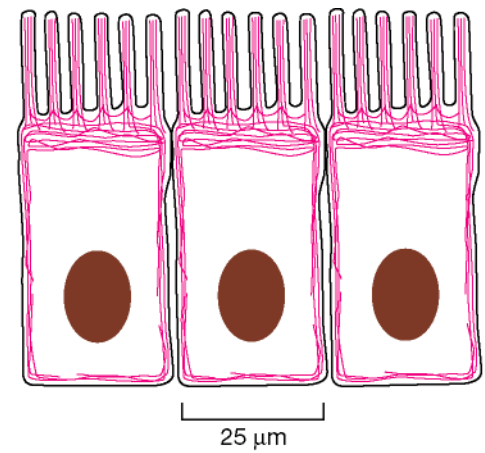
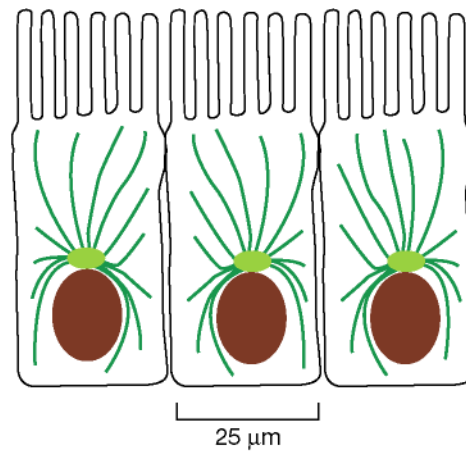
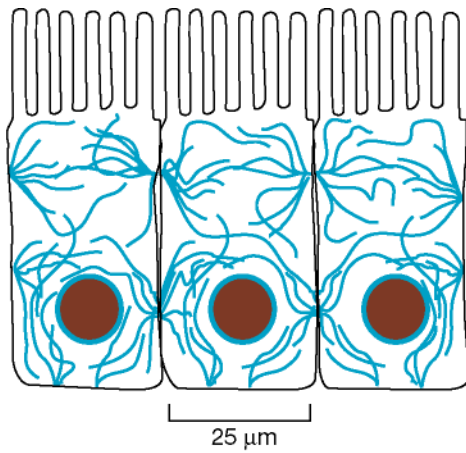


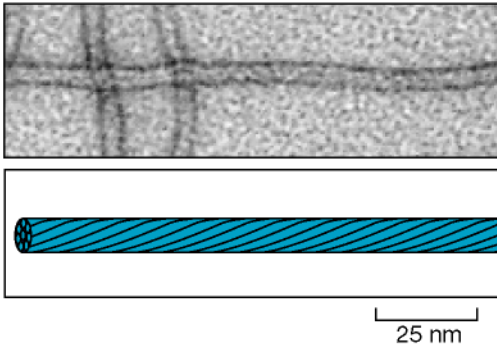
Il citoscheletro

Filamenti citoscheletrici

Contrazione muscolare

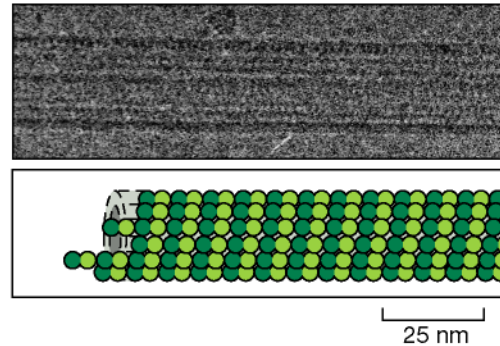


FILAMENTI INTERMEDI



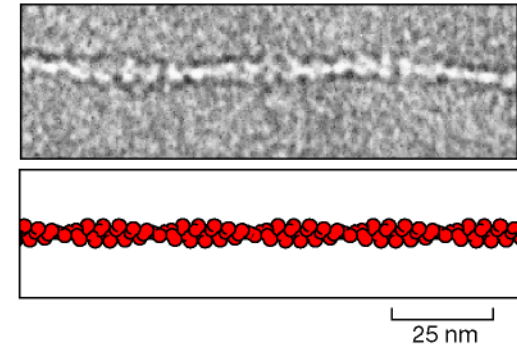
I **filamenti intermedi** sono fibre simili a corde del diametro di 10 nm circa; sono costituite dalle proteine dei filamenti intermedi, una grande famiglia di molecole piuttosto eterogenea. I filamenti intermedi di un certo tipo formano un tessuto subito sotto la membrana nucleare, che si chiama lamina nucleare. Altri tipi si estendono nel citoplasma, irrobustendo le cellule e distribuendo le sollecitazioni meccaniche cui va soggetto il tessuto epiteliale; a questo scopo attraversano tutto il citoplasma da una giunzione cellulare all'altra. (Foto al microscopio gentilmente concessa da R. Quinlan.)

MICROTUBULI



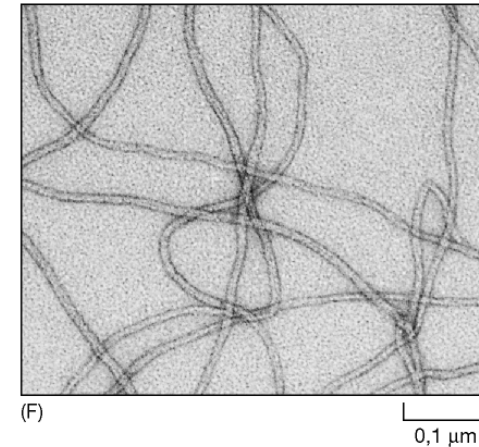
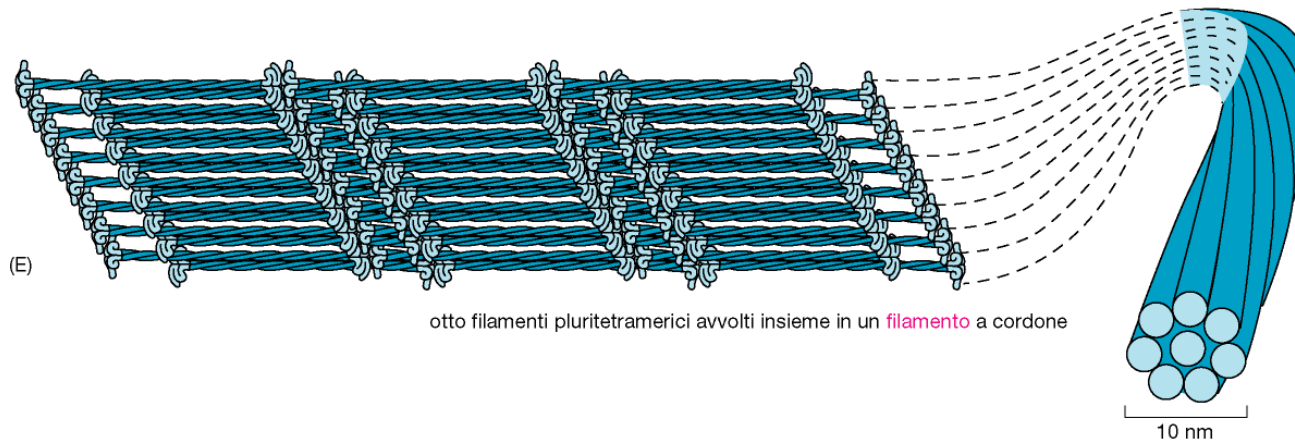
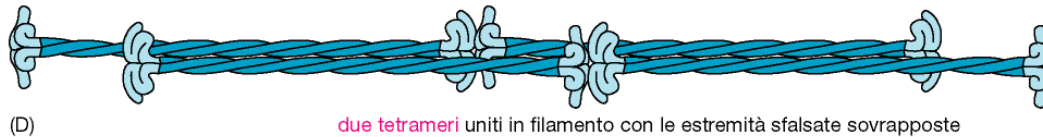
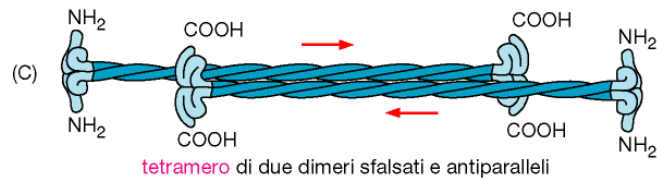
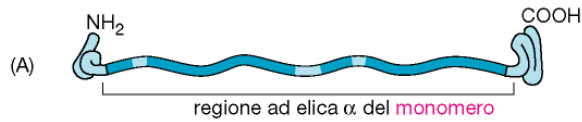
I **microtubuli** sono lunghi cilindri cavi costituiti da una proteina, la tubulina. Hanno un diametro di 25 nm e sono più rigidi dei filamenti actinici o di quelli intermedi. I microtubuli sono lunghi e dritti; generalmente presentano una estremità attaccata a un unico centro organizzatore dei microtubuli, il *centrosoma*. (Foto al microscopio gentilmente concessa da R. Wade.)

FILAMENTI ACTINICI



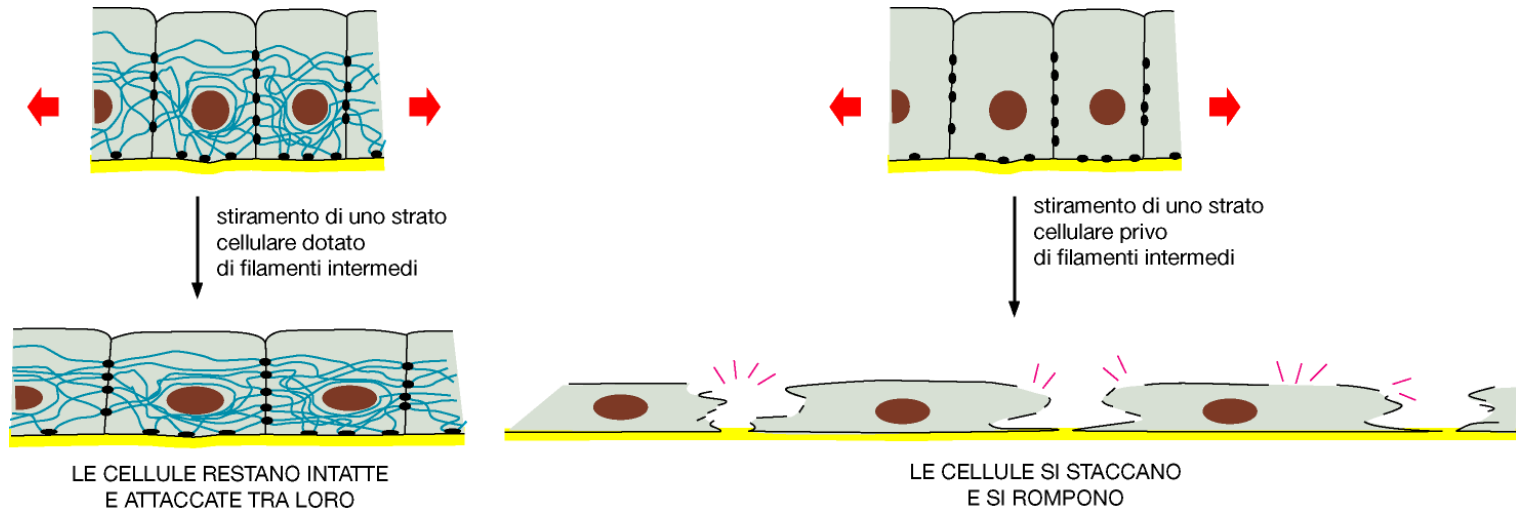
I **filamenti actinici** (noti anche come *microfilamenti*) sono polimeri elicoidali di una proteina, l'actina. Si presentano come strutture flessibili, del diametro di circa 7 nm, e si organizzano in tutta una serie di fasci lineari, reti bidimensionali e gel tridimensionali. Pur trovandosi sparsi per tutta la cellula, i filamenti di actina si concentrano particolarmente nel *cortex*, subito al di sotto della membrana plasmatica. (Foto al microscopio gentilmente concessa da R. Craig.)

FILAMENTI INTERMEDI

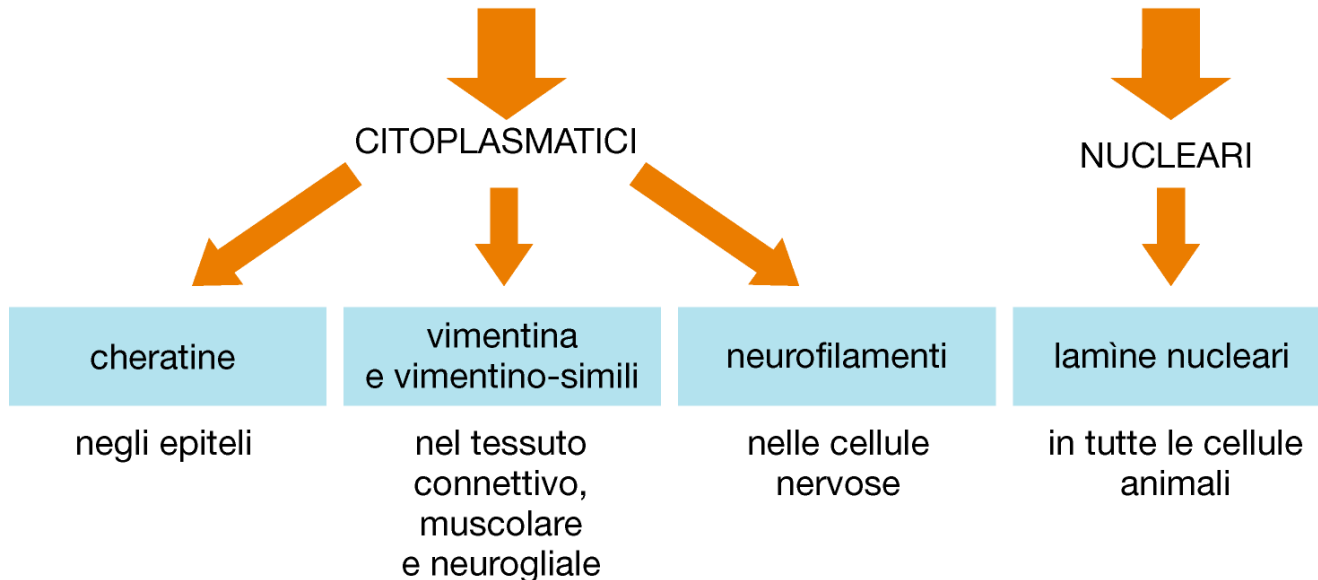


I **domini bastoncellari** centrali delle varie proteine sono **simili** mentre le **parti globulari variano** molto da un filamento all'altro

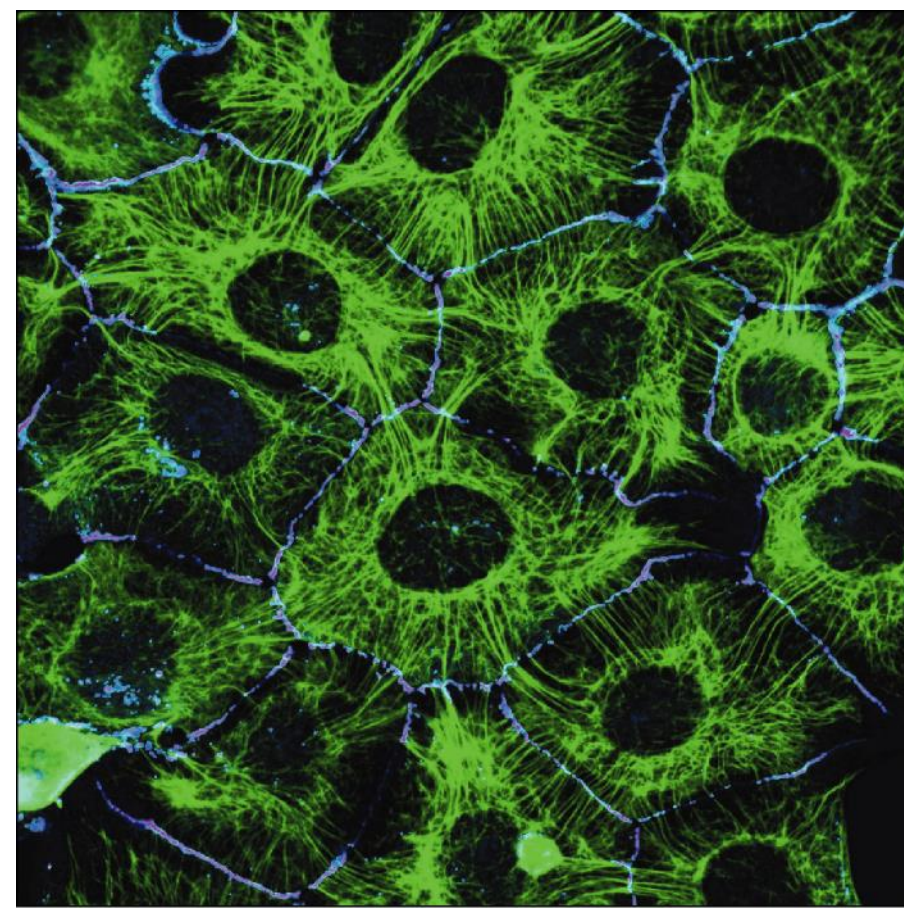
I filamenti intermedi sono molto **resistenti** e conferiscono alla cellula grande resistenza a stress da **stiramento**



FILAMENTI INTERMEDI

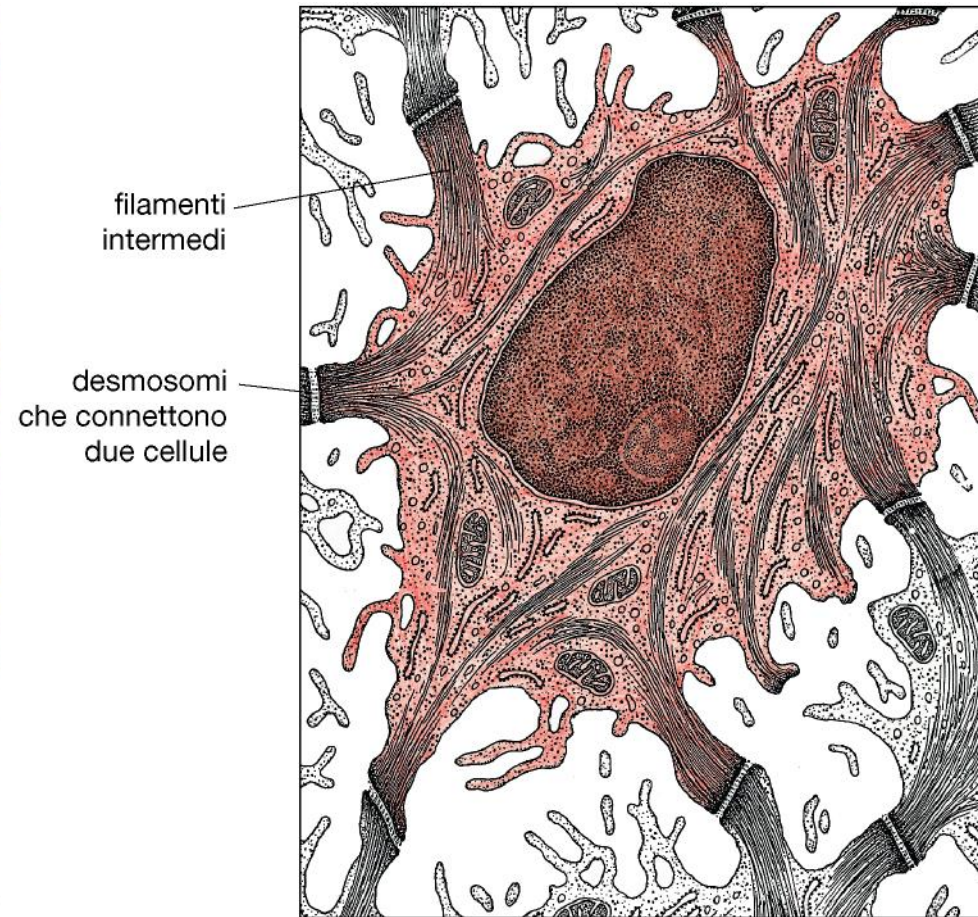


I filamenti intermedi costituiscono una **rete** che circonda il nucleo e si estende verso la periferia



(A)

10 μm



filamenti
intermedi

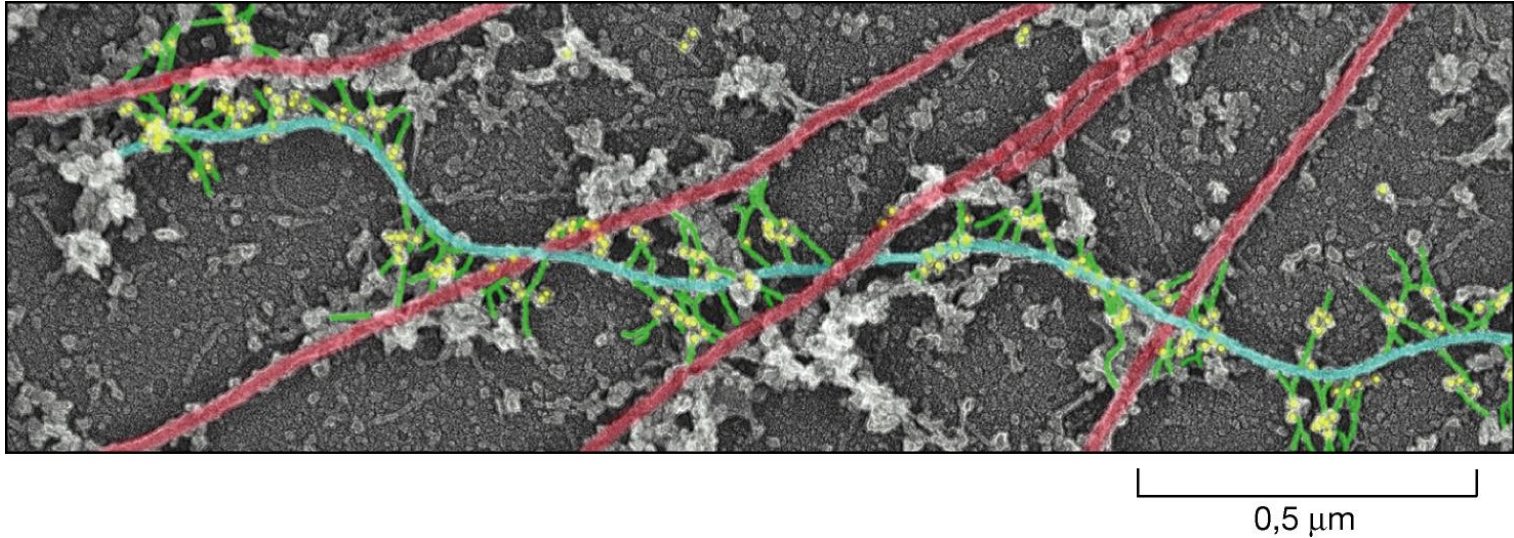
desmosomi
che connettono
due cellule

(B)

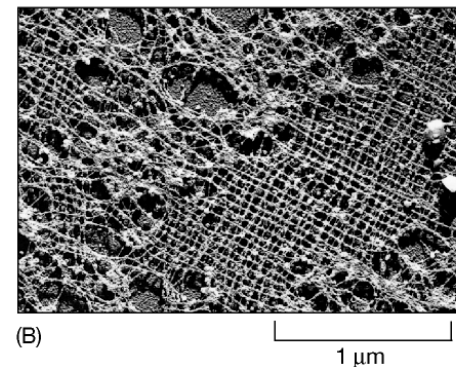
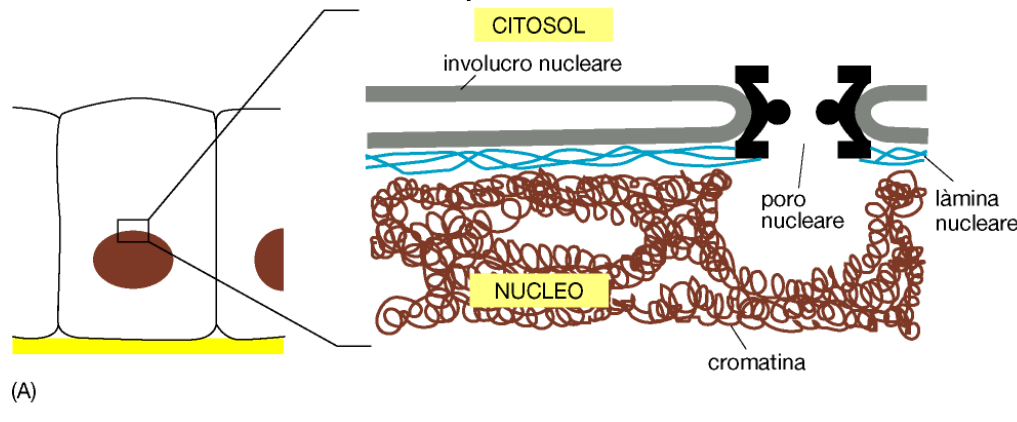
5 μm

Spesso **si ancorano alla membrana** plasmatica in corrispondenza delle connessioni fra cellule (**desmosomi**)

I filamenti intermedi si raggruppano in fasci grazie a proteine accessorie come la **plectina** che li collega anche ad altre reti di proteine citoscheletriche



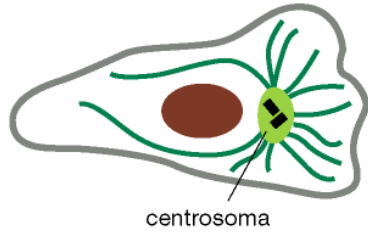
I filamenti intermedi che costituiscono la **lamina nucleare** sono composti da **lamine**, che si disaggregano e si ricostituiscono ad ogni divisione cellulare, tramite fosforilazione e defosforilazione



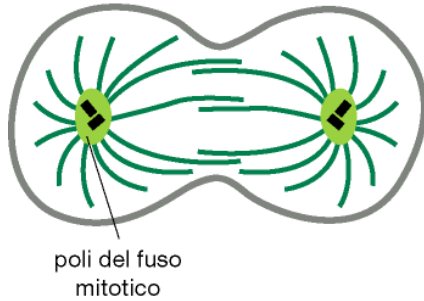
MICROTUBULI

Svolgono prevalentemente il compito di **organizzare l'interno delle cellule eucariotiche**, ancorando gli organelli e dirigendo i trasporti intracellulari
Crescono a partire dal **centrosoma** verso la periferia
Costituiscono fra l'altro, fuso mitotico, ciglia e flagelli

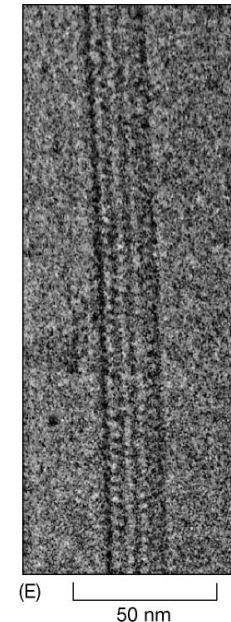
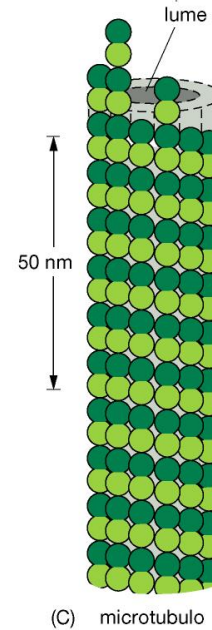
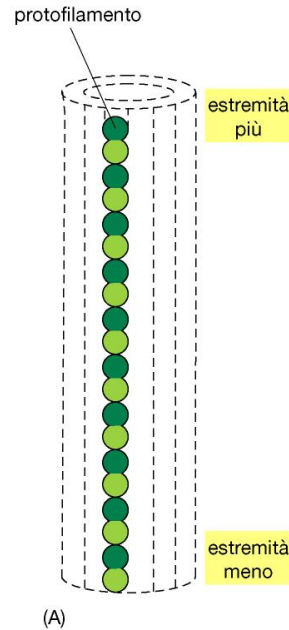
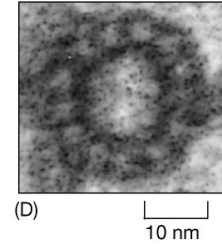
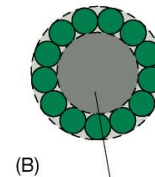
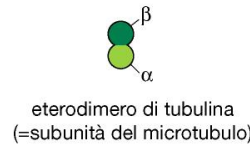
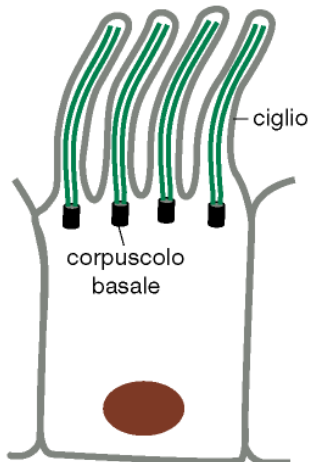
(A) CELLULA INTERFASICA



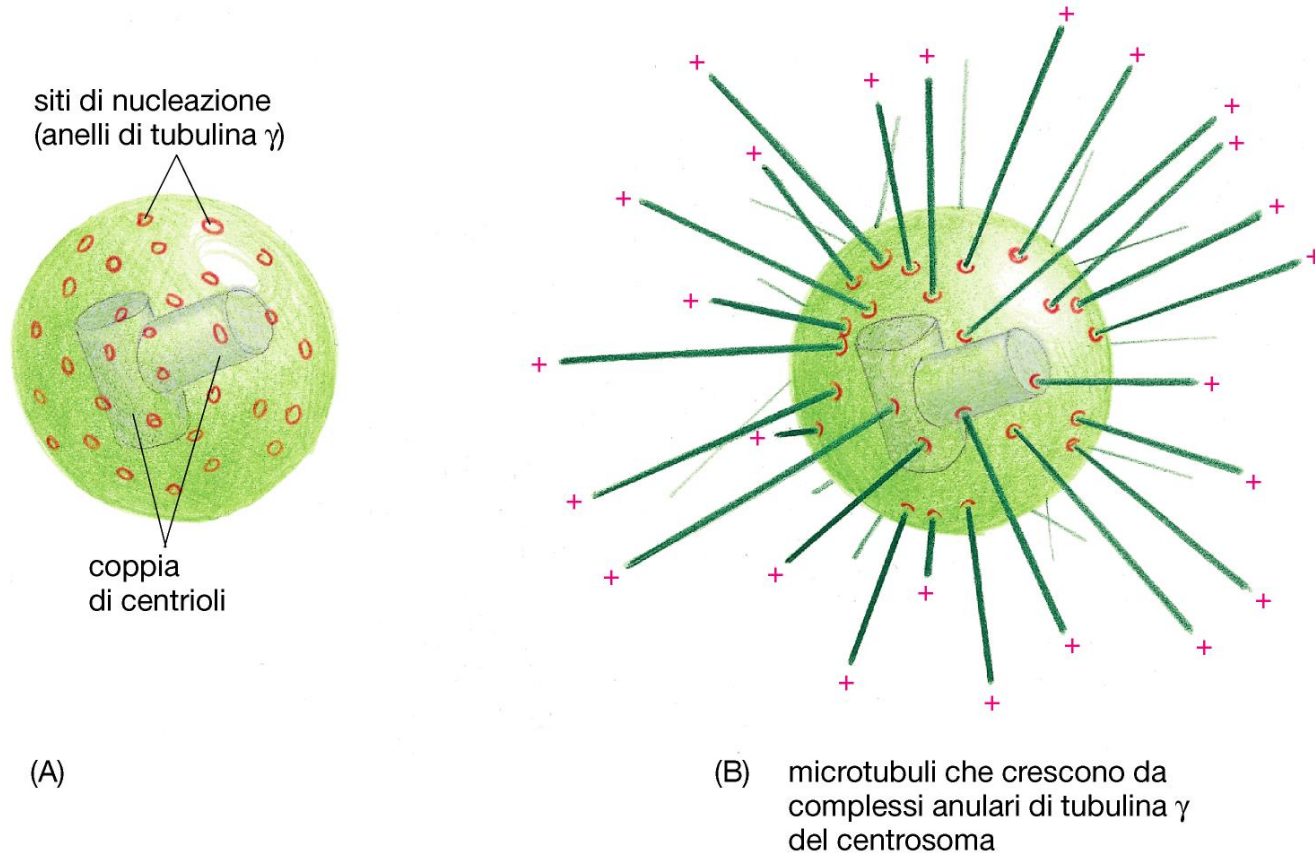
(B) CELLULA IN DIVISIONE



(C) CELLULA CILIATA



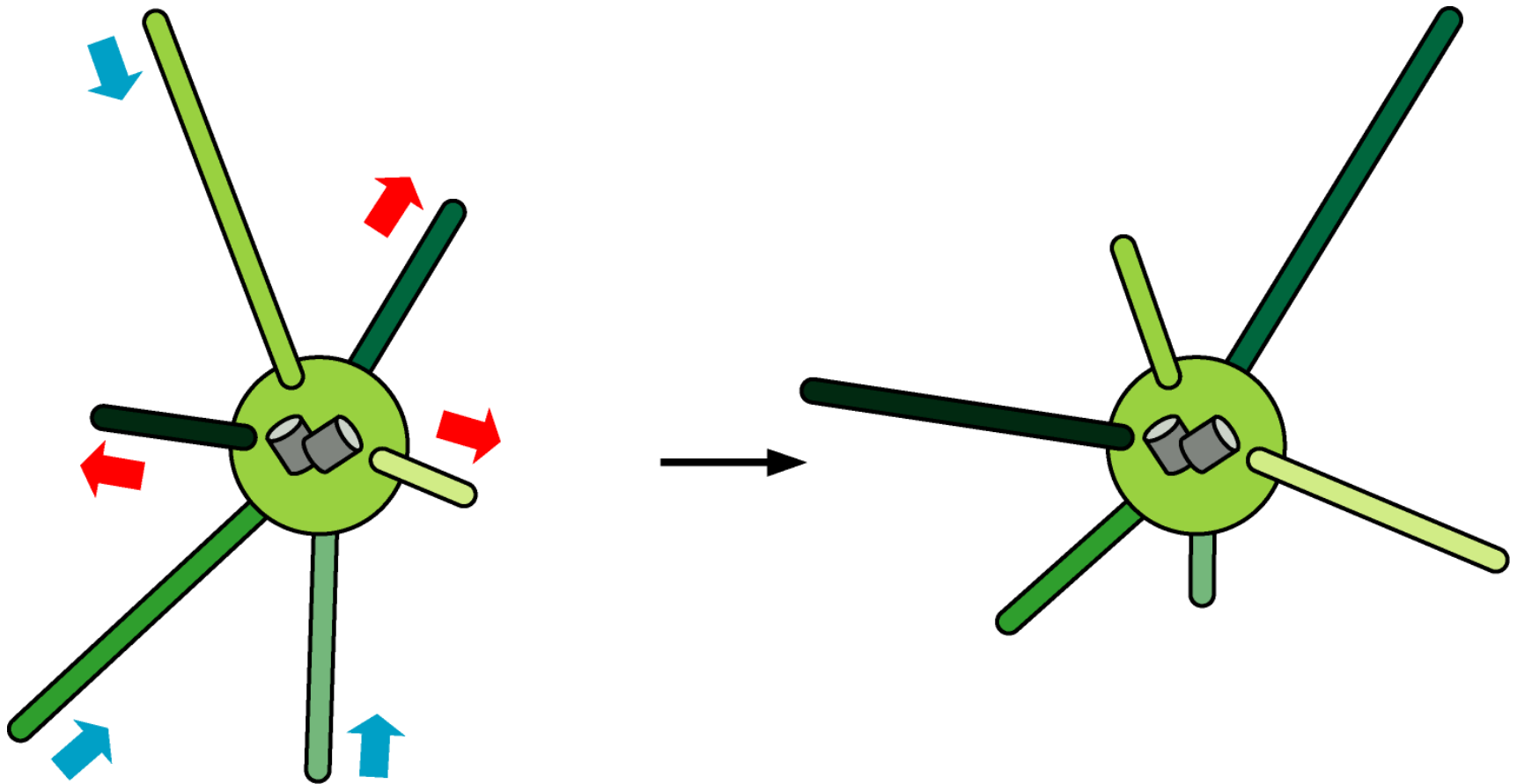
I **centrosomi** fungono da centri organizzatori, da cui si dipartono i microtubuli



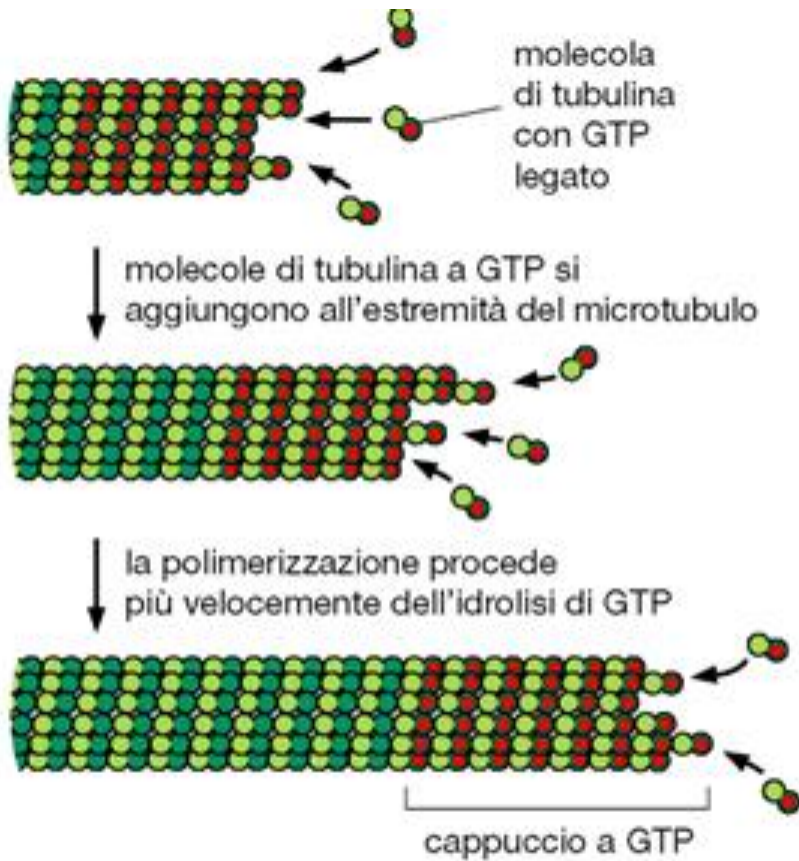
Contengono centinaia di **strutture ad anello** composte da **tubulina γ** , ciascuna **sito di nucleazione** per la crescita di un microtubulo

All'interno del centrosoma si trovano i **centrioli**, simili ai corpuscoli basali, centri organizzatori dei microtubuli di ciglia e flagelli

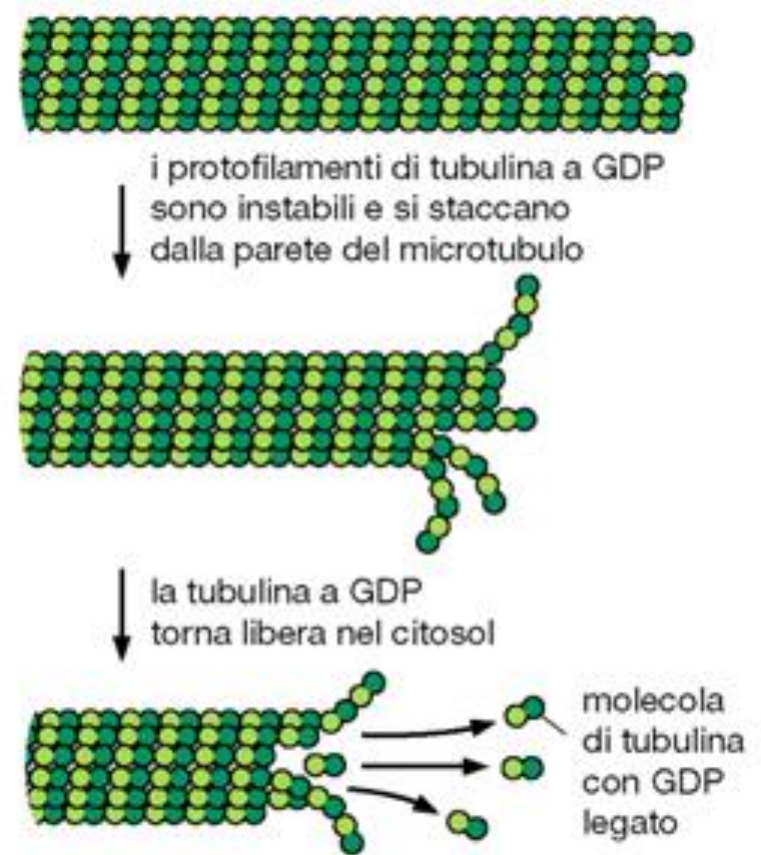
I microtubuli in crescita sono caratterizzati da **instabilità dinamica**, ovvero crescono o si accorciano improvvisamente



I dimeri tubulinici hanno **attività GTPasica**. Se legate al GTP le molecole di tubulina restano ben organizzate a formare il microtubulo, se legate al GDP cambiano conformazione e stabiliscono fra loro legami meno stabili



MICROTUBULO IN ALLUNGAMENTO



MICROTUBULO IN ACCORCIAMENTO

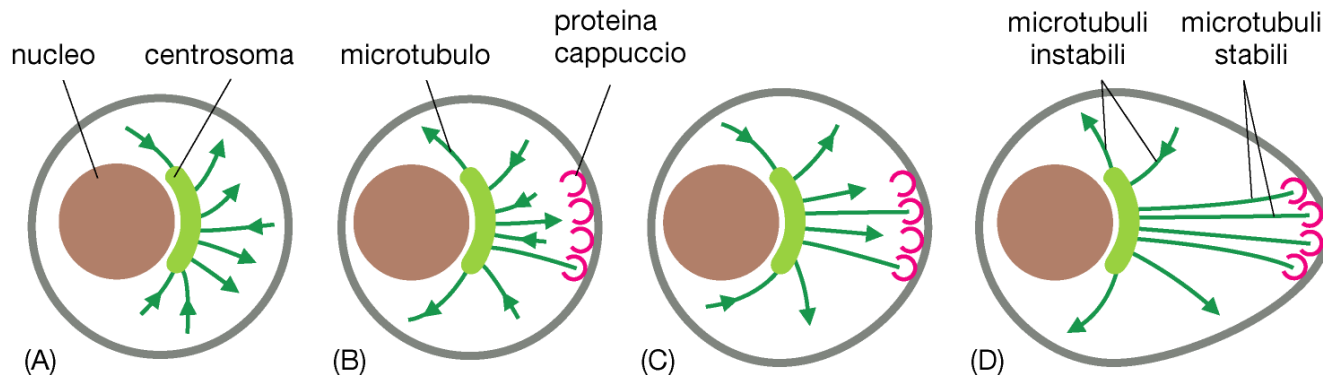
Il rimodellamento dei microtubuli è molto dinamico e vi è un **equilibrio fra polimerizzazione e depolimerizzazione**

Impedendo alla tubulina libera di polimerizzare (bloccandola con **colchicina**) il fuso mitotico sparisce, **la cellula si arresta in mitosi**, quindi procede solo la depolimerizzazione

Impedendo la perdita di subunità da parte dei microtubuli (**taxolo**) i microtubuli possono solo crescere ma la **cellula si blocca** comunque **in mitosi**

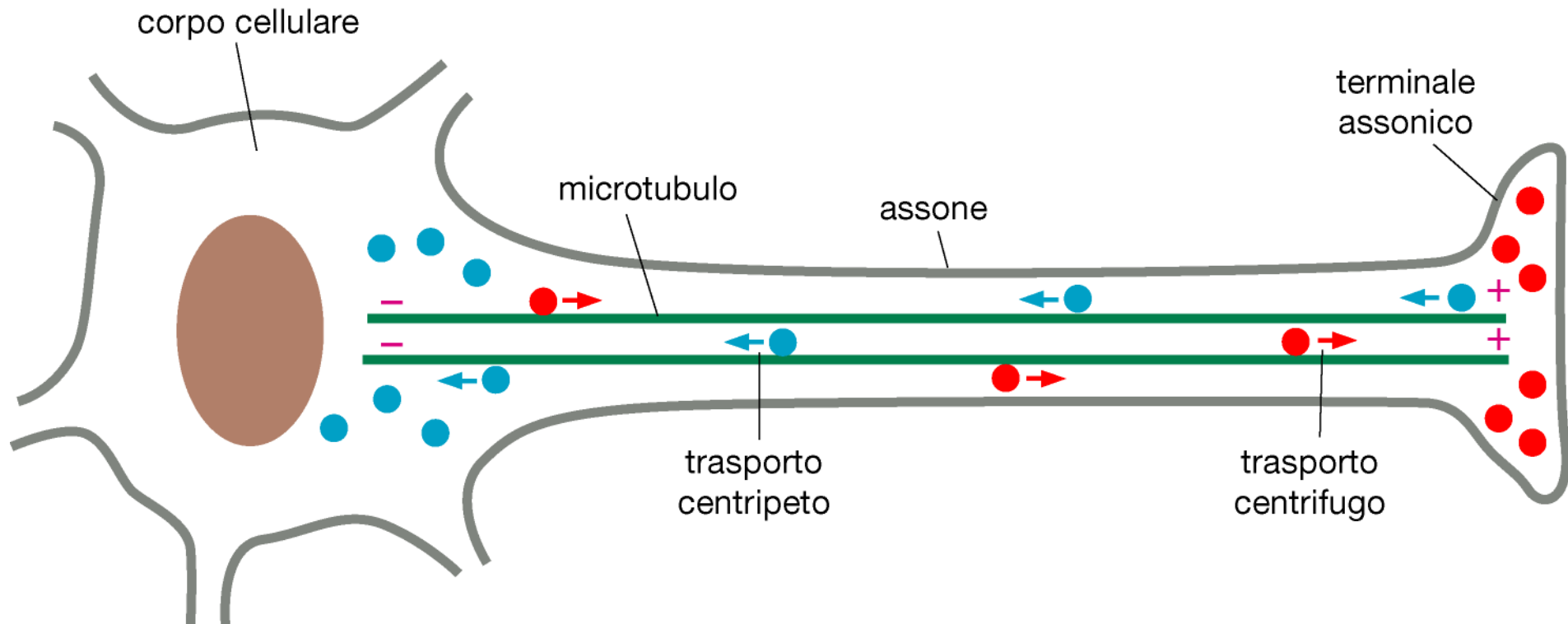
Rendendo il fuso inattivo o distruggendolo **si uccidono le cellule**; questo viene sfruttato nelle **cellule cancerose** trattando con **farmaci antimitotici**

L'**estremità crescente** dei microtubuli può essere stabilizzata, ovvero **protetta dalla disaggregazione**, dal legame con altre molecole o strutture cellulari, e la cellula in genere si polarizza



Una volta differenziate le **cellule** sono in genere polarizzate, avendo **limitato selettivamente l'instabilità dinamica dei propri microtubuli**

I microtubuli infatti svolgono la funzione di organizzare l'interno della cellula, ma per farlo necessitano del legame con **proteine accessorie**



Proteine motrici

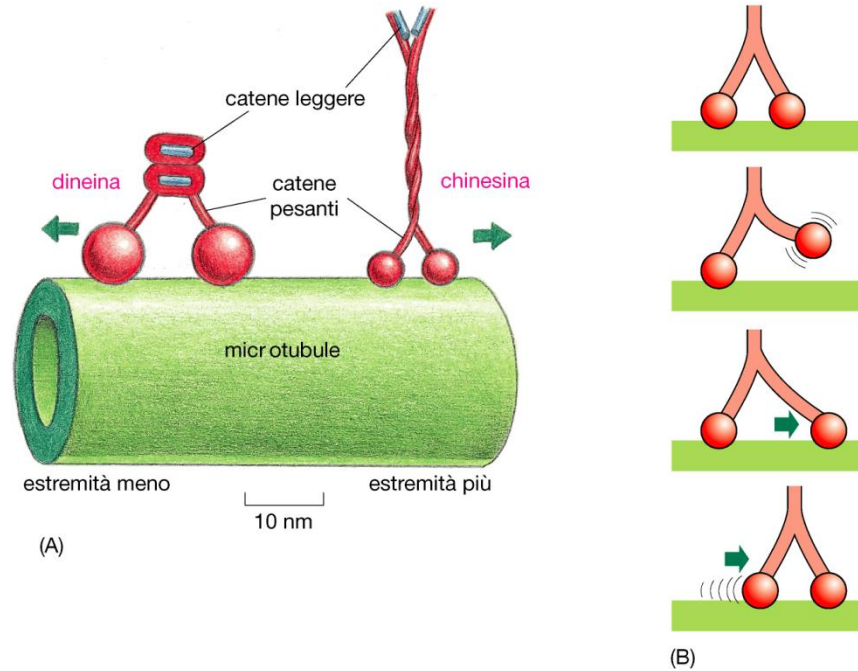
Gli organelli e le vescicole si spostano nella cellula con movimenti bruschi, **movimento saltatorio**, che coinvolgono sia i microtubuli che i filamenti di actina

Questi movimenti avvengono grazie a **proteine motrici** che si legano a microtubuli e filamenti di actina su cui si spostano grazie all'**idrolisi di ATP**

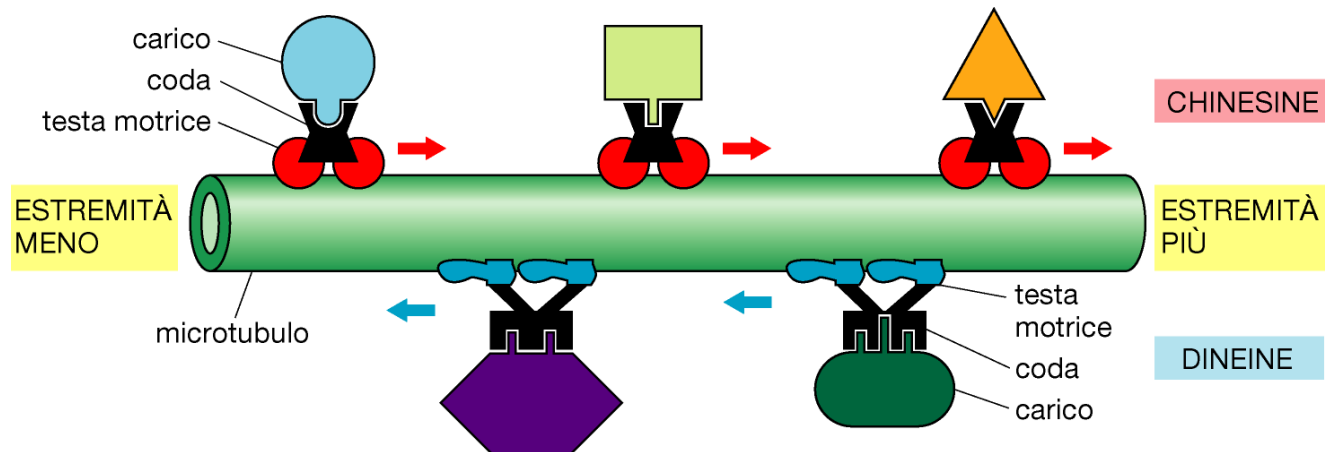
Queste proteine **legano componenti cellulari** che spostano con sé lungo i filamenti

Le **proteine motrici** che si muovono lungo i **microtubuli citoplasmatici** appartengono a due famiglie:
chinesine (si spostano verso l'estremità "più");
dineine (verso l'estremità "meno")

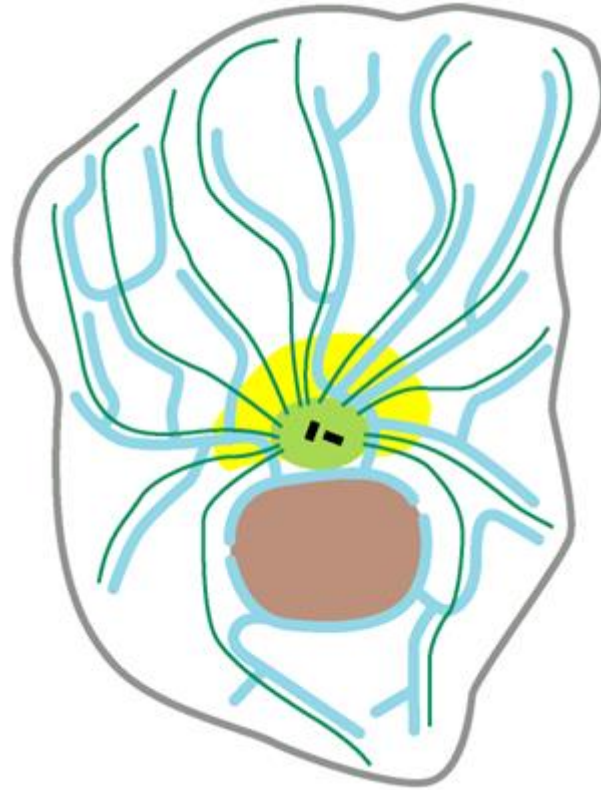
Le **teste globulari** (dotate di **attività ATPasica**) interagiscono con i microtubuli



Mentre la coda con altre componenti cellulari



Posizionamento degli organelli dotati di membrana

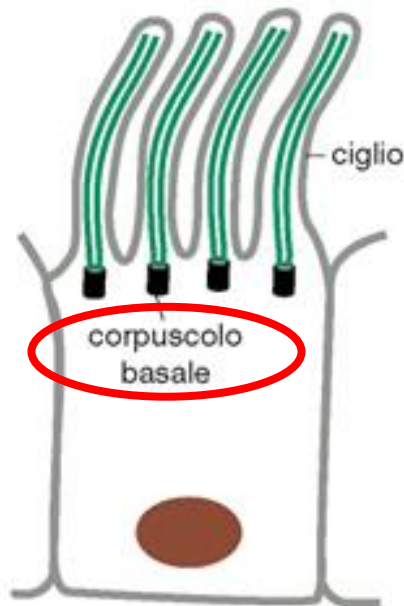


Durante lo sviluppo della cellula il **reticolo endoplasmatico** viene “tirato” **verso la periferia** della cellula da **chinesine** che si attaccano alla sua membrana mentre l'**apparato di Golgi** viene sospinto dalle **dineine verso il centro** della cellula

Probabilmente sono presenti sulle membrane degli organelli **recettori** specifici per le proteine motrici

Ciglia e flagelli

Alcuni microtubuli stabilizzati vengono usati da particolari tipi cellulari
Ciglia e flagelli servono per **muovere liquidi** sulla superficie cellulare o
in taluni casi per dar **movimento alla cellula** stessa

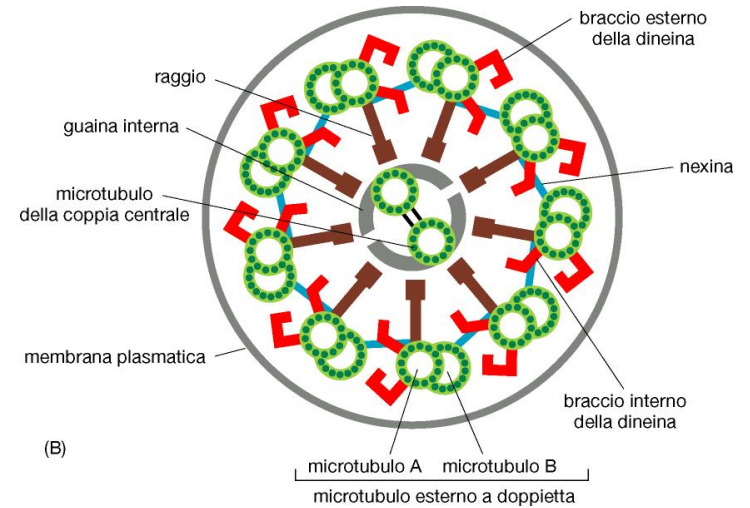
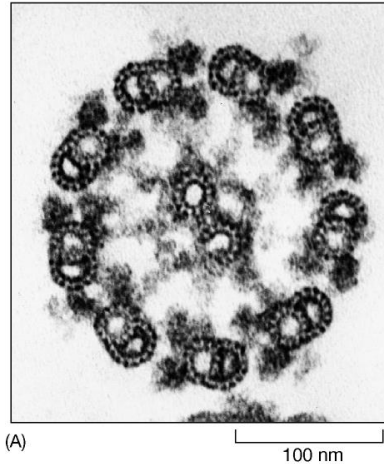


5 μm

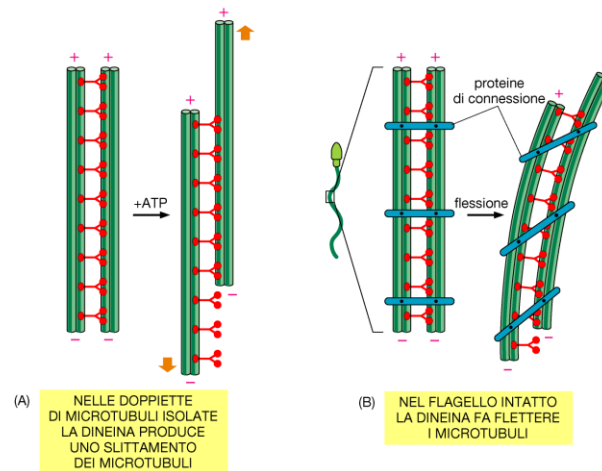
Le ciglia, strutture piliformi del diametro di circa $0.25 \mu\text{m}$, sono soprattutto utilizzate per far muovere fluidi che ricoprono la superficie cellulare

I flagelli fanno avanzare la cellula (spermatozoo) con movimenti ondulanti

I microtubuli delle ciglia e dei flagelli

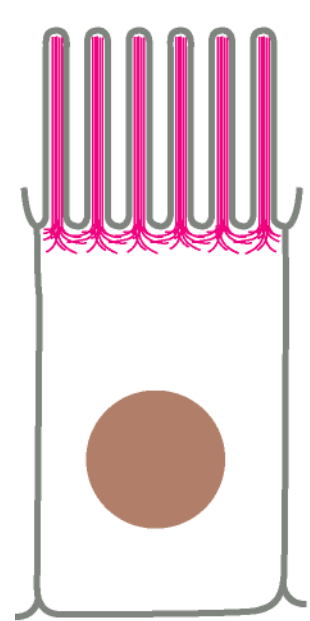


Sono associati a molte proteine accessorie fra cui la **dineina ciliare**, importante per la flessione

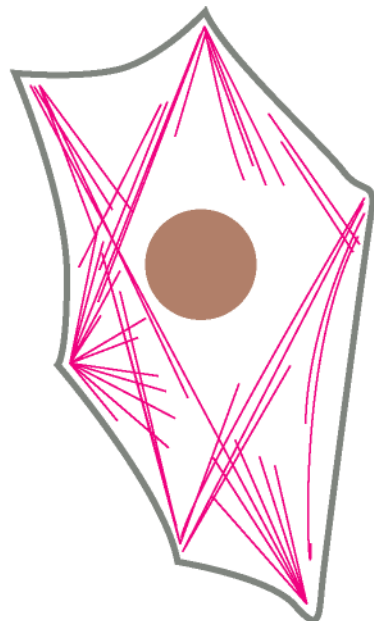


FILAMENTI ACTINICI o MICROFILAMENTI

Filamenti presenti in tutte le cellule eucariotiche, importanti per molti movimenti, soprattutto quelli relativi alla superficie cellulare



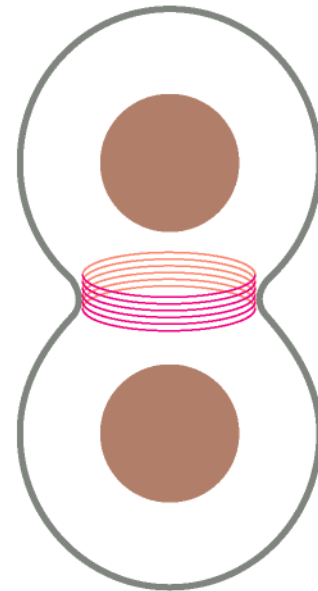
(A)



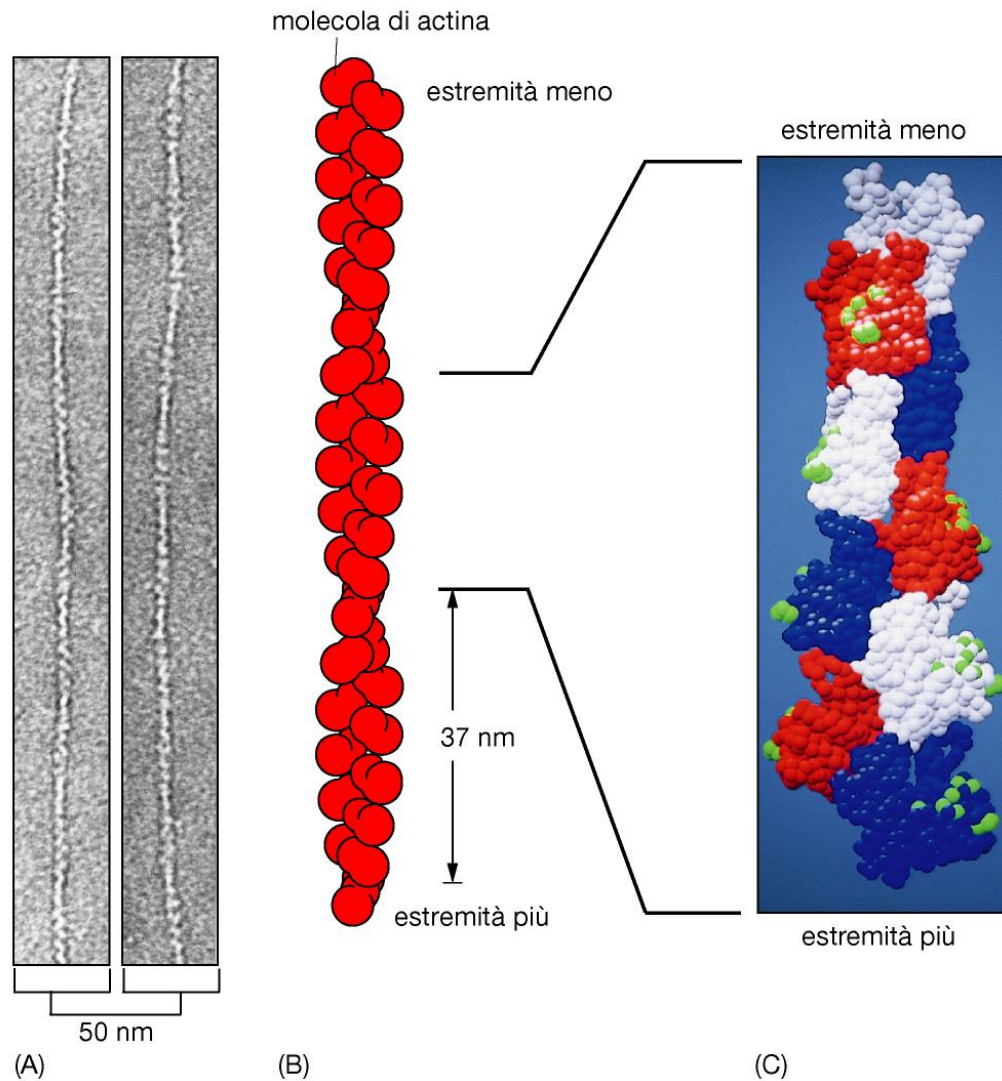
(B)



(C)

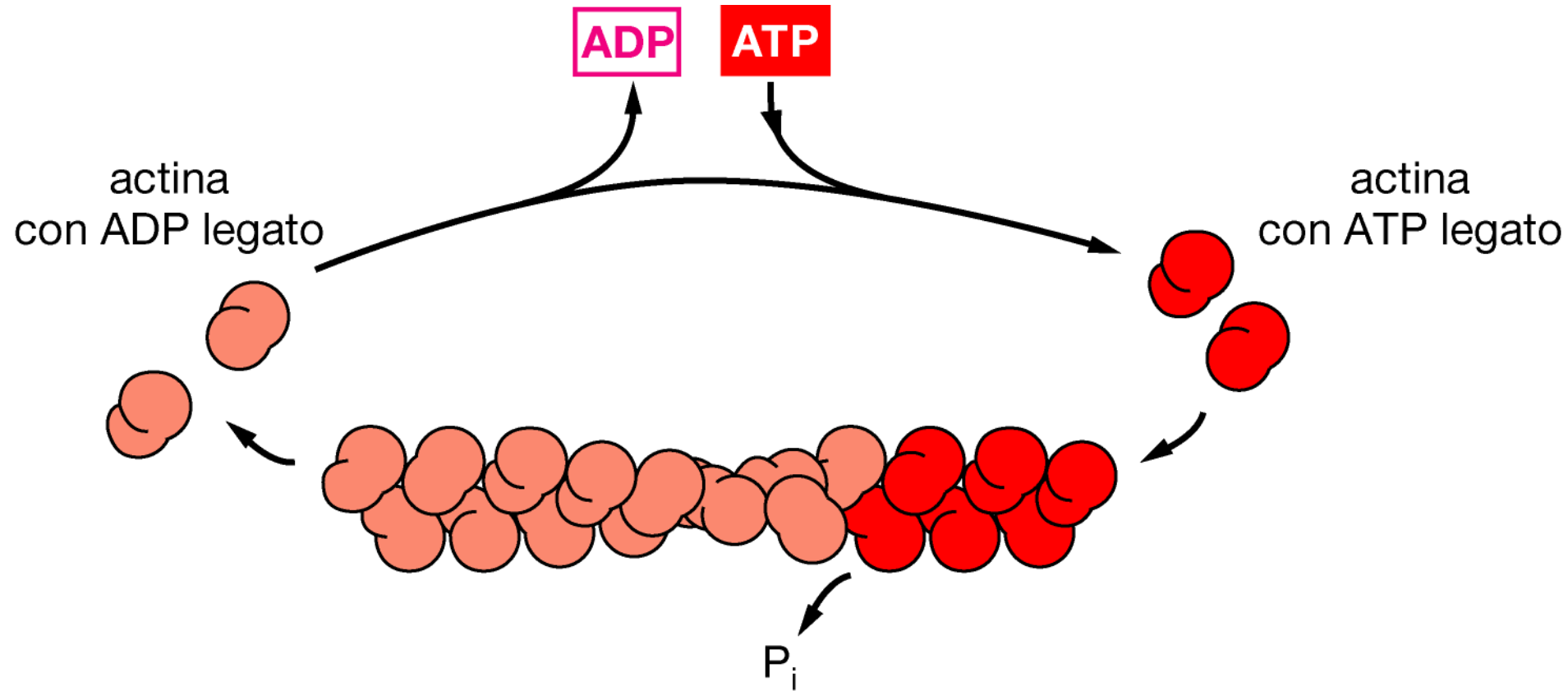


(D)



Le fibre di actina hanno un **diametro di circa 7nm**, sono polimeri di molecole di actina, tutte rivolte nello stesso verso, che danno quindi una **polarità alla fibra**

Come nel caso dei microtubuli la catena **può allungarsi ad entrambe le estremità**, anche se più velocemente a quella “più”



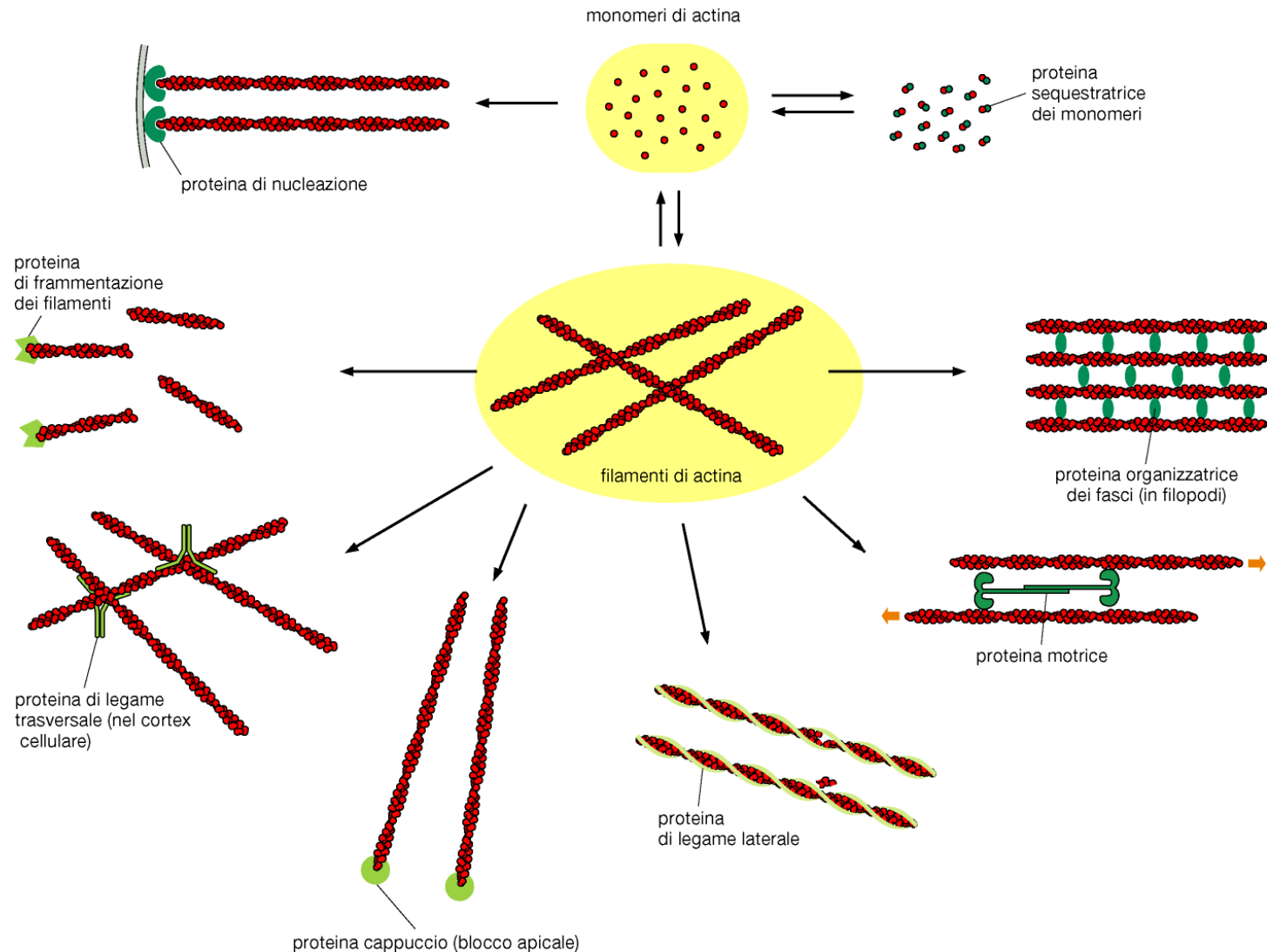
I **monomeri liberi** portano una molecola di **ATP**, che viene **idrolizzata ad ADP** dopo l'aggiunta al polimero, rendendo la configurazione meno stabile e quindi **inducendo la depolimerizzazione**

Nella cellula esiste un **equilibrio dinamico** tra polimeri e monomeri

Molte **proteine** si **legano** all'**actina**

Ai **monomeri liberi** impedendone la polimerizzazione (**timosina**, **profilina**)

Alle **fibre**, conferendo loro determinate caratteristiche strutturali e funzionali



Movimento cellulare per strisciamento

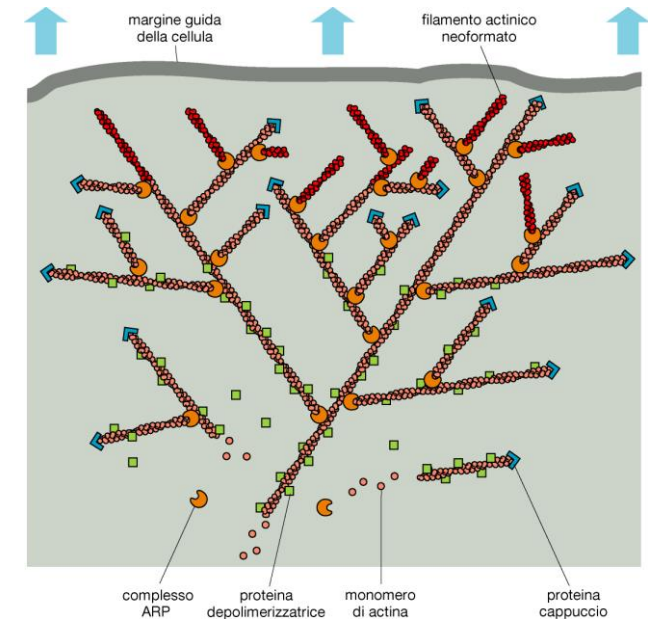
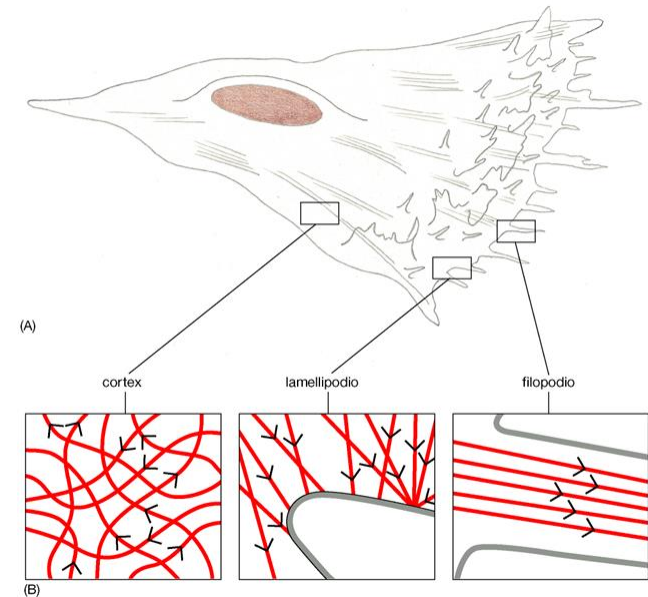
La cellula emette protrusioni al **marginale guida**, dette **lamellipodi** e **filipodi** (per polimerizzazione di actina)

Processo cui partecipano proteine accessorie, come le **proteine actino-affini (ARP)**

Le **protrusioni aderiscono alla superficie** su cui la cellula striscia

Le **integrine**, proteine transmembrana, **aderiscono esternamente** alla matrice extracellulare o alla superficie di un'altra cellula, mentre **internamente catturano filamenti actinici**

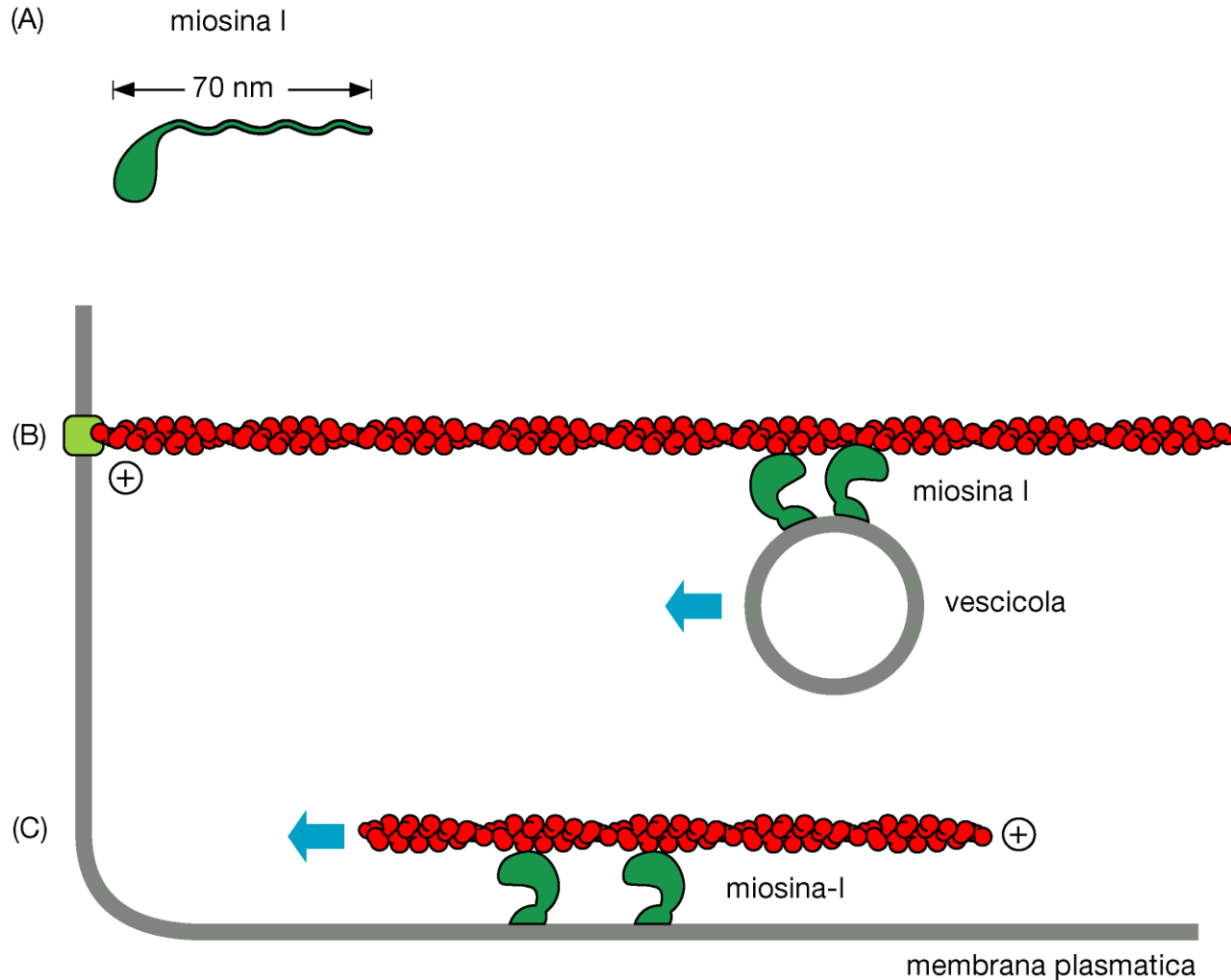
In questo modo le **fibre di actina** ancorandosi **si contraggono**, esercitando una **trazione** che sposta l'intera massa cellulare



Proteine motrici actino-dipendenti: miosine

Legano e idrolizzano **ATP**

Ne esistono diversi tipi, fra cui le più rappresentate sono dette **miosina I e II**

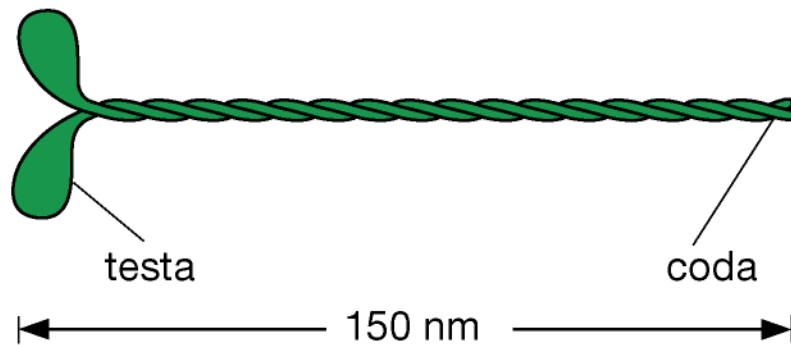


CONTRAZIONE MUSCOLARE

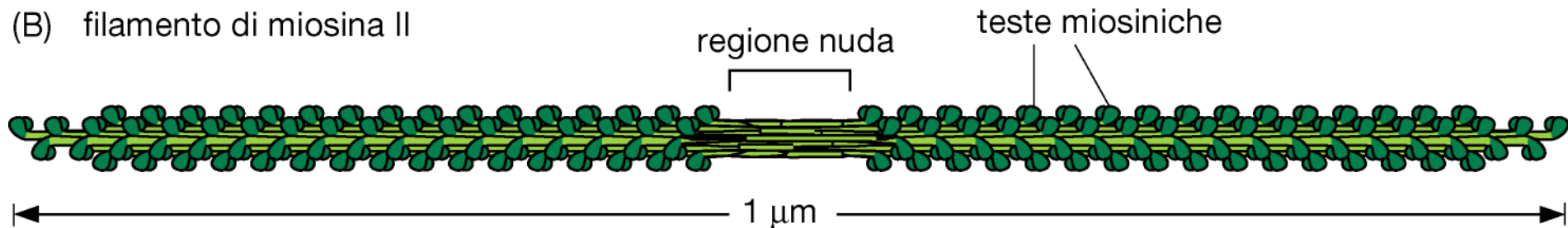
La miosina muscolare appartiene alla famiglia della **miosina II**

Le due teste globulari hanno **attività ATPasica**

(A) molecola di miosina II



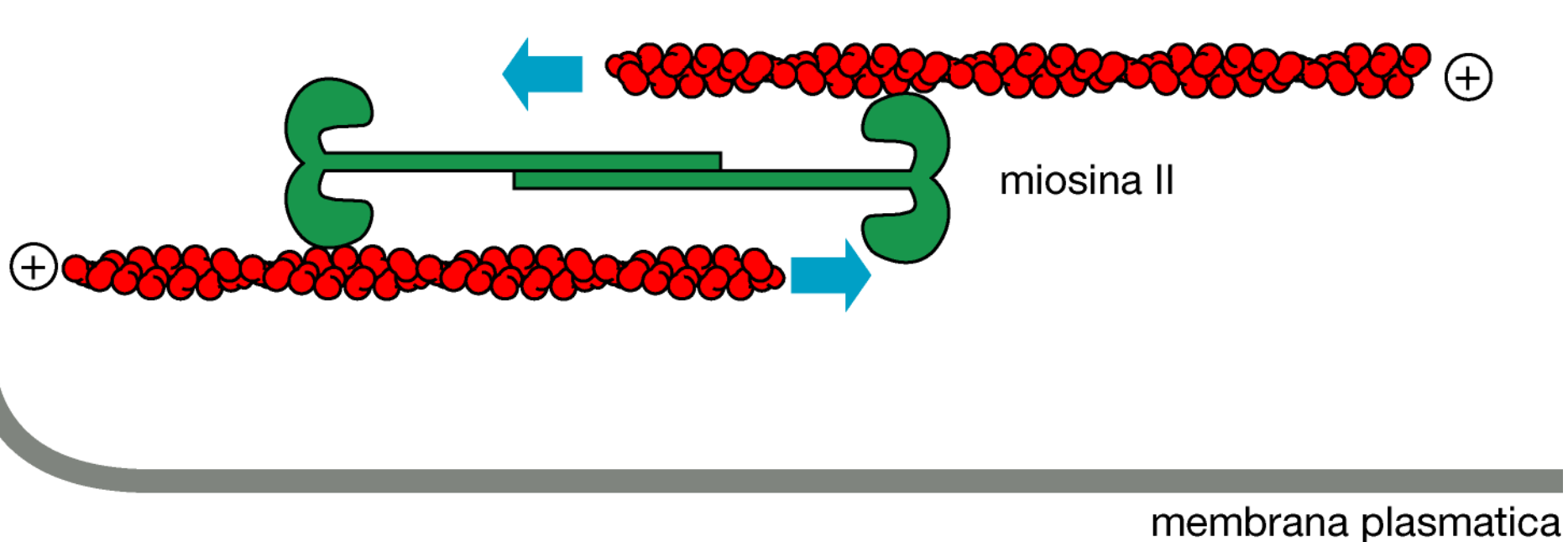
(B) filamento di miosina II



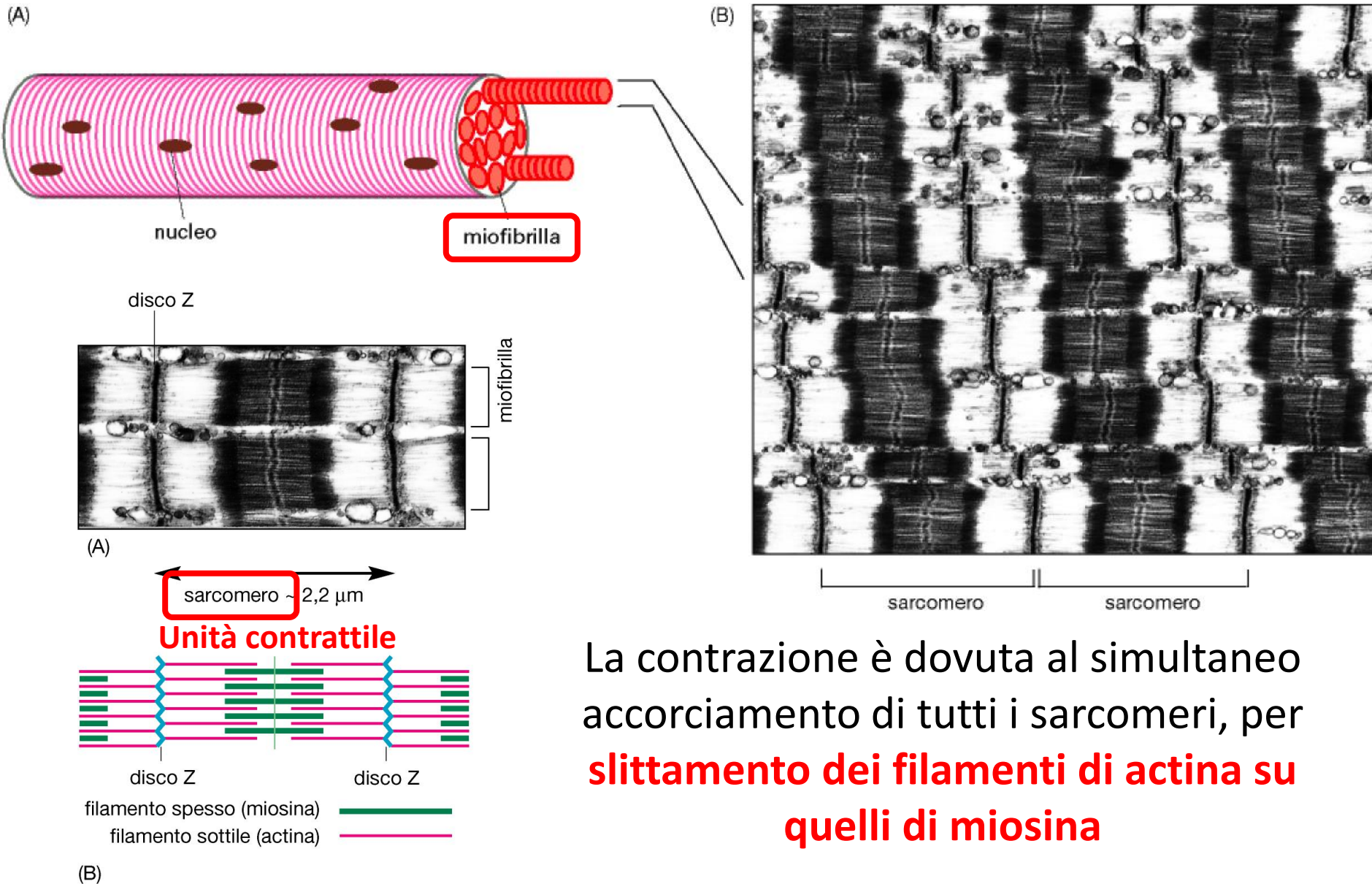
Le due serie di **teste** sono rivolte in **direzione opposta**

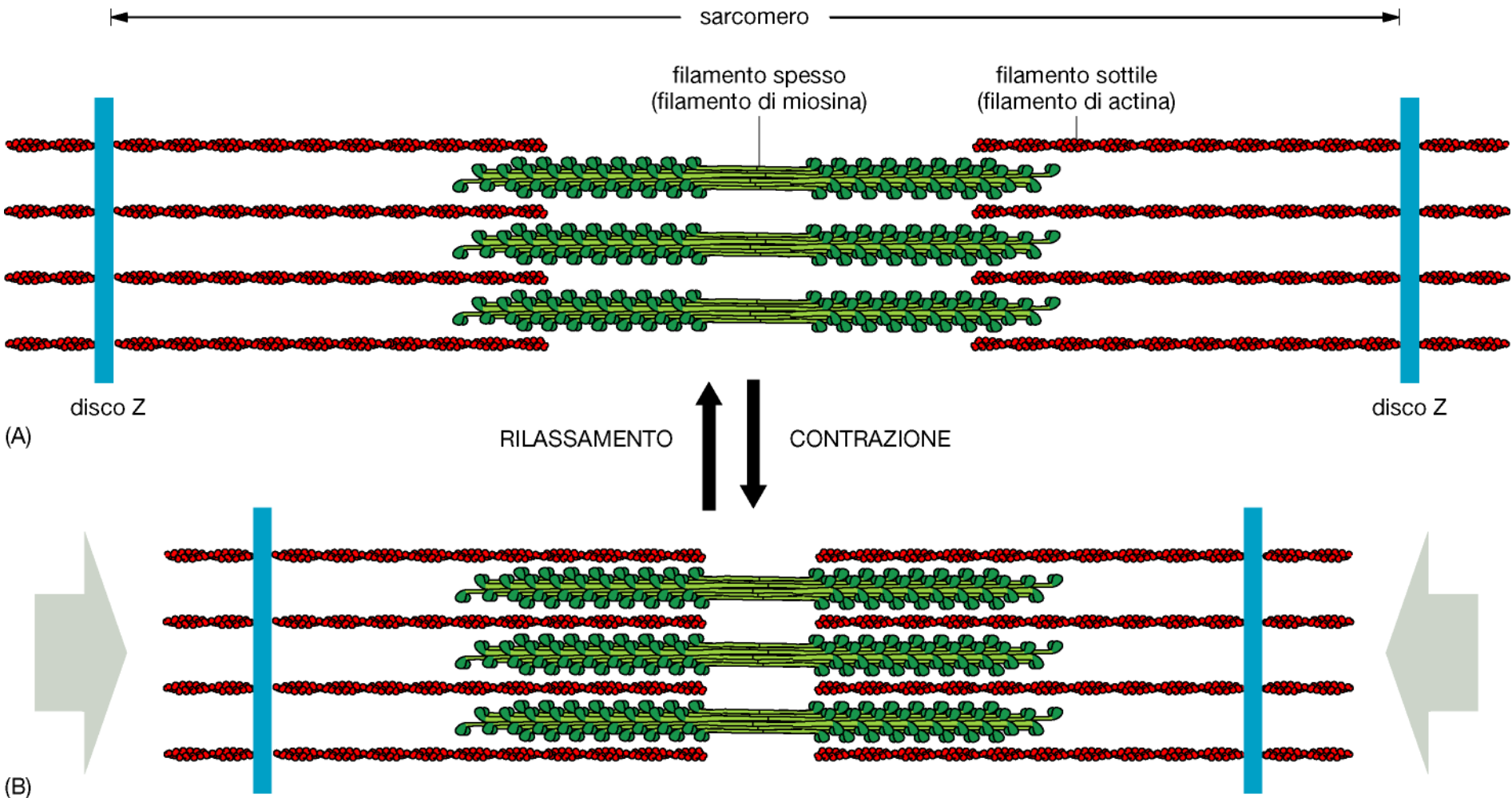
I filamenti miosinici si legano a quelli actinici, in particolare una serie di teste si lega ai filamenti di actina **tirando** in una direzione, l'altra serie tirando **in direzione opposta**

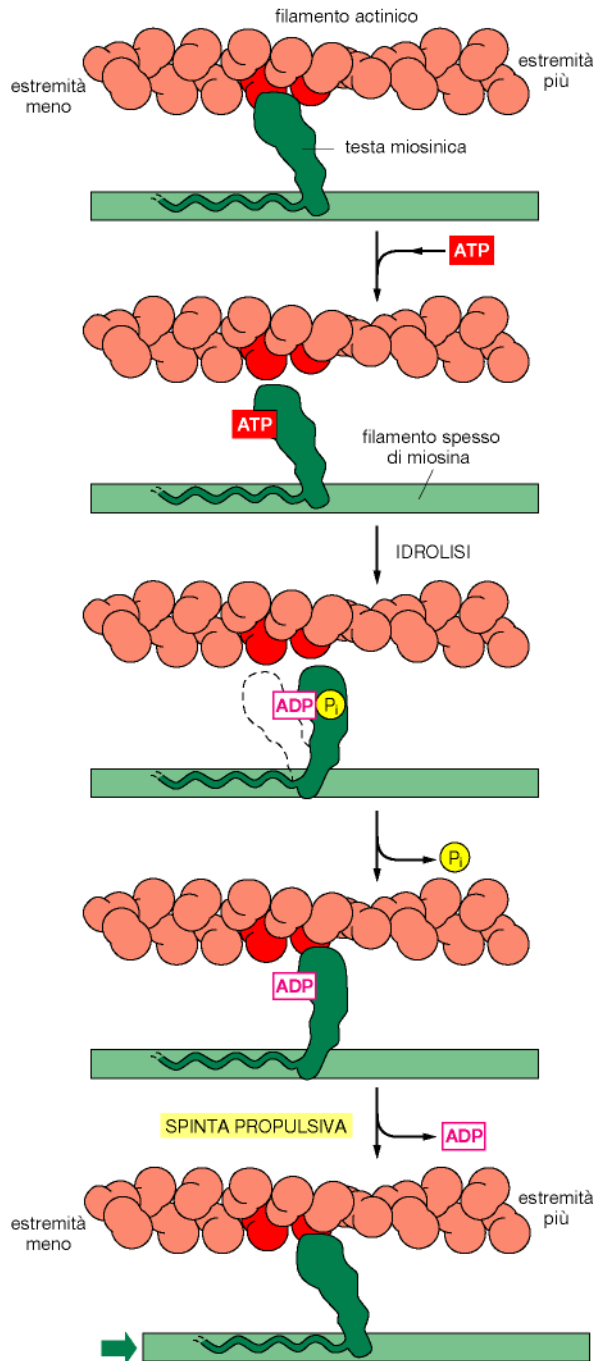
I due fasci di actina scorrono uno sull'altro in direzione opposta generando una **forza contrattile**



Fibre del muscolo scheletrico: enormi cellule singole formatesi per fusione di tante cellule separate più piccole







ATTACCO All'inizio del ciclo mostrato in figura una testa miosinica priva di nucleotide legato si trova rigidamente bloccata al filamento actinico nella configurazione di *rigor* (così chiamata in quanto responsabile del *rigor mortis*, la rigidità della morte). Nel muscolo in contrazione attiva questa fase dura pochissimo perché vi pone fine, legandosi, una molecola di ATP.

DISTACCO Una molecola di ATP si lega al solco maggiore posto "dietro" la testa (cioè dal lato più distante dal filamento actinico) e immediatamente produce un leggero cambiamento di conformazione nei domini che costituiscono il sito di legame per l'actina. Questo riduce l'affinità della testa globulare per l'actina e le permette di muoversi lungo il filamento. (Lo spazio lasciato qui tra la testa miosinica e l'actina serve a evidenziare questa variazione, anche se probabilmente in realtà la testa rimane vicinissima all'actina.)

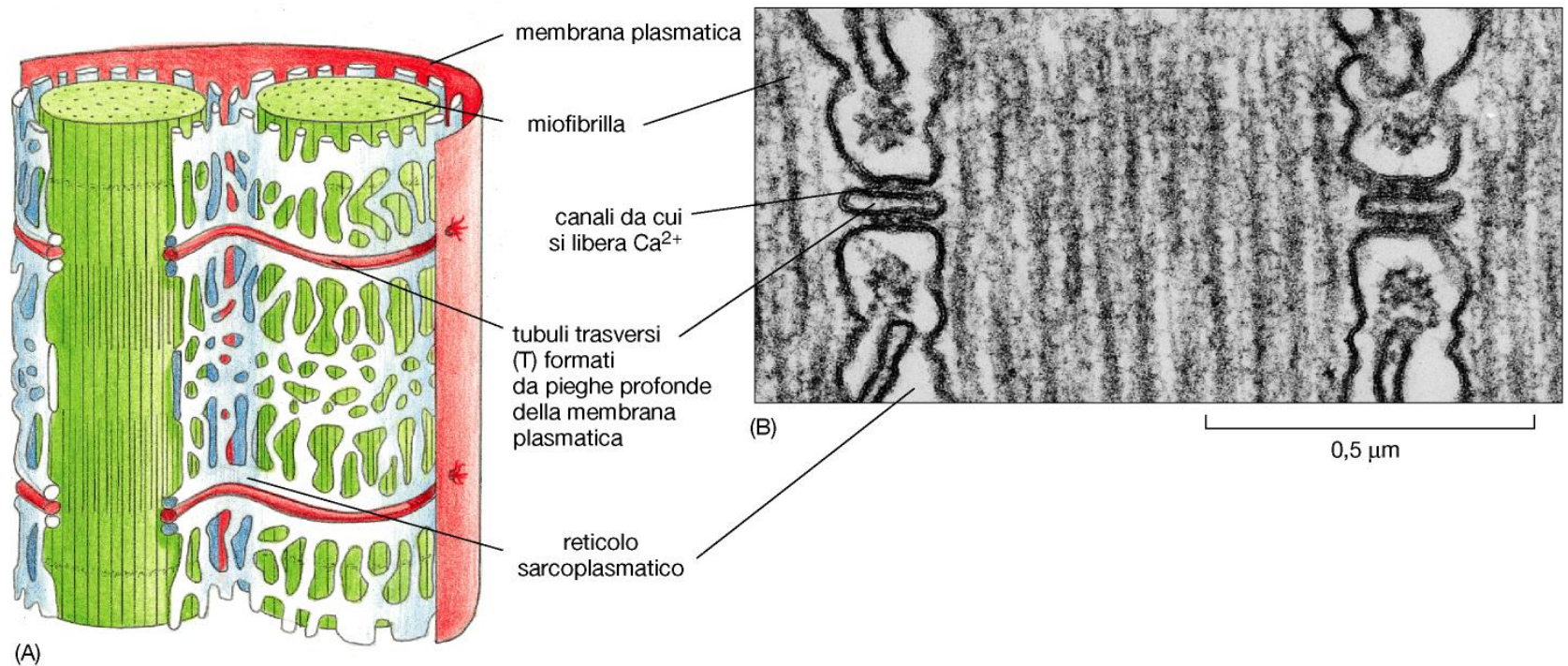
CARICA Il solco si chiude a ostrica sulla molecola di ATP, inducendo un cospicuo cambiamento di conformazione che fa spostare la testa lungo il filamento di una distanza pari a circa 5 nm. L'ATP si idrolizza, ma l'ADP e il P_i prodotti restano strettamente legati alla proteina.

GENERAZIONE DI FORZA PROPULSIVA Il legame debole della miosina ad un altro sito sul filamento actinico induce il distacco del fosfato inorganico rimasto dopo l'idrolisi di ATP, mentre va stabilendosi un legame forte della testa all'actina. Il distacco innesca la produzione della spinta, un cambiamento di conformazione in cui la testa, tornando alla struttura iniziale, fa forza sul filamento. Nel corso della spinta la testa perde l'ADP legato e si trova pronta per il ciclo successivo.

ATTACCO Al termine del ciclo, la testa miosinica si blocca sul filamento actinico in configurazione di *rigor*. Notare che la testa si trova ora posizionata più avanti sul filamento actinico.

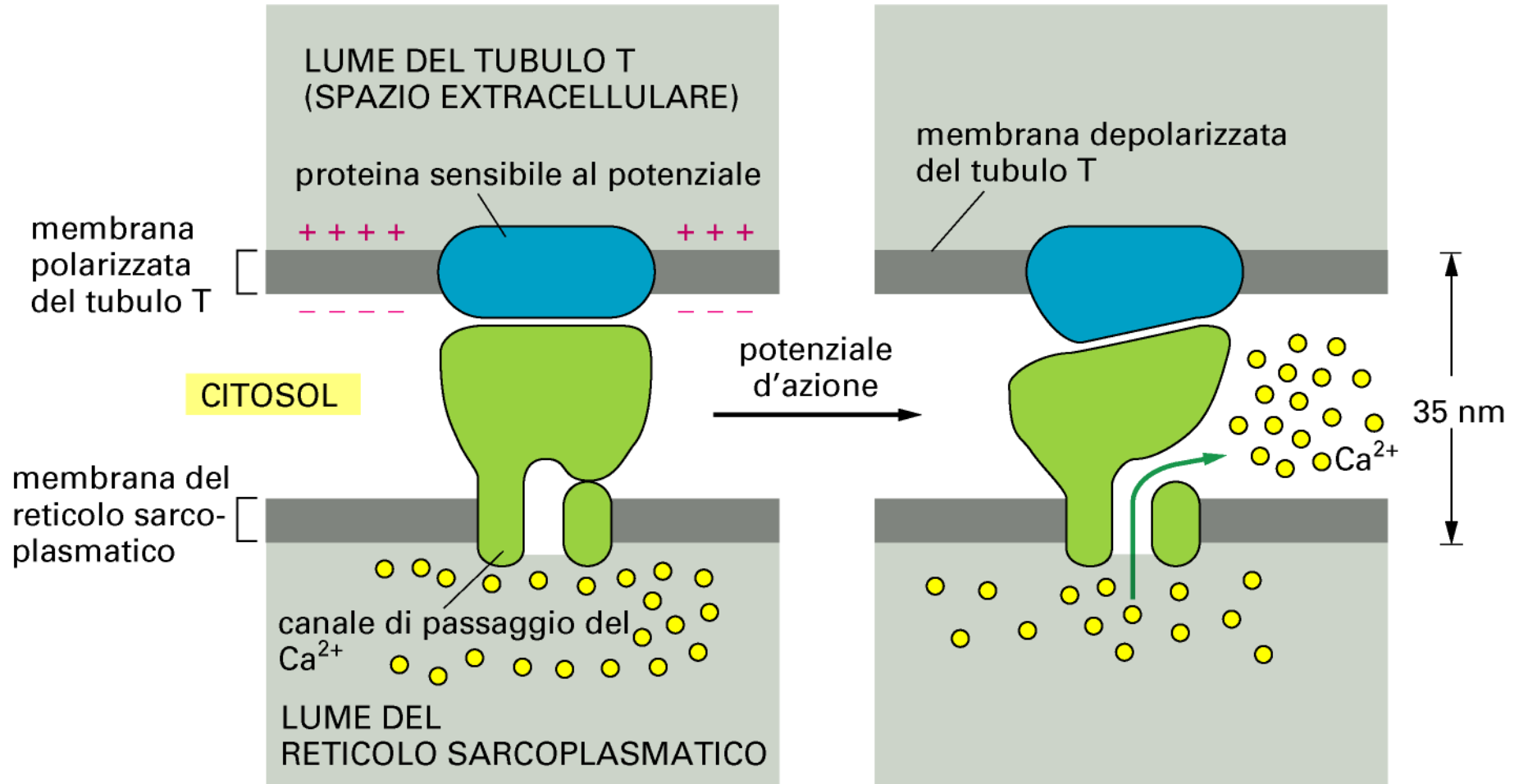
Perché avvenga lo slittamento dei filamenti di actina su quelli miosinici è necessario che il **muscolo scheletrico riceva un segnale dal sistema nervoso**

Il segnale genera un **potenziale d'azione** nella membrana plasmatica della cellula muscolare, che si propaga velocemente ai **tubuli trasversi (tubuli T)**, che partendo dalla membrana **circondano ogni miofibrilla**



Il segnale passa al **reticolo sarcoplasmatico**, regione specializzata del reticolo endoplasmatico che **circonda ciascuna miofibrilla**

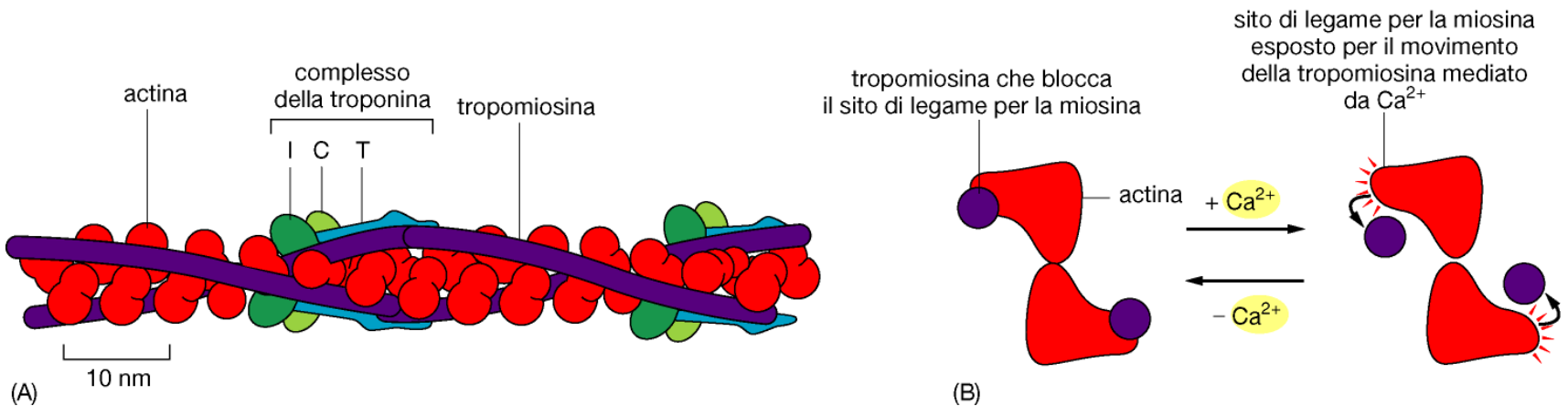
Il **reticolo sarcoplasmatico** contiene un'**altissima concentrazione di ione Ca^{2+}** e all'arrivo del segnale **ne libera molto nel citosol** attraverso canali ionici che si aprono a causa della variazione del potenziale di membrana



Nel muscolo il **Ca²⁺ interagisce** con un interruttore molecolare dato da **proteine accessorie** che interagiscono con le fibre di actina

In particolare, la **tropomiosina**, molecola bastoncellare rigida, **si lega** normalmente al solco della **spirale actinica** non consentendo alla miosina di interagire con il filamento actinico

La **troponina** è un complesso proteico, con una **subunità sensibile allo ione Ca²⁺ (troponina-C)**, associata all'estremità di una molecola di tropomiosina. All'aumentare della concentrazione del **Ca²⁺** nel citosol, questo **si lega alla troponina**, che cambia forma e **fa spostare la tropomiosina** che consente così alla miosina di interagire con i filamenti di actina e cominciare la **contrazione**



Attraverso i tubuli T il segnale arriva a tutti i sarcomeri nell'arco di millisecondi, quindi le **miofibrille si contraggono in sincronia**