

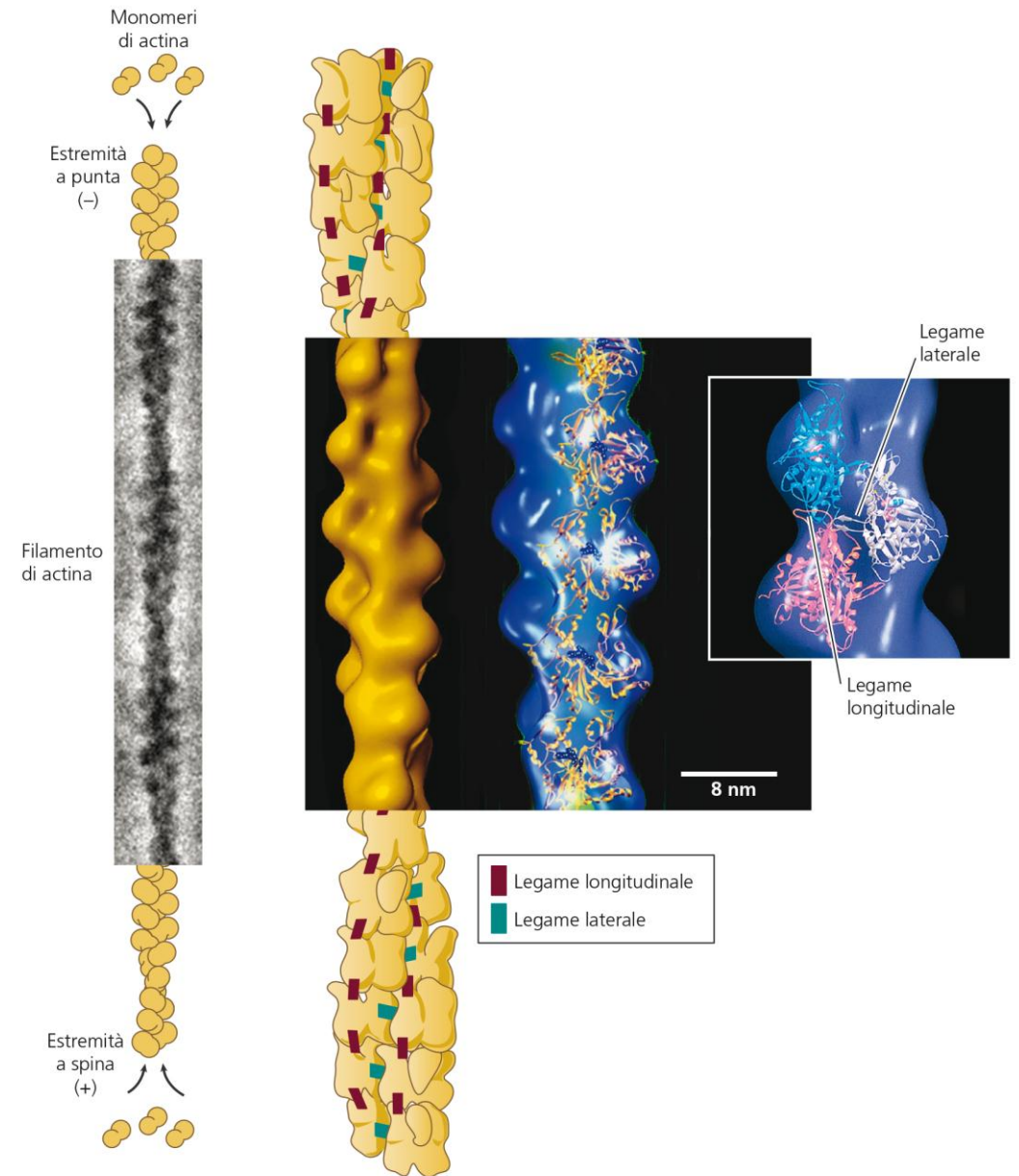
Corso di Biologia cellulare

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.

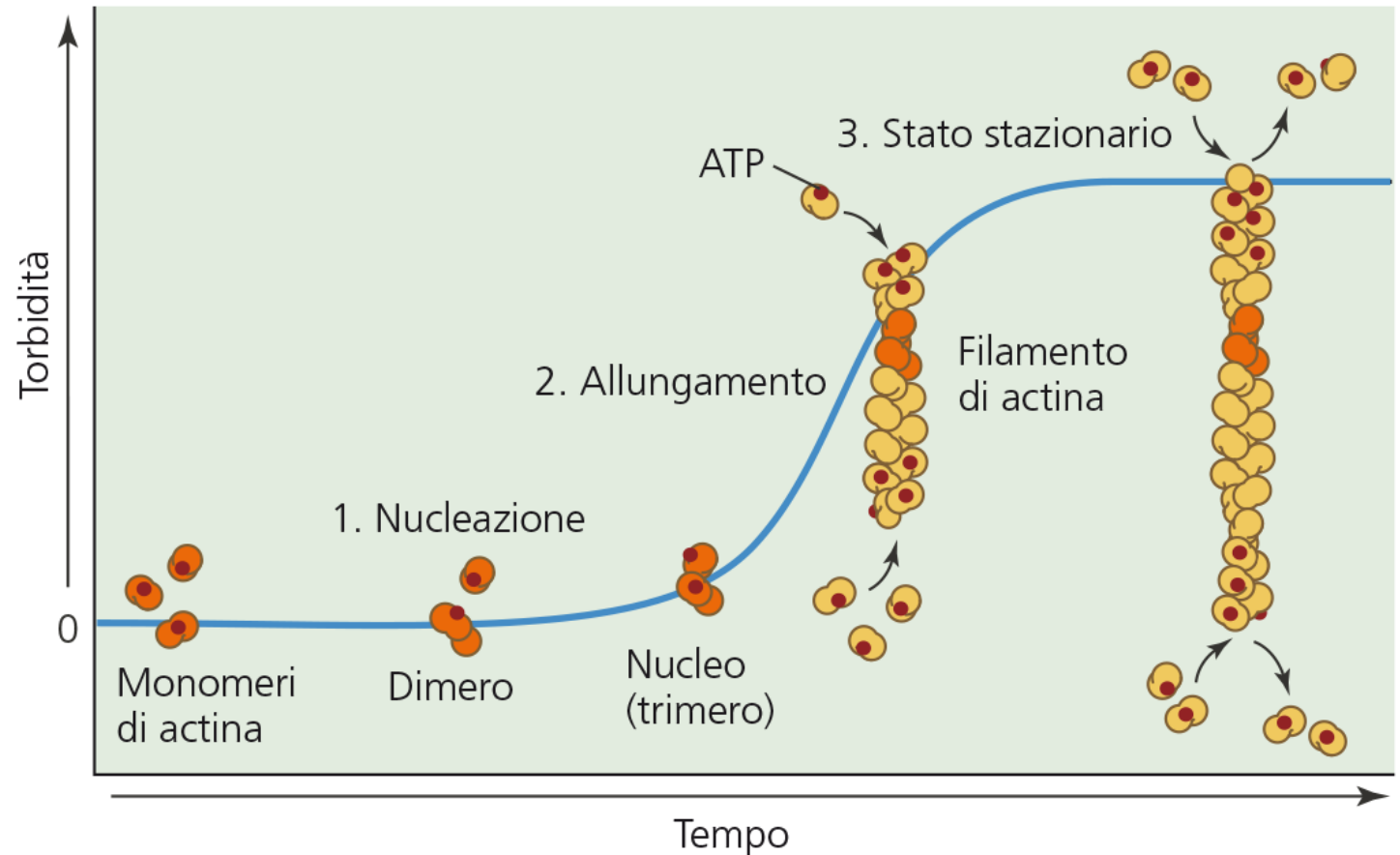


Polimerizzazione dell'actina

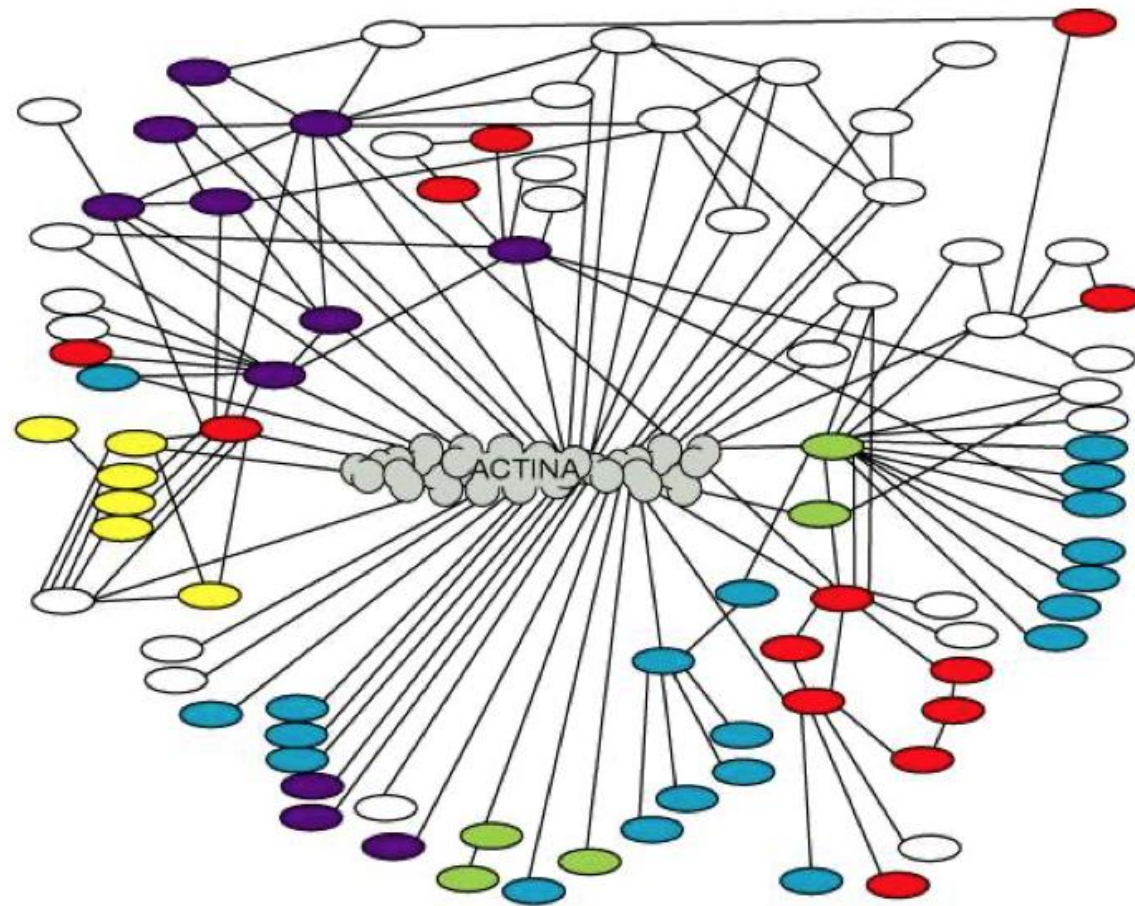
3 fasi:

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



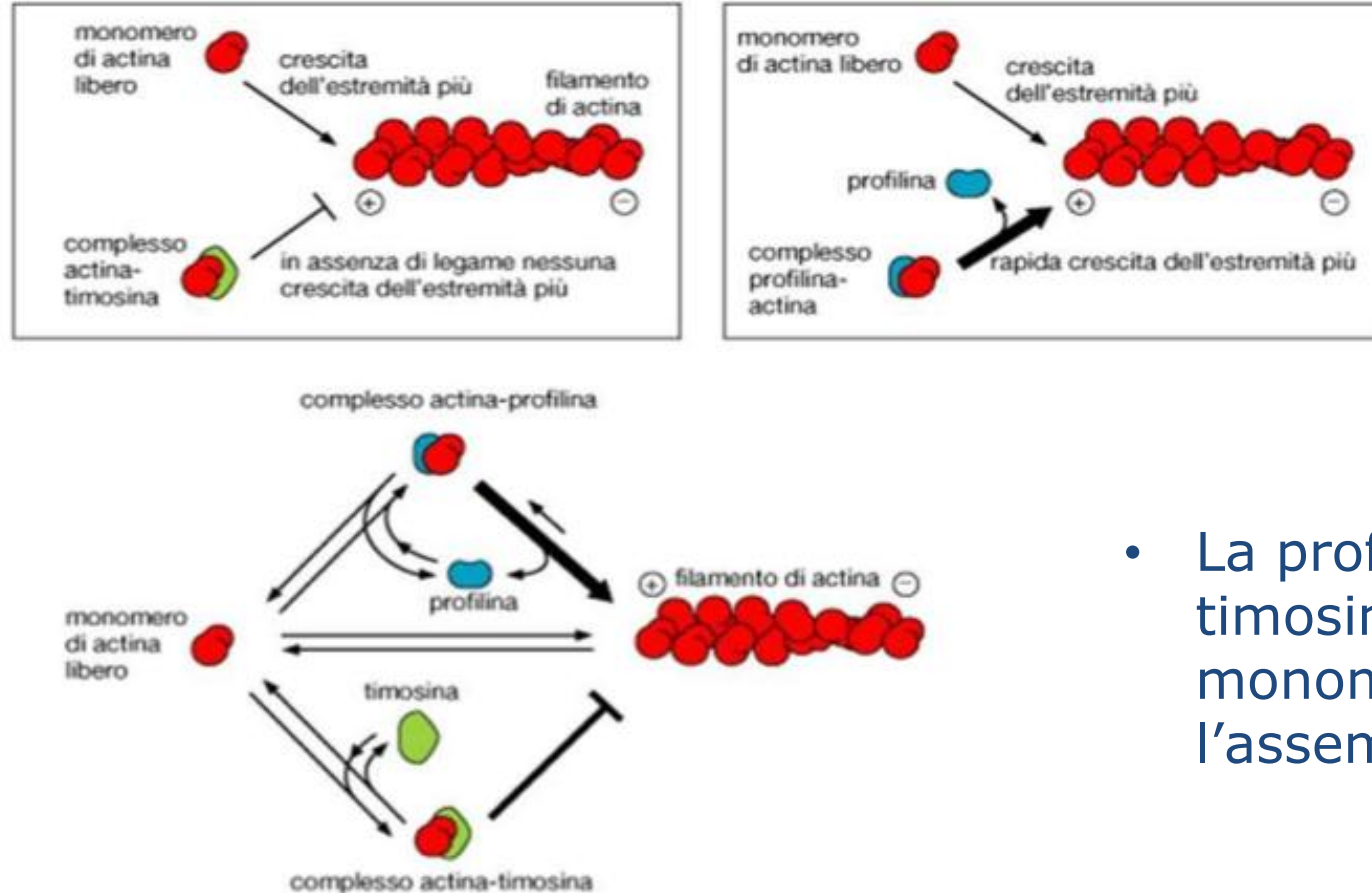
altro

Proteine che legano l'actina

Circa 300 proteine legano actina, raggruppate in 6 classi:

- 1. Proteine che legano i monomeri** (timosina $\beta 4$ 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).

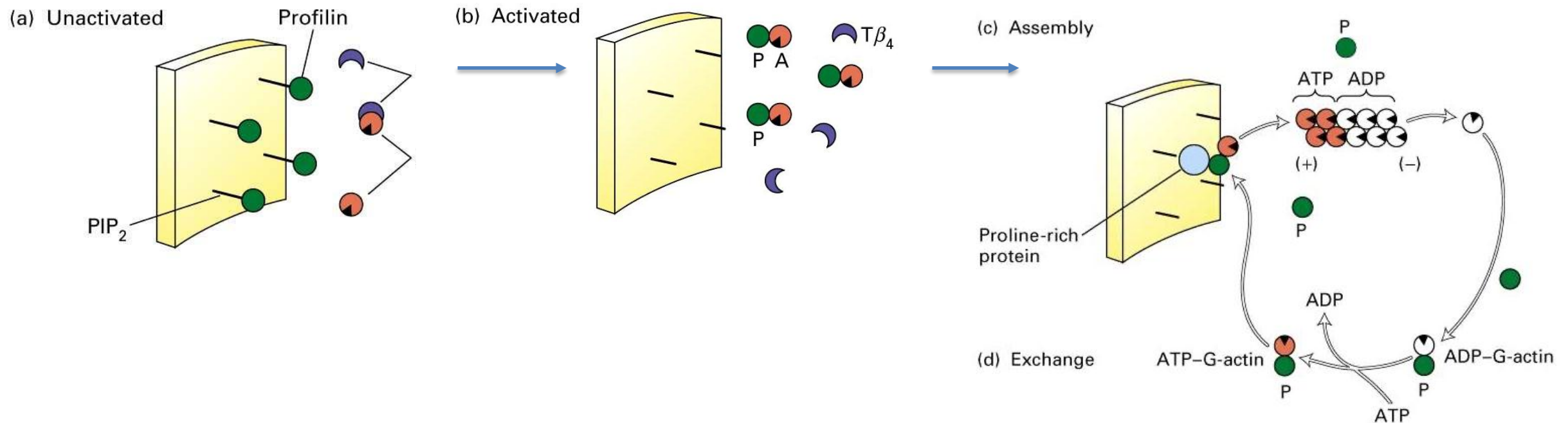
1. Proteine che legano i monomeri: profilina e timosina



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

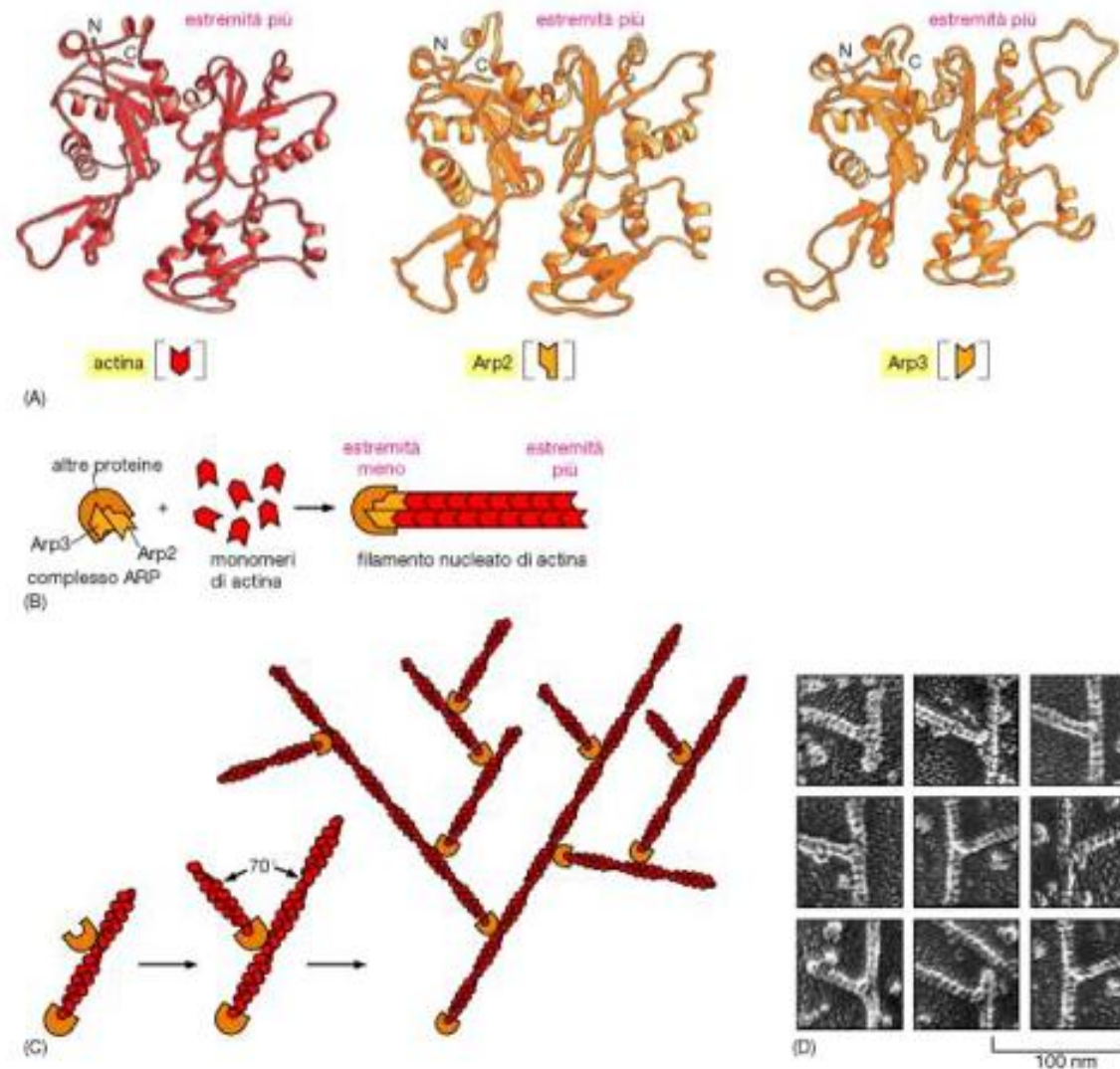
1. Proteine che legano i monomeri: profilina e timosina

- 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

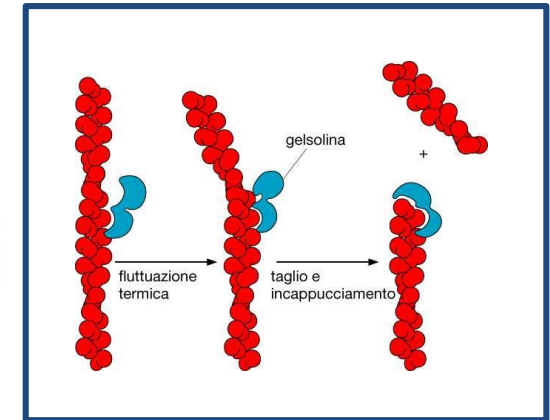
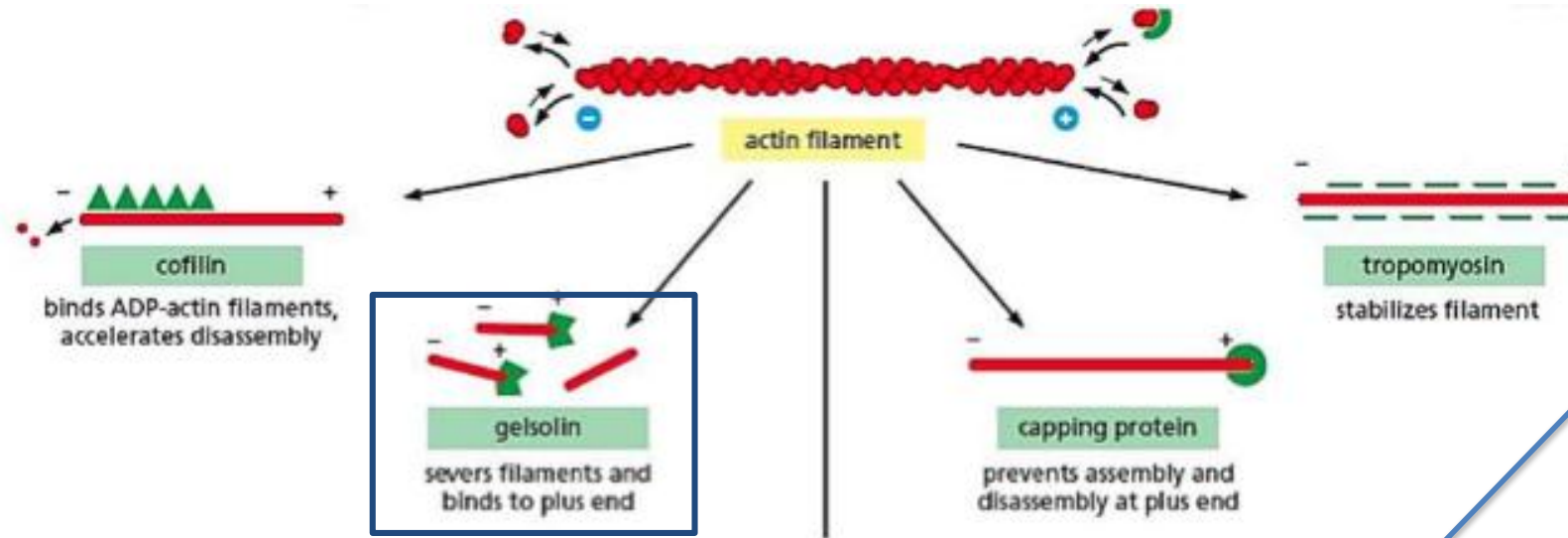


2. Proteine di nucleazione - complesso ARP2/3, iniziano la formazione dei nuclei di actina

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



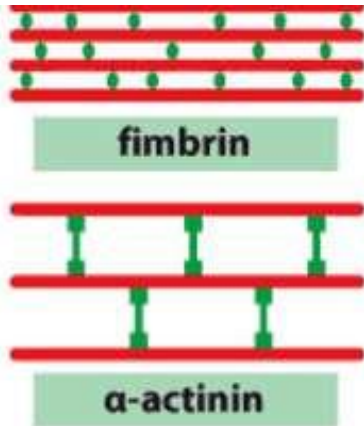
- 3. **Proteine del cappuccio** - CapZ e gelsolina
- 4. **Proteine di depolimerizzazione** – cofilina
- 5. **Proteine di taglio**



- 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

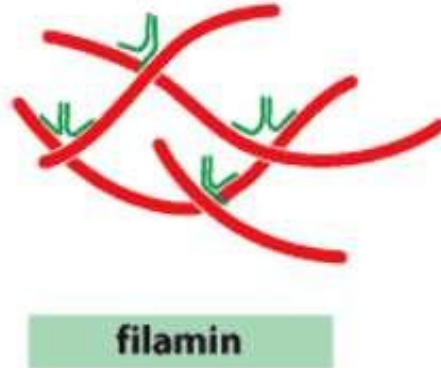
6. Proteine di collegamento

Fimbrina
 α -actinina



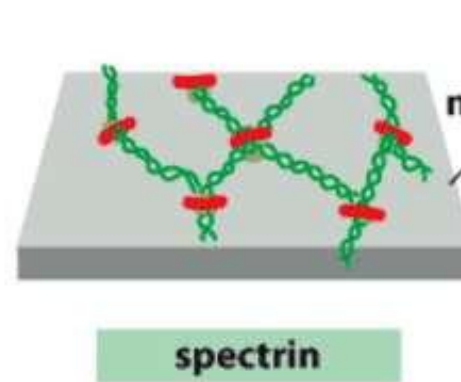
- Filopodi e lamellipodi
- Fibre da stress
- Placche di adesione

Filamina



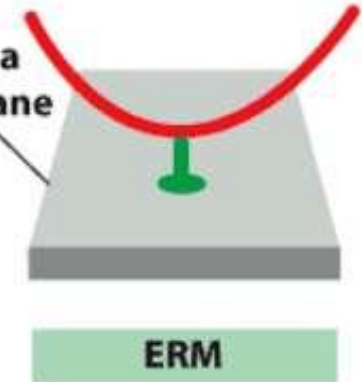
- Filopodi
- Pseudopodi

Spettrina



- Reti corticali

ERM

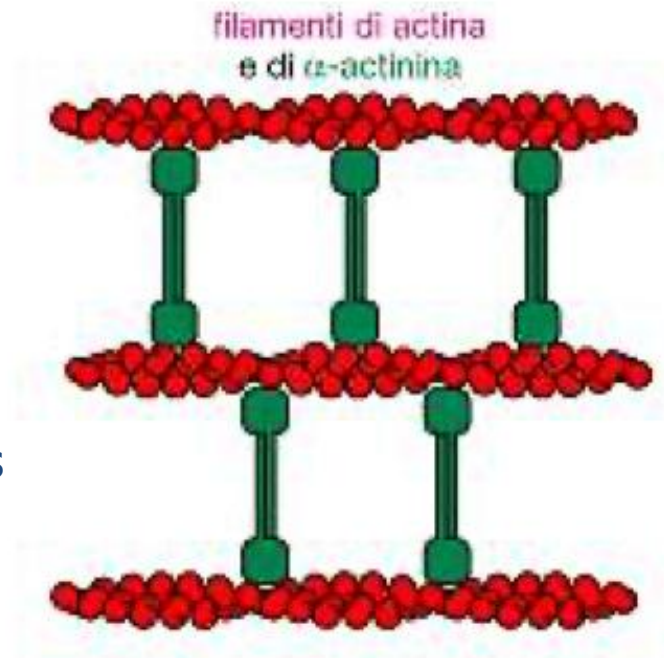


6. Proteine di collegamento

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

α -ACTININA

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



fascio contrattile
il compattamento rado permette
(A) alla miosina II di entrare nel fascio



fascio parallelo
il compattamento stretto impedisce
alla miosina II di entrare nel fascio

50 nm

FIMBRINA

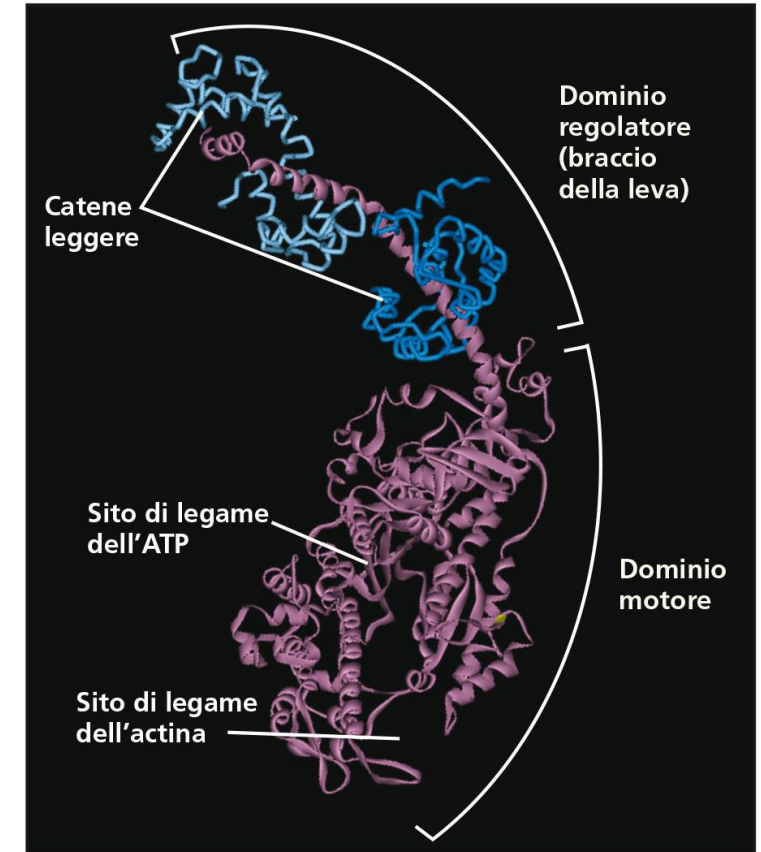
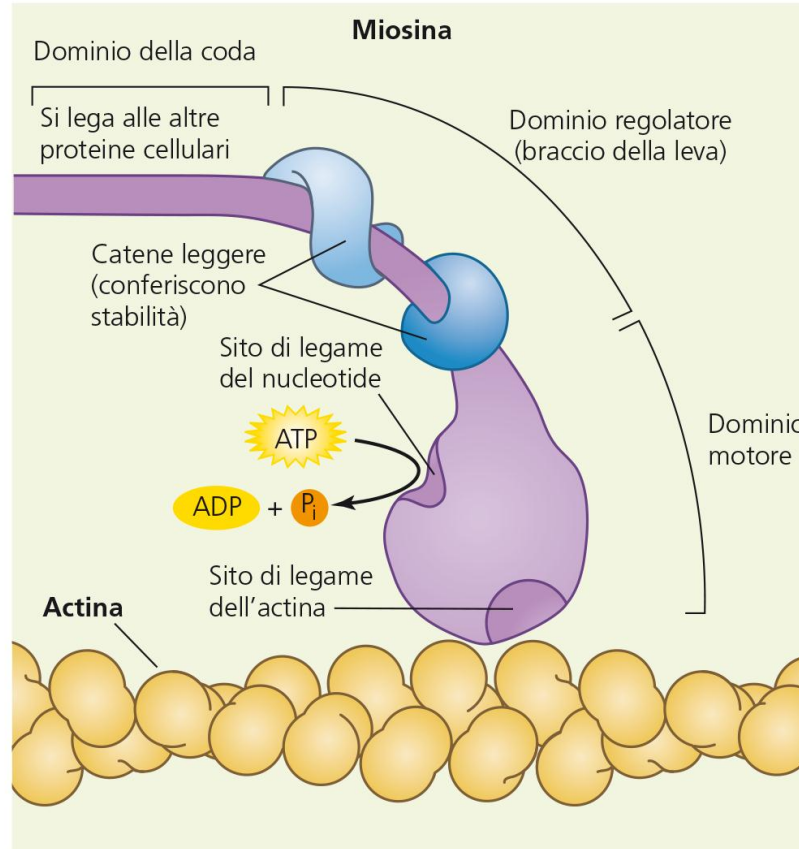
- Placche di adesione
- Microvilli
- Stereociglia

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

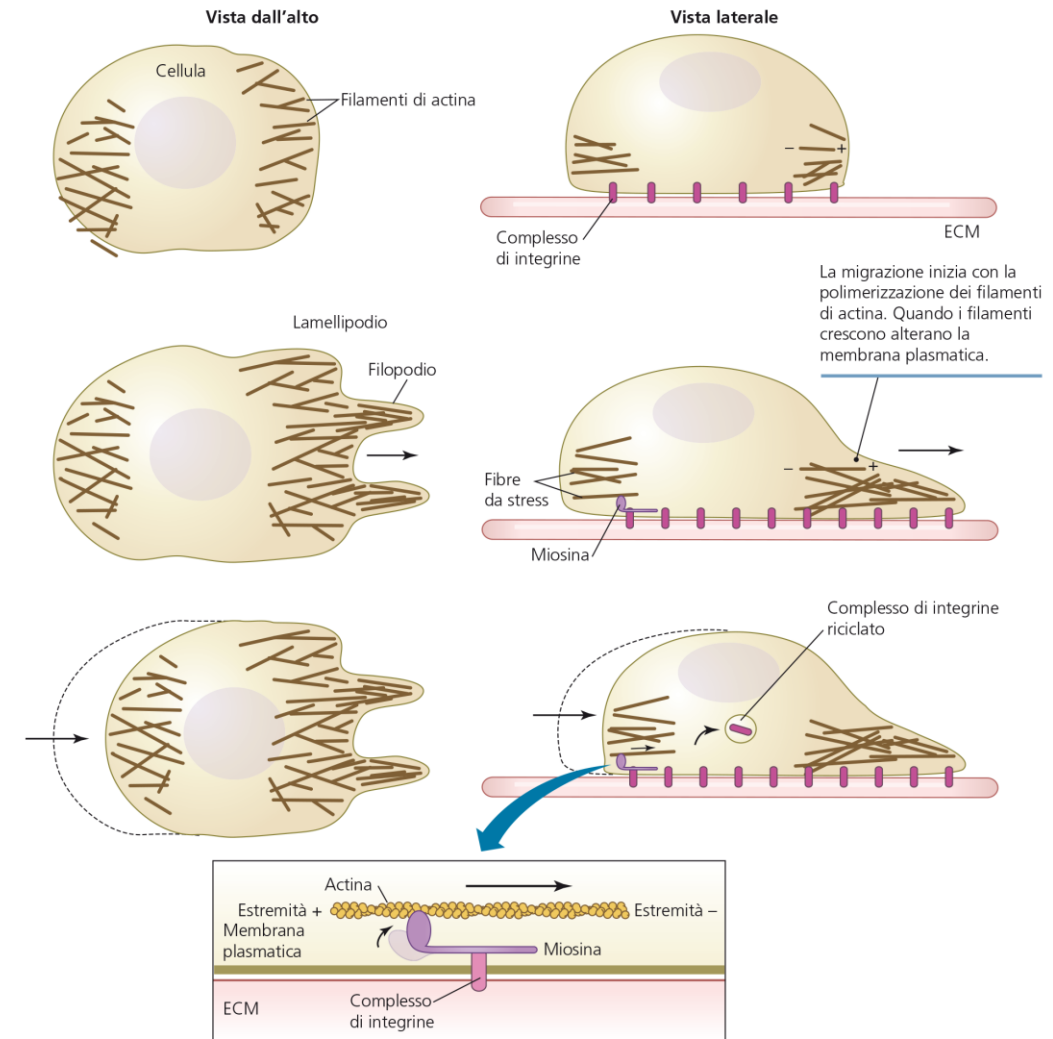
- Proteina allungata formata da 2 catene pesanti e 2 copie di 2 tipi di catene leggere.
- Ogni catena pesante ha un dominio di testa globulare all'N-terminale (motore) e una lunga sequenza aa che forma un coiled-coil (media la dimerizzazione).
- Le 2 catene leggere si legano vicino alle teste.
- Le code 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



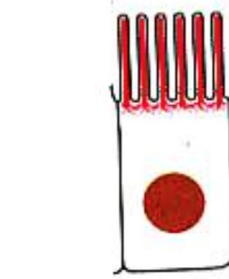
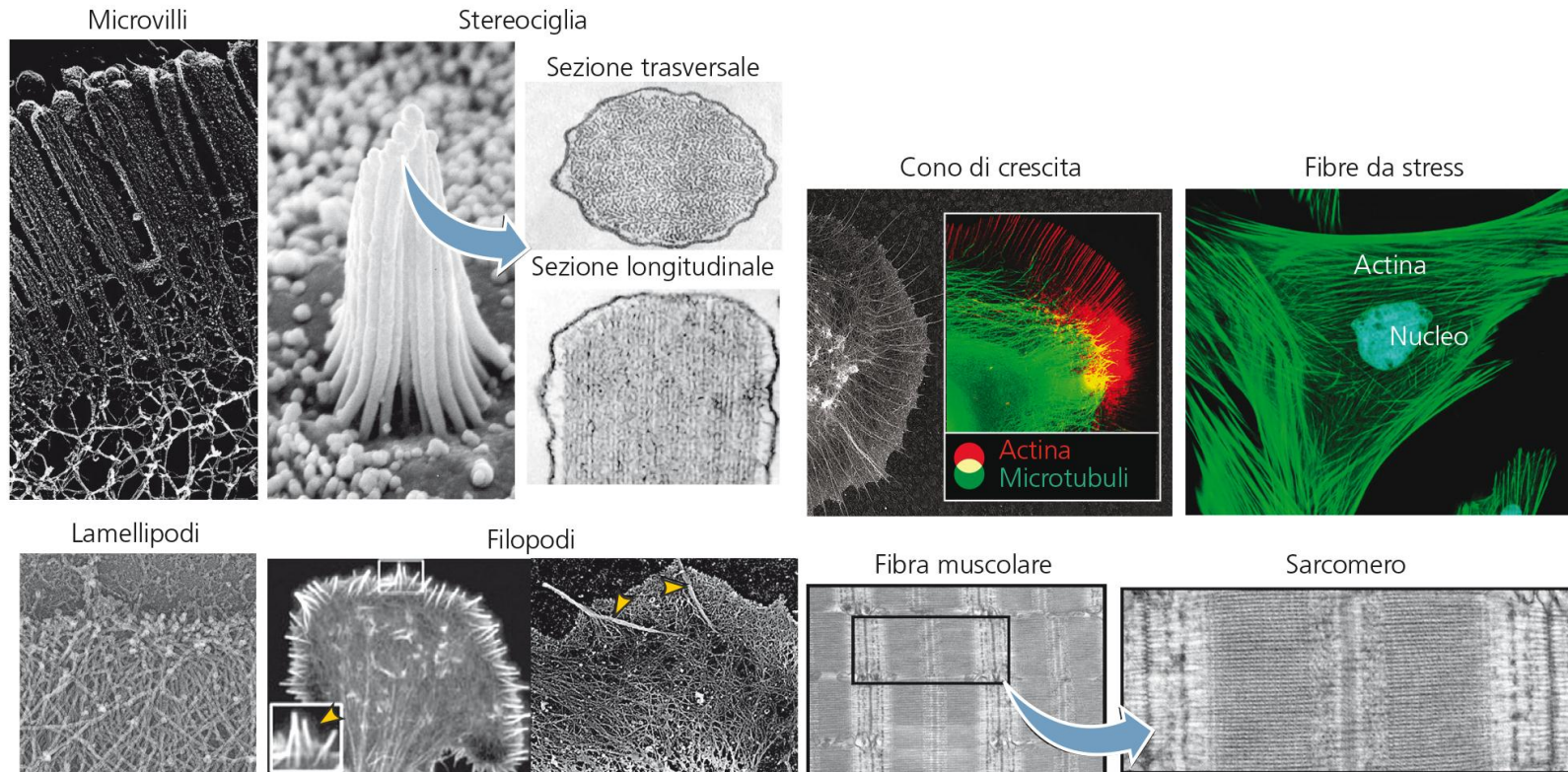
CONTRAZIONE MUSCOLARE

Proteine motrici che legano l'actina

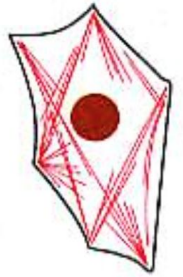
- **Le cellule usano i filamenti di actina e le proteine motrici associate per essere spinte o tirate avanti.**
- Polimerizzazione dei filamenti di actina vicini alla membrana plasmatica.
- **Filopodio:** tipo di actina che spinge la membrana (gruppi sottili e paralleli di filamenti con la stessa polarità).
- **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.



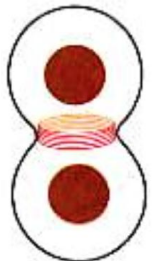
- Microvilli



- Fibre da stress

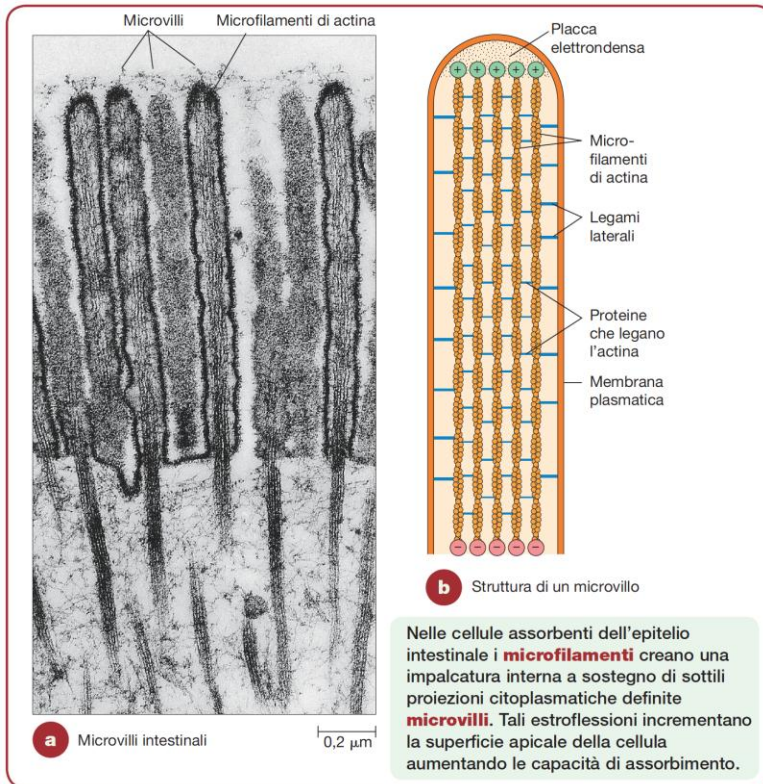


- Appendici della cellula in movimento: lamellipodi e filipodi



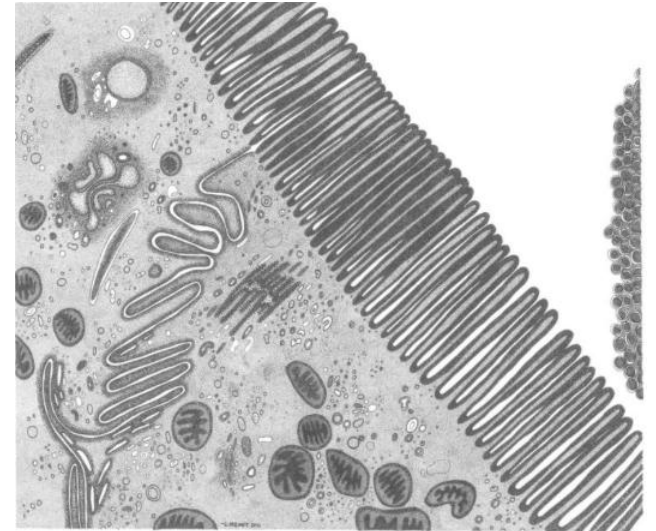
- Anello contrattile durante divisione cellulare.

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 epiteli 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 epiteli.

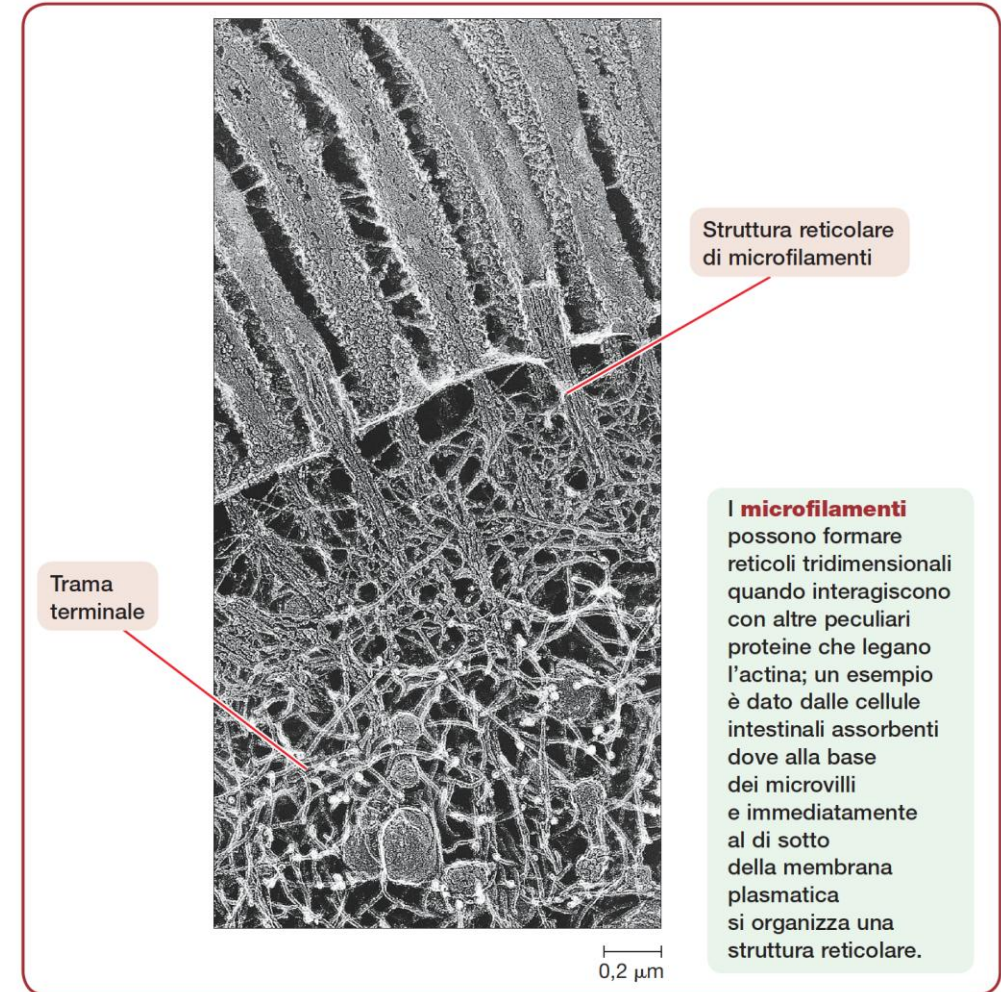


I microfilamenti sostengono i MICROVILLI

- 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

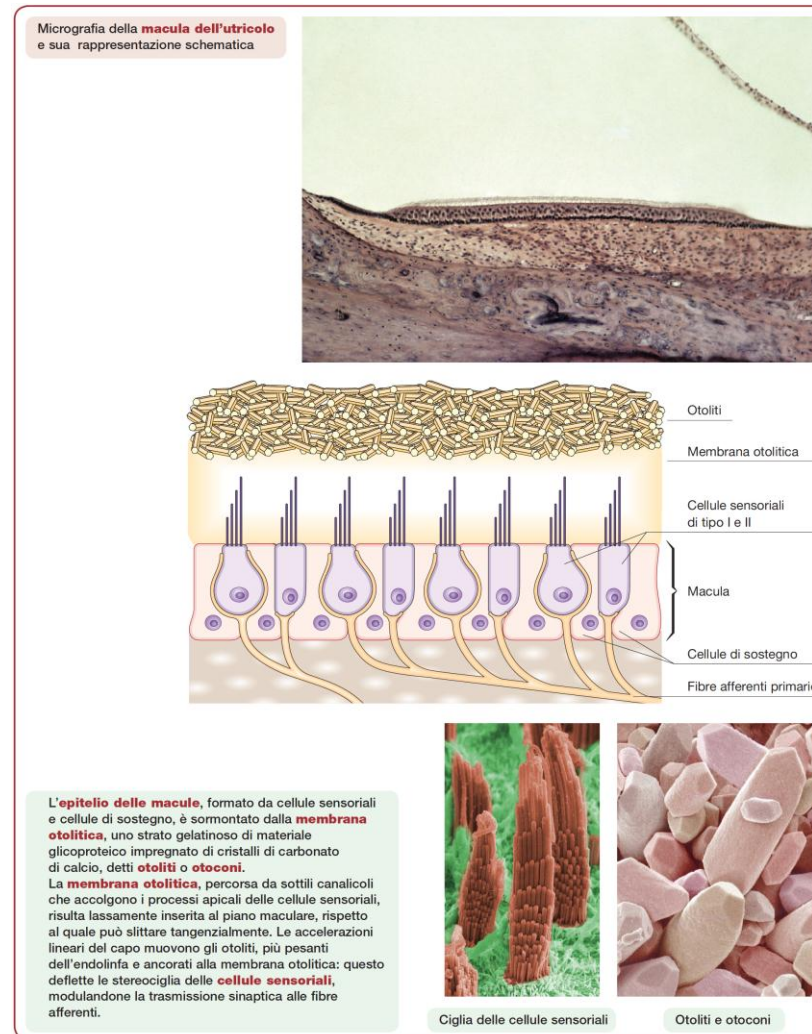
► **Figura 6.16** Immagine al ME che mostra la struttura reticolare dei microfilamenti alla base dei microvilli intestinali.

- Rene ed Intestino



I microfilamenti formano altre strutture specializzate: le STEREOCIGLIA degli epiteli sensoriali

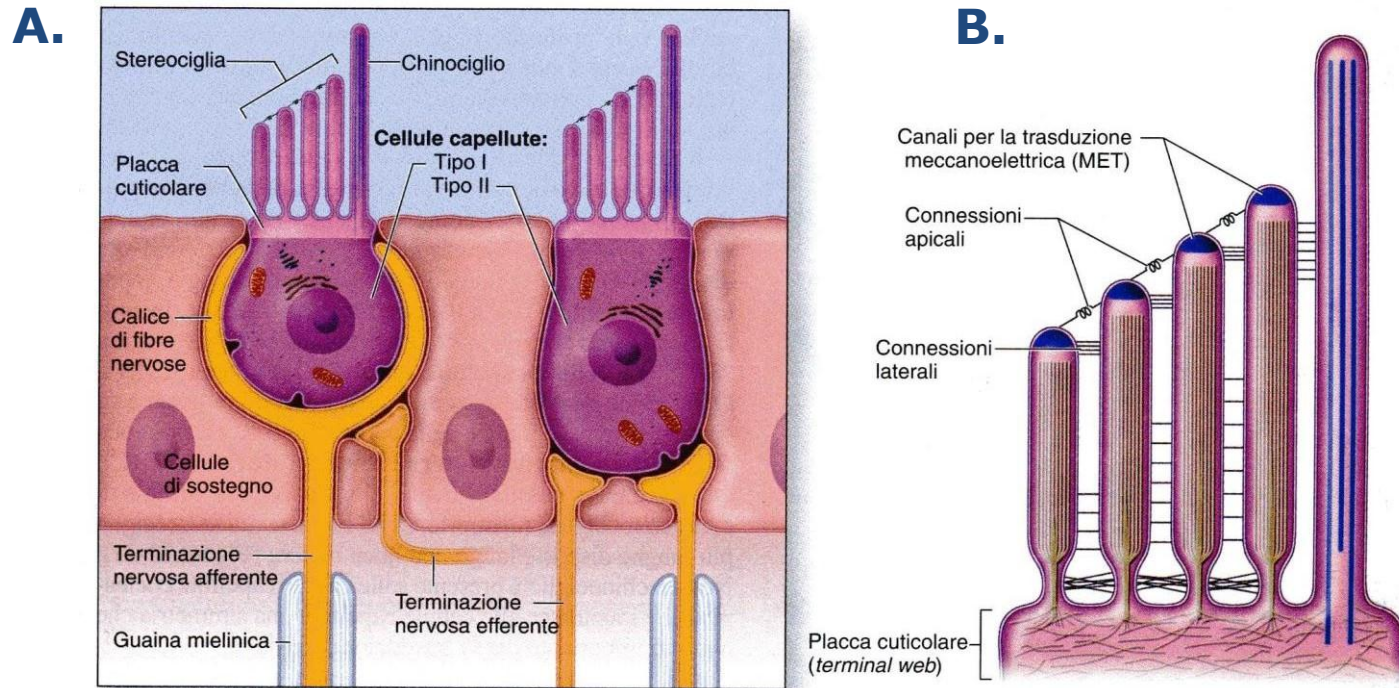
- Le stereociglia sono microvilli specializzati che si trovano nelle cellule capellute responsabili della percezione di stimoli sensoriali a livello dell'orecchio interno.
- Rappresentazione schematica della macula dell'utricolo (orecchio interno):*
La deflessione cigliare conseguente ai movimenti dell'endolinfa 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. 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 capelluta 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

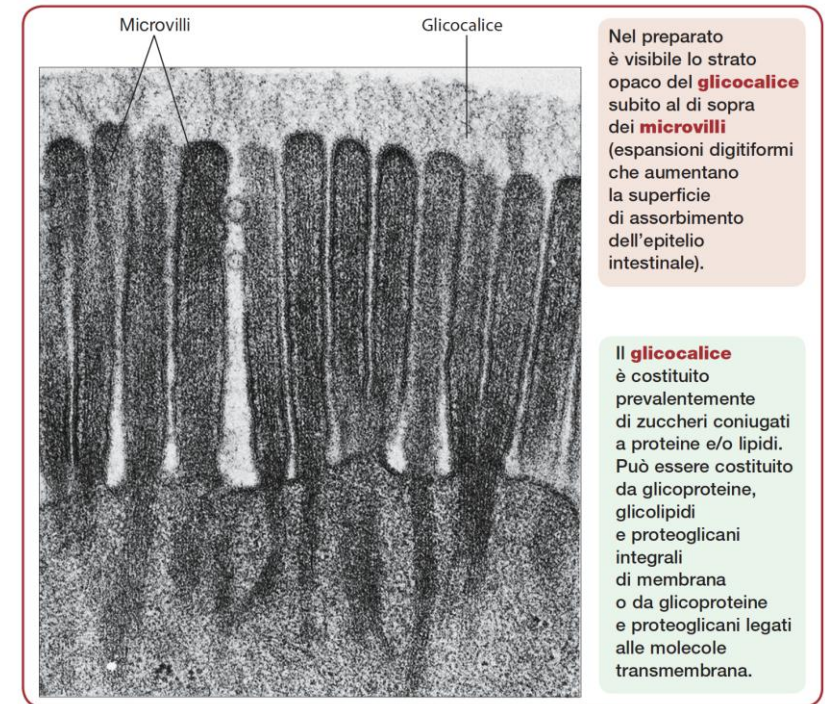
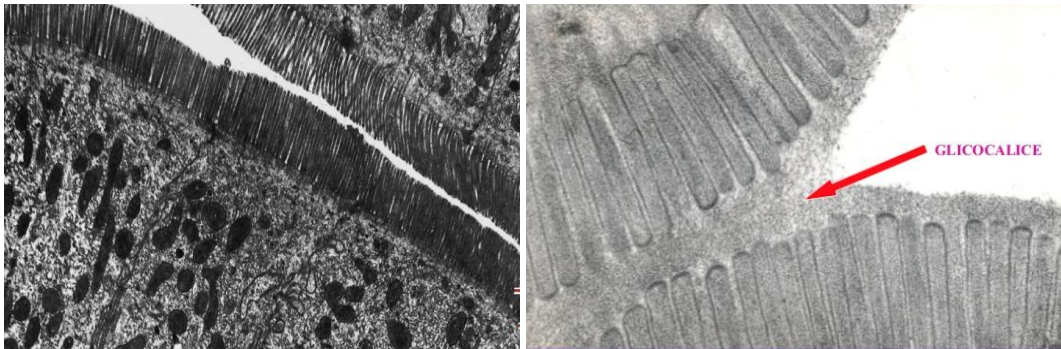
strato di carboidrati che ricopre la superficie cellulare

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

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

FUNZIONI:

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



- 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 Hutchison-Gilford o progeria	filamenti intermedi	Modificazione del gene di una lamina: severe anomalie della struttura nucleare	Segni di invecchiamento in età giovanile