

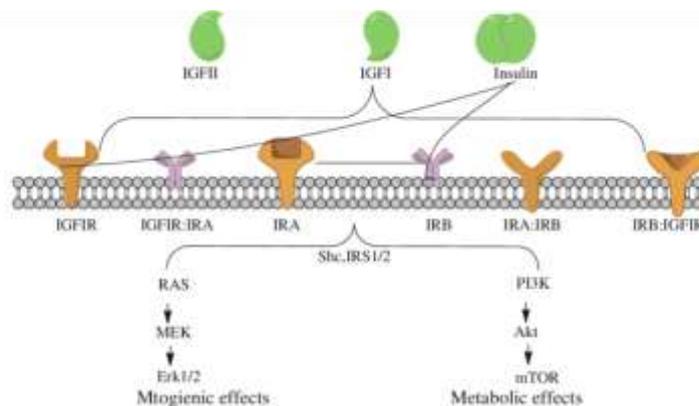
7. agosto

Peptidi insulinici spine dendritiche e memoria ippocampale

La memoria: lo spazio in cui le cose accadono per la seconda volta.

Paul Auster

La superfamiglia dei **peptidi insulinici**, tra cui l'insulina e i fattori di crescita simili all'insulina 1 e 2 (**IGF1 e IGF2**), svolge un ruolo essenziale nella regolazione della proliferazione cellulare, della differenziazione, dello sviluppo e del metabolismo in vari tessuti



L'asse IGF è composto da tre **ligandi-IGF-1, IGF-2 e l'insulina stessa**, che interagisce con almeno sei recettori: il recettore IGF di tipo I (IGF-1R), l'IRA (IR-A), l'IRB (IR-B), recettori ibridi di IGF e IR-A, recettori ibridi di IGF e IR-B, recettori ibridi di IR-A e IR-B. Strutturalmente, tutti gli IR e l'IGFR hanno due subunità a extracellulari e due subunità b transmembrana che sono unite tra loro da legami disolfuro. L'insulina si lega con elevata affinità a IR-A, IR-B e IGF-1R e IGF-1 si lega a IGF-1R

Khan S. IGFBP-2 Signaling in the Brain: From Brain Development to Higher Order Brain Functions. Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Nov 22;10:822.

Haim Werner e Derek Le Roith del Dipartimento di Genetica Molecolare Umana e Biochimica, Sackler School of Medicine dell'Università di Tel Aviv Ritengono che questi peptidi siano anche fondamentali per lo sviluppo e la plasticità del sistema nervoso centrale (SNC) trasportati dalla circolazione nel cervello attraverso la barriera emato-encefalica, sono coinvolte in una miriade di attività biologiche quali la sopravvivenza neuronale, i neurogenesi ed angiogenesi, la neurotrasmissione eccitatoria e inibitoria, la regolazione dell'assunzione di cibo e la cognizione.

Werner H, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: physiological and pathological aspects. Eur Neuropsychopharmacol. 2014 Dec;24(12):1947-53.

L'insulina e gli IGF nel **cervello adulto** hanno due fonti principali. Sono principalmente secreti dagli epatociti nel fegato e trasportati nel liquido cerebrospinale (CSF) o sintetizzati localmente nel cervello dai neuroni e dalla glia

Duarte AI et al. Insulin in central nervous system: more than just a peripheral hormone. J Aging Res. 2012;2012:384017.

I peptidi insulinici segnalano attraverso i loro corrispondenti recettori, i recettori dell'insulina (IR) e i recettori IGF1 e IGF2 (IGF1R e IGF2R), che sono altamente espressi nell'ippocampo, nello striato, nell'ipotalamo, nella corteccia cerebrale e nel bulbo olfattivo

Stevan Hubbard del *Kimmel Center for Biology and Medicine of the Skirball Institut*



ha ricostruito la struttura del recettore del IGF. E' è un tetramero preformato, legato in modo covalente con due subunità α extracellulari e due subunità β che attraversano la membrana e contengono tirosina chinasi. Una singola molecola di insulina si lega asimmetricamente all'ectodominio, innescando un cambiamento conformazionale che viene trasmesso ai domini chinasi citoplasmatici, che ne facilitano la transfosforilazione. Il legame dei ligandi alle subunità α extracellulari determina un cambiamento di conformazione, che si traduce nell'autofosforilazione delle subunità β intracellulari

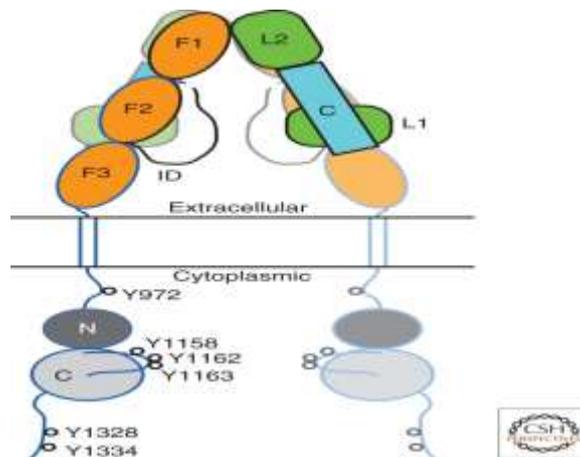


Diagramma schematico basato sulla struttura di InsR. Le subunità α (extracellulari, indicate con un contorno nero) comprendono due domini ricchi di leucina (L1 e L2) con un dominio ricco di cisteina intermedio (C), un dominio di fibronectina di tipo III (FnIII) intatto (F1), un dominio FnIII parziale (F2) e un lungo dominio di inserimento (ID) che contiene il sito della scissione della furina (L1-C-L2-F1-F2-ID). Le subunità β (extracellulari e citoplasmatiche, indicate con un contorno blu) contengono il completamento del secondo dominio FnIII (F2), seguito da un dominio FnIII intatto (F3), un'elica transmembrana e un dominio tirosin-chinasi citoplasmatico (lobi N e C). Il secondo semirecettore $\alpha\beta$ è mostrato semitrasparente. Sono indicati i principali siti di autofosforilazione della tirosina nel dominio citoplasmatico (numerazione delle isoforme InsR-B). Il duplice asse molecolare è verticale, nel piano della figura

Hubbard SR. [The insulin receptor: both a prototypical and atypical receptor tyrosine kinase.](#) *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013 Mar 1;5(3):a008946.

L'autofosforilazione genera siti di attracco per varie proteine adattatrici, tra cui il substrato IR (IRS) e la fosfoinositide 3-chinasi (PI3K), portando a percorsi di segnalazione canonici che regolano la trascrizione genica

Poreba E et al. [Nuclear localization and actions of the insulin-like growth factor 1 \(IGF-1\) system components: Transcriptional regulation and DNA damage response.](#) *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2020 Apr-Jun;784:108307.

Questo percorso regola molti processi cellulari critici come *il trasporto del glucosio, la proliferazione cellulare, la sopravvivenza cellulare e il rimodellamento sinaptico*

Dyer AH et al. [The role of Insulin-Like Growth Factor 1 \(IGF-1\) in brain development, maturation and neuroplasticity.](#) *Neuroscience.* 2016 Jun 14;325:89-99.

Sia l'IGF1 che l'IGF2 esercitano principalmente i loro effetti attraverso l'IGF1R, mentre l'affinità dell'IGF1 è ~ 10 volte superiore rispetto all'IGF2 per l'IGF1R. D'altra parte, IGF2R non ha alcun evidente dominio funzionale intracellulare nella sua coda C e si pensa che sopprima la segnalazione IGF1-IGF1R eliminando IGF2

Forbes BE et al. [Characteristics of binding of insulin-like growth factor \(IGF\)-I and IGF-II analogues to the type 1 IGF receptor determined by BIAcore analysis](#). Eur J Biochem. 2002 Feb;269(3):961-8.

Precedenti studi hanno documentato il ruolo critico della segnalazione IGF1R nell'apprendimento e nella memoria in vari animali. La regolazione anormale dell'IGF1 nel cervello è implicata nel declino cognitivo nell'invecchiamento e nelle malattie cerebrali, inclusa *la malattia di Alzheimer* (AD)

O'Neill C [Insulin and IGF-1 signalling: longevity, protein homeostasis and Alzheimer's disease](#). Biochem Soc Trans. 2012 Aug;40(4):721-7.

È stato riportato che il ripristino di IGF1 al livello normale nei pazienti con deficit di attenzione e memoria o nei modelli animali AD si traduce in miglioramenti nella memoria a breve e lungo termine

L'IGF2 dell'ippocampo è up-regolato durante e dopo l'apprendimento, mentre la perturbazione dei livelli di IGF2 nell'ippocampo influenza bidirezionalmente la formazione e il consolidamento della memoria

Talbot K et al. [Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline](#). J Clin Invest. 2012 Apr;122(4):1316-38.

L'interruzione di IR e IRS produce una compromissione della memoria dipendente dalla sintesi proteica in Drosophila La somministrazione intracerebroventricolare di insulina nei ratti determina livelli più elevati di ritenzione della memoria in un compito di evitamento passivo Inoltre, i topi addestrati con compiti di memoria spaziale mostrano un mRNA IR più elevato e molecole di segnalazione dell'insulina nel giro dentato e nell'area CA1 dell'ippocampo Inoltre, si è scoperto che la segnalazione tramite peptidi simili all'insulina modula la plasticità sinaptica a lungo termine

Tuttavia, la fonte e la regolazione dei **peptidi insulino-simili** nella plasticità sinaptica dell'ippocampo a livello di singola sinapsi sono **in gran parte sconosciute**.

Questa settimana *Science Advances* pubblica il report del *Neuronal Signal Transduction Group*, del *Max Planck Florida Institute for Neuroscience*:



Tu X et al

**Local autocrine plasticity signaling in single dendritic spines
by insulin-like growth factors**

Sci Adv. 2023 Aug 2;9(31):eadg0666

Utilizzando un nuovo sensore basato sul trasferimento di energia a risonanza di fluorescenza (FRET) per l'attività di IGF1R, abbiamo scoperto che l'IGF1 sintetizzato nei neuroni piramidali CA1 viene rilasciato dai loro dendriti, probabilmente dalle spine dendritiche, in risposta al recettore N-metil-D-aspartato (NMDAR) ed innesca l'attivazione autocrina locale della segnalazione IGF1R sulle stesse spine.

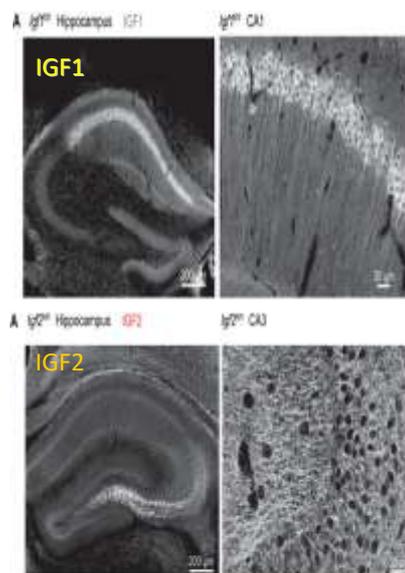
Nei neuroni piramidali CA3, IGF2, invece di IGF1, viene rilasciato dai dendriti e attiva IGF1R in modo autocrino.

La segnalazione IGF-IGF1R nelle spine dendritiche svolge un ruolo essenziale nella regolazione della plasticità strutturale ed elettrofisiologica.

In sintesi lo studio dimostra che i peptidi IGF sono sintetizzati e secreti dai neuroni piramidali dell'ippocampo e svolgono ruoli critici nella plasticità sinaptica attraverso la segnalazione autocrina locale nelle singole spine dendritiche.

I dati di imaging indicano che gli IGF sintetizzati vengono rilasciati dai dendriti in modo dipendente da NMDAR e attivano l'attivazione autocrina di IGF1R nella colonna vertebrale stimolata. Dallo sviluppo spaziotemporale dell'attivazione di IGF1R, i peptidi IGF vengono rilasciati probabilmente dalla colonna vertebrale stimolata.

Immagini di immunofluorescenza dell'intero ippocampo e della regione CA1



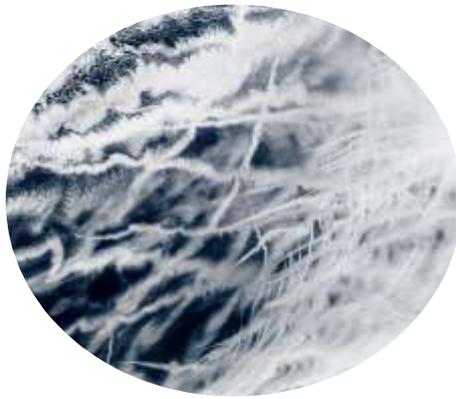
Sia l'immunocolorazione che i fenotipi dei knockout nella plasticità della colonna vertebrale e nell'attivazione di IGF1R suggeriscono che i neuroni CA1 e CA3 utilizzano rispettivamente IGF1 e IGF2 per la segnalazione IGF1R autocrina locale.

La superfamiglia dei peptidi dell'insulina è pertanto essenziale per l'omeostasi, la plasticità neuronale, l'apprendimento e la memoria

Cambiamento climatico:

Ma che cosa sta succedendo alle nuvole ?

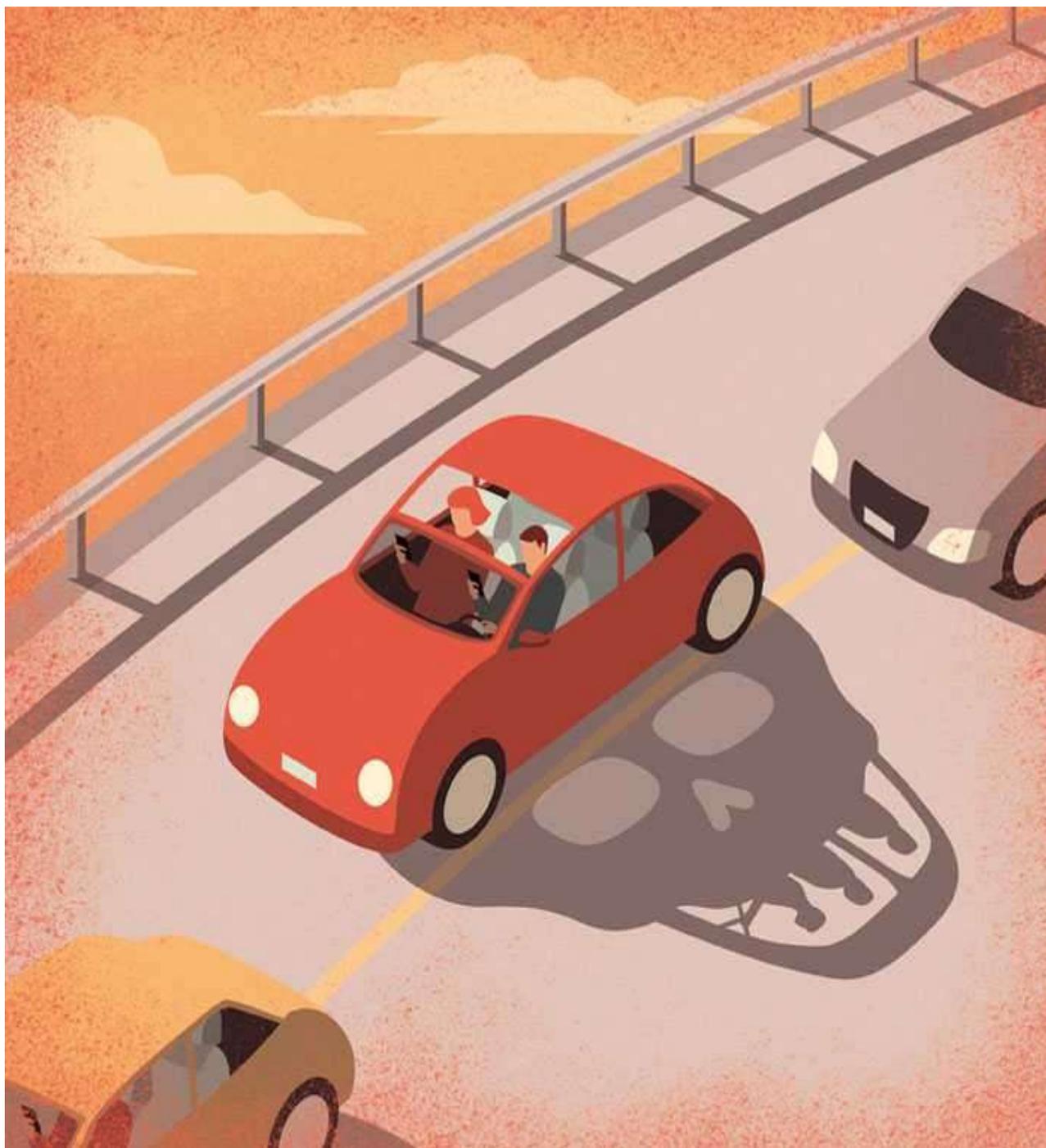
Gli oceani sono mediamente più caldi. L'atlantico ha la febbre. Le acque al largo della Florida sono diventate una vasca idromassaggio, sbiancando la terza barriera corallina più grande del mondo. Al largo delle coste dell'Irlanda, il caldo estremo è stato implicato nella morte di massa degli uccelli marini. Per anni, il nord Atlantico si è riscaldato più lentamente rispetto ad altre parti del mondo. Ma ora ha raggiunto, e poi alcuni. Il mese scorso, la superficie del mare è salita a un record di 25°C, quasi 1°C in più rispetto al massimo precedente, stabilito nel 2020, e le temperature non hanno ancora raggiunto il picco. Tianle Yuan, fisico dell'atmosfera presso il Goddard Space Flight Center della NASA ha dichiarato che "sta accadendo qualcosa di pazzesco..."



Le nuvole stanno cambiando, per la prima volta nella loro soffice compattezza compaiono strutture filamentose mai viste prima e che possono essere collegate alle cappe di calore agli acquazzoni, grandinate, tempeste e uragani di questi giorni. Ma che cosa sono queste striature, come si formano e cosa possono provocare ?

Ne riparlamo domani....

BUONE VACANZE



**ESSERE MODERNO NON SIGNIFICA POSSEDERE UNO SMARTPHONE,
MA POTER DECIDERE DI POTERLO SPEGNERE
SPECIALMENTE MENTRE GUIDI**