

Mitocondri e malattie neurodegenerative

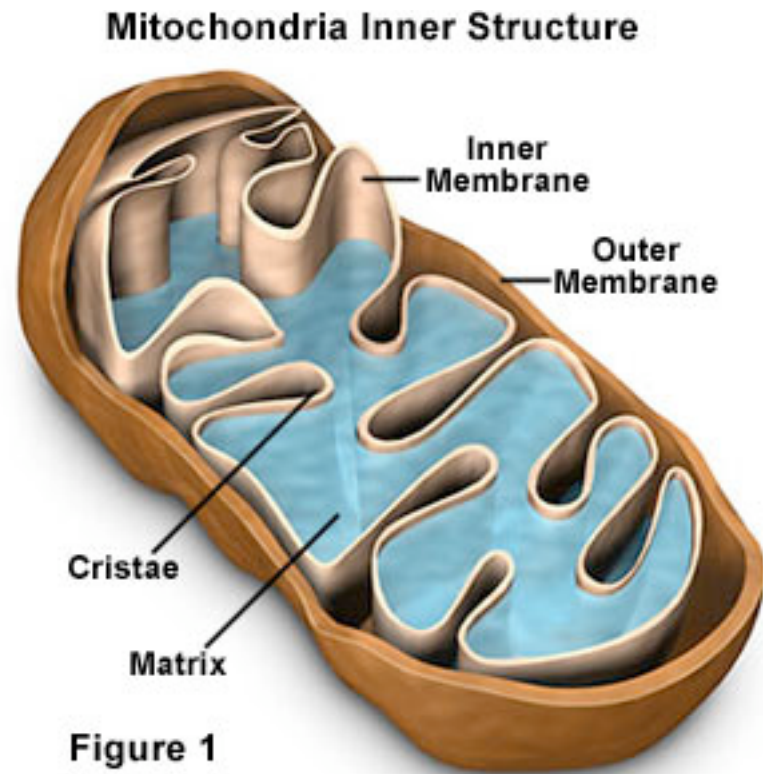
Mitocondri

metabolismo energetico
bilancio redox
sopravvivenza cellulare
metabolismo del calcio

Danno mitocondriale:

dismetabolismo energetico (necrosi)
stress ossidativo
apoptosi
alterazioni metabolismo del calcio

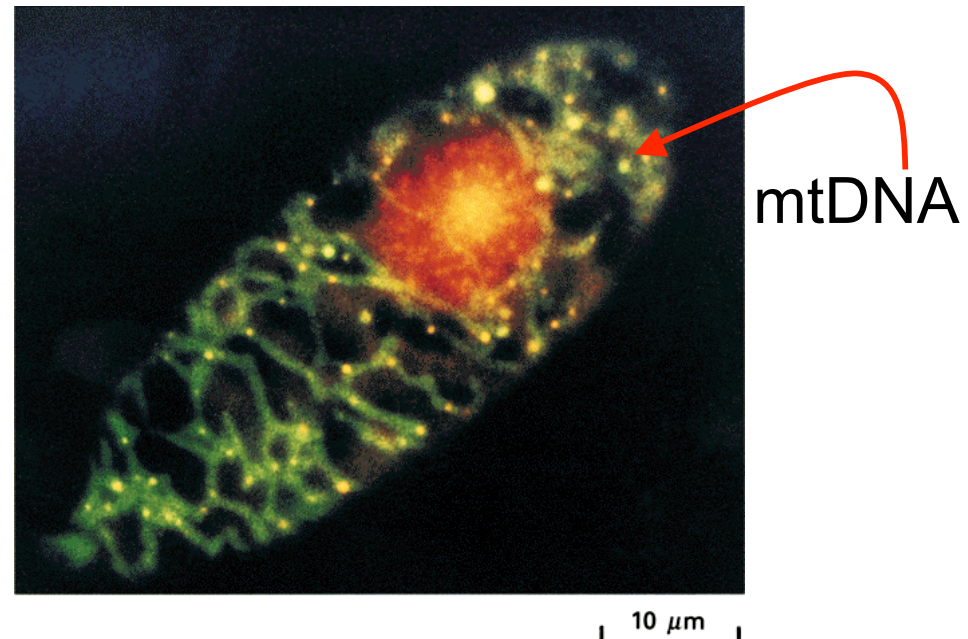
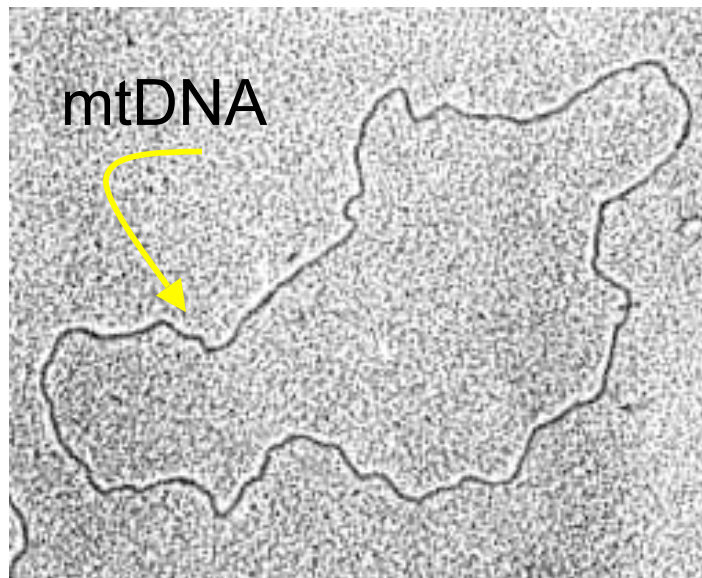
Struttura dei mitocondri_1



Struttura dei mitocondri_2

DNA mitocondriale (mtDNA)

- ✓ 16569 bp, circolare (uomo)
- ✓ nella matrice in nucleodi (4-5 copie ciascuno)
- ✓ 13 proteine della catena di trasporto degli elettroni
- ✓ rRNA e tRNA per la sintesi proteica mitocondriale



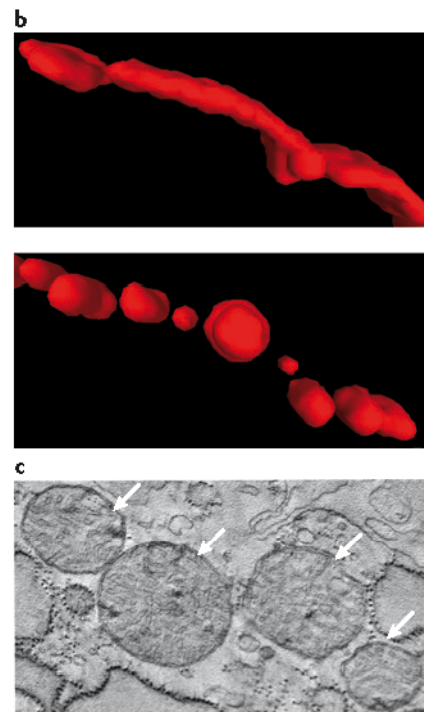
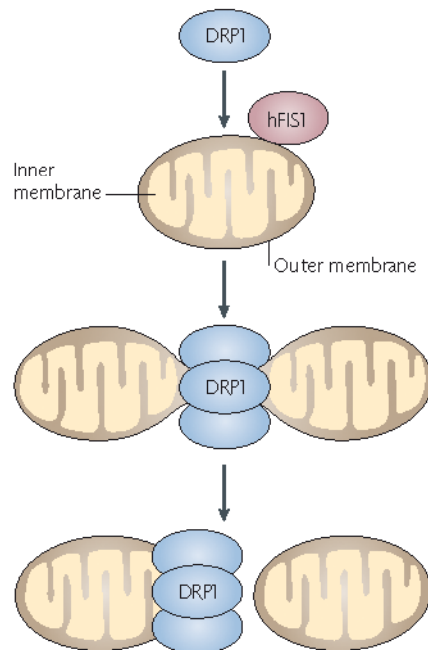
Dinamica dei mitocondri_1

I mitocondri costituiscono un **sistema integrato**

Il sistema è continuamente rimodellato attraverso

Processi di **crescita**
fissione
fusione

FISSIONE



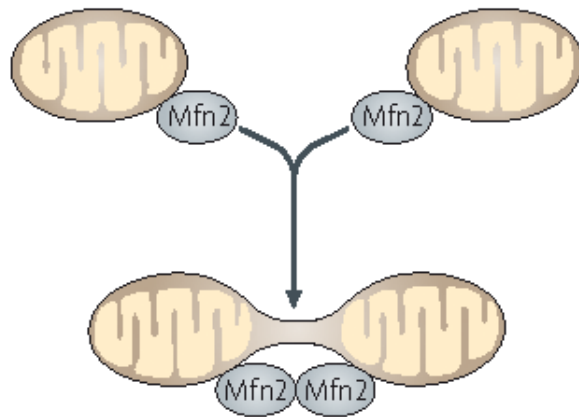
DRP1: citosol

hFIS1: membrana esterna

Dinamica dei mitocondri_2

FUSIONE

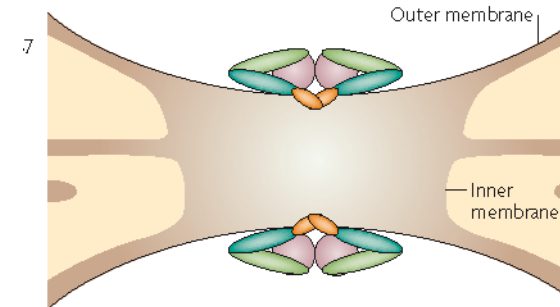
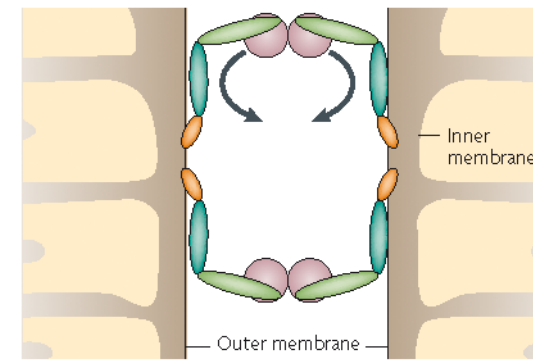
a Outer membrane fusion



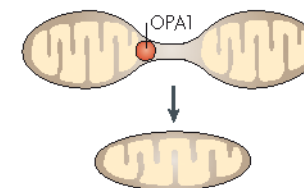
Mitofusine Mfn1 e 2:
membrana esterna

OPA1: spazio intermembrana

c Proposed model



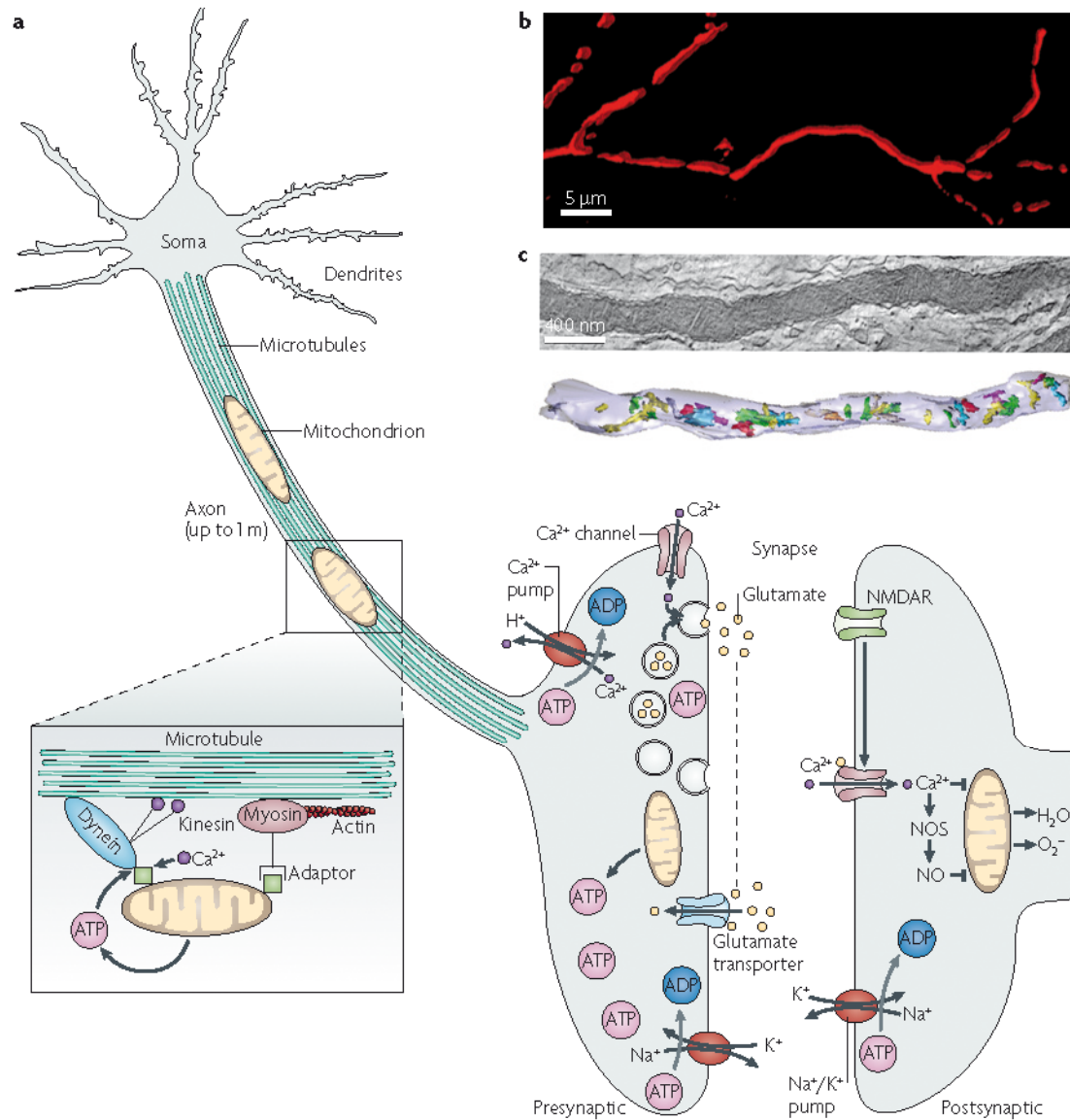
d Inner membrane fusion



Dinamica dei mitocondri_3

- Fusione:**
- _necessaria a distribuire il mtDNA alla popolazione di mitocondri
 - _mantenimento di organelli funzionali
- Fissione:**
- _distribuire gli organelli a tutti i distretti della cellula
 - _segregazione dei contenuti: mitocondri sani e impoveriti
 - _generazione di variabilità nei fenotipi dei mitocondri per rispondere a necessità diverse nei vari distretti cellulari

Dinamica dei mitocondri_4



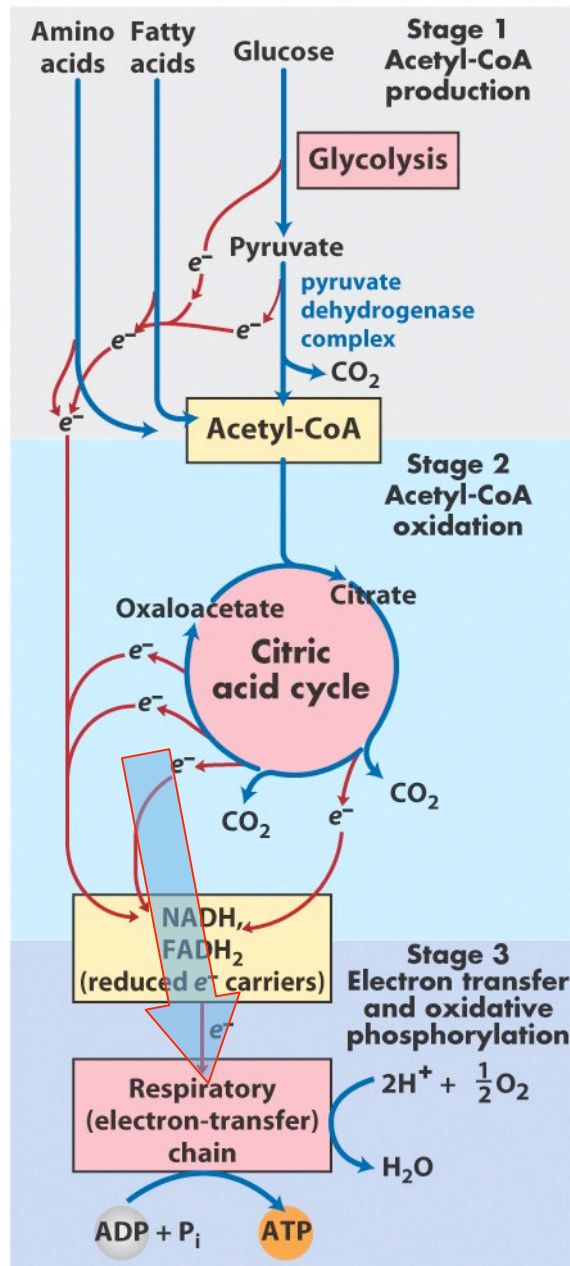
Neuroni contengono centinaia di mitocondri.....lunghe strutture che decorrono secondo le proiezioni neuronali

risposta alla enorme richiesta energetica dei neuroni

Dinamica mitocondriale e neurodegenerazioni_1

Disease	Gene	Protein
Dominant optic atrophy (DOA)	<i>OPA1</i>	Dynamin-related GTPase
CMT type 2A	<i>MFN2</i>	Mitofusin 2
CMT type 4A	<i>GDAP1</i>	Ganglioside-induced differentiation protein 1
CMT type 6	<i>MFN2</i>	Mitofusin 2
AD-HDP type 3A	<i>SPG3A</i>	Atlastin (associated with spastin)
AD-HSP type 4	<i>SPAST</i>	Spastin (microtubule severing protein)
AR-HSP type 7	<i>SPG7</i>	Paraplegin (AAA protease)
AD-HSP type 10	<i>KIF5A</i>	Kinesin heavy chain
AR-HSP type 20	<i>SPG20</i>	Spartin (microtubule-interacting protein?)
AD-HSP type 31	<i>REEP1</i>	Receptor expression-enhancing protein
Infantile microcephaly	<i>DNM1L</i>	Dynamin-related protein DLP1
Huntington disease	<i>HD</i>	Huntingtin (binds HAP1)
Lissencephaly (Miller-Dieker)	<i>YWHAE</i>	14-3-3 ϵ protein

Metabolismo energetico_1



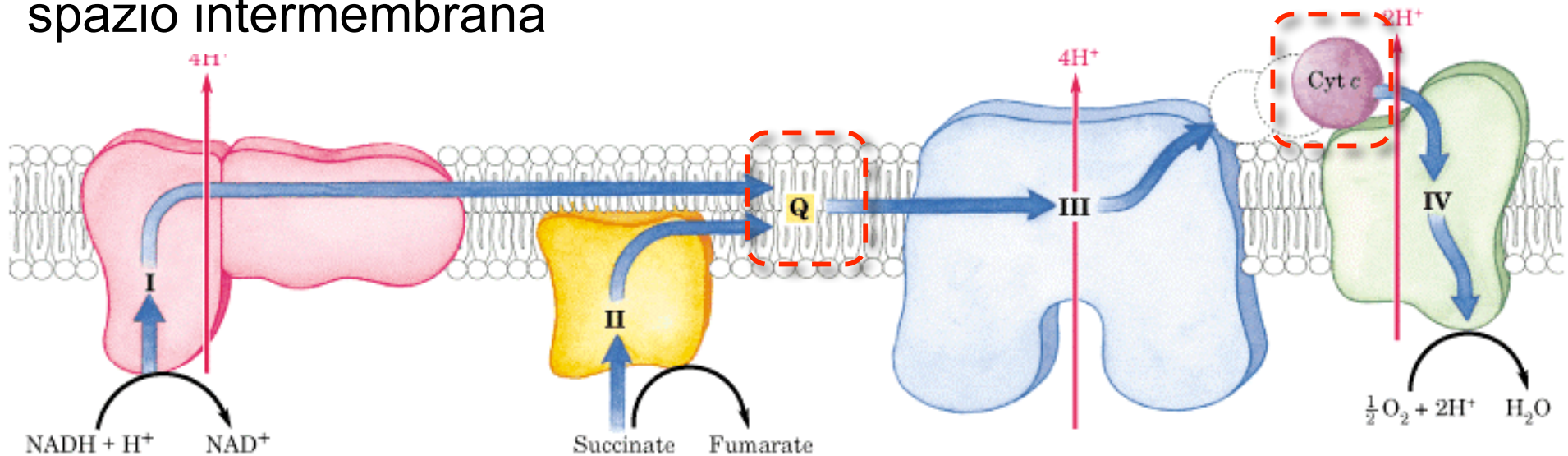
- **Stadio 1:** Produzione di Acetyl-CoA da
 - Glucosio
 - Acidi grassi
 - Aminoacidi
- **Stadio 2:** Ossidazione dell' Acetyl-CoA (ciclo TCA)
- **Stadio 3:** Trasporto degli elettroni & fosforilazione ossidativa (NADH FADH₂)

Metabolismo energetico_2

Macchina molecolare per la produzione di energia

CATENA DI TRASPORTO DEGLI ELETTRONI

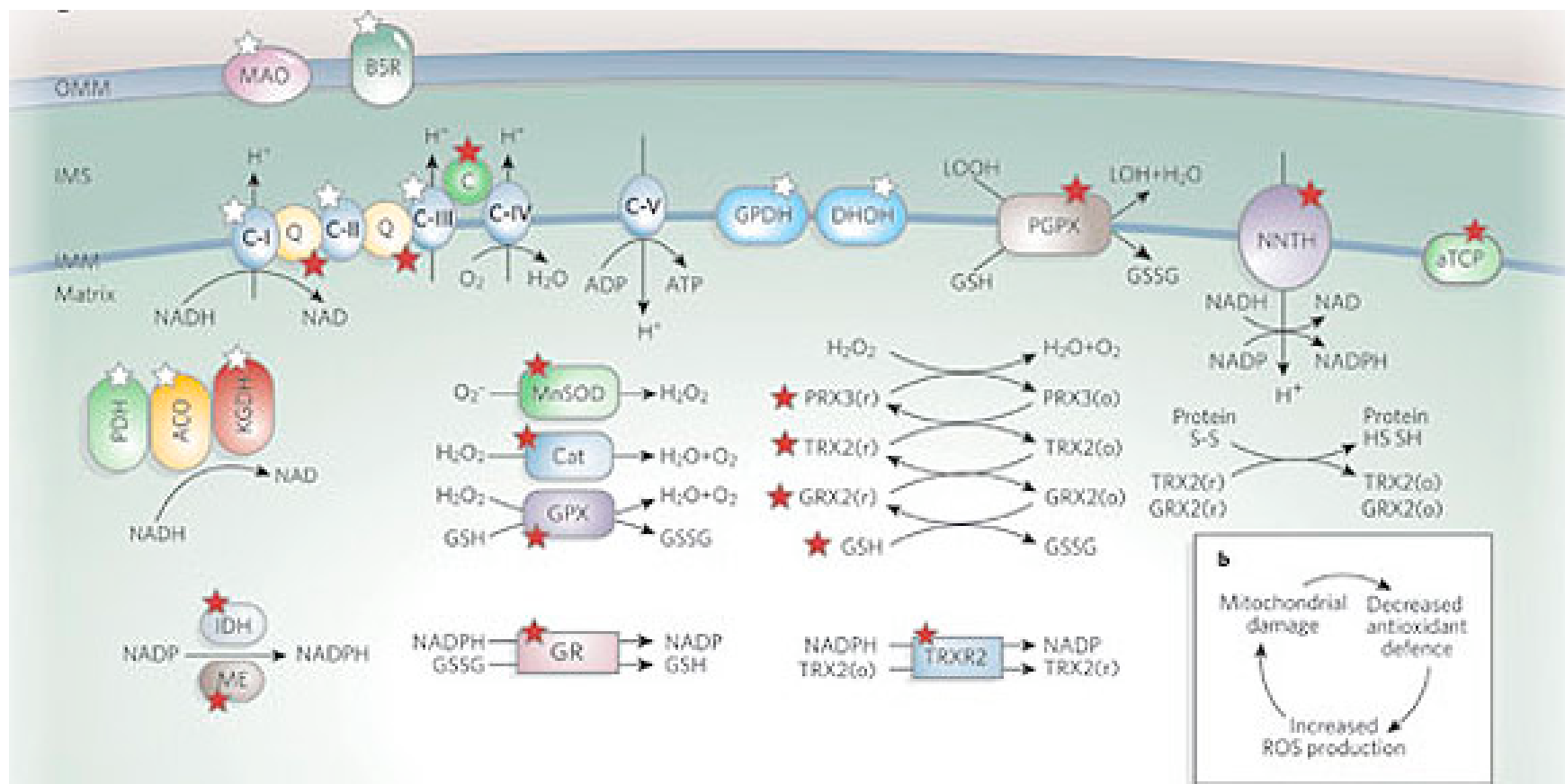
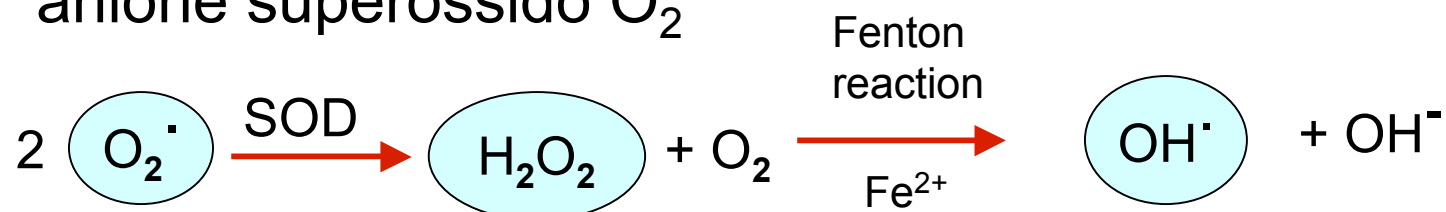
spazio intermembrana



matrice

Stress ossidativo_1

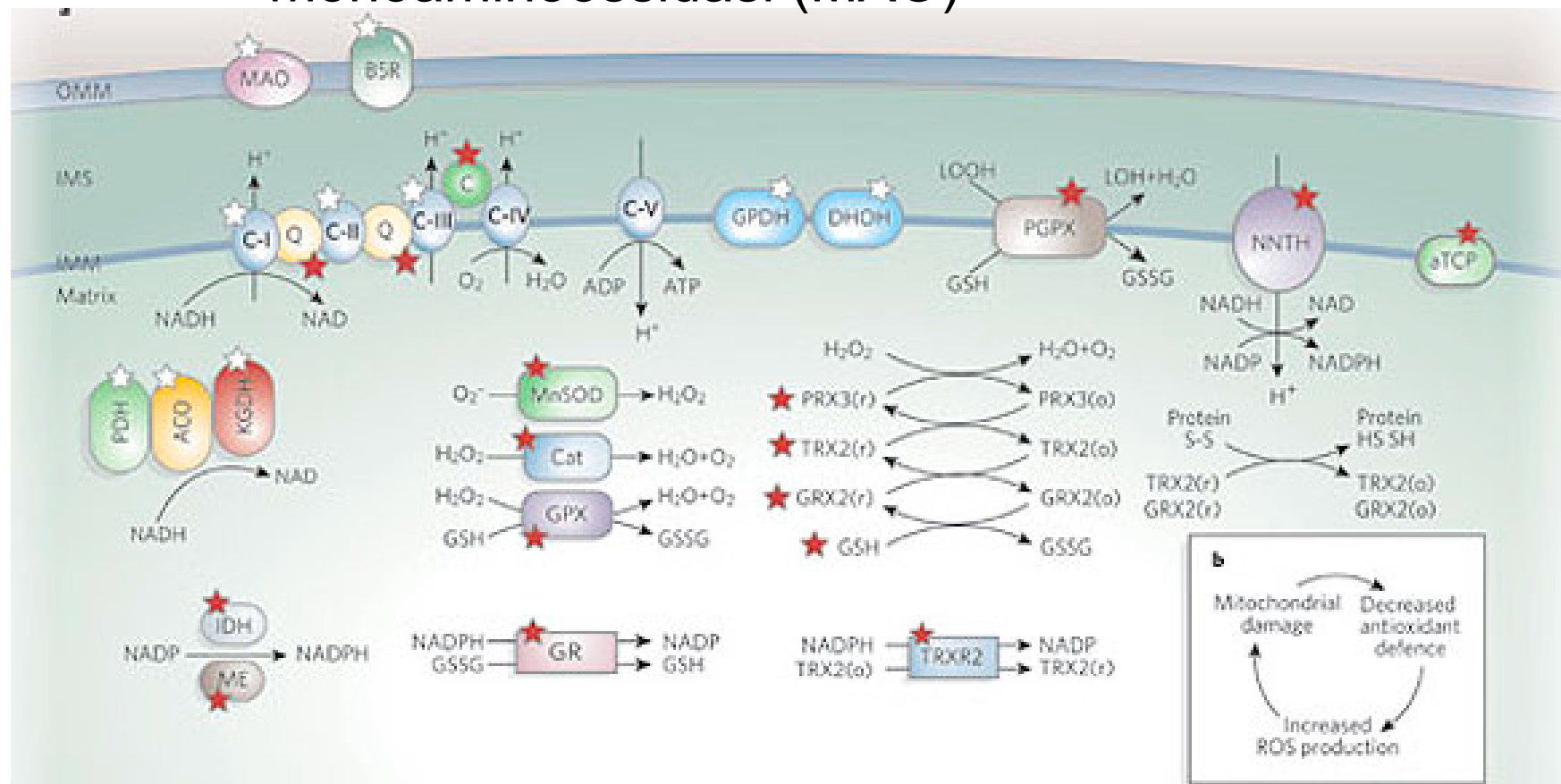
✓ 2% degli elettroni (C1 e C3) reagiscono con O_2 generando anione superossido $O_2^{\cdot-}$.



Stress ossidativo_2

Generatori di ROS:

- C1 (C2) C3
- aconitasi
- α -ketoglutarato deidrogenasi
- piruvato deidrogenasi
- monoaminoossidasi (MAO)



Stress ossidativo_3

Monoamminoossidasi:

MAO

deaminazione delle monoammine
catabolismo neurotrasmettitori
monoaminergici (serotonina,
adrenalina, noradrenalina, dopamina)

Ossidazione della dopamina

DA

MAO

DOPAC

Dopamina



3,4-dihydroxy-phenylacetaldehyde

+ H₂O₂

Difesa antiossidante

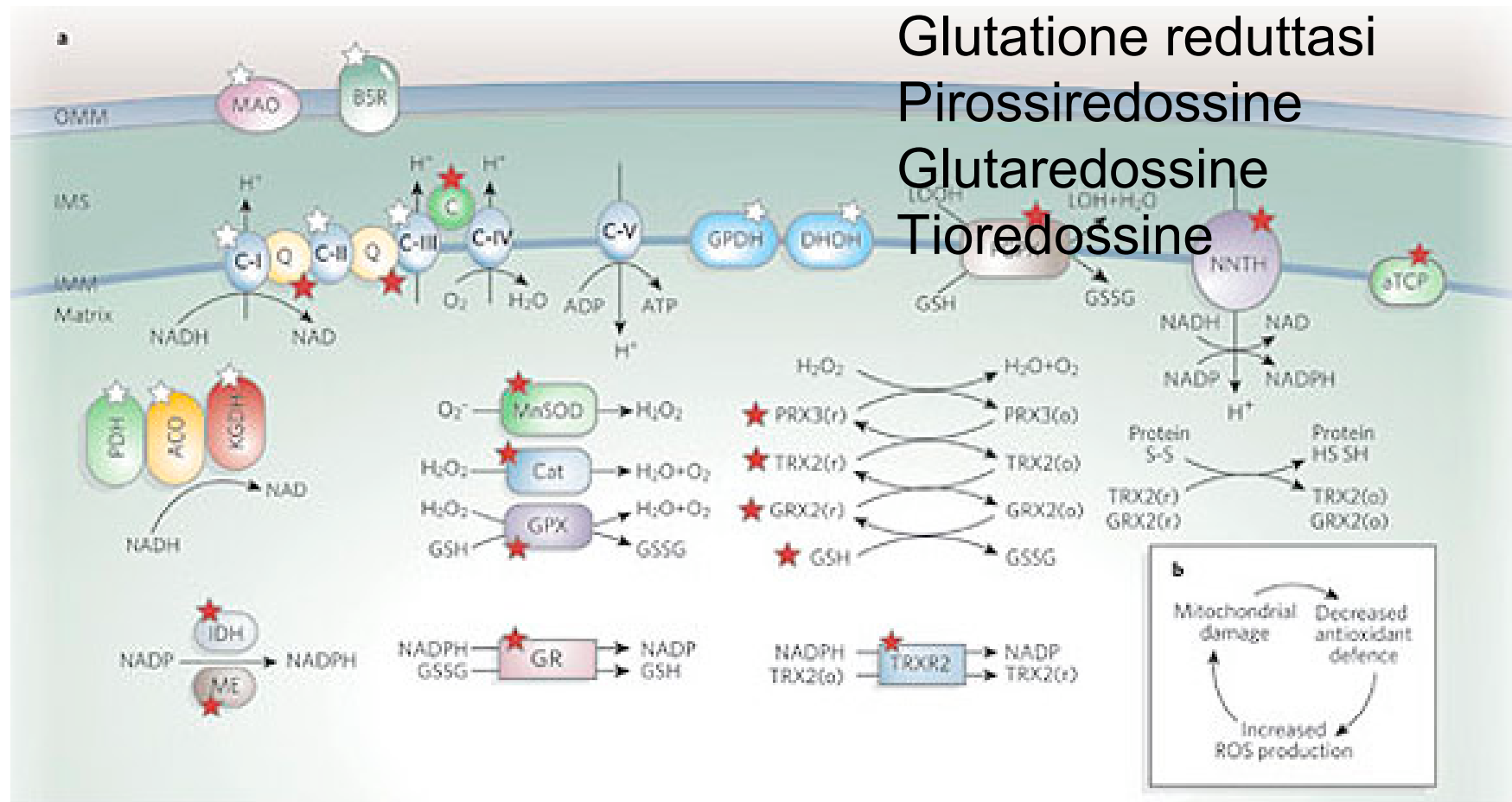
Stress ossidativo_4

Non enzimatica:

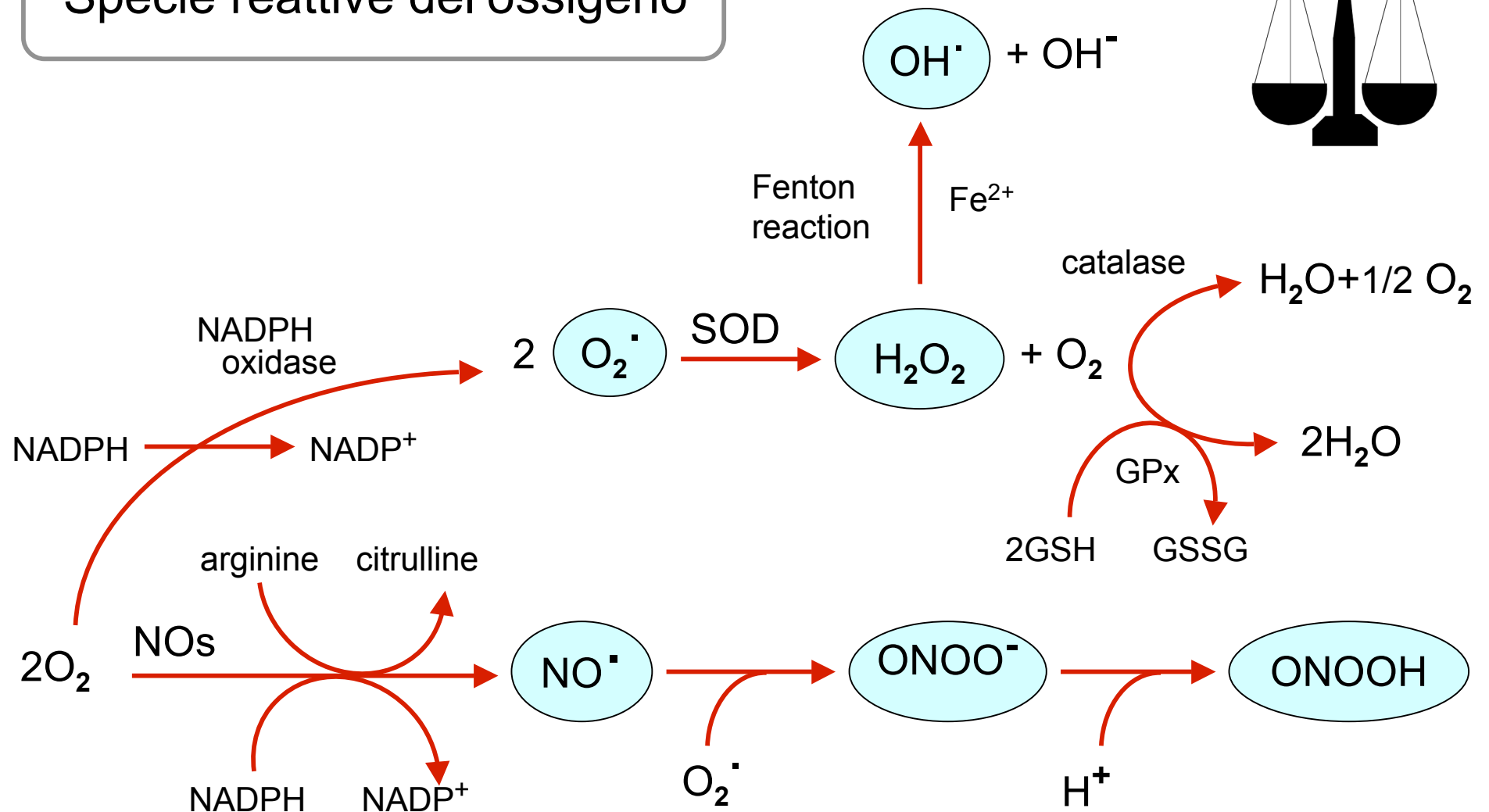
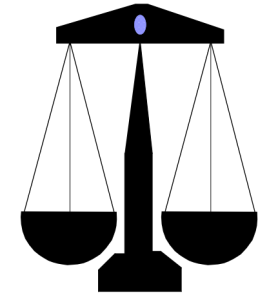
α -tocoferolo
citocromo c
coenzima Q10

Enzimatica:

MnSOD
Catalasi
Glutatione perossidasi
Glutatione reduttasi
Pirossiredossine
Glutaredossine
Tiorredossine



Specie reattive dell'ossigeno



Specie reattive dell'azoto

lo stress ossidativo è il prodotto
di uno sbilanciamento



- ✓ 1- sorgenti di specie ossidanti
- ✓ 2- meccanismi di difesa antiossidante
- ✓ 3- meccanismi di riparazione del danno

conseguenze dello stress ossidativo

- ✓ Carbonilazione delle proteine
- ✓ Perossidazione dei lipidi di membrana
- ✓ Nitrazione delle proteine

- ✓ Ossidazione del mtDNA
- ✓ Ossidazione del DNA nucleare
- ✓ Ossidazione dell'RNA

Fattori determinanti la vulnerabilità del SNC allo stress ossidativo

1. Eccessiva produzione

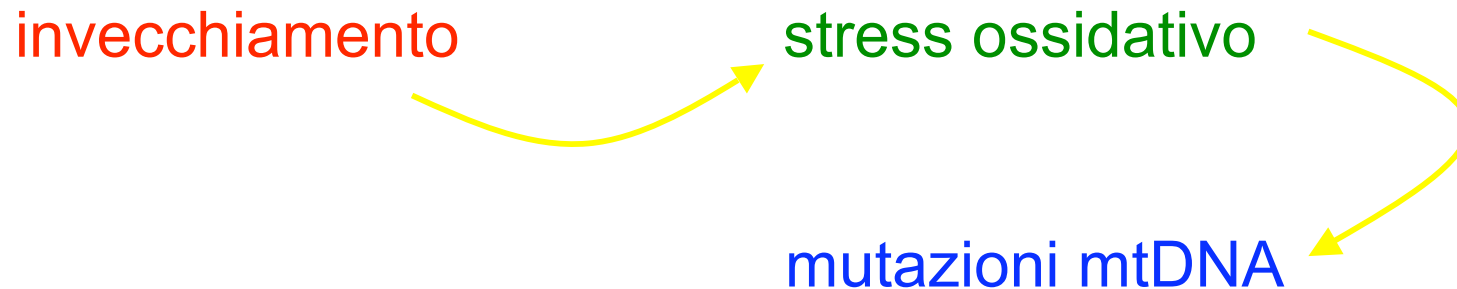
- Elevata attività metabolica ossidativa
- Generazione di radicali dell'ossigeno da reazioni neurochimiche, e.g. ossidazione della dopamina
- Accumulo di metalli di transizione con l'invecchiamento

2. Difesa inadeguata

- “bassi” livelli di enzimi antiossidanti rispetto ad altri tessuti (fegato, sangue)

Evidenze del coinvolgimento dello stress ossidativo nelle neurodegenerazioni

Il principale fattore di rischio nelle ND è l'**invecchiamento**



modelli animali che sovraesprimono enzimi antiossidanti
(catalasi, MnSOD) vivono a lungo

mtDNA e neurodegenerazioni

Malattie ereditarie **causate** da mutazioni nel mtDNA

- ✓ topi mutanti polG accumulano
mutazioni mtDNA
stress ossidativo
invecchiamento
danni neurologici

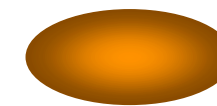
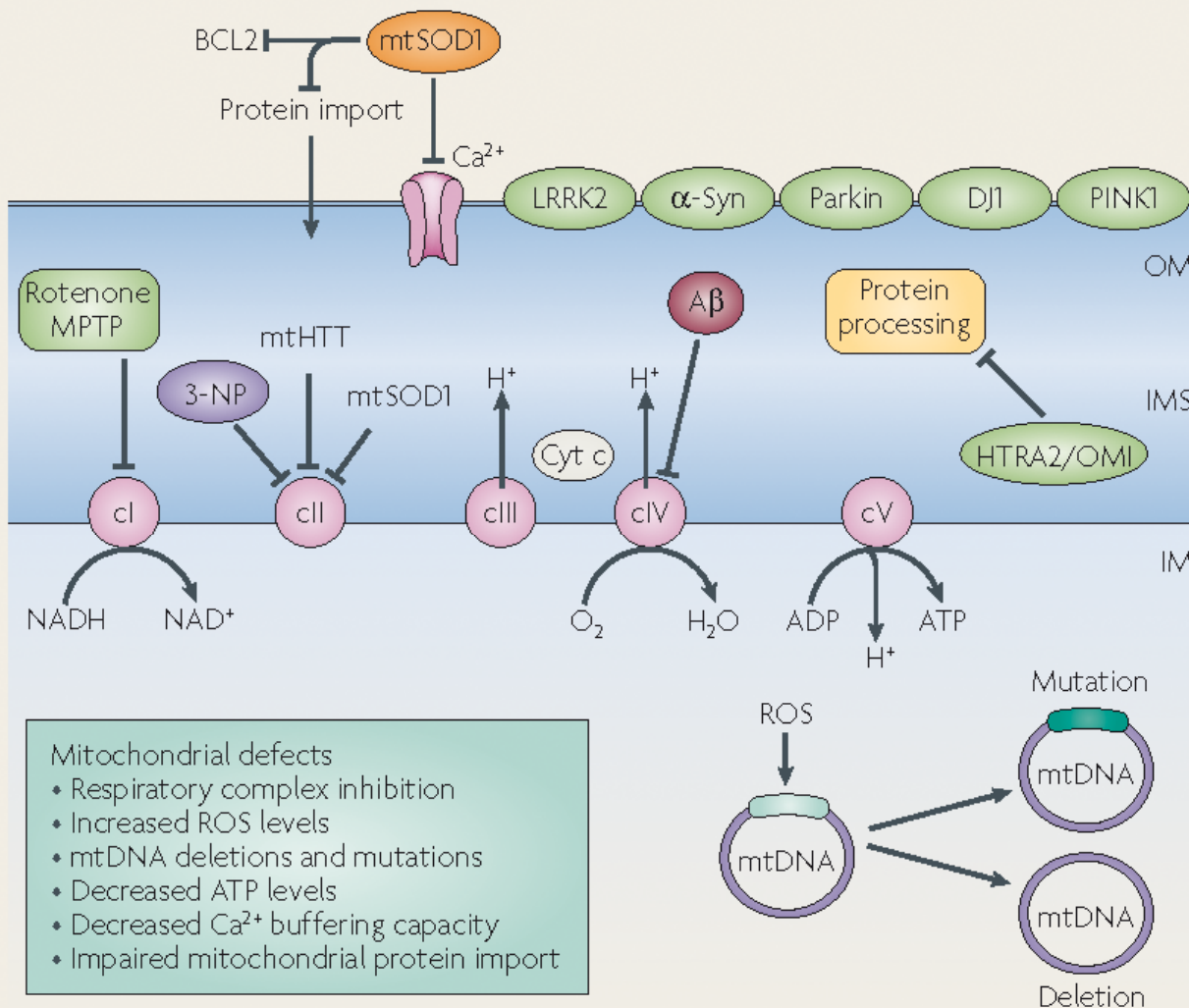
MA

mutazioni nel mtDNA **non sono la causa primaria** delle ND

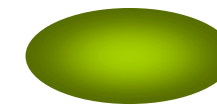
- accumulo di mtDNA mutato
- atrofia ottica ereditaria di Leber
G11778A, A3460G, T14484C mtDNA

mitocondri e neurodegenerazioni

Box 1 | Mitochondrial dysfunction during neurodegeneration



SLA



Parkinson



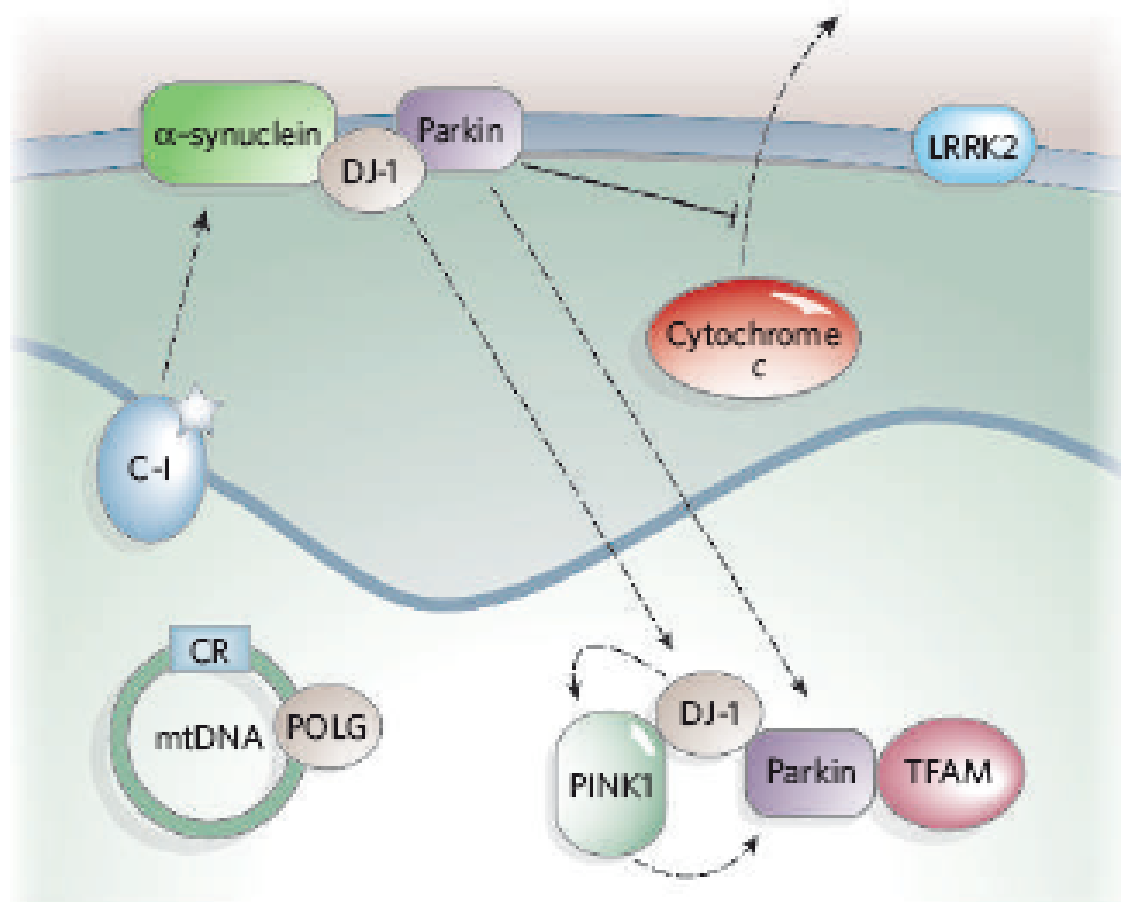
Huntington



Alzheimer

Parkinson e mitocondri

b Parkinson's disease

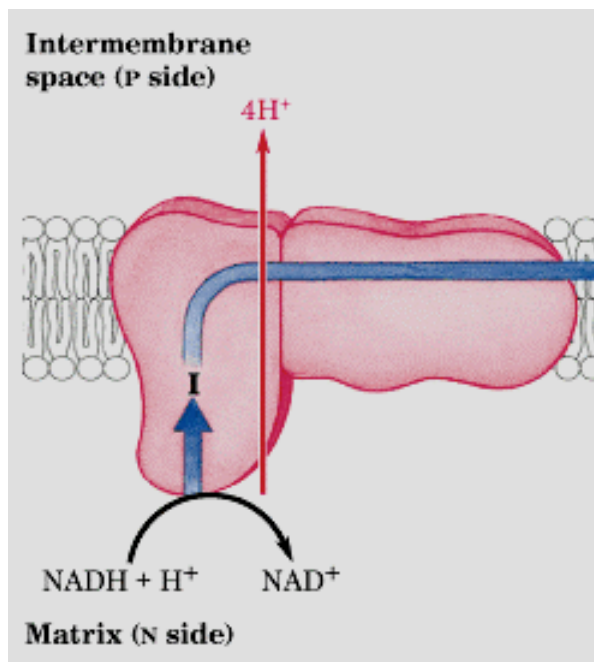


✓ Complesso I

✓ Mutazioni geniche

Parkinson e mitocondri_2

Inibizione del **complesso I** produce degenerazione dei neuroni della substantia nigra e parkinsonismo



MPTP: metil-fenil-tetraidropiridina (MPP⁺)

Rotenone: inibitore del C1

Parkinson e mitocondri_3

α -synucleina
UCHL1

indirettamente
coinvolte
nel metabolismo
mitocondriale

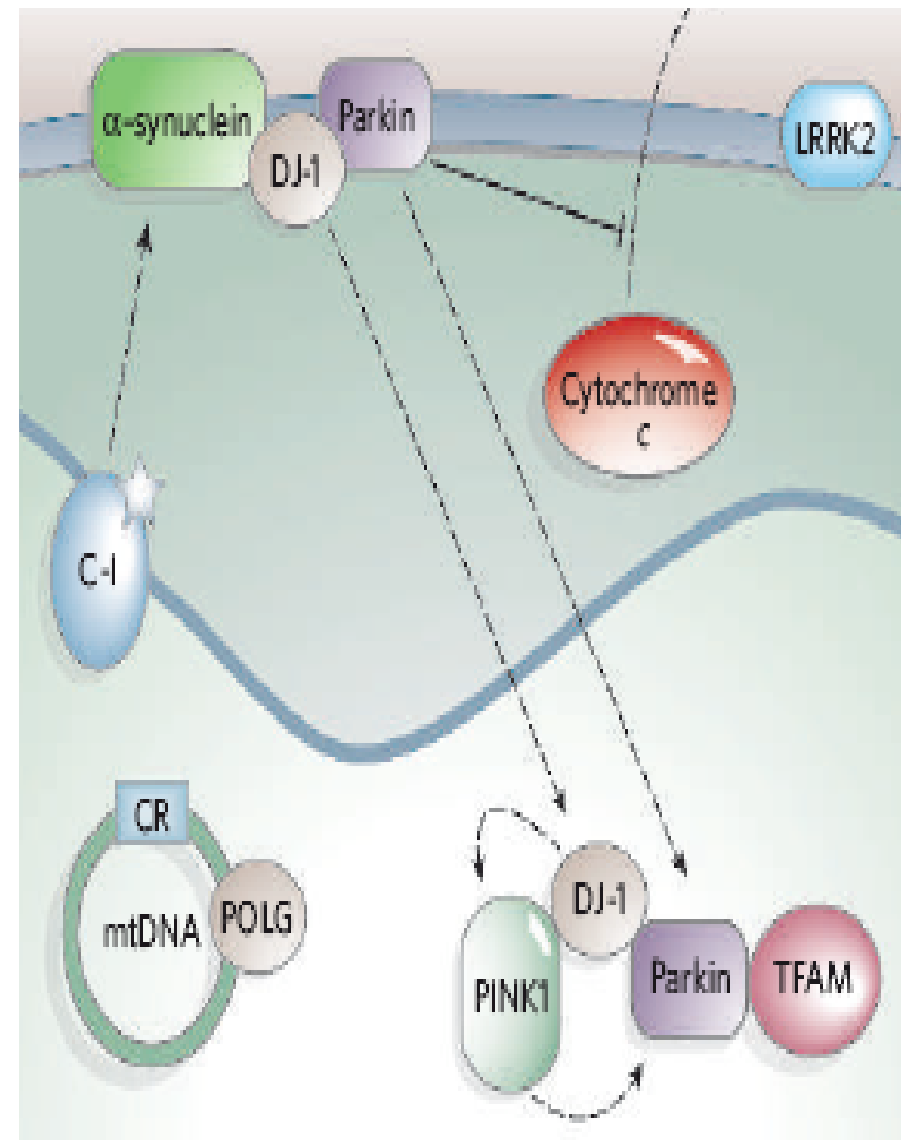
Parkin

DJ1
PINK1
LRRK2

HTRA2(Omi)

localizzazione
mitocondriale

stress ossidativo
danno mitocondriale



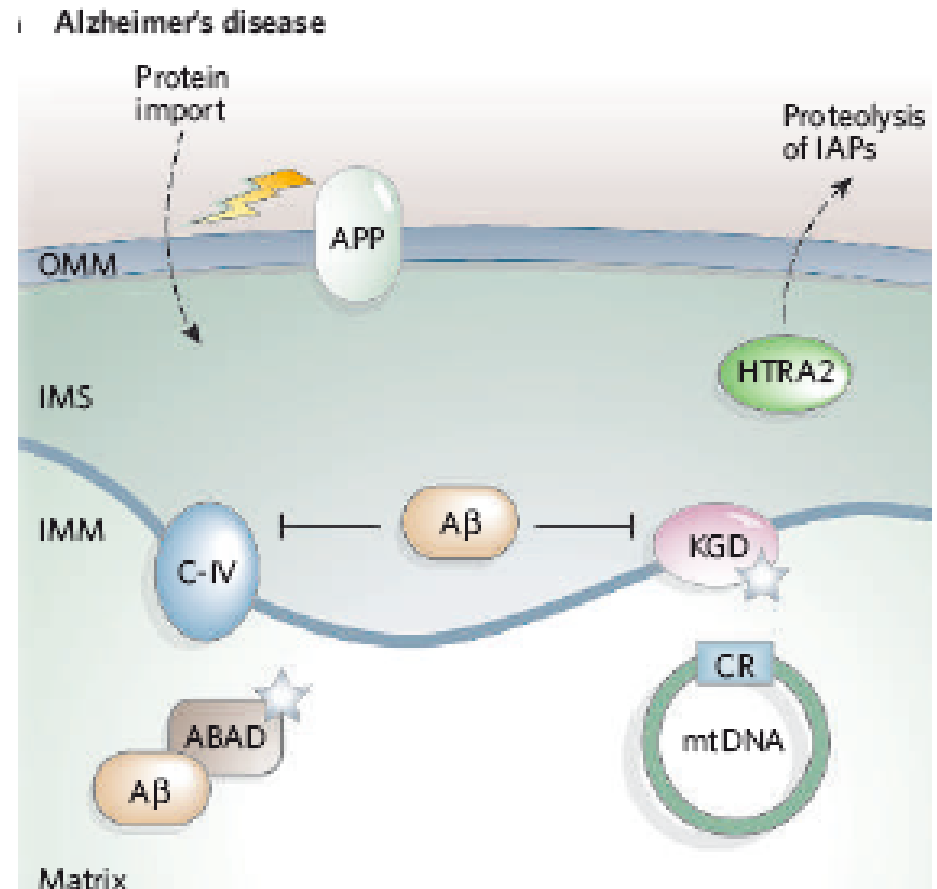
Alzheimer e mitocondri

sporadica

↓ attività del Complesso IV (COX)
↑ stress ossidativo

genetica

APP	importo mitocondriale
Beta-amiloide	IMS e matrice
Presenilina 1 e 2	



SLA e mitocondri

sporadica

↓ attività del Complesso II e IV
↑ stress ossidativo

Amyotrophic lateral sclerosis

genetica

SOD1

citosolica
e
mitocondriale

