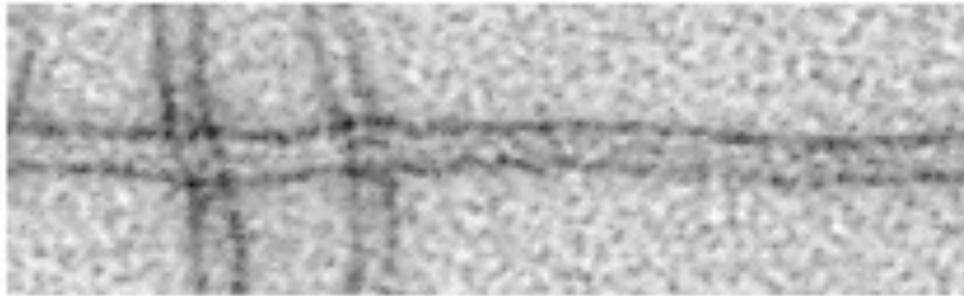
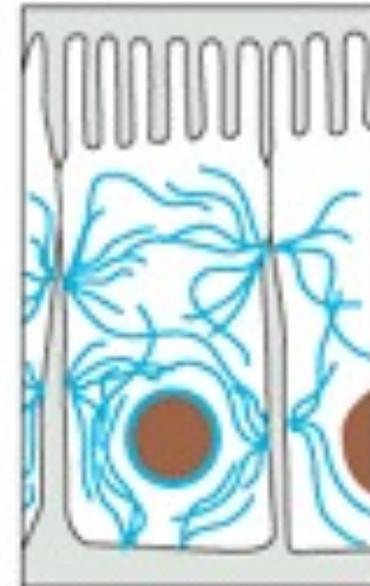


FILAMENTI INTERMEDI

INTERMEDIATE FILAMENTS



25 nm



25 mm

FILAMENTI INTERMEDI

differenze con microtubuli e microfilamenti

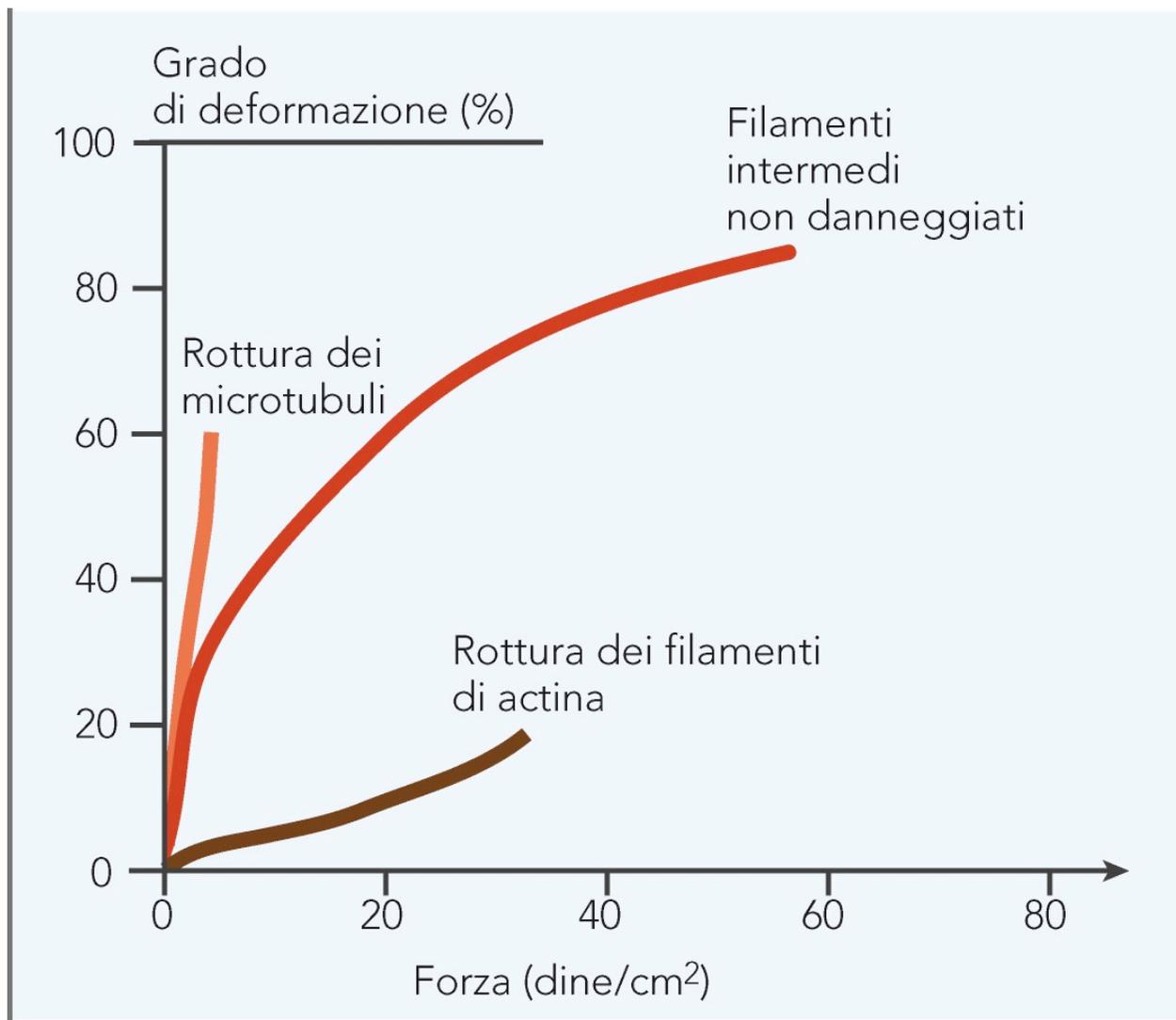
1. Sono filamenti citoscheletrici di circa 10 nm di diametro
2. **Non sono polarizzati**
3. Le subunità possono essere aggiunte e disassemblate anche nella parte intermedia del filamento
4. Un tipo di filamenti intermedi è presente nel nucleo
5. La maggior parte di essi hanno importanza ma per l'integrità dei tessuti (aggregati cellulari)
6. **Cellule di tipo diverso hanno filamenti intermedi diversi (a parte quelli nucleari)**

Funzioni dei filamenti intermedi

I filamenti intermedi sono costituiti da classi diverse di proteine che mediano funzioni differenti a seconda della cellula e del contesto:

- Quelli nucleari costituiscono la lamina nucleare (parte del nucleoscheletro)
- Quelli citoplasmici possono fungere da supporto per organizzare le strutture all'interno delle cellule (ad esempio negli assoni).
- Quelli citoplasmici possono costituire delle connessioni tra sistemi giunzionali, consentendo di mantenere l'integrità tissutale.

I filamenti intermedi citoplasmatici sono molto resistenti agli insulti meccanici



I microtubuli sono resistenti alla deformazione, ma resistono poco a elevate forze di trazione

I microfilamenti resistono alla forza, ma si rompono facilmente se deformati anche poco

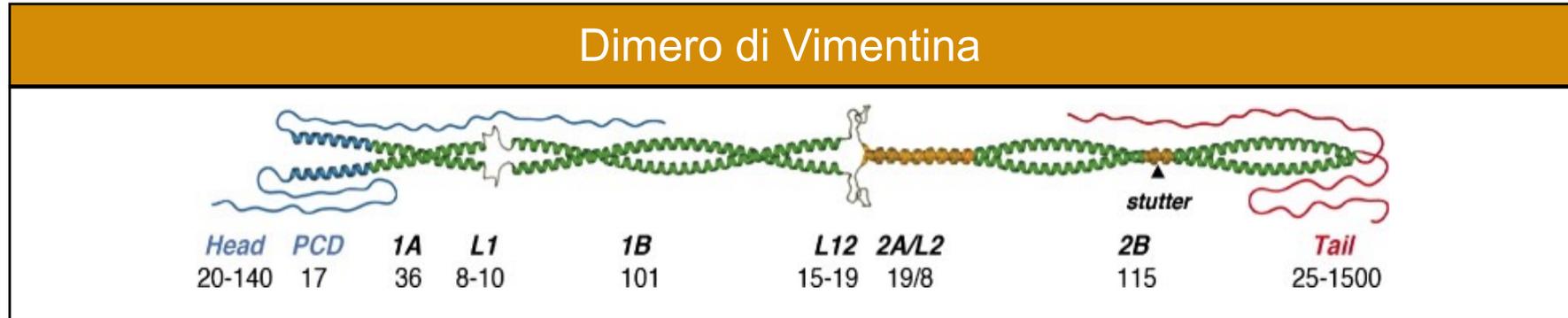
I filamenti intermedi resistono ad ambedue i tipi di insulti meccanici



I filamenti intermedi citoplasmici sono come le gomene delle navi, garantiscono alle cellule di rimanere ancorate le une alle altre, garantendo quindi l'integrità del tessuto.

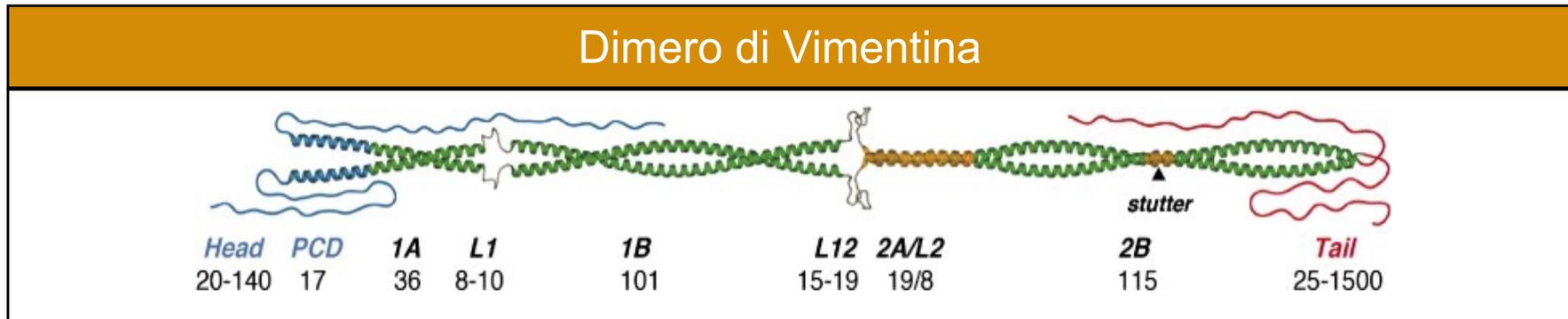
Per questa ragione I filamenti intermedi sono connessi a specifiche strutture giunzionali chiamate desmosomi e emidesmosomi

Struttura dei filamenti intermedi citoplasmatici



Le subunità componenti i Filamenti Intermedi sono costituite da **dimeri** tenuti insieme da domini centrali conformati a doppia elica superavvolta. I domini N- (teste) e C-terminali (code) sono invece liberi, e formano delle strutture che servono all'assemblaggio delle subunità

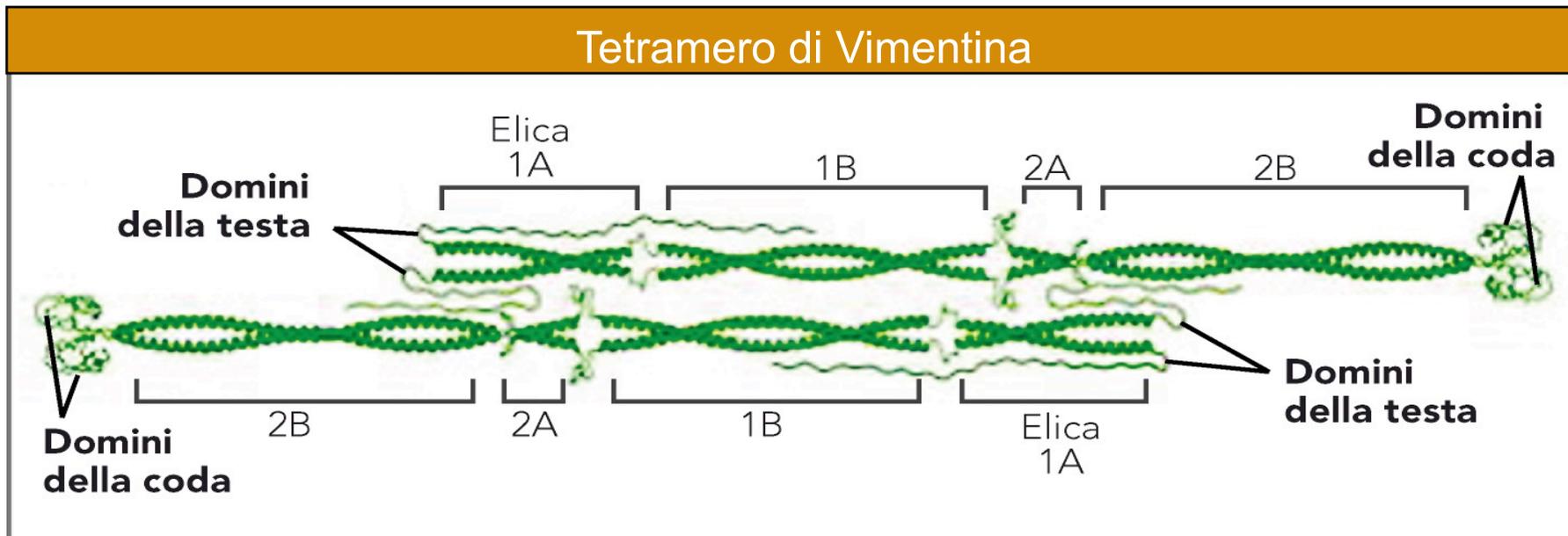
Due dimeri si combinano assieme grazie alle teste che mediano l'adesione di ogni dimero con la parte intermedia dell'altro.

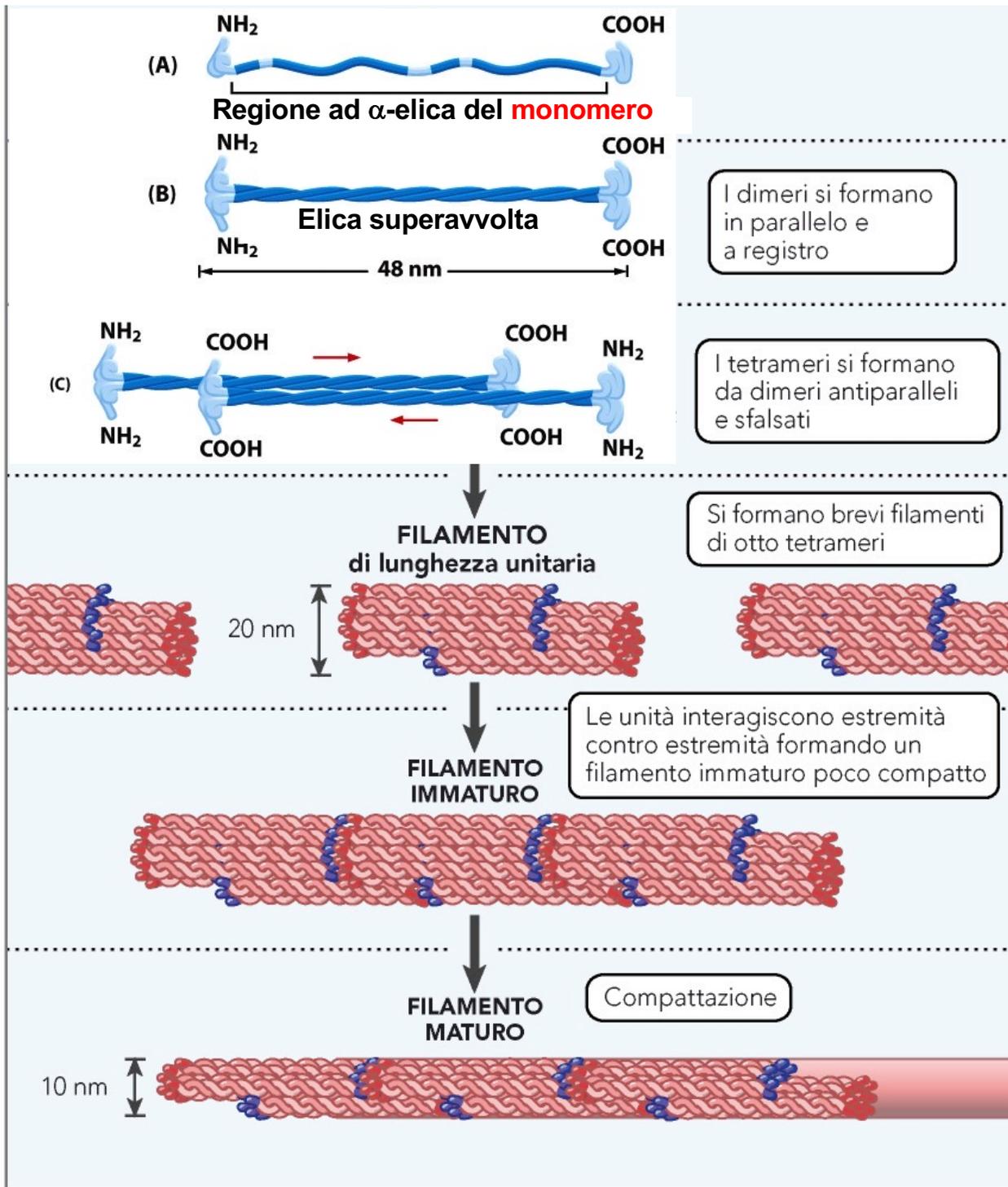


Il tetramero risultante avrà le due subunità disposte in modo **antiparallelo** e sfalsato



I **tetrameri non hanno polarità**, in quanto presentano le code delle subunità ad ambedue le estremità





I dimeri si formano in parallelo e a registro

I tetrameri si formano da dimeri antiparalleli e sfalsati

Si formano brevi filamenti di otto tetrameri

Le unità interagiscono estremità contro estremità formando un filamento immaturo poco compatto

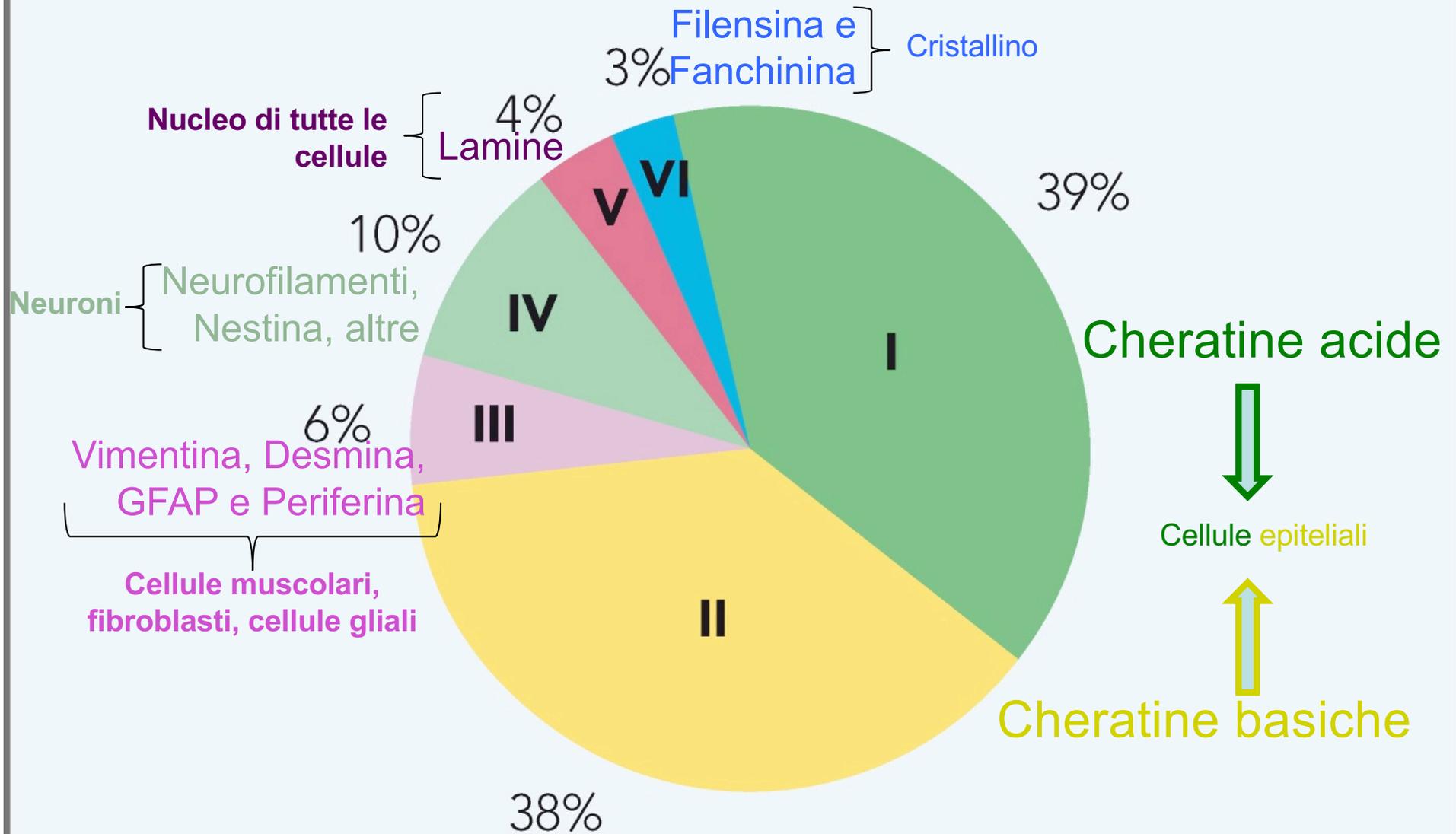
Compattazione

Otto tetrameri si associano per formare brevi filamenti di 20nm di diametro

Questi corti filamenti si associano tra loro formando un filamento lungo di 20nm di diametro

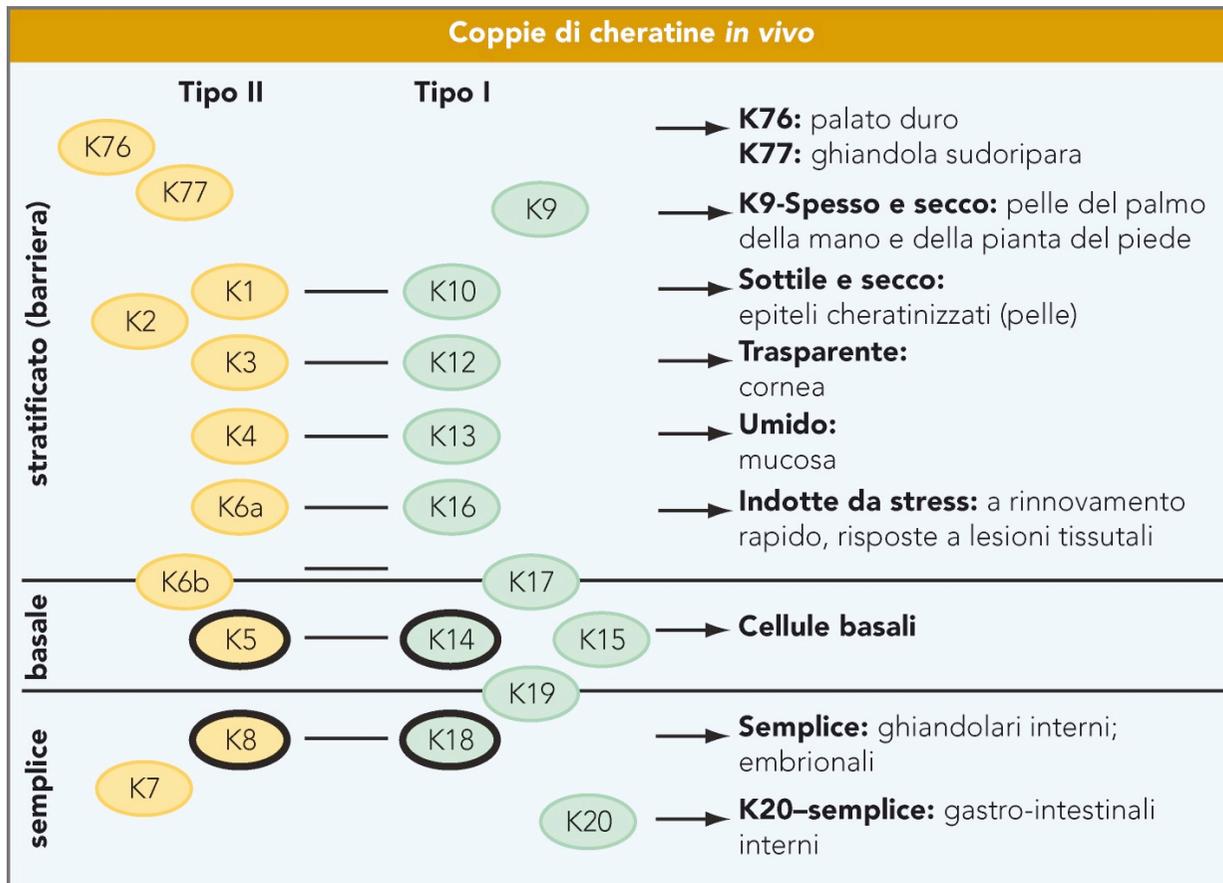
Il filamento viene poi compattato a 10 nm di diametro

Famiglia dei geni per le proteine dei filamenti intermedi

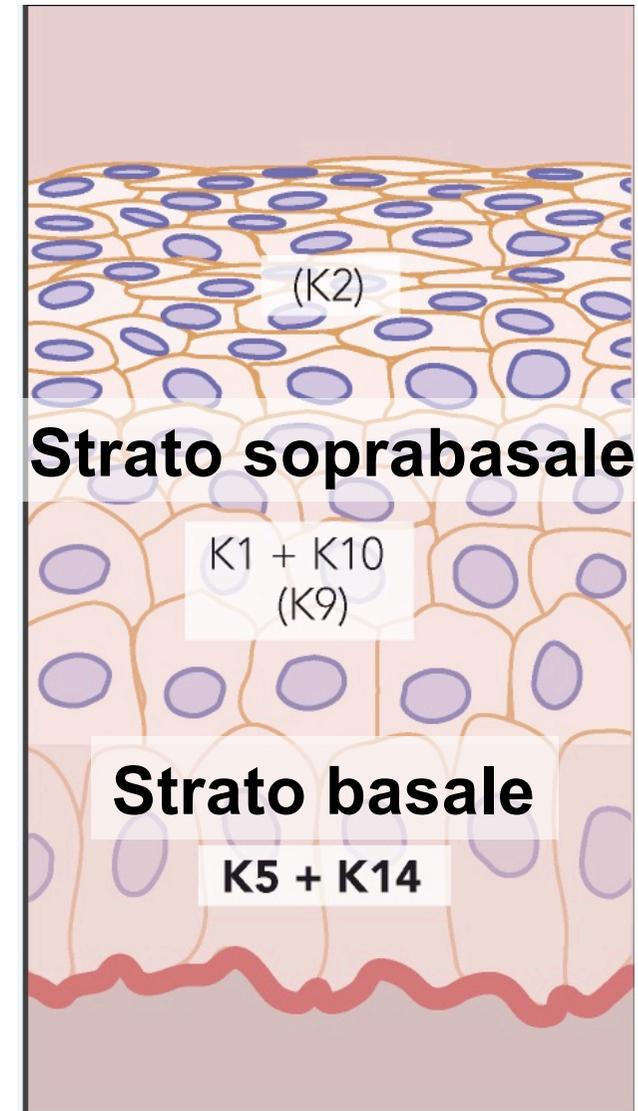


Tipi I e II: Cheratine acide e basiche

Le cheratine costituiscono i filamenti intermedi delle cellule epiteliali. Questi filamenti sono formati da subunità costituite da eterodimeri di **cheratine acide** e **basiche**. Le cellule che costituiscono epitelii diversi o strati diversi all'interno dello stesso epitelio possiedono diverse combinazioni di cheratine acide+ basiche



Epitelio pluristratificato cheratinizzato (epidermide)

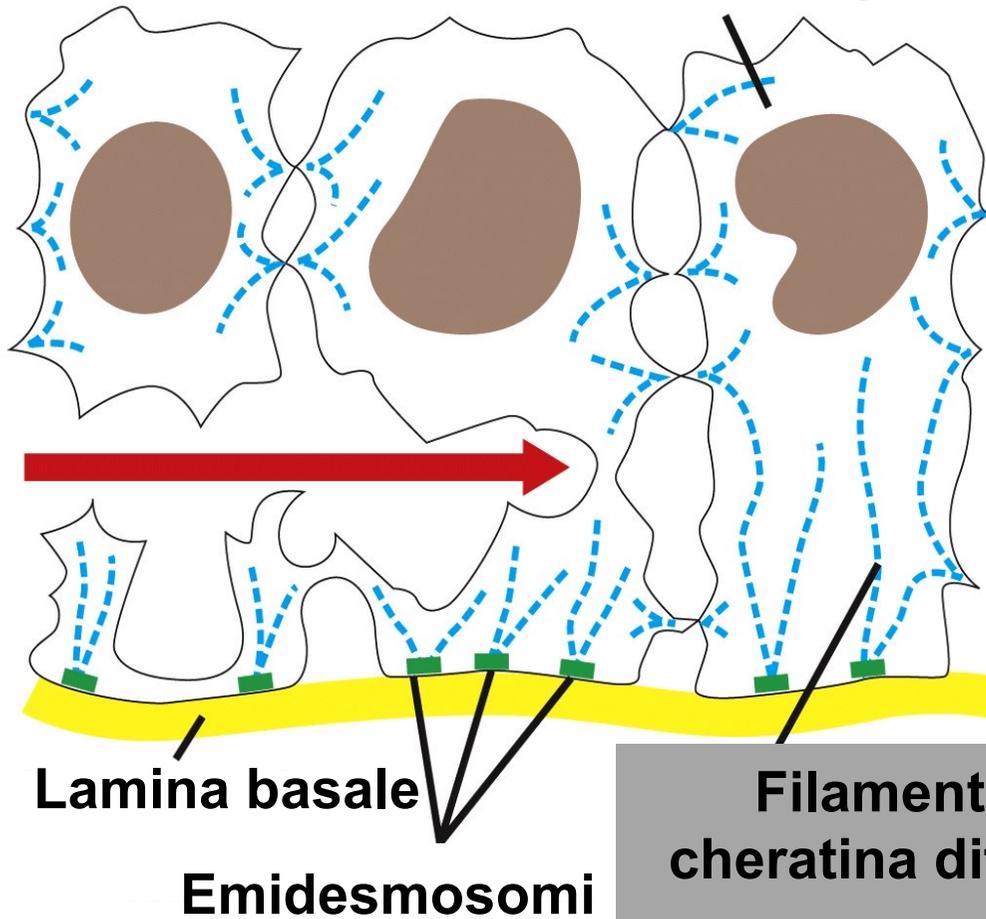


Le mutazioni delle subunità di cheratina causano difetti ai tessuti epiteliali

IF	Examples of diseases
Types I and II Acidic and neutral-basic keratins (129)	Epidermolysis bullosa simplex; epidermolytic hyperkeratosis; Meesman corneal dystrophy; monilethrix; keratodermas; oral white sponge nevus; pachyonychia congenita; pseudofolliculitis barbae; steatocystoma multiplex
Type III Desmin (129)	Desmin-related myopathy; dilated cardiomyopathy 1A; dilated cardiomyopathy with conduction system deficits; desmin-related limb-girdle muscular dystrophy; distal myopathy; scapuloperoneal syndrome type Kaeser
GFAP (89, 129)	Alexander disease
Peripherin (129)	Amyotrophic lateral sclerosis 1
Vimentin (130)	Dominant cataract
Type IV Neurofilaments (NF-L, -M, and -H) (129)	Various Charcot-Marie-Tooth diseases; Parkinson disease; amyotrophic lateral sclerosis 1; neuronal IF inclusion disease
Type V A-type lamins (43, 61, 62)	Hutchinson-Gilford progeria syndrome; atypical Werner syndrome; dilated cardiomyopathy 1A; familial partial lipodystrophy; limb-girdle muscular dystrophy; Charcot-Marie-Tooth disorder type 2B1; mandibuloacral dysplasia; Emery-Dreifuss muscular dystrophy; restrictive dermopathy
B-type lamins (61, 62)	Acquired partial lipodystrophy; adult-onset leukodystrophy
Type VI Bfsp1 (filensin) (129)	Autosomal-dominant cataract
Bfsp2 (phakinin or CP49) (129)	Autosomal-recessive cataract

Mutazioni per i geni delle cheratine portano alla formazione di filamenti intermedi fragili

Cellule basali dell'epidermide

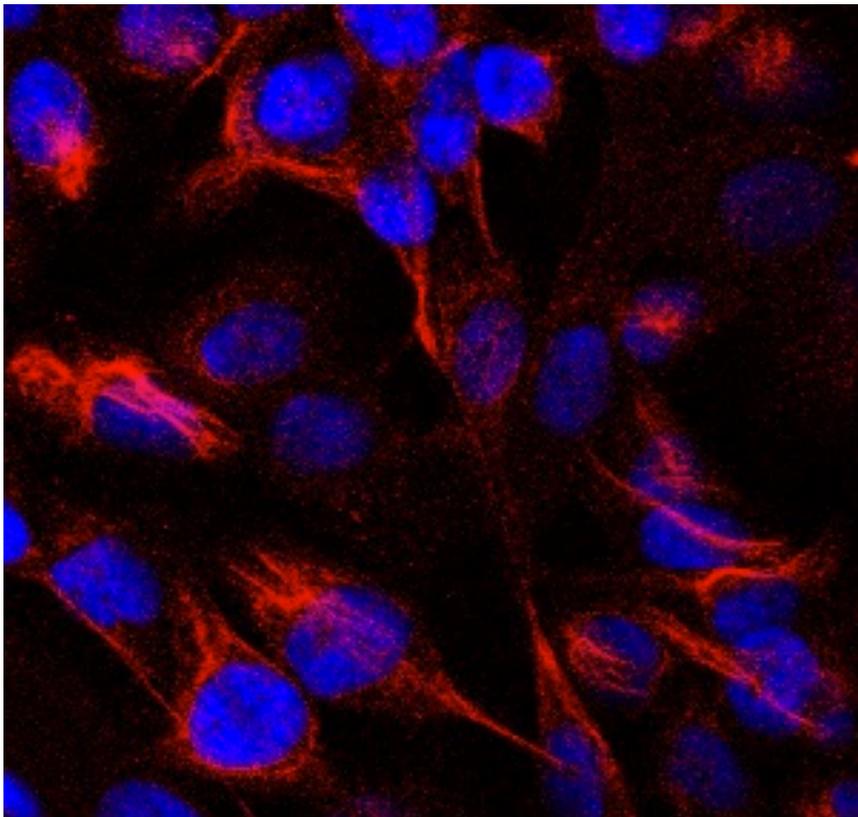


Questi filamenti non riusciranno a reggere gli insulti meccanici a cui è sottoposta l'epidermide, comportando la rottura delle cellule a livello di interazione con la matrice extracellulare

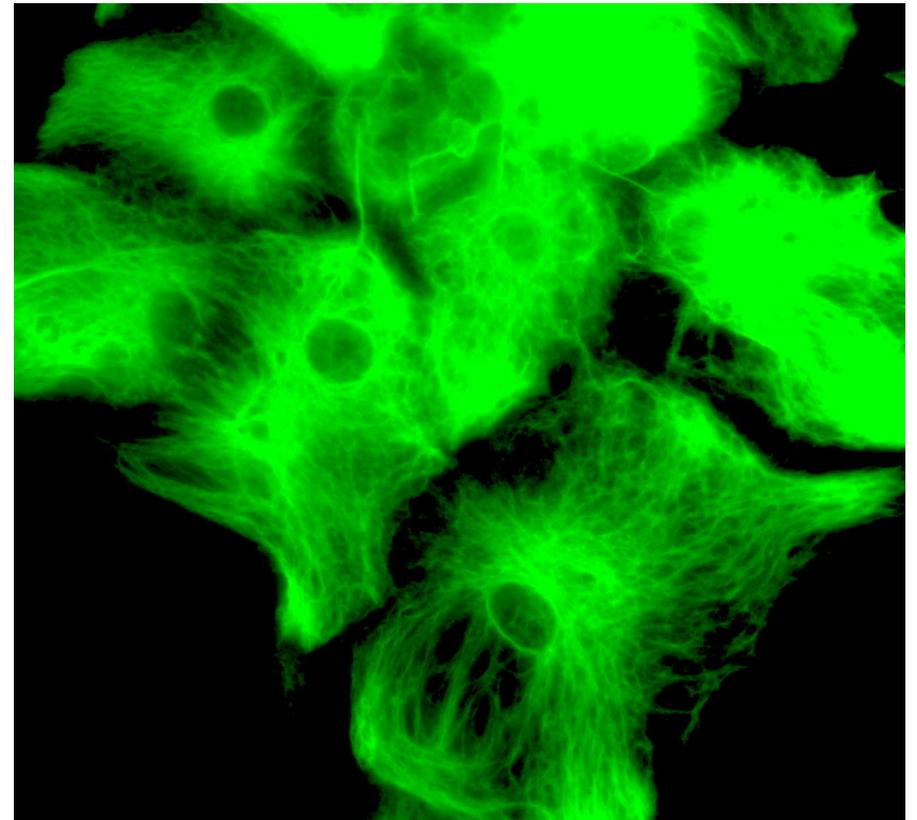
Tipo III: Vimentina, Desmina, GFAP e Periferina

	Proteina	Programma di differenziamento tissutale	Controparte di assemblaggio (se nota)
Tipo III	Vimentina	Diffusa	Se stessa
	GFAP	Cellule astrogliali	Se stessa
	Desmina	Tutti i tipi di fibrocellule muscolari	Se stessa
	Periferina	Sistema nervoso periferico; parte del sistema nervoso centrale; assoni danneggiati	Se stessa, NF-L

Cellule tumorali marcate per la **vimentina**



Astrociti marcati per la **Glial Fibrillar Acid Protein (GFAP)**



Le mutazioni delle subunità di tipo III causano difetti alle cellule muscolari (desmina), al sistema nervoso (GFAP e periferina) o a tessuti connettivi (vimentina)

Acidic and neutral-basic keratins (129) Epidermolysis bullosa simplex; epidermolytic hyperkeratosis; Meesman corneal dystrophy; monilethrix; keratodermas; oral white sponge nevus; pachyonychia congenita; pseudofolliculitis barbae; steatocystoma multiplex

Type III Desmin (129)	Desmin-related myopathy; dilated cardiomyopathy 1A; dilated cardiomyopathy with conduction system deficits; desmin-related limb-girdle muscular dystrophy; distal myopathy; scapuloperoneal syndrome type Kaeser
GFAP (89, 129)	Alexander disease
Peripherin (129)	Amyotrophic lateral sclerosis 1
Vimentin (130)	Dominant cataract

Type IV
Neurofilaments (NF-L, -M, and -H) (129) Various Charcot-Marie-Tooth diseases; Parkinson disease; amyotrophic lateral sclerosis 1; neuronal IF inclusion disease

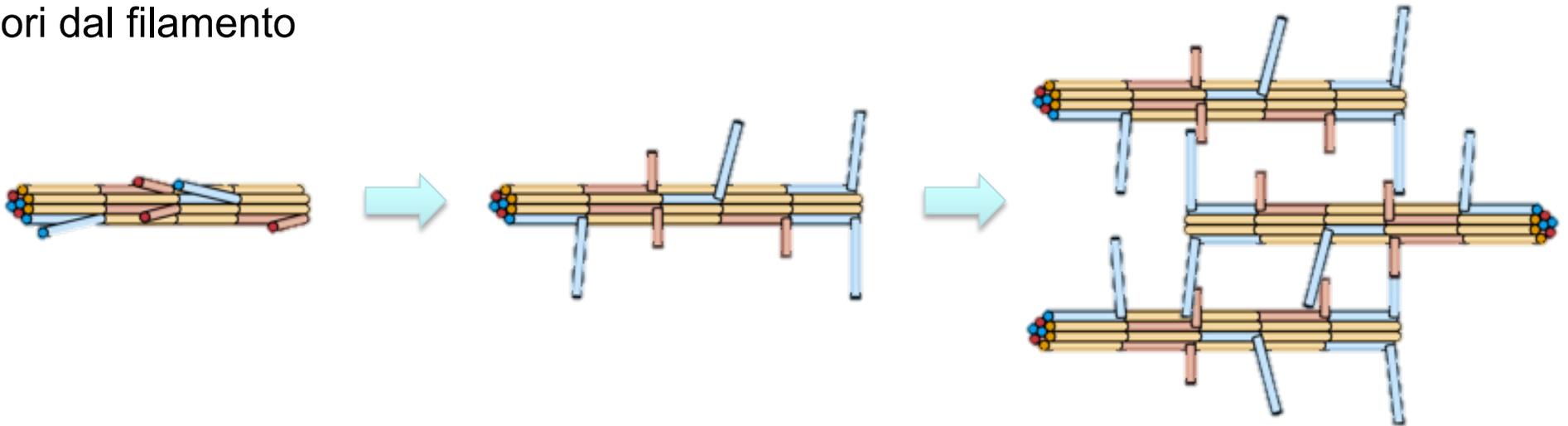
Type V
A-type lamins (43, 61, 62) Hutchinson-Gilford progeria syndrome; atypical Werner syndrome; dilated cardiomyopathy 1A; familial partial lipodystrophy; limb-girdle muscular dystrophy; Charcot-Marie-Tooth disorder type 2B1; mandibuloacral dysplasia; Emery-Dreifuss muscular dystrophy; restrictive dermopathy
Acquired partial lipodystrophy; adult-onset leukodystrophy

Type VI
Bfsp1 (filensin) (129) Autosomal-dominant cataract
Bfsp2 (phakinin or CP49) (129) Autosomal-recessive cataract

Tipo IV: Neurofilamenti, Nestina e altre

Tipo IV	NF-H	Neuroni	NF-L
	NF-M	Neuroni	NF-L
	NF-L	Neuroni	Se stessa
	Nestina	Diffusa: cellule staminali neuroepiteliali, cellule gliali, fibrocellule muscolari	Tipo III
	α -Internessina	Neuroni	Se stessa
	Sinemina α , Desmuslina/sinemina β	Fibrocellule muscolari	Tipo III
	Sincoilina	Fibrocellule muscolari	Tipo III, IV

I neurofilamenti sono formati da subunità di NF-L, NF-M e NF-H. Queste subunità differiscono per i loro domini C-terminali. Le NF-M e le NF-H possiedono lunghi domini C-terminali che sporgono al di fuori dal filamento



I domini laterali dei NF-H e NF-M consentono di creare legami crociati tra i neurofilamenti

I neurofilamenti costituiscono un'importante impalcatura che consente di mantenere la struttura dell'assone

La mutazione dei geni codificanti per le subunità dei neurofilamenti causa difetti neurologici.

IF

Examples of diseases

Types I and II

Acidic and neutral-basic keratins (129)

Epidermolysis bullosa simplex; epidermolytic hyperkeratosis; Meesman corneal dystrophy; monilethrix; keratodermas; oral white sponge nevus; pachyonychia congenita; pseudofolliculitis barbae; steatocystoma multiplex

Type III

Desmin (129)

Desmin-related myopathy; dilated cardiomyopathy 1A; dilated cardiomyopathy with conduction system deficits; desmin-related limb-girdle muscular dystrophy; distal myopathy; scapuloperoneal syndrome type Kaeser

GFAP (89, 129)

Alexander disease

Peripherin (129)

Amyotrophic lateral sclerosis 1

Vimentin (130)

Dominant cataract

Type IV

Neurofilaments (NF-L, -M, and -H) (129)

Various Charcot-Marie-Tooth diseases; Parkinson disease; amyotrophic lateral sclerosis 1; neuronal IF inclusion disease

Type V

A-type lamins (43, 61, 62)

Hutchinson-Gilford progeria syndrome; atypical Werner syndrome; dilated cardiomyopathy 1A; familial partial lipodystrophy; limb-girdle muscular dystrophy; Charcot-Marie-Tooth disorder type 2B1; mandibuloacral dysplasia; Emery-Dreifuss muscular dystrophy; restrictive dermopathy
Acquired partial lipodystrophy; adult-onset leukodystrophy

B-type lamins (61, 62)

Type VI

Bfsp1 (filensin) (129)

Autosomal-dominant cataract

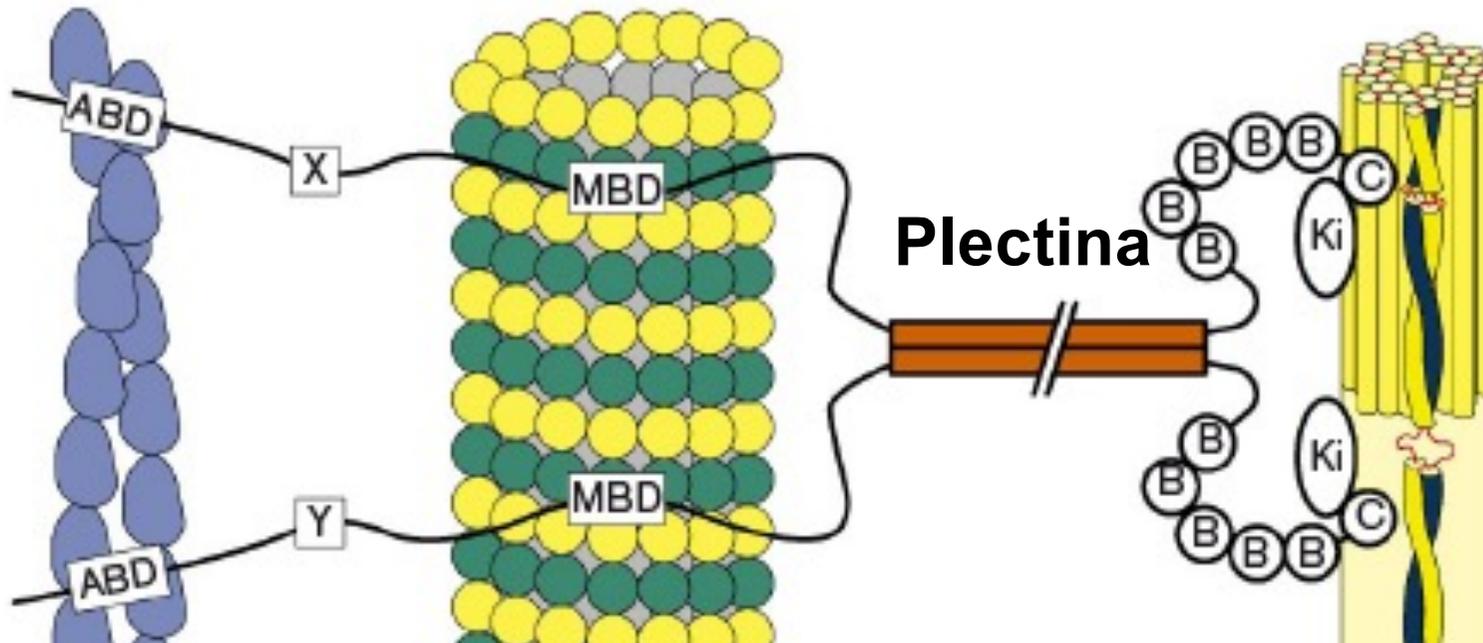
Bfsp2 (phakinin or CP49) (129)

Autosomal-recessive cataract

La plectina connette i filamenti intermedi agli altri sistemi citoscheletrici

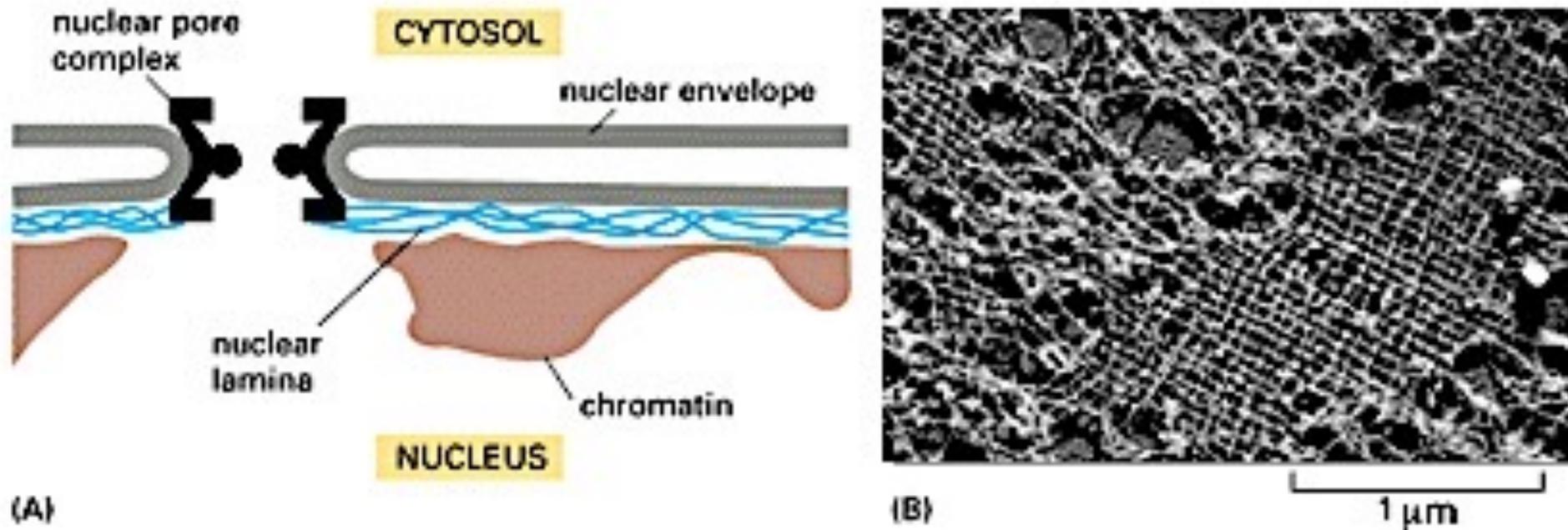
Microfilamenti Microtubuli

**Filamenti
intermedi**



Mutazioni della plectina causano la distrofia muscolare con epidermolisi bullosa

Tipo V: Lamine



Le **lamine** non formano filamenti organizzati come i filamenti intermedi citoplasmici, ma esistono sotto forma di reti poste al di sotto dell'involucro nucleare. Nell'insieme queste reti costituiscono la **lamina nucleare**.

Queste reti costituiscono parte del nucleoscheletro, e servono a mantenere l'integrità dell'involucro nucleare, oltre a conferire al nucleo la sua forma. La loro funzione è affine a quella della cortex per la membrana plasmatica.

La rete di lamine, inoltre, aiuta ad organizzare la cromatina nel nucleo, ed ha quindi degli effetti sulla trascrizione dei geni.

La mutazione dei geni codificanti per le subunità della Lamina A/C causa una serie di sindromi (“laminopatie”)

IF

Types I and II

Acidic and neutral-basic keratins (129)

Examples of diseases

Epidermolysis bullosa simplex; epidermolytic hyperkeratosis; Meesman corneal dystrophy; monilethrix; keratodermas; oral white sponge nevus; pachyonychia congenita; pseudofolliculitis barbae; steatocystoma multiplex

Type III

Desmin (129)

Desmin-related myopathy; dilated cardiomyopathy 1A; dilated cardiomyopathy with conduction system deficits; desmin-related limb-girdle muscular dystrophy; distal myopathy; scapuloperoneal syndrome type Kaeser

GFAP (89, 129)

Alexander disease

Peripherin (129)

Amyotrophic lateral sclerosis 1

Vimentin (130)

Dominant cataract

Type IV

Neurofilaments (NF-L, -M, and -H) (129)

Various Charcot-Marie-Tooth diseases; Parkinson disease; amyotrophic lateral sclerosis 1; neuronal IF inclusion disease

Type V

A-type lamins (43, 61, 62)

Hutchinson-Gilford progeria syndrome; atypical Werner syndrome; dilated cardiomyopathy 1A; familial partial lipodystrophy; limb-girdle muscular dystrophy; Charcot-Marie-Tooth disorder type 2B1; mandibuloacral dysplasia; Emery-Dreifuss muscular dystrophy; restrictive dermopathy
Acquired partial lipodystrophy; adult-onset leukodystrophy

B-type lamins (61, 62)

Type VI

Bfsp1 (filensin) (129)

Autosomal-dominant cataract

Bfsp2 (phakinin or CP49) (129)

Autosomal-recessive cataract