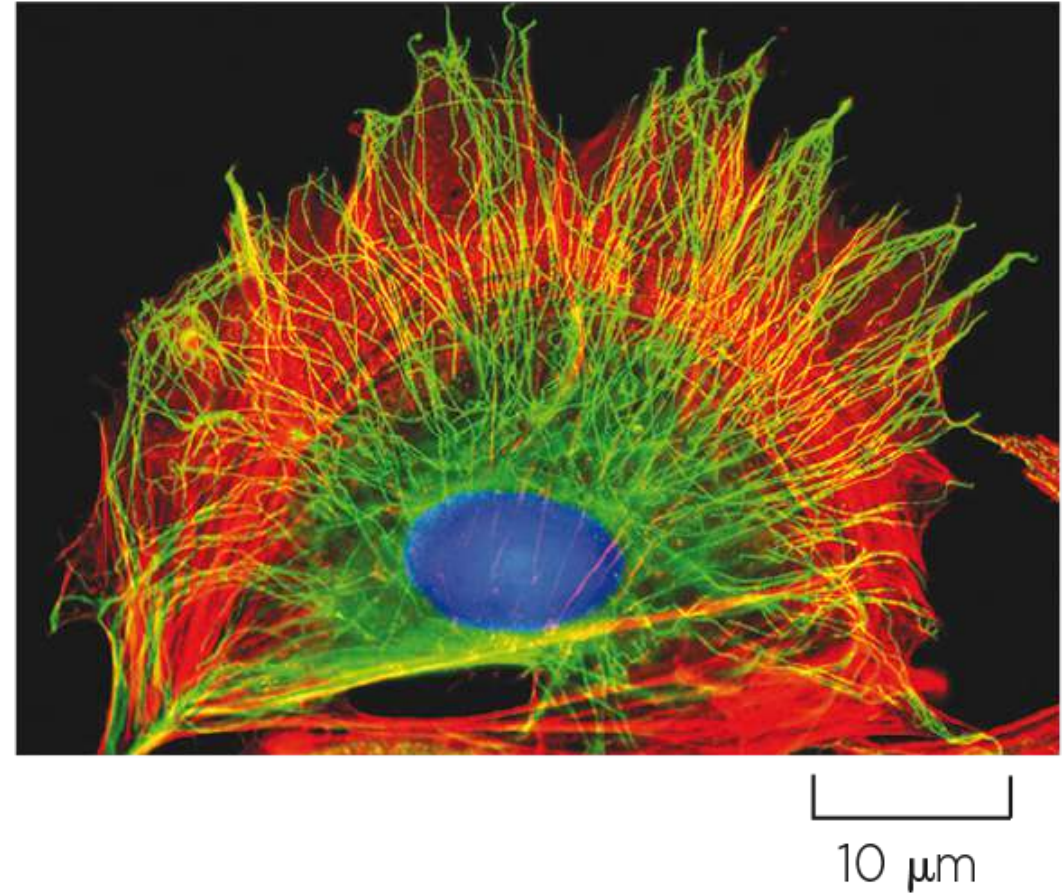
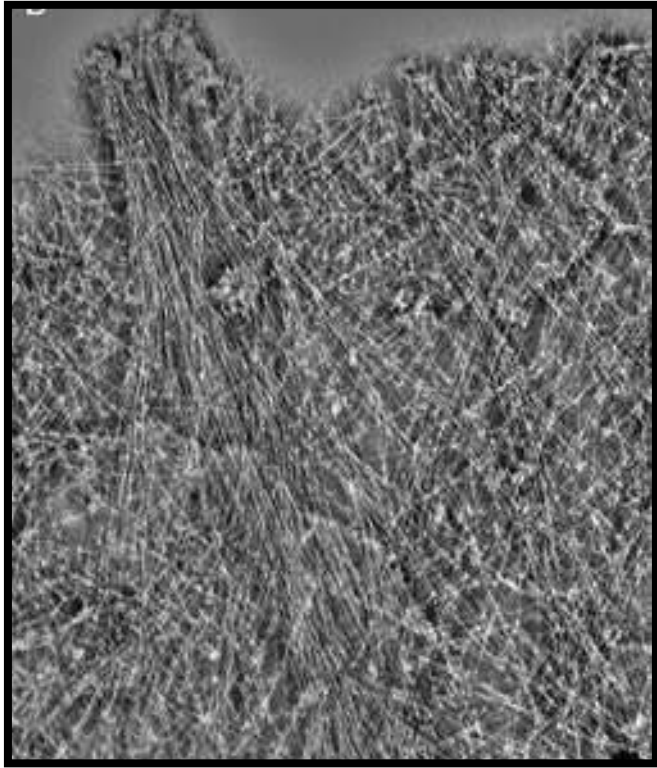


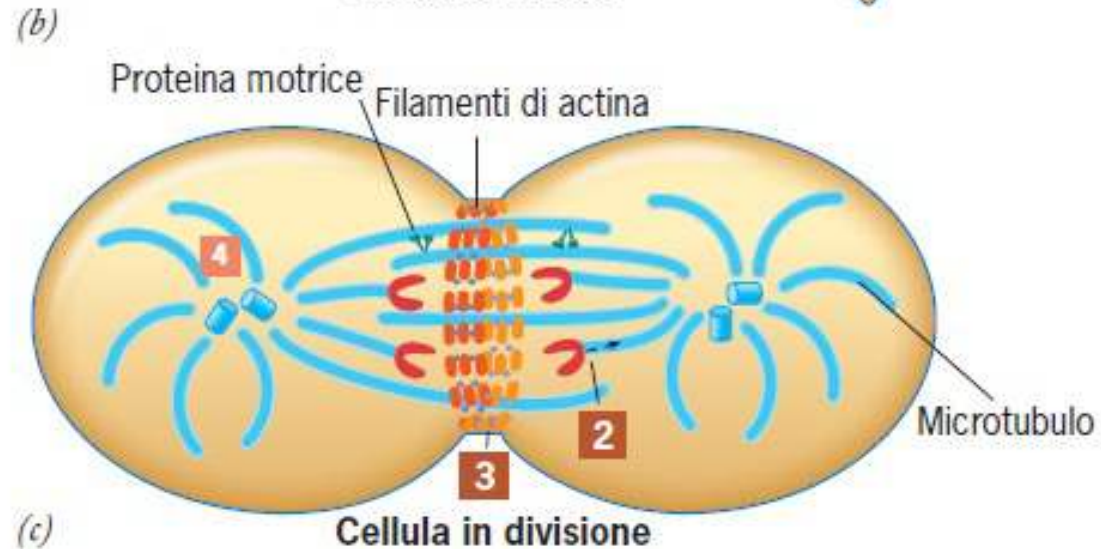
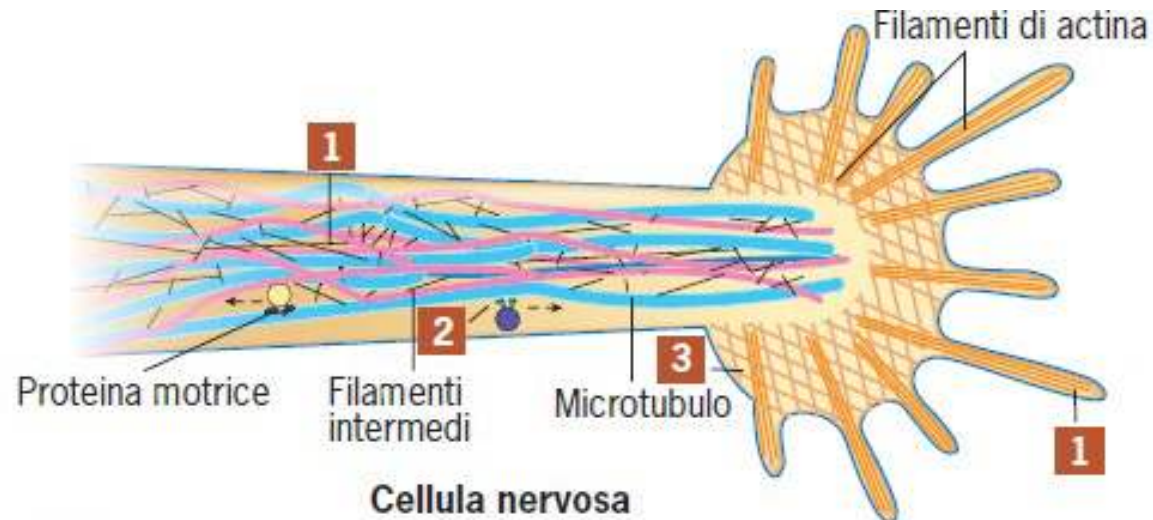
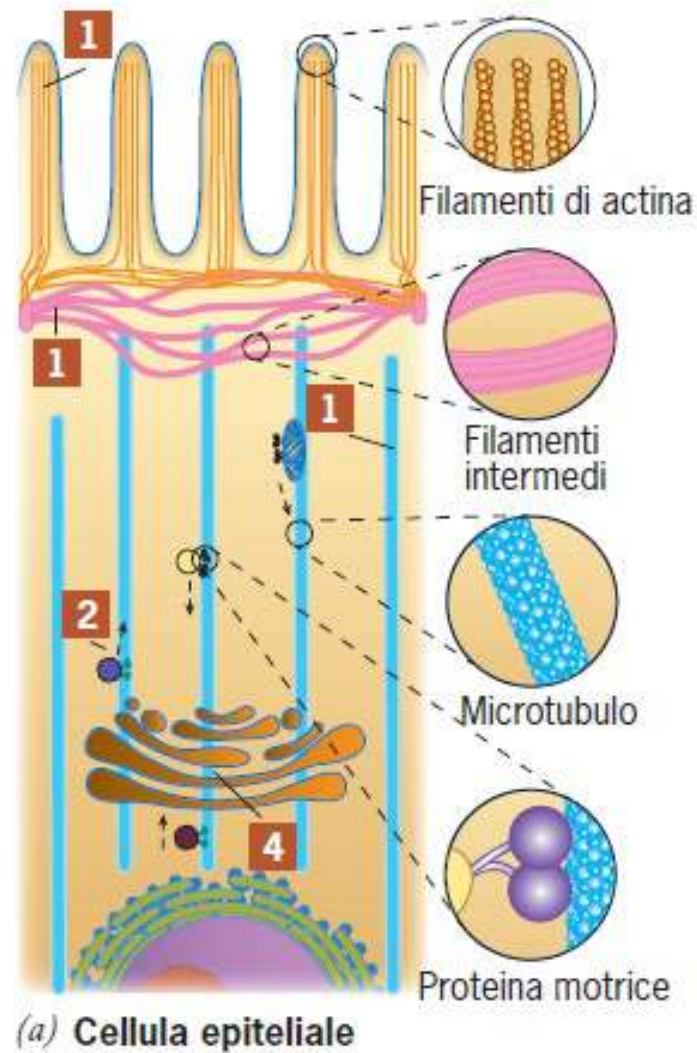
CITOSCHELETRO e MOTILITA' CELLULARE

Microtubuli

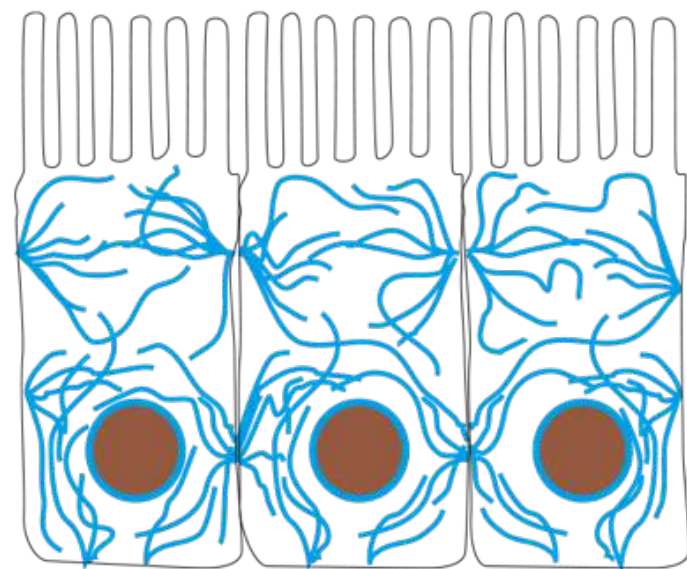


Il citoscheletro è una rete complessa di filamenti e tubuli interconnessi che si estende dal nucleo alla faccia interna della membrana plasmatica. E' una struttura plastica e dinamica che va incontro a riorganizzazioni ed è coinvolta in numerosi processi.

Funzioni del citoscheletro

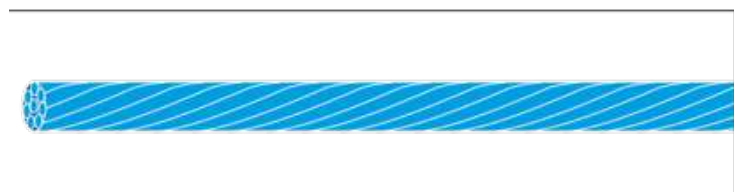


- 1 Struttura e supporto
- 2 Trasporto intracellulare
- 3 Contrattilità e motilità
- 4 Organizzazione spaziale

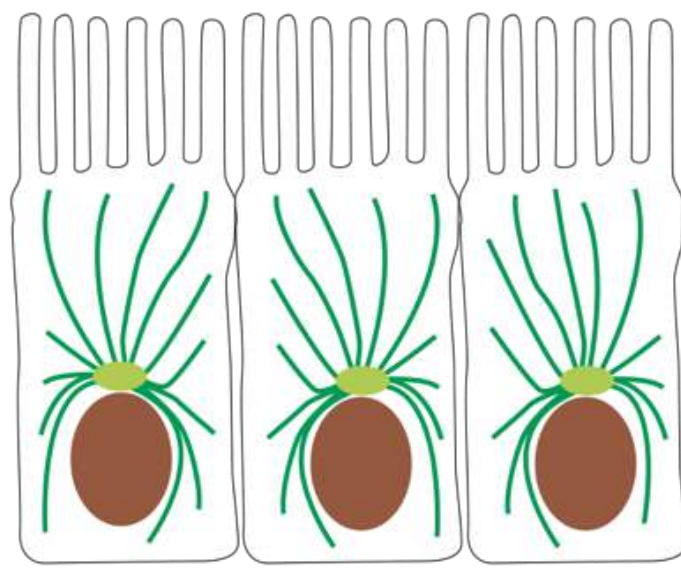


25 μm

FILAMENTI INTERMEDI

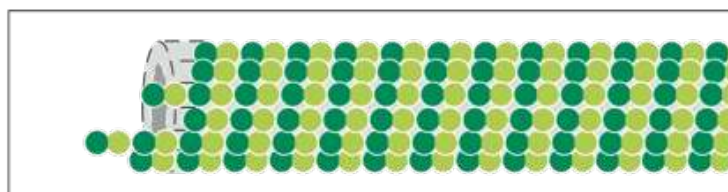
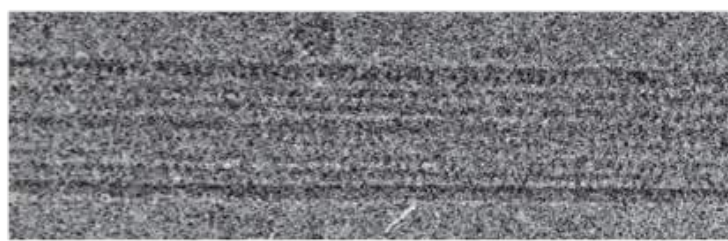


25 nm

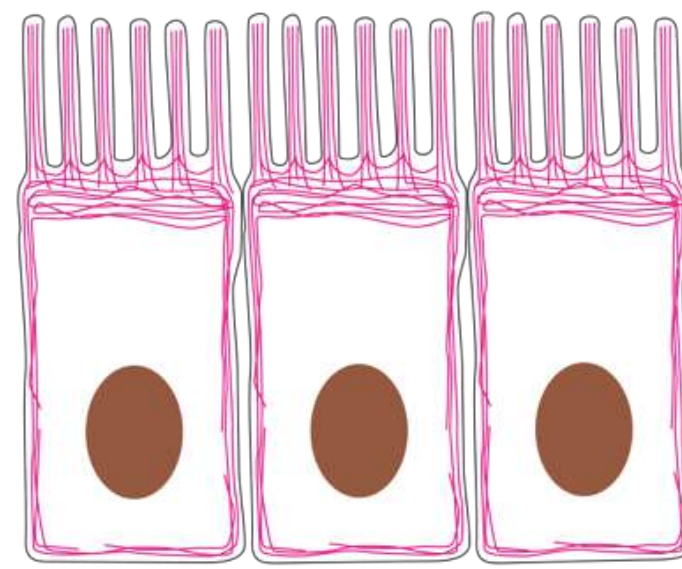


25 μm

MICROTUBULI

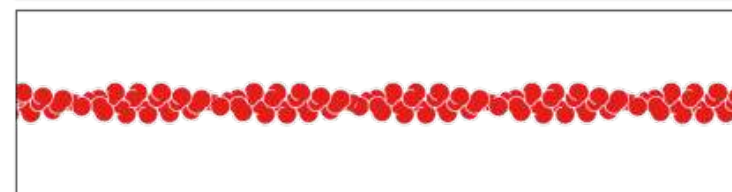
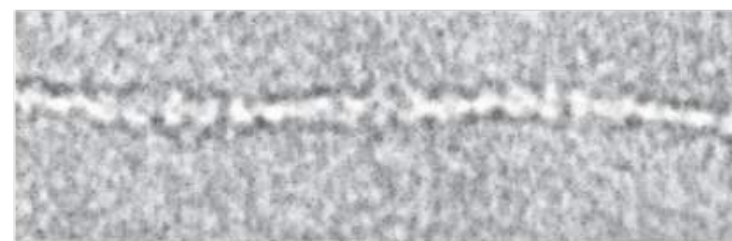


25 nm



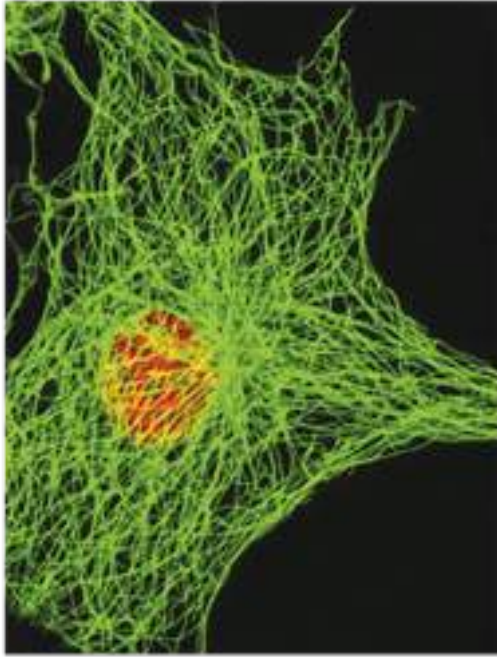
25 μm

FILAMENTI DI ACTINA



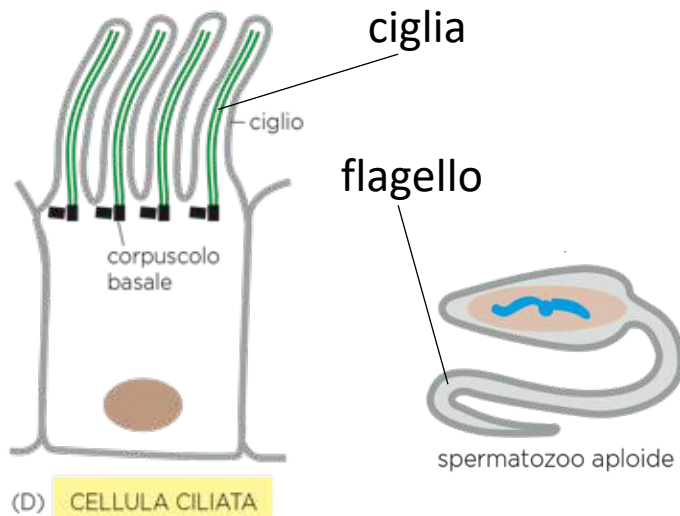
25 nm

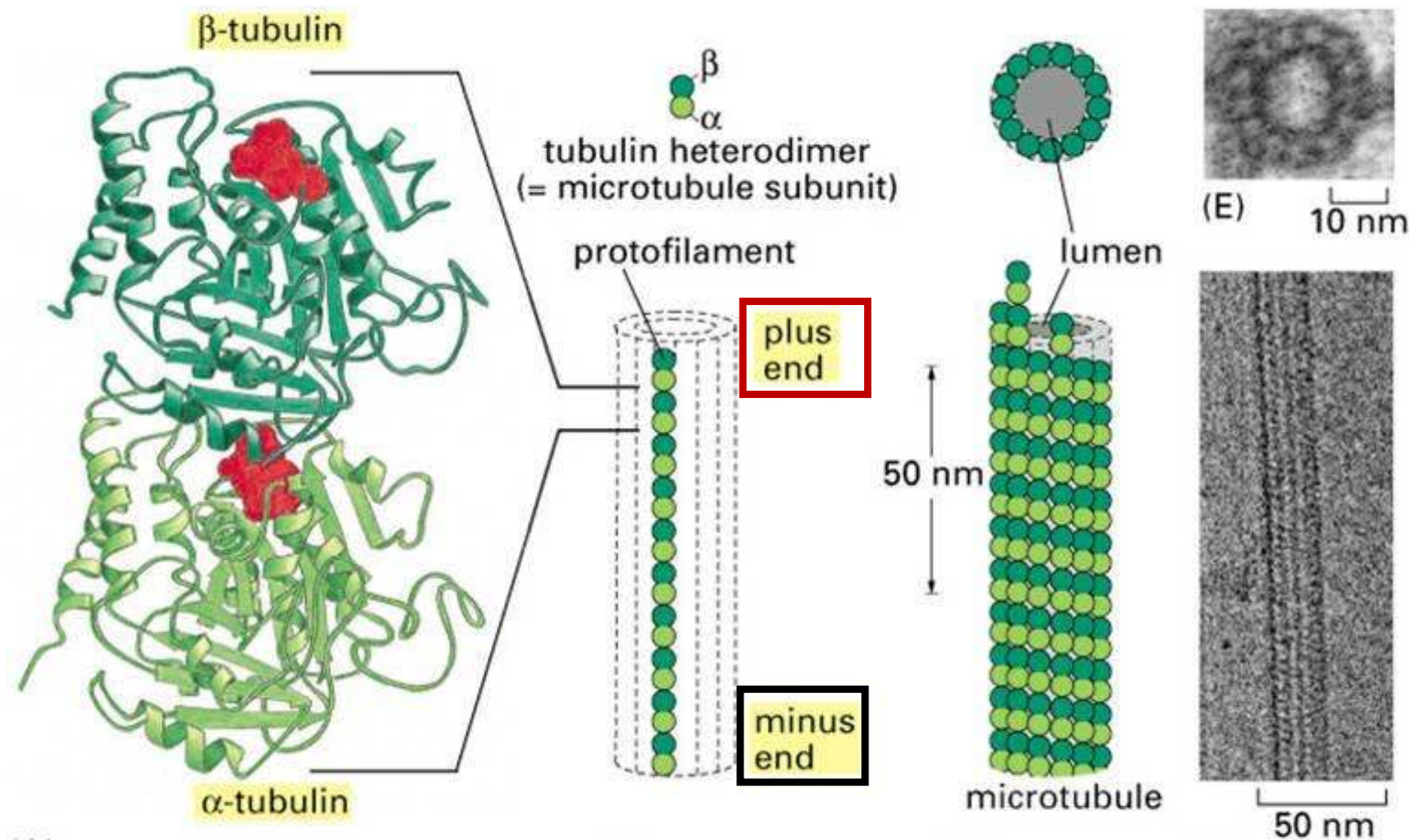
Microtubuli



I microtubuli hanno un *ruolo organizzativo e strutturale*:

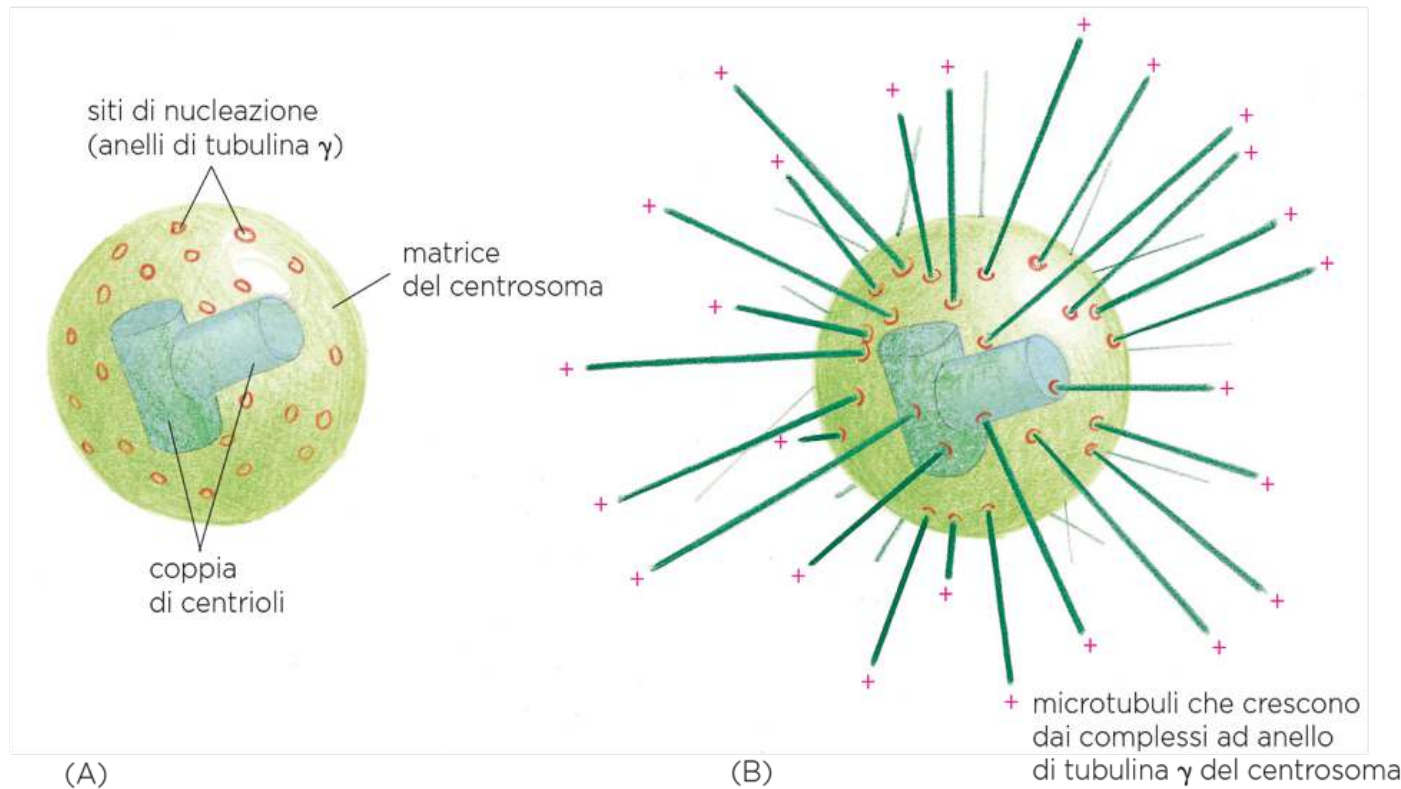
- Danno sostegno e forma alle cellule
- Ancorano gli organelli o li trasportano
- Sono implicati nella segregazione del materiale genetico durante la divisione cellulare (formazione fuso mitotico)
- Sono una struttura fondamentale di ciglia e flagelli (strutture permanenti)





I microtubuli sono composti da molecole di **tubulina α e β** saldamente unite da legami non covalenti. I dimeri si impilano, sempre tramite legami non covalenti, a formare dei ***protofilamenti paralleli*** che a loro volta si uniscono a formare dei cilindri cavi.

Origine dei microtubuli nella cellula: il centrosoma

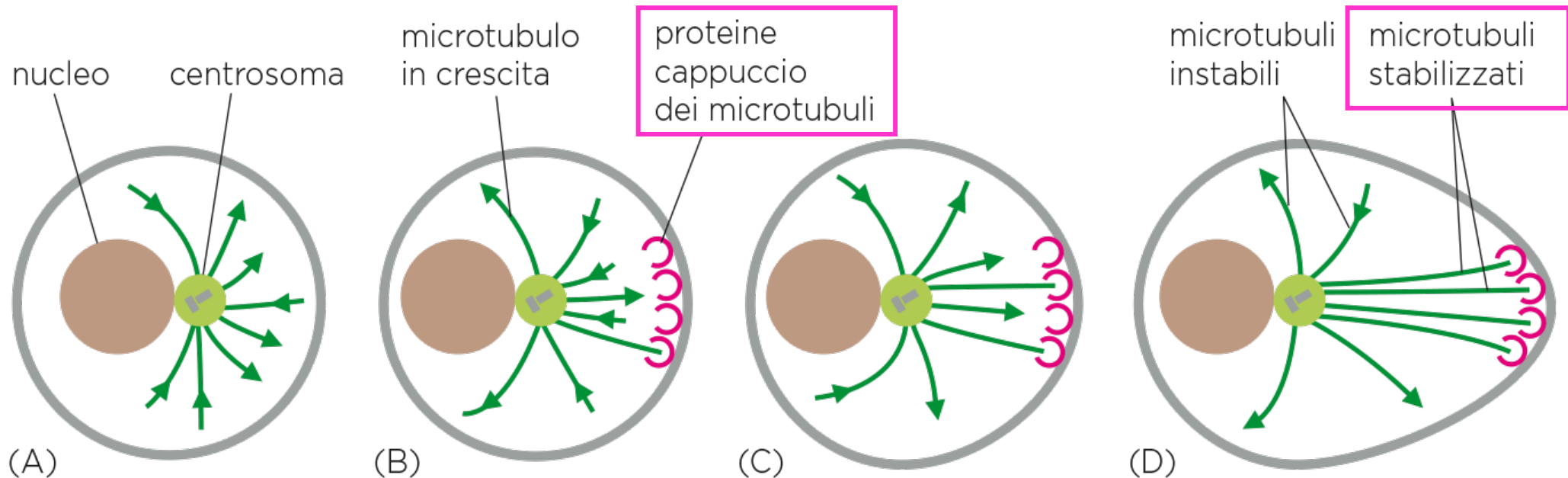


Tutti i microtubuli originano dai *centrosomi*, dove si trovano strutture circolari di **tubulina γ** (anelli rossi- γ TURC). All'interno del centrosoma si trova una coppia di **centrioli** (piccoli cilindri cavi) perpendicolari uno all'altro e circondati da materiale pericentriolare (matrice proteica).

I microtubuli sono strutture polarizzate: estremità +, dove avviene crescita e accorciamento (è quella che si allontana dal centrosoma.) L'estremità - è invece l'origine del microtubulo legata al centrosoma.

Centro di organizzazione dei microtubuli (MTOC).

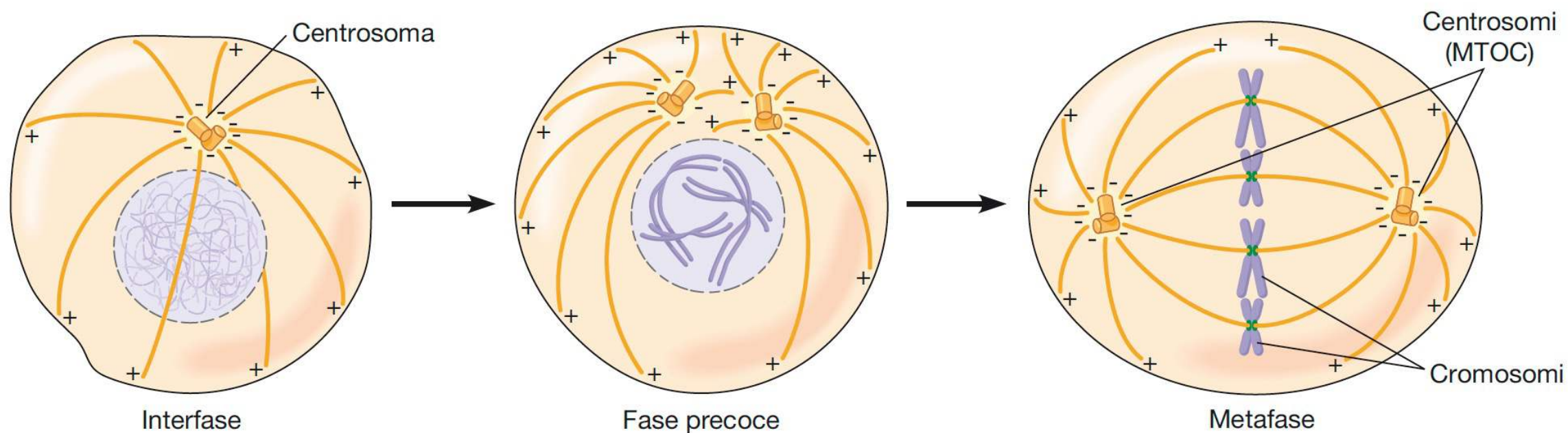
*Il centrosoma si localizza vicino al nucleo



I microtubuli sono strutture dinamiche che si allungano e che si accorciano e sono caratterizzate da una forte *instabilità dinamica*.

La subunità β contiene un sito di legame per il GTP che favorisce l'allungamento, se viene idrolizzato a GDP il tubulo si accorcia.

I microtubuli sono implicati nel segregazione del materiale genetico durante la divisione cellulare



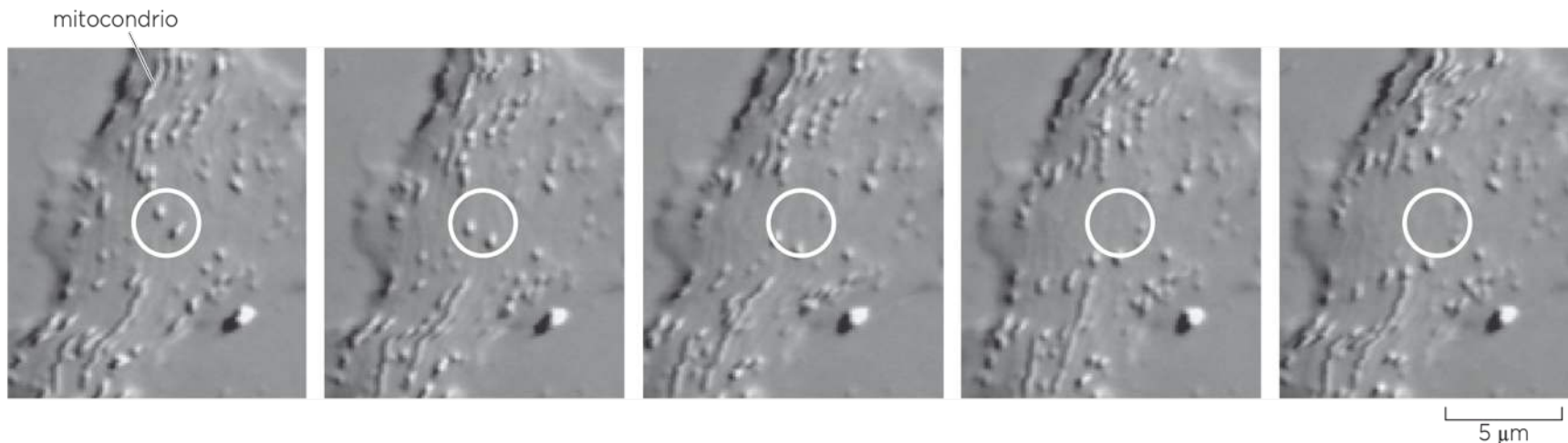
Il centrosoma della cellula in interfase si duplica per formare i due poli del fuso mitotico. In principio i due centrosomi restano vicini ma col proseguire della mitosi si separano generando ciascuno una struttura detta *aster*. I due aster si spostano ai lati opposti del nucleo formando i due poli del fuso mitotico.

Proteine associate ai microtubuli (MAP)

Appartengono a due classi di proteine: le **MAP motrici** e le **MAP non motrici**.

Le **MAP non motrici** sono in grado di coordinare l'organizzazione dei microtubuli nel citoplasma. Per esempio alcune stabilizzano i microtubuli legandosi alle loro terminazioni mentre altre ne favoriscono la depolimerizzazione (es. proteine cappuccio).

Le **MAP motrici** sono proteine-motrici che insieme all'interazione con i microtubuli sono responsabili del trasporto di materiale (vescicole, organelli) all'interno della cellula. Consentono un trasporto veloce e polarizzato.

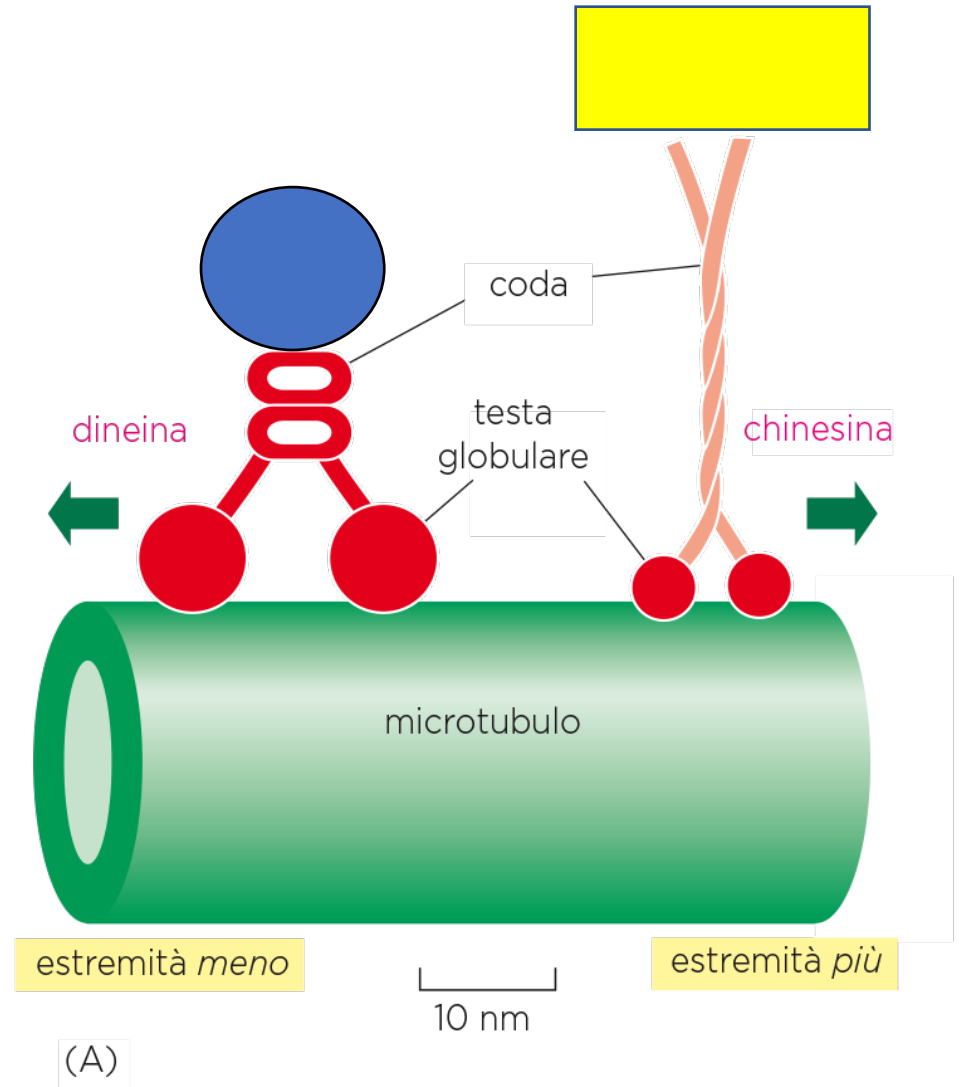


Le proteine motrici legate ai microtubuli:

chinesine e dineine

Le chinesine e le dineine possiedono due teste globulari che legano ATP e i microtubuli ed una coda che lega il carico (es. vescicola, organulo).

Il movimento è consentito *dall'idrolisi dell'ATP* e dal *cambiamento conformazionale della proteina* che ne consegue.

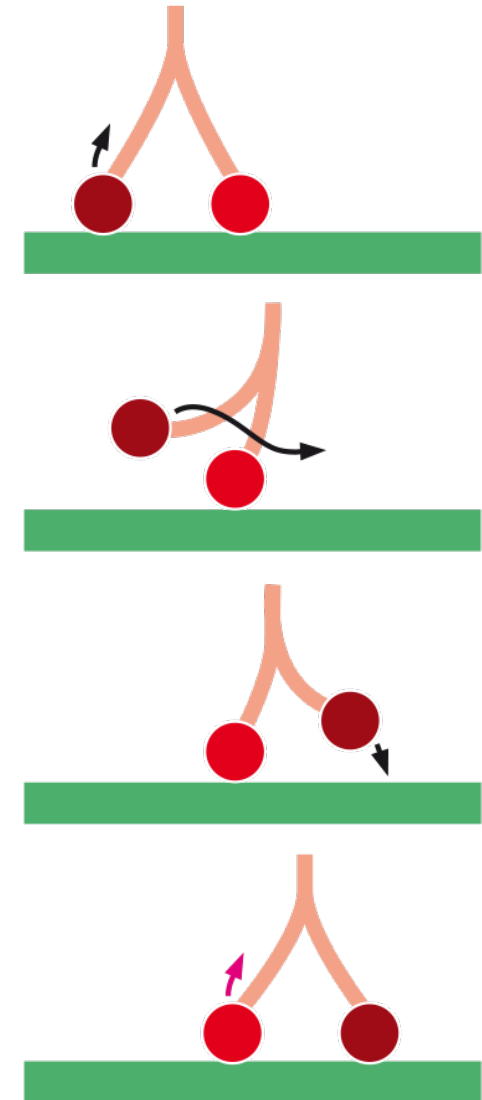


*La chinesina si muove verso l'estremità + mentre la dineina verso l'estremità -.

Chinesine → movimento passo dopo passo

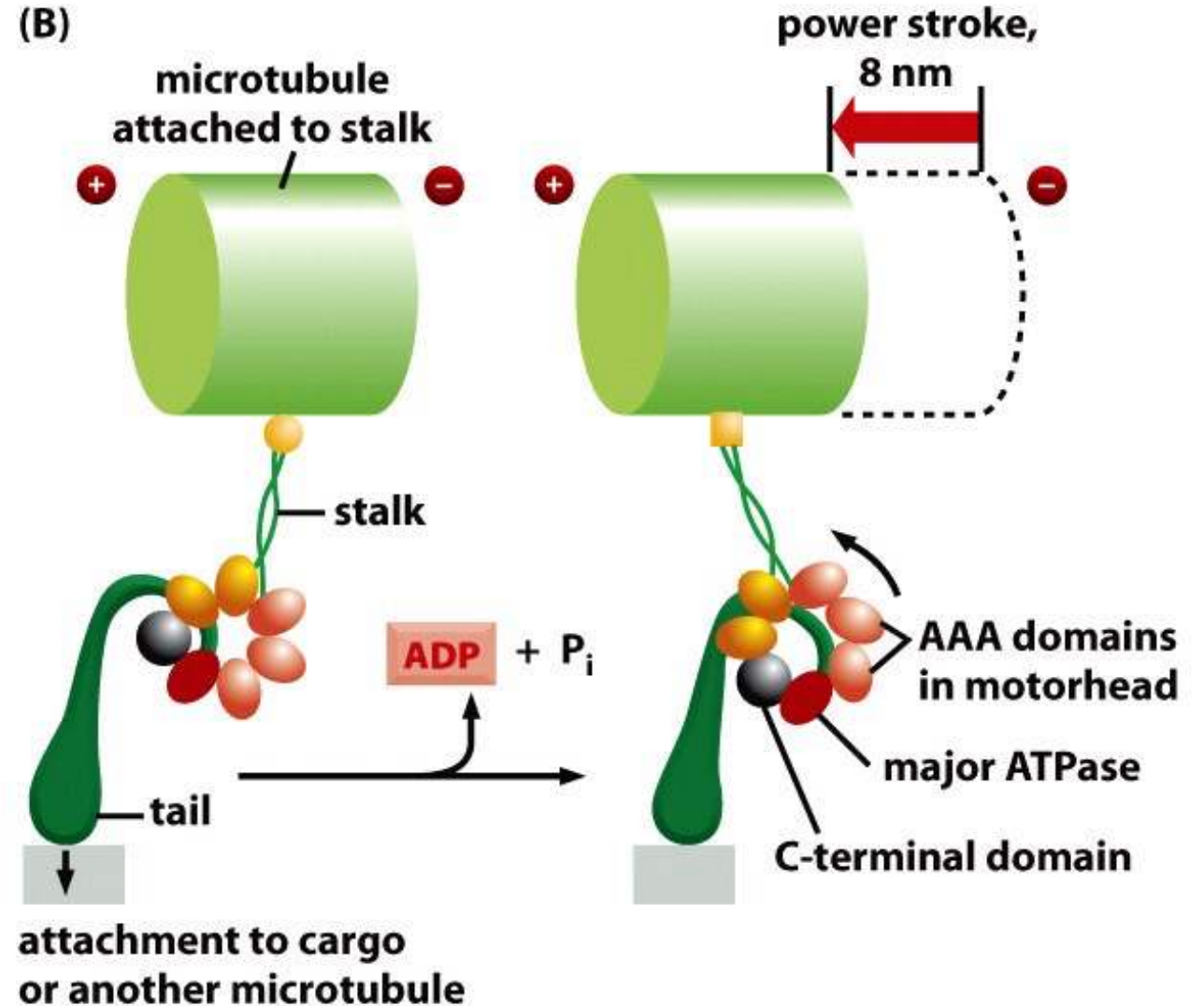
I due domini motori lavorano in maniera coordinata: la testa posteriore si stacca dal suo sito di legame sulla tubulina, oltrepassa il dominio motore partner e quindi si lega nuovamente al successivo sito di legame disponibile sulla tubulina.

*Sono coinvolte nel trasporto anterogrado (trasporto assonale veloce) dal corpo cellulare verso la terminazione dell'assone.

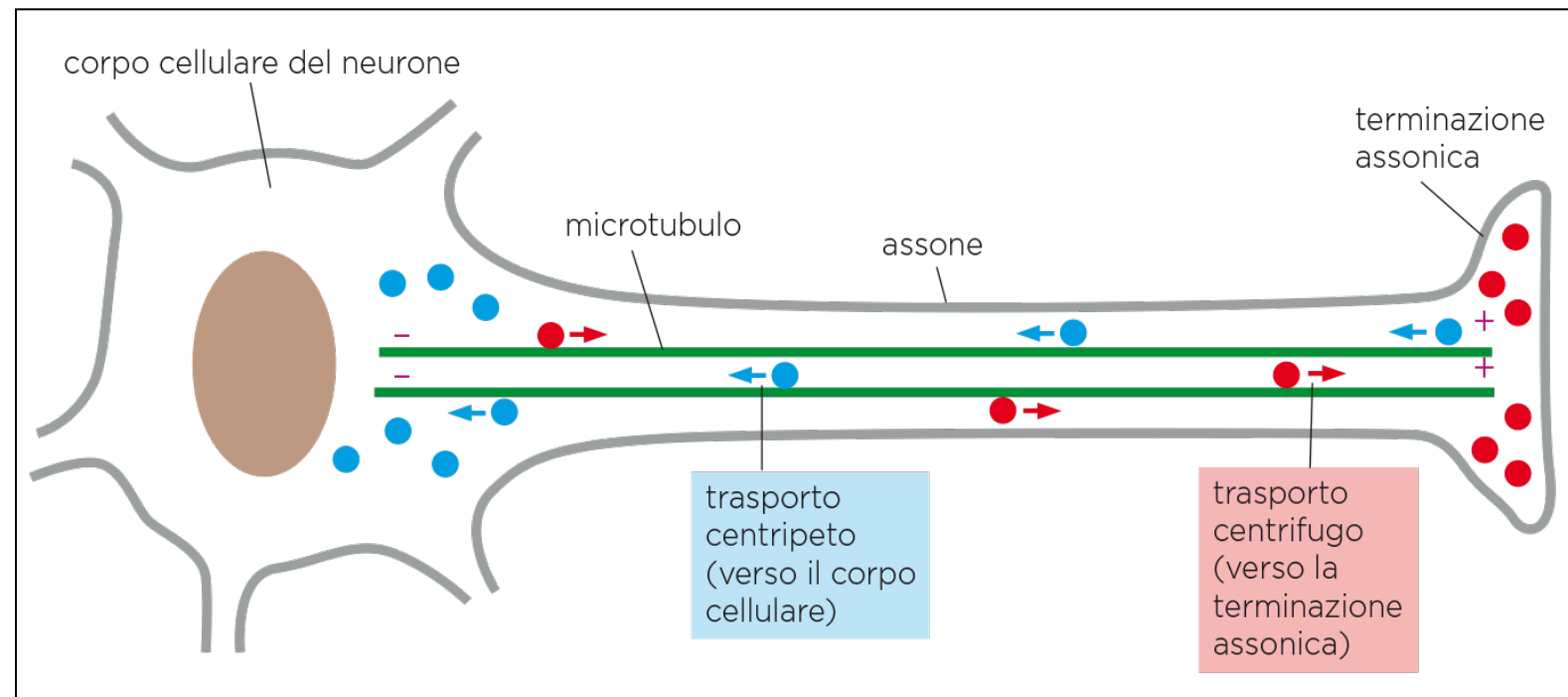
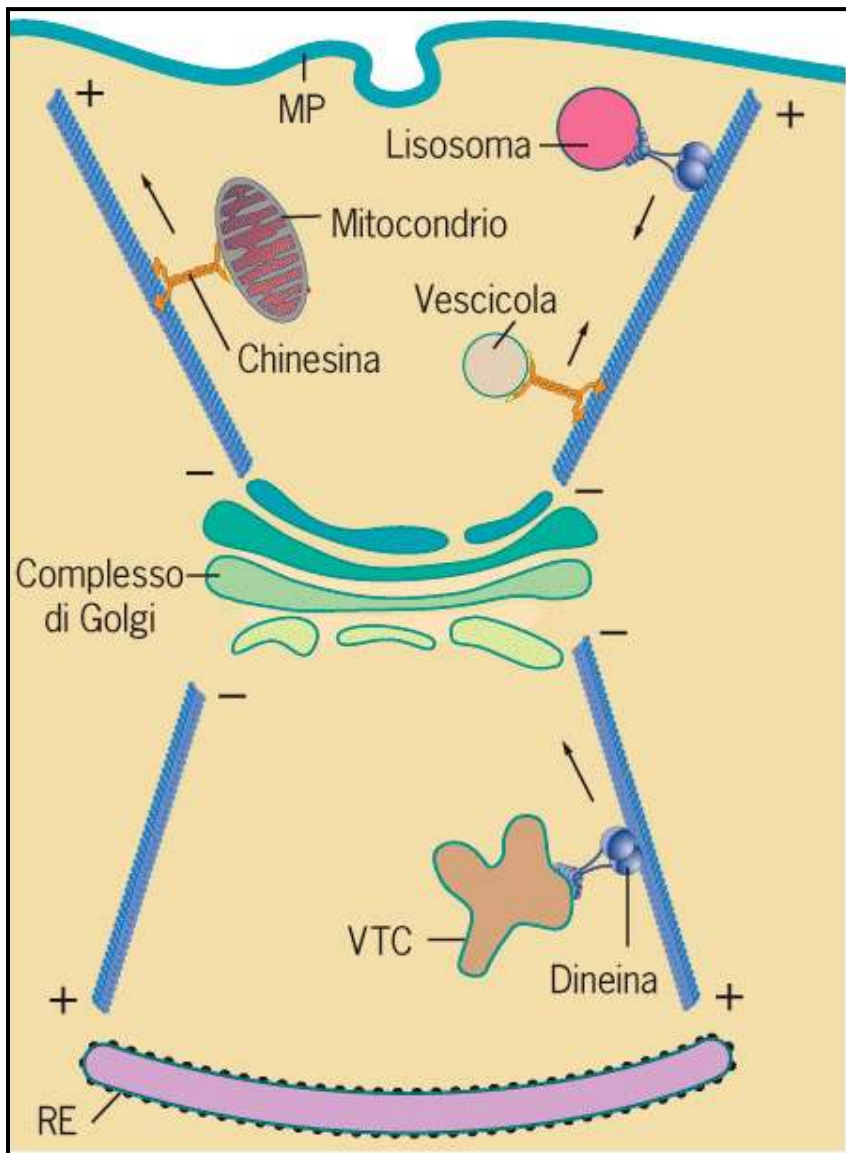


Dyneine → colpo di potenza

Nello stato con ATP legato lo stelo è staccato. L'idrolisi di ATP ne causa l'attacco al microtubulo e porta ad un grande colpo di potenza conformazionale che implica la rotazione della testa e dello stelo relativamente alla coda.



*Sono coinvolte nel trasporto retrogrado di molecole dalla terminazione verso il corpo cellulare del neurone.



CITOSCHELETRO

Filamenti intermedi

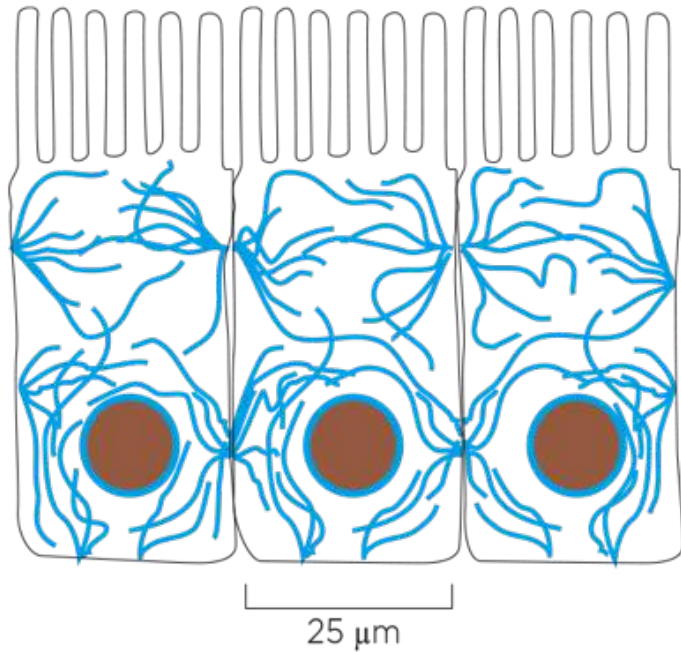
Filamenti di actina

Filamenti intermedi

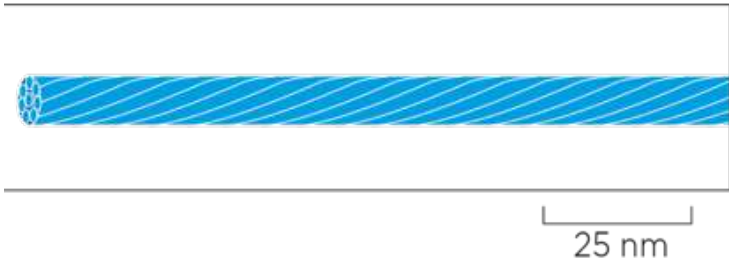
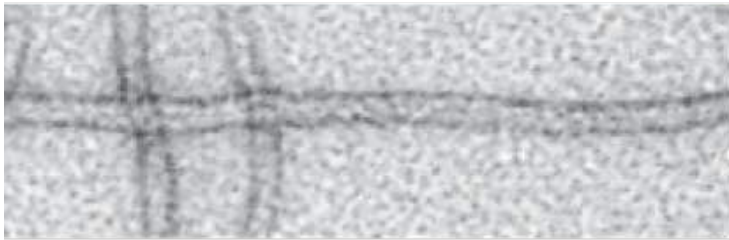
I filamenti intermedi sono le strutture più stabili e meno solubili del citoscheletro. Sono organizzati in fasci proteici resistenti e durevoli.

Funzioni principali:

- mantengono la forma della cellula e possono stabilizzare la posizione di alcuni organelli.
- forniscono resistenza alla tensione.



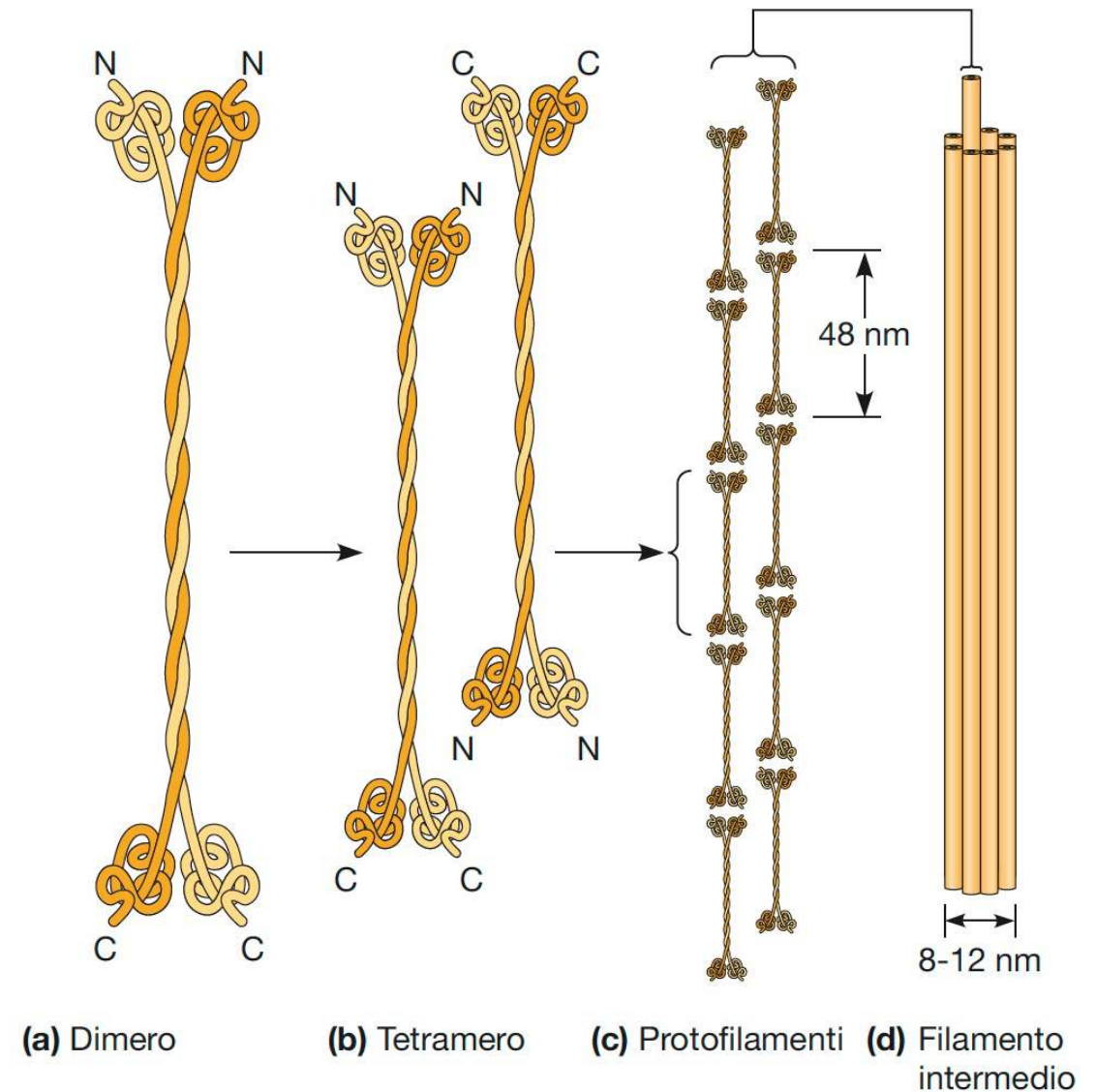
FILAMENTI INTERMEDI



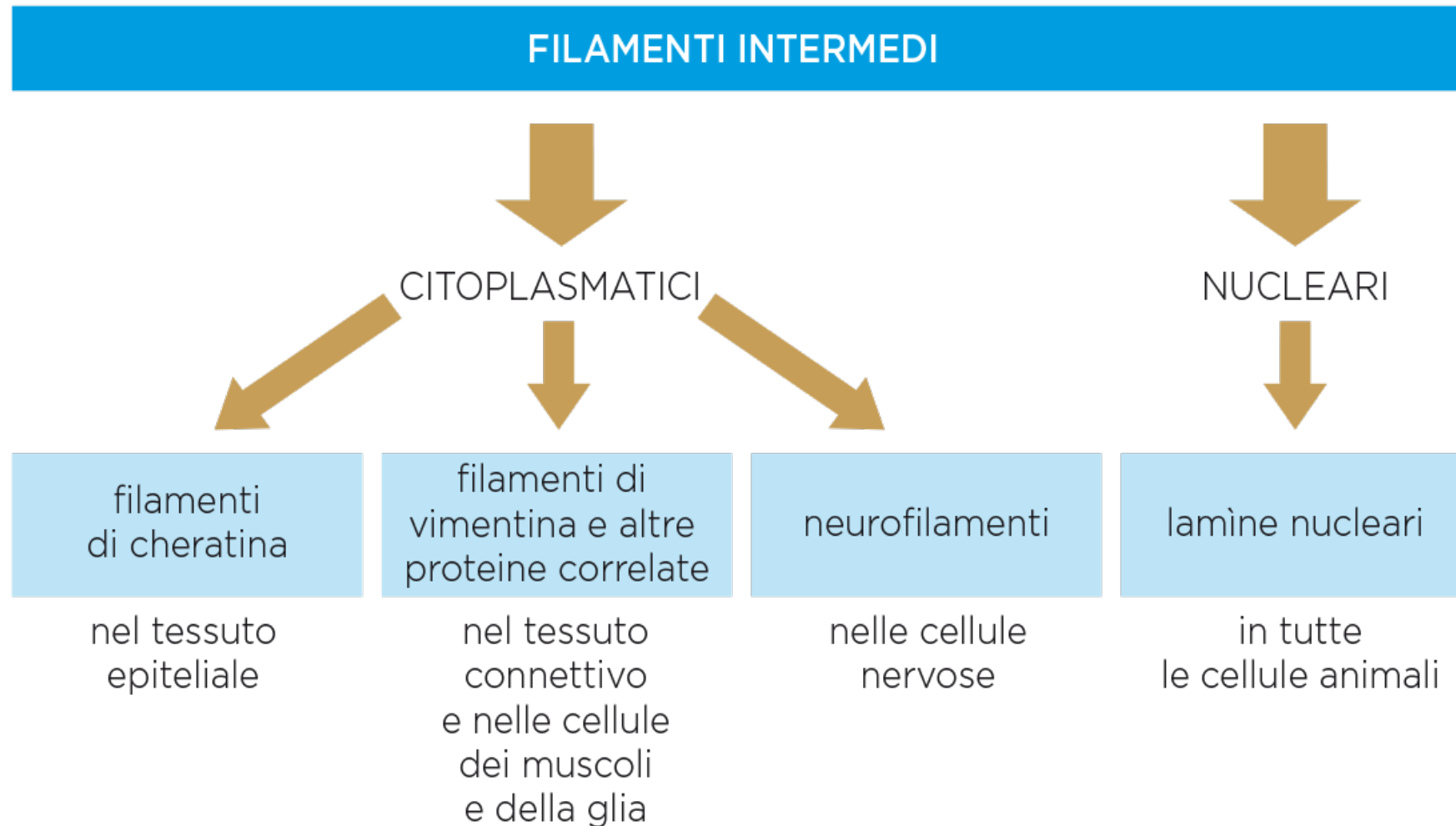
Le proteine che formano i filamenti intermedi sono fibrose e caratterizzate da un *dominio centrale ad alfa-elica*.

Una coppia di dimeri si associa in modo antiparallelo e sfalsato creando un *tetramero*. I tetrameri si uniscono lateralmente a formare i *protofilamenti*.

I filamenti intermedi derivano dall'associazione di più protofilamenti.

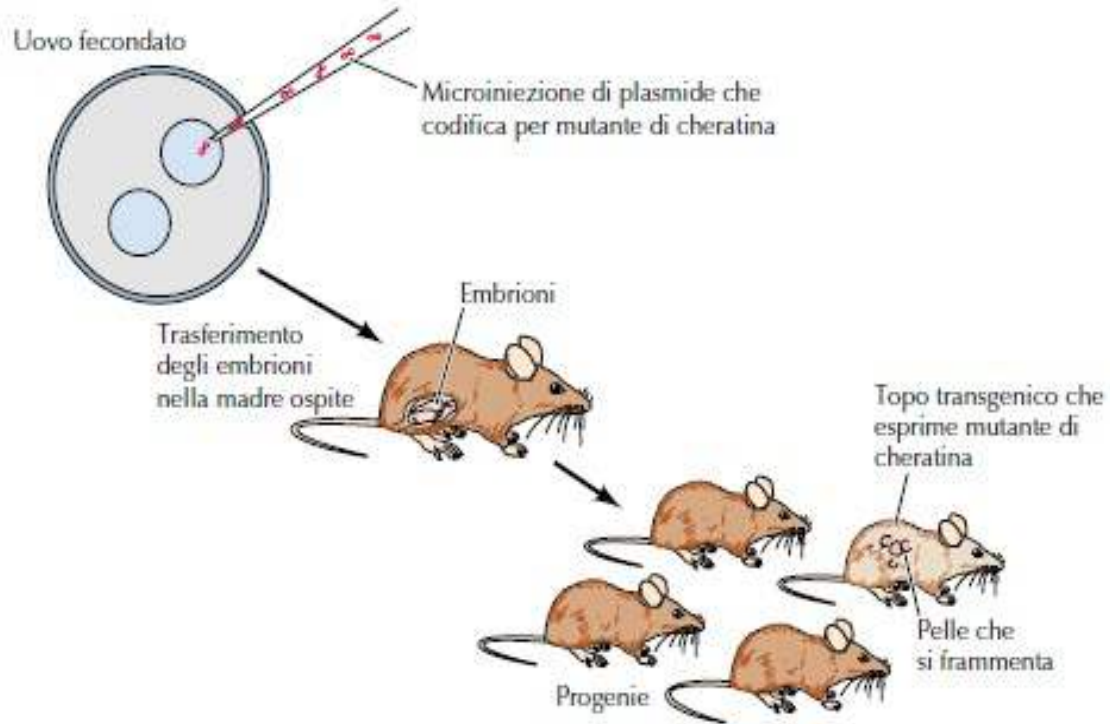


In tipi cellulari differenti i filamenti intermedi sono formati da polimeri di proteine diverse ma tutte simili per dimensioni e struttura.

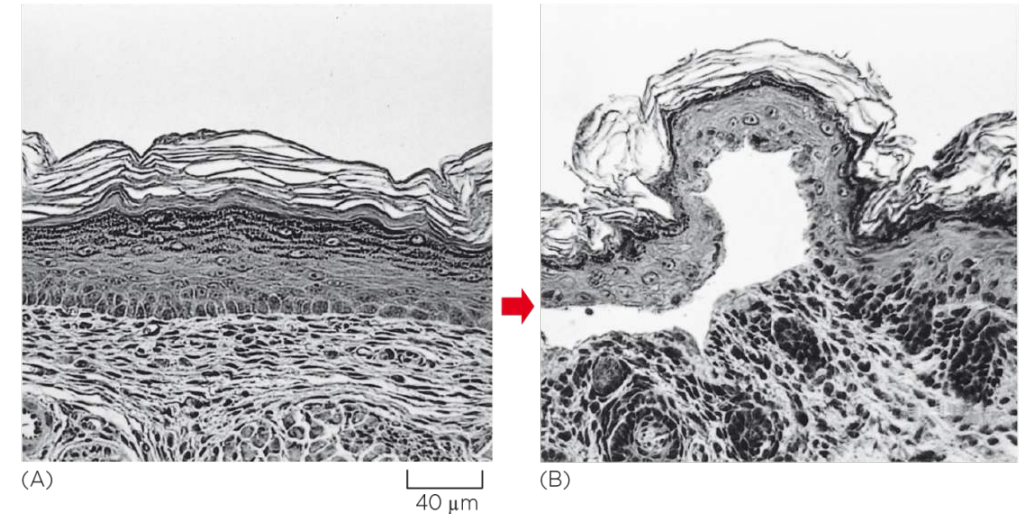


Filamenti intermedi sono importanti nei tessuti sottoposti a stress meccanico quali pelle, intestino, cuore, muscoli.

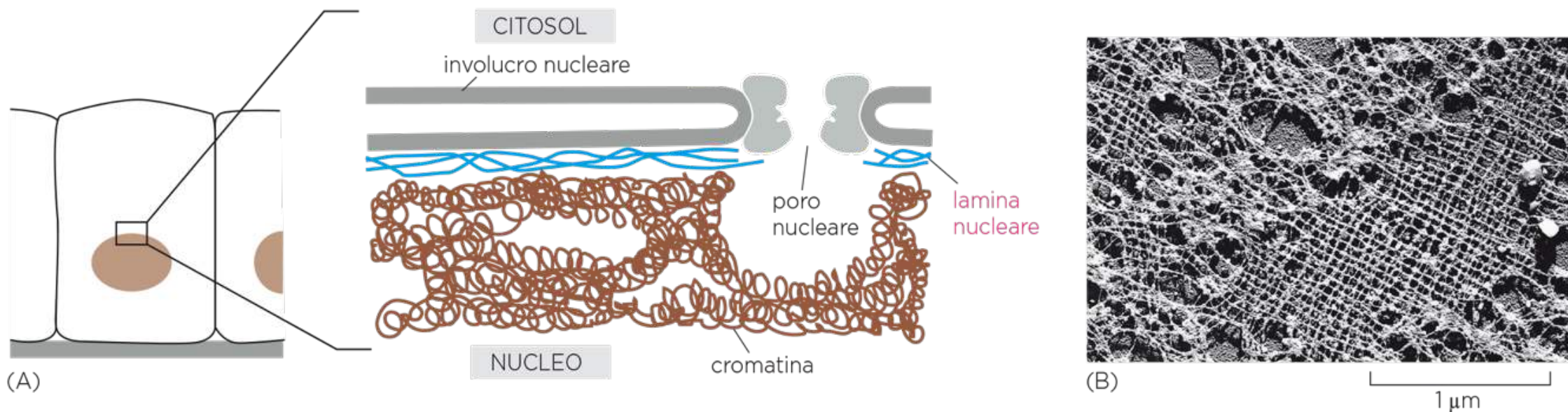
1991: esperimenti di Elaine Fuchs: dimostrazione dell'importanza di filamenti intermedi non solo nel citoscheletro delle singole cellule ma anche nell'organizzazione e nella stabilità dei tessuti.



I topi transgenici con cheratine mutanti morivano dopo la nascita e presentavano gravi anomalie a livello dell'epidermide (formazione di bolle e disorganizzazione del tessuto, *epidermolisi bollosa semplice*).



L'involucro nucleare è sostenuto e rinforzato da filamenti intermedi



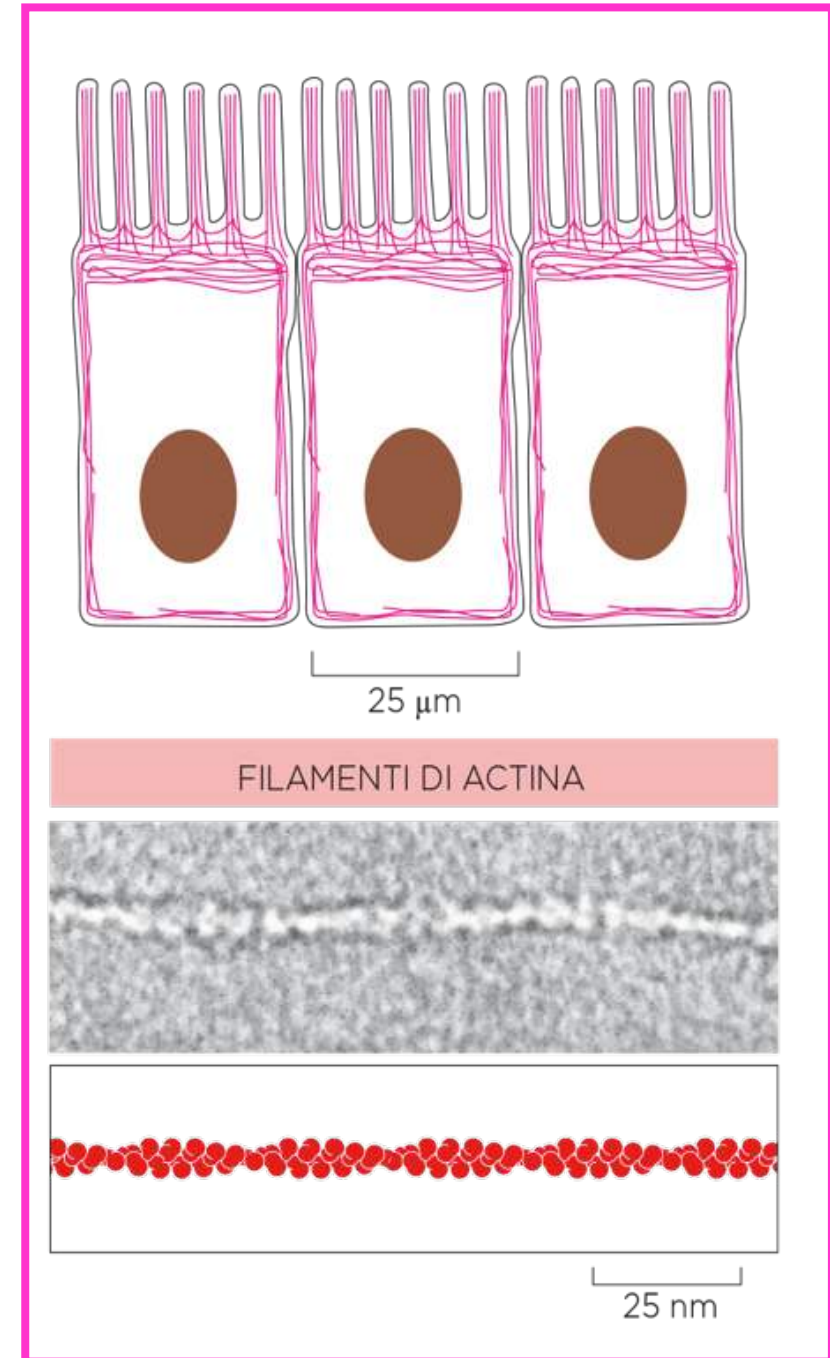
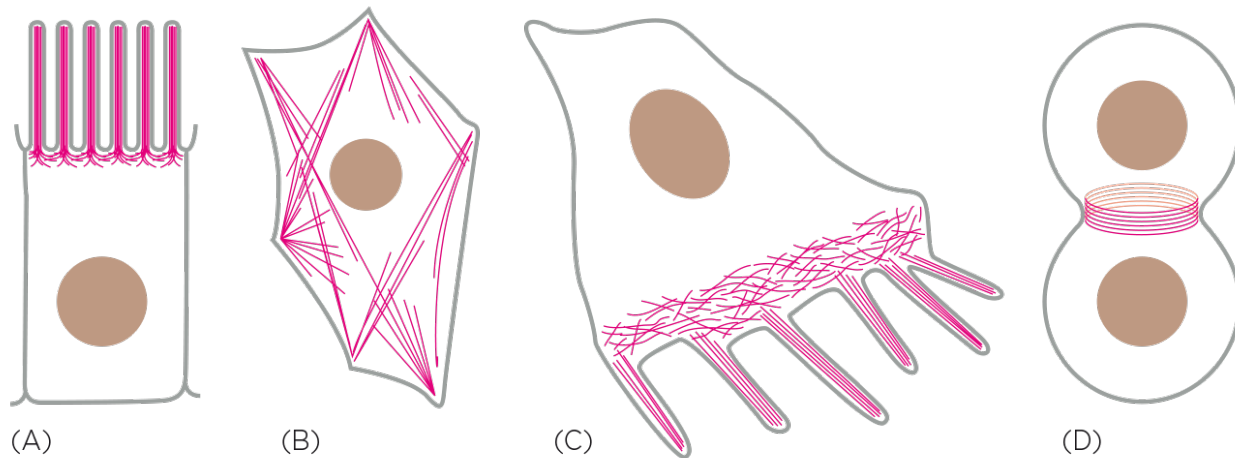
I filamenti intermedi rivestono la superficie interna dell'involucro nucleare e si pensa contengano dei siti di attacco per il materiale genetico.

Difetti nella lamina nucleare possono causare una classe rara di patologie di invecchiamento precoce chiamate *progeria*.

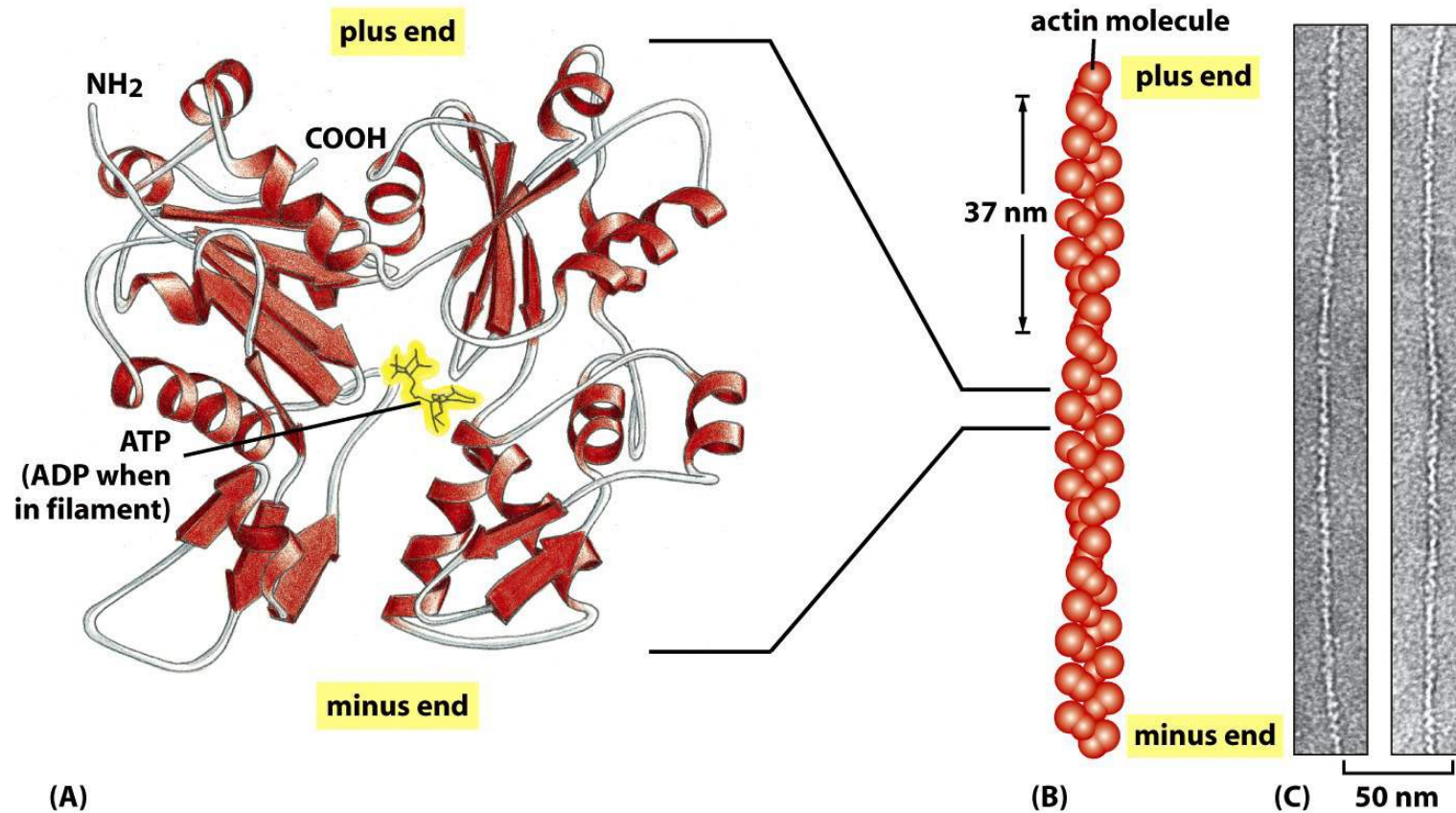
Filamenti di actina

Possono formare fasci paralleli o disporsi in reticolati a seconda del tipo cellulare.

Servono al mantenimento della forma cellulare (elementi resistenti alla tensione) e al movimento (associati con la miosina).

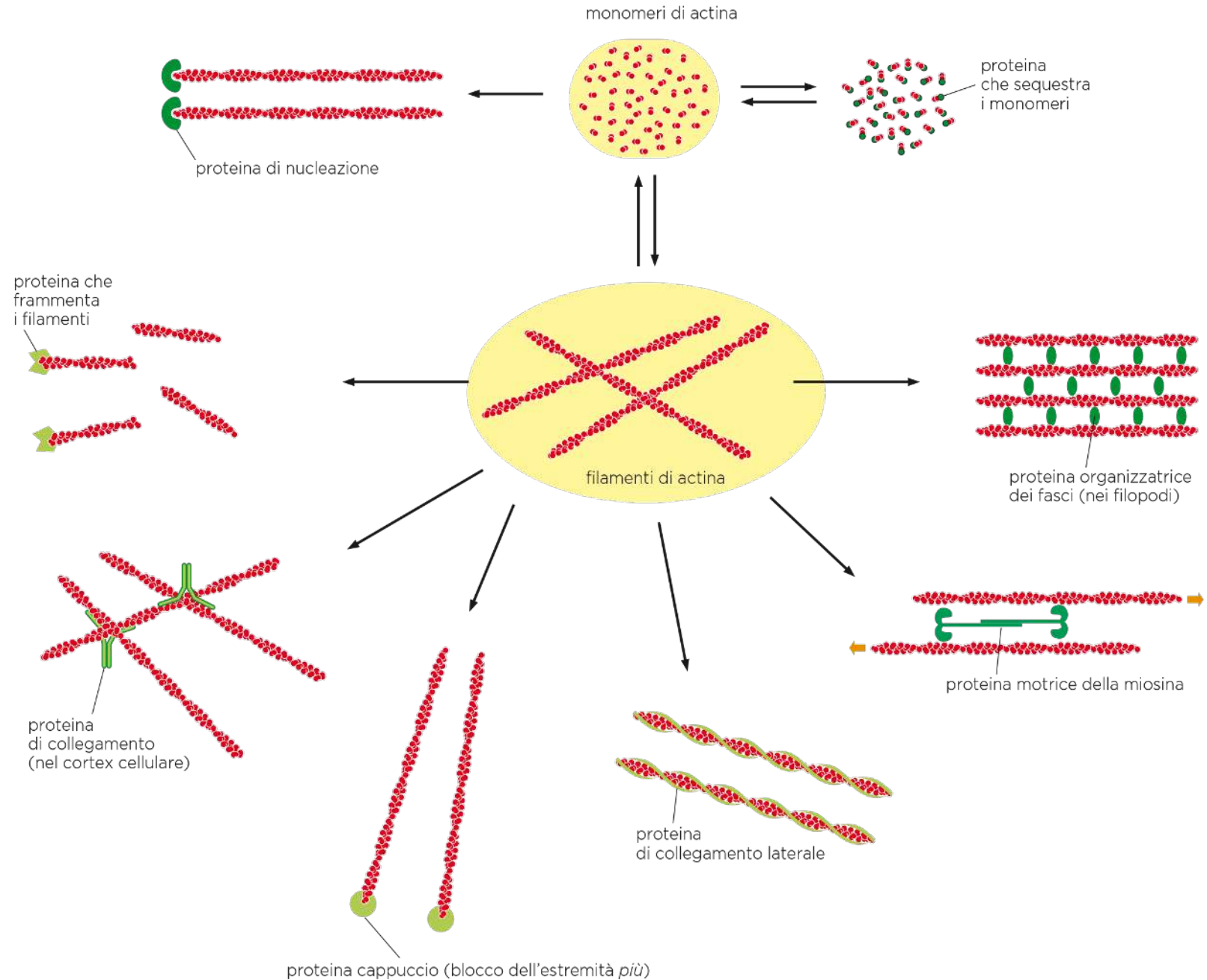


Sono formati da subunità compatte e globulari di actina globulare (G) che presentano un sito di legame per ATP o ADP.

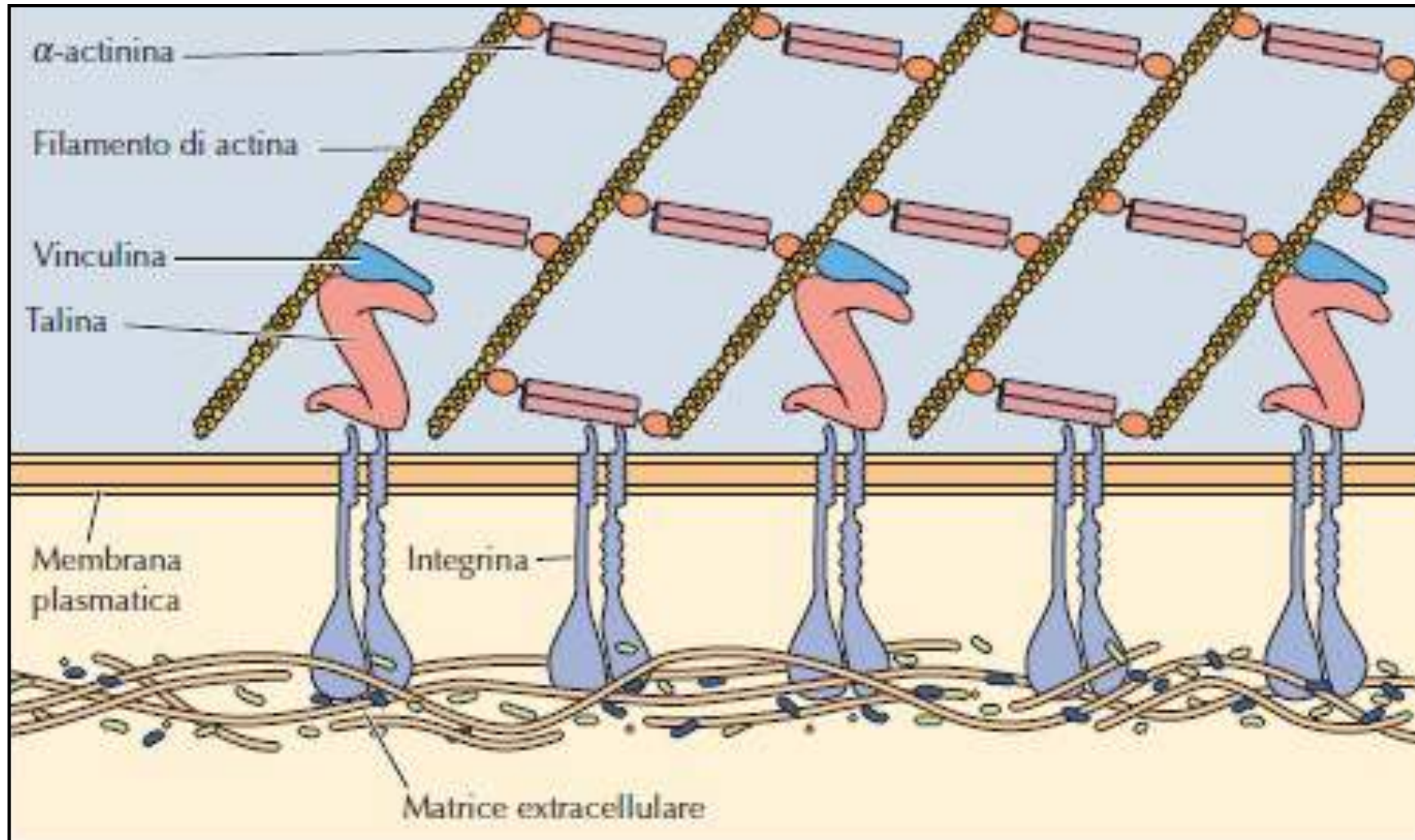


I monomeri di actina si assemblano testa-coda formando filamenti con una polarità strutturale distinta (actina F).

*I filamenti di actina interagiscono con una classe di proteine dette “**proteine leganti l’actina**” che regolano la struttura del citoscheletro.

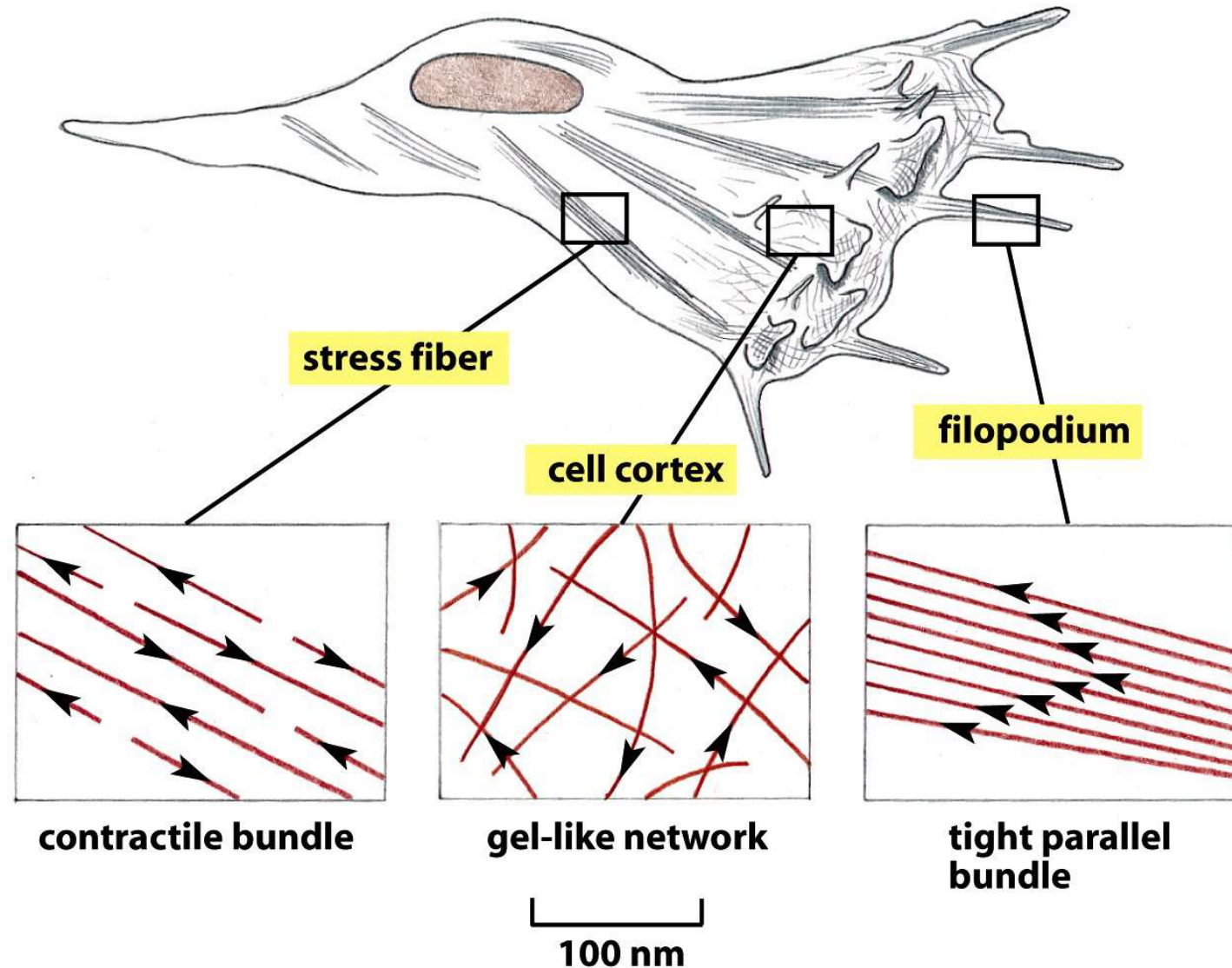


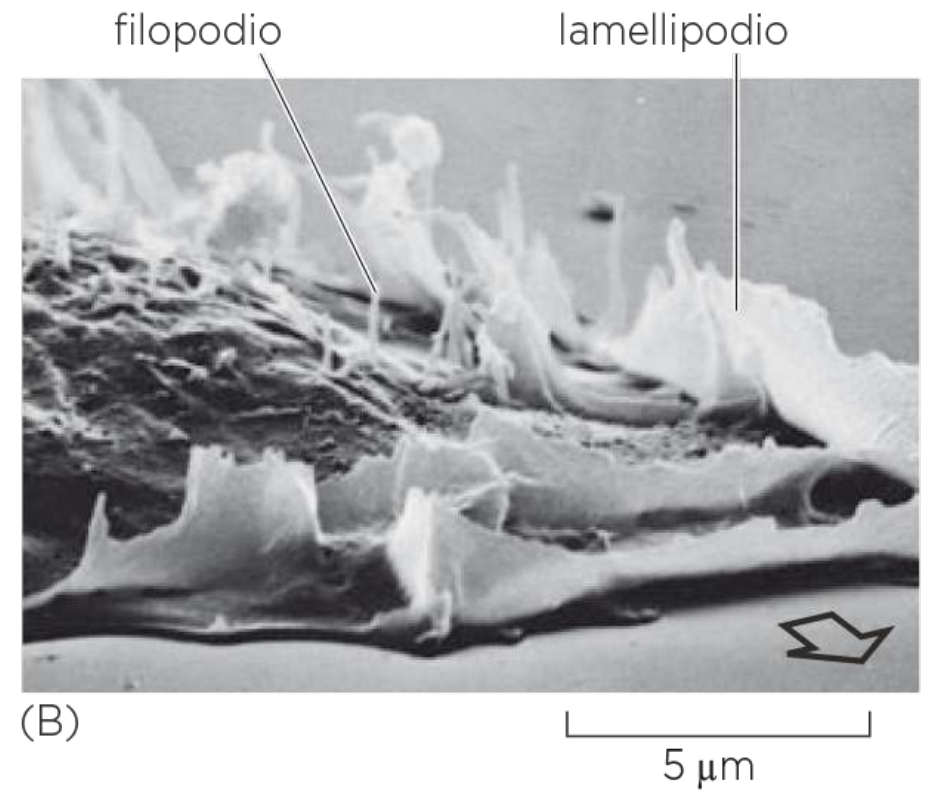
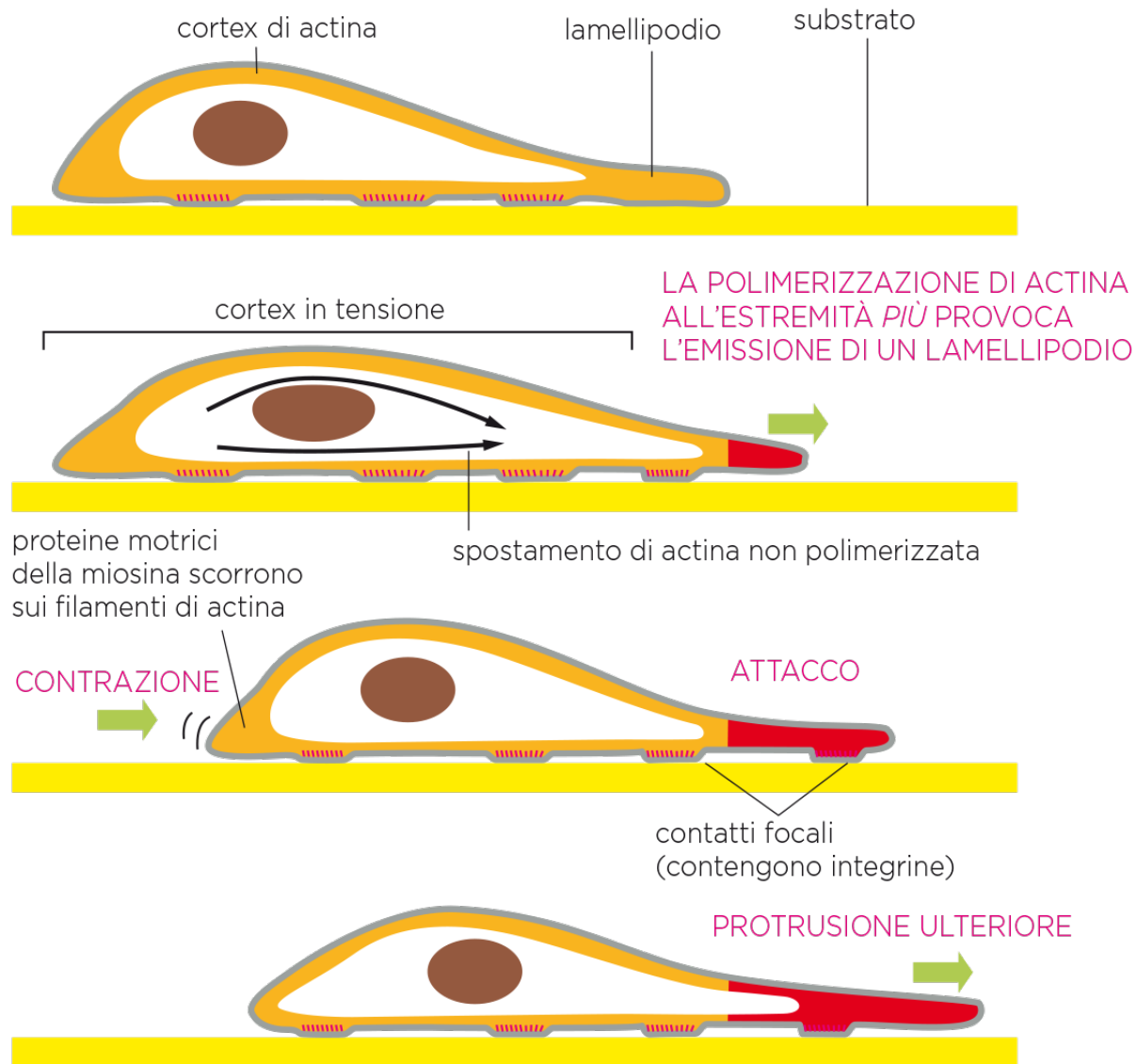
Nel **cortex cellulare** i filamenti di actina sono uniti da proteine di un reticolo che sostiene la superficie della cellula e le conferisce resistenza meccanica.



Le cellule possono assemblare l'actina in una grande varietà di strutture dinamiche.

*Tali strutture sono responsabili dei movimenti cellulari (migrazione).





La polimerizzazione dell'actina al margine della cellula spinge la membrana plasmatica in avanti. Tra i filamenti di actina e il substrato si formano dei nuovi *punti di ancoraggio*. La contrazione della regione posteriore ad opera di *proteine motrici* sui filamenti di actina trascina la cellula in avanti.

La segnalazione cellulare regola dove e come si assemblano i filamenti di actina

Molti segnali portano a cambiamenti del citoscheletro attraverso il coinvolgimento della *famiglia della Rho GTPasi*.

Segnali:

- Fattori di crescita
- Contatti con cellule vicine e con la matrice extracellulare
- Segnali intracellulari (stato di nutrizione, dimensioni, ciclo cellulare).

