



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

**LA DIMERIZZAZIONE DELLA PROTEINA 2 CICLASI ASSOCIATA
REGOLA LA COFILINA NELLA PLASTICITA' SINAPTICA E NEL
MORBO DI ALZHEIMER**

**CYCLASE-ASSOCIATED PROTEIN 2 DIMERIZATION REGULATES
COFILIN IN SYNAPTIC PLASTICITY AND ALZHEIMER'S DISEASE**

Tesi di Laurea di:
Giorgia Marozzi

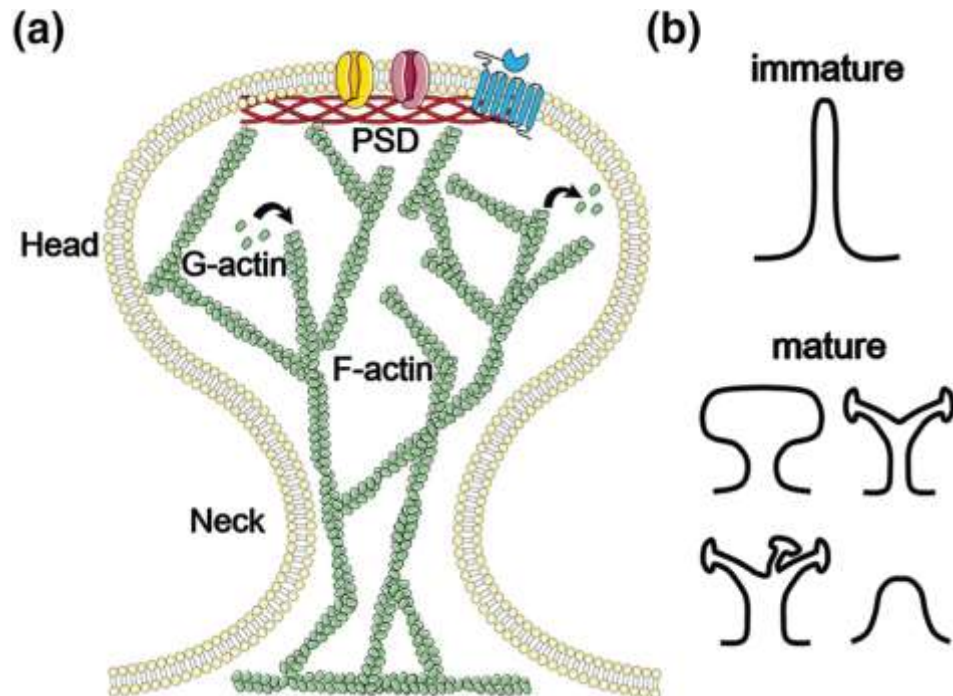
Docente Referente:
Daniele Di Marino

Anno Accademico 2020/2021

➤ INTRODUZIONE

-Le spine dendritiche costituiscono il luogo anatomico della plasticità. Il rimodellamento del citoscheletro di actina è importante per l'apprendimento e la memoria.

-La cofilina controlla l'assemblaggio e il disassemblaggio dell'F-actina in modo complesso e dipendente dalla concentrazione. La sua attività è potenziata da CAP2

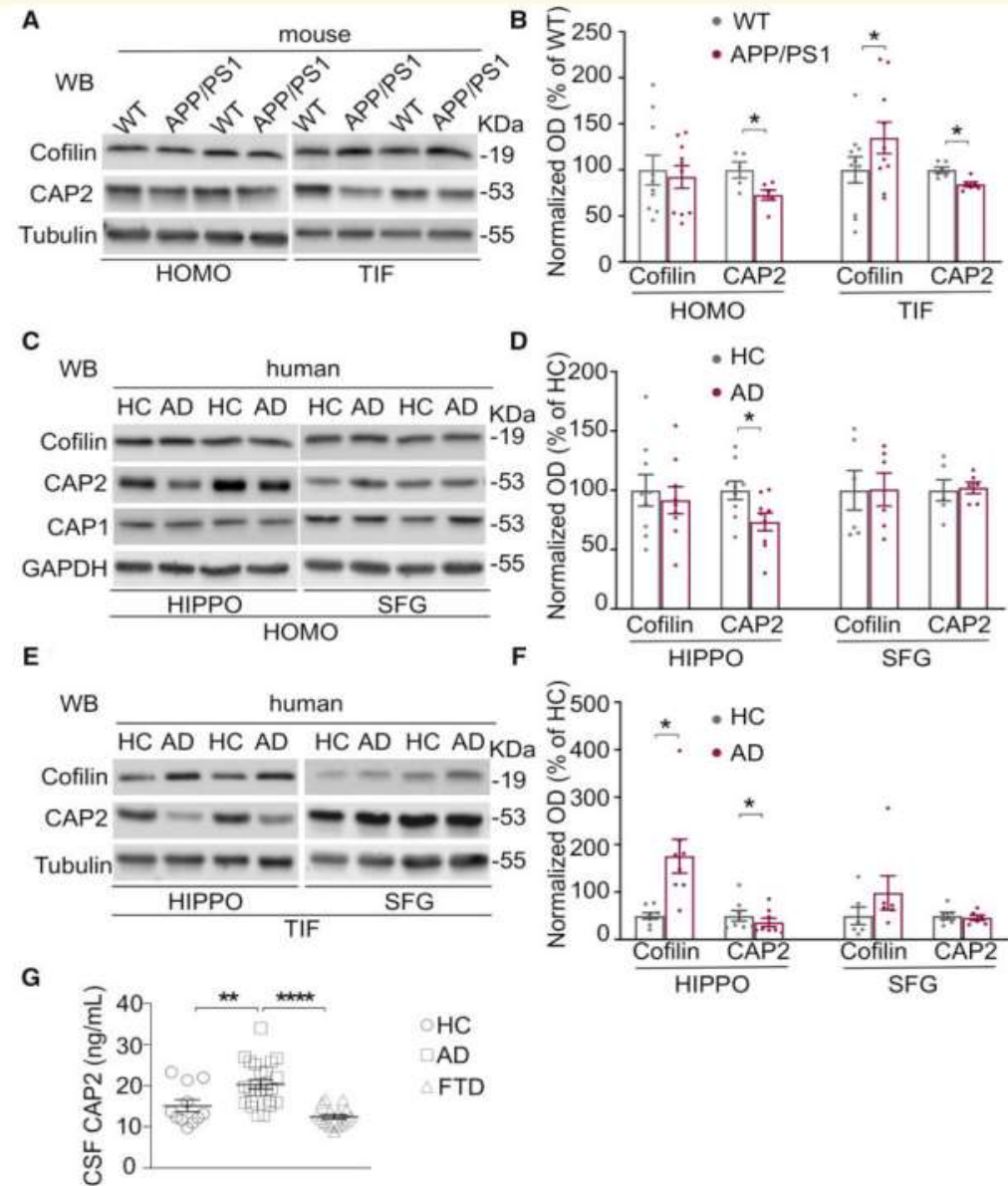


➤ OBIETTIVO

comprendere eventi complessi e coordinati che portano a disfunzioni sinaptiche precoci e alterazioni della plasticità nella patogenesi della malattia di Alzheimer.

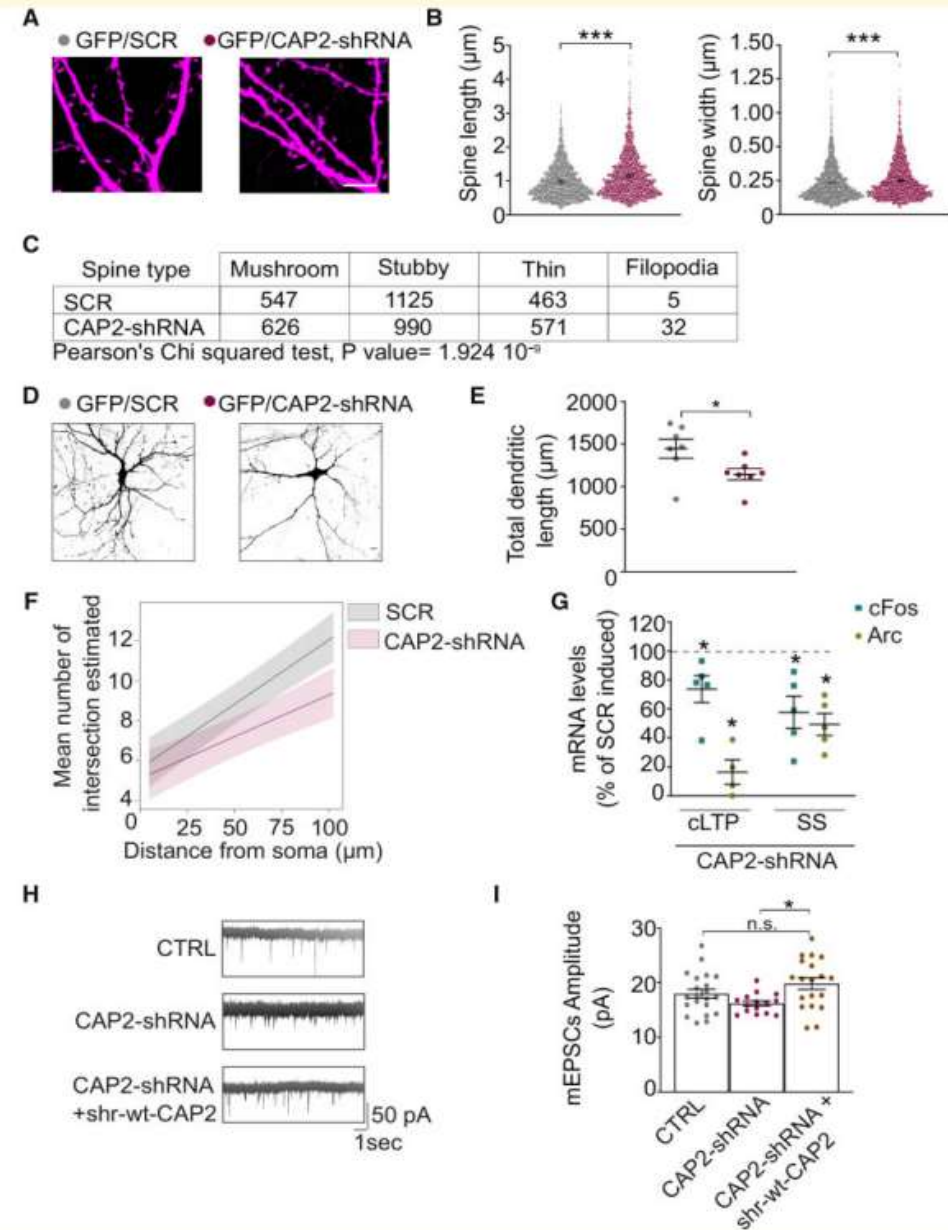
➤ RISULTATI

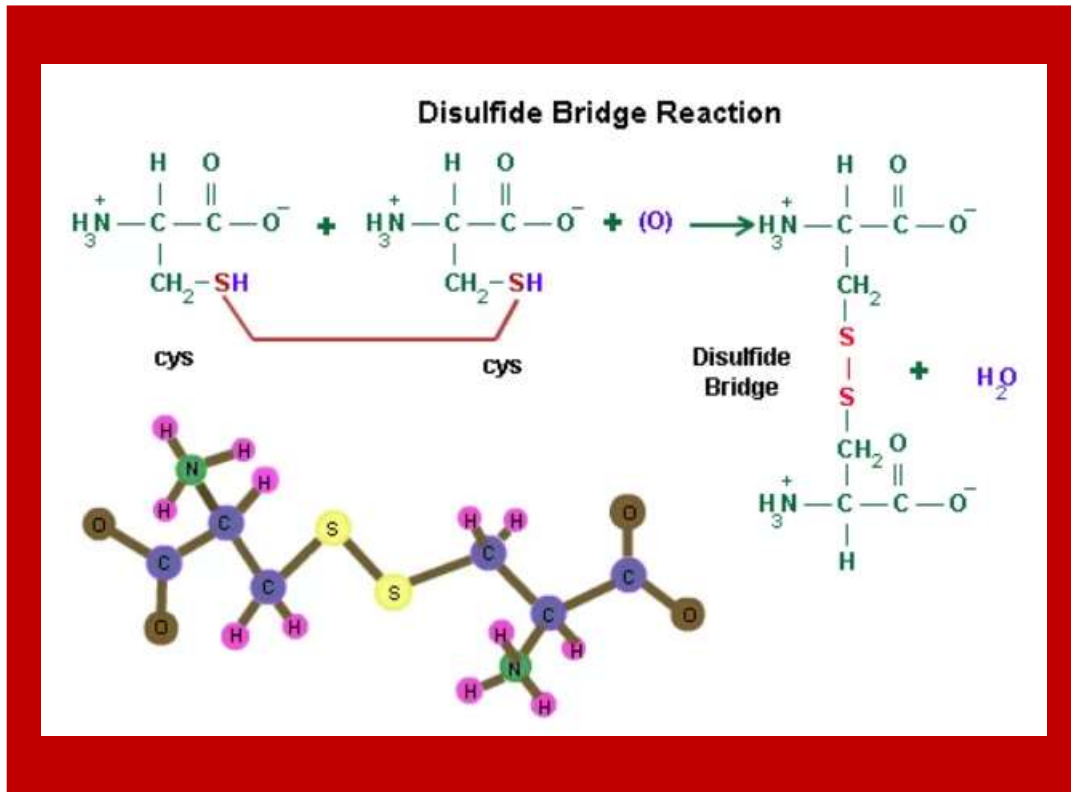
1. Aumento significativo dei livelli sinaptici di **cofilina** in topi APP/PS1 (Fig. 1A e B). Livelli di **CAP2** ridotti.
2. Pazienti Alzheimer: nell'omogenato totale si ha una significativa down-regulation di **CAP2** (Fig. 1C e D). Sui campioni TIF i risultati sono analoghi al modello murino (Fig. 1E e F)



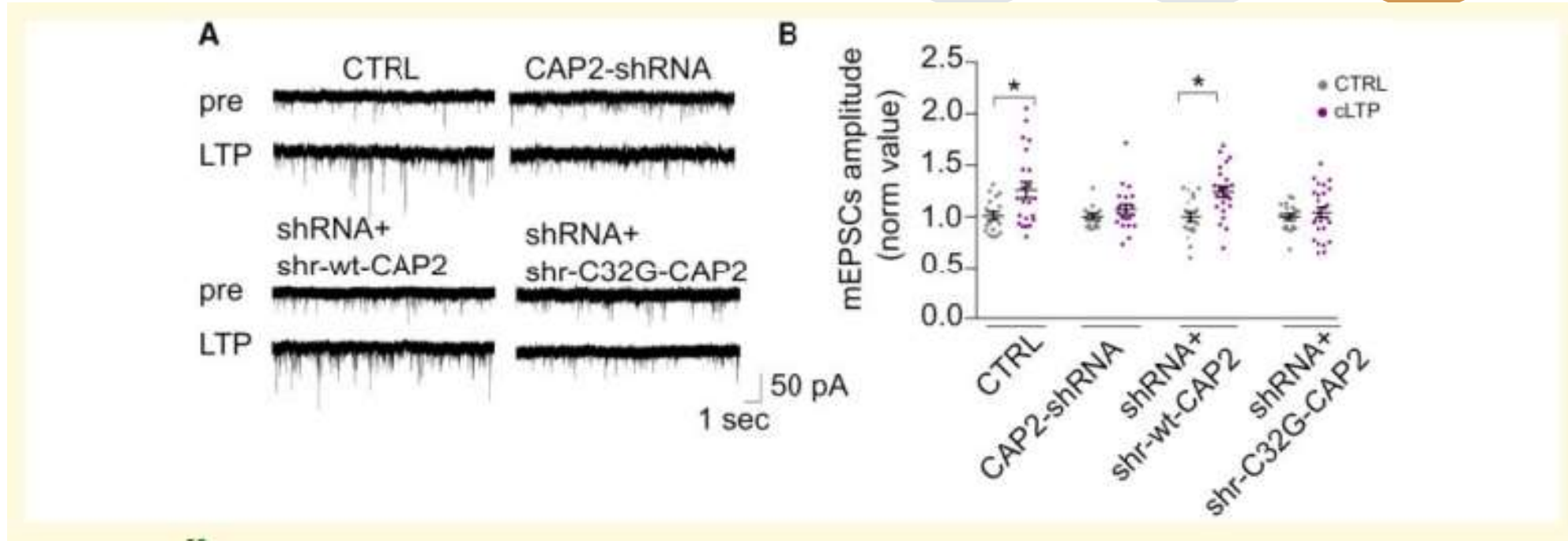
3. Aumento della lunghezza della spina e della larghezza della testa oltre a una riduzione della complessità delle diramazioni dendritiche accompagnata da una significativa riduzione della lunghezza dendritica totale.

4. La down-regolazione di CAP2 porta ad un compartimento postsinaptico meno reattivo/funzionale.

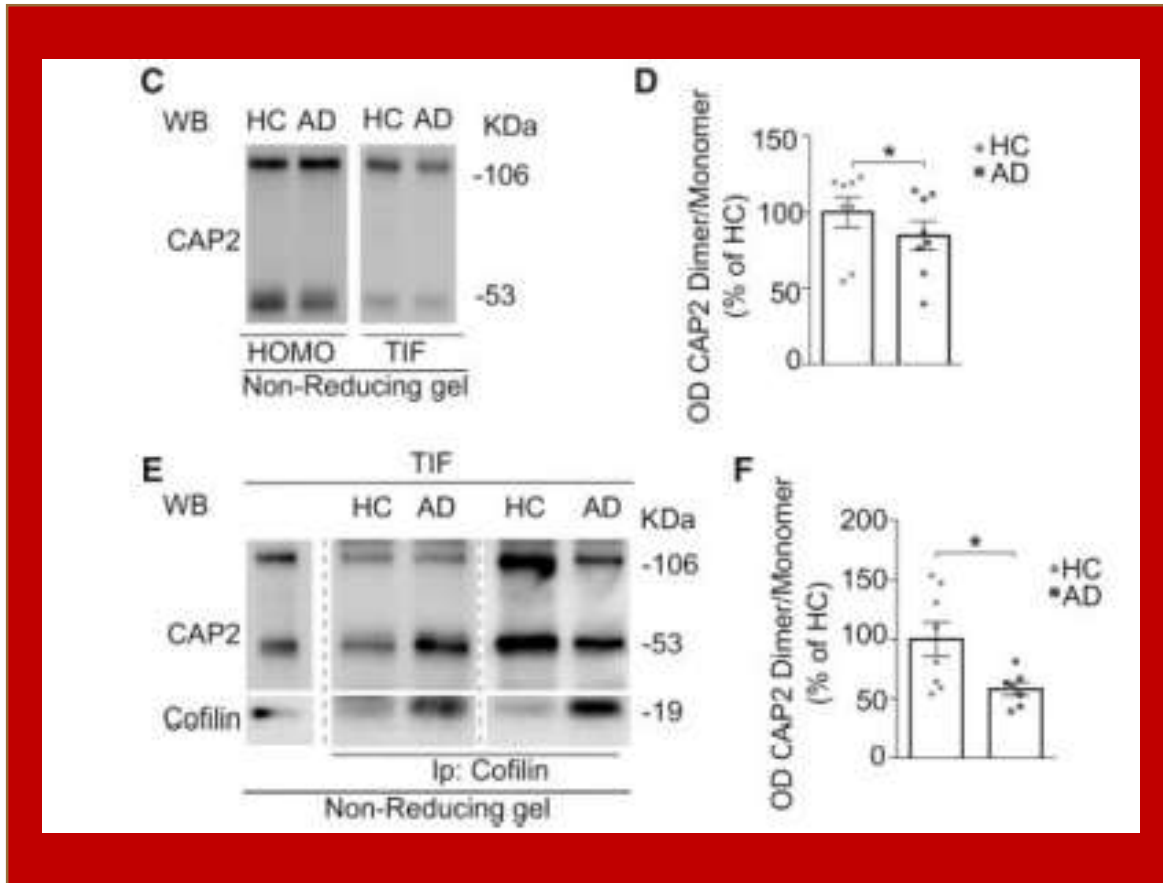




5. CAP2 è in grado di autoassociarsi tramite un legame disolfuro dato dalla **Cys32**.
6. La mancanza del legame disolfuro riduce il legame con la cofilina e impedisce l'aumento della velocità di depolimerizzazione dell'actina, la dimerizzazione è essenziale per il passaggio della cofilina verso le spine innescato da LTP.



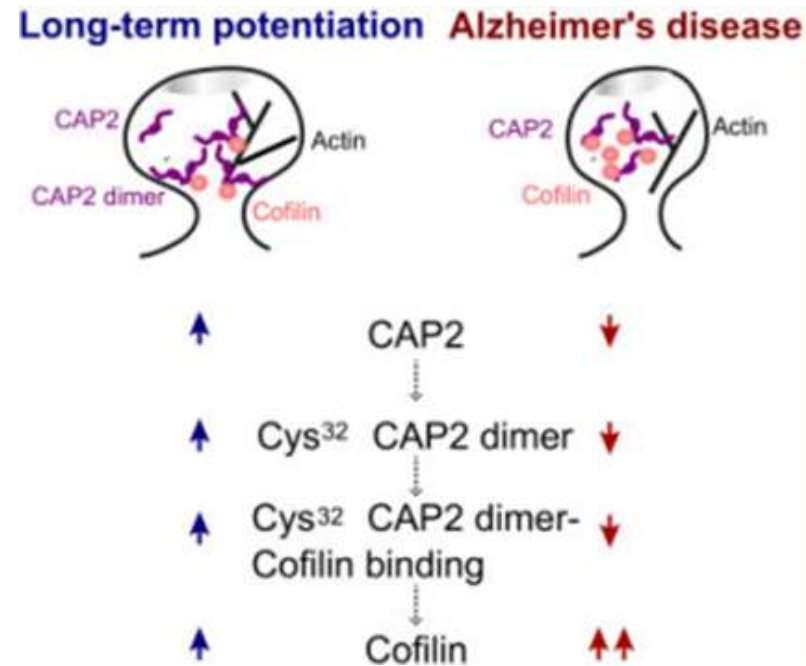
7. la plasticità sinaptica è influenzata da CAP2 e la mutazione nel residuo Cys32 è sufficiente per l'attività difettosa di CAP2 e l'induzione LTP.



7. Confermato CAP2 come partner della cofilina nell'uomo. Il rapporto dimero/monomero di CAP2 legato alla cofilina è significativamente ridotto nei pazienti con malattia di Alzheimer rispetto a HC.
8. Nessuna variazione genetica della Cys32 di CAP2 è stata rilevata nei pazienti con malattia di Alzheimer

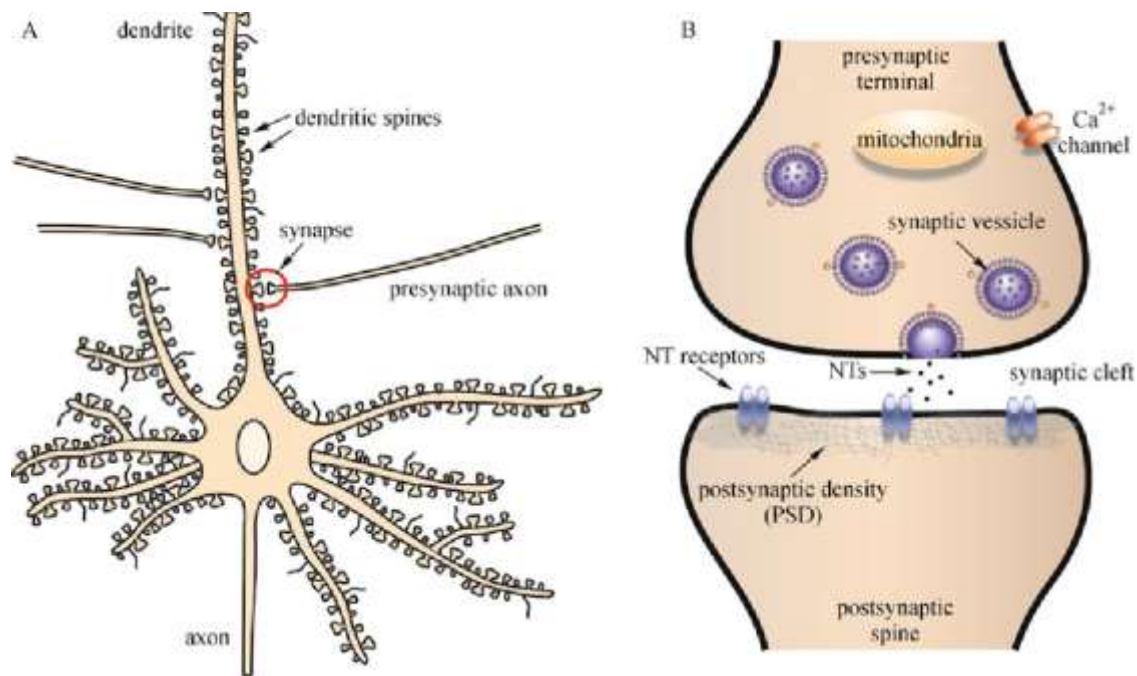
➤ CONCLUSIONI

- CAP2 è in grado di controllare la disponibilità sinaptica della cofilina, meccanismo alterato nella malattia.



- La mancanza dell'omodimero provoca una perdita della funzione del complesso CAP2/cofilina sulla depolimerizzazione dell'actina. Questo porta alla mancanza sia di potenziamento che di allargamento della testa della spina indotta da cLTP.

- L'aumento indotto da **LTP favorisce l'associazione di CAP2 con la cofilina**: evento necessario per i cambiamenti strutturali e il potenziamento della trasmissione sinaptica.



- Sinapsi dei pazienti Alzheimer: **diminuzione di CAP2 sinaptico** quindi un complesso CAP2/cofilina inefficace.

- I risultati descrivono **un nuovo meccanismo CAP2-dipendente** che controlla la disponibilità sinaptica della cofilina e il turnover dell'actina, strettamente interdependente LTP. I principali attori di questo meccanismo sono **alterati nella malattia di Alzheimer**.

***Grazie per
l'attenzione***

➤ RIASSUNTO

La regolazione della dinamica del citoscheletro di actina nelle spine dendritiche è cruciale per l'apprendimento e la formazione della memoria. Quindi, i difetti nelle vie del citoscheletro di actina sono un tratto biologico di diverse malattie del cervello, incluso il morbo di Alzheimer.

Lo studio descrive un nuovo meccanismo sinaptico governato dalla proteina 2 ciclasasi-associata, necessaria per i fenomeni di plasticità strutturale e completamente inibita nella malattia di Alzheimer.

La formazione di dimeri della proteina 2 ciclasasi associata attraverso la sua Cys32 è importante per il legame tra la proteina 2 ciclasasi-associata e la cofilina e per il turnover dell'actina.

L'omodimerizzazione della proteina 2 ciclasasi-associata Cys32-dipendente e l'associazione alla cofilina sono innescate dal potenziamento a lungo termine e sono necessarie per la traslocazione nelle spine dendritiche della cofilina indotta dal potenziamento a lungo termine, per il rimodellamento della spina e il potenziamento della trasmissione sinaptica.

Questo meccanismo è interessato in modo specifico nell'ippocampo sia dei pazienti con Alzheimer che dei topi APP/PS1, dove CAP2 è down-regolata e i livelli sinaptici del dimero della CAP2 sono ridotti.

Nell'ippocampo della malattia di Alzheimer, associazione della cofilina al dimero/monomero CAP2 è alterata e la cofilina è localizzata in modo anomalo nelle spine. Presi insieme, questi risultati forniscono nuove intuizioni su meccanismi di plasticità strutturale che sono difettosi nella malattia di Alzheimer.