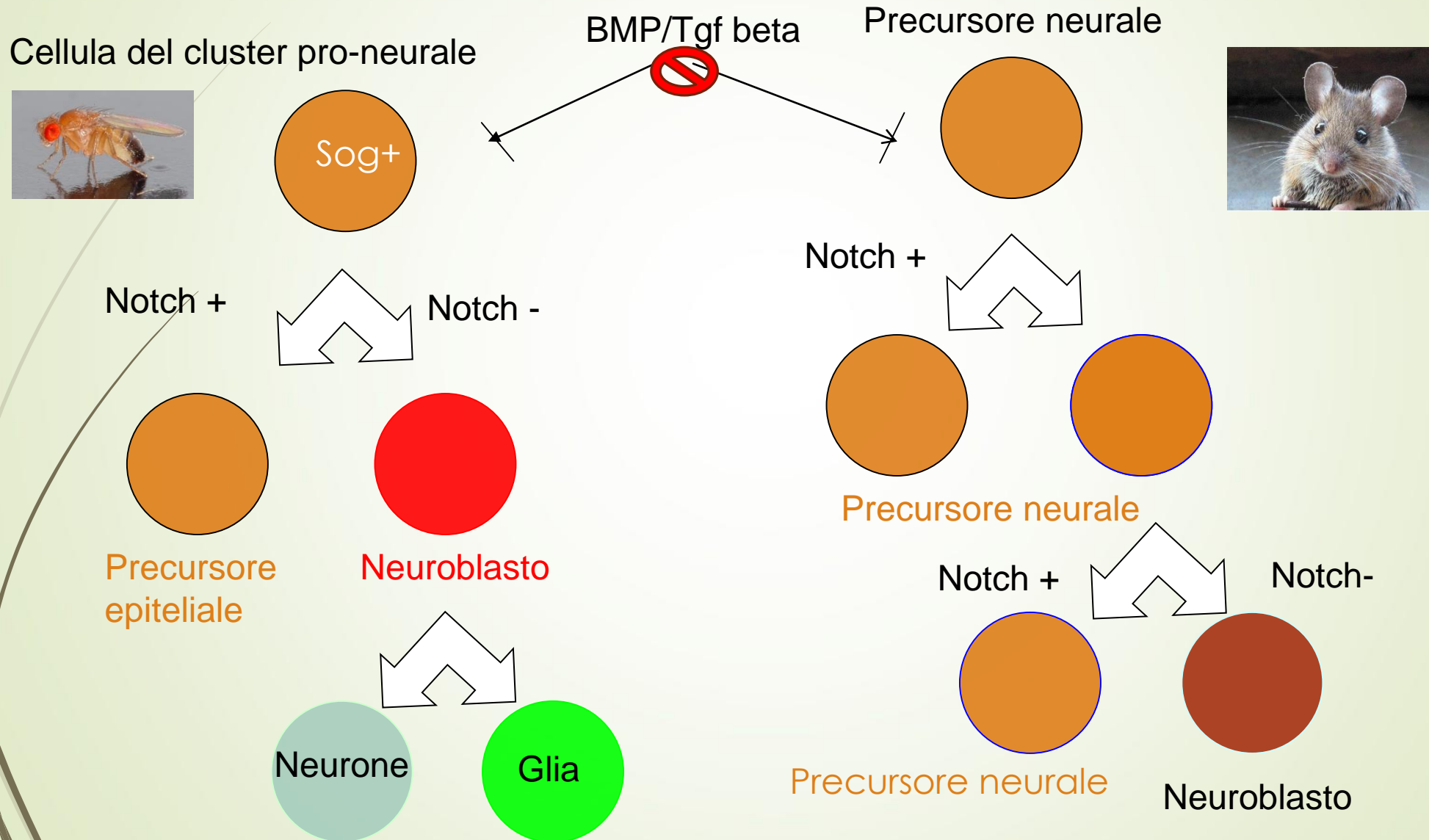




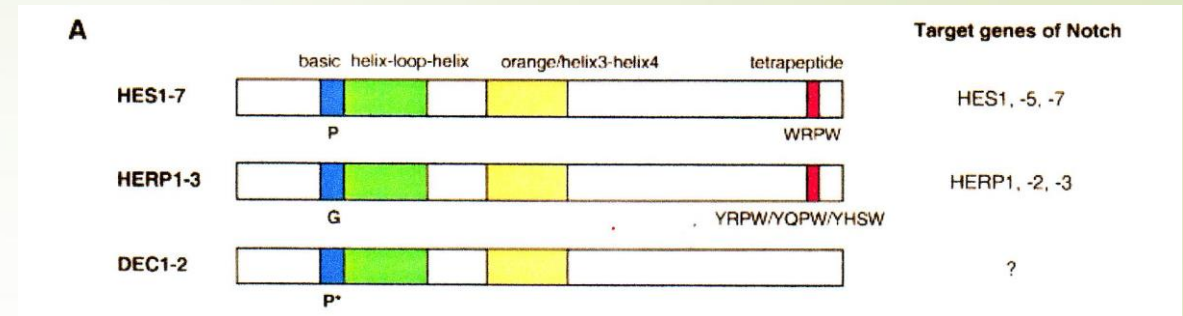
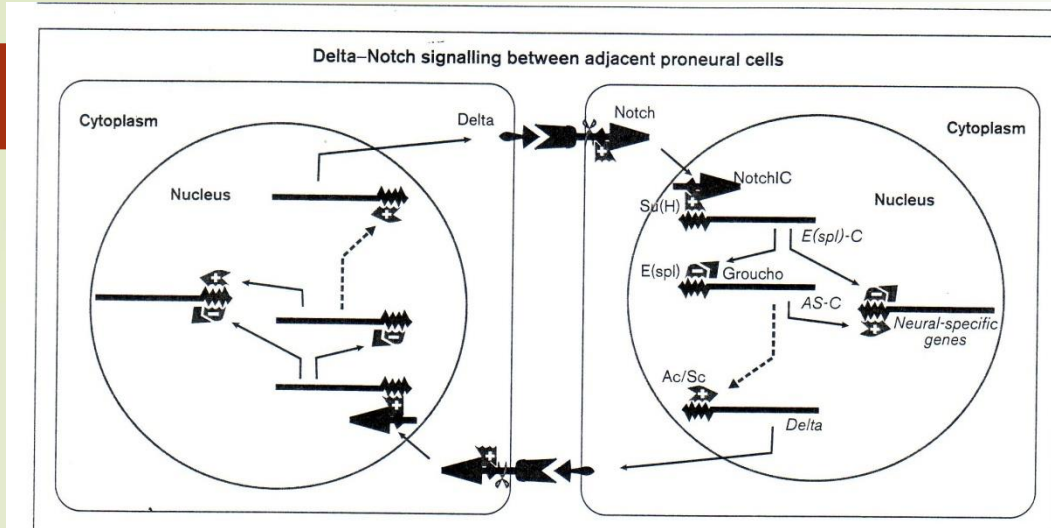
I geni neurogenici

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

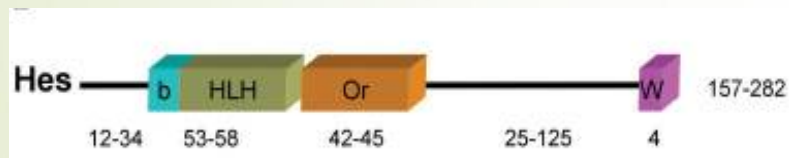


Meccanismi di repressione genica

Gli omologhi di E(spl)



HLH funzionano come dimeri

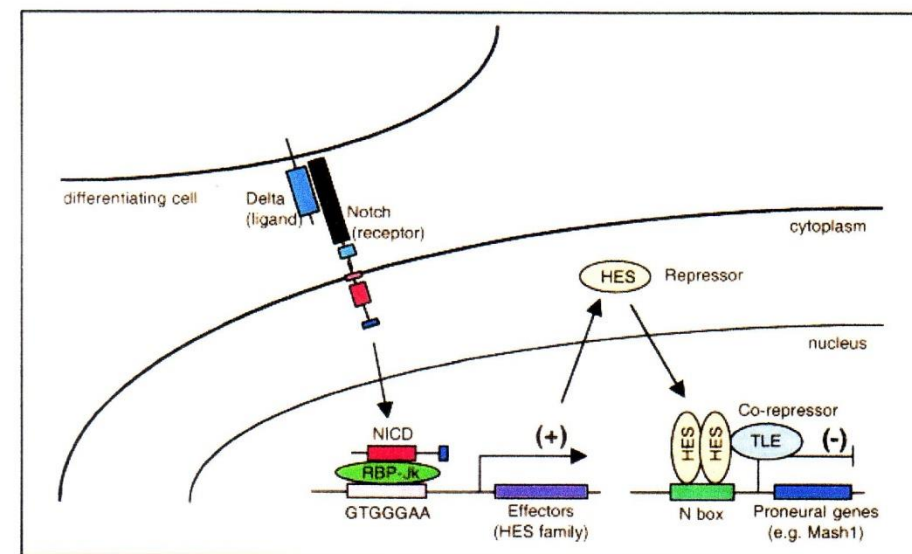


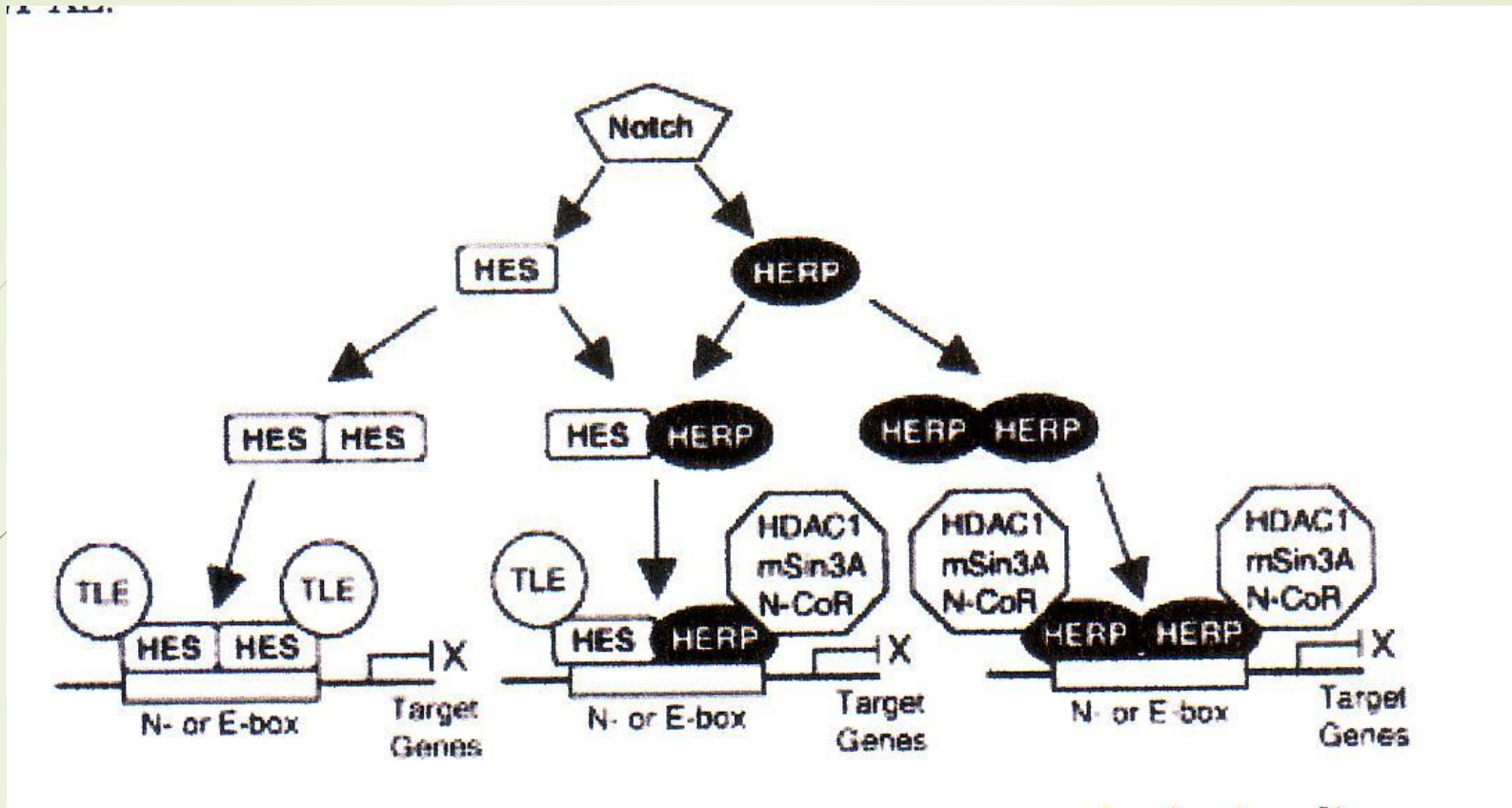
1. Hes può omodimerizzare

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

Phenotypes of *Hes* or *Hey* gene deficient mice

	Notch regulated	Mouse knockout phenotype	References
Hes1	Yes	Neurulation defects, premature differentiation of neural progenitor cells Eye and inner ear defects Pancreas defects and defective endocrine differentiation Disturbed T-cell differentiation, lack of thymus	(120–122) (123–125) (126) (127)
Hes3	No	Viable, fertile	(128)
Hes5	Yes	Viable, fertile Eye and inner ear defects Elevated myelin levels in central nervous system	(35,121) (129,104) (117)
Hes6	No	Viable, fertile	(24)
Hes7	Yes	Somitogenesis defects	(108)
Hes1/5		Enhancement of Hes1 ^{-/-} phenotype Defects in cranial and spinal nerves	(35,121,125,130) (131)
Hes1/3		Missing midbrain and anterior hindbrain due to premature neuronal differentiation	(128)
Hes1/3/5		More severe than Hes1/5 loss	(125)
Hey1	Yes	Viable, fertile	(132,133)
Hey2	Yes	Congenital heart defects Decreased arterial neointima formation	(134–138) (87)
HeyL	Yes	Viable, fertile	(47)
Hey1/2		Angiogenesis and arterial differentiation defects	(132,133)
Hey1/L		Congenital heart defects	(47)

Nucleic Acids Res. 2007 July; 35(14): 4583–4596.
Published online 2007 June 22. doi: 10.1093/nar/gkm477.
[Copyright](#) © 2007 The Author(s)

1. Aumentata espressione di Hes-1 inibisce la formazione di neuroblasti

2. KO Hes-1 si formano neuroni prematuri (anticipo del processo maturativo)

CONTROLLO DELL'ESPRESSIONE DEI GENI NEUROGENICI

Geni neurogenici: sono fattori HLH di classe A, attivatori trascrizionali

❖ **Geni neurogenici primari:**

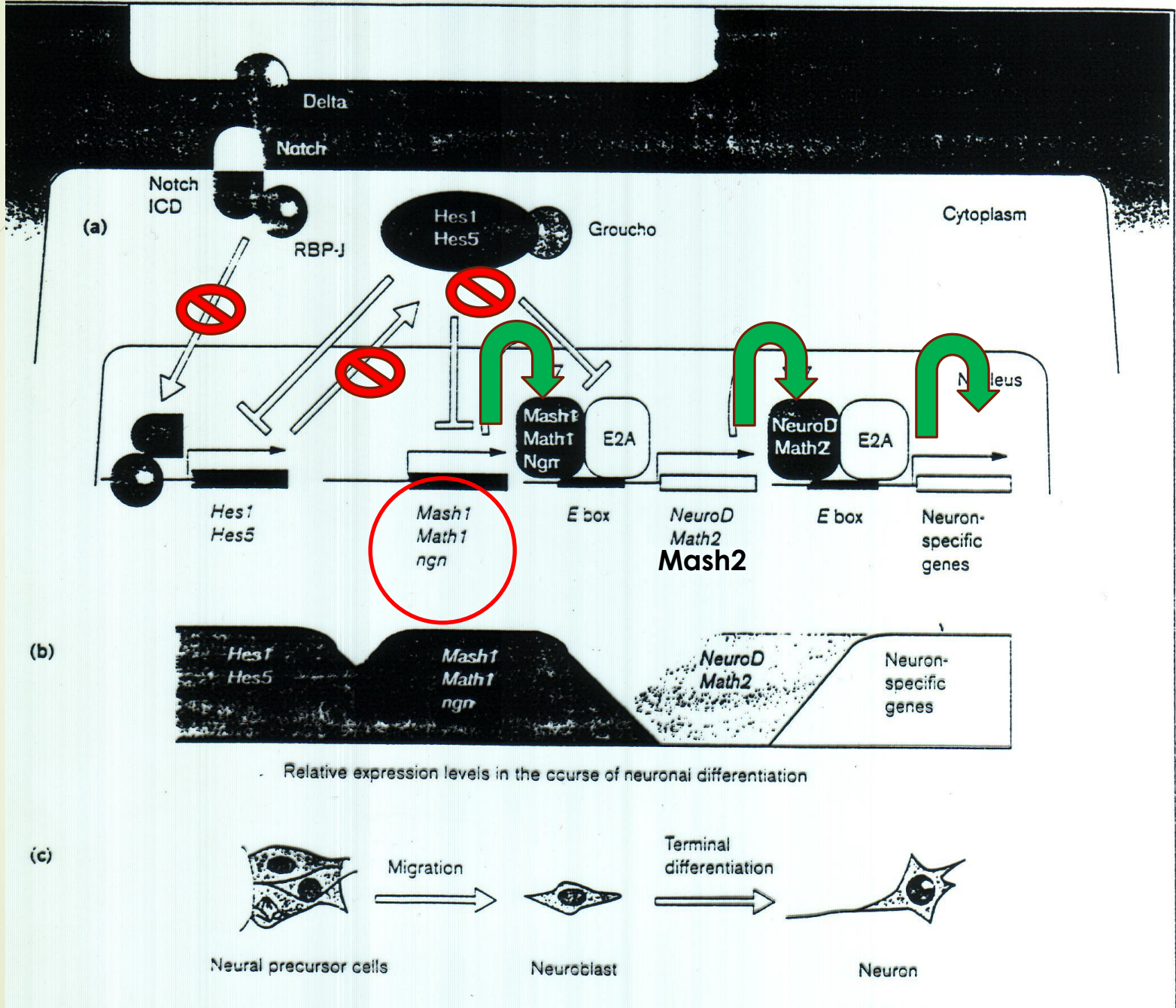
Mash1, Math1, Neurogenin determinano il passaggio da precursore neurale a neuroblasto (HLH attivatori di geni neurogenici secondari)


❖ **Geni neurogenici secondari:**

Mash2, Math2, NeuroD determinano il passaggio da neuroblasto a neurone

(HLH attivatori di geni neurospecifici)

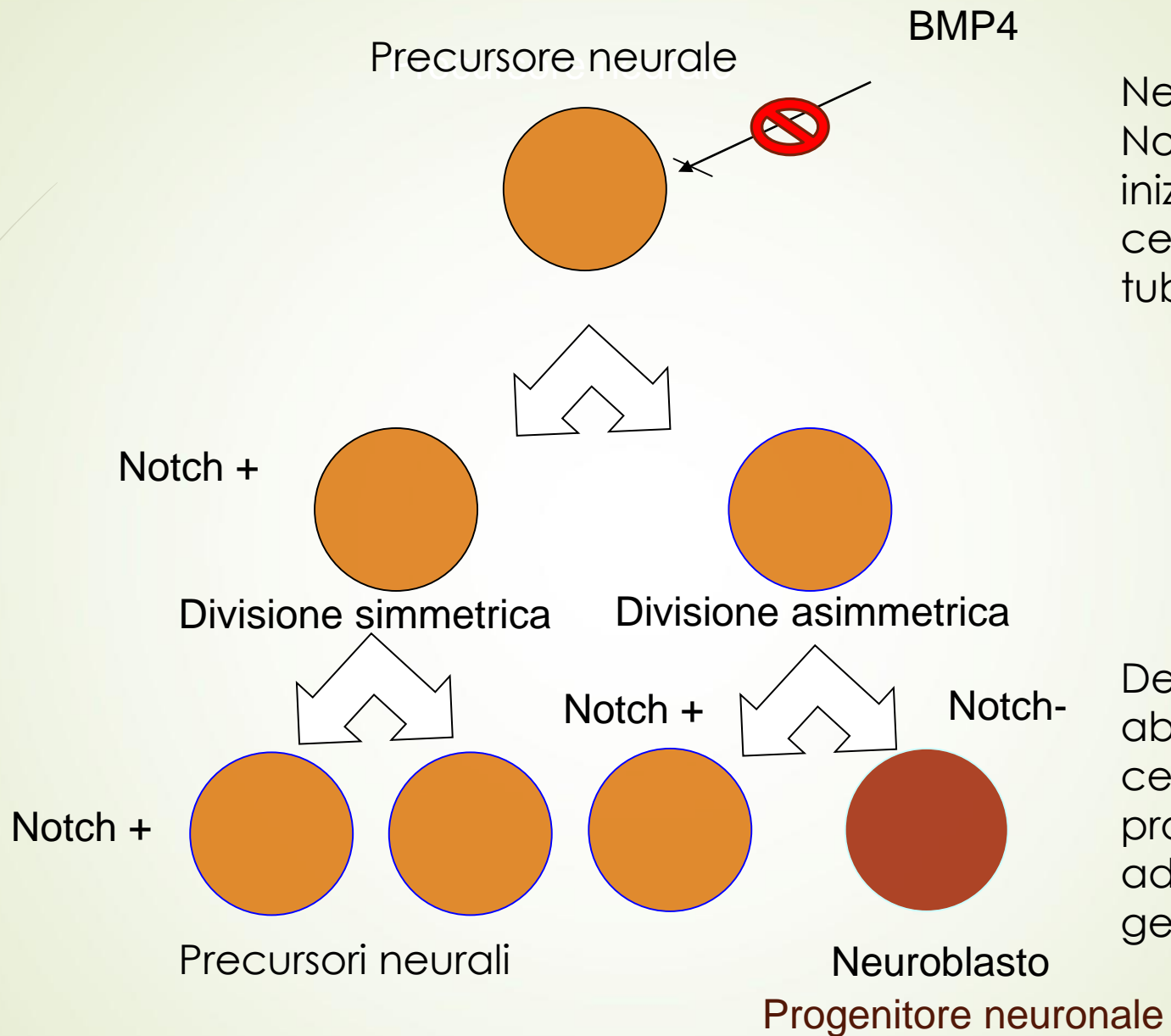
❖ **Geni Neurospecifici: A valle dei geni neurogenici di classe 2 ci sono i geni neurospecifici che caratterizzano l'avvio della fase differenziativa (es. NCAM e Neurofilamenti)**



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



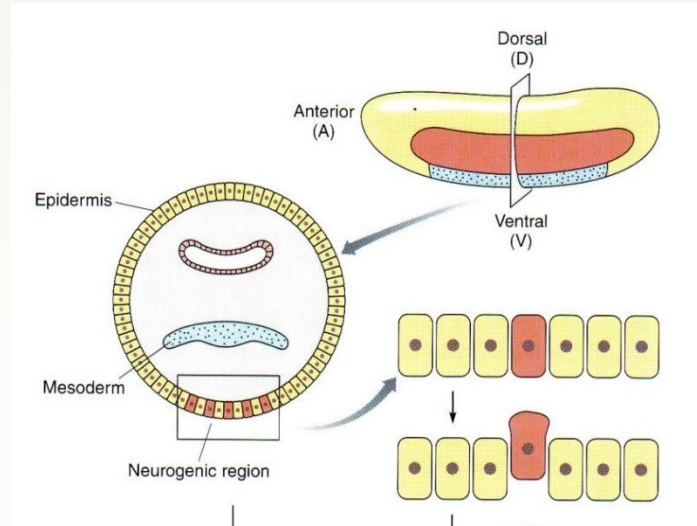
Finchè attivo, tiene a freno
l'avanzamento verso la via neuronale
bloccando i geni neurogenici
Preserva lo stato di precursore neurale



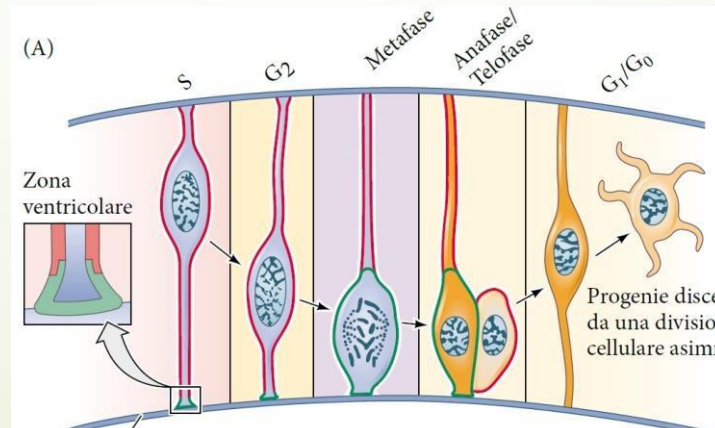
Nel Vertebrato
Notch-1 è espresso
inizialmente da tutte le
cellule del neuroepitelio del
tubo neurale

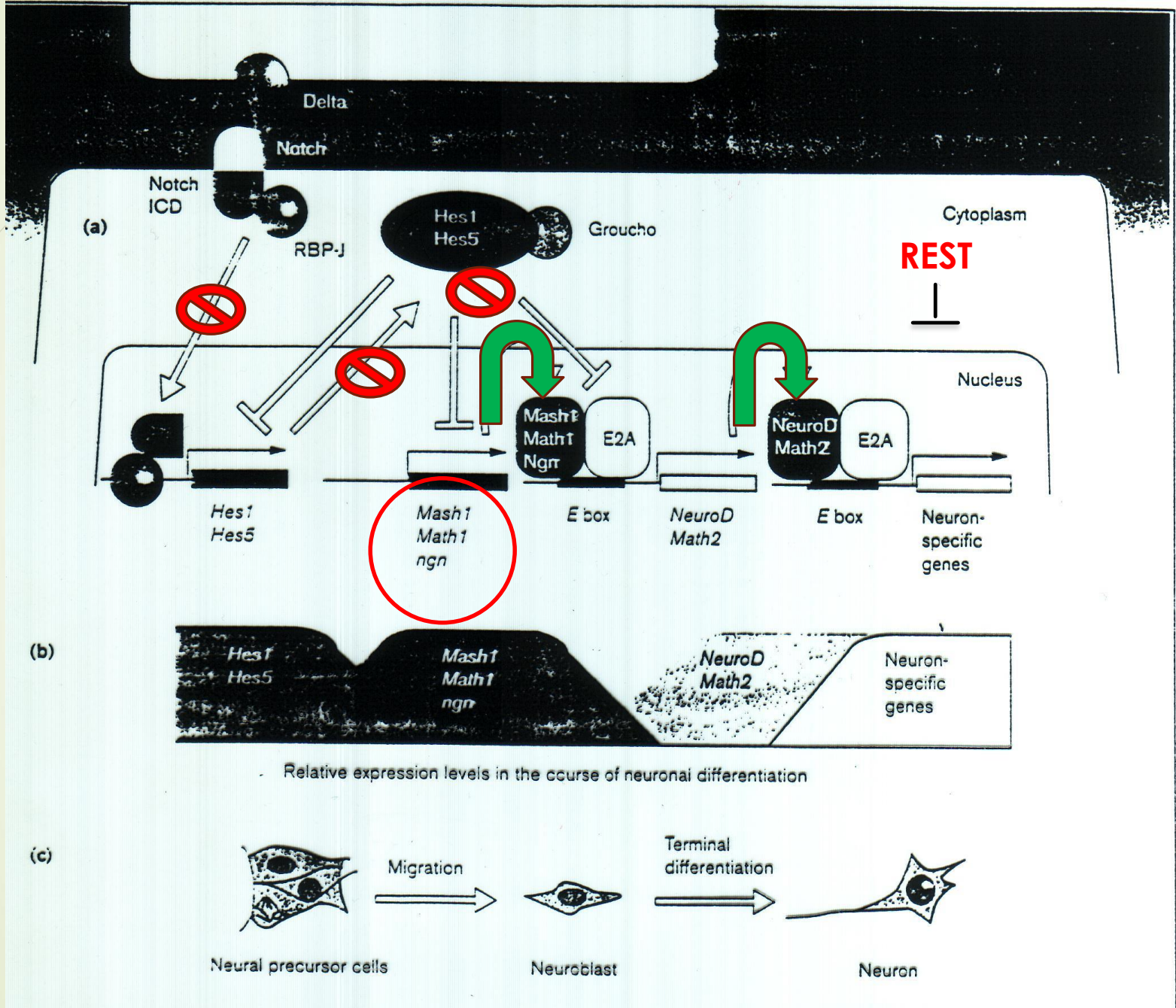
Delta-1 è espresso
abbondantemente nelle
cellule che smettono di
proliferare che cominciano
ad abbandonare lo strato
germinativo

Drosophila: i neuroblasti over-esprimenti Delta continuano a dividersi ma escono dal neuroepitelio per diventare **precursori neurali** (neuroblasto)



Vertebrati: neuroblasti over-esprimenti Delta escono dal ciclo cellulare, ma rimangono nel neuroepitelio e diventano **Progenitore neuronale** (neuroblasti)

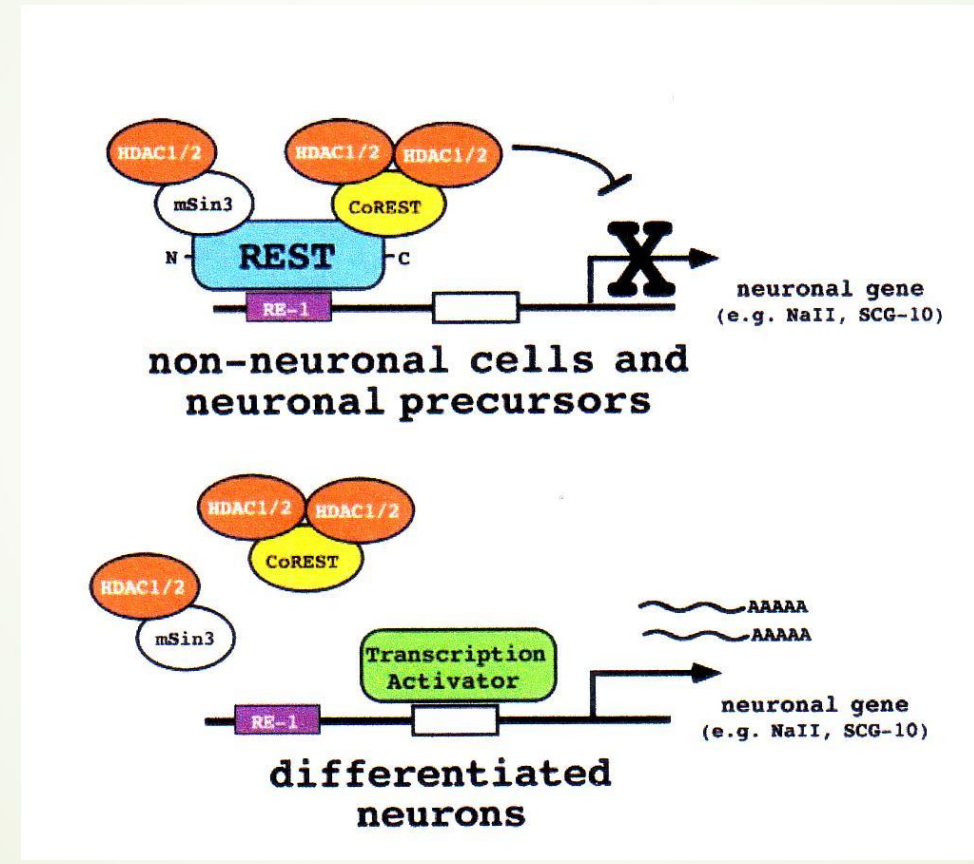






Repressori genici nel sistema nervoso

REST/NRSF

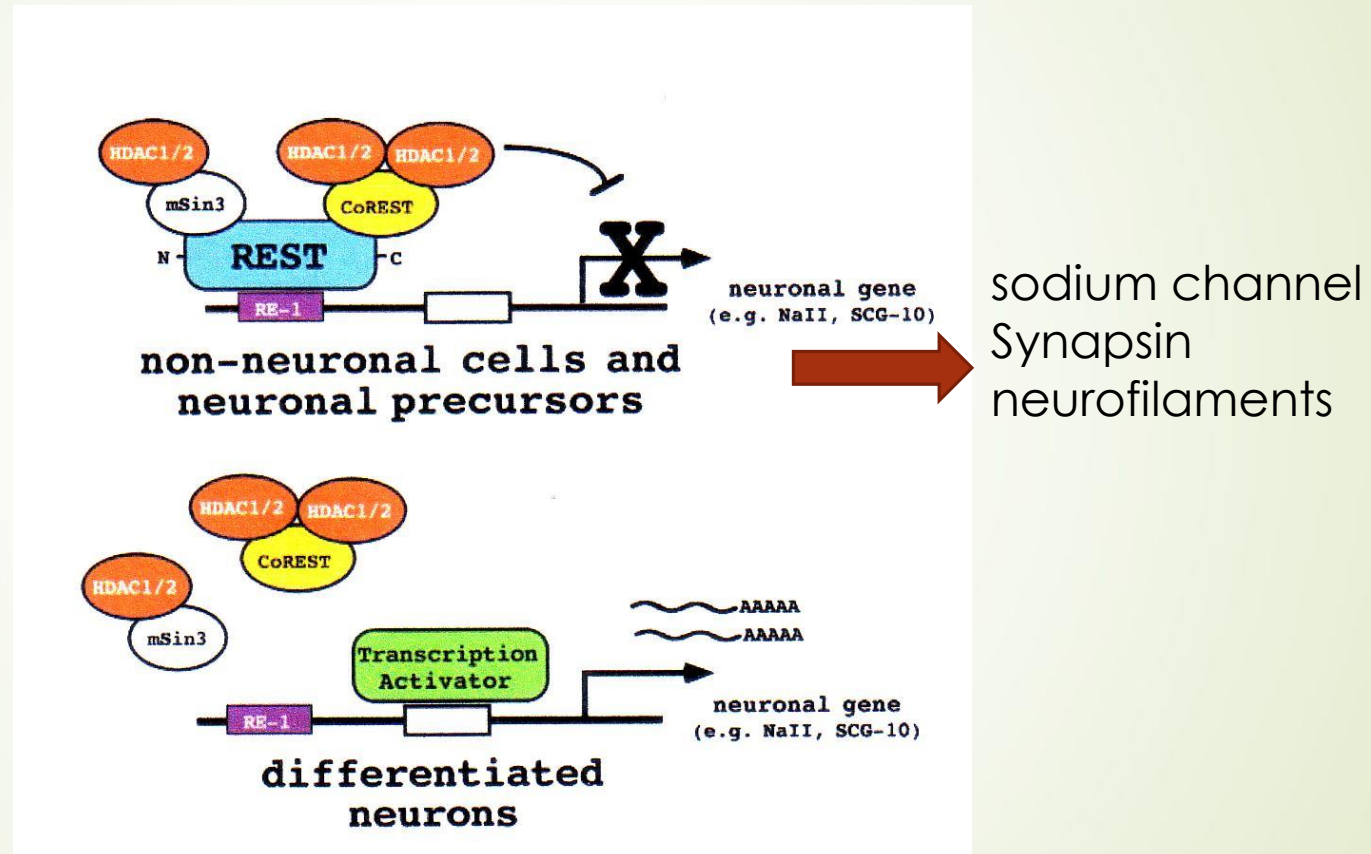
RE-1 Silencer of transcription/Neural Restrictive Silencer Factor



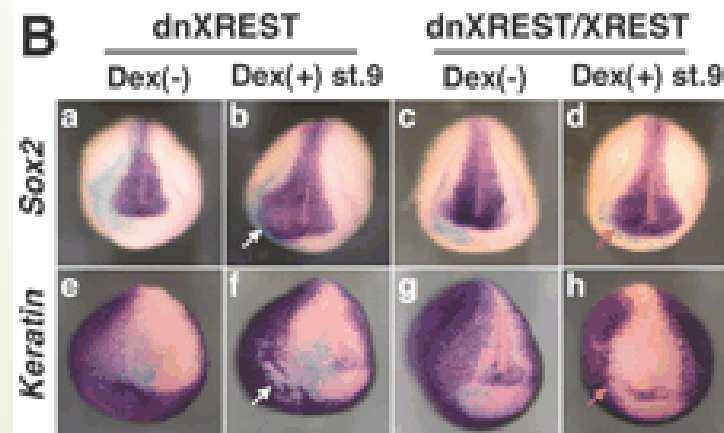
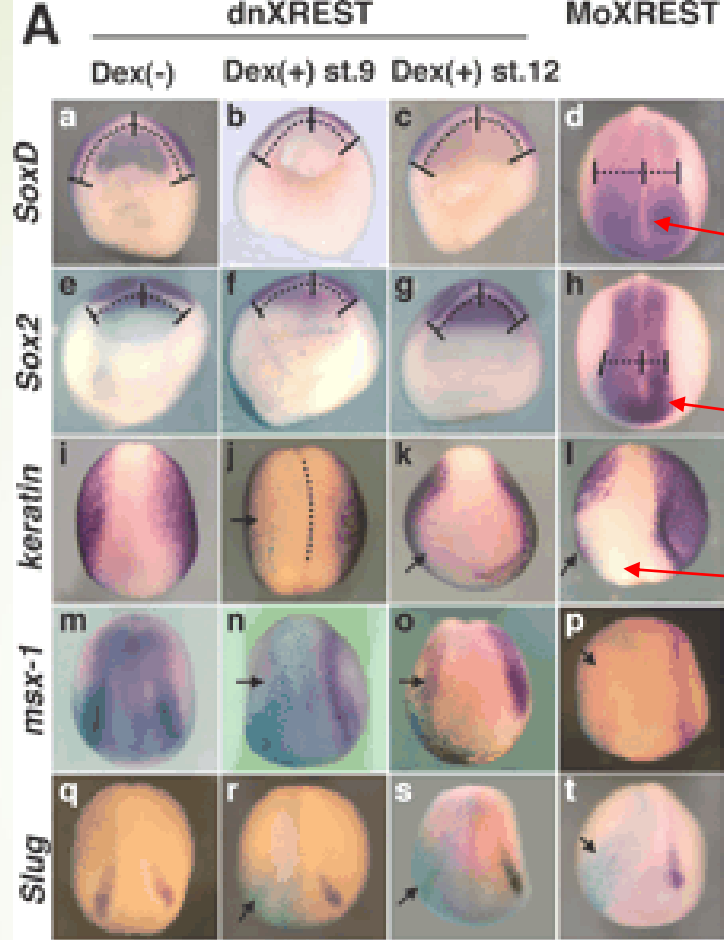
- 
- **Rest è stato scoperto nel 1995**
 - **E' un repressore di sequenze geniche che contengono un motivo di 23bp noto come RE1 (repressor element-1)**
 - **REST è stato correlato allo sviluppo del SN sulla base di anomalie di sviluppo prodotte dalla sua alterata espressione**
- (la perdita di REST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

REST/NRSF

RE-1 Silencer of transcription/Neural Restrictive Silencer Factor



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

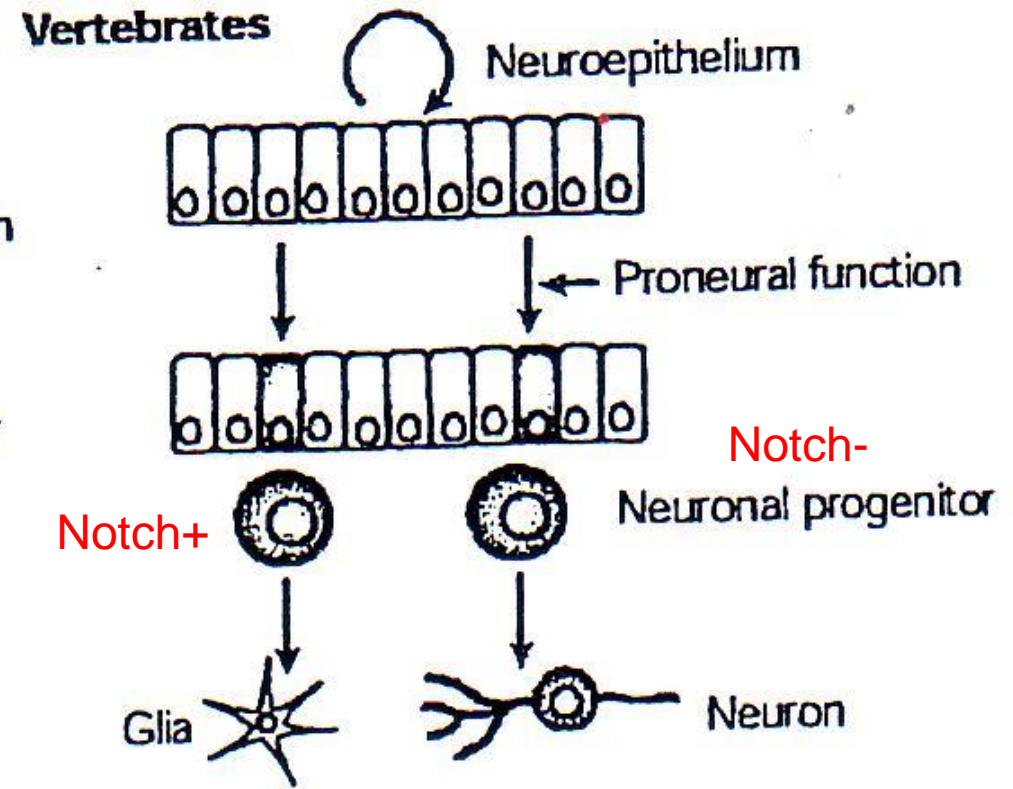
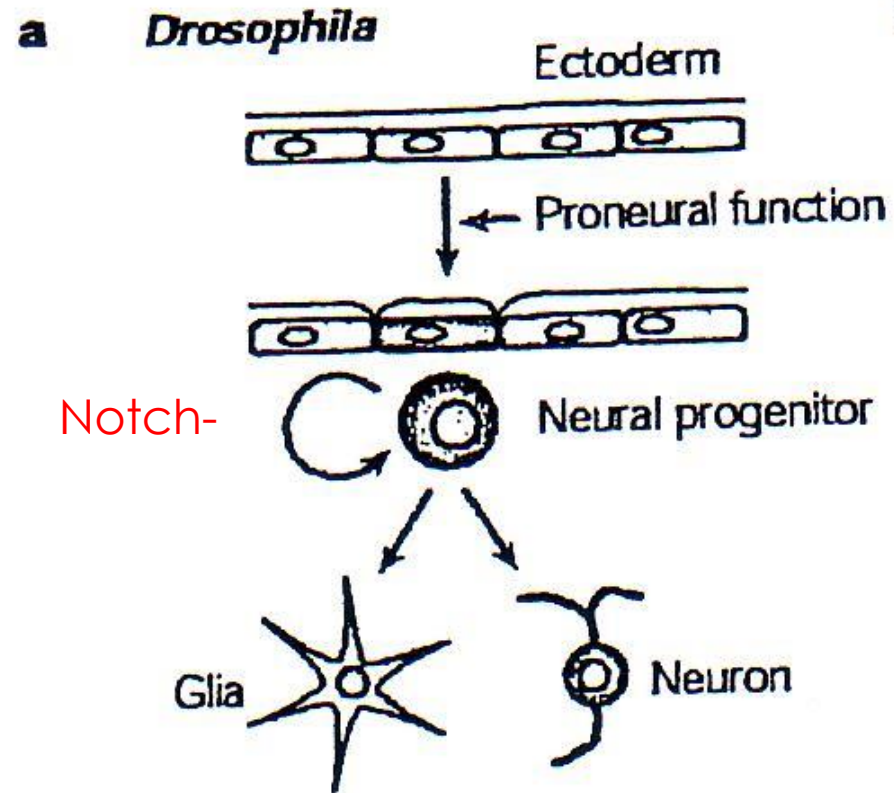


In caso di silenziamento di REST si osserva espansione del territorio neuroectodermico a discapito dell'epidermide

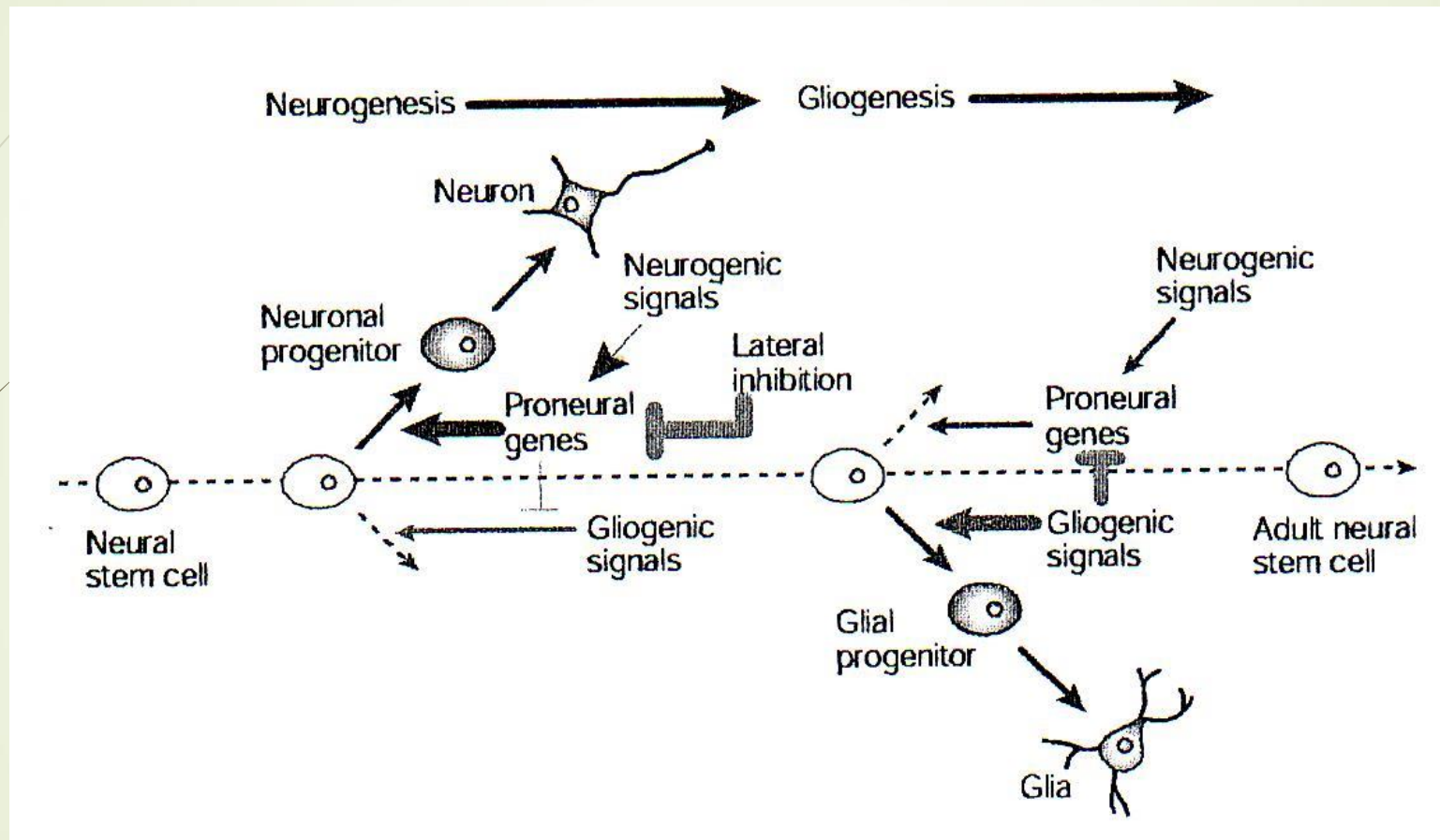


Quali altri ruoli svolge il sistema Delta-Notch nel vertebrato

LA FORMAZIONE DELLA GLIA



Il segnale Delta-Notch favorisce la via gliale nel Vertebrato



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

