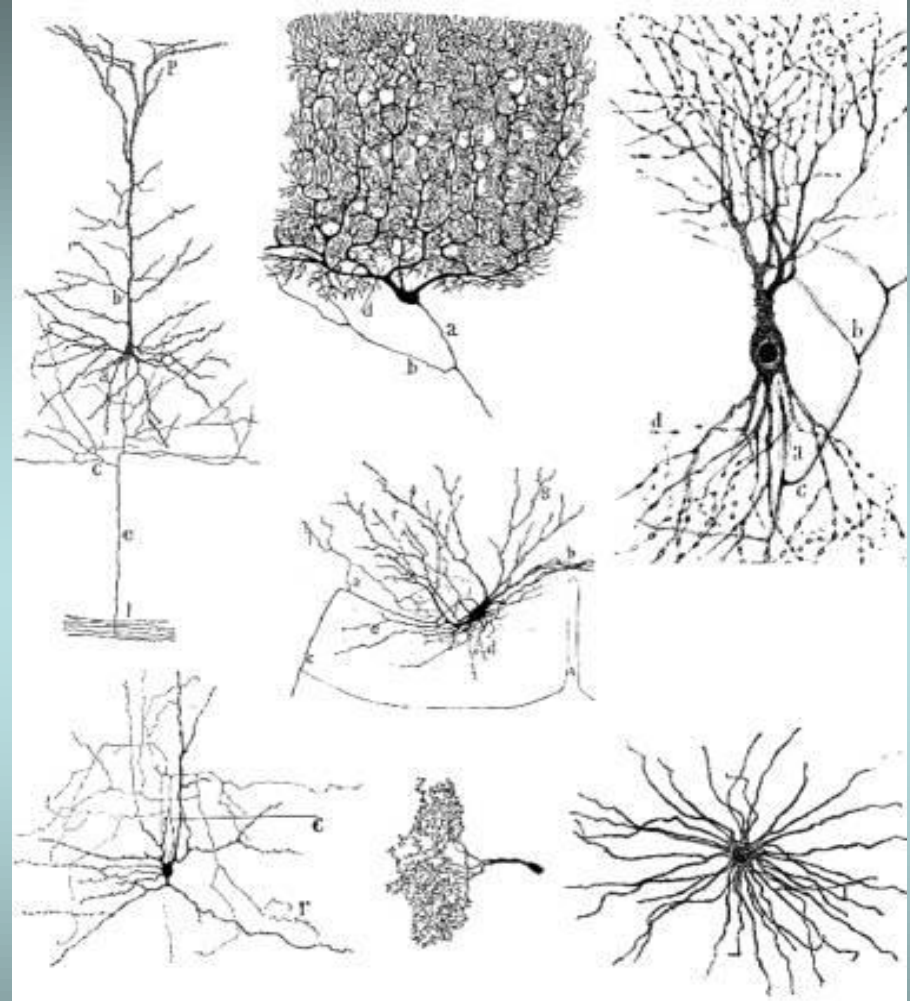
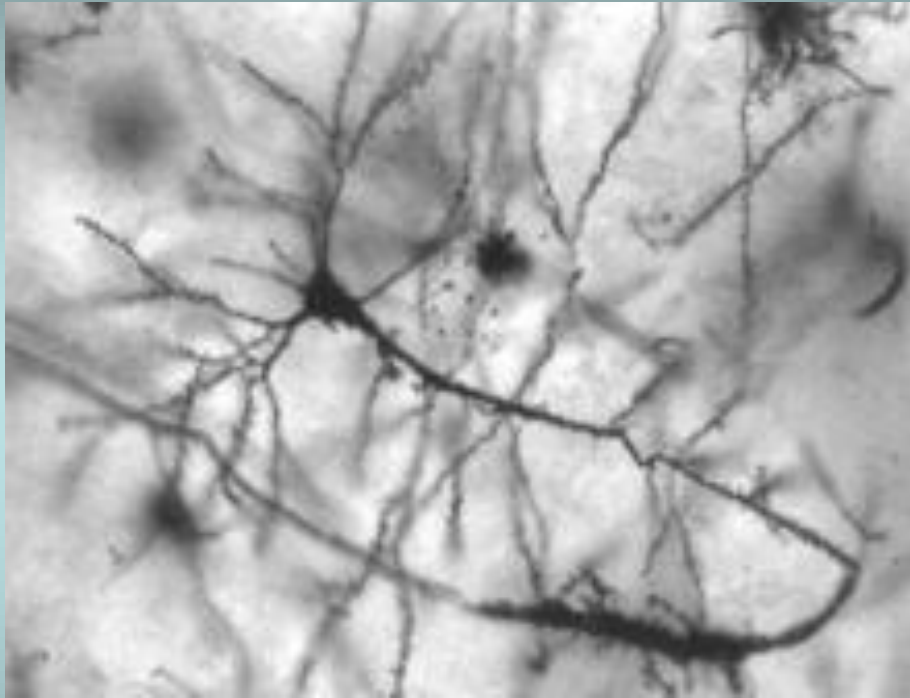


Specificazione dell'identità fenotipica neuronale



Fenotipo neuronale: cellula stellata, presenza di prolungamenti
zolle di Nissl
proteine neurospecifiche

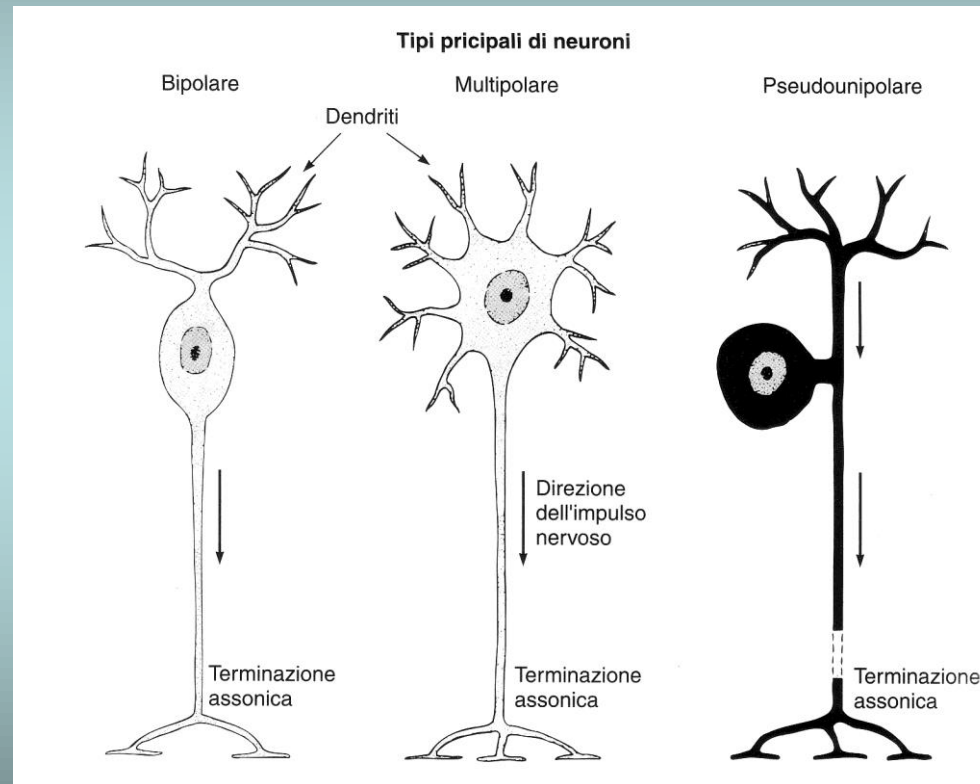
FENOTIPO

Insieme delle caratteristiche morfologiche e funzionali di una cellula



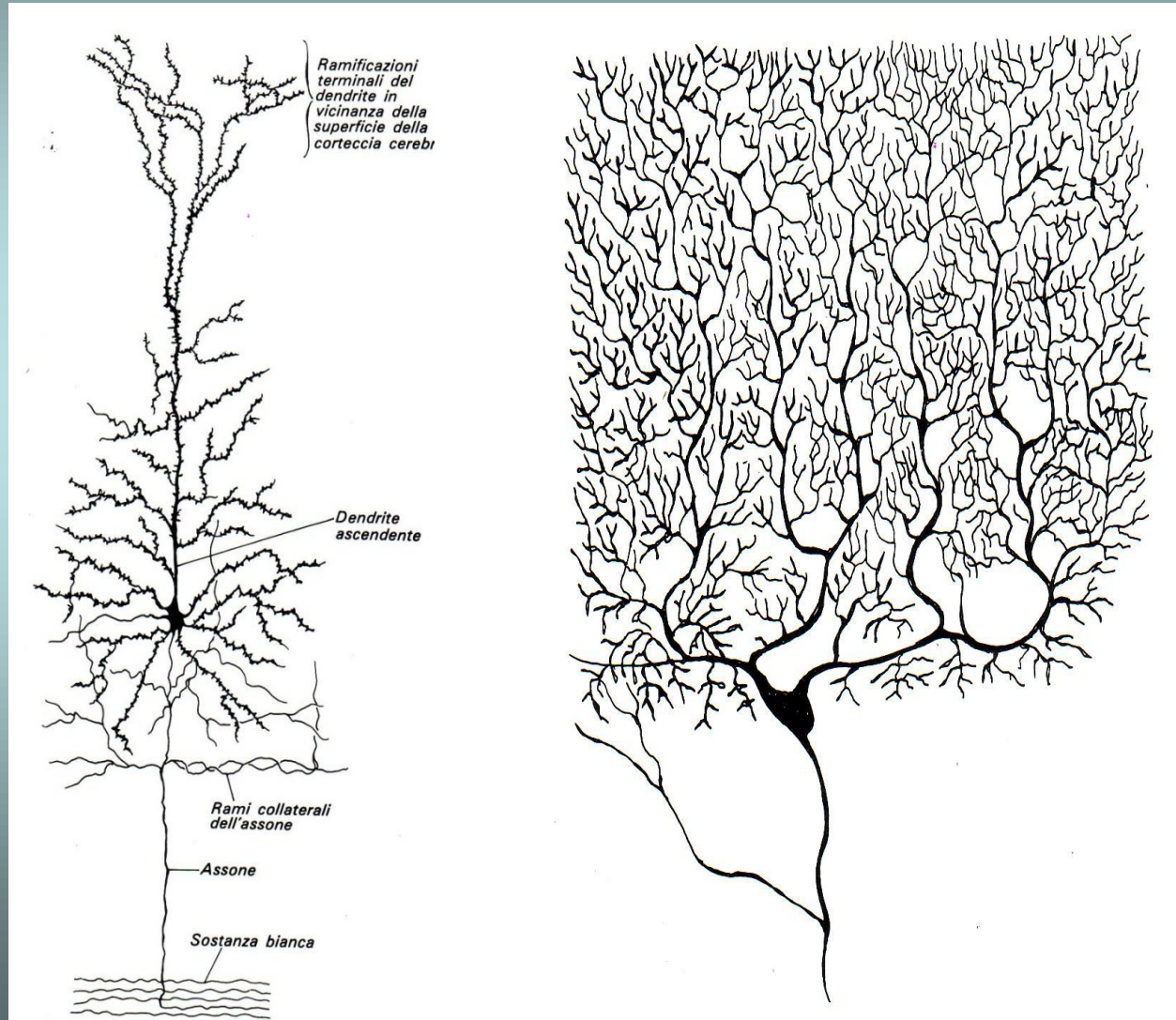
L'acquisizione del fenotipo è un evento che si realizza con gradualità in risposta a fattori intrinseci ed estrinseci

**Classificazione in base
al numero di prolungamenti:
Bipolare, pseudo-unipolare, multipolare**



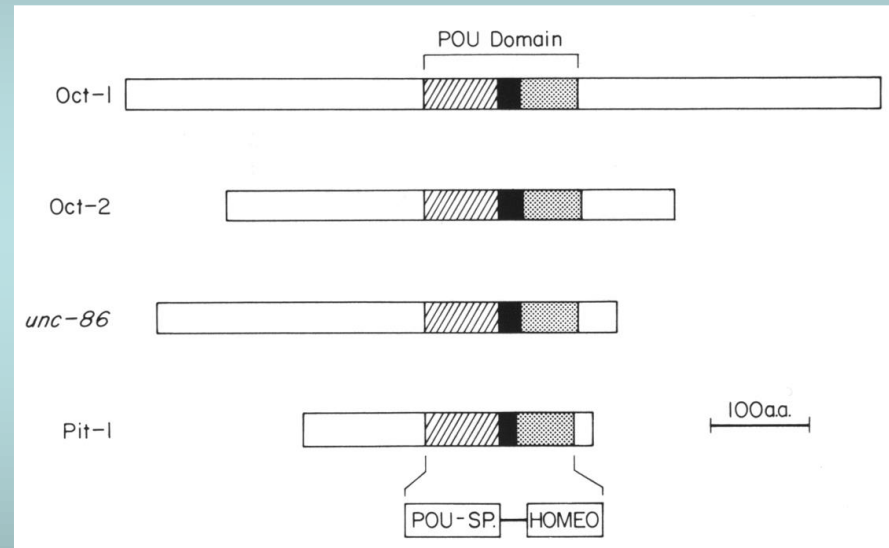
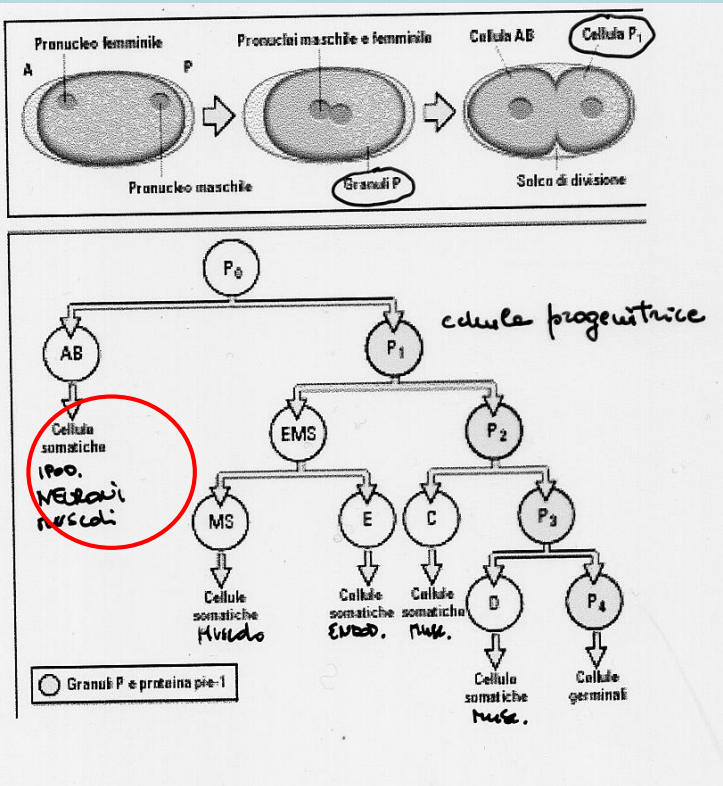
1. **Cellula del I tipo del Golgi:**
lungo assone e 1-2 grossi tronchi
dendritici

2. **Cellula del II tipo del Golgi:**
breve assone e pochi dendriti



FATTORI INTRINSECI

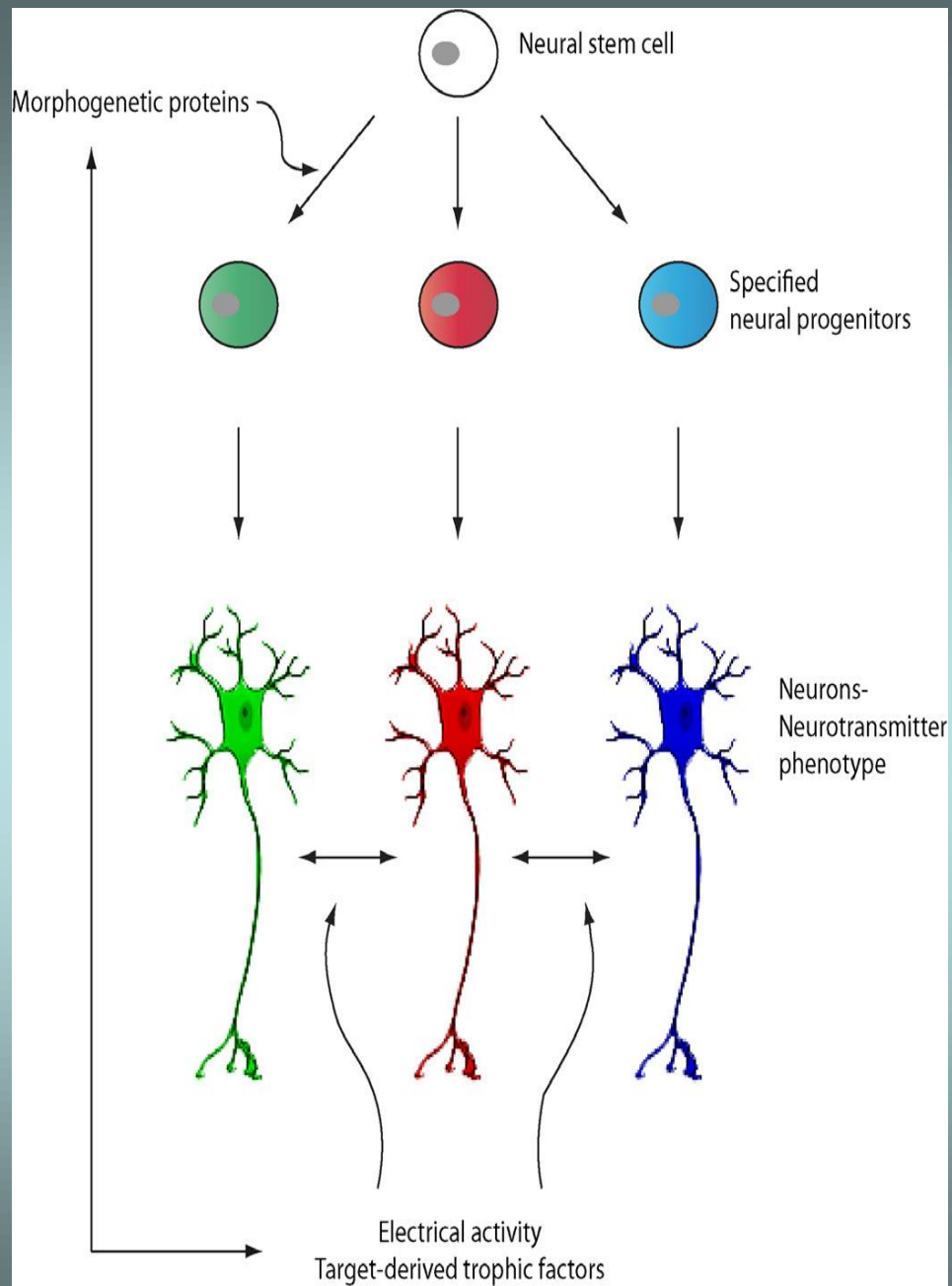
- E' tipica negli Invertebrati (C.elegans; Drosophila)
- I vari fenotipi neuronali possono originare da progenitori che formano lineage cellulari (grazie a diversi fattori di trascrizione presenti nel citoplasma delle cellule) (determinanti citoplasmatici)



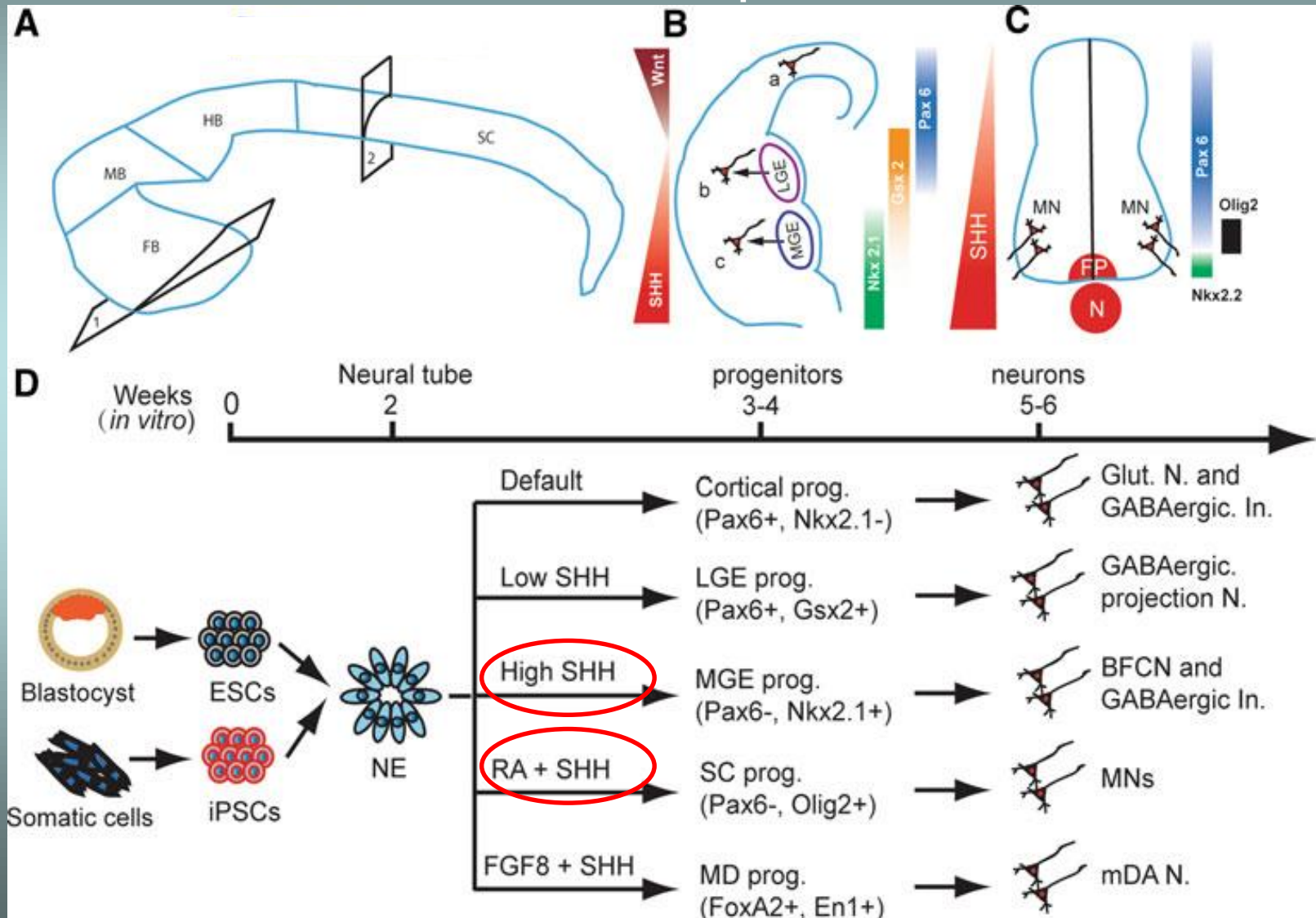
Geni POU (Pit, oct, unc): fattori di trascrizione espressi in precursori neuronali e in neuroni immaturi (es. *unc 86* è espresso in progenitori neuronali che costituiranno i neuroni sensoriali).

FATTORI ESTRINSECI

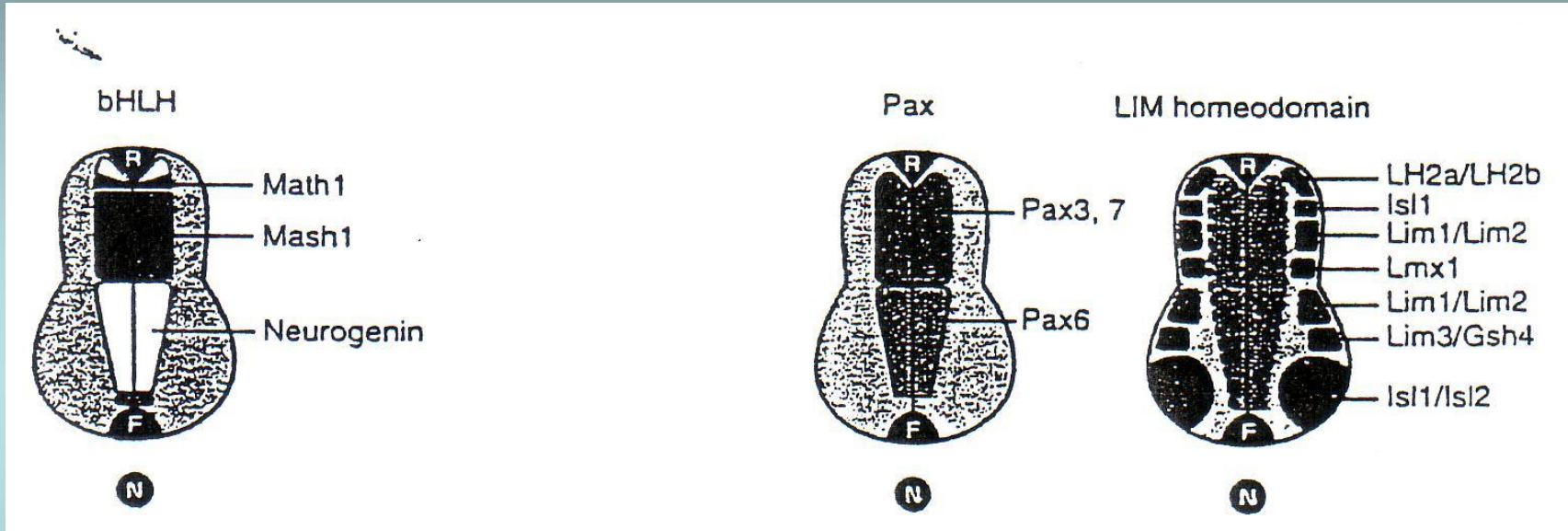
- L'identità di un neurone è fortemente dipendente dai segnali ambientali
- I fattori di crescita e i segnali paracrini (morfogeni) giocano un ruolo importante in questa fase
- La risposta a tale segnalazione determina l'accensione di specifici fattori di trascrizione importanti nel definire il destino fenotipico neuronale



La posizione dei PN relativamente all'asse A/P e D/V condiziona il destino dei progenitori neuronali e incide sulla loro specificazione



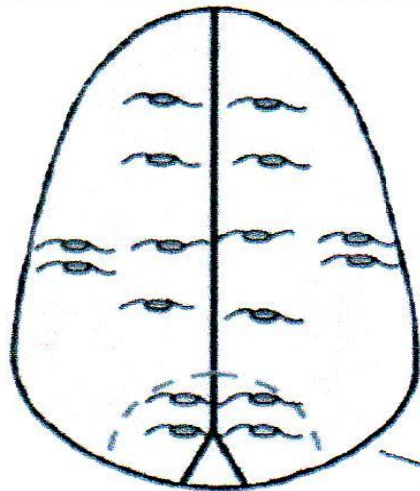
I Geni della Famiglia LIM e la specificazione colinergica



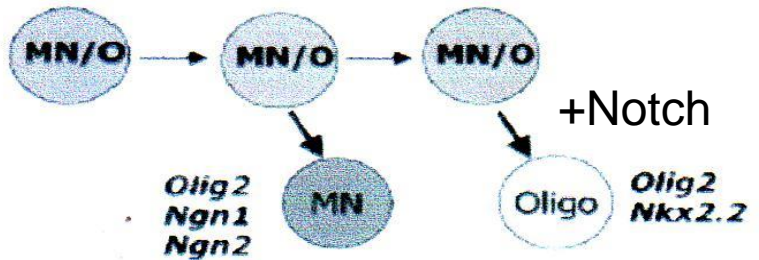
I geni della famiglia LIM codificano per fattori di trascrizione omeodominio

I primi membri identificati di geni LIM: Lin11 in *C. elegans*; Isl1 nel ratto e Mec 3 in *C. elegans*

L'espressione dei geni LIM è sotto controllo di Shh

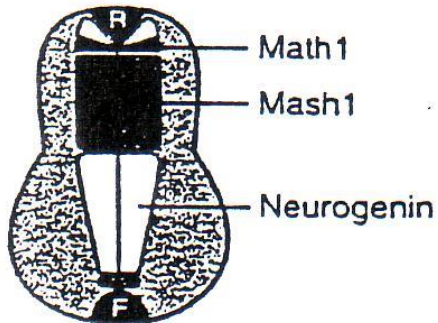


Il segnale Shh + RA fa accendere Olig2
 Cellule Olig2 + sono progenitori bipotenti
 ↓ -Notch
 Neurogenin e PAX6 regolano geni LIM



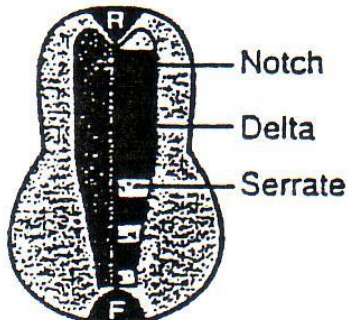
(A)

bHLH



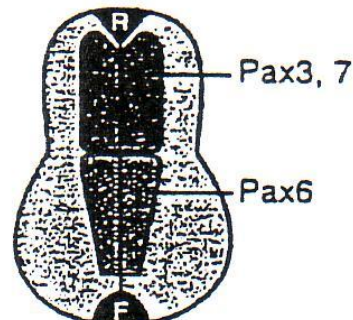
N

Notch



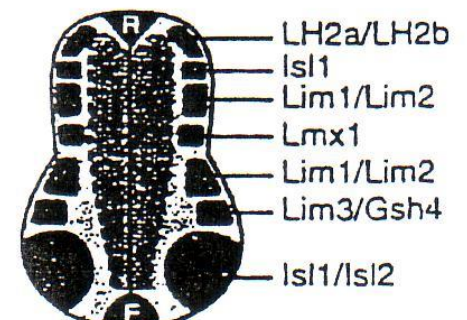
N

Pax

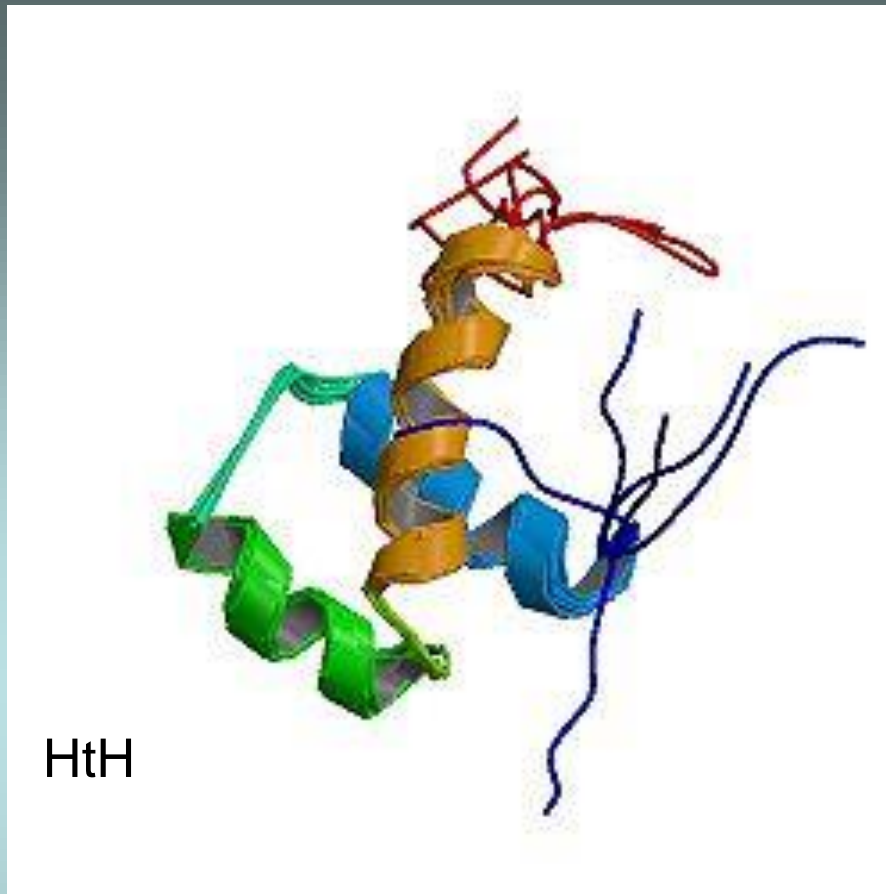


N

LIM homeodomain



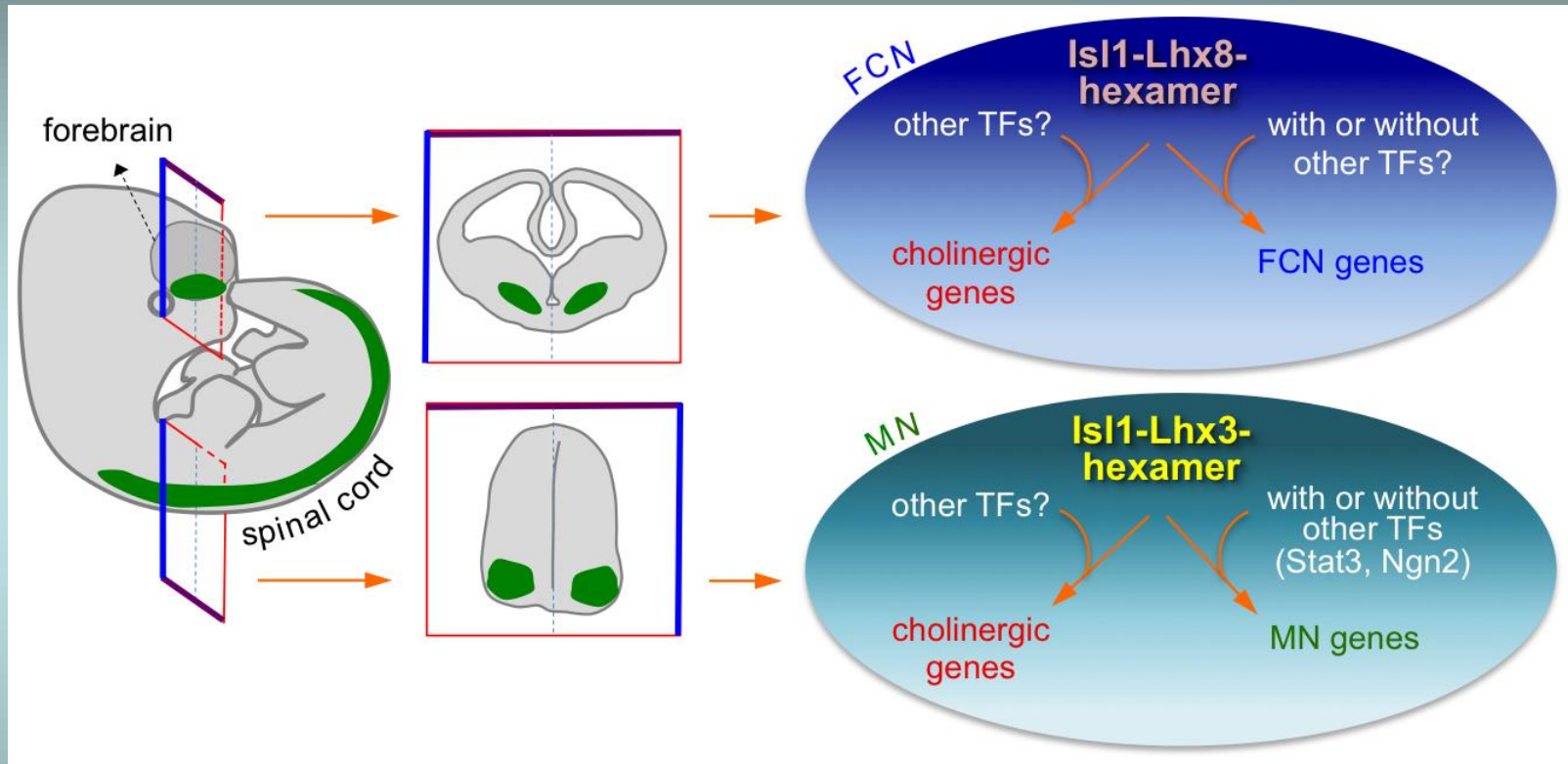
N



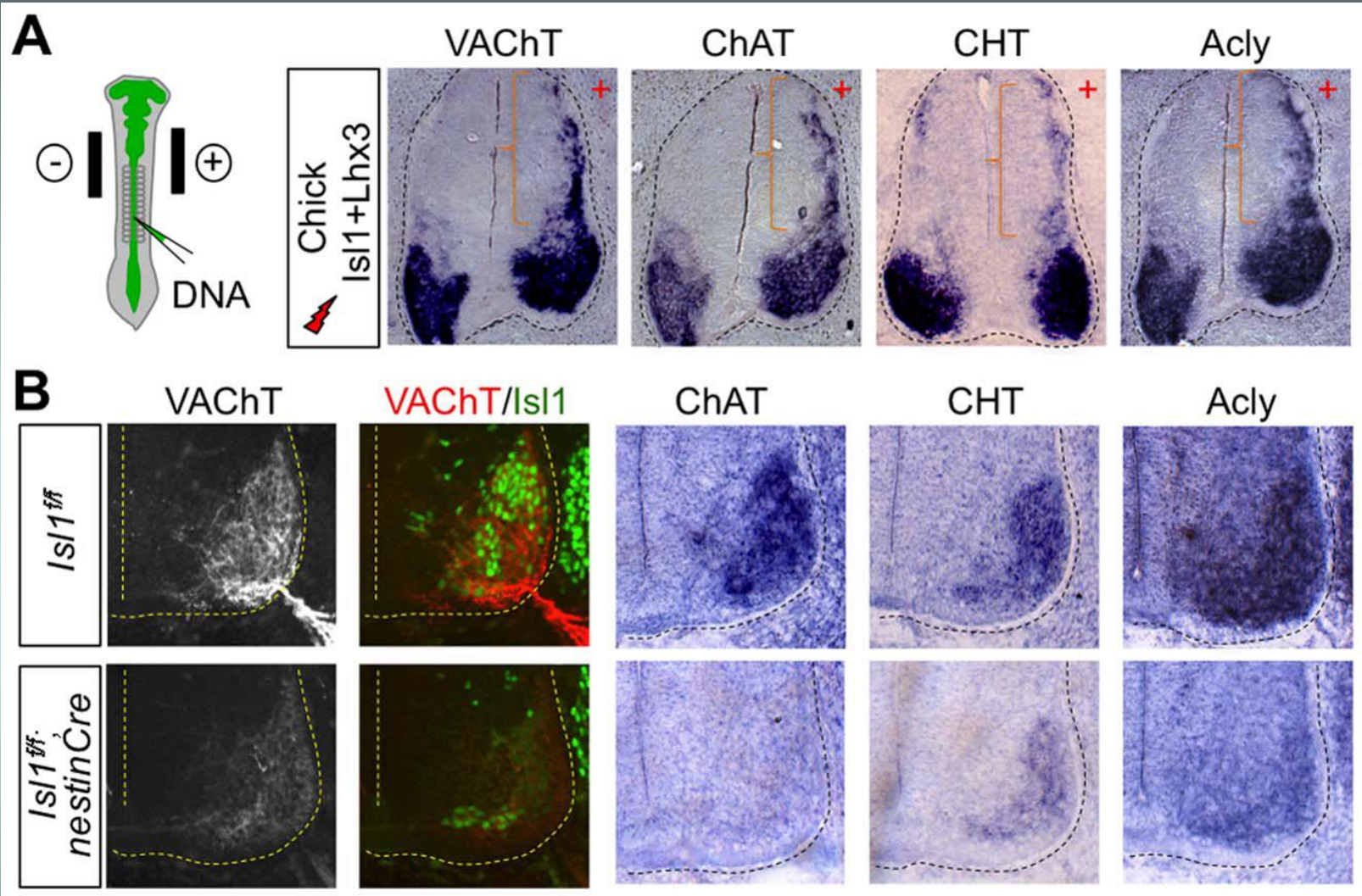
Islet 1 è un gene omeotico, membro rappresentativo della famiglia LIM nel SNC

La sua espressione è precocemente accesa nei motoneuroni (in Drosophila, Zebrafish e Topo)

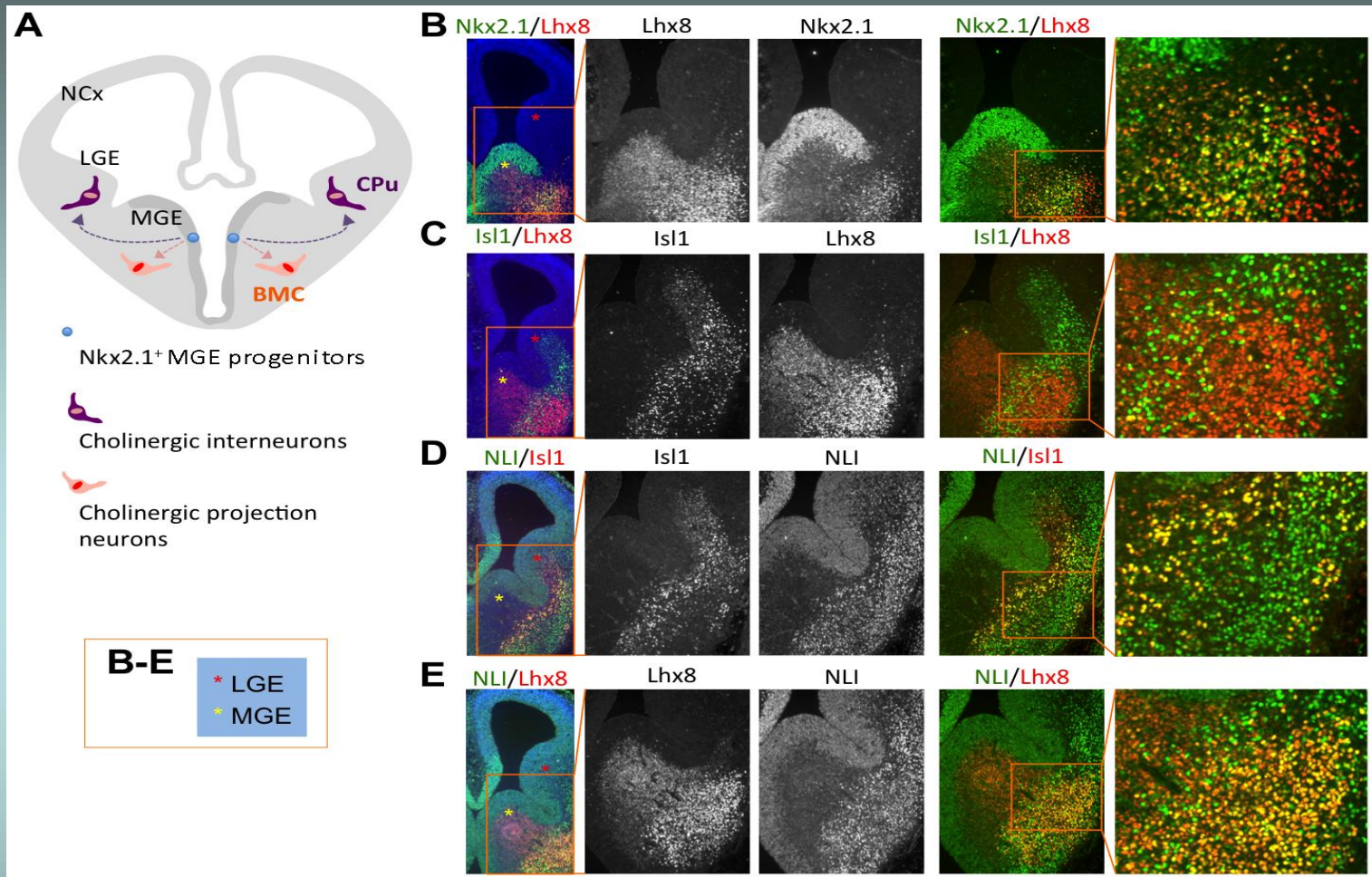
Islet-1 regola direttamente l'espressione di geni colinergici



I geni per ChAT, VACHT, ChT sono attivati da Islet1 e LhX3/8



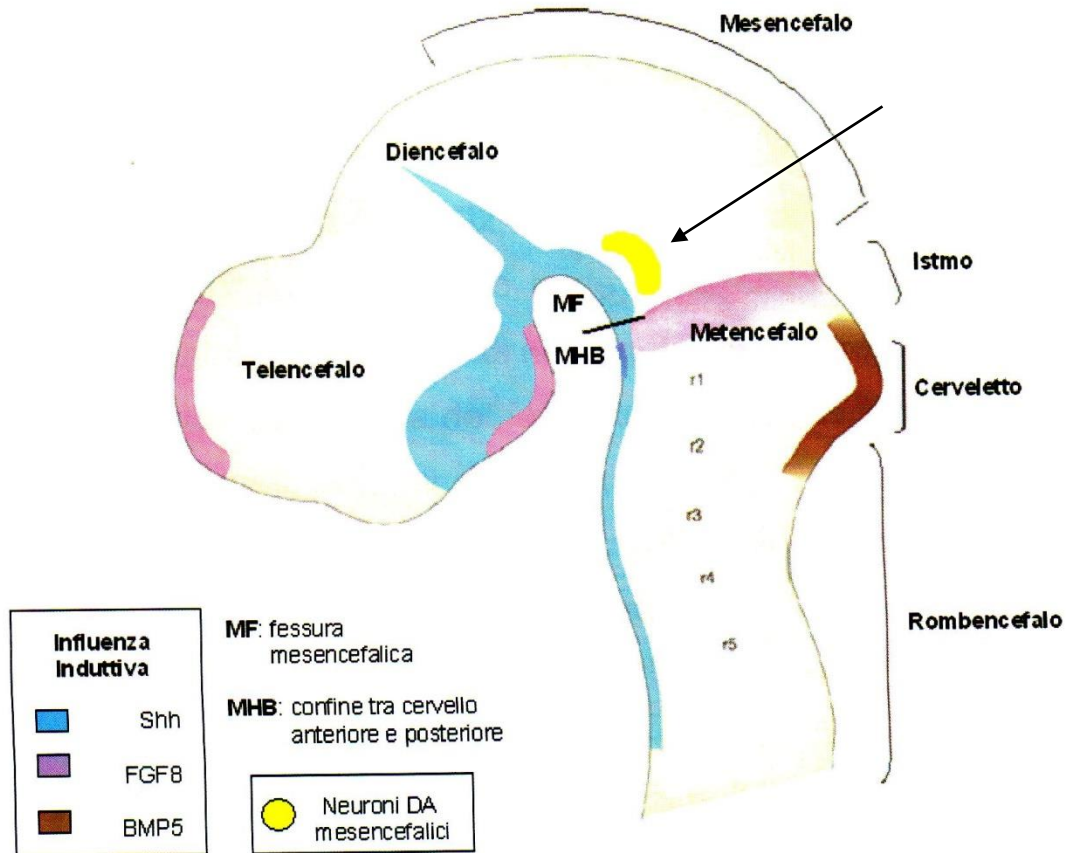
Islet 1^{-/-} comporta la mancata espressione di marcatori colinergici nella parte ventrale del midollo spinale



L'espressione di Islet-1 si trova anche in altre aree colinergiche (forebrain)

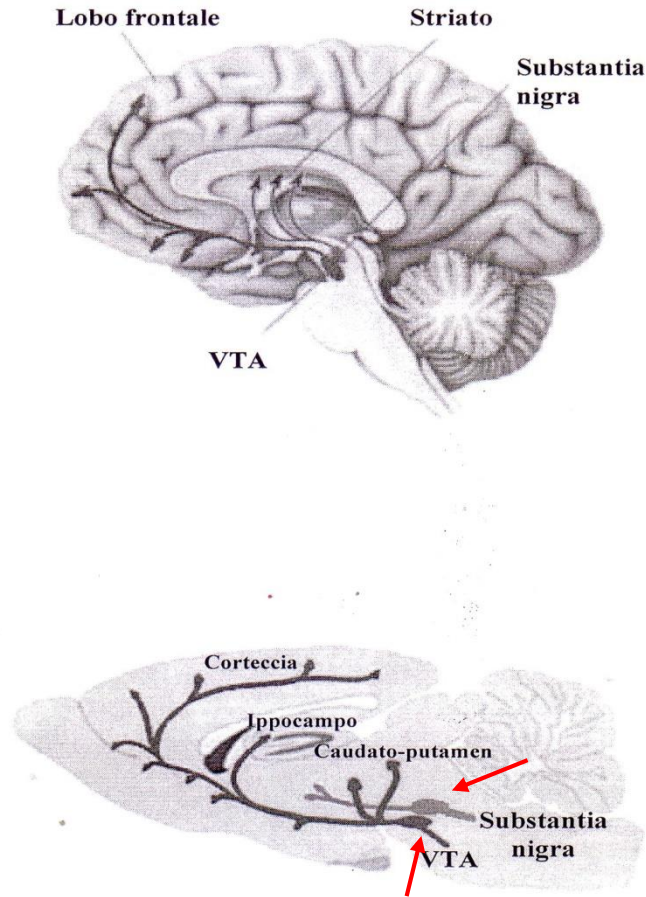
1. interneuroni colinergici striatali
2. neuroni colinergici di proiezione
3. Gradiente di Shh dalla lamina del pavimento incide sulla regione VL della VZ

La via dopaminergica

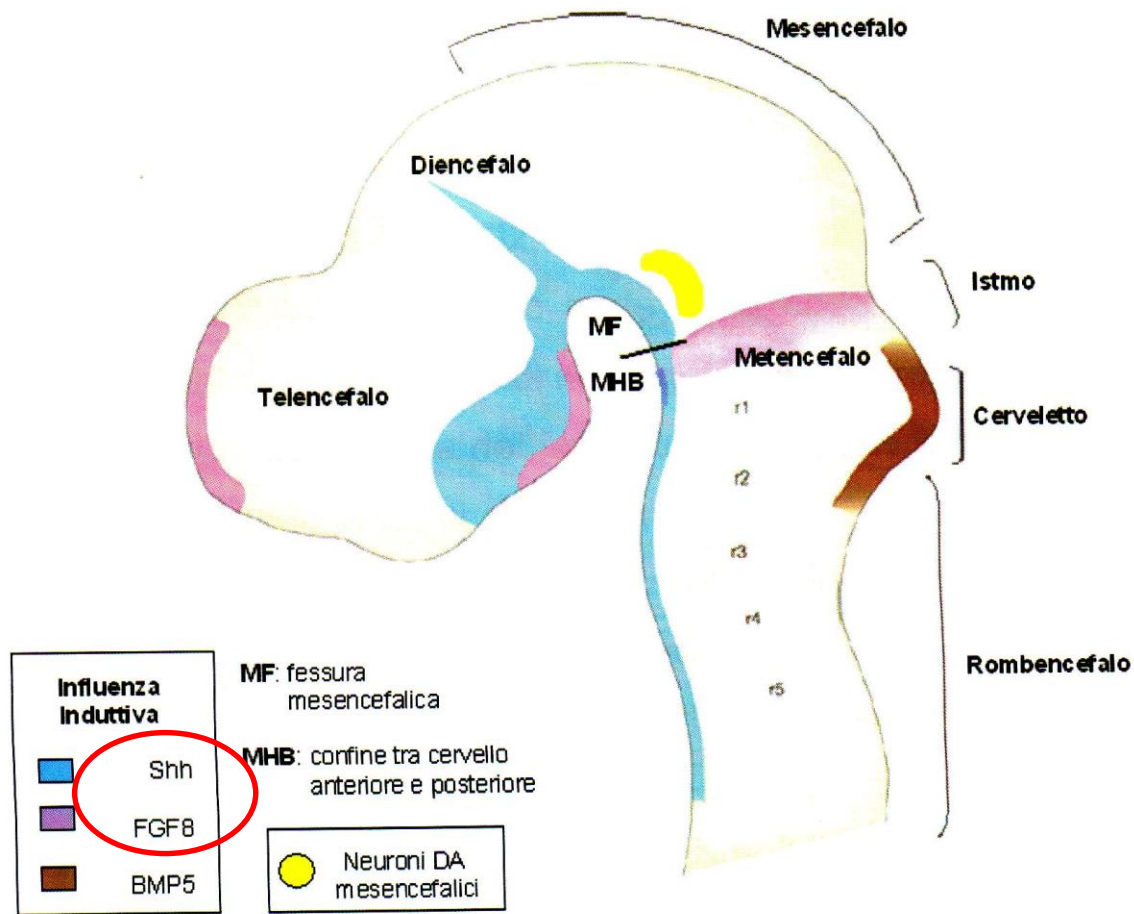


- I neuroni DA sono presenti:
1. Bulbo olfattorio
 2. Ipotalamo
 3. 75% in regione ventrale del mesencefalo

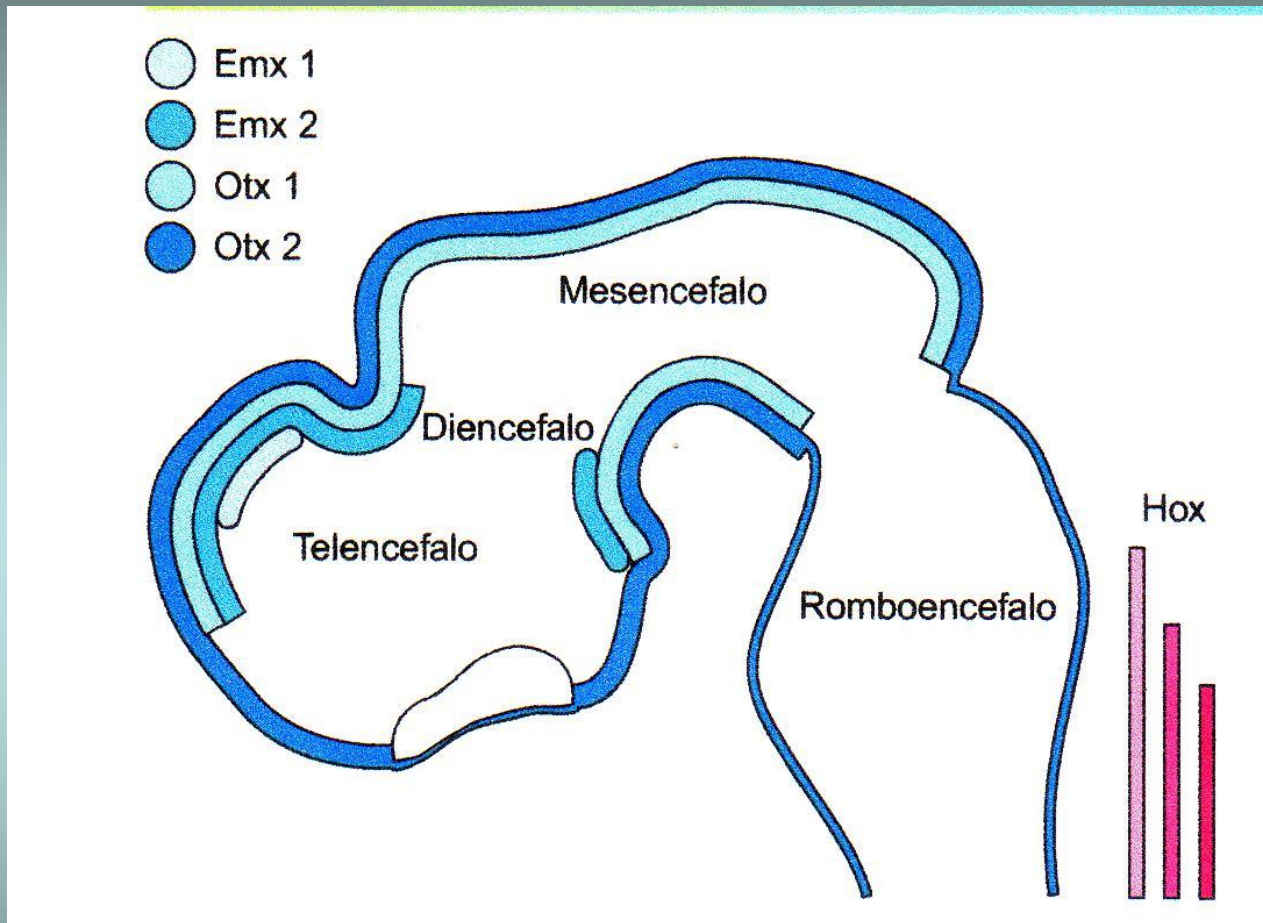
Circuiti DA



1. La substantia nigra proietta verso la regione laterale dello striato (controllo movimenti volontari)
2. Dall'area ventrale tegmentale i neuroni proiettano verso la regione ventro mediale dello striato e nelle regioni corticali e subcorticali (comportamento emozionale)

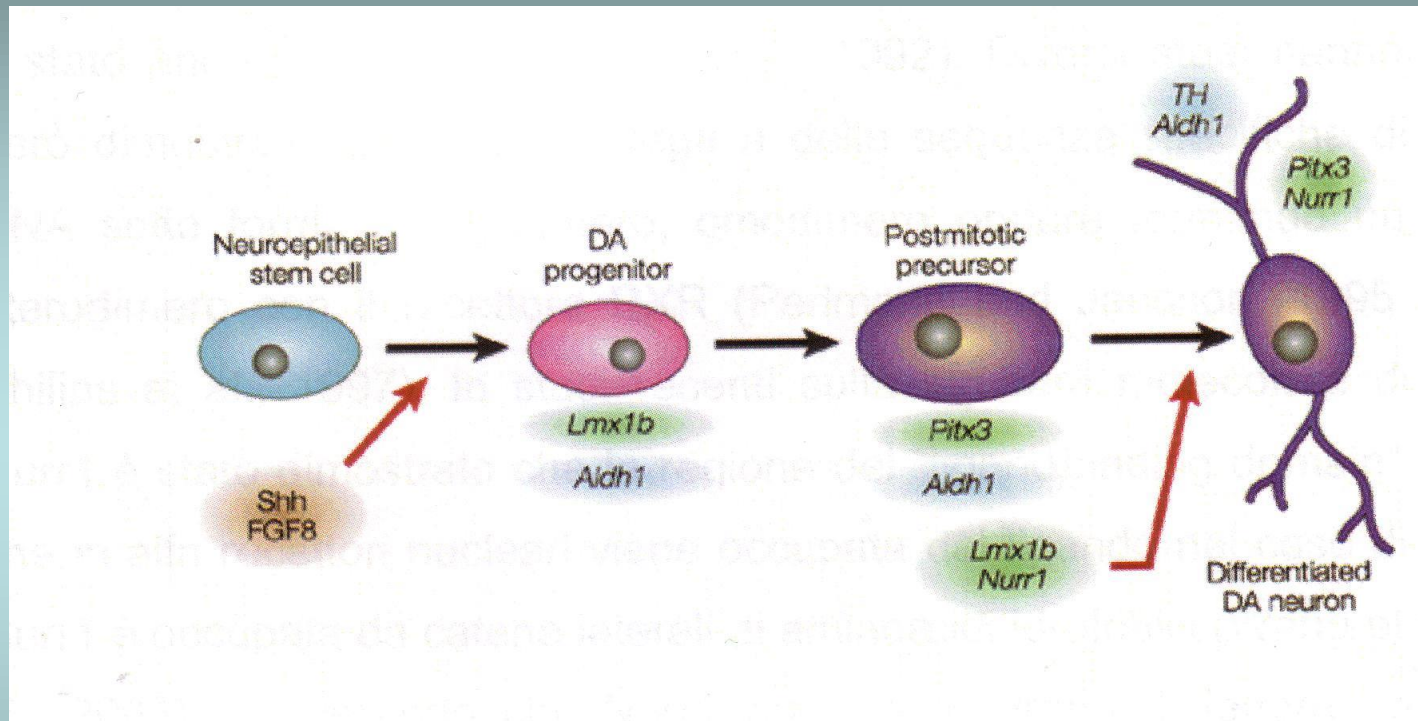


Segnali richiesti per specificare le aree mesencefaliche:
Shh, FGF8, engrailed

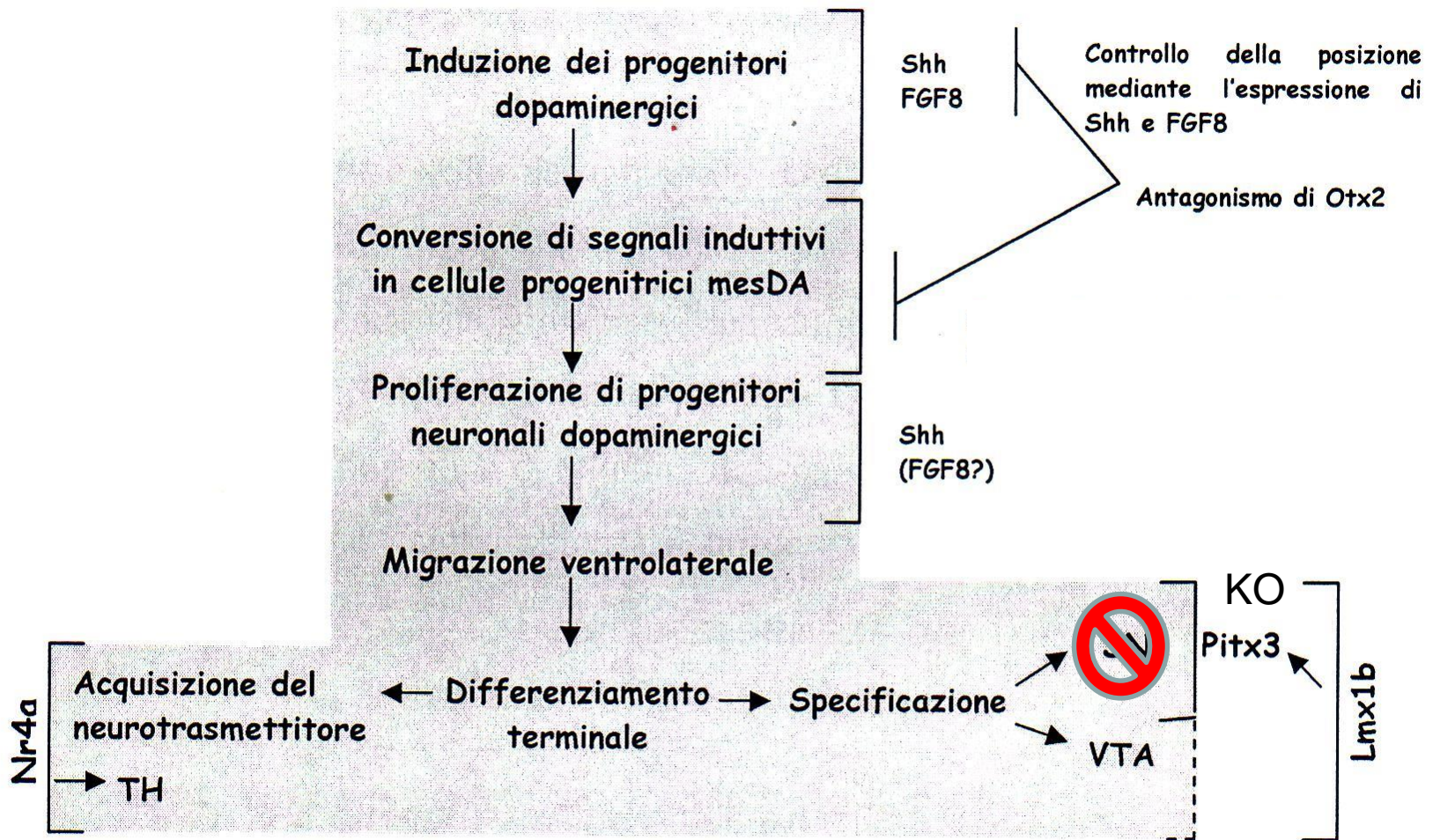


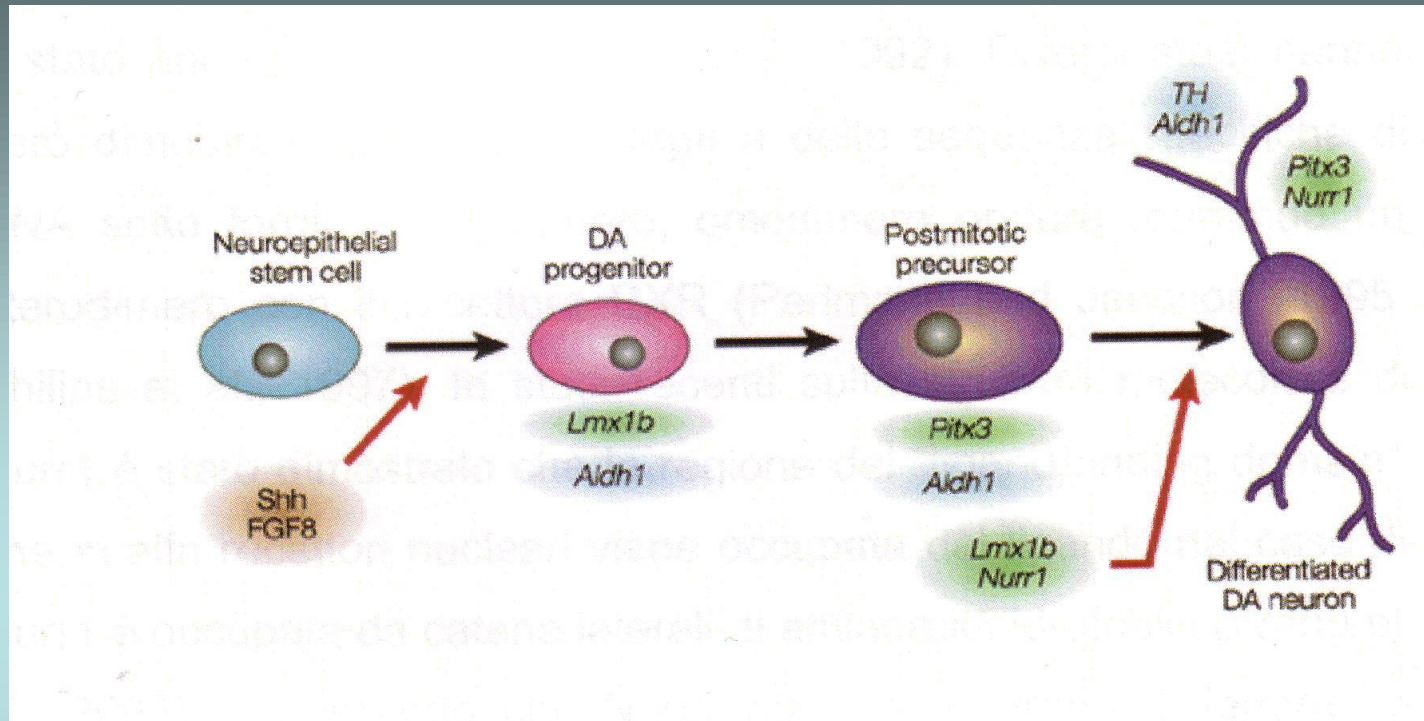
Geni otx 1 e 2 sono determinanti per la regione ventrale del mesencefalo

Otx2 regola la capacità di risposta agli stimoli di SHH e FGF8



**Marcatori precoci dei neuroni DA (E9.5) sono: ALDH1 (aldeide deidrogenasi 1)
Lmx1**

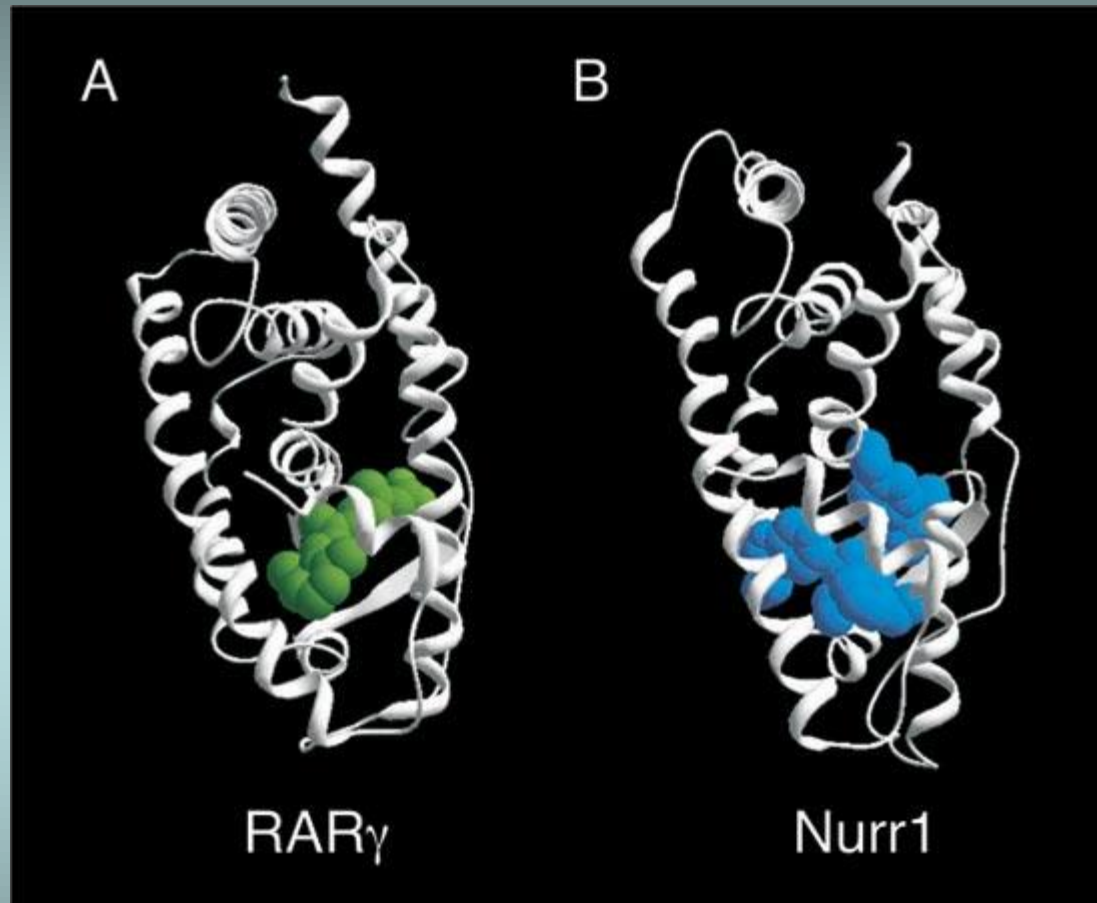




KO per Nurr non formano neuroni DA in tutto il midbrain



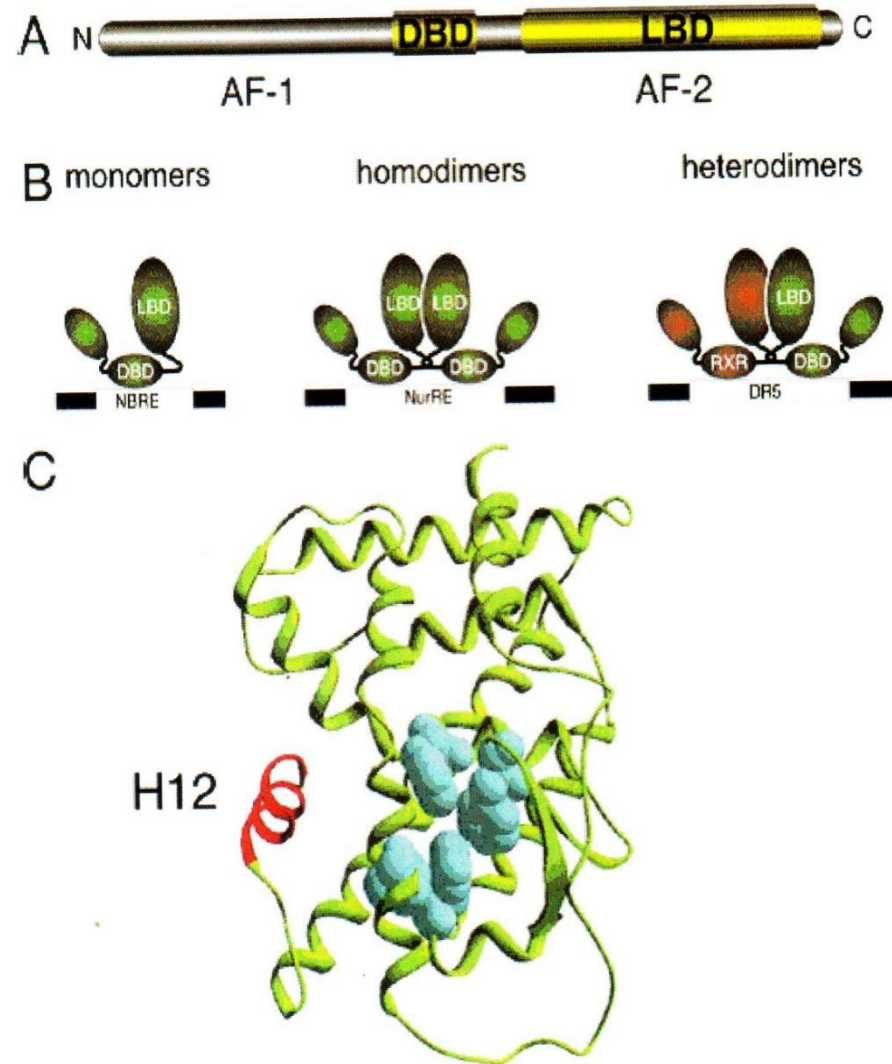
Nurr1

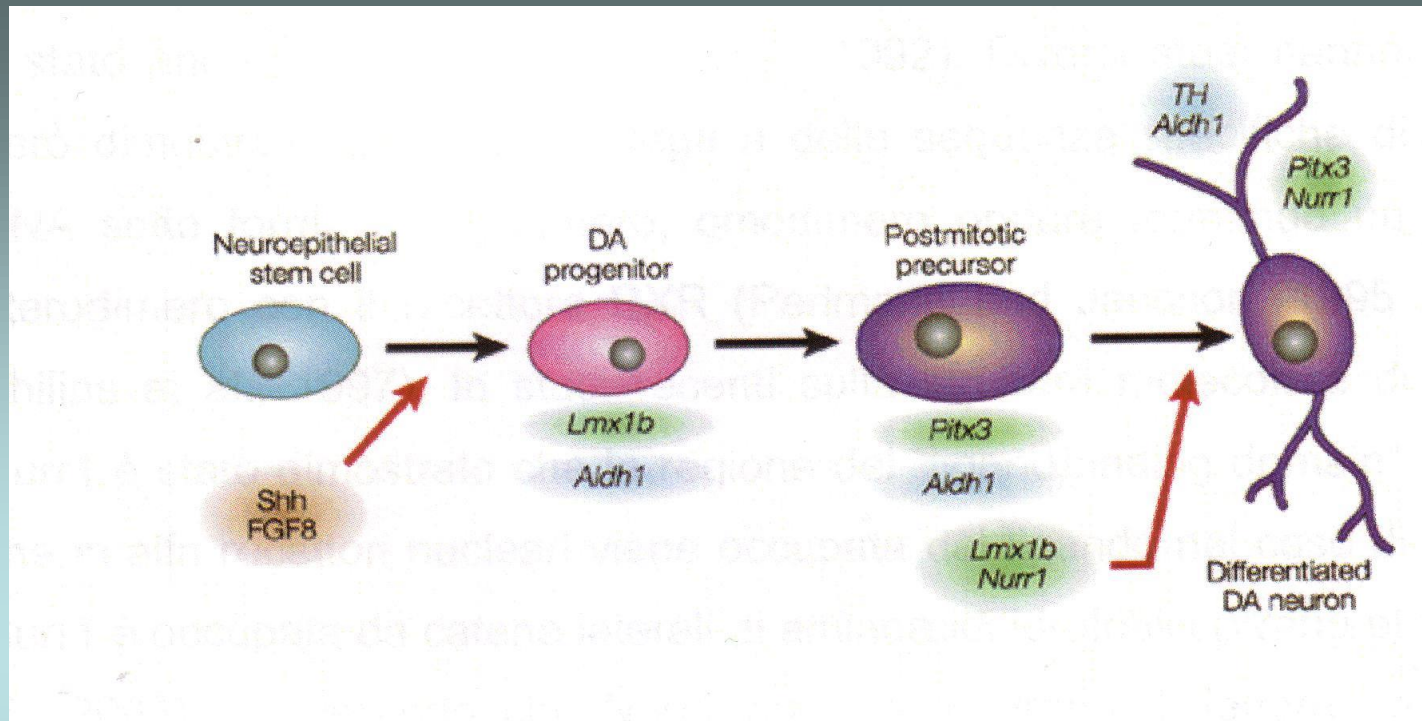


Nurr1: famiglia di recettori nucleari che agiscono come fattori di trascrizione

E' un recettore orfano- Il ligando naturale non è noto

NURR 1- recettore orfano



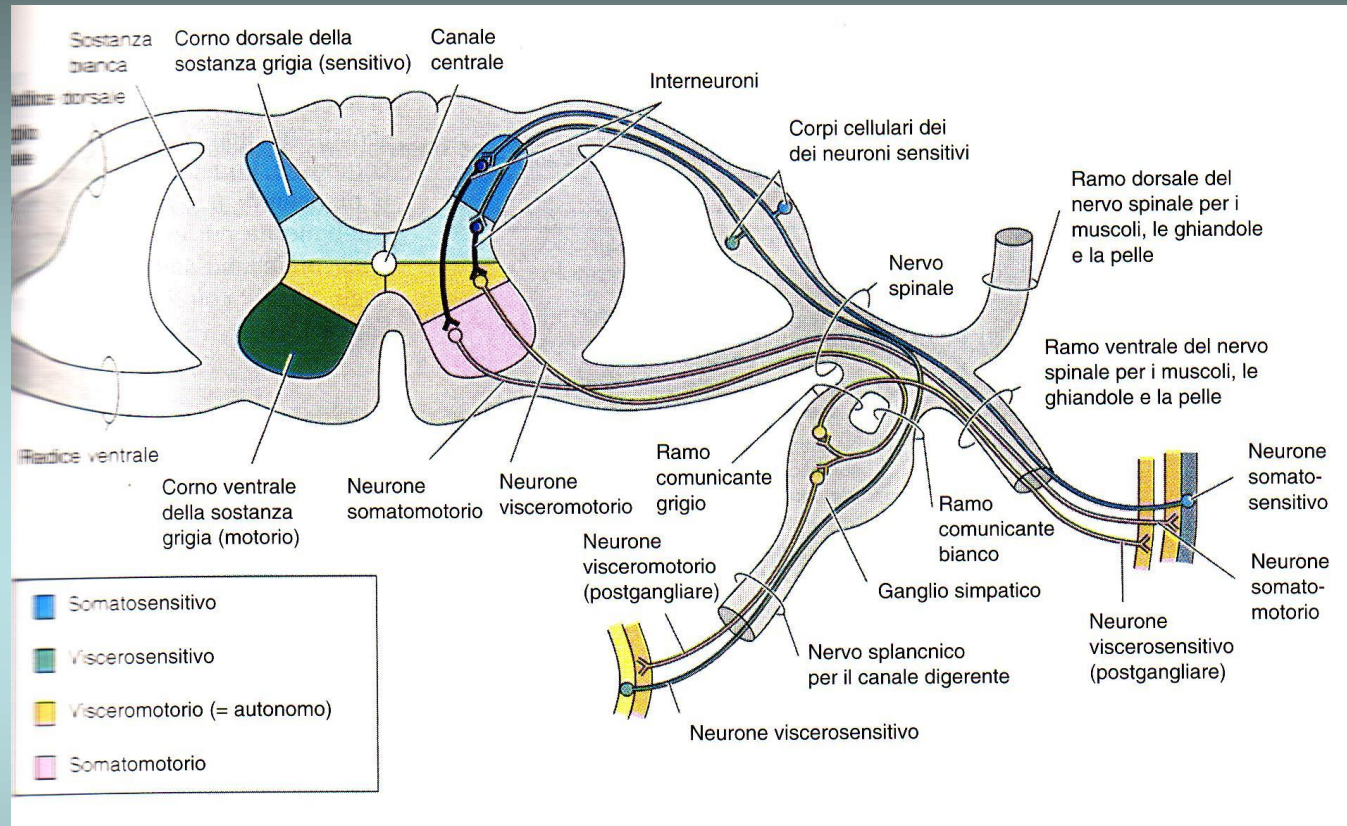


Benchè Nurr 1 sia espresso anche in altre aree del SN i KO per questo gene indicano un suo chiaro coinvolgimento con il differenziamento terminale dei neuroni DA del mesencefalo

L'espressione di Nurr 1 continua anche nell'adulto

Rilevanza in patologie come il Parkinson e la schizofrenia

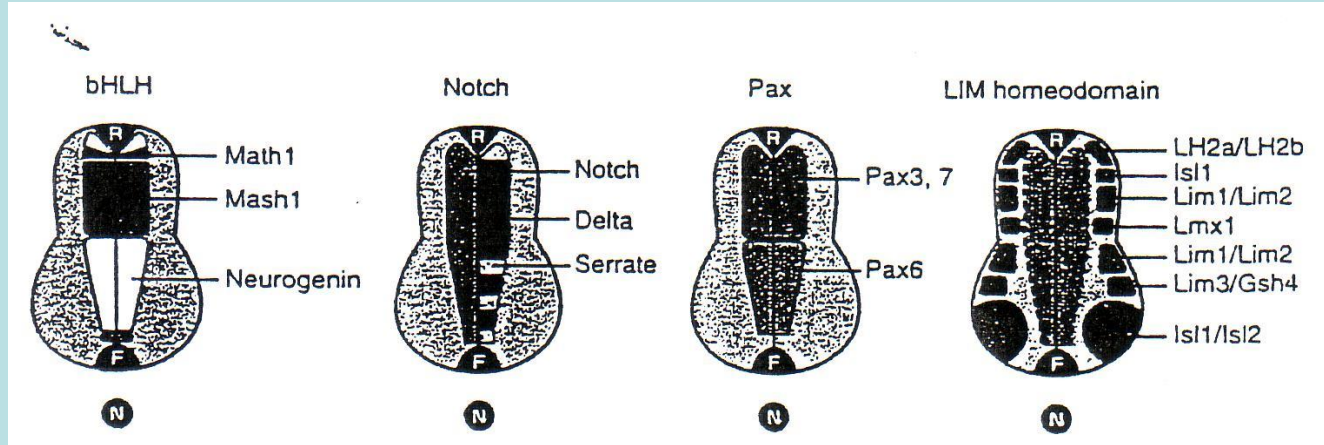
NEURONI GABAergici



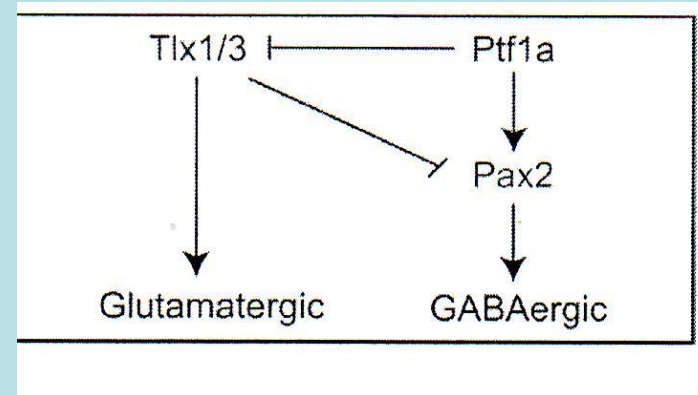
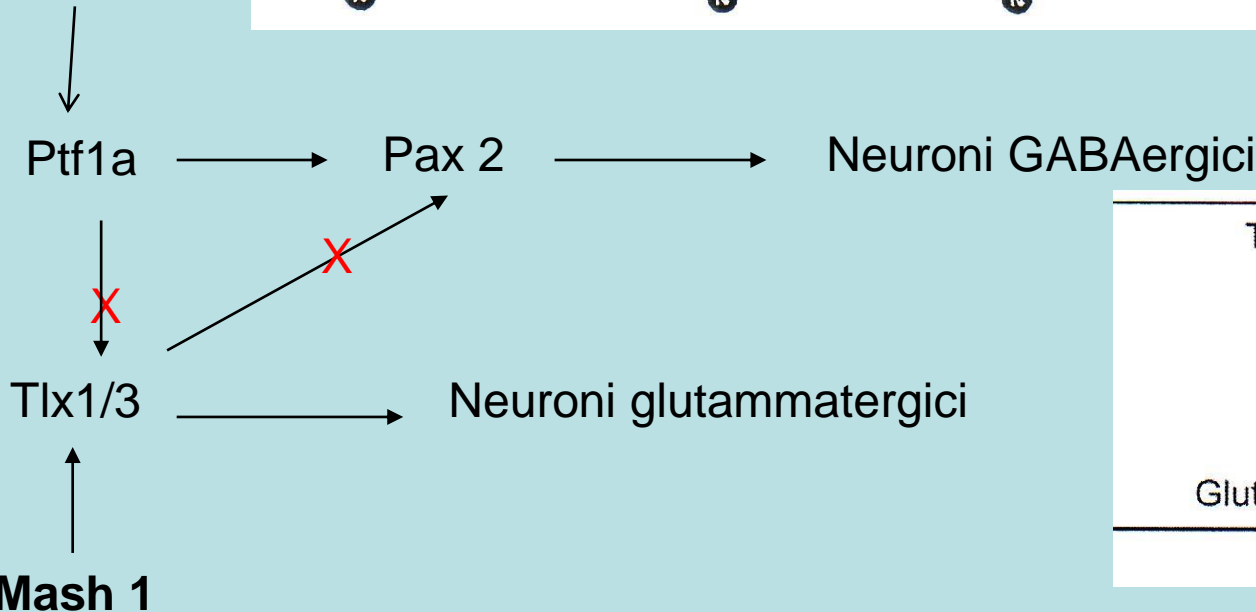
A livello delle corna dorsale del Midollo Spinale si localizzano interneuroni glutammatergici e Gabaergici.

Le due vie sono precocemente determinate dalla accensione di differenti pattern genici

I fattori di trascrizione coinvolti sono fattori HLH (geni neurogenici)

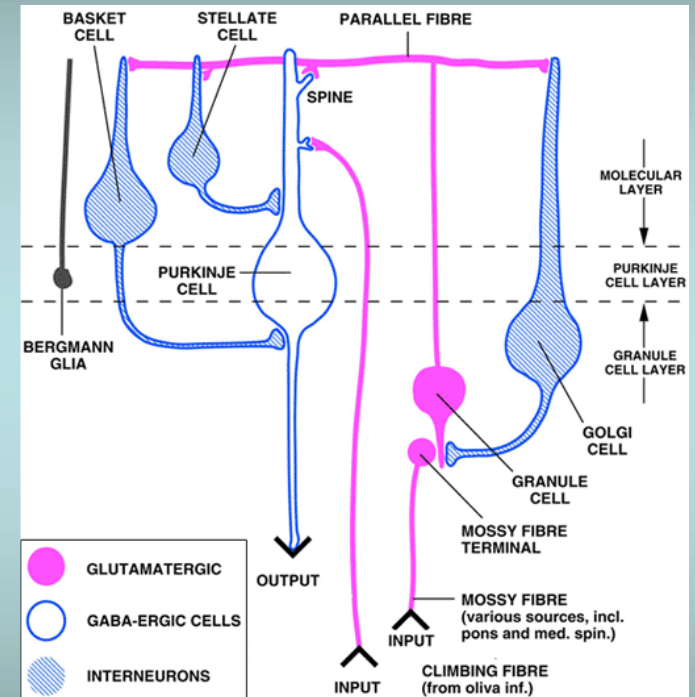
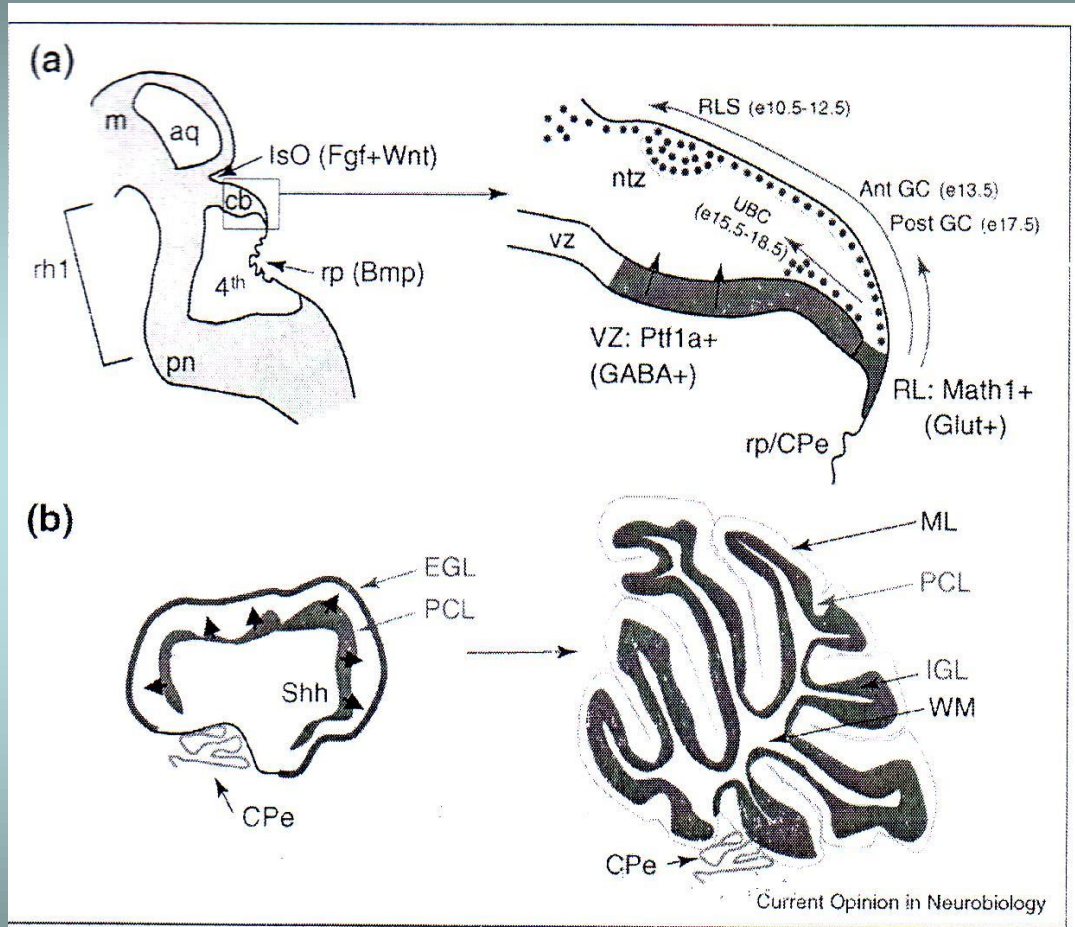


Math 1



Esiste un link bidirezionale tra i due tipi di interneuroni

La via GABAergica nel cervelletto



Il GABA è sintetizzato a livello dell'IGL (cellule del Golgi)

