

## 10.1 La membrana nucleare: struttura, composizione e funzione

L'involucro nucleare è costituito da una doppia membrana concentrica che separa il nucleo dal citoplasma.

La **membrana nucleare interna** è strettamente associata alla lamina nucleare e contribuisce all'ancoraggio dell'eterocromatina periferica attraverso proteine come LBR ed emerina. Inoltre, tramite il complesso *linker of nucleoskeleton and cytoskeleton* (LINC), formato da proteine SUN (membrana interna) e KASH (membrana esterna), partecipa alla trasduzione delle forze meccaniche dal citoscheletro al nucleo-scheletro e alla cromatina.

La **membrana nucleare esterna** è continua con il reticolo endoplasmatico rugoso (RER) e può presentare ribosomi associati. Tra le due membrane si estende lo **spazio perinucleare**, continuo con il lume del RER.

L'involucro è attraversato dai **complessi del poro nucleare (nuclear pore complex, NPC)**, grandi strutture multiproteiche che regolano in modo selettivo il traffico bidirezionale tra nucleo e citoplasma.

La **lamina nucleare**, costituita da filamenti intermedi di tipo V, conferisce rigidità e stabilità al nucleo e contribuisce all'organizzazione spaziale della cromatina, che si distingue in eterocromatina (generalmente inattiva) ed eucromatina (trascrizionalmente attiva).

## 10.2 Nucleolo e organizzazione interna

Il nucleolo è un condensato biomolecolare privo di membrana, sede della trascrizione dei geni rRNA e dell'assemblaggio iniziale delle subunità ribosomiali.

È organizzato in tre sub-componenti strutturalmente e funzionalmente distinte:

- **centri fibrillari** (*fibrillar center, FC*), che contengono i geni rRNA trascrizionalmente attivi e i siti di inizio della trascrizione;

- **componente fibrillare densa** (*dense fibrillar component, DFC*), principale sede del processamento del pre-rRNA 45S e delle modificazioni post-trascrizionali guidate dagli snoRNA;

- **componente granulare** (*granular component, GC*), dove avviene l'assemblaggio progressivo delle subunità ribosomiali 40S e 60S con le proteine ribosomiali prima dell'esportazione nel citoplasma.

## 10.3 Trasporto nucleo-citoplasmatico

Il trasporto nucleo-citoplasmatico è mediato dai pori nucleari e può avvenire per diffusione passiva o tramite meccanismi attivi.

La **diffusione passiva** è limitata a molecole di piccole dimensioni (inferiori a circa 40-60 kDa).

Il **trasporto attivo** è selettivo e direzionale e richiede recettori di trasporto (importine ed esportine) che riconoscono specifici segnali di localizzazione nucleare (*nuclear localization signals*, NLS) o di esportazione nucleare (*nuclear export signals*, NES).

La direzionalità è determinata dal ciclo della GTPasi Ran: RanGTP è predominante nel nucleo grazie all'azione di Ran-GEF (RCC1), associato alla cromatina, mentre RanGDP è prevalente nel citoplasma per effetto di Ran-GAP, che stimola l'idrolisi del GTP. Questo gradiente asimmetrico guida l'assemblaggio e il disassemblaggio dei complessi di trasporto.

## 10.4 Meccanismi di trasporto nucleare degli RNA

Ogni classe di RNA utilizza meccanismi di esportazione specifici e strettamente controllati.

L'**mRNA** viene esportato come complesso ribonucleoproteico (mRNP) tramite il sistema EJC-NXF1/TAP in modo indipendente da RanGTP.

I **tRNA**, gli **snRNA** e le subunità ribosomiali contenenti rRNA utilizzano invece meccanismi di esportazione RanGTP dipendenti. In tutti i casi, l'esportazione è subordinata a rigorosi controlli di qualità nucleari che impediscono il passaggio di RNA incompleti o aberranti.

## 10.5 Meccanismi di trasporto nucleare delle proteine: NFκB, ormoni steroidei, SREBP1

Il trasporto nucleare delle proteine può essere regolato mediante diversi meccanismi che controllano l'accessibilità del segnale di localizzazione nucleare (NLS).

Nel caso di **NFκB** e dei **recettori degli ormoni steroidei**, l'ingresso nel nucleo è regolato dallo smascheramento del NLS in risposta a segnali extracellulari.

Per **SREBP1**, invece, l'accesso al nucleo è subordinato a un processo di taglio proteolitico controllato che libera il dominio attivo contenente il NLS.

A differenza dei segnali di indirizzamento verso il reticolo endoplasmatico o i mitocondri, il segnale NLS non viene rimosso ma rimane parte integrante della proteina.