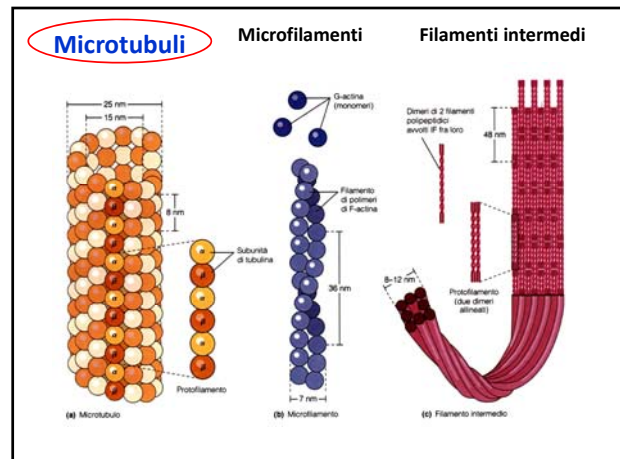




## Citoscheletro – Microtubuli

Biotechnologie



## FUNZIONE MICROTUBULI

(G. Karp: Biologia cellulare e Animale, EdISES, 1998)

- ✚ Scheletro interno o impalcatura che fornisce un **supporto strutturale** e aiuta il **mantenimento della posizione degli organelli citoplasmatici**.
- ✚ Parte del meccanismo che sposta materiali e organelli da una parte all'altra della cellula.
- ✚ Elementi motori di **cilia e flagelli**.
- ✚ Componenti principali del meccanismo responsabile della mitosi e della meiosi (**fuso mitotico**).

## Organizzazione del citoplasma - 1

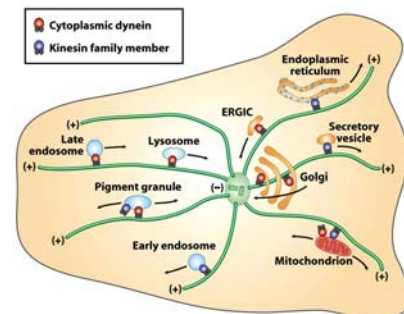
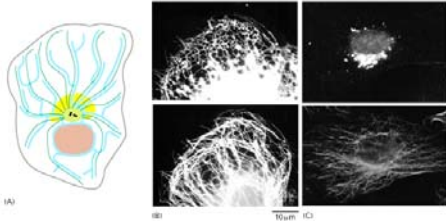


Figure 18-27  
Molecular Cell Biology, Sixth Edition  
© 2008 W. H. Freeman and Company

<http://www.bio.miami.edu/tom/courses/protected/MCB6/ch18/18-27.jpg>

**Organizzazione del citoplasma - 2**

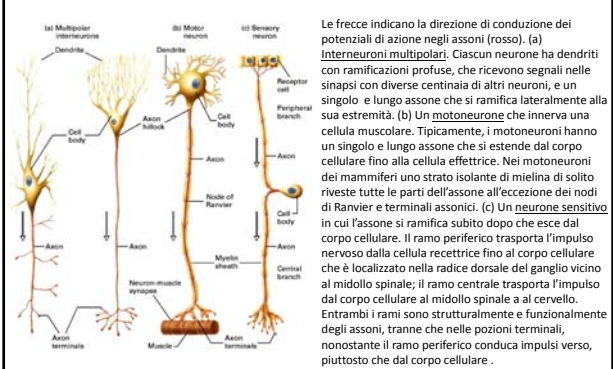


- (A) Schema di una cellula illustrando la tipica disposizione dei **microtubuli (verde)**, **reticolo endoplasmatico (blu)** e **apparato di Golgi (giallo)**. Il nucleo è evidenziato in marrone e il centrosoma in verde chiaro.
- (B) Cellula marcata con anticorpi contro il reticolo endoplasmatico (panello superiore) o contro i microtubuli (panello inferiore). **Proteine motore stirano il RE lungo i microtubuli, estendendolo come un reticolato a partire dal suo collegamento all'involucro nucleare.**
- (C) Cellula marcata con anticorpi contro l'apparato di Golgi (panello superiore) o contro i microtubuli (panello inferiore). In questo caso **delle proteine motore muovono l'apparato di Golgi verso l'interno fino alla sua posizione vicino al centrosoma.**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28420/figure/A4196/?report=objectonly>

**Seminario**

**Struttura di neuroni tipici dei mammiferi**

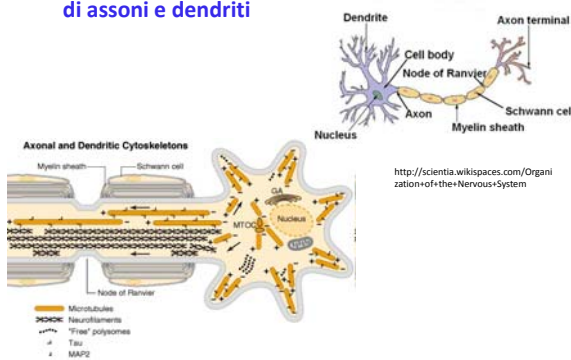


Le frecce indicano la direzione di conduzione dei potenziali di azione negli assoni (rosso). (a) **Interneuroni multipolari**. Ciascun neurone ha dendriti con ramificazioni profuse, che ricevono segnali nelle sinapsi con diverse centinaia di altri neuroni, e un singolo e lungo assone che si ramifica lateralmente alla sua estremità. (b) Un **motoneurone** che innerva una cellula muscolare. Tipicamente, i motoneuroni hanno un singolo e lungo assone che si estende dal corpo cellulare fino alla cellula effettrice. Nei motoneuroni dei mammiferi uno strato isolante di mielina di solito riveste tutte le parti dell'assone all'eccezione dei nodi di Ranvier e terminali assonici. (c) Un **neurone sensitivo** in cui l'assone si ramifica subito dopo che esce dal corpo cellulare. Il ramo periferico trasporta l'impulso nervoso dalla cellula recettrice fino al corpo cellulare che è localizzato nella radice dorsale del ganglio vicino al midollo spinale; il ramo centrale trasporta l'impulso dal corpo cellulare al midollo spinale e al cervello. Entrambi i rami sono strutturalmente e funzionalmente degli assoni, tranne che nelle porzioni terminali, nonostante il ramo periferico conduca impulsi verso, piuttosto che dal corpo cellulare.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21535/figure/A6110/>

**Microtubuli: organizzazione di assoni e dendriti**

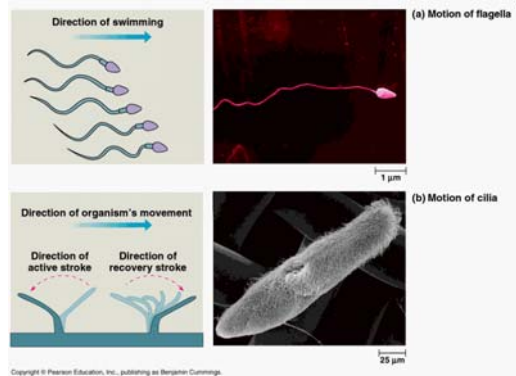
**Structure of a Typical Neuron**



<http://scientia.wikispaces.com/Organization-of-the-Nervous-System>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28122/figure/A574/>

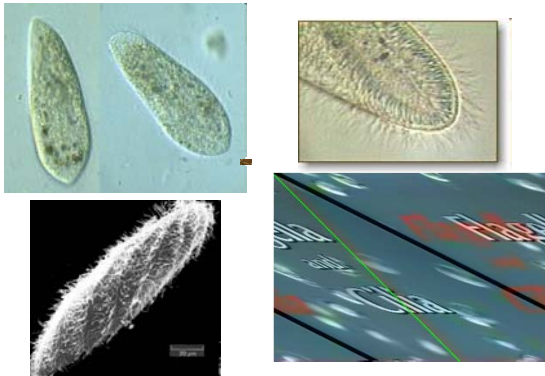
**Microtubuli: Flagelli e cilia**



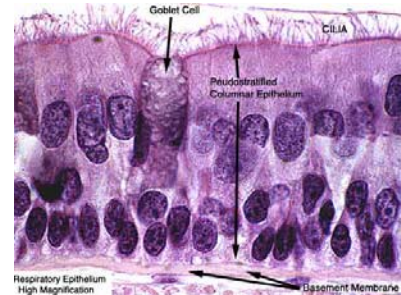
Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

<http://kentsimmons.uwinnipeg.ca/cm1504/cytoskeleton.htm>

**Microtubuli: Eucarioti unicellulari ciliati**



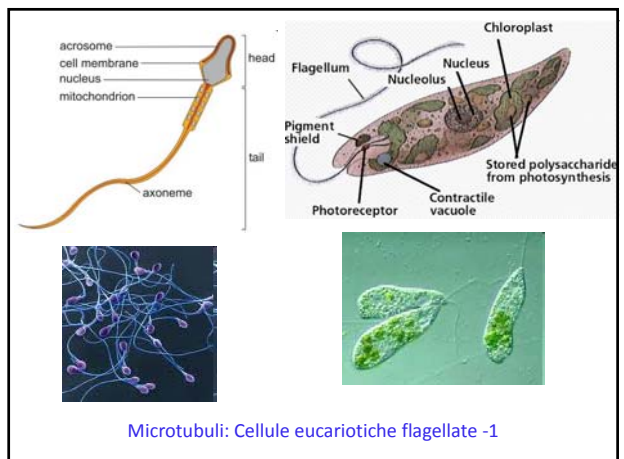
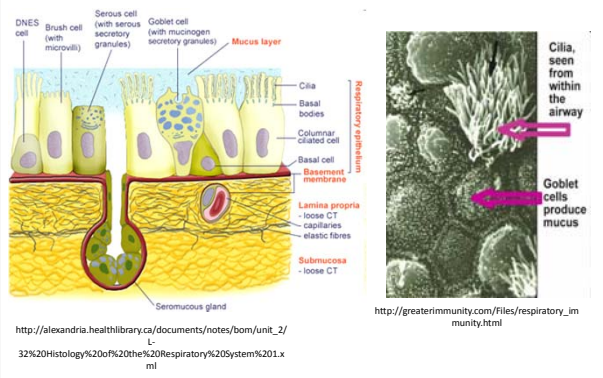
**Cellule ciliate dell'epitelio respiratorio**



<http://faculty.une.edu/com/abell/histo/histolab3c.htm>

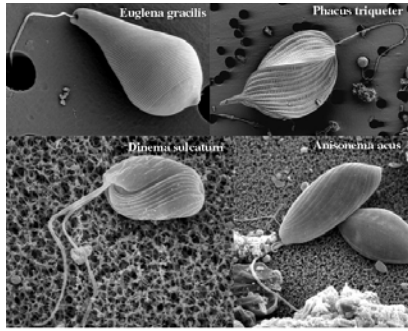
**Seminario**

**Schema dell'epitelio respiratorio: cellule ciliate**



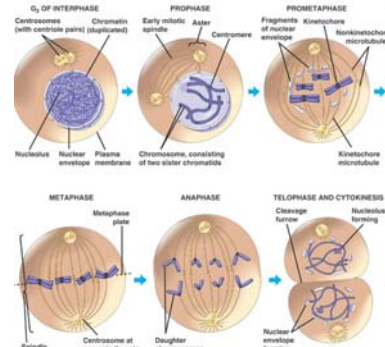
**Microtubuli: Cellule eucariotiche flagellate -1**

### Microtubuli: Cellule eucariotiche flagellate -2



Flagellar diversity in Euglena species.

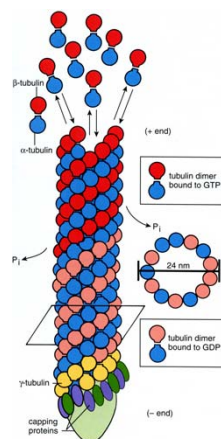
### Fuso mitotico



<http://ehumanbiofield.wikispaces.com/Chromosomes+HW4+MC>

### Microtubuli

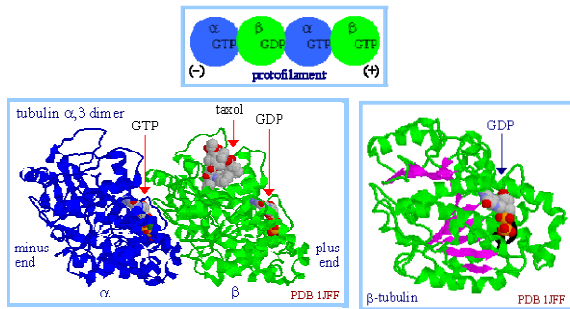
### Polimerizzazione



### Polimerizzazione dei microtubuli (1)

- ✚ La **tubulina** consiste di due subunità ad elevata omologia chiamate **α** e **β**.
- ✚ Sia le **subunità α** che **β** del dimer di tubulina si legano ad una molecola di **GTP**.
- ✚ Il **GTP legato alla tubulina α non viene mai idrolizzato** e rimane intrappolato nell'interfaccia fra le subunità α e β.
- ✚ Vice-versa, il sito di legame per il GTP della subunità β si trova alla superficie del dimer.
- ✚ Il **GTP legato alla subunità β può essere idrolizzato** e il **GDP risultante può venire scambiato con un GTP libero**.
- ✚ In condizioni appropriate, i dimeri solubili di tubulina possono polimerizzare formando i microtubuli.

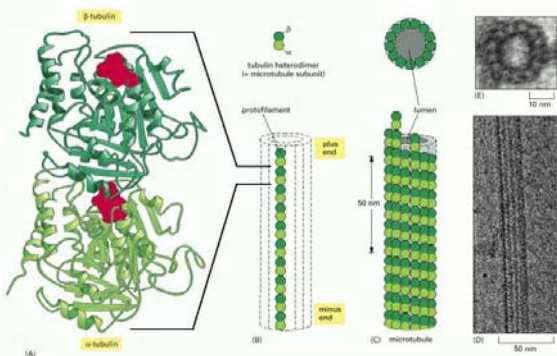
### Polimerizzazione dei microtubuli (2)



<http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb2/part1/microtub.htm>

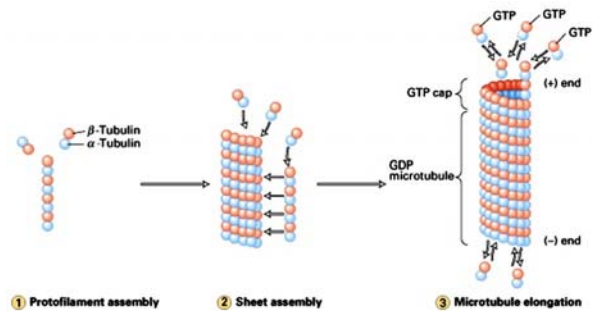
### Polimerizzazione dei microtubuli (3)

- I microtubuli sono composti da **13 protofilamenti** associati lateralmente che formano un tubo dal **diametro** esterno di circa 25 nm.
- Ciascuno dei 13 protofilamenti è una **stringa di dimeri di  $\alpha\beta$ -tubulina disposti longitudinalmente** in modo che le subunità si alternano lungo il protofilamento.
- I protofilamenti hanno **polarità** intrinseca dato che **ogni protofilamento ha una subunità  $\alpha$  in una delle estremità e una subunità  $\beta$  nell'altra**.
- L'estremità che espone la **subunità  $\beta$**  è l'**estremità (+)** mentre l'estremità che espone la **subunità  $\alpha$**  è l'**estremità (-)**.



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26862/figure/A2968/?report=objectonly>

### Polimerizzazione dei MT



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21522/figure/A5432/>





## Instabilità dinamica, note (1)

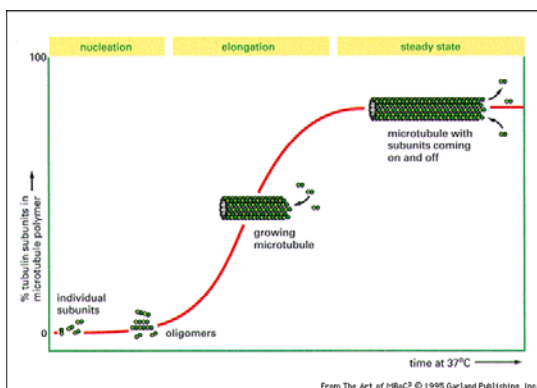
- L'aggiunta di un dimero all'estremità (+) di un protofilamento su un microtubulo in crescita coinvolge l'interazione tra una subunità pre-esistente  $\beta$  terminale e la nuova subunità  $\alpha$ .
- L'interazione aumenta l'idrolisi del GTP a GDP nella precedente subunità  $\beta$  terminale.
- Tuttavia, la  $\beta$ -tubulina del nuovo dimero che viene aggiunto contiene GTP.
- Perciò, ogni protofilamento in un microtubulo in crescita contiene soprattutto GDP- $\beta$ -tubulina lungo la sua estensione ma è «incapucciato» da uno o due dimeri terminali contenenti GTP- $\beta$ -tubulina.

## Seminario

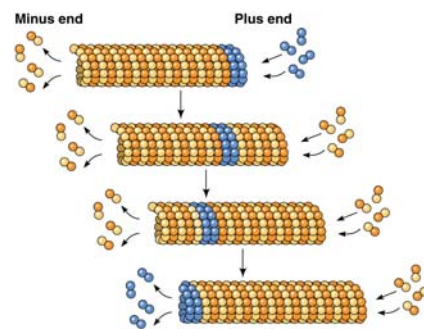
## Instabilità dinamica, note (2)

- Un protofilamento isolato contenente GDP- $\beta$ -tubulina è incurvato.
- Come mai non si rompe quando è inserito in un microtubulo e non si distacca?
- Le interazioni laterali fra protofilamenti nel cappello di GTP- $\beta$ -tubulina sono sufficientemente forti per impedire che il microtubulo si sfaldi all'estremità e quindi i protofilamenti sotto il cappello di GTP- $\beta$ -tubulina sono costretti a non staccarsi.
- L'energia rilasciata dall'idrolisi del GTP nelle subunità dietro il cappello è immagazzinata nella rete sotto forma di tensione meccanica che aspetta ad essere rilasciata quando il cappello di GTP- $\beta$ -tubulina viene perso.
- Se ciò avviene, l'energia immagazzinata può svolgere lavoro se alcune strutture (es. cromosomi) sono legate al microtubulo in disassemblaggio.

## Cinetica di crescita dei Microtubuli



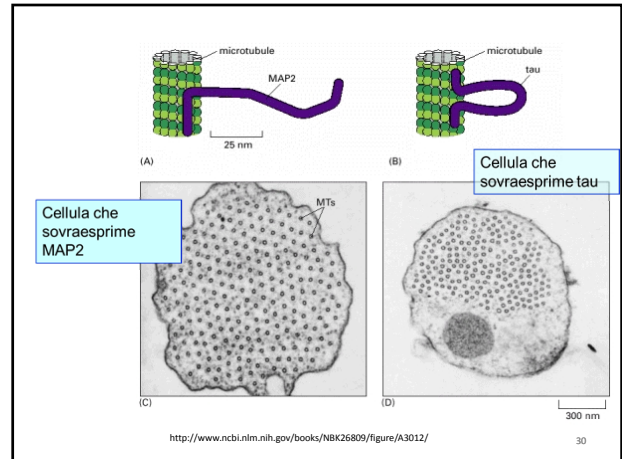
## «Treadmilling» nei microtubuli



**PROTEINE ASSOCIATE AI MICROTUBULI**

| Proteine     | Peso molecolare (kD) | Origine         |
|--------------|----------------------|-----------------|
| MAP1A        | 350                  | Tessuto nervoso |
| MAP1B (MAP5) | 325                  | Tessuto nervoso |
| Vesichina    | 295                  | Tessuto nervoso |
| MAP2A, MAP2B | 270                  | Tessuto nervoso |
| MAP4         | 200                  | Molto diffusa   |
| MAP3         | 180                  | Molto diffusa   |
| Dinamina     | 100                  | Tessuto nervoso |
| MAP2C        | 70                   | Tessuto nervoso |
| tau          | 50-65                | Tessuto nervoso |

Le MAPs **accelerano la nucleazione** e **stabilizzano** i microtubuli



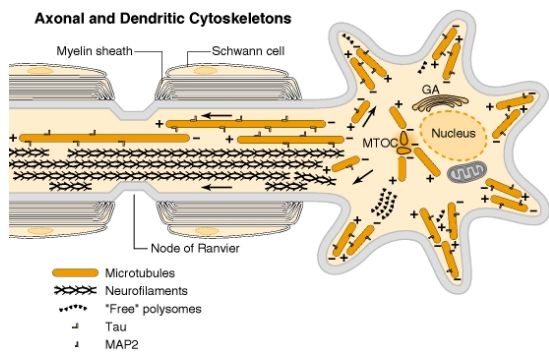
Cellula che sovraesprime MAP2

Cellula che sovraesprime tau

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26809/figure/A3012/>

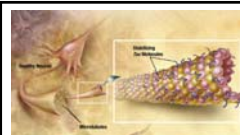
**Citoscheletro degli assoni e dei dendriti**

**Axonal and Dendritic Cytoskeletons**



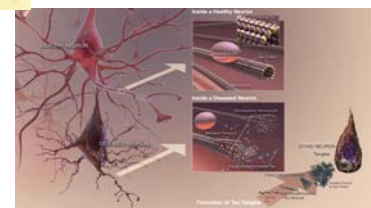
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28122/figure/A574/>

**Neurone normale**



<http://scitechdaily.com/alzheimers-spreads-throughout-the-brain-by-jumping-from-neuron-to-neuron/>

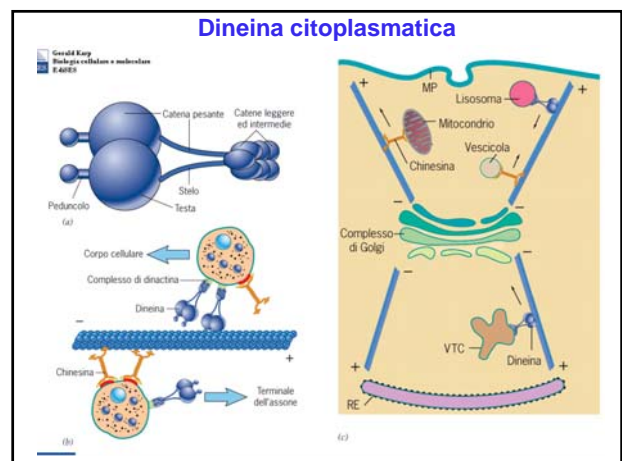
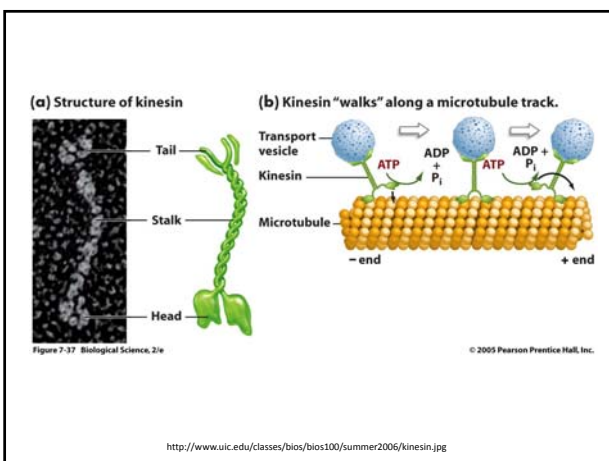
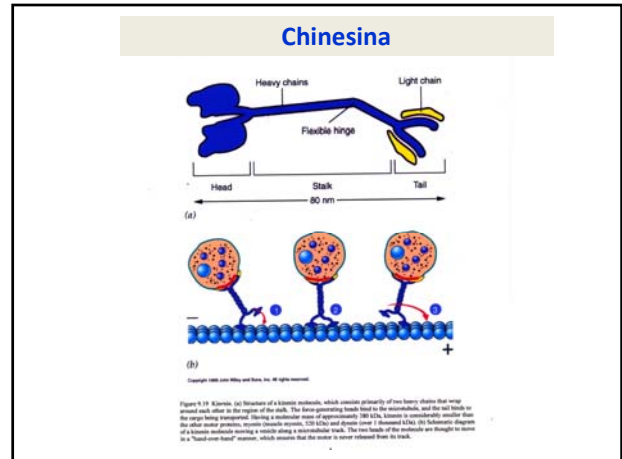
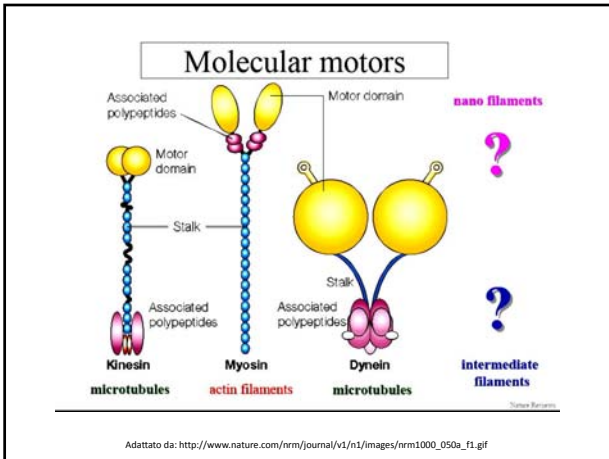
**Malattia di Alzheimer**



Le **proteine tau** che collegano i microtubuli subiscono una modificazione chimica (**iperfosforilazione**) e non sono più in grado di collegare e stabilizzare i microtubuli.

[http://simple.wikipedia.org/wiki/Alzheimer%27s\\_disease](http://simple.wikipedia.org/wiki/Alzheimer%27s_disease)





**Seminario**

Le proteine **dineina** e **dinactina** di solito lavorano insieme sui microtubuli per svolgere attività cellulari quali la **divisione cellulare** e il **trasporto intracellulare** di carichi importanti quali **mitocondri** e **mRNA**. Inoltre il complesso gioca un ruolo fondamentale nello **sviluppo e riparo dei neuroni** e problemi con il sistema di motori dineina-dinactina sono stati individuati in patologie cerebrali quali l'Alzheimer, Parkinson, Huntington e "amyotrophic lateral sclerosis; ALS, nota anche come malattia di Lou Gehrig). Inoltre, alcuni **virus** (incluso l'herpes, il virus della rabbia e l'HIV) sembra che dirottino il sistema di trasporto dineina-dinactina per raggiungere l'interno delle cellule.

<http://www.bioquicknews.com/node/2384>

**Movimento assonale - 1**

**Un tipico neurone di Vertebrato**

La freccia indica la direzione in cui i segnali vengono convogliati. Il singolo **assone** conduce i segnali dal corpo cellulare verso l'esterno, mentre i multipli **dendriti** ricevono segnali dagli assoni di altri neuroni. I terminali nervosi finiscono sui **dendriti** o sul **corpo cellulare** di altri **neuroni** o di **altri tipi cellulari** come ad esempio il muscolo o le cellule ghiandolari.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26910/figure/A2040/?report=objectonly>

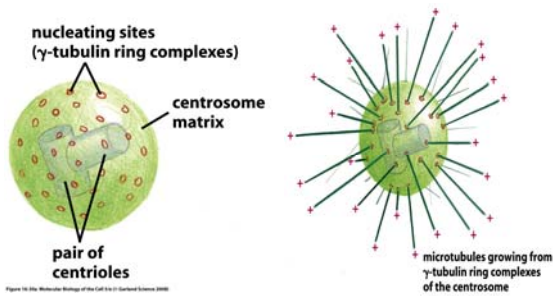
**Movimento assonale veloce**

**Movimento assonale lento**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28078/figure/A1944/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28078/figure/A1945/>

## Centrosoma



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26809/figure/A2999/?report=objectonly>

41

**CENTROSOMA:** Centro principale di organizzazione dei microtubuli (MTOC) nelle cellule animali. Comprende due centrioli circondati da una matrice elettrone-densa, il materiale pericentriolare (PCM).

**CENTRIOLO:** Il centriolo canonico è un cilindro che comprende 9 triplette di microtubuli, ha circa  $\sim 0.5 \mu\text{m}$  di lunghezza e ha appendici nelle estremità distali dopo maturazione. Vi sono variazioni in questa struttura, in cui le triplette sono sostituite da singole o doppie e non vi sono appendici.

**CORPO BASALE:** Una struttura che si trova alla base delle ciglia e flagelli degli eucarioti che organizza l'assemblaggio dell'assonema. I centrioli possono dare origine a corpi basali o vice versa. La struttura del corpo basale è la stessa del centriolo; inoltre, i corpi basali hanno una zona di transizione nell'estremità distale che è contigua all'assonema.

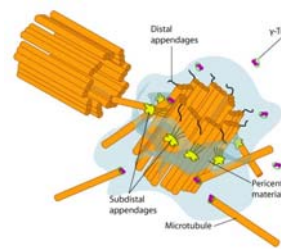
**MATERIALE PERICENTRIOLARE.** Materiale fibrillare che circonda i centrioli nel centrosoma e che nuclea la crescita di nuovi microtubuli.

## MICROTUBULE ORGANIZING CENTERS (MTOCs) (Centri di Organizzazione dei Microtubuli)

- Controllano il **numero** e la **polarità** dei microtubuli che si formano
- Controllano il **numero** di **protofilamenti** che formano la parete dei microtubuli (ad es. 13 o 11, come nell'assonema o nei centrioli e corpi basali)
- Controllano il **momento** e il **luogo** dove i microfilamenti vengono assemblati
- Hanno in comune la proteina **gamma-tubulina** nel materiale pericentriolare, fondamentale per l'assemblaggio dei microtubuli.

G. Karp: Biologia cellulare e Animale, EdISES, 1998

## Struttura del centrosoma



Nelle cellule che **non** si stanno dividendo, il **MTOC** è noto come **centrosoma**, e consiste in una **copia di centrioli a forma di L** e **materiale centriolare** associato.

Il "più vecchio" dei due centrioli ha proteine aggiuntive che formano delle appendici lungo la superficie esteriore.

Il **materiale pericentriolare** contiene numerosi **complessi proteici gamma-TuRC** che **nucleano la disposizione di microtubuli**.

I **centrioli** hanno i MTs organizzati in una struttura simile a quella del **corpo basale** che si trova alla base di ciglia e di flagelli.

<http://manual.blueprint.org/Home/glossary-of-terms/mechanoglossary-/glossary-centriole>

**Seminario** **Iniziazione dell'assemblaggio dei MTs**

Minus end Plus end

- α-tubulin
- β-tubulin
- γ-tubulin
- γ-TuSC
- Dgrips 163, 128, 75, 71WD
- γ-TuRC
- Dgrips 91, 84

La nucleazione dei MTs è sfavorevole nelle condizioni normali che si trovano nella maggior parte delle cellule viventi.

Perciò i **MTs sono nucleati da un complesso di γ-tubulina e di altre componenti proteiche note come il "γ-tubulin ring complex" (γ-TuRC)**.

Il MTOC contiene numerosi γ-TuRC e questa regione della cellula è il sito principale di nucleazione dei MTs.

Il γ-TuRC nuclea e incappuccia le estremità (-) e (+) dei nuovi filamenti fornendo siti di legame stabili per i dimeri di tubulina.

I dimeri di tubulina usano soprattutto interazioni longitudinali per legarsi fra di loro e al γ-TuRC durante la fase di nucleazione.

Man mano la lunghezza del protofilamento aumenta, le interazioni laterali fra i protofilamenti creano una stabilità aggiuntiva che porta ad un MT chiuso.

<http://manual.blueprint.org/Home/glossary-of-terms/mechano-glossary-m/mechano-glossary-microtubules/glossary-tubulin/glossary-microtubule-initiation>

Centriole Structure  
Centriole Pair  
Microtubule Triplet  
Figure 1

**Centrioli**

<http://courses.washington.edu/conj/cell/cell.htm>

<http://micro.magnet.fsu.edu/cells/centrioles/centrioles.html>

**Assonema di cilia & flagelli**

Central bridge  
Central singlet microtubules  
Plasma membrane  
Outer dynein  
Inner dynein  
Nexin  
Spoke head  
Radial Spoke  
Subfiber B  
Subfiber A  
Basal body  
Triplet centriole

<http://en.wikipedia.org/wiki/Cilium>

**Fig. 7.23**

**Flagella**

0.25 μm diam  
10 - 200 μm length

**Move organism** 1 μm

Direction of swimming

(a) Motion of flagella

**Cilia**

0.25 μm diam  
2 - 20 μm length

**Move fluid** 25 μm

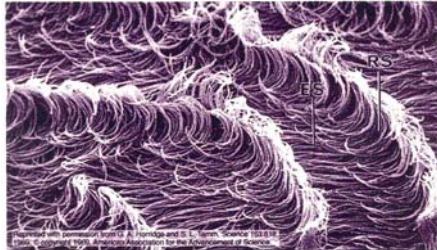
Direction of organism's movement

Direction of active stroke  
Direction of recovery stroke

(b) Motion of cilia

©2004 Addison Wesley Longman, Inc.

### Battito ciliare



Le cilia sulla superficie di un protozoo ciliato battono in onde metacronali in cui le cilia di una data fila sono nello stesso stadio del ciclo di battito, mentre quelle delle file adiacenti sono in stadi diversi. RS: cilia nel "recovery stroke" (battito di recupero); ES: cilia in battito di potenza effettivo.

### Ritmo metacronale del battito delle cilia

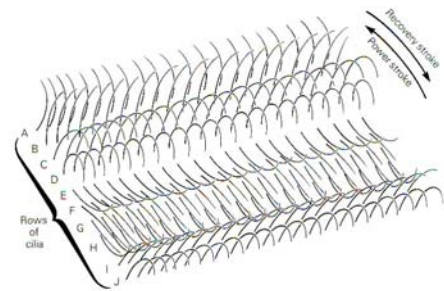
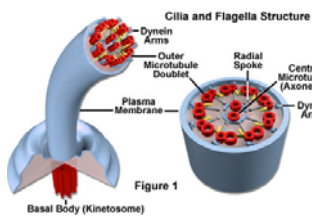


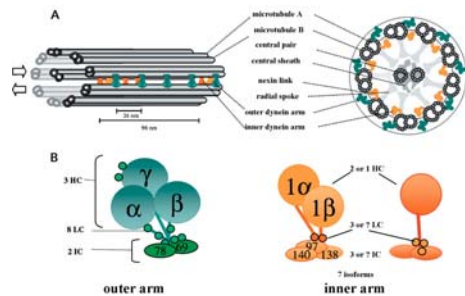
Fig. 7.33 The appearance of metachronal rhythm in cilia.

### Struttura di cilia e flagelli



All'interno degli assoneimi mobili, le dineine inducono lo **scivolamento reciproco delle doppietti di microtubule adiacenti**. A questi movimenti di scivolamento si oppongono le altre **protein dell'assoneima**, che li **convertono in deformazioni di ripiegamento che si propagano lungo l'assoneima**. Le oscillazioni risultanti possono sia propulsione la cellula attraverso il suo microambiente fluido che creare un flusso di liquid sopra la superficie cellulare. Per produrre lo scivolamento, le dineine assoneimali formano un collegamento stabile ad un microtubulo mediante le loro code ed usano i domini motore per spostarsi lungo un microtubulo adiacente. [http://www.nature.com/nrm/journal/v14/n11/box/nrm3667\\_8x1.html](http://www.nature.com/nrm/journal/v14/n11/box/nrm3667_8x1.html); <http://micro.magnet.fsu.edu/cells/ciliaandflagella/ciliaandflagella.html>

### Struttura e componenti dell'assonema



To beat or not to beat: roles of cilia in development and disease [http://hmg.oxfordjournals.org/content/12/suppl\\_1/R27/F1.expansion](http://hmg.oxfordjournals.org/content/12/suppl_1/R27/F1.expansion)

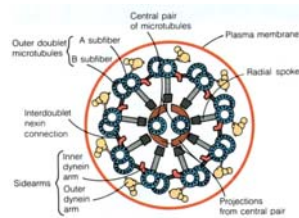
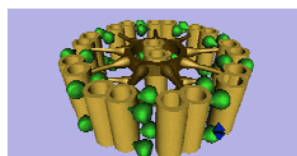
## Cilia: le squisite nanomacchine della natura



## Schema longitudinale e trasversale dell'assonema di un cilio

- **Nove doppiette** di microtubuli (microtubuli A e B) circondano **due microtubuli centrali** (paia centrale), che sono racchiusi dalla guaina centrale.
- I microtubuli sono interconnessi da **legami di nexina**, da **raggi assiali** e da **braccia di dineina**.
- Il **battito ciliare** deriva dallo **scorrimento delle doppiette** di microtubuli (freccia doppia a sinistra), che è **generate dall'attività ATPasica delle braccia di dineina**.
- **Le braccia di dineina sono distribuite periodicamente lungo l'assonema**; le braccia esterne (verdi) con periodicità di 24 nm e le braccia interna (arancione chiaro e scuro) con periodicità 96 nm.
- Le braccia di dineina sono complessi multiproteici che si proiettano dal microtubulo A di ogni doppietta esterna; le braccia esterne (verdi) sono rivolte verso il confine dell'assonema e le braccia interne (arancione) sono rivolte verso la guaina centrale.

[http://hmg.oxfordjournals.org/content/12/suppl\\_1/R27/F1.expansion](http://hmg.oxfordjournals.org/content/12/suppl_1/R27/F1.expansion)



<http://course1.winona.edu/sberg/ILLUST/fig23-8.jpg>

## L'assonema di cilia e flagelli (1)

- Le cilia e flagelli hanno dimensioni che vanno da alcuni micron a >2mm negli spermatozoi di alcuni insetti.



- Hanno un fascio centrale di microtubuli, l'**assonema**, che consiste in una **disposizione detta «9+2» con 9 doppiette di microtubuli circondando una coppia centrale di microtubuli isolati**.
- Ciascuna delle doppiette consiste in un **microtubulo A completo** (13 protofilamenti) e in un **microtubulo B incompleto** (di solito 10 protofilamenti), appoggiato al primo.

Lodish et al., 7<sup>a</sup> ed  
<https://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb2/part1/images/mtub.gif>

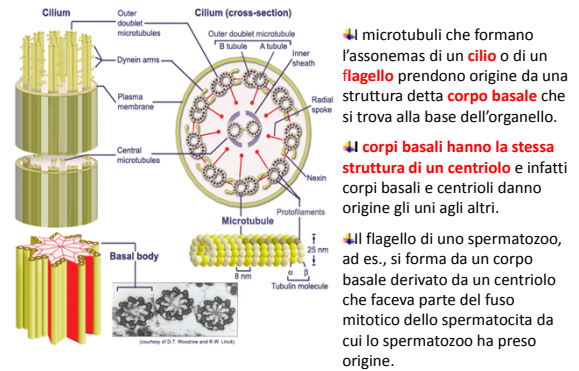


### L'assonema di cilia e flagelli (2)

- Tutti i microtubuli dell'assonema hanno la stessa polarità: **l'estremità (+) è localizzata nella punta distale.**
- Dalla parte opposta, l'assonema è collegato ad un **corpo basale**, una **struttura con 9 triplette di microtubuli simile al centriolo.**
- La struttura dell'assonema è tenuta insieme da tre insiemi di **proteine che stabiliscono legami incrociati.**
- I **due microtubuli centrali** sono collegati strutturalmente da ponti proteici periodici, simili ai pioli di una scaletta.
- Un secondo insieme di proteine strutturali, costituiti dalla proteina **nexina**, **collega doppiette esterne adiacenti.**
- Altre proteine strutturali si dispongono come dei **raggi** («radial spokes») che si proiettano da ogni tubulo A di ogni doppietta verso la coppia centrale.

Lodish et al., 7ª ed.

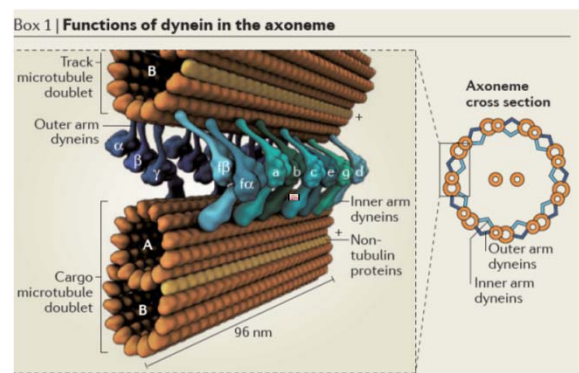
### Corpuscoli basali



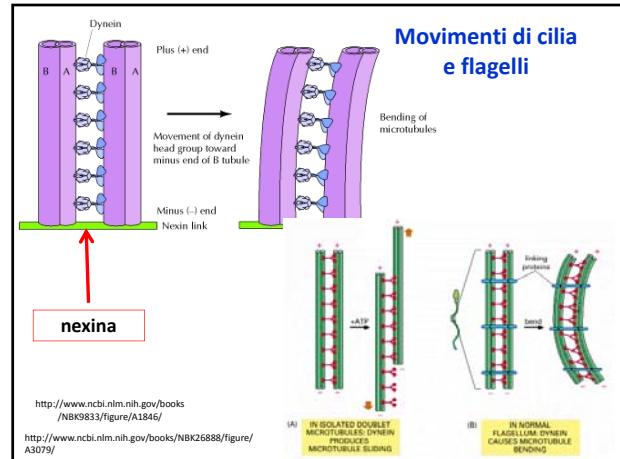
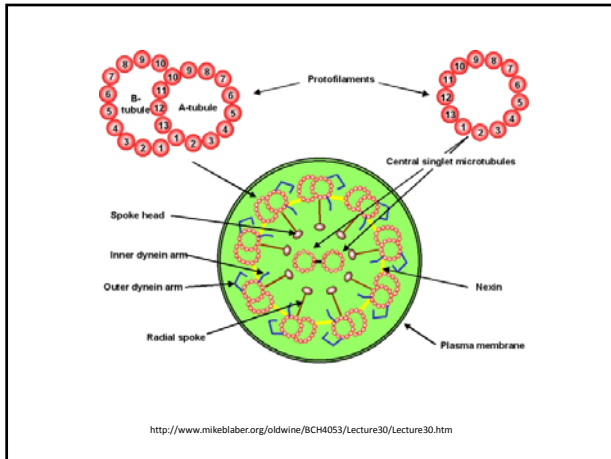
### L'assonema di cilia e flagelli (3)

- La principale proteina motore presente nelle cilia e nei flagelli è la **dineina assonemiale.**
- Due file di **motori di dineina** sono collegate periodicamente lungo la lunghezza di ogni tubulo A delle doppiette esterne di microtubuli: **dineine del braccio esterno** e **dineine del braccio interno.**
- E' **l'interazione temporanea** di questi motori di dineina con il tubulo B della doppietta adiacente che permette il **piegamento delle cilia e dei flagelli.**

Lodish et al., 7ª ed.



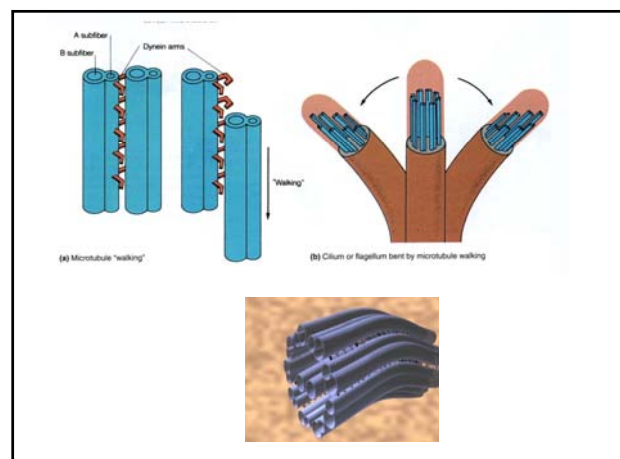
[http://www.nature.com/nrm/journal/v14/n11/box/nrm3667\\_BOX1.html](http://www.nature.com/nrm/journal/v14/n11/box/nrm3667_BOX1.html)

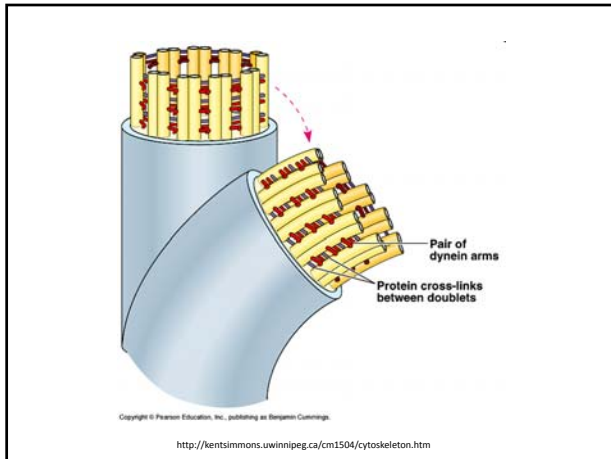


### Meccanismo del movimento ciliare

- Il movimento coinvolge l'idrolisi dell'ATP e un'interazione di scivolamento fra le braccia di dineina e i microtubuli adiacenti.
- Le braccia di dineina sono fermamente collegate ad un tubulo A.
- Le estremità libere delle braccia di dineina fanno contatti transitori con il tubulo B dei microtubuli esterni adiacenti.
- Il legame con l'ATP provoca il rilascio delle braccia di dineina dal tubulo B adiacente.
- L'idrolisi dell'ATP è associata con il ricollegamento delle braccia di dineina al tubulo B adiacente, ma in una localizzazione diversa (provocando il movimento di scivolamento delle strutture esterne di microtubuli).
- Questo movimento di scivolamento (trazione) dei tubuli adiacenti distorce l'assonema complessivo, provocando il suo incurvamento.
- Il movimento di ripiegamento dell'assonema porta al movimento tipo frusta delle cilia.

<http://www.mikeblaber.org/oldwine/BCH4053/Lecture30/Lecture30.htm>

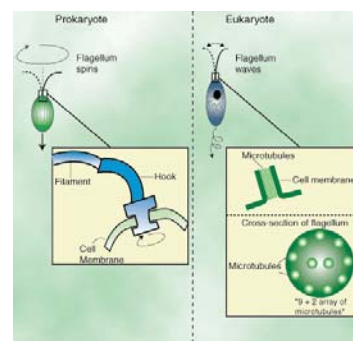


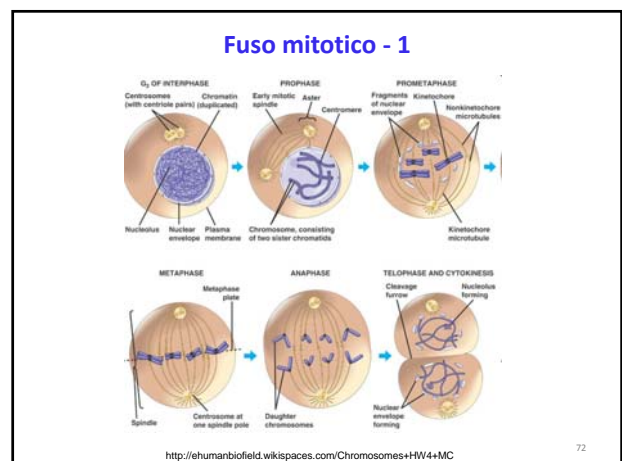
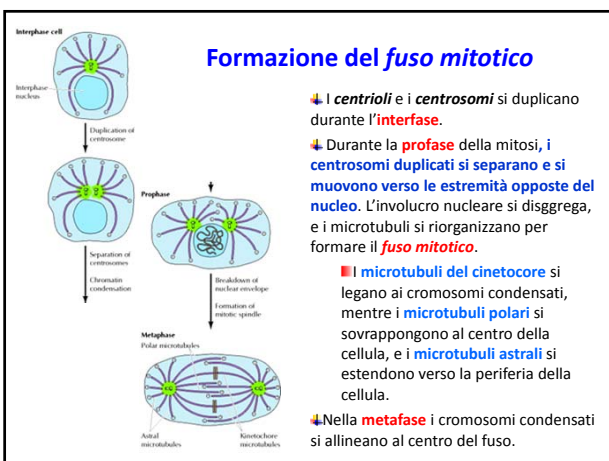
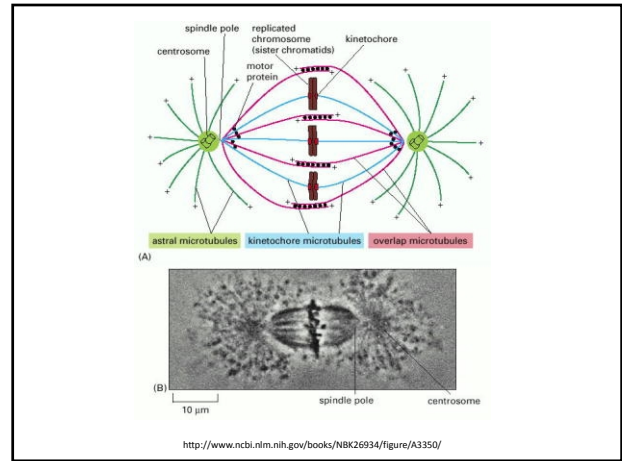
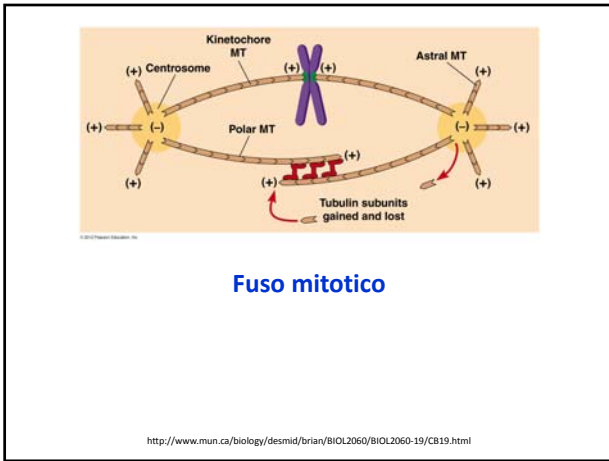


## Sindrome di Kartagener

- ✚ Incapacità di sintetizzare microtubuli
- ✚ Cilia e flagelli immobili
- ✚ Infezioni respiratorie croniche
- ✚ Sterilità maschile

## La struttura dei flagelli differisce fra procarioti e eucarioti





**Metastatic Breast Cancer: Novel Antitubulin Agents**  
Stefania Redera, MD, Monica Ferraro, MD, Faculty and Clinicians  
 CME Released: 01/28/2011, Valid for credit through 01/28/2012

**RATIONALE FOR TARGETING MICROTUBULES**

Microtubules are ubiquitous filaments that play key roles in a number of cell functions, including intracellular transportation, signaling, and cell division. During mitosis, microtubules form the mitotic spindle and separate the daughter chromosomes between the dividing cells, making microtubules an ideal target for anticancer therapy. Classic antimicrotubule agents such as vinca alkaloids, taxanes, and epothilones are currently used to treat a number of solid and hematologic malignancies (Figure) [1]

**MICROTUBULE DESTABILIZERS**

**Vinca alkaloids**

- Vincristine
- Vinorelbine
- Vinorelbine
- Vinorelbine

**Vinca binding site**

**Colchicine binding site**

- Colchicine
- 2-Methoxyestradiol
- Sulphonamides
- Aspergillus derivatives

**MICROTUBULE STABILIZERS**

**Lauromide binding site**

- Lauromide
- Palonoscyt A
- Diacodermolide
- Dicyclopentadienyl

**Taxane binding site**

**Taxanes**

- Paclitaxel
- Docetaxel
- ABI-007
- CT-2103

**Epothilone binding site**

**Epothilones**

- Isabepipone
- Patupilone
- BMS-310705
- ABU-879
- ZK-EPO

Medscape: [http://www.medscape.org/viewarticle/736282\\_2](http://www.medscape.org/viewarticle/736282_2)

**Colchicina e tassolo: Farmaci specifici per i microtubuli**

CC(=O)Nc1ccc2c(c1)oc3c2c(OC)c(OC)c3

Colchicine

CC1=C(C2=CC=CC=C2)C(=O)N(C3=CC=CC=C3)C(O)C1C4=CC=CC=C4

Taxol

Questi e altri farmaci che **interferiscono con l'assemblaggio e il disassemblaggio normale dei microtubuli** hanno un **effetto antimitotico** che è particolarmente devastante nelle cellule in rapida divisione, come le **cellule tumorali** (e cellule normali quali quelle del midollo osseo, dell'intestino e o dell'epidermide).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21522/figure/45439/>

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Colchicum autumnale</b></p>   | <p><b>Taxus brevifolia</b></p>   |
| <p>La colchicina inibisce la polimerizzazione dei microtubuli legandosi alla tubulina</p> | <p>Il Paclitaxel/Tassolo interferisce con la crescita normale dei microtubuli, mentre farmaci come la colchicina provocano la depolimerizzazione dei microtubuli, il tassolo arresta la loro funzione con un effetto opposto dato che iper-stabilizza la loro struttura. Ciò distrugge la capacità delle cellule di usare il loro citoscheletro in modo flessibile. Specificamente, il tassolo si lega alla subunità β della tubulina.</p> |

Herrmann et al. Nat Rev Mol Cell Biol 8:562-573, 2007

**Collegamento funzionale/strutturale fra le varie famiglie di proteine del citoscheletro**

Herrmann & Aebi. Curr Opin Cell Biol 12:73-90, 2000