

## 1. Visione generale e funzioni integrate

**Definizione:** sistema complesso e rete dinamica di filamenti proteici integrati e coordinati.

### Funzioni principali:

- Mantenimento e controllo della forma cellulare.
- Organizzazione interna della cellula e traffico intracellulare.
- Migrazione, movimento e motilità.
- Divisione cellulare.
- Risposta agli stimoli meccanici (meccanotrasduzione)

### Meccanotrasduzione e collegamenti:

- Stimoli meccanici → trasformati in segnali biologici (influenzano espressione genica, migrazione e differenziamento).
- Adesioni focali → integrine e legame con actina.
- Giunzioni cellula-cellula: caderine (legate all'actina) e desmosomi (legati ai filamenti intermedi).
- Complesso LINC: Collega il nucleo al citoscheletro, trasmettendo le forze meccaniche direttamente al nucleo.

## 2. I tre componenti principali

### A. MICROTUBULI

**Struttura:** tubi cavi con diametro di circa 25 nm, costituiti da dimeri di  $\alpha/\beta$  tubulina.

**Polarità:** strutture polari:

- Estremità (-): crescita lenta.
- Estremità (+): crescita rapida.

**Dinamica (instabilità dinamica):** alternanza continua tra fasi di crescita e depolimerizzazione, regolata dall'idrolisi del GTP sulla  $\alpha/\beta$  tubulina.

**Fasi della polimerizzazione:**

- Nucleazione (lenta)
- Allungamento (rapido)

**MTOC** (centri di organizzazione dei microtubuli):

- Esempio: il centrosoma (contiene centrioli organizzati in nove triplete).
- Ruolo: nucleazione e ancoraggio dei microtubuli; la  $\alpha/\beta$  avvia la polimerizzazione.

**MAPs** (proteine associate ai microtubuli): svolgono ruoli di stabilizzazione (ad es., MAP2, Tau), destabilizzazione, *capping*, *cross-linking* e collegamento con altri sistemi.

**Proteine Motrici** (Trasporto mediato da ATP):

- Chinesine: movimento verso l'estremità (+), deputate al trasporto periferico.
- Dineine: movimento verso l'estremità (-), deputate al trasporto retrogrado.

**Ciglia e flagelli:** strutture specializzate per la motilità e la funzione sensoriale. Presentano una struttura interna detta "assonema" (organizzazione 9+2) dove lo scorrimento e la flessione sono guidati dalla dineina.

## 2. I tre componenti principali

### B. MICROFILAMENTI DI ACTINA

**Struttura:** filamenti sottili con diametro di circa 7 nm disposti a doppia elica, dotati di polarità (+/-).

**Forme:** si alternano tra G-actina (monomero libero) e F-actina (filamento polimerizzato).

#### **Polimerizzazione:**

- Fasi: nucleazione (lenta)
- Elongazione (rapida, prevalentemente sul lato +)

**Regolazione:** l'ATP aumenta l'affinità tra i monomeri.

**Treadmilling:** fenomeno di equilibrio dinamico in cui l'actina si aggiunge a un'estremità e si stacca dall'altra.

#### **Proteine regolatrici:**

- Profilina e timosina (controllo dei monomeri liberi); complesso Arp2/3 (responsabile della formazione di ramificazioni).
- Miosine (motori actina-dipendenti): proteine che generano movimento sfruttando l'energia dell'ATP. La miosina di classe II è fondamentale per la motilità cellulare e la contrazione muscolare.
- Il sarcomero: unità contrattile del muscolo. Formato da filamenti sottili (actina) e filamenti spessi (miosina) che scorrono gli uni sugli altri. Il meccanismo è regolato dagli ioni  $\text{Ca}_2^+$ .

## 2. I tre componenti principali

### C. FILAMENTI INTERMEDI (IF)

**Caratteristiche generali:** diametro intermedio di circa 10 nm. Strutture molto stabili, poco dinamiche e non ramificate. Apolari (a differenza di actina e microtubuli).

**Funzione principale:** resistenza meccanica, protezione dagli stress, integrità strutturale e stabilizzazione dei contatti cellulari.

**Struttura e assemblaggio gerarchico:** condividono una struttura comune: testa N-terminale, regione centrale alpha-elicoideale, coda C-terminale.

#### Fasi di assemblaggio:

- Monomeri dimeri (*coiled-coil*)
- Tetrameri
- Filamenti maturi.

Questa organizzazione garantisce flessibilità, elevata resistenza e tolleranza alle deformazioni.

**Composizione e specificità tessutale:** formati da proteine eterogenee codificate da oltre 70 geni. L'espressione varia in base al tessuto e allo sviluppo, rendendoli ottimi marcatori cellulari.

#### Classificazione in gruppi:

- Tipo I (acide) e tipo II (basiche): cheratine. Presenti nelle cellule epiteliali, garantiscono supporto strutturale e resistenza ai traumi.
- Tipo III: vimentina (cellule mesenchimali), desmina, GFAP.
- Tipo IV: neurofilamenti (nei neuroni).
- Tipo V: lamine nucleari. Formano una rete di supporto sotto la membrana nucleare di tutte le cellule; regolano la cromatina e si collegano al citoscheletro tramite il complesso LINC.
- Tipo VI: proteine specializzate.

## 3. Correlazioni cliniche e patologie

Le alterazioni strutturali o funzionali dei componenti del citoscheletro sono alla base di gravi patologie umane:

- **Distrofia muscolare di Duchenne:** causata dalla mutazione della distrofina. Comporta la perdita del collegamento meccanico tra actina, membrana cellulare e matrice extracellulare, provocando fragilità della membrana e degenerazione muscolare progressiva.
- **Distrofie dei cingoli:** dovute a difetti strutturali nel complesso distrofina-glicoproteine.
- **Lissencefalia:** causata da difetti nella migrazione neuronale; il cervello si sviluppa privo delle normali circonvoluzioni.
- **Ipoplasia cerebrale:** sviluppo ridotto della massa cerebrale dovuto ad anomalie citoscheletriche.
- **Epidermolisi bollosa:** grave patologia a carico della pelle legata a mutazioni delle cheratine.
- **Laminopatie** (ad es., progeria): malattie da invecchiamento precoce legate a difetti delle lamine nucleari.

## 4. Tecniche di studio e indagine

**Microscopia elettronica:** utilizzata per ottenere immagini statiche ad altissima risoluzione dei filamenti.



**Microscopia elettronica:** consente lo studio di cellule vive e l'osservazione della dinamica citoscheletrica in tempo reale.



**Tecniche avanzate (super-risoluzione):** metodologie ottiche d'avanguardia per superare il limite di diffrazione della luce: STED, SIM, PALM/STORM.



Marcatori e metodi principali:

- Falloidina: sostanza specifica per evidenziare e marcare i filamenti di actina.
- Anticorpi (*immunostaining*): per identificare proteine specifiche sfruttando la selettività immunitaria.
- GFP (*green fluorescent protein*): proteine fluorescenti fuse per monitorare i movimenti in vivo.