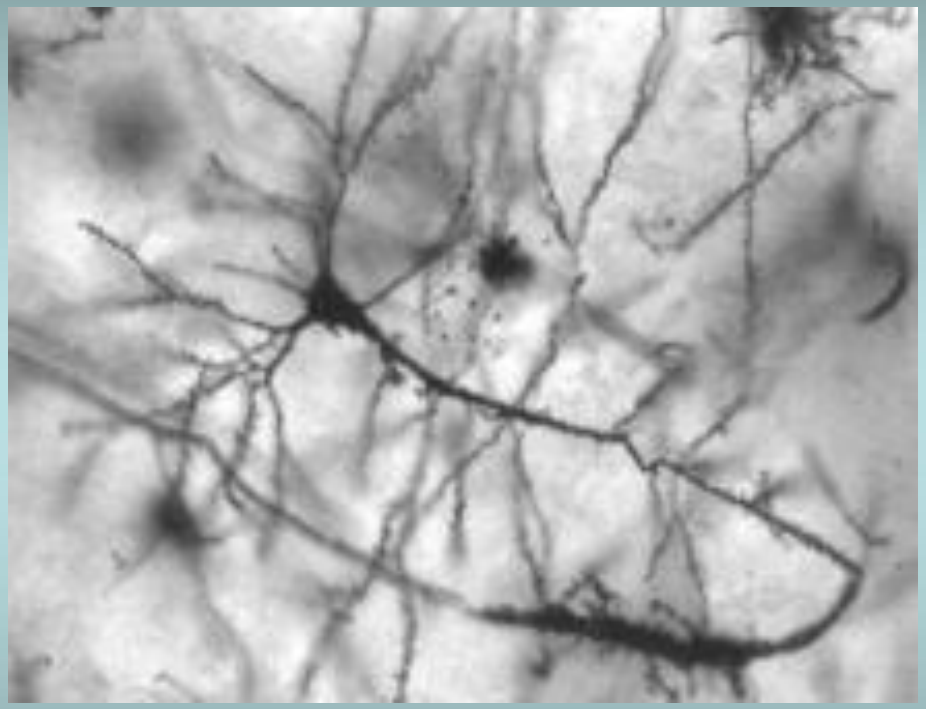
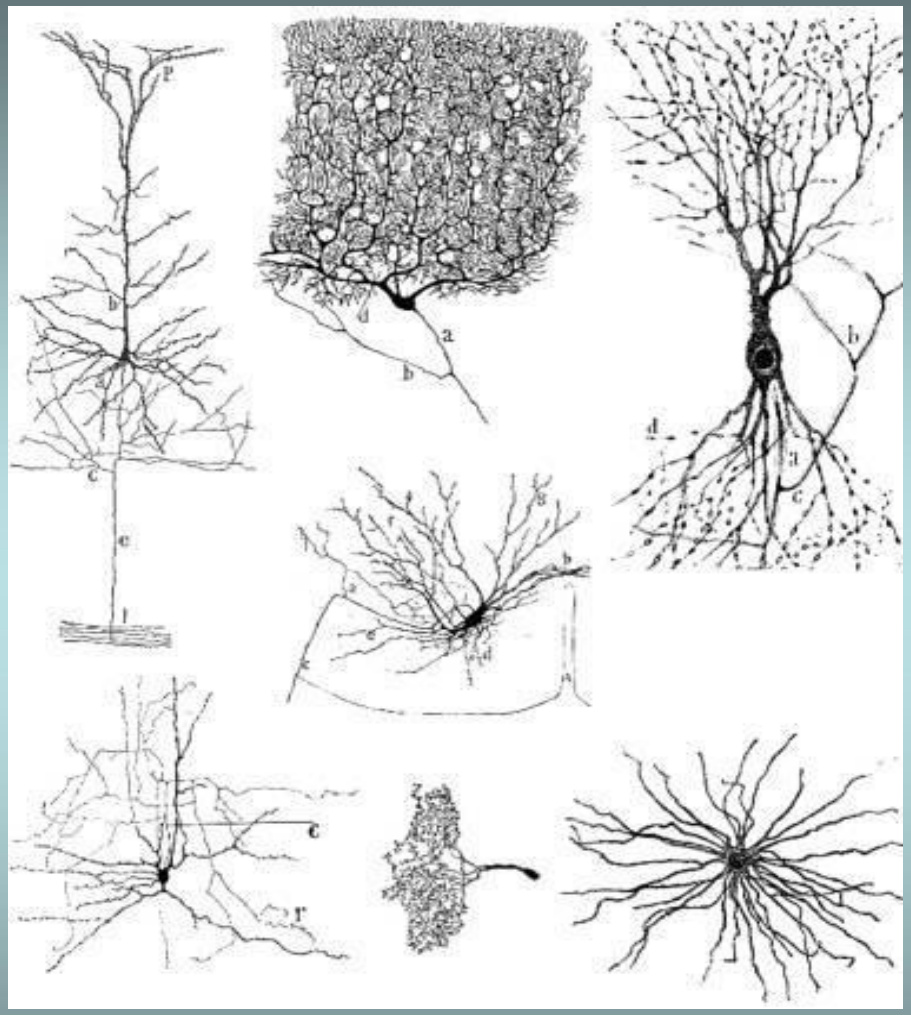
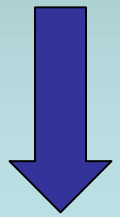
Specificazione dell’identità fenotipica neuronale





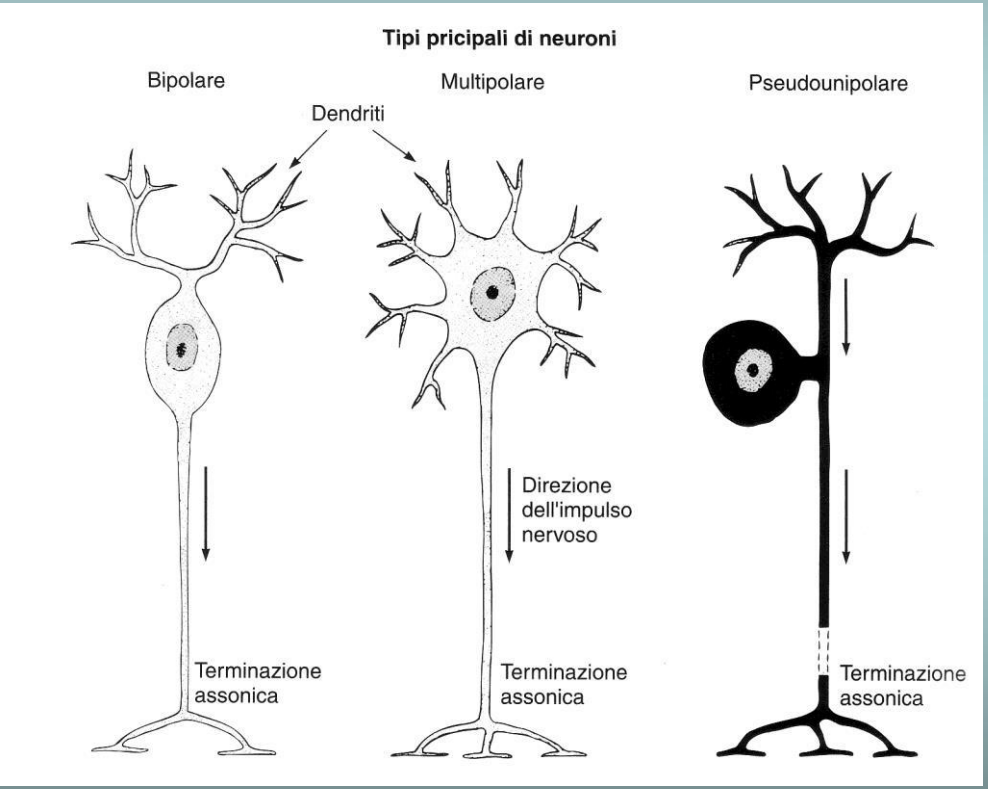
Fenotipo neuronale: cellula stellata, presenza di prolungamenti
zolle di Nissl
proteine neurospecifiche

FENOTIPO
Insieme delle caratteristiche morfologiche e funzionali di una cellula



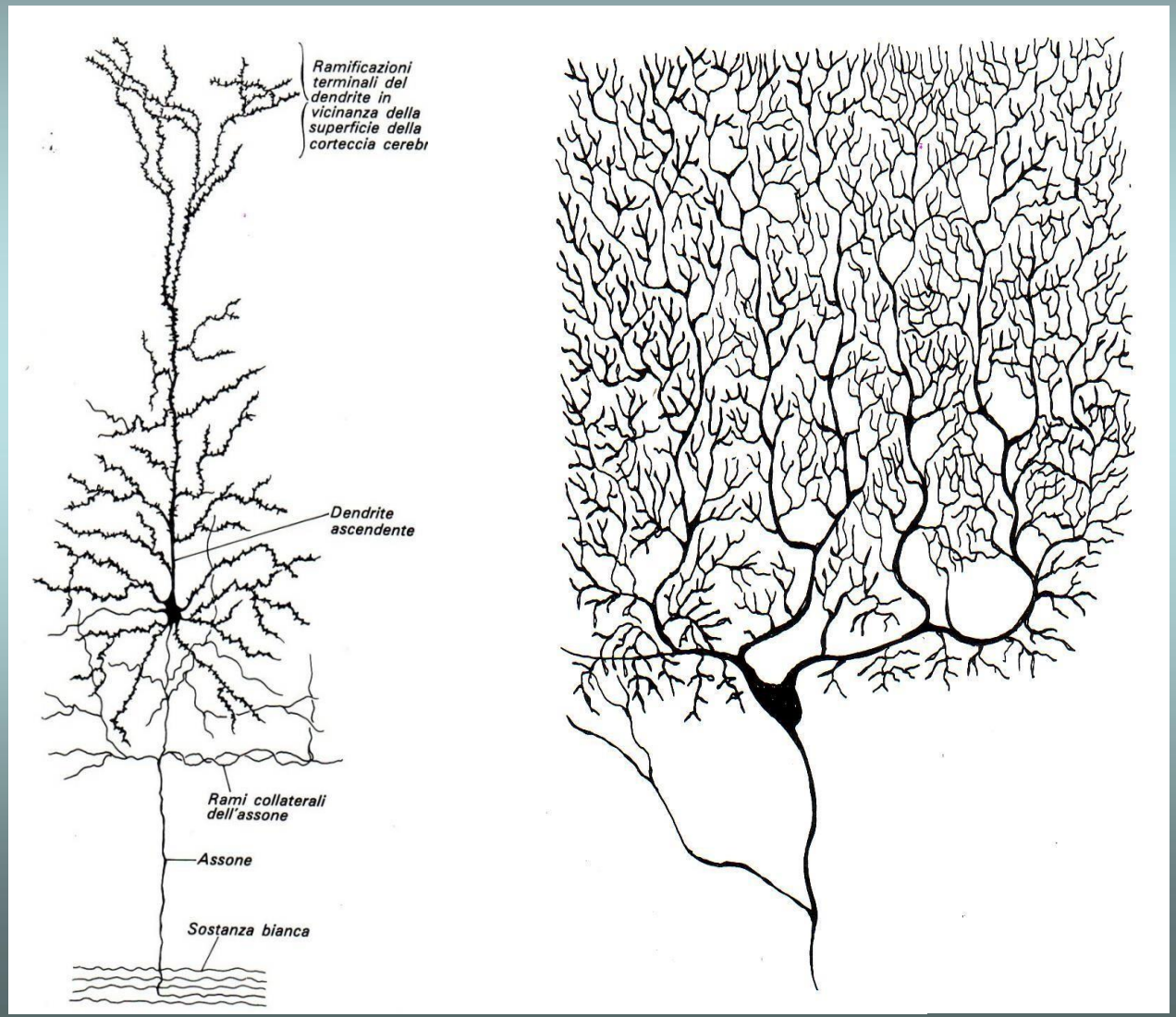
L’acquisizione del fenotipo è un evento che si realizza con gradualità in risposta a fattori intrinseci ed estrinseci

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



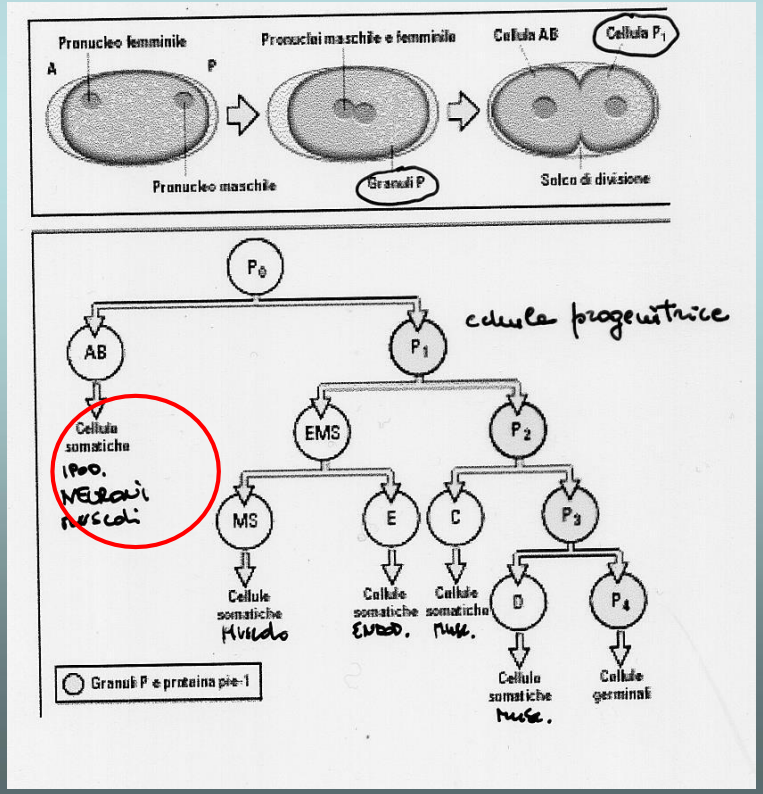
1.**Cellula del I tipo del Golgi**: lungo assone e 1-2 grossi tronchi dendritici

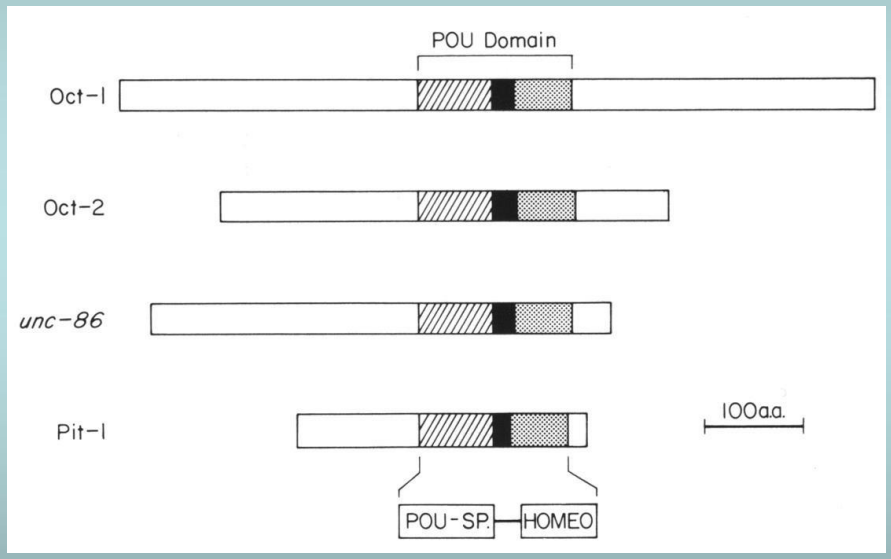
2. **Cellula del II tipo del Golgi:** breve assone e pochi dendriti



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)

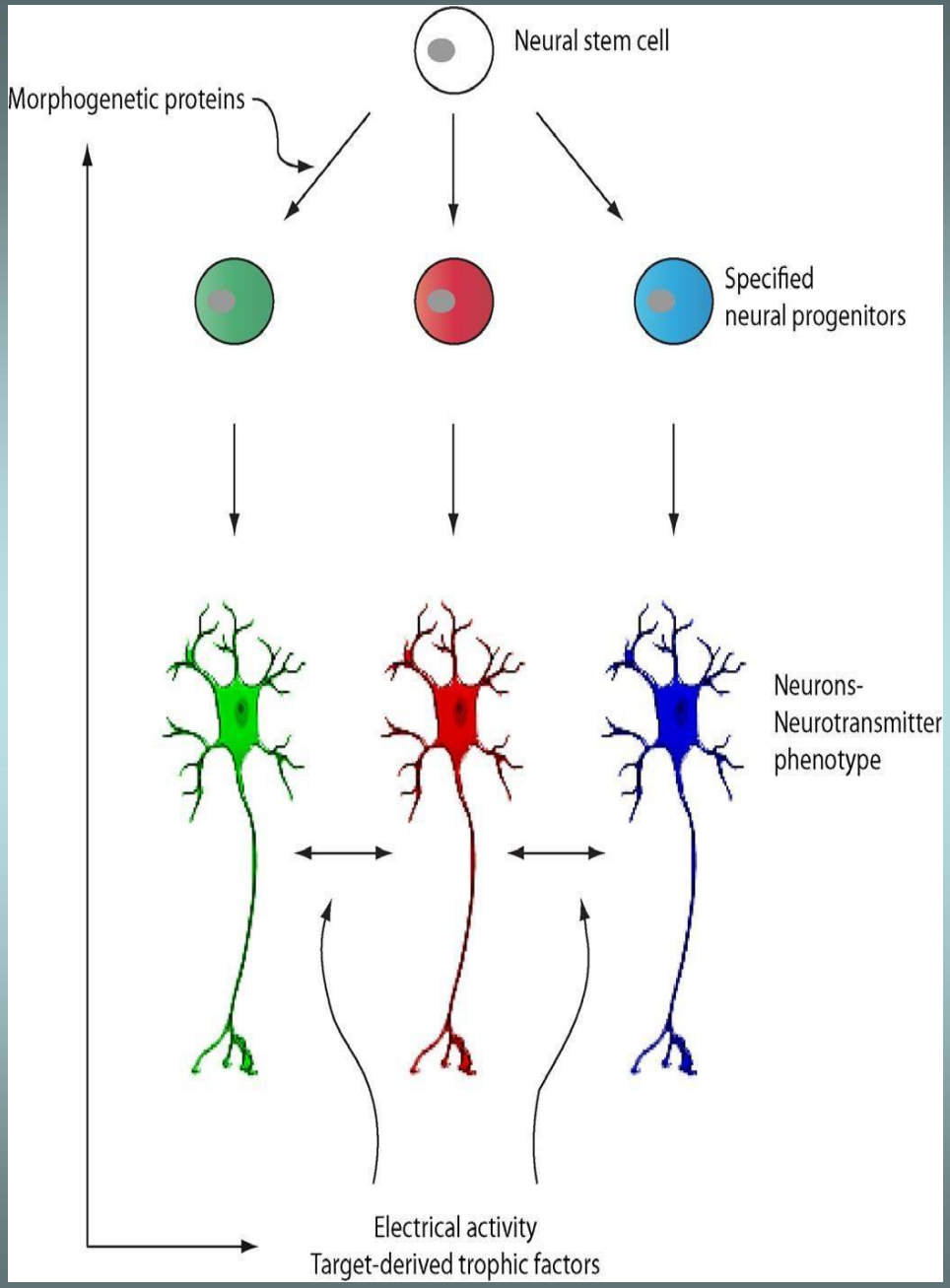




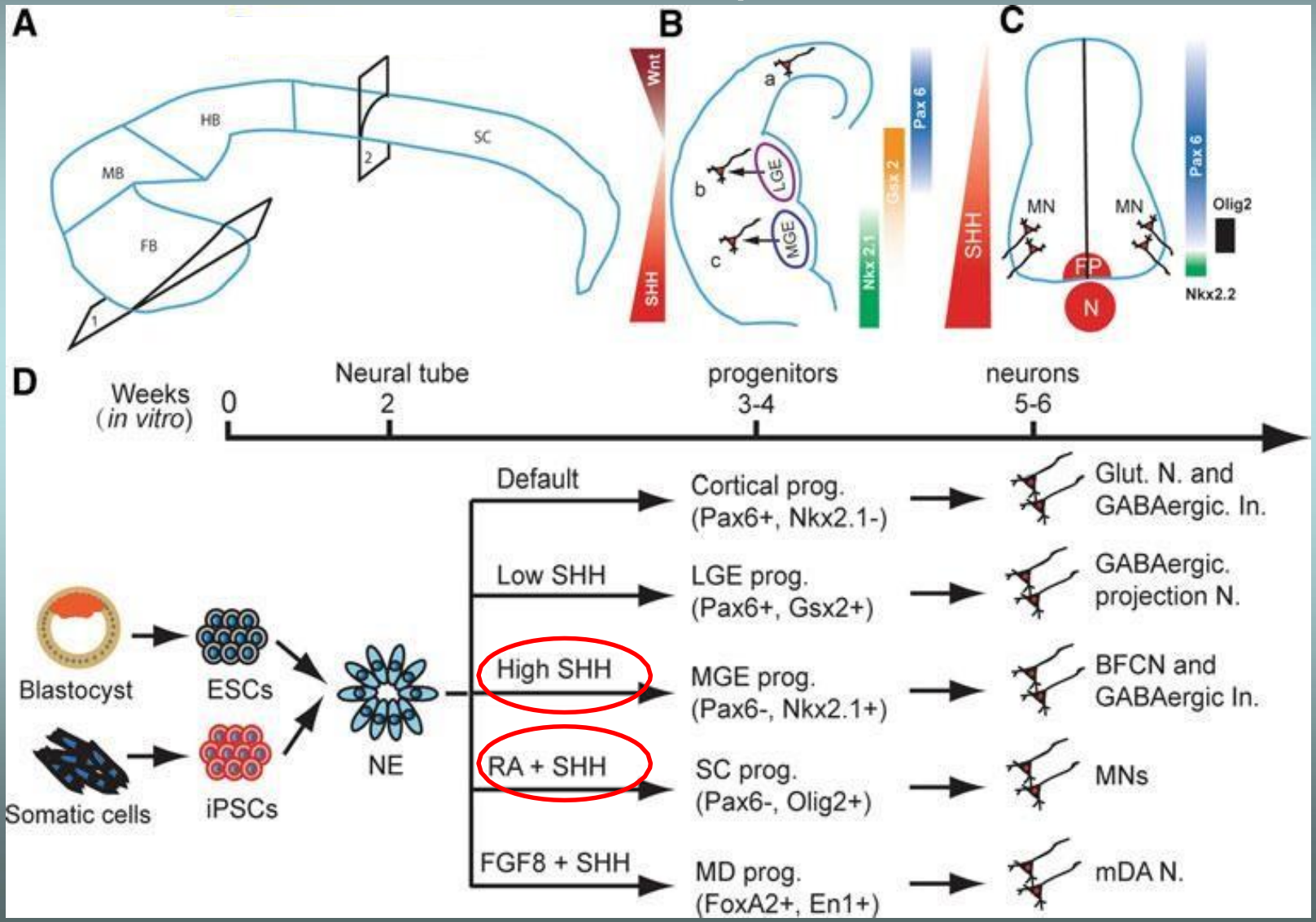
Geni POU (Pit, oct, unc): fattori di trascrizione espressi in precursori neuronali
e in neuroni immaturi (es. unc 86 è espresso in progenitori neuronali che costituiranno i neuroni sensoriali).

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


Neural stem cell
Morphogenetic proteins
Specified
neural progenitors
Neurons-
Neurotransmitter
phenotype
Electrical activity
Target-derived trophic factors

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

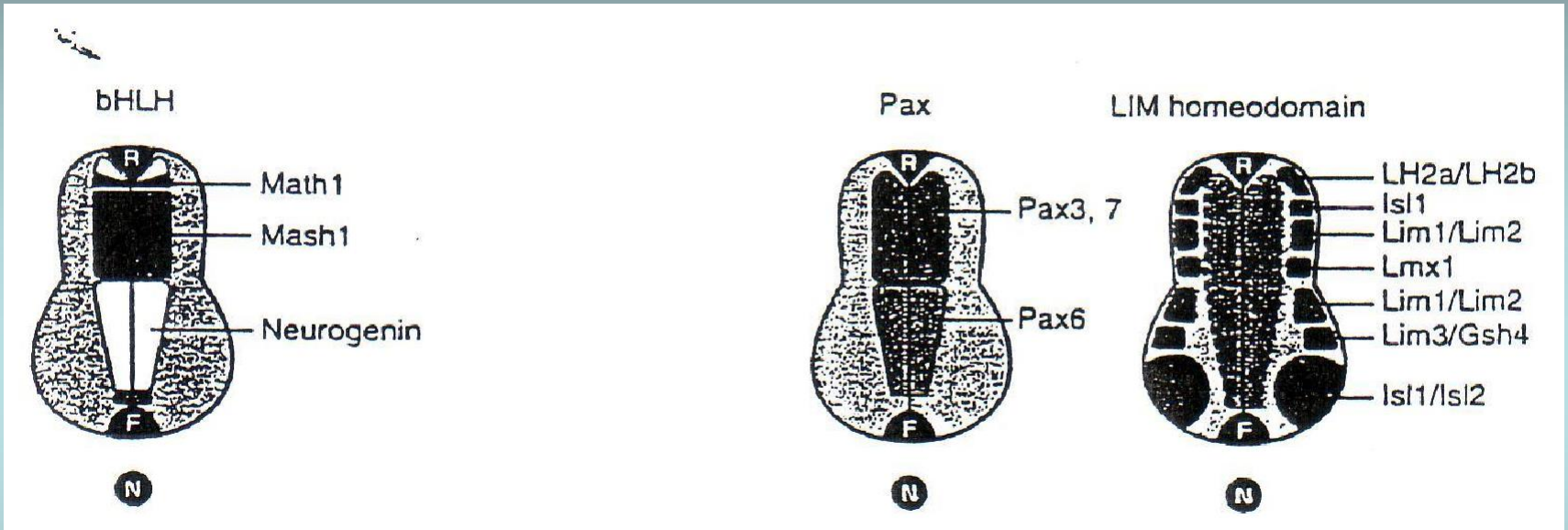


Specificazione neuronale sulla base del neurotrasmetttore

Tabella 9-1. I neurotrasmettitori più comuni.

Piccole molecole	Catecolamine	Peptidi neuroattivi
Glutamato	Dopamina	Sostanza P
GABA (acido γ-aminobutirrico)	Norepinefrina	Encefaline
Glicina	Serotonina	Endorfine
Acetilcolina	Istamina	Vasopressina
		Polipeptide intestinale vasoattivo

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

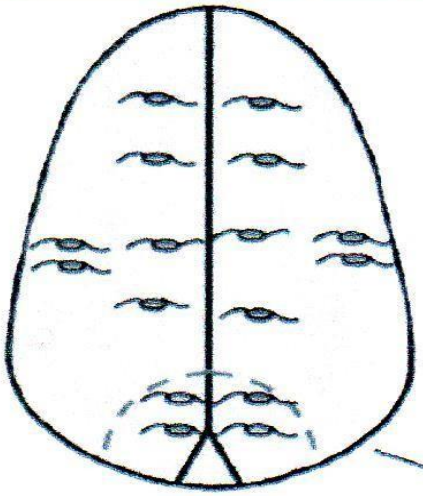
L’espressione dei geni LIM è sotto controllo di Shh

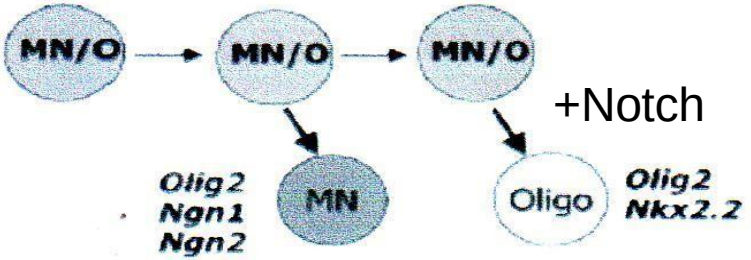
Il segnale Shh + RA fa accendere Olig2

Cellule Olig2 + sono progenitori bipotenti

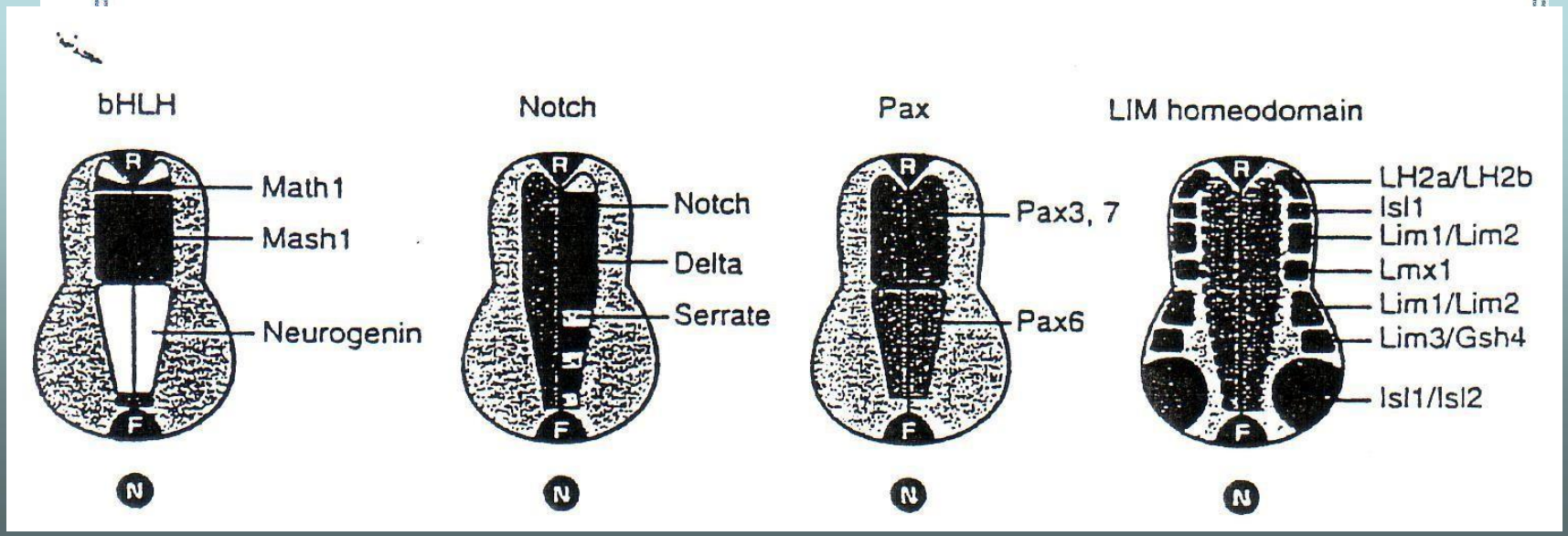
-Notch

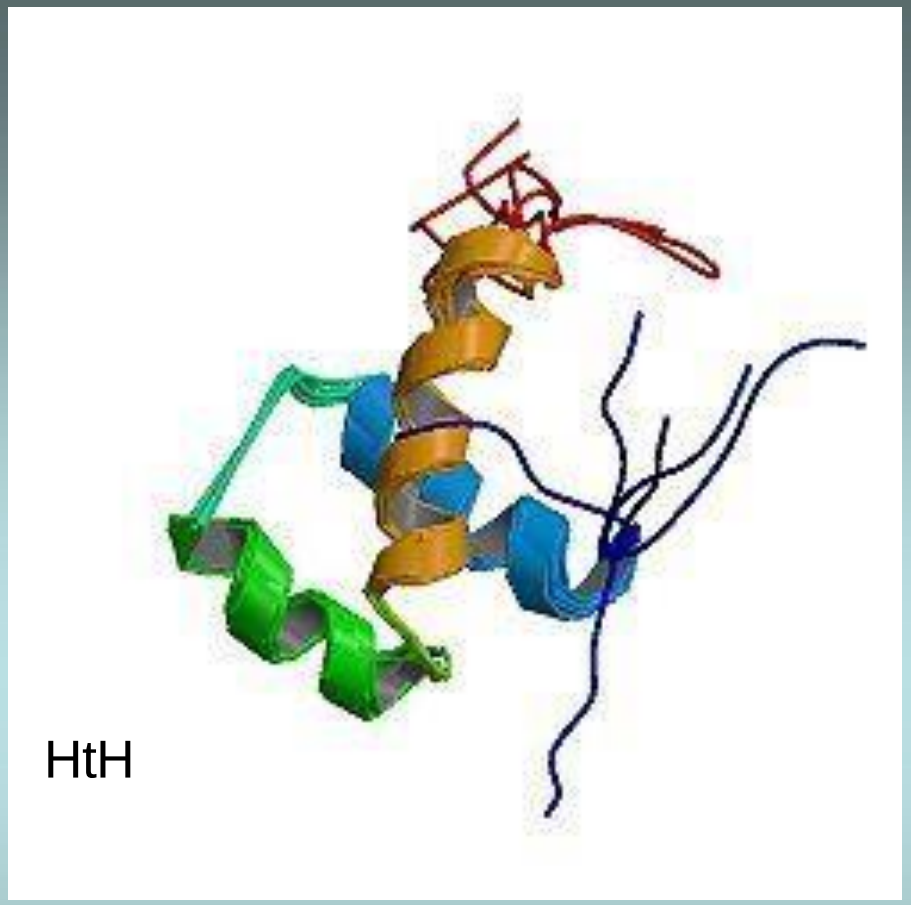
PAX6 e Neurogenin e regolano geni LIM





(A)



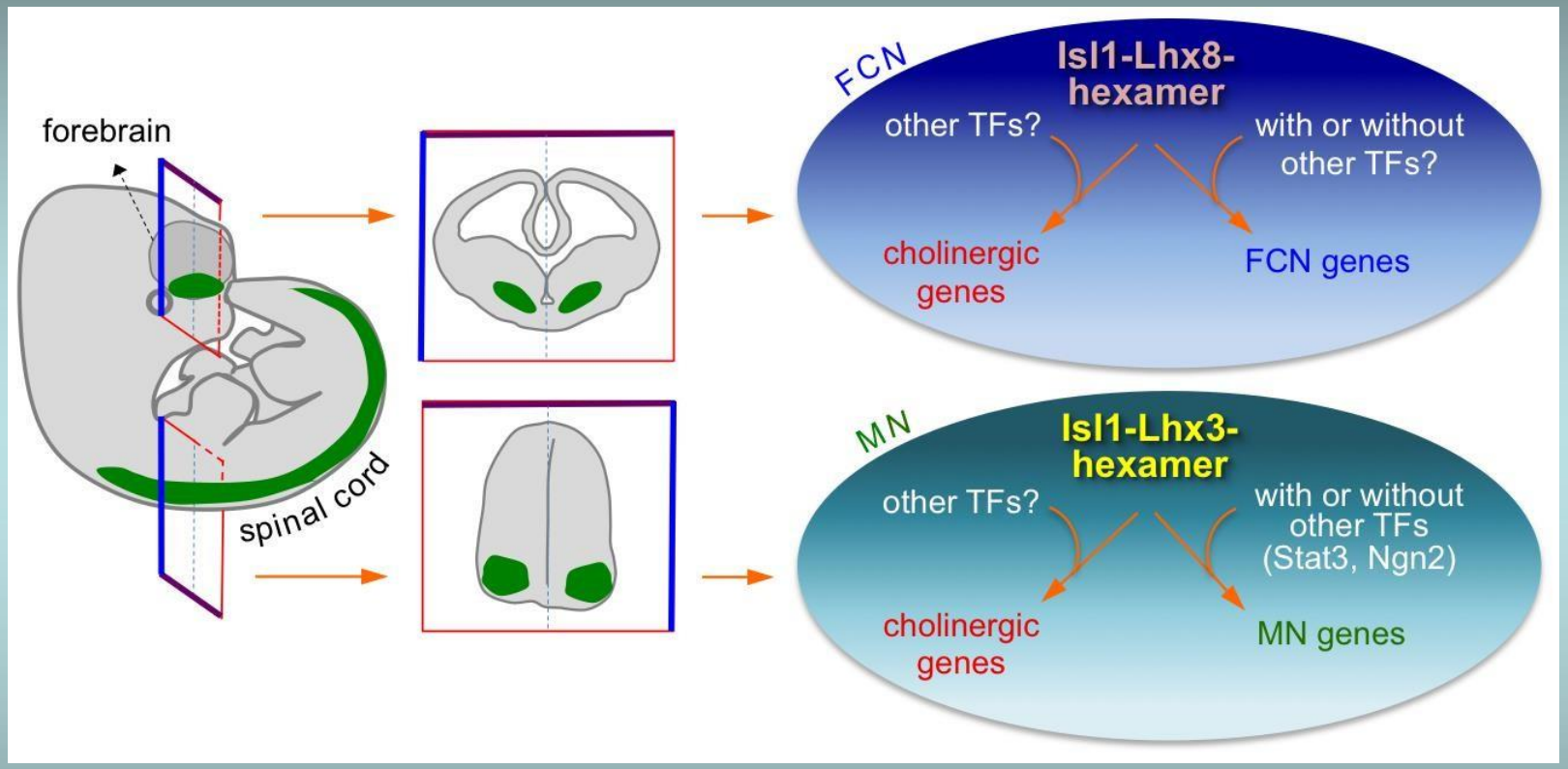


Islet 1 è un gene omeotico, membro rappresentativo della famiglia LIM nel SNC

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

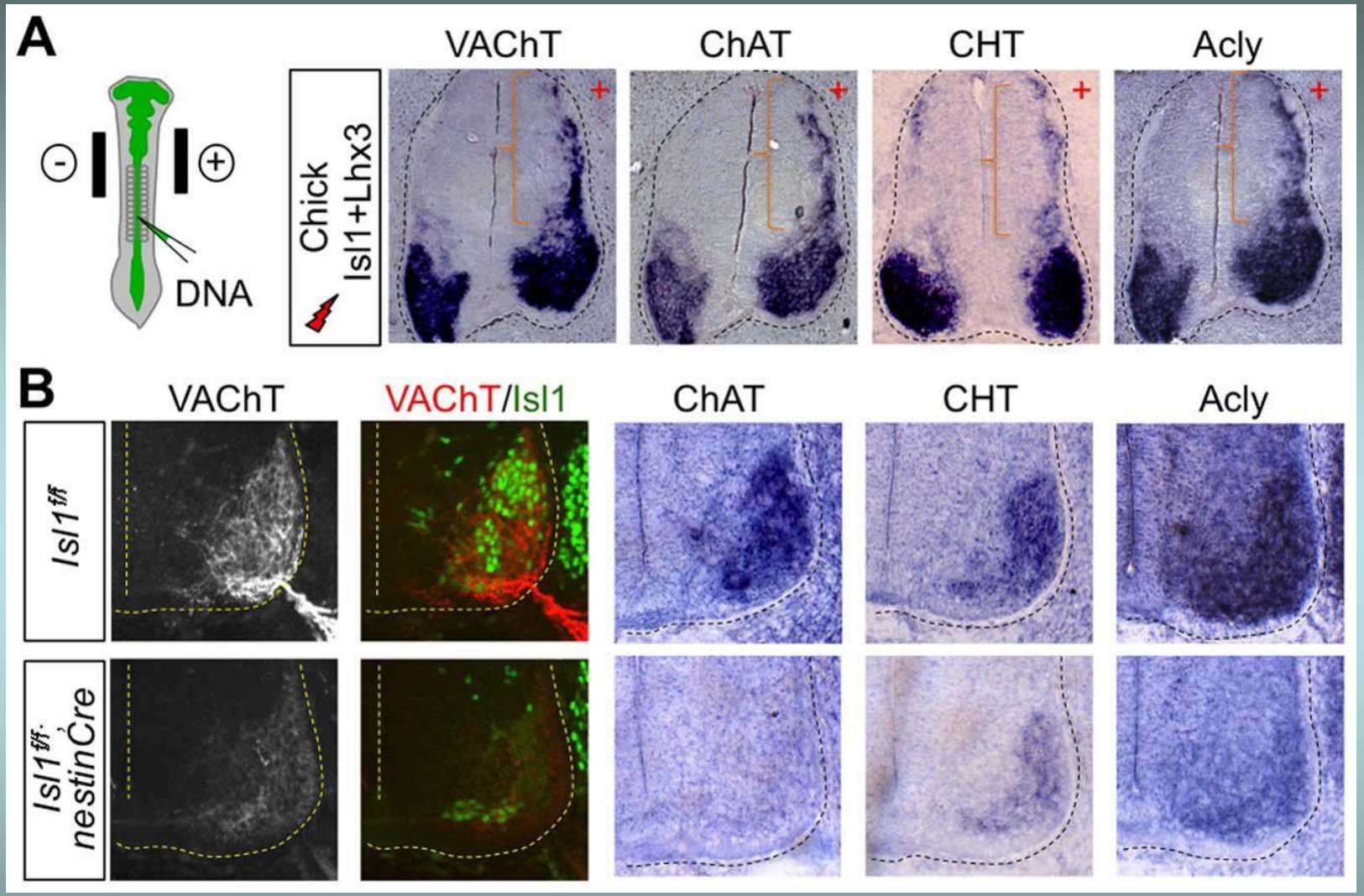
.

Islet-1 regola direttamente l'espressione di geni colinergici

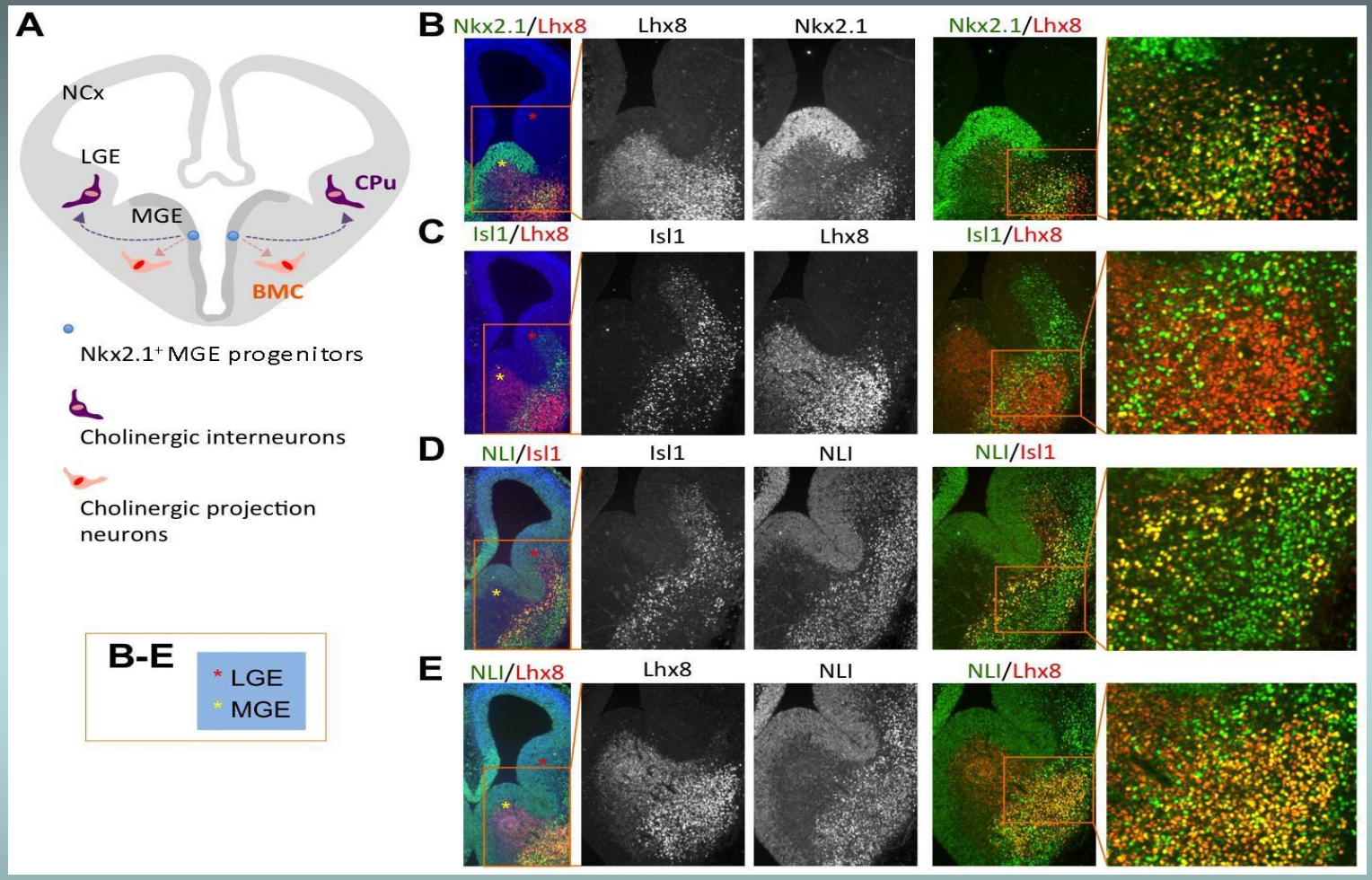


I geni per ChAT, VAChT, ChT sono attivati da Islet1e LhX3/8

Chat= enzima di biosintesi dell'Ach
VACHT= trasportatore vescicolare dell'Ach
ChT = trasportatore della colina



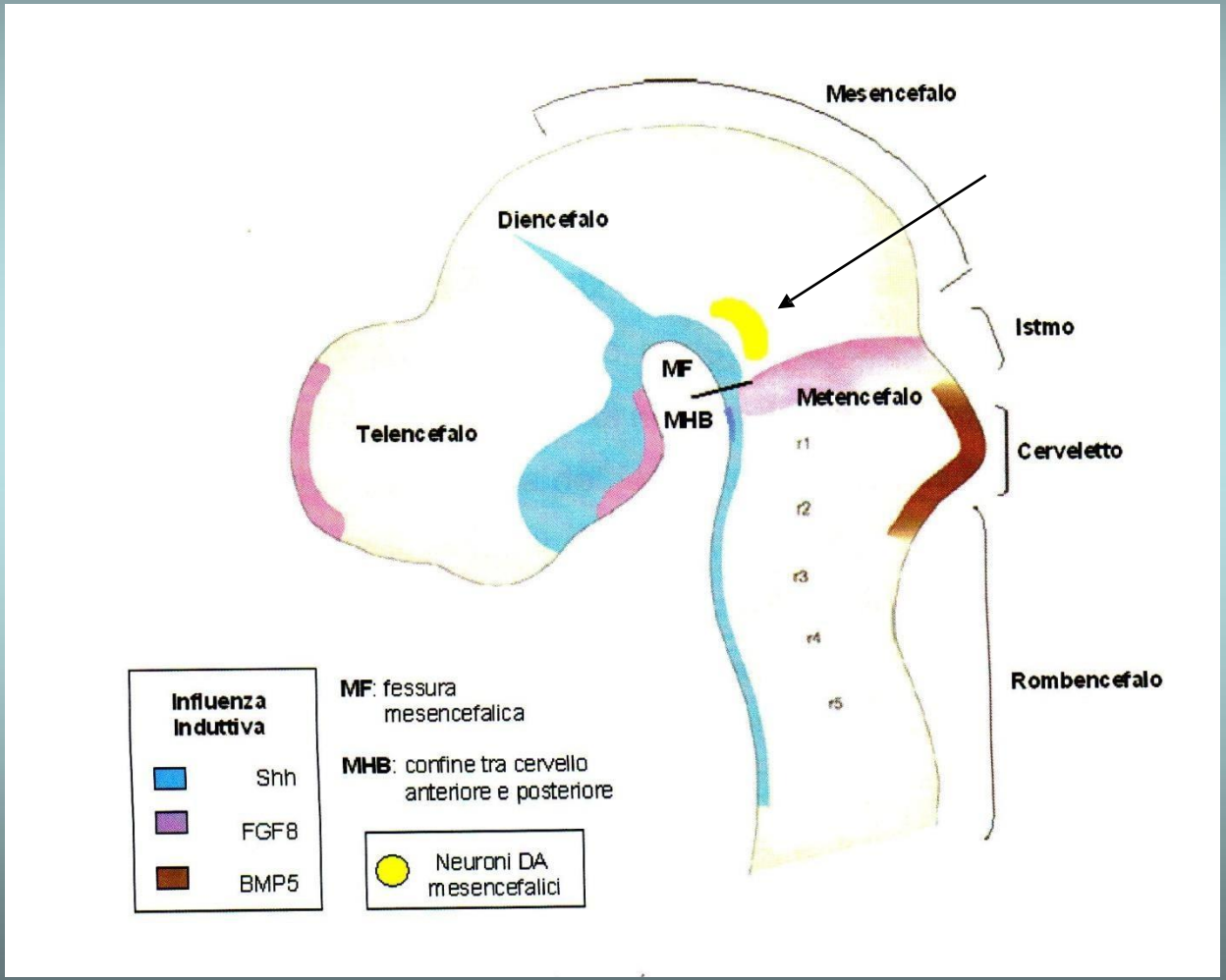
Islet 1$^{-/-}$ comporta la mancata espressione di marcatori colinergici nella parte ventrale del midollo spinale



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

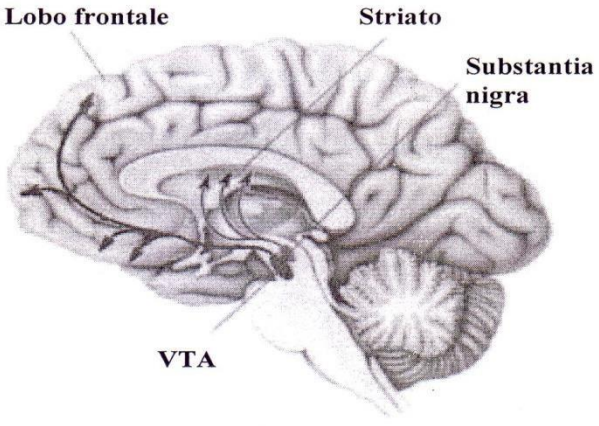
La via dopaminergica

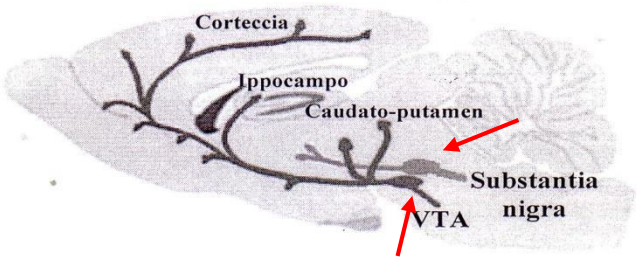


I neuroni DA sono presenti:

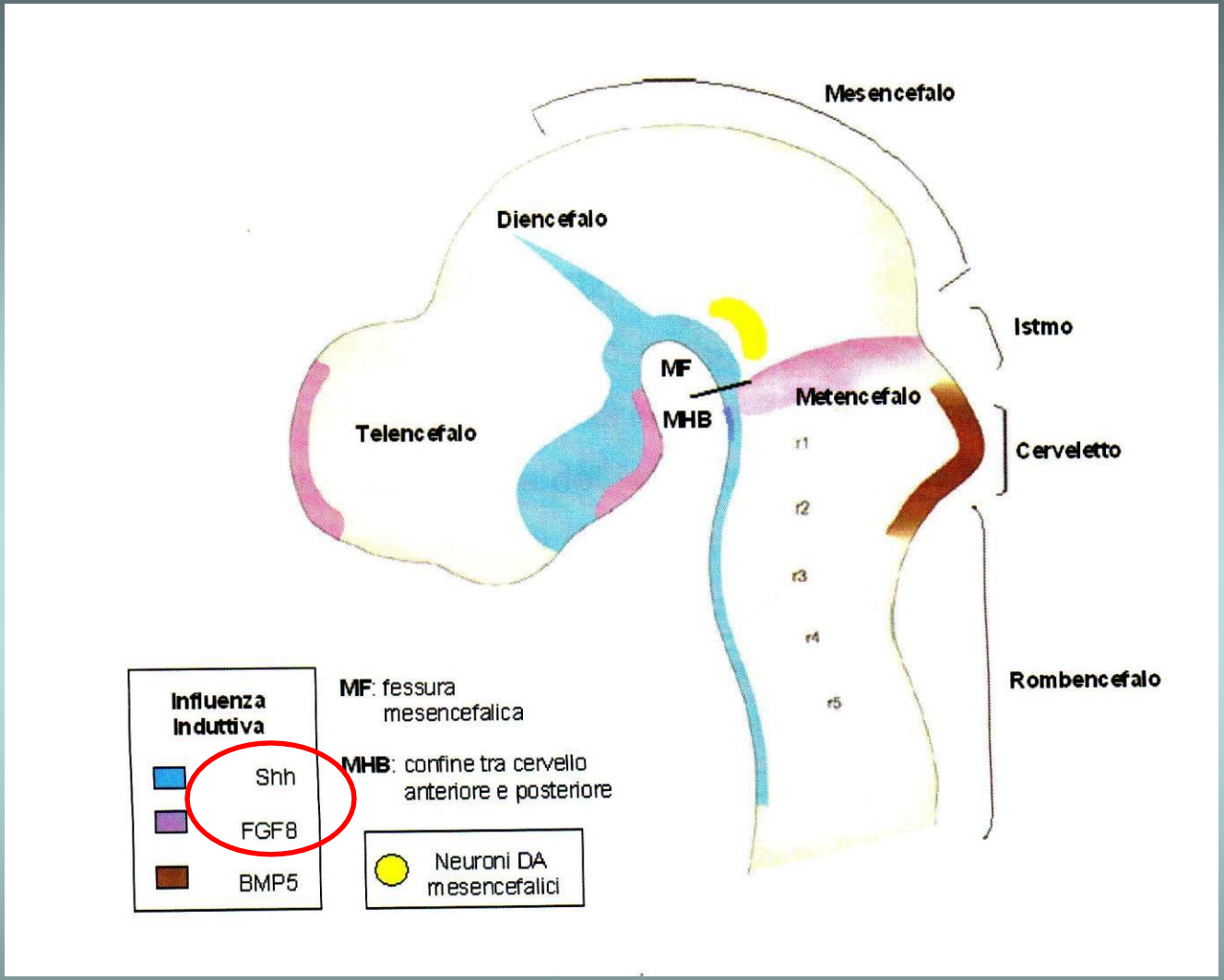
1. **Bulbo olfattorio**
2. **Ipotalamo**
3. **75% in regione ventrale del mesencefalo**

Circuiti DA

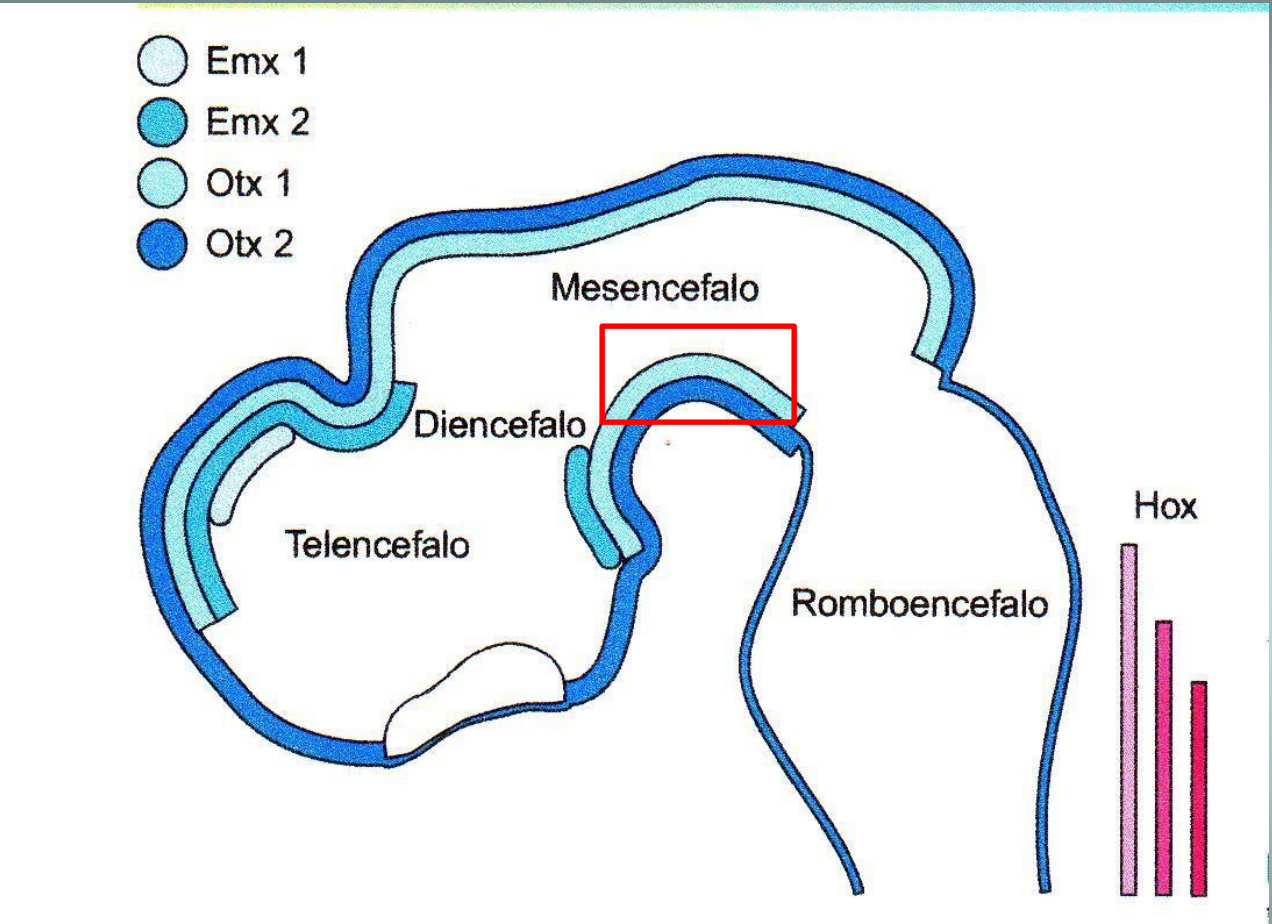




1. La substantia nigra proietta verso la regione laterale dello striato (controllo movimenti volontari)
2. Dall'area ventrale tegmentale i neuroni proiettano verso la regione ventro mediale dello striato e nelle regioni corticali e subcorticali (comportamento emozionale, cognition)

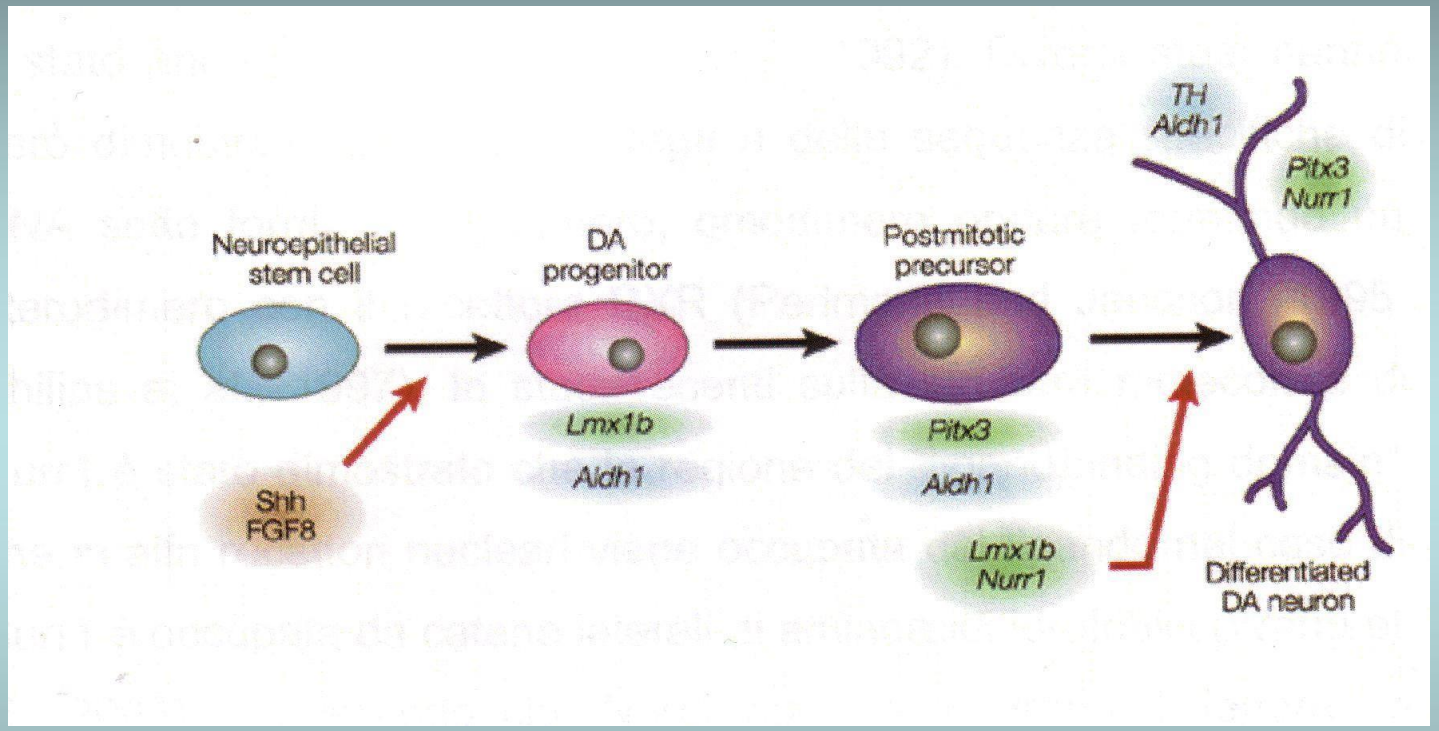


Segnali richiesti per specificare le aree mesencefaliche: Shh, FGF8, engrailed

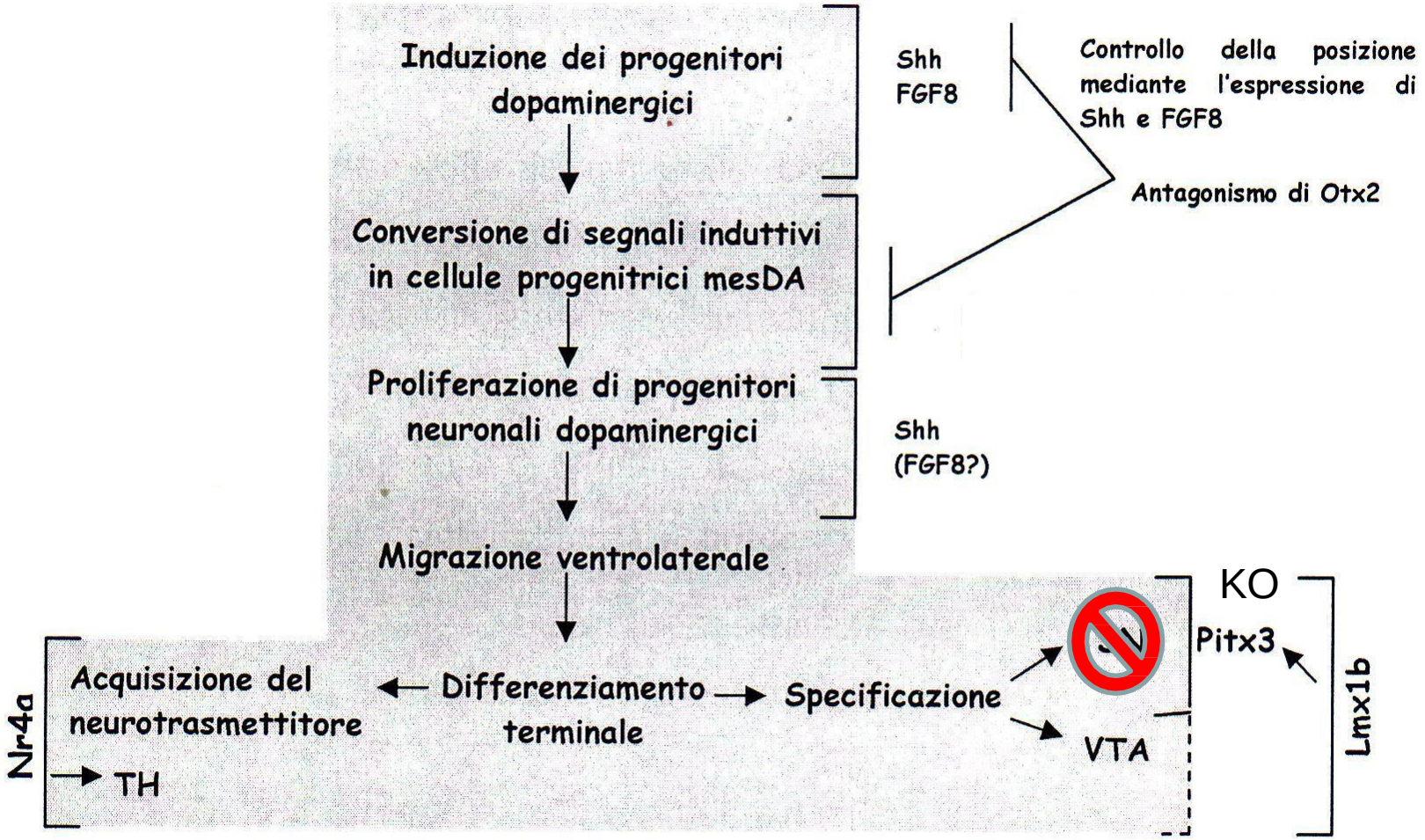


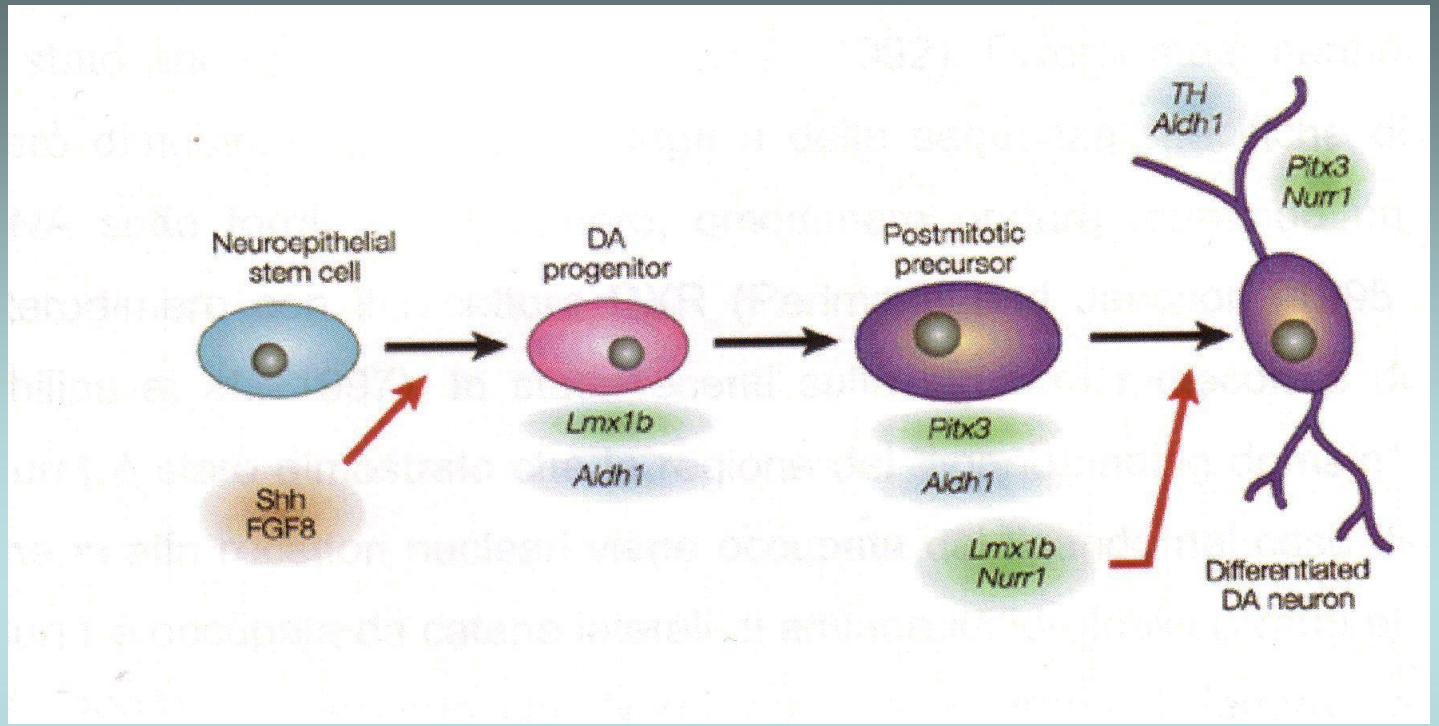
Geni otx 1 e 2 sono determinanti per la regione ventrale del mesencefalo

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


Induzione dei progenitori dopaminergici
Conversione di segnali induttivi in cellule progenitrici mesDA
Proliferazione di progenitori neuronali dopaminergici
Migrazione ventrolaterale
Differenziamento terminale
Acquisizione del neurotrasmettitore
TH
Nr4a
Specificazione
SN
VTA
Shh
FGF8
Controllo della posizione mediante l'espressione di Shh e FGF8
Antagonismo di Otx2
Shh
(FGF8?)
KO
Pitx3
Lmx1b

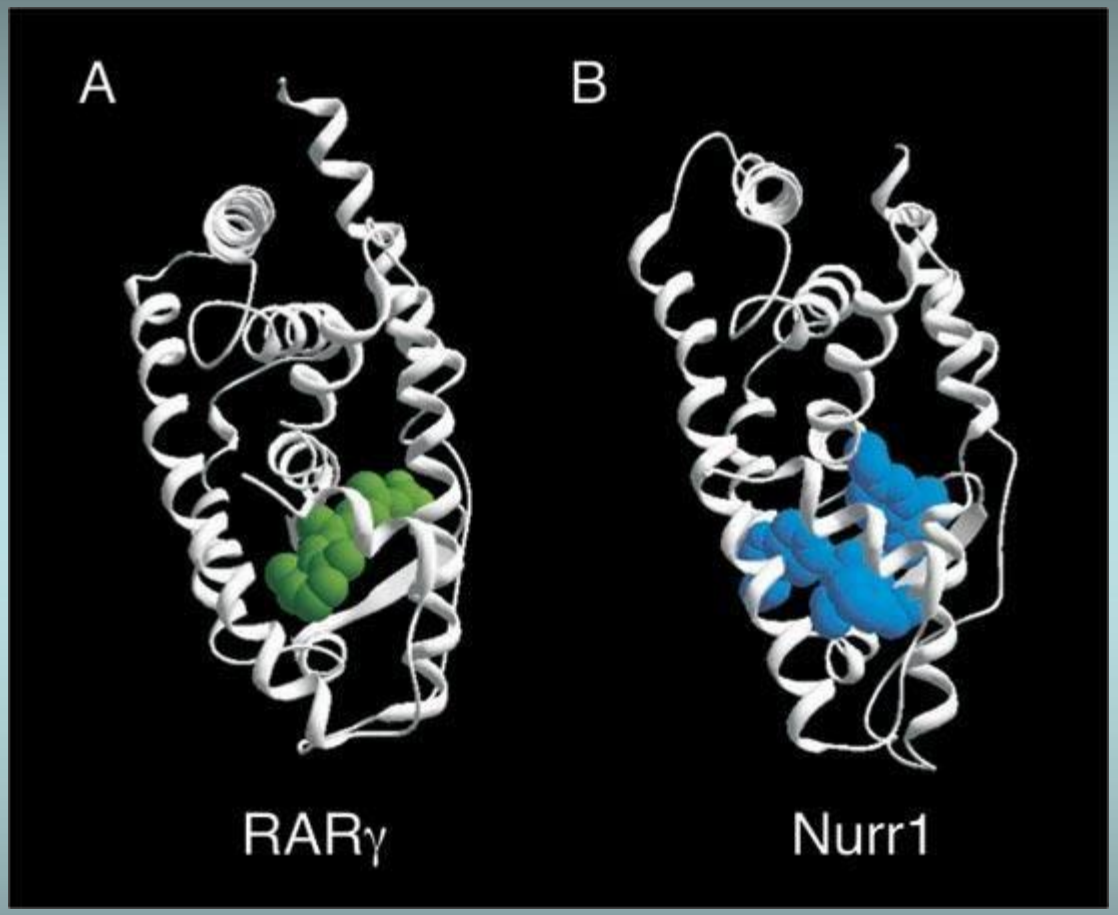


KO per Nurr non formano neuroni DA in tutto il midbrain

Nurr → TH
DAT

TH= tirosina idrossilasi DAT= trasportatore per la dopamina

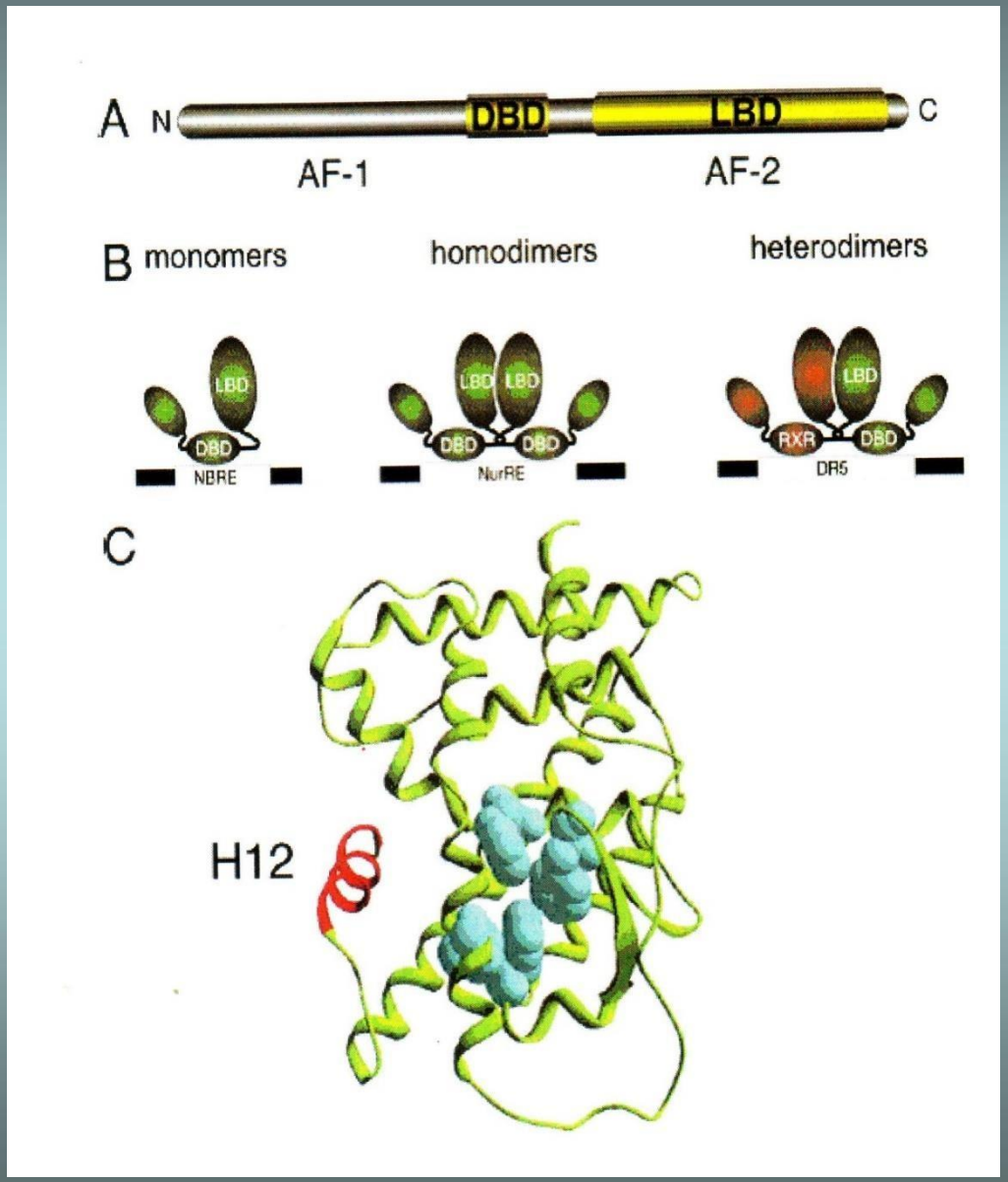
Nurr1



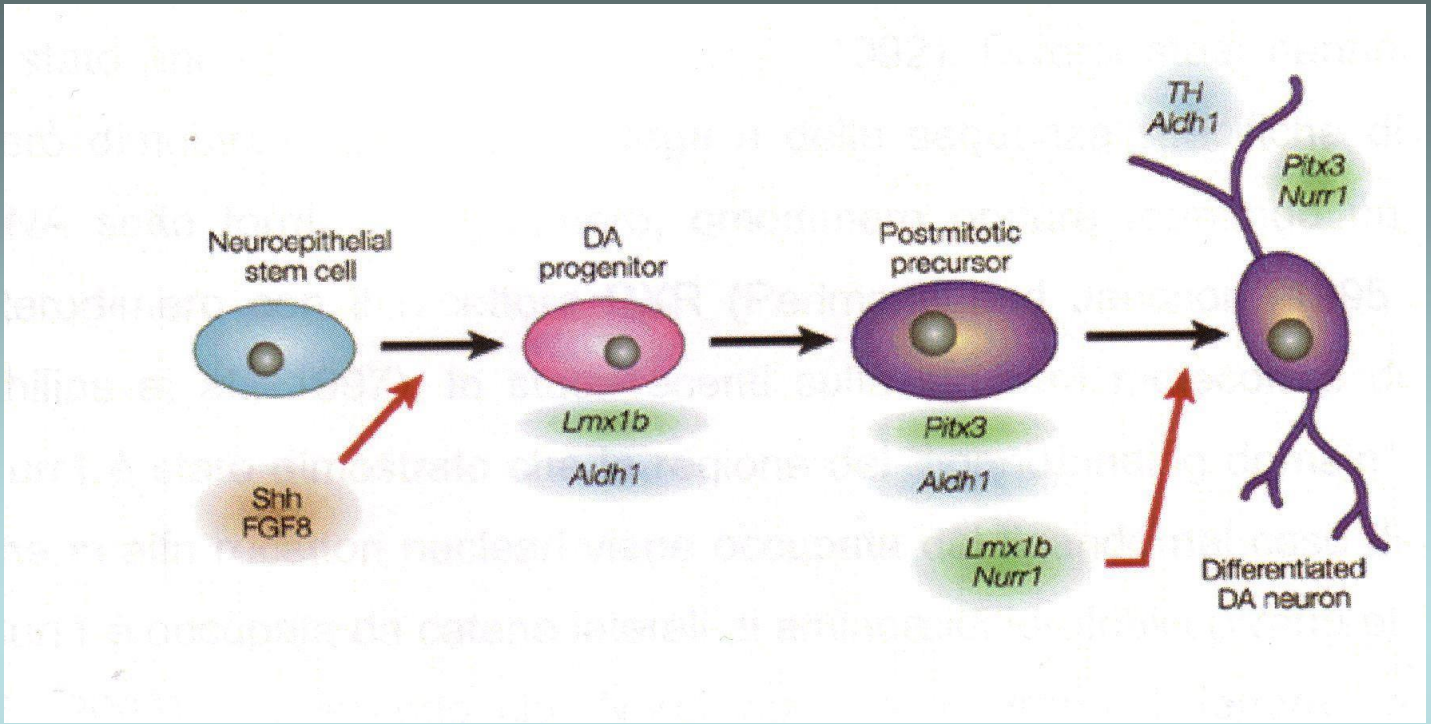
Nurr1: famiglia di recettori nucleari che agiscono come fattori di trascrizione

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

NURR 1- recettore orfano



Ipotesi dell’autoattivazione

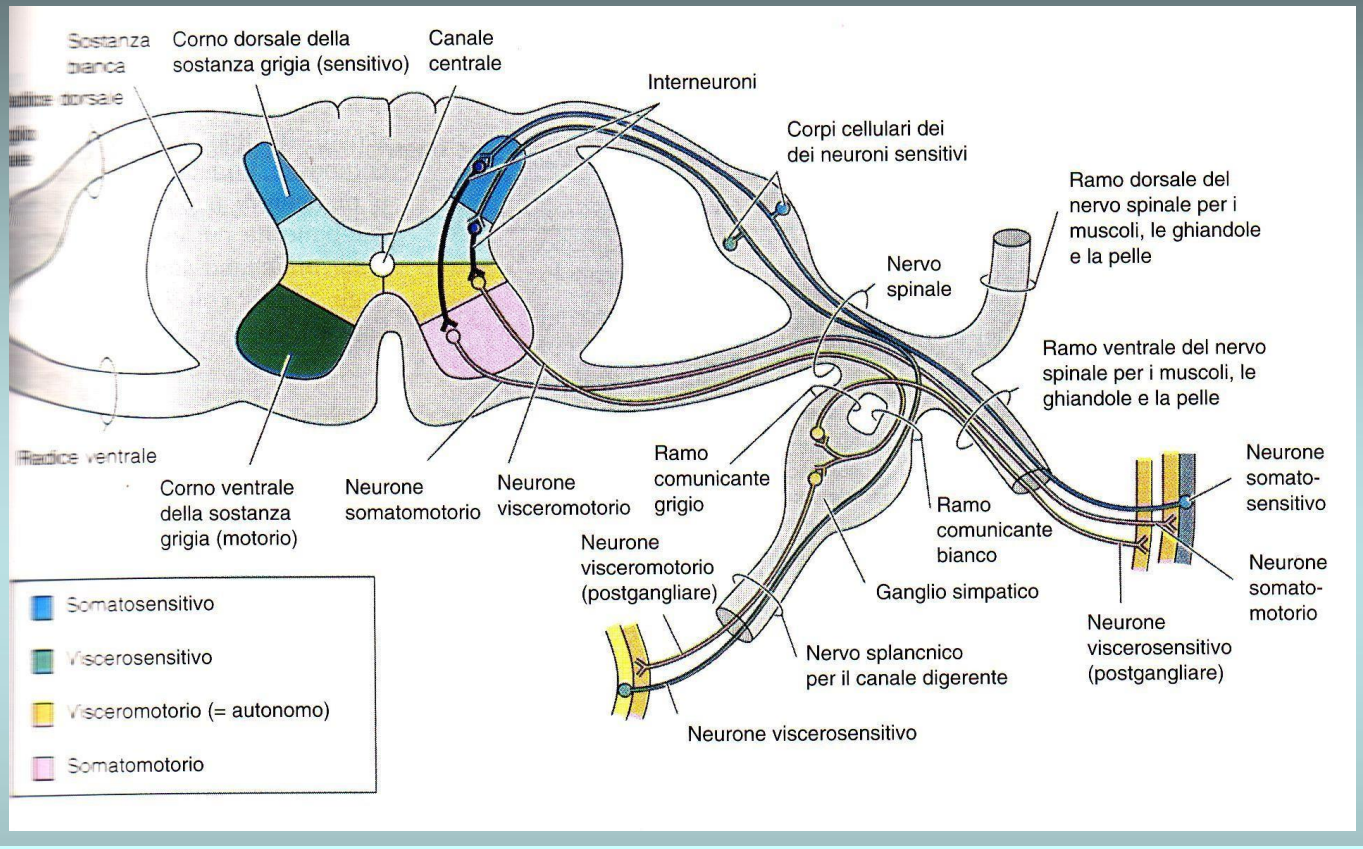


Benchè Nurr 1 sia espresso anche in altre aree del SN i KO per questo gene indicano un suo chiaro coinvolgimento con il differenziamento terminale dei neuroni DA del mesencefalo

L’espressione di Nurr 1 continua anche nell’adulto

Rilevanza in patologie come il Parkinson e la schizofrenia

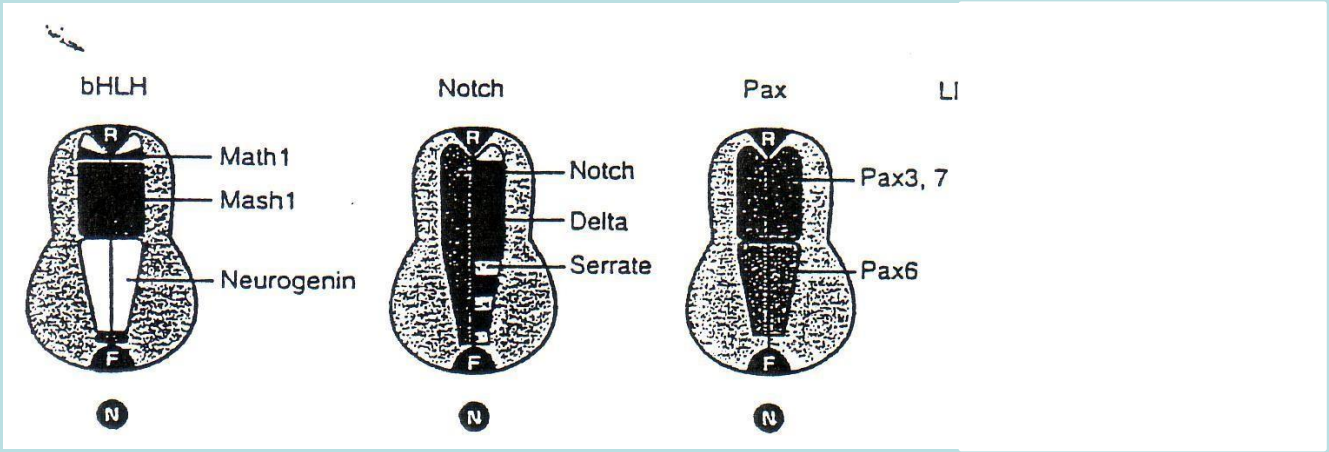
NEURONI GABAergici



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

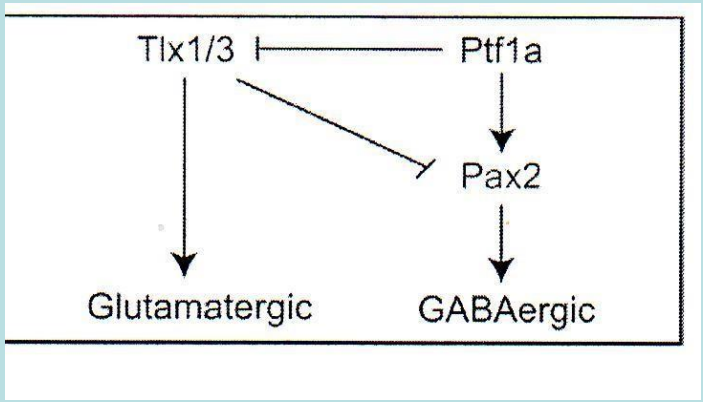
Ptf1a → Pax 2 → Neuroni GABAergici

Tlx1/3 → Neuroni glutammatergici

X

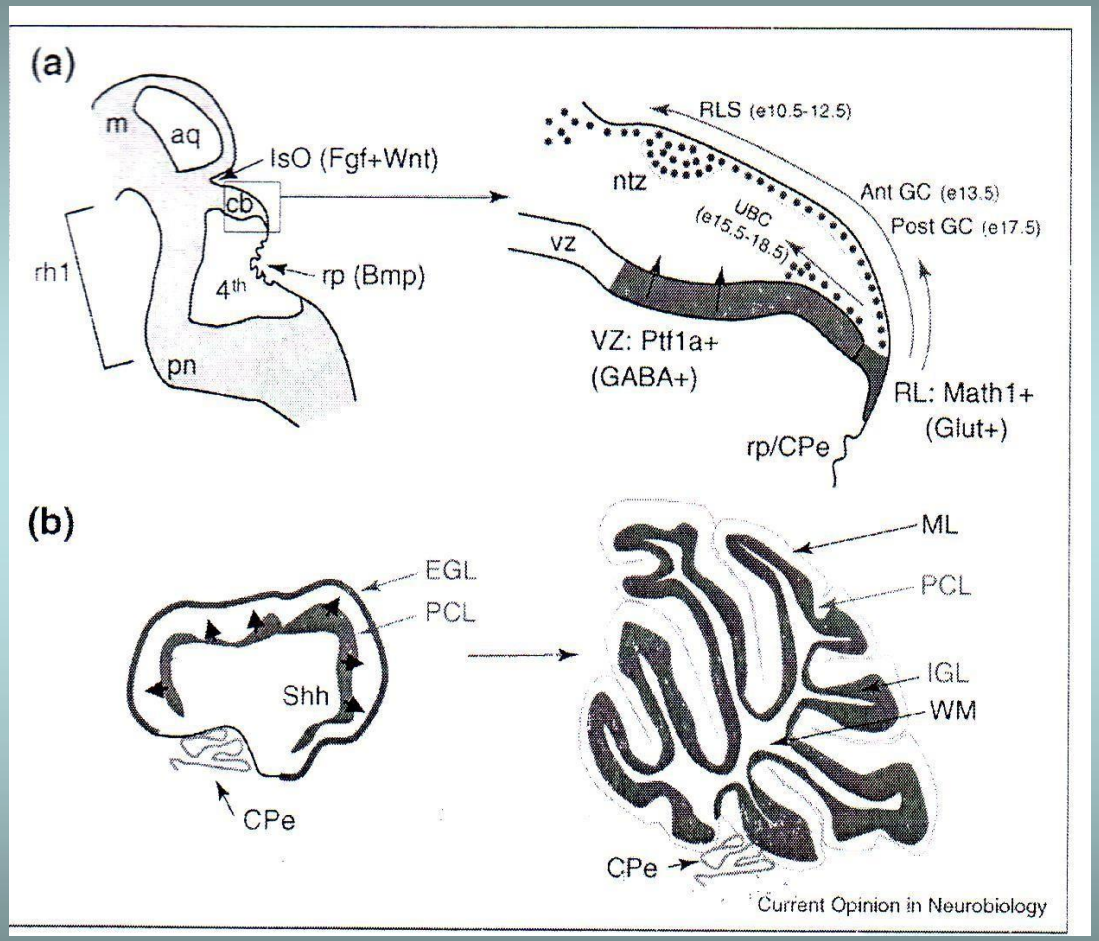
X

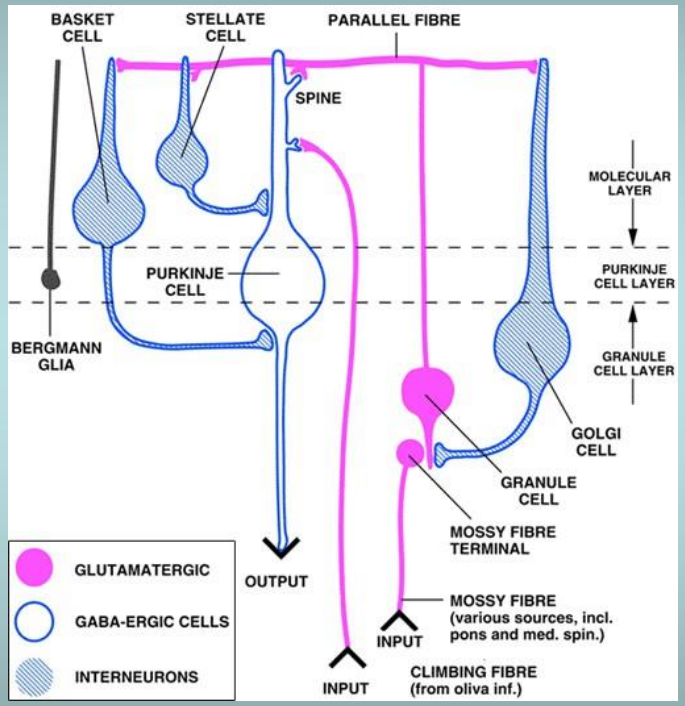
Mash 1



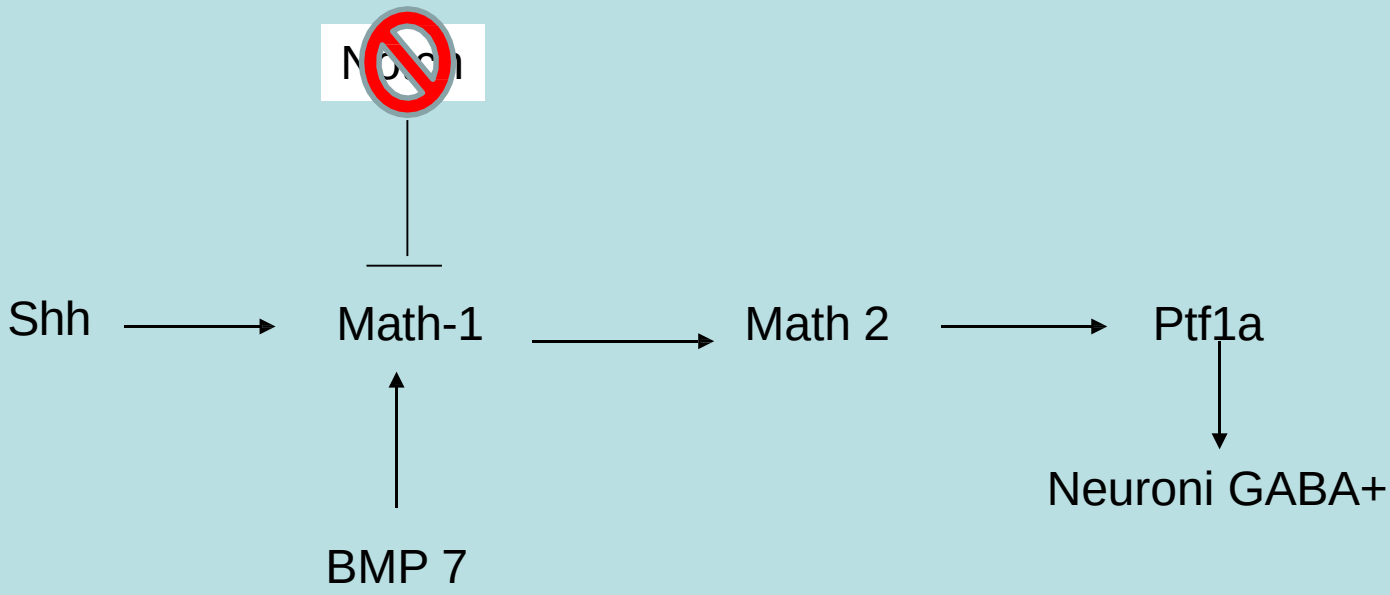
Esiste un link bidirezionale tra i due tipi di interneuroni

La via GABAergica nel cervelletto





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


Shh
Math-1
Math 2
Ptf1a
Neuroni GABA+
BMP 7