

La proliferazione dei precursori neurali

Sviluppo del Sistema Nervoso

- Specificazione /Induzione
- Regionalizzazione
- **Proliferaione**
- Migrazione
- Determinazione del fenotipo cellulare

Neuroni

Glia

- Differenziamento

Neurone

Crescita assonale

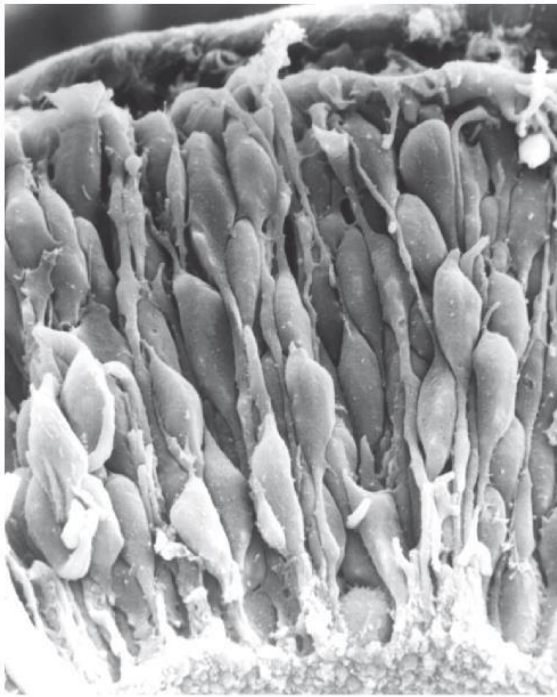
Formazione sinapsi

Neuroepitelio germinativo:

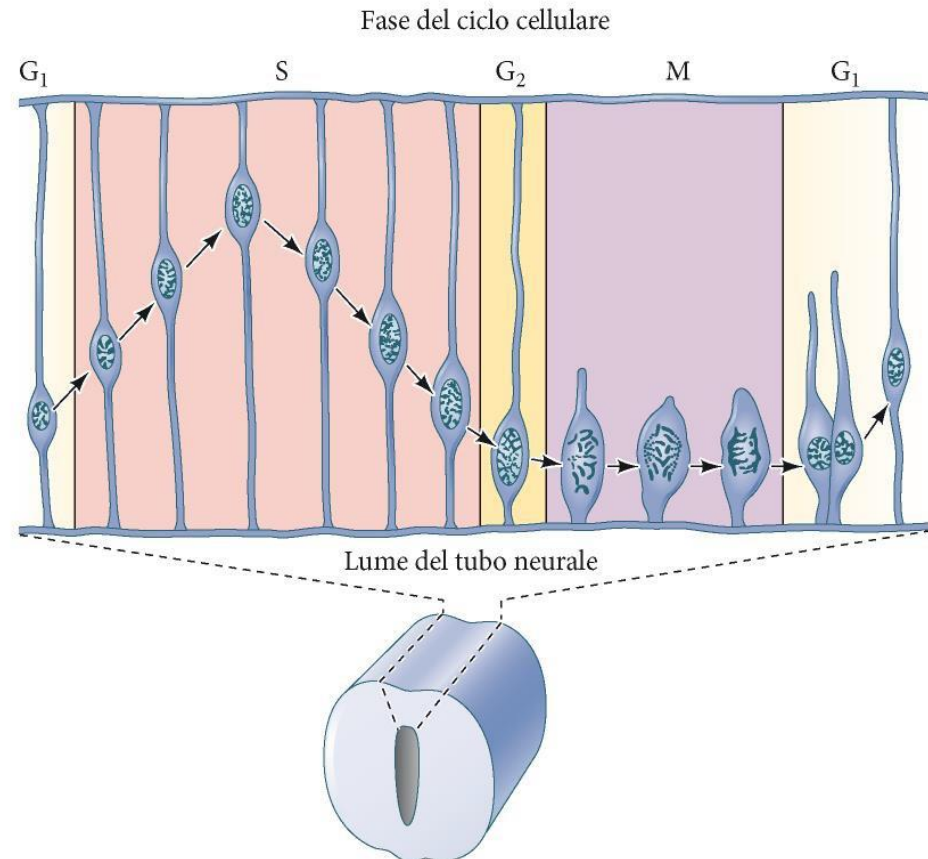
- posizionato vicino alla cavita centrale del tubo neurale
- monostrato con nuclei a diversa altezza (la posizione cambia con il progredire lungo le fasi del ciclo cellulare)

Proliferazione a flip flop

(A)



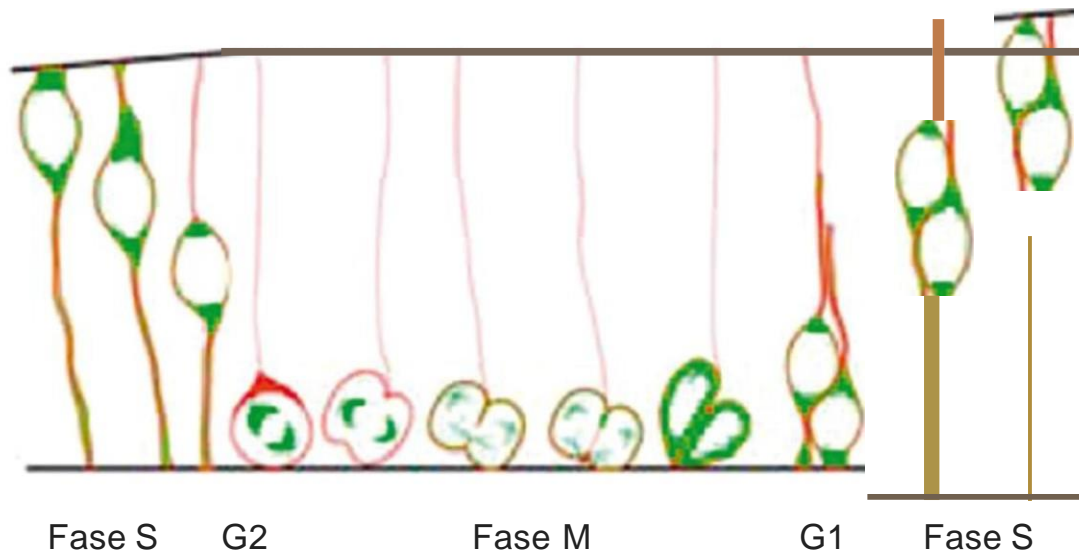
(B)



A

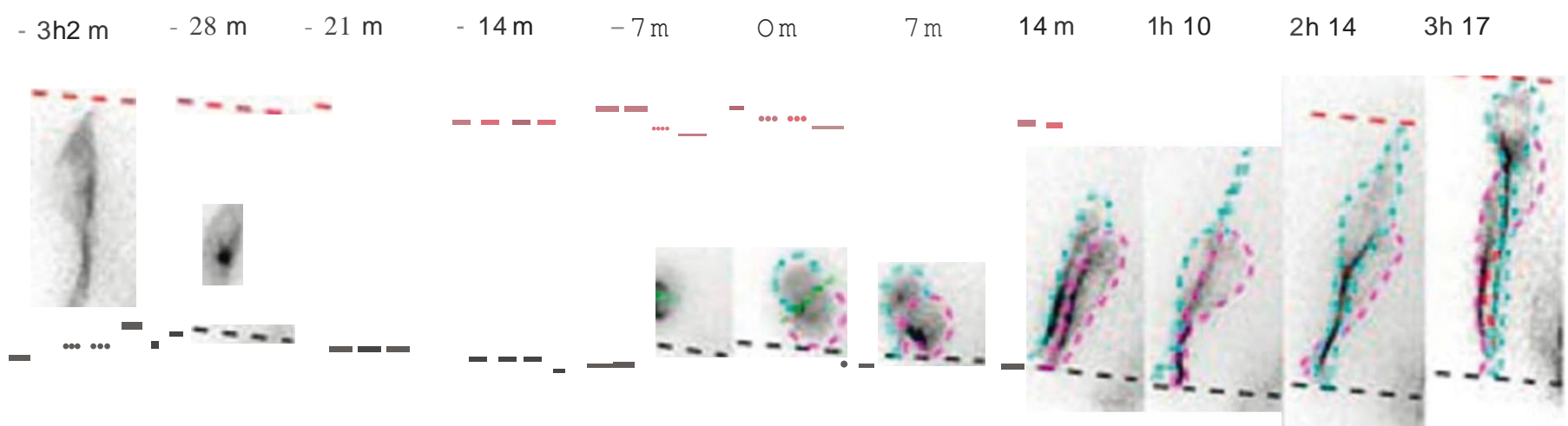


B



Lume del tubo neurale-

e

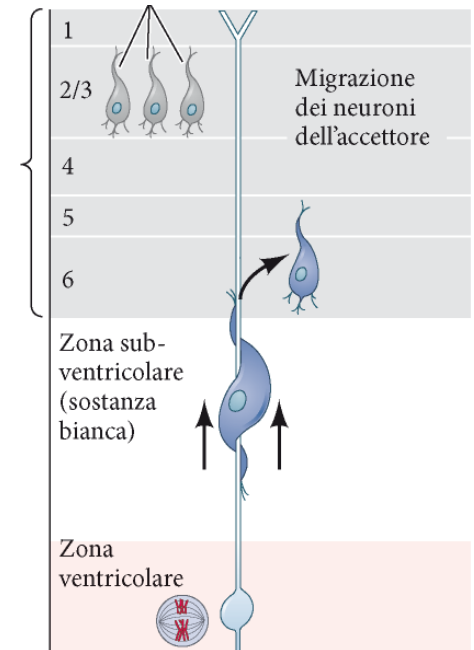
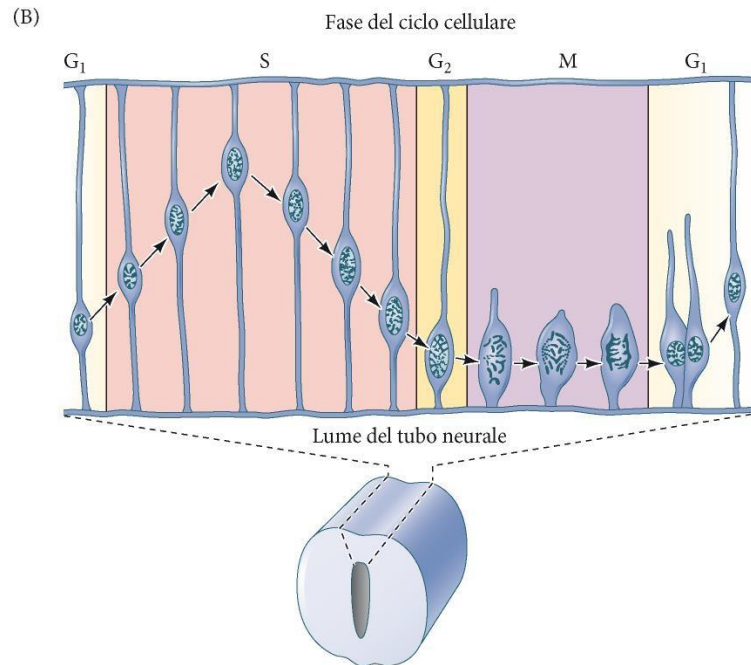
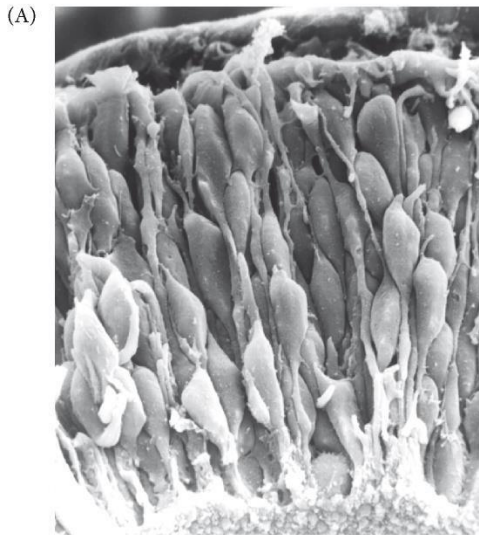


Neuroepitelio germinativo

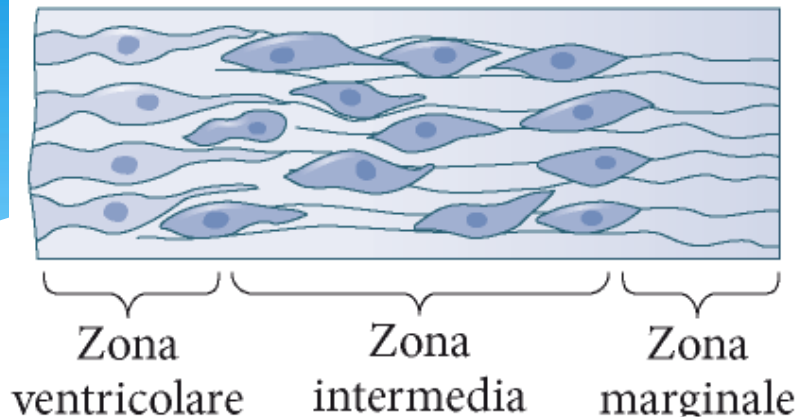
- produce:

cellule ventricolari (rivestimento tubo neurale, produzione fluido cerebro-spinale)

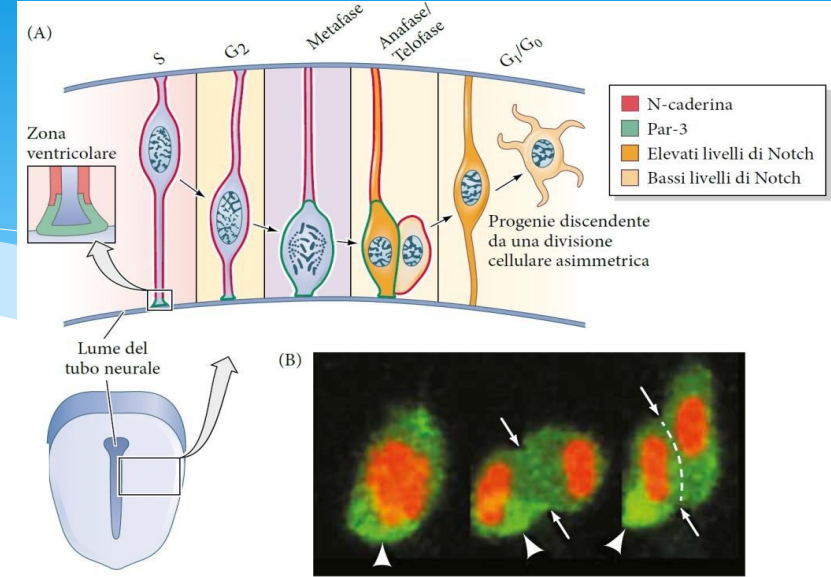
cellule gliali radiali (cellule staminali neurali, impalcatura per la migrazione delle cellule progenitrici)



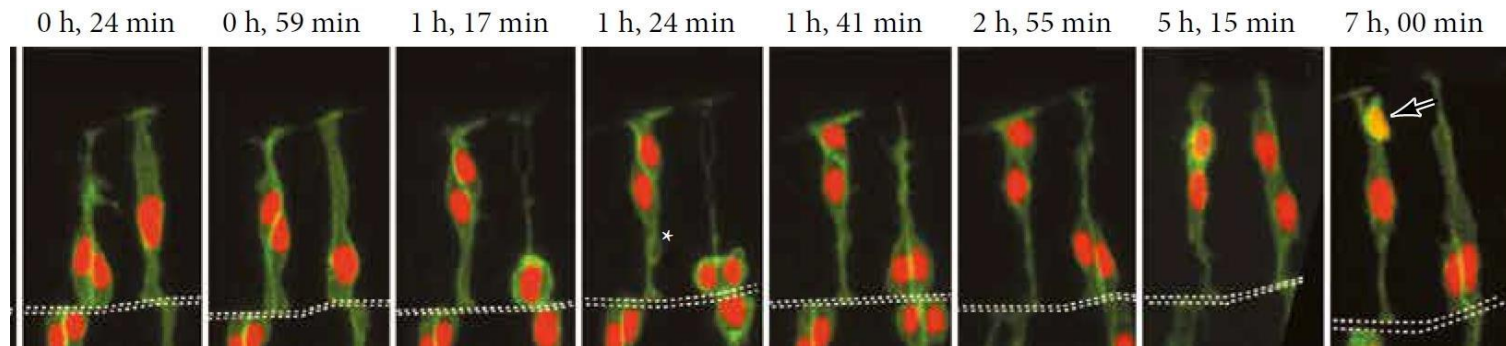
Tubo neurale



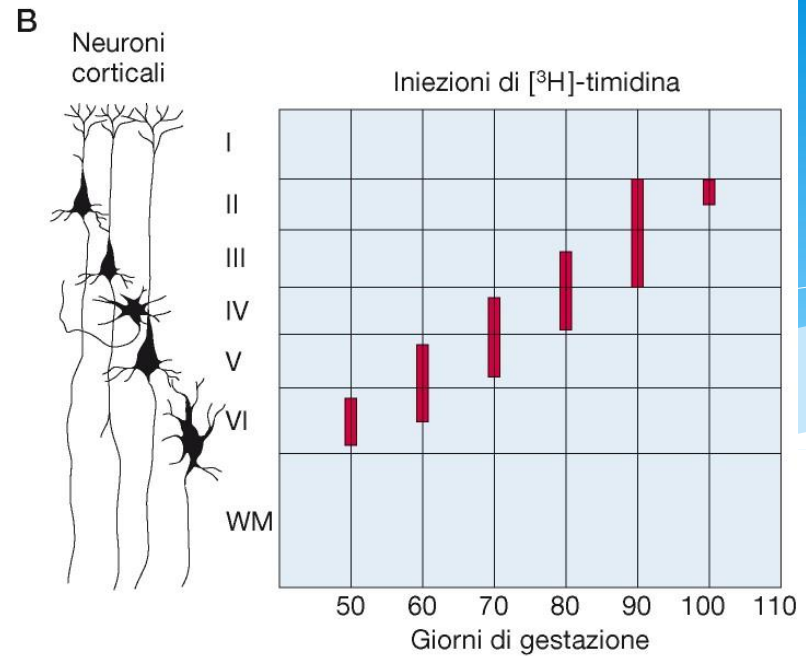
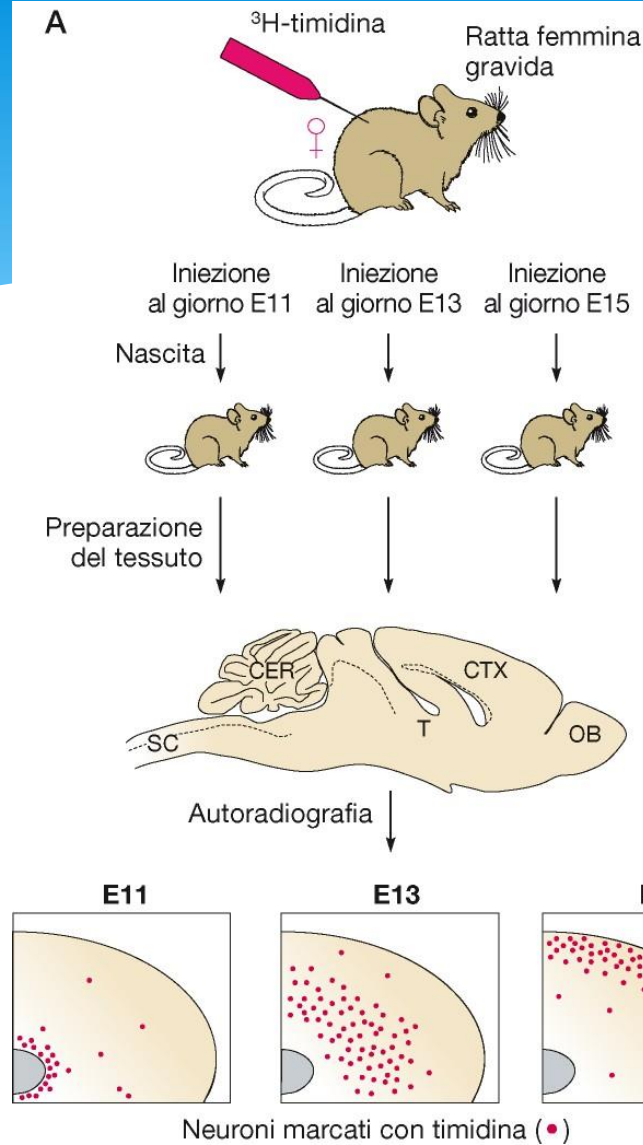
Formazione degli strati:



Le cellule che differenziano sono quelle che perdono il contatto con la superficie luminale



Marcatura gialla: cellule differenzianti



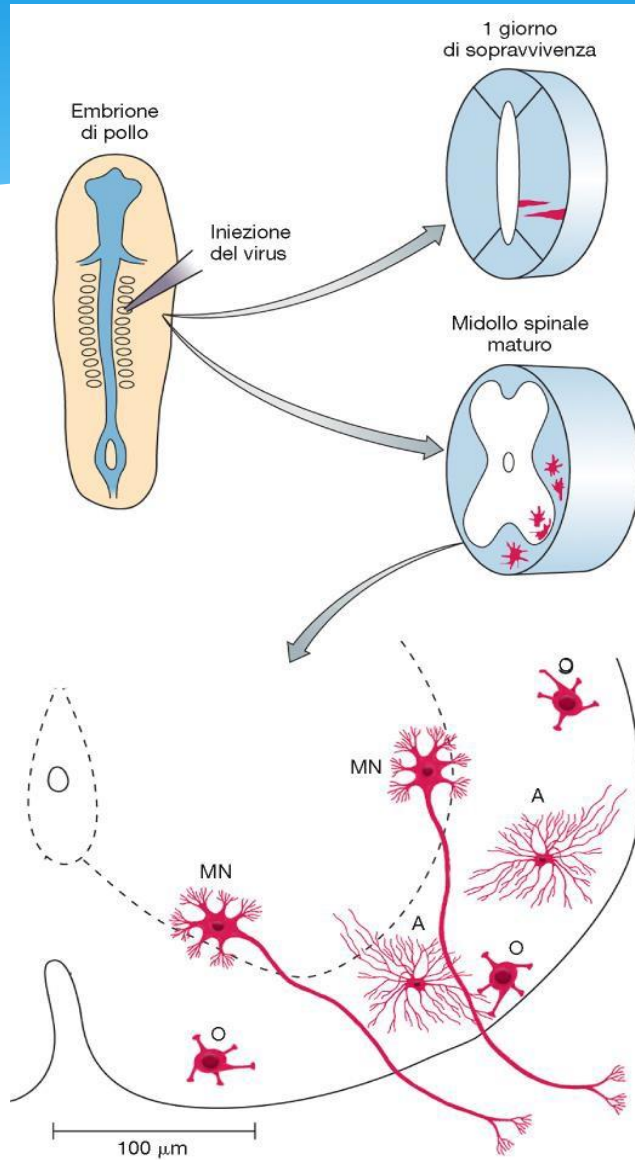
1. Presenza della timidina triziata indica l'età del neurone

2- Dove il neurone marcato si colloca indica come avviene la migrazione

3- Ogni neurone ha una sua data di nascita (timing neuronale)

**Datazione dei progenitori e loro migrazione
(metodo della timidina triziata)**

Neuroni e glia hanno precursori comuni ??????



Nascita delle cellule del sistema nervoso

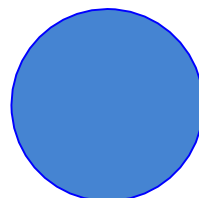
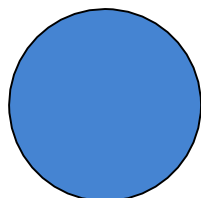
**Analisi clonale
(tecnica del retrovirus-GFP)**

Da un singolo precursore
possono derivare vari tipi cellulari
(sia neuroni che glia)

Modalità di divisione

Precursore neurale

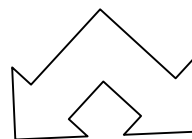
Notch +



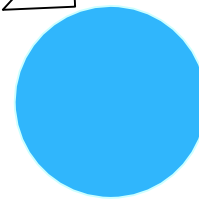
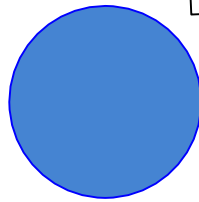
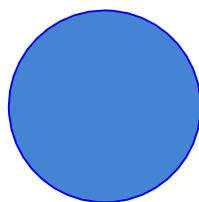
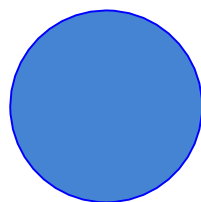
Divisione simmetrica

Divisione asimmetrica

Notch +



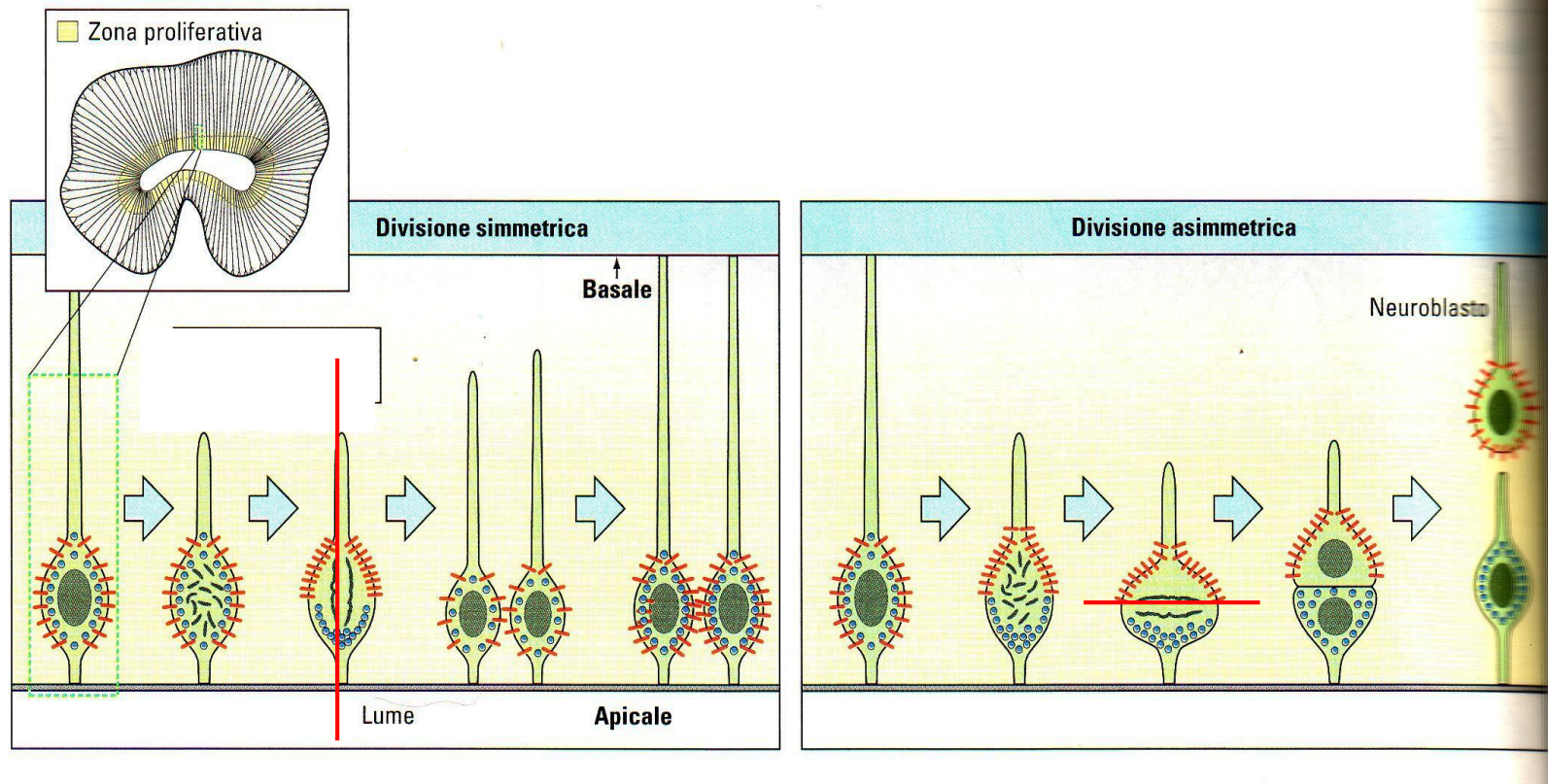
Notch-



Precursori neurali

Neuroblasto

La divisione cellulare dei precursori



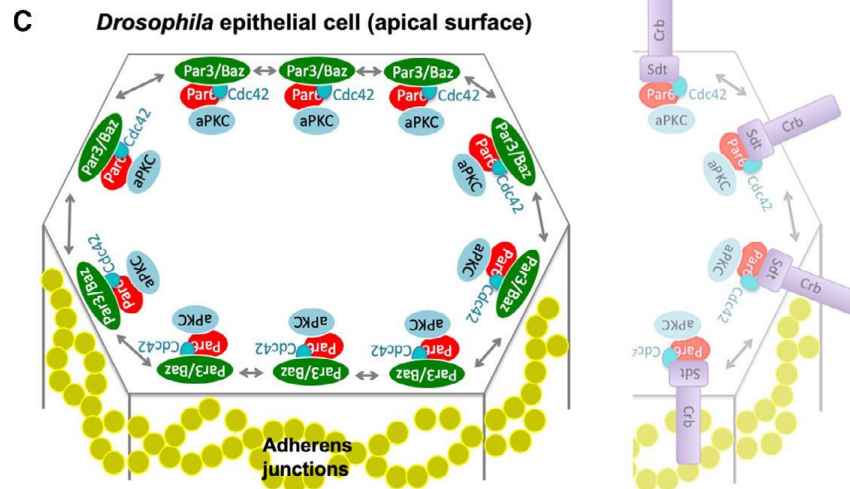
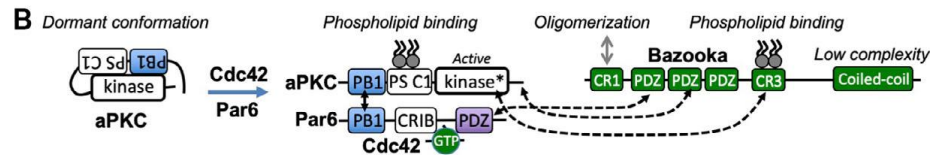
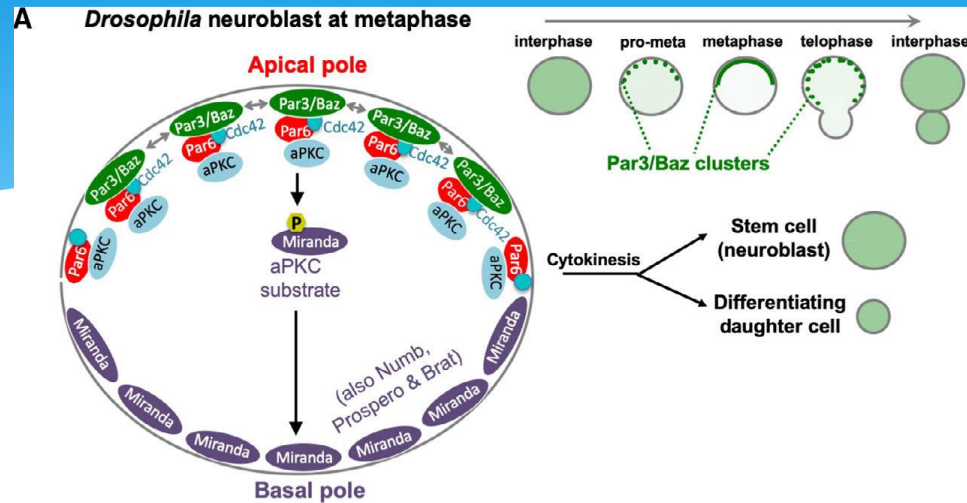
1. Divisione simmetrica

Il contenuto citoplasmatico viene diviso equamente nelle due cellule figlie

2. Divisione asimmetrica:

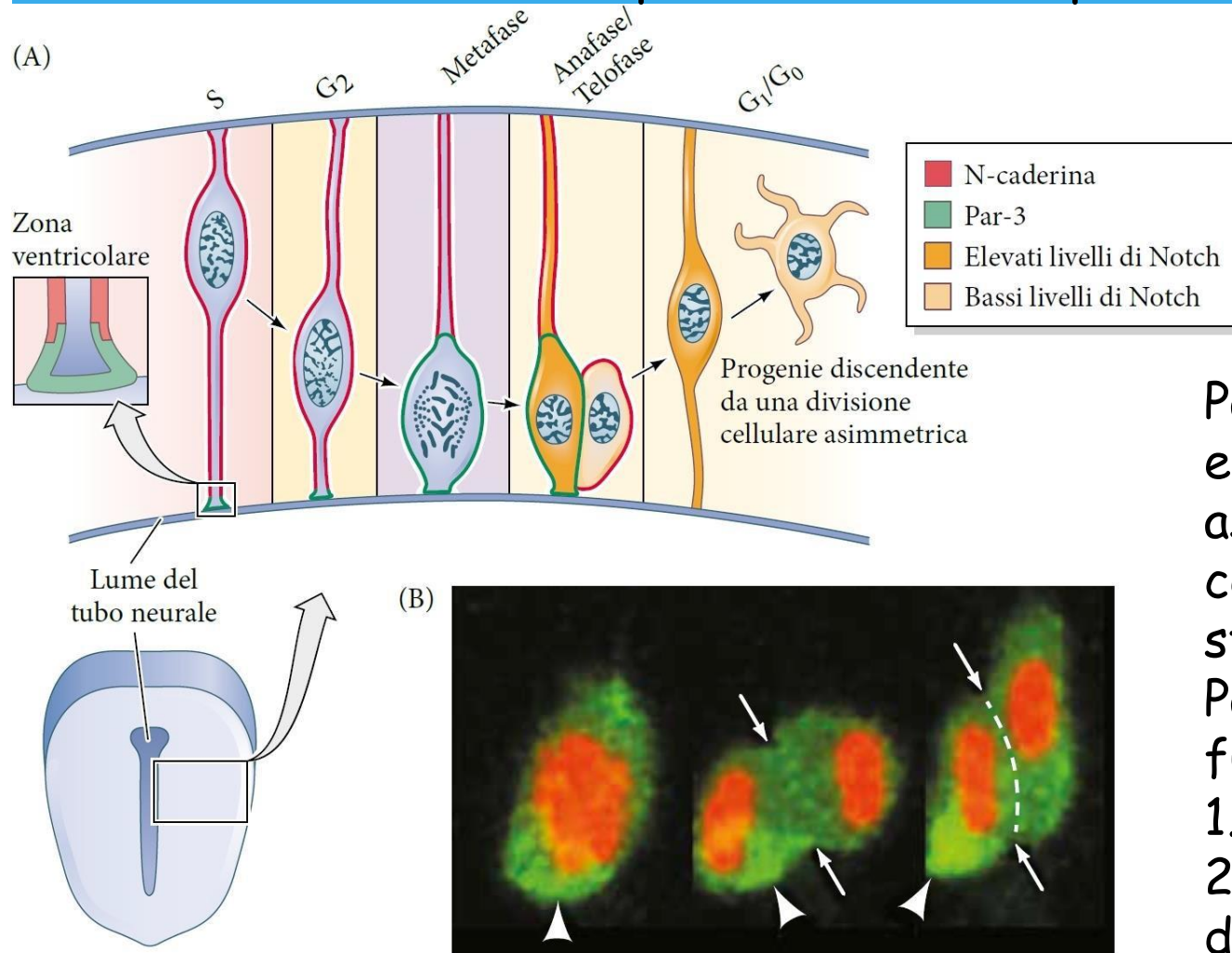
Il precursore si divide in modo non equivalente, separando alcuni componenti citoplasmatici e di membrana in modo ineguale tra le due cellule figlie

PAR 3 complex è il modulatore della divisione asimmetrica



Identificato nei nematodi e poi in *Drosophila*

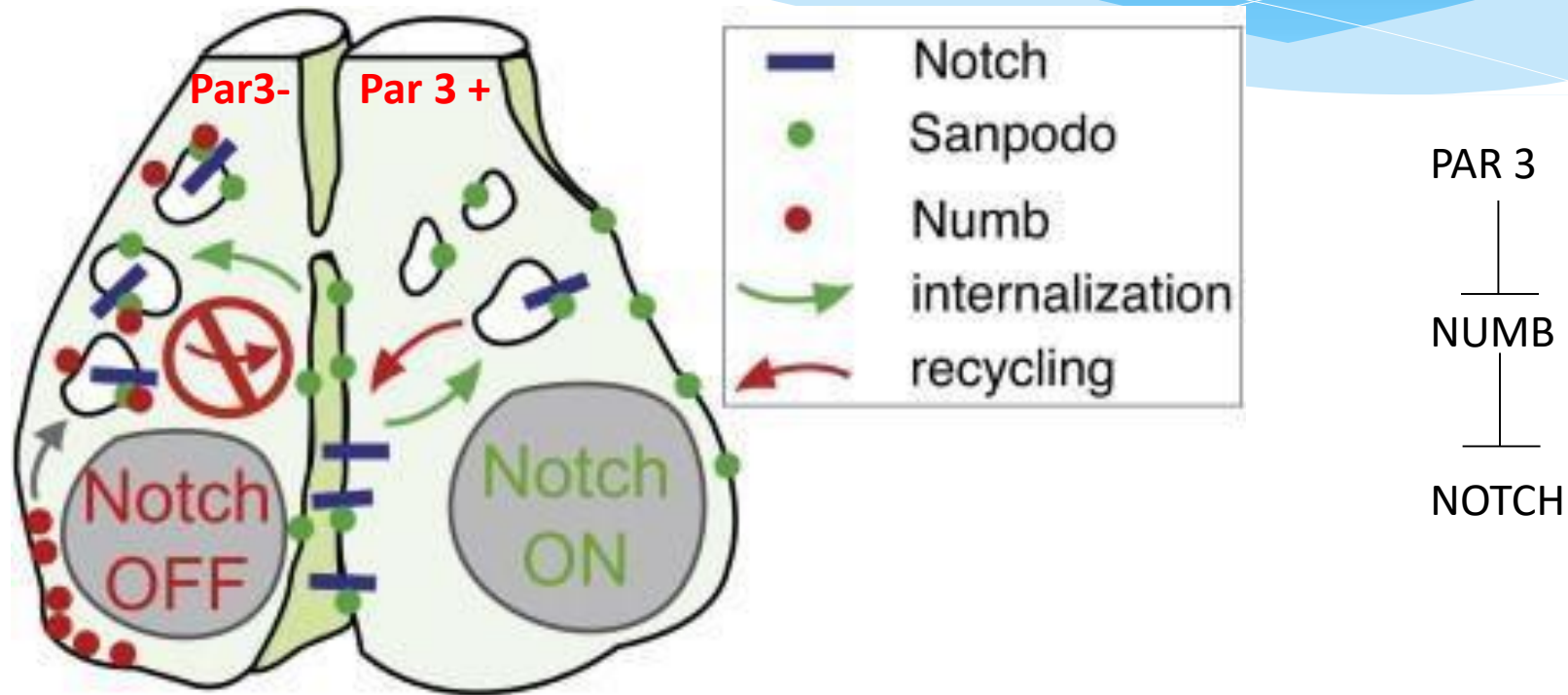
Le cellule che differenziano sono quelle che hanno una attività di Notch minore e che non presentano il complesso Par3



Par3 (verde) è ereditato in maniera asimmetrica (nelle cellule che rimarranno staminali).
Par3 ha diverse funzioni:

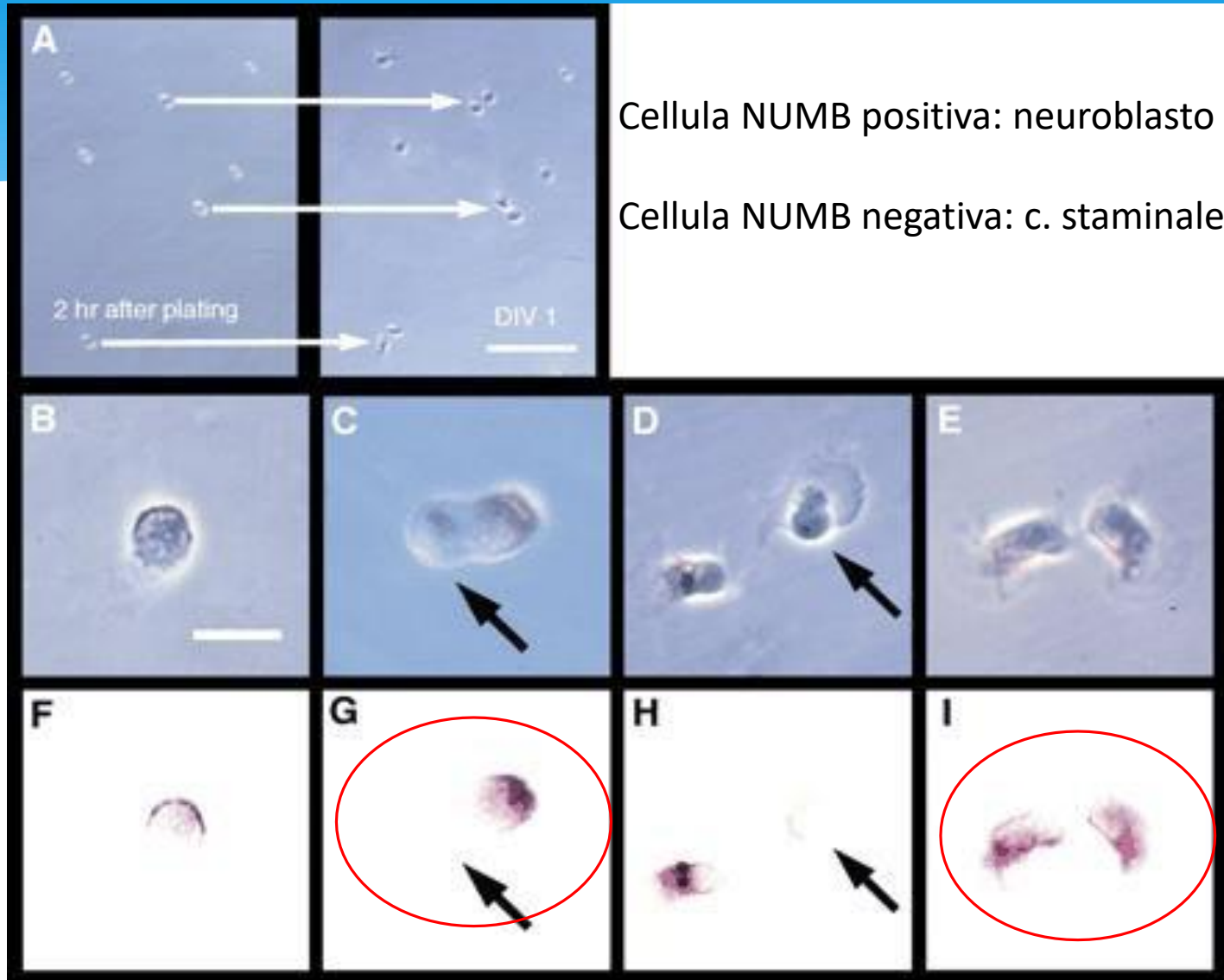
1. Orienta actina
2. Orienta distribuzione caderine
3. blocca Numb, un inibitore di Notch

Ruolo di Numb nella divisione asimmetrica



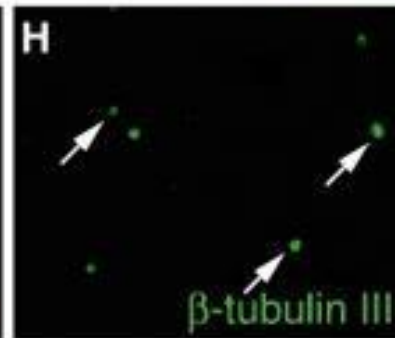
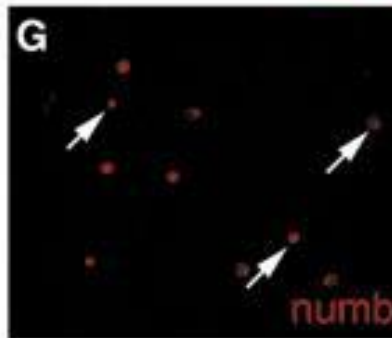
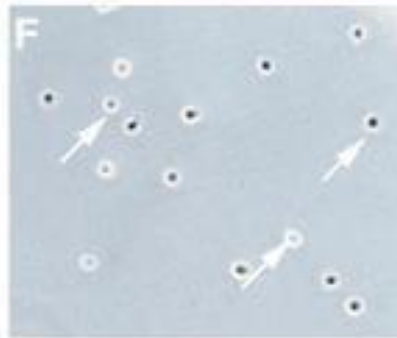
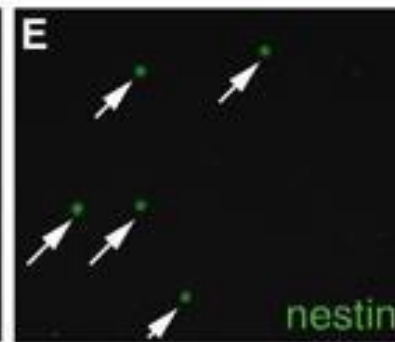
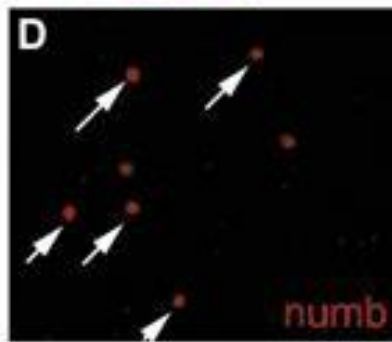
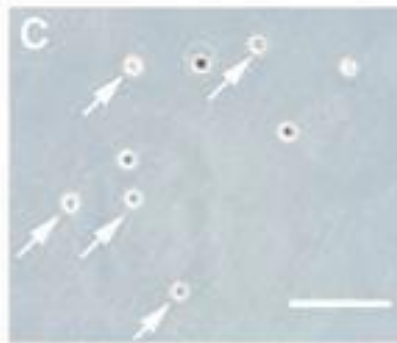
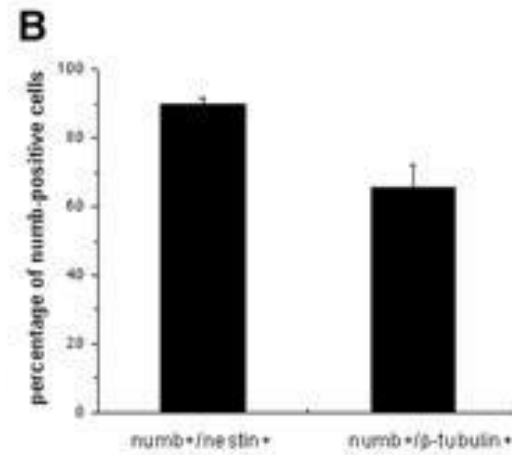
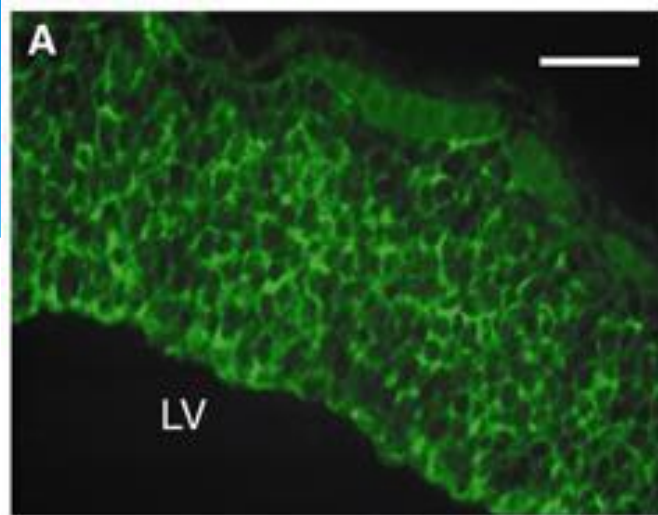
NUMB inibisce l'esportazione del recettore Notch in membrana nelle cellule che devono diventare neuroblasti, ma indirizza le vescicole contenenti Notch alla degradazione

Distribuzione asimmetrica in neuroblasti in divisione

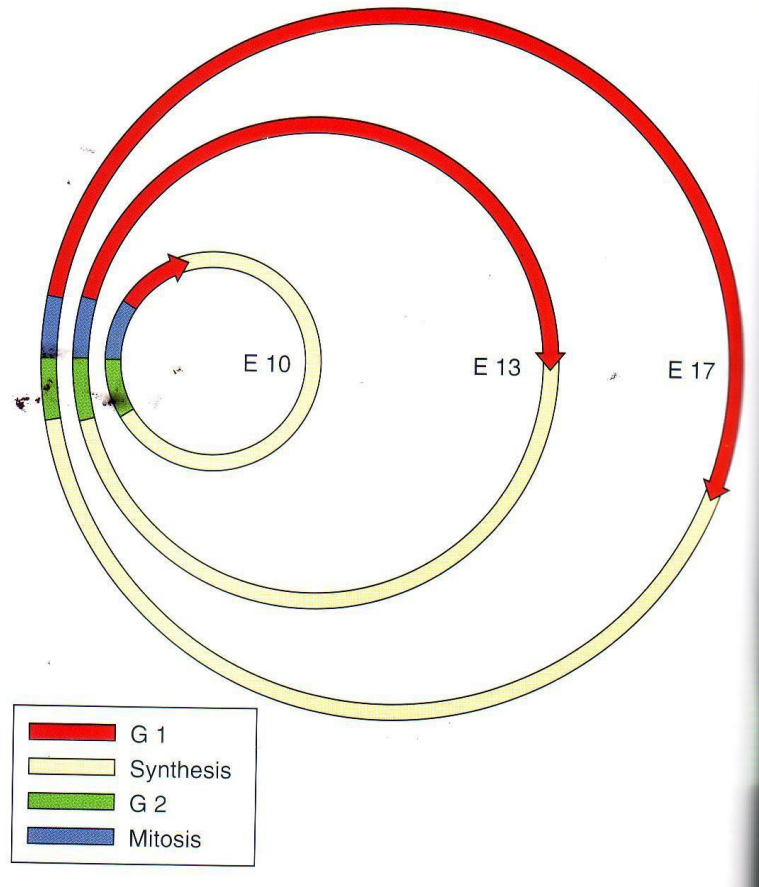


Divisione asimmetrica
1 neuroblasto
1 precursore

Divisione simmetrica
2 neuroblasti

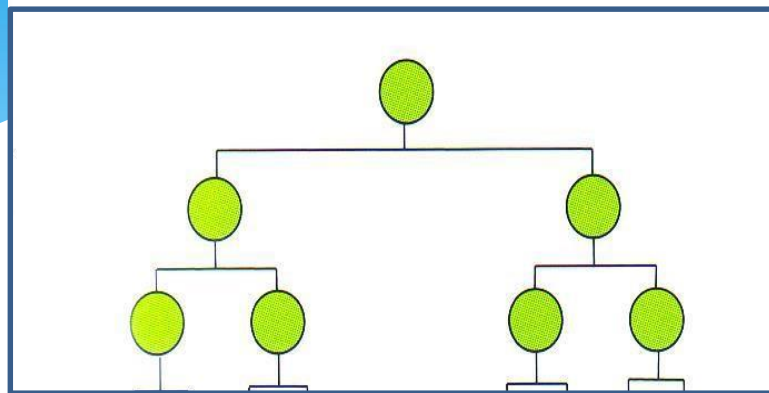


Studi con timidina triziata hanno consentito di stabilire la lunghezza di ogni ciclo di divisione dei progenitori neurali

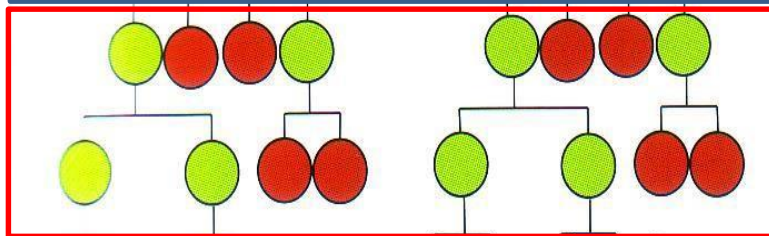


Durante l'embriogenesi , i tempi di replicazione dei progenitori cambiano

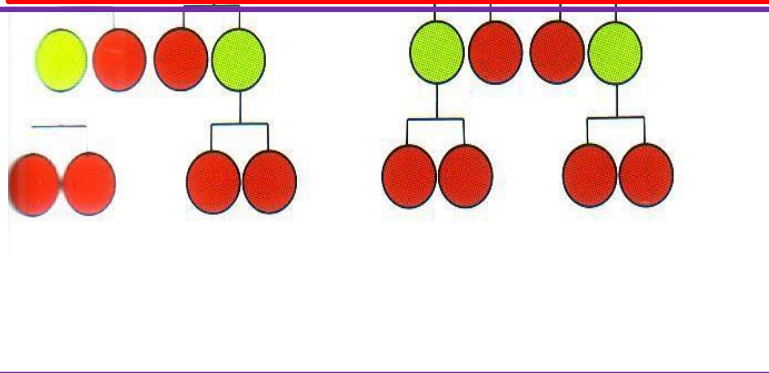
Nel mammifero topo
E12-----11h
E18-----19h



Expansion
phase



Neurogenic
phase



Fase 1:

Espansione dei precursori
Divisioni rapide e simmetriche

Fase 2:

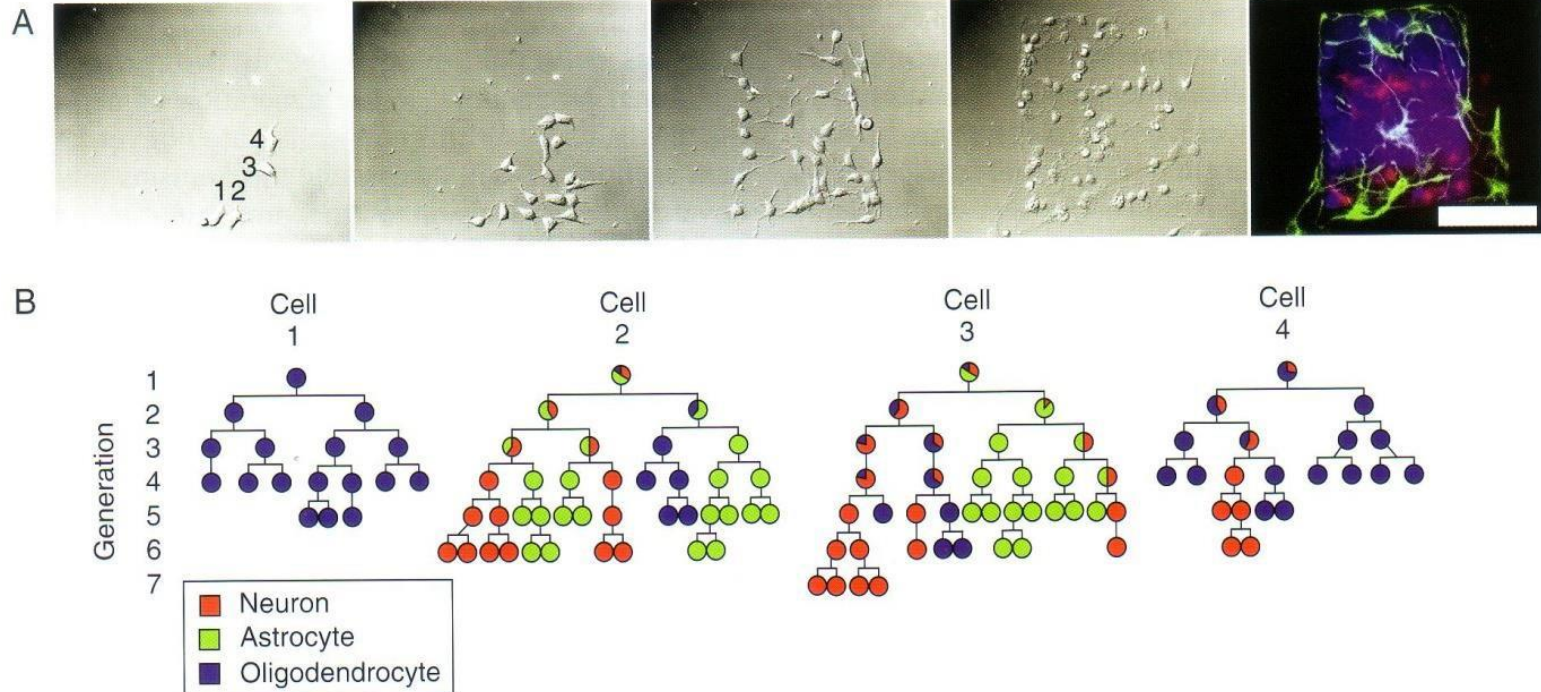
Divisioni asimmetriche

Il numero dei precursori è
invariato, aumenta il numero
dei progenitori neuronali
post mitotici (cellule
committed)

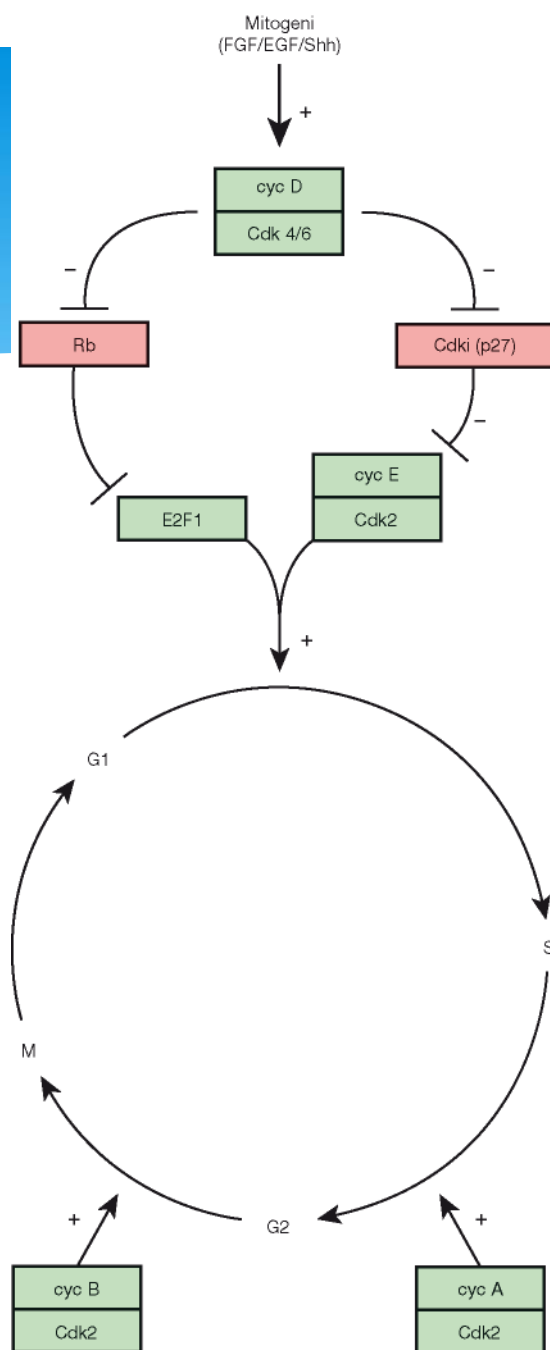
Fase 3:

Neurogenesi tardiva; progenitori
fanno divisione simmetrica
Generando neuroni post mitotici
e i progenitori diminuiscono
sensibilmente

Nella prima fase della neurogenesi i progenitori sono unipotenti: nascono solo neuroni
Nella neurogenesi tardiva si formano progenitori di diversa tipologia



Tipi di progenitori:
Tripotenti (glia radiale)
Bipotenti
Unipotenti

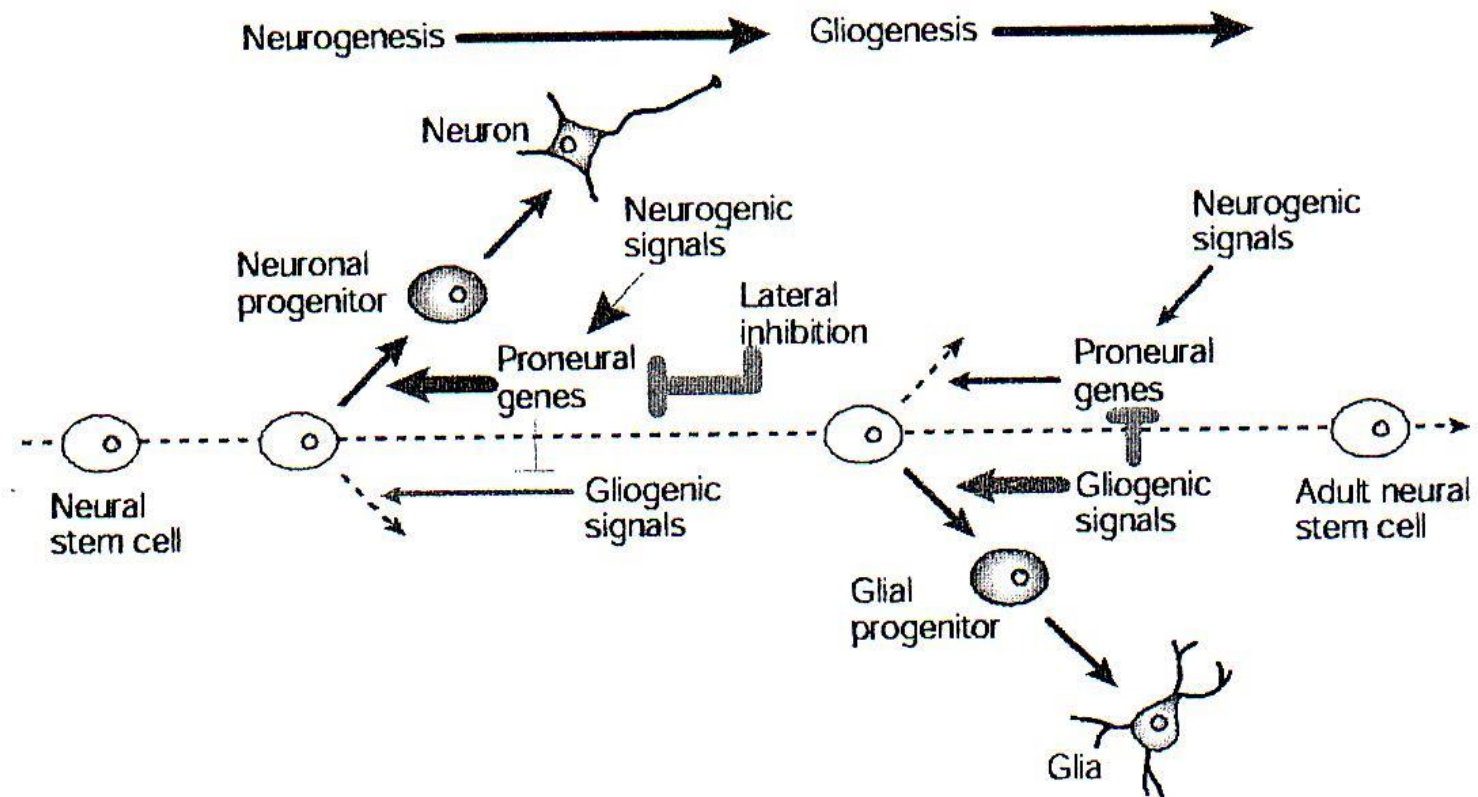


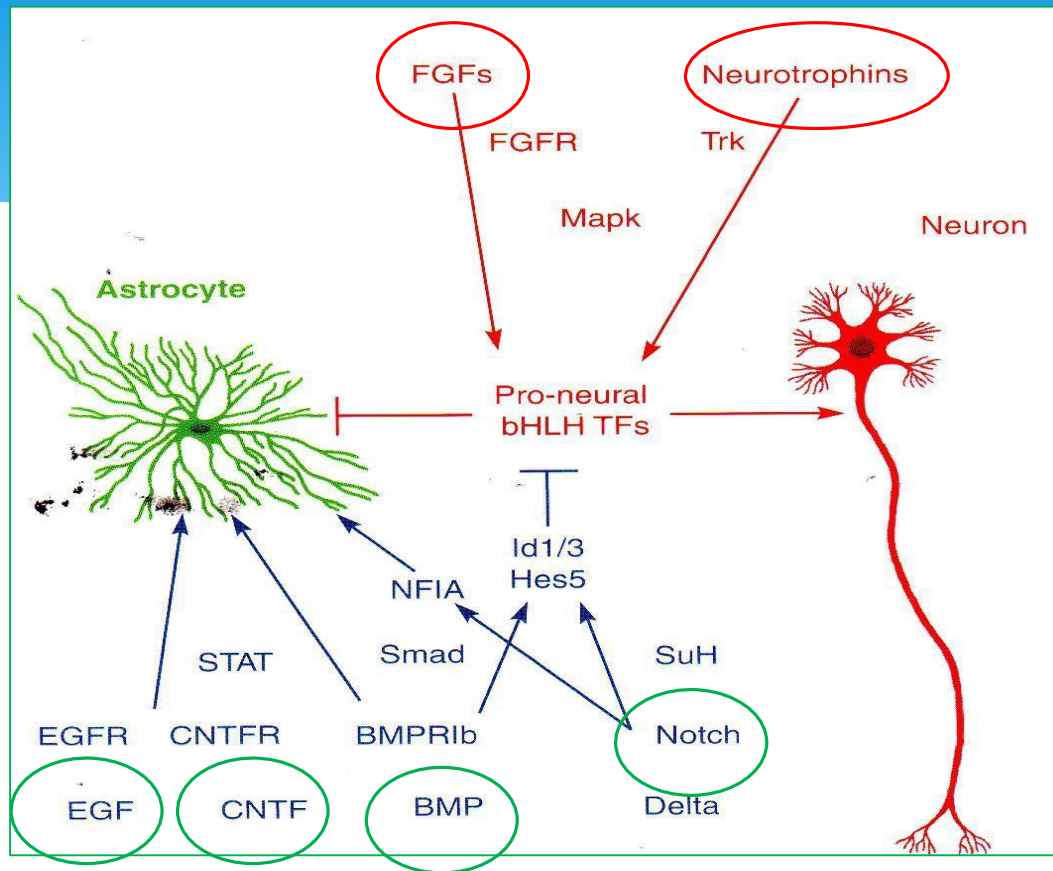
Disponibilità dei fattori di crescita
(EGF, FGF, TGF-alfa, Shh).

KO p27kip, causa ridotto numero di
cellule in uscita dal ciclo

KI p27kip causa drastico aumento di
cellule post-mitotiche.

Segnali ambientali regolano la scelta verso progenitore neuronale o gliale





La differenziale presenza di fattori di crescita indirizza le cellule progenitrici verso specifici destini

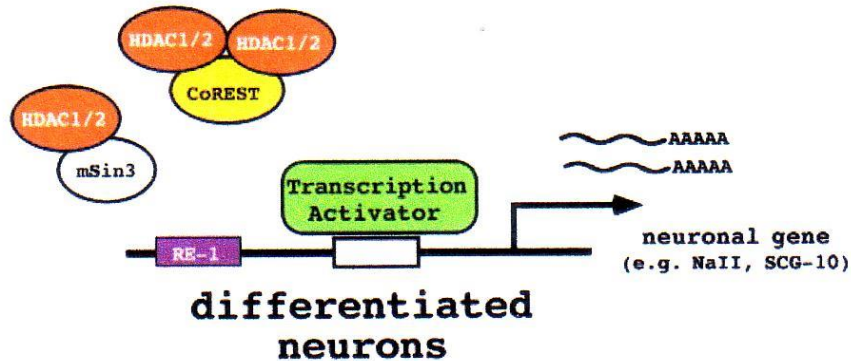
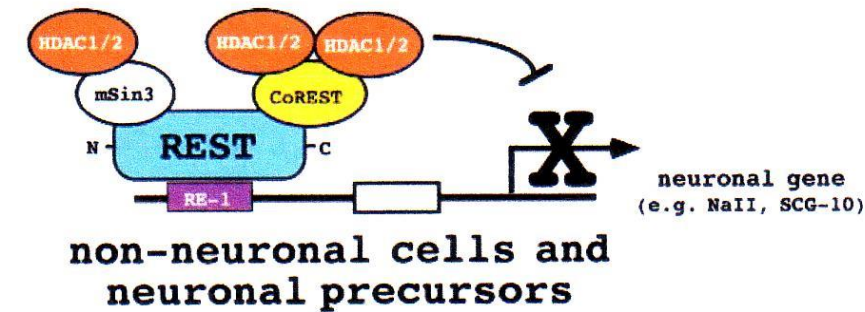


Passaggio dalla fase proliferativa del neuroblasto
alla fase differenziativa verso neurone

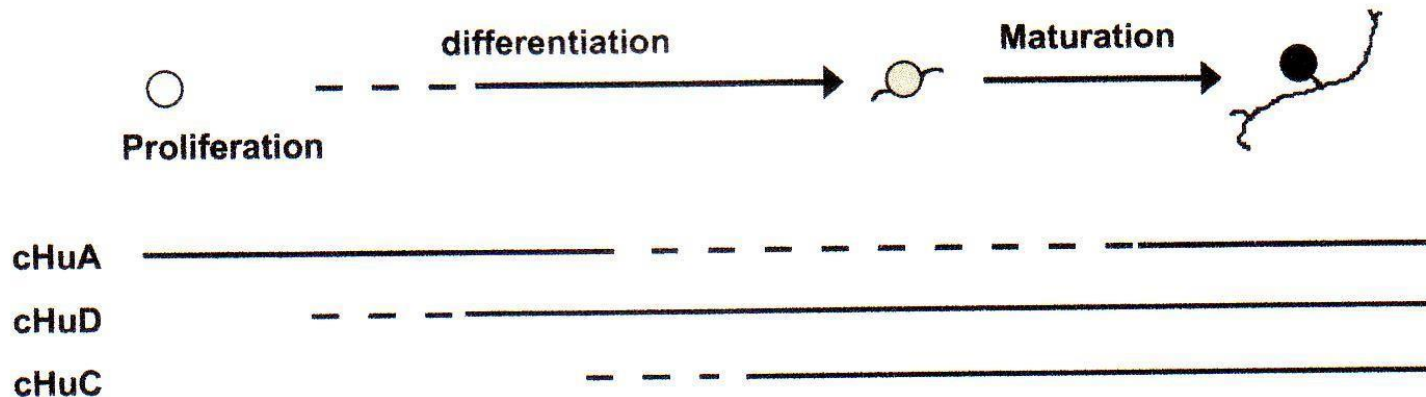
REST/NRSF

Repressori genici nel sistema nervoso

RE-1 Silencer of transcription/Neural Restrictive Silencer Factor



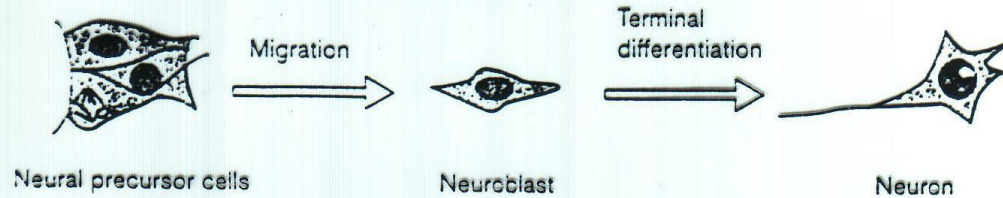
Altri fattori determinanti nel passaggio da neuroblasto a neurone



Proteine ELAV (Hu RNA binding proteins)

- Geni *Hu* ----- codificano per RNA binding proteins
- Omologhi di *Elav* di *Drosophila*
- Sono stati studiati e identificati anche nel Vertebrato
- Si tratta di proteine in grado di legare la regione 3'-UTR degli mRNA
- Esplicano un controllo post-trascrizionale
- Aumentano la stabilità dei messaggeri e il loro trasporto
- Sono preferenzialmente espressi nei neuroblasti post mitotici

(c)



Notch-1/Delta-1

Hu A
Nestina
Par 3

Precursore
neurale

Delta

Numb

Neurogenin

Mash1

Math 1

Neuro M

β III-Tubulina

Neuroblasto

Terminal
differentiation

Neuro D

Math- 2

Mash-2

Delta-1

Hu D

Geni

neurospecifici

Neurofilamenti

N-CAM

HuC

Neurone