

I meccanismi biochimici che sottintendono alle malattie neurodegenerative sono
(sorprendentemente) **pochi, inter-connessi** e
(sorprendentemente) **comuni** alle diverse malattie

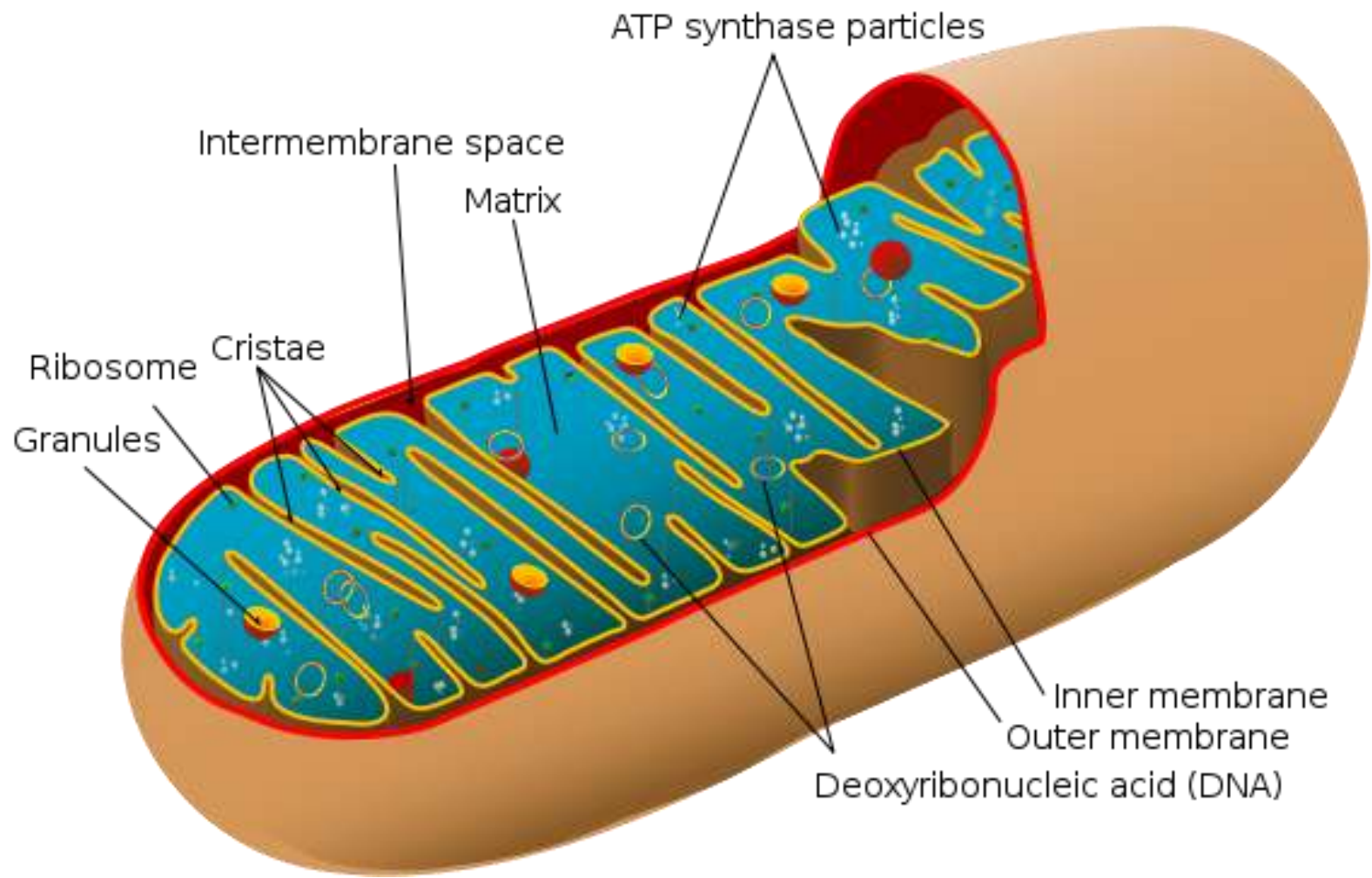
Malattie a carattere

Familiare (causa genetica, più casi nella stessa famiglia)

Sporadico (causa “ambientale”, casi isolati)

- 
1. stress ossidativo
 2. disfunzione mitocondriale
 3. aggregazione proteica
 4. difetti del trasporto assonale
 5. eccitotossicità

Meccanismi – 2 – Danno mitocondriale

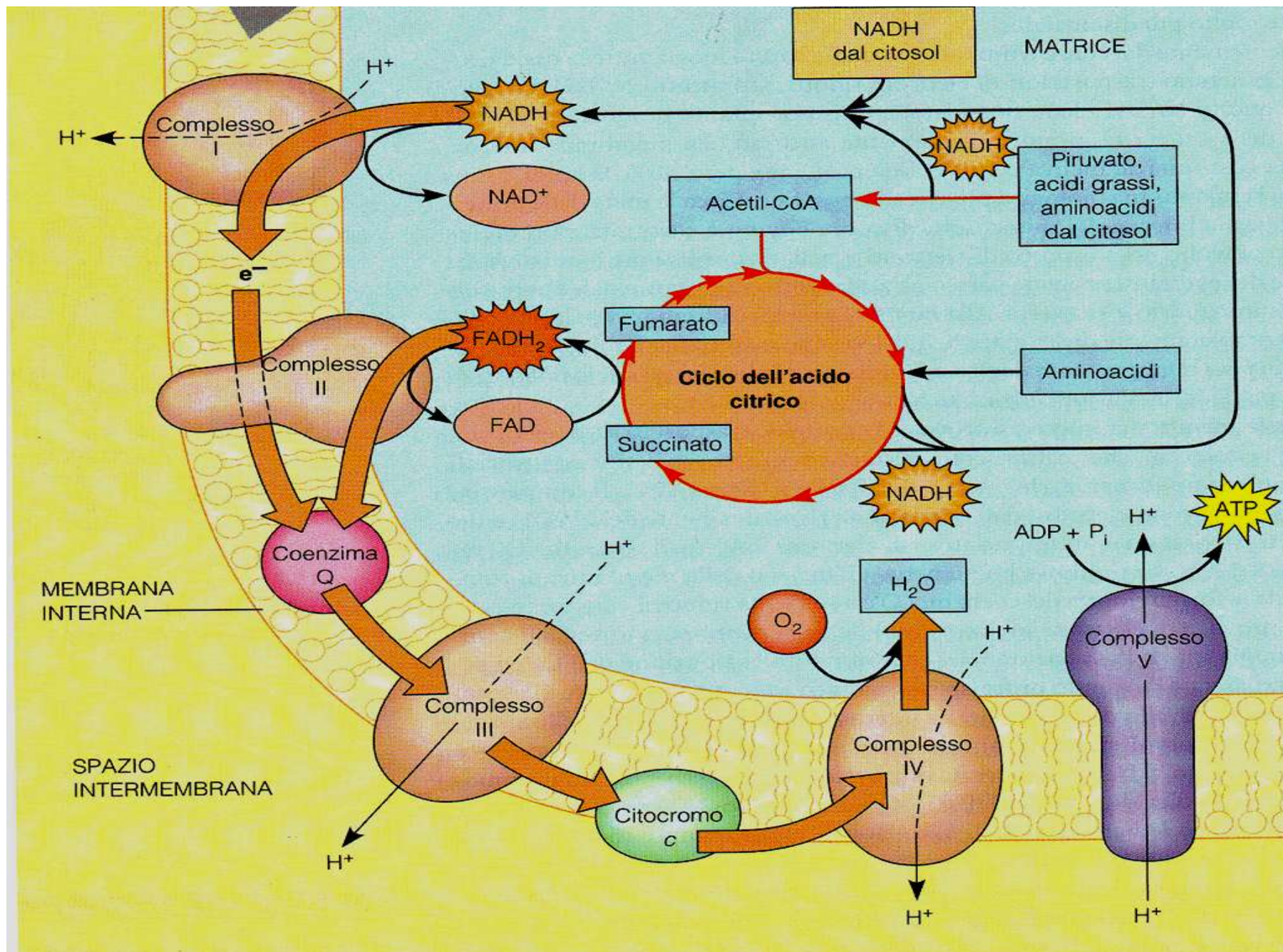


Mitocondri

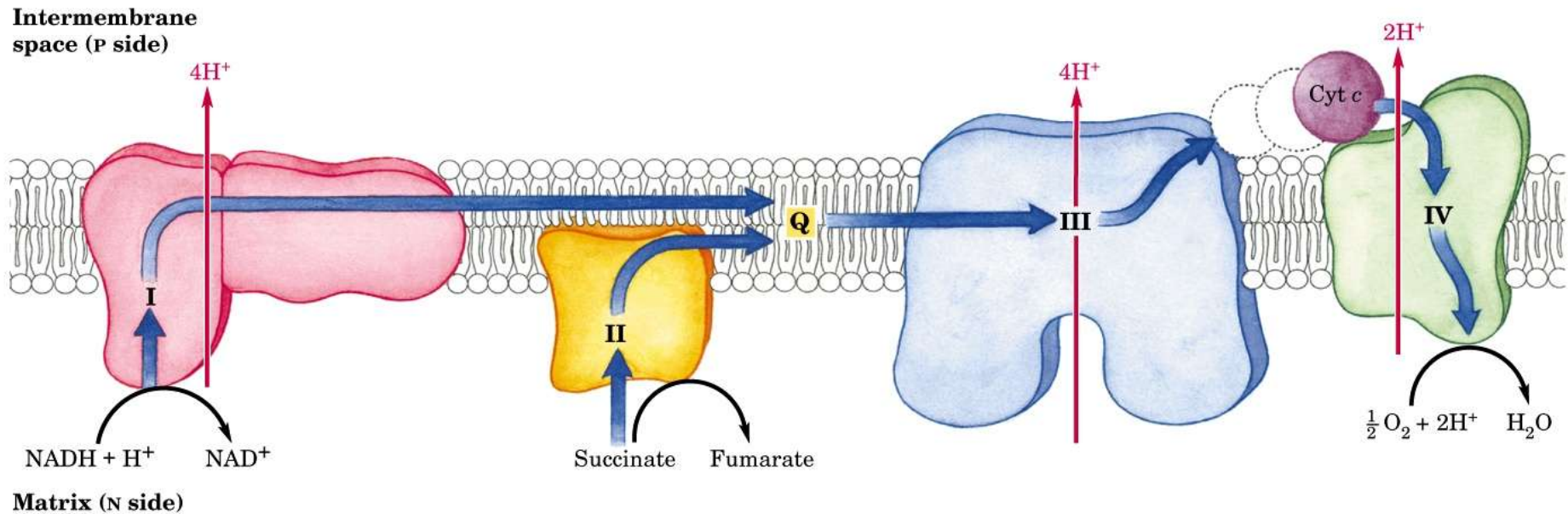
metabolismo energetico
bilancio redox
metabolismo del calcio
sopravvivenza cellulare

Danno mitocondriale:

dismetabolismo energetico
stress ossidativo
alterazioni metabolismo del calcio
apoptosi



Nella catena di trasporto degli elettroni,
l'accettore finale è l'ossigeno



Markers di danno mitocondriale

Alterazioni morfologiche

Perdita di potenziale di membrana

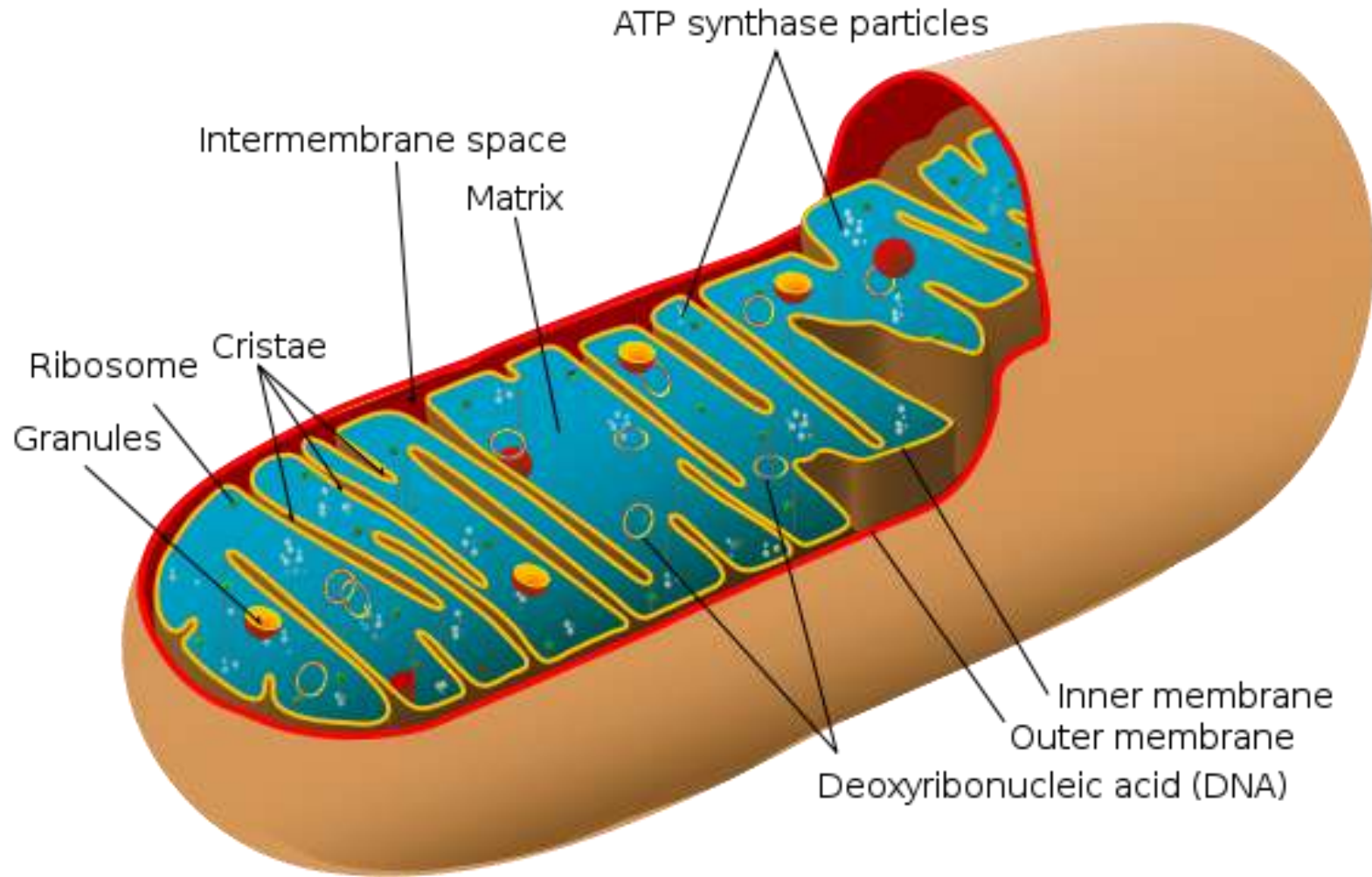
Deficit energetico $\longrightarrow$ $\downarrow$ [ATP]

Rilascio di citocromo c

Attivazione delle caspasi

Alterazioni $[Ca^{2+}]$ citosolico

Alterazioni morfologiche





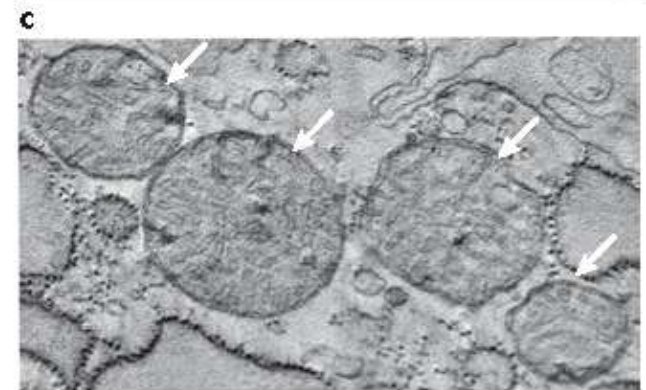
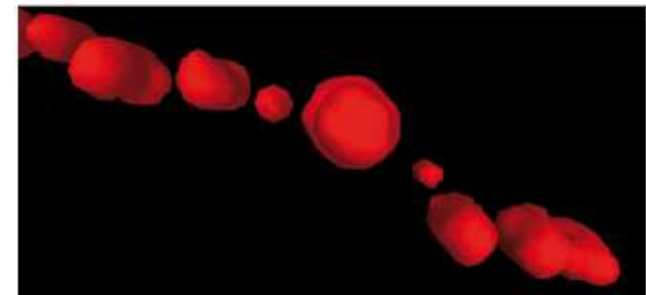
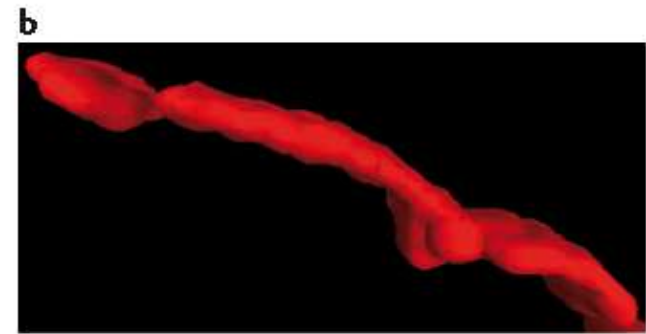
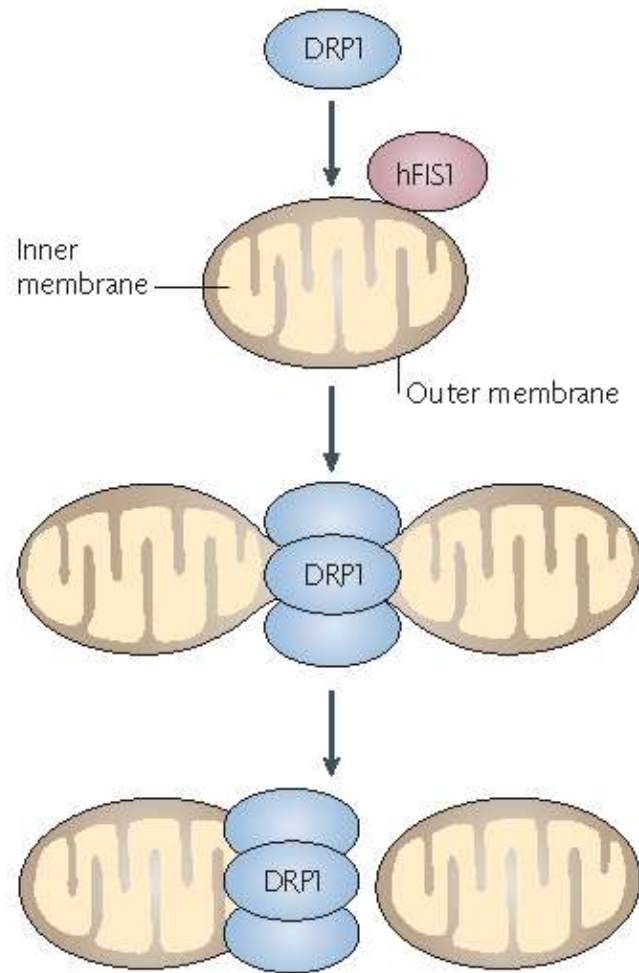
risposta alla enorme richiesta
energetica dei neuroni

Dinamica dei mitocondri

I mitocondri costituiscono un
sistema integrato e dinamico

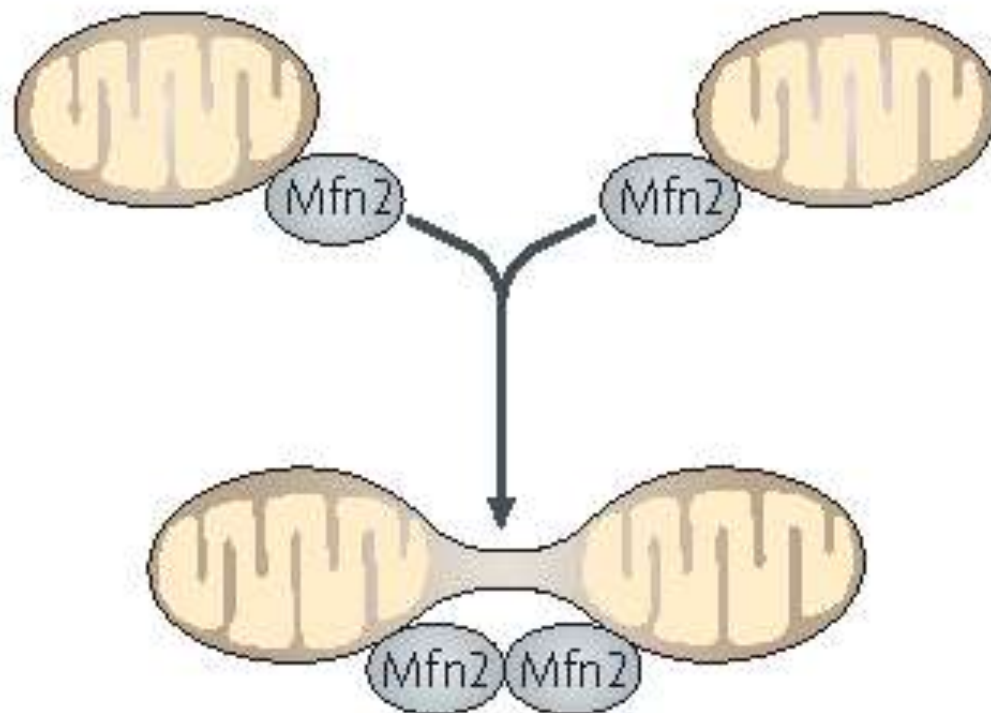
Il sistema è continuamente rimodellato attraverso
processi di **crescita**
fissione
fusione

FISSIONE



FUSIONE

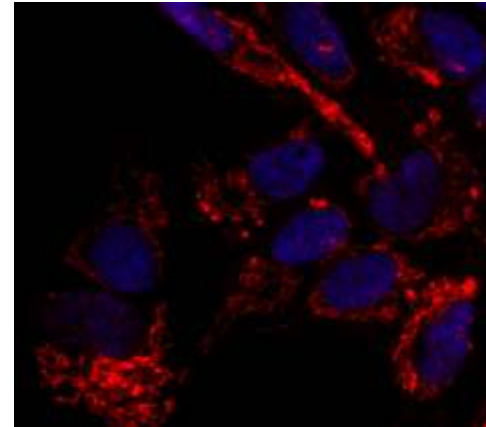
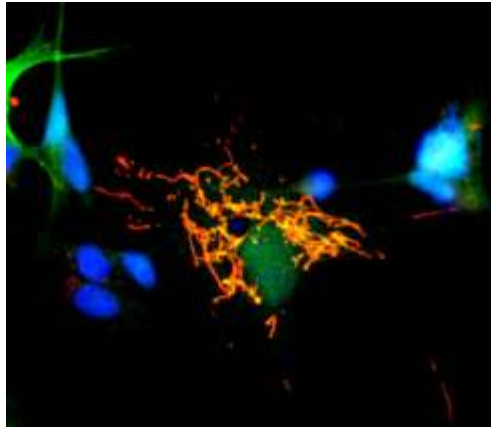
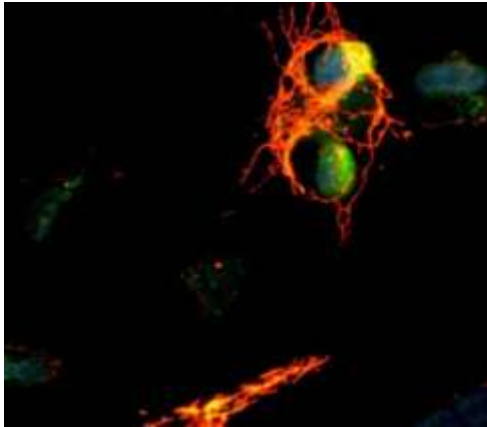
a Outer membrane fusion



Alterazioni morfologiche

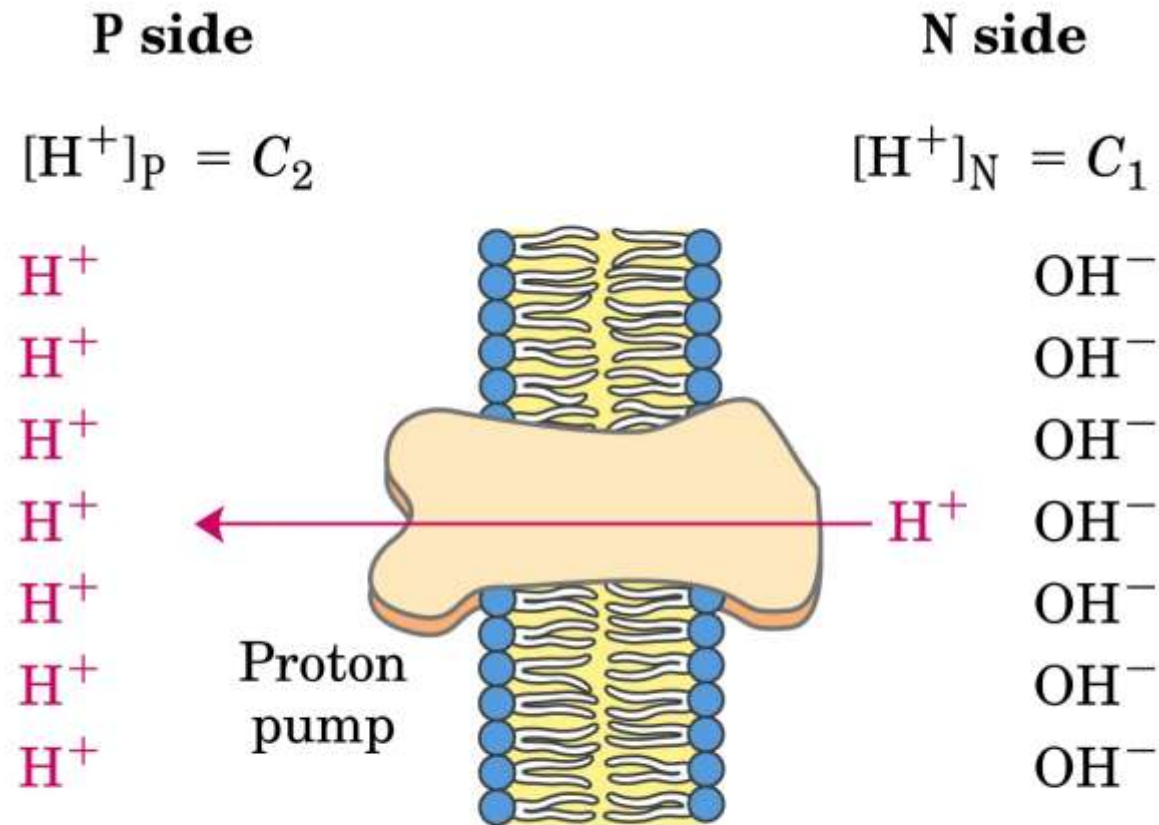
Fused – “healthy”

Fragmented – “sick”



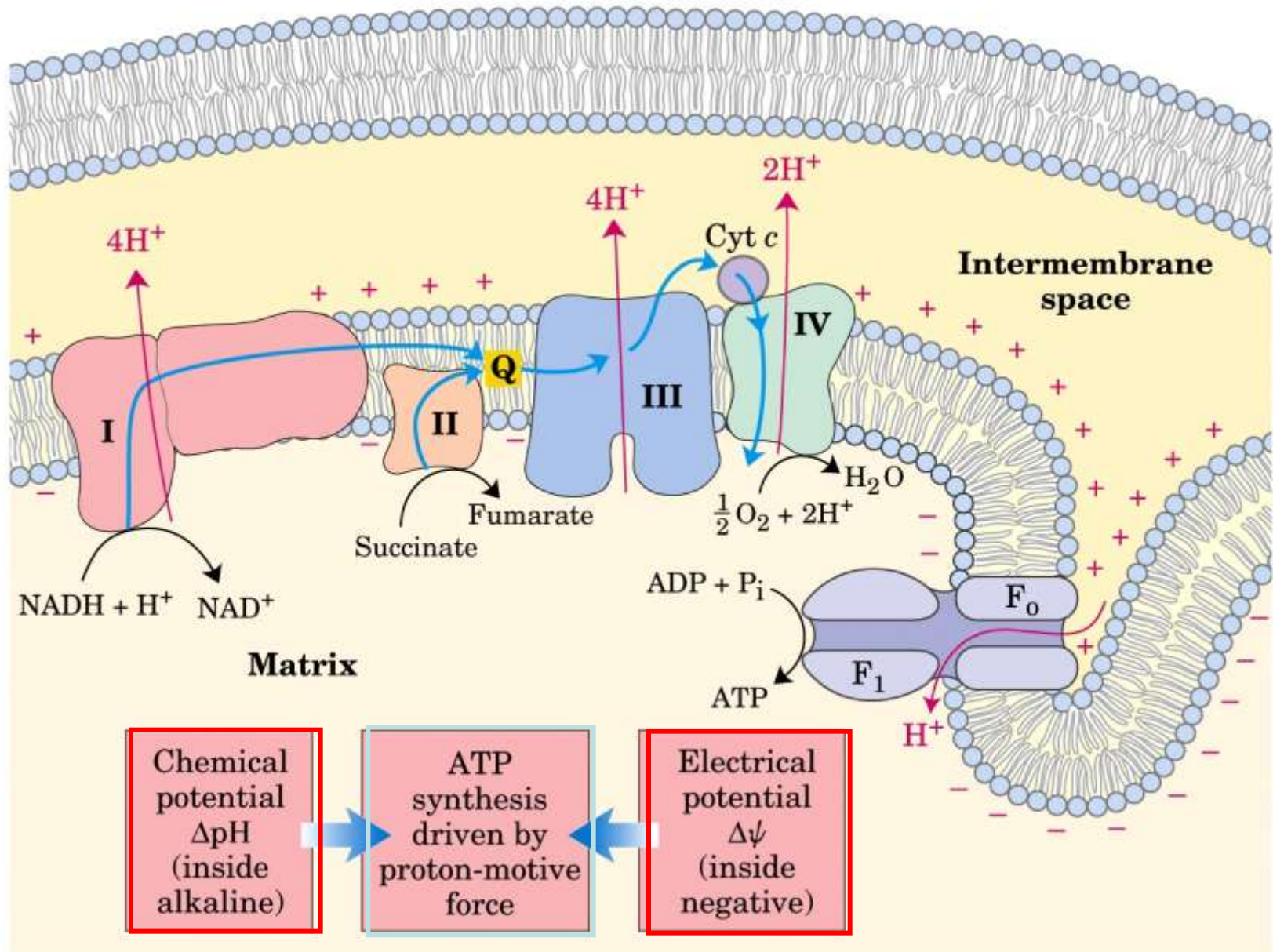
Perdita di potenziale di membrana

$$\Delta\psi$$

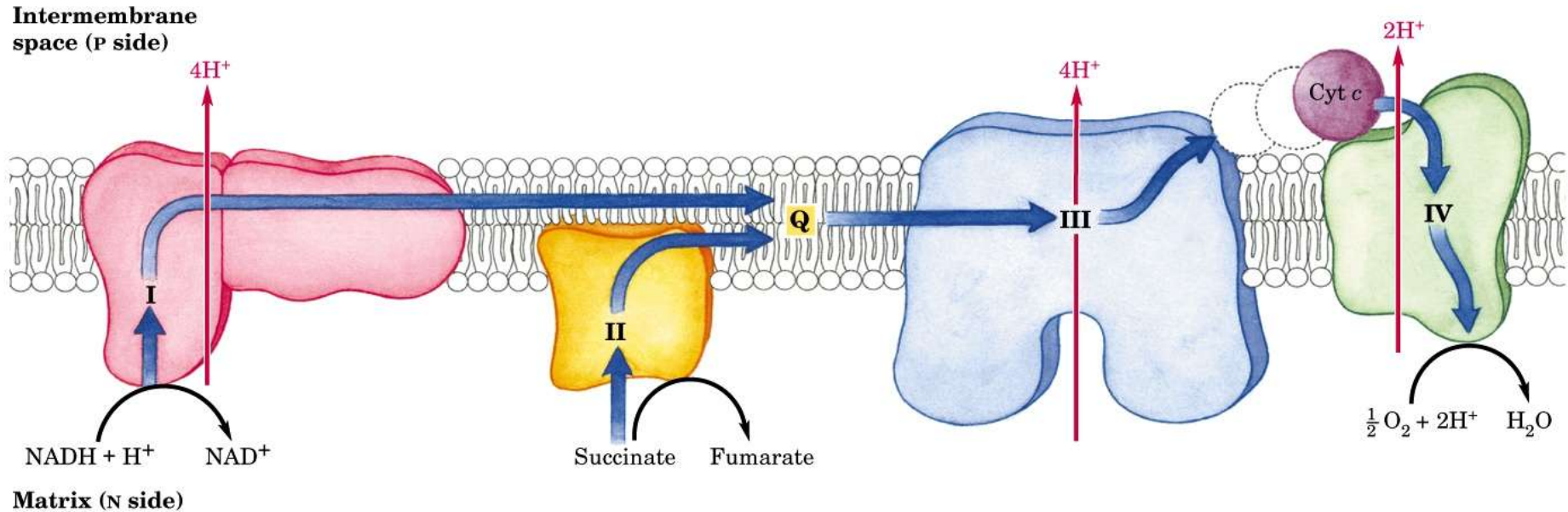


$$\begin{aligned}\Delta G &= RT \ln (C_2/C_1) + Z \mathcal{F} \Delta\psi \\ &= 2.3RT \Delta pH + \mathcal{F} \Delta\psi\end{aligned}$$

Perdita di potenziale → Deficit energetico



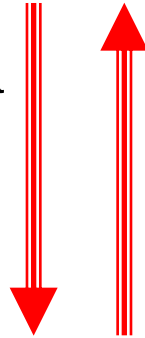
La perdita di $\Delta\psi$ causa un aumento di produzione di ROS



Fisiologicamente, una parte ($< 2\%$) delle molecole di O_2 subisce una riduzione incompleta e si forma superossido $\text{O}_2^{\cdot -}$

Meccanismi – 1 – Stress ossidativo

Perossidazione lipidi di membrana
Danno ossidativo alle proteine
Danno ossidativo al mtDNA
Metalli ?



Maggiore produzione di ROS
Maggiore $[Ca^{2+}]$ citosolico

Meccanismi – 2 – Danno mitocondriale

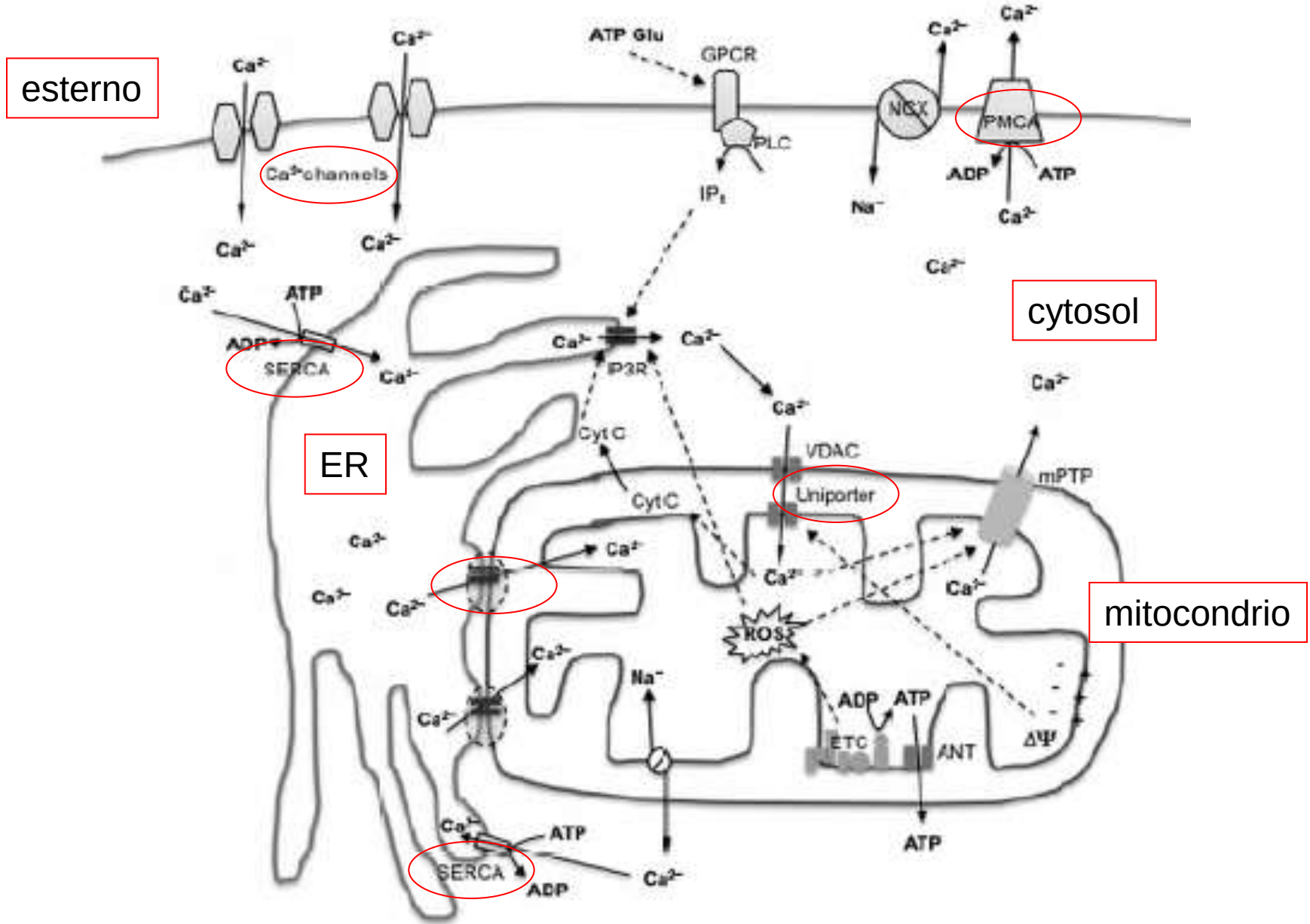
I mitocondri regolano $[Ca^{2+}]$ intracellulare

- canali Ca^{2+} uniporto uptake (matrice)
- canali Na/Ca scambiatori rilascio (cytosol)

Il potenziale di membrana guida il processo

- Il Calcio intracellulare è distribuito principalmente tra citosol, mitocondri ed ER
- La $[Ca^{2+}]$ citosolico DEVE essere contenuta entro limiti abbastanza ristretti
- Mitocondri ed ER funzionano da *store* intracellulari, ma scambiano Ca^{2+} tra di loro
- Gli scambi fra compartimenti (e fra esterno ed interno della cellula) sono assicurati da molteplici sistemi di trasporto, che DEVONO essere finemente regolati

Omeostasi del Ca^{2+}



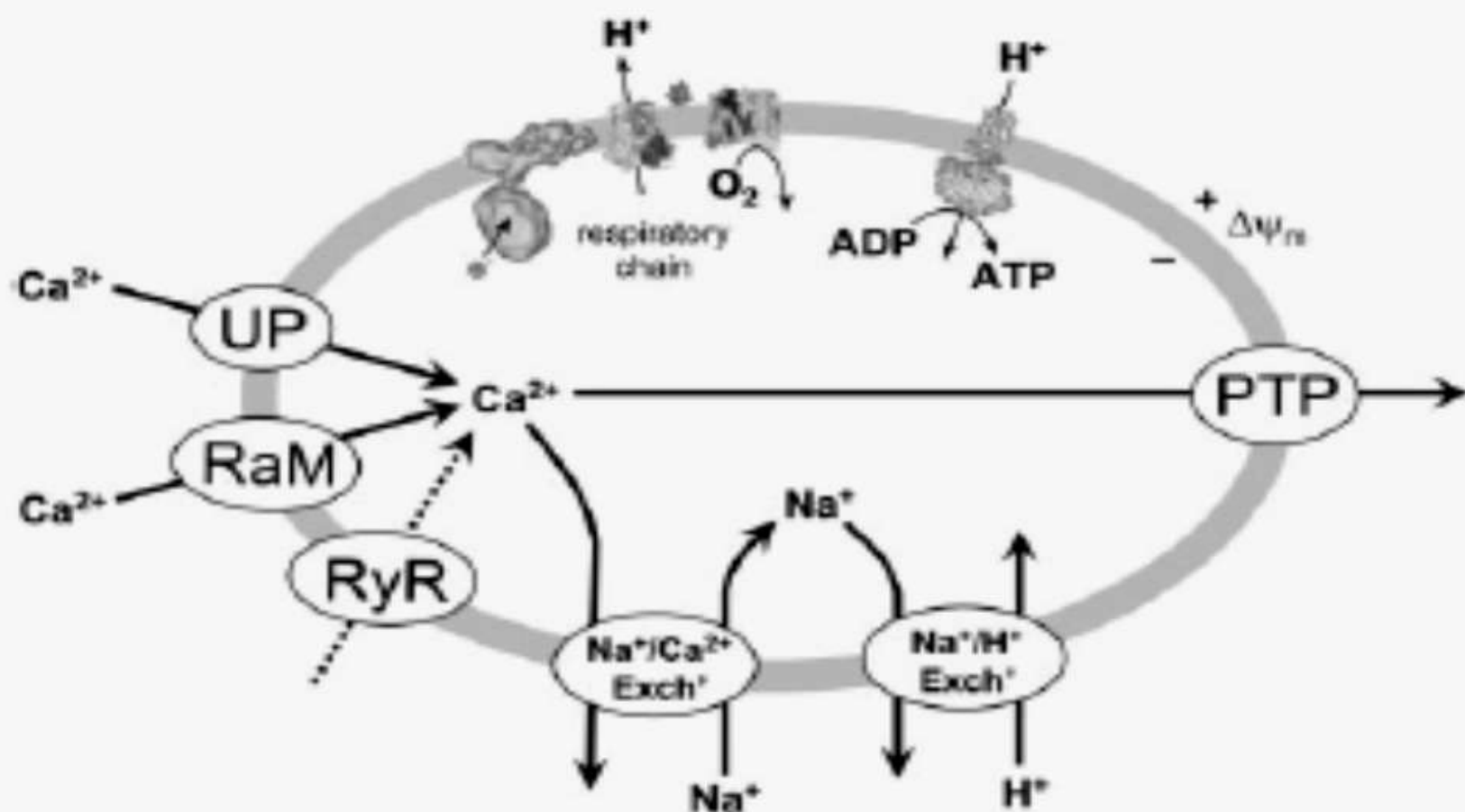
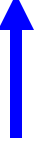


Fig. 2. Pathways of mitochondrial Ca^{2+} uptake and export. The respiratory chain is shown with (*left to right*) complexes I, III, IV, and V. The outer mitochondrial membrane and complex II are omitted for clarity. Where possible, known 3-dimensional (3D) structures obtained from the Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb>) are shown. UP, Ca^{2+} uniporter; RaM, rapid-mode Ca^{2+} uptake; RyR, ryanodine receptor; PTP, permeability transition pore; $\Delta\psi_m$, membrane potential.

Condizioni fisiologiche:  $[Ca^{2+}]$ intracellulare transienti
(sec/min)

Condizioni patologiche  $[Ca^{2+}]$ intracellulare persistenti

Alte $[Ca^{2+}]$ uccidono i neuroni. Come?

Ca^{2+} attiva cisteina proteasi:

calpaine e caspasi

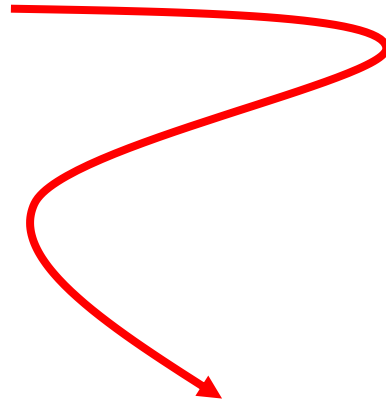
degradazione substrati

apoptosi

Ca^{2+} induce stress ossidativo

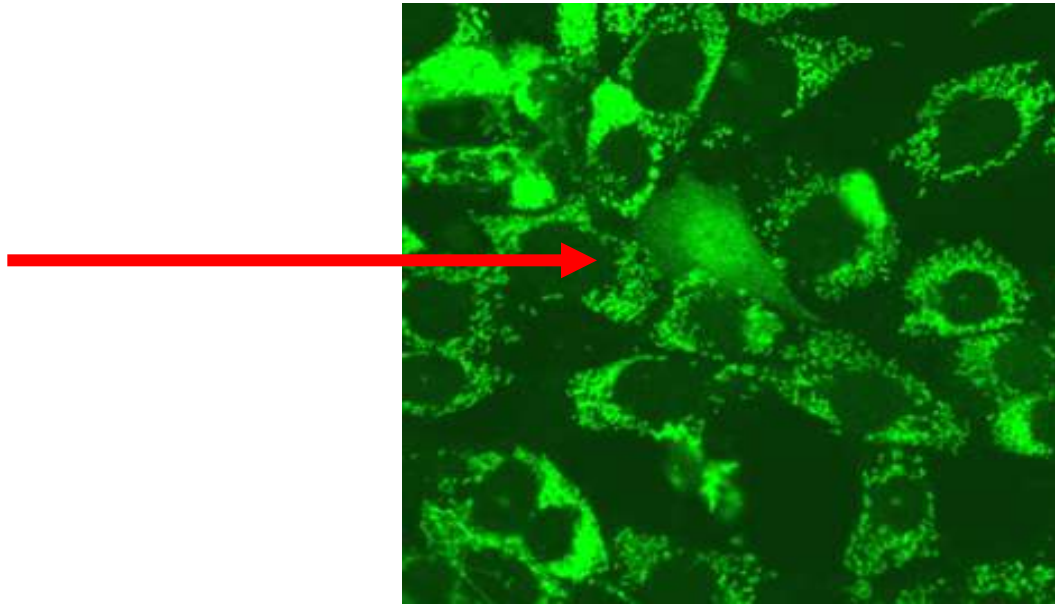
La perdita di $\Delta\psi$ causa
accumulo di Ca nei mitocondri

Accumulo di Ca^{2+}
mitocondriale



MPT, swelling,
rottura delle membrane

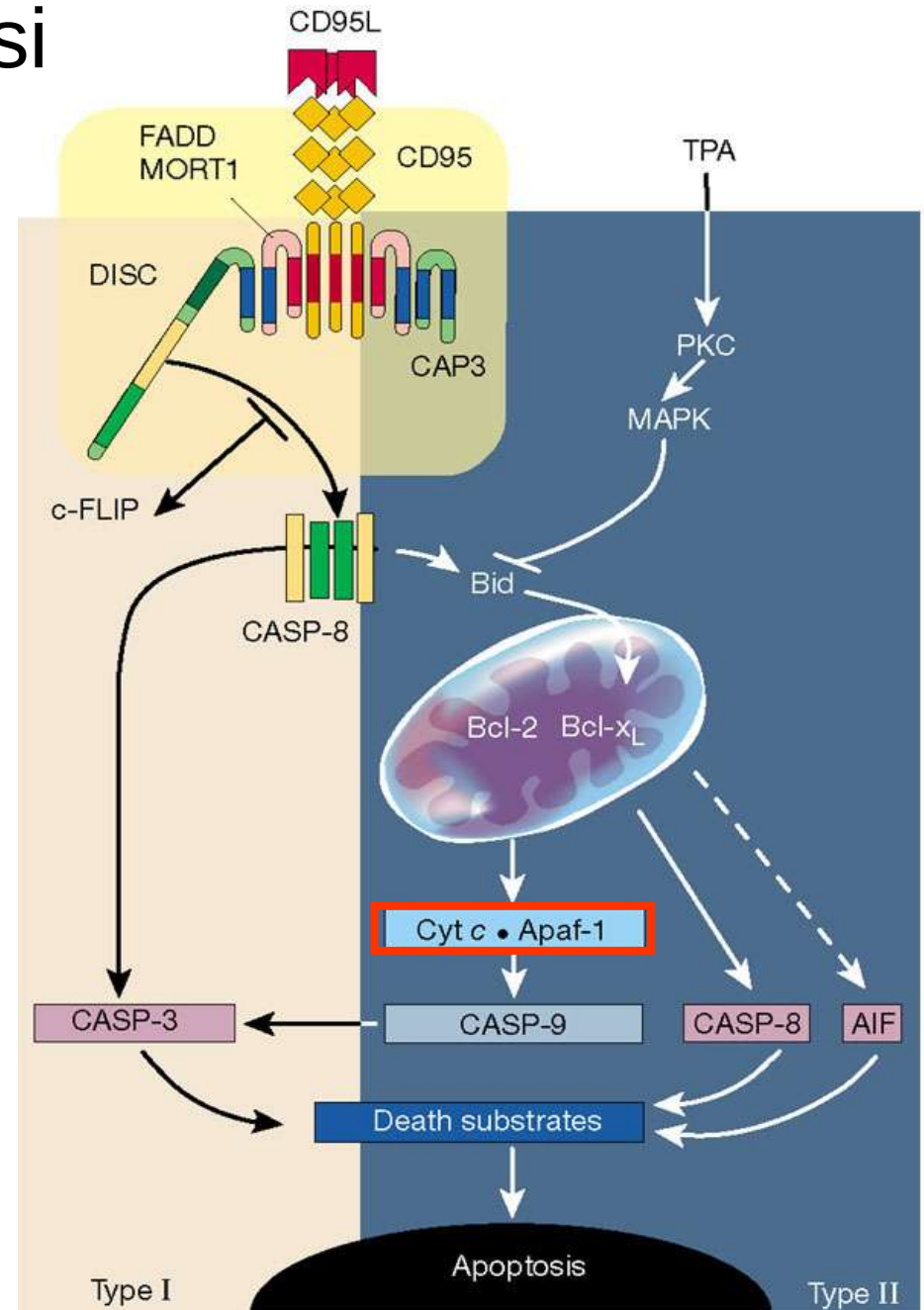
La perdita di $\Delta\psi$ causa il
rilascio di citocromo c



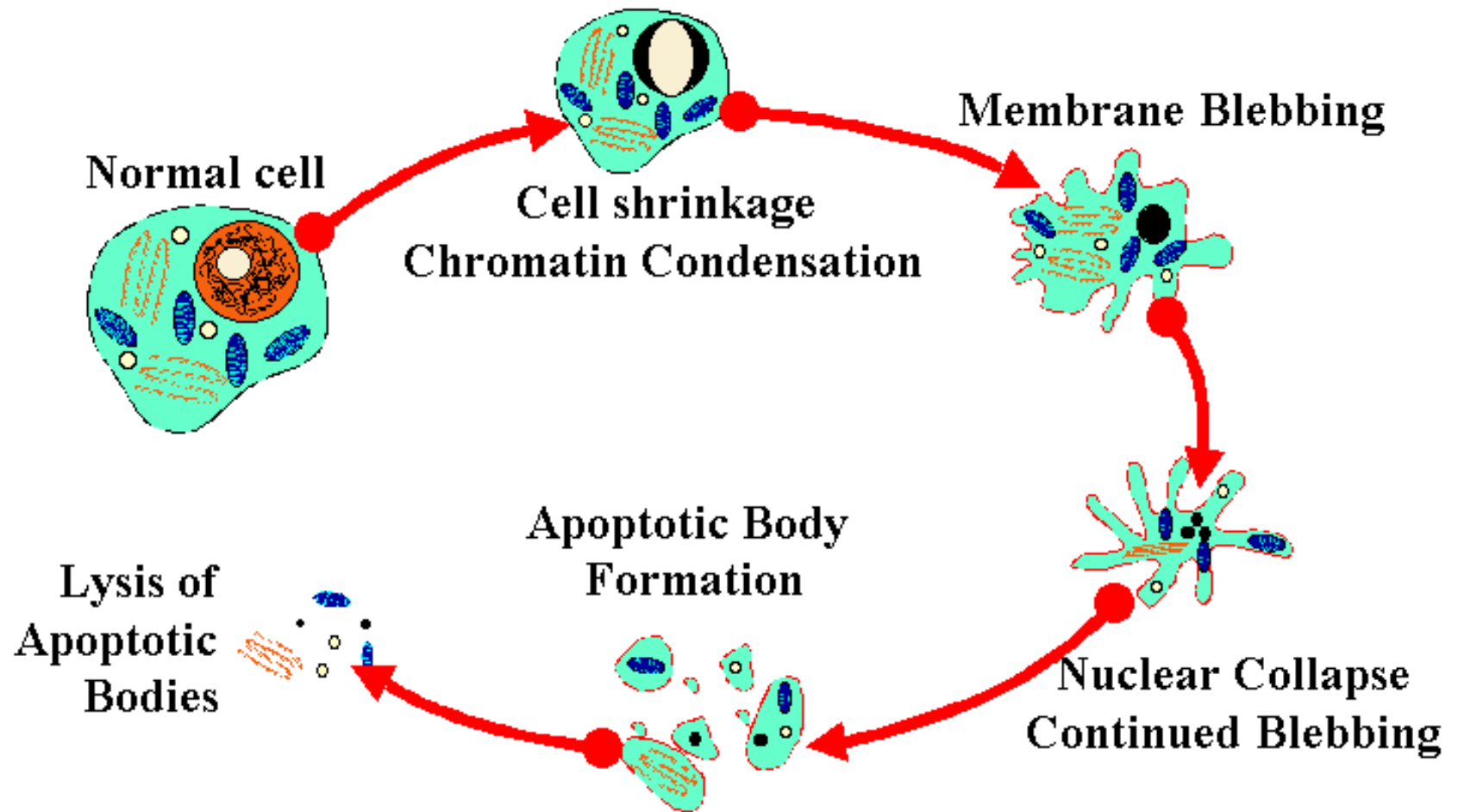
Attivazione delle caspasi

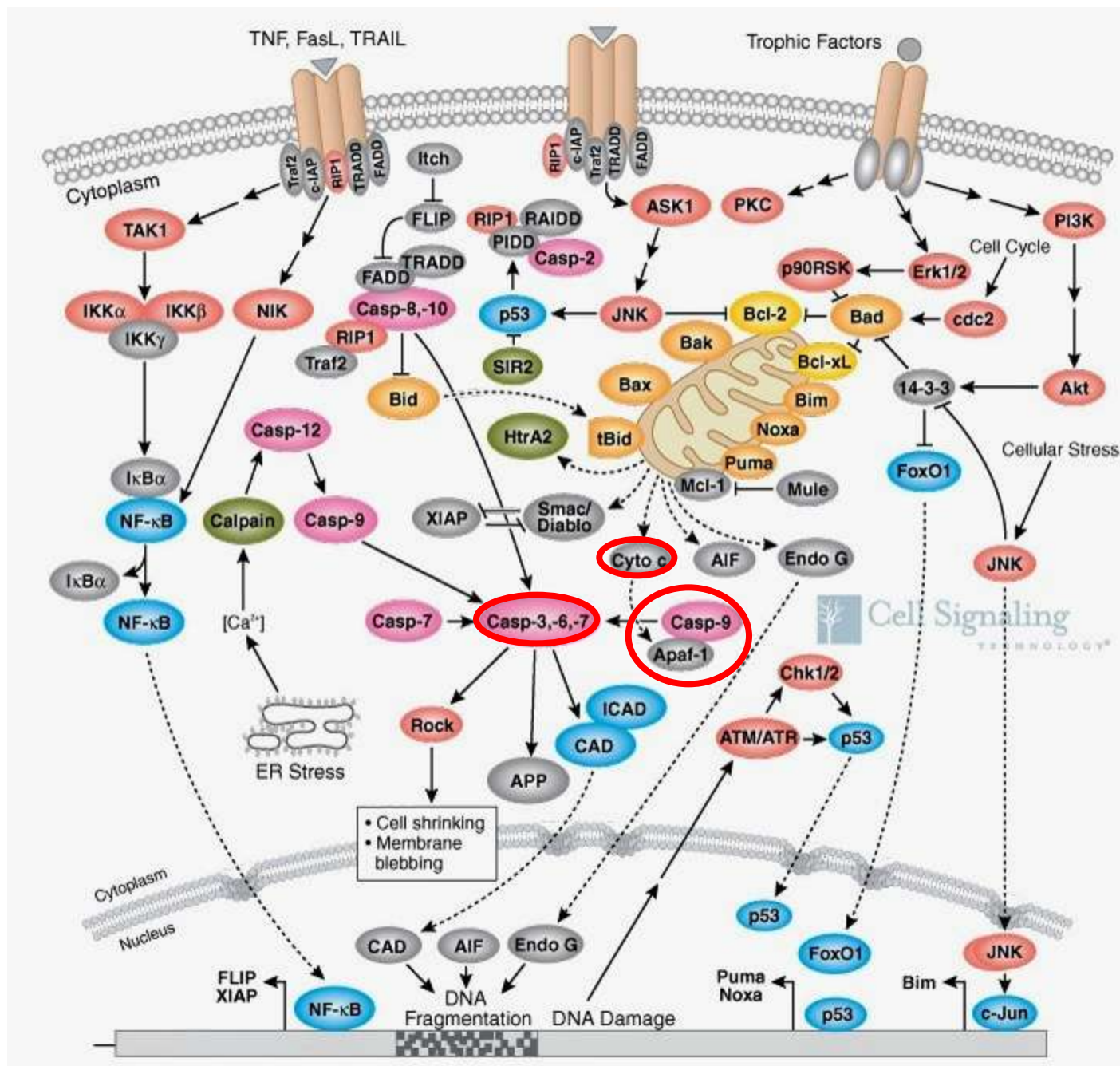


Morte cellulare
(apoptosi)



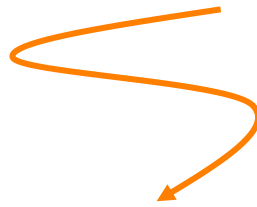
Apoptosis (Programmed Cell Death)





Apoptosi e neurodegenerazione

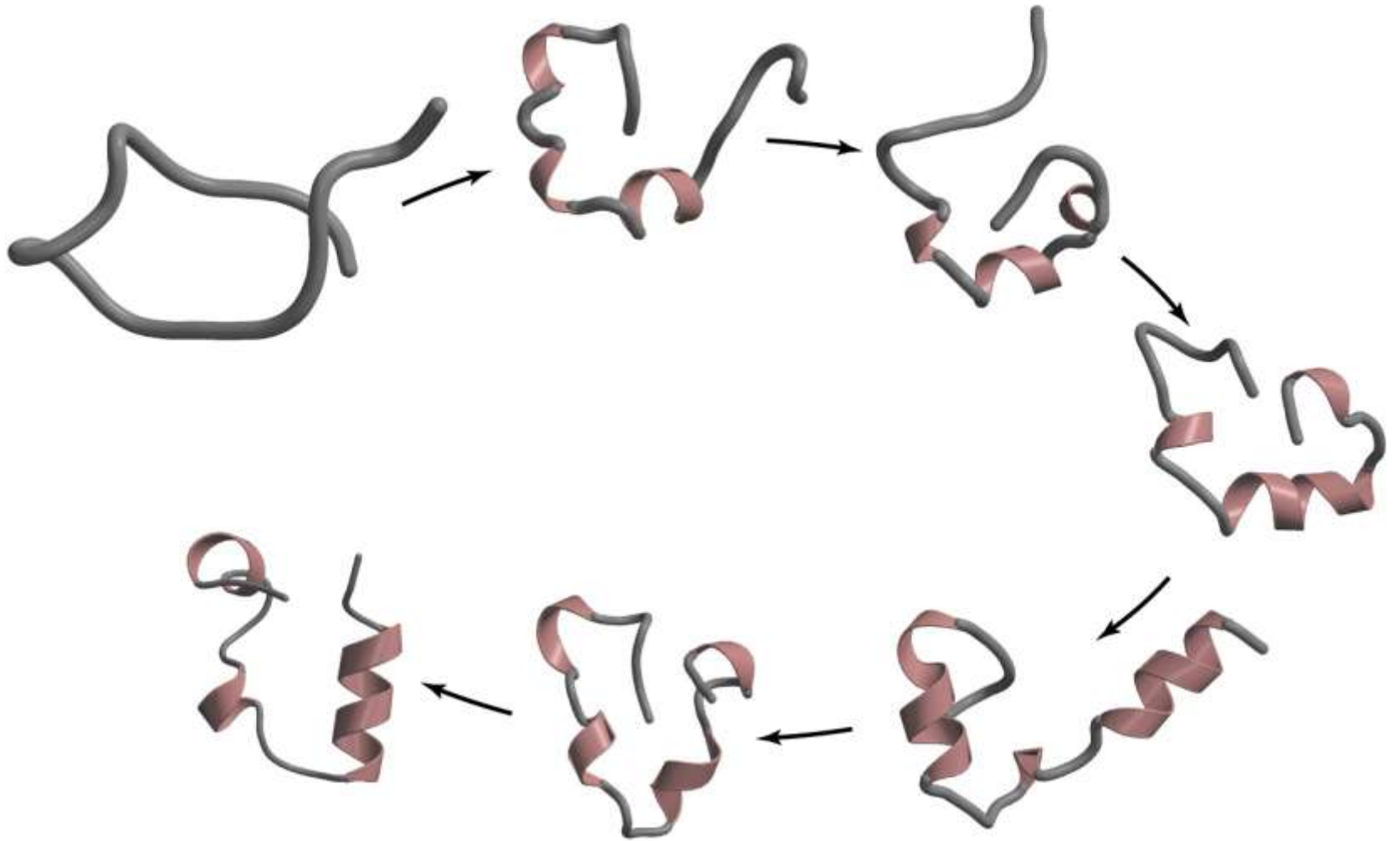
- ✓ I neuroni sono post-mitotici
 - non possono sostituire se stessi
 - il rimpiazzo dalle cellule staminali neuronali è insufficiente
 - ✓ Perdita delle connessioni (fisiche e chimiche, ad es. di fattori di crescita), causano disfunzioni neuronali che si manifestano come
 - perdita delle sinapsi
 - perdita del corpo cellulare
- sinaptosi (reversibile)
apoptosi (irreversibile)

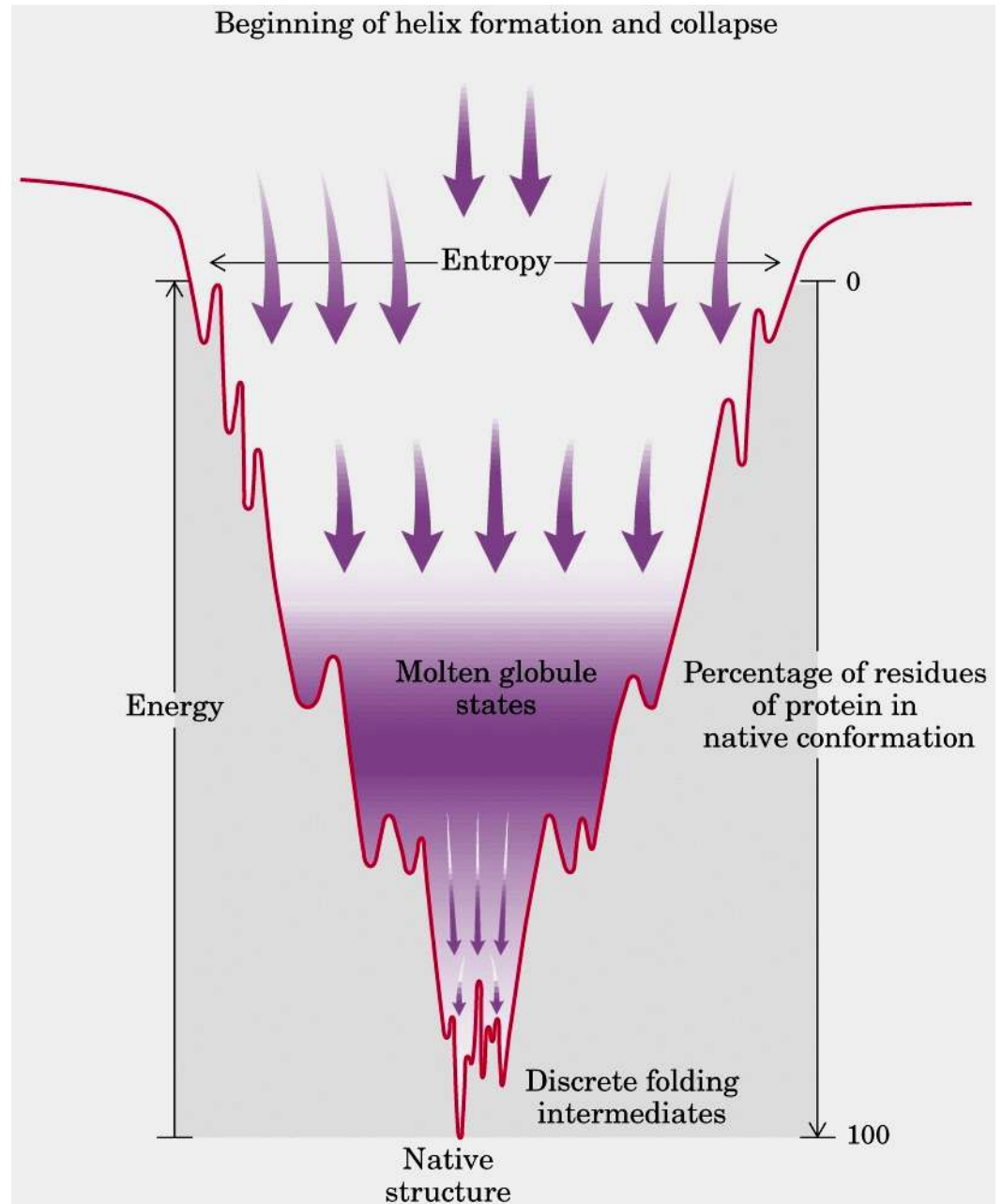
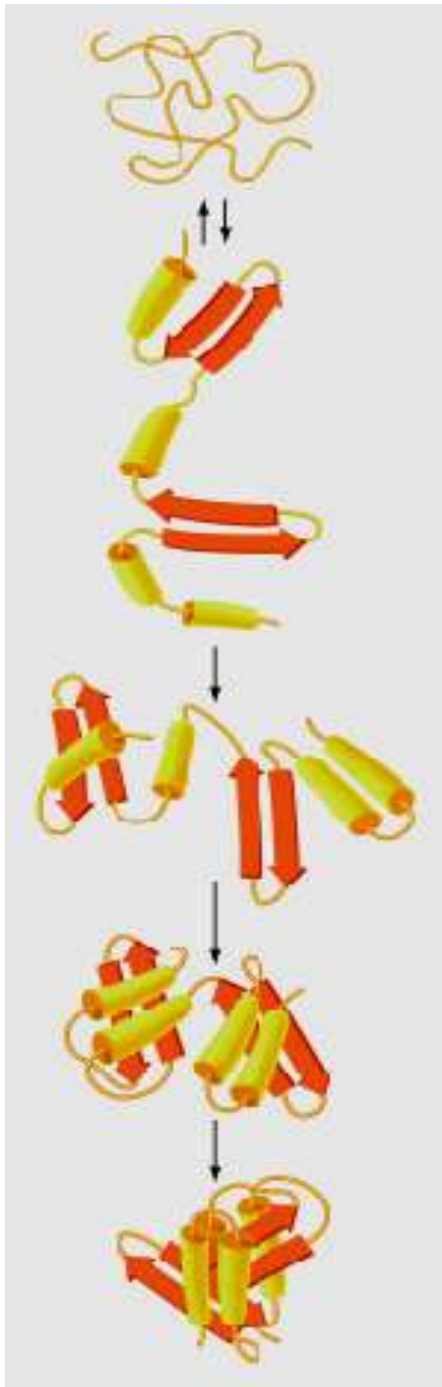


NEURODEGENERAZIONE

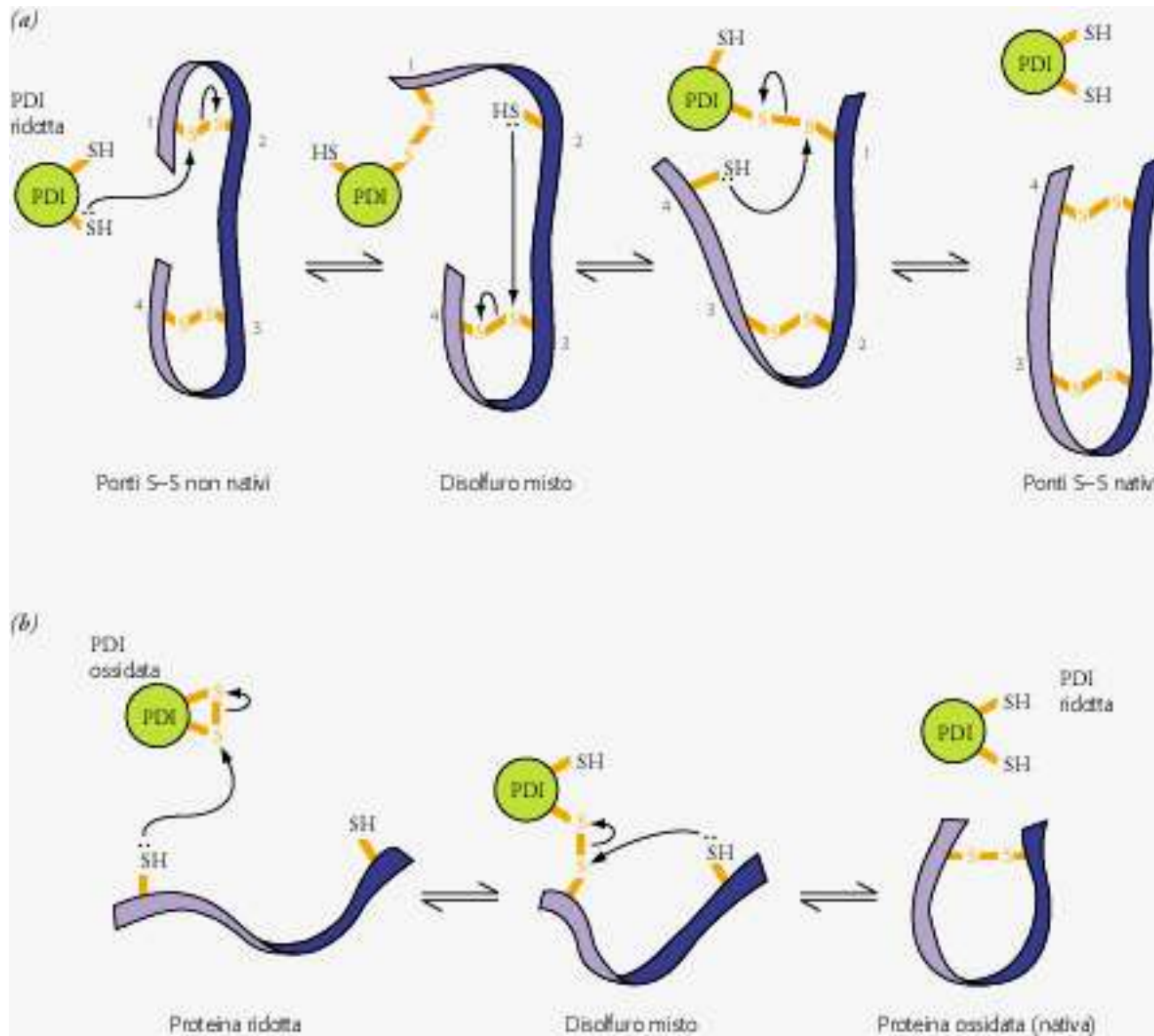
Meccanismi – 3 – aggregazione proteica

L'avvolgimento (folding) delle proteine avviene attraverso un numero limitato di intermedi

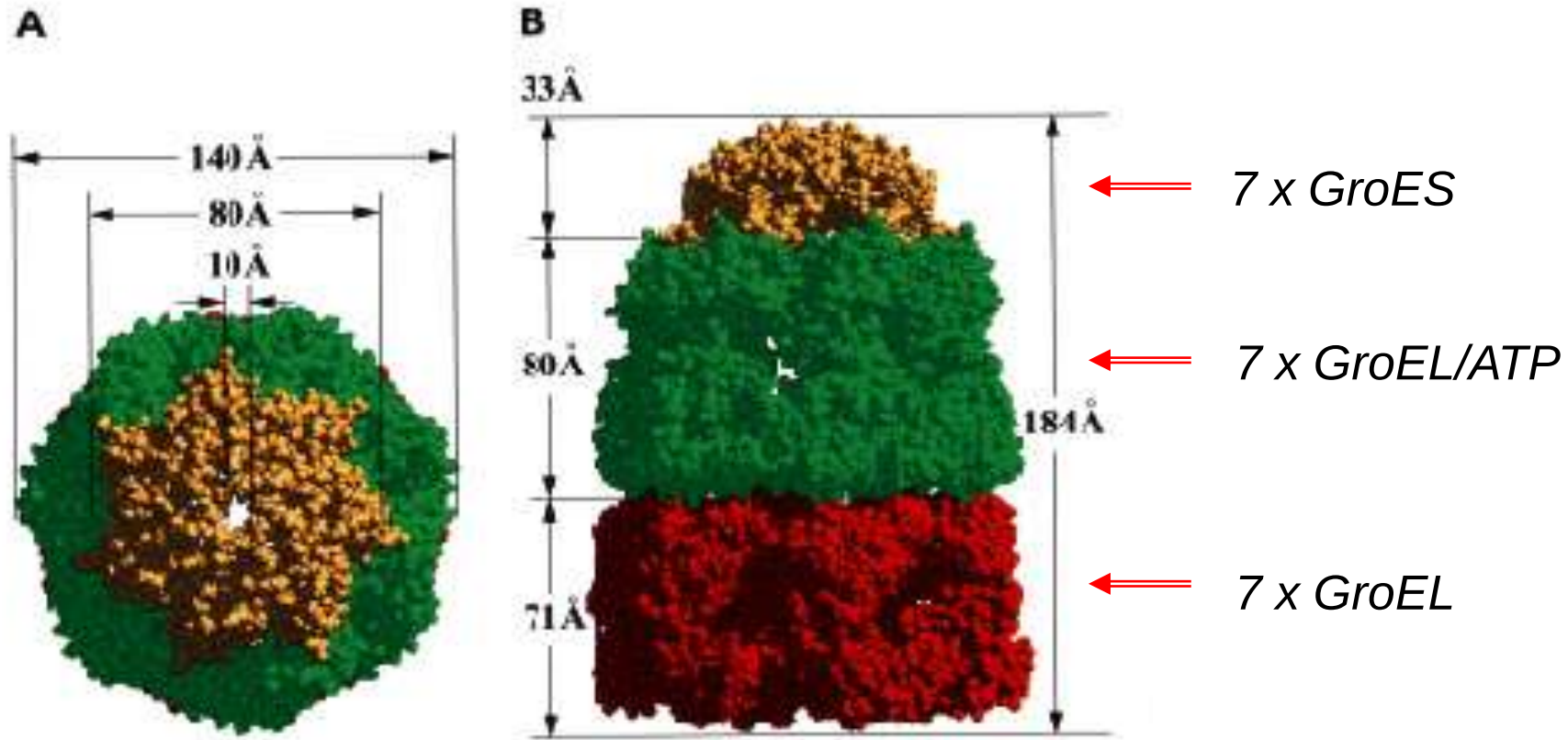




Disolfuro isomerasi

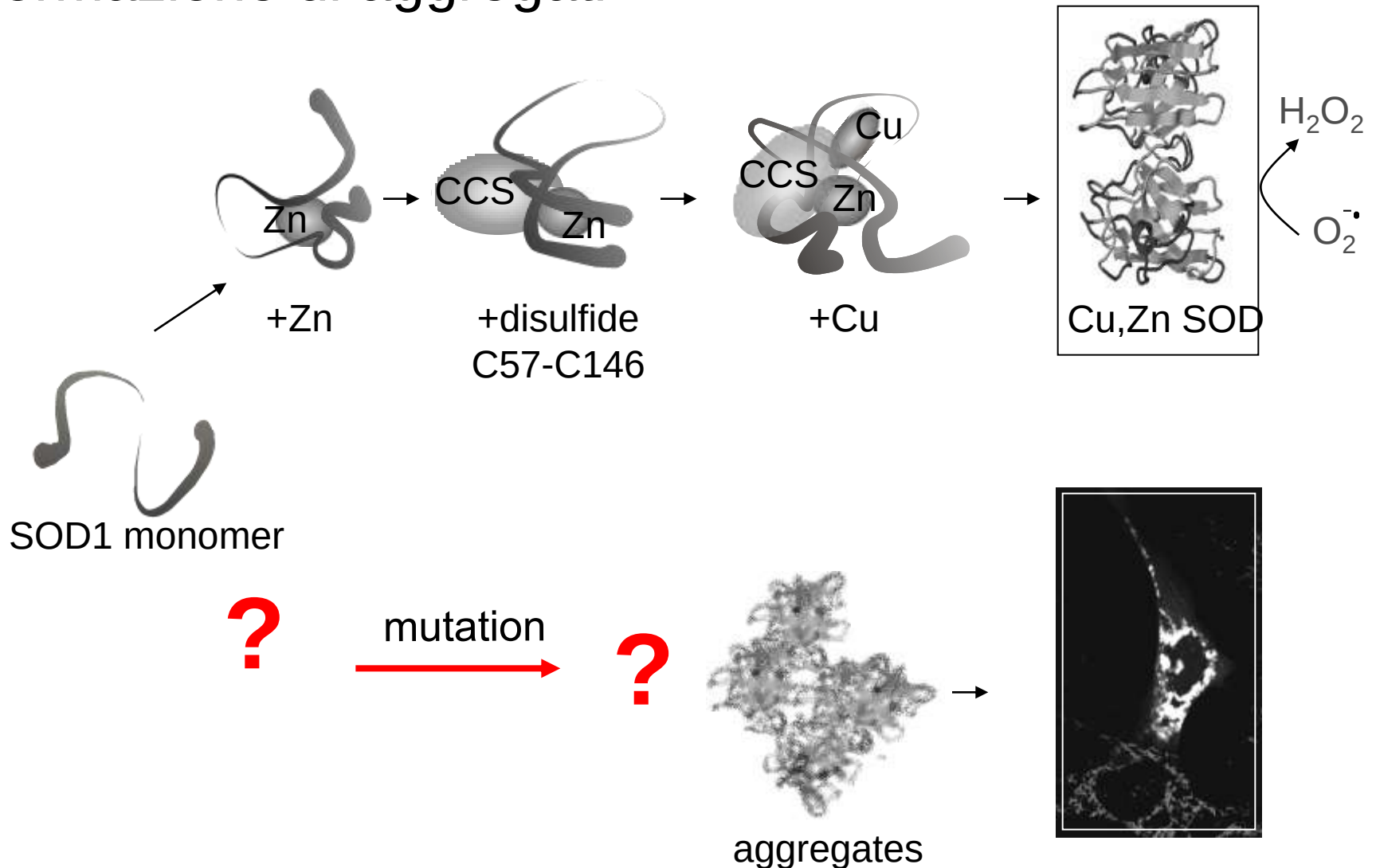


Gli chaperoni molecolari

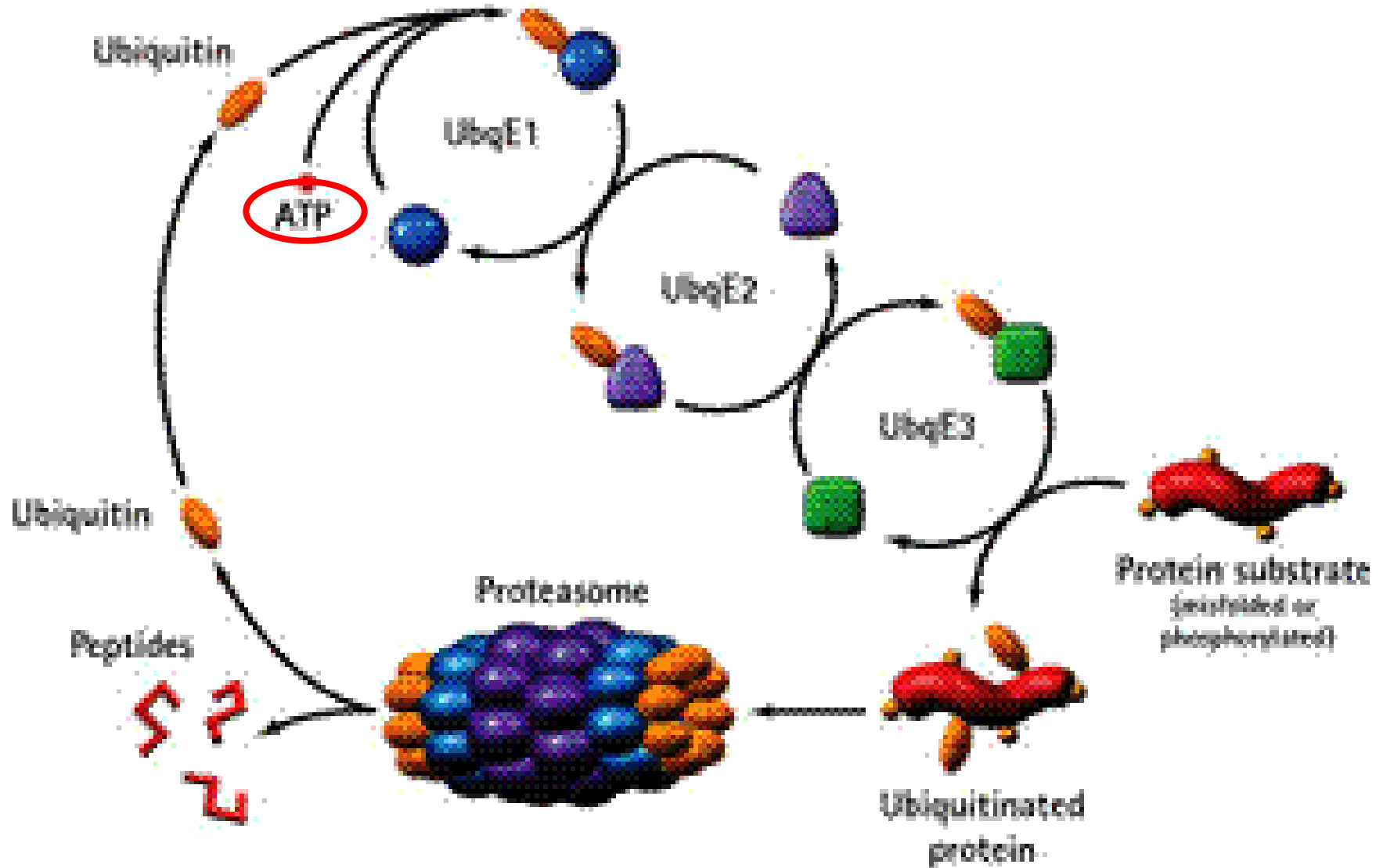


(a) Consentono il folding all'interno di una cavità,
(b) impedendo l'interazione con altre molecole proteiche

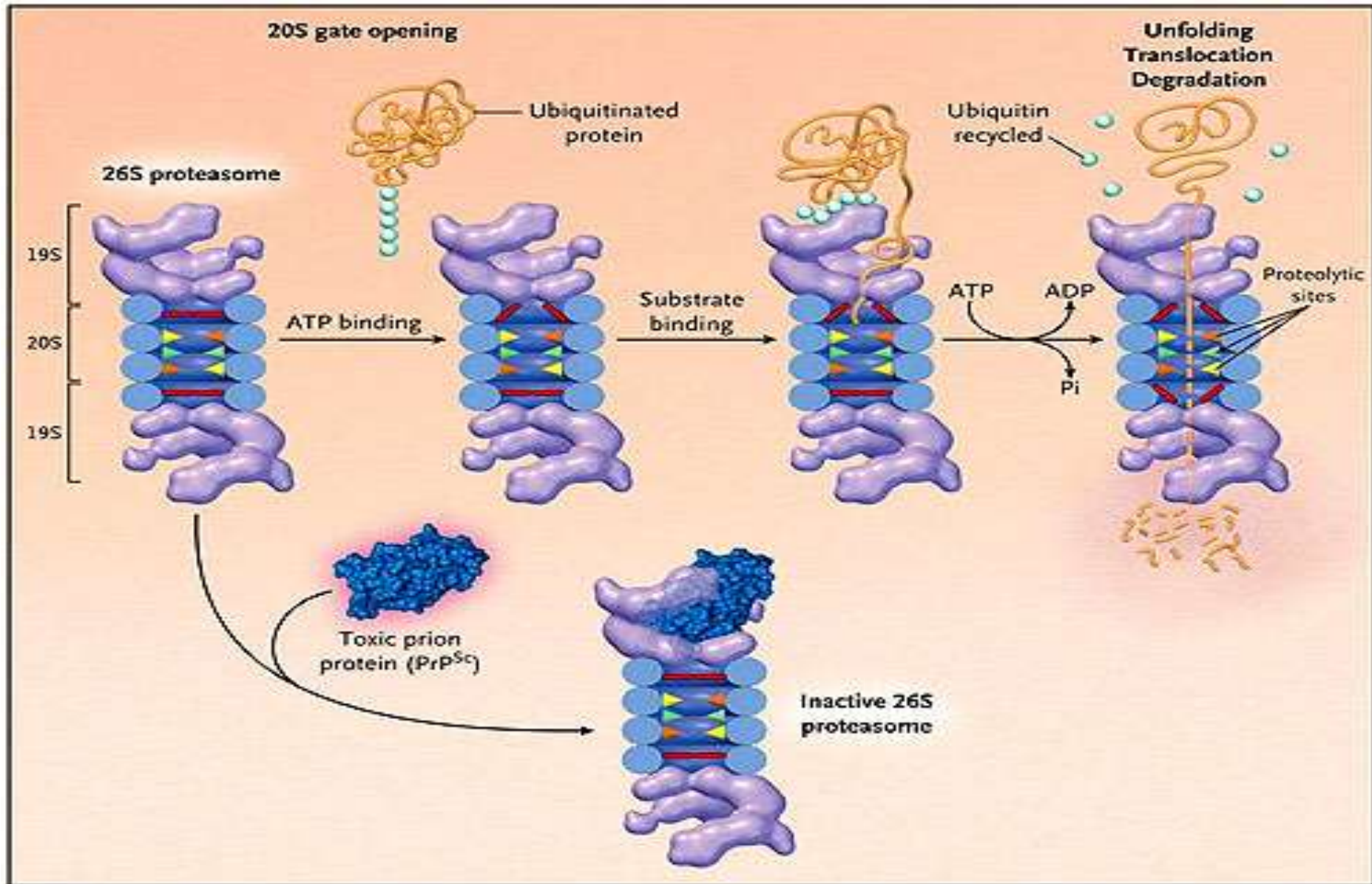
Mutazioni o condizioni di stress ossidativo possono alterare il folding proteico e causare la formazione di aggregati



Le proteine aggregate in oligomeri o in grandi aggregati insolubili vengono degradate



Un eccesso di proteine da degradare può bloccare il sistema di degradazione

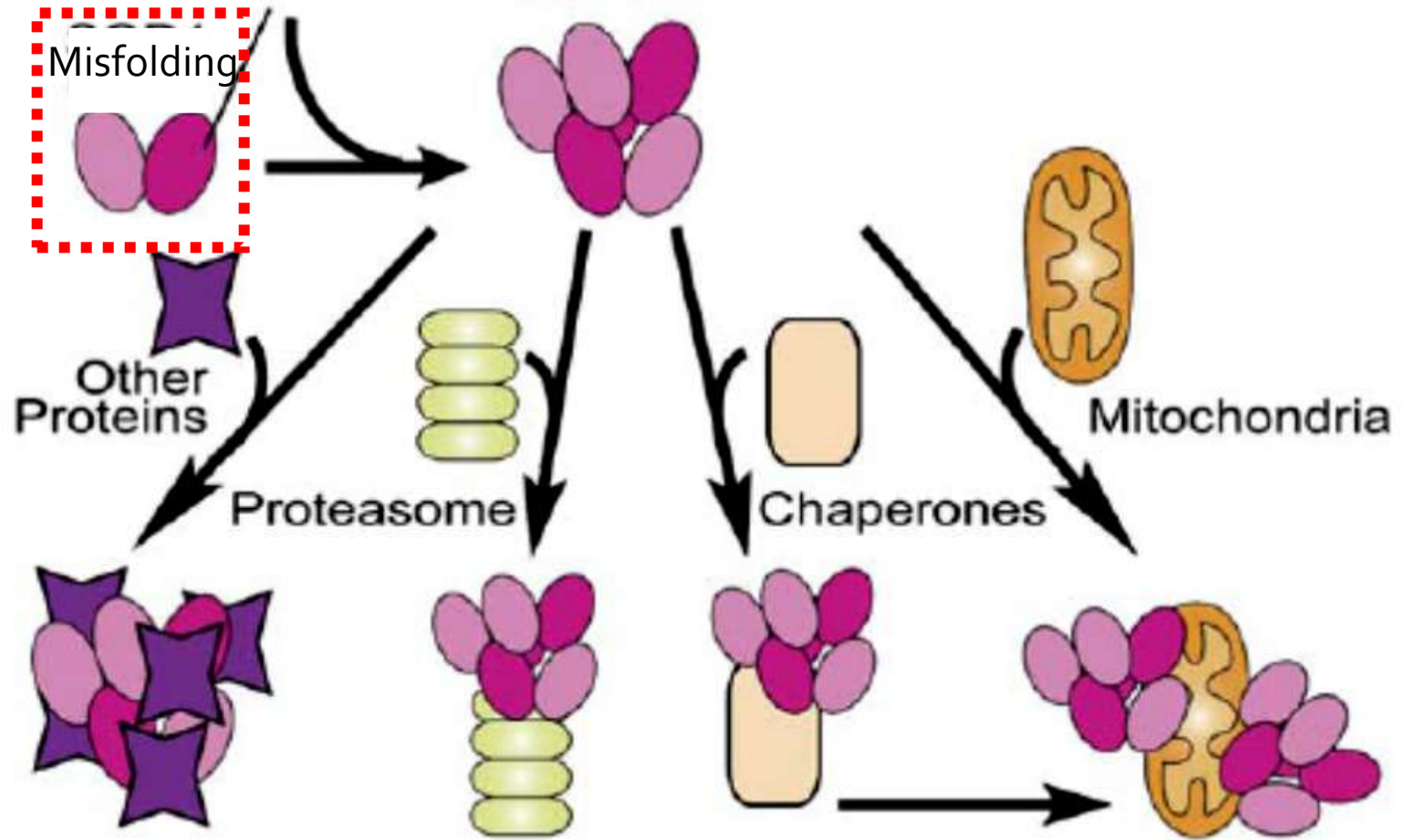


Oxidation

Mutation

Protein Aggregates

Misfolding



Loss of protein function through co-aggregation

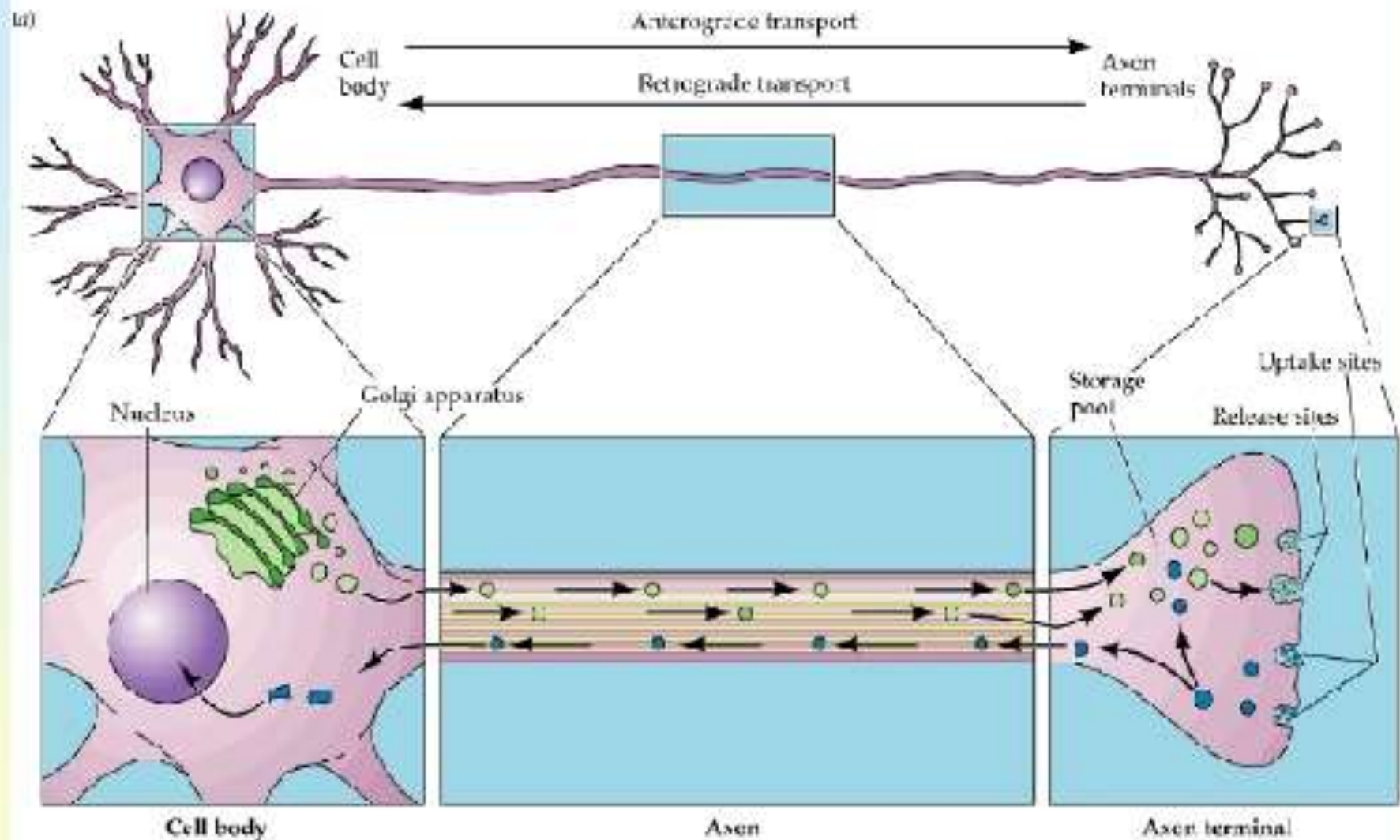
Clogging of proteasome with misfolded proteins

Depletion of chaperones

Dysfunction of mitochondria and/or other organelles

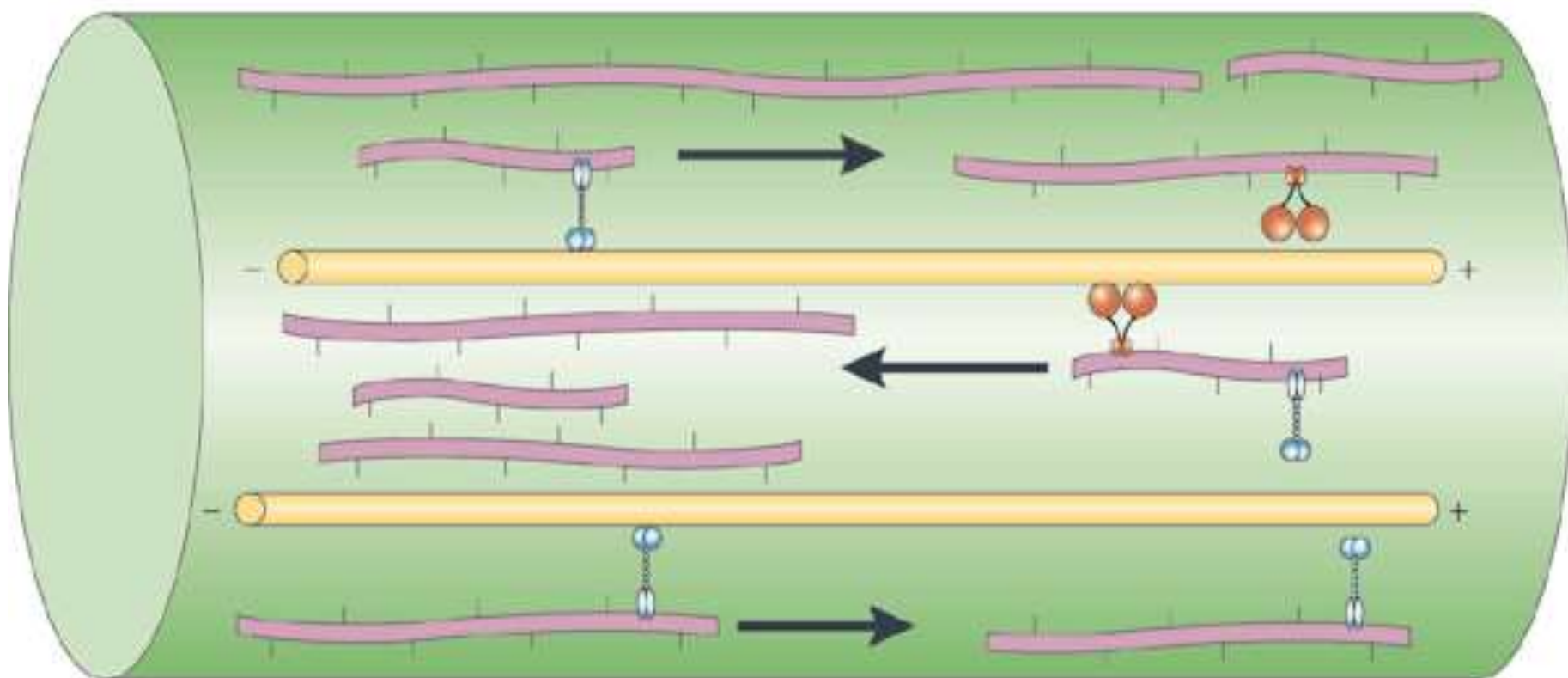
Meccanismi – 4 – difetti del trasporto assonale

Anterograde vs retrograde axonal transport



Proximal

Distal



Microtubule



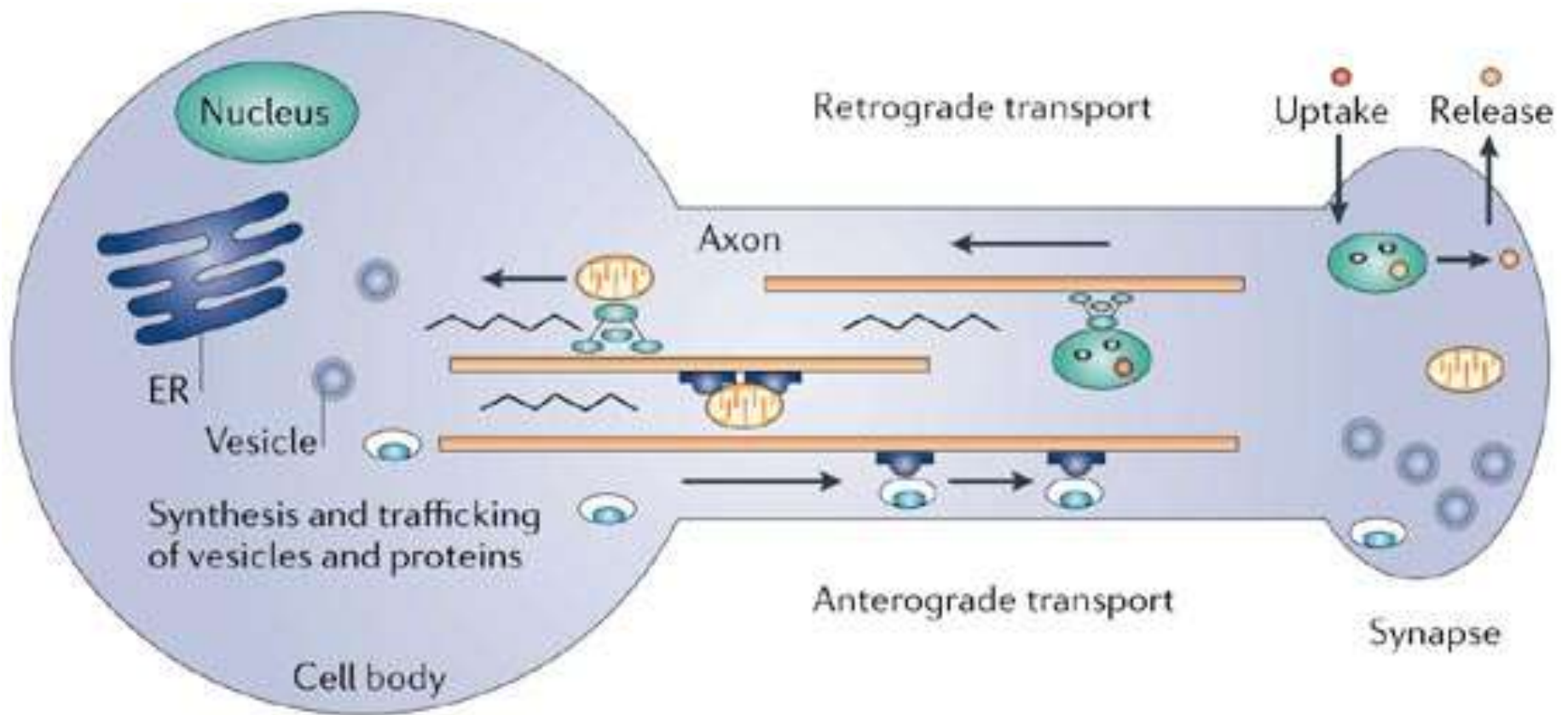
Retrograde motor (minus-end-directed)



Neurofilament



Anterograde motor (plus-end-directed)



Dynein-dynactin complex
(retrograde motor)



Mitochondrion



Anterograde
cargo



Kinesin
(anterograde motor)



Microtubules



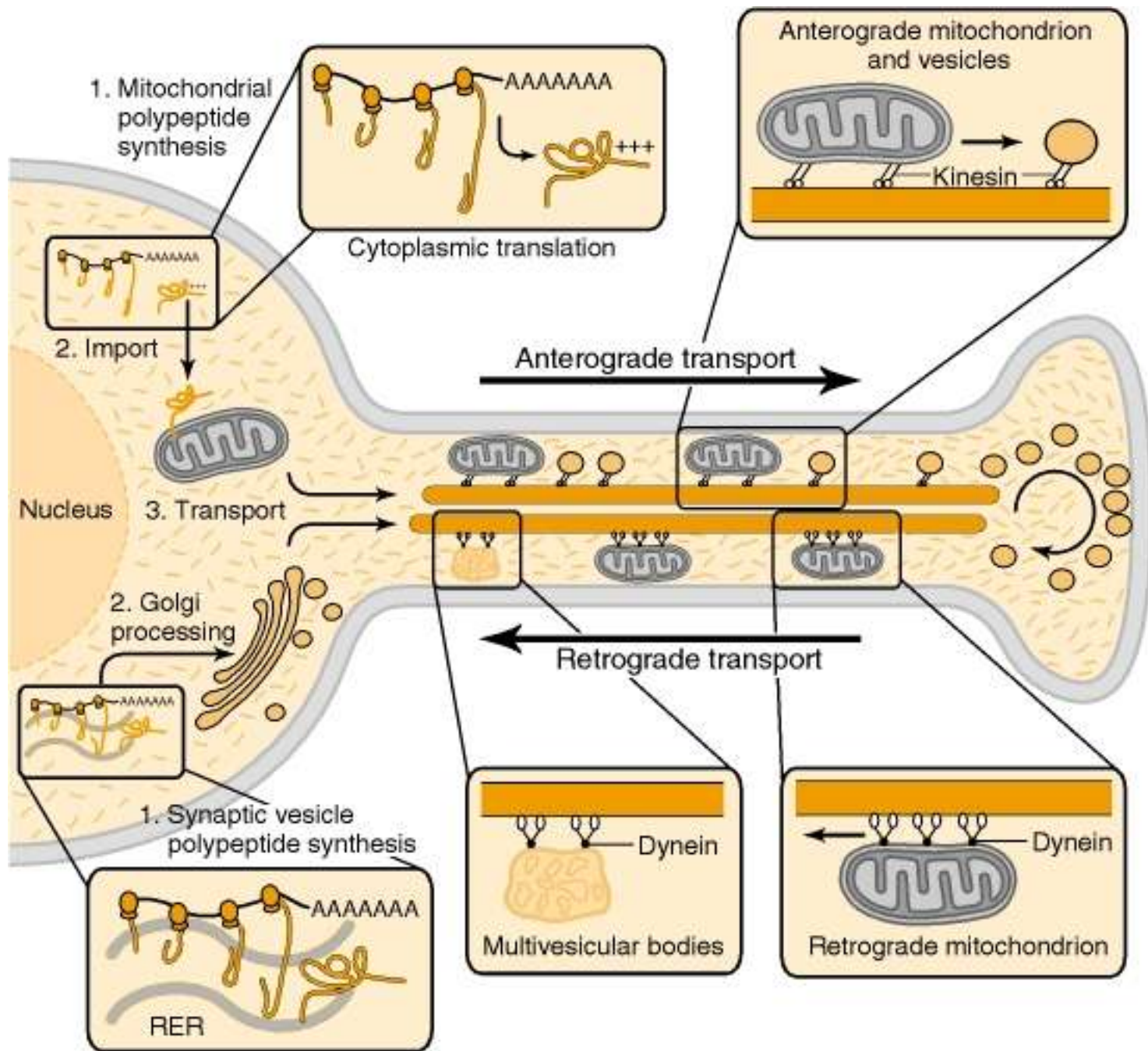
Retrograde
cargo



Neurotrophic
factors



Neurofilaments



Meccanismi – 3 – aggregazione proteica



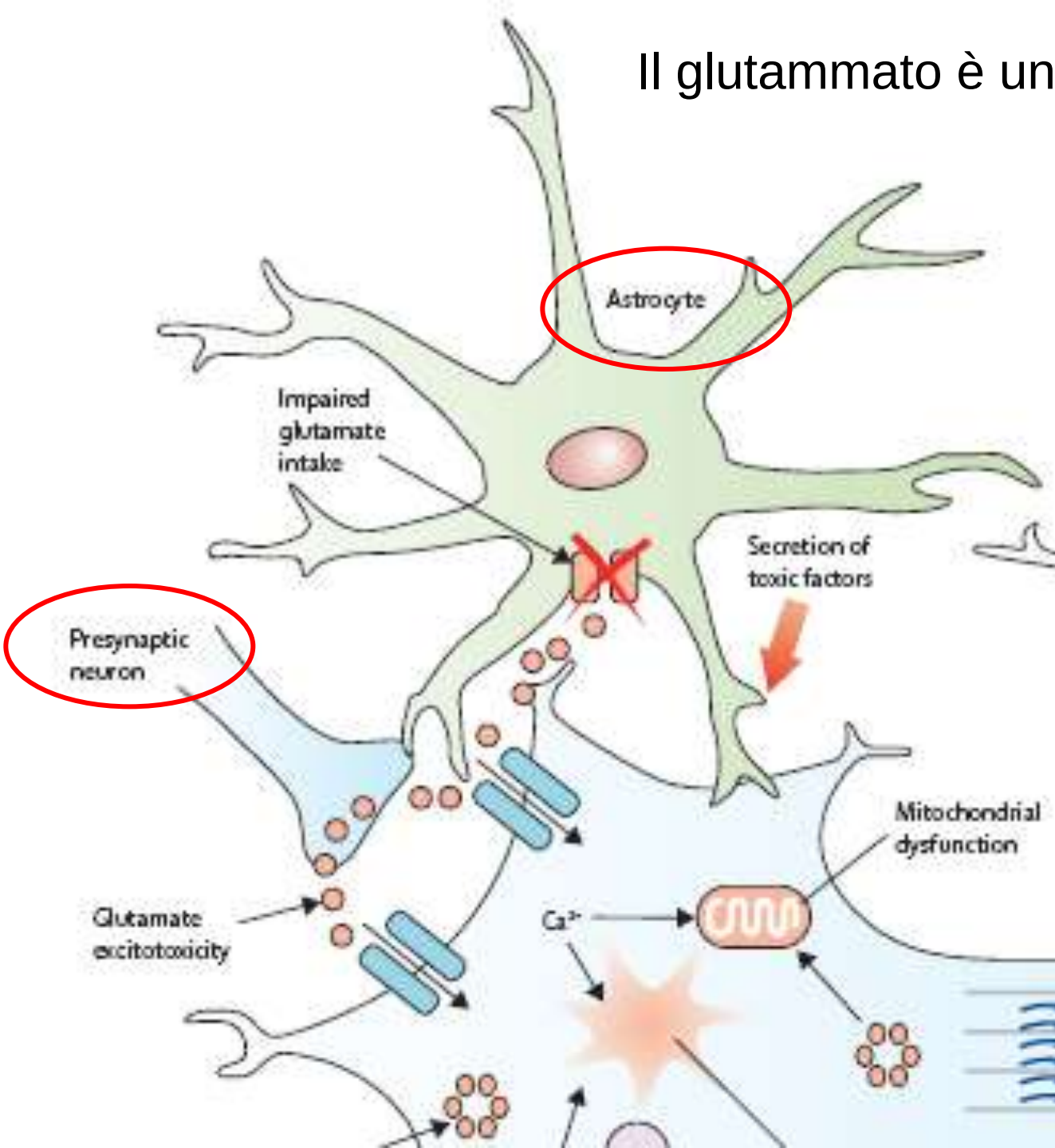
Meccanismi – 4 – difetti del trasporto assonale



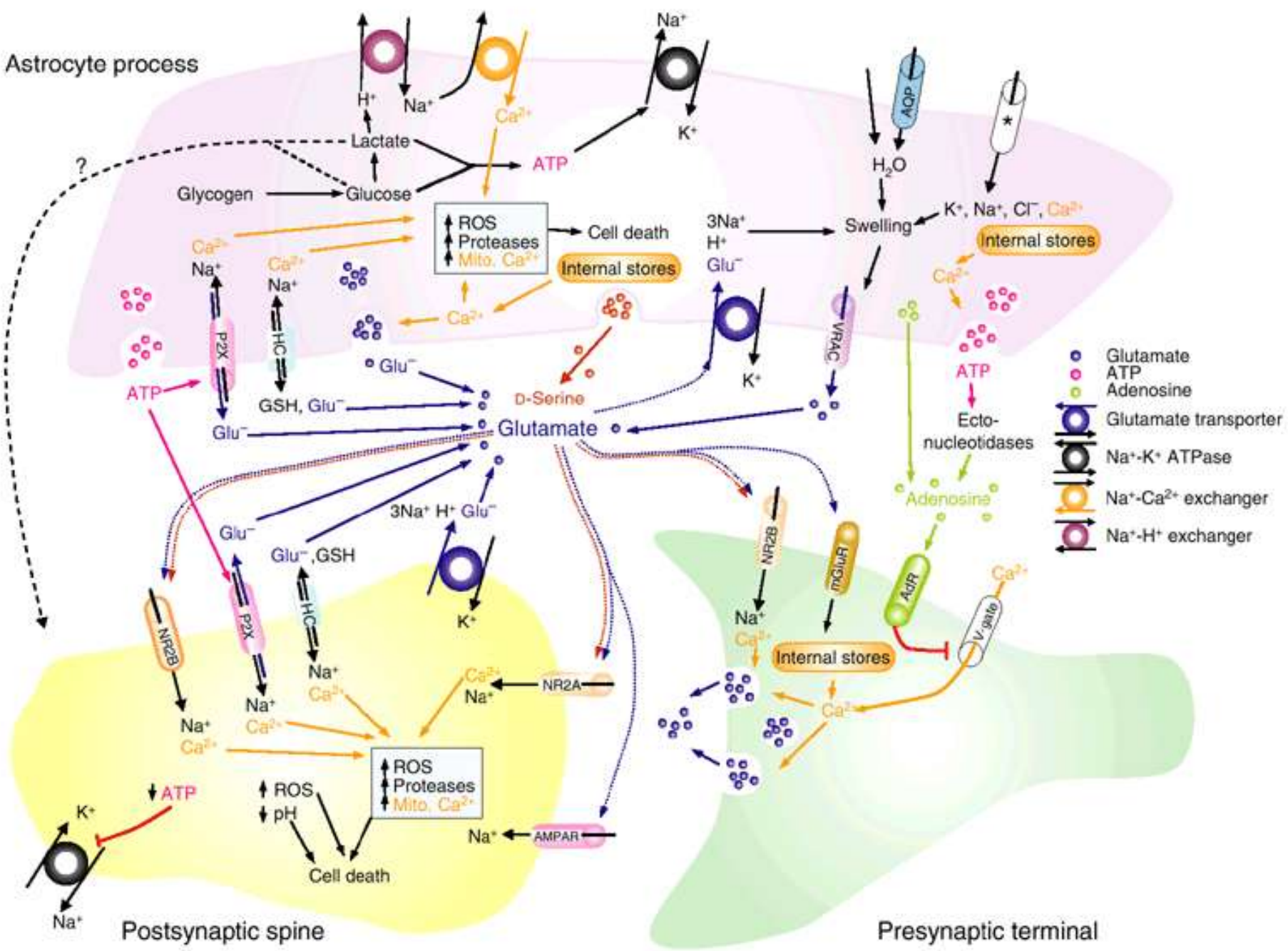
Meccanismi – 2 – Danno mitocondriale

Meccanismi – 5 – eccitotossicità

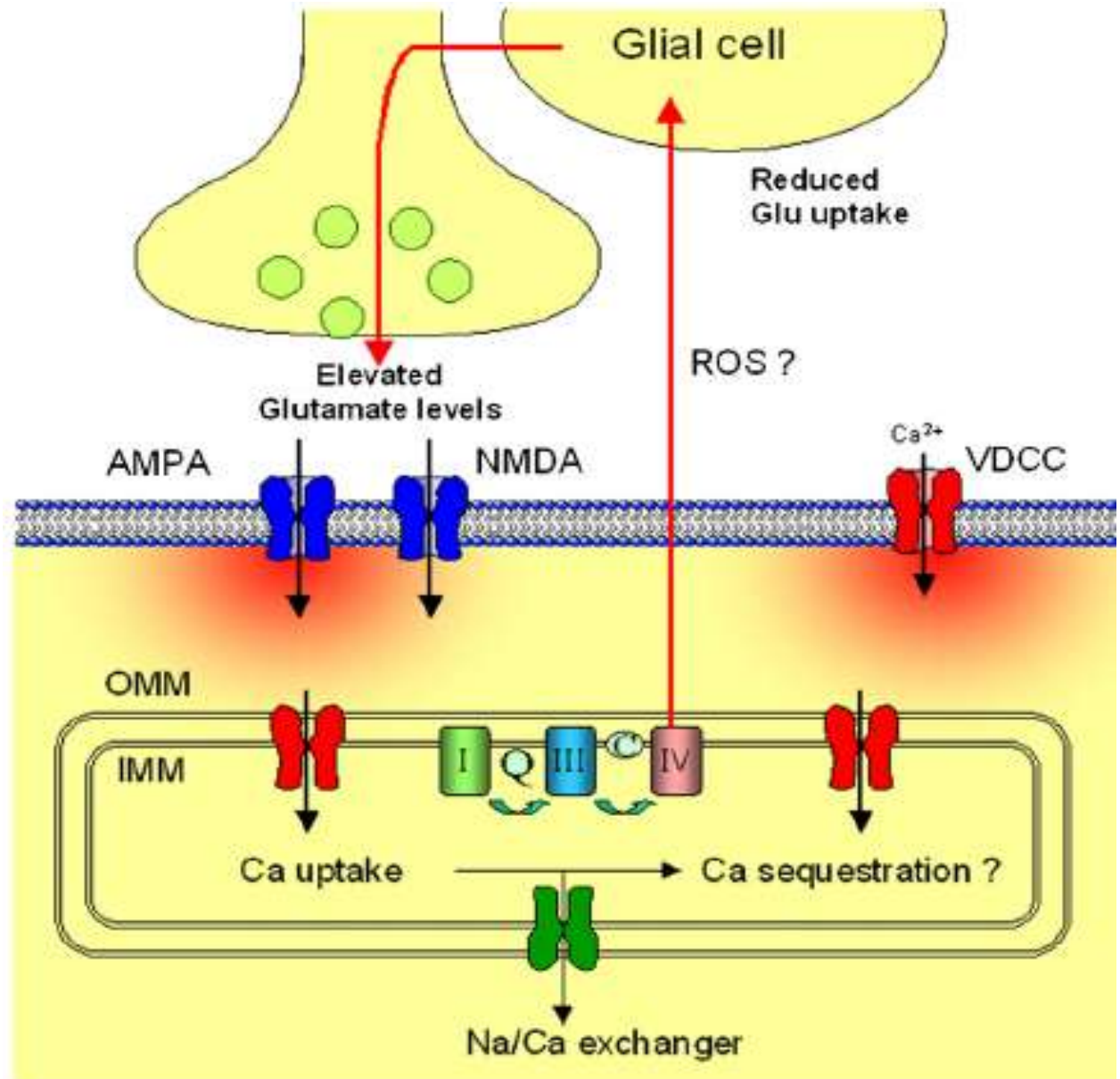
Il glutammato è un neurotrasmettitore



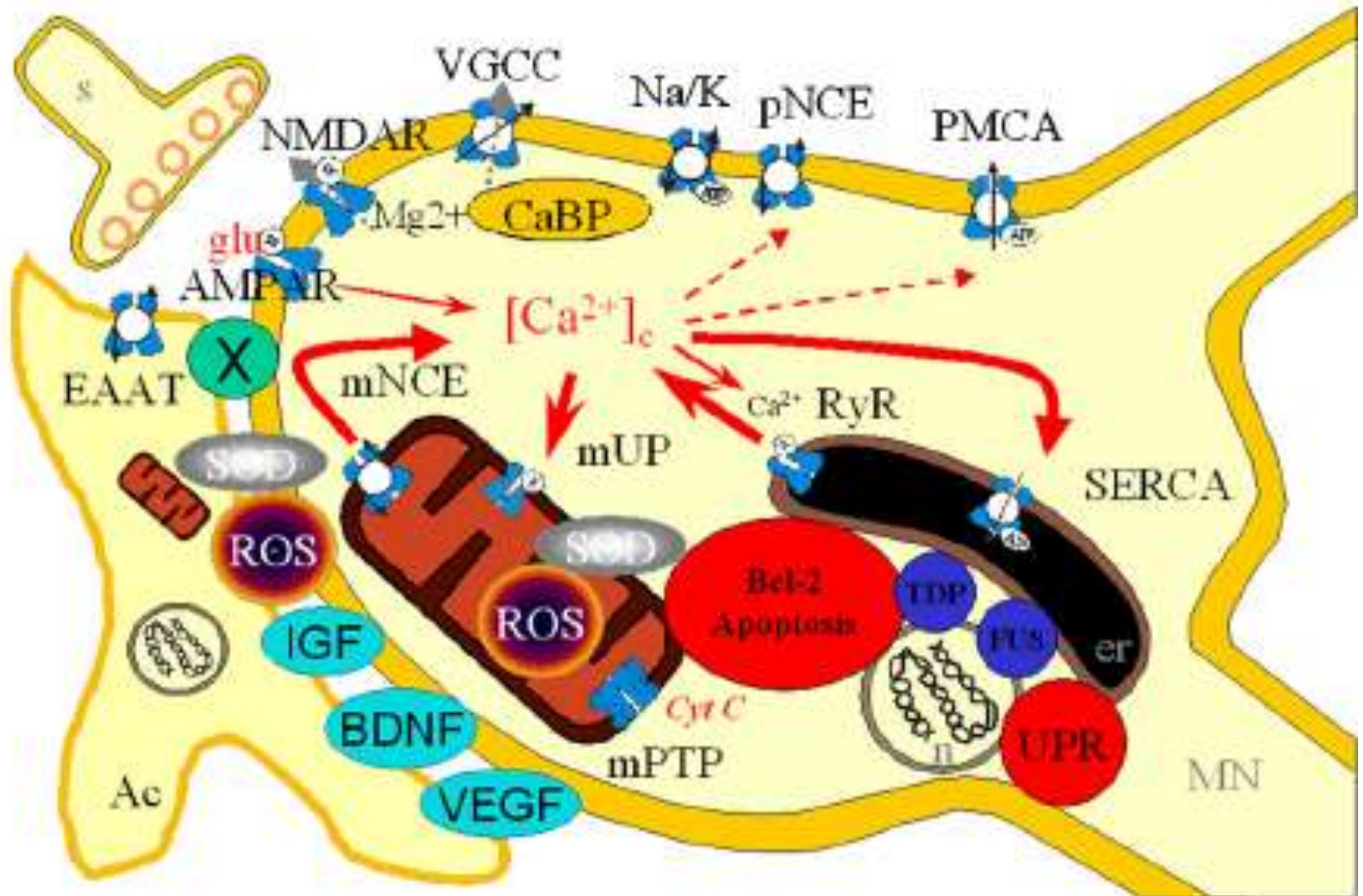
Astrocyte process



Un eccesso di glutammato nello spazio intersinaptico causa un aumento di Ca^{2+} intracellulare



Un eccesso di aumento di Ca^{2+} intracellulare deve essere tamponato



Meccanismi – 5 – eccitotossicità



Meccanismi – 2 – Danno mitocondriale