

# La proliferazione dei precursori neurali

## Sviluppo del Sistema Nervoso

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

# Neuroni

## Glia

- ## • Differenziamento

## Neurone

## Crescita assonale

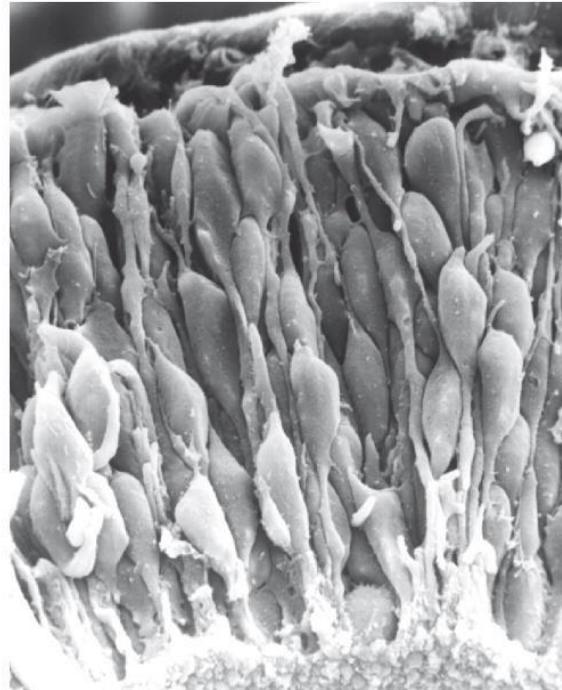
## Formazione sinapsi

## Neuroepitelio germinativo:

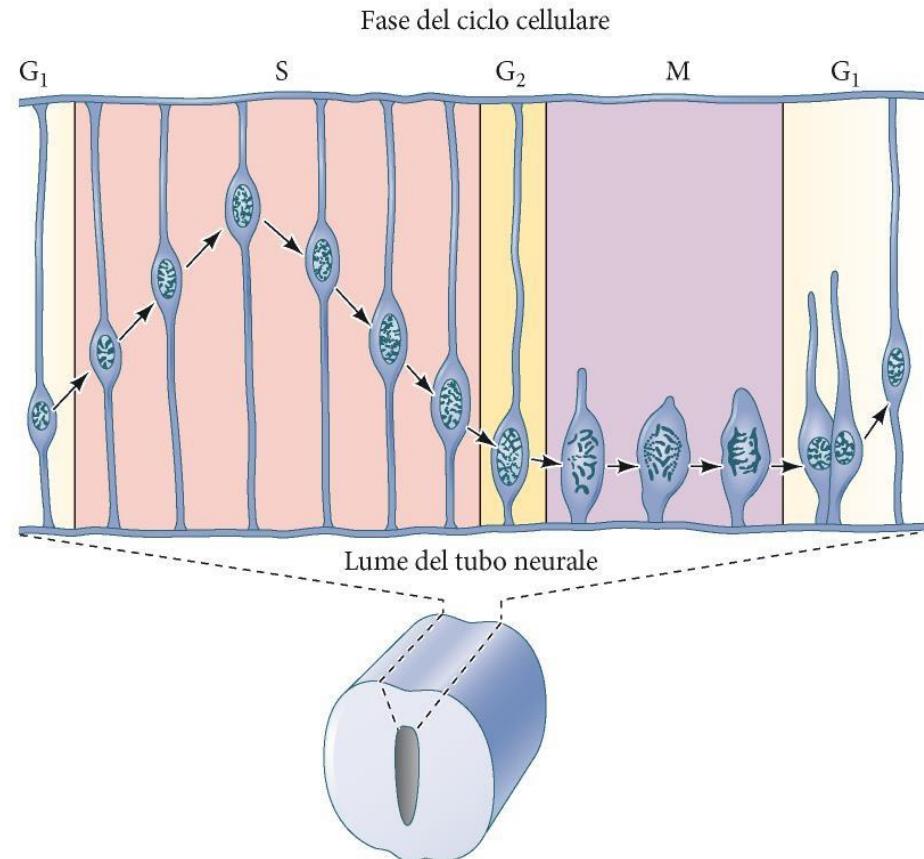
- posizionato vicino alla cavità centrale del tubo neurale
- monostrato con nuclei a diversa altezza (la posizione cambia con il progredire lungo le fasi del ciclo cellulare)

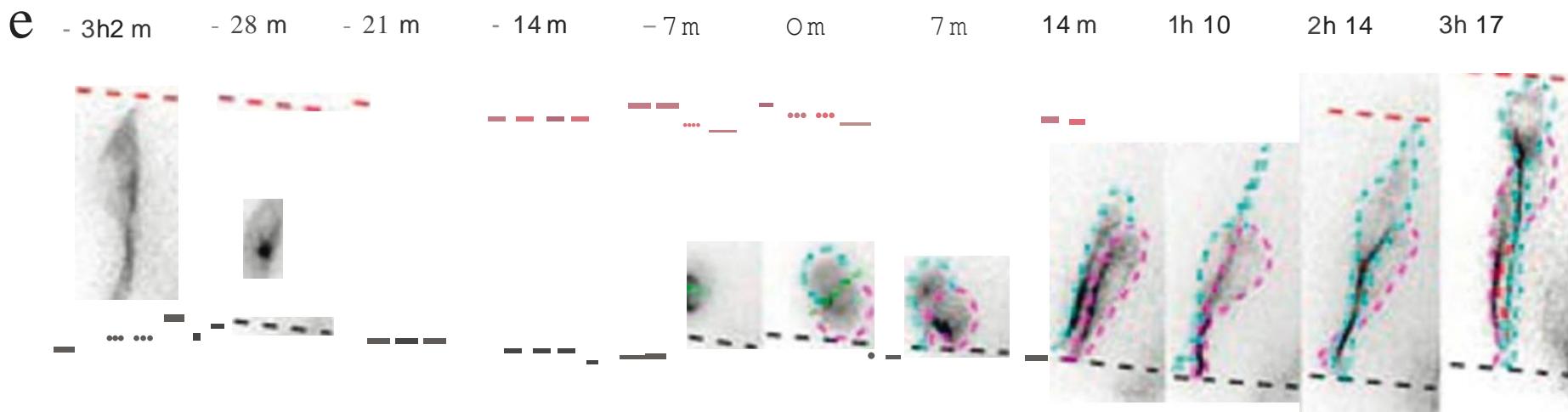
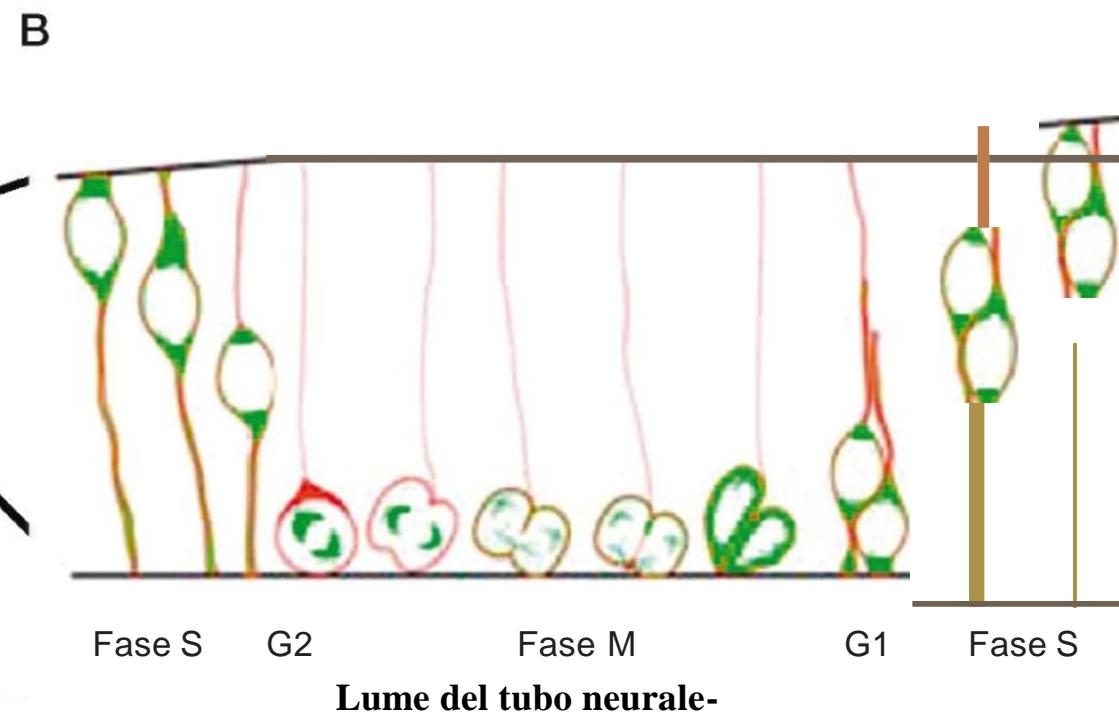
### Proliferazione a flip flop

(A)



(B)





# Neuroepitelio germinativo

- produce:

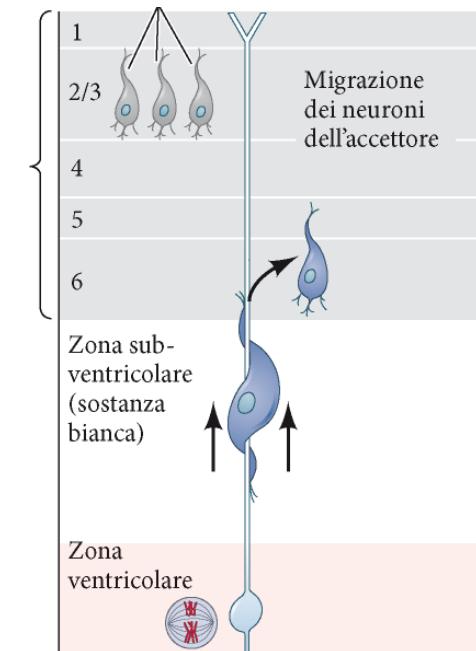
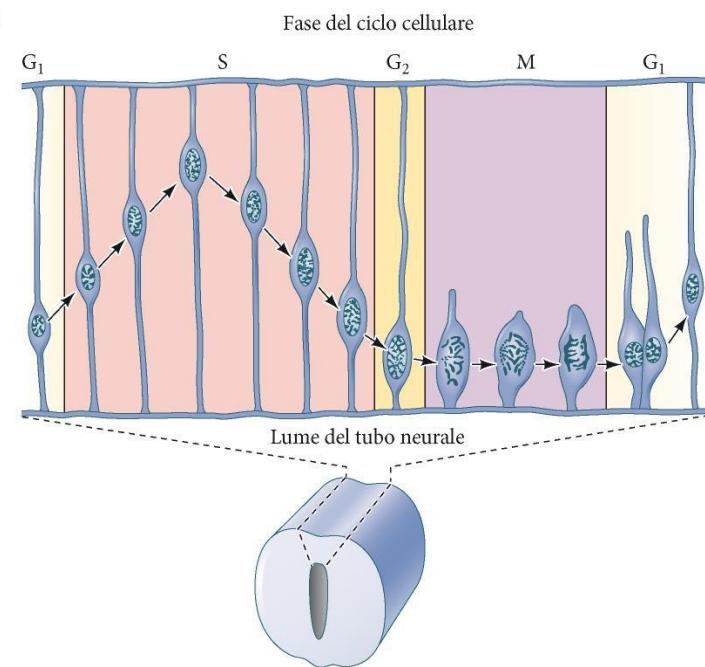
**cellule ventricolari** (rivestimento tubo neurale, produzione fluido cerebro-spinale)

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

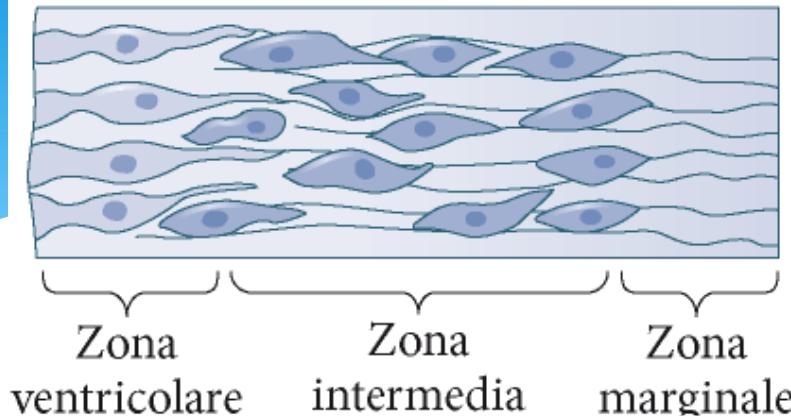
(A)



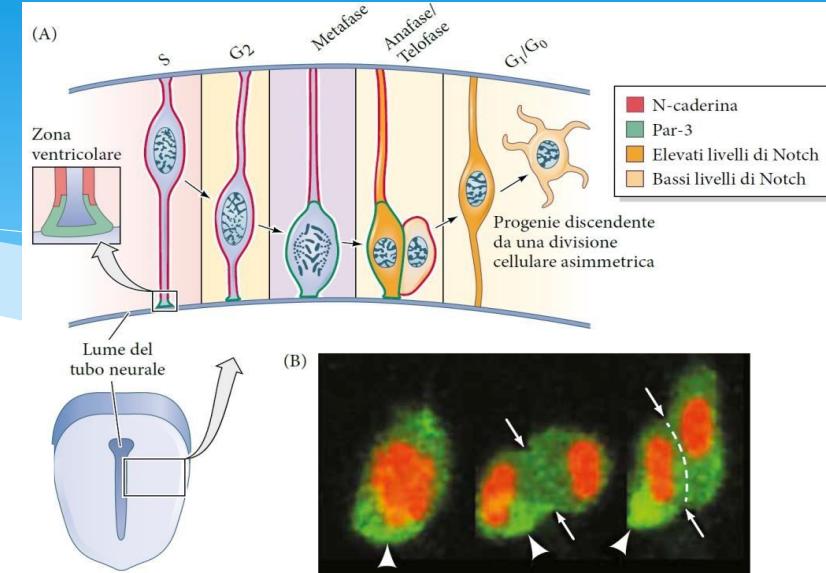
(B)



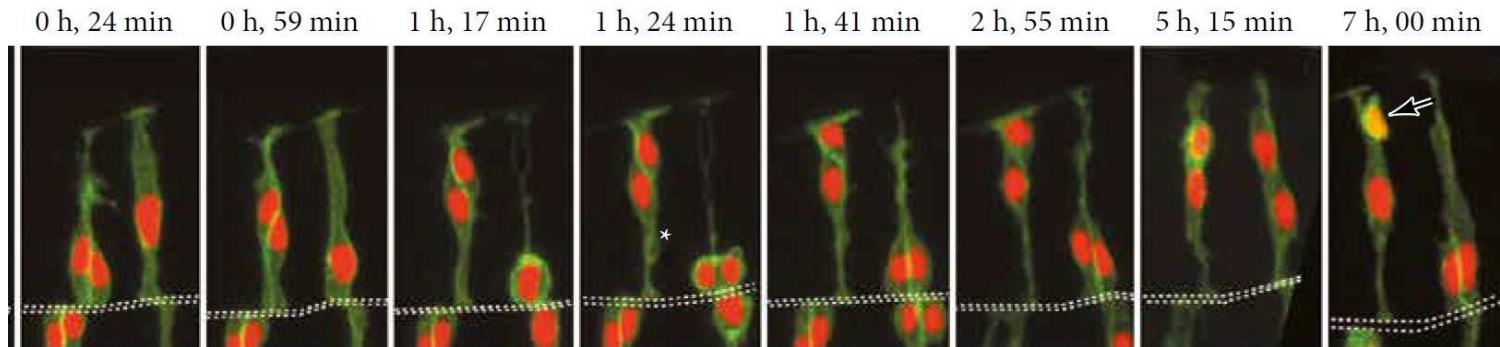
## Tubo neurale



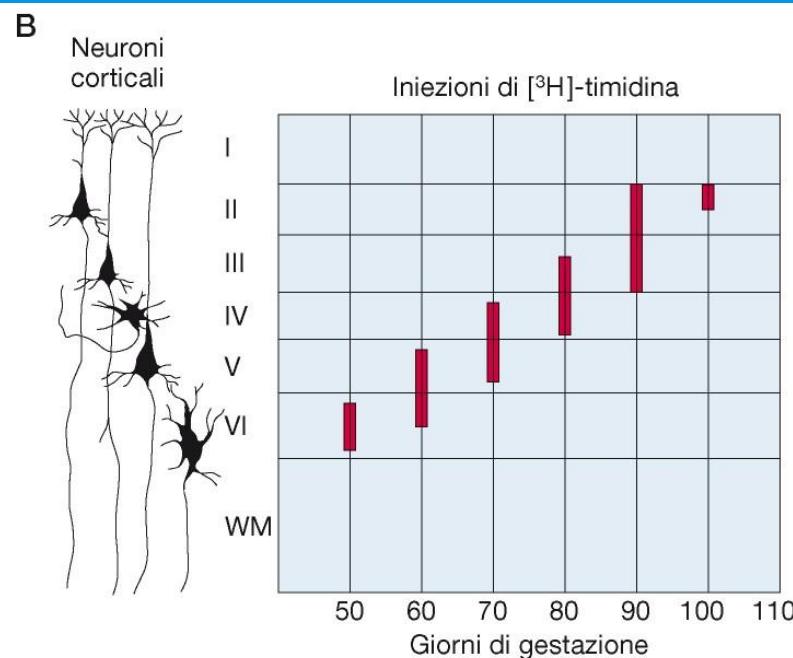
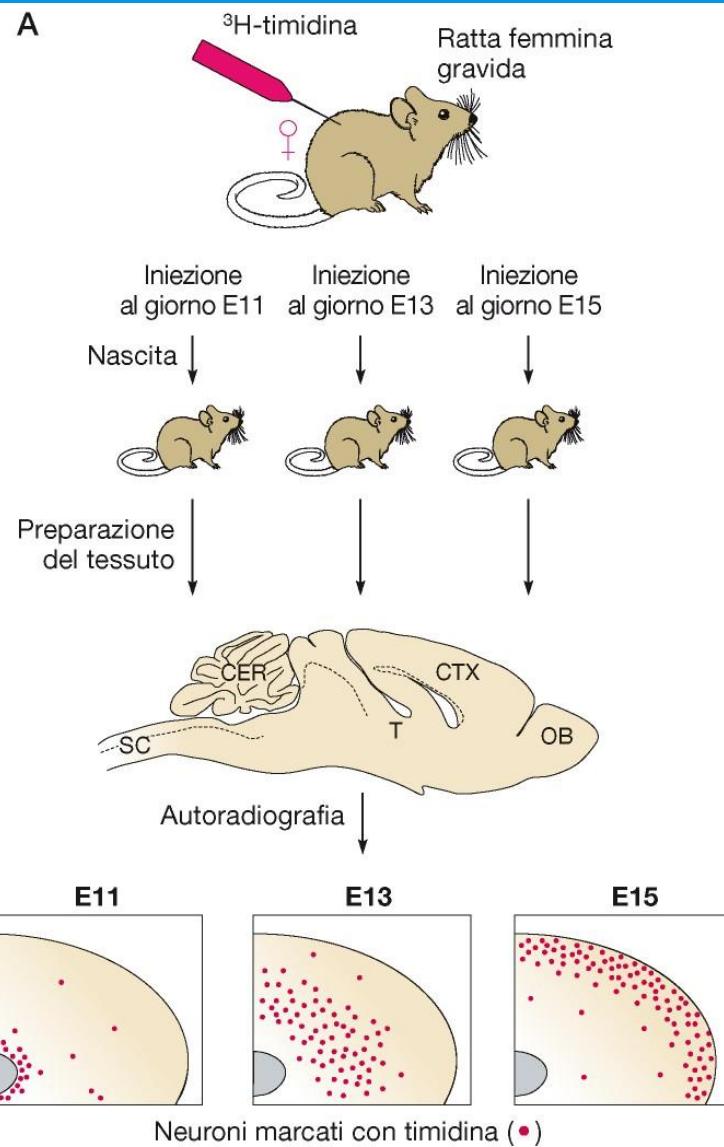
## **Formazione degli strati:**



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



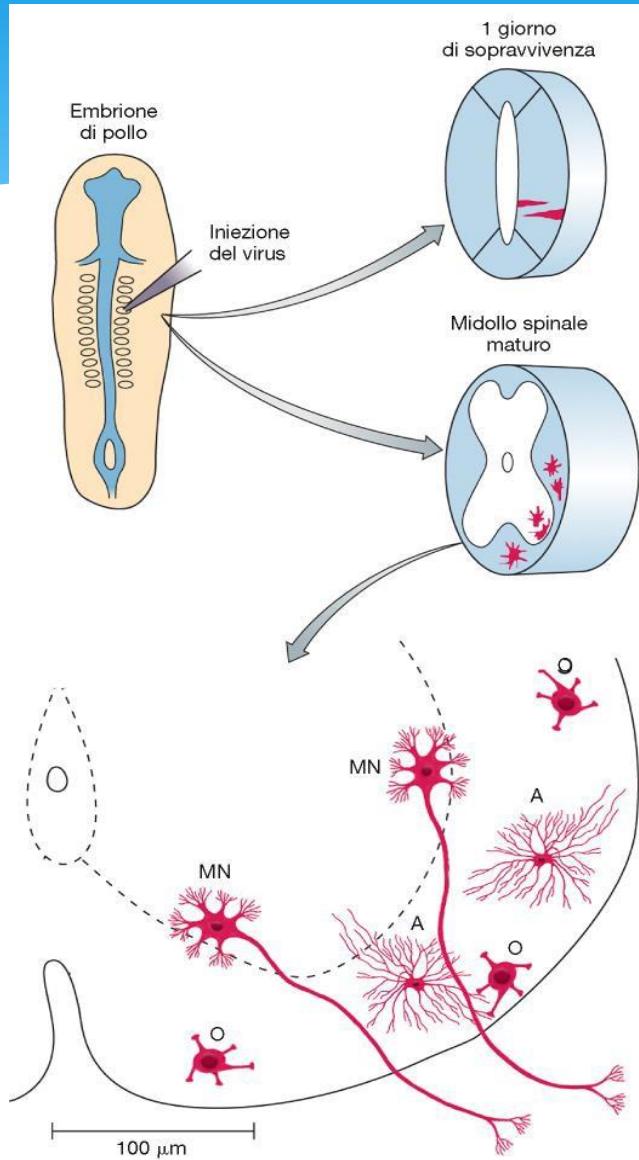
## Marcatura gialla: cellule differenzianti



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 ??????

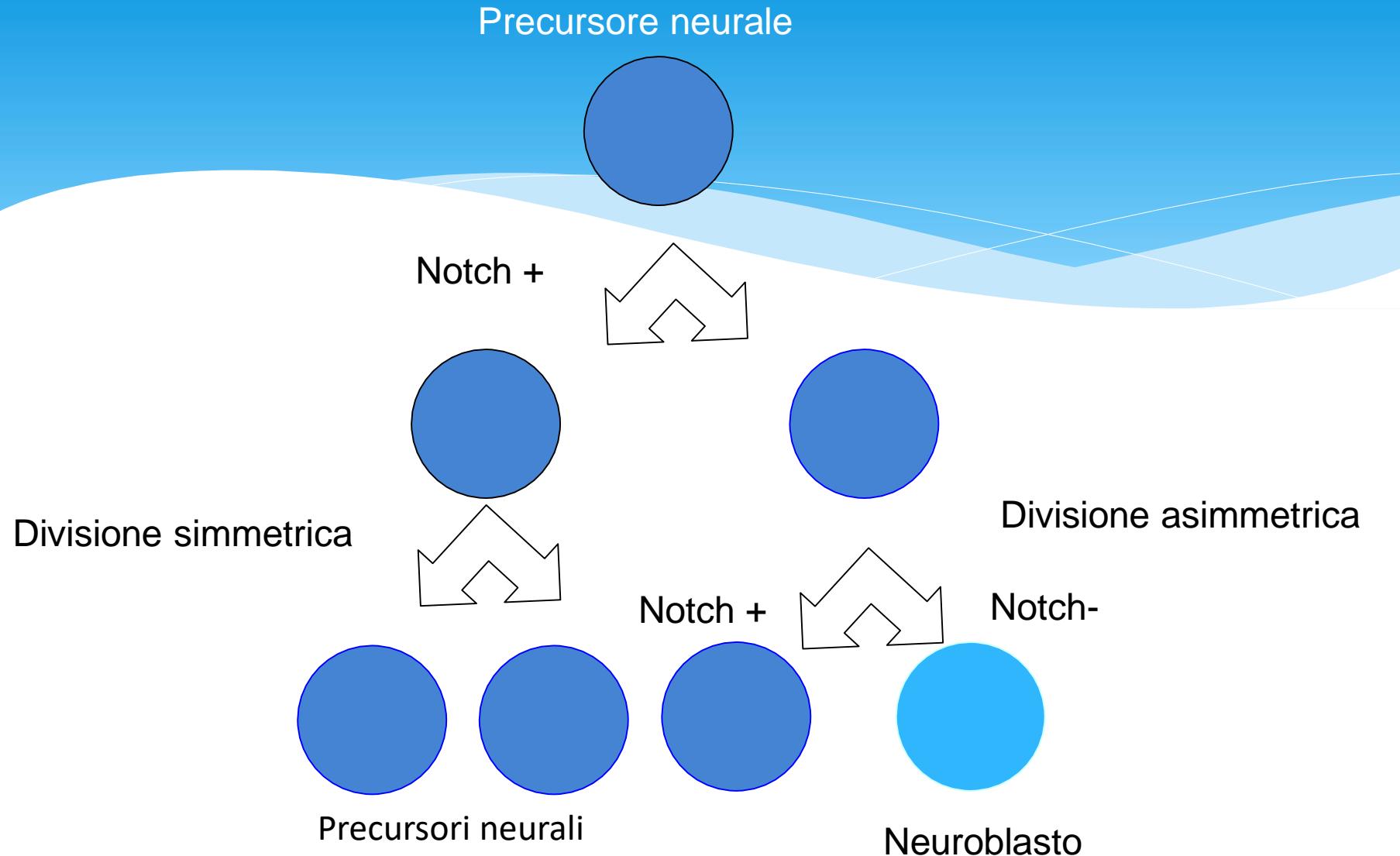


**Nascita delle cellule del sistema nervoso**

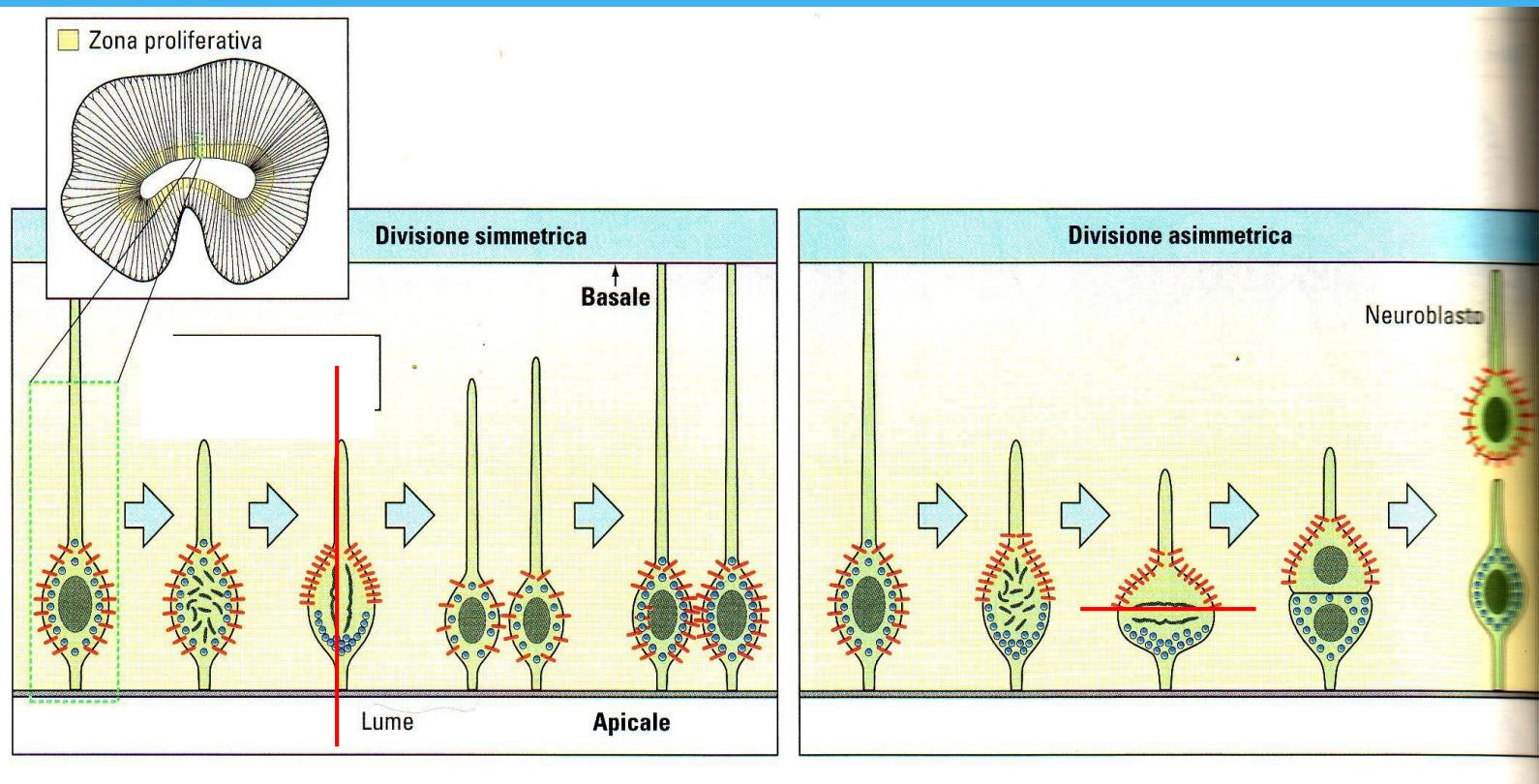
**Analisi clonale  
(tecnica del retrovirus-GFP)**

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

# Modalità di divisione



# La divisione cellulare dei precursori



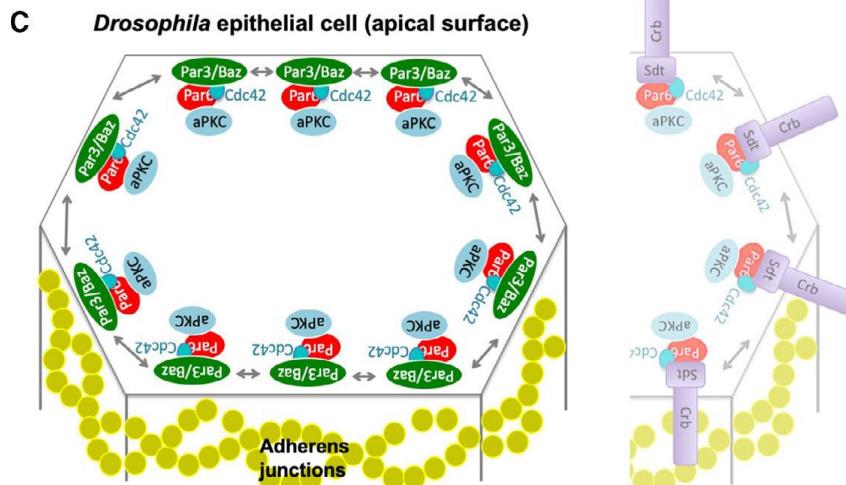
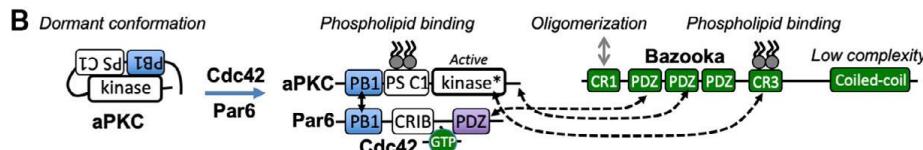
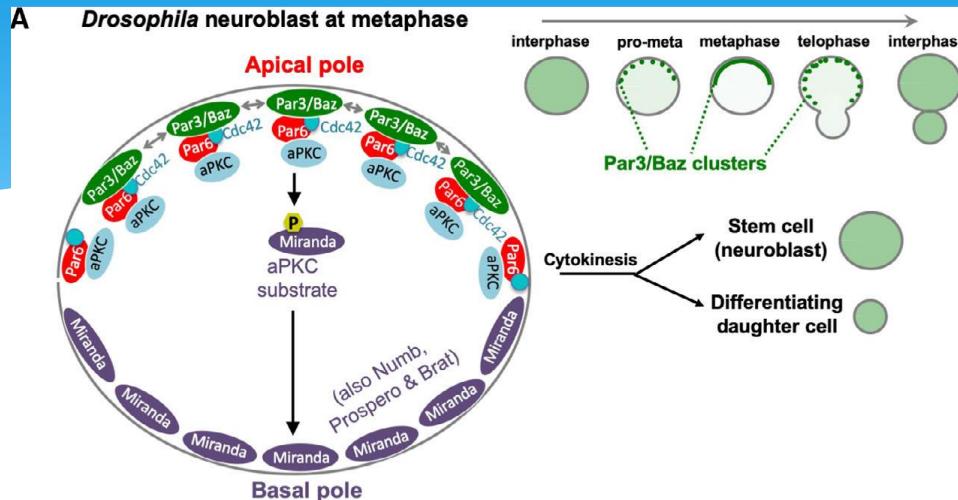
## 1. Divisione simmetrica

Il contenuto citoplasmatico viene diviso equamente nelle due cellule figlie

## 2. Divisione asimmetrica:

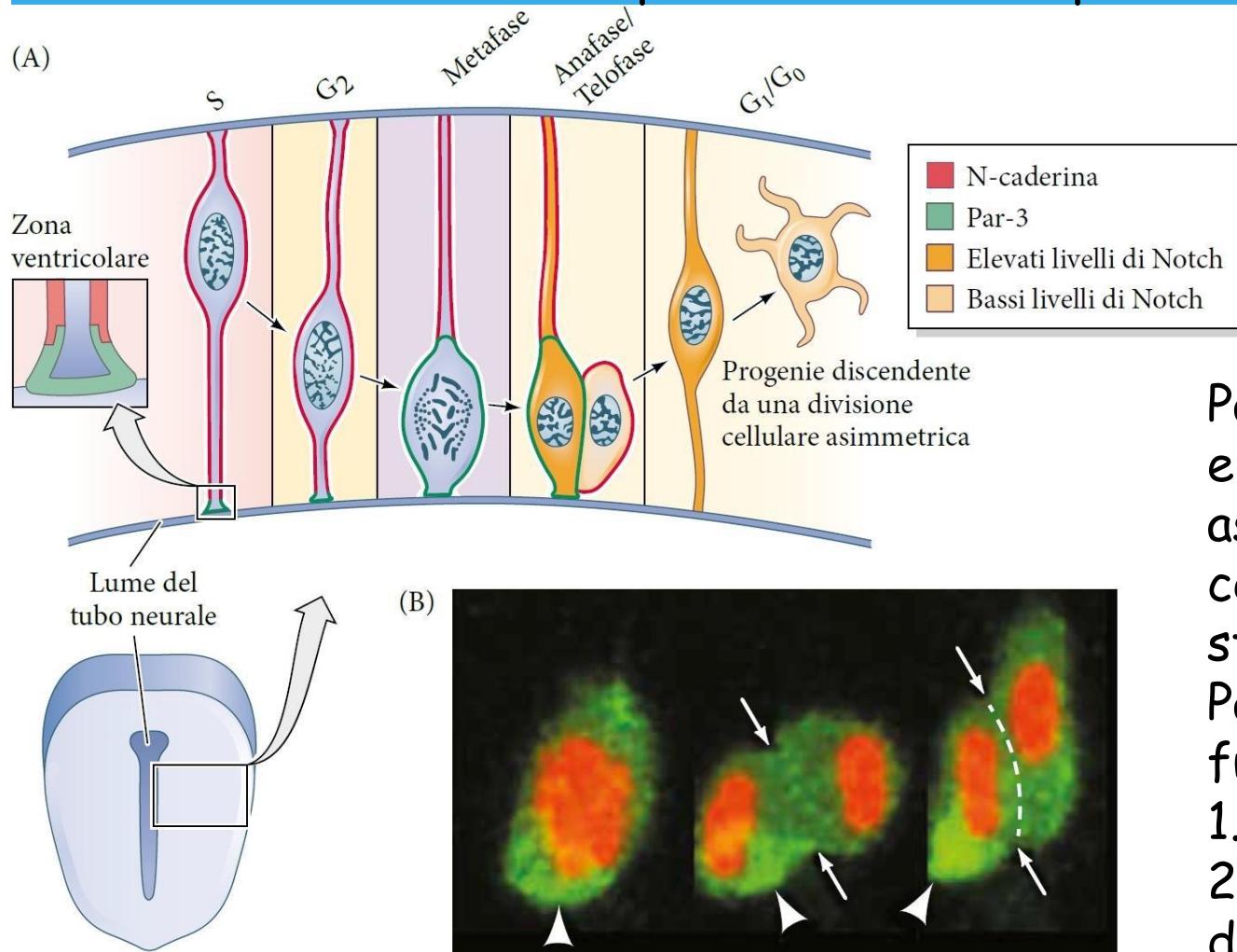
Il precursore di divide in modo non equivalente , separando alcuni componenti citoplasmatici e di membrana in modo ineguale tra le due cellule figlie

# PAR 3 complex è il modulatore della divisione asimmetrica



Identificato nei nematodi e  
poi in Drosophila

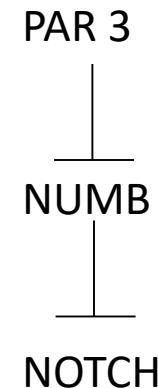
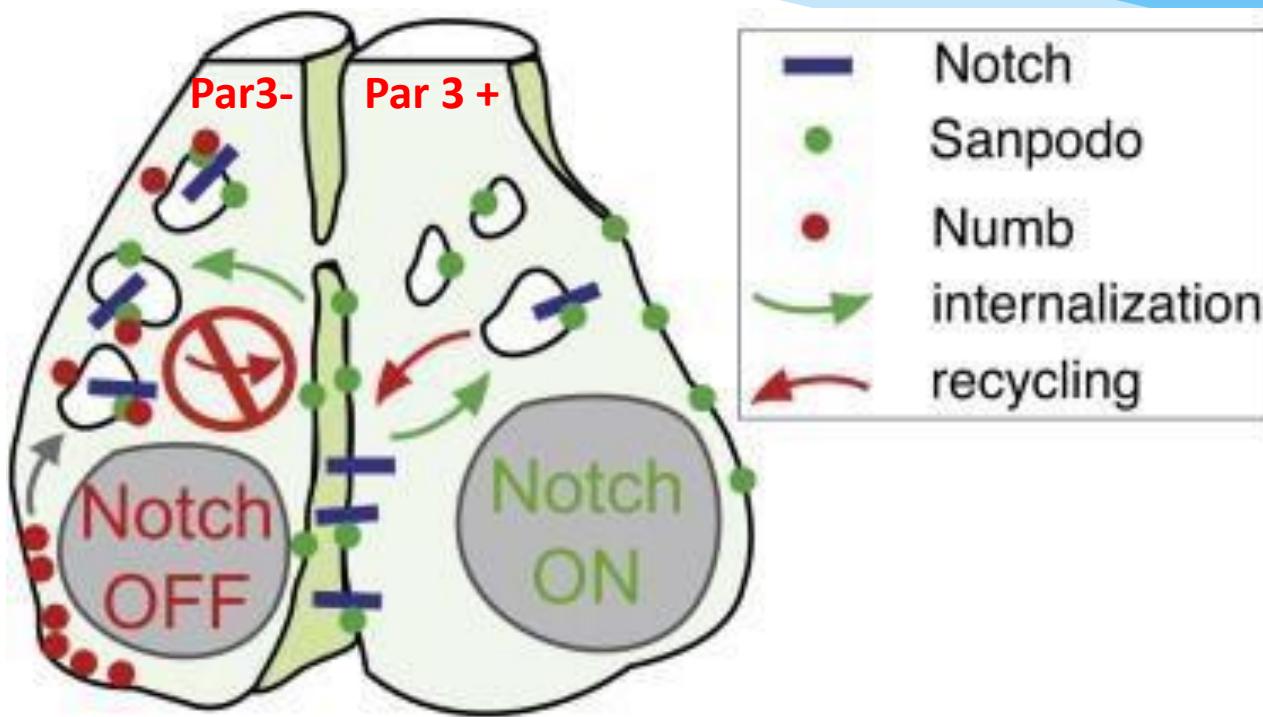
Le cellule che differenziano sono quelle che hanno una attività di Notch minore e che non presentano il complesso Par3



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

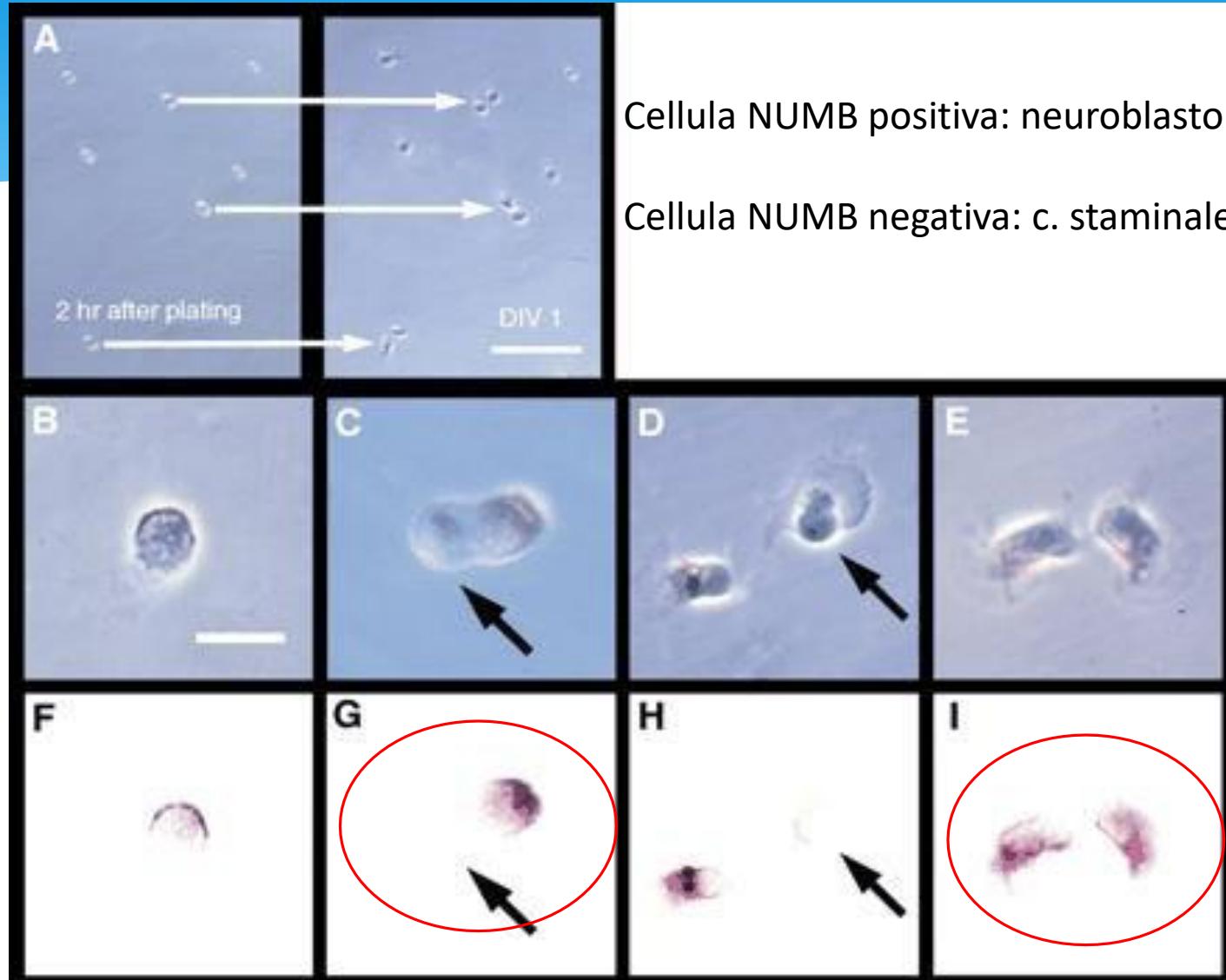
1. Orienta actina
2. Orienta distribuzione caderine
3. blocca Numb, un inibitore di Notch

# Ruolo di Numb nella divisione asimmetrica



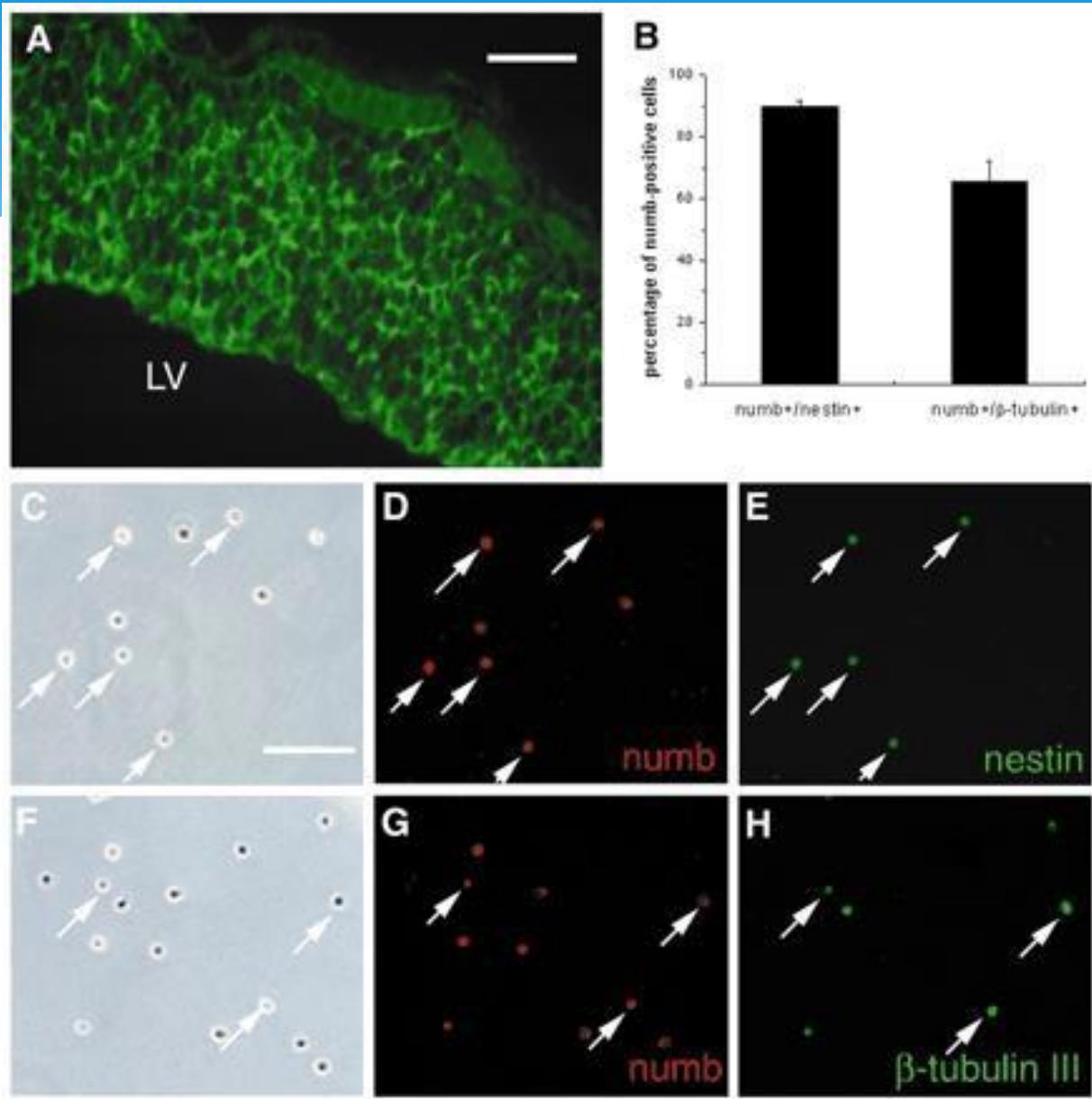
NUMB inibisce l'esportazione del recettore Notch in membrana nelle cellule che devono diventare neuroblasti, ma indirizza le vescicole contenenti Notch alla degradazione

## Distribuzione asimmetrica in neuroblasti in divisione

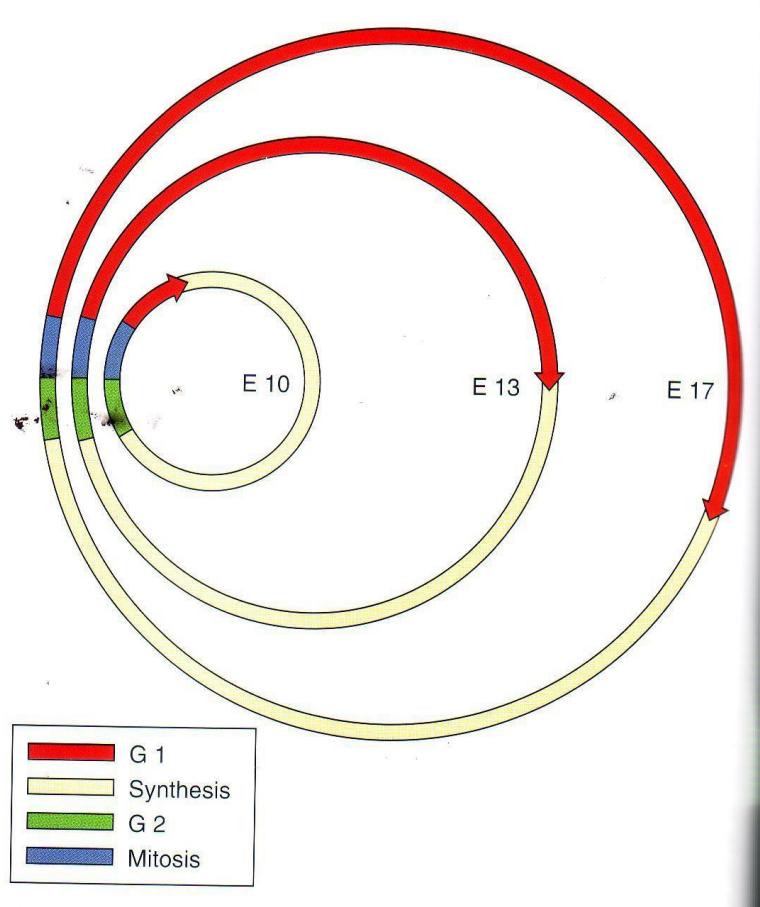


Divisione asimmetrica  
1 neuroblasto  
1 precursore

Divisione simmetrica  
2 neuroblasti

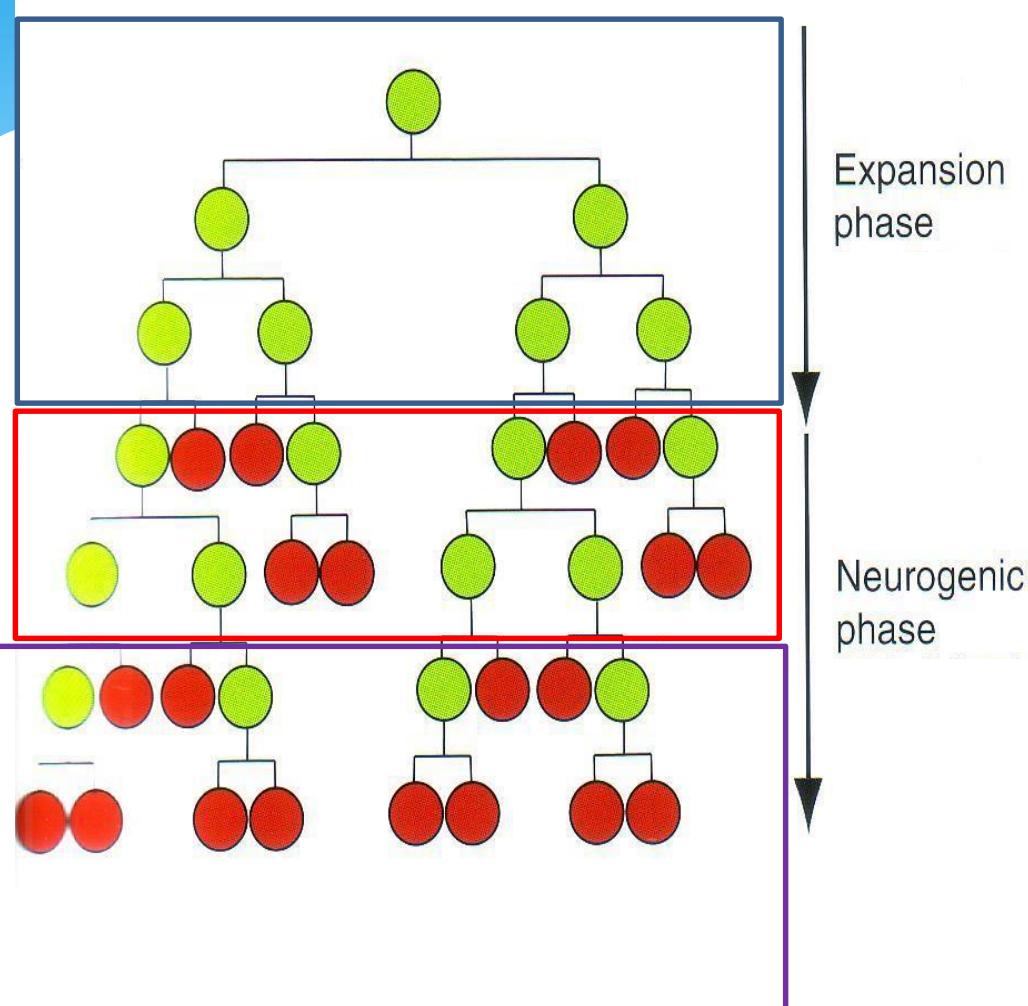


Studi con timidina triziata hanno consentito di stabilire la lunghezza di ogni ciclo di divisione dei progenitori neurali



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

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

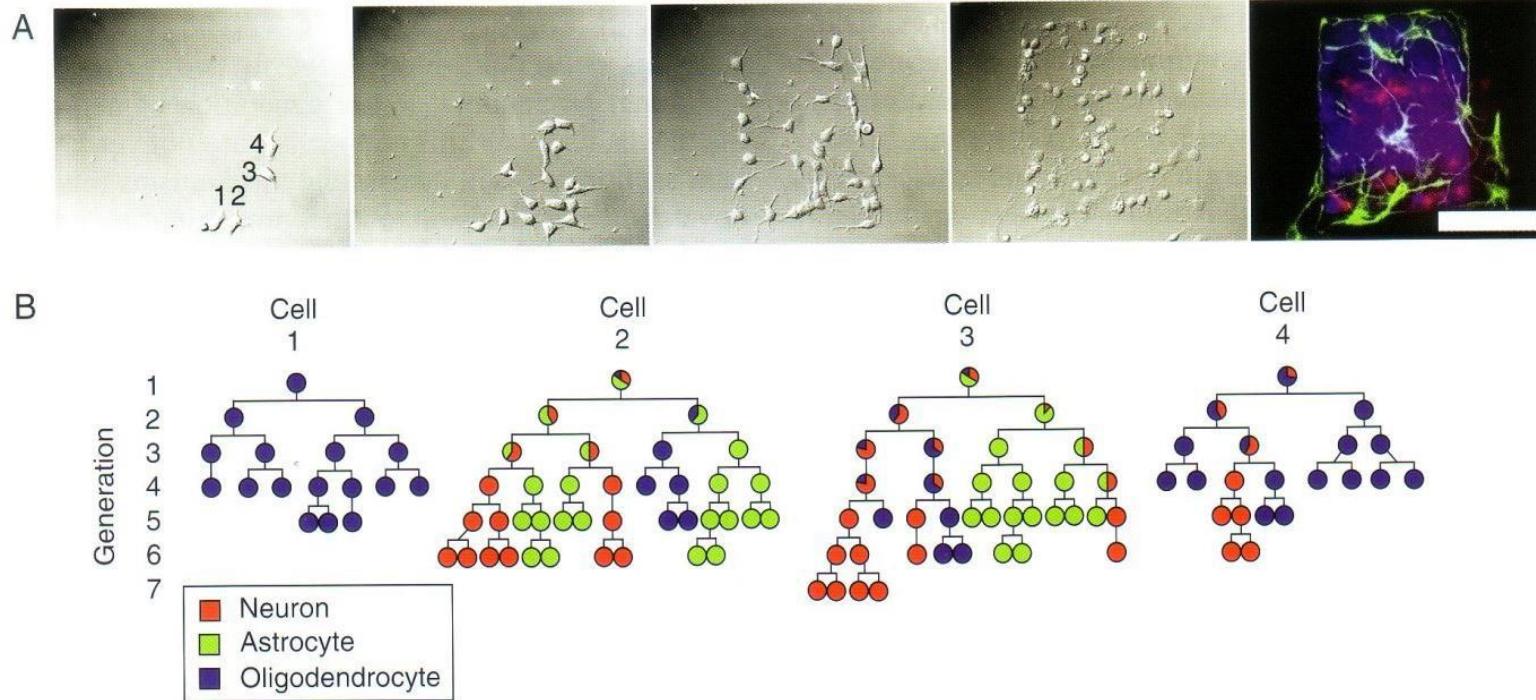


**Fase 1:**  
Espansione dei precursori  
Divisioni rapide e simmetriche

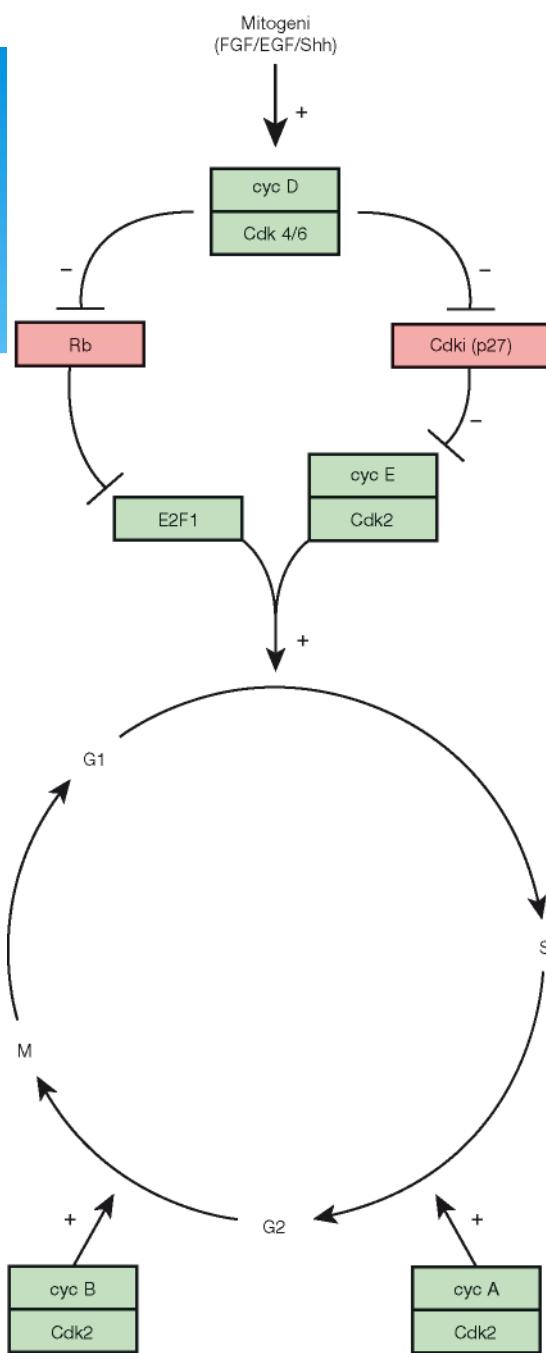
**Fase 2:**  
Divisioni asimmetriche  
Il numero dei precursori è  
invariato, aumenta il numero  
dei progenitori neuronali  
post mitotici (cellule  
committed)

**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

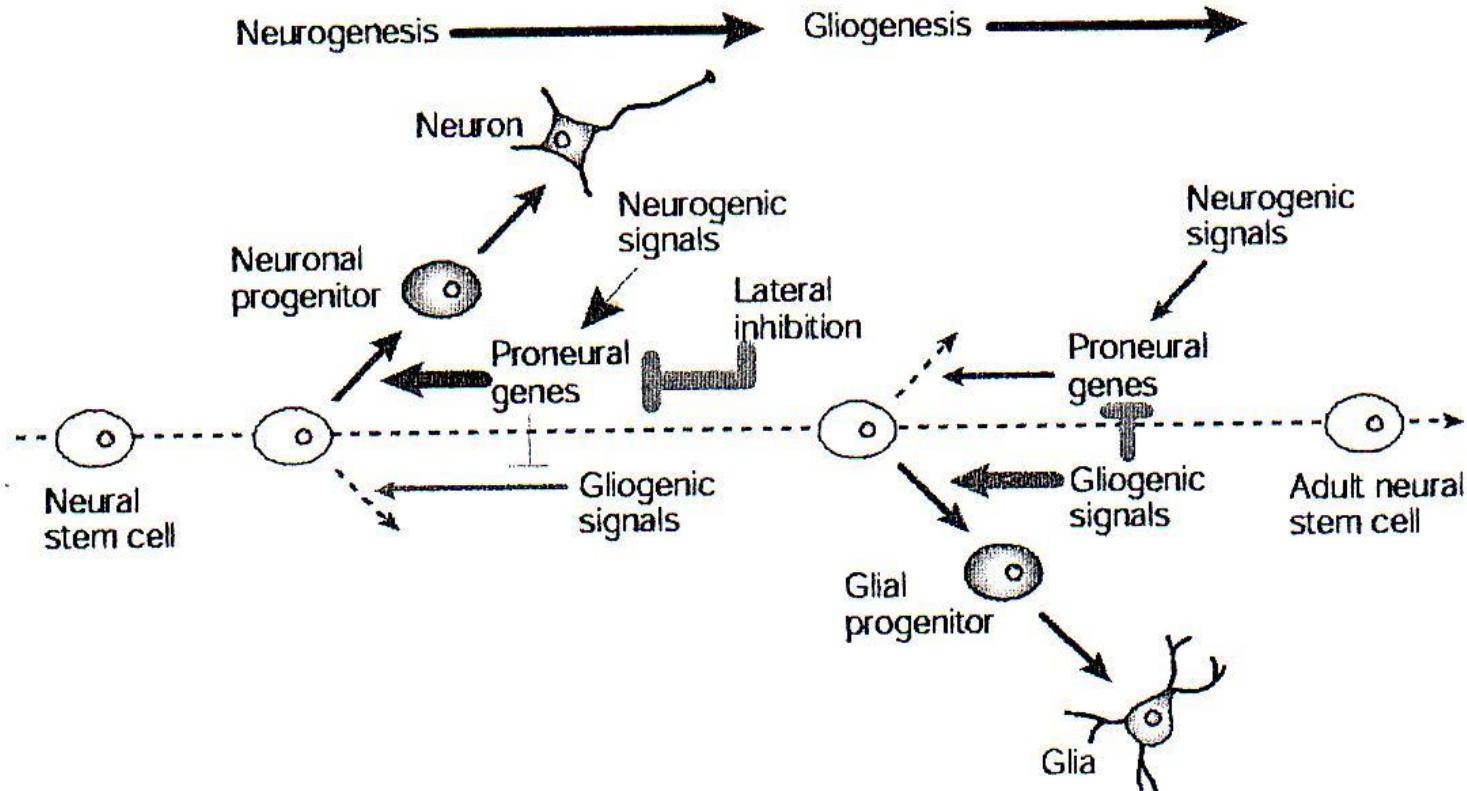


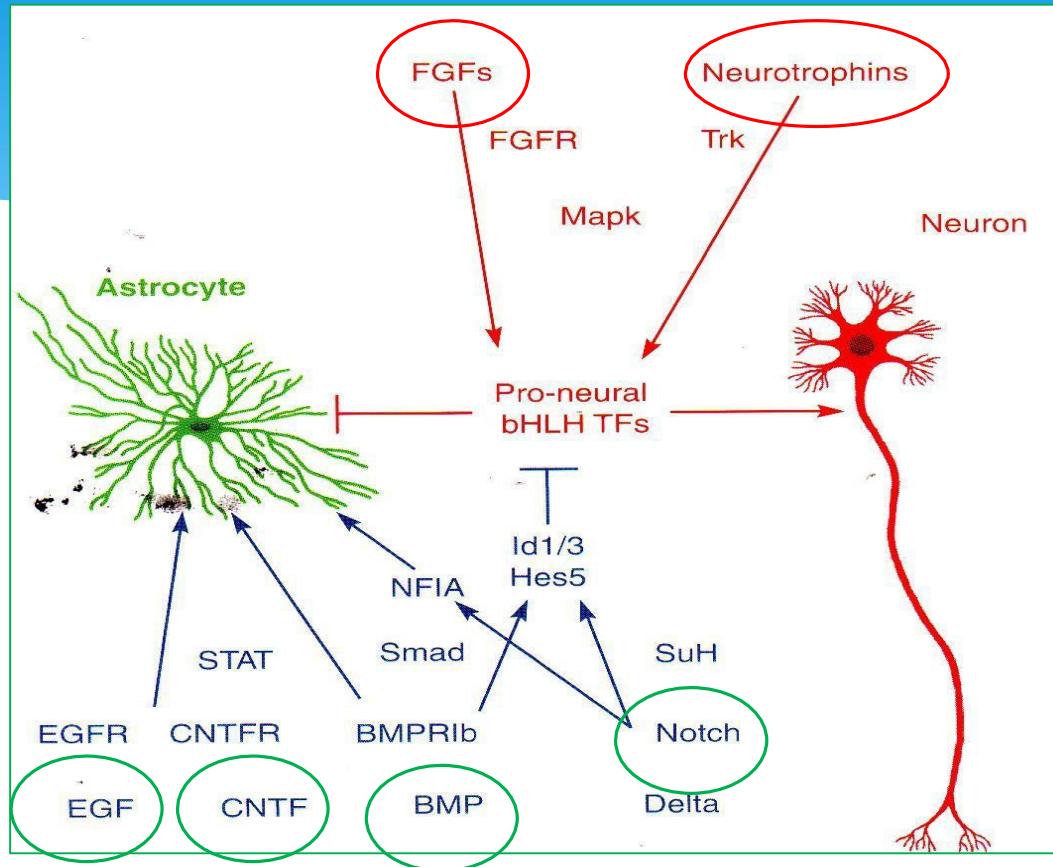
Disponibilità dei fattori di crescita  
**(EGF, FGF, TGF-alfa, Shh).**

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





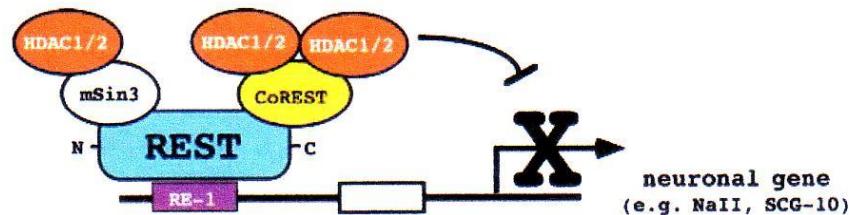
La differenziale presenza di fattori di crescita indirizza le cellule progenitrici verso specifici destini



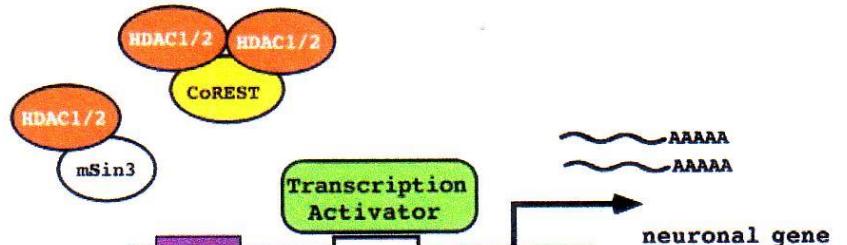
Passaggio dalla fase proliferativa del neuroblasto  
alla fase differenziativa verso neurone

# REST/NRSF

## RE-1 Silencer of transcription/Neural Restrictive Silencer Factor

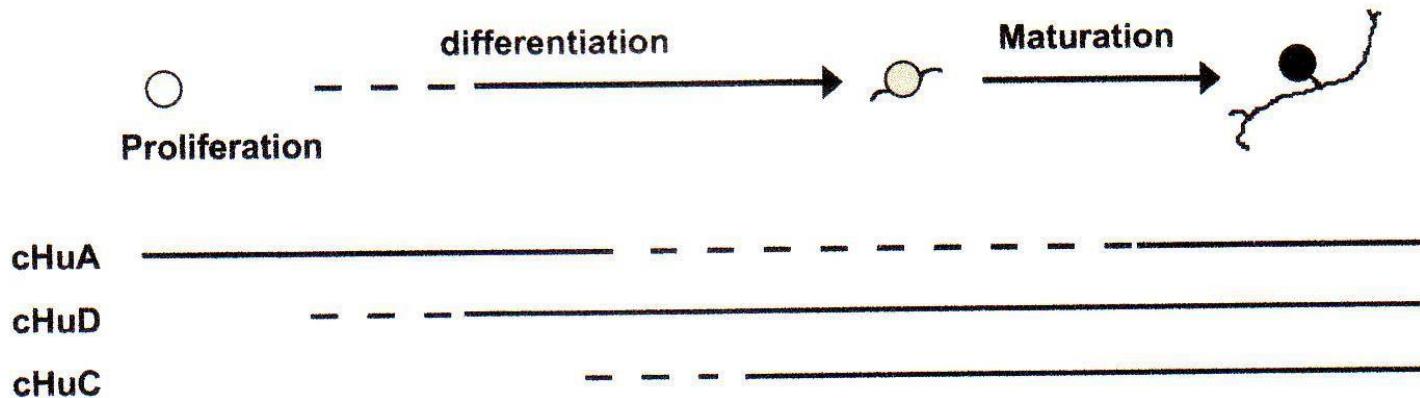


non-neuronal cells and  
neuronal precursors



differentiated  
neurons

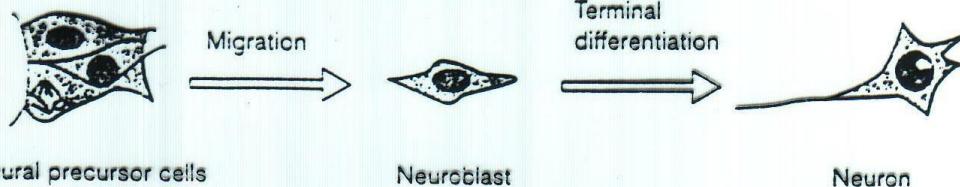
# Altri fattori determinanti nel passaggio da neuroblasto a neurone



## 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

Delta  
Numb  
Neurogenin  
Mash1  
Math 1  
Neuro M  
 $\beta$  III-Tubulina

Neuro D  
Math- 2  
Mash-2

Delta-1  
Hu D

Geni  
neurospecifici  
Neurofilamenti  
N-CAM  
HuC

Precursore  
neurale

Neuroblasto

Neurone