



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Dipartimento scienze della vita e dell'ambiente

Corso di laurea in Scienze Biologiche

**Lo chaperone molecolare HSP10 e il suo ruolo per il
trattamento delle malattie neurodegenerative**

The Molecular Chaperone HSP10 and Its Role in Treating
Neurodegenerative Diseases

*Tesi di laurea di
Lucrezia Formichetti*

*Sessione Autunnale
Anno accademico 2023/2024*

*Docente Referente
Chiar.ma Prof.ssa
Maria Grazia Orotre*

INTRODUZIONE

Malattie Neurodegenerative

Caratterizzate da

Proteine Mal Ripiegate

Causano

Aggregati Fibrillari

*Interruzione
Normali Funzioni
Cellulari*

RIPIEGAMENTO CORRETTO

VS

MAL- RIPIEGAMENTO

Spontaneo

*Proteina
Funzionale*

RUOLO HSP10

*Mantenimento
Corretto
Ripiegamento*

*Prevenzione
Formazione
Aggregati
Tossici*

*Struttura
Amiloide
Polimorfica*

↓
Accumulo

*Aggregato
Proteico
Tossico*

OBIETTIVO DELLO STUDIO:

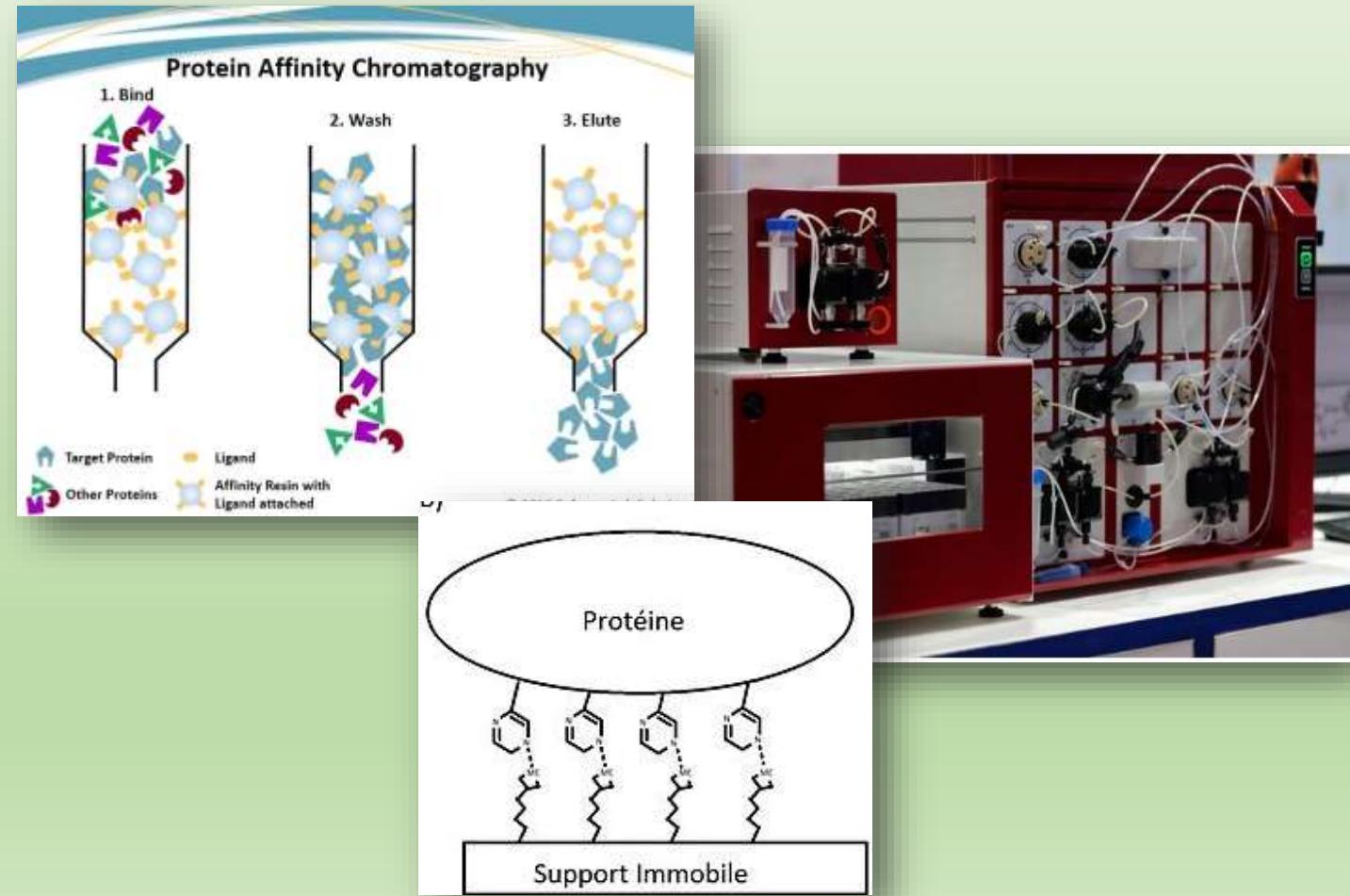
Influenza di HSP10 Umana, di Escherichia coli e di

Drosophila melanogaster sul Processo di Fibrillazione di

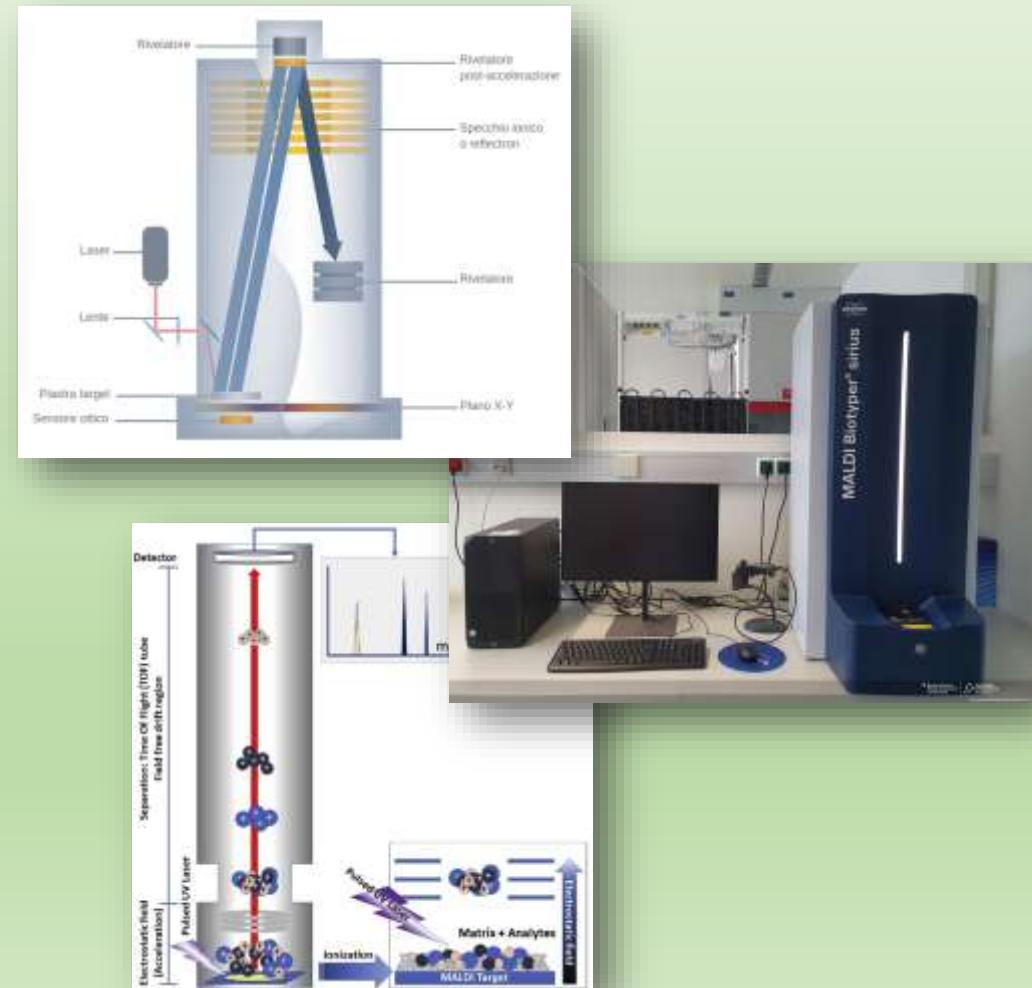
A β 1–42 e HuPrP90–231

METODI Sperimentali

Cromatografia IMAC

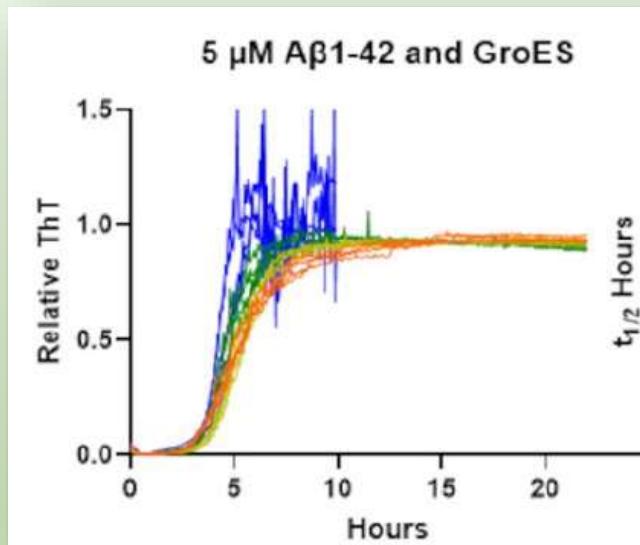


Spettrometria di massa MALDI-TOF

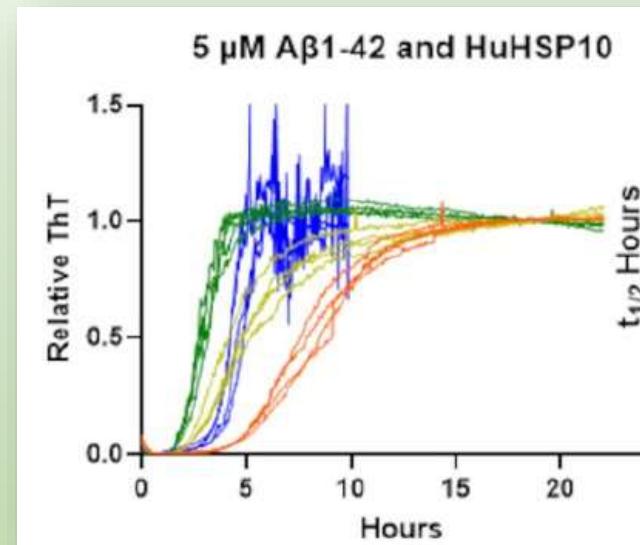


RISULTATI A β 1–42

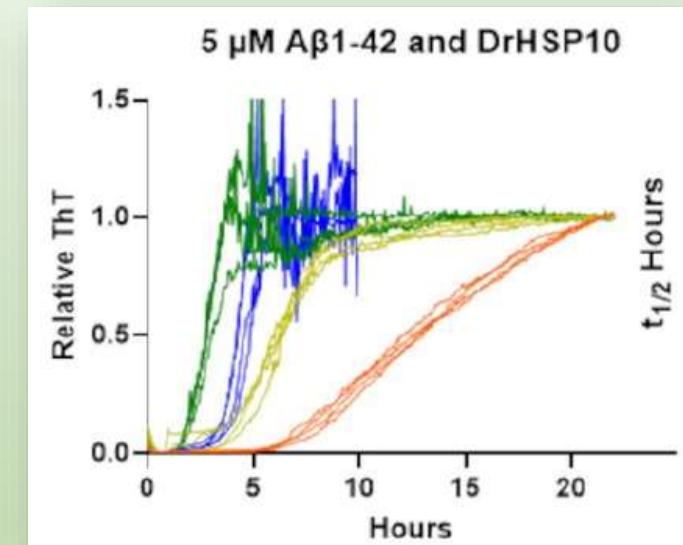
HSP10 E. coli



HSP10 umana



HSP10 D. melanogaster



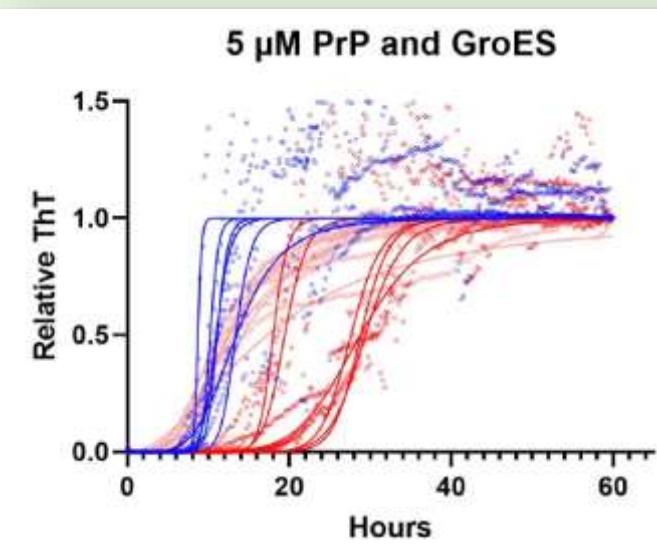
■ 1000 nM Chaperone
■ 100 nM Chaperone
■ 10 nM Chaperone
■ No Chaperone

*Nessuna influenza
significativa sulla
nucleazione*

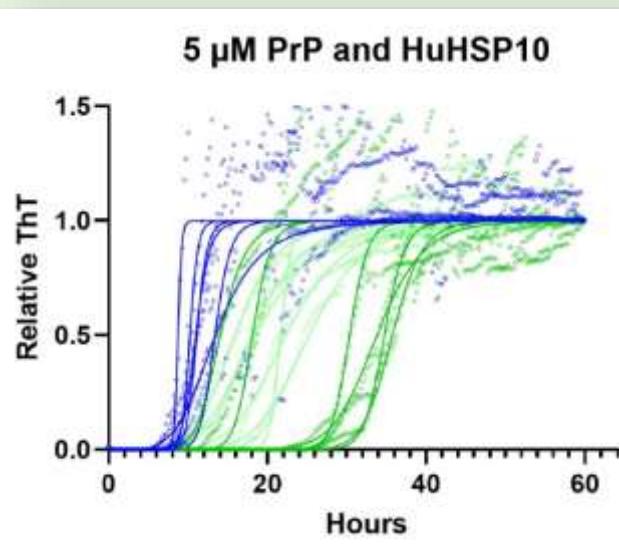
- *Alte concentrazioni = nucleazione inibita*
- *Basse concentrazioni = nucleazione favorita*

RISULTATI HuPrP90–231

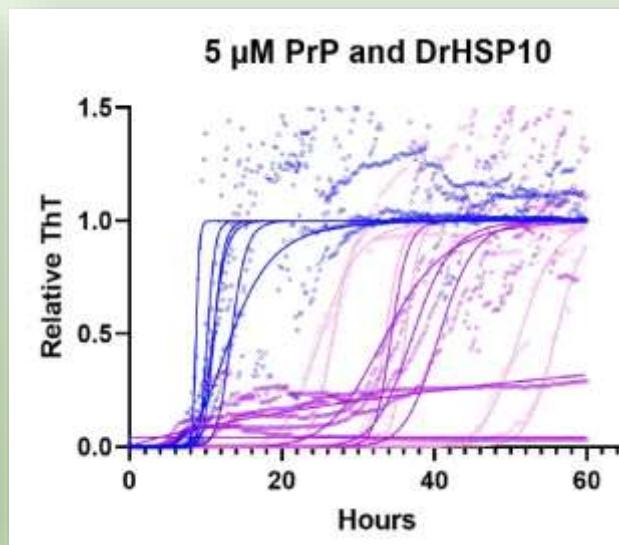
HSP10 E. coli



HSP10 umana



HSP10 D. melanogaster

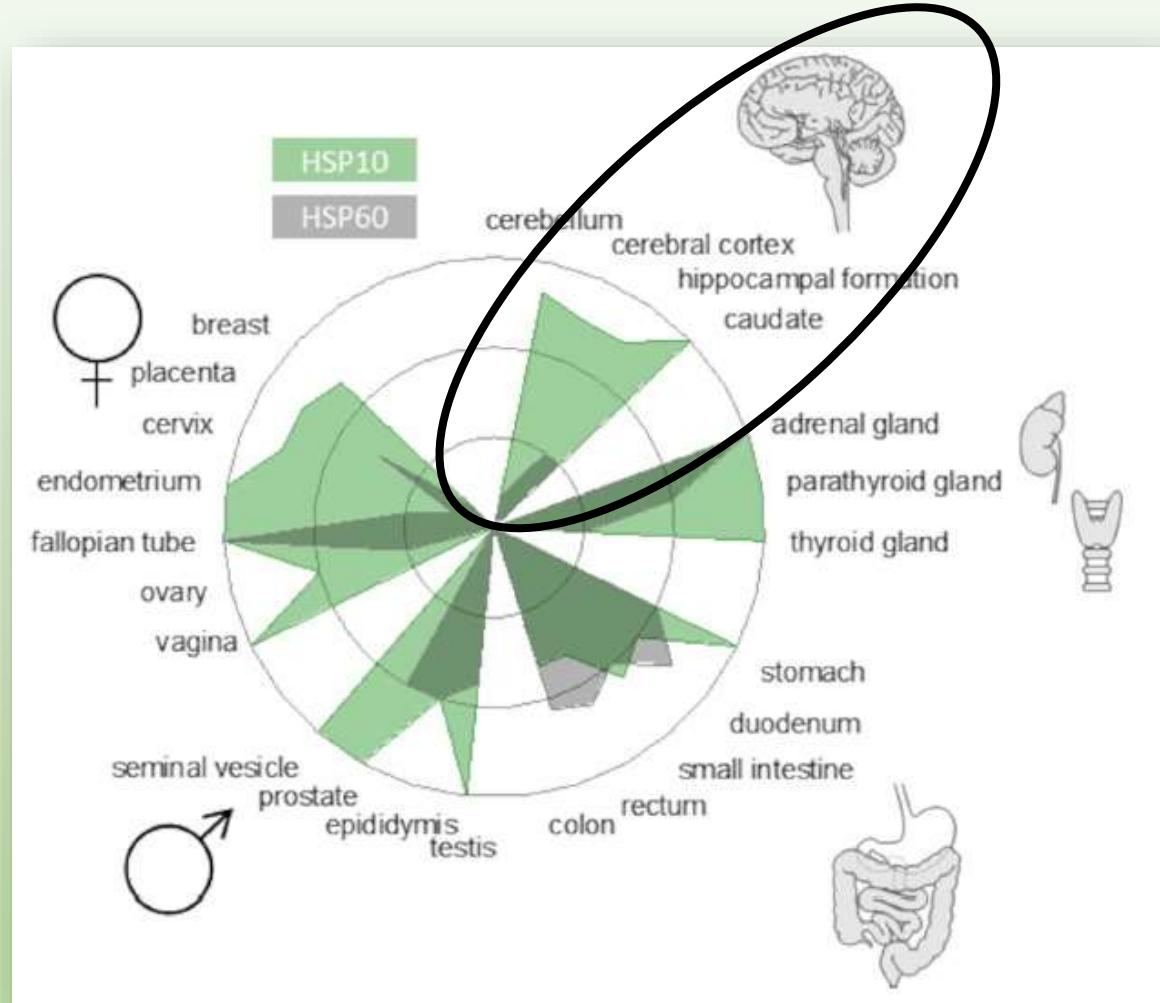
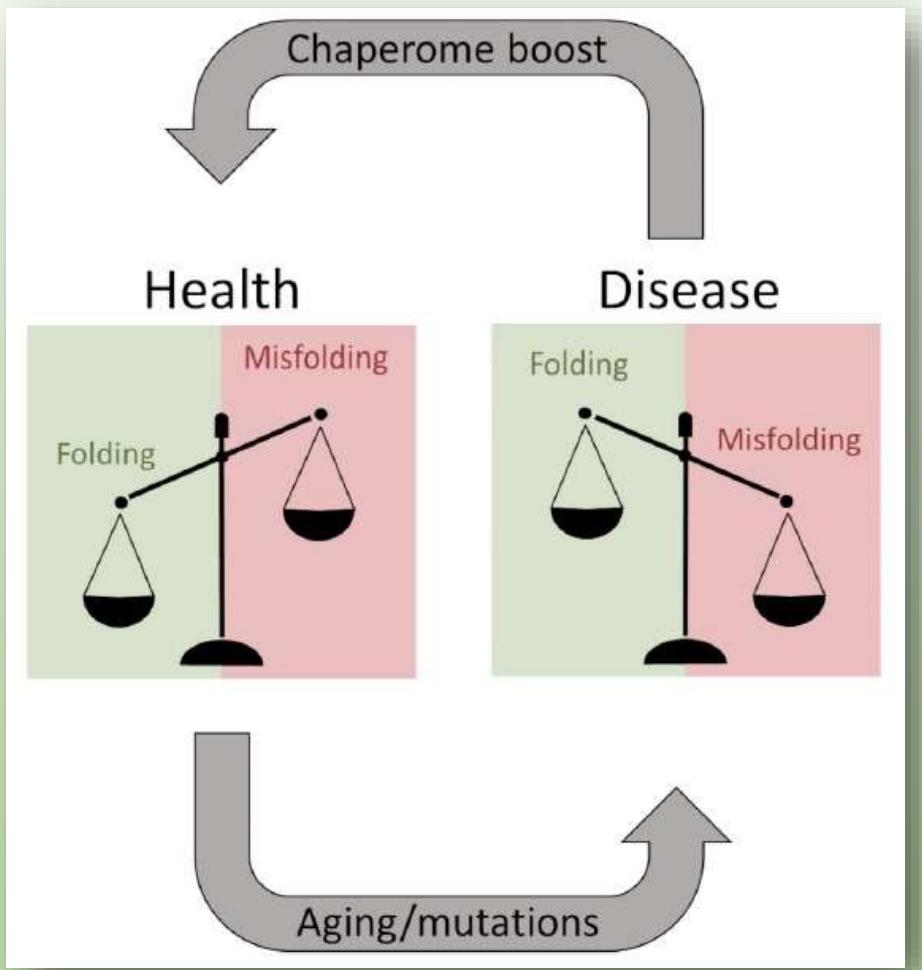


- No Chaperone
- 2500 nM GroES
- 250 nM GroES
- 2500 nM HuHSP10
- 250 nM HuHSP10
- 2500 nM DrHSP10
- 250 nM Dr HSP10

- *Alte concentrazioni = nucleazione inibita*
- *Basse concentrazioni = nucleazione favorita*

- *Alte concentrazioni = nucleazione inibita*
- *Basse concentrazioni = nessuna influenza*

DISCUSSIONE



Questo studio ha dimostrato il ruolo fortemente inibitorio di HSP10 nel processo di nucleazione primaria delle proteine A β 1–42 e HuPrP90–231

CONCLUSIONE

HSP10

Alte Concentrazioni



Effetti Benefici

- *Mantiene l'omeostasi proteica (proteostasi).*
- *Riduce il rischio di aggregazione amiloide.*
- *Potenziale protezione contro le malattie neurodegenerative*

Basse Concentrazioni



Potenziali Effetti Nocivi

- *Rischio di aggregazione di proteine tossiche (es., A β 1–42).*
- *Possibile contribuzione al danno neuronale*

POTENZIALE TERAPEUTICO

BIBLIOGRAFIA

- Fändrich, M., Nyström, S., Nilsson, K. P. R., Böckmann, A., LeVine, H. III, and Hammarström, P. (2018). Amyloid fibril polymorphism: a challenge for molecular imaging and therapy. *J. Intern. Med.* 283, 218–237. doi: 10.1111/joim.12732.
- Hashimoto, M., Bogdanovic, N., Nakagawa, H., Volkmann, I., Aoki, M., Winblad, B., et al. (2012). Analysis of microdissected neurons by ¹⁸O mass spectrometry reveals altered protein expression in Alzheimer's disease. *J. Cell. Mol. Med.* 16, 1686–1700. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01441.x.
- Kamireddi, M., Eisenstein, E., and Reddy, P. (1997). stable expression and rapid purification of Escherichia coli GroEL and GroES chaperonins. *Protein Expr. Purif* 11, 47–52. doi: 10.1006/prep.1997.0764.
- Larsson JNK, Nyström S and Hammarström P (2022) HSP10 as a Chaperone for Neurodegenerative Amyloid Fibrils. *Front. Neurosci.* 16:902600. doi: 10.3389/fnins.2022.902600.
- Liu, H., Kim, C., Haldiman, T., Sigurdson, C. J., Nyström, S., Nilsson, K. P. R., et al. (2021). Distinct conformers of amyloid beta accumulate in the neocortex of patients with rapidly progressive Alzheimer's disease. *J. Biol. Chem.* 297:101267. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101267.
- Meisl, G., Kirkegaard, J. B., Arosio, P., Michaels, T. C. T., Vendruscolo, M., Dobson, C. M., et al. (2016). Molecular mechanisms of protein aggregation from global fitting of kinetic models. *Nat. Protoc.* 11, 252–272. doi: 10.1038/nprot.2016.010.
- Moparthi, S. B., Sjölander, D., Villebeck, L., Jonsson, B.-H., Hammarström, P., and Carlsson, U. (2014). Transient conformational remodeling of folding proteins by GroES—individually and in concert with GroEL. *J. Chem. Biol.* 7, 1–15. doi: 10.1007/s12154-013-0106-5.
- Moparthi, S. B., Carlsson, U., Vincentelli, R., Jonsson, B.-H., Hammarström, P., and Wenger, J. (2016). Differential conformational modulations of MreB folding upon interactions with GroEL/ES and TRiC chaperonin components. *Sci. Rep.* 6:28386. doi: 10.1038/srep28386.
- Rasmussen, J., Mahler, J., Beschorner, N., Kaeser, S. A., Häslé, L. M., Baumann, F., et al. (2017). Amyloid polymorphisms constitute distinct clouds of conformational variants in different etiological subtypes of Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 114, 13018–13023. doi: 10.1073/pnas.1713215114.
- Sandberg, A., and Nyström, S. (2018). “Purification and fibrillation of recombinant human amyloid- β , prion protein, and tau under native conditions,” in *Amyloid Proteins: Methods and Protocols*, eds E. M. Sigurdsson, M. Calero, and M. Gasset (New York, NY: Springer New York), 147–166. doi: 10.1007/978-1-4939-7816-8_10