento delle sinapsi (vedi Cap. 24).

Gli assoni trasportano segnali elettrici su lunghe distanze

L'assone di ogni neurone, che è singolo, appare diverso dai dendriti. Invece di essere un'estensione affusolata del corpo cellulare neuronale, l'assone è un processo cilindrico che nasce bruscamente da un **cono d'emergenza** posto su un lato del corpo del neurone o da uno dei suoi dendriti prossimali. Fasci di microtubuli, accompagnati da neurofilamenti e mitocondri, si incanalano attraverso il cono d'emergenza nel **segmento iniziale** dell'assone (Fig. 1.17). Una certa quota di RNA riesce a entrare nell'assone, ma non la sostanza di Nissl (vedi Fig. 1.12B); nonostante sia possibile la sintesi locale di proteine assonali, il volume relativamente vasto del citoplasma assonale dipende dal soma per la maggior parte delle macromolecole necessarie a esso e ai suoi terminali sinaptici. Il segmento iniziale è tipicamente la parte più elettricamente eccitabile del neurone; come descritto nei Capp. 7 e 8, tutte le afferenze sinaptiche ai dendriti, al corpo cellulare e al segmento iniziale vengono qui a sommarsi per determinare la risposta elettrica che si propagherà lungo l'assone.

Oltre al termine del segmento iniziale, molti assoni sono racchiusi in un involucro formato dall'avvolgimento a spirale della membrana di cellule gliali chiamato **mielina** (Fig. 1.18). Come discusso nel Cap. 7, la mielina è un'invenzione dei mammiferi che aumenta notevolmente la velocità di propagazione dei segnali elettrici lungo gli assoni.

Organelli e macromolecole sono trasportati in entrambe le direzioni lungo gli assoni

Gli assoni sono troppo lunghi per potere utilizzare la diffusione come meccanismo per il trasporto di macromolecole e organelli sintetizzati nel soma; ci vorrebbero settimane per la diffusione di un qualsiasi materiale lungo l'assone di un piccolo interneurone, e decenni per la diffusione attraverso un lungo assone di nervo periferico. Per questo motivo, i neuroni utilizzano un processo attivo di **trasporto assonale**. Un meccanismo simile viene utilizzato per trasportare varie sostanze (che siano organelli "usati" oppure messaggeri chimici intracellulari) dalle terminazioni sinaptiche al soma. Il trasporto lontano dal soma è definito **anterograde** e il trasporto verso il soma è definito **retrograde**. Ci sono due categorie generali di trasporto assonale in termini di velocità, chiamate appropriatamente **lenta** e **veloce**. Il trasporto assonale lento sposta le proteine solubili – come le proteine citoscheletriche e gli enzimi citoplasmatici – in direzione anterograda al ritmo di pochi millimetri al giorno; il meccanismo del trasporto assonale lento è ancora dibattuto, così come l'idea che i microtubuli e i neurofilamenti si muovano come strutture citologiche discrete che si assemblano vicino al soma e si disassemblano all'estremità sinaptica. Man mano che i microtubuli e i neurofilamenti si assemblano e si disassemblano, porterebbero con sé proteine solubili, dando luogo a un trasporto lento. Il trasporto assonale veloce sposta strutture dotate di membrana – mitocondri, lisosomi, vescicole di precursori di neurotrasmettitori e componenti di membrana – a velocità fino

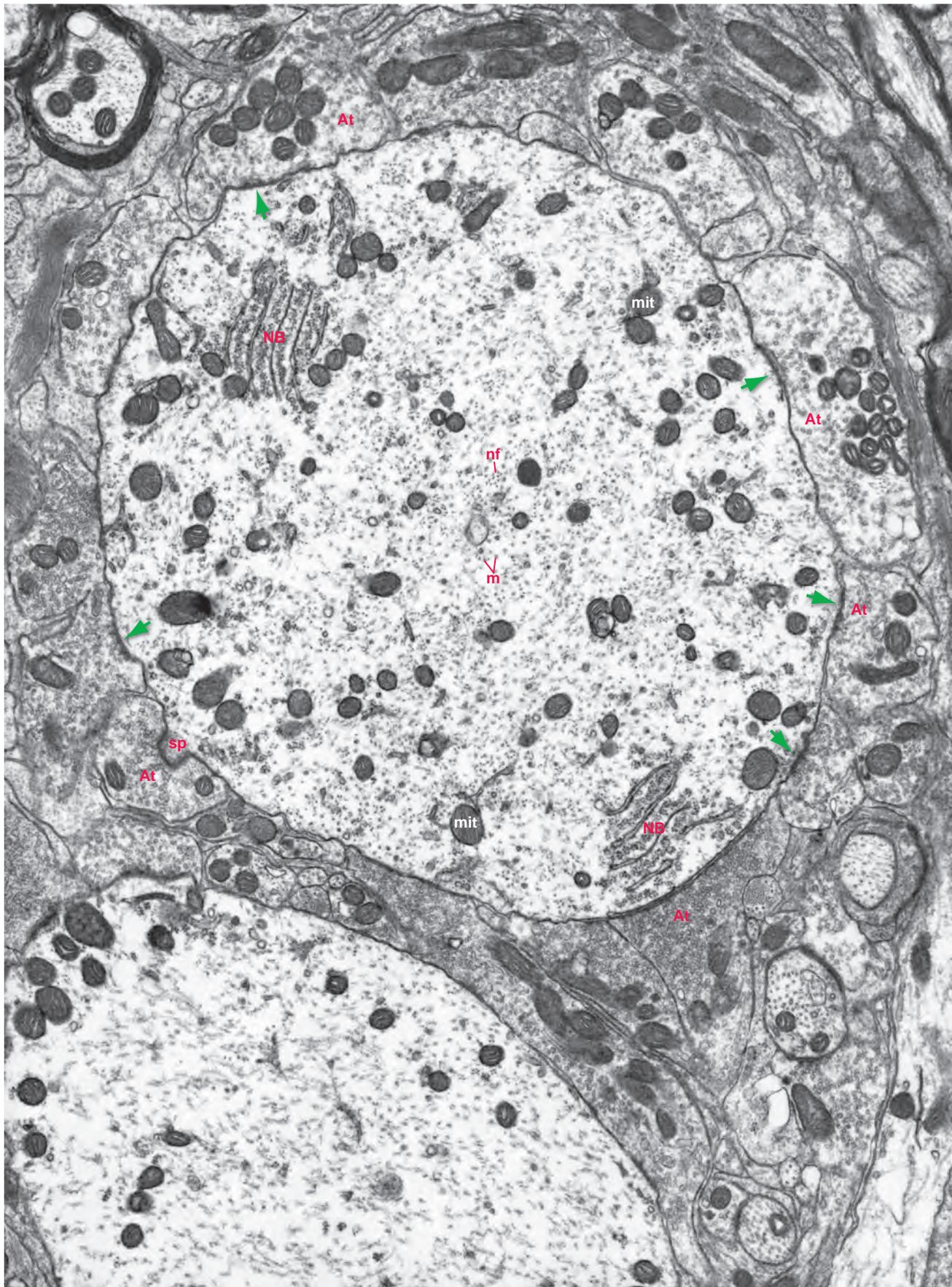


Fig. 1.14 Elementi citoscheletrici e altri organelli dei dendriti, visti in una sezione trasversale di un dendrite di un motoneurone del midollo spinale. I microtubuli (*m*) e i neurofilamenti (*nf*) si estendono longitudinalmente attraverso i dendriti, accompagnati da mitocondri (*mit*) e, poiché questa sezione è vicina al soma, corpi di Nissl (*NB*). Essendo il principale sito di afferenza dei neuroni, i dendriti sono tipicamente circondati da terminali assennici (*At*), che formano terminazioni sinaptiche direttamente sul fusto del dendrite (*freccie*) o su piccole spine (*sp*) che sporgono dal dendrite. Il diametro effettivo di questo dendrite è di circa 7 μm . (Da Peters A, Palay SL, Webster H deF: *The fine structure of the nervous system: neurons and their supporting cells*, ed 3, New York, 1991, Oxford University Press.)

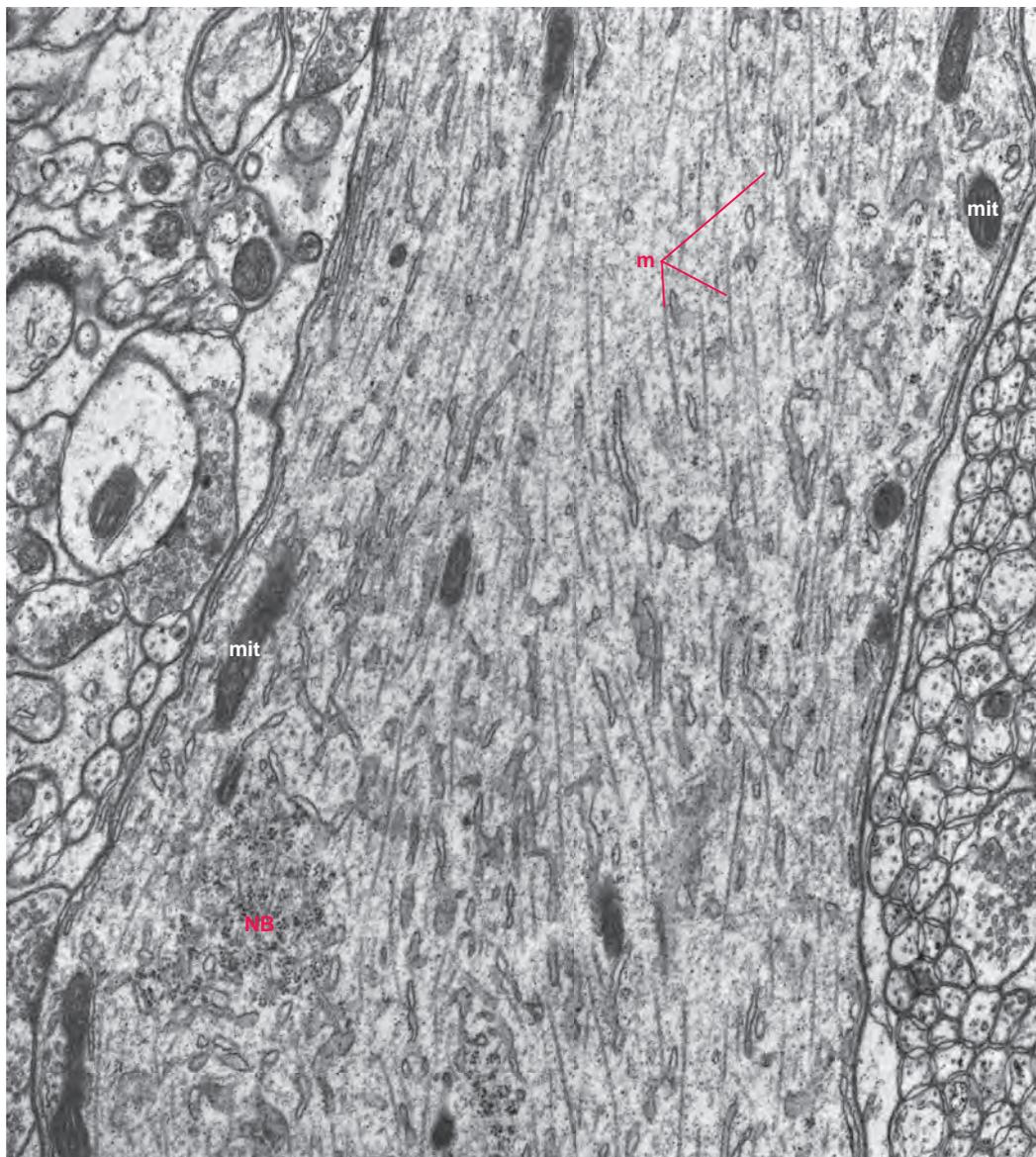


Fig. 1.15 Elementi citoscheletrici e altri organelli dei dendriti, visti in una sezione longitudinale di un dendrite di cellula di Purkinje del cervelletto. I microtubuli (*m*) si estendono longitudinalmente attraverso i dendriti, accompagnati da mitocondri (*mit*) e, in parti vicine al soma, da corpi di Nissl (*NB*). Il diametro effettivo di questo dendrite è di circa 4 μm . (Da Pannese E: Neurocytology: fine structure of neurons, nerve processes, and neuroglial cells, New York, 1994, Thieme Medical Publishers.)

a 400 mm al giorno. I microtubuli fungono da “binari” per il trasporto veloce. Alcuni elementi si muovono preferibilmente in direzione anterograda, altri in direzione retrograda. Ciò è reso possibile dalla polarità longitudinale dei microtubuli: la tubulina è una molecola strutturalmente polarizzata e può essere aggiunta con un solo orientamento a un'estremità (chiamata *estremità +*) di un microtubulo esistente. I microtubuli assonali sono orientati con le loro estremità + che puntano lontano dal soma. Due ATPasi associate ai microtubuli funzionano come motori per il trasporto veloce. La **chinesina** fa da ponte tra i microtubuli e alcuni componenti cellulari associati alla membrana e li sposta verso l'estremità + del microtubulo (cioè in

direzione anterograda). La **dineina** sposta alcuni componenti in direzione retrograda (Fig. 1.19).

Le moderne tecniche neuroanatomiche sfruttano il trasporto assonale per mappare le connessioni tra i neuroni (Box 1.2 e Fig. 1.20). Appropriate sostanze traccianti iniettate all'interno o vicino ai corpi di neuroni in sede nota vengono trasportate per via anterograda, rivelando la posizione dei terminali sinaptici dei neuroni. Al contrario, i traccianti iniettati vicino alle terminazioni sinaptiche sono assorbiti dalle terminazioni e trasportati per via retrograda verso i corpi cellulari (un metodo utilizzato da alcuni virus [per esempio, l'herpes] per accedere al sistema nervoso, e ora sfruttato dai ricercatori per tracciare connessioni).

Segue a p. 20

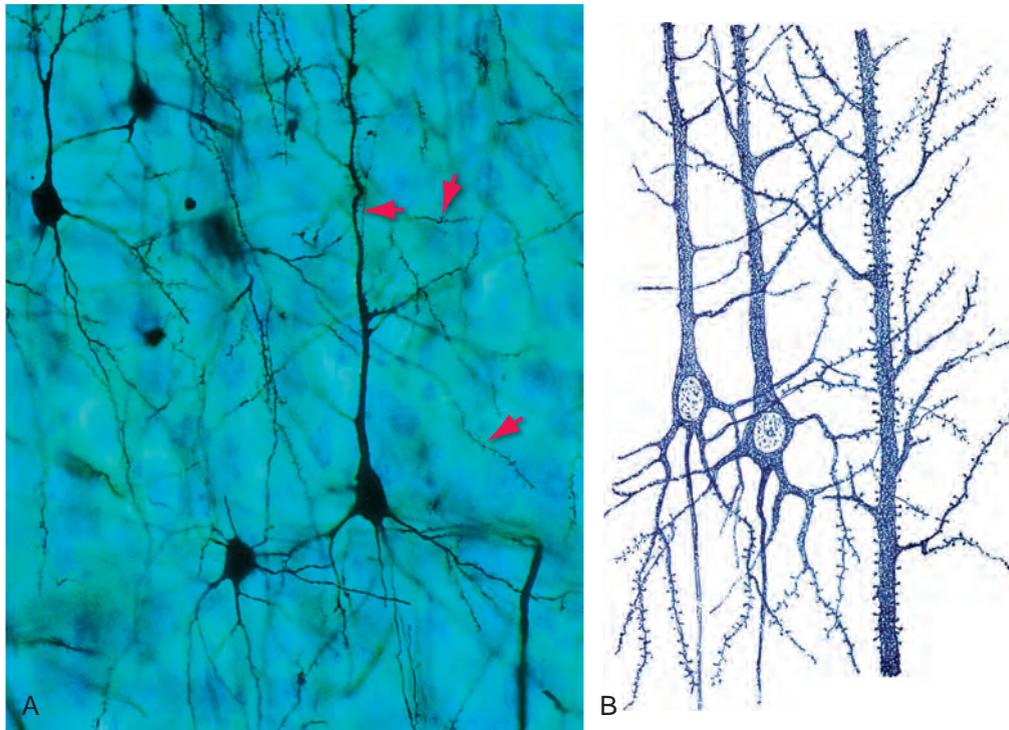


Fig. 1.16 Spine dendritiche sui neuroni piramidali della corteccia cerebrale, visibili come piccole protuberanze (*frecce*) dai dendriti dei neuroni colorati con il metodo di Golgi/Nissl (A) o con il blu di metilene (B). (A per gentile concessione del Dr. Nathaniel T. McMullen, University of Arizona College of Medicine. B da Ramón y Cajal S: *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*, Paris, 1909, 1911, Maloine.)

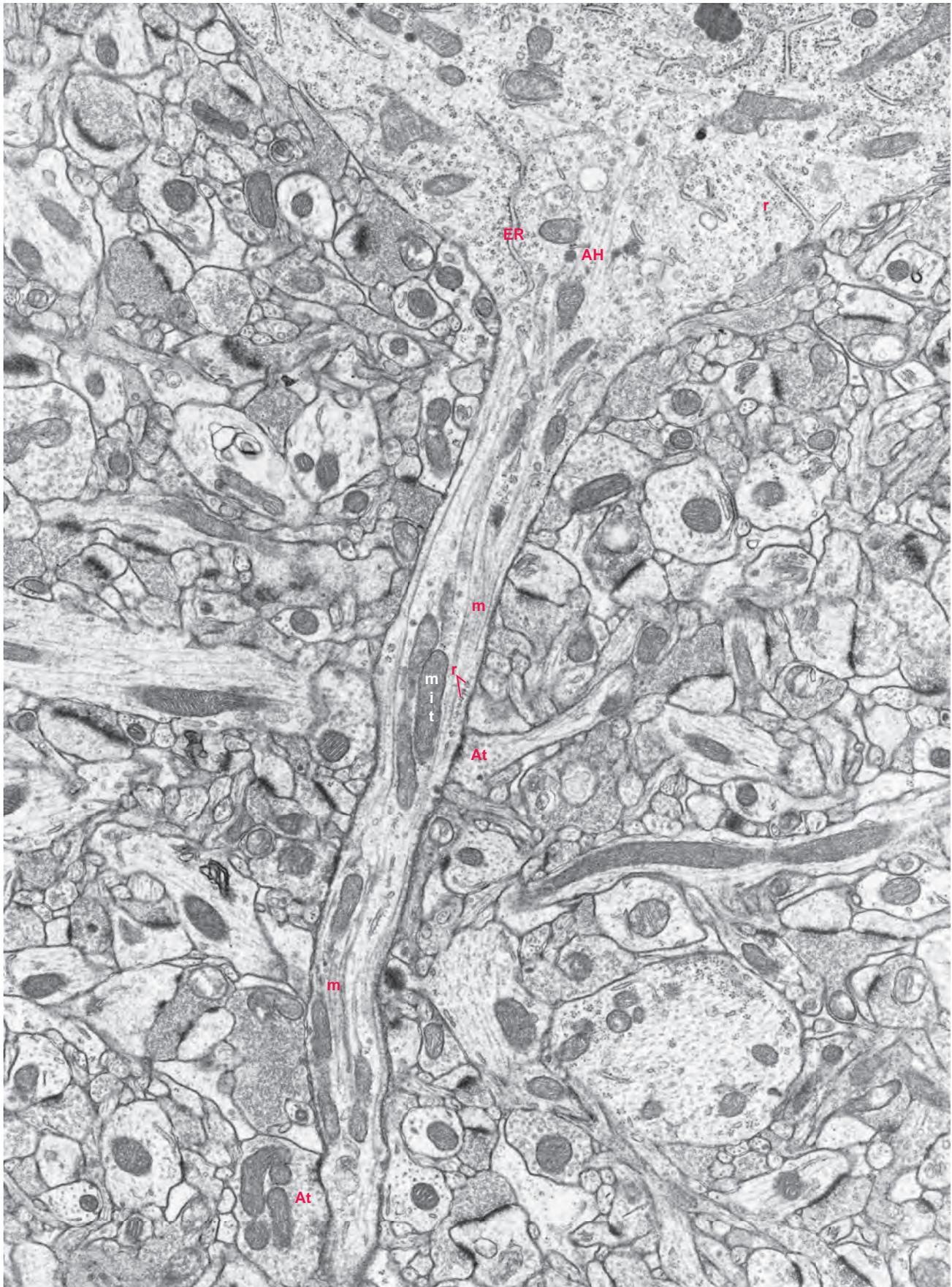


Fig. 1.17 Il segmento iniziale dell'assone di un neurone piramidale nella corteccia cerebrale. Molti microtubuli (*m*) si incanalano nell'assone dal cono di emergenza dell'assone (*AH*). L'assone contiene anche mitocondri (*mit*), gruppi di ribosomi (*r*) e profili sparsi di reticolo endoplasmatico (*ER*), ma nessun corpo di Nissl. Terminali assonali (*At*) raggiungono anche il segmento iniziale dell'assone, ma non le sue porzioni più distali (eccetto i terminali, che possono ricevere afferenze sinaptiche). Il diametro effettivo di questo assone è di circa 1 μm . (Da Peters A, Palay SL, Webster H deF: *The fine structure of the nervous system: neurons and their supporting cells*, ed 3, New York, 1991, Oxford University Press.)

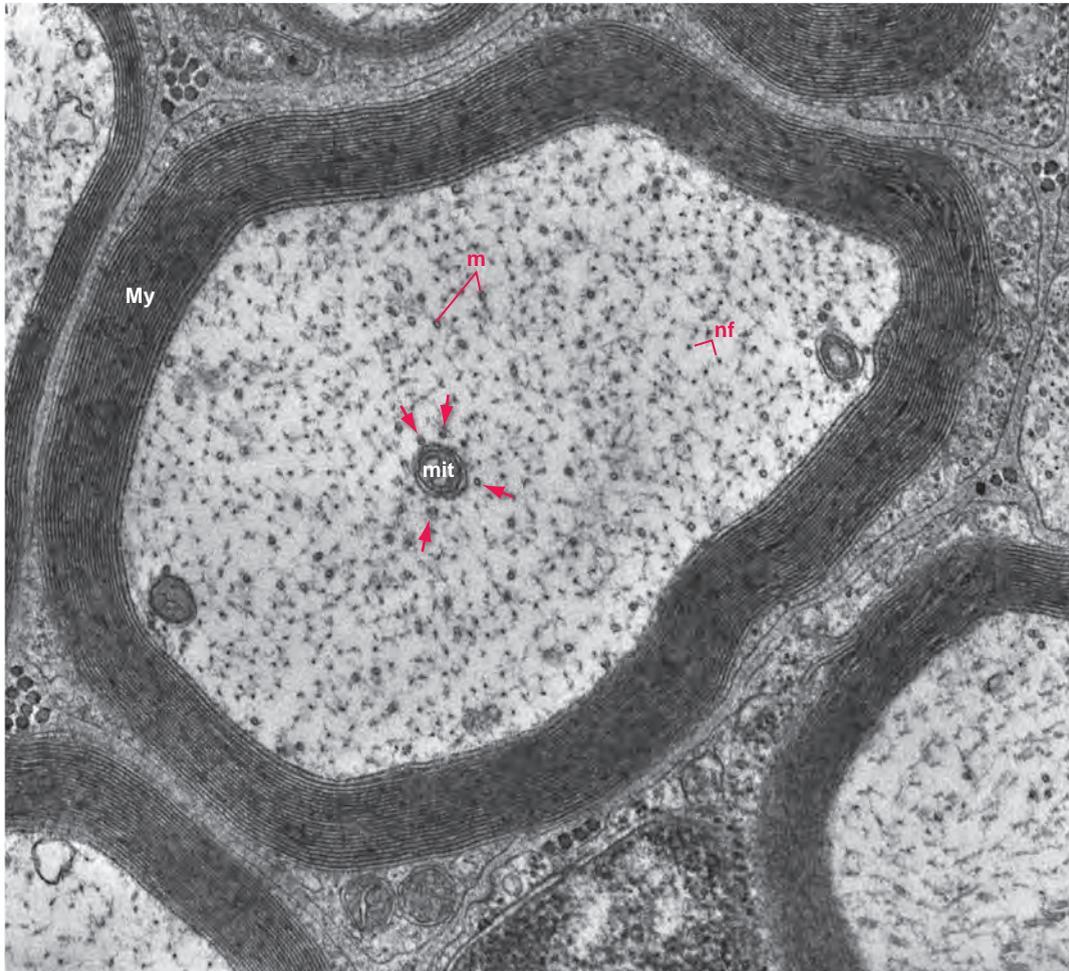


Fig. 1.18 Sezione trasversale di un assone mielinizzato nel sistema nervoso periferico. Oltre il segmento iniziale, molti assoni del SNC e del SNP acquisiscono una guaina mielinica (*My*) fornita da cellule gliali (vedi Figg. 1.26 e 1.32) oltre l'abituale complemento di mitocondri (*mit*), microtubuli (*m*) e neurofilamenti (*nf*). I microtubuli sono coinvolti nel trasporto di organelli lungo gli assoni (vedi Figg. 1.15 e 1.19) e si trovano spesso strettamente associati ai mitocondri (*frecce*). Il diametro effettivo di questo assone è di circa 1,5 μm , e lo spessore della guaina mielinica è di circa 0,25 μm . (Da Pannese E: Neurocytology: fine structure of neurons, nerve processes, and neuroglial cells, New York, 1994, Thieme Medical Publishers.)

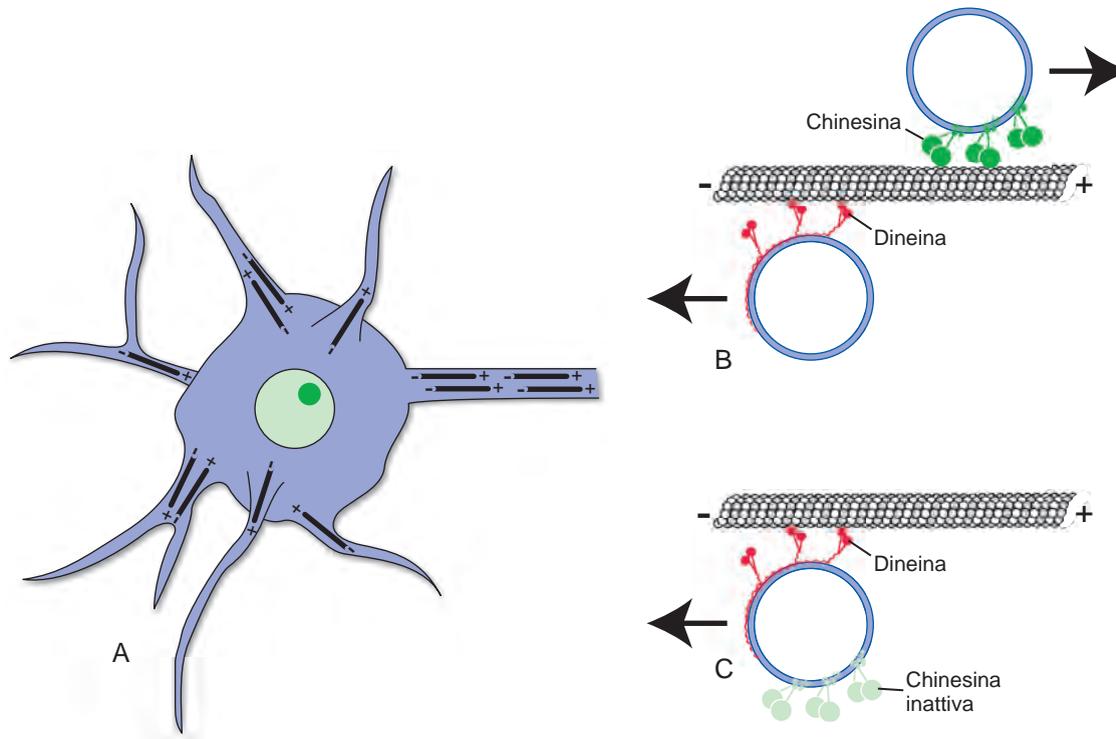


Fig. 1.19 Meccanismo del trasporto assonale veloce. (A) Neurone schematico con microtubuli disposti longitudinalmente nell'assone e nei dendriti. I microtubuli assonali sono disposti con le estremità + dirette lontano dal corpo cellulare e verso i terminali dell'assone. Al contrario, i microtubuli dendritici possono essere orientati in entrambe le direzioni. Parte di un singolo microtubulo è mostrata ingrandita in (B) e (C), con le molecole di tubulina mostrate come piccole sfere. Le due forme leggermente diverse di tubulina (*ombreggiate e bianche nella figura*) sono disposte in fili, come perline su una corda, con 13 fili orientati longitudinalmente che formano le pareti di ogni microtubulo. Le "perline" di tubulina possono essere aggiunte solo all'estremità +. La chinesina e la dineina si legano agli organelli dotati di membrana (per esempio, mitocondri, vescicole) e formano ponti incrociati temporanei con i microtubuli, permettendo agli organelli di "camminare" lungo il microtubulo verso la sua estremità + (chinesina) o - (dineina). Poiché tutte le estremità positive dei microtubuli assonali puntano nella stessa direzione, la chinesina media il trasporto anterogrado e la dineina il trasporto retrogrado. Alcuni tipi di organelli possono legare in modo preferenziale solo una di queste molecole motrici (B). In alternativa, gli organelli possono legarsi a entrambe, ma avere solo una delle due in uno stato attivo in un dato momento (C). (A basata su un'illustrazione in Pannese E: *Neurocytology: fine structure of neurons, nerve processes, and neuroglial cells*, New York, 1994, Thieme Medical Publishers. B e C ridisegnati da Vallee RB, Bloom GS: *Annu Rev Neurosci* 14:59, 1991.)

BOX 1.2 Usare il trasporto assonale per studiare le connessioni neuronali

I neuroni sono inseriti in una selva apparentemente impenetrabile di processi di altri neuroni (vedi Figg. 1.13 e 1.17) ma sono comunque interconnessi in modo sistematico. Mappare queste interconnessioni è stata una sfida formidabile. Le tecniche di degenerazione sono state introdotte nel XIX secolo e si basano sulle reazioni dei neuroni alle lesioni (vedi Cap. 24). Se un assone viene reciso, il corpo cellulare cui era attaccato subisce una serie caratteristica di cambiamenti citologici (cromatolisi). Pertanto, ricercare cellule cromatolitiche in sezioni di cervello può rivelare le posizioni dei corpi cellulari di origine degli assoni recisi. Mentre il corpo cellulare subisce la cromatolisi, la porzione di assone distale al taglio degenera (degenerazione walleriana). Gli stessi cambiamenti distali si verificano se il danno è inflitto nella sede più prossimale (cioè, se il corpo cellulare viene distrutto). Metodi speciali di colorazione possono essere usati per colorare selettivamente gli assoni degeneranti o i loro terminali sinaptici. Pertanto, se un particolare nucleo o un'area corticale viene distrutta, è possibile determinare il percorso degli assoni che vi hanno origine e i siti della loro terminazione.

Anche se una grande quantità di informazioni è stata ottenuta nel corso degli anni con l'aiuto delle tecniche di degenerazione, il loro uso non è privo di insidie. È tecnicamente difficile, e talvolta impossibile, distruggere completamente una particolare struttura senza danneggiare anche le strutture vicine. Inoltre, poiché la segregazione della sostanza grigia e bianca non è assoluta, gli assoni che passano attraverso un determinato nucleo possono essere distrutti insieme ai corpi cellulari che formano il nucleo. Per queste e altre ragioni, le tecniche che sfruttano il trasporto assonale si sono rivelate un grande progresso. I primi metodi di questo tipo

utilizzavano sostanze radioattive (di solito aminoacidi triziati) introdotte in un'area di sostanza grigia, internalizzate dai neuroni residenti, incorporate in macromolecole e trasportate lungo gli assoni di questi neuroni. Come esito, i terminali sinaptici di questi assoni diventavano radioattivi. I metodi successivi hanno utilizzato l'introduzione di una sostanza marker (spesso una proteina) in aree selezionate della sostanza grigia, dove essa incontra i terminali sinaptici. I terminali assorbono la proteina e la trasportano ai neuroni di origine. Una proteina comunemente usata in questi esperimenti è un enzima chiamato perossidasi di rafano, che può essere rilevato con grande sensibilità e risoluzione da appropriate procedure istochimiche (vedi Fig. 1.5). Anche se questa tecnica è tipicamente usata per studi di trasporto retrogrado, può essere usata simultaneamente per studi di trasporto anterogrado, marcando non solo i neuroni che proiettano in una data area di sostanza grigia ma anche i bersagli degli assoni che la lasciano (vedi Fig. 1.20). Alcuni coloranti fluorescenti possono anche essere usati in studi di trasporto retrogrado. Iniettando due diversi coloranti in due siti diversi del sistema nervoso, si può determinare se qualche neurone ha assoni ramificati che proiettano in entrambi i siti.

Uno svantaggio di questi marcatori di tratti nervosi è che si diluiscono notevolmente ogni volta che una sinapsi viene attraversata. Più recentemente, sono state ideate tecniche per utilizzare il trasporto di virus, a volte geneticamente modificati in vari modi, per mappare le connessioni. Il virus si replica ogni volta che entrano in un nuovo neurone, risolvendo il problema della diluizione, e il numero di sinapsi che attraversano può essere controllato.

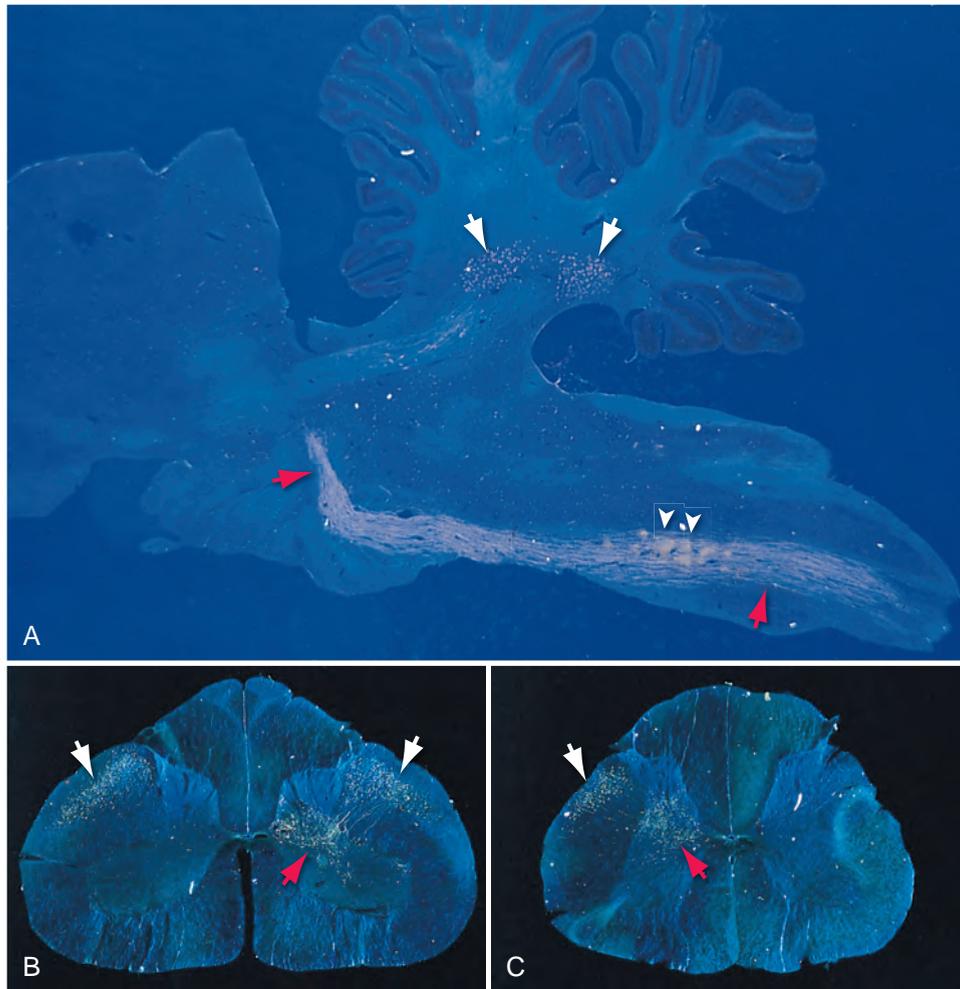


Fig. 1.20 Uso del trasporto bidirezionale per dimostrare le proiezioni da e verso il nucleo rosso, un'area di sostanza grigia nel tronco encefalico rostrale. Le afferenze al nucleo rosso includono proiezioni dal cervelletto; le efferenze includono proiezioni al midollo spinale. Afferenze ed efferenze sono organizzate topograficamente in modo che una data parte del nucleo rosso riceva afferenze da una parte specifica della metà controlaterale del cervelletto e invii efferenze a parti specifiche della metà controlaterale del tronco encefalico e del midollo spinale. Queste connessioni sono state tracciate nel sistema nervoso centrale (SNC) di un gatto iniettando una sostanza marker (perossidasi di rafano coniugata con agglutina di germe di grano [WGA-HRP] per una maggiore sensibilità e specificità), localizzandola istochimicamente, e visualizzando le sezioni del SNC marcate con microscopia polarizzata in campo scuro. (A) Sezione parasagittale attraverso il tronco encefalico di un gatto dopo l'iniezione di WGA-HRP nel nucleo rosso controlaterale; la direzione rostrale è a sinistra. Il nucleo rosso non è visibile in questo piano di sezione, ma neuroni marcati per via retrograda sono visibili in due nuclei cerebellari profondi (nuclei interpositi anteriore e posteriore; *freccie bianche*) e fibre del tratto rubrospinale marcate per via anterograda (*freccie rosse*) possono essere viste mentre stanno attraversando il tronco encefalico. Lungo il corso del tratto rubrospinale, alcune fibre terminano nel nucleo reticolare laterale del tronco encefalico (*punte di freccia*). (B) Sezione attraverso il midollo spinale cervicale di un gatto dopo l'iniezione di WGA-HRP nell'area corrispondente all'arto anteriore del nucleo rosso sinistro e nell'area corrispondente all'arto posteriore del nucleo rosso destro. Poiché entrambi i nuclei rossi sono stati iniettati, entrambi i tratti rubrospinali sono marcati (*freccie bianche*), ma solo le fibre controlaterali alla zona di iniezione corrispondente all'arto anteriore terminano nella sostanza grigia spinale a questo livello (*freccia rossa*). (C) Sezione attraverso il midollo spinale lombare del gatto stesso come in (B). Nessuna fibra rubrospinale marcata è visibile sul lato destro, controlaterale alla zona corrispondente all'arto anteriore iniettata, perché tutte terminano rostralmente a questo livello. Tuttavia, le fibre marcate possono essere viste nel tratto rubrospinale a sinistra (*freccia bianca*) e termina nella sostanza grigia spinale sul lato sinistro (*freccia rossa*), controlaterale alla zona corrispondente all'arto posteriore iniettata. (Da Robinson FR, Houk JC, Gibson AR: J Comp Neurol 257:553, 1987.)

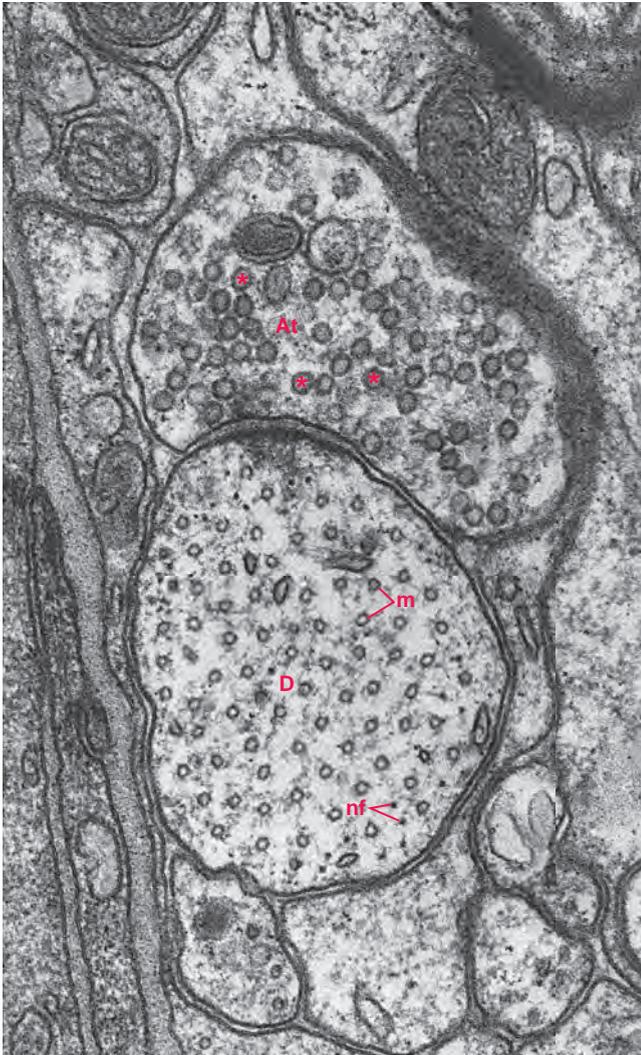


Fig. 1.21 Una sinapsi nella sostanza grigia del midollo spinale di un ratto. L'elemento presinaptico è un terminale dell'assone (*At*), riempito di vescicole sinaptiche (*) e che si appoggia all'elemento postsinaptico, che è un dendrite (*D*) di un altro neurone. I due elementi sono separati da uno spazio sinaptico, e la membrana postsinaptica è ispessita, un'indicazione della presenza di molecole specializzate in e vicino alla membrana in questo sito. Il dendrite è tagliato trasversalmente in questa immagine, e i microtubuli (*m*) e i neurofilamenti (*nf*) possono essere visti tagliati in sezione trasversale. Il diametro effettivo del dendrite postsinaptico è di circa 0,75 μm . (Da Pannese E: Neurocytology: fine structure of neurons, nerve processes, and neuroglial cells, New York, 1994, Thieme Medical Publishers.)

Le sinapsi mediano il trasferimento di informazioni tra i neuroni

Le informazioni sono raccolte e integrate dai dendriti e dal corpo cellulare di un neurone, trasferite lungo il suo assone e infine trasferite ad altri neuroni attraverso le sinapsi (vedi Fig. 1.3). La maggior parte delle sinapsi dei vertebrati rappresenta una variazione su un tema comune. Una dilatazione (l'elemento **presinaptico**) di una ramificazione distale dell'assone aderisce a una parte di altro neurone (l'elemento **postsinaptico**), separato da esso da uno **spazio sinaptico** di 10-20 nm. L'estremità presinaptica contiene aliquote di molecole di neurotrasmettitore racchiuse da membrana (**vescicole sinaptiche**) (Fig. 1.21); parte delle vescicole rilasciano il loro contenuto nello

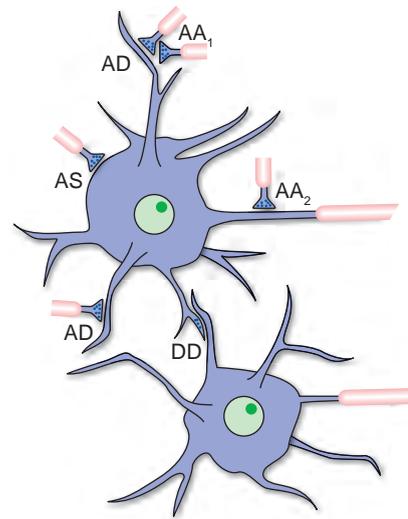


Fig. 1.22 Potenziali siti di contatto sinaptico. La maggior parte delle sinapsi consiste in un terminale assonico che prende rapporto con un dendrite e sono chiamate sinapsi assodendritiche (*AD*). Tuttavia, ogni altra combinazione possibile si verifica almeno occasionalmente, dando origine a nomi in due parti per il tipo di sinapsi, con la prima parte che indica l'elemento presinaptico e la seconda parte che indica l'elemento postsinaptico. Ne sono esempio le sinapsi assosomatiche (*AS*) e dendrodendritiche (*DD*) e le sinapsi asso-assoniche con l'elemento postsinaptico che è un altro terminale assonico (*AA₁*) o il segmento iniziale di un assone (*AA₂*). (Basato su un'illustrazione in Pannese E: Neurocytology: fine structure of neurons, nerve processes, and neuroglial cells, New York, 1994, Thieme Medical Publishers.)

spazio sinaptico in risposta all'attività elettrica. Il neurotrasmettitore diffonde attraverso lo spazio sinaptico, si lega a molecole recettoriali nella membrana postsinaptica e induce la formazione di un segnale elettrico nel neurone postsinaptico. All'inizio, questo può sembrare un modo eccessivamente laborioso per trasferire un messaggio da un neurone all'altro. Tuttavia, in questa strategia ci sono grandi vantaggi, come discusso ulteriormente nel Cap. 8.

La maggior parte delle sinapsi ha una terminazione assonale come elemento presinaptico e parte di un dendrite come elemento postsinaptico, ma in realtà qualsiasi parte di un neurone può essere presinaptica a qualsiasi parte di un altro neurone (o talvolta anche a se stessa). Questo è il fondamento per la classificazione delle sinapsi basata sull'identità degli elementi presinaptici e postsinaptici (Fig. 1.22).

Il numero totale di sinapsi in un SNC umano è quasi inimmaginabile (Fig. 1.23) e rende possibili le nostre complesse capacità mentali. Il numero di sinapsi presenti su un dato neurone dipende da un processo dinamico che coinvolge l'apprendimento e la memoria (Cap. 24) e varia da poche decine di sinapsi presenti su un piccolo neurone come una cellula dei granuli nel cervelletto (vedi Fig. 1.4B) a centinaia di migliaia di sinapsi sull'elaborato albero dendritico di una cellula di Purkinje nello stesso cervelletto (vedi Fig. 1.4A).

Le cellule di Schwann sono cellule gliali del SNP

I neuroni del SNP (Tab. 1.2) e le loro parti, con poche eccezioni, sono quasi completamente avvolti da processi cellulari di cellule gliali. Il ruolo generale di questi processi cellulari è quello di fornire supporto metabolico e isolamento elettrico; i neuroni e i processi neuronali nel SNP, a differenza di quelli nel SNC, sono

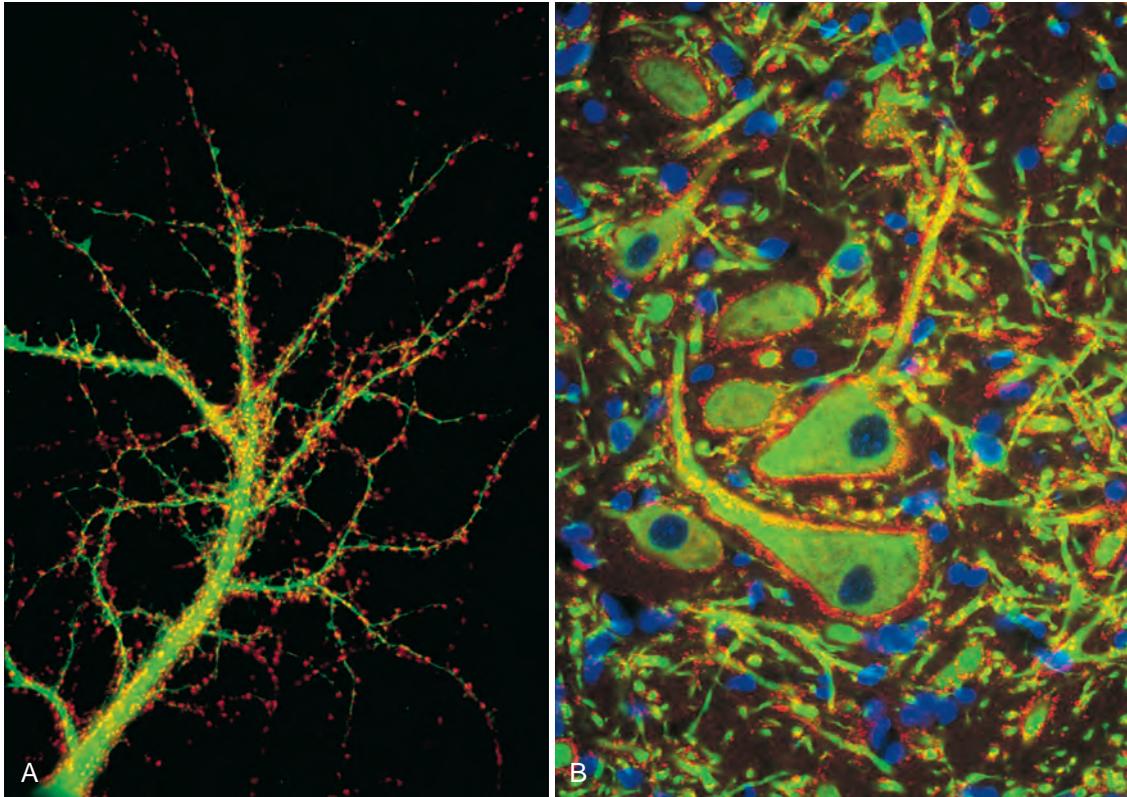


Fig. 1.23 Sinapsi densamente distribuite sulla superficie di neuroni nel sistema nervoso centrale (SNC). (A) Microfotografia a doppia immunofluorescenza di un dendrite di un neurone ippocampale che sta crescendo in coltura. Il corpo cellulare (non visibile in questa immagine) e i dendriti sono stati colorati con un anticorpo fluorescente diretto contro MAP2, una proteina associata ai microtubuli limitata alla regione somatico-dendritica dei neuroni (*fluorescenza verde*). I terminali degli assoni provenienti da altri neuroni non visibili in questo campo formano una fitta rete di siti di contatto sinaptico e sono stati colorati con un anticorpo fluorescente diretto contro la sinaptotagmina, una proteina integrale di membrana delle vescicole sinaptiche. (La *fluorescenza rossa e verde* sovrapposta, da siti in cui un terminale assonico è sovrapposto a parte del dendrite, appare *gialla*.) (B) Microfotografia a tripla fluorescenza della sostanza grigia del SNC (nuclei cerebellari profondi di ratto). MAP2 è stata colorata come in A, mostrando corpi di neuroni e dendriti (*fluorescenza verde*). I terminali degli assoni, che coprono quasi completamente i corpi cellulari e i dendriti, sono stati colorati con un anticorpo fluorescente diretto contro la sinaptotagmina, una proteina concentrata nei terminali presinaptici (*fluorescenza rossa*). Un terzo colorante (DAPI) è stato usato per colorare i nuclei dei neuroni e delle cellule gliali (*fluorescenza blu*). (A per gentile concessione dei Dr. Olaf Mundigl e Pietro De Camilli, Yale University School of Medicine. B dalla foto di copertina di McPherson PS, Garcia EP, Slepnev VI, et al: Nature 379:353, 1996.)

TAB. 1.2 Componenti del sistema nervoso periferico

Cellule/Parti di cellule	Tipi	Sedi/Forme
Corpi di neuroni	Neuroni sensitivi Cellule gangliari autonome	Gangli del nervo spinale/cranico, alcuni epiteli sensitivi Gangli simpatici, parasimpatici, enterici
Parti di neuroni	Assoni di neuroni motori, assoni di neuroni autonomi, processi periferici dei neuroni sensitivi	Nervi spinali e cranici
Cellule gliali	Cellule di Schwann	Guaine mieliniche, guaine di assoni non mielinizzati, cellule satelliti

meccanicamente supportati da guaine di tessuto connettivo (vedi Cap. 9). Tutte le cellule gliali del SNP sono varianti di un tipo di cellula, la **cellula di Schwann**. Alcune cellule di Schwann sono appiattite come le **cellule satelliti** che circondano i corpi dei neuroni nei gangli del SNP (Fig. 1.24). La maggior parte, tuttavia, avvolge gli assoni mentre decorrono nei nervi periferici.

Gli assoni del SNP possono essere mielinizzati o non mielinizzati

Molte fibre nervose periferiche sono **mielinizzate**, con un aspetto vagamente somigliante a un filo di salsicce. Ogni tratto corrisponde a un tratto di assone avvolto nella mielina, con due tratti adiacenti

separati da una lacuna amielinica. Le lacune sono i **nodi di Ranvier** (Fig. 1.25), lunghi circa $1 \mu\text{m}$ dove l'assone è esposto allo spazio extracellulare, in parte separato da esso solo da proiezioni digitiformi di cellule di Schwann. La mielina tra due nodi è definita **internodo** ed è formata da una singola cellula di Schwann (Fig. 1.26); internodi adiacenti formano le proiezioni che coprono parzialmente il nodo compreso tra di esse (Fig. 1.27). Gli internodi variano in lunghezza da circa 0,2 a 2 mm, con assoni di diametro maggiore che hanno internodi più lunghi e guaine mieliniche più spesse. Come spiegato nel Cap. 7, questa disposizione è parte di ciò che permette agli assoni più grandi di condurre segnali elettrici più rapidamente.

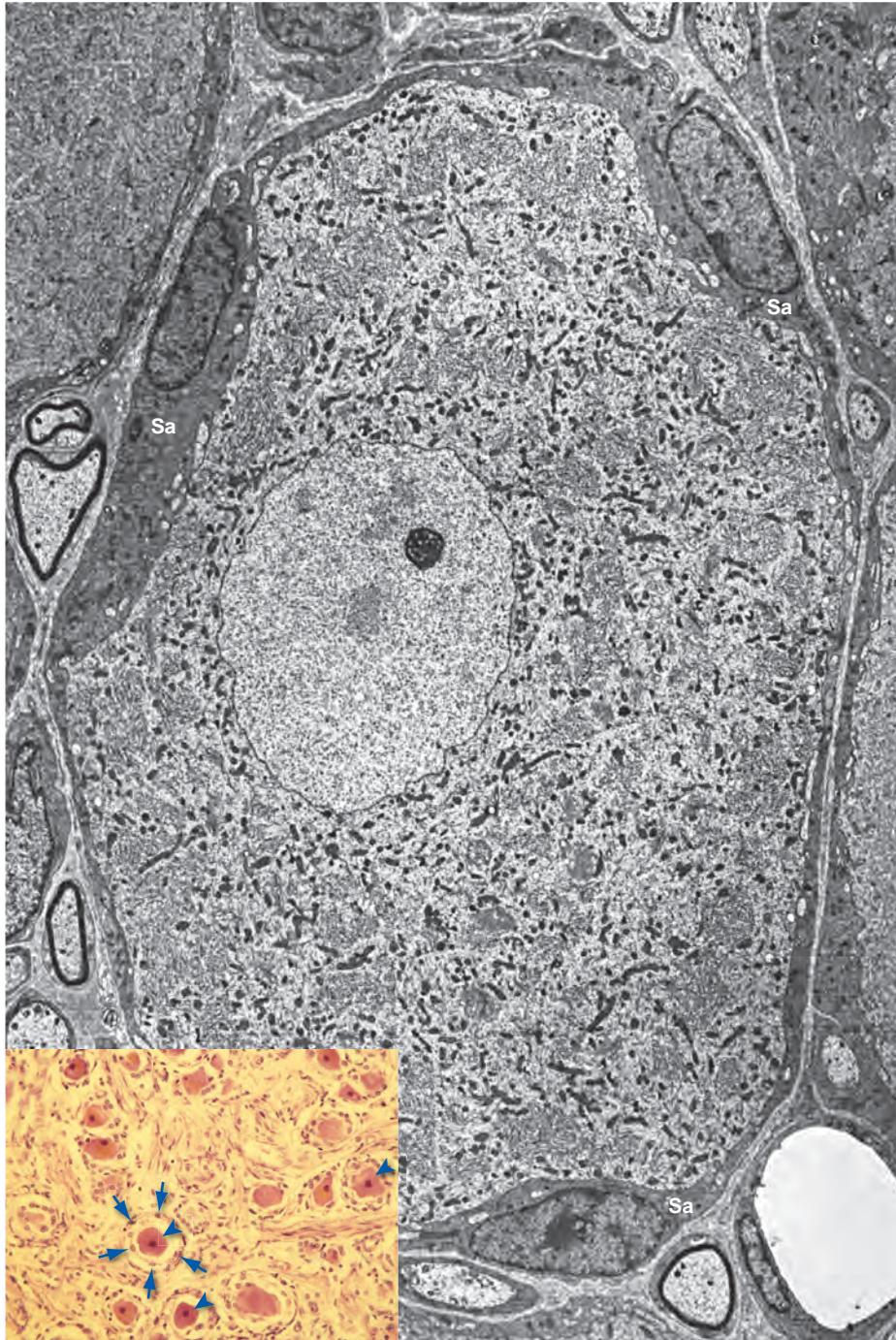


Fig. 1.24 Cellule di Schwann appiattite in forma di cellule satellite (*Sa*) che circondano una singola cellula gangliare della radice posteriore del midollo spinale di ratto. La dimensione reale della cellula è di circa $20\ \mu\text{m} \times 30\ \mu\text{m}$. Il riquadro in basso a sinistra è una microfotografia di una parte di un ganglio della radice posteriore, in cui possono essere osservati i nuclei appiattiti (*frecce*) delle cellule satelliti che circondano singole cellule gangliari della radice dorsale, molto più grandi (*punte di freccia*). (Microfotografia eseguita al microscopio elettronico da Pannese E: Neurocytology: fine structure of neurons, nerve processes, and neuroglial cells, New York, 1994, Thieme Medical Publishers. Riquadro per gentile concessione del Dr. Nathaniel T. McMullen, University of Arizona College of Medicine.)

La maggior parte degli assoni più piccoli nei nervi periferici non acquisisce guaina mielinica. Piuttosto, gruppi di circa una dozzina di assoni **non mielinizzati** sono semplicemente racchiusi da una sola cellula di Schwann (Fig. 1.28). Questa mancanza di mielinizzazione, insieme al loro piccolo diametro, comporta una conduzione relativamente lenta dei segnali elettrici da parte degli assoni non mielinizzati (vedi Cap. 7).

Anche se aumentare la velocità di conduzione assonale fornendo la guaina mielinica è la loro funzione meglio compresa, le cellule di Schwann sono coinvolte in diverse altre funzioni, tra cui facilitare la ricrescita degli assoni dopo una lesione del nervo periferico, aiutare a regolare le concentrazioni ioniche extracellulari intorno ai neuroni e ai loro processi, e collaborare con i neuroni in alcuni processi metabolici e di sviluppo. Alcune cellule di Schwann adiacenti ai corpi

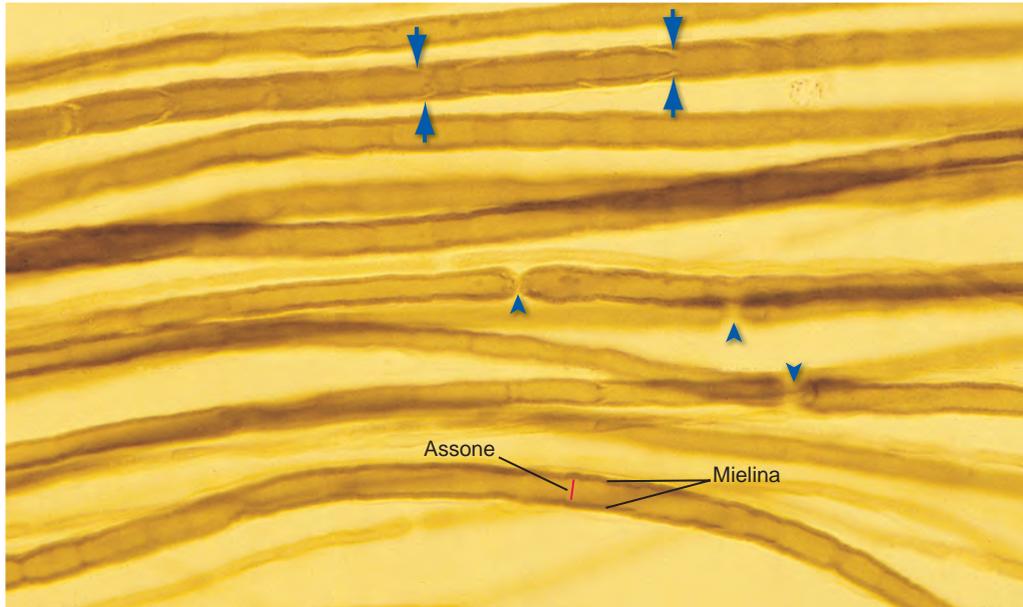


Fig. 1.25 Guaine mieliniche e nodi di Ranvier nelle fibre nervose periferiche. Un nervo periferico fissato è stato separato in singole fibre nervose e colorato con osmio (un colorante lipofilo per membrane). L'assone è l'area centrale pallida in ogni fibra, e la guaina mielinica si distingue su entrambi i lati di ogni assone come un'area più densamente colorata; sono visibili alcuni nodi di Ranvier (*punte di freccia*). Le occasionali fessure diagonali (*freccie*) che sembrano attraversare le guaine mieliniche sono note come *incisure di Schmidt-Lanterman*; corrispondono a sottili estensioni del citoplasma delle cellule di Schwann che formano avvolgimenti a spirale insieme con le membrane mieliniche (vedi Fig. 1.27). (Per gentile concessione del Dr. Nathaniel T. McMullen, University of Arizona College of Medicine.)

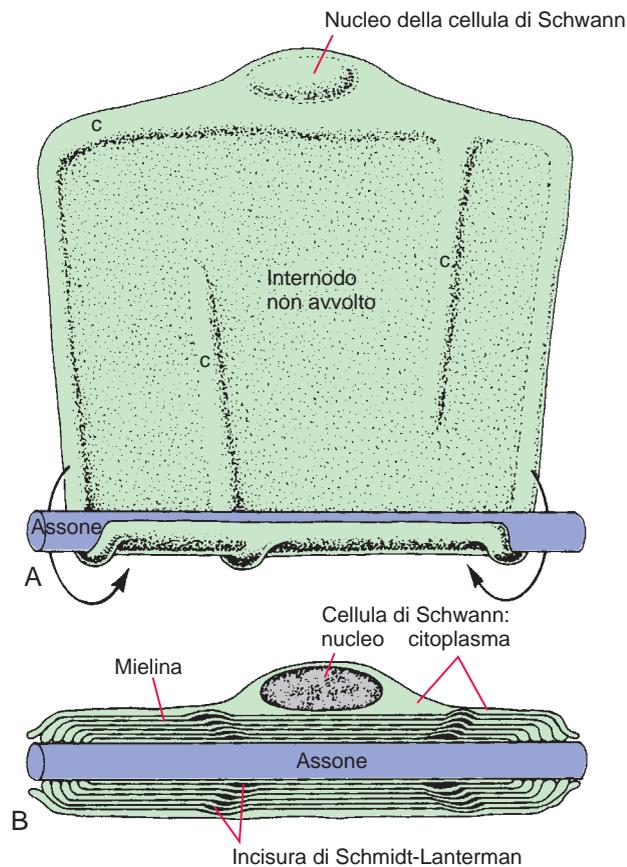


Fig. 1.26 Diagramma schematico della formazione della mielina nel sistema nervoso periferico (SNP). (A) Una singola cellula di Schwann, che forma un internodo, srotolata dall'assone attorno al quale sarebbe normalmente avvolta. La cellula è appiattita in un foglio spesso due membrane, con il citoplasma (*c*) ridotto a un sottile bordo periferico e ad alcune sottili "dita" che si estendono tra le membrane. (B) Sezione longitudinale attraverso l'internodo risultante dalla cellula di Schwann in (A) una volta spiralizzata intorno all'assone. La maggior parte dell'internodo consiste semplicemente di membrane strettamente avvolte una sull'altra. Un po' di citoplasma rimane sulla superficie dell'internodo vicino al nucleo, in forma di piccole tasche vicino al nodo, e come incisure di Schmidt-Lanterman. (Ridisegnata da Krstić RV: Illustrated encyclopedia of human histology, Berlino, 1984, Springer-Verlag.)

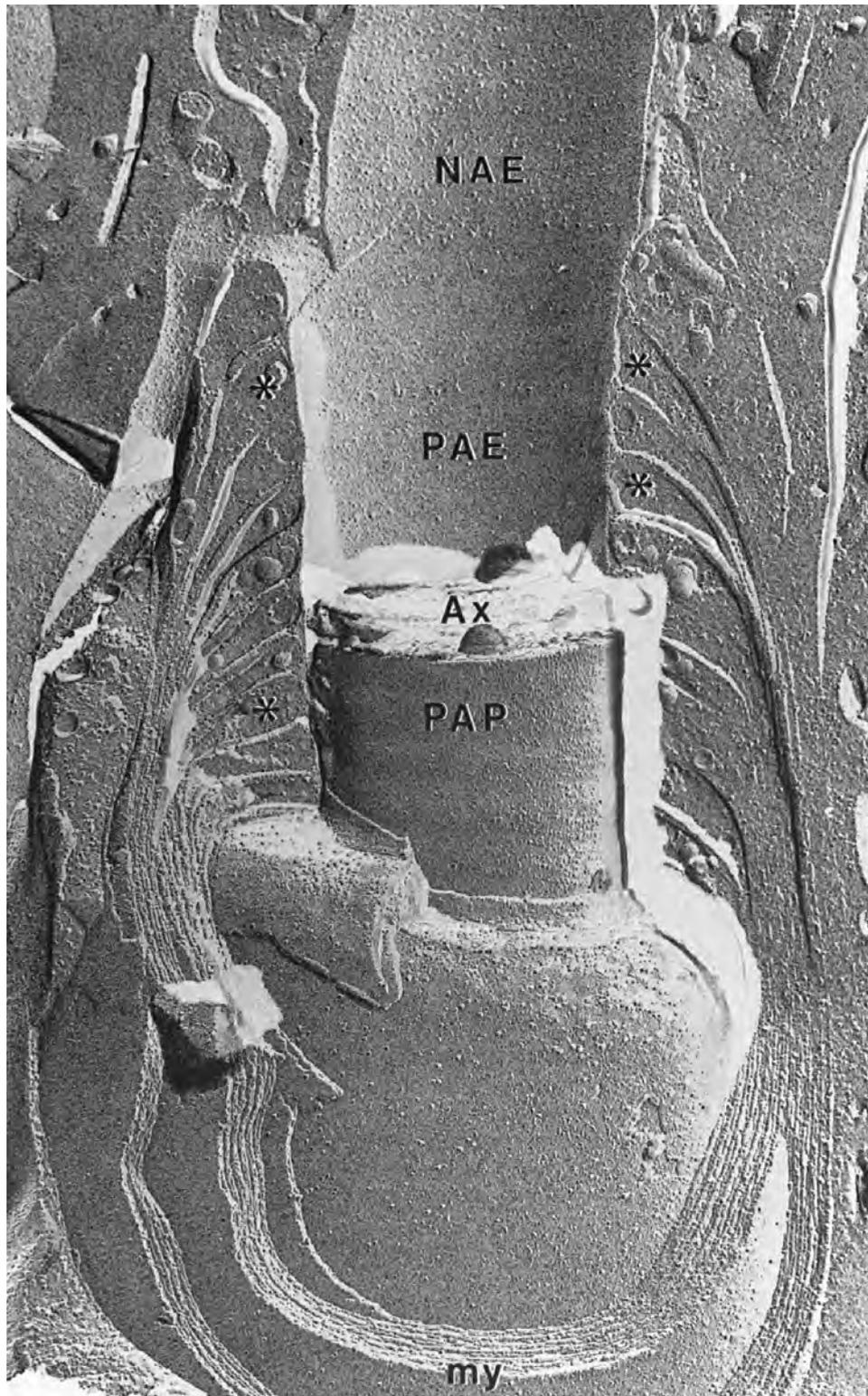


Fig. 1.27 Preparazione per congelamento e frattura di un nodo di Ranvier da un nervo periferico di gatto. Questa tecnica comporta il congelamento e la frattura del campione di tessuto, quindi il rivestimento delle superfici esposte con un metallo pesante, come l'oro o il platino, e l'esame con un microscopio elettronico a scansione. A volte la frattura taglia completamente le membrane cellulari, ma spesso le divide in due, rivelando il loro interno. In quest'ultimo caso, la parte della membrana il cui altro lato è rivolto verso lo spazio extracellulare si chiama *faccia E* (per esterno) e la parte il cui altro lato è rivolto verso l'interno della cellula si chiama *faccia P* (per protoplasmatica). (Immaginate una membrana cellulare come un panino al burro d'arachidi e gelatina orientato in modo che il burro d'arachidi sia più vicino all'interno della cellula: la procedura di congelamento e frattura comporterebbe l'apertura del panino; la faccia *P* corrisponderebbe al burro d'arachidi, e la faccia *E* corrisponderebbe alla gelatina). In una parte dell'immagine, la frattura taglia la mielina (*my*) vicino al nodo, passando attraverso le tasche di citoplasma delle cellule di Schwann (*) adiacenti al nodo, o attraverso l'assone (*Ax*) vicino al nodo. Su entrambi i lati di sezione dell'assone, la sua membrana è aperta in due, rivelando la faccia *P* (*PAP*) e la faccia *E* (*PAE*) della porzione paranodale della membrana assonale. La spaccatura della membrana continua nel nodo, rivelando la faccia *E* della membrana assonale (*NAE*). Le numerose particelle esposte sulla faccia *E* della membrana nodale corrispondono ai canali ionici per il Na^+ voltaggio-dipendenti che sono concentrati in questa regione (vedi Cap. 7). (Da Pannese E: Neurocytology: fine structure of neurons, nerve processes, and neuroglial cells, New York, 1994, Thieme Medical Publishers.)

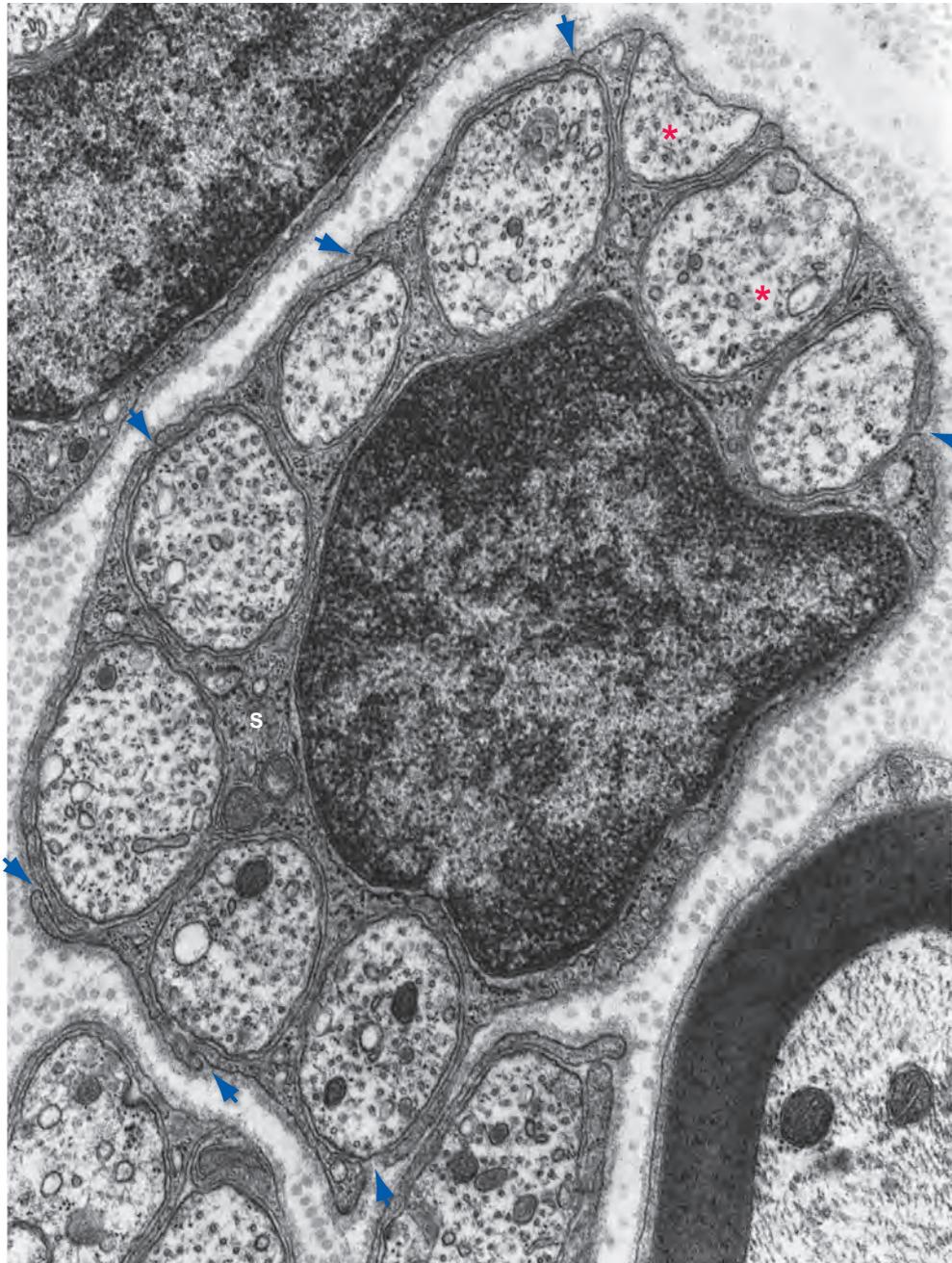


Fig. 1.28 Fibre nervose non mielinizzate in una radice posteriore di ratto. Nove assoni, ciascuno con l'abituale dotazione di microtubuli, neurofilamenti e mitocondri, sono incorporati da una singola cellula di Schwann (S). Anche se non c'è mielina, sette degli assoni sono quasi completamente rivestiti, comunicando con gli spazi extracellulari adiacenti solo attraverso piccole fessure (*frecce*) nell'involucro formato dalla cellula di Schwann. Gli altri due assoni (*) sono parzialmente esposti alla superficie della cellula di Schwann. (Da Pannese E: Neurocytology: fine structure of neurons, nerve processes, and neuroglial cells, New York, 1994, Thieme Medical Publishers.)

cellulari nel ganglio della radice posteriore del midollo spinale, chiamate *cellule satelliti*, possono avere come ruolo principale il sostegno del neurone piuttosto che la mielinizzazione di un segmento assonale.

Le cellule gliali del SNC sono: oligodendrociti, astrociti, cellule ependimali e cellule microgliali

Glia è parola greca che significa "colla". Storicamente, la glia è stata così chiamata perché riempie la maggior parte degli spazi tra i neuroni e sembra tenerli in posizione. Anche se alcune cellule gliali forniscono in effetti un supporto strutturale, è ormai chiaro che le cellule gliali del SNC, come le cellule di Schwann,

svolgono un'ampia varietà di ulteriori funzioni. In contrasto con quanto avviene nel SNP, nel SNC ci sono molteplici tipi di cellule gliali (Fig. 1.29; Tab. 1.3).

Alcuni assoni del SNC sono mielinizzati dagli oligodendrociti, ma altri sono non mielinizzati

Molti assoni del SNC sono avvolti in guaine mieliniche (Figg. 1.30 e 1.31). Queste sono fondamentalmente simili a quelle degli assoni del SNP, tranne che nel SNC le guaine sono formate da una diversa popolazione di cellule gliali chiamate **oligodendrociti**. Come in periferia, gli assoni più grandi hanno una mielina più spessa e distanze

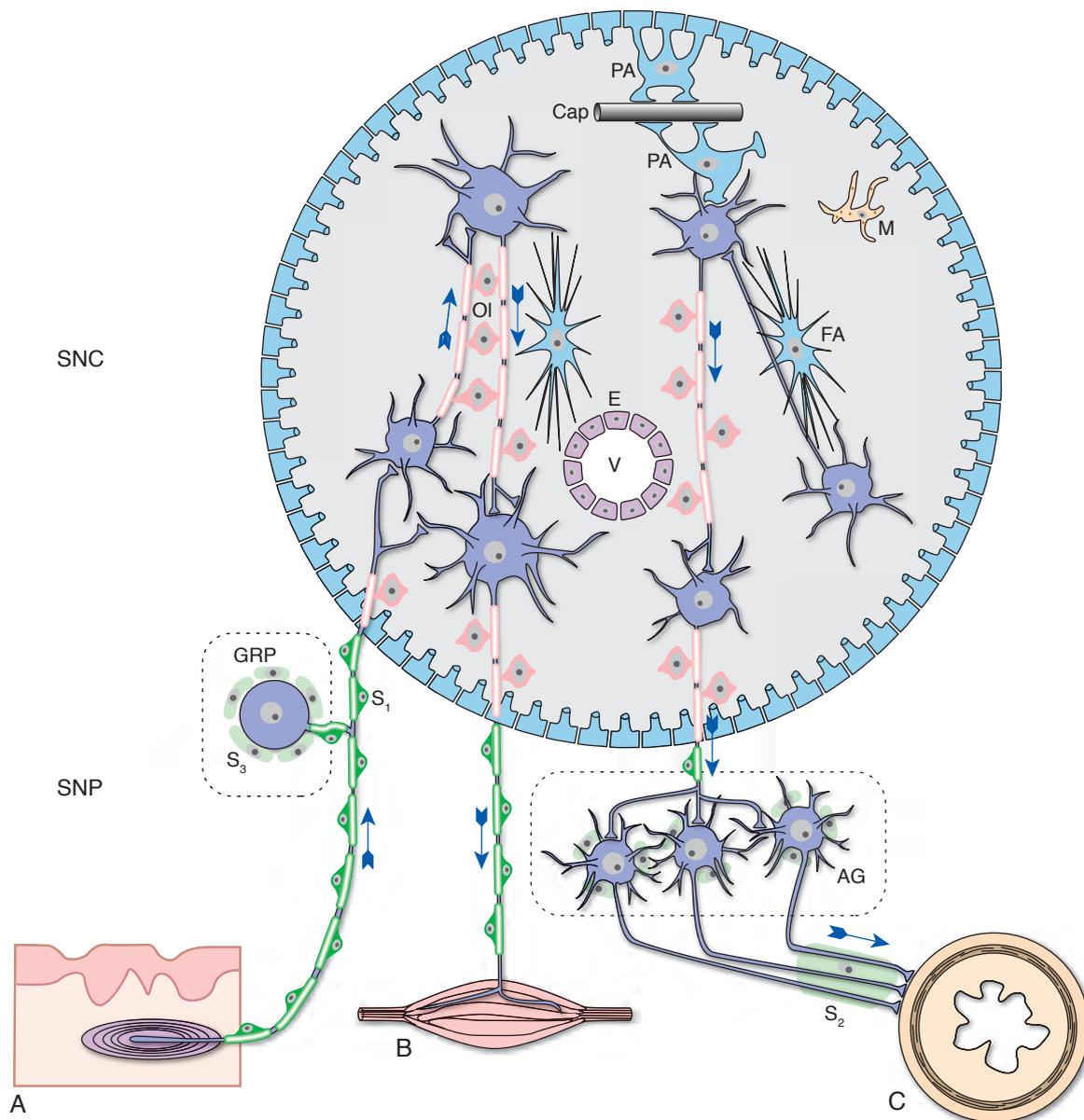


Fig. 1.29 Schema riassuntivo dei tipi cellulari del sistema nervoso, che mostra la distribuzione dei tipi di cellule gliali nel sistema nervoso centrale (SNC) e nel sistema nervoso periferico (SNP). Un rivestimento formato dalle estremità di astrociti protoplasmatici (*PA*) forma una membrana permeabile che copre la superficie del SNC, separandolo dal SNP. Altre estremità di astrociti protoplasmatici sono distribuite nella sostanza grigia, in prossimità di neuroni o di capillari (*Cap*). Gli astrociti fibrosi (*FA*) sono sparsi tra le fibre nervose nella sostanza bianca, molte delle quali sono mielinizzate dagli oligodendrociti (*OI*). Le piccole cellule microgliali (*M*) agiscono come spazzini in risposta alle lesioni, e le cellule ependimali (*E*) rivestono le cavità ventricolari (*V*) del SNC. Le cellule di Schwann e le loro varianti sono le principali cellule gliali del SNP, formando la mielina delle fibre nervose periferiche (*S₁*), avvolgendo gli assoni non mielinizzati (*S₂*), e formando cellule satelliti (*S₃*) che circondano i neuroni sensitivi in gangli periferici come i gangli della radice posteriore e autonomi (*GRP*; *AG*). La direzione del flusso di informazioni nei vari neuroni è indicata dalle *freccie*. I processi dei neuroni sensitivi trasmettono informazioni al SNC (A, in questo caso dalla pelle). Le informazioni lasciano il SNC per raggiungere direttamente il muscolo scheletrico (B) o per raggiungere il muscolo liscio e le ghiandole (C) dopo aver fatto sinapsi in un ganglio autonomo (*AG*). (Basato su un disegno in Krstić RV: *General biology of the mammal*, Berlin, 1985, Springer-Verlag.)

Cellule/Parti di cellule	Sedi principali	Funzioni principali
Neuroni, dendriti, sinapsi	Sostanza grigia	Raccogliere, integrare, trasmettere informazioni; sintetizzare macromolecole
Assoni	Sostanza bianca	Trasportare informazioni
Oligodendrociti	Sostanza bianca (e grigia)	Guaine mieliniche del SNC
Astrociti protoplasmatici	Sostanza grigia	Supporto meccanico e metabolico, risposta alle lesioni
Astrociti fibrosi	Sostanza bianca	Supporto meccanico e metabolico, risposta alle lesioni
Microglia	Sostanza grigia (e bianca)	Fagocitosi, risposta alle lesioni
Cellule ependimali	Pareti dei ventricoli	Rivestire i ventricoli e il plesso corioideo, secernere il liquido cerebrospinale

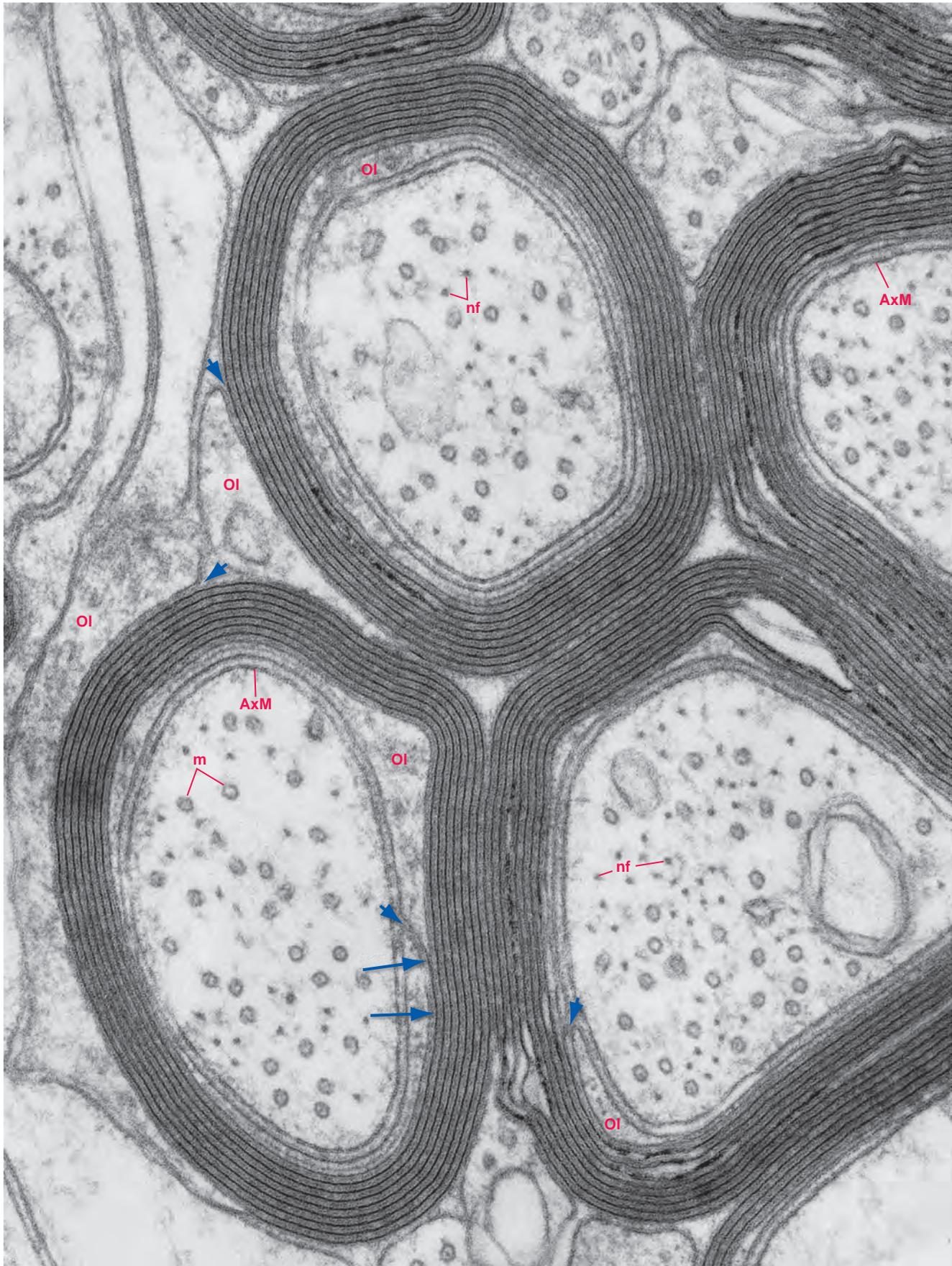


Fig. 1.30 Guaine mieliniche del SNC, qui in una sezione trasversale di nervo ottico di ratto. Ogni assone contiene microtubuli (*m*) e neurofilamenti (*nf*) ed è delimitato da una membrana cellulare (*AxM*). Processi di oligodendrociti (*OI*) avvolgono ogni assone per formarne la guaina mielinica. Lo straterello di citoplasma degli oligodendrociti all'interno e all'esterno della guaina mielinica si riduce in spessore fino a quando le superfici interne delle membrane si fondono, formando la linea densa che attraversa a spirale la mielina (*frecche lunghe*). Fessure tra processi oligodendrocitari adiacenti (*frecche corte*) portano alla presenza di zone più chiare tra le linee dense. Il diametro effettivo di ogni assone è di circa 0,5 μm . (Da Peters A, Palay SL, Webster H deF: *The fine structure of the nervous system: neurons and their supporting cells*, ed 3, New York, 1991, Oxford University Press.)

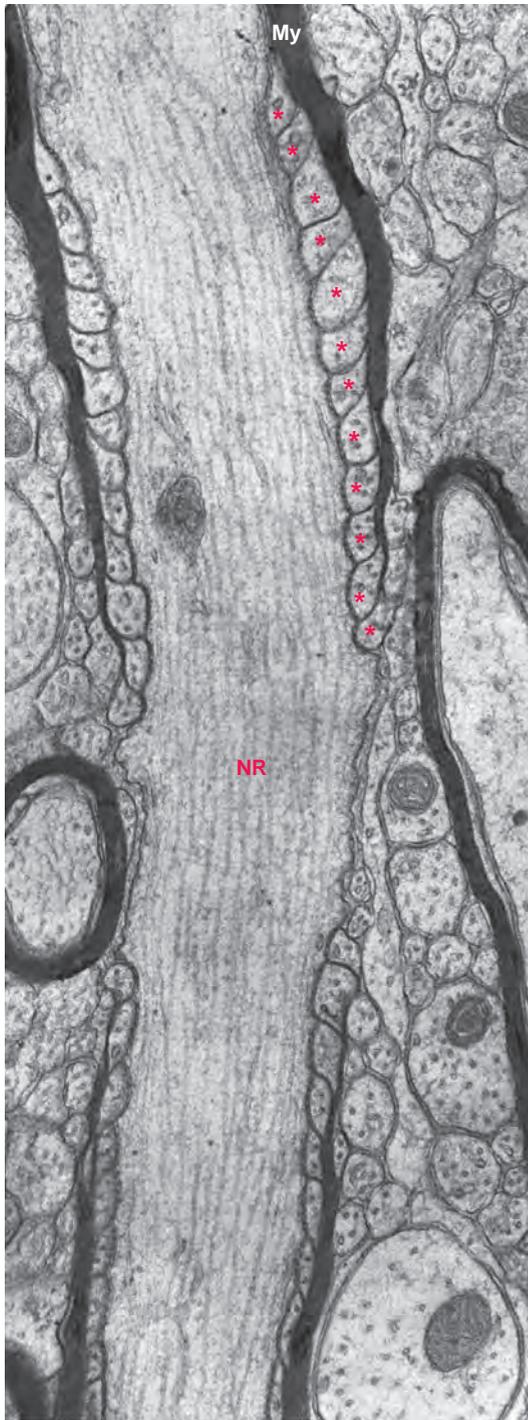


Fig. 1.31 Sezione longitudinale di un assone mielinizzato e di un nodo di Ranvier in midollo spinale di ratto. Numerosi microtubuli percorrono longitudinalmente l'assone. Al nodo (NR) la mielina (My) finisce come una serie di sacche di citoplasma oligodendrocitario (*), lasciando l'assone scoperto. Il diametro effettivo di questo assone è di circa 1 μm . (Da Pannese E: Neurocytology: fine structure of neurons, nerve processes, and neuroglial cells, New York, 1994, Thieme Medical Publishers.)

maggiori tra i nodi di Ranvier. Tuttavia, come implica il nome (*oligodendro* in greco significa "albero con pochi rami"), i singoli oligodendrociti producono internodi su più assoni (confrontare le Figg. 1.26 e 1.32). Un singolo oligodendrocita può avere decine di rami, ognuno dei quali termina formando un internodo (Figg. 1.33 e 1.34;

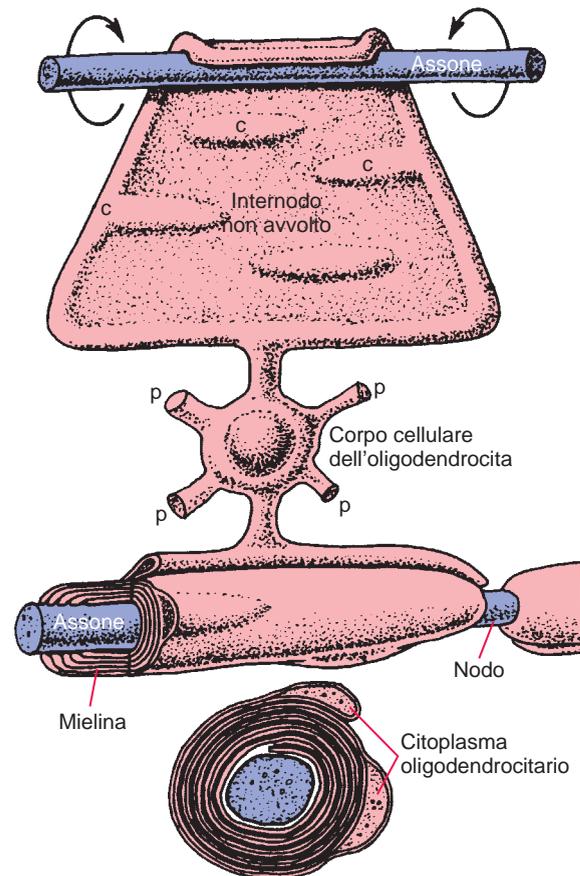


Fig. 1.32 Diagramma schematico della formazione della mielina nel sistema nervoso centrale. Una serie di processi (p) emanano da un oligodendrocita, ognuno dei quali dà origine a un'espansione appiattita che avvolge un assone per formare un internodo. Come nel caso della mielina del sistema nervoso periferico (vedi Fig. 1.26), la maggior parte dell'internodo consiste di membrane strettamente avvolte, ma anche piccole quantità di citoplasma dell'oligodendrocita in forma di bordo periferico o proiezione digitiforme centrale sono comprese nell'avvolgimento. (Ridisegnato da Krstić RV: Illustrated encyclopedia of human histology, Berlino, 1984, Springer-Verlag.)

vedi Fig. 1.37C). A differenza delle cellule di Schwann, che possono racchiudere completamente un assone (assone mielinizzato) oppure parzialmente (assone amielinico), gli oligodendrociti avvolgono solamente in modo completo, e mai parziale, gli assoni dei neuroni del SNC, i quali possono quindi essere o mielinizzati o direttamente esposti all'ambiente extracellulare, cioè nudi (Fig. 1.35). Dato il loro ruolo di cellule produttrici di mielina nel sistema nervoso centrale, gli oligodendrociti sono più numerosi nella sostanza bianca, ma possono essere presenti anche nella sostanza grigia. Qui provvedono alla formazione delle guaine mieliniche per gli assoni che attraversano la sostanza grigia e partecipano (insieme ad altri tipi di cellule gliali) anche al supporto dei neuroni circostanti e dei loro processi in modo analogo alle cellule satelliti nel SNP.

Gli astrociti forniscono supporto strutturale e metabolico ai neuroni

Gli astrociti, chiamati così per la loro tipica forma a stella, formano la seconda grande categoria di cellule gliali del SNC. La maggior parte degli astrociti adulti rientra in due grandi classi: una popolazione eterogenea di astrociti **protoplasmatici** (Figg. 1.36 e 1.37A),

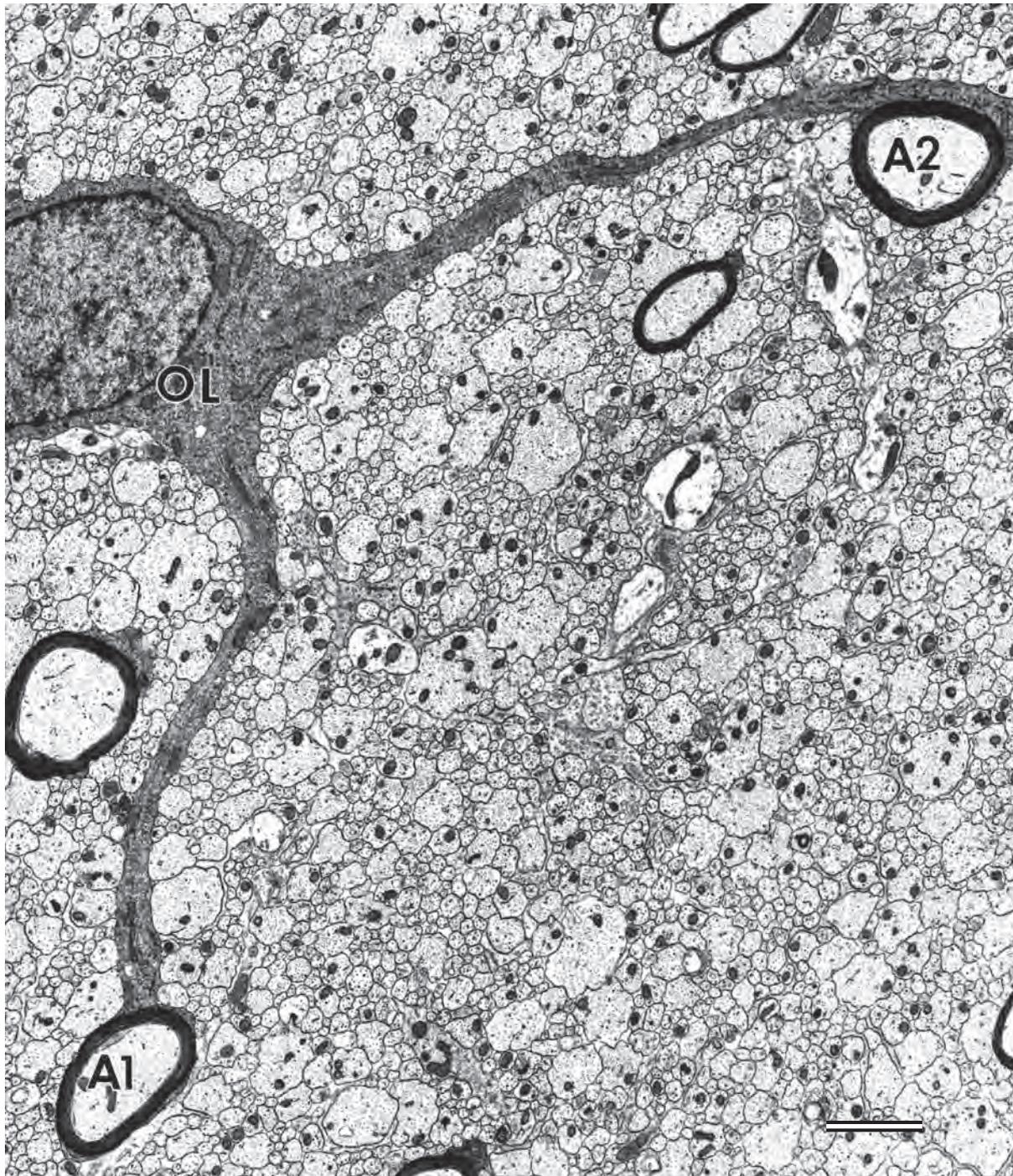


Fig. 1.33 Un singolo oligodendrocita (*OL*) nella sostanza bianca del midollo spinale di un giovane ratto forma la guaina mielinica a due assoni diversi (*A1*, *A2*). Questa cellula e i suoi processi risaltano perché nei giovani ratti, come in molti altri giovani mammiferi, la mielina non si è ancora sviluppata intorno a molti assoni. Si noti che l'oligodendrocita è collegato alle proprie guaine mieliniche tramite processi sottili; questa connessione tenue è stata citata come una possibile ragione della scarsità di rimielinizzazione dopo lesione delle guaine mieliniche nel cervello e nel midollo spinale. La barra di calibrazione è uguale a 2 μm . (Da Waxman SG, Sims TJ: *Brain Res* 292:179, 1984.)

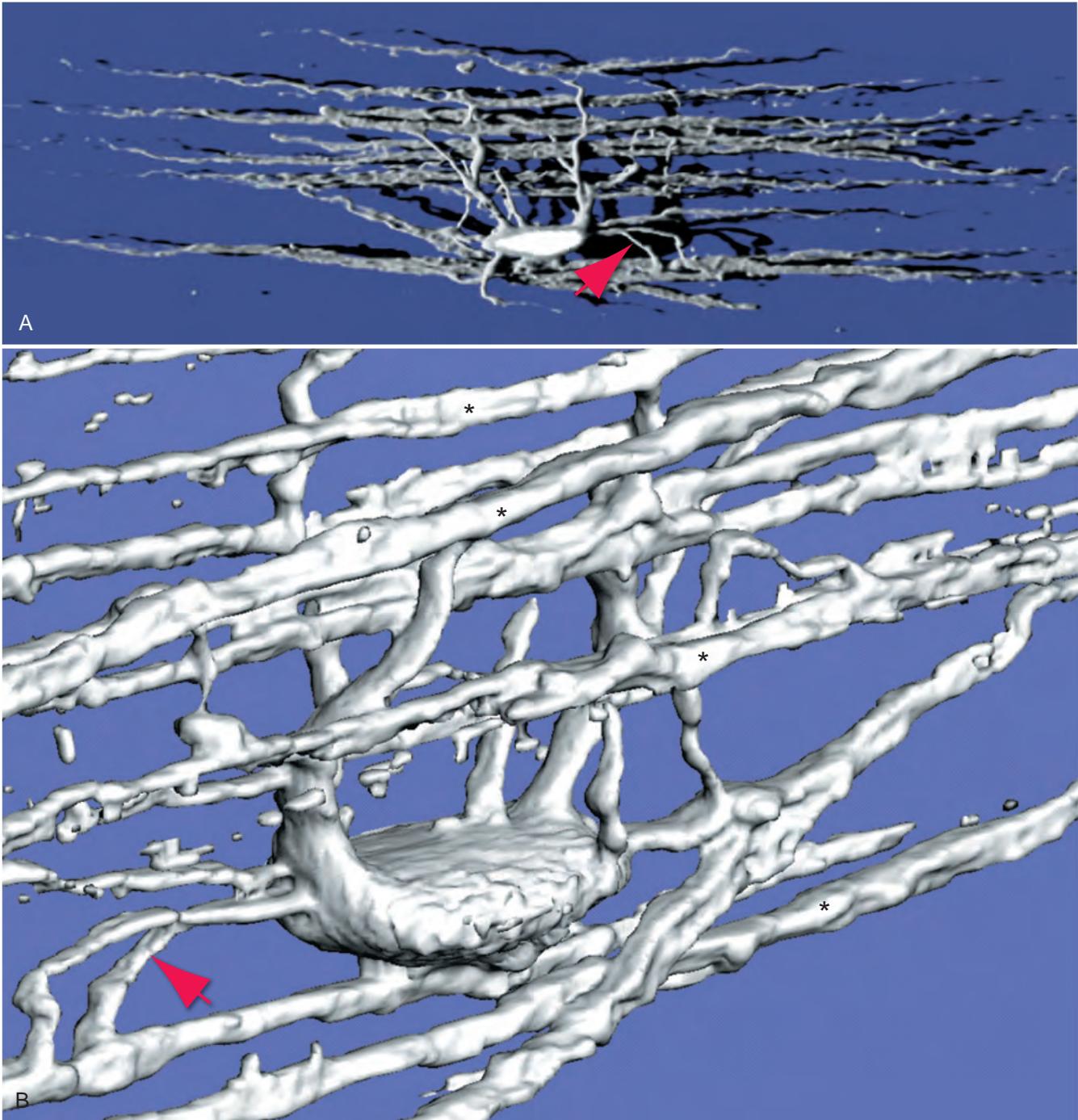


Fig. 1.34 Due viste di un singolo oligodendrocita dalla sostanza bianca cerebellare di un ratto. Singole cellule nel tessuto cerebrale fissato sono state iniettate con il giallo Luciferio usando una micropipetta piena di colorante e ricostruite con un microscopio confocale a scansione laser. L'elaborazione digitale ha prodotto la ricostruzione tridimensionale vista in (A) e, a maggiore ingrandimento e da un punto di vista diverso, in (B). Numerosi processi emergono dal corpo cellulare (lo stesso processo è indicato da una *freccia* in entrambe le parti della figura). Ogni processo termina come internodo (*). La dimensione reale dell'area mostrata in (A) è di circa $330\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$, e il diametro reale maggiore del corpo cellulare dell'oligodendrocita è di circa $25\ \mu\text{m}$. (Per gentile concessione del Dr. Peter S. Eggli, Institut für Anatomie, Universität Bern.)

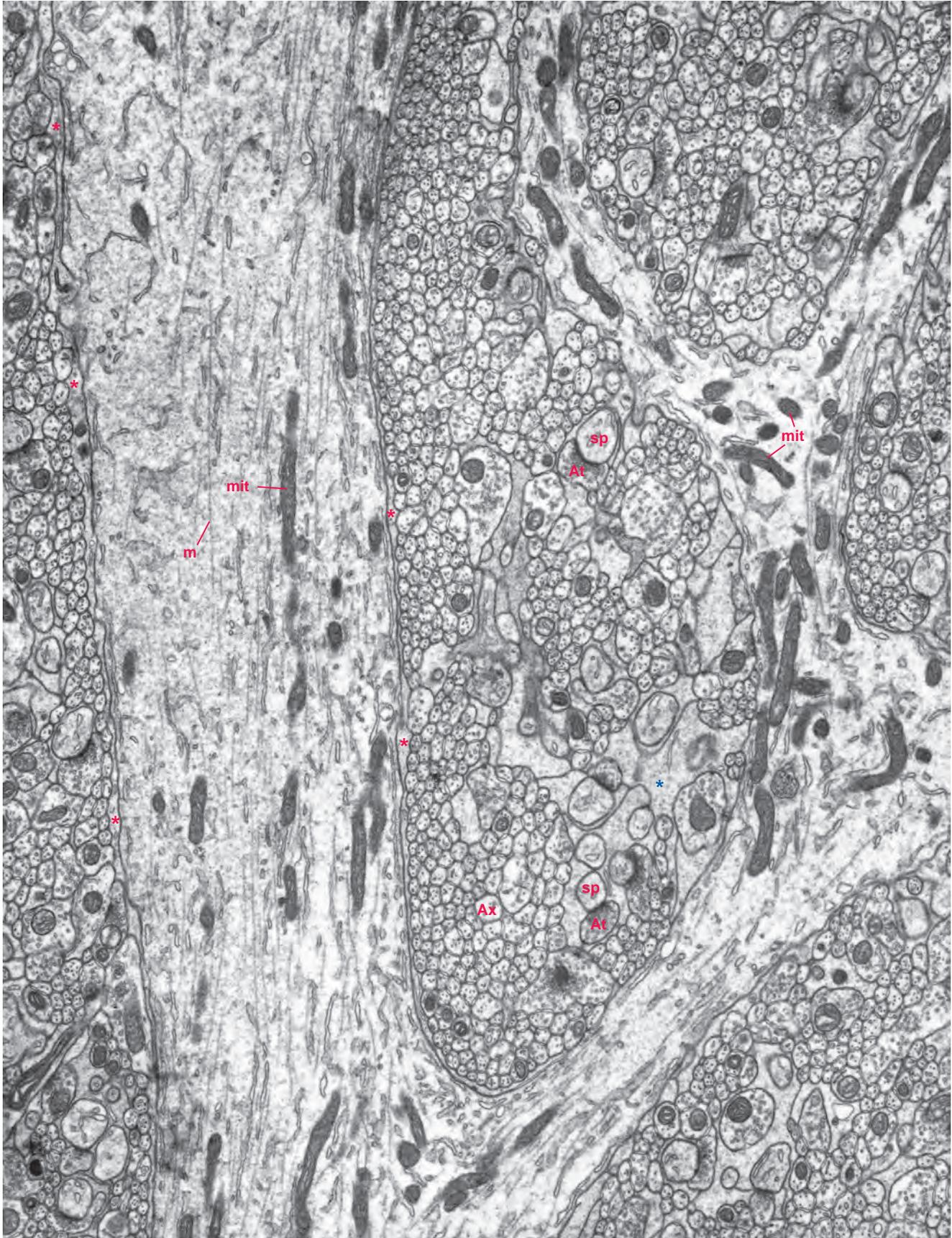


Fig. 1.35 Assoni non mielinizzati nel sistema nervoso centrale. Centinaia di piccoli assoni (*Ax*, diametro reale circa $0,25\ \mu\text{m}$) sono tagliati trasversalmente mentre passano tra i grandi rami di un dendrite di cellula di Purkinje nella corteccia cerebellare. Il dendrite contiene microtubuli orientati longitudinalmente (*m*) e mitocondri (*mit*) ed è quasi completamente coperto da processi sottili di astrociti (*), tranne dove le spine dendritiche (*sp*) sono in contatto con i terminali degli assoni non mielinizzati (*At*). In contrasto con gli assoni non mielinizzati del sistema nervoso periferico, che hanno rivestimento gliale, gli assoni non mielinizzati del SNC sono tipicamente nudi. (Da Peters A, Palay SL, Webster H deF: *The fine structure of the nervous system: neurons and their supporting cells*, ed 3, New York, 1991, Oxford University Press.)

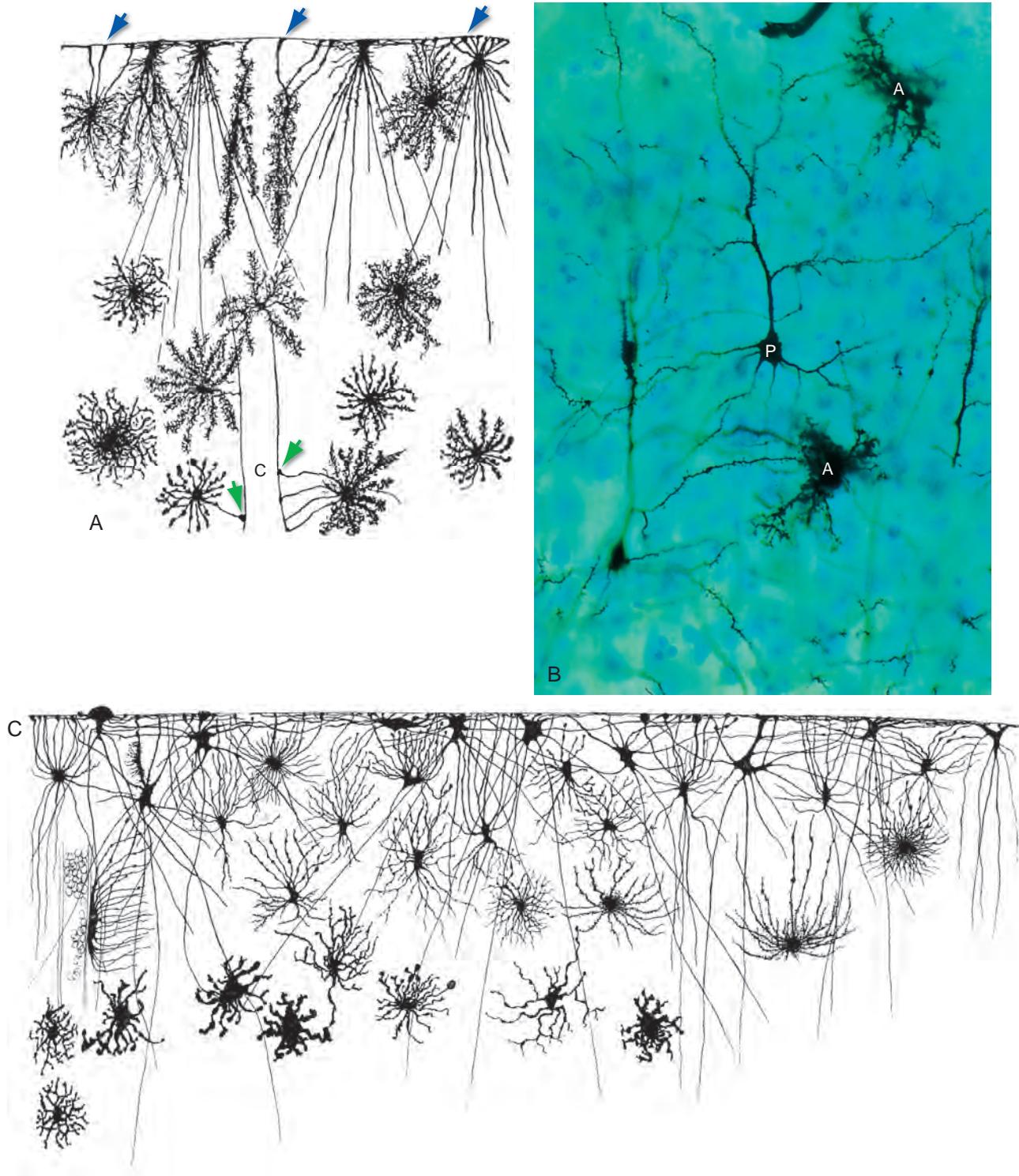


Fig. 1.36 Astrociti protoplasmatici nella corteccia cerebrale, colorati con il metodo di Golgi. (A) Gli astrociti hanno estremità allargate che coprono la superficie del SNC (*freccie blu*), prendono contatto con i capillari (*C, freccie verdi*) e i neuroni (non mostrato). (B) Astrociti colorati con il metodo di Golgi (*A*) e neuroni piramidali (*P*). (C) Astrociti colorati con il metodo di Golgi dalla corteccia frontale di una donna di 42 anni, che dimostrano la loro diversità morfologica. (A da Ramón y Cajal S: *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*, Parigi, 1909, 1911, Maloine. B per gentile concessione del Dr. Nathaniel T. McMullen, University of Arizona College of Medicine. C da Retzius, G., 1894. *Biologische Untersuchungen. Die Neuroglia des Gehirns beim Menschen und bei Säugethieren*, Vol. 6. Verlag von Gustav Fischer, Jena.)

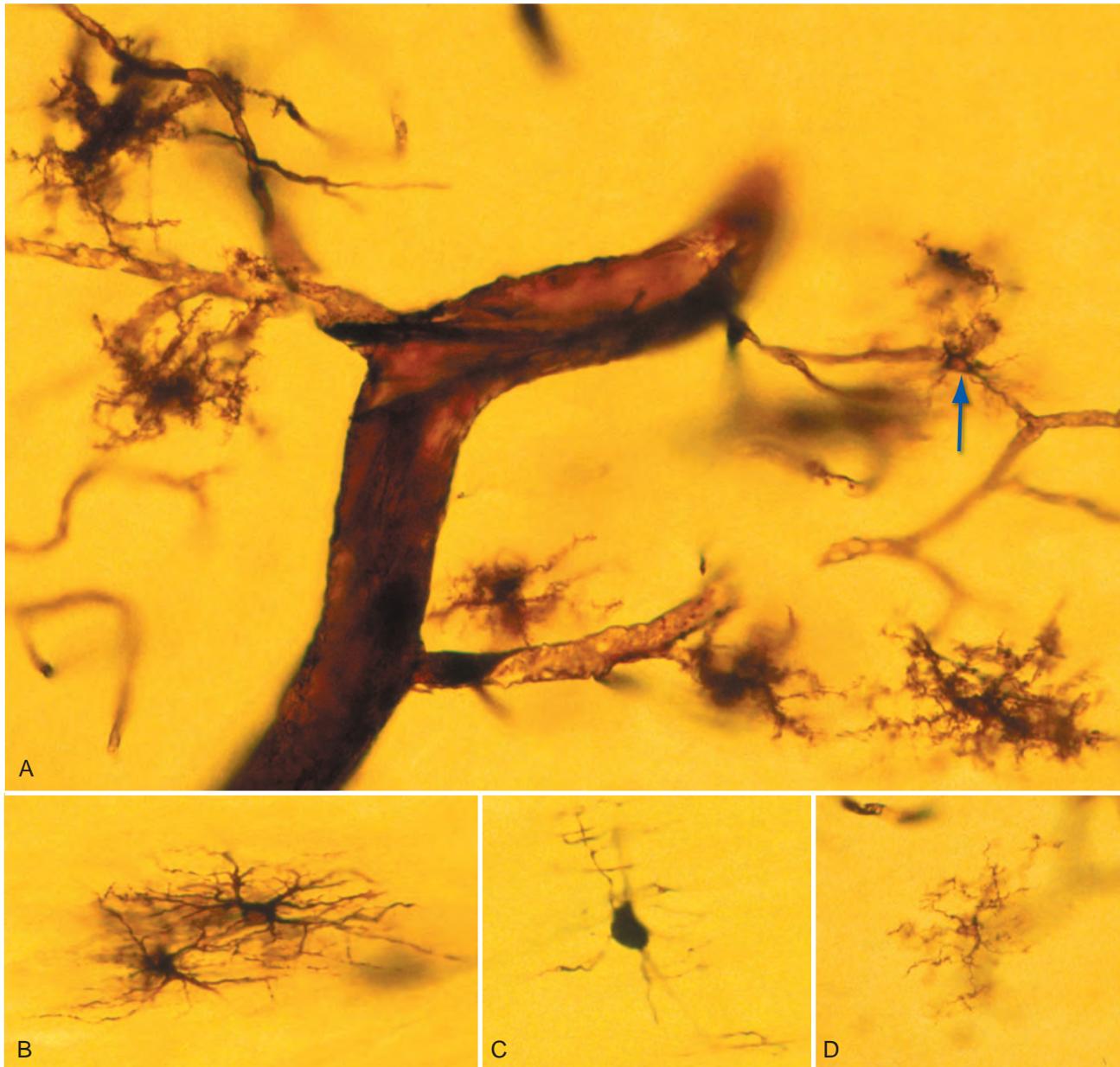


Fig. 1.37 Cellule gliali del sistema nervoso centrale di coniglio, colorate con il metodo di Golgi (modificazione di del Rio Hortega) e tutte mostrate allo stesso ingrandimento. (A) Astrociti protoplasmatici e una cellula microgliale (*freccia*) associati a capillari talamici. (B) Due astrociti fibrosi nella sostanza bianca subcorticale. (C) Un oligocita nella sostanza bianca subcorticale. (D) Una cellula microgliale nel talamo. (Per gentile concessione del Dr. Nathaniel T. McMullen, University of Arizona College of Medicine.)

presenti nella sostanza grigia, e astrociti **fibrosi** (vedi Fig. 1.37B), presenti nella sostanza bianca. (Gli astrociti di una terza categoria, chiamati **glia radiale**, sono presenti durante lo sviluppo e formano un'impalcatura che aiuta a guidare gli assoni in crescita). Nonostante il loro aspetto leggermente diverso, gli astrociti protoplasmatici e fibrosi hanno caratteristiche fondamentalmente simili. Gli astrociti hanno un citoscheletro ben sviluppato (Fig. 1.38), che contiene prevalentemente filamenti intermedi ma anche microtubuli e filamenti di actina, coerentemente con il loro ruolo di elementi di supporto strutturale nel SNC. Inoltre, alcuni processi astrocitari hanno estremità dilatate, applicate alla superficie dei capillari del SNC o alla superficie del SNC (vedi Fig. 1.36), che contribuiscono

a creare la **barriera emato-encefalica**. Altri processi astrocitari aderiscono a neuroni, dendriti, terminazioni sinaptiche, nodi di Ranvier e cellule endoteliali. Questo rivestimento con processi astrocitari di superfici altrimenti esposte spiega molte delle diverse funzioni di queste cellule: (1) il loro ruolo nella regolazione delle concentrazioni ioniche extracellulari, nel trasferimento di metaboliti da e verso i neuroni, (2) la regolazione dei neurotrasmettitori extracellulari, (3) il controllo del flusso sanguigno nel SNC (vedi Cap. 6), (4) lo stimolo alle cellule endoteliali per formare la barriera emato-encefalica, e (5) la modulazione della funzione sinaptica (vedi Cap. 8). Infine, gli astrociti sono una parte importante del limitato armamentario a disposizione del SNC per reagire alle lesioni; si moltiplicano,

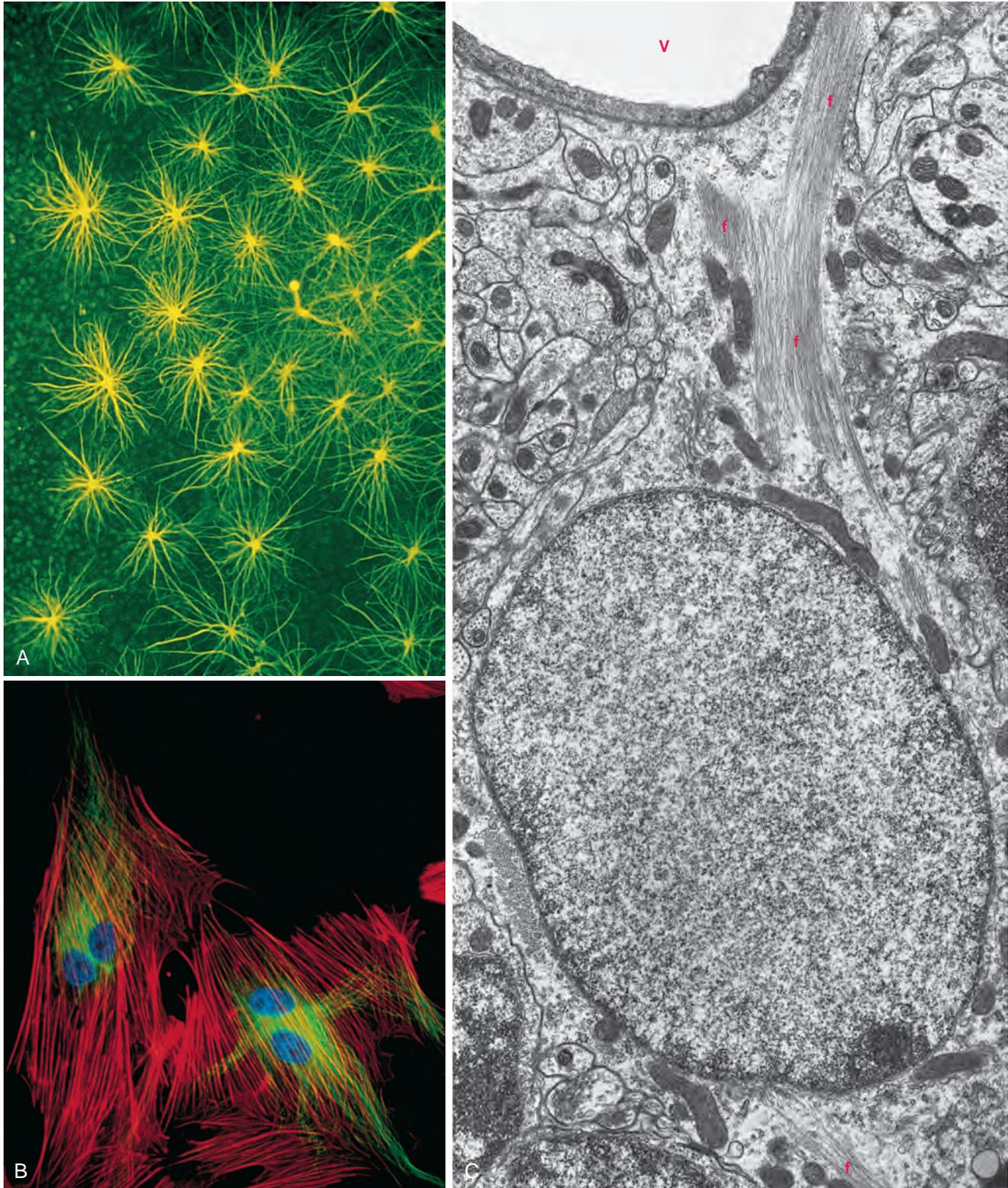


Fig. 1.38 Elementi citoscheletrici degli astrociti. (A) Astrociti retinici colorati con un anticorpo fluorescente diretto contro una proteina specifica dei filamenti intermedi degli astrociti (proteina acida fibrillare gliale, o GFAP). Questa spettacolare immagine illustra perché gli astrociti (dal greco "cellula a forma di stella") sono stati così denominati. (B) Microfotografia a tripla fluorescenza di astrociti isolati dalla corteccia cerebrale di ratto e fatti crescere in coltura. I filamenti di actina sono stati colorati con falloidina fluorescente (*fluorescenza rossa*), i microtubuli con un anticorpo fluorescente diretto contro la tubulina (*fluorescenza verde*) e i nuclei cellulari con DAPI (*fluorescenza blu*). (C) Microfotografia elettronica di un astrocita fibroso del cervelletto di ratto. Sono evidenti fasci voluminosi di filamenti intermedi (*f*), uno dei quali conduce in un piede terminale espanso che circonda in parte un vaso sanguigno (*V*). (A per gentile concessione del Dr. Andreas Karschin, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie. B per gentile concessione dei dottori Olaf Mundigl e Pietro De Camilli, Yale University School of Medicine. C da Pannese E: *Neurocytology: fine structure of neurons, nerve processes, and neuroglial cells*, New York, 1994, Thieme Medical Publishers.)

aumentano la loro produzione di filamenti intermedi e formano dense cicatrici gliotiche che impediscono la ricrescita dei neuroni nel SNC.

Le cellule ependimali rivestono i ventricoli

Il SNC, come descritto nel Cap. 2, si sviluppa embriologicamente da un tubo neuroepiteliale. La cavità del tubo persiste all'interno del SNC dell'adulto come un sistema di cavità (ventricoli, vedi Cap. 5) con un rivestimento epiteliale di **cellule ependimali**. In alcune zone, in particolare nei plessi corioidei, le cellule ependimali si specializzano in un epitelio secretorio che produce il liquido cerebrospinale (LCS) che riempie i ventricoli e bagna il SNC.

Le cellule microgliali rispondono alle lesioni del SNC

Le cellule microgliali (vedi Fig. 1.37A e D), come implica il loro nome, sono più piccole degli oligodendrociti e degli astrociti (che insieme sono talvolta chiamati **macroglia**). Le cellule microgliali non sembrano essere coinvolte nel metabolismo e nell'attività elettrica del sistema nervoso. Sono invece coinvolte nella risposta del sistema nervoso alle lesioni. Nel sistema nervoso normale e sano le cellule della microglia utilizzano i loro numerosi processi (vedi Fig. 1.37D) per setacciare gli spazi extracellulari alla ricerca di lesioni o processi patologici. Quando ne trovano, proliferano, migrano verso il sito colpito, si trasformano in macrofagi⁸ e divorano agenti patogeni e detriti neuronali. A differenza delle altre cellule gliali che derivano dal neuroectoderma, la microglia deriva dal mesoderma.

LETTURE CONSIGLIATE

- Angevine JB: The nervous tissue. In Fawcett DW, editor: *Bloom and Fawcett: a textbook of histology*, ed 12, New York, 1994, Chapman and Hall.
- Azevedo FAC, et al: Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain, *J Comp Neurol* 513:532, 2009.
For a long time it was conventional wisdom that glial cells are 10-fold more numerous than neurons. Newer counting methods indicate this is probably not correct.
- Baumann N, Pham-Dinh D: Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system, *Physiol Rev* 81:871, 2001.
- Brown A: Axonal transport of membranous and nonmembranous cargoes: a unified perspective, *J Cell Biol* 160:817, 2003.
- Davalos D, et al: ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo, *Nature Neurosci* 8:752, 2005.
Microglia were once thought to sit there quietly in healthy CNS, but time-lapse studies like this show otherwise.
- DeFelipe J: *Cajal's butterflies of the soul: science and art*, New York, 2010, Oxford University Press.
A strikingly beautiful collection of illustrations of neural tissue made by a variety of investigators in the 19th and early 20th centuries.
- Fawcett JW, Asher RA: The glial scar and central nervous system repair, *Brain Res Bull* 49:377, 1999.
- Ginger M, et al: Revealing the secrets of neuronal circuits with recombinant rabies virus technology, *Front Neural Circuits* 7:2, 2013.
- Ginhoux F, et al: Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages, *Science* 330:841, 2010.
- Goldstein LSB, Yang Z: Microtubule-based transport systems in neurons: the roles of kinesins and dyneins, *Annu Rev Neurosci* 23:39, 2000.
- Haydon PG, Carmignoto G: Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling, *Physiol Rev* 86:1009, 2006.
- Ibrahim M, Butt AM, Berry M: Relationship between myelin sheath diameter and internodal length in axons of the anterior medullary velum of the adult rat, *J Neurol Sci* 133:119, 1995.
- Jung H, Yoon BC, Holt CE: Axonal mRNA localization and local protein synthesis in nervous system assembly, maintenance and repair, *Nat Rev Neurosci* 13:308, 2012.
- Kasischke KA, et al: Neural activity triggers neuronal oxidative metabolism followed by astrocytic glycolysis, *Science* 305:99, 2004.
- Kettenmann H, et al: Physiology of microglia, *Physiol Rev* 91:461, 2011.
- Lee MK, Cleveland DW: Neuronal intermediate filaments, *Annu Rev Neurosci* 19:187, 1996.
- Lichtman JW, Denk W: The big and the small: challenges of imaging the brain's circuits, *Science* 334:618, 2011.
An overview of the difficulties inherent in studying the structural biology of the brain in detail and of some recent technological advances that help.
- Lichtman JW, Livet J, Sanes JR: A technicolour approach to the connectome, *Nat Rev Neurosci* 9:417, 2008.
- Mai JK, Paxinos G, editors: *The human nervous system*, ed 3, San Diego, 2012, Elsevier Academic Press.
A detailed, extensive review of human neuroanatomy.
- Matyash V, Kettenmann H: Heterogeneity in astrocyte morphology and physiology, *Brain Res Rev* 63:2, 2010.
- Palay SL, et al: The axon hillock and initial segment, *J Cell Biol* 38:193, 1968.
- Pannese E: The histogenesis of the spinal ganglia, *Adv Anat Embryol Cell Biol* 47(5):1974.
- Pannese E: *Neurocytology: fine structure of neurons, nerve processes, and neuroglial cells*, New York, 1994, Thieme Medical Publishers.
A succinct yet thorough review, and the source of a number of beautiful micrographs in this book.
- Peters A, Palay SL, Webster H deF: *The fine structure of the nervous system: the neurons and their supporting cells*, ed 3, New York, 1991, Oxford University Press.
A classic reference work on electron microscopy of neural tissues and also the source of a number of beautiful micrographs in this book.
- Ramón y Cajal S: *Histology of the nervous system of man and vertebrates*, New York, 1995, Oxford University Press.
An English translation of the monumental 1909 treatise.
- Stuart G, Spruston N, Häusser M, editors: *Dendrites*, New York, 1999, Oxford University Press.
Dendrites increase the surface area available for synaptic inputs, but they contribute much more than this to the computational capabilities of neurons.
- Trivedi N, Jung P, Brown A: Neurofilaments switch between distinct mobile and stationary states during their transport along axons, *J Neurosci* 27:507, 2007.
Some parts of what seems to be slow axonal transport may be an illusion created by brief periods of fast transport interspersed with longer periods of nonmovement.

⁸L'origine delle cellule della microglia è stata a lungo controversa. La loro somiglianza con i globuli bianchi dopo una lesione neuronale è coerente con la visione convenzionale che molti o la maggior parte di loro sono derivati da macrofagi primitivi che invadono il sistema nervoso all'inizio dell'embriogenesi.

- Ulfhake B, Kellerth J-O: A quantitative light microscopic study of the dendrites of cat spinal α -motoneurons after intracellular staining with horseradish peroxidase, *J Comp Neurol* 202:571, 1981.
- Vallee RB, Bloom GS: Mechanisms of fast and slow axonal transport, *Annu Rev Neurosci* 14:59, 1991.
- Volterra A, Meldolesi J: Astrocytes, from brain glue to communication elements: the revolution continues, *Nat Rev Neurosci* 6:626, 2005.
- Waxman SG, Kocsis JD, Stys PK, editors: *The axon: structure, function, and pathophysiology*, New York, 1995, Oxford University Press. A terrific compendium of work on all aspects of axonal structure and function—central and peripheral, myelinated and unmyelinated.
- Weruaga-Prieto E, Egli P, Celio MR: Topographic variations in rat brain oligodendrocyte morphology elucidated by injection of Lucifer yellow in fixed tissue slices, *J Neurocytol* 25:19, 1996.
- Winckler B, Forscher P, Mellman I: A diffusion barrier maintains distribution of membrane proteins in polarized neurons, *Nature* 397:698, 1999. Elegant experiments providing hints about how different regions of neurons stay specialized at a molecular level.
- Yamazaki Y, et al: Oligodendrocytes: facilitating axonal conduction by more than myelination, *Neuroscientist* 16:11, 2010.
- Zaborszky L, Wouterlood FG, Lanciego JL: *Neuroanatomical tract-tracing 3: molecules, neurons, and systems*, ed 3, New York, 2006, Springer. This third edition builds significantly on the first two editions.
- Zhang Y, Barres BA: Astrocyte heterogeneity: an underappreciated topic in neurobiology, *Curr Opin Neurobiol* 20:588, 2010.