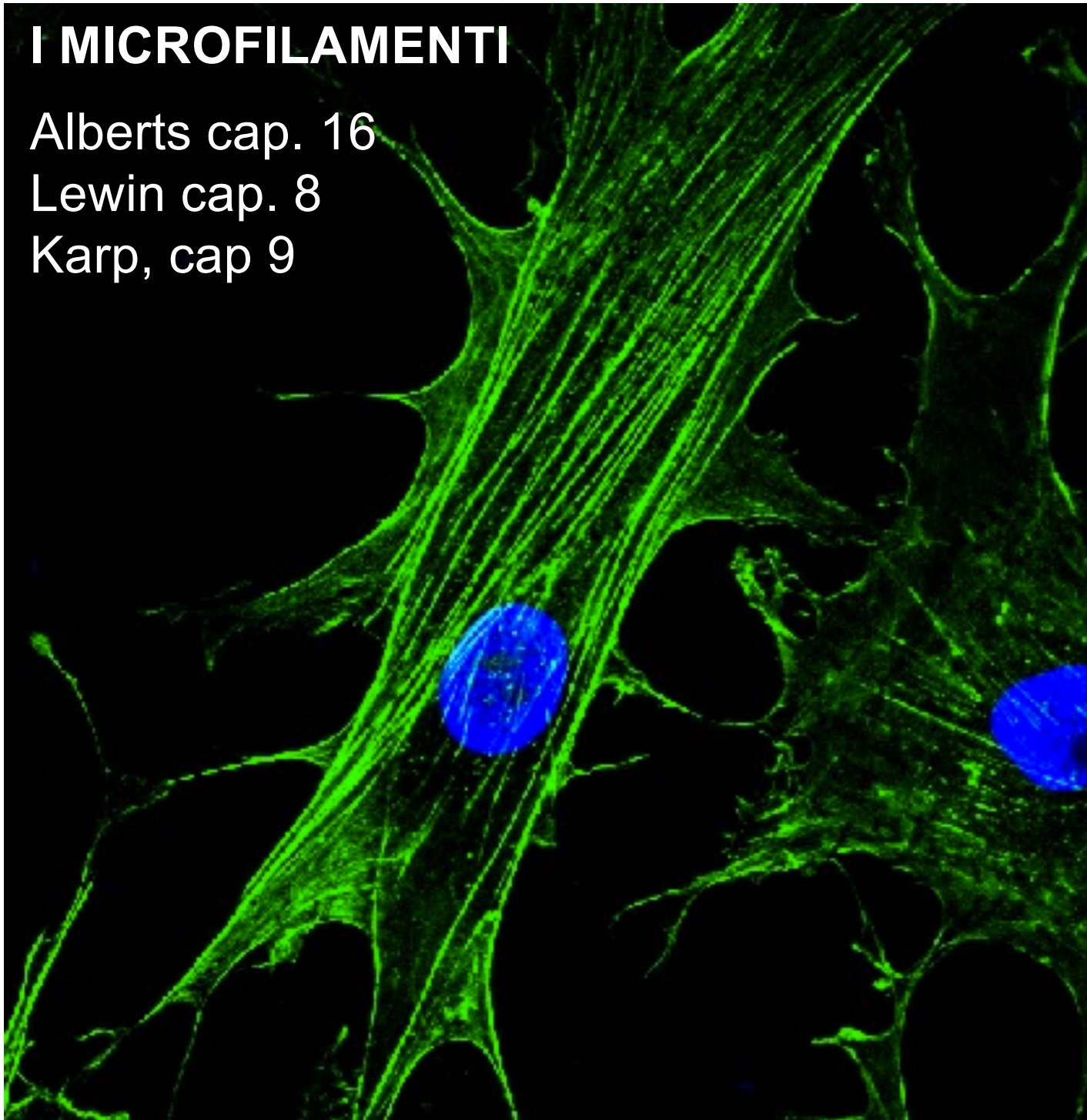


I MICROFILAMENTI

Alberts cap. 16

Lewin cap. 8

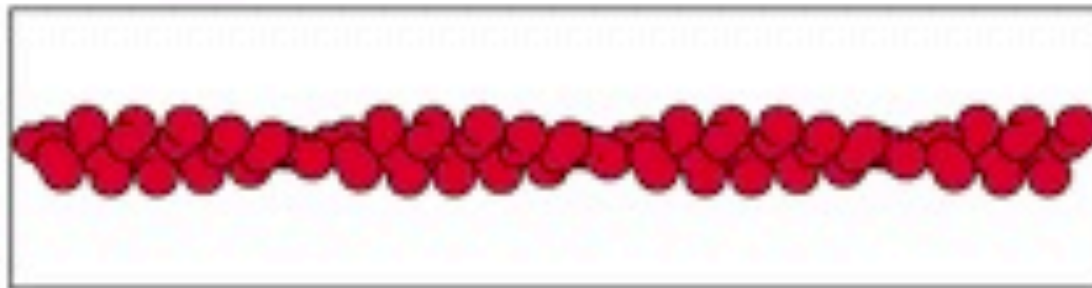
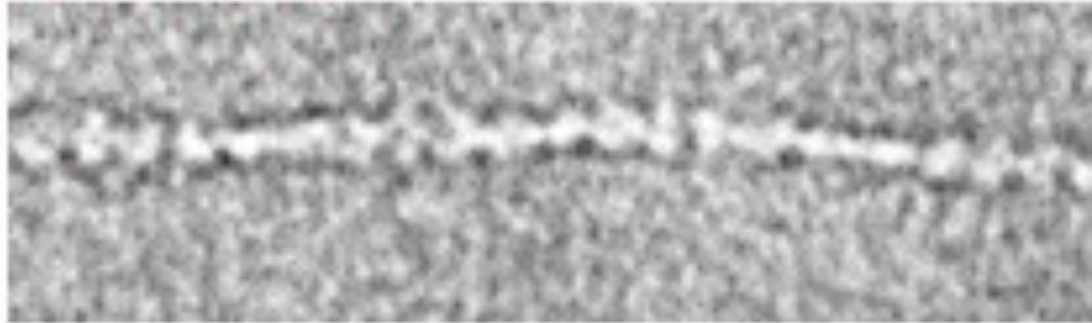
Karp, cap 9



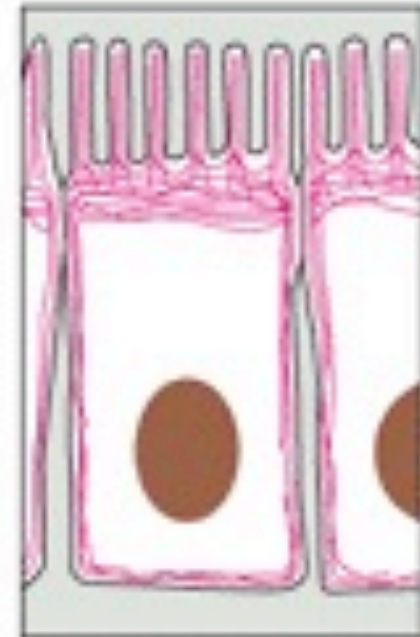
I MICROFILAMENTI

Sono dei filamenti di 5 nm di diametro. Possono combinarsi in varie strutture, alcune delle quali ramificate

ACTIN FILAMENTS



25 nm



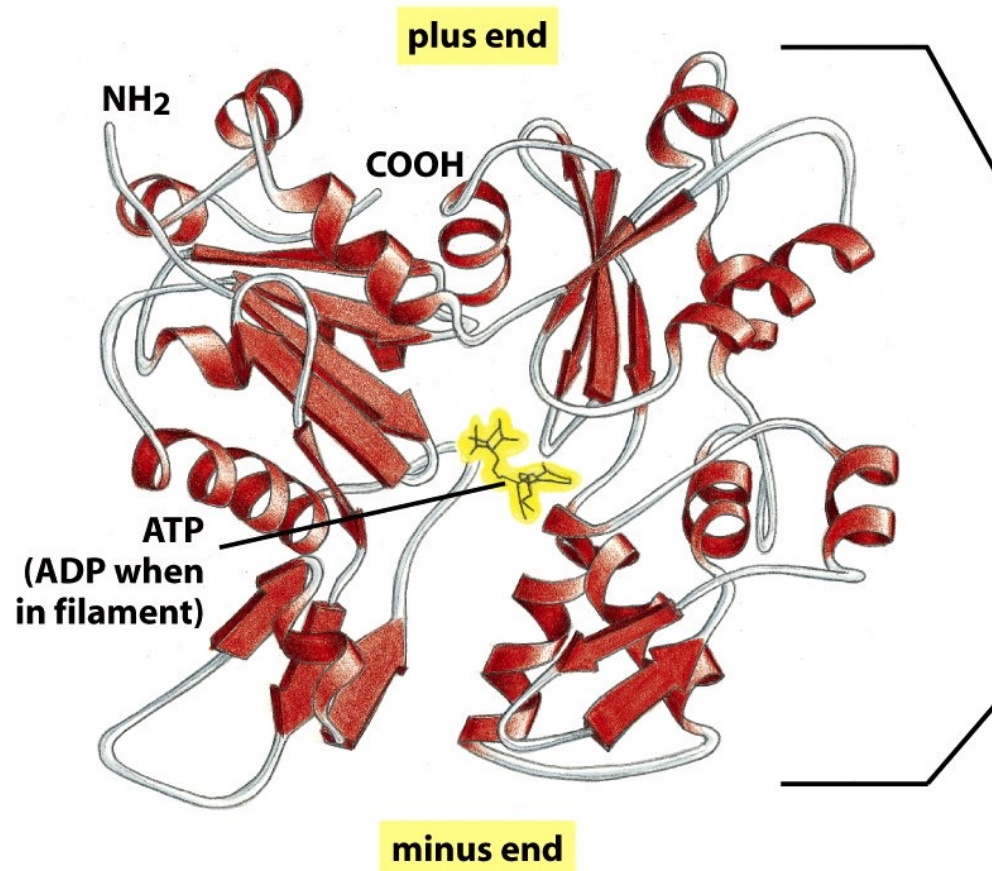
25 mm

LE FUNZIONI DEI MICROFILAMENTI

- Creare strutture in regioni specifiche della superficie cellulare;
- Sostenere la membrana plasmatica, pur facendola restare elastica e disponibile alle deformazioni;
- Modificare localmente la forma della cellula in dipendenza di segnali esterni alla cellula
- Produrre la contrazione delle cellule, consentendo, tra l'altro, la contrazione muscolare;
- Promuovere il movimento di alcune strutture vescicolari;
- Consentire la divisione cellulare, formando, tra l'altro, l'anello contrattile che porta alla citochinesi.

Struttura di un microfilamento e delle sue subunità

I microfilamenti (detti anche actina filamentosa, **F-actina**) sono costituiti da due protofilamenti di actina avvolti tra loro con andamento elicoidale. I singoli filamenti hanno vagamente una forma di freccia, che riflette l'asimmetria delle molecole di G-actina da cui sono costituiti. La **punta** corrisponde all'**estremità -** e la **coda** all'**estremità +**.

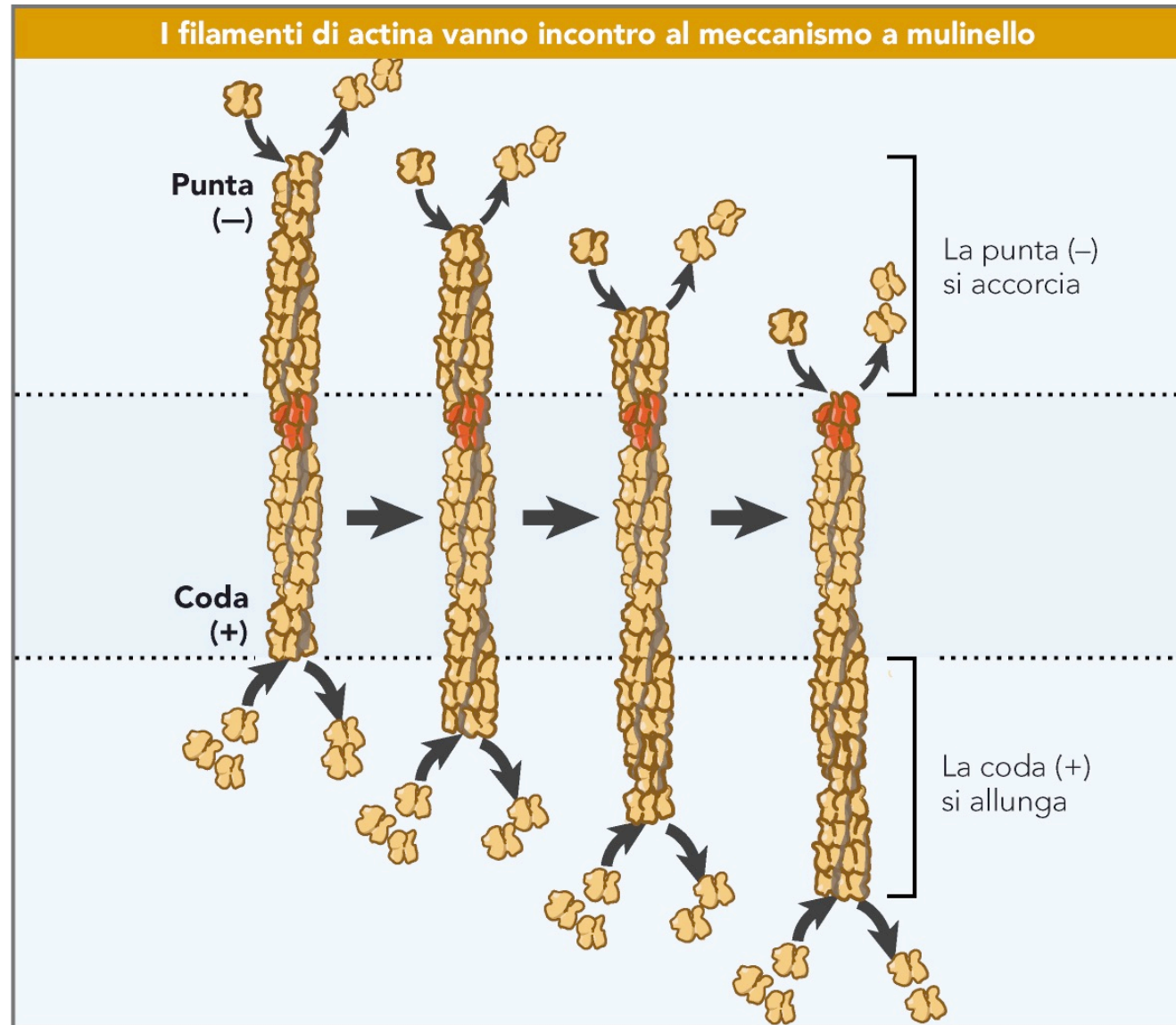
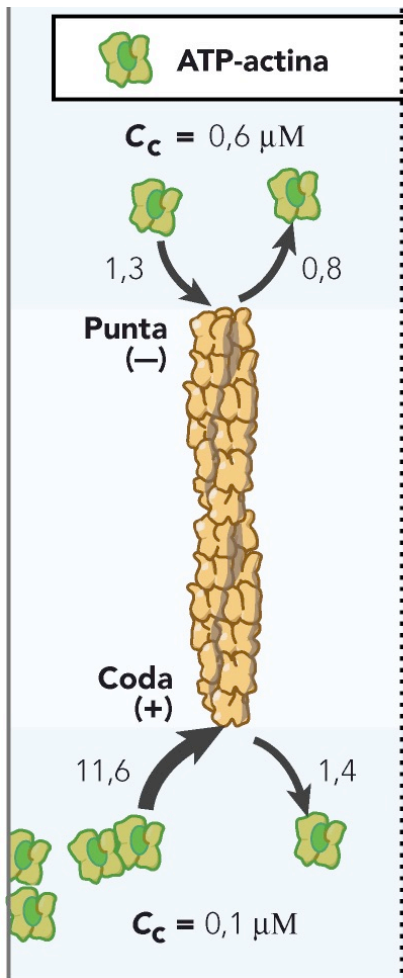


Le subunità che compongono i microfilamenti sono costituite da monomeri di **actina** (o actina globulare, **G-actina**).

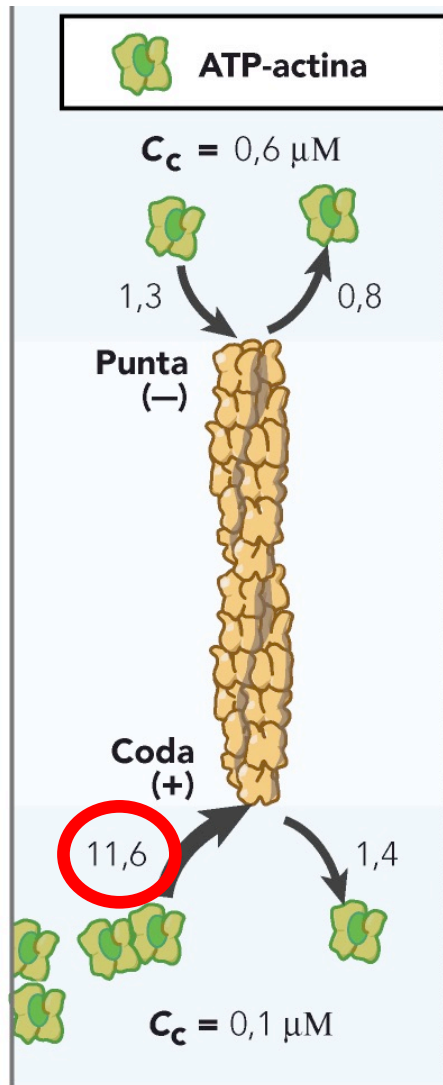
L'actina è una proteina asimmetrica, con un solco all'estremità + (**coda**): questo si riflette anche sulla polarità dei filamenti. L'actina è legata all' **ATP** che può venire idrolizzato in ADP, ma questo fenomeno non è direttamente coinvolto nella formazione dei filamenti.

Polimerizzazione dei filamenti e *treadmilling*

Nuove subunità vengono aggiunte più velocemente all'estremità +, mentre la velocità di dissociazione alle 2 estremità è simile = il filamento cresce dalla parte della coda e perde molecole dalla parte della testa, pur restando della stessa lunghezza



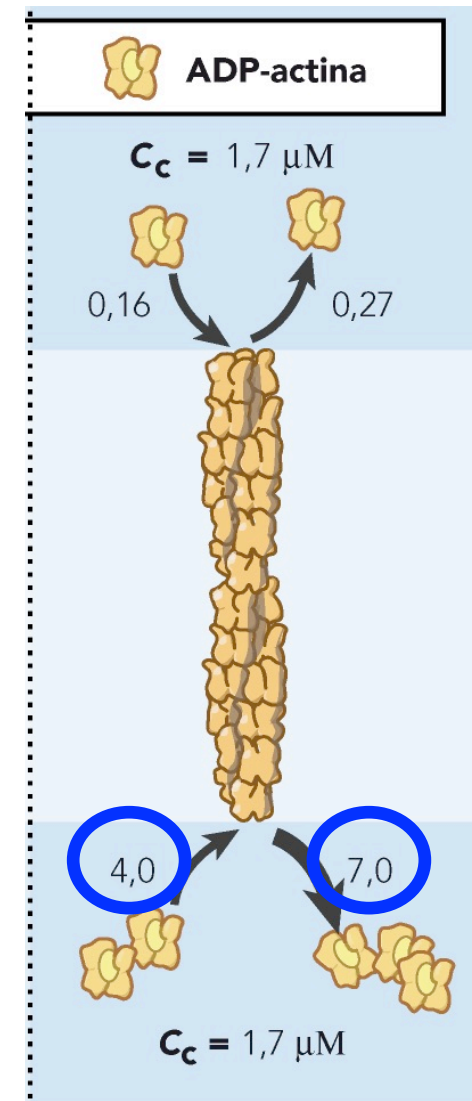
L'impatto del nucleotide legato all'actina sui microfilamenti



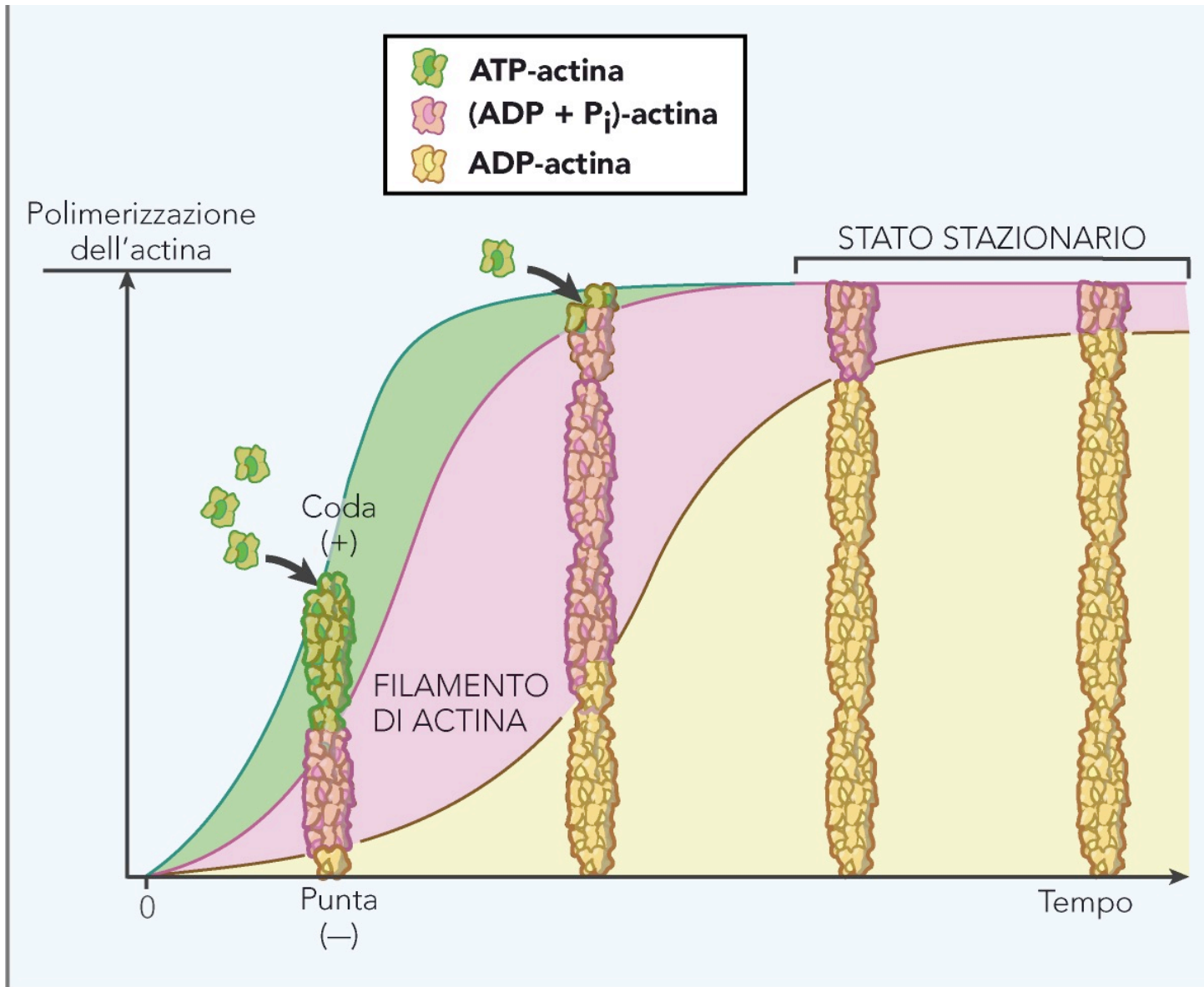
Quanto detto è vero per i filamenti formati da actina legata all'ATP (ATP-actina).

Nei filamenti formati da actina legata all'ADP (ADP-actina), invece, sia l'associazione che la dissociazione di nuove subunità sono favorite all'estremità +, con un leggero vantaggio per la dissociazione.

Ne consegue che i filamenti di ADP-actina tendono a rimanere stazionari.



L'invecchiamento dei microfilamenti



Nella realtà, I filamenti di actina si formano a partire da ATP-actina. Questi filamenti continueranno ad allungarsi dalla parte della coda, mentre il resto del filamento "invecchia", diventando composto da (ADP-Pi)-actina e pi ADP-actina. Alla fine tutto il filamento sarà composto da ADP-actina e rimarrà nello stato stazionario.

Nelle cellule la dinamica dei filamenti di actina è strettamente regolata da proteine accessorie

Proteine che legano i monomeri: Timosina-b e Profilina

Proteine nucleanti: il complesso ARP2/3 e le Formine

Proteine incappuccianti: CapZ e Gelsoline (estremità +) e Tropomoduline (estremità -)

Proteine depolimerizzanti o frammentanti: ADF/cofilina (preferenzialmente su filamenti di ADP-actina) e Gelsoline

Proteine stabilizzanti: Tropomiosina

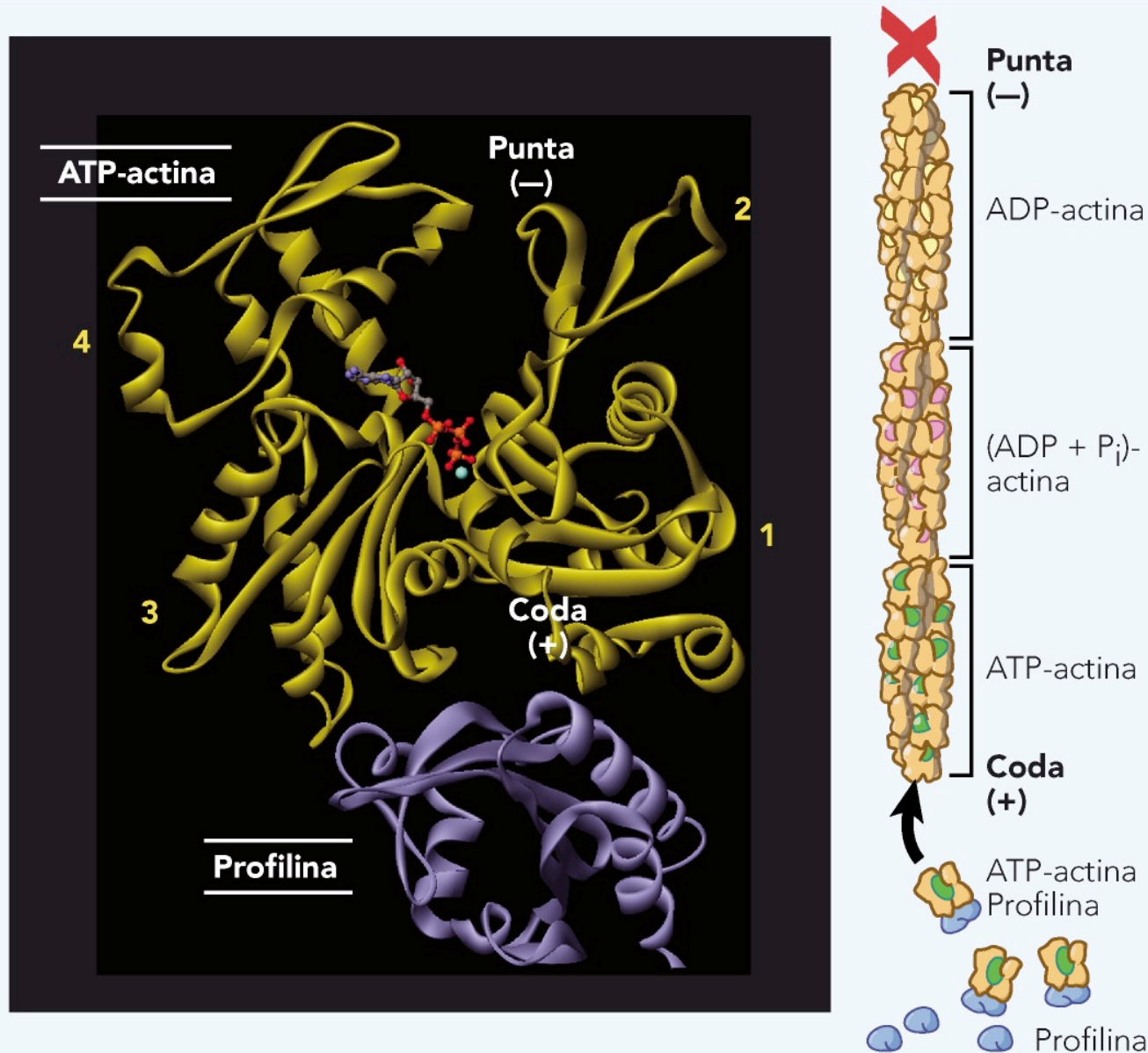
Proteine che legano i monomeri di Actina: Timosina β 4



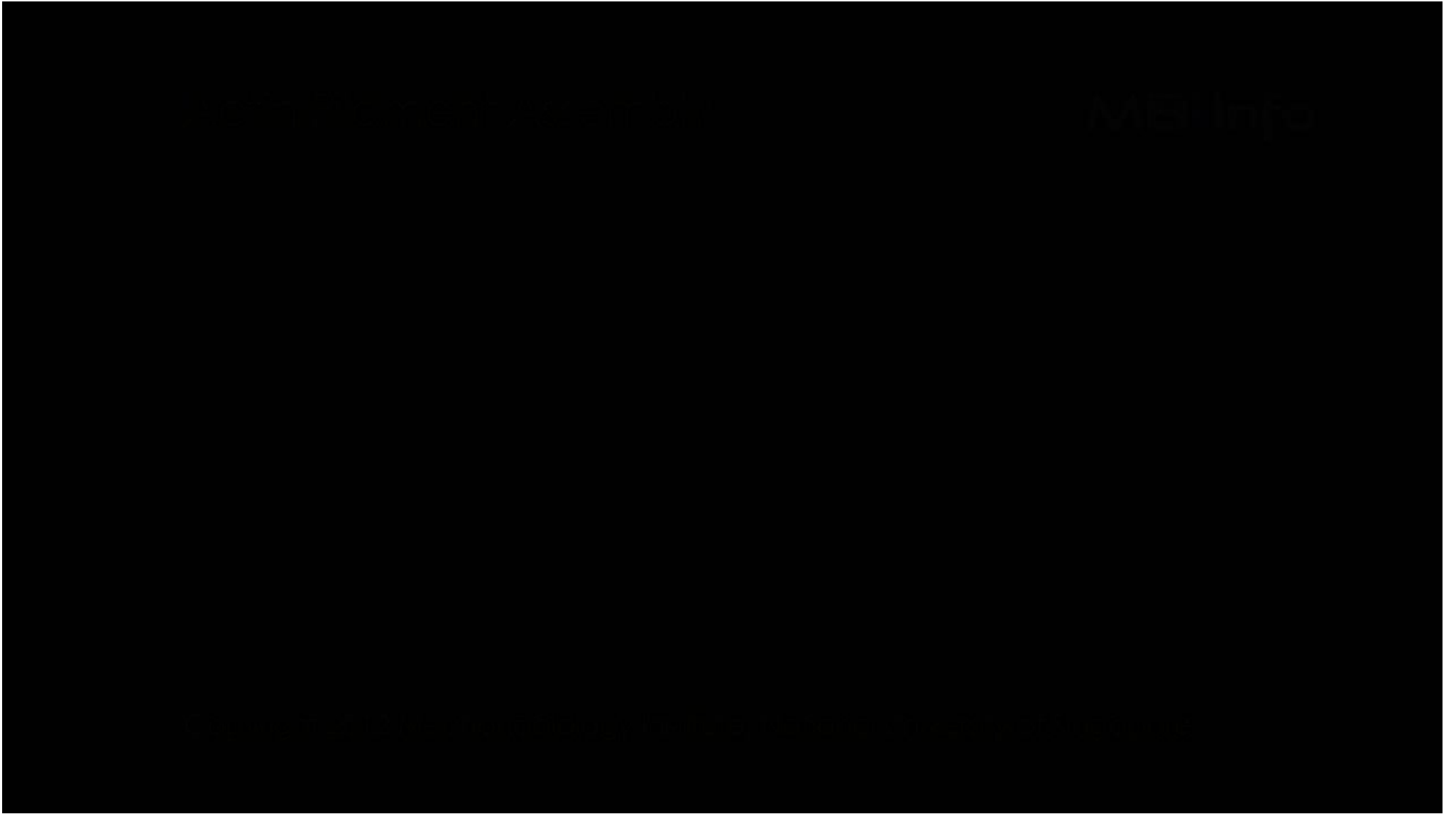
1. Lega i monomeri di actina in un rapporto di 1:1
2. Impedisce la polimerizzazione dei monomeri di actina e la loro addizione ai microfilamenti ad ambedue le estremità.
3. Lega con affinità molto maggiore i monomeri ATP-Actina

Proteine che legano i monomeri di Actina: Profilina

La profilina si lega alla coda dell'actina



1. Lega i monomeri di Actina in un rapporto di 1:1
2. Impedisce l'aggiunzione dei monomeri di Actina alla punta dei microfilamenti, ma non quella alla loro coda
3. Una volta che il complesso Actina/Profilina si è legato alla coda la Profilina si dissocia
4. Catalizza lo scambio del nucleotide legato all' Actina



La nucleazione dei microfilamenti

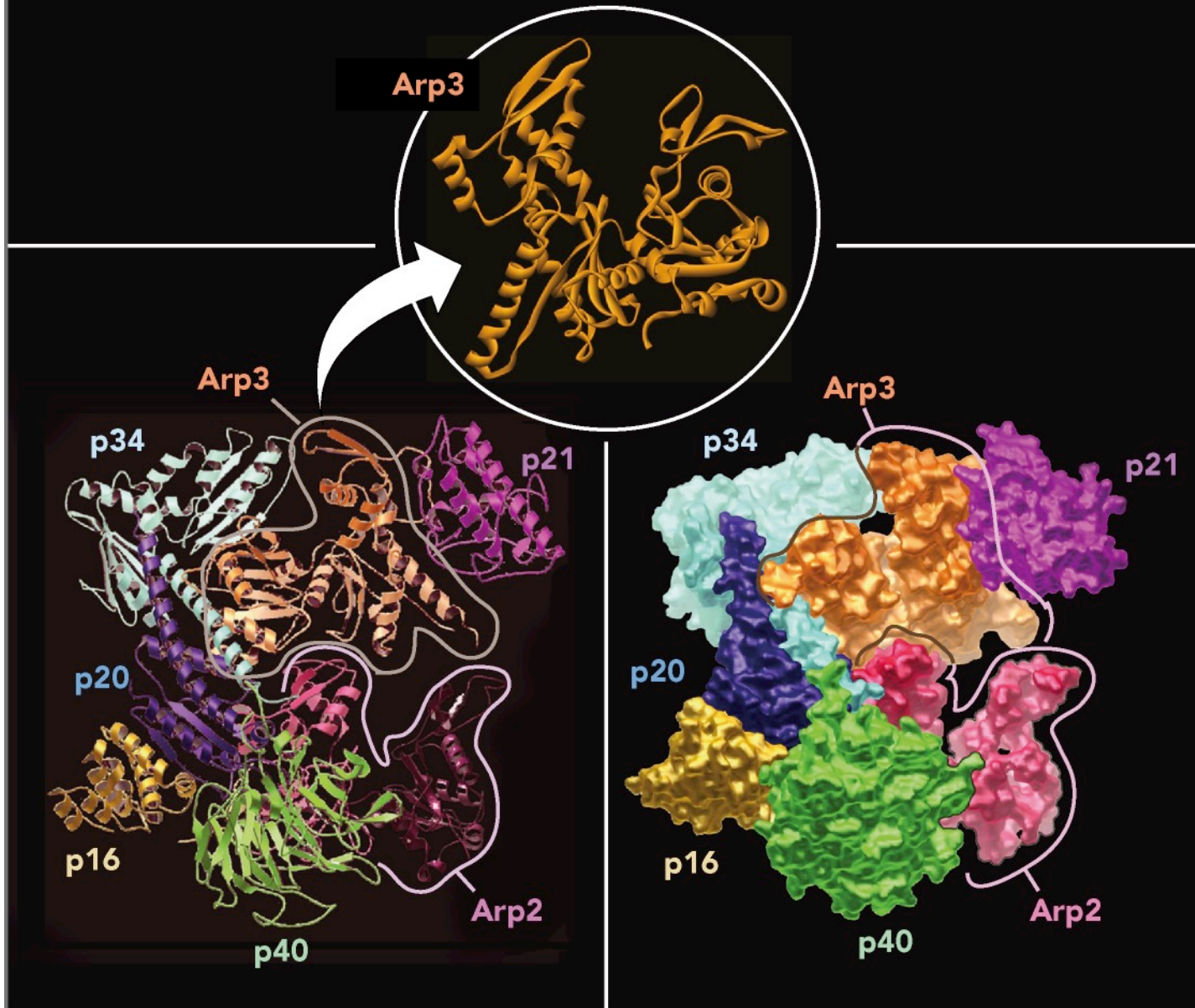
A differenza dei microtubuli, non esiste un luogo preferenziale della cellula nel quale avvenga la nucleazione dei microfilamenti

La nucleazione può avvenire spontaneamente ma è un evento raro e non controllato

Esistono diversi complessi di nucleazione che promuovono la formazione di diverse strutture basate sull'actina in maniera discreta all'interno della cellula

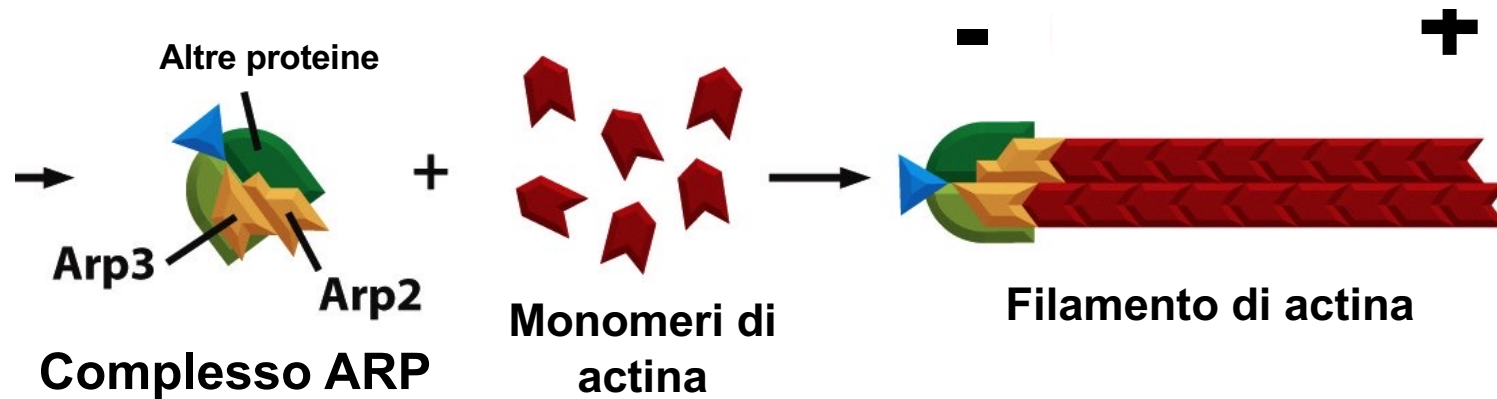
Proteine nucleanti l' Actina: complesso Arp2/3

Struttura del complesso Arp2/3

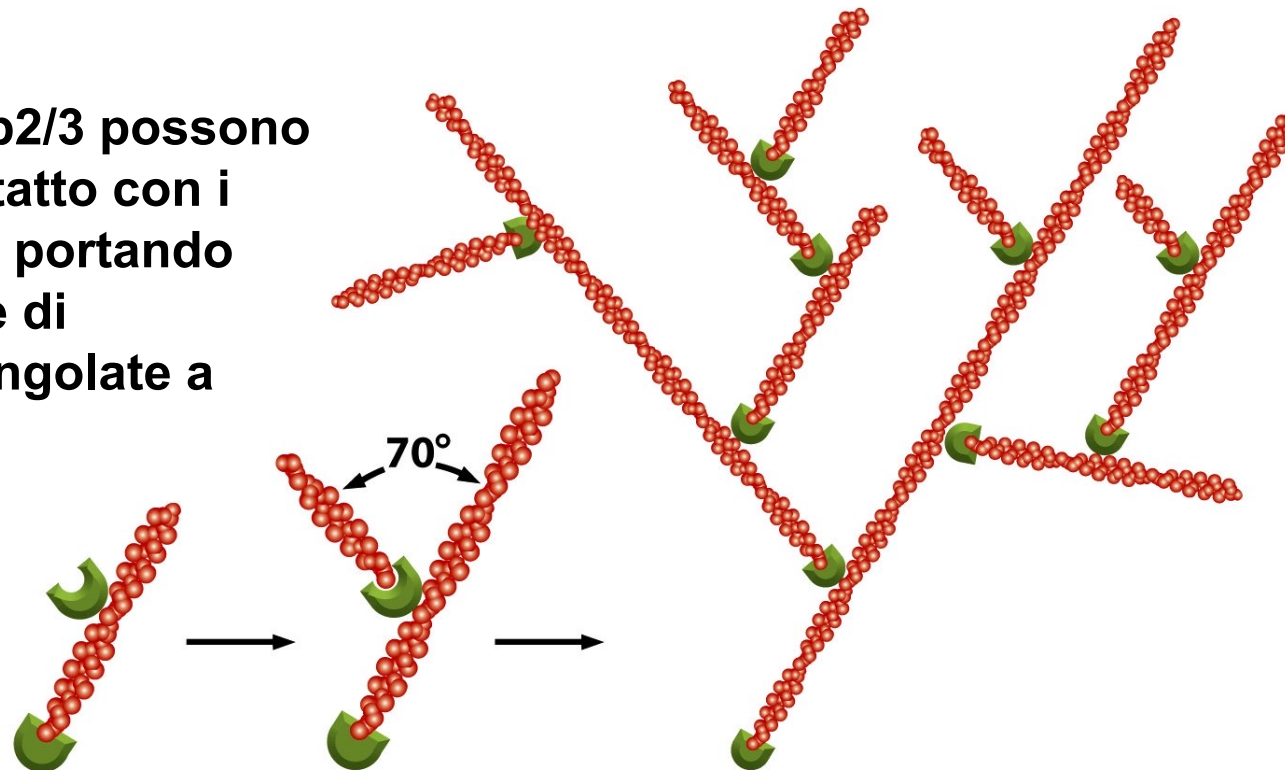


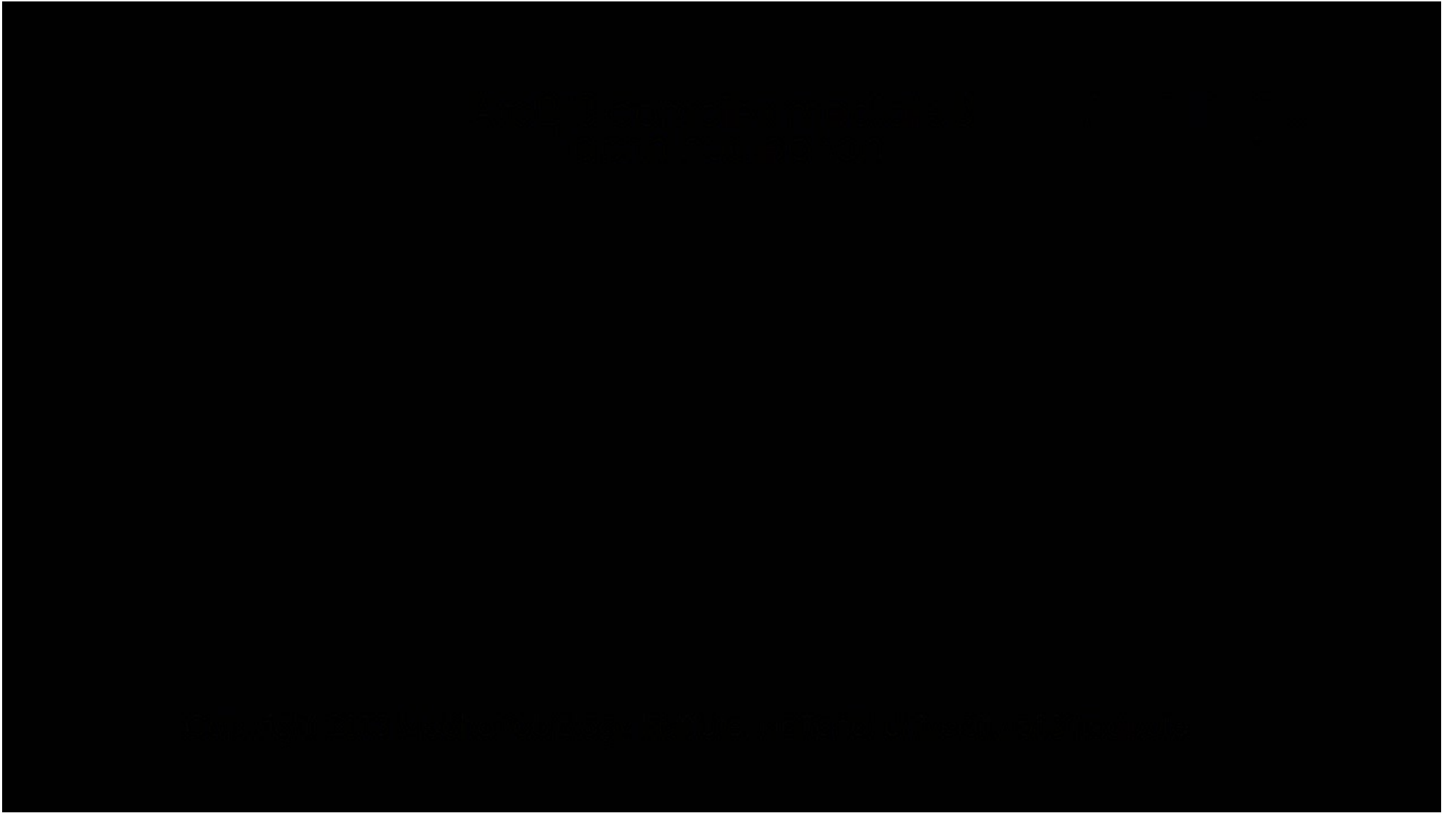
1. La struttura delle proteine Arp2 e Arp3 è simile a quella dell'actina e il complesso è funzionalmente paragonabile ad un dimero di Actina

L'associazione di una molecola di Actina al complesso costituisce un nucleo stabile che porta alla formazione di un nuovo filamento di Actina che cresce per apposizione alla coda. La punta rimane invece legata al complesso

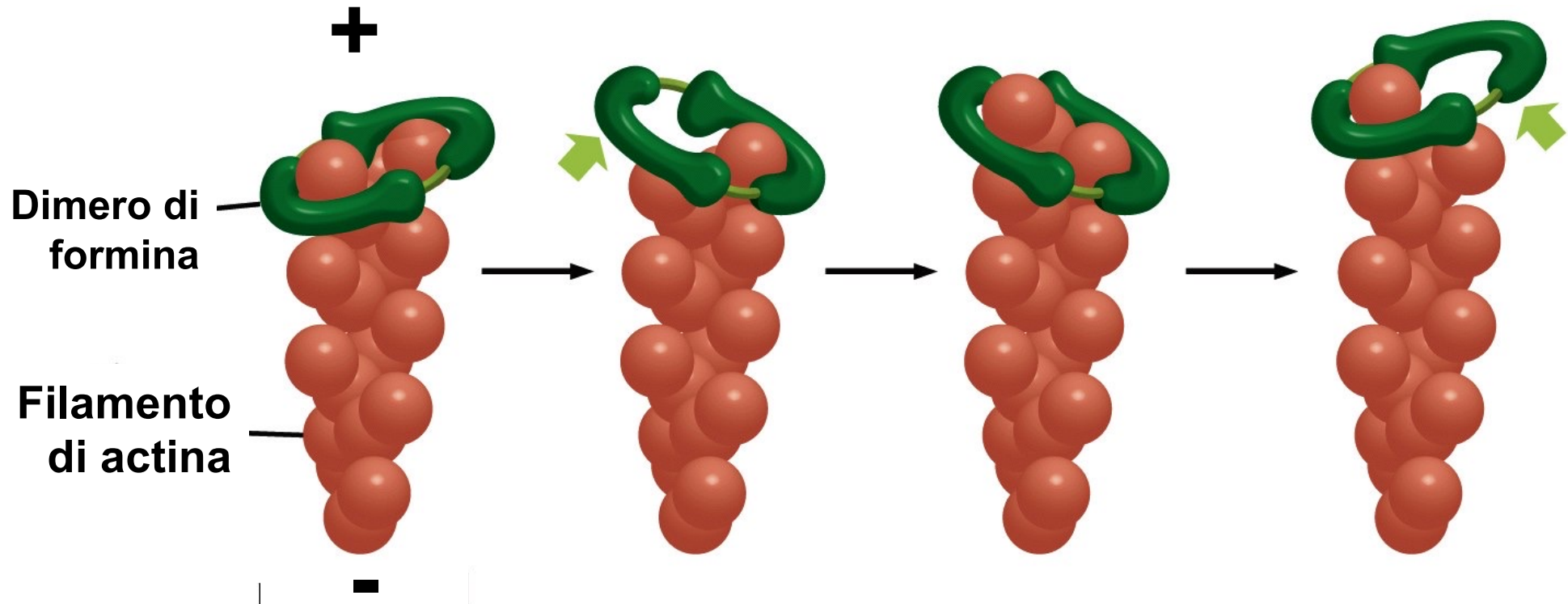


I complessi Arp2/3 possono formarsi a contatto con i microfilamenti, portando alla formazione di ramificazioni angolate a circa 70° .

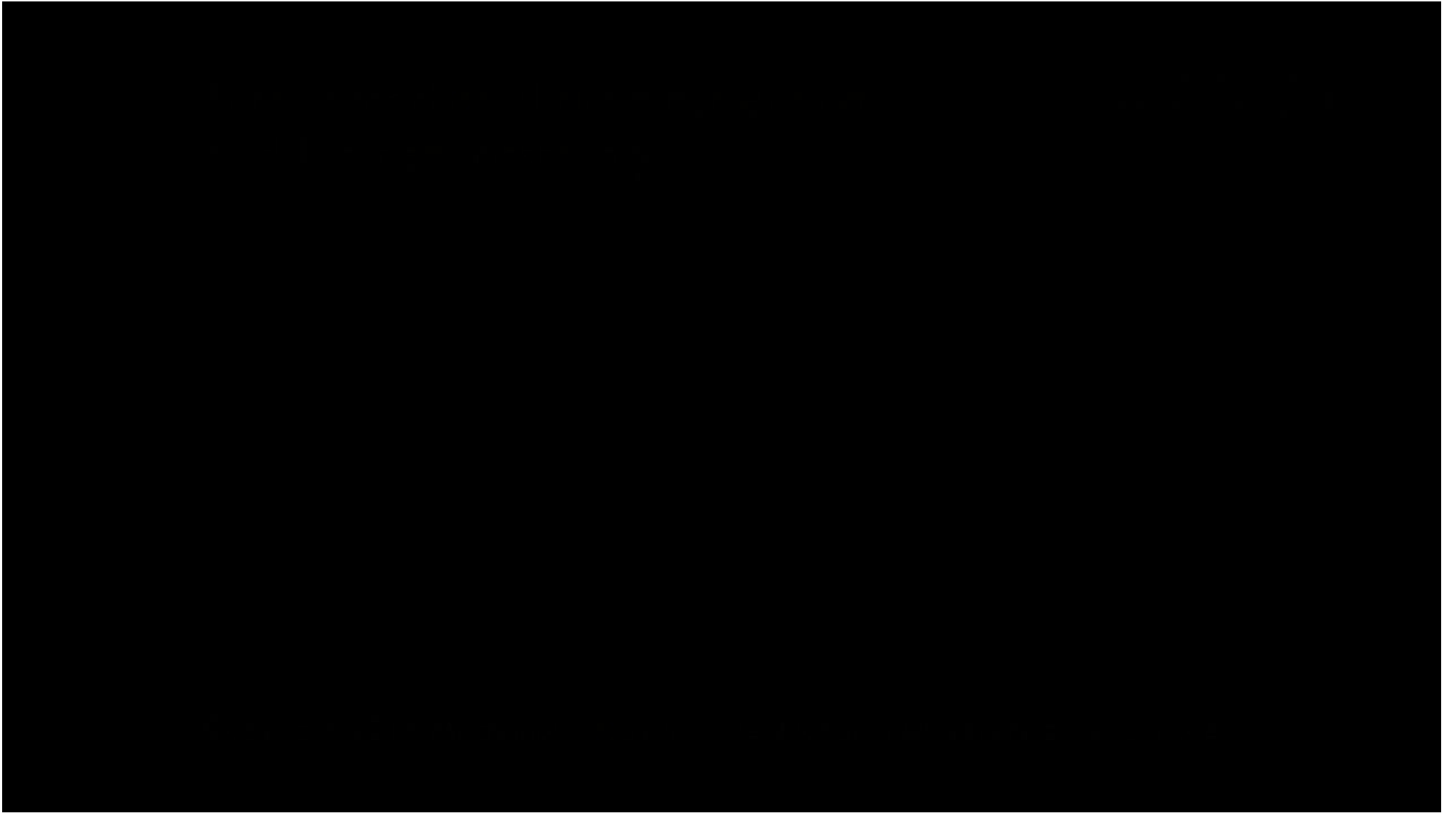




Proteine nucleanti l' Actina: le formine

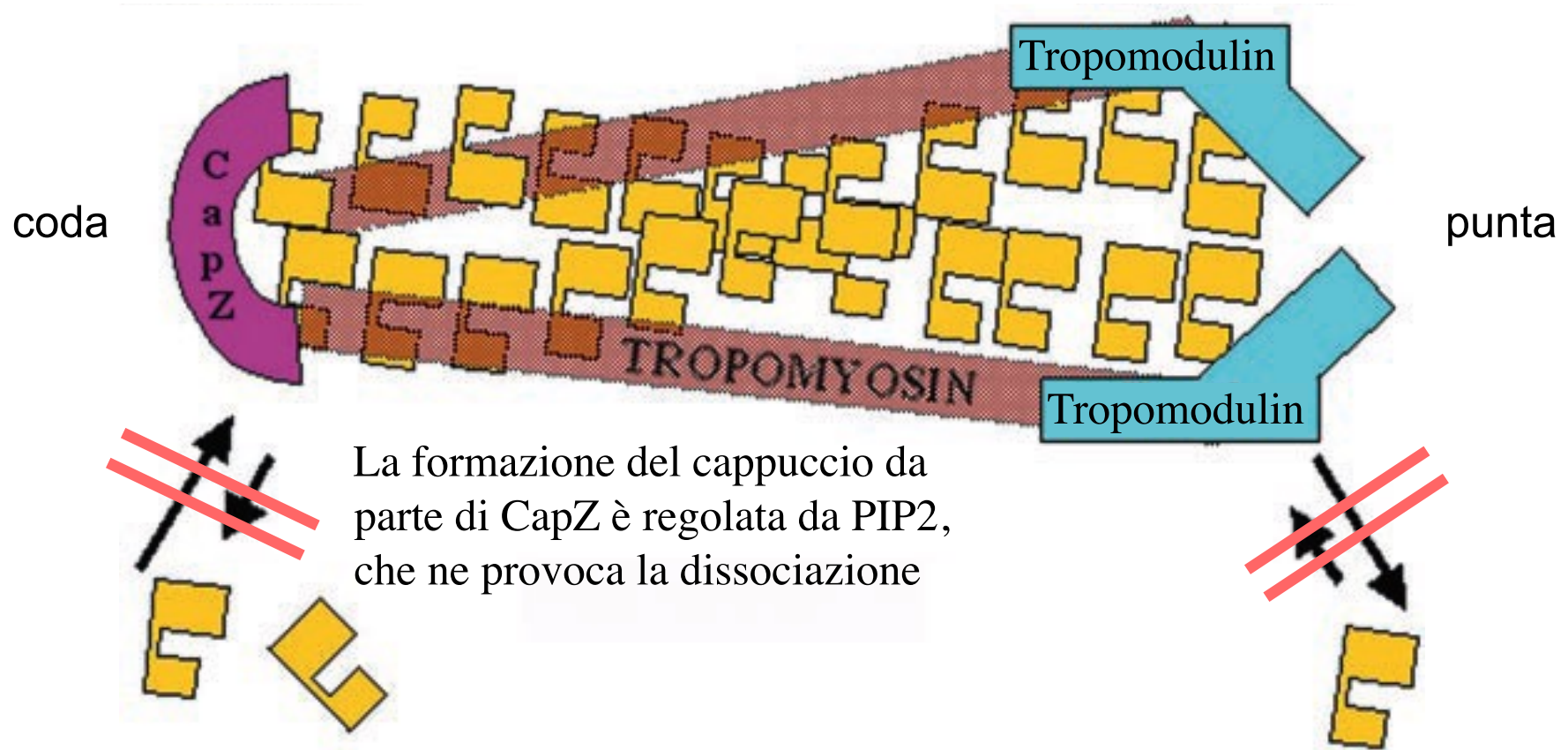


Le formine consentono la nucleazione dei filamenti a partire dalla coda, lasciando libera la punta. Le formine rimangono legate alla coda, consentendone comunque l'allungamento per apposizione di nuove subunità.



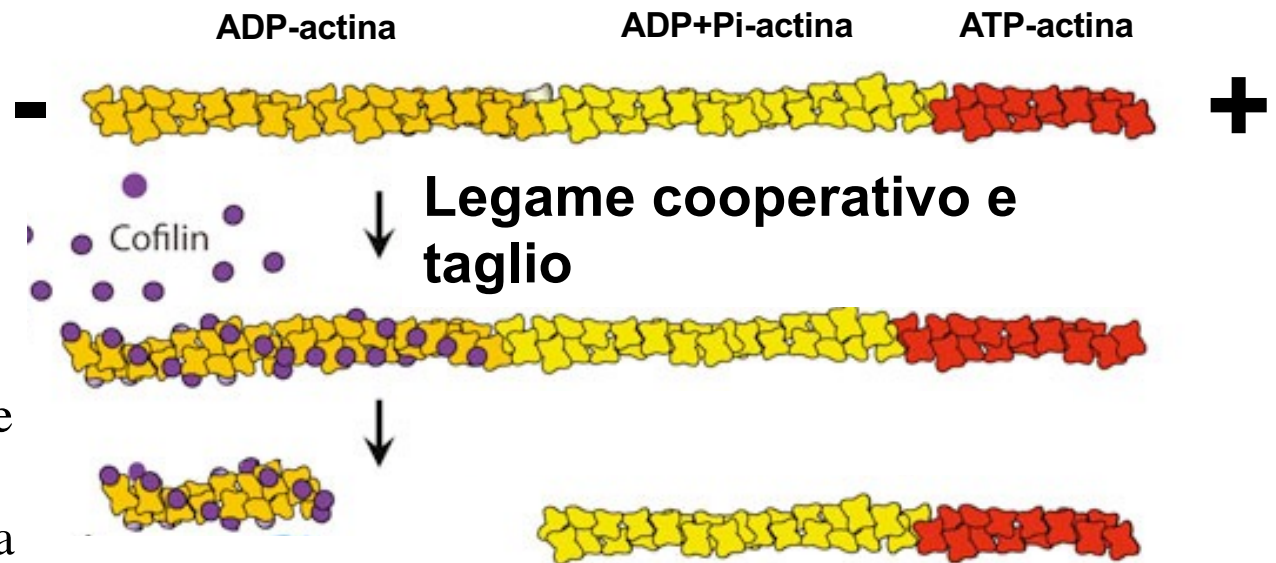
Proteine incappuccianti

1. Le proteine incappuccianti si legano alla terminazione dei filamenti e impediscono l'incorporazione di monomeri di Actina.
2. Le proteine che incappucciano le code limitano la lunghezza dei filamenti di Actina impedendone l'accrescimento, mentre le proteine che incappucciano le punte inibiscono la depolimerizzazione.



Proteine di depolimerizzazione: ADF/Cofilina

1. La Cofilina si lega ai microfilamenti
2. Poiché la sua affinità per ADP-Actina è molto più alta che per ADP-P-Actina, essa depolimerizza prevalentemente le parti “vecchie” dei filamenti
3. Poiché ADP-Actina è presente soprattutto alla punta del filamento, la Cofilina aumenta di molte volte il disassemblaggio a questa estremità

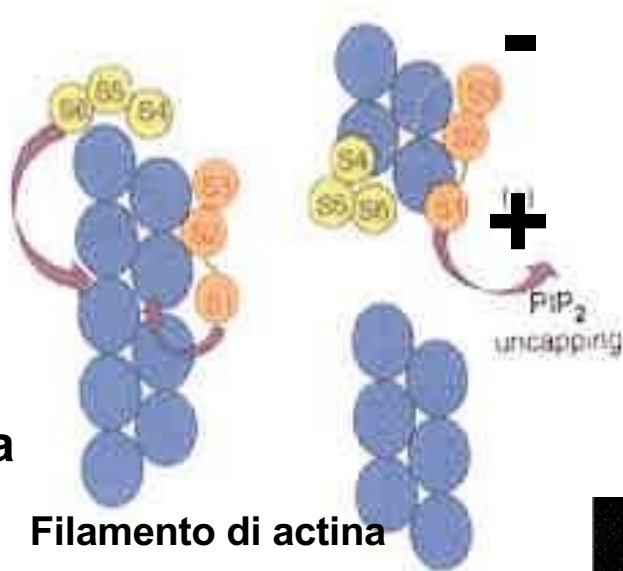


Proteine che frammentano i microfilamenti: Gelsolina

Separazione
dei domini N- e
C-terminali ad
opera del
Calcio



Gelsolina



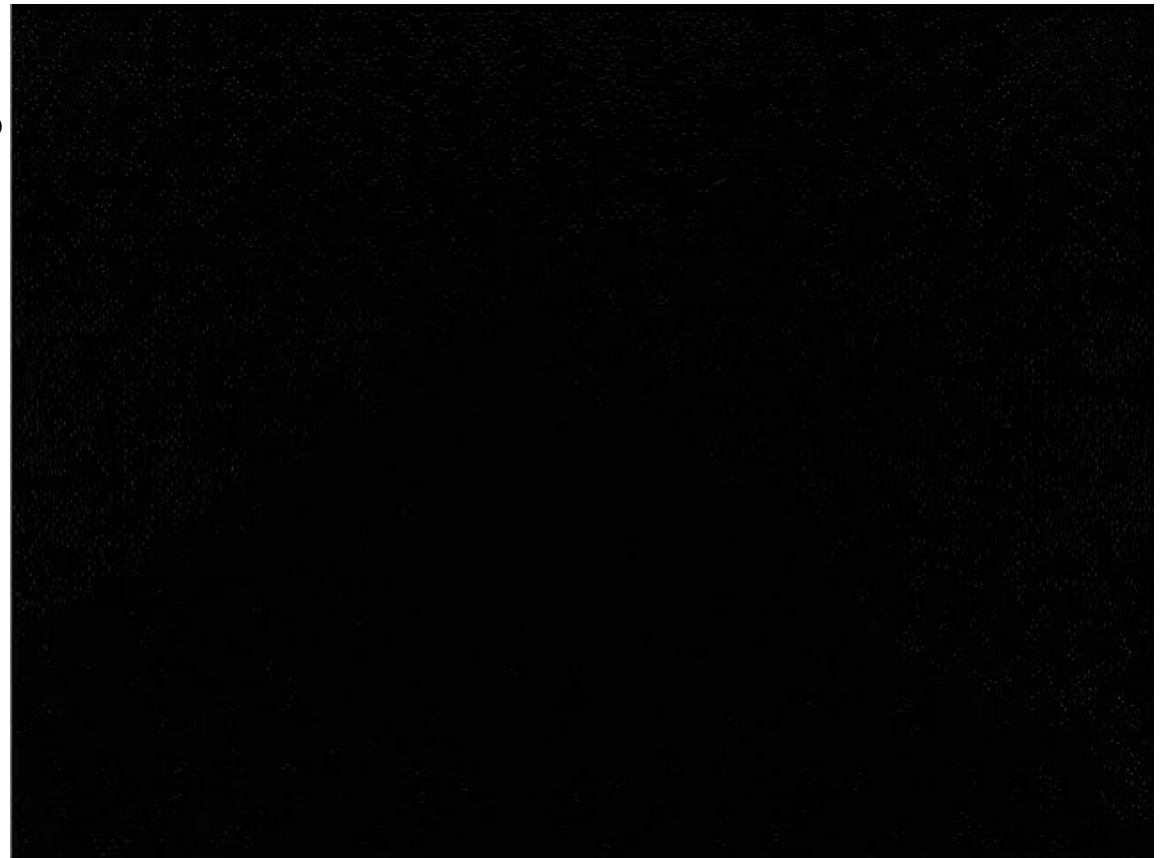
Filamento di actina

Attivazione

Taglio

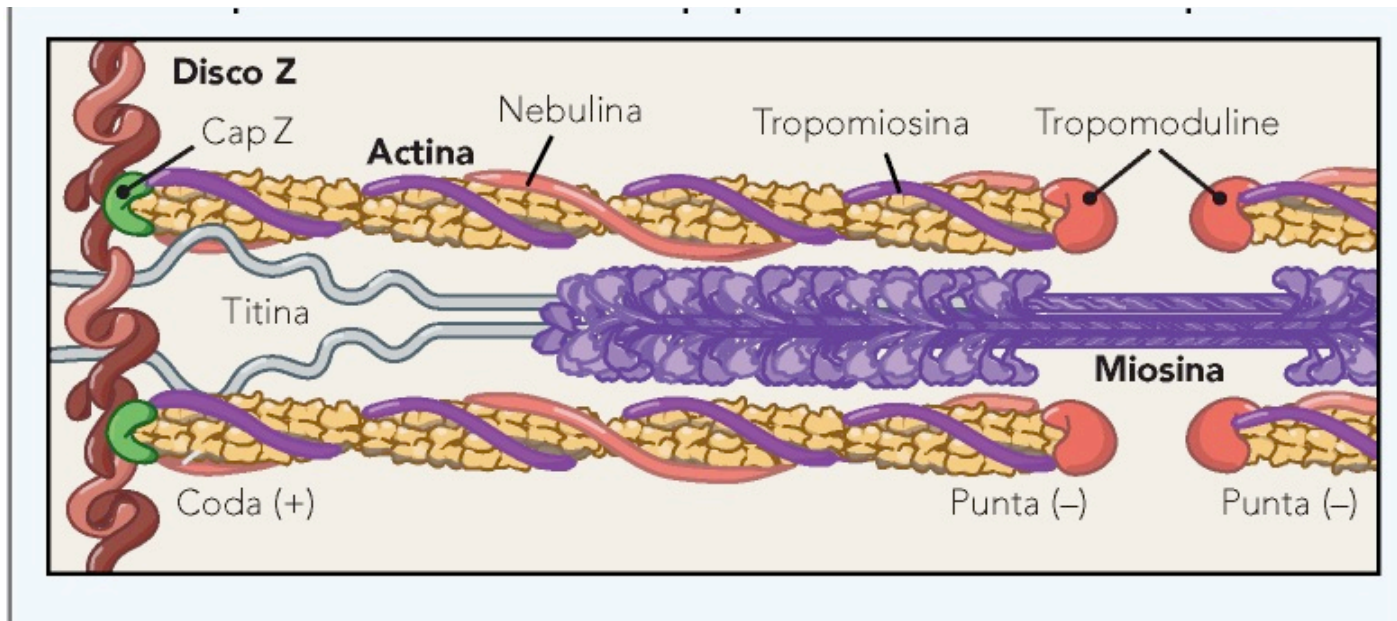
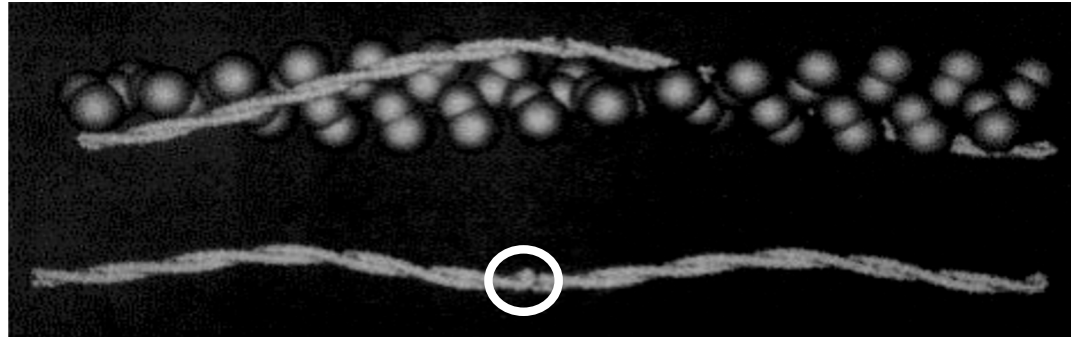
Incappucciamento

La Gelsolina taglia i filamenti di actina, generando nuove estremità. La Gelsolina rimane legata all'estremità + di uno dei due filamenti, impedendone la ripolimerizzazione, e per questo può essere anche considerata anche una proteina incappucciante.



Proteine che stabilizzano i microfilamenti: Tropomiosina

La Tropomiosina si avvolge attorno ai microfilamenti e li rende stabili rispetto agli insulti meccanici



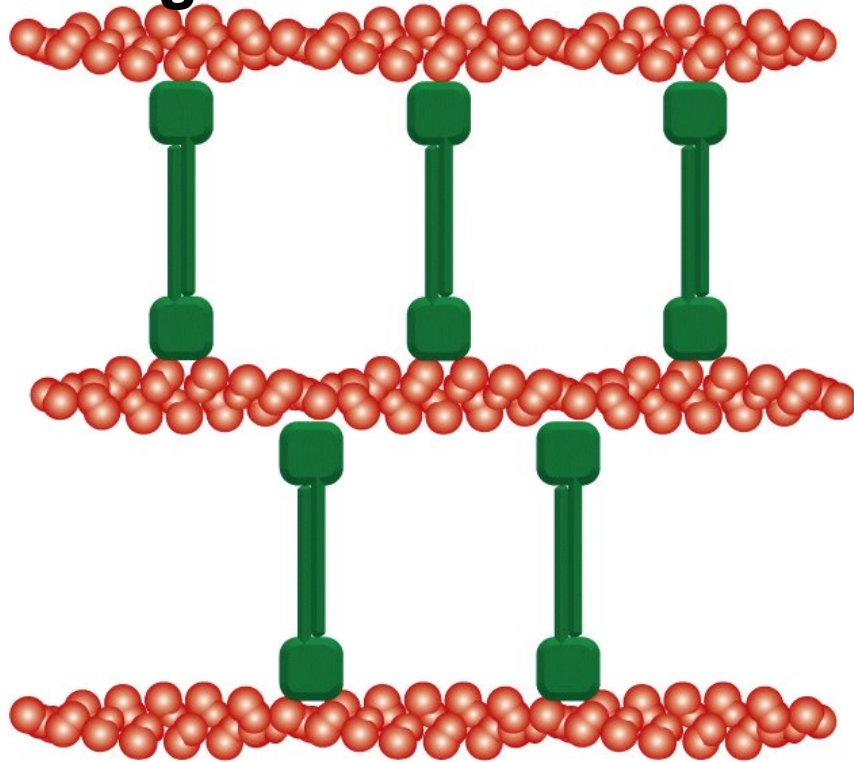
La disposizione dei filamenti di actina dentro alla cellula è determinata dalle proteine crosslinkanti

| Proteine che formano legami crociati tra i filamenti di actina | | | |
|--|---------------------------------|---------------------------------|--|
| GRUPPO | PROTEINA | PESO MOLECOLARE (kDa) | LOCALIZZAZIONE |
| I | Fascina | 55 | <ul style="list-style-type: none"> • Processo acrosomiale • Filopodi • Lamellipodi • Microvilli • Fibre da stress |
| | Scruina | 102 | <ul style="list-style-type: none"> • Processo acrosomiale |
| II | Villina | 92 | <ul style="list-style-type: none"> • Microvilli degli orletti a spazzola di cellule intestinali e renali |
| III | Fimbrina | 68 | micovilli stereociglia |
| | Distrofina | 427 | <ul style="list-style-type: none"> • Reticoli corticali delle fibrocellule muscolari |
| | ABP120 (Dimero) | 92 | <ul style="list-style-type: none"> • Pseudopodi |
| | α - Actinina (Dimero) | 102 | <ul style="list-style-type: none"> • Placche di adesione • Filopodi • Lamellipodi • Fibre da stress |
| | Filamina (Dimero) | 280 | Lamellipodi, reticoli corticali |
| | Spectrina (Tetramero) | α 280 β 246-275 | <ul style="list-style-type: none"> • Reticoli corticali |

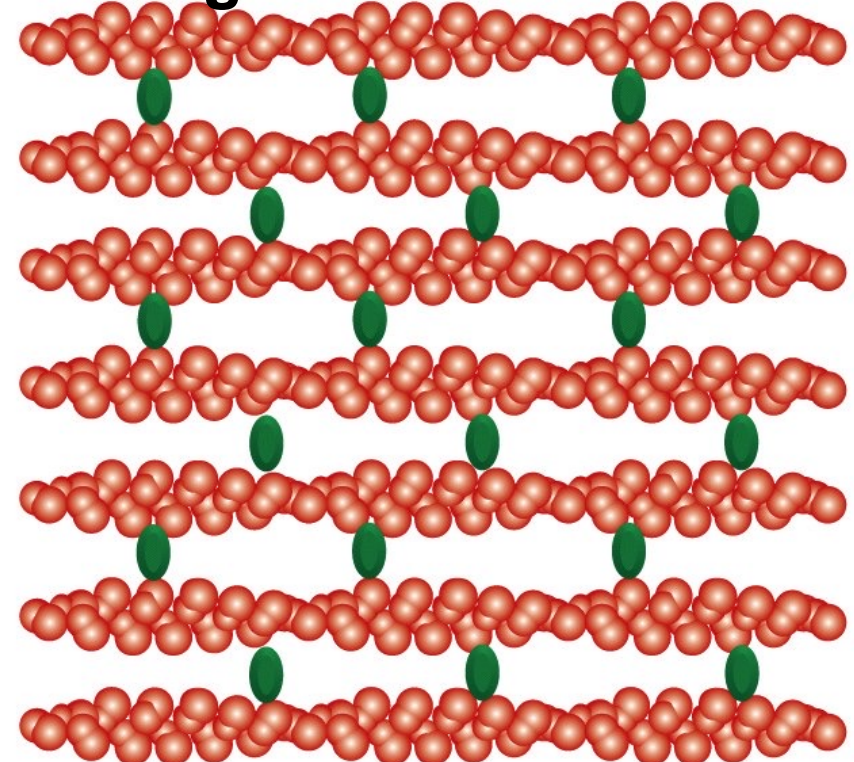


Proteine crosslinkanti che consentono di formare fasci di actina

Filamenti di actina
legati da α -actinina



Filamenti di actina
legati da fimbrina



50 nm

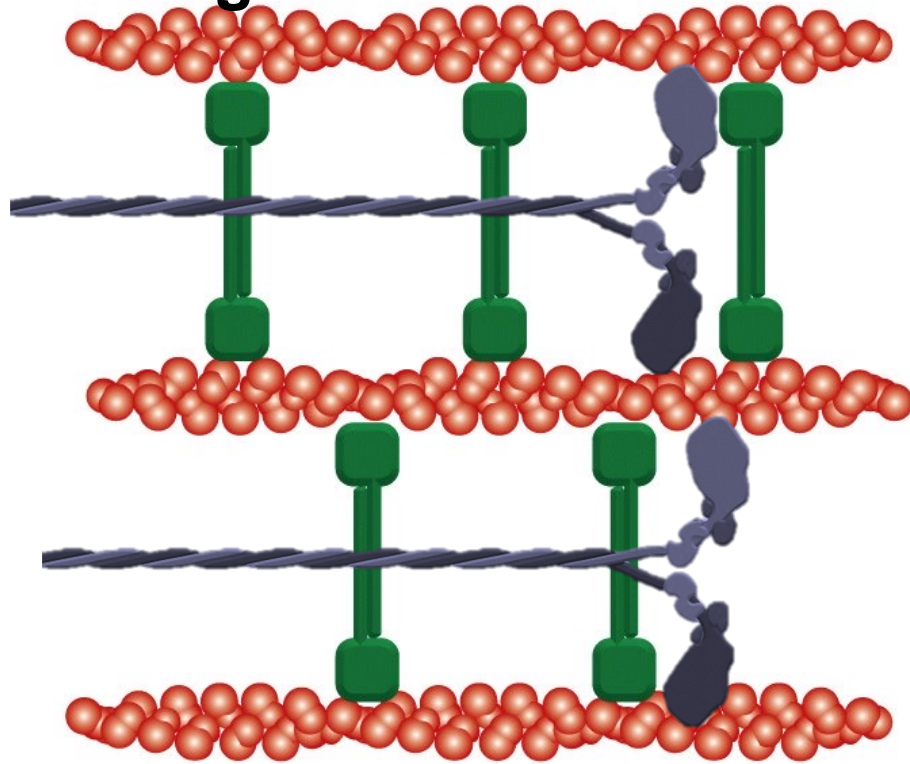
Fasci lassi di actina

Fasci compatti di actina



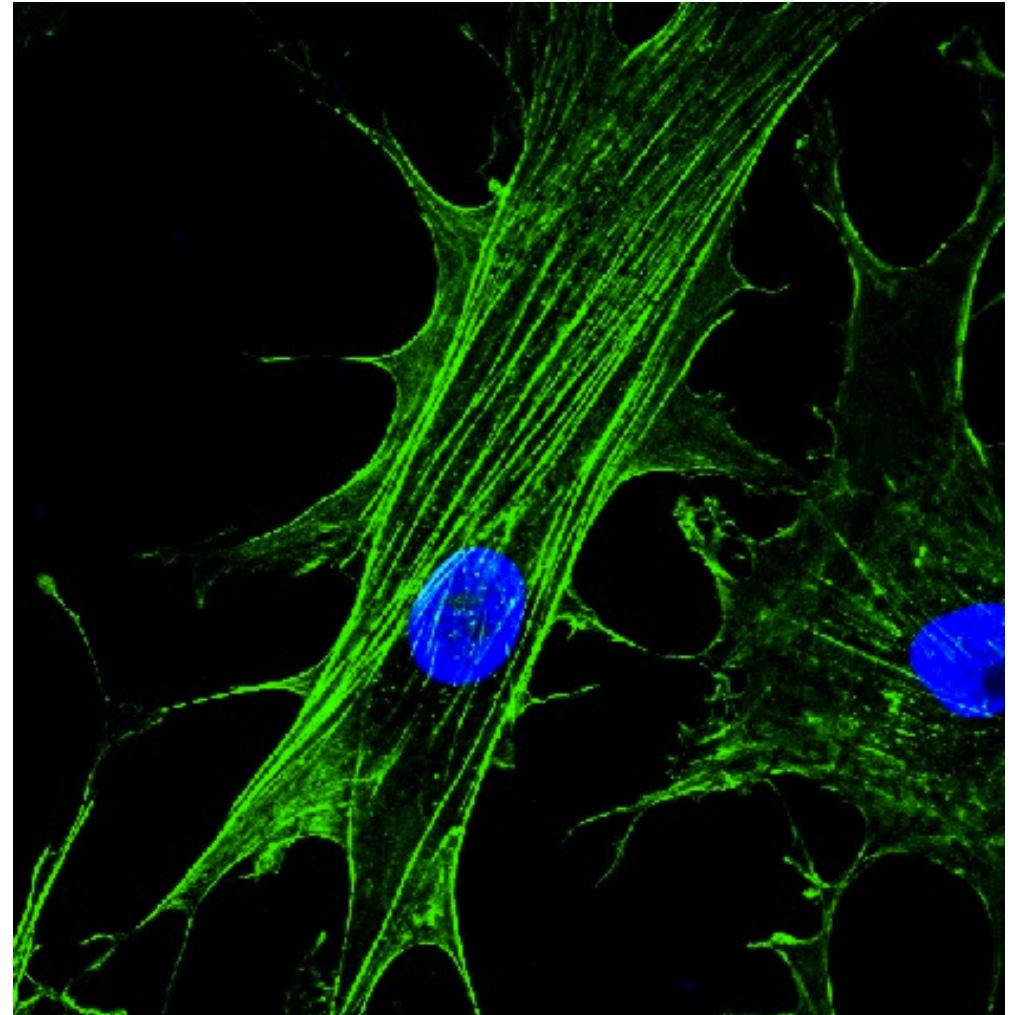
L' α -actinina permette di formare fasci contrattili di microfilamenti negli spazi tra i quali si può infilare la miosina (motore proteico)

Filamenti di actina
legati da α -actinina



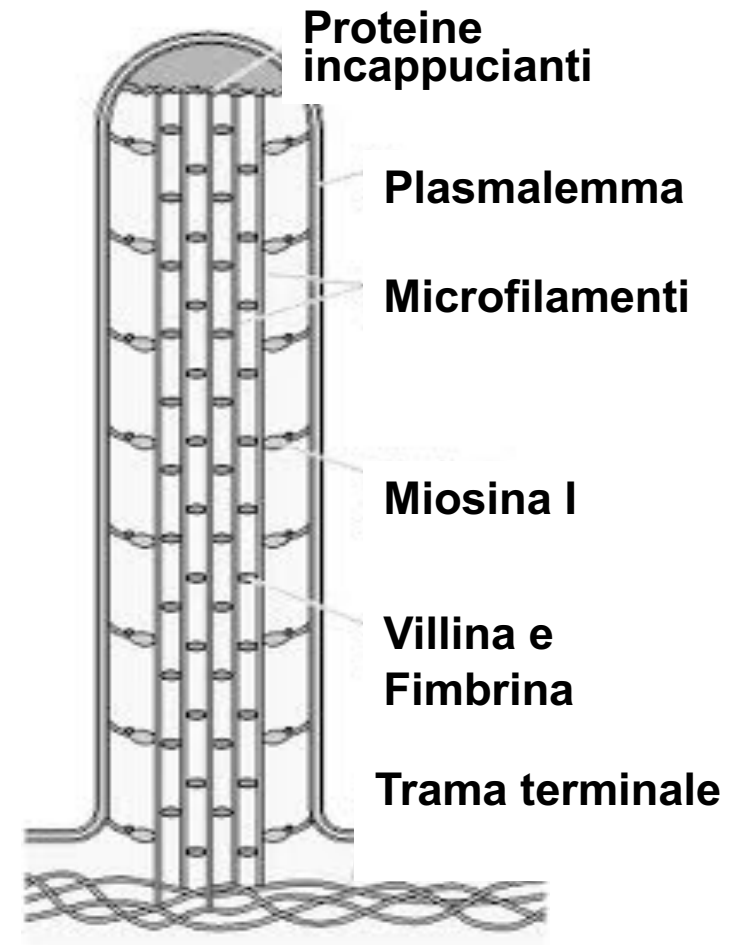
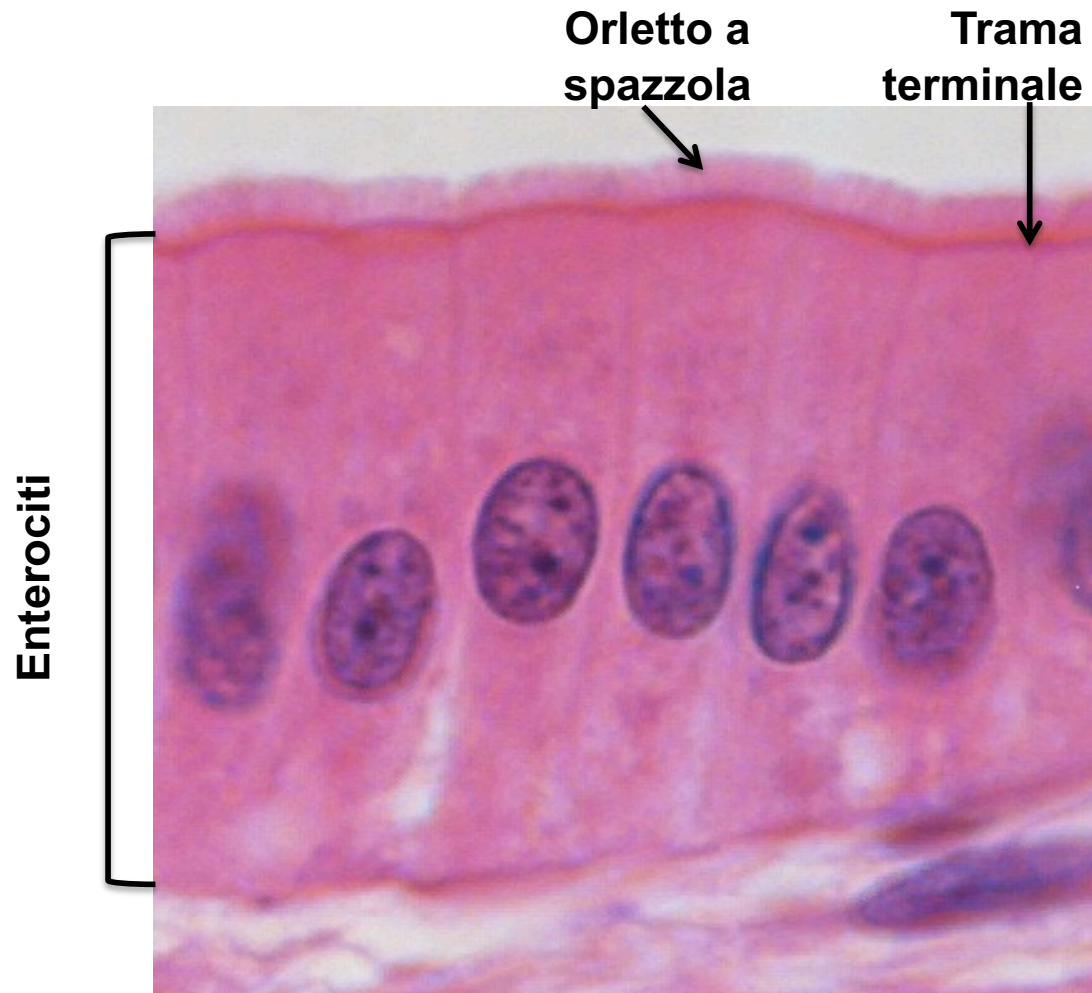
Fasci lassi di actina

Fibre di stress





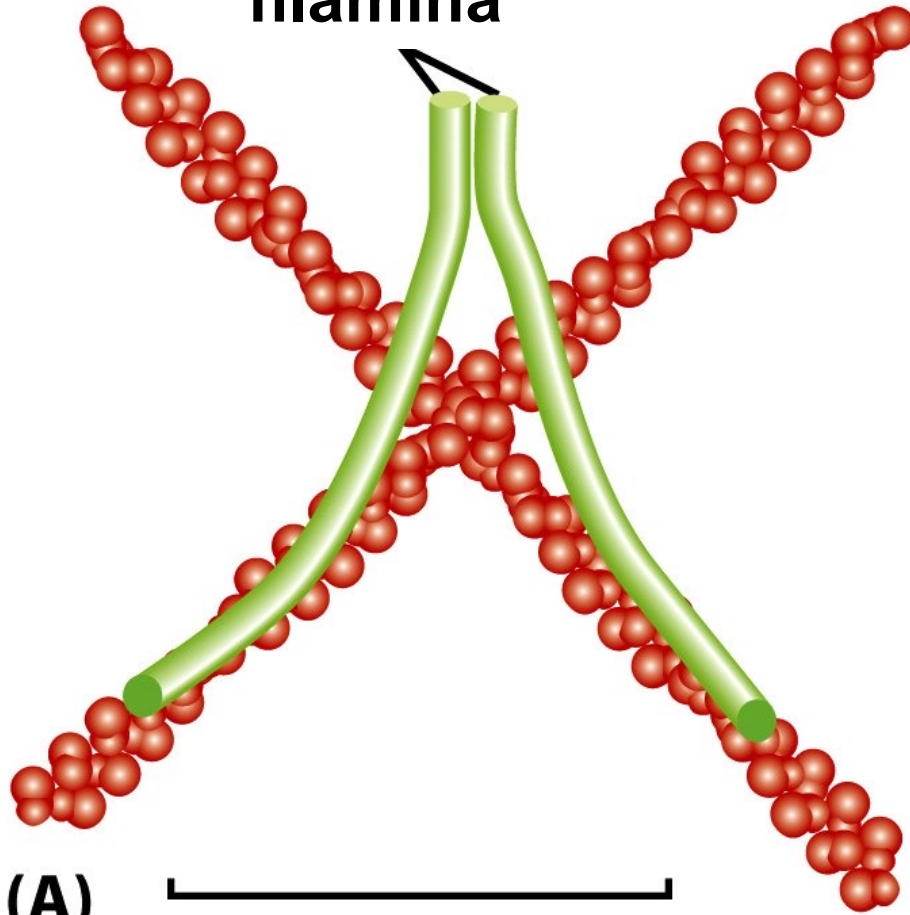
La villina e la fimbrina consentono la formazione di fasci compatti di microfilamenti che costituiscono l'impalcatura di sostegno dei **microvilli**.





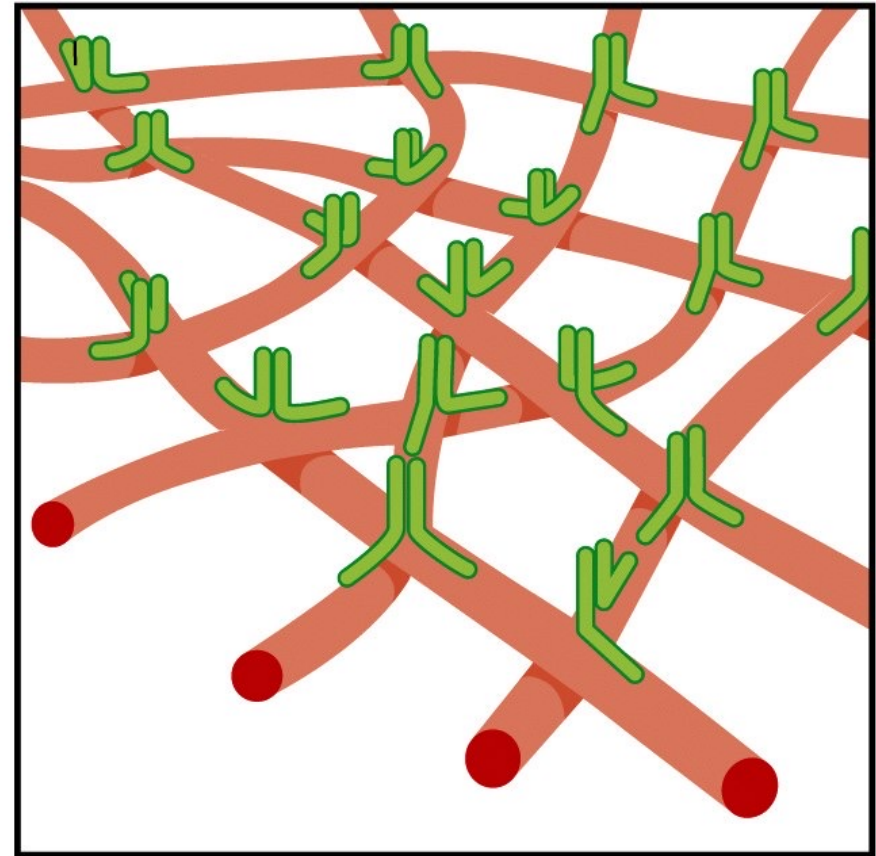
La filamina promuove la formazione di reti bidimensionali di microfilamenti

**Dimero di
filamina**

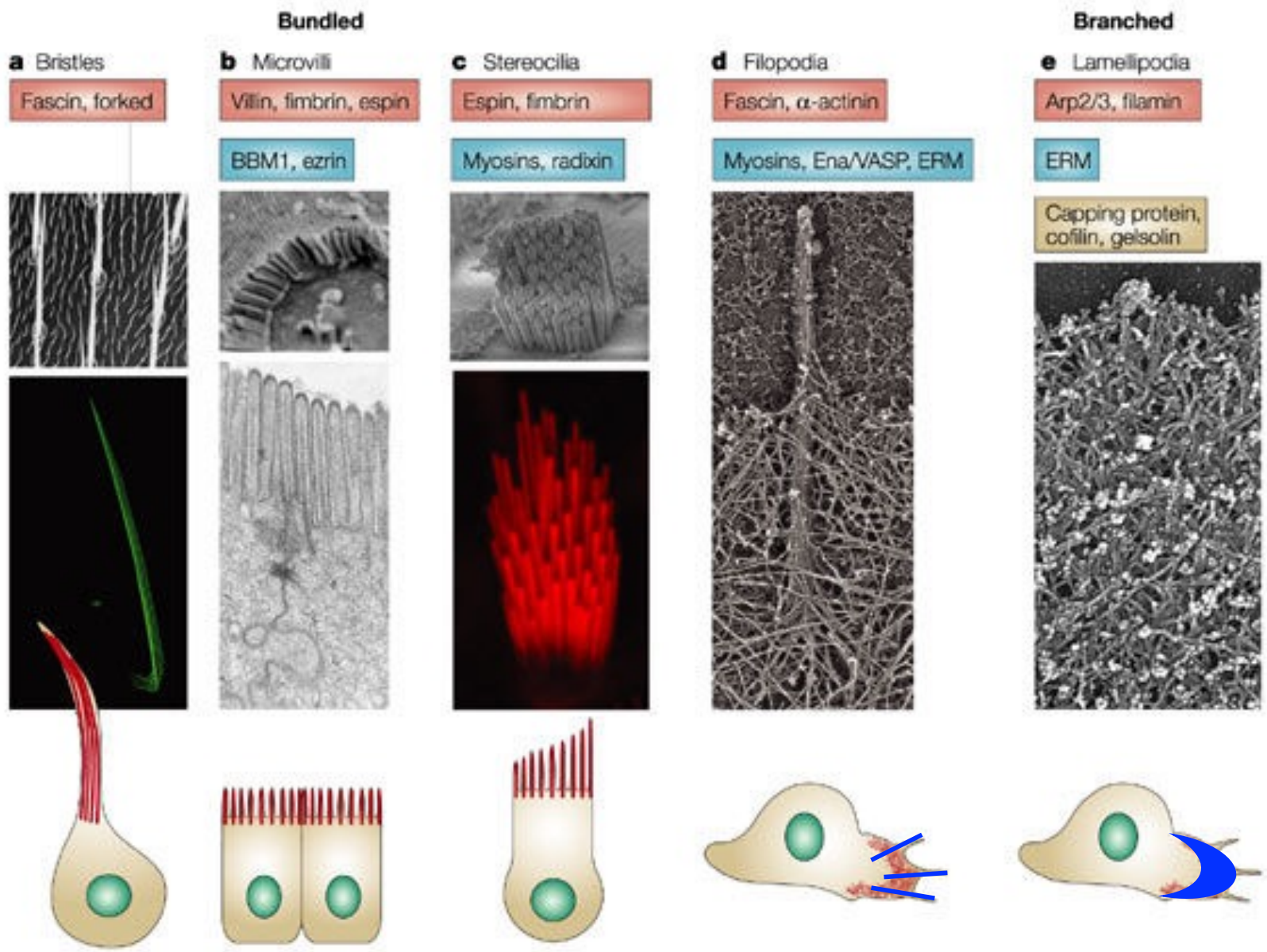


(A)

50 nm

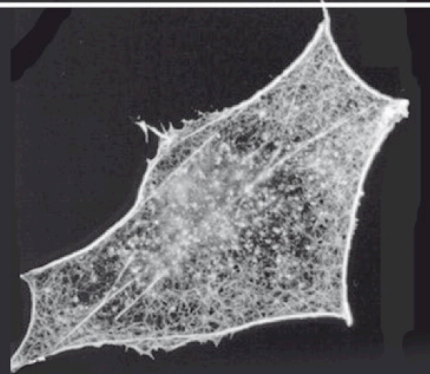


(B)



Le proteine Rac, Rho e Cdc42 regolano l'organizzazione dell'actina

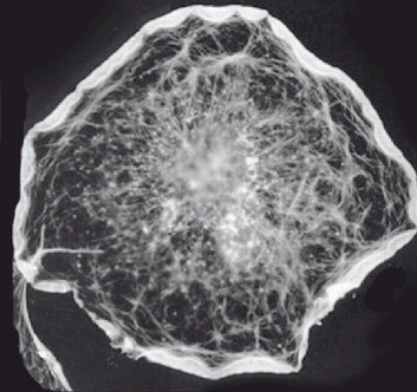
Non trattata



Filamenti di actina poco organizzati

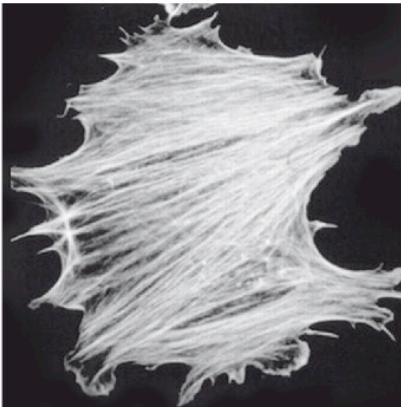
25 μ m

Rac



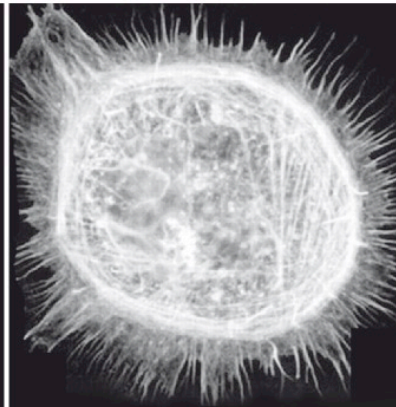
Lamellipodi

Rho



Fibre da stress

Cdc42



Filopodi

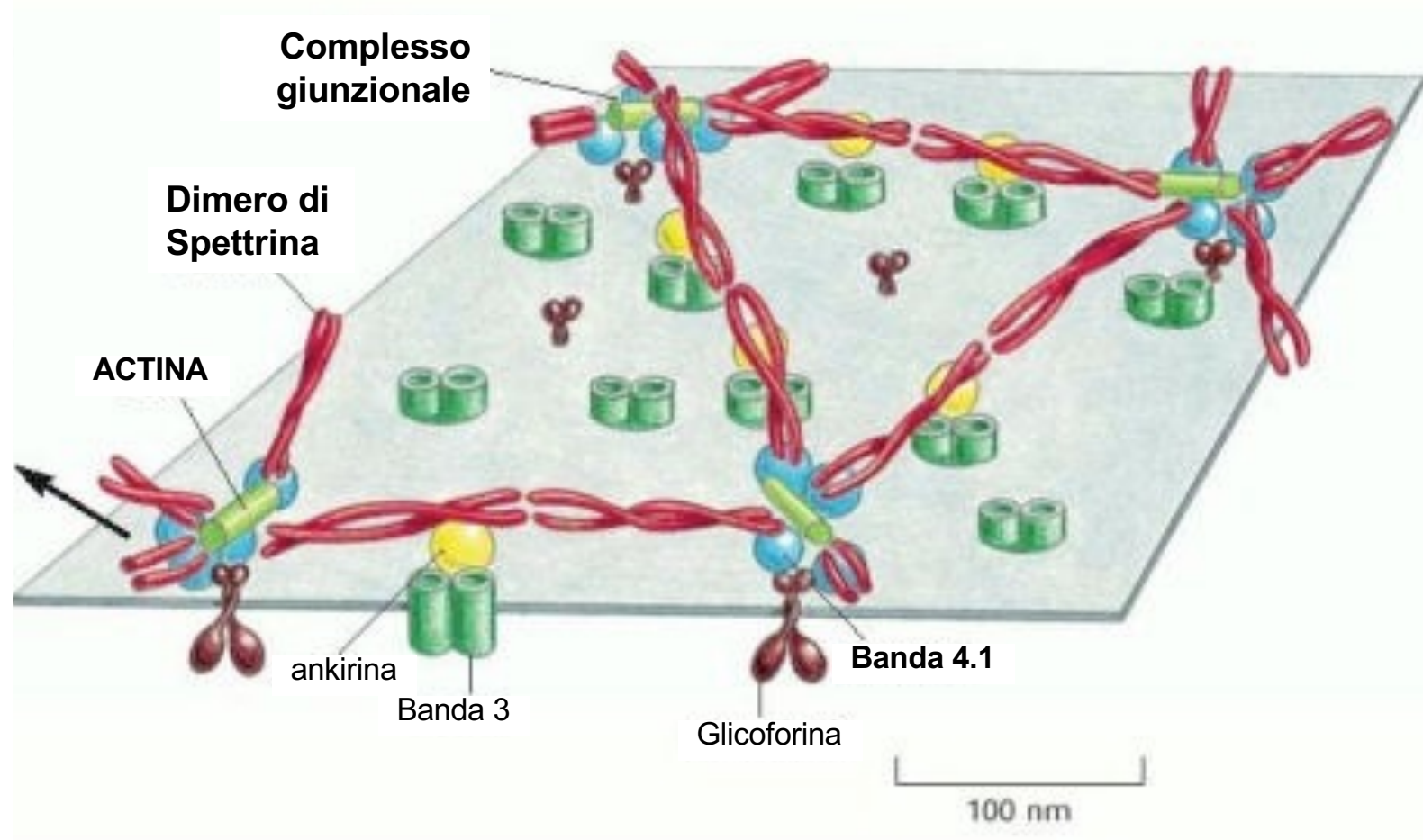
Le piccole proteine G della famiglia Rho sono responsabili della formazione di diversi tipi di strutture tridimensionali di microfilamenti

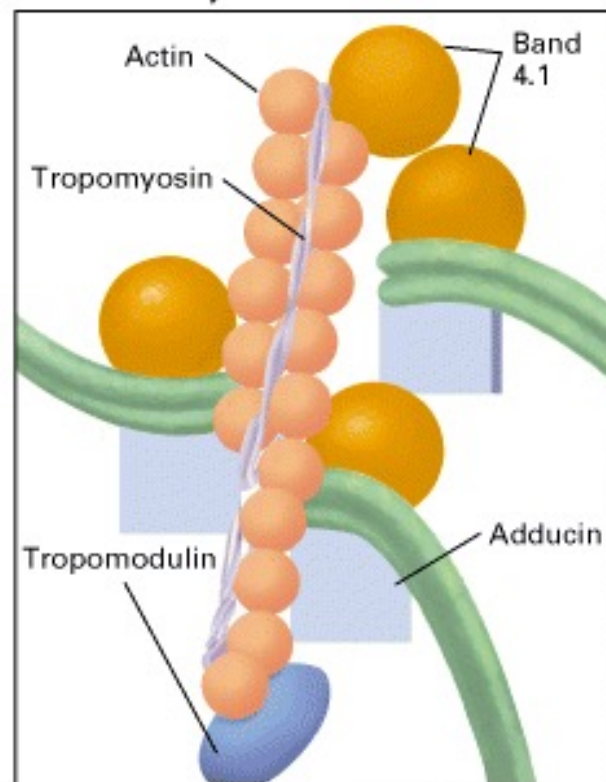
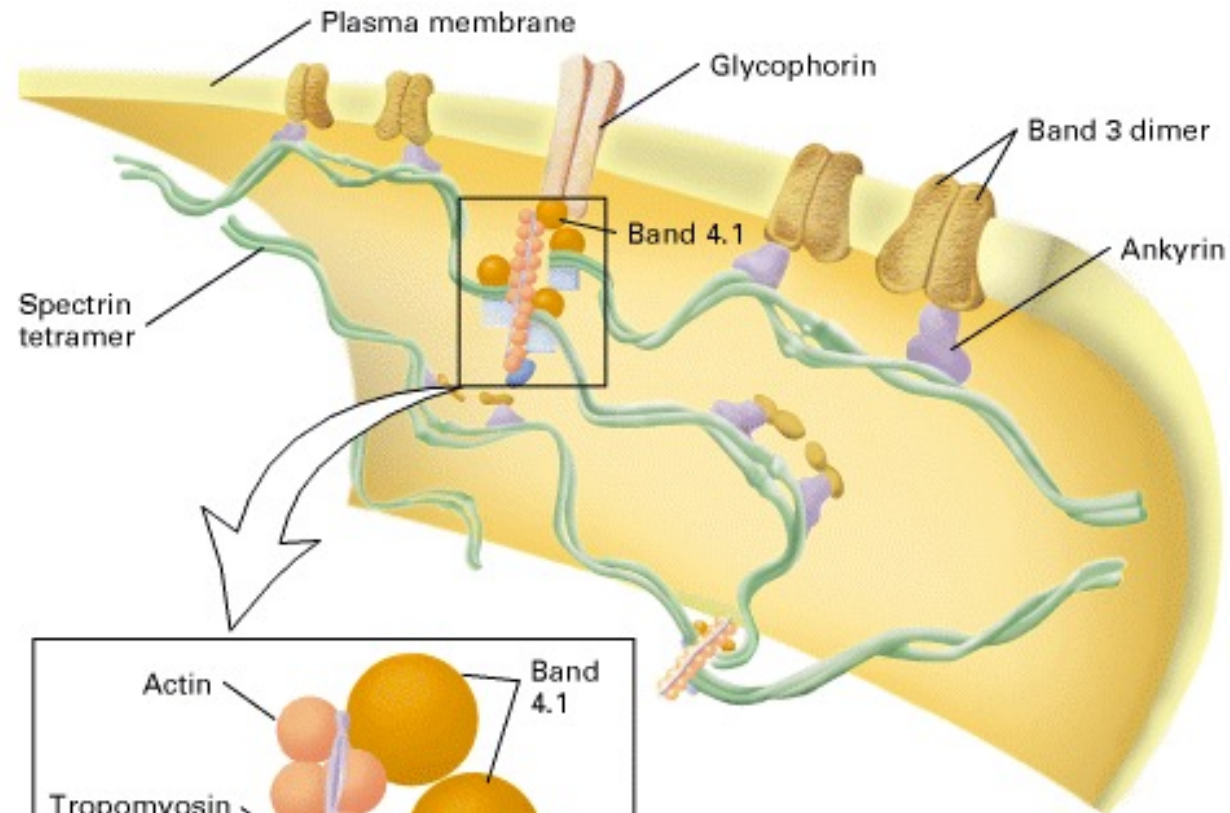
Rho promuove la formazione di fibre da stress (fibre contrattili)

Rac promuove la formazione di reti bidimensionali
CDC42 promuove la formazione di fasci compatti di microfilamenti

I microfilamenti si associano ad un particolare segmento del citoscheletro: la cortex

Sotto la membrana plasmatica dei globuli rossi si forma una rete di una proteina filamentosa: la **spettrina**. La spettina si lega a proteine di membrana tramite la proteina della banda 4.1, consentendo di ancorare il plasmalemma allo scheletro di spettina. La spettina conferisce una certa rigidità alla membrana plasmatica. L'actina si lega alla spettina, che quindi è in continuità con i microfilamenti.



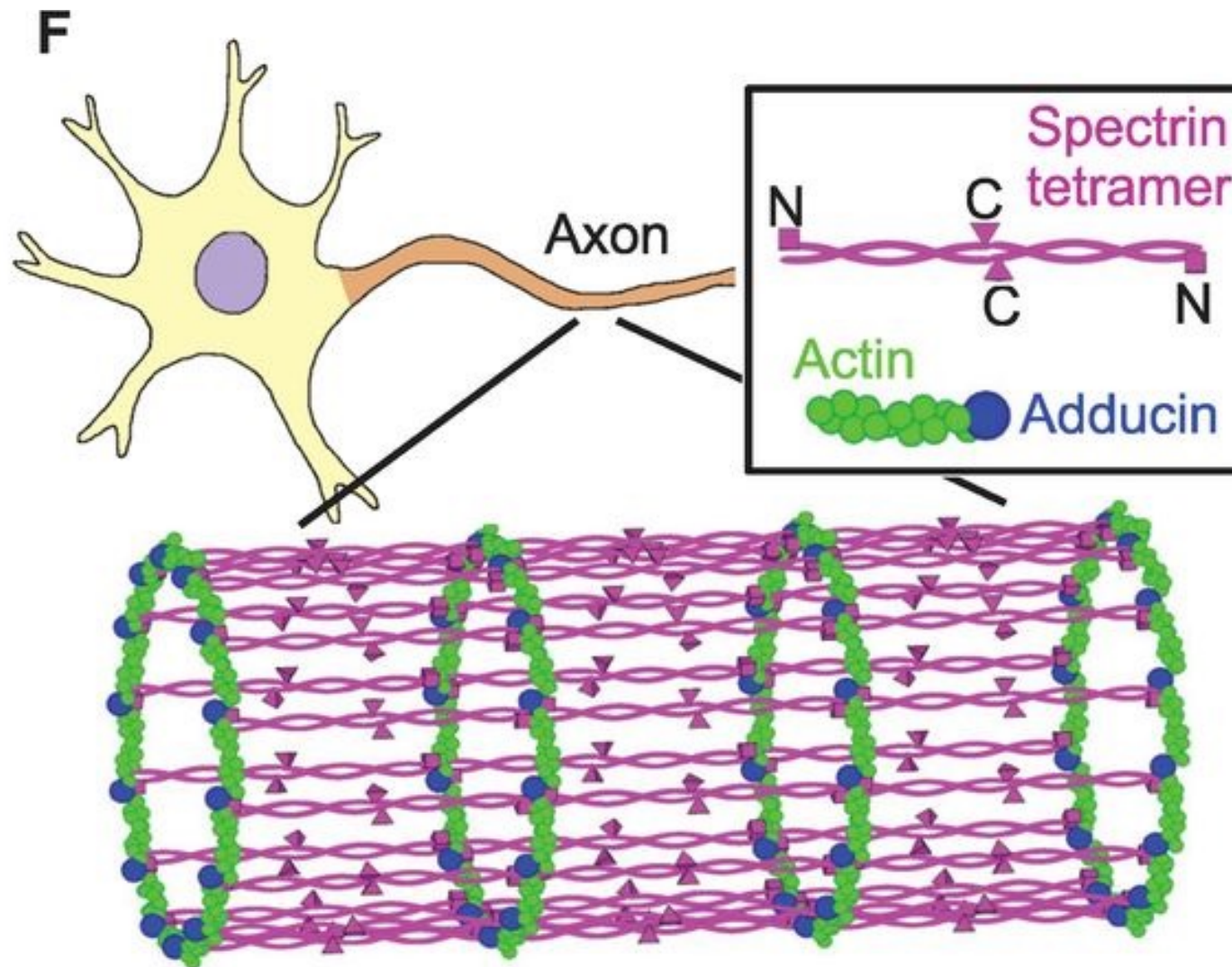


L'actina si lega alla spettina, che quindi è in continuità con i microfilamenti.

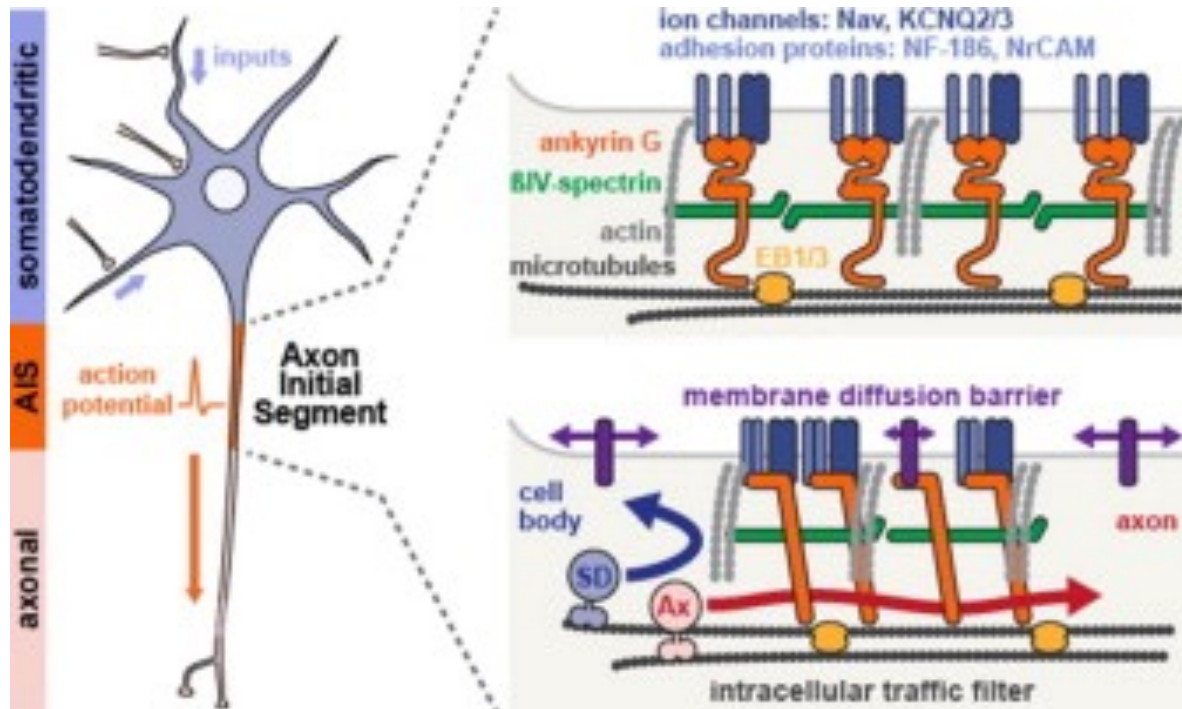
L'insieme di queste proteine costituisce la **cortex**.

La cortex ha la funzione di dare rigidità al plasmalemma, e la connette ai microfilamenti

Lo stesso sistema si organizza in maniera peculiare per sostenere la membrana delgi assoni



Al cono di emergenza, il citoscheletro corticale contribuisce a:



concentrare
localmente i canali
Na-v (evocazione
potenziale
d'azione)

porre una barriera
alla diffusione
libera dal soma
all'assone

Nelle cellule muscolari scheletriche, la cortex si forma principalmente ad opera della proteina **distrofina**, e questo serve ad ancorare i microfilamenti di queste cellule alla matrice extracellulare.

