

# La proliferazione dei precursori neurali

# Sviluppo del Sistema Nervoso

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

Neuroni

Glia

- Differenziamento

Neurone

Crescita assonale

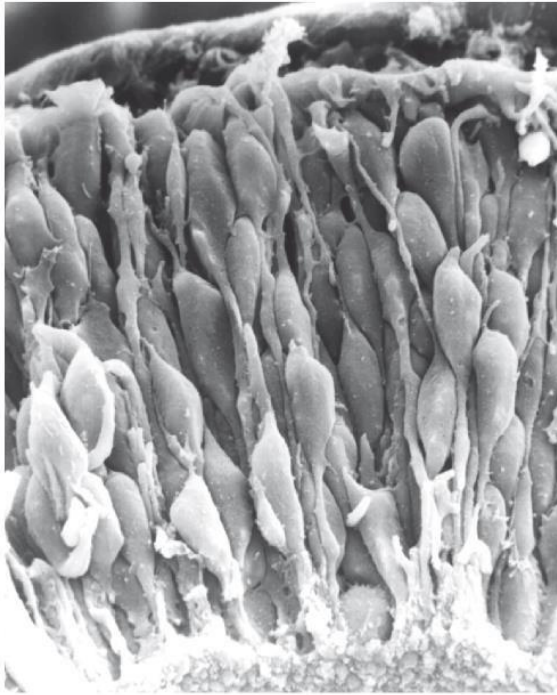
Formazione sinapsi

# Neuroepitelio germinativo:

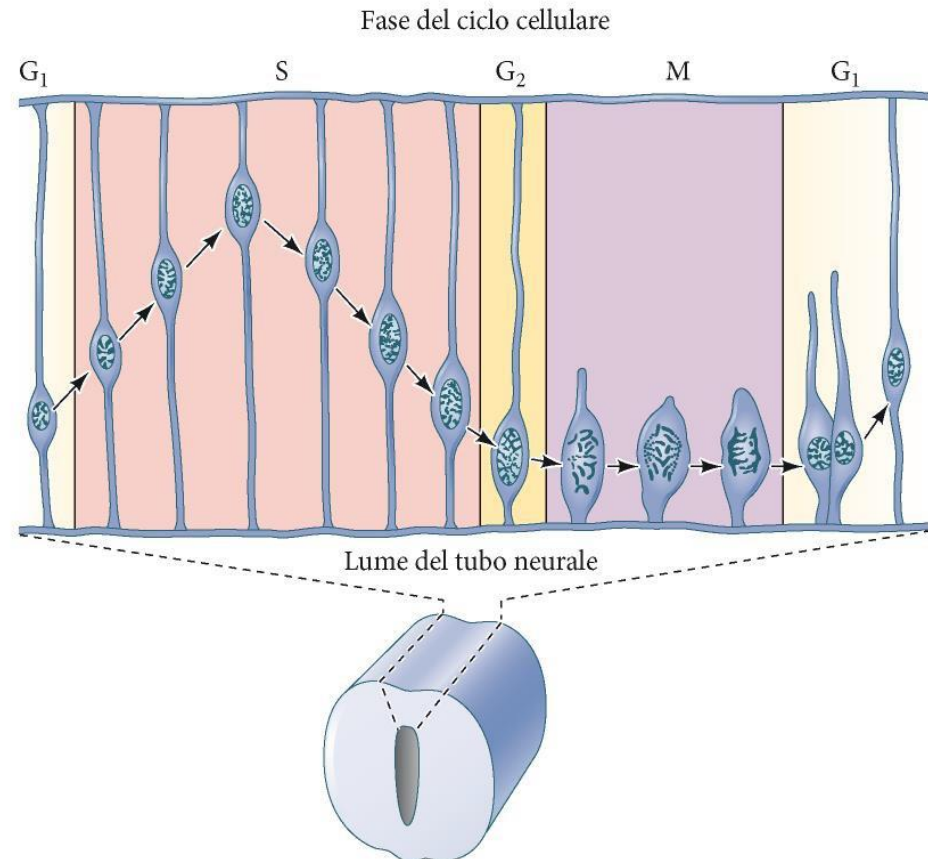
- posizionato vicino alla cavita centrale del tubo neurale
- monostrato con nuclei a diversa altezza (la posizione cambia con il progredire lungo le fasi del ciclo cellulare)

## *Proliferazione a flip flop*

(A)



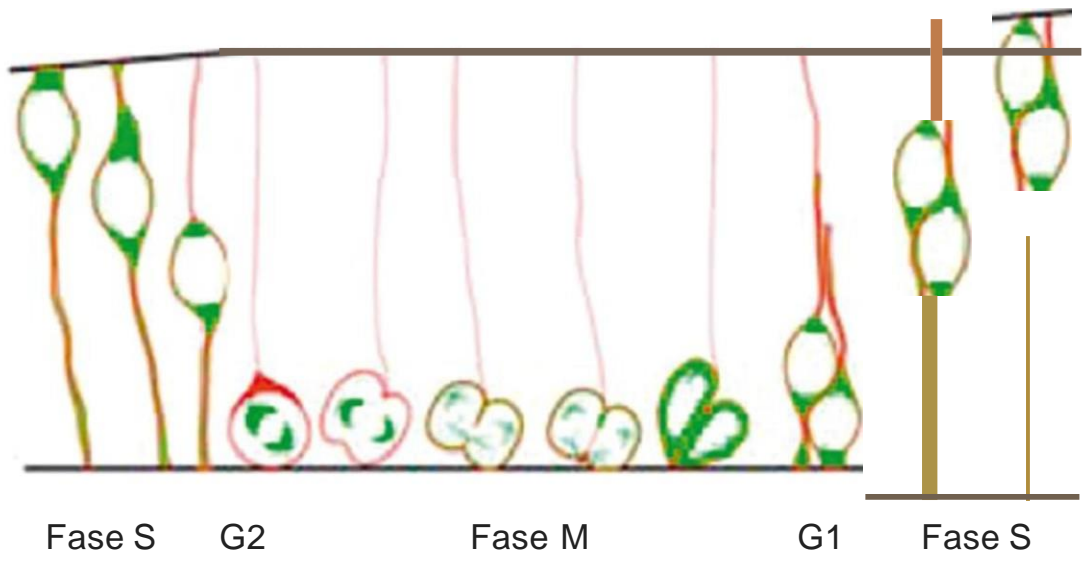
(B)



A

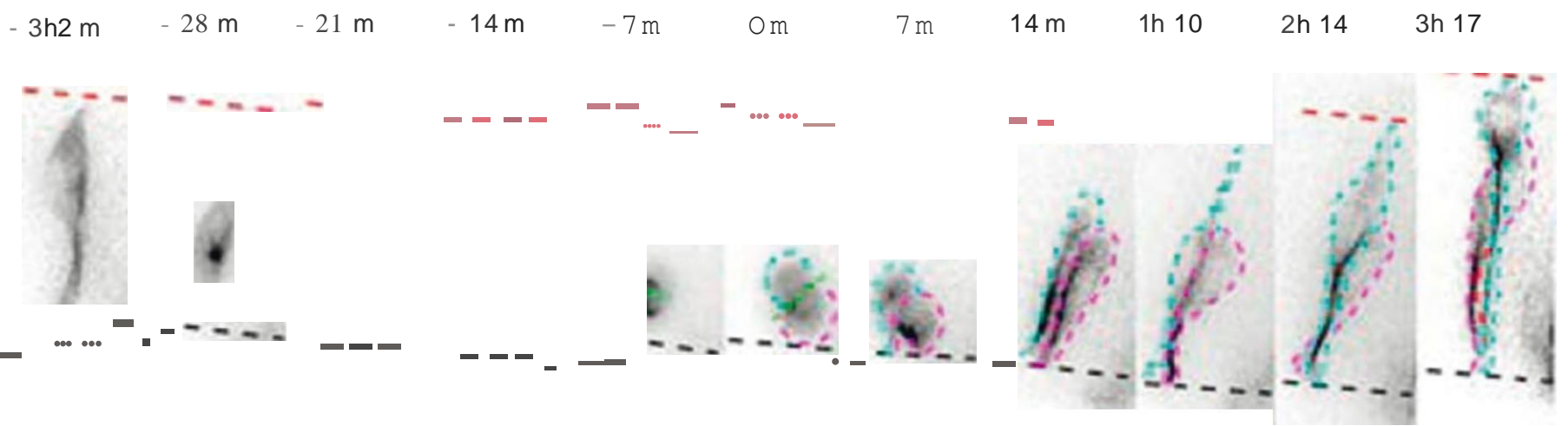


B



**Lume del tubo neurale-**

e

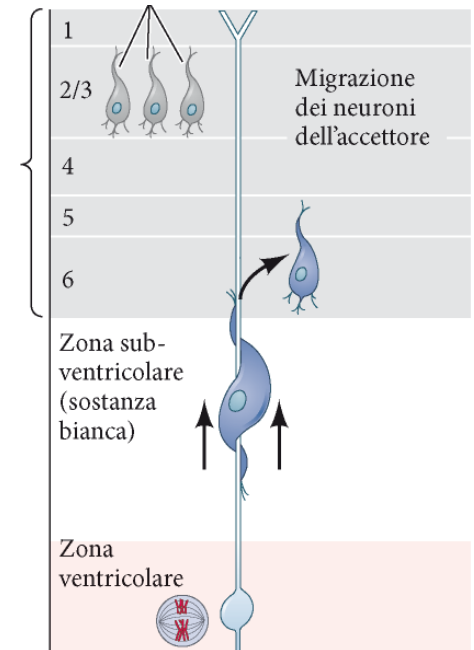
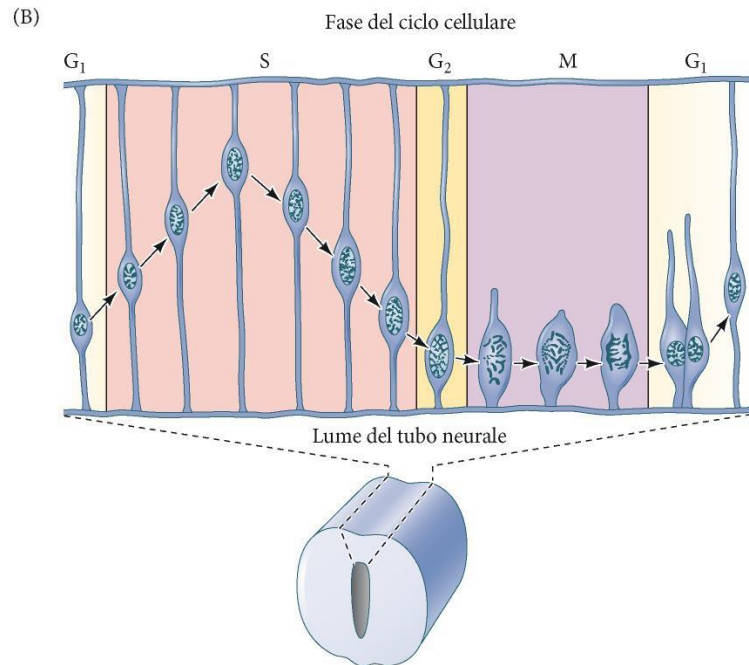
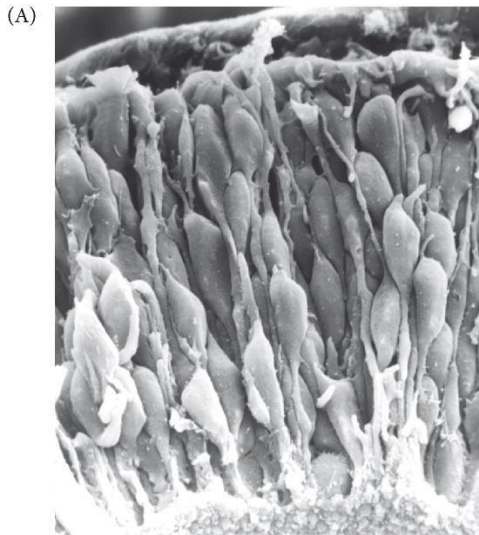


# Neuroepitelio germinativo

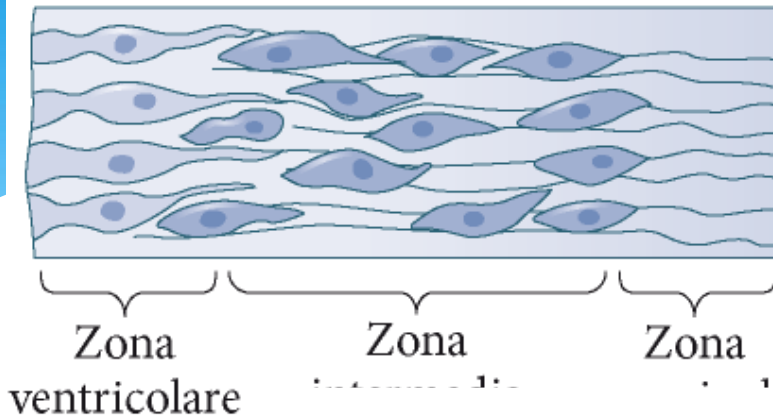
- produce:

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

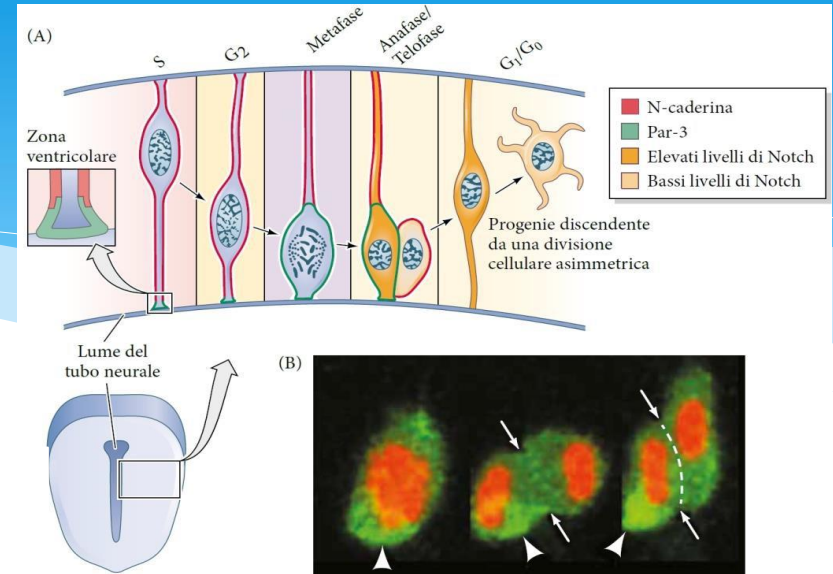
**cellule gliali radiali** (cellule staminali neurali, impalcatura per la migrazione delle cellule progenitrici)



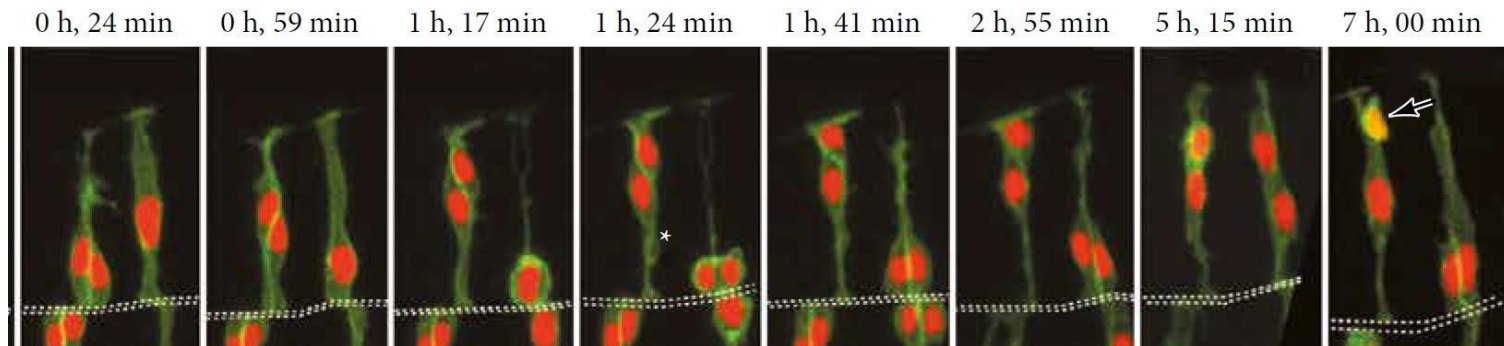
## Tubo neurale



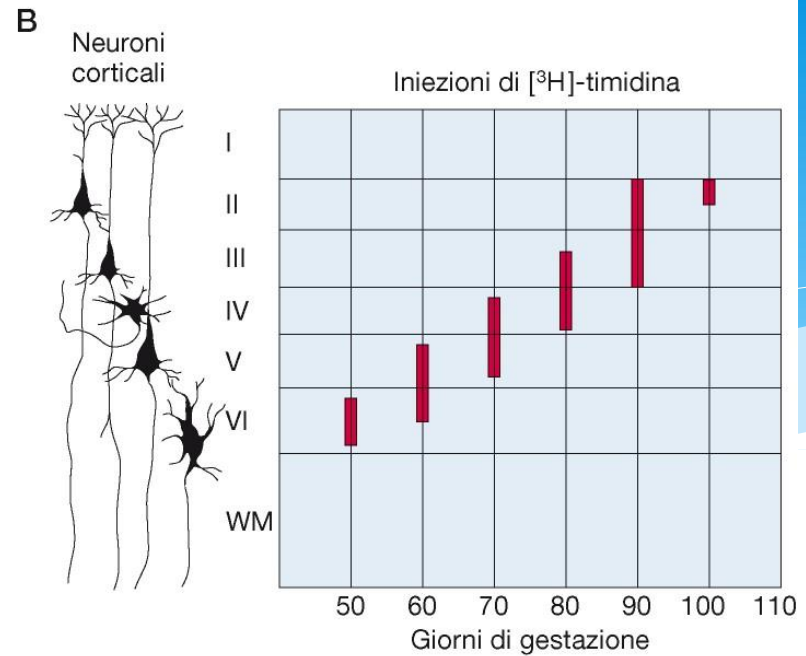
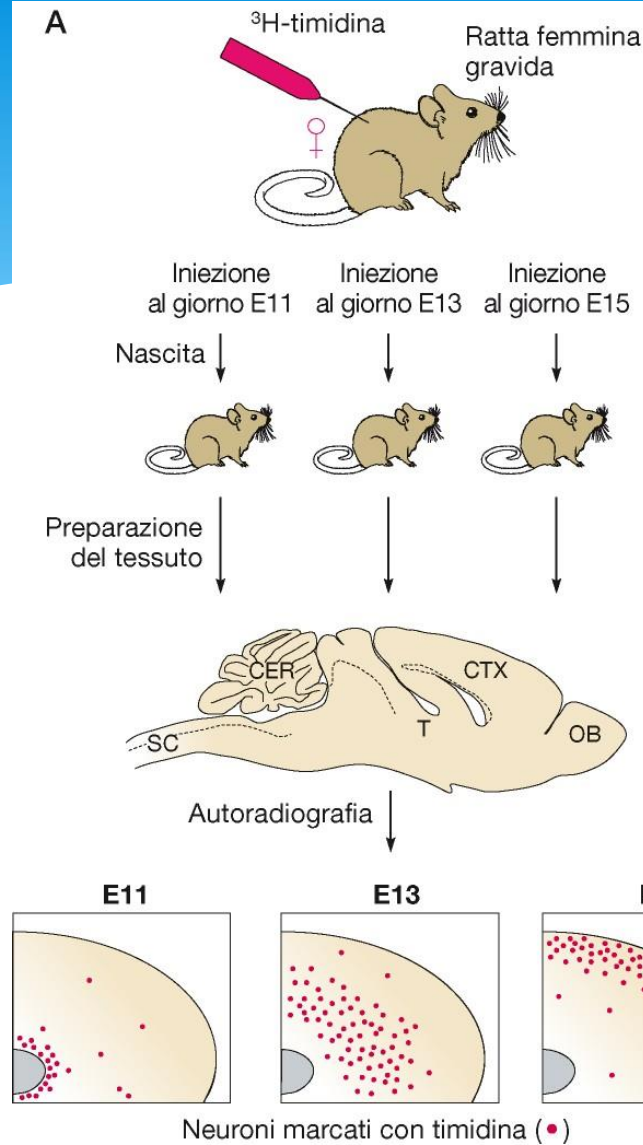
## Formazione degli strati:



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



Marchatura gialla: cellule differenzianti



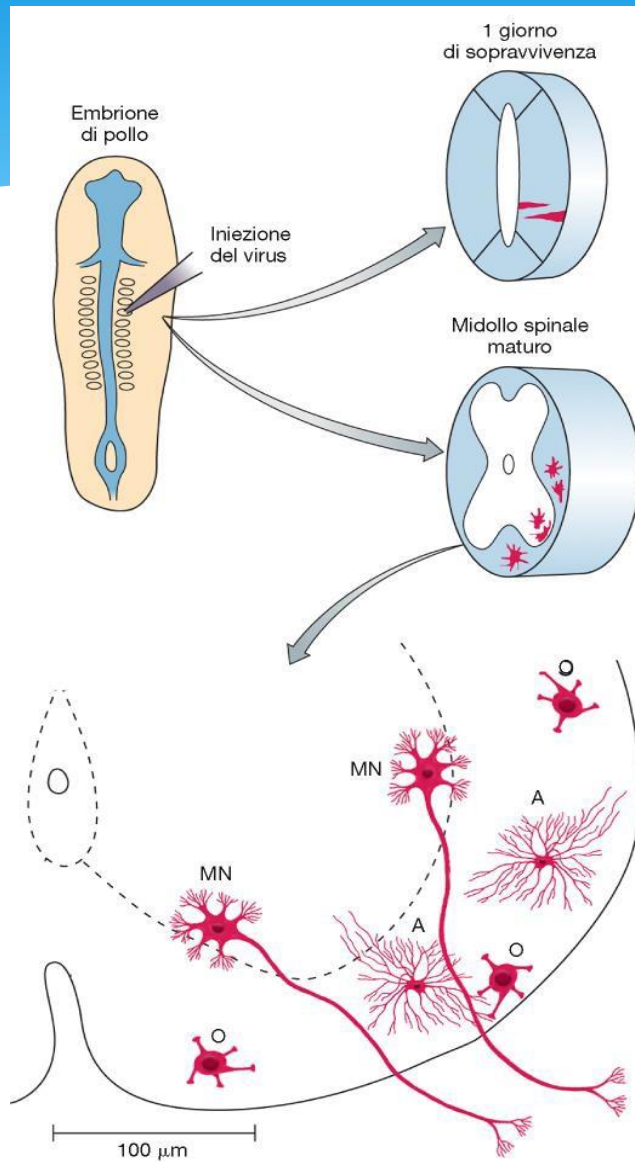
1. Presenza della timidina triziata indica l'età del neurone

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**

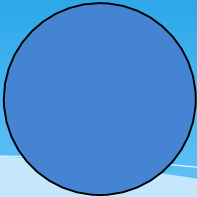
**Analisi clonale  
(tecnica del retrovirus-GFP)**

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

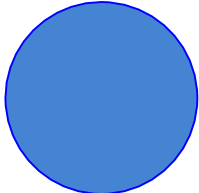
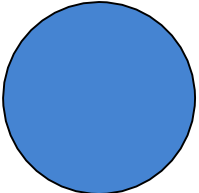
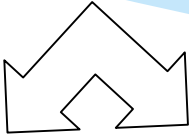


# Modalità di divisione

Precursore neurale

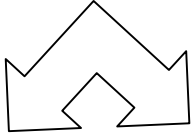


Notch +

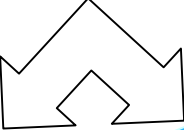


Divisione simmetrica

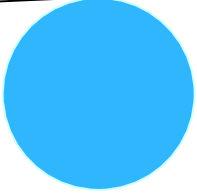
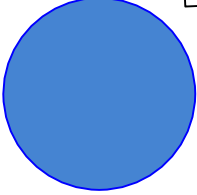
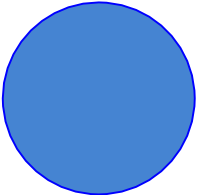
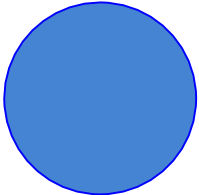
Divisione asimmetrica



Notch +



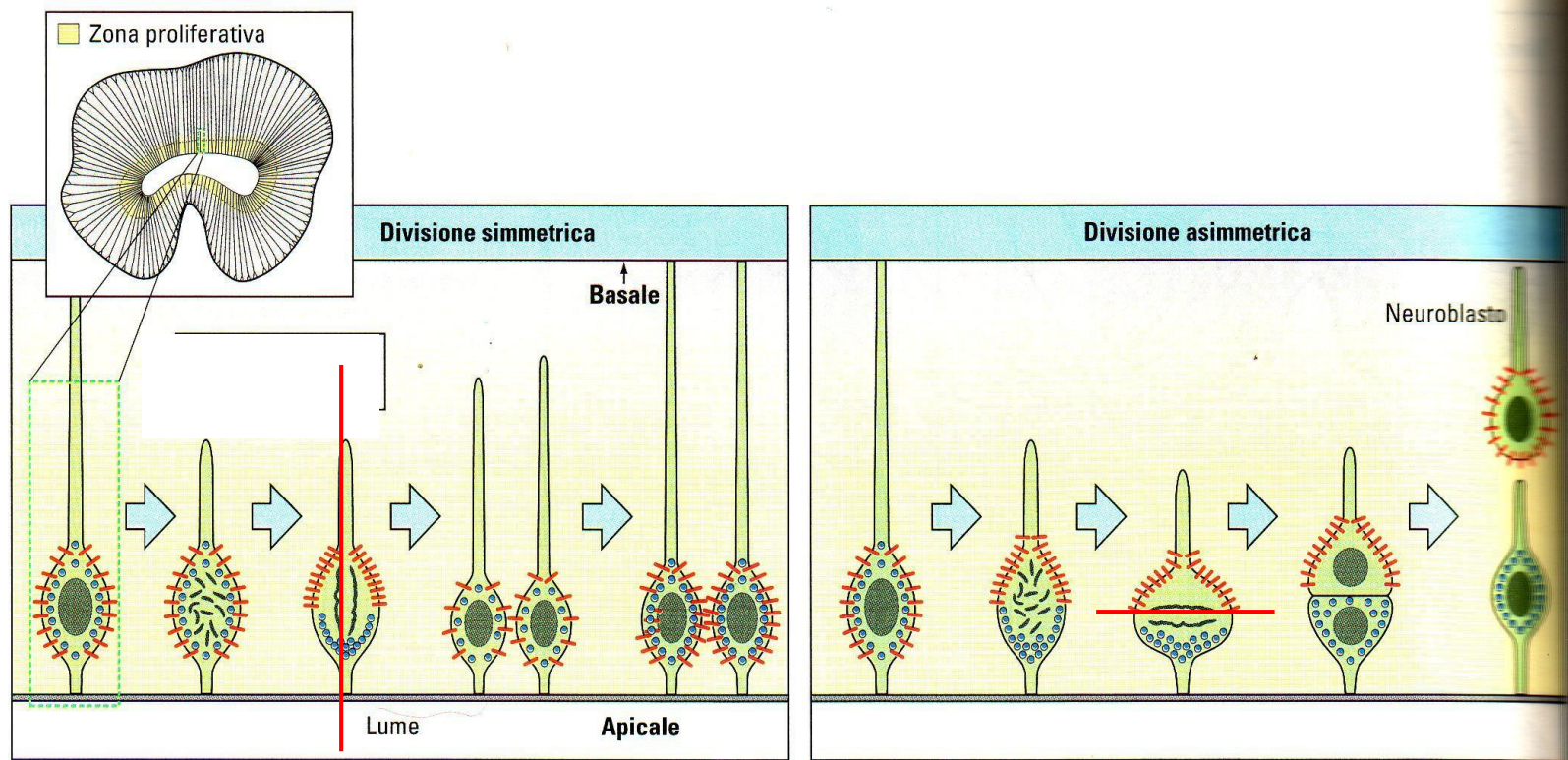
Notch-



Precursori neurali

Neuroblasto

# La divisione cellulare dei precursori



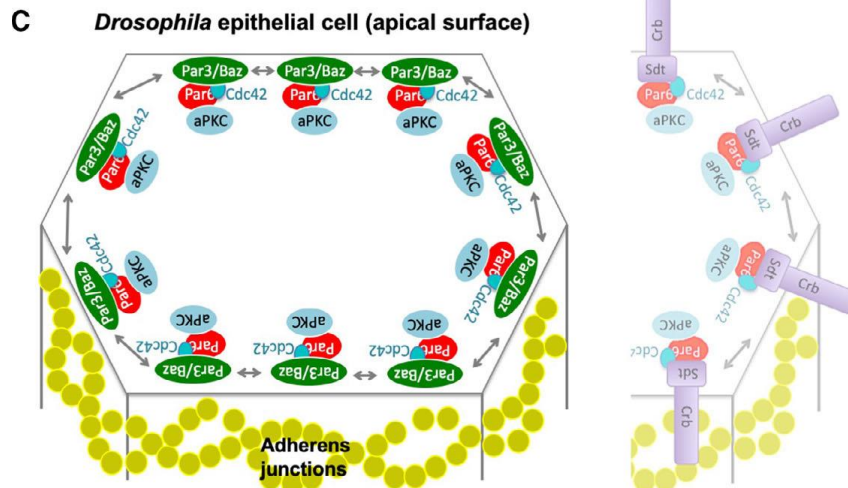
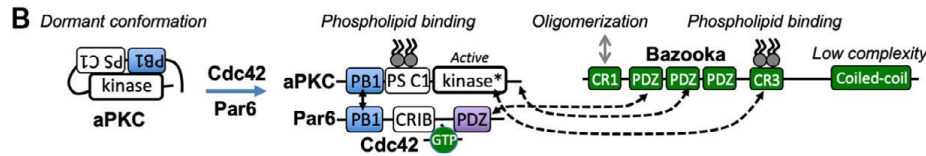
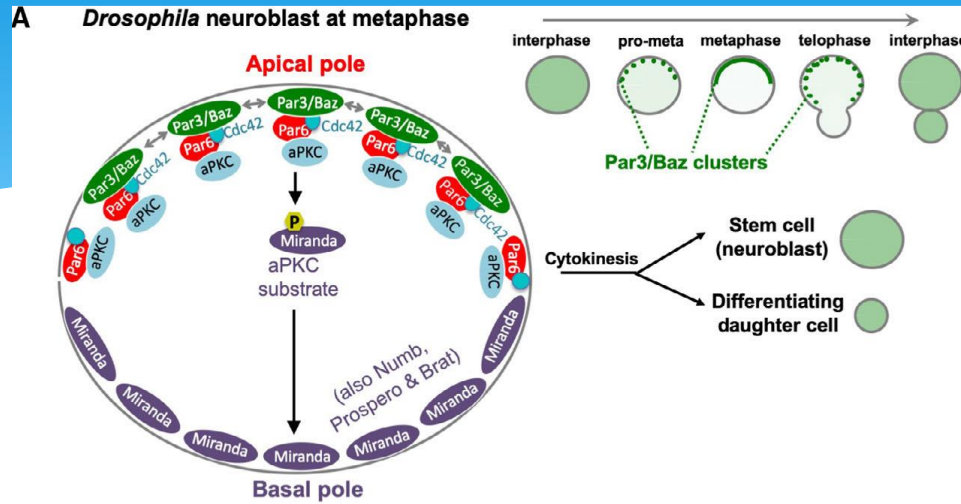
## 1. Divisione simmetrica

Il contenuto citoplasmatico viene diviso equamente nelle due cellule figlie

## 2. Divisione asimmetrica:

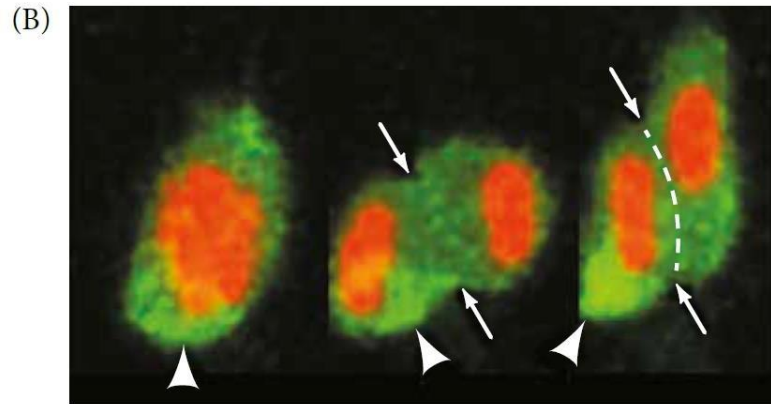
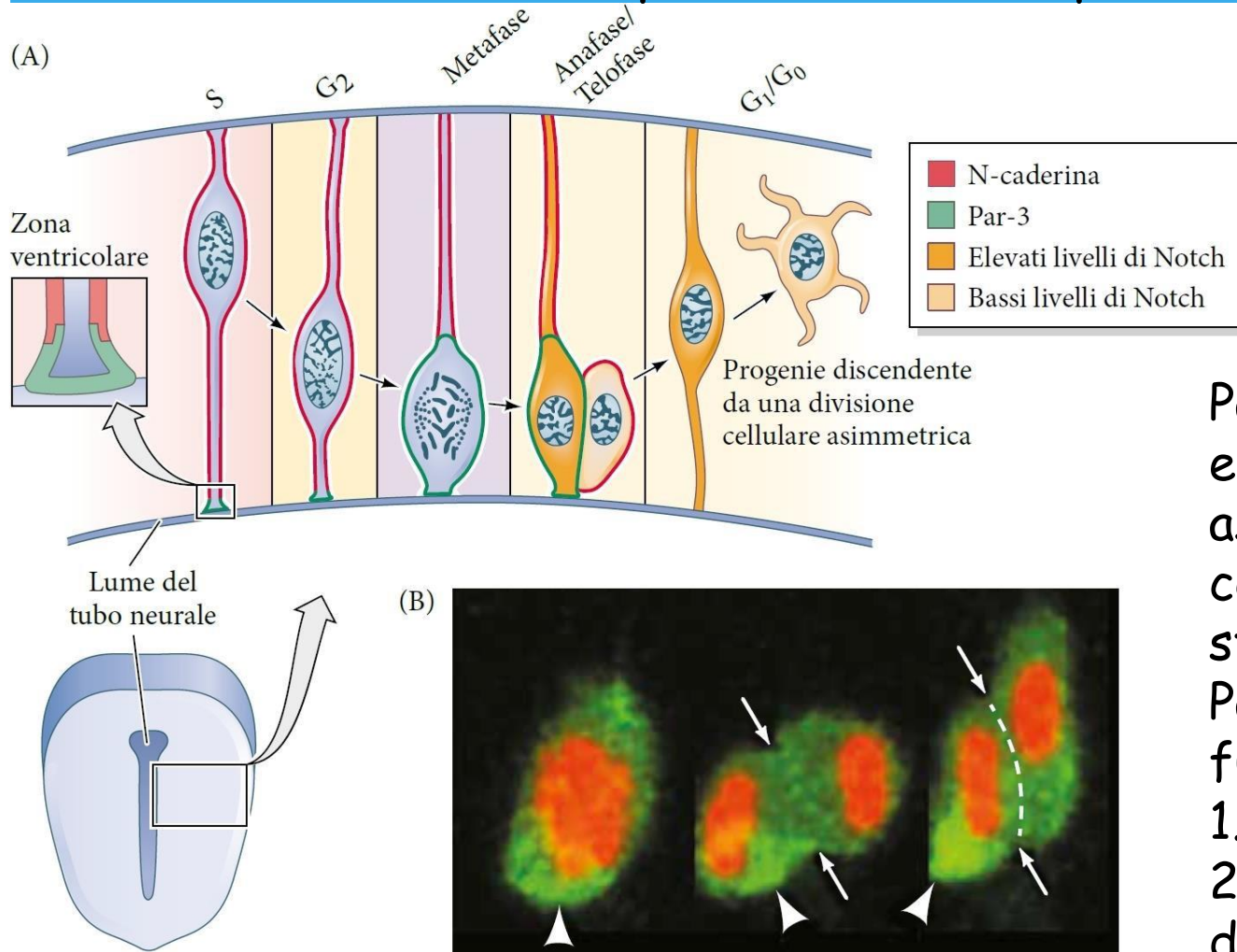
Il precursore si divide in modo non equivalente, separando alcuni componenti citoplasmatici e di membrana in modo ineguale tra le due cellule figlie

# PAR 3 complex è il modulatore della divisione asimmetrica



Identificato nei nematodi e poi in *Drosophila*

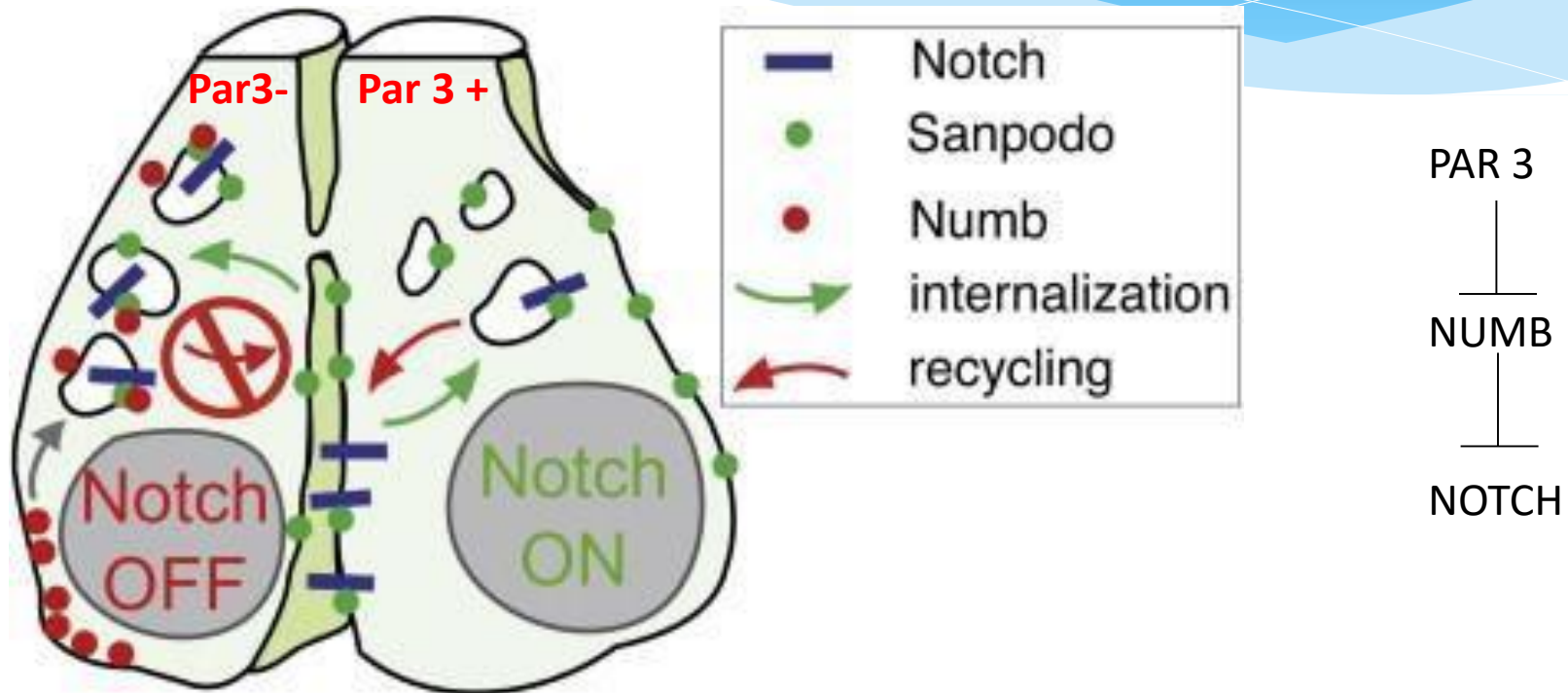
# Le cellule che differenziano sono quelle che hanno una attività di Notch minore e che non presentano il complesso Par3



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

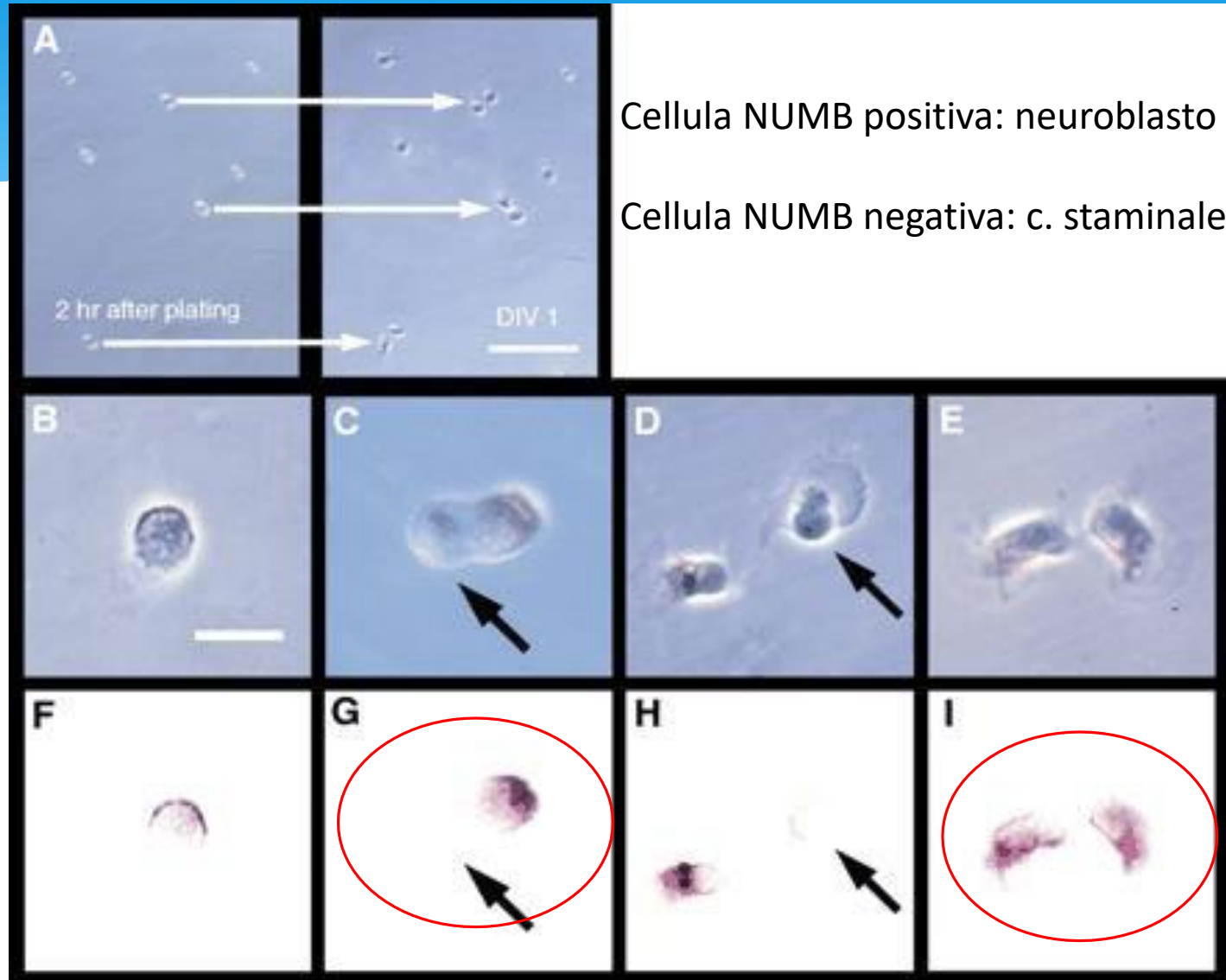
1. Orienta actina
2. Orienta distribuzione caderine
3. blocca Numb, un inibitore di Notch

# Ruolo di Numb nella divisione asimmetrica



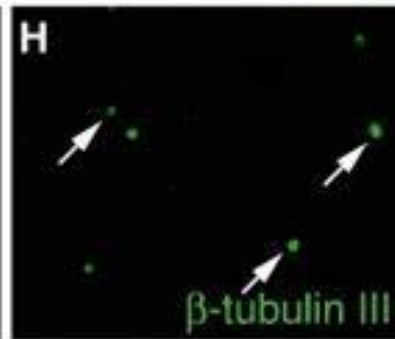
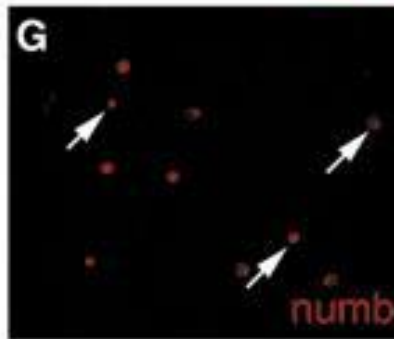
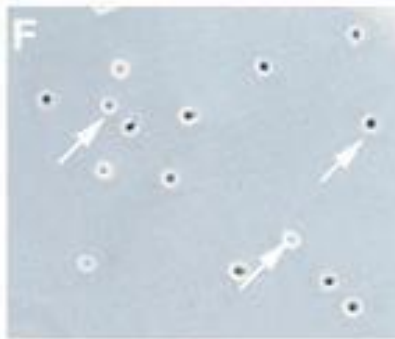
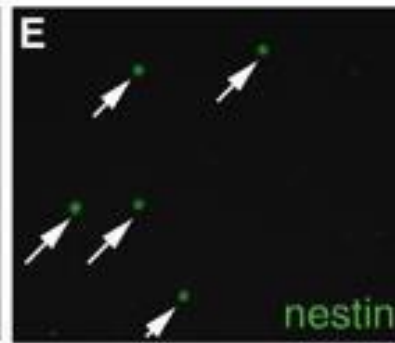
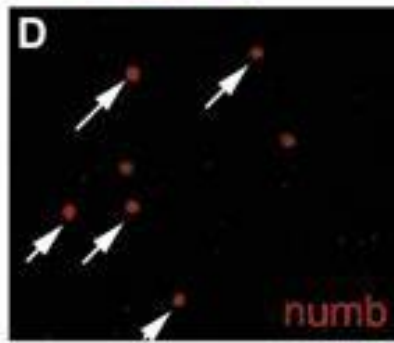
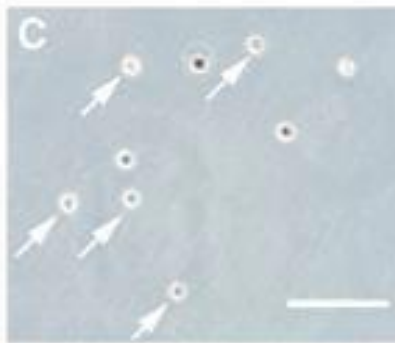
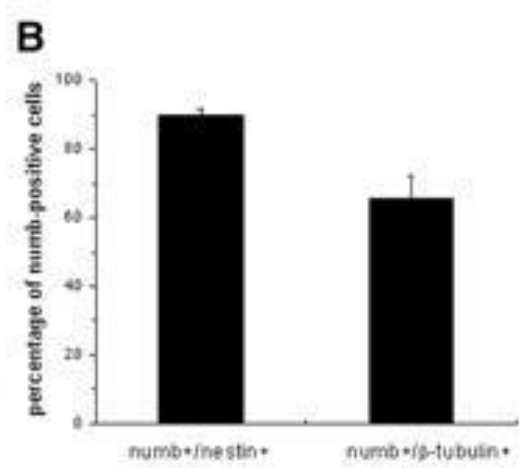
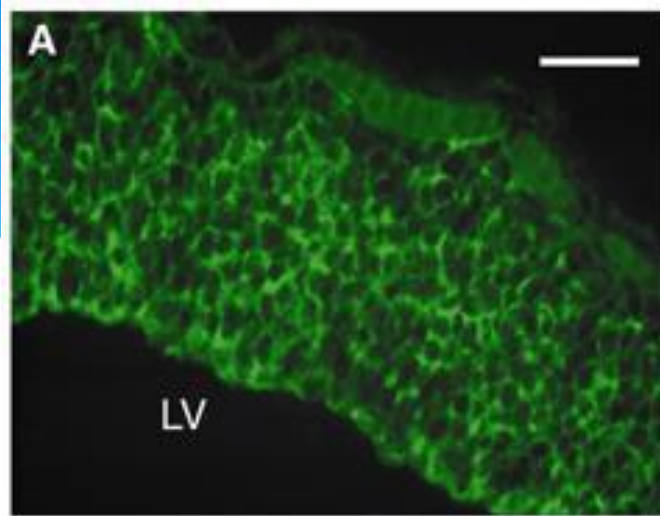
NUMB inibisce l'esportazione del recettore Notch in membrana nelle cellule che devono diventare neuroblasti, ma indirizza le vescicole contenenti Notch alla degradazione

# Distribuzione asimmetrica in neuroblasti in divisione

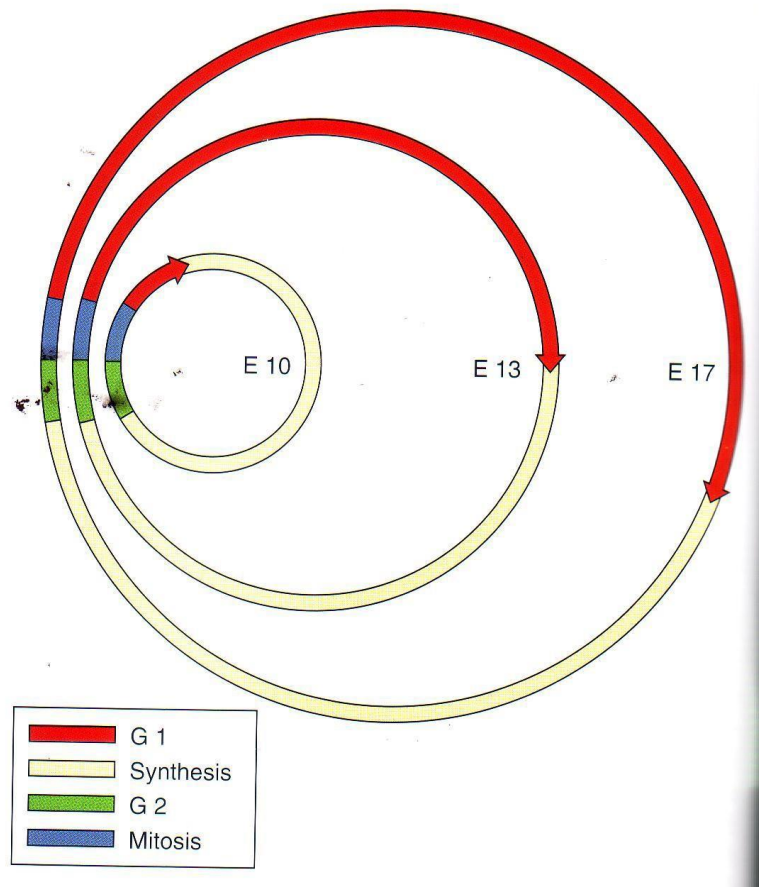


Divisione asimmetrica  
1 neuroblasto  
1 precursore

Divisione simmetrica  
2 neuroblasti



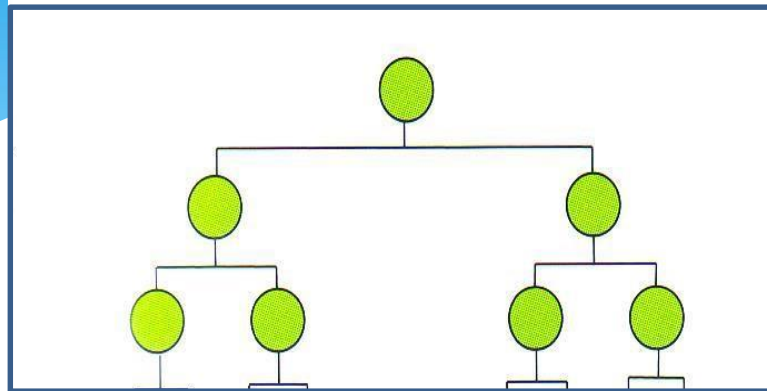
Studi con timidina triziata hanno consentito di stabilire la lunghezza di ogni ciclo di divisione dei progenitori neurali



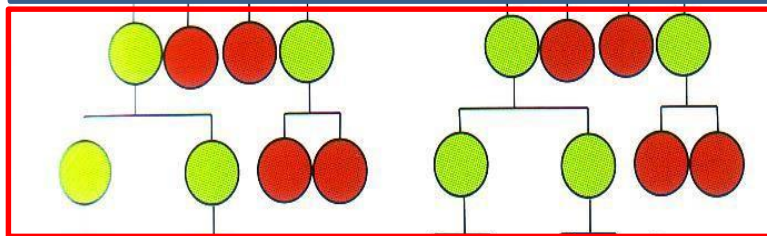
Durante l'embriogenesi, i tempi di replicazione dei progenitori cambiano

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

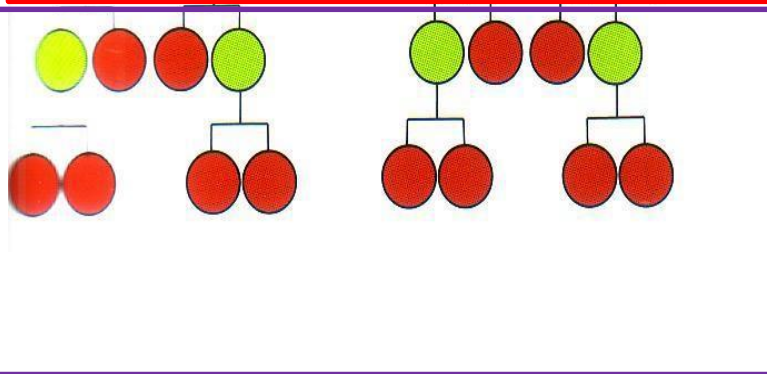




Expansion  
phase



Neurogenic  
phase



Fase 1:

Espansione dei precursori  
Divisioni rapide e simmetriche

Fase 2:

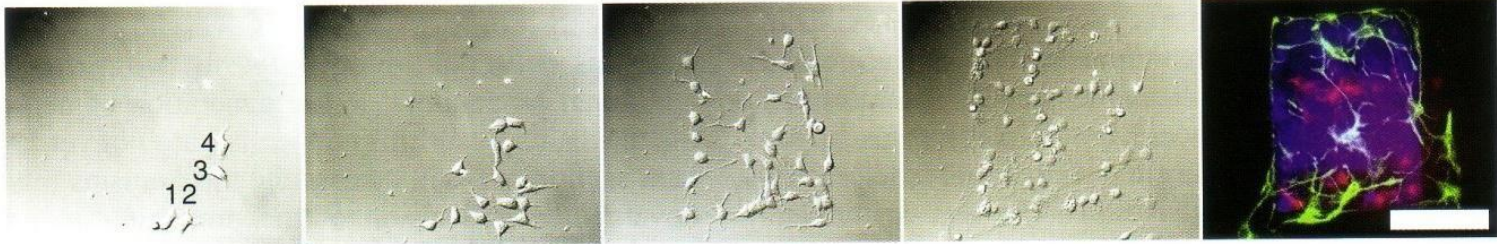
Divisioni asimmetriche

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

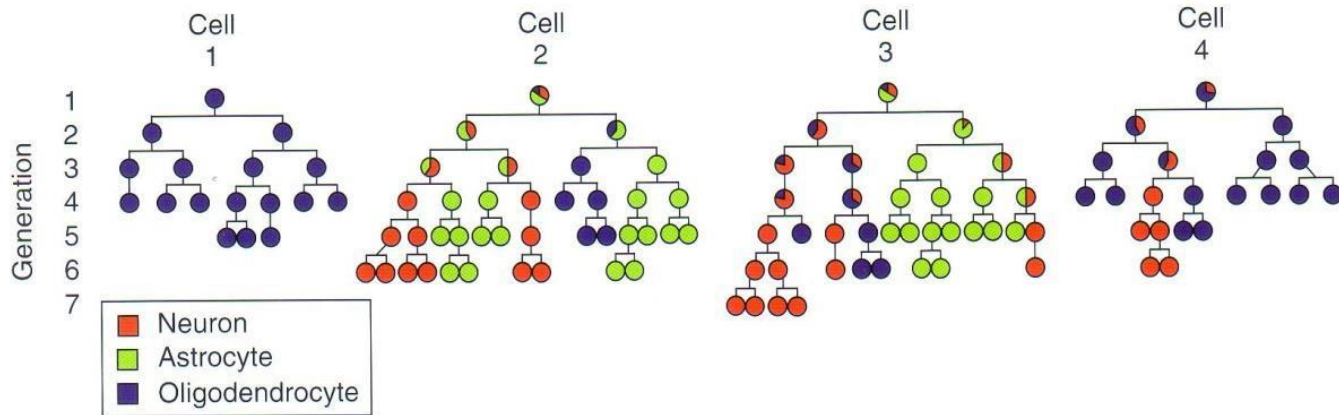
Fase 3:

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

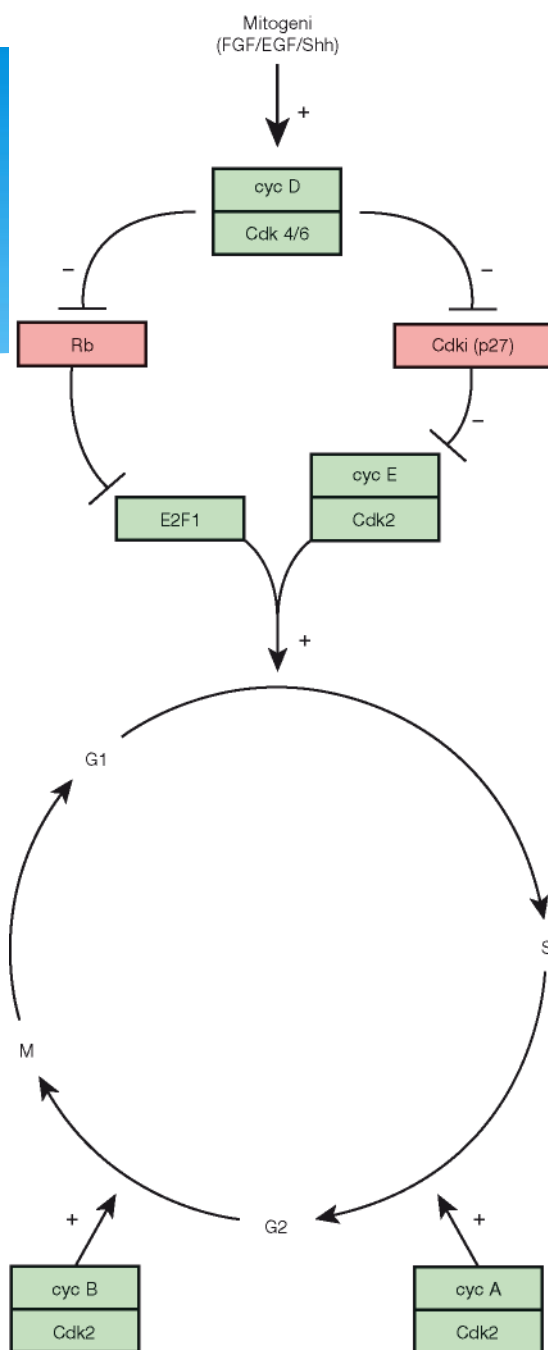
A



B



Tipi di progenitori:  
 Tripotenti (glia radiale)  
 Bipotenti  
 Unipotenti

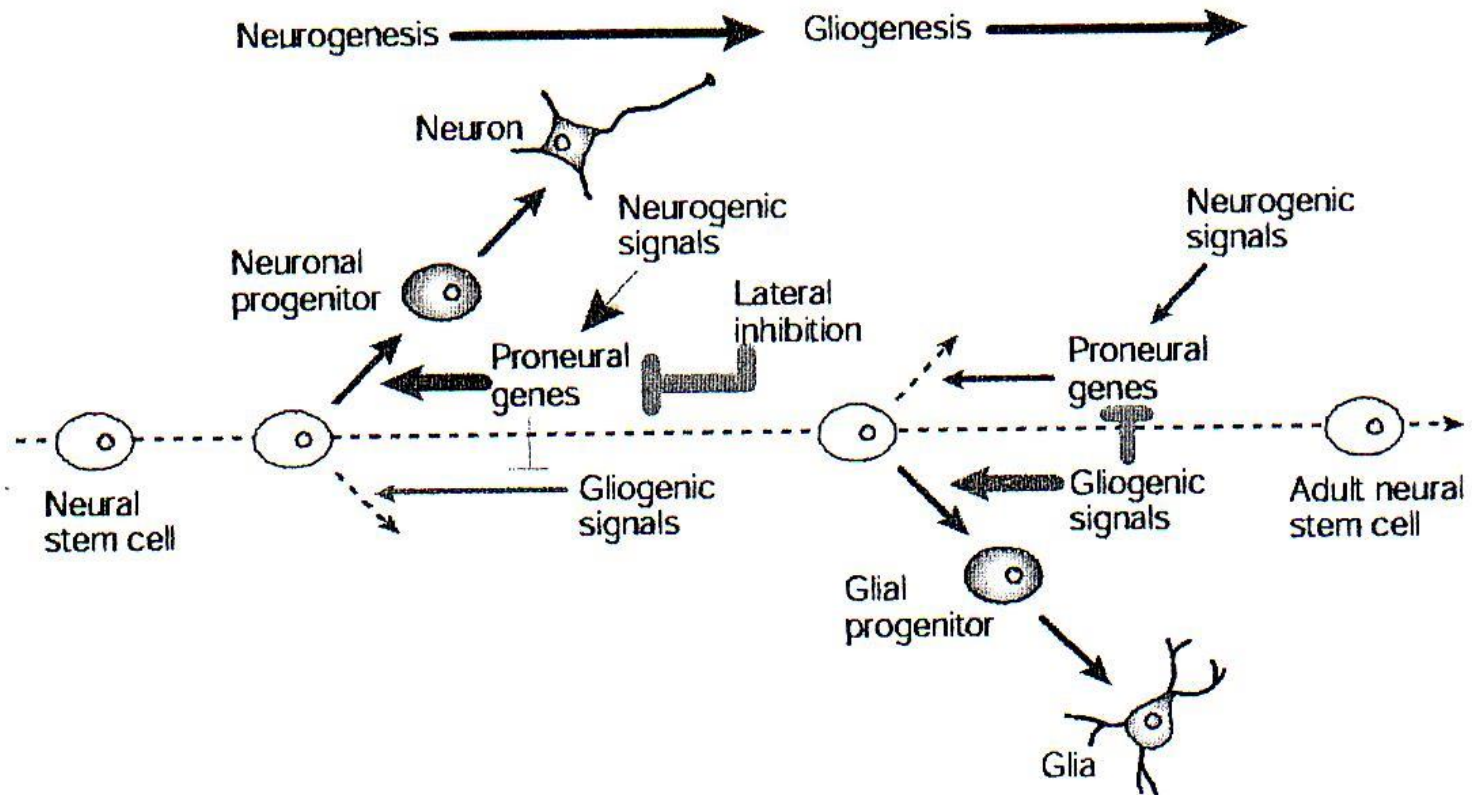


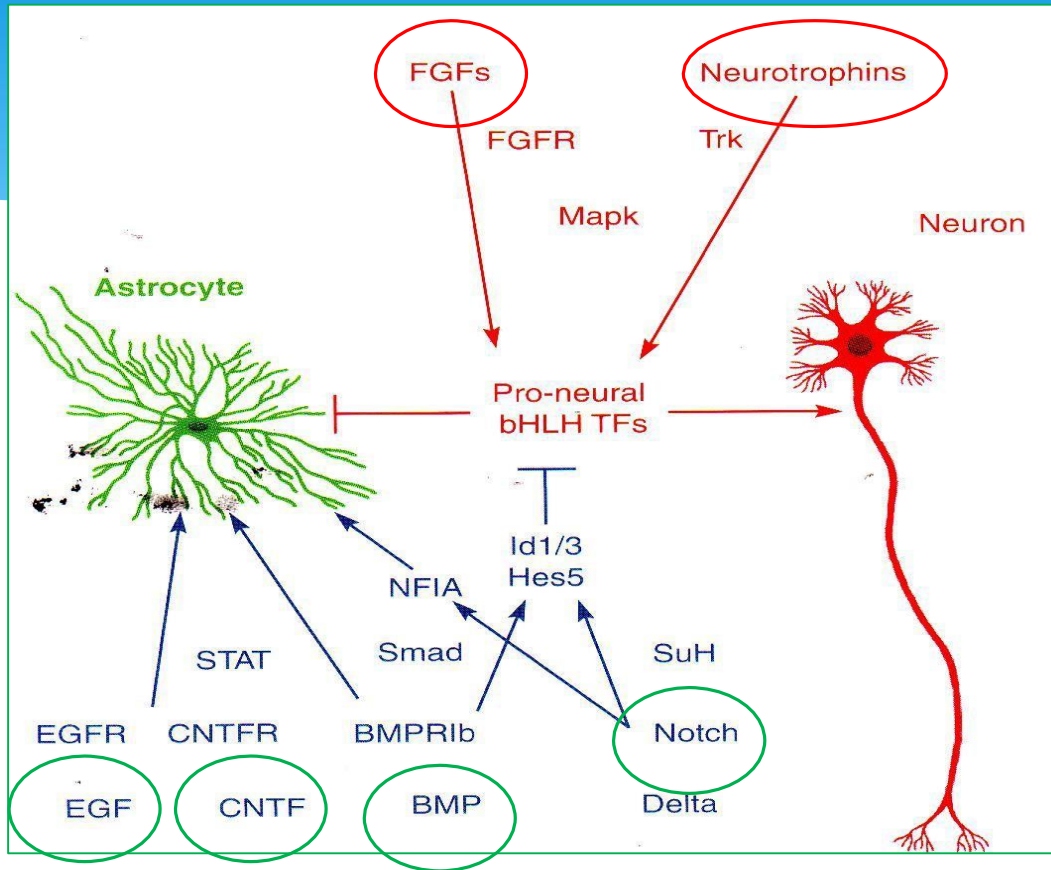
Disponibilità dei fattori di crescita  
(EGF, FGF, TGF-alfa, Shh).

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





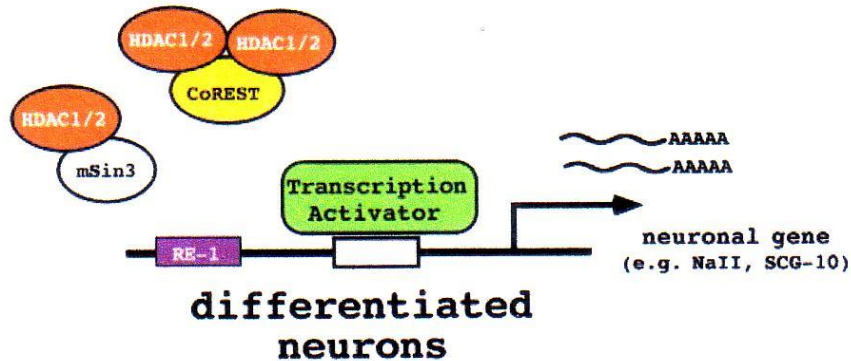
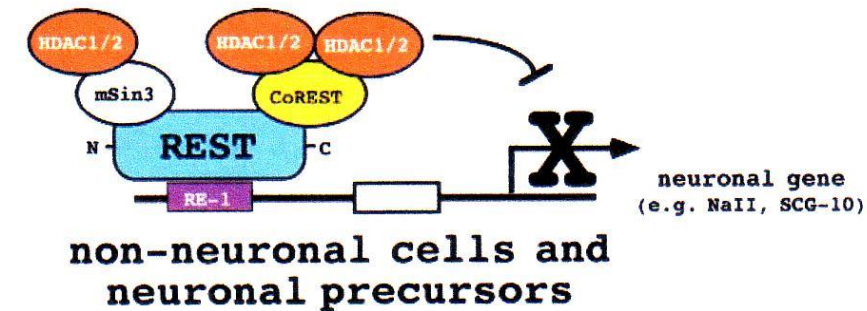
La differenziale presenza di fattori di crescita indirizza le cellule progenitrici verso specifici destini



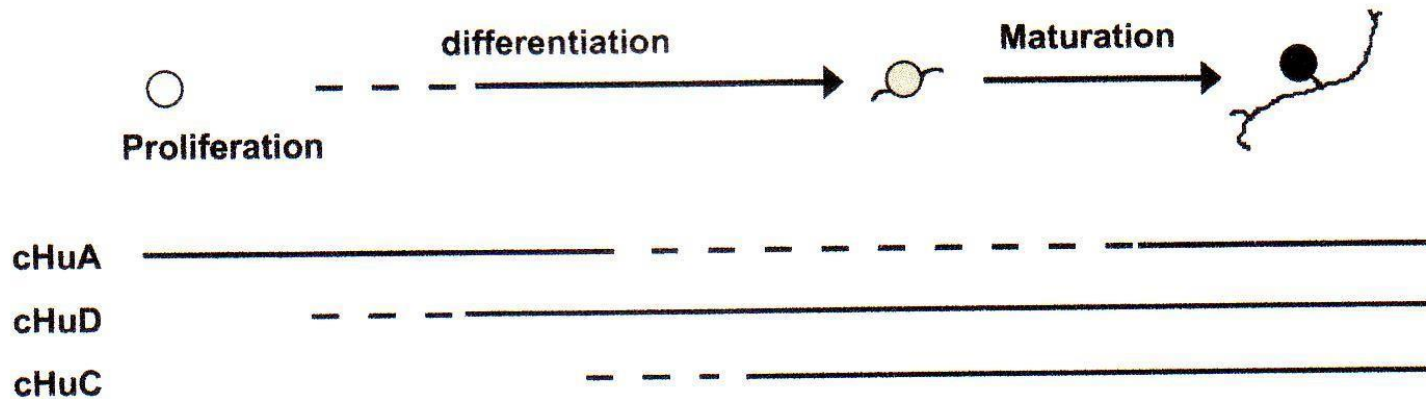
Passaggio dalla fase proliferativa del neuroblasto  
alla differenziativa verso neurone

# REST/NRSF

RE-1 Silencer of transcription/Neural Restrictive Silencer Factor



# Altri fattori determinanti nel passaggio da neuroblasto a neurone

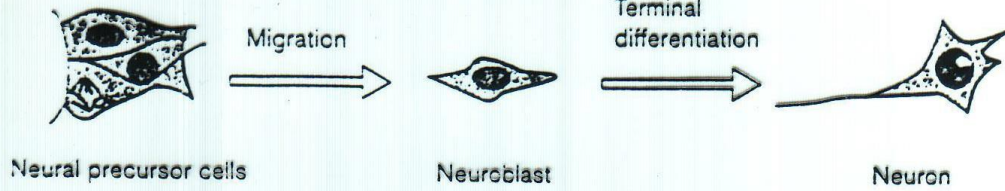


## Proteine ELAV (Hu RNA binding proteins)

- 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
- In *Drosophila*, nel nucleo regolano lo splicing e la poliadenilazione, nel Vertebrato, nel citoplasma aumentano la stabilità dei messaggeri e il trasporto
- Sono preferenzialmente espressi nei neuroblasti post mitotici



(c)



Notch-1/Delta-1	<b>Delta</b>	Neuro D	<b>Geni</b>
Hu A	<b>Numb</b>	Math- 2	<b>neurospecifici</b>
Nestina	<b>Neurogenin</b>	Mash-2	<b>Neurofilamenti</b>
Par 3	<b>Mash1</b>		<b>N-CAM</b>
	<b>Math 1</b>	Delta-1	HuC
	Neuro M	Hu D	
	$\beta$ III-Tubulina		
<b>Precursore neurale</b>	<b>Neuroblasto</b>		<b>Neurone</b>