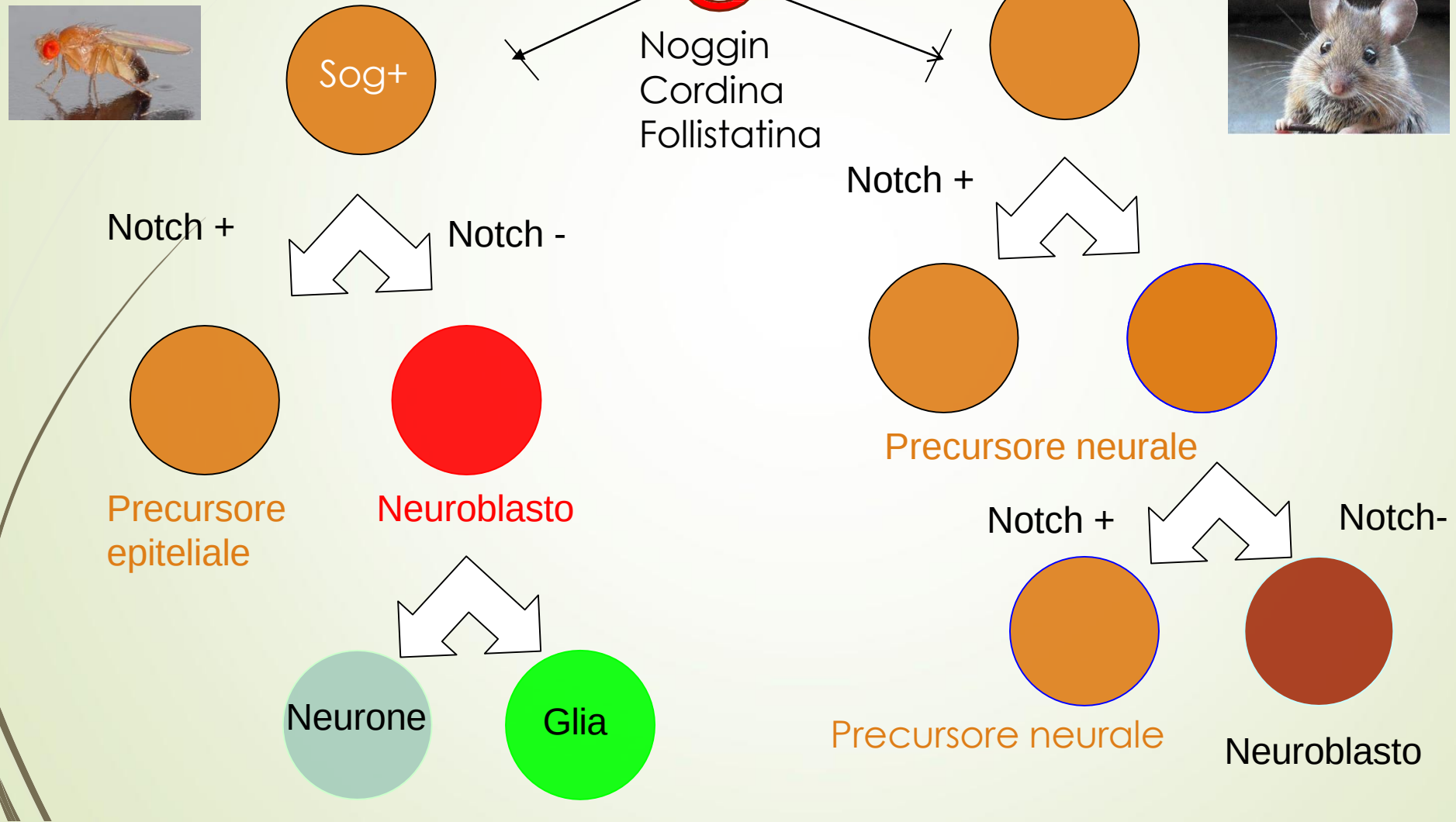
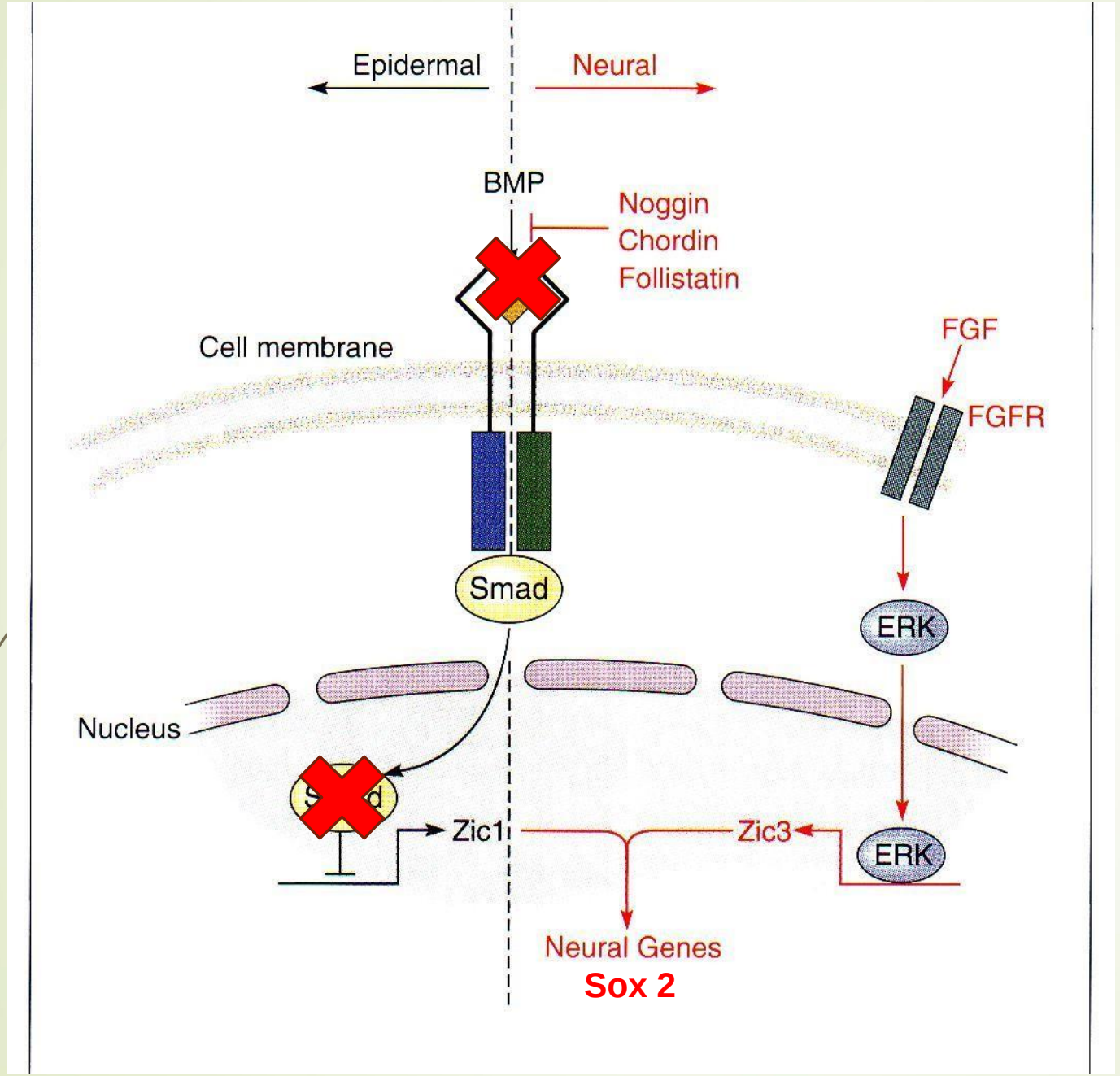


I geni neurogenici

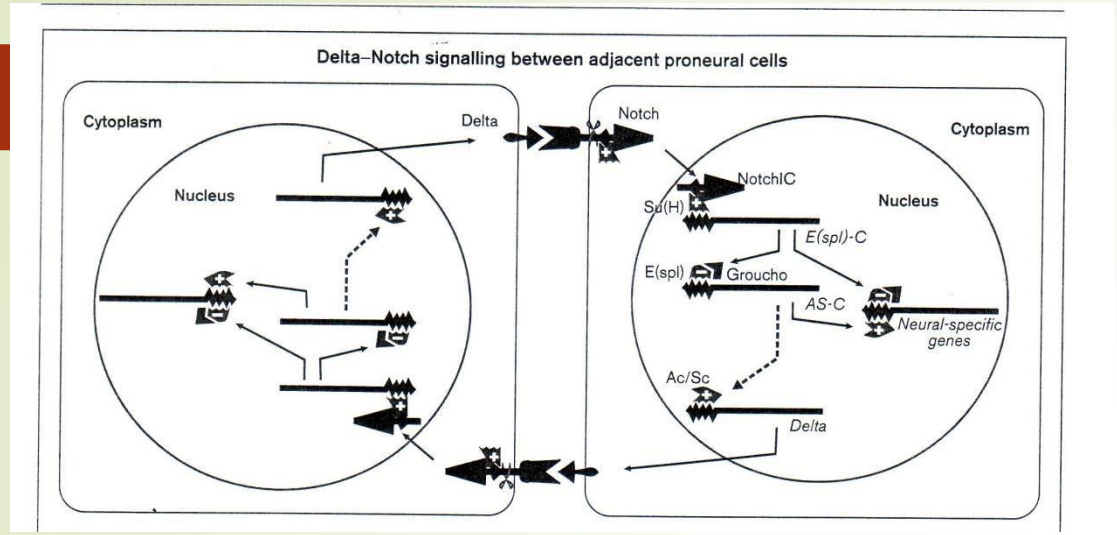
Sistema Delta-Notch: quale è la differenza tra Invertebrati e Vertebrati



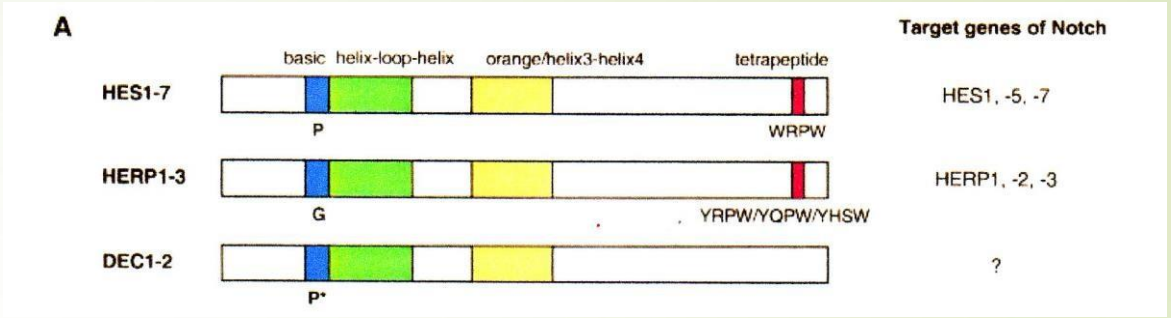


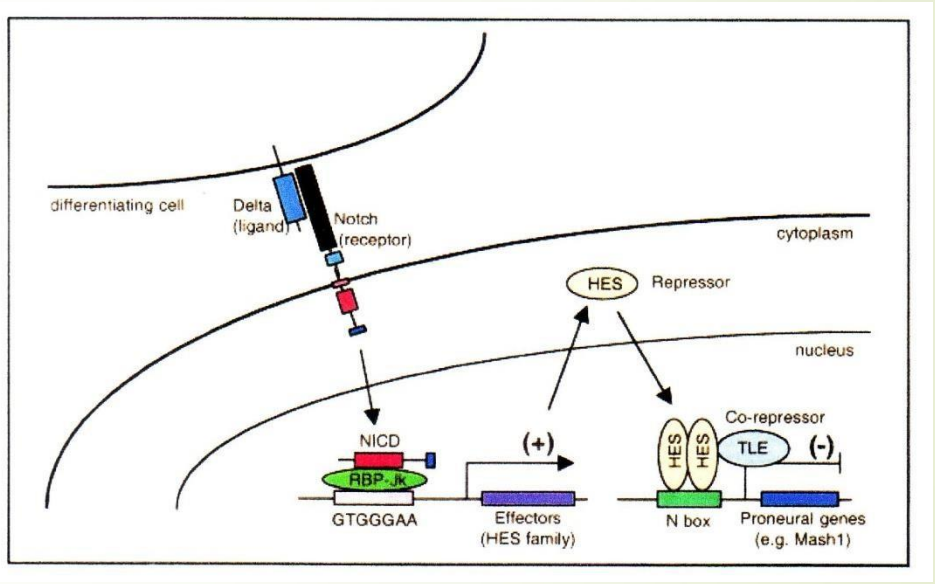
L'interferenza della via BMP4 è utile per accendere i geni di staminalità e favorire la espressione del sistema DELTA-Notch

Meccanismi di repressione genica

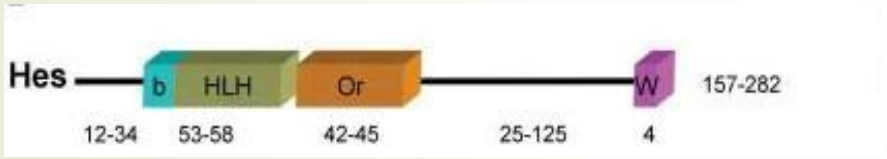


Gli omologhi di E(spl)





HLH funzionano come dimeri

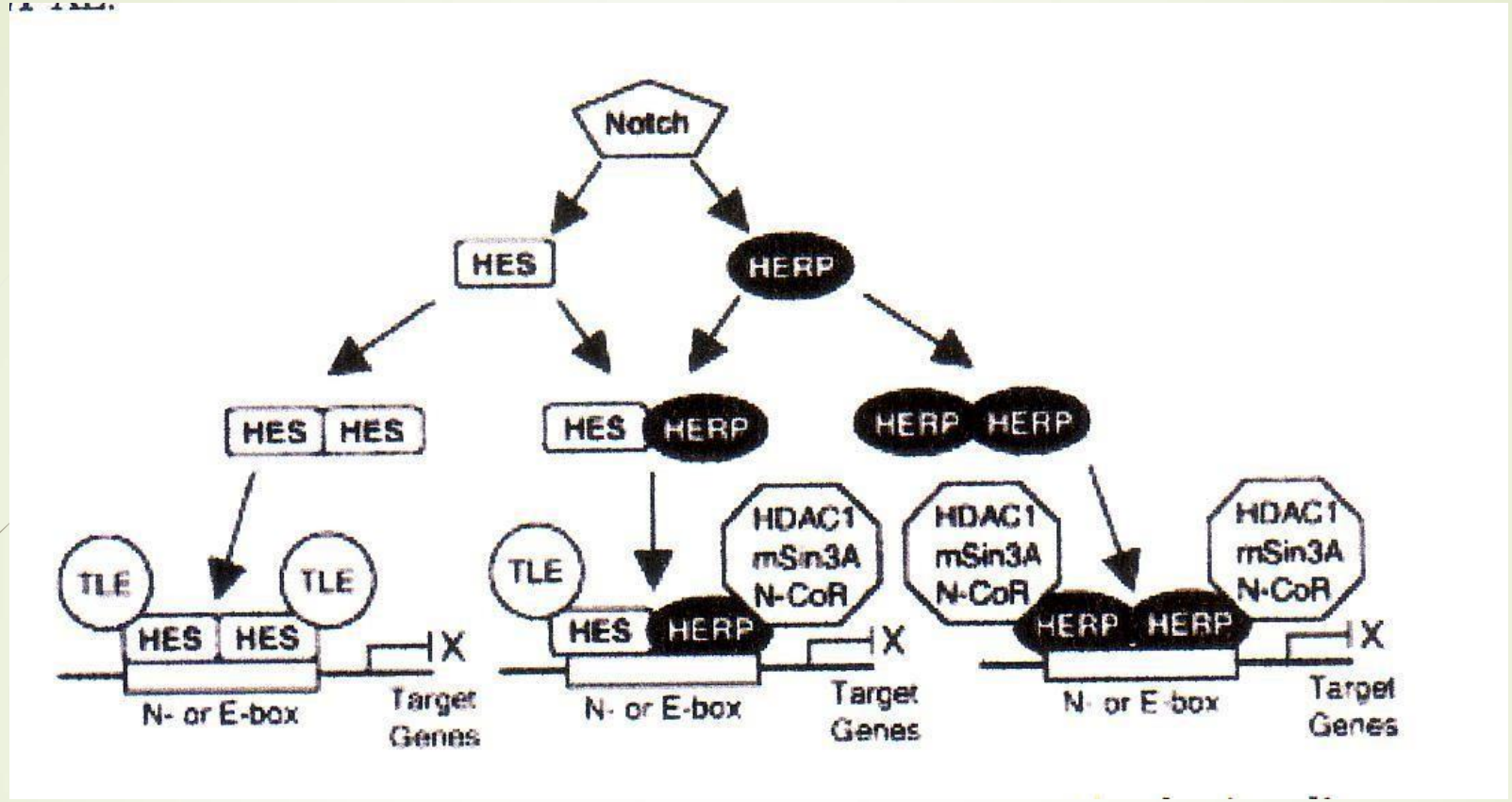


1. Hes può omodimerizzare

Recluta un omologo di Groucho (un co-repressore che viene reclutato da E (spl)) che a sua volta recluta una istone deacetilasi

2. Repressione passiva: E(spl) eterodimerizza con E47 (bHLH) sottraendolo all'interazione con geni neurogenici

3. Dominio orange recluta un co-repressore diverso da Groucho



I geni Hes e Herp possono omodimerizzare o eterodimerizzare

Modificazione epigenetica del DNA

TABLE 2B. Consensus binding site

Classification	Consensus	Examples
Class A	CANCTG	CACCTG, CAGCTG
Class B	CANGTG	CACGTG, CATGTG
Class C	CACGNG	CACGCG, CACGAG
E box	CANNTG	CACCTG, CAGCTG, CACGTG, CATGTG
N box	CACNAG	CACGAG, CACAAG

Class A and B are subtypes of E box. Class C and N box are mutually overlapping.

CONTROLLO DELL'ESPRESSIONE DEI GENI NEUROGENICI

Geni neurogenici: sono fattori HLH di classe A, attivatori trascrizionali

- **Geni neurogenici primari:**

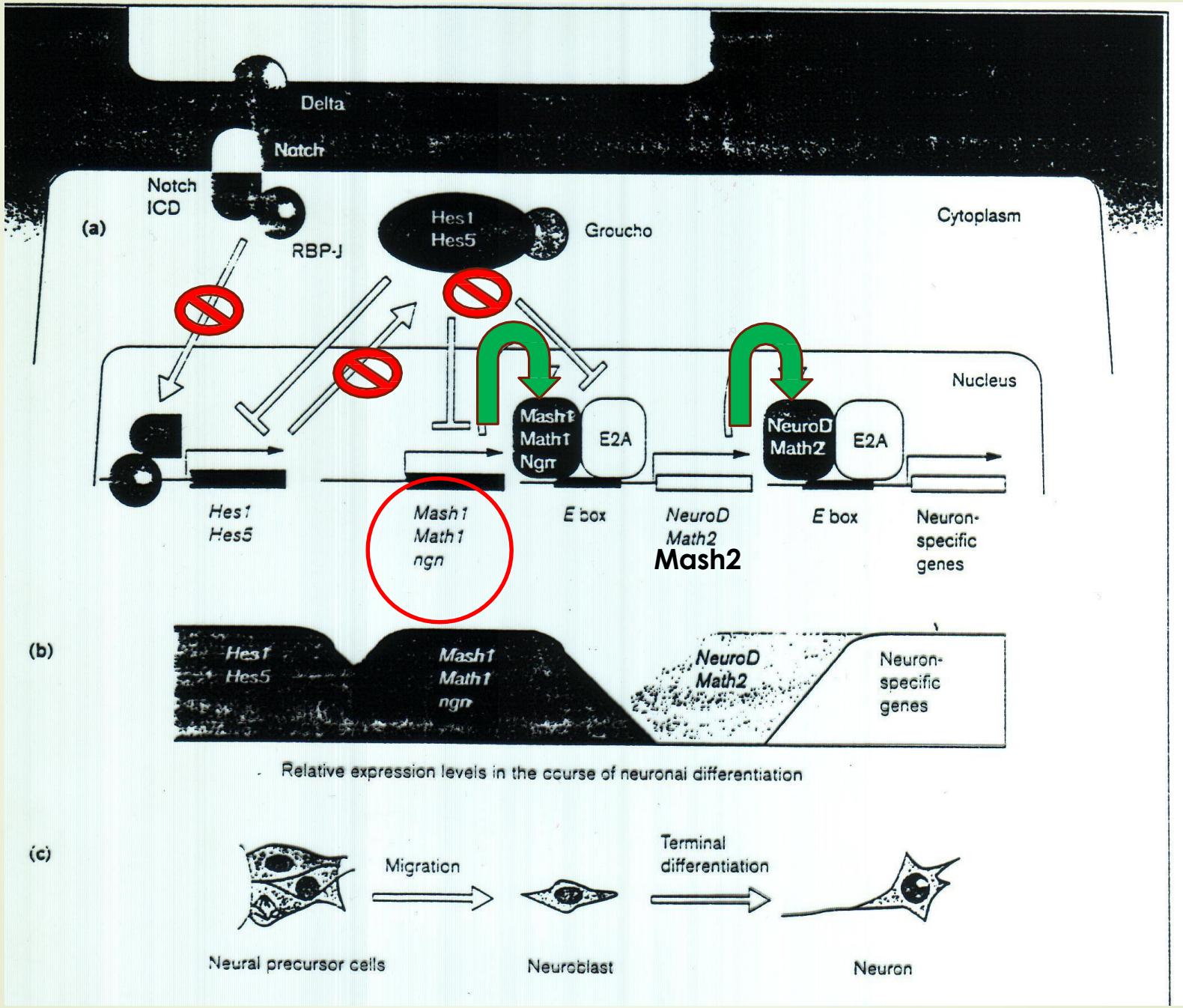
  Mash1, Math1, Neurogenin determinano il passaggio da precursore neurale a neuroblasto (HLH attivatori di geni neurogenici secondari)

- **Geni neurogenici secondari:**

  Mash2, Math2, NeuroD determinano il passaggio da neuroblasto a neurone

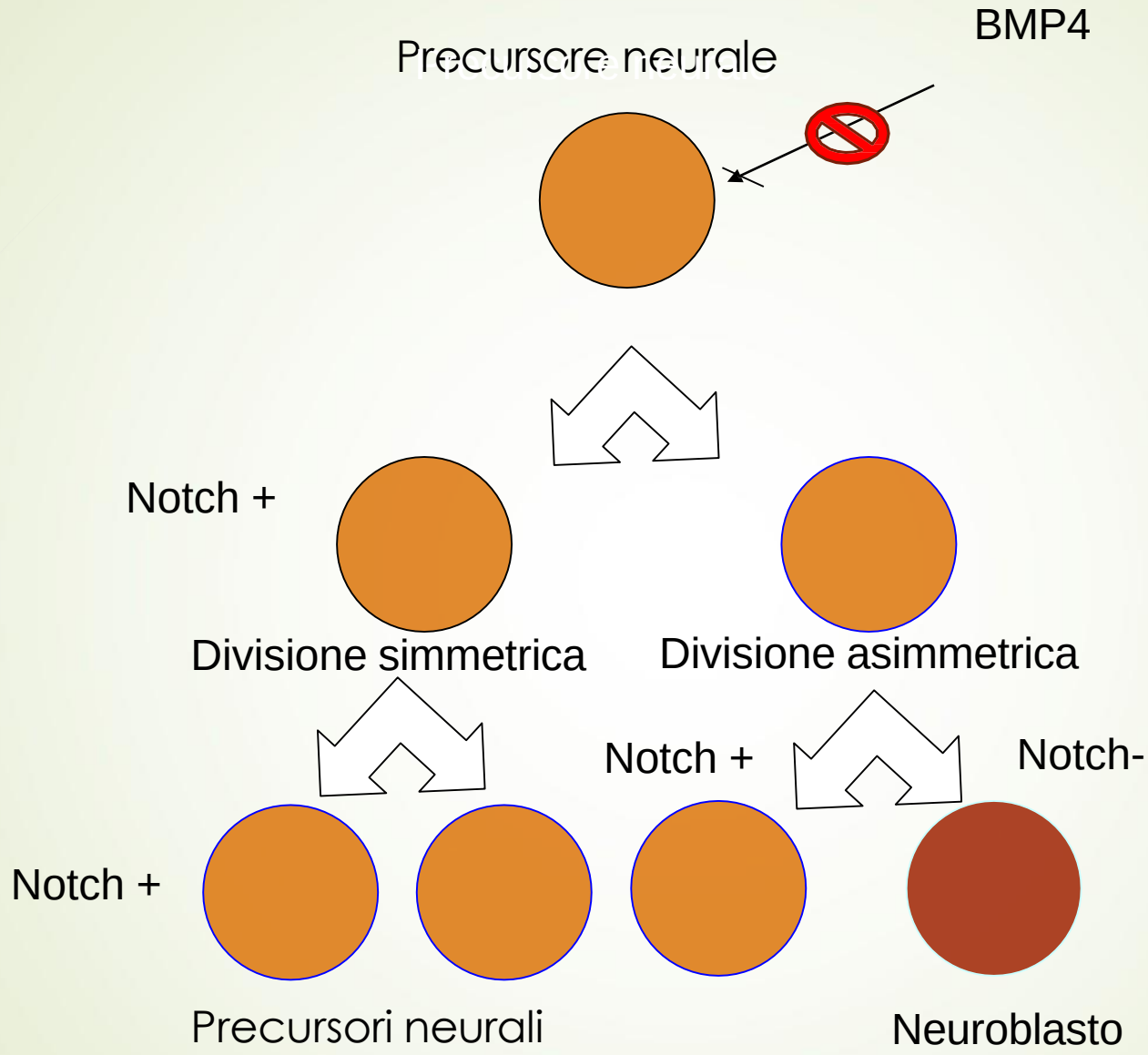
  (HLH attivatori di geni neurospecifici)

- **Geni Neurospecifici: A valle dei geni neurogenici di classe 2 ci sono i geni neurospecifici che caratterizzano l'avvio della fase differenziativa (es. NCAM e Neurofilamenti)**


Delta
Notch
Notch ICD
(a)
RBP-J
Hes1
Hes5
Groucho
Cytoplasm
Nucleus
Mash1
Math1
Ngn
E2A
NeuroD
Math2
E2A
Hes1
Hes5
Mash1
Math1
ngn
E box
NeuroD
Math2
E box
Neuron-specific genes
Mash2
(b)
Hes1
Hes5
Mash1
Math1
ngn
NeuroD
Math2
Neuron-specific genes
Relative expression levels in the course of neuronal differentiation
(c)
Migration
Terminal differentiation
Neural precursor cells
Neuroblast
Neuron

- Nel Vertebrato Notch/Delta non interviene nella scelta tra precursore epiteliale e precursore neurale
- Notch/Delta si attiva nei precursori neurali

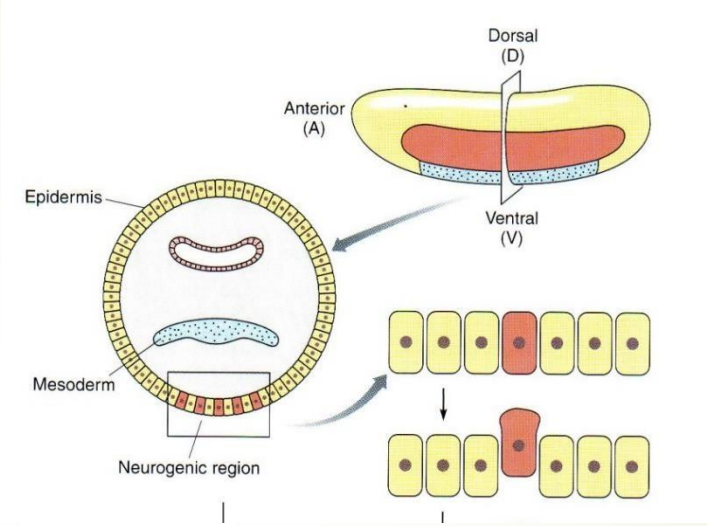
Finchè attivo, tiene a freno
l'avanzamento verso la via neuronale
bloccando i geni neurogenici
Preserva lo stato di precursore neurale



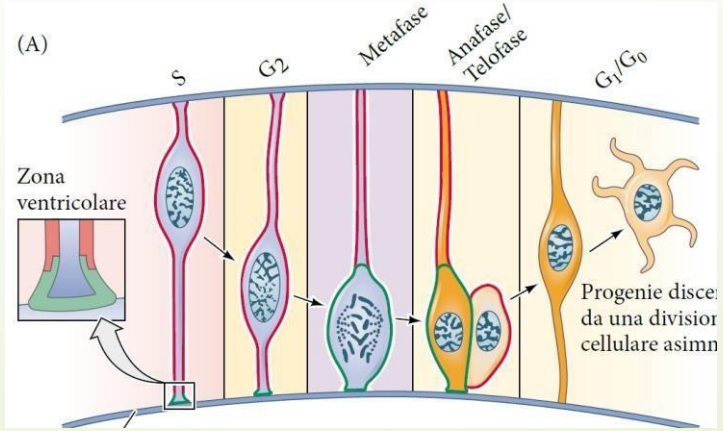
Nel Vertebrato Notch-1 è espresso inizialmente da tutte le cellule del neuroepitelio del tubo neurale

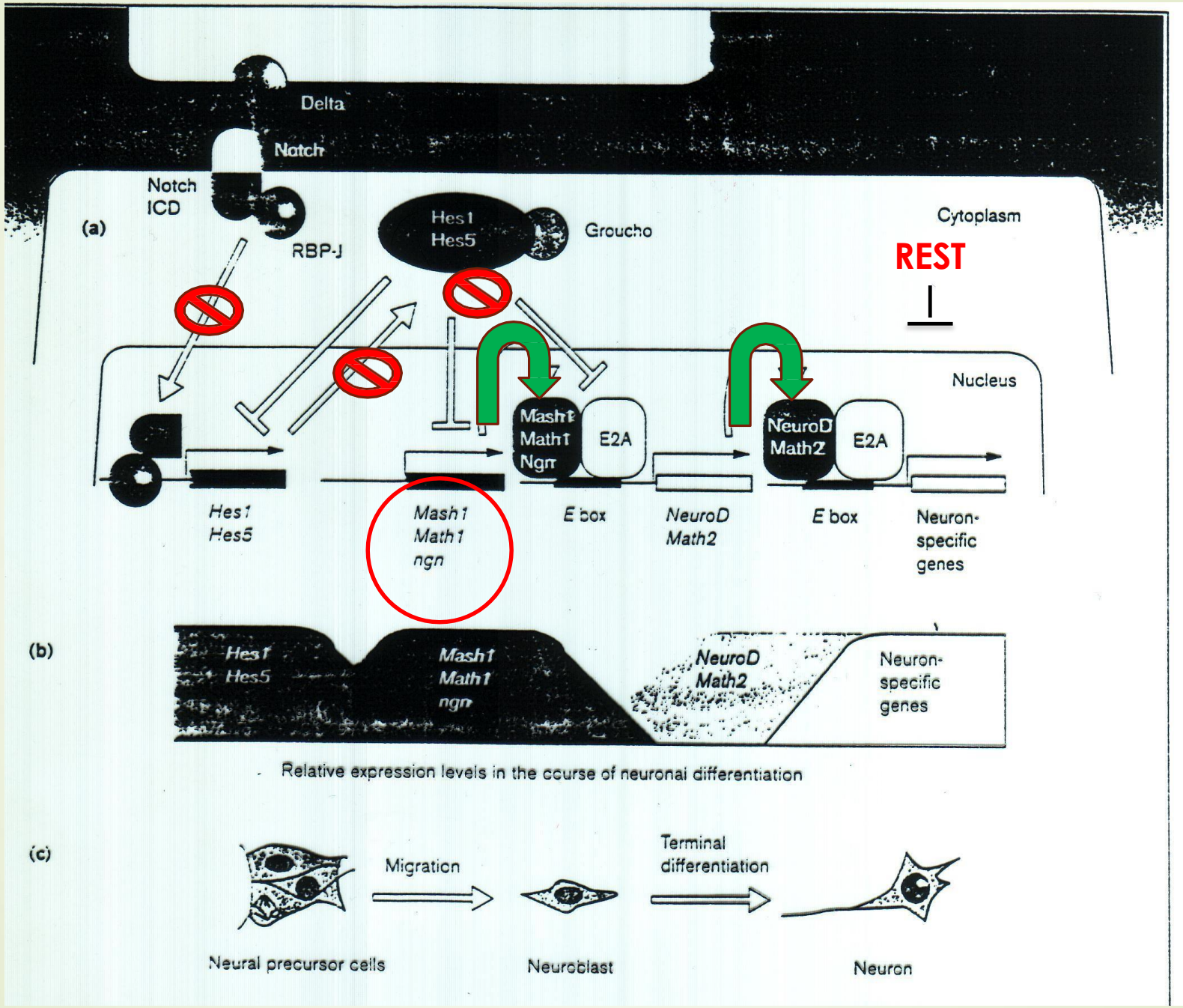
Delta-1 è espresso abbondantemente nelle cellule che smettono di proliferare che cominciano ad abbandonare lo strato germinativo

Drosophila: i neuroblasti over-esprimenti Delta continuano a dividersi ma escono dal neuroepitelio per diventare **precursori neurali** (neuroblasto mediano)



Vertebrati: neuroblasti over-esprimenti Delta escono dal ciclo cellulare, ma rimangono nel neuroepitelio e diventano **Progenitore neuronale** (**neuroblasti)**

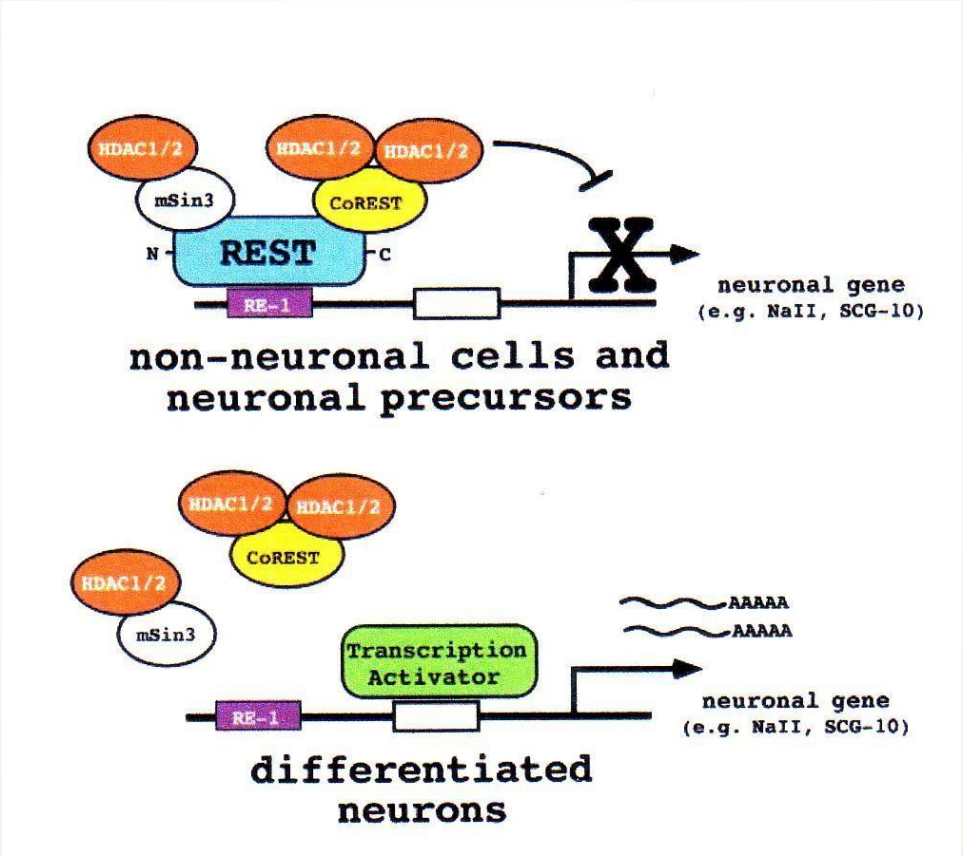



Delta
Notch
Notch ICD
(a)
RBP-J
Hes1 Hes5
Groucho
Cytoplasm
REST
Nucleus
Mash1 Math1 Ngn
E2A
NeuroD Math2
E2A
Hes1 Hes5
Mash1 Math1 ngn
E box
NeuroD Math2
E box
Neuron-specific genes
(b)
Hes1 Hes5
Mash1 Math1 ngn
NeuroD Math2
Neuron-specific genes
Relative expression levels in the course of neuronal differentiation
(c)
Migration
Terminal differentiation
Neural precursor cells
Neuroblast
Neuron

Repressori genici nel sistema nervoso

REST/NRSF

RE-1 Silencer of transcription/Neural Restrictive Silencer Factor



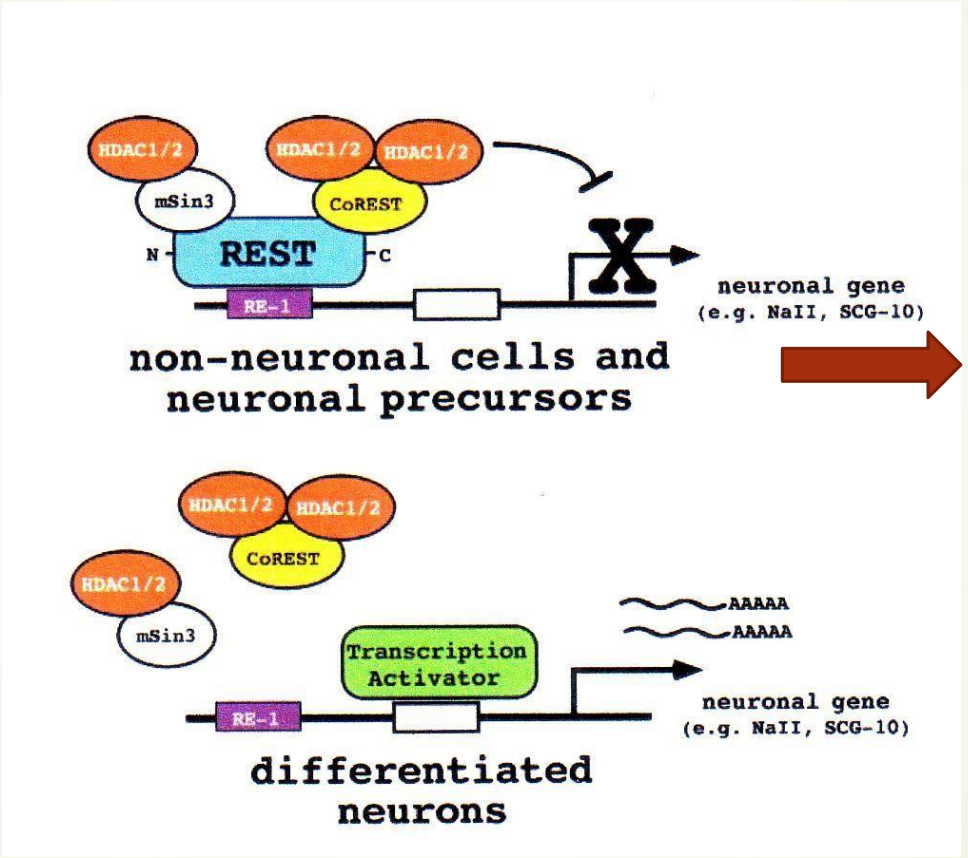
- Rest è stato scoperto nel 1995
- E' un repressore di sequenze geniche che contengono un motivo di 23bp noto come RE1 (repressor element-1)
- REST è stato correlato allo sviluppo del SN sulla base di anomalie di sviluppo prodotte dalla sua alterata espressione

(la perdita di REST determina la comparsa di geni neurospecifci anche in tessuti non neuronali e una precoce letalità degli embrioni)

Repressori genici nel sistema nervoso

REST/NRSF

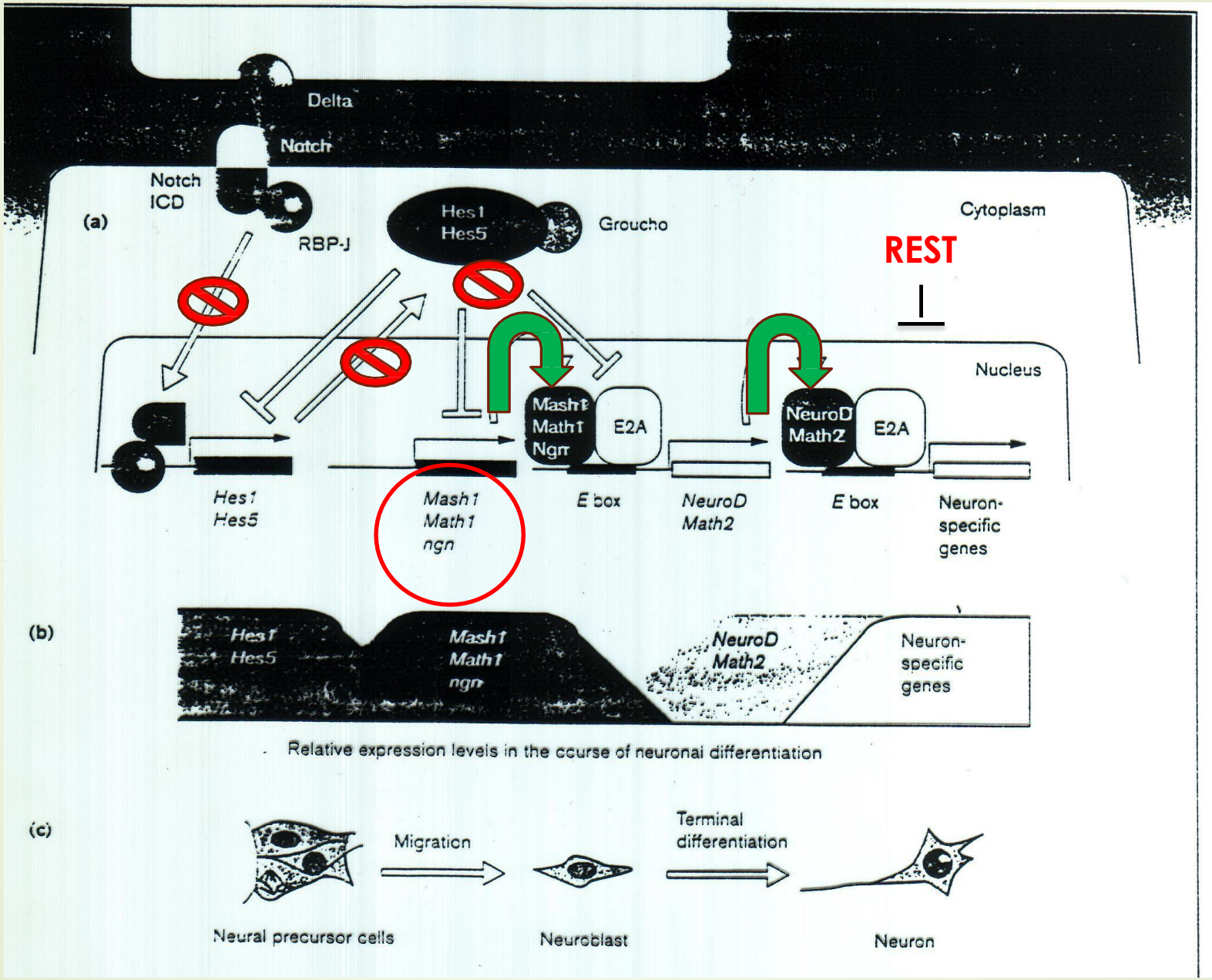
RE-1 Silencer of transcription/Neural Restrictive Silencer Factor



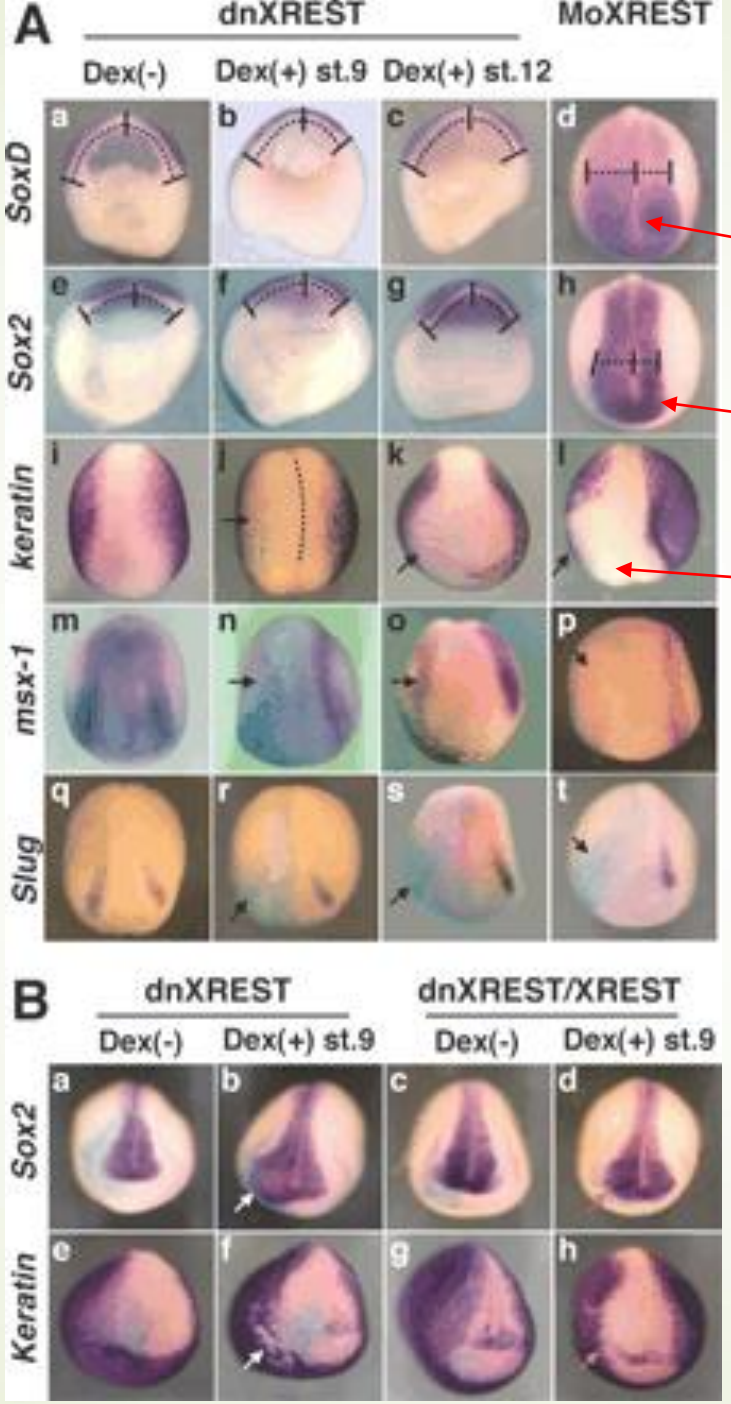
sodium channel
Synapsin
neurofilaments

REST ha 3 domini funzionali: 1) DNA binding domain con 8 motivi zinc finger che legano direttamente RE-1 ; 2) un dominio N-terminale che si lega a un corepressore mSin3; 3) dominio C-terminale lega co-repressore CoREST

Quindi quale è il ruolo di REST?????



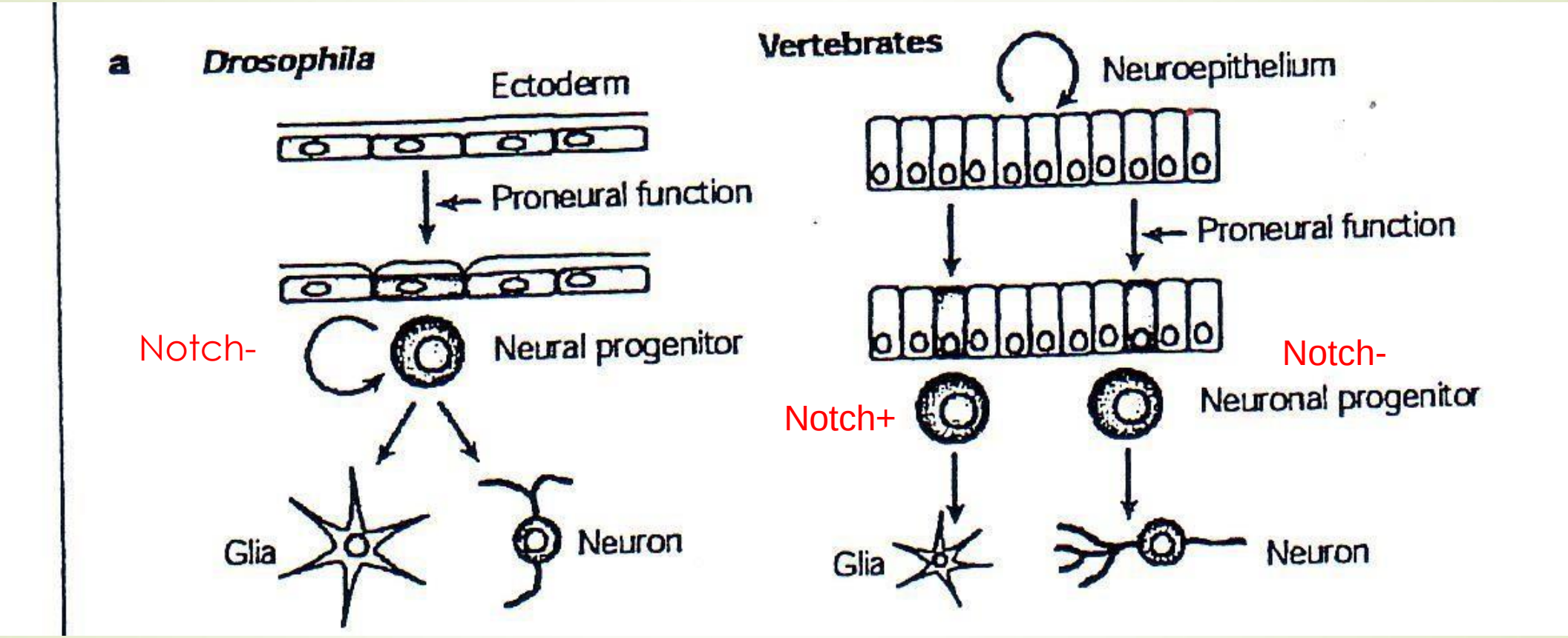
REST tiene a freno il differenziamento terminale dei neuroni, in attesa che si completi la fase di divisione cellulare



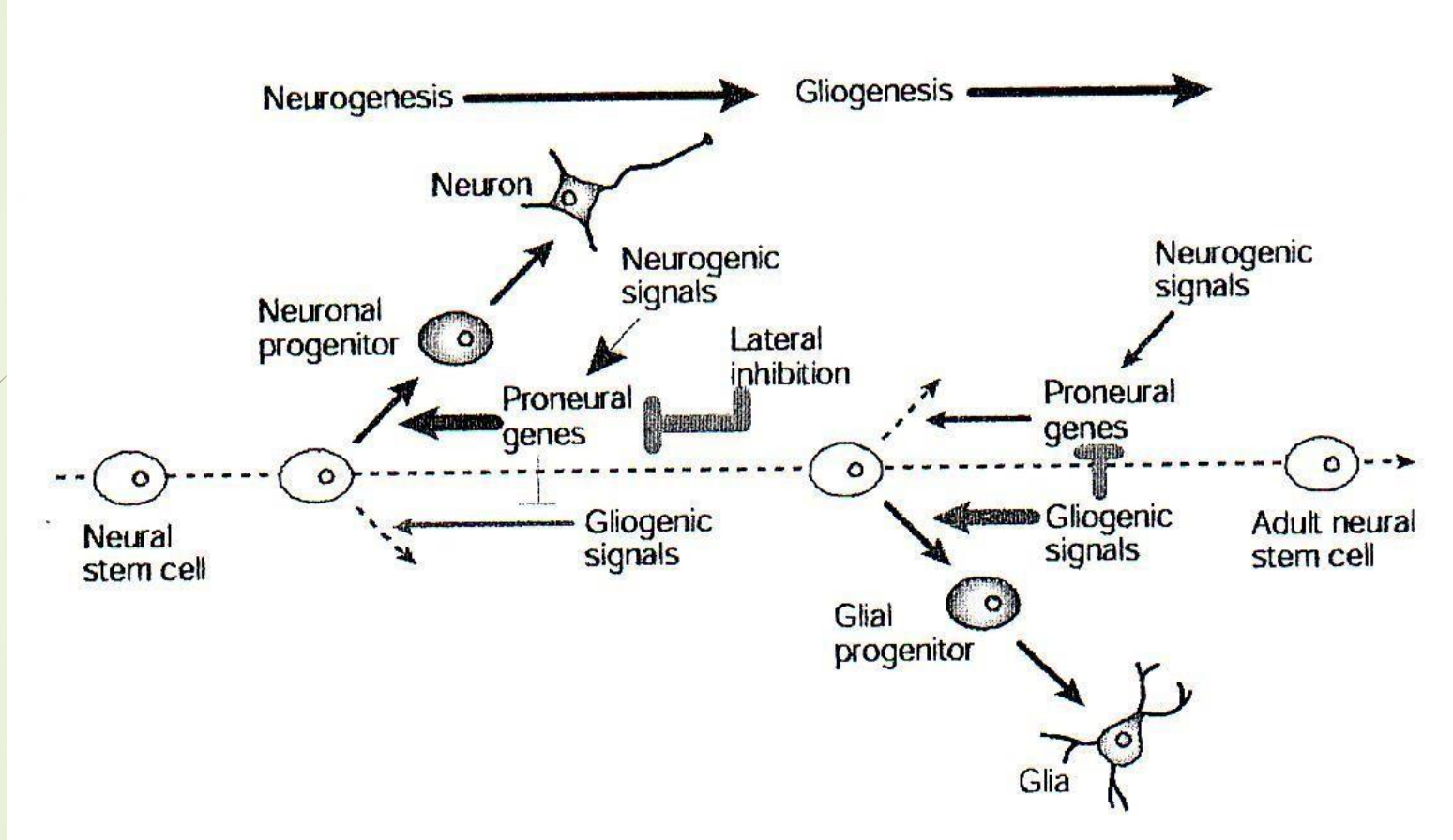
In caso di silenziamento di REST si osserva espansione del territorio neuroectodermico a discapito dell'epidermide

Quali altri ruoli svolge il sistema Delta-Notch nel vertebrato

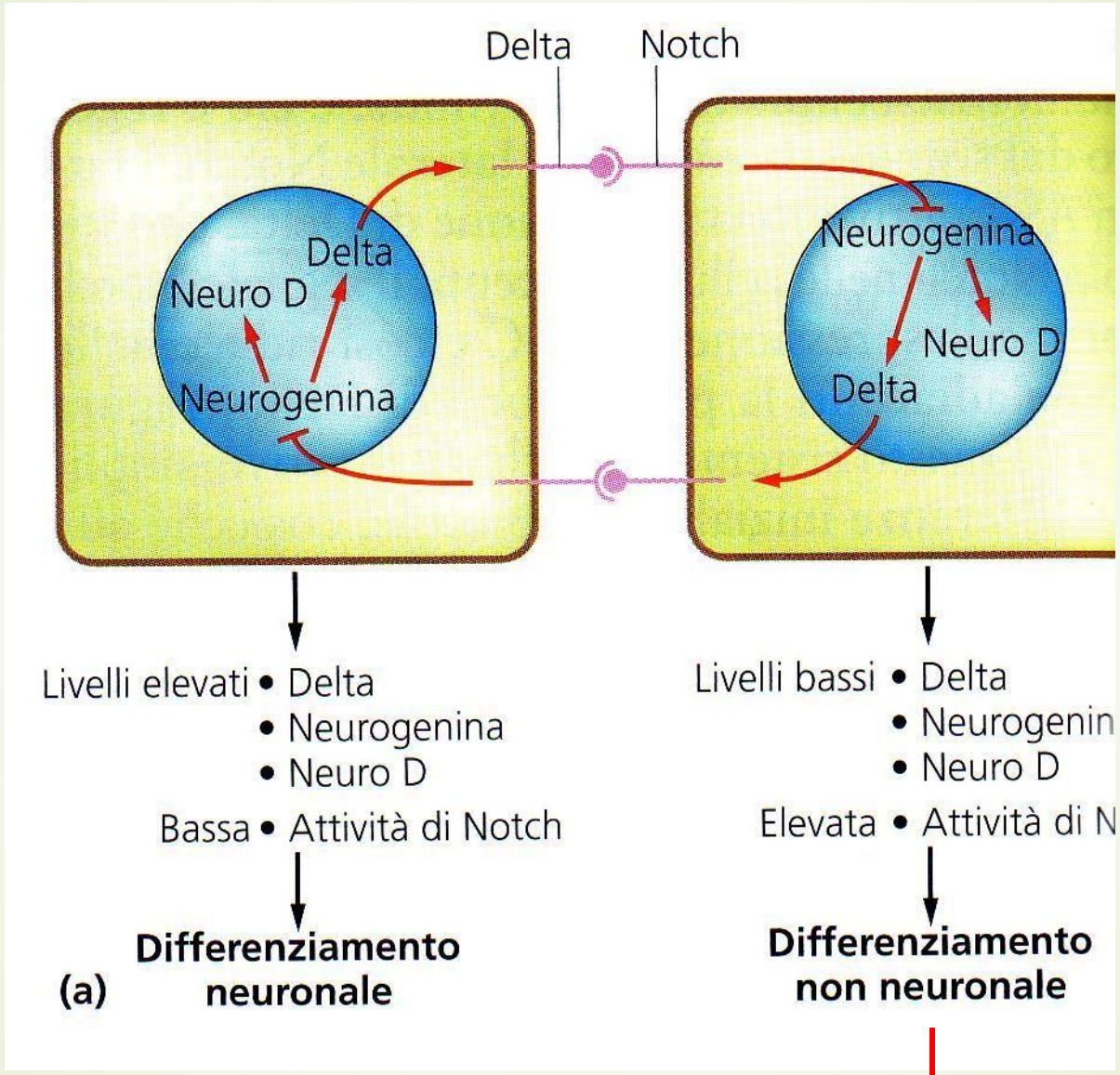
LA FORMAZIONE DELLA GLIA



Il segnale Delta-Notch favorisce la via gliale nel Vertebrato



Segnali ambientali favoriscono l’attivazione della via neuronale o della via gliale



Segnali gliogenici