

1. Record Nr.	TD15011497
Autore	Caruso, Giuseppe
Titolo	Basi Molecolari dei DCP (disordini conformazionali proteici) a carico del sistema nervoso: condizioni microambientali e interrelazioni cellulari [Tesi di dottorato]
Editore	Università di Catania, 2014-02-14 : Italy
Lingua di pubblicazione	Non definito
Formato	Tesi di dottorato
Livello bibliografico	Monografia
Sommario	<p>La funzione biologica di una proteina dipende dalla sua struttura tridimensionale, che è determinata dalla sua sequenza aminoacidica durante il processo di folding proteico. Il folding proteico nella cellula è un processo strettamente regolato che coinvolge una serie di proteine, dai chaperon molecolari alle proteasi, che assistono il processo folding e monitorano la qualità del prodotto finale. Molte malattie hanno mostrato di derivare da misfolding e sono raggruppate sotto il nome di disordini conformazionali proteici (DCP). L'evento distintivo nei PCD è un cambiamento nella struttura secondaria e/o terziaria di una proteina normale senza alterazione della struttura primaria. Il cambiamento conformazionale può promuovere la malattia aumentando l'attività tossica o causando la mancanza di funzione biologica della proteina nativa. I DCP comprendono il morbo di Alzheimer (AD), il morbo di Huntington (HD), la fibrosi cistica, il diabete mellito di tipo II (T2DM), il morbo di Parkinson (PD), e molte altre malattie. Nella maggior parte dei DCP la proteina mal ripiegata è ricca di strutture beta-sheet. Sia T2DM che AD sono caratterizzati da aggregati proteici insolubili con conformazione fibrillare. L'aggregazione dell'amilina è associata alla perdita delle cellule beta pancreatiche, mentre Aβ e la formazione di grovigli neurofibrillari sono associati alla perdita di cellule neuronali. Sono stati mostrati sia condivisi che separati modelli di tossicità per</p>

le due molecole amiloidogeniche Amilina e Abeta, che sono in parte mediati da recettori, con i recettori, almeno in una certa misura, condivisi tra le due molecole. Fattori microambientali quali gli ioni metallici sono noti interagire con queste molecole amiloidogeniche, rendendole tossiche per le cellule in coltura. Nel presente studio abbiamo dimostrato come i peptidi amiloidogenici formano spontaneamente aggregati amorfi o fibrillari. In presenza di rame la fibrillogenesi di Abeta25-35 subisce delle modifiche strettamente legate al tempo di incubazione, in particolare nel passaggio da una specie all'altra. Questi cambiamenti possono essere correlati al grado di tossicità misurato dopo il trattamento di colture cellulari di neuroblastoma (SH-SY5Y). L'aumento della tossicità cellulare, indotta mediante incubazione con rame, può essere spiegata con un rallentamento nell'evoluzione verso strutture non tossiche, e con la conseguente stabilizzazione di aggregati oligomerici, notoriamente molto più tossici rispetto alle specie fibrillari. L'incubazione favorisce la formazione di strutture beta-sheet da parte di hA17-29. Lo stato di aggregazione cambia in funzione del tempo di incubazione. La presenza di rame in soluzione rallenta il processo di fibrillogenesi e favorisce la stabilizzazione di specie oligomeriche, mentre altri fattori, quali lo zinco e il ribosio, favoriscono la formazione di grandi aggregati. La vitalità delle cellule di neuroblastoma diminuisce in relazione al tempo di incubazione del frammento peptidico. La pre-incubazione in presenza di rame aumenta ulteriormente la tossicità del peptide. Questa diminuzione della vitalità potrebbe anche dipendere dalla formazione di radicali liberi tossici prodotti come risultato di reazioni di Fenton. L'analisi del medium condizionato da cellule endoteliali ha mostrato il collegamento fra la produzione di alphaB-cristallina e lo stress cellulare. È stato dimostrato che la produzione di alphaB cristallina è direttamente proporzionale alla concentrazione di peptide Abeta25-35 usato per trattare le colture cellulari. Questo è in accordo con i dati di letteratura in cui l'aumentata produzione di HSP, necessarie per il corretto ripiegamento delle proteine e per la protezione delle cellule, è collegata ad eventi di stress cellulare.

Localizzazioni e accesso

http://memoria.depositolegale.it/*/http://hdl.handle.net/10761/1532
