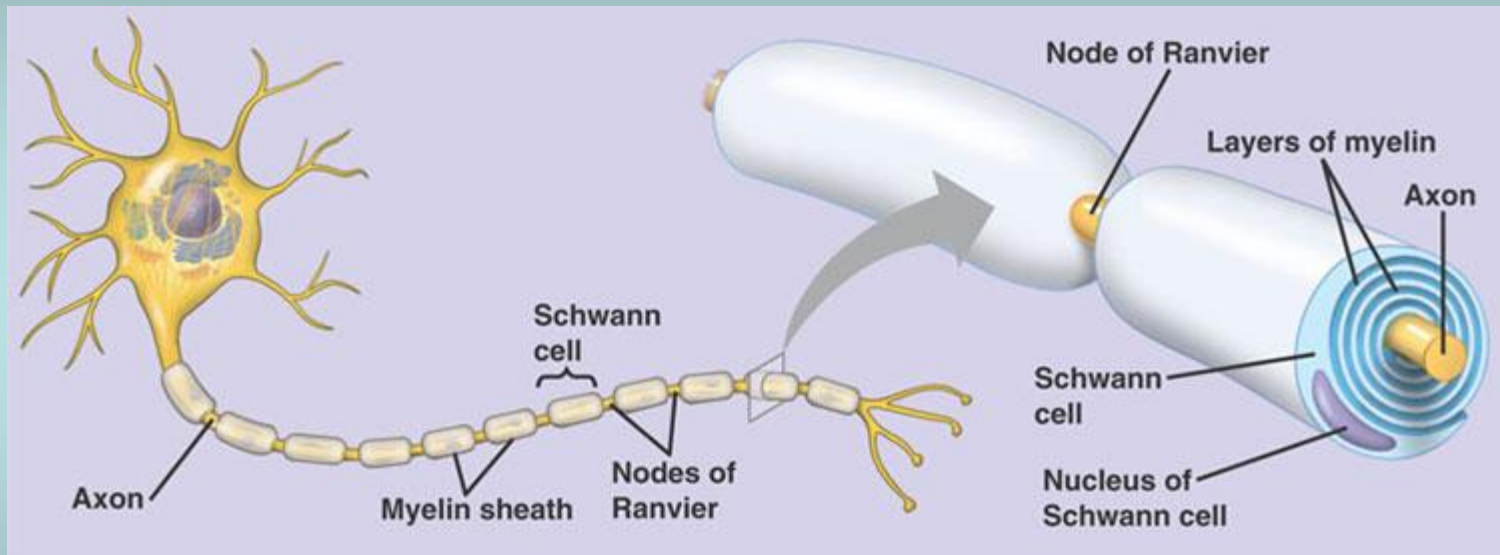
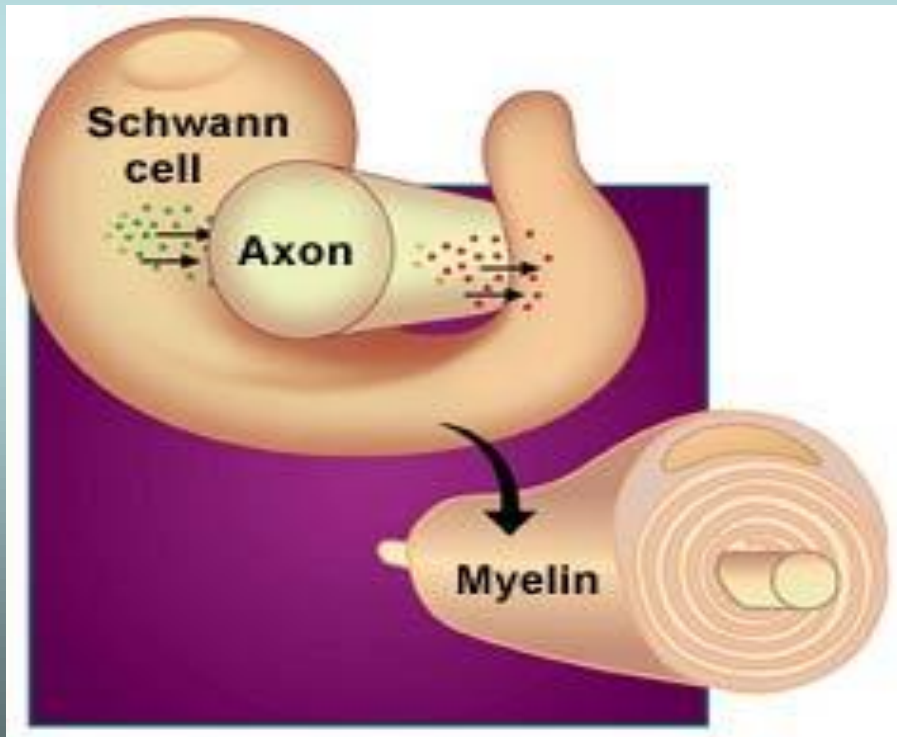


La guaina mielinica

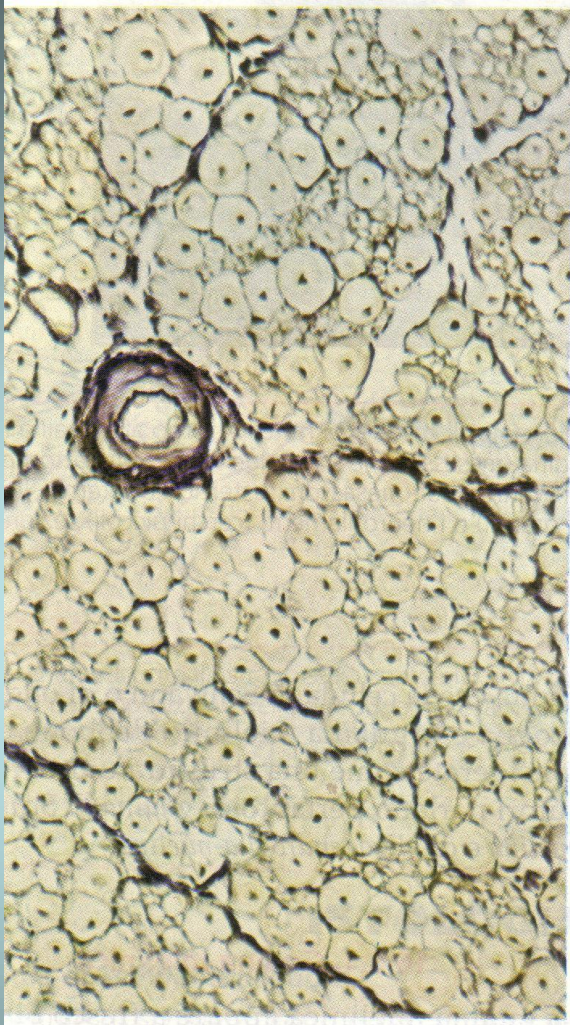


E' generata da avvolgimenti della membrana plasmatica della cellula gliale mielinizzante

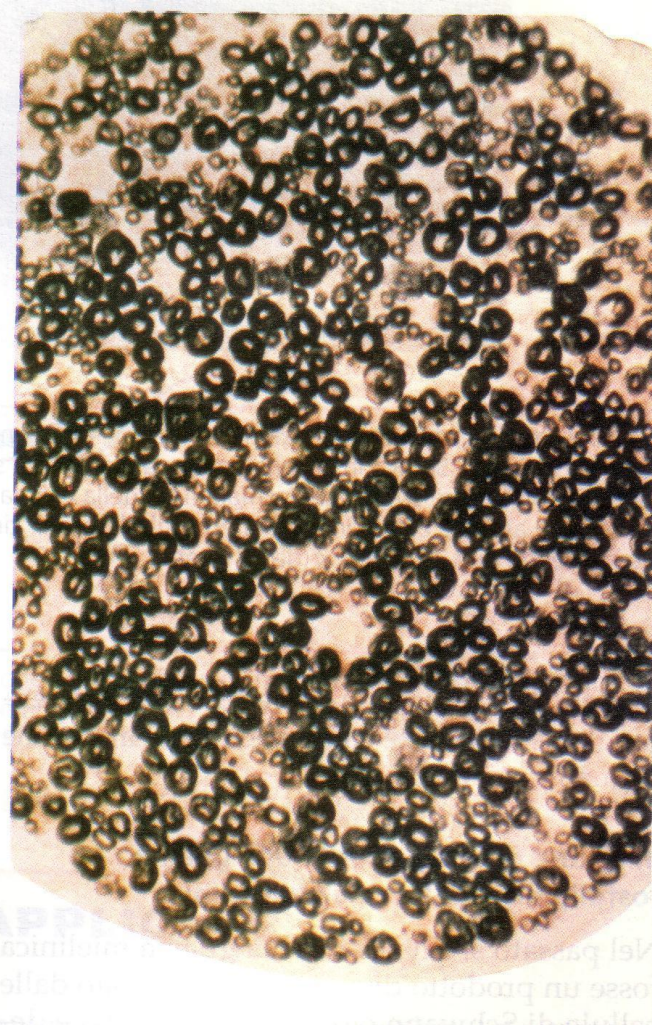
Isola gli assoni per permettere una rapida conduzione dell'impulso nervoso



Fibra nervosa= assone + guaina mielina

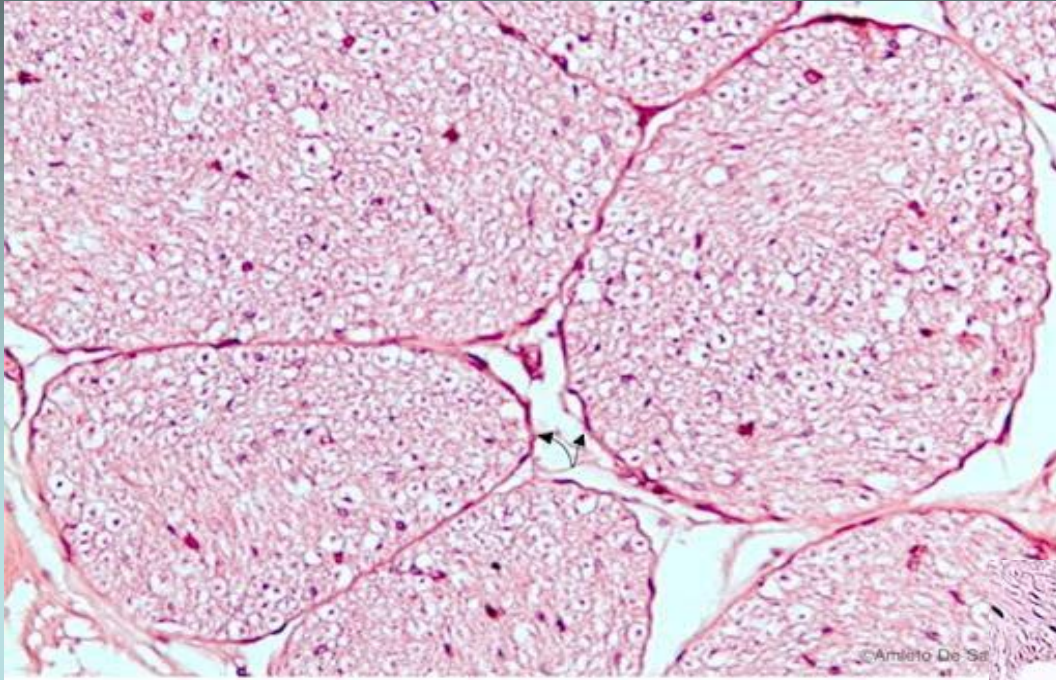


Tessuto dopo disidratazione
(alcooli o solventi organici)



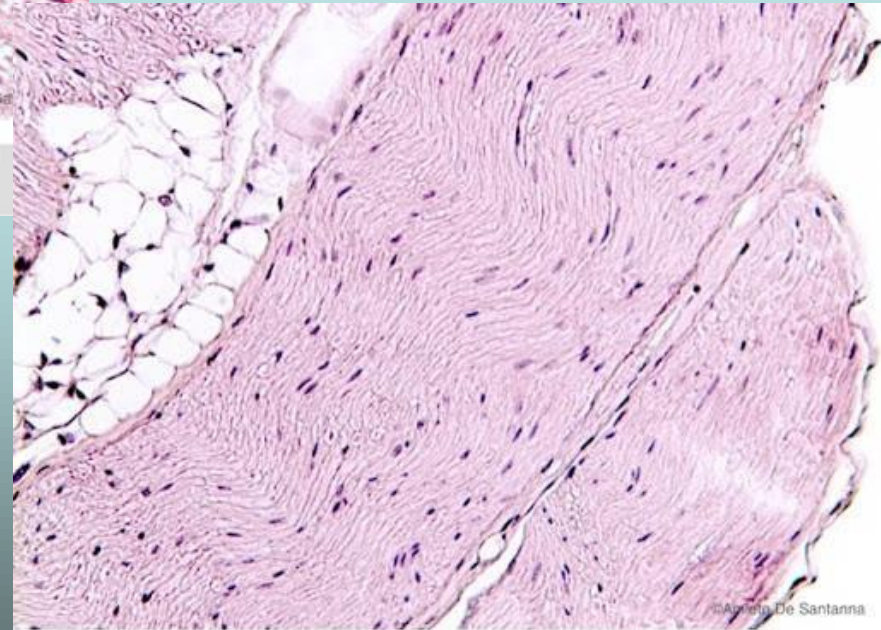
Tetrossido di osmio

Sezione trasversale di nervo



Nervo umano. Fasci nervosi (funicoli) tagliati trasversalmente e separati da sottile tessuto connettivo, il perinevrio (freccia). Gli spazi vuoti attorno alle cellule sono artefatti della preparazione dovuti alla forte componente lipidica delle guaine mieliniche. Em-Eo 100x

Sezione longitudinale di nervo

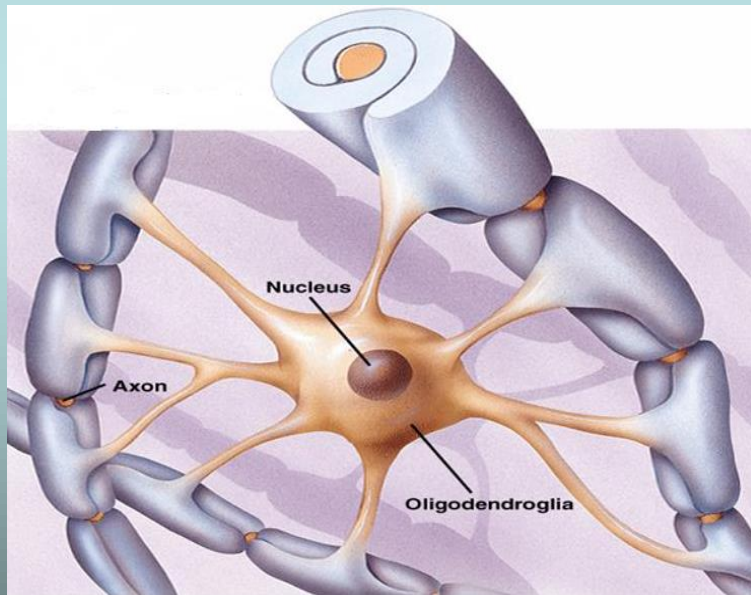


Nervo sciatico di topo, sezione longitudinale. Preparato ottenuto per dissociazione (cioè separazione dagli altri tessuti). Le fibre nervose, generalmente poco colorate, hanno il classico andamento sinusoidale. I nuclei che si vedono sono quelli delle cellule di Schwann. Em-Eo 100x

SNC



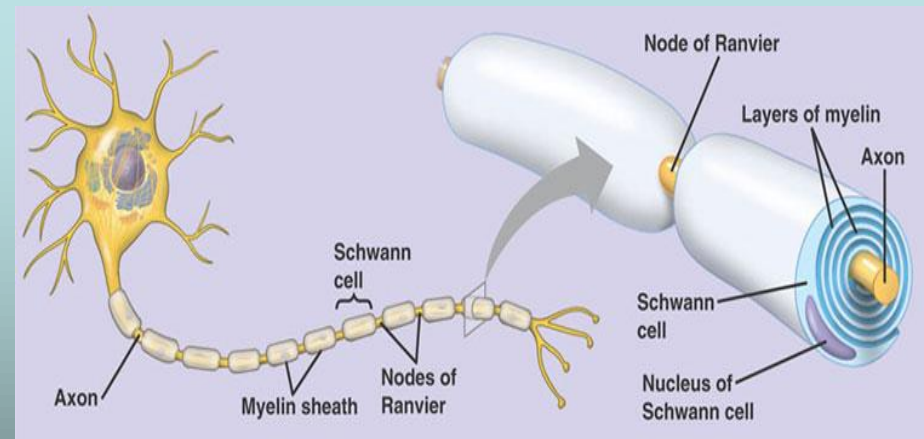
OLIGODENDROCITI



SNP

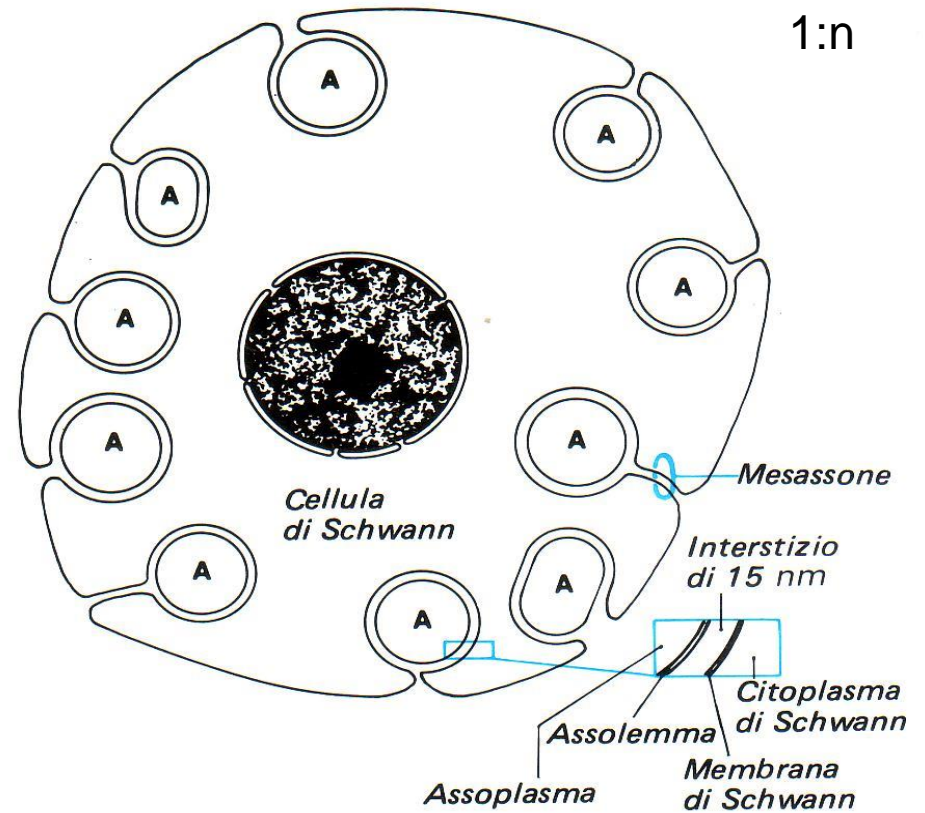
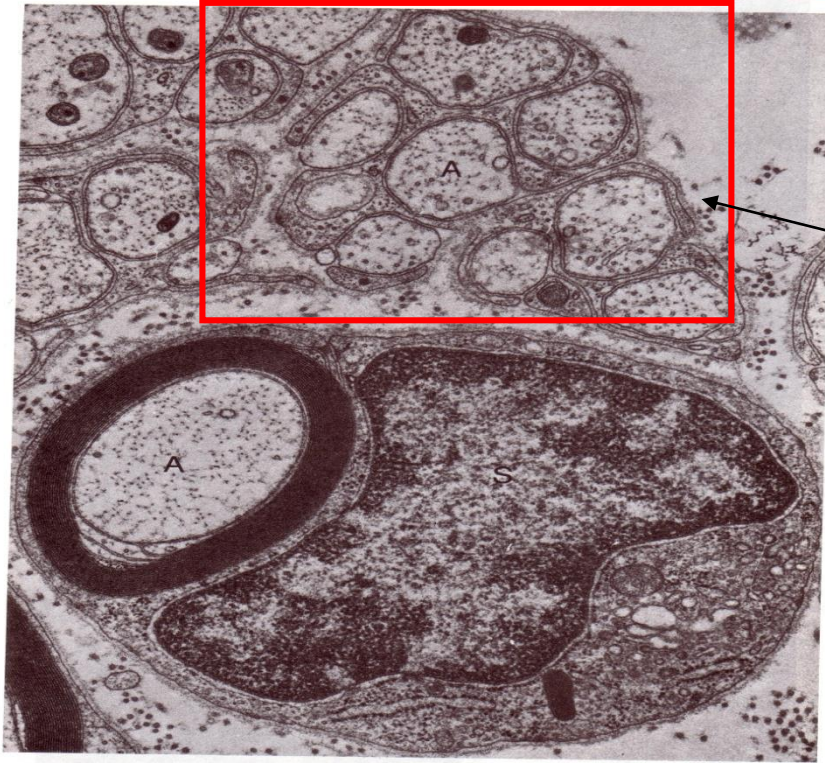


CELLULE DI SCHWANN



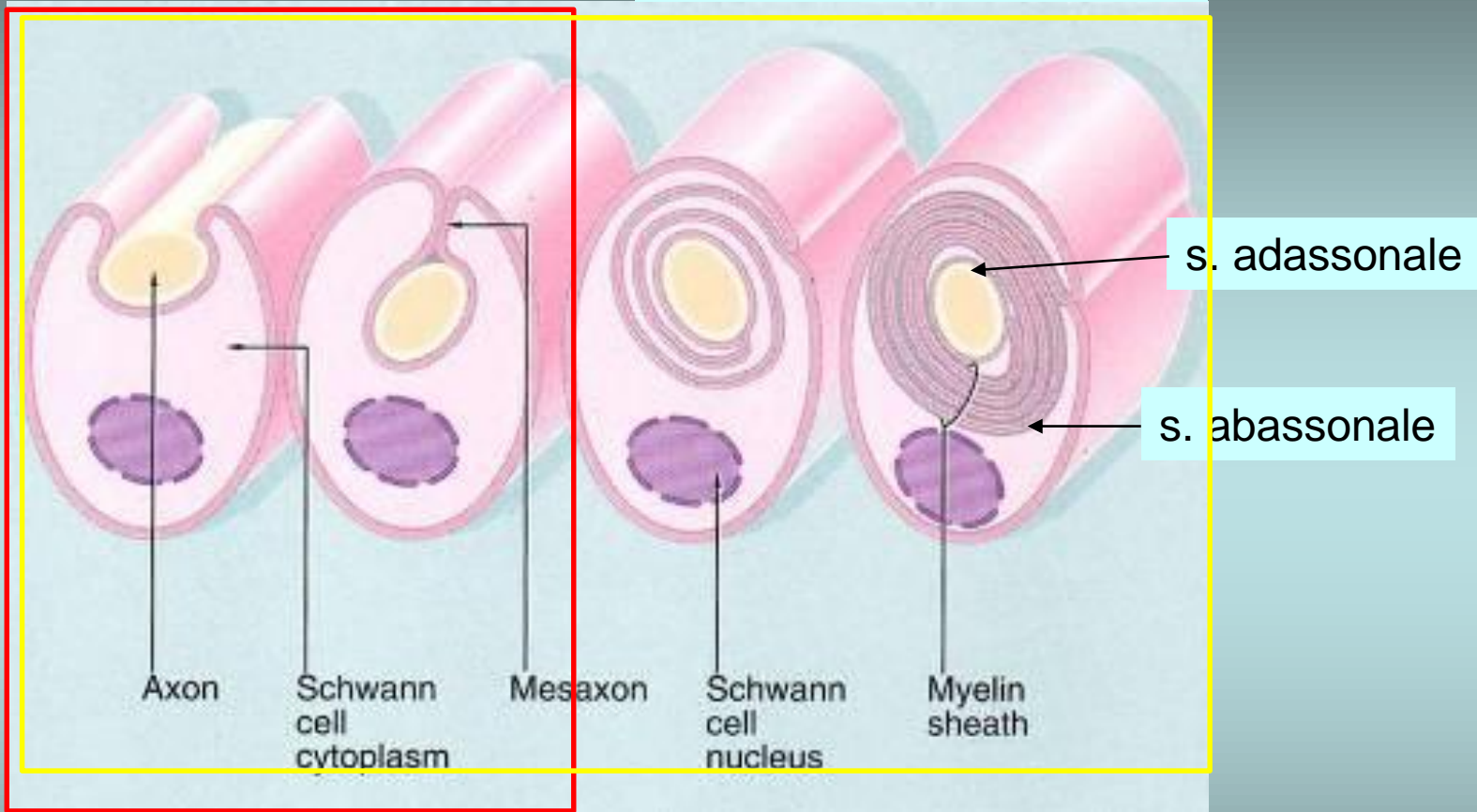
Assoni non-mielinizzati

Nel SNP= fibre di Remarck

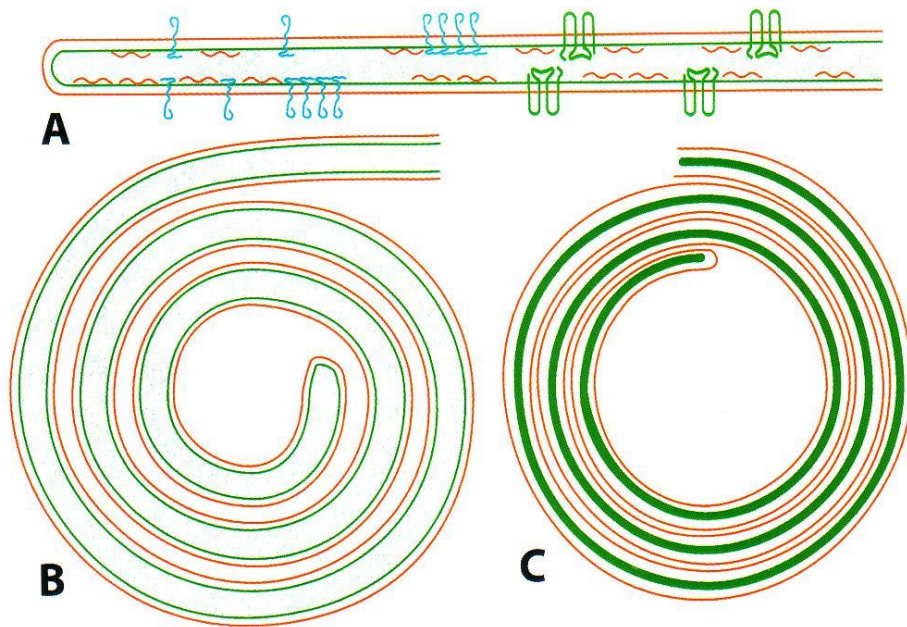


Non mielinizzati

Assoni mielinizzati



1. Accrescimento della membrana nella zona di invaginazione
2. Strato *adassonale* o strato di *Mauthner*



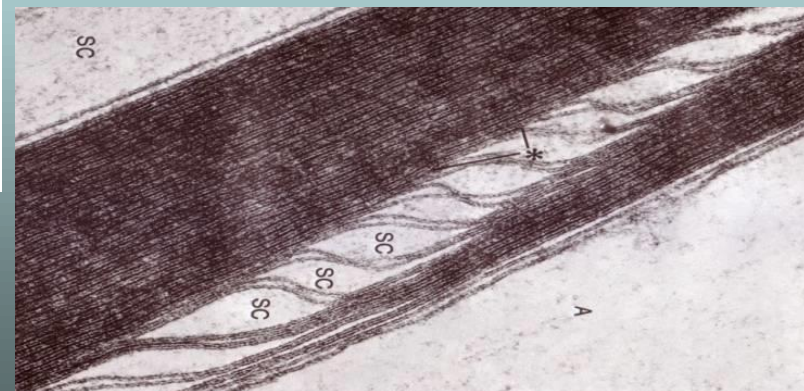
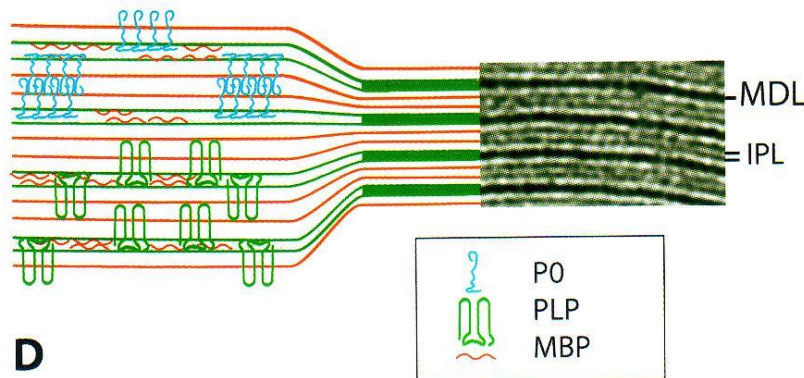
Linea densa maggiore (MDL):

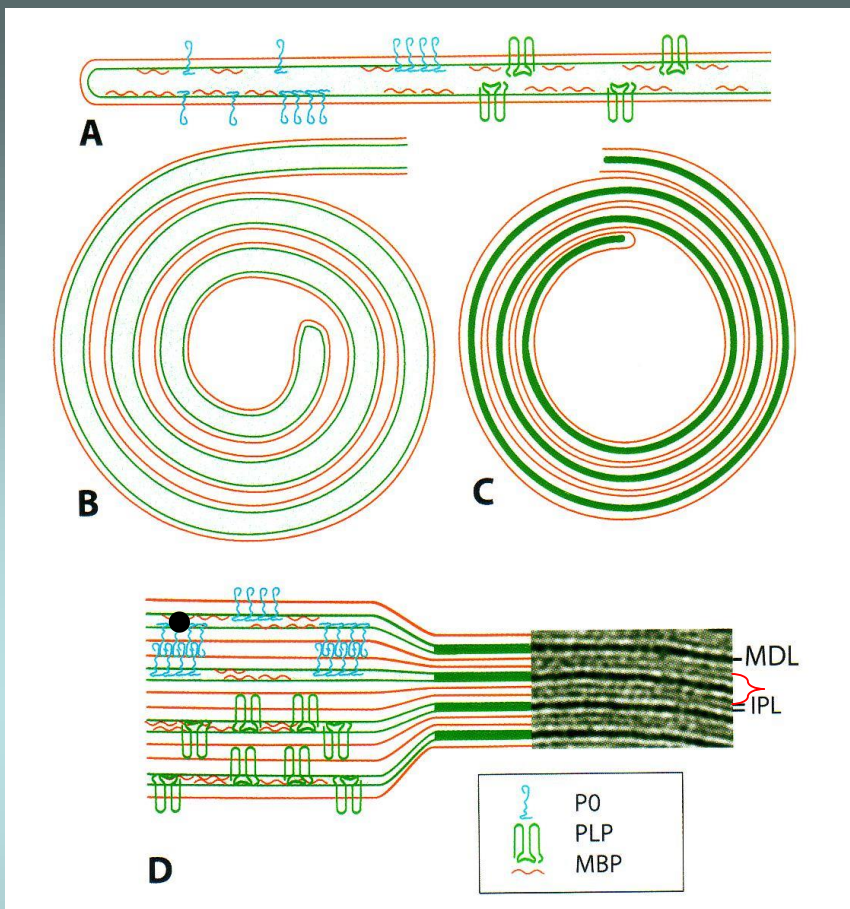
zona di sovrapposizione delle
facce interne

Linea intraperiodo (IPL):

zona di sovrapposizione delle
facce esterne

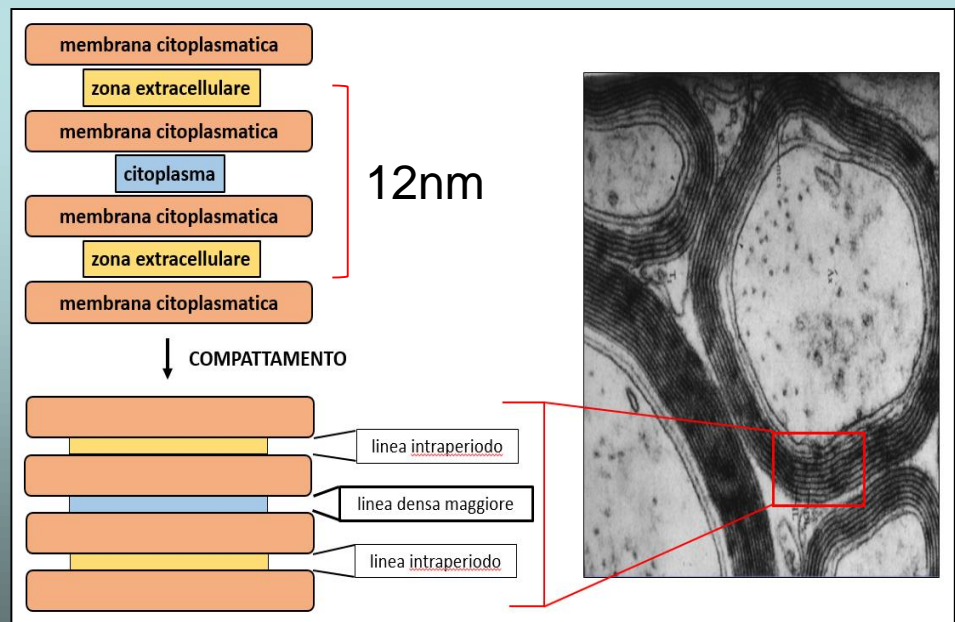
L'alternanza tra linee chiare
e linee scure si ripete con
regolarità

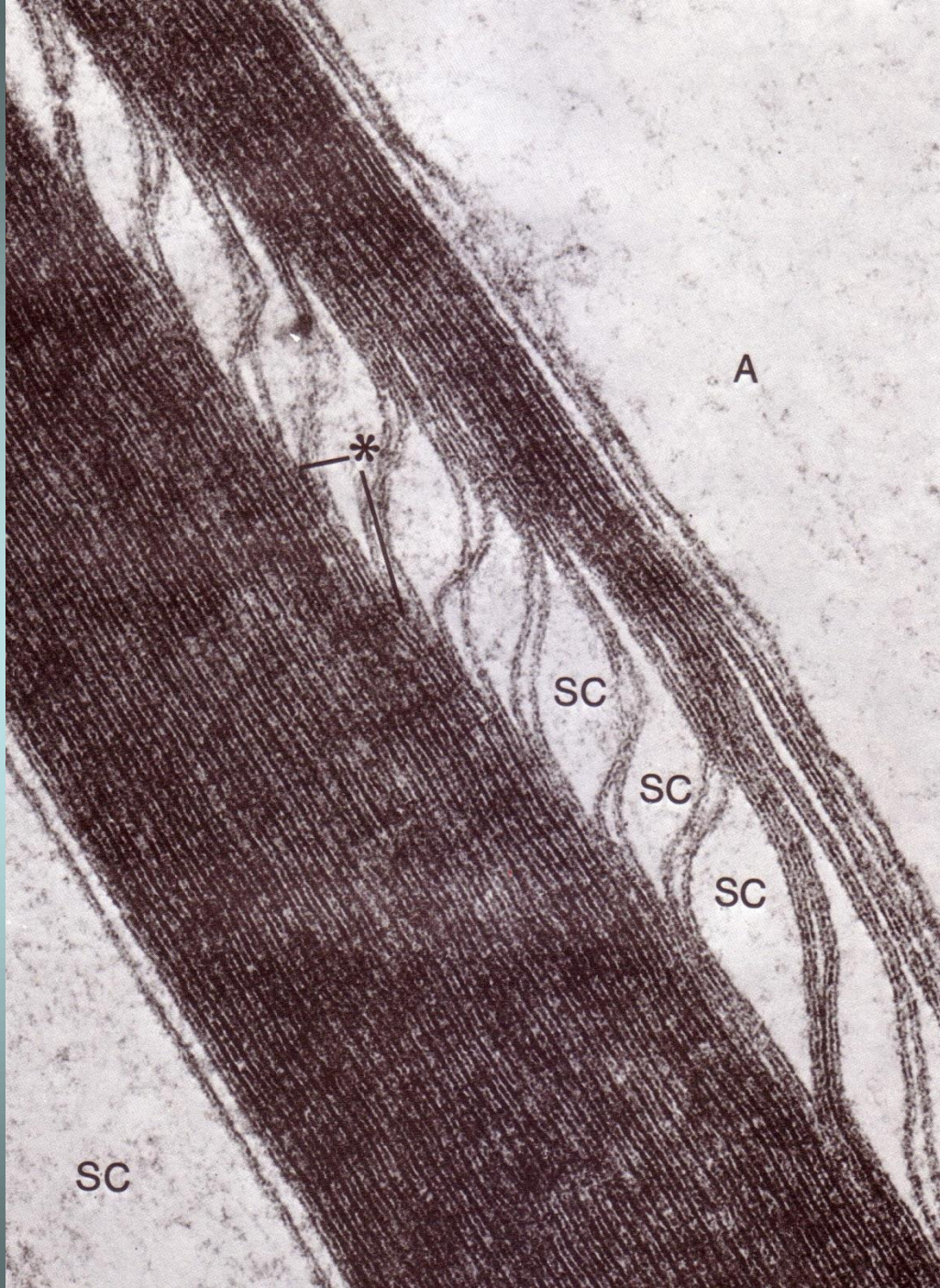




Mielina non compatta: rimane un sottile strato di citoplasma tra le due facce interne e la distanza tra due IPL può essere $\geq 12\text{nm}$.

Mielina compatta: le membrane si accollano e la distanza intraperiodo diminuisce (2nm)





Incisura di Schmidt-Lantermann:
Si formano a livello delle MDL
e rappresentano zone con
citoplasma residuo

Composizione della mielina

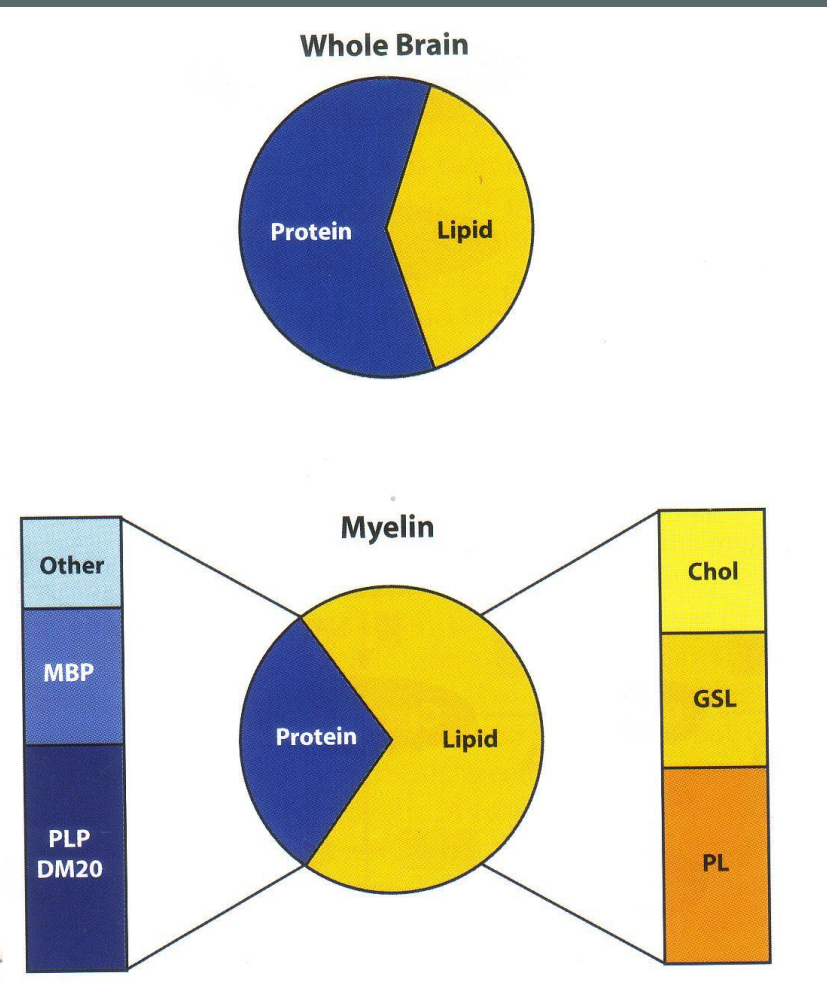
Composta per il 70% da lipidi e per il 30% da proteine

3. THE TRANSPORT, ASSEMBLY, AND FUNCTION OF MYELIN LIPIDS

TABLE 3.1 Composition of Rat CNS Myelin and Brain

Substance	Myelin	Whole brain
Total Protein ^a	29.5	56.9
Total Lipid ^a	70.5	37.0
Cholesterol	27.3	23.0
Cerebroside	23.7	14.6
Sulfatide	7.1	4.8
Total Galactolipid	31.5	21.3
Total Phospholipid	44.0	57.6

^aProtein and lipid figures in percent dry weight; all others in percent total lipid weight. For further quantitative analyses see Norton and Cammer, (1984).

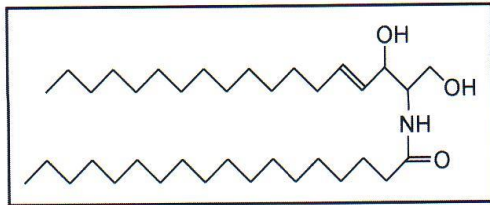


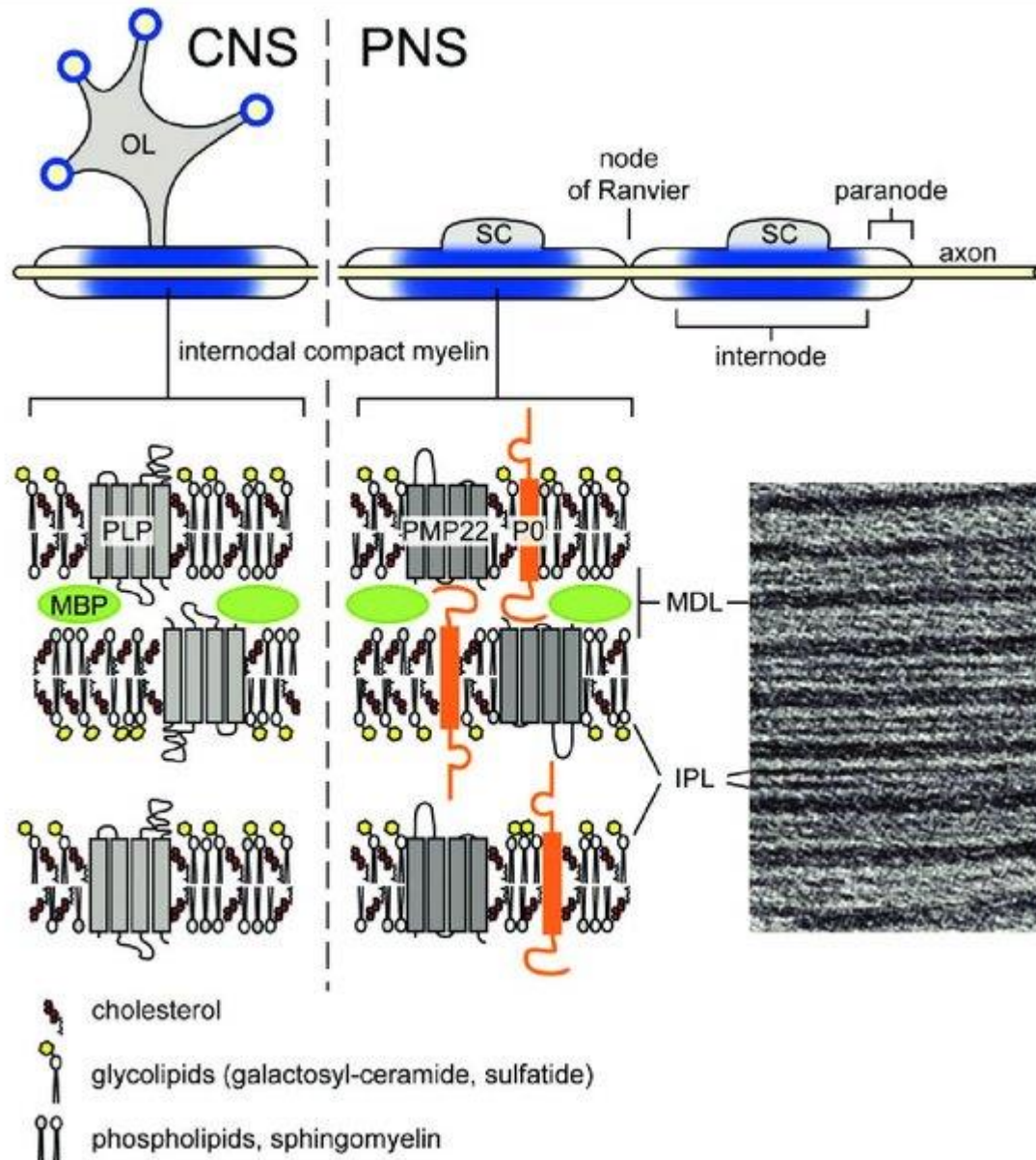
Fosfolipidi
Glicosfingolipidi
Colesterolo

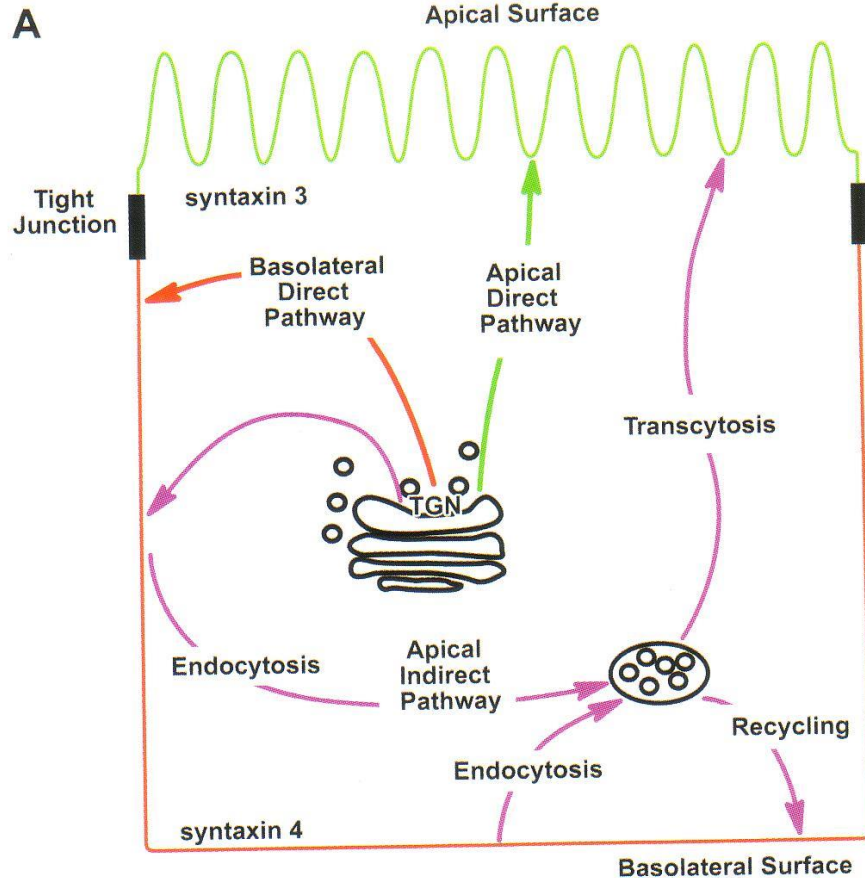
Differenze tra mielina CNS e PNS

- PNS è presente una lamina basale esterna allo strato di mielina, ricca in fibre di collagene
- La composizione in lipidi
- La composizione in proteine

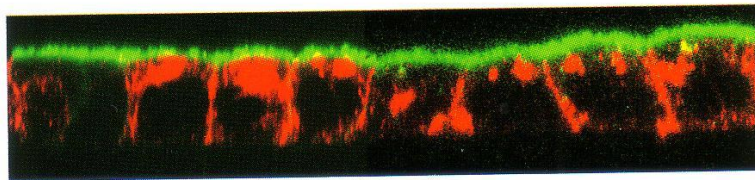
La biosintesi dei lipidi avviene nel REL







B



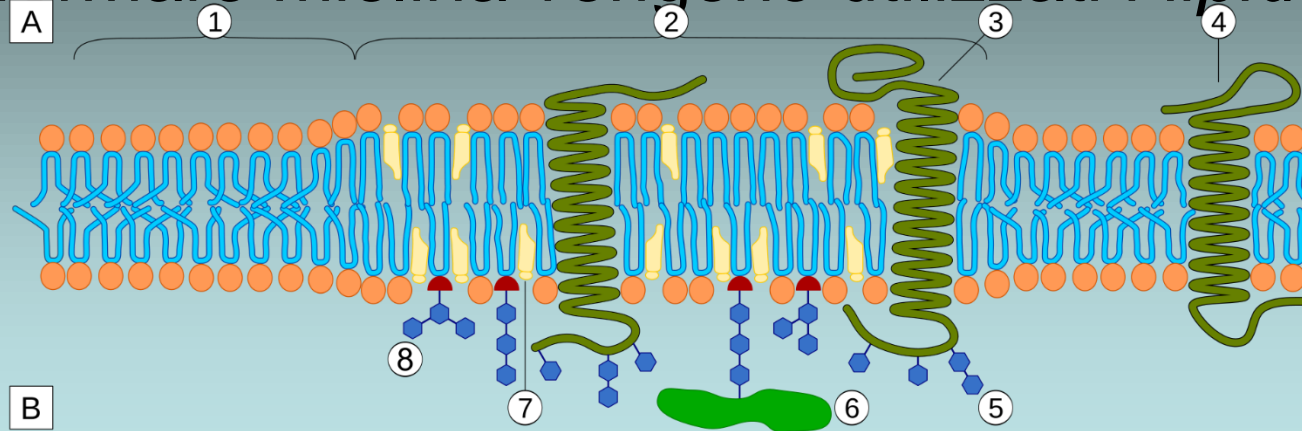
La mielina è una struttura fortemente polarizzata

Direzionamento delle proteine verso compartimenti specifici

Soprattutto le proteine della mielina hanno sequenze che gli permettono di essere direzionate in modo corretto

Zattere lipidiche

Per formare mielina vengono utilizzati i *lipid raft*



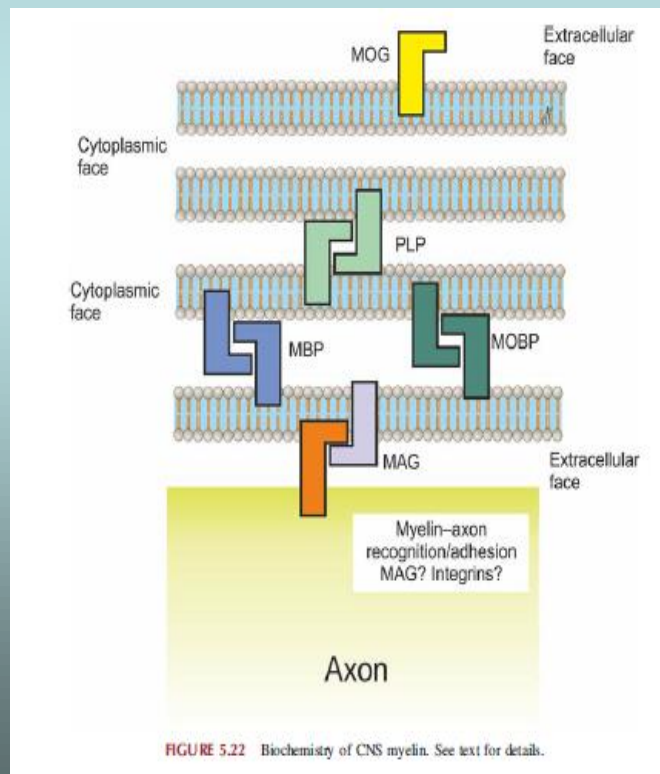
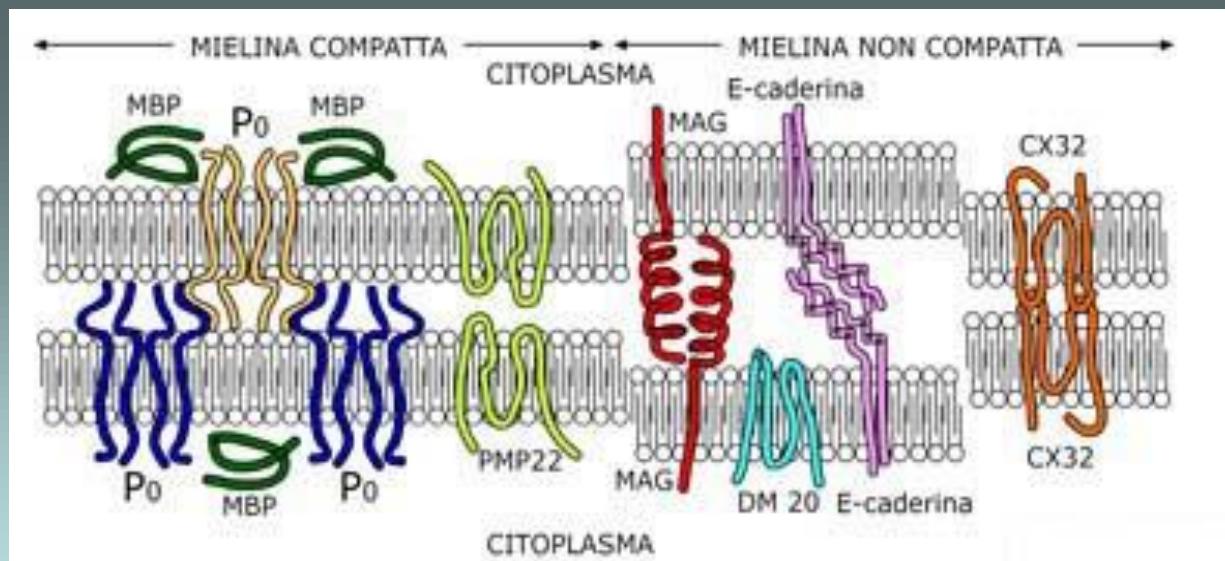
Le **zattere lipidiche** (*lipid rafts*) sono regioni della membrana cellulare morfologicamente identificabili rappresentate da accumuli di particolari proteine e lipidi.

Dette regioni sono facilmente visibili in quanto presentano uno spessore maggiore (a causa di lipidi con code di acidi grassi di maggiore lunghezza rispetto ai fosfolipidi), delle restanti parti del doppio foglietto fosfolipidico.

Nelle zattere lipidiche si concentrano in particolare colesterolo, sfingolipidi e particolari proteine di membrana. Nella membrana cellulare, dunque, sono presenti microdomini fortemente dinamici, composti da aggregati di lipidi ricchi di catene sature e lunghe, di glicosfingolipidi, di sfingomieline per ricambio di materiale lipidico e proteico della membrana plasmatica

Characteristics of peripheral nervous system myelin proteins

	Abundance in myelin (% of total myelin proteins)	Molecular mass (mature protein) (kDa)	Transmembrane domain(s)	Protein localization (compact or non-compact myelin)	Gene localization (human)
Glycoproteins					
P0	50–70%	28	1	Compact	1
PMP22	2–5%	22	4	Compact	17
MAG	1%	100	1	Non-compact	19
Periaxin	5%	170	None	Non-compact	7 (mouse)
E-cadherin	< 0.5	130	1	Non-compact	16
Basic proteins					
MBP	5–15%	14–21.5	None	Compact	18
P2	1–10%	14.8	None	Compact	8
Other proteins					
CNP	< 0.5%	46/48	None	Compact	17
PLP/DM20	< 0.5%	30/25	4	Controversial	X
Cx32	< 0.5%	32	4	Non-compact	X



Le proteine della mielina stabiliscono una interazione omofilica

Mielina non compatta:
Connexina 32, MAG ed E-caderine

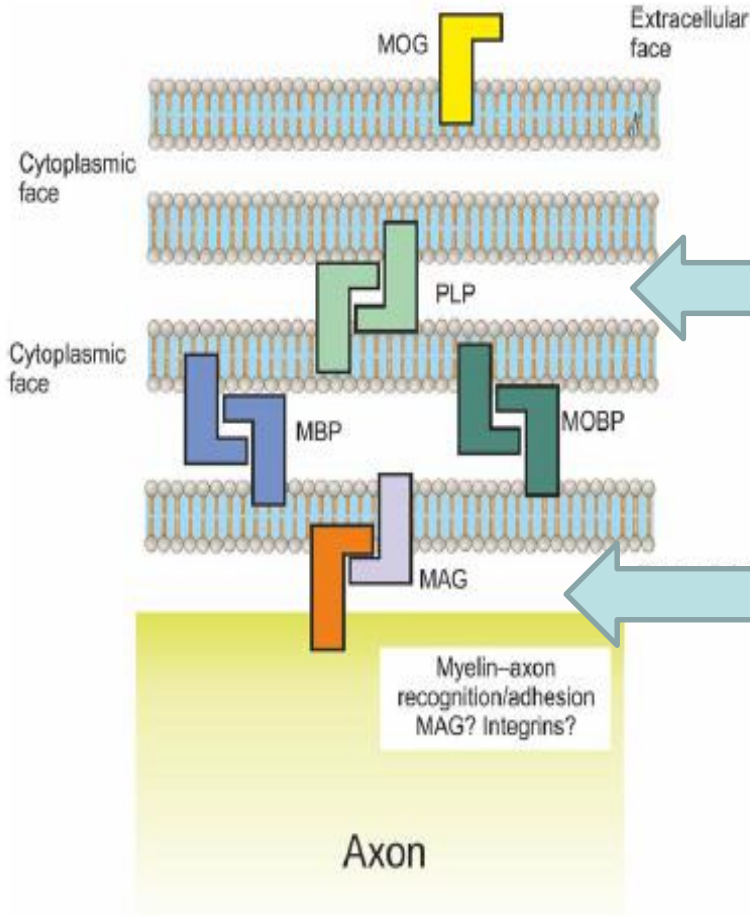


FIGURE 5.22 Biochemistry of CNS myelin. See text for details.

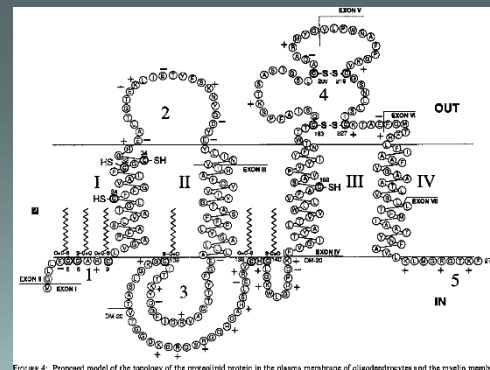


FIGURE 4. Proposed model of the topology of the proteolipid protein in the plasma membrane of oligodendrocytes and the myelin membrane.

PLP: costituente della mielina compatta nel SNC

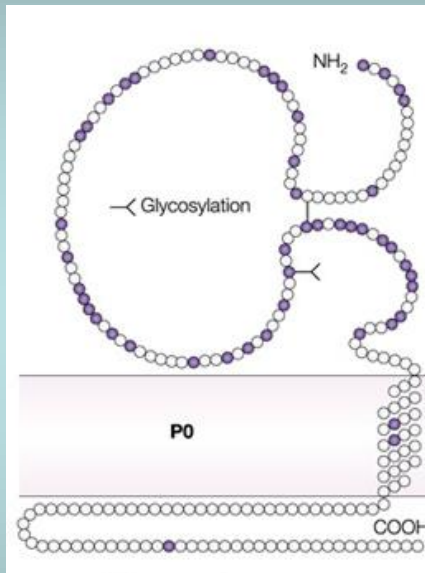
Le sue mutazioni più comuni implicano una mutazione che comporta un misfolding della proteina e accumulo nel RER

MAG: Glicoproteina integrale. Presente nella regione adassonale. E' coinvolta nella primaria interazione tra assone e mielina e tra le lamelle di mielina non compatta.

PROTEINE

Nel SNP

P0

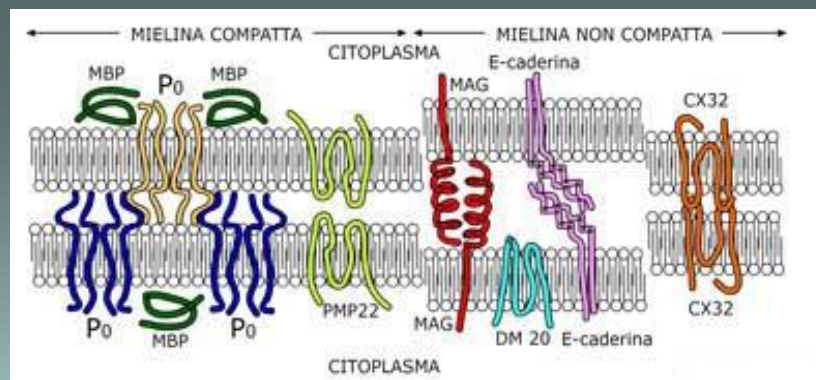


➤ 30 kDa

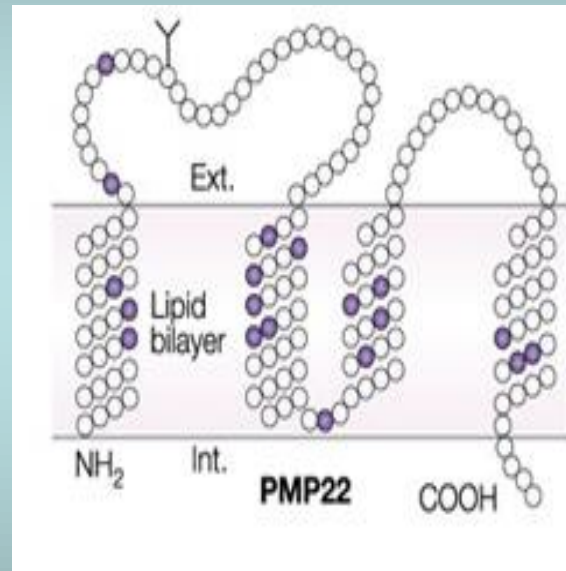
➤ Ruolo nella mielinizzazione (adesione)

N-terminale IPL

C-term. MDL



PMP22

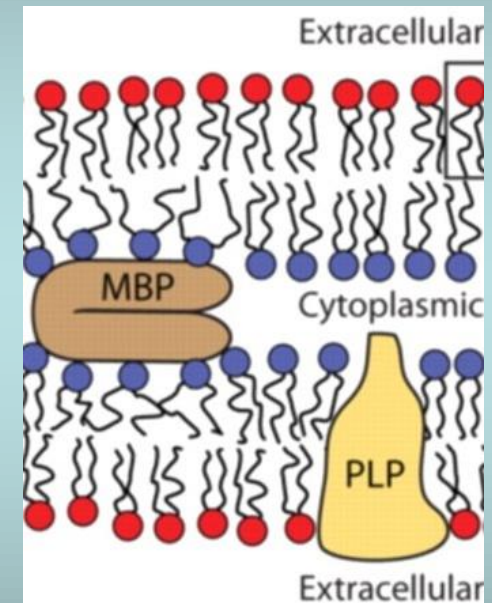


➤ 18 kDa

➤ Ruolo nella mielinizzazione (corretto avvolgimento)

MIELINA

MBP

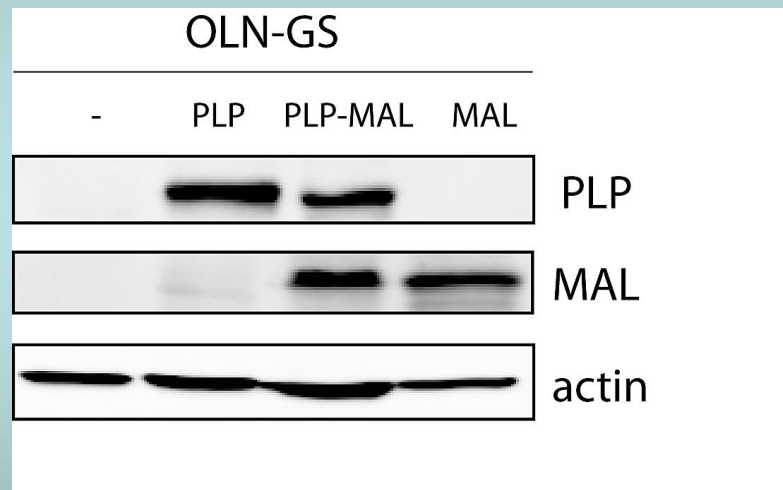


➤ 21 kDa

➤ ruolo nel mantenimento della adesione tra le lamelle (MDL)

- MAL: proteina con 4 domini transmembrana, non glicosilata. Sembra partecipare al trafficking e sorting dei componenti proteiche in membrana
- Lega le proteine della mielina e ne aiuta l'integrazione nelle zattere lipidiche

Overespressione di MAL comporta ipomielinizzazione nel PNS



Co-espressione di MAL e PLP in Oligodendrociti
mediante immunoprecipitazione

Neuropatie periferiche

➤ Neuropatie Ereditarie → causate da alterazioni genetiche.

(mutazioni su geni codificanti le proteine della mielina)

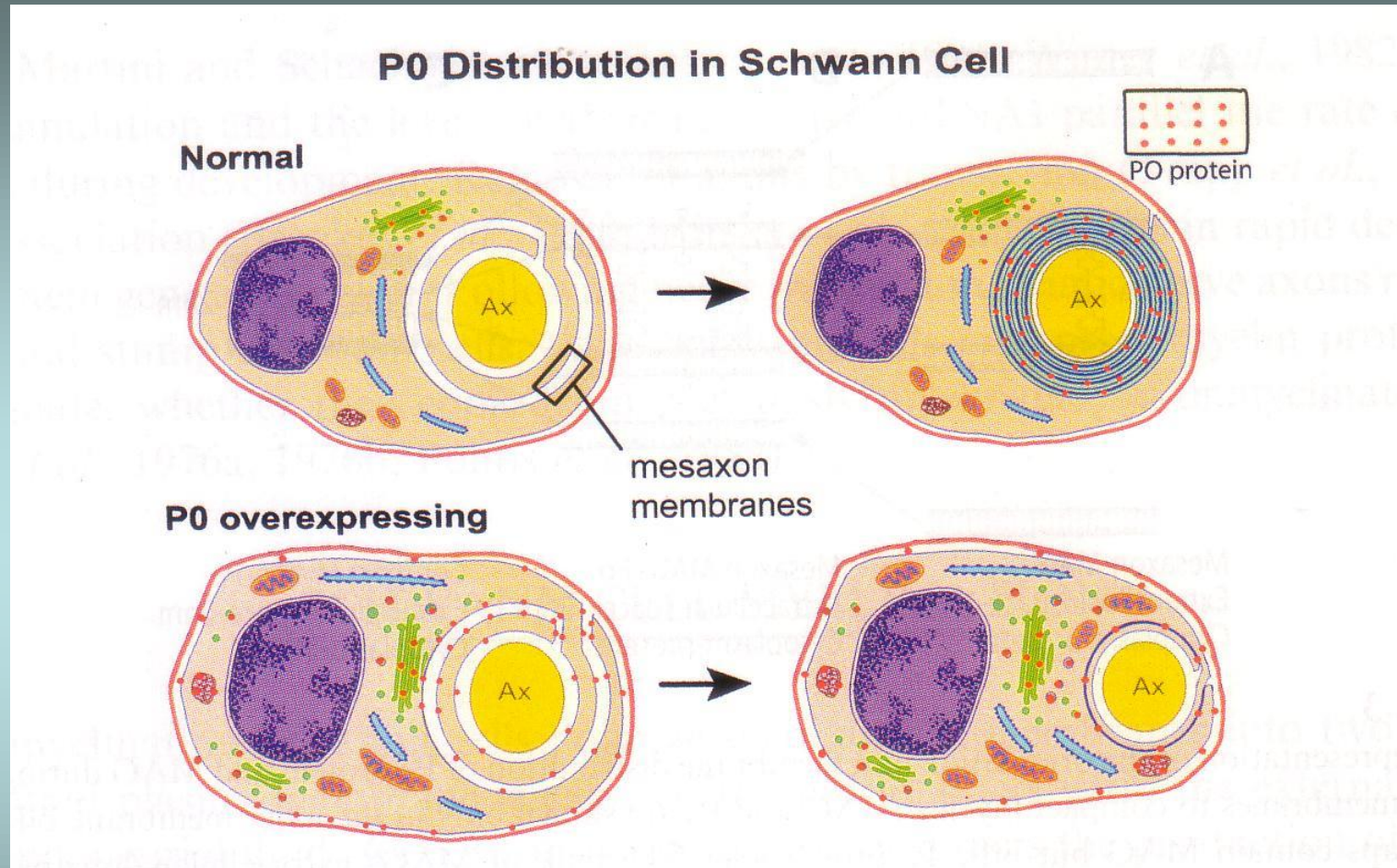
➤ Neuropatie Acquisite → causate da malattie acquisite nel corso della vita (diabete, abuso di alcool,.....).

Le neuropatie periferiche possono essere classificate in diversi modi:

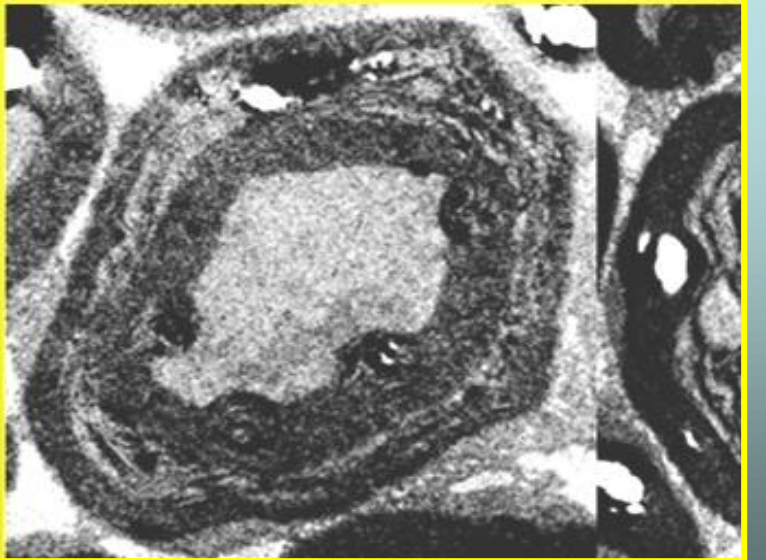
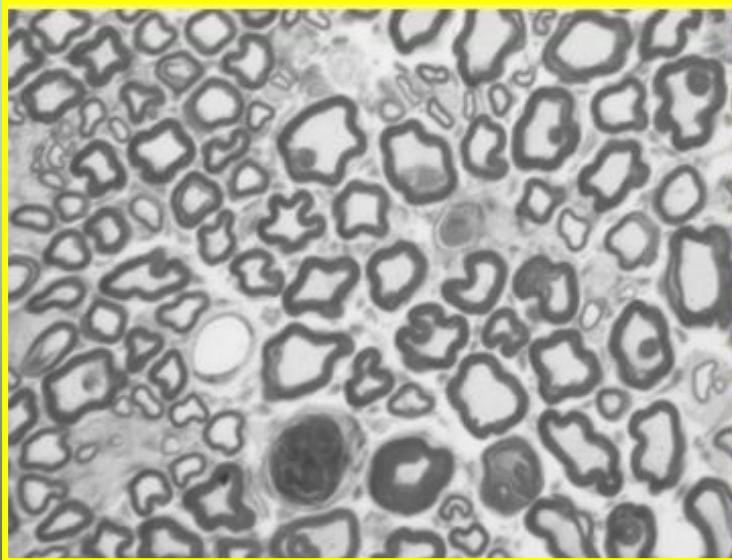
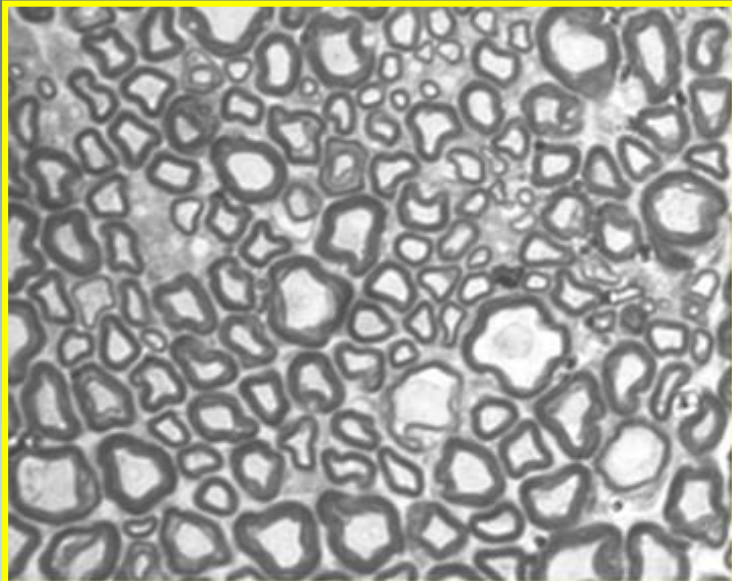
➤ Piano clinico → motorie, sensitive e autonome.

➤ Distribuzione → mononeuropatie, mononeuropatie multifocali, polineuropatie.

Over-espressione di PO induce ipomielinizzazione



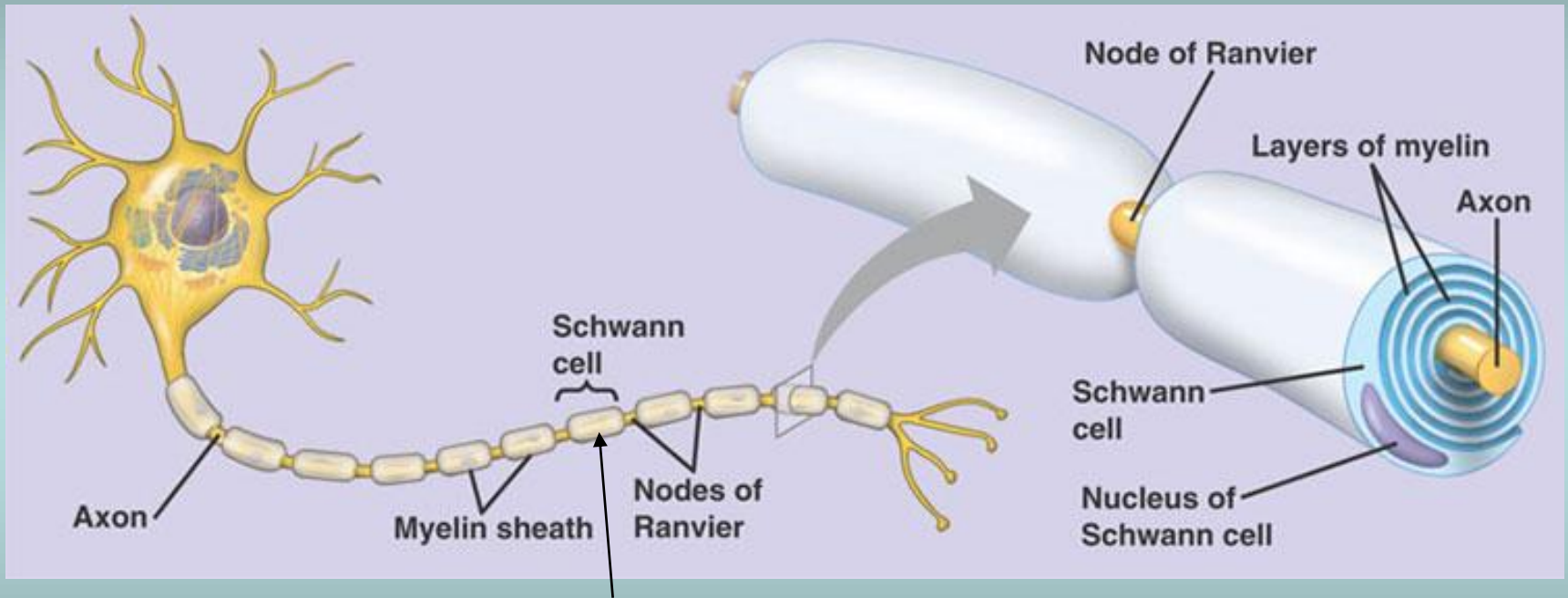
E' sintetizzata già durante l'embriogenesi
Picco di espressione nel periodo post-natale
Associazione alla mielina durante la fase di compattazione
Non è presente nella zona periassonale, nel mesassone.



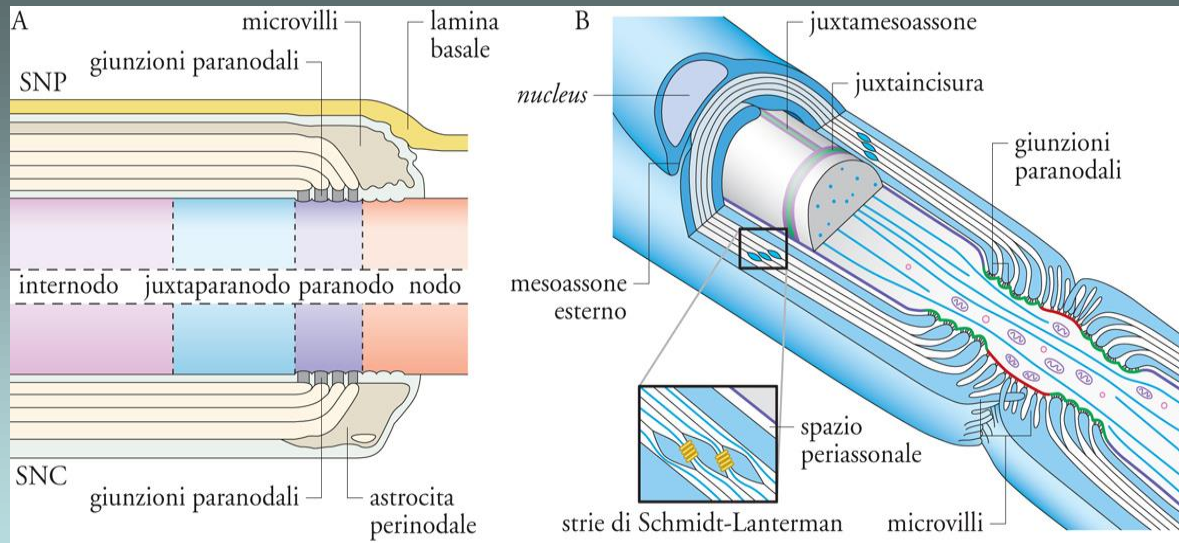
Patologie de-mielinizzante: Sclerosi multipla

- **Patologie tumorali:**
Schwannoni
Neurofibromatosi





internodo



Internodo: tratto assone mielinizzato

Juxtaparanodo: zona che delimita l'internodo

Paranodo: zona adiacente al nodo

Nodo di Ranvier: zona priva di mielina

Spirali paranodali

