

MECCANISMI DI COMPENSO

a due livelli:

-cellulare

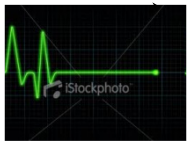
-tessutale

ADATTAMENTO CELLULARE:

precoci (*early*) e tardivi (*late*) in ordine crescente di compenso:

early

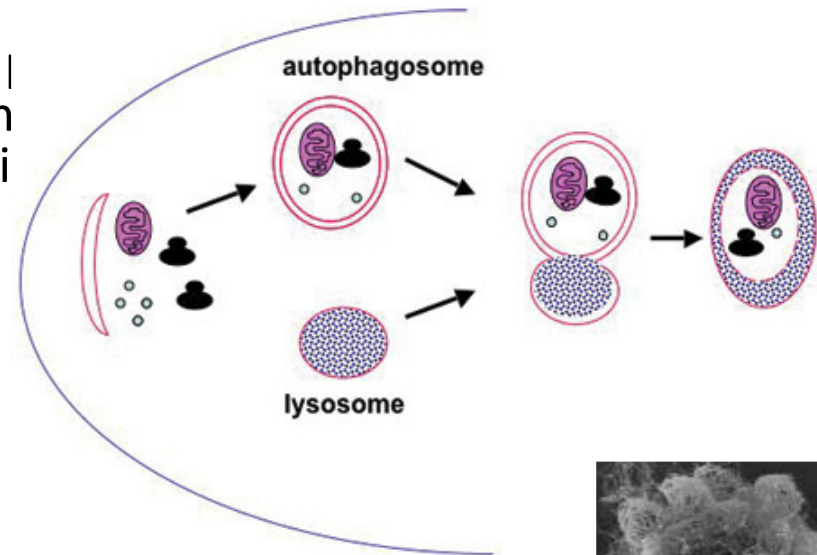
➤ Riduzione dell'attività specifica:



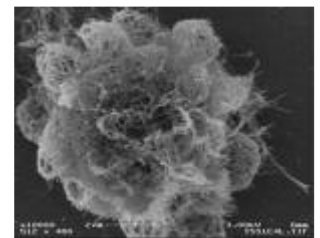
le cellule preferiscono consumare energia per conservare l'equilibrio ionico piuttosto che per esplicare la loro funzione specifica.

Es. miocardiocita in coltura, in condizioni ipossiche dopo 60" smette di contrarsi.

➤ Riduzione della struttura cellulare | avvolgono zona del citoplasma e in crinofagia (fusione diretta lisosomi



➤ Bolle e vescicole per eliminare l'accumulo di acqua.



late

➤ ***ISCHEMIC PRECONDITIONING RESPONSE ...***

HSPs per evitare o contenere la precipitazione di proteine nel citoplasma (dovuta alla loro denaturazione) in seguito a shock termico, ipossia.... le HSP si legano alle proteine denaturate che hanno perso la struttura terziaria e presentano zone lineari di aa). (Es: Alzheimer, neuroni muoiono per depositi di proteine precipitate).

➤ **APOPTOSI** ultimo compenso della cellula che si sacrifica per la comunità.

ISCHEMIC PRECONDITIONING RESPONSE ('86)

J Clin. Invest. 2000, vol. 106

Osservazione che il danno miocardio conseguente ad un'occlusione coronarica prolungata risulta ridotto se il miocardio ha precedentemente subito brevi episodi ischemici (subletali).

- **CHAPERONINE (HSPs)**
- ↑SINTESI DI ENZIMI CHE DETOSSIFICANO I ROS
- PROTEZIONE DELL'INTEGRITA' DEI MITOCONDRI

(.... Idrofobicità

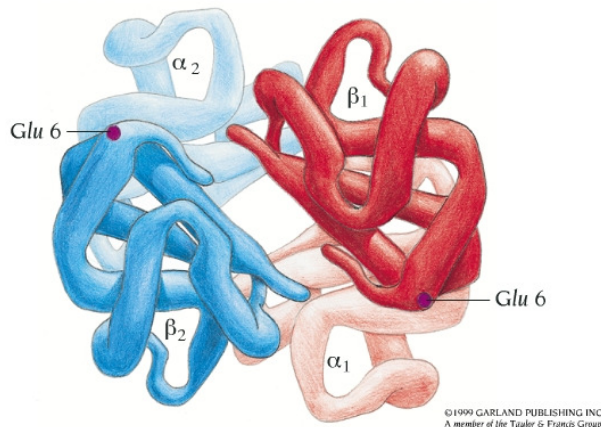
La caratteristica peculiare dell'idrofobicità è che le molecole d'acqua preferiscono associarsi le une alle altre, piuttosto che alle strutture idrofobe.

Ciò costringe le molecole idrofobiche a separarsi dall'acqua e ad aggregarsi le une con le altre.

Poiché la vita si è evoluta nell'acqua, questa tendenza all'aggregazione ha sia risvolti positivi che negativi per gli organismi viventi:

- Se da un lato stabilizza la struttura delle proteine e ne consente il corretto *folding*...
- dall'altro la tendenza all'aggregazione fa sì che molecole che espongono porzioni idrofobiche in alcune situazioni possono interagire in maniera **aspecifica/inappropriata** e produrre **aggregati** di maggiori dimensioni che di norma risultano **inutili se non deleteri**.

Importanza dell'equilibrio idrofobicità/idrofilia



Esempio:

L'anemia falciforme evidenzia l'importanza dell'equilibrio tra idrofobicità/idrofilia.

Una singola mutazione di un aminoacido **idrofobo** (**glutammina** nella posizione 6 della catena β) con un aminoacido **idrofilo** (**valina**) può completamente distruggere la struttura molecolare e far sì che le molecole di emoglobina si aggregino determinando la trasformazione in senso falciforme dei globuli rossi.



Aggregazione.... citosolica

L'aggregazione è un problema di particolare importanza all'interno della cellula dove le macromolecole si trovano in concentrazione particolarmente elevata: **50-400 mg/ml!!!**

Di conseguenza le molecole idrofobiche si aggregeranno molto più rapidamente nel citoplasma di quanto farebbero in soluzioni diluite.

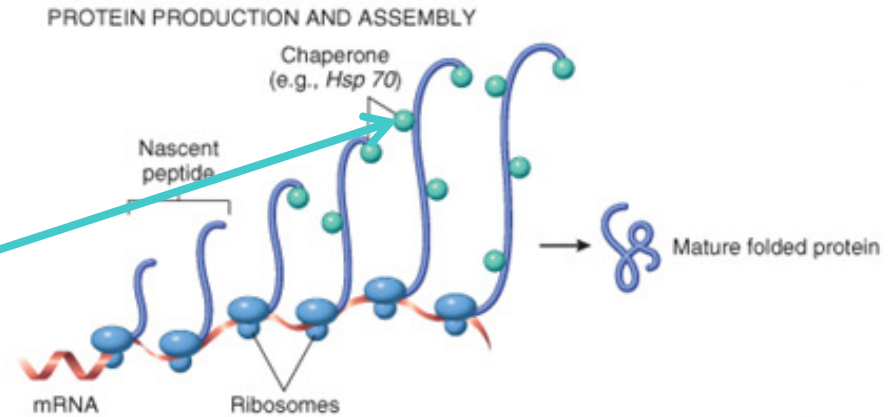
Per prevenire l'**aggregazione rampante non-specifica** del contenuto citosolico, le cellule mettono in atto numerose strategie per attenuare o in qualche modo...

gestire il problema dell'idrofobicità



Aggregazione.... citosolica

➤ Le proteine in corso di sintesi sono particolarmente vulnerabili, poiché le loro **hyppos** sono temporaneamente esposte. Per prevenire l'aggregazione inappropriata, le cellule impiegano le **chaperonine** (Hsp70, Hsp40) per **coprire le hyppos** esposte e consentire il **corretto folding**.



➤ In condizioni di stress (es. cambiamenti di temperatura...), anche le proteine mature possono **srotolarsi (unfolding)** e/o aggregarsi...

REPAIR OF PROTEIN DAMAGE

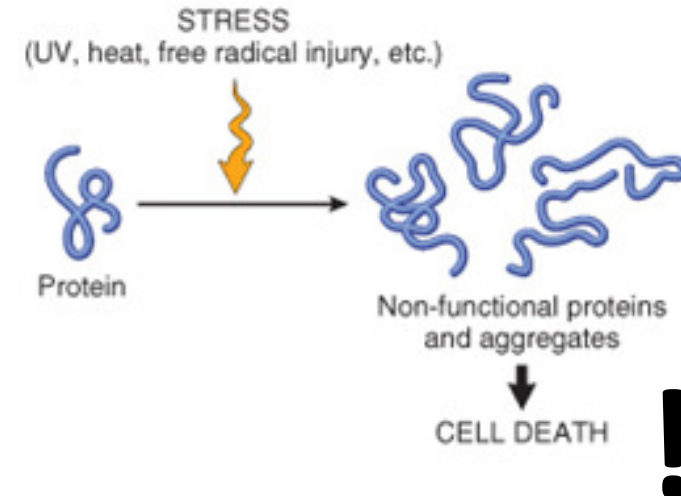


Fig.2

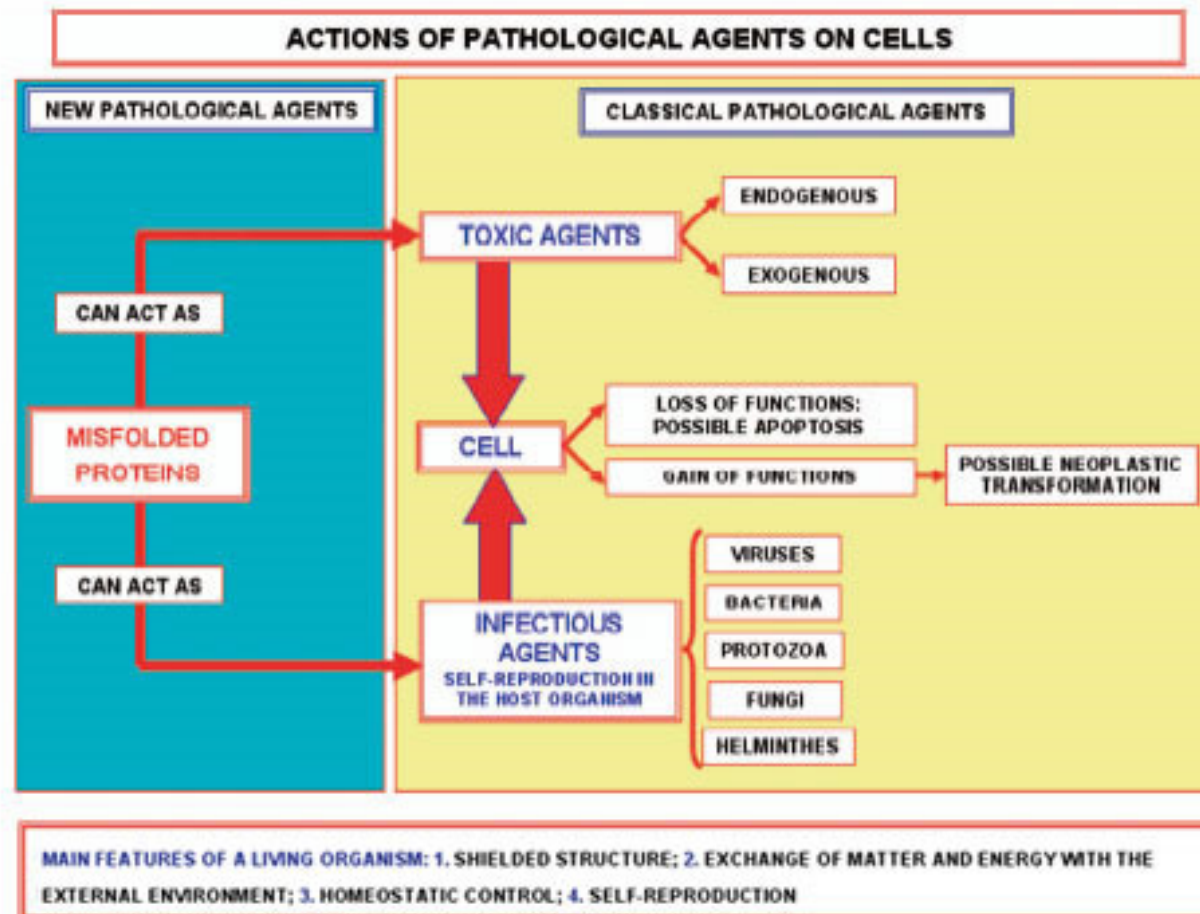


Fig.2 Schematic representation of agents which can cause diseases in humans. It should be noted the possible role of altered conformations of proteins in causing different types of diseases. Proteins can act as a "new class of pathological agents".

The box reports the main characteristics of a living organism. Proteins (e.g., prions) have one feature (self-reproduction) of the living organisms (see below).

For further details, see text.

... per evitare ciò le cellule $\uparrow$ **upregulate** le chaperonine (**inducibili**) che mediano la stabilizzazione e il **refolding** degli aggregati proteici, prevenendo l'aggregazione proteica aberrante.

Chaperonine o *Heat-Shock Proteins (HSPs)*



Le Heat-Shock Proteins (HSPs) sono un gruppo di proteine, altamente conservate nel corso dell'evoluzione, che intervengono in numerose attività cellulari. In particolare, **sono essenziali per** la sopravvivenza delle cellule quando esposte ad eventi in grado di perturbarne **l'omeostasi**.

MELABLOCK-HSP

Maximum sun protection cream + activation of Heat Shock Proteins (HSP)

Indications

- Activation of the natural synthesis of “Heat Shock Proteins” (HSP) which defend the epidermis against protein destruction and thermal cell lysis which occur after an increase in temperature of just a few degrees.
- SPF 50 Cream: sun block with micronised titanium dioxide combined with a blend of stable chemical sun filters. Protection against more than 98 % of UVAs and UVBs. Daily protection specially designed for use after peelings, laser, pulsed light or dermabrasion treatment.

Instructions for use

Apply at 9 a.m., 1 a.m. and 2 p.m.

50 ml tube



THE SCIENTIFIC BREAKTHROUGH IN RECOVERY!

WAR represents one of the biggest scientific breakthroughs in recovery - ever. Now you can help increase your body's adaptive response to training - in less time. Plus, WAR not only helps you gain more muscle from today's workout, it primes your body for tomorrow's training!

MRI's "Heat Shock Protein" Technology: MRI's revolutionary new technology targets Heat Shock Proteins (HSPs). HSPs accelerate both speed and efficiency of your body's adaptive response to training.[†]

REVOLUTIONARY "RECOVERY ACCELERATION" TECHNOLOGY!

Introducing New Schisandrin-B Heat Shock Protein Activator

For decades, research scientists have sought to target the elusive Heat Shock Proteins (HSP). Why? HSPs "jolt" cells into hyper responsive mode. Cells suddenly react to stimuli at lightening velocity. Cellular "activity" is thrust into warp speed. What does that mean for recovery? Everything!

With Schisandrin-B, HSPs "zap" the transcription factors (TF) that control protein synthesis into rapid acceleration.* It's like going from 0 to 240 mph in five seconds - then maintaining that speed for 90 minutes. And that's just for starters.

HSPs actually help convert more amino acids into real muscle fiber. In combination with its proprietary "muscle perfect" amino ratio, WAR helps create the ideal condition for muscle growth. That leaves only one question: just what are these powerful Heat Shock Proteins?

Scientifically, Heat Shock Proteins are "stress proteins." They're designed to accelerate both the speed and efficiency of adaptation to physical stress - like training at intense levels. Now with MRI's new HSP Target Technology, you can finally get the optimal response to your workouts - and wage WAR on Recovery!





... late **Apoptosis**



***For every cell, there is a time
to live and a time to die***

- I meccanismi che portano all'apoptosi, sono intrinseci alla cellule, come lo sono quelli che portano alla mitosi.
- La sequenza di eventi che porta all'apoptosi è così ordinata che il processo è spesso chiamato **morte cellulare programmata**.

Programmed cell death

Other terms include: signal pathway, emerged, radiation, symbiosis, degeneration, inbreeding, activators, nuclear, mitochondrial, scaffold, induction, blood, biochemical, time, modulator, dead, unicyellular, ruptures, eukaryotic, tissue, death, intracellular, crosslink, apoptosis, growth, multicellular, infection, fragmentation, pollen, mediated, waged, cancer, synthesis, research, apoptosis, molecular, transduction, morphology, threonine, genetically, mammalian, neurodegenerative, conjugate, dispersing, structural, differentiation, nutrient, significance, oncogene, involved, pollination, features, ancestors, regulator, chromosomal, aggregates, type, evolutionary, characteristic, metastatic, plant, serine, protease, induce, coalescing, development, organelles, mitochondria, activated, cell, genome, degeneration, inbreeding, symbiosis, radiation, activators, emerged, signal pathway, nuclear, mitochondrial, championed, scaffold, induction, blood, biochemical, time, modulator, dead, unicyellular, ruptures, eukaryotic, tissue, death, intracellular, crosslink, apoptosis, growth, multicellular, infection, fragmentation, pollen, mediated, waged, cancer, synthesis, research, apoptosis, molecular, transduction, morphology, threonine, genetically, mammalian, neurodegenerative, conjugate, dispersing, structural, differentiation, nutrient, significance, oncogene, involved, pollination, features, ancestors, regulator, chromosomal, aggregates, type, evolutionary, characteristic, metastatic, plant, serine, protease, induce, coalescing, development, organelles, mitochondria, activated, cell, genome.

- I meccanismi che portano all'apoptosi, sono intrinseci alla cellule, come lo sono quelli che portano alla mitosi.
- La sequenza di eventi che porta all'apoptosi e così ordinata che il processo è spesso chiamato **morte cellulare programmata**.

Apoptosis

- There are two ways in which cells die:
 - They are killed by injurious agents.



- They are induced to commit suicide.

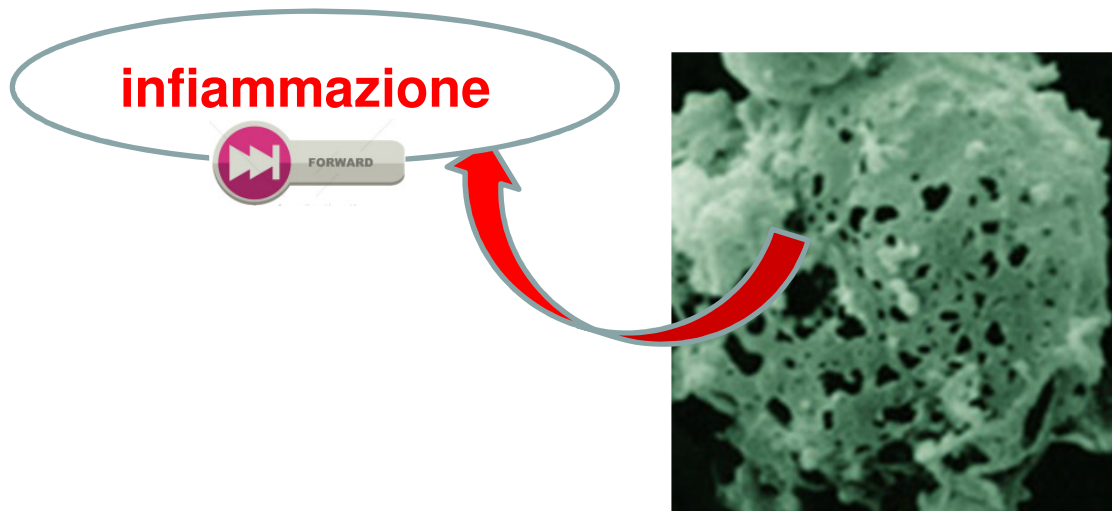


Death by injury

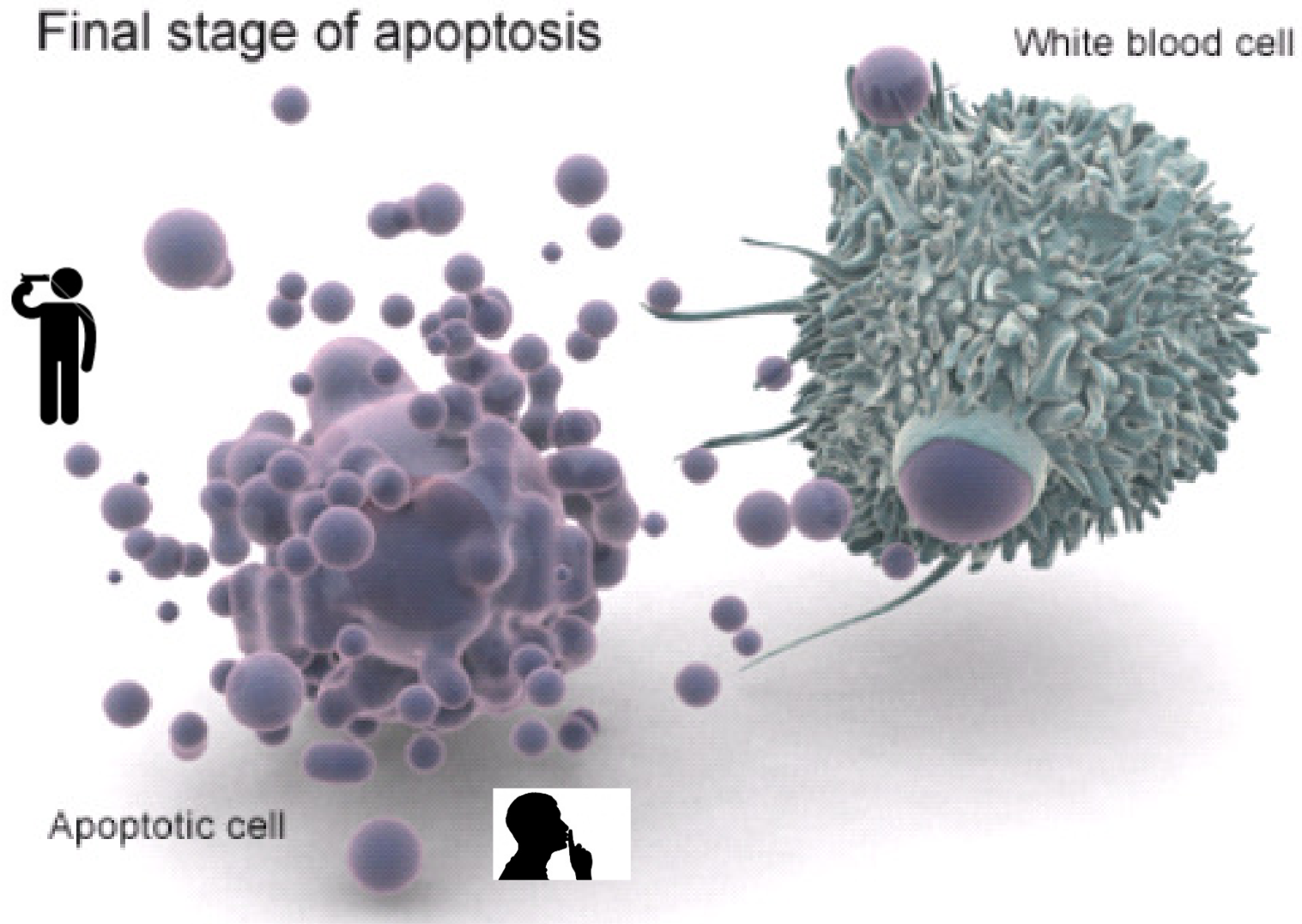


Le cellule che vengono danneggiate da insulti, come danni meccanici o l'esposizione a sostanze chimiche tossiche, subiscono una serie caratteristica di modifiche:

- Esse e i loro organelli (come i mitocondri) si rigonfiano (perché la membrana plasmatica perde la capacità di controllare il passaggio di ioni e di acqua).
- Il contenuto della cella fuoriuscire, con conseguente infiammazione dei tessuti circostanti.



Death by suicide



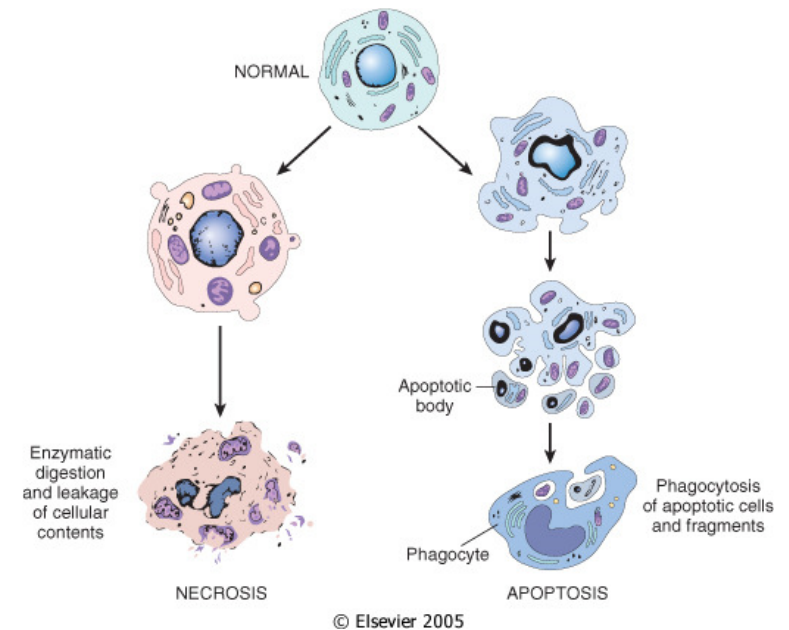
Differenze tra necrosi e apoptosi

I seguenti **cambiamenti morfologici** caratterizzano la cellula che va incontro ad apoptosi:

- Diminuzione delle dimensioni cellulari (cellula più piccola, cyt denso, organelli addensati)
- Formazione di estroflessioni citoplasmatiche e **corpi apoptotici**.

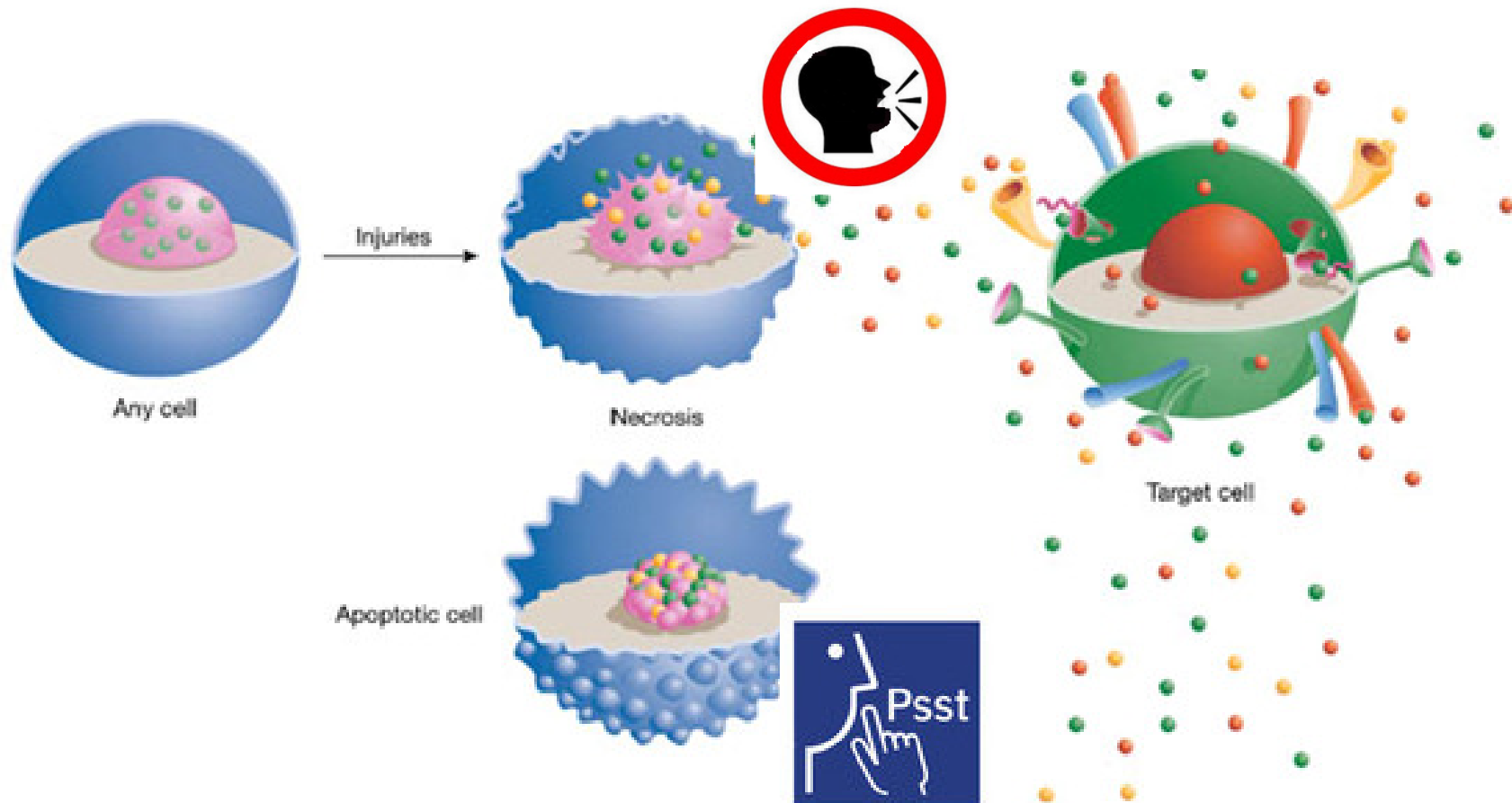
La cellula apoptotica mostra inizialmente bollosità di superficie, poi va incontro a frammentazione in corpi apoptotici circondati da membrana composti da citoplasma, organelli citoplasmatici e frammenti nucleari.

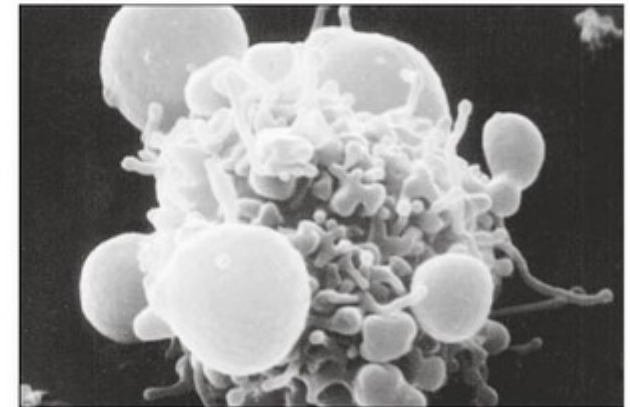
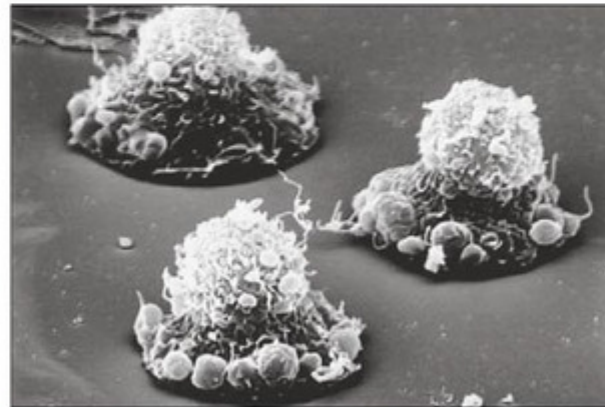
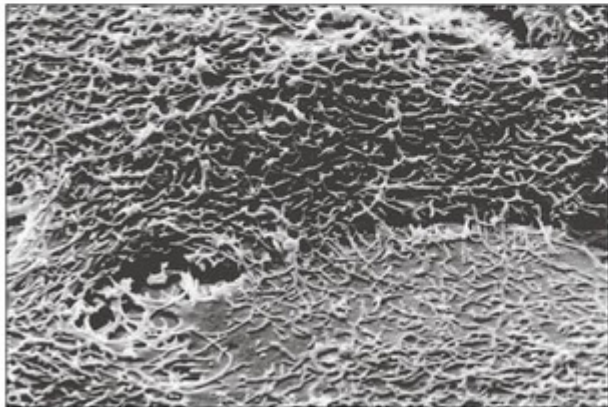
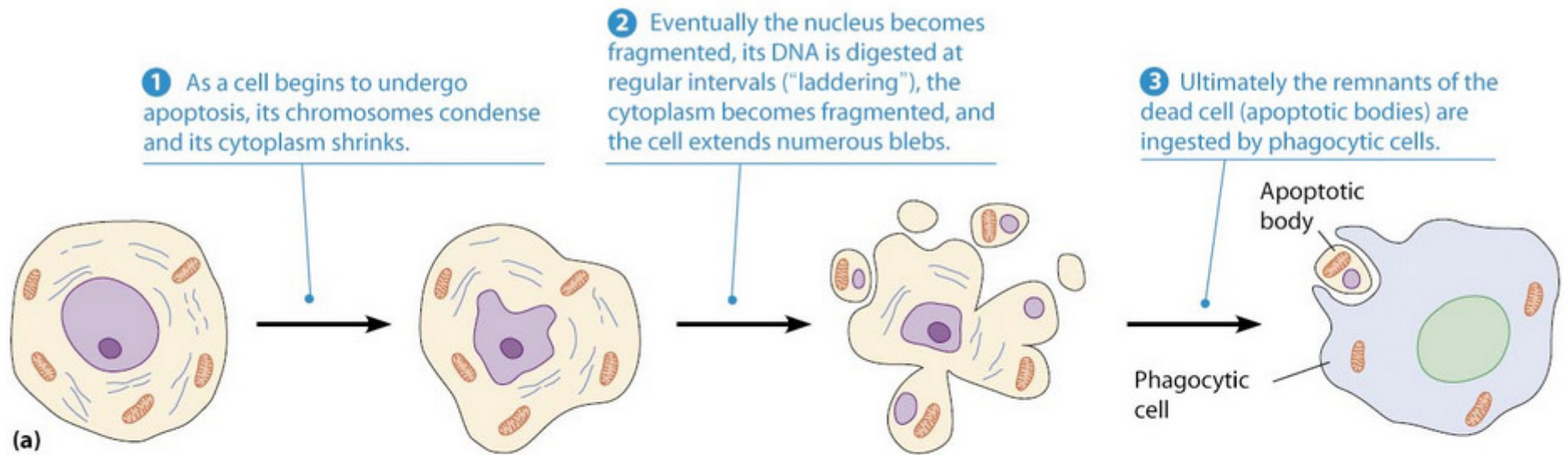
- Fagocitosi dei corpi apoptotici da parte delle cellule parenchimali adiacenti o dei macrofagi.
- Si pensa che la membrana plasmatica rimanga intatta durante l'apoptosi fino all'ultimo.



Differenze funzionali tra necrosi e apoptosi

La più importante differenza funzionale:
L'APOPTOSI, A DIFFERENZA DELLA NECROSI,
NON INDUCE INFIAMMAZIONE.



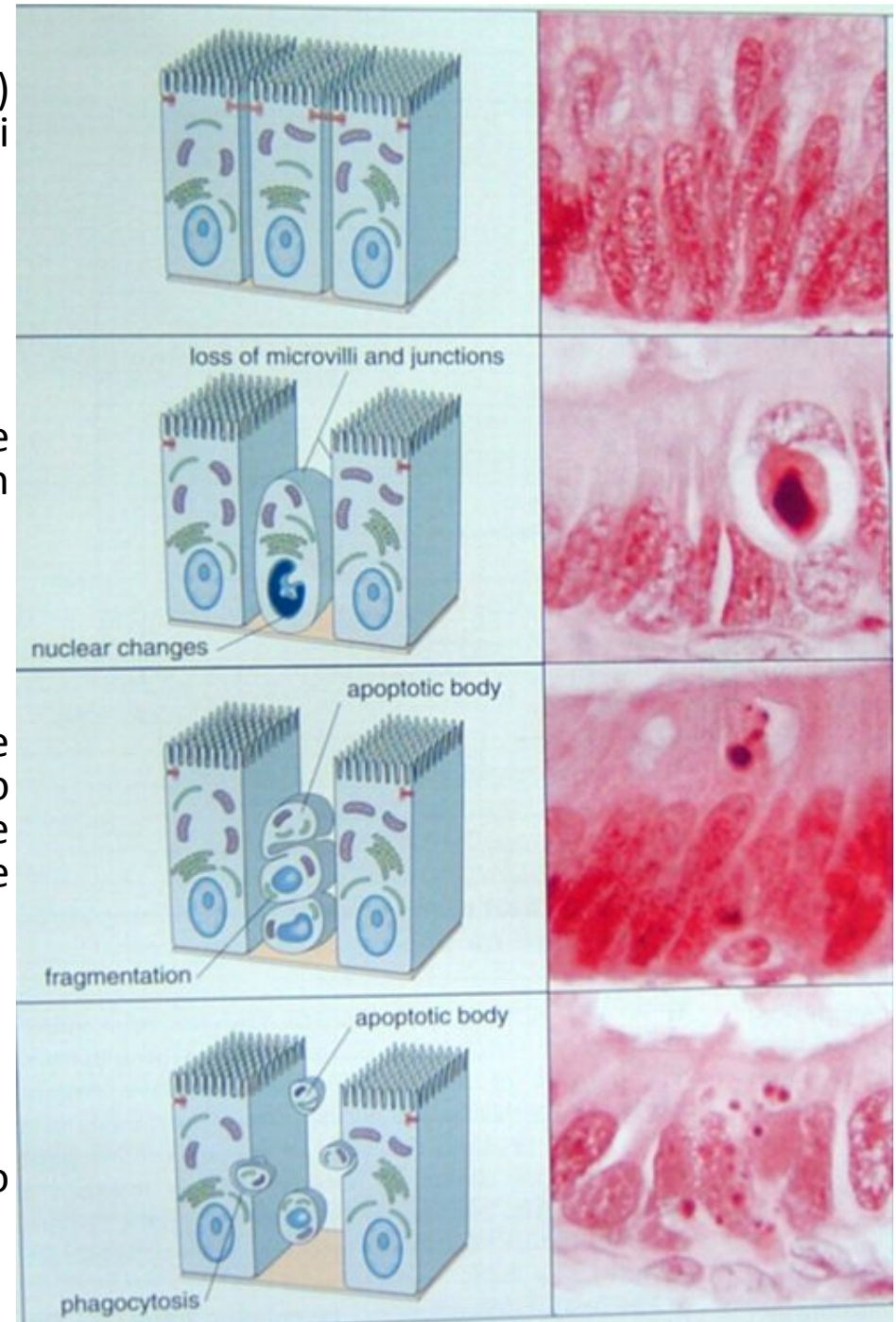


Ad un esame istologico (in tessuti colorati con EE) l'apoptosi coinvolge singole cellule o piccoli aggregati cellulari.

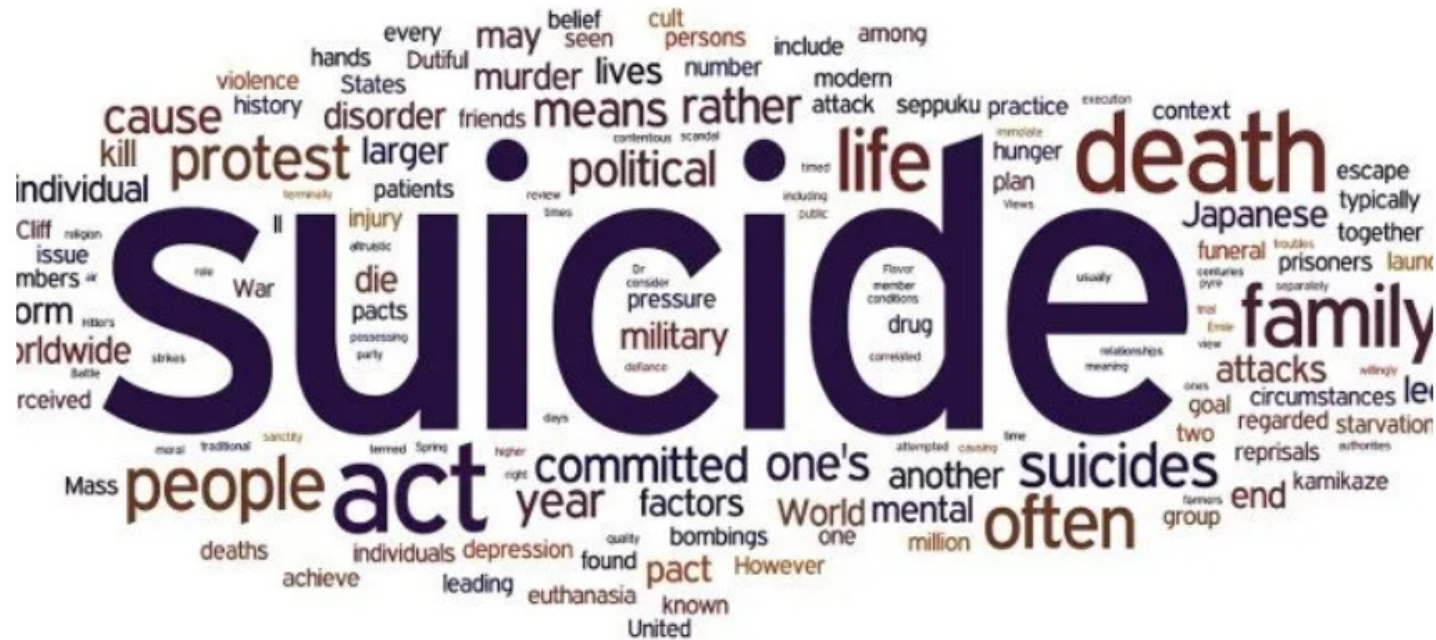
Le cellule apoptotiche appaiono come masse ovali, con cyt intensamente eosinofilico, con densi frammenti nucleari di cromatina.

Poiché la riduzione del cellulare e la formazione dei corpi apoptotici è rapida e i frammenti sono rapidamente fagocitati e degradati, può avvenire una considerevole apoptosi nei tessuti prima che essa appaia evidente nelle sezioni istologiche.

L'apoptosi è un evento veloce e pulito, per questo motivo per lungo tempo non è stata osservata.



Why should a cell commit suicide?

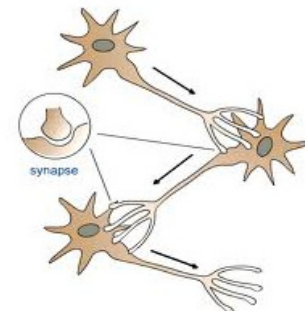
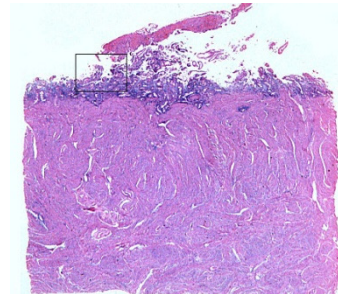
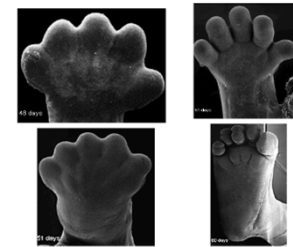
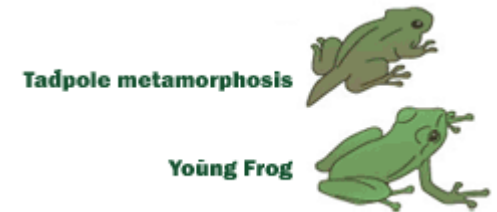


There are two different reasons

1. L'apoptosi è necessaria per un corretto sviluppo quanto lo è la mitosi

- **Esempi:**

- Il riassorbimento della coda girino al momento della sua metamorfosi in una rana avviene per apoptosi.
- La formazione delle mani e dei piedi del feto richiede la rimozione, per apoptosi, del tessuto tra loro.
- L'esfoliazione) del rivestimento interno dell'utero (l'endometrio) all'inizio delle mestruazioni avviene per apoptosi.
- La formazione delle connessioni appropriate (sinapsi) tra i neuroni nel cervello richiede che le cellule in eccedenza (non accoppiate) vengano eliminate per apoptosi.



2. La morte cellulare programmata è necessaria per distruggere le cellule che costituiscono una minaccia per l'integrità dell'organismo



Esempi:

- **Cellule infettate da virus**
 - Uno dei modi in cui i linfociti T citotossici (CTLs) uccidono le cellule infettate da virus e quello di indurre in queste cellule l'apoptosi.
 - ... e alcuni virus sviluppano contromisure per impedirlo!

2. L'apoptosi è necessaria per distruggere quelle cellule che potrebbero rappresentare una minaccia per l'integrità dell'organismo... continua...



Esempi:

- Cellule del sistema immunitario



<https://www.youtube.com/watch?v=jlercNCCgxl>

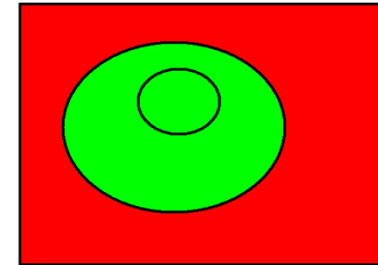
- Cellule con il DNA danneggiato che potrebbero diventare cancerose

Le cellule rispondono al danno al DNA incrementando la loro produzione di **p53**, un potente induttore di apoptosi.

Infatti le mutazioni a carico del gene per p53, che producono una proteina difettosa, sono frequenti nelle cellule cancerose.

Induttori di apoptosi

- **Aumento di ossidanti all'interno della cellula;**
 - danno al DNA da parte dei suddetti ossidanti e di:
 - UV
 - raggi X
 - farmaci chemioterapici;
- **accumulo di proteine che hanno perso/non hanno raggiunto la loro conformazione terziaria stabile (UNFOLDING)**



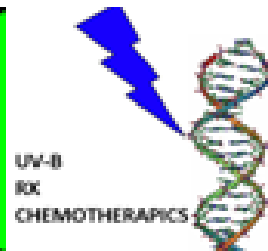
- **molecole che legano specifici recettori sulla superficie cellulare e inducono la cascata di eventi che portano all'apoptosi.**

Questi ATTIVATORI DI MORTE comprendono:

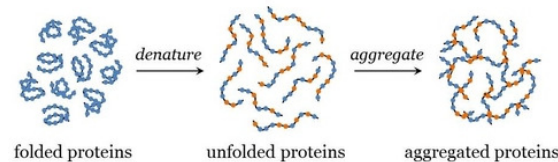
- Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α);
- Lymphotoxin (also known as TNF- β);
- Fas ligand (FasL).



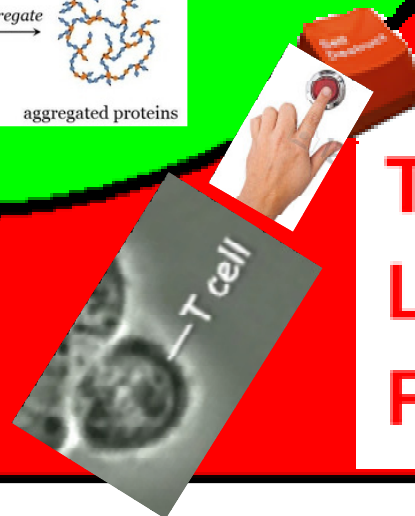
DNA - DAMAGE



UNFOLDING



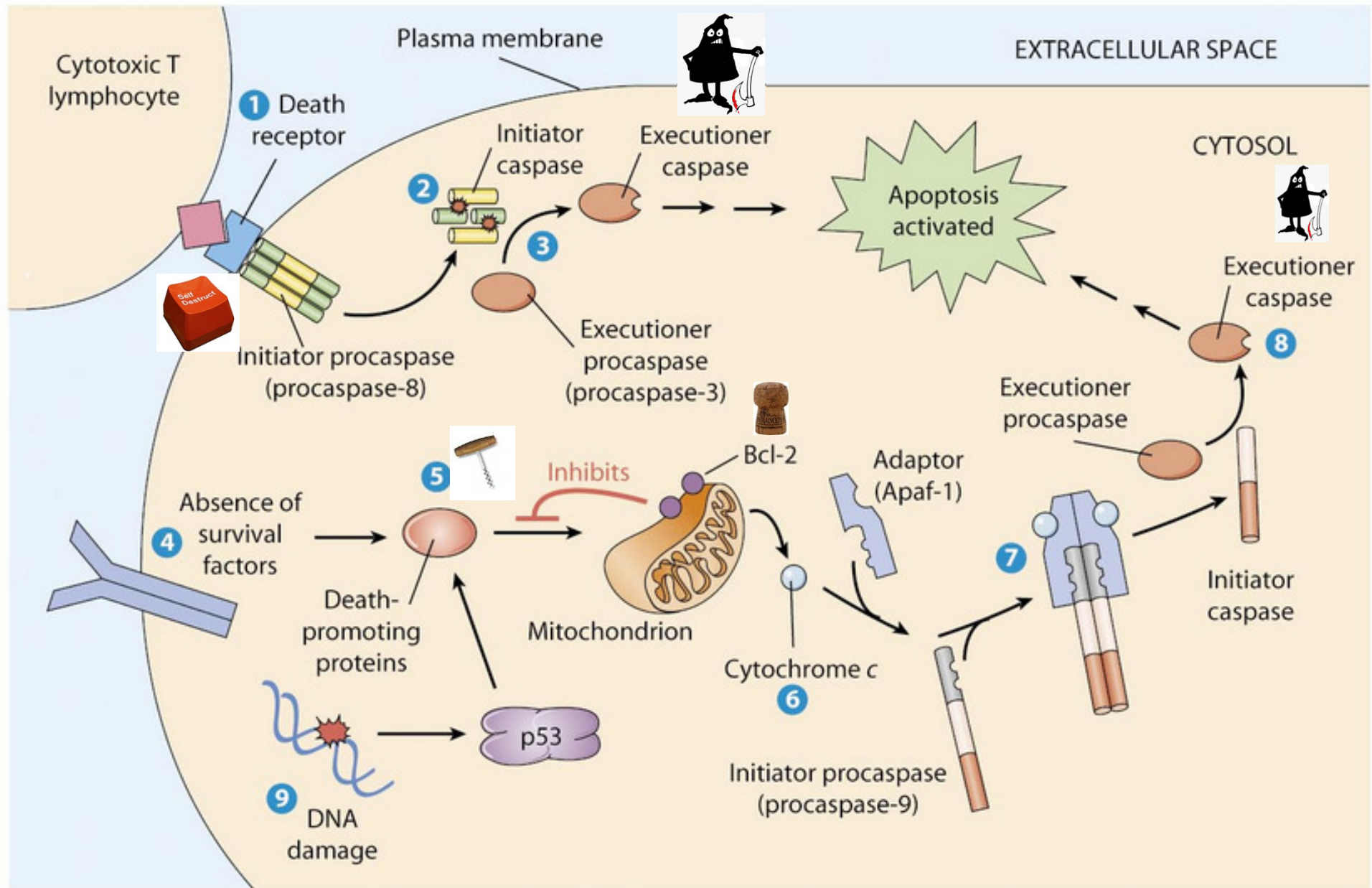
TNF- α
Lymphotoxin
Fas ligand (FasL)



I meccanismi dell'apoptosi

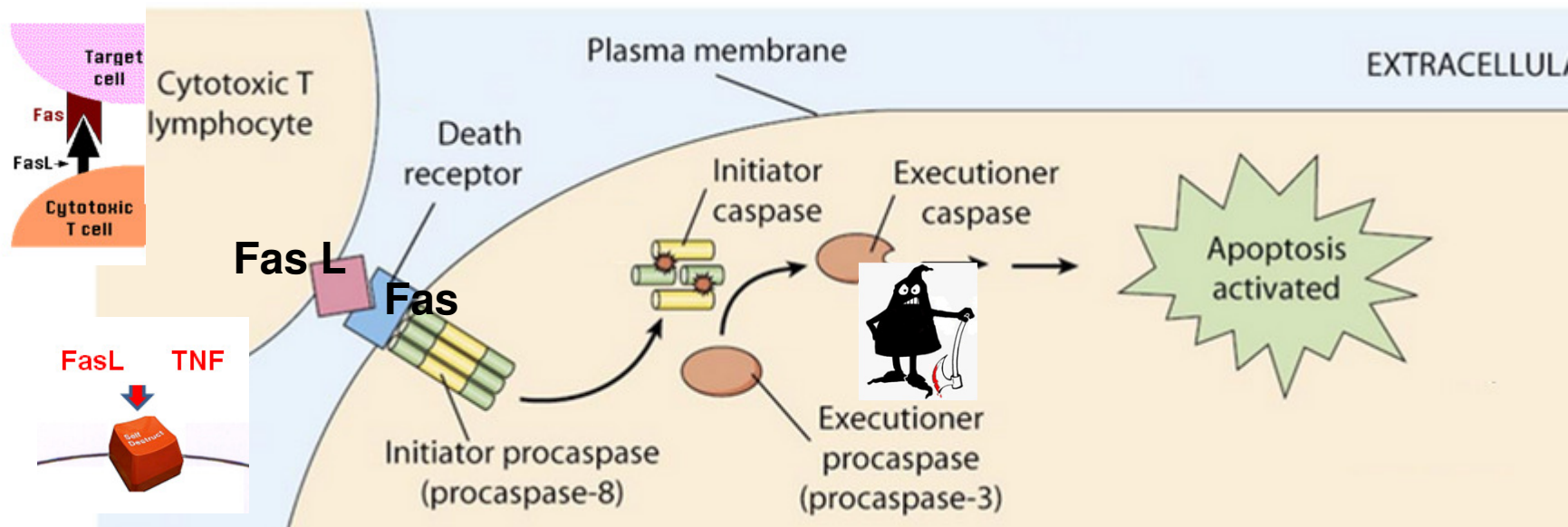
- Ci sono 3 diversi meccanismi attraverso i quali una cellula può andare in apoptosi.
 1. Uno generato da segnali che nascono **ALL'INTERNO DELLA CELLULA;**
 2. un altro innescato dagli **ATTIVATORI DI MORTE** che si legano ai rispettivi recettori sulla superficie cellulare:
 - TNF- α
 - Lymphotoxin
 - Fas ligand (**FasL**)
 3. un terzo che può essere innescato direttamente dai **ROS= REACTIVE OXYGEN SPECIES.**





1. Apoptosi innescata da segnali esterni: la via di attivazione estrinseca o *death receptor pathway*

- **Fas** e il recettore per il **TNF** sono **proteine integrali di membrana (Death receptors)** che legano il loro ligando complementare = **death activator (FasL and TNF** rispettivamente) e trasmettono nel citoplasma un segnale che porta alla attivazione della **caspasi 8**
- la caspasi 8 (come la caspasi 9) inizia una cascata di attivazione di caspasi che porta alla frammentazione della cellula e alla sua fagocitosi.



Fase effettrice: le C *ASP *ASI



Le caspasi sono un gruppo di proteasi con cisteina nel sito attivo; questi enzimi possono tagliare altre proteine dopo un residuo di acido aspartico, tale capacità NON è comune alle altre proteasi.

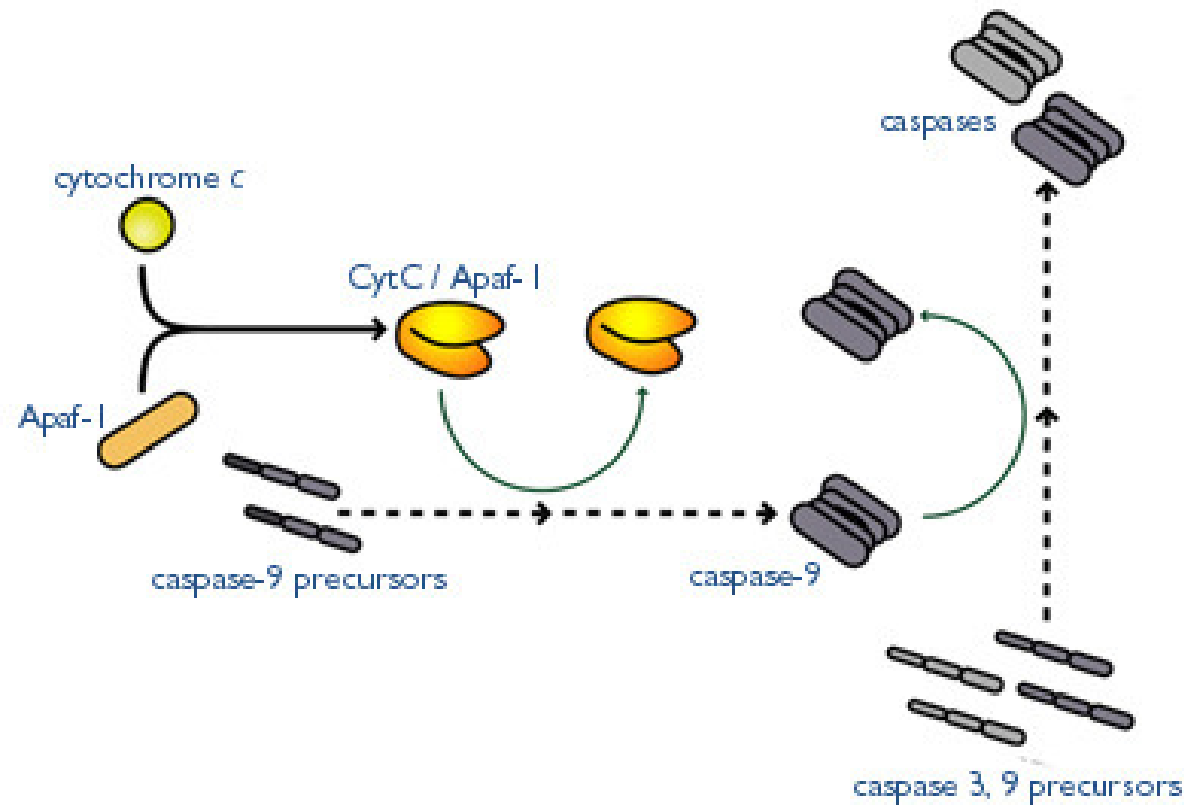
Il nome deriva dalle caratteristiche della proteina:

C come **cisteina** nel centro reattivo;

ASP in luogo di acido **aspartico** riconosciuto come sito di taglio nell'ambito di una sequenza amminoacidica;

ASI come tutti gli enzimi litici.

Cascata delle caspasi



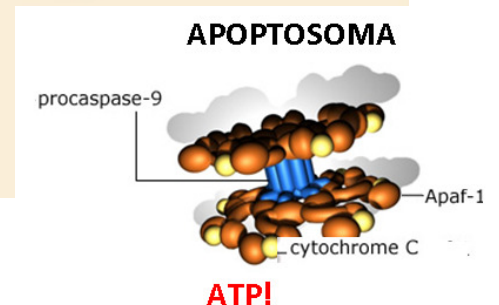
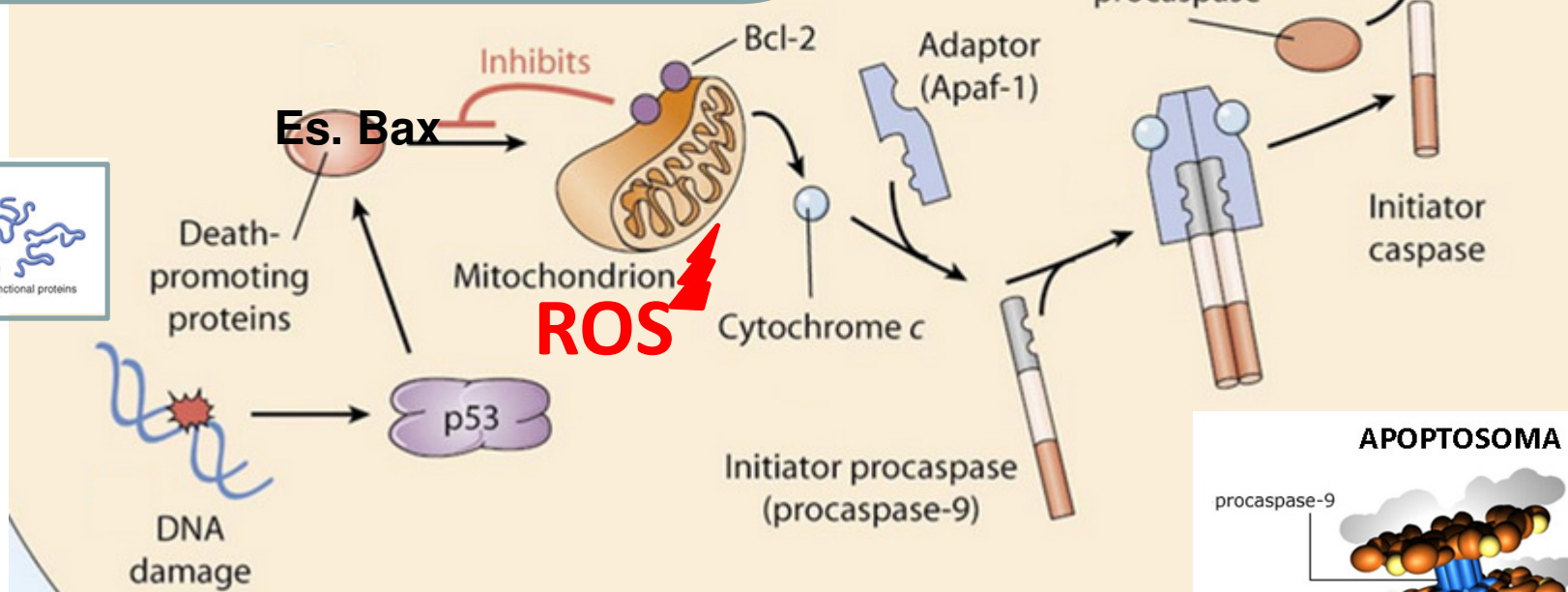
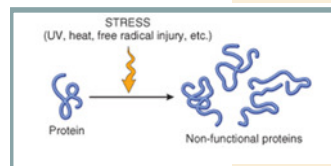
La caspasi 9 attiva i precursori delle caspasi 3 e 9, le quali attivano altre caspasi, tagliano enzimi e attivano endonucleasi

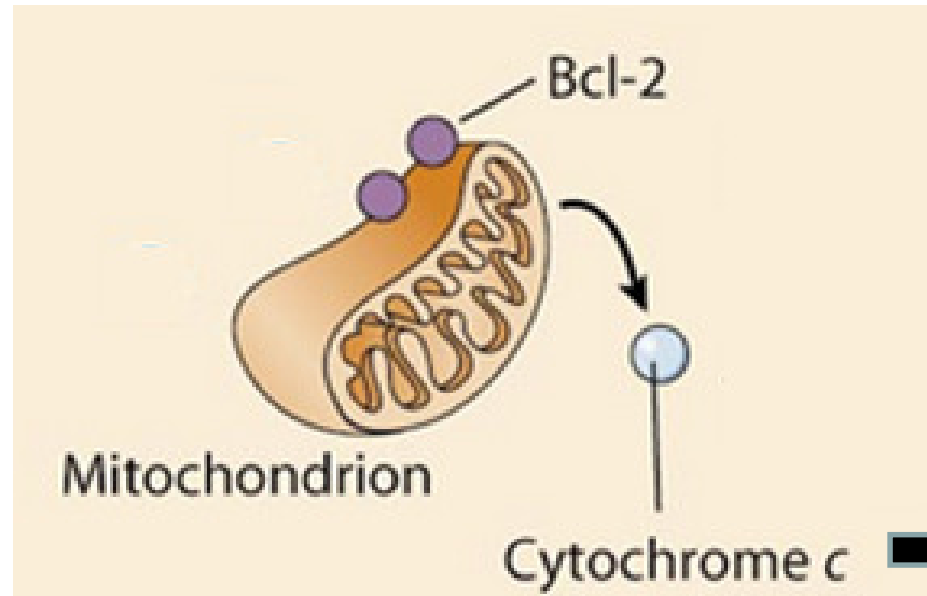
La caspasi 3 degrada infatti una serie di substrati:

- Bcl-2 → ridotta protezione dall'apoptosi.
- GELSOLINA (actin binding protein che in presenza di calcio ha la funzione di sciogliere il gel di actina) → **alterazioni citoscheletriche**.
- LAMININE (proteine che tengono insieme la membrana nucleare) → **alterazioni membrana nucleare**.
- DNA Fragmentation Factor (DFF) → attiva la **frammentazione del DNA**.

Questa serie di eventi porta nel suo complesso all'apoptosi.

2) Apoptosi innescata
da segnali endogeni
(interni-danno DNA e
unfolding):
la via di attivazione
intrinseca o
mitochondrial pathway

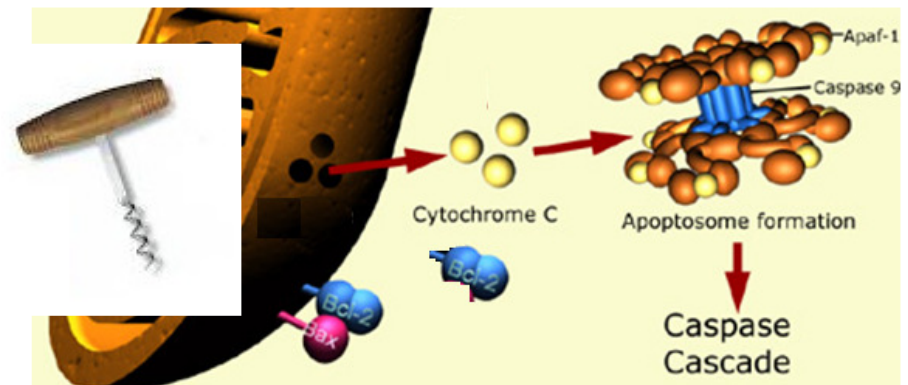


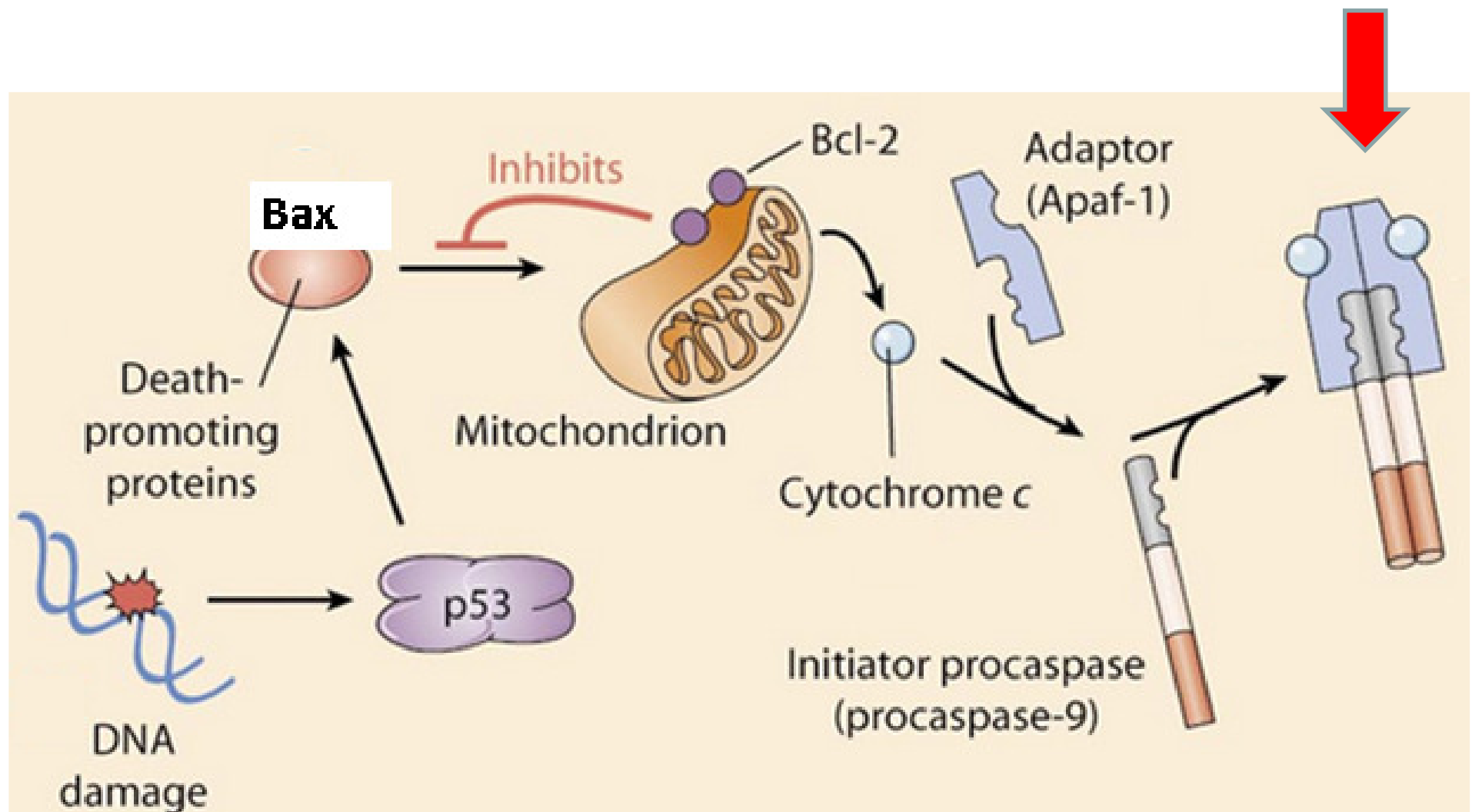


- In un cellula *healthy* 😊
la membrana mitocondriale
esterna presenta sulla sua
superficie la proteina Bcl-2.
Bcl-2 inibisce l'apoptosi.

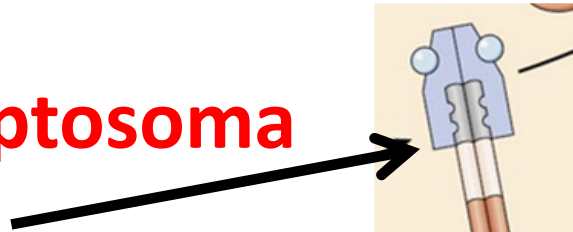


- Un danno al DNA 😞
 - induce (tramite p53) la sintesi della proteina Bax, che migra sulla superficie mitocondriale, dove annulla l'effetto protettivo di Bcl-2 e, inserendosi nella membrana mitocondriale esterna,
 - fanno uscire il citocromo c.





L'apoptosoma

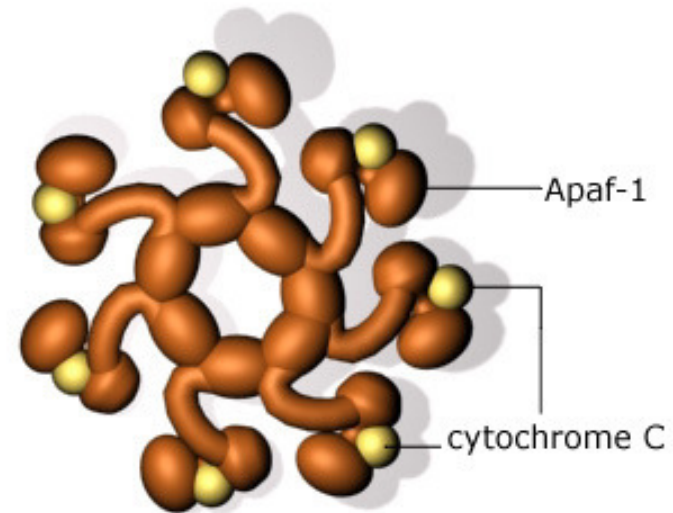


Questo complesso è denominato **APOPTOSOMA**. Si tratta del complesso multiproteico costituito dal Citocromo c, Apaf-1, pro-caspasi 9 e

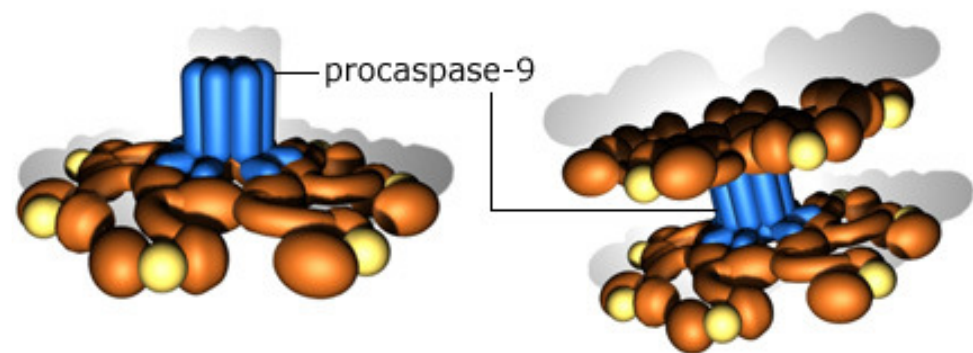
ATP!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!
!!

che attiva la pro-caspasi 9, che a sua volta attiva la **caspasi 3....** Portando all'apoptosi.

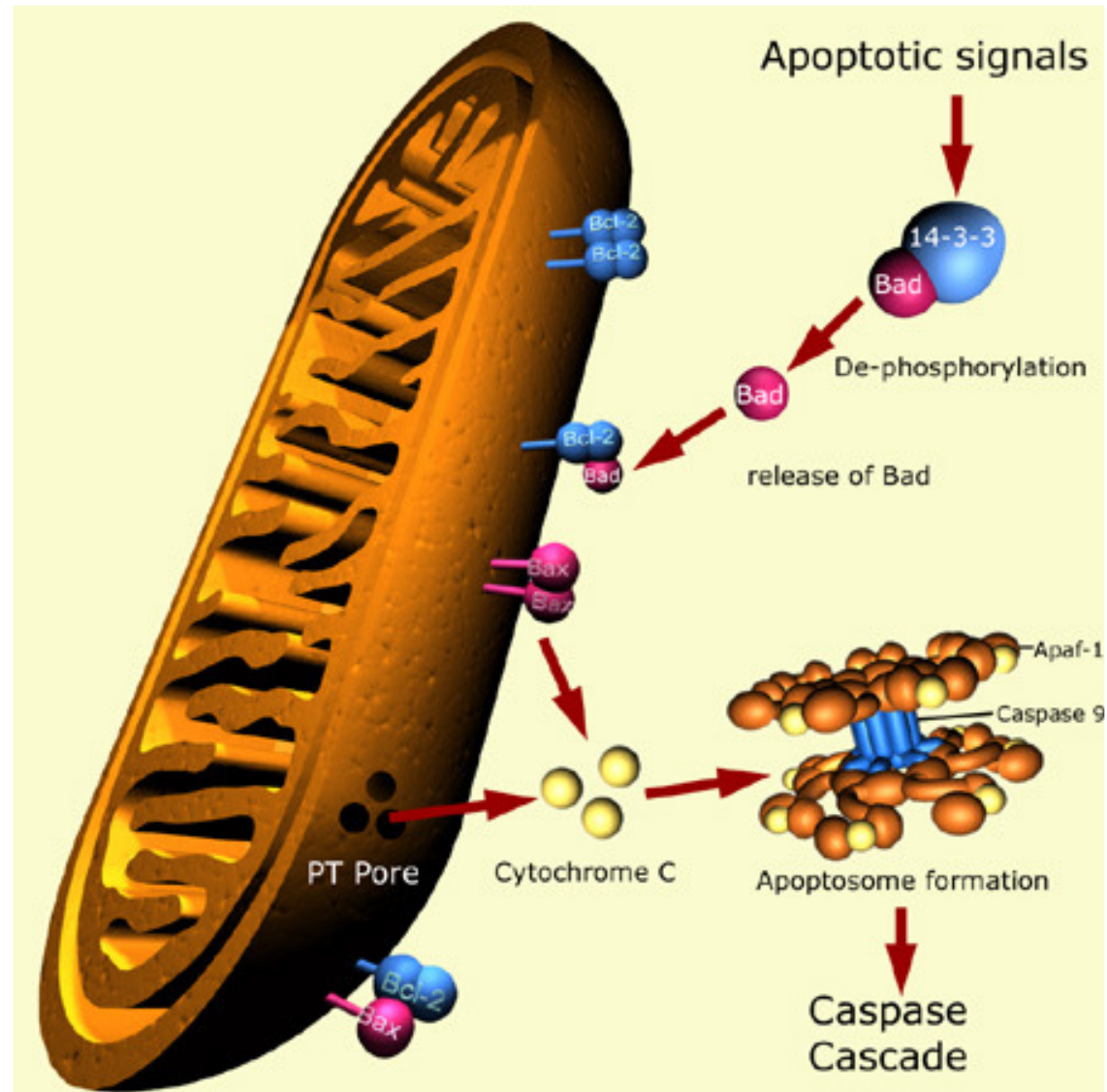
First stage of apoptosome formation



Recruitment of procaspase-9



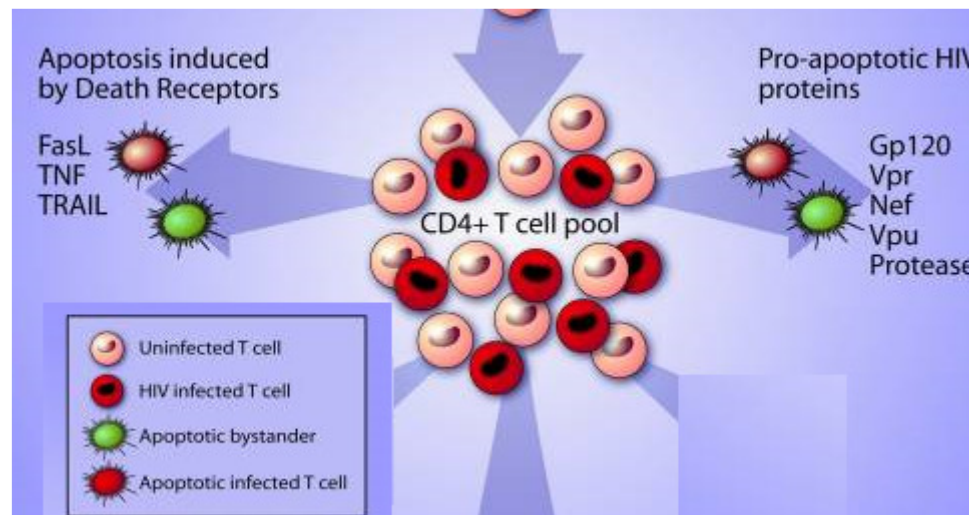
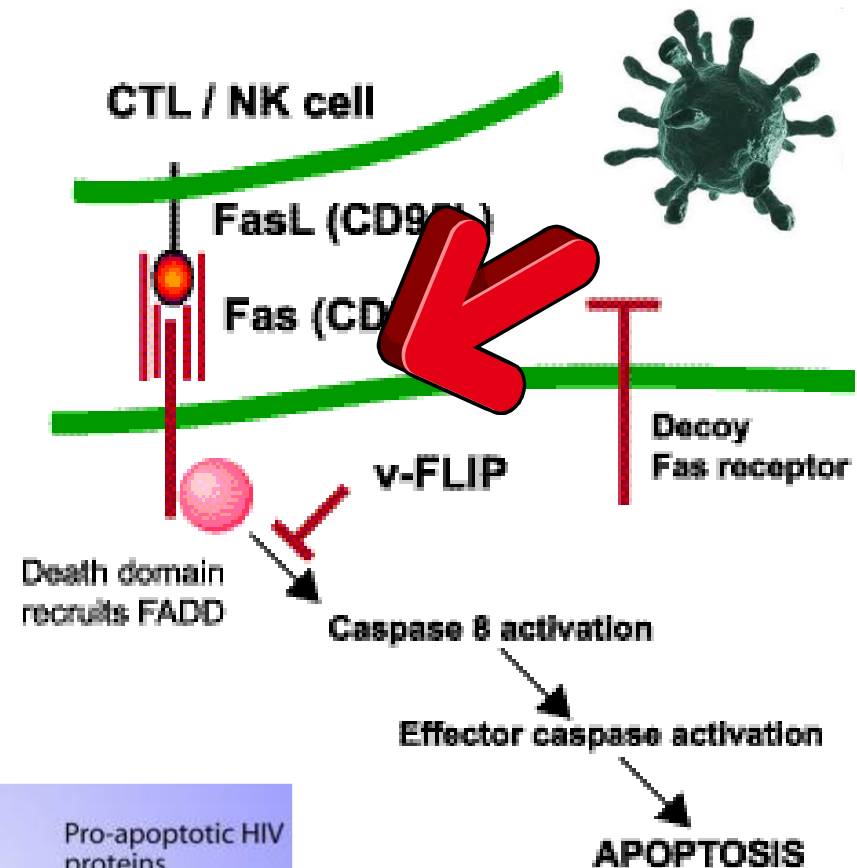
Caspase Activation



Virus VS Apoptosis

L'apoptosi indotta da recettori di morte (Fas in figura) può essere bloccata in diversi punti, ad esempio all'inizio da v-FLIP.

Human Herpes Virus (HHV)-8 v-FLIP block apoptosis in virus-infected cells.



Apoptosi e cancro

- Alcuni virus associati a tumori usano degli stratagemmi per prevenire l'apoptosi delle cellule che hanno trasformato.
 - Diversi **virus del papilloma umano (HPV)** sono stati implicati nel causare il cancro della cervice uterina. Uno di loro produce una proteina (E6) che lega e **inattiva il promotore dell'apoptosi p53**.
 - **Il virus della di Epstein-Barr** della mononucleosi infettiva (EBV) è associato ad alcuni linfomi produce sia una **proteina simile a Bcl-2**, sia un'altra proteina che fa sì che la cellula aumenti la propria produzione di **Bcl-2**. Entrambe queste azioni rendono la cellula più resistente all'apoptosi (consentendo così alla cellula cancerosa di continuare a proliferare).

Mutazioni nel gene per p53 nel 50% dei tumori umani!

<https://www.youtube.com/watch?v=-vmtK-bAC5E>

