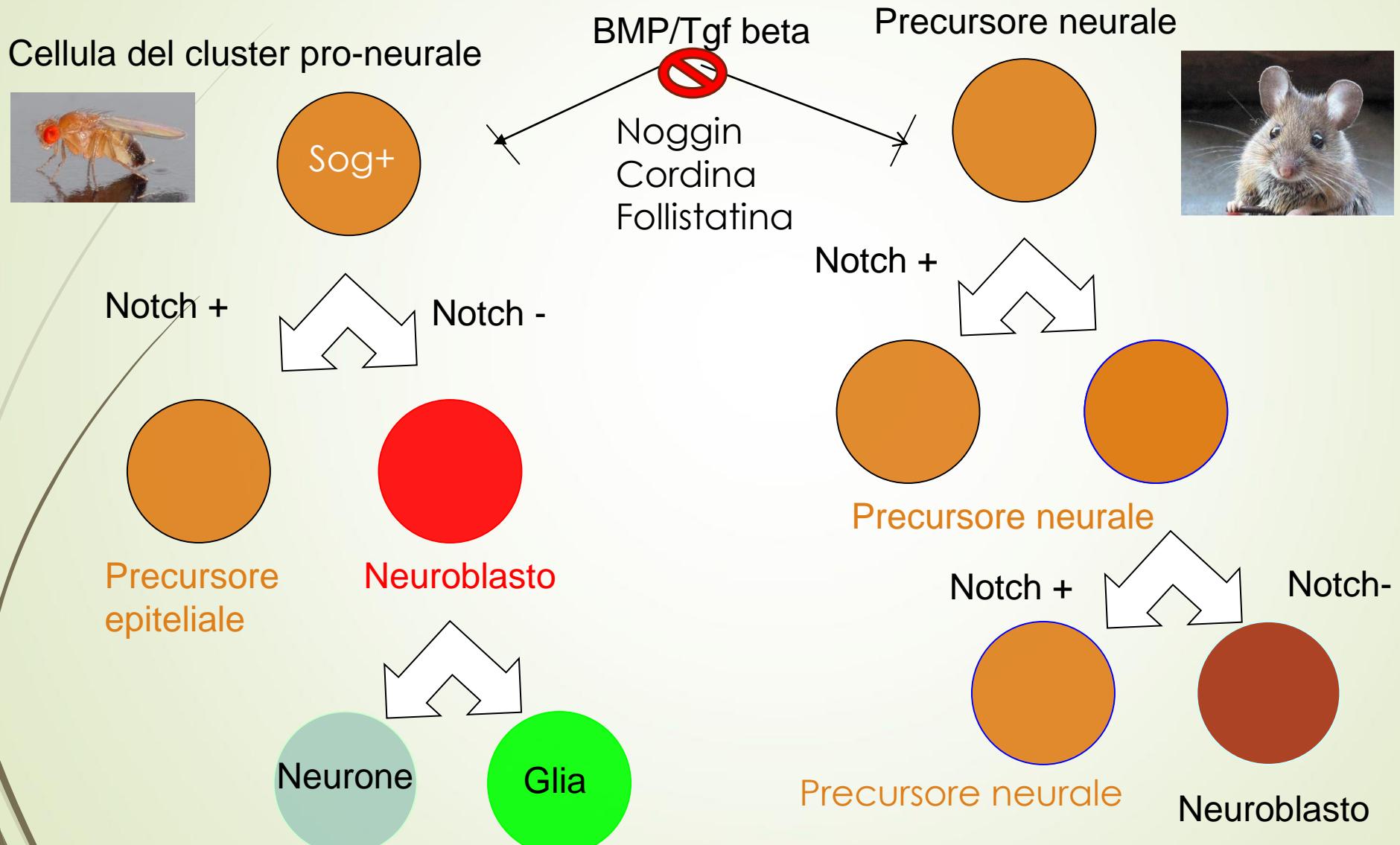
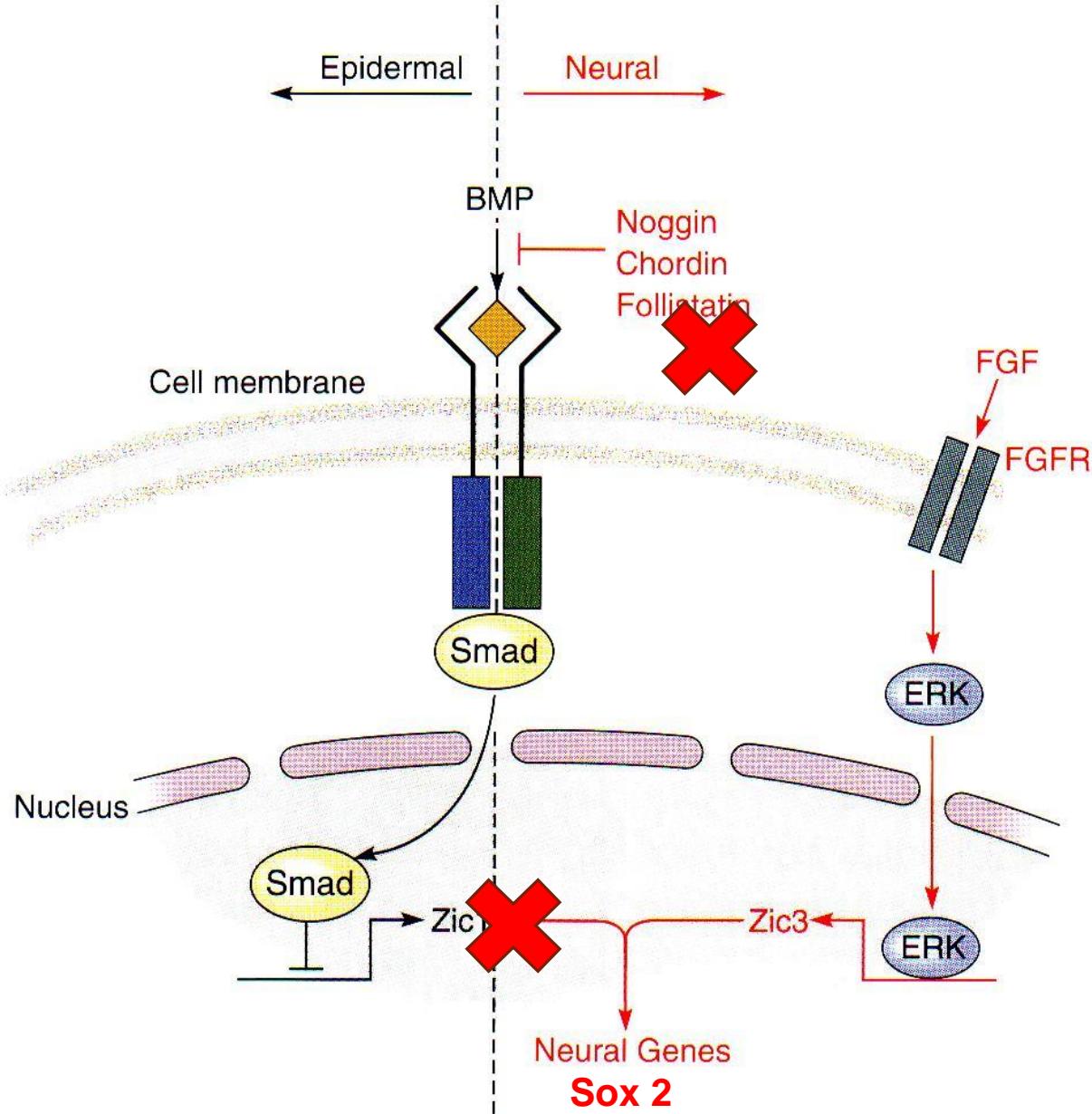




I geni neurogenici

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

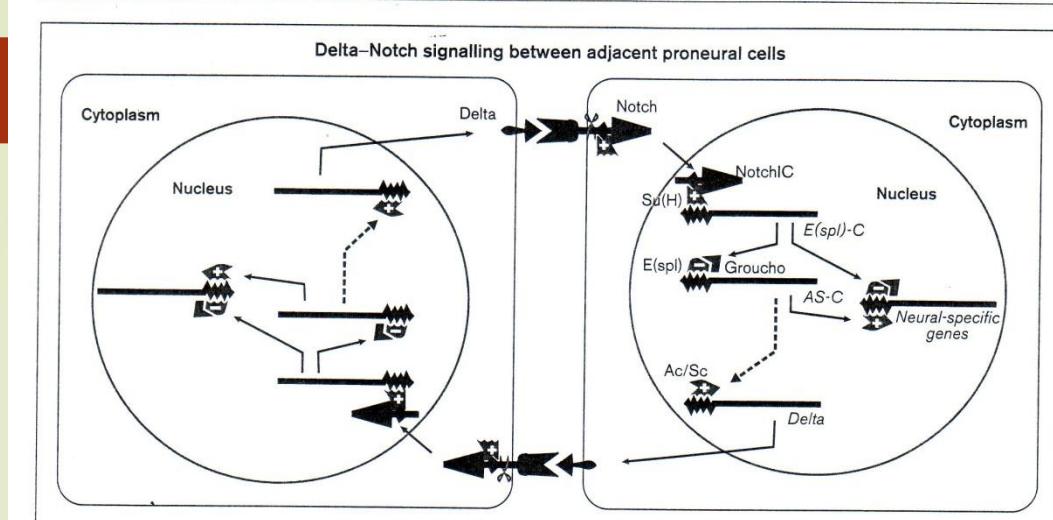




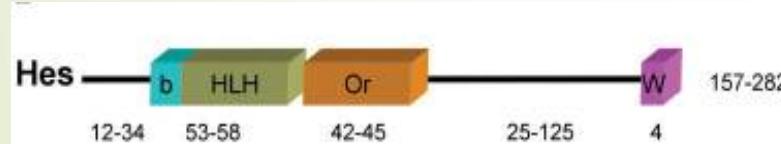
L'interferenza della via BMP4 è utile per accendere i geni di staminalità e favorire la espressione del sistema DELTA-Notch

Meccanismi di repressione genica

Gli omologhi di E(spl)



HLH funzionano come dimeri

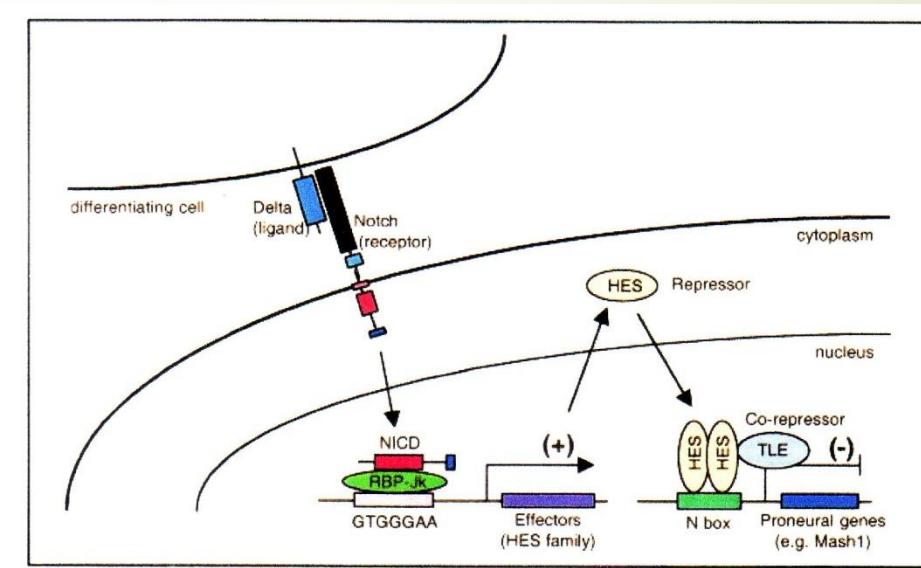
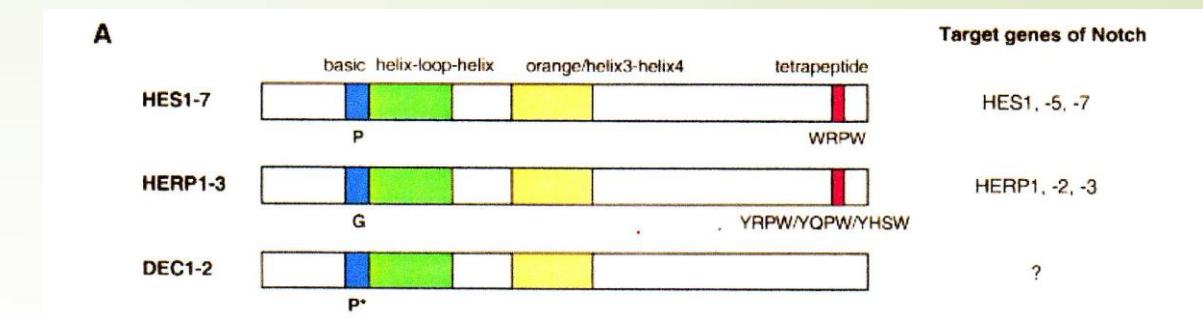


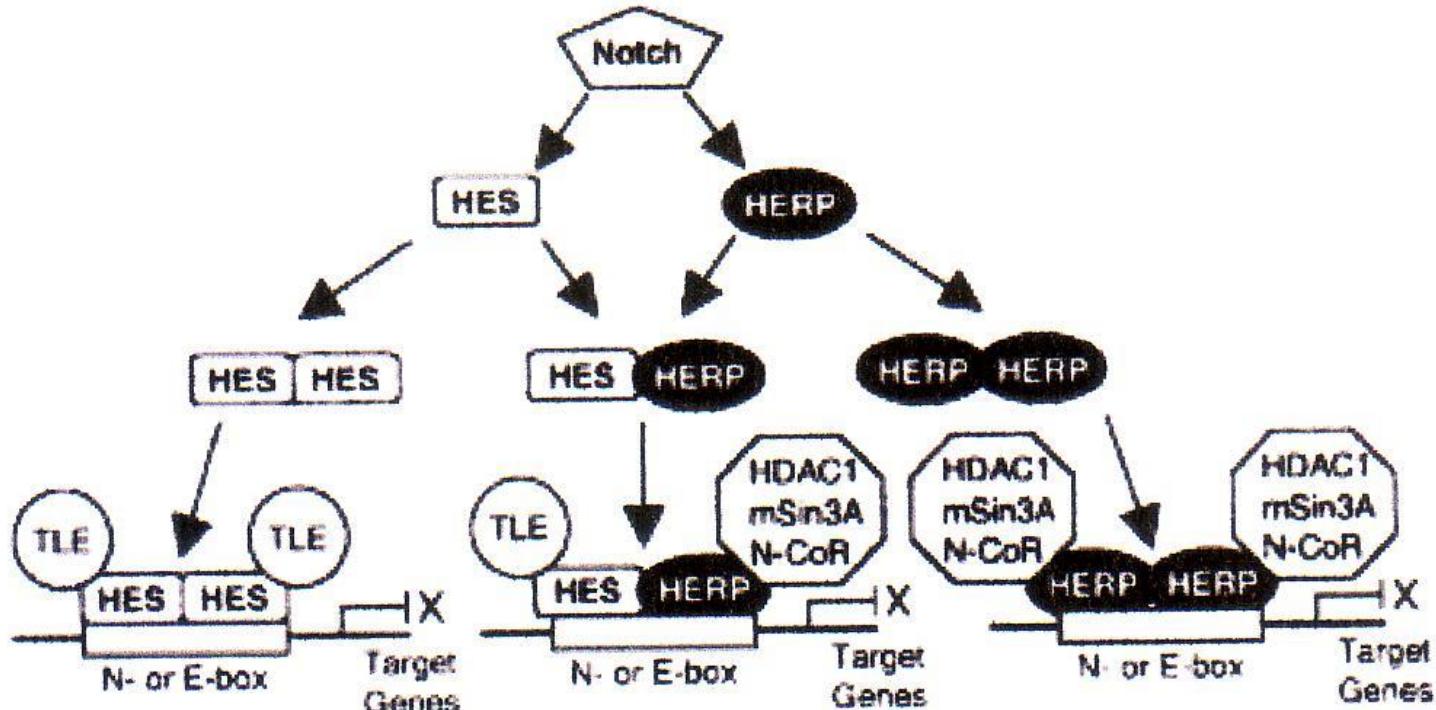
1. Hes può omodimerizzare

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

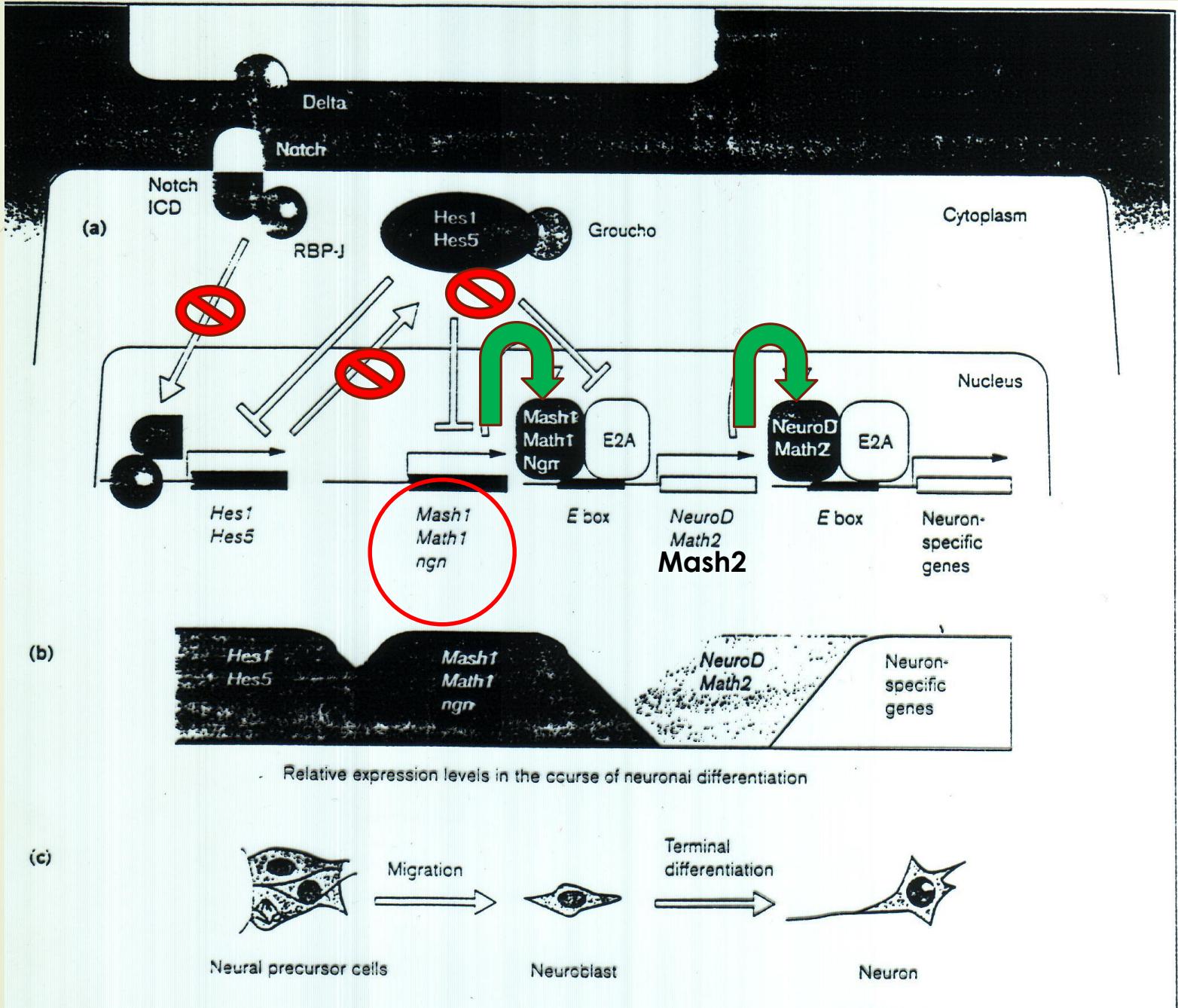
| Classification | Consensus | Examples |
|----------------|-----------|--------------------------------|
| Class A | CANCTG | CACCTG, CAGCTG |
| Class B | CANGTG | CACGTG, CATGTG |
| Class C | CACGNG | CACGCG, CACGAG |
| E box | CANNTG | CACCTG, CAGCTG, CACGTG, CATGTG |
| N box | CACNAG | CACGAG, CACAAG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

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)

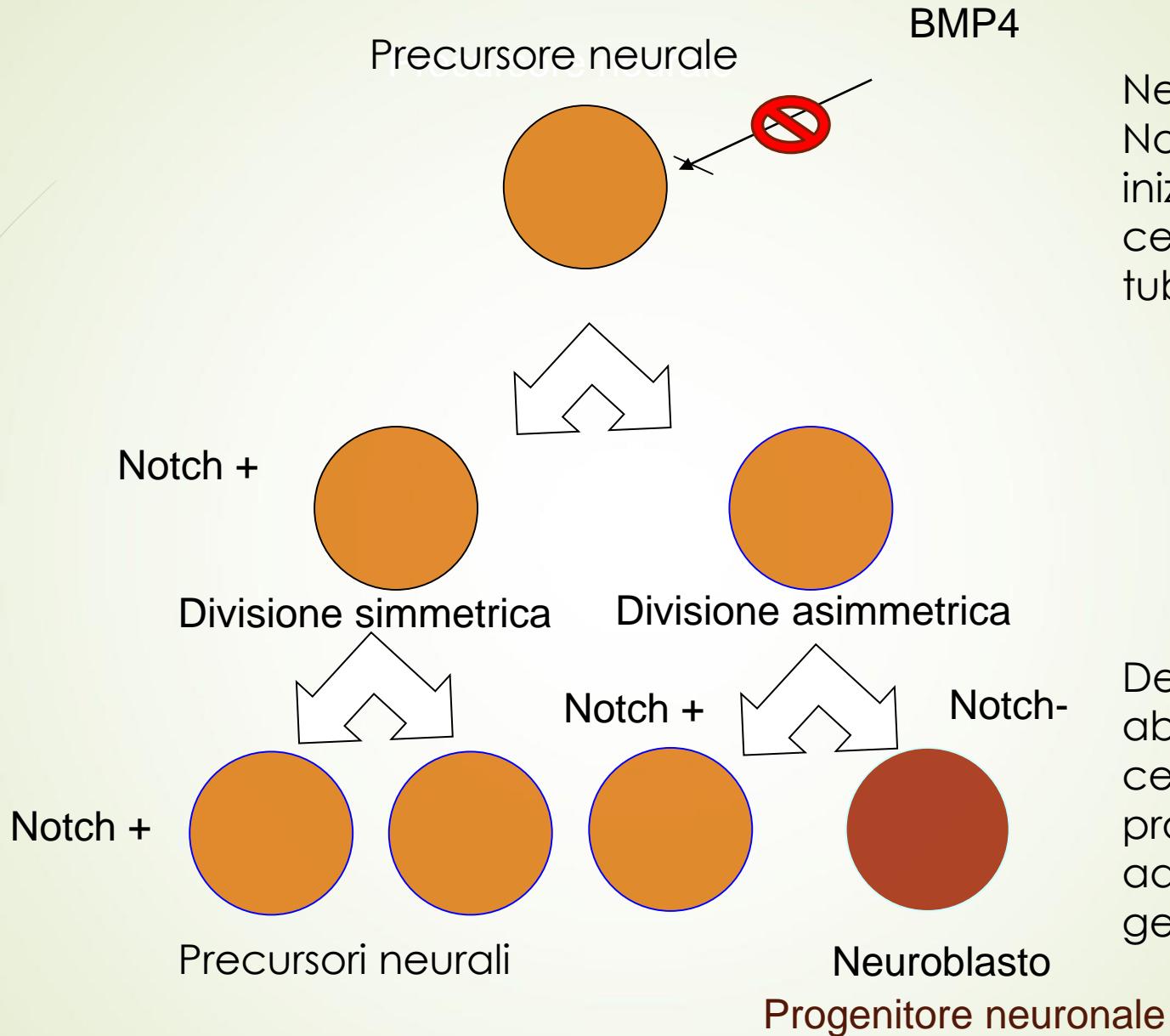


- 
- ▶ Nel Vertebrato Notch/Delta non interviene nella scelta tra precursore epiteliale e precursore neurale
 - ▶ Notch/Delta si attiva nei precursori neurali



Finchè attivo, tiene a freno
l'avanzamento verso la via neuronale
bloccando i geni neurogenici

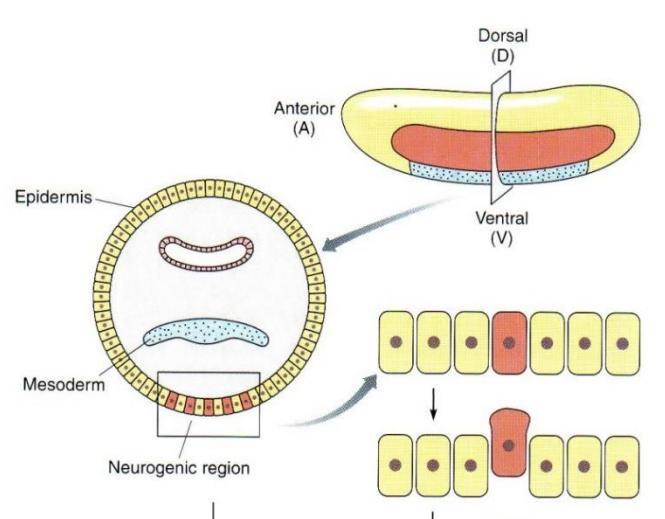
Preserva lo stato di precursore neurale



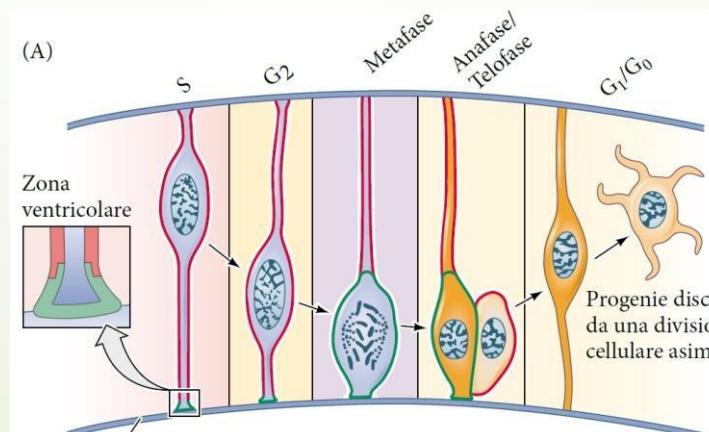
Nel Vertebrato
Notch-1 è espresso inizialmente da tutte le cellule del neuroepitelio del tubo neurale

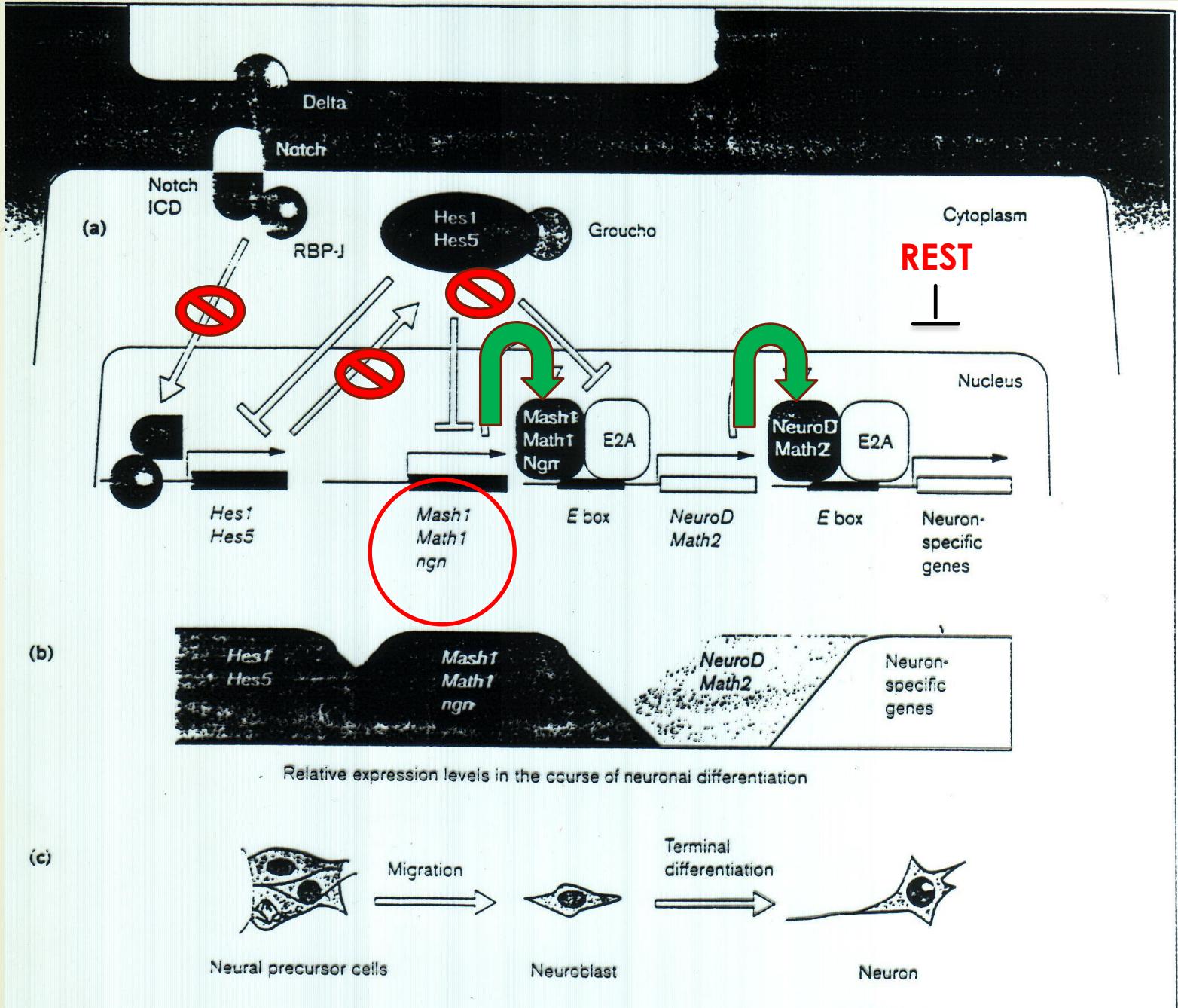
Delta-1 è espresso abbondantemente nelle cellule che smettono di proliferare che cominciano ad abbandonare lo strato germinativo

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 neurale (neuroblasti)**

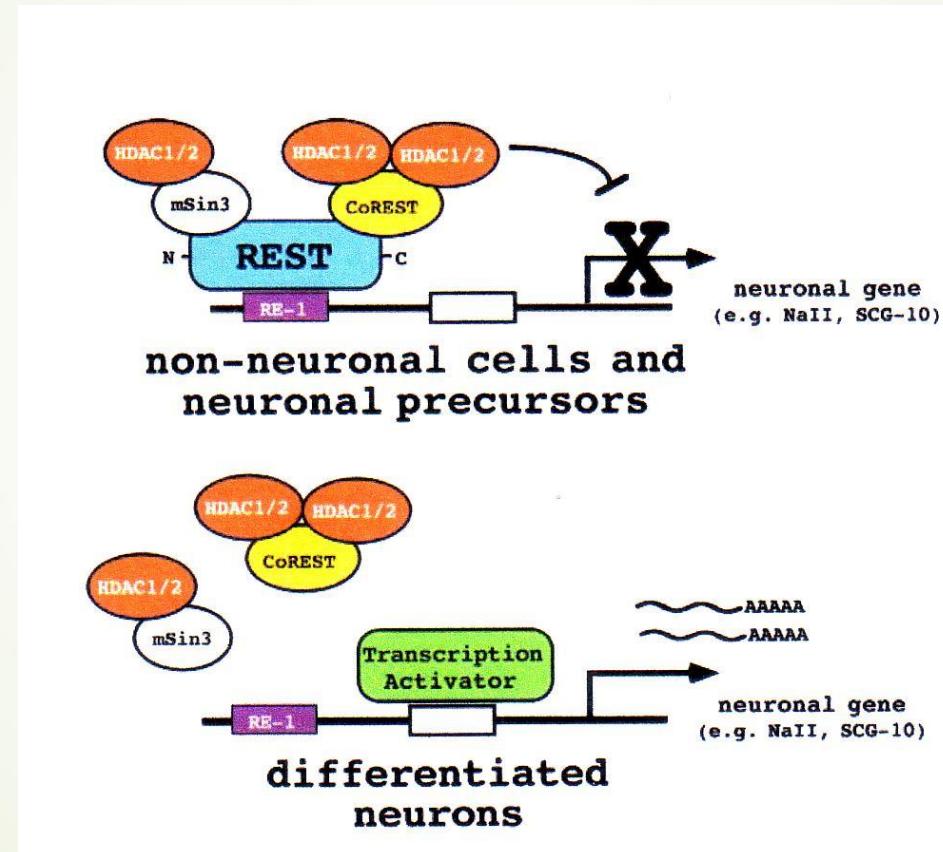




Repressori genici nel sistema nervoso

REST/NRSF

RE-1 Silencer of transcription/Neural Restrictive Silencer Factor

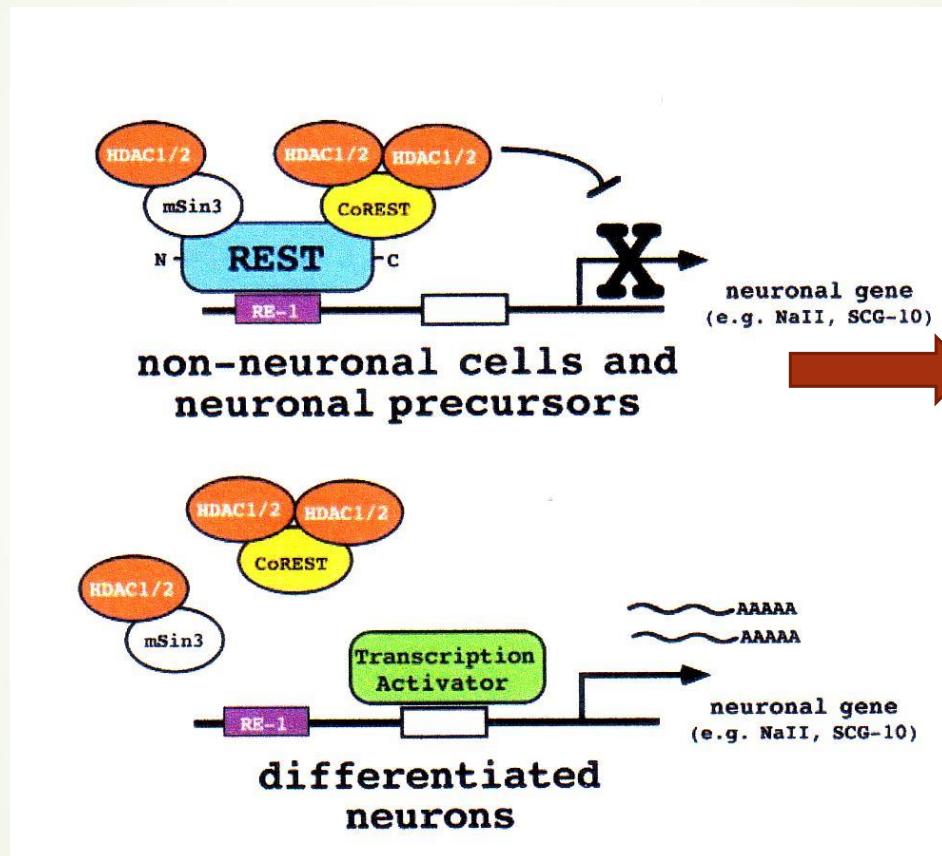


- 
- ▶ Rest è stato scoperto nel 1995
 - ▶ E' un repressore di sequenze geniche che contengono un motivo di 23bp noto come RE1 (repressor element-1)
 - ▶ REST è stato correlato allo sviluppo del SN sulla base di anomalie di sviluppo prodotte dalla sua alterata espressione
(la perdita di REST determina la comparsa di geni neurospecifici anche in tessuti non neuronali e una precoce letalità degli embrioni)

Repressori genici nel sistema nervoso

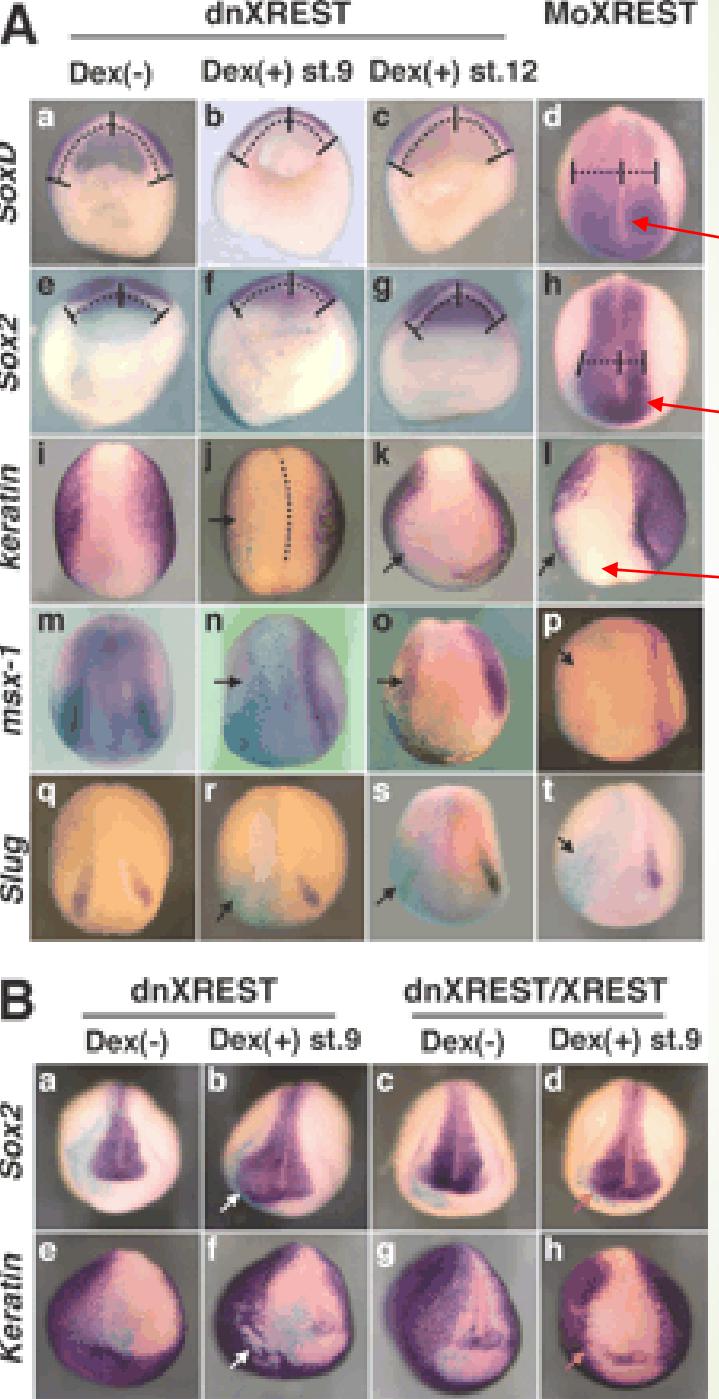
REST/NRSF

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



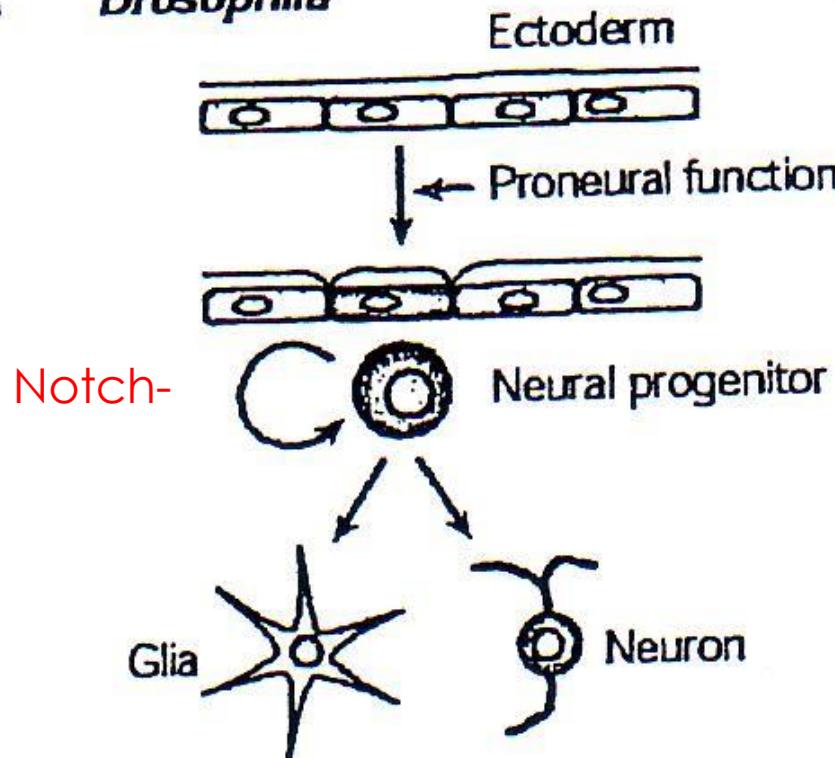
In caso di silenziamento di REST si osserva espansione del territorio neuroectodermico a discapito dell'epidermide



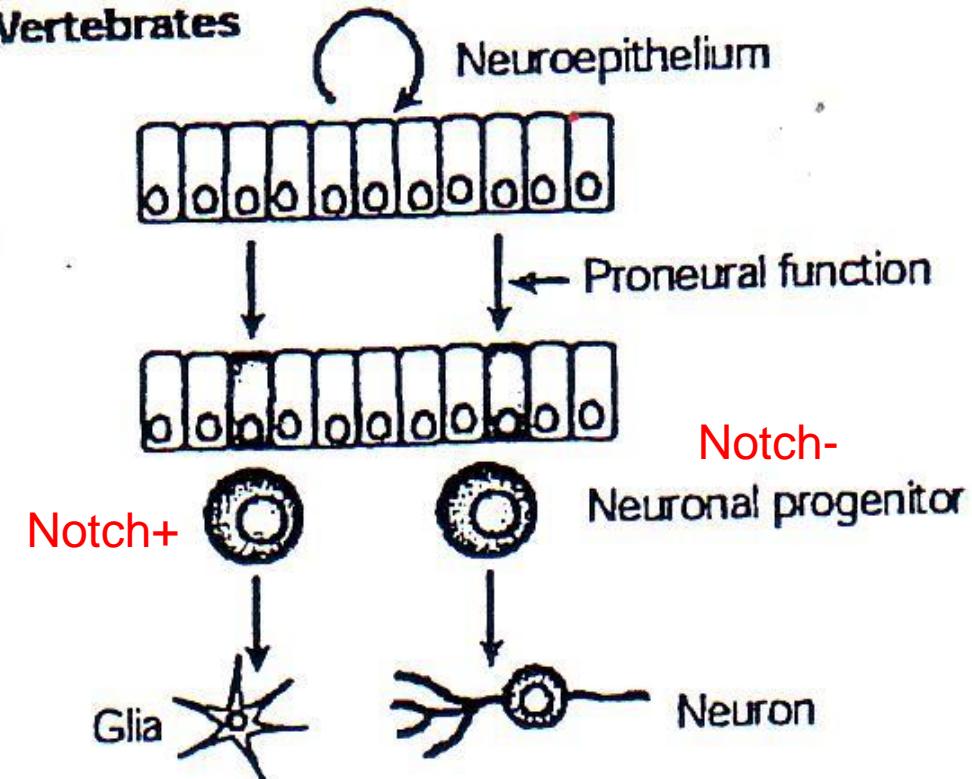
Quali altri ruoli svolge il sistema Delta-Notch nel vertebrato

LA FORMAZIONE DELLA GLIA

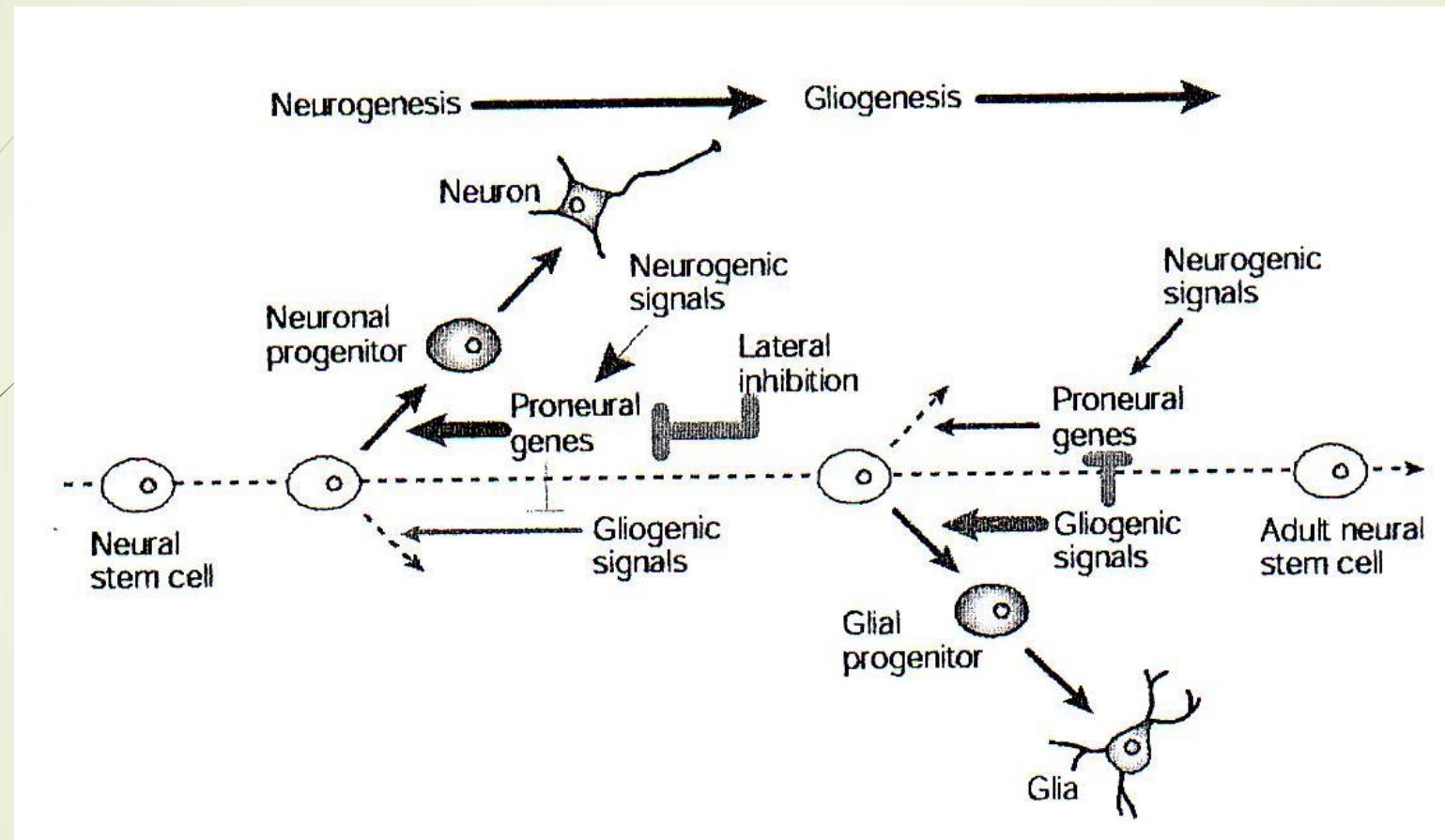
a *Drosophila*



Vertebrates



Il segnale Delta-Notch favorisce la via gliale nel Vertebrato



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

Segnali gliogenici

