

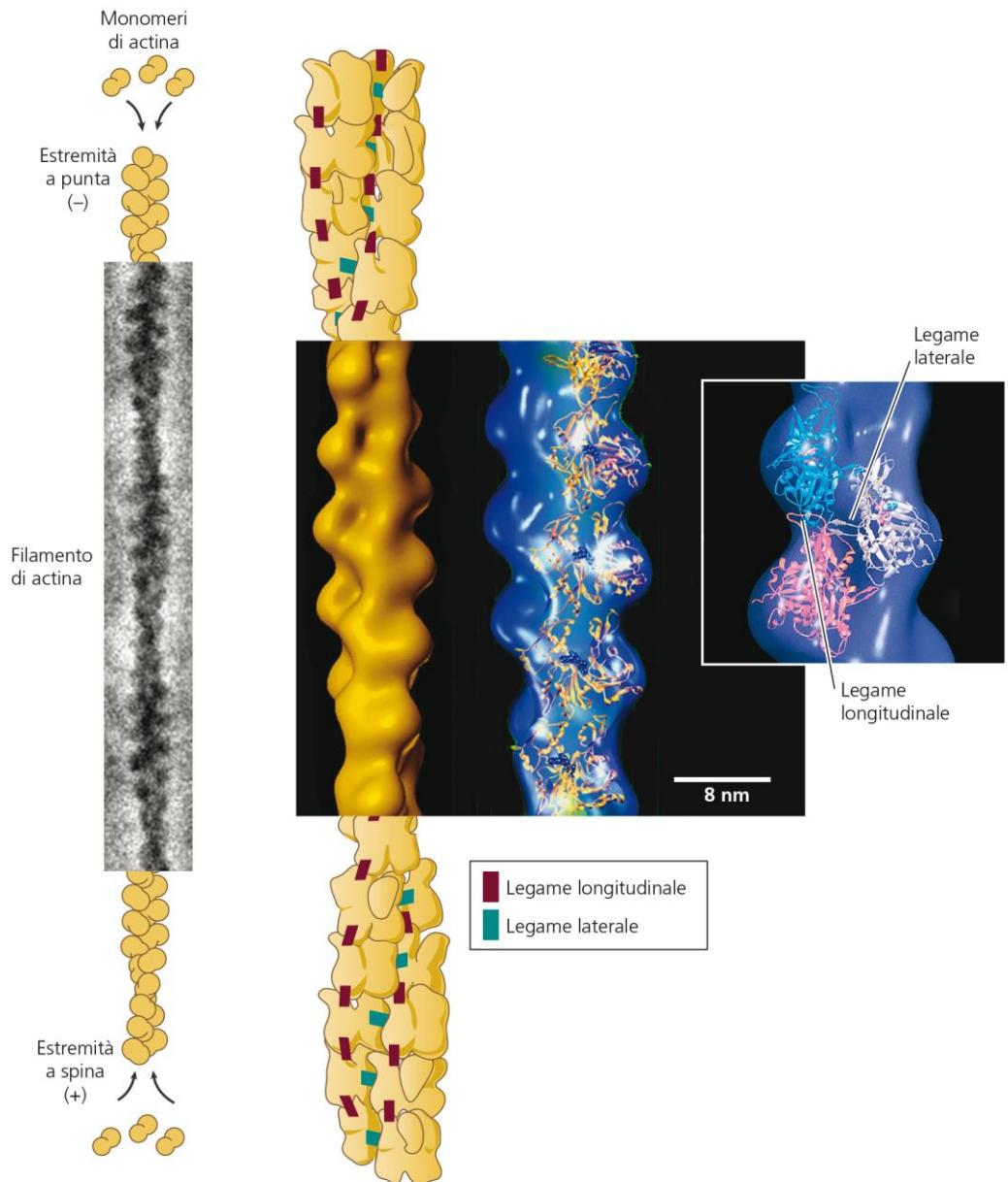
Corso di Biologia cellulare

Il citoscheletro e l'architettura cellulare.

< Le cellule sono sempre in movimento >

I MICROFILAMENTI

- L'unità costitutiva dei filamenti di actina è la proteina monomerica **actina**, proteina globulare con una testa e una coda.
- I monomeri si legano a formare un filamento di actina.
- Un microfilamento è in realtà composto da 2 filamenti intrecciati tenuti insieme da legami laterali e longitudinali: caratteristica di **resistenza**.
- Polarità strutturale.
- Sono coinvolti in ruoli di sostegno e movimento.

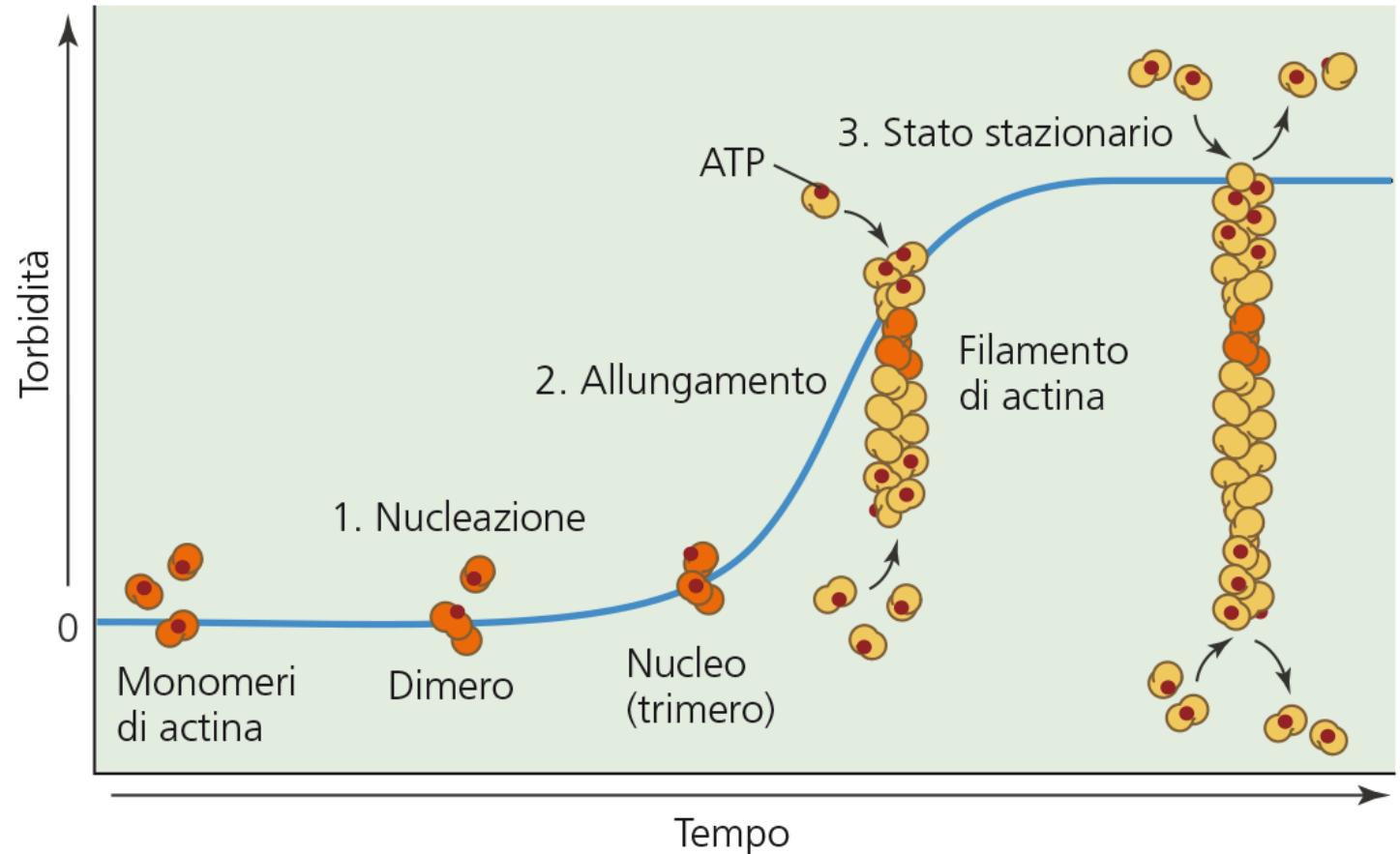


Polimerizzazione dell'actina

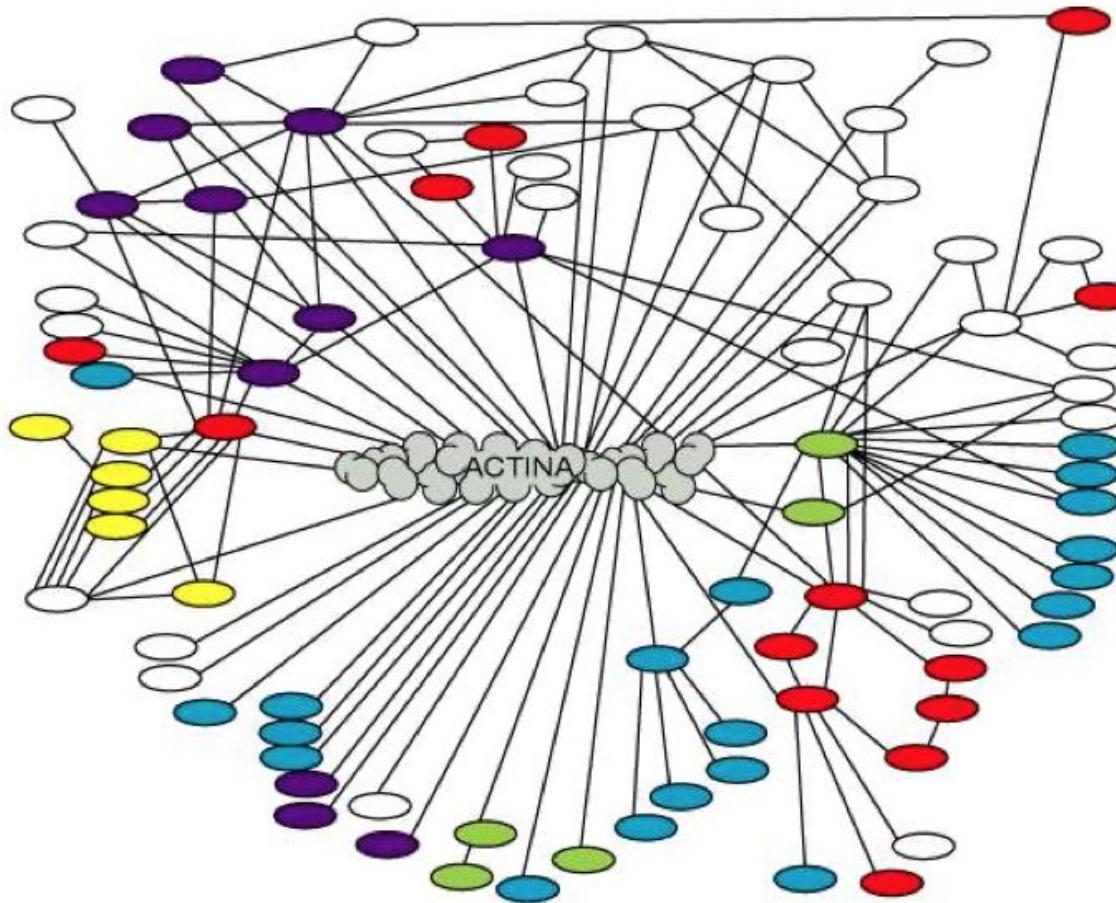
3 fasi:

1. formazione di un nucleo
2. fase di allungamento
3. fase stazionaria

- Nella fase 2 l'accrescimento avviene all'estremità positiva e questo è importante per le proteine motrici che si legano
- Anche i filamenti di actina vanno incontro al fenomeno di *treadmilling*



L'ACTINA INTERAGISCE CON MOLTE PROTEINE



LEGENDA:

- miosine
- divisione cellulare, gemmazione, polarità
- secrezione, endocitosi

sintesi di lipidi

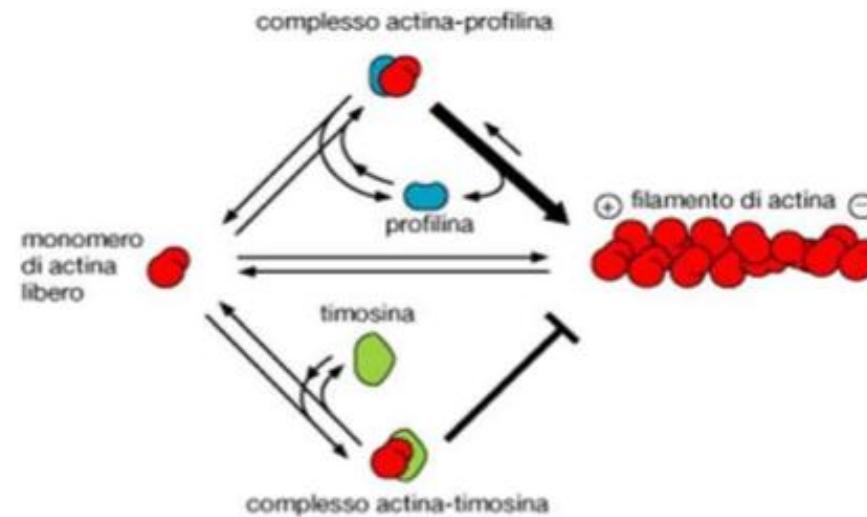
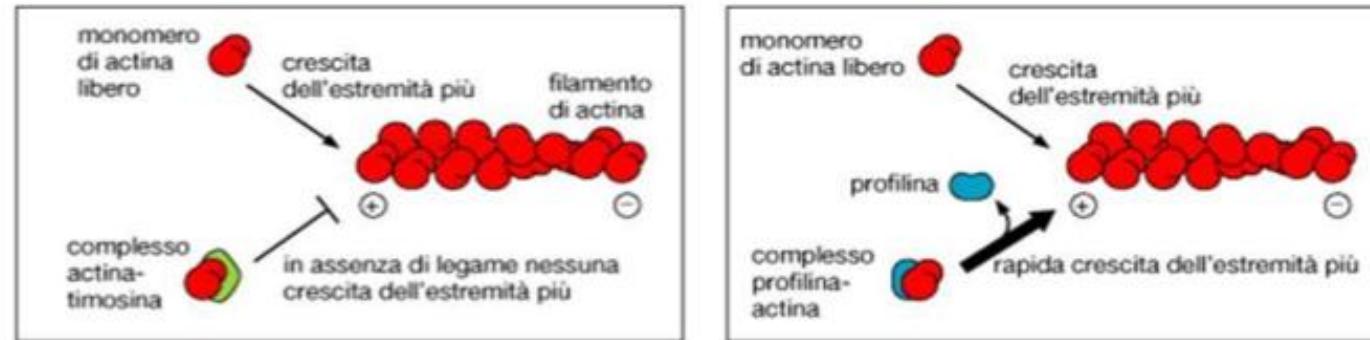
- dinamica dei filamenti
- altro

Proteine che legano l'actina

Circa 300 proteine legano actina, raggruppate in 6 classi:

- 1. Proteine che legano i monomeri** (timosina β 4 e profilina, controllano la polimerizzazione dei monomeri).
- 2. Proteine di nucleazione** (complesso ARP2/3, iniziano la formazione dei nuclei di actina).
- 3. Proteine del cappuccio** (CapZ e gelsolina, inibiscono l'allungamento dei filamenti).
- 4. Proteine di depolimerizzazione** (cofilina e ADF, actin depolymerizing factor).
- 5. Proteine di taglio** (tagliano i filamenti su tutta la lunghezza, si combinano alle 4. Proteine depolimerizzanti).
- 6. Proteine di collegamento** (formano legami tra filamenti di actina, organizzate in 3 gruppi a seconda di come legano i filamenti di actina).

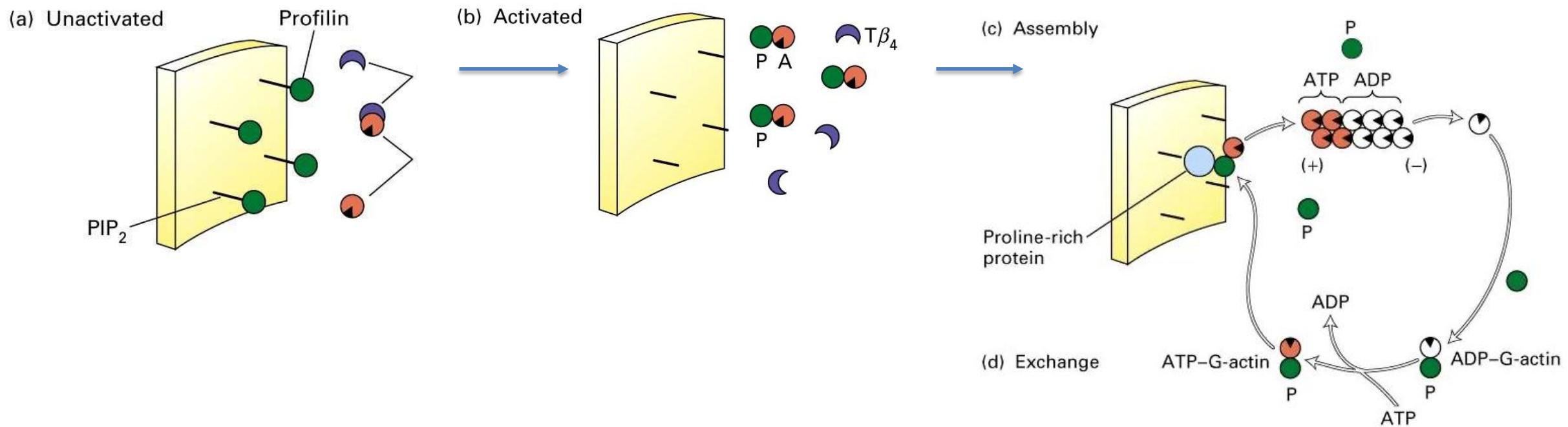
1. Proteine che legano i monomeri: profilina e timosina



- La profilina compete con la timosina per l'attacco a monomeri di actina e promuove l'assemblaggio

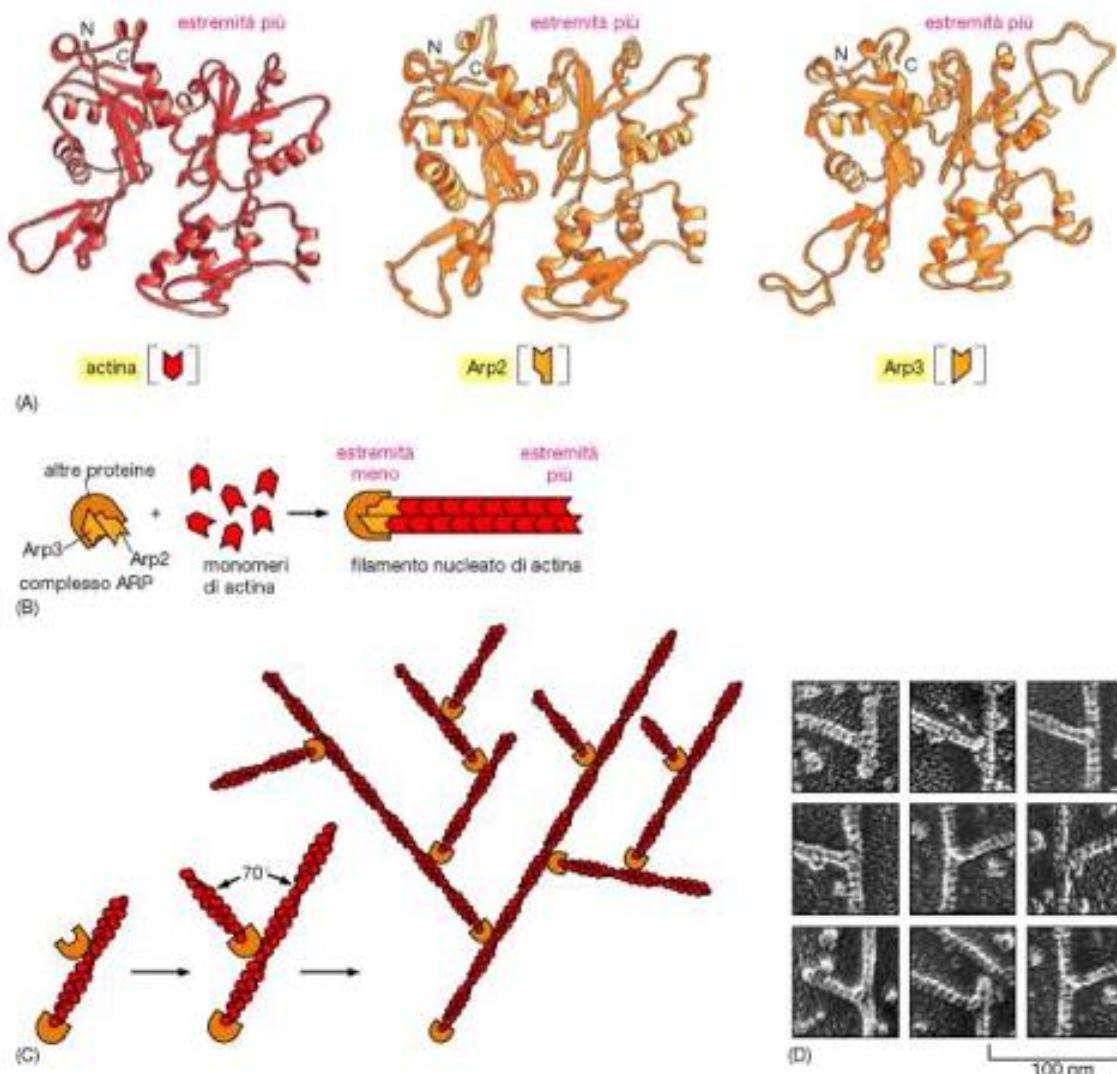
1. Proteine che legano i monomeri: profilina e timosina

- a) La **profilina** è frequentemente legata ai lipidi di membrana
- b) Segnali extracellulari possono attivare la profilina che antagonizza la **timosina b4**
- c) **Proteine ricche in prolina** contribuiscono ad attivare localmente la profilina



2. Proteine di nucleazione - complesso ARP2/3, iniziano la formazione dei nuclei di actina

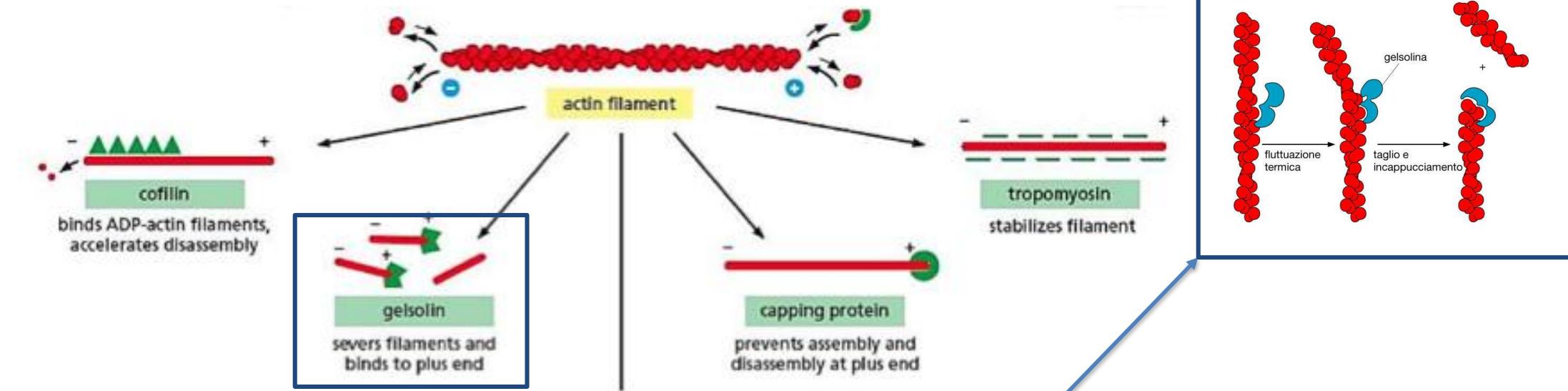
- LE PROTEINE ARP PROMUOVONO LA NUCLEAZIONE DI FILAMENTI DI ACTINA
- Formazione di reti ramificate



3. Proteine del cappuccio - CapZ e gelsolina

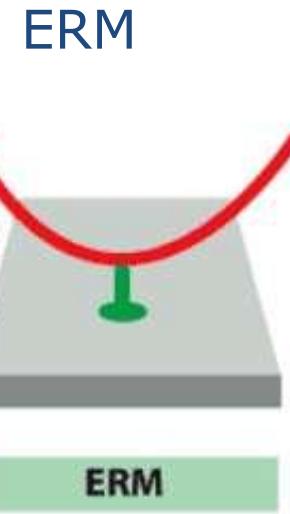
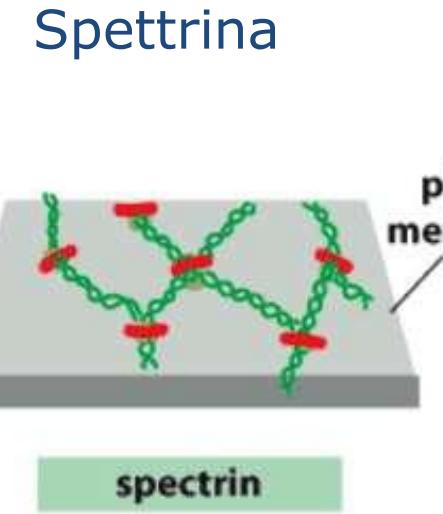
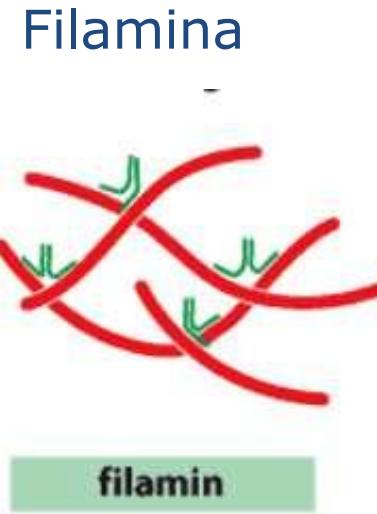
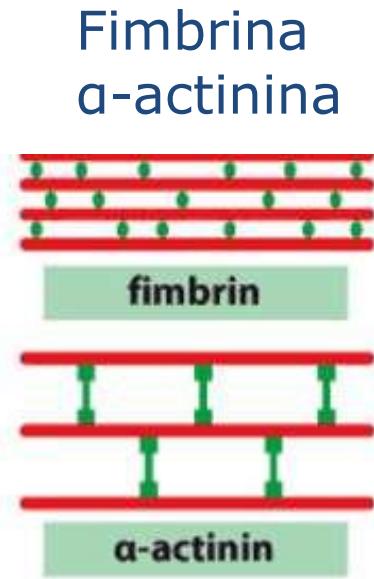
4. Proteine di depolimerizzazione – cofilina

5. Proteine di taglio



- La **Gelsolina** taglia i filamenti e si lega all'estremità +
- Le **Proteine del cappuccio (Gelsolina e CapZ)** impediscono assemblaggio e disassemblaggio all'estremità +
- **Cofilina** si lega all'actina e ne favorisce il disassemblaggio
- La **Tropomiosina** lega e stabilizza il filamento

6. Proteine di collegamento



- Filopodi e lamellipodi
- Fibre da stress
- Placche di adesione

- Filopodi
- Pseudopodi

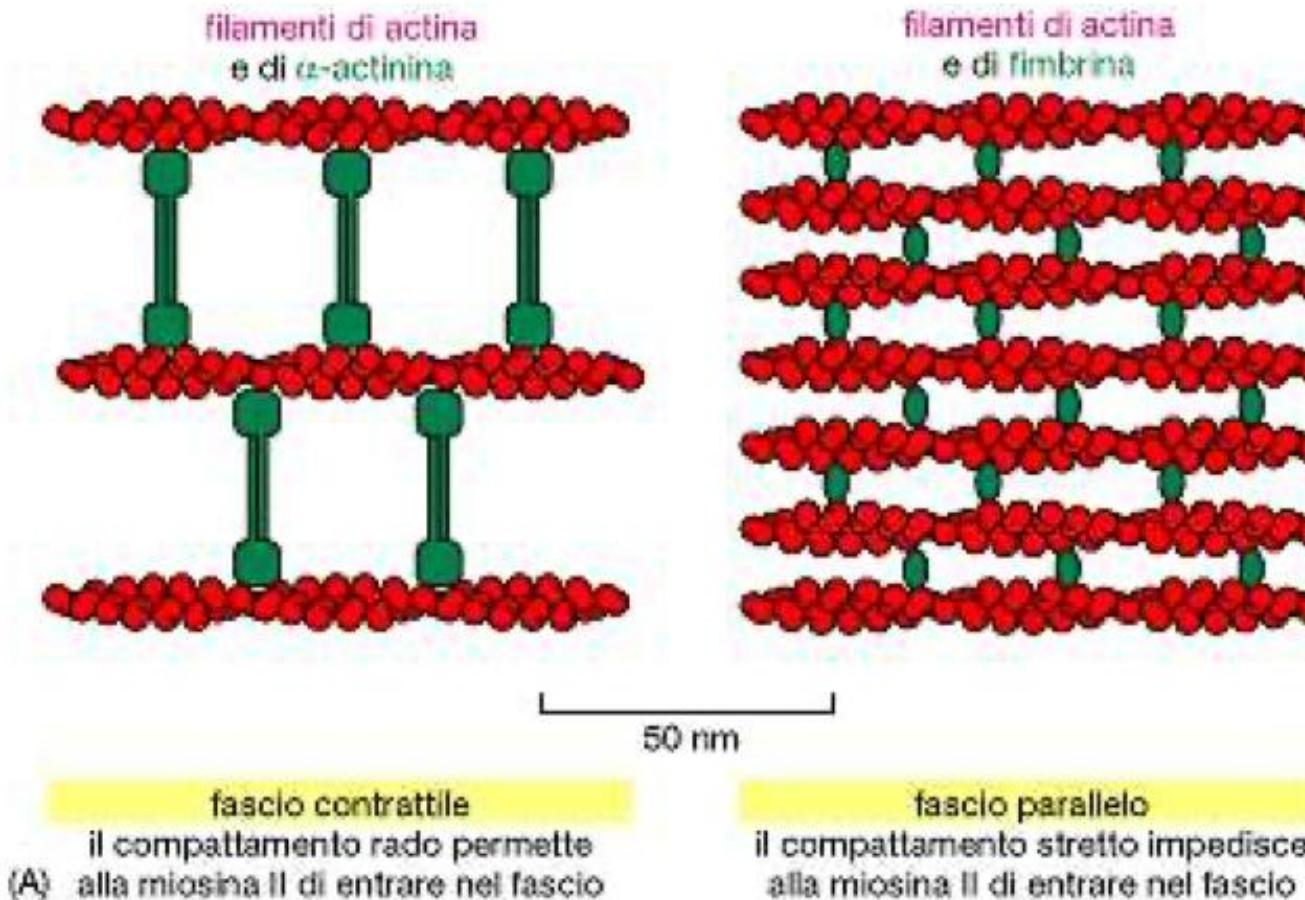
- Reti corticali

6. Proteine di collegamento

a-ACTININA E FIMBRINA PROMUOVONO LA FORMAZIONE DI FASCI DI ACTINA

a-ACTININA

- Placche di adesione
- Filopodi e lamellipodi
- Fibre da stress

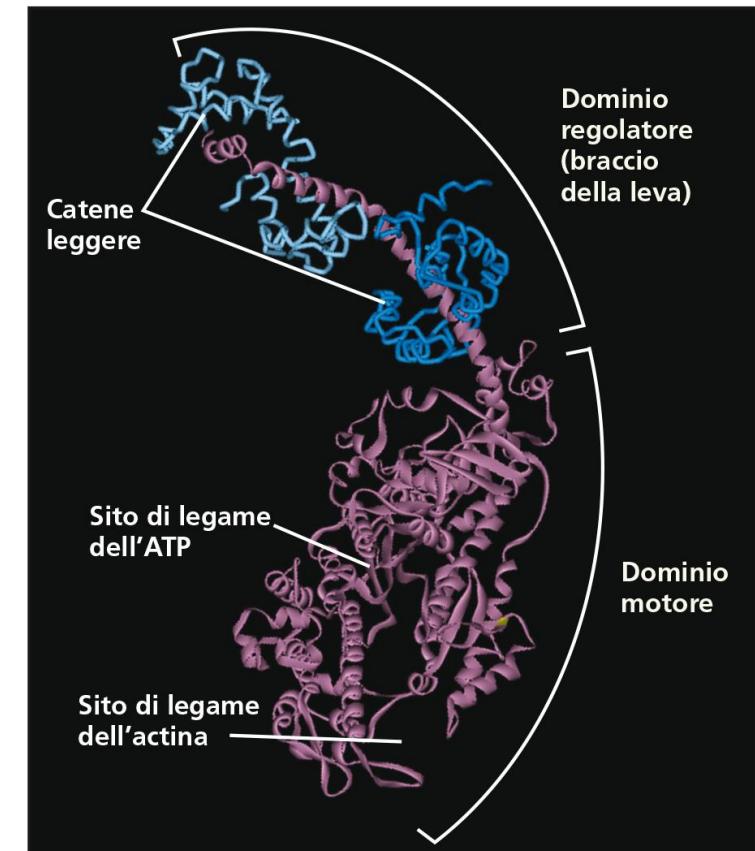
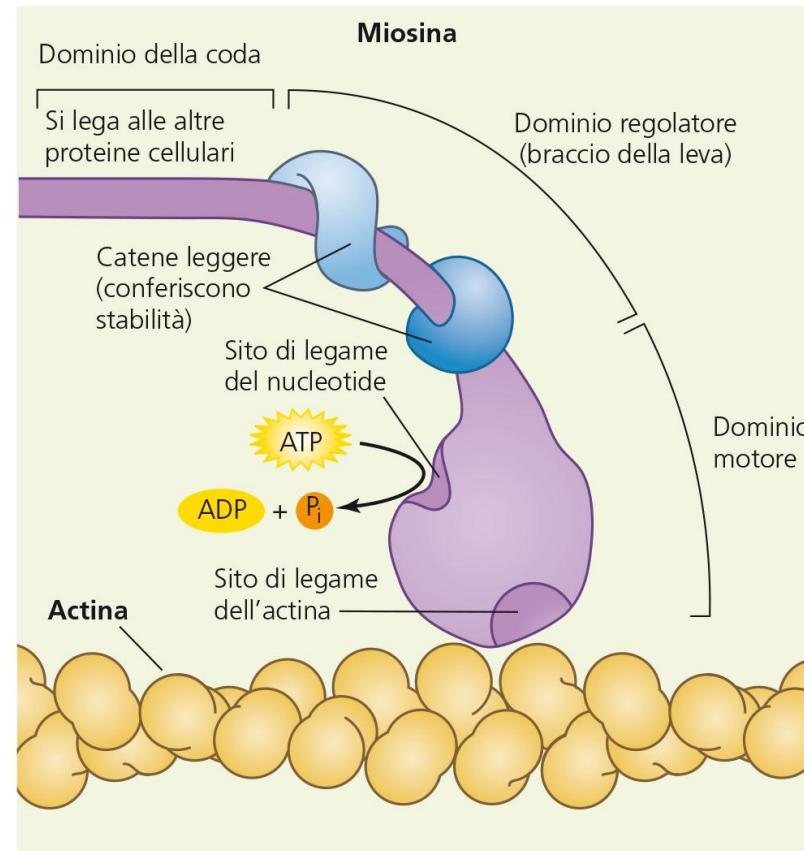


Proteine motrici

- Motori molecolari che si associano ad un filamento del citoscheletro e usano l'energia derivata dall'idrolisi dell'ATP per muoversi in modo costante lungo di essi
- diverse per il filamento a cui si attaccano, per la direzione in cui si muovono e per il cargo che portano
- possono trasportare organelli (es mitocondri), fanno scivolare i filamenti del citoscheletro l'uno sull'altro
- si associano ai filamenti del citoscheletro tramite un dominio motore che si lega all'ATP e lo idrolizza
- dopo aver svolto l'azione motoria possono staccarsi dal filamento.

Proteine motrici: la miosina

- 18 famiglie di miosine, quelle più espresse sono le diverse forme di miosina II, distinte in muscolari e non muscolari.
- Dotate di più subunità (catene leggere e catene pesanti) organizzate in tre domini strutturali:
 - Il **dominio motore** si lega ad actina e ad ATP ed è responsabile dell'idrolisi ad ADP.
 - Il **dominio regolatore** fa da leva quando la miosina scorre sul filamento di actina.
 - Il **dominio della coda** lega altre proteine.



Proteine motrici: la miosina II

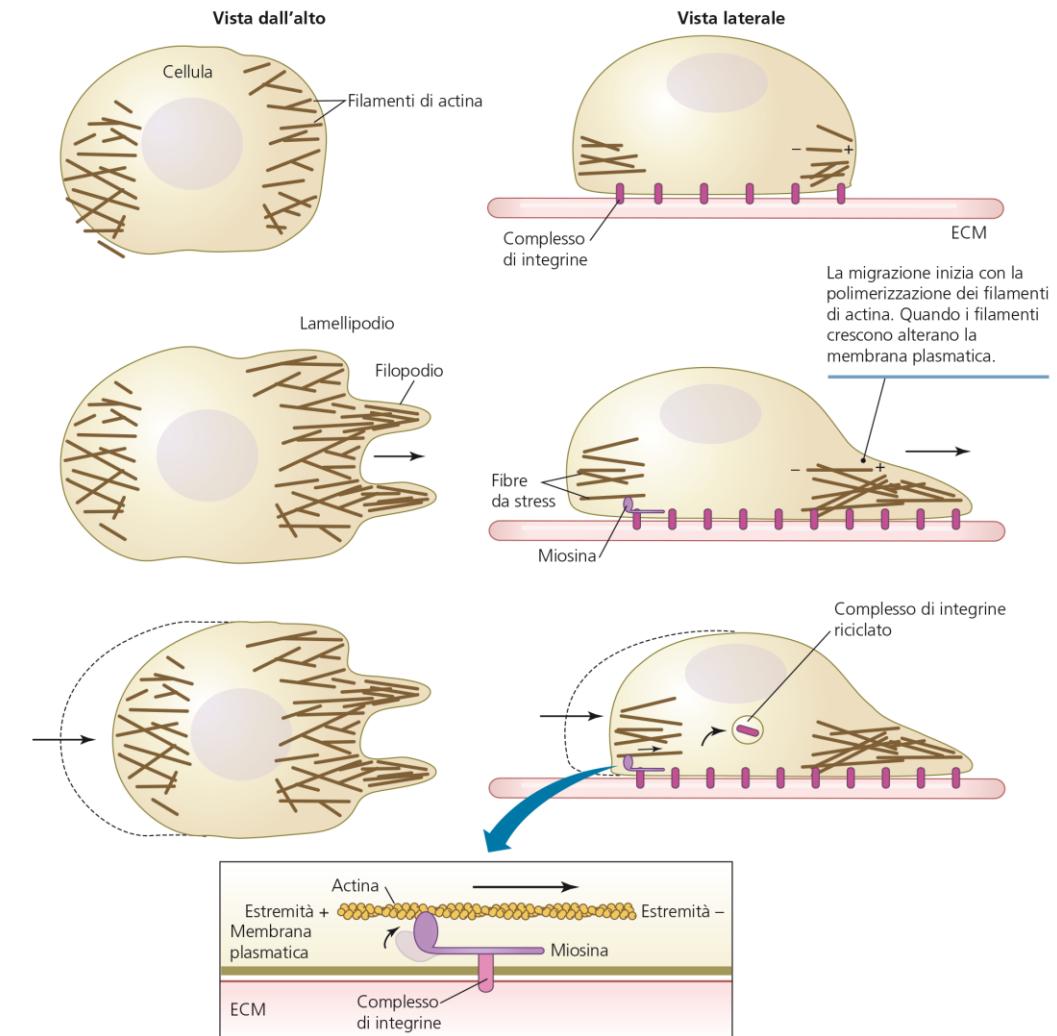
- Proteina allungata formata da 2 catene pesanti e 2 copie di 2 tipi di catene leggere.
- Ogni catena pesante ha un dominio di testa globulare all'N-terminale (motore) e una lunga sequenza aa che forma un coiled-coil (media la dimerizzazione).
- Le 2 catene leggere si legano vicino alle teste.
- Le code possono formare un fascio con altre molecole di **miosina** (interazioni coda-coda=
filamenti spessi bipolari)
- interazione con filamenti di actina (**filamenti sottili** nel muscolo scheletrico) mediante le teste



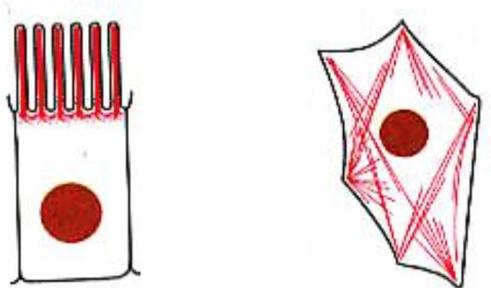
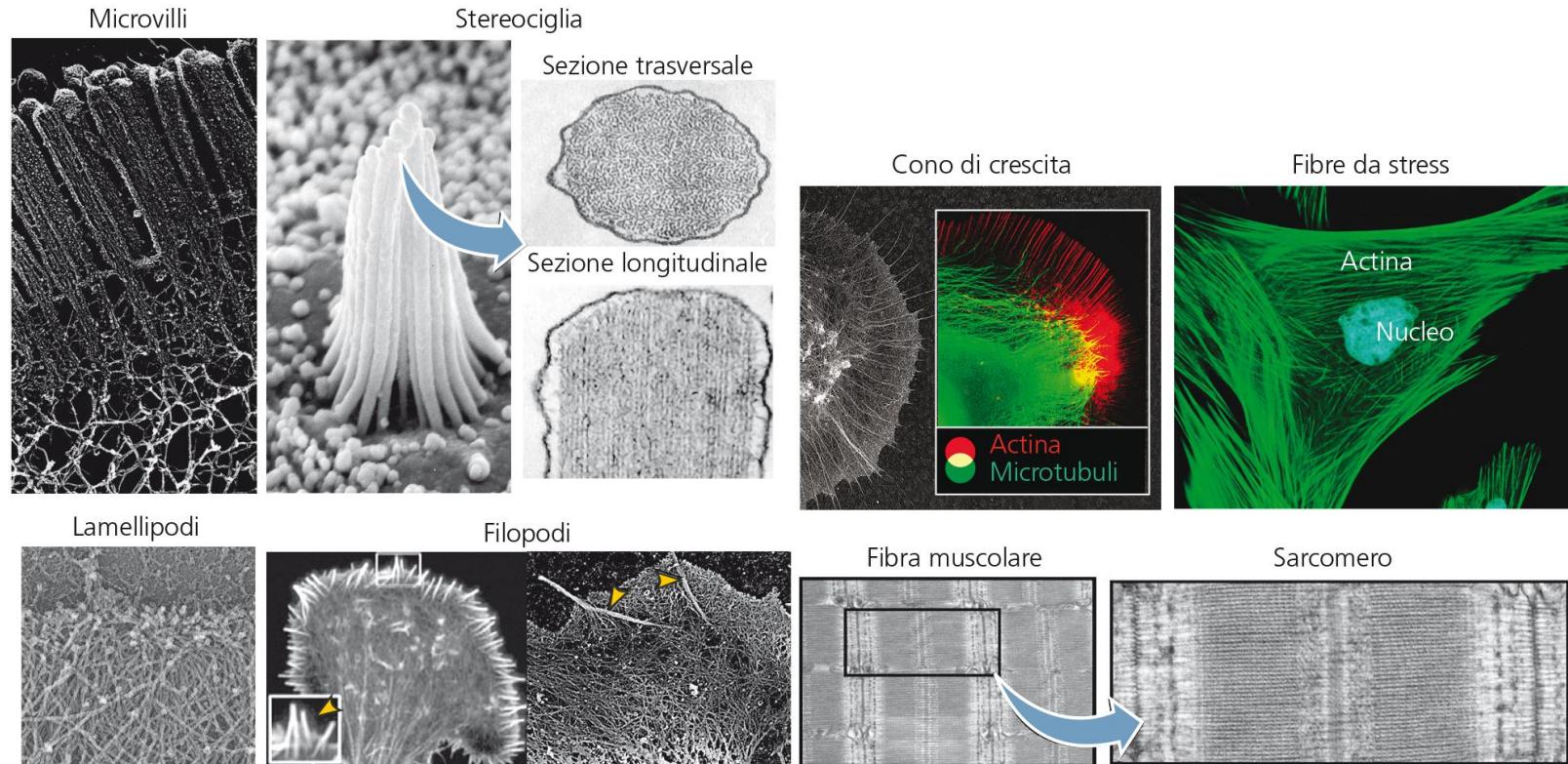
CONTRAZIONE MUSCOLARE

Proteine motrici che legano l'actina

- **Le cellule usano i filamenti di actina e le proteine motrici associate per essere spinte o tirate avanti.**
- Polimerizzazione dei filamenti di actina vicini alla membrana plasmatica.
- **Filopodio:** tipo di actina che spinge la membrana (gruppi sottili e paralleli di filamenti con la stessa polarità).
- **Lamellipodio:** tipo di actina che forma reti ramificate di filamenti tenuti insieme da proteine diverse dai filopodi.
- **Complessi di integrine** si assicurano che la membrana torni in posizione.

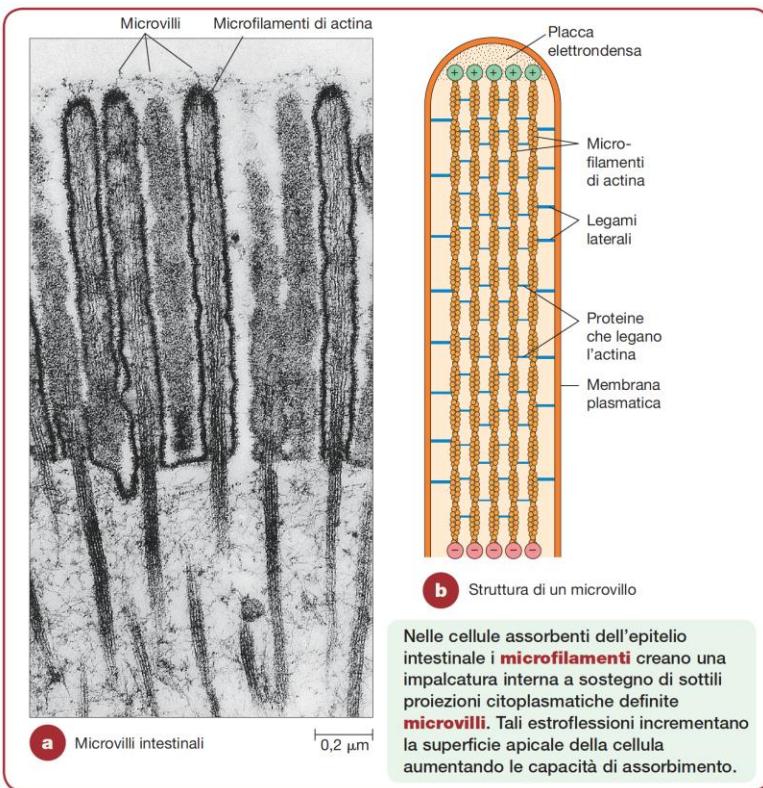


I microfilamenti intervengono nella stabilizzazione della forma cellulare, nella contrazione, nella emissione di processi citoplasmatici utili per il movimento e la fagocitosi, nella citodieresi.



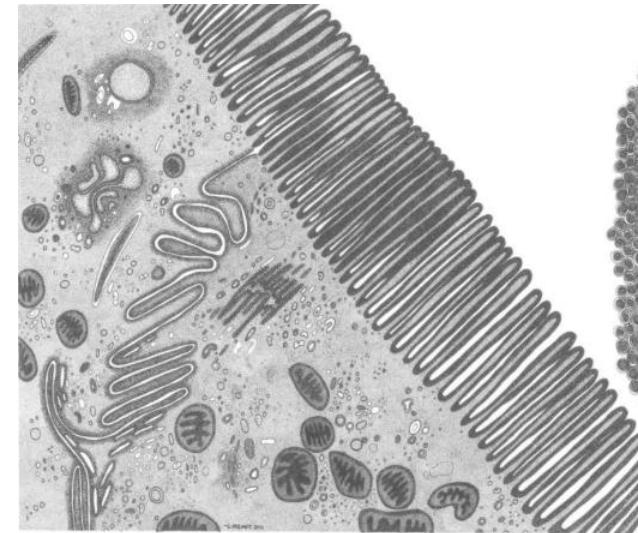
- **Microvilli**
- **Fibre da stress**
- **Appendici della cellula in movimento: lamellipodi e filopodi**
- **Anello contrattile durante divisione cellulare.**

I microfilamenti sostengono i MICROVILLI e costituiscono una struttura reticolare alla loro base



◀ Figura 6.15 Disposizione e ultrastruttura dei microfilamenti nei microvilli delle cellule epiteliali assorbenti.

- I microvilli sono proiezioni citoplasmatiche digitiformi che si trovano nella regione apicale delle cellule di epitelio come quello intestinale e renale.
- La presenza dei microvilli aumenta notevolmente la superficie disponibile per l'assorbimento (x30).
- Dimensioni di un microvillo:
 - altezza 1-3 μm
 - diametro 0,1 μm
 - circa 3000 per cellula

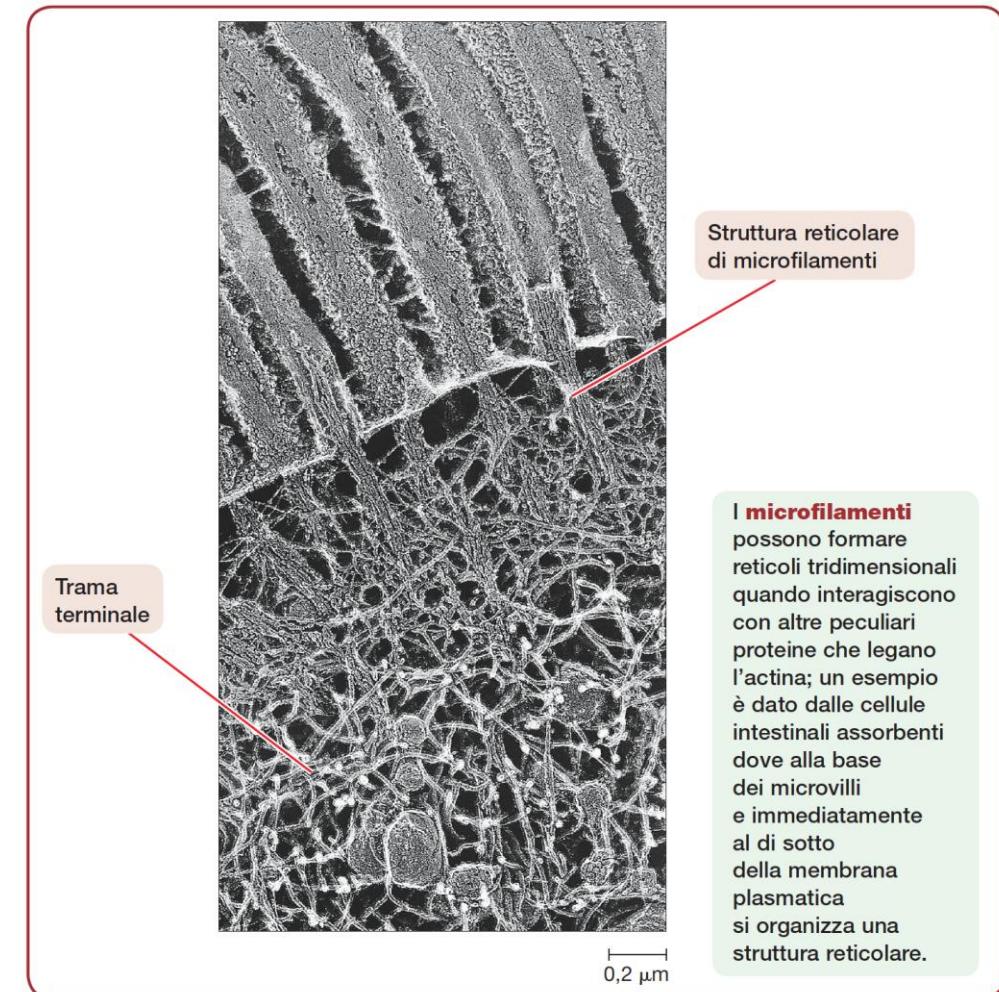


- Digitazioni della membrana plasmatica nella porzione luminale degli epители.

I microfilamenti sostengono i MICROVILLI

- I microfilamenti possono anche formare reticoli tridimensionali quando interagiscono con altre peculiari proteine che legano l'actina.
- Un esempio è dato dalle cellule intestinali assorbenti dove, alla base dei microvilli, e immediatamente al di sotto della membrana plasmatica, si organizza una struttura reticolare.
- Rete di actina e proteine associate
 - Allungano ed accorciano i microvilli
 - Impediscono intasamento della superficie
- Rene ed Intestino

► Figura 6.16 Immagine al ME che mostra la struttura reticolare dei microfilamenti alla base dei microvilli intestinali.



I microfilamenti possono formare reticoli tridimensionali quando interagiscono con altre peculiari proteine che legano l'actina; un esempio è dato dalle cellule intestinali assorbenti dove alla base dei microvilli e immediatamente al di sotto della membrana plasmatica si organizza una struttura reticolare.

I microfilamenti formano altre strutture specializzate: le **STEREOCIGLIA** degli epitelii sensoriali

- Le stereociglia sono microvilli specializzati che si trovano nelle cellule capellute responsabili della percezione di stimoli sensoriali a livello dell'orecchio interno.
- Rappresentazione schematica della macula dell'utricolo (orecchio interno):*
La deflessione cigliare conseguente ai movimenti dell'endolinfa determina una stimolazione meccanica delle cellule sensoriali che si trasforma in impulso nervoso centripeto.

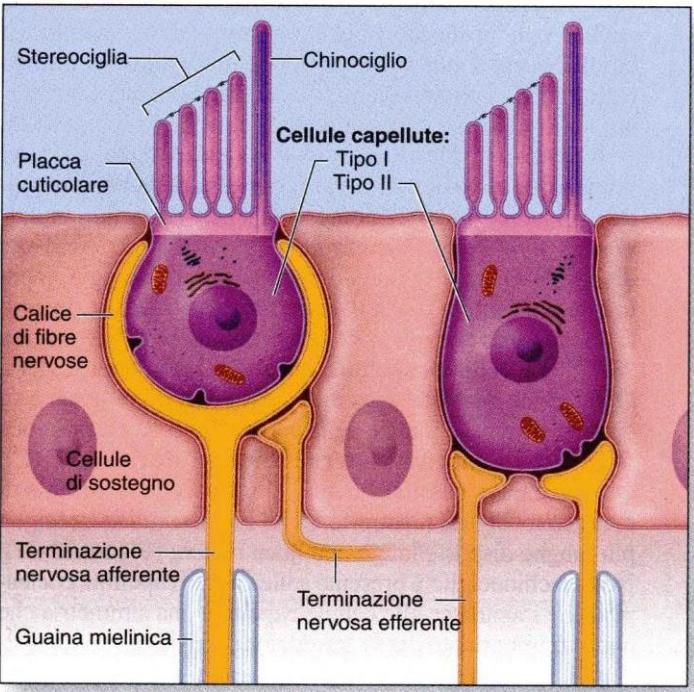


▲ Figura 9.37 Macula utricolo-sacculare.

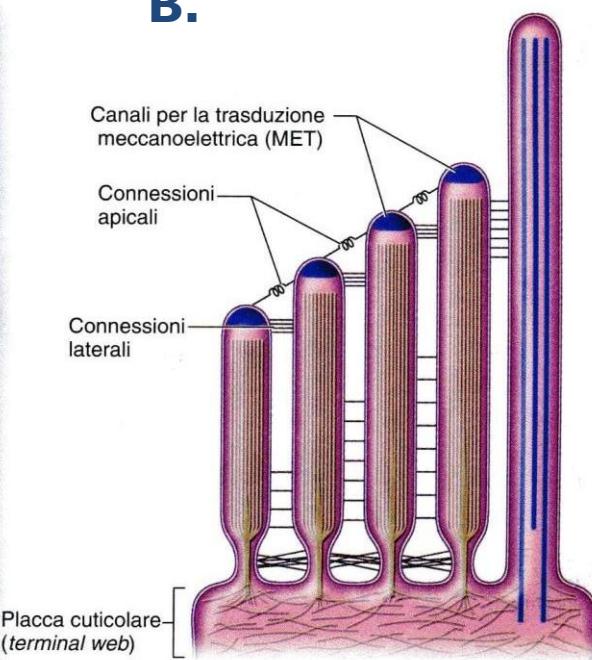
- L'estremità delle stereociglia sono immerse in uno strato spesso e gelatinoso, la membrana otolitica, la cui porzione esterna è stipata di strutture calcificate note come otoliti

STEREOCIGLIA delle cellule capellute

A.



B.



- A. I due diversi tipi di cellule capellute (tipo I e tipo II) distinguibili per la diversa forma e le fibre afferenti (a calice e a bottone).
- B. Particolare del fascio di stereociglia di una cellula capelluta.

- Ogni cellula sensoriale capellata del vestibolo presenta sulla superficie apicale queste strutture caratteristiche:
 - un singolo CHINOCIGLIO, con l'ultrastruttura di un ciglio, posto ad una estremità.
 - un fascio di STEREOCIGLIA di lunghezza decrescente via via che si allontanano dal chinociglio.
- Legami tra ciascun stereociglio e quelli adiacenti e tra il chinociglio e le stereociglia rendono questi elementi solidali.

GLICOCALICE

strato di carboidrati che ricopre la superficie cellulare

- Particolarmente voluminoso sulla superficie libera delle mucose e sulla superficie lumina degli endoteli.

FUNZIONI:

- Protezione della superficie cellulare da danni meccanici e chimici.
- Riconoscimento cellula-cellula.
- Interazioni cellula-ambiente esterno.
- Mediazione risposta infiammatoria.

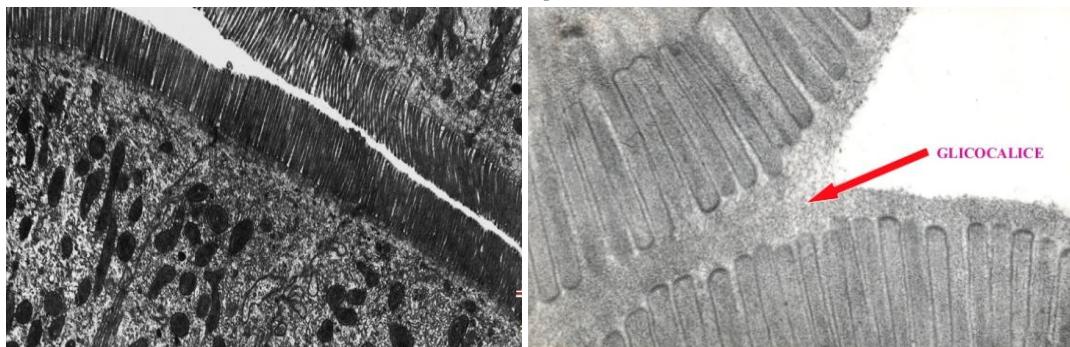
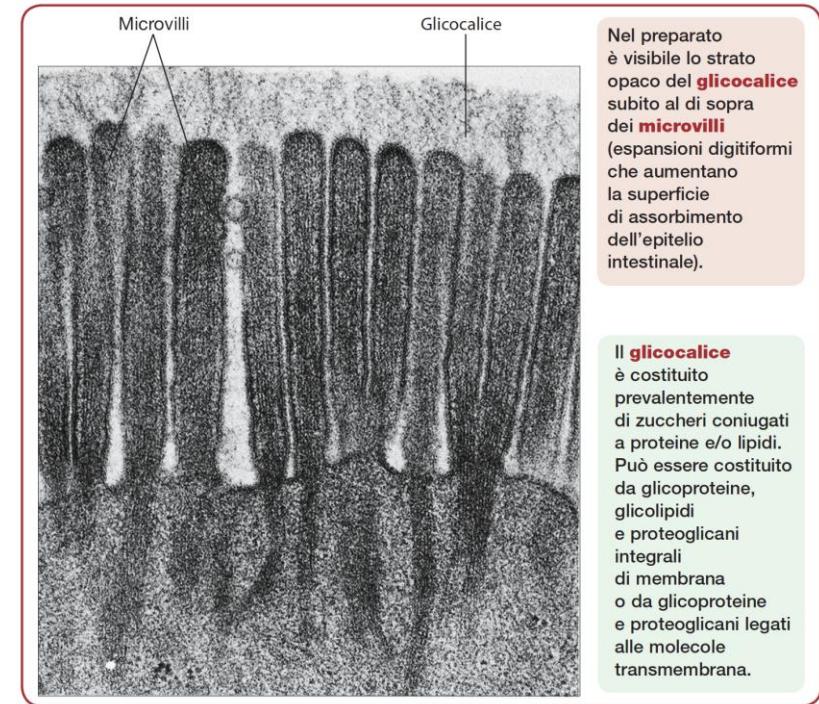


Figura 4.14 Immagine al TEM del glicocalice sulla superficie di una cellula dell'epitelio intestinale.



- Il complesso formato dai **microvilli** e da glicocalice prende il nome di **orletto a spazzola**.



MUTAZIONI del CITOSCHELETRO

1. A conferma dell'importanza del citoscheletro: vi sono malattie dovute a mutazioni dei filamenti citoscheletrici.

Malattia	Componente del citoscheletro interessata	Modificazioni morfologiche	Conseguenze cliniche
Sindrome delle ciglia immobili	microtubuli	Assenza dei bracci di dineina nelle ciglia e nei flagelli	Ciglia e flagelli immobili: sterilità maschile e infezioni respiratorie croniche
Epidermolisi bollosa semplice (EBS)	filamenti intermedi	Mutazioni dei geni delle cheratine: problema di assemblaggio dei filamenti	Formazione di vescicole e grave fragilità cutanea
Malattia di Hutchinson-Gilford o progeria	filamenti intermedi	Modificazione del gene di una lamina: severe anomalie della struttura nucleare	Segni di invecchiamento in età giovanile