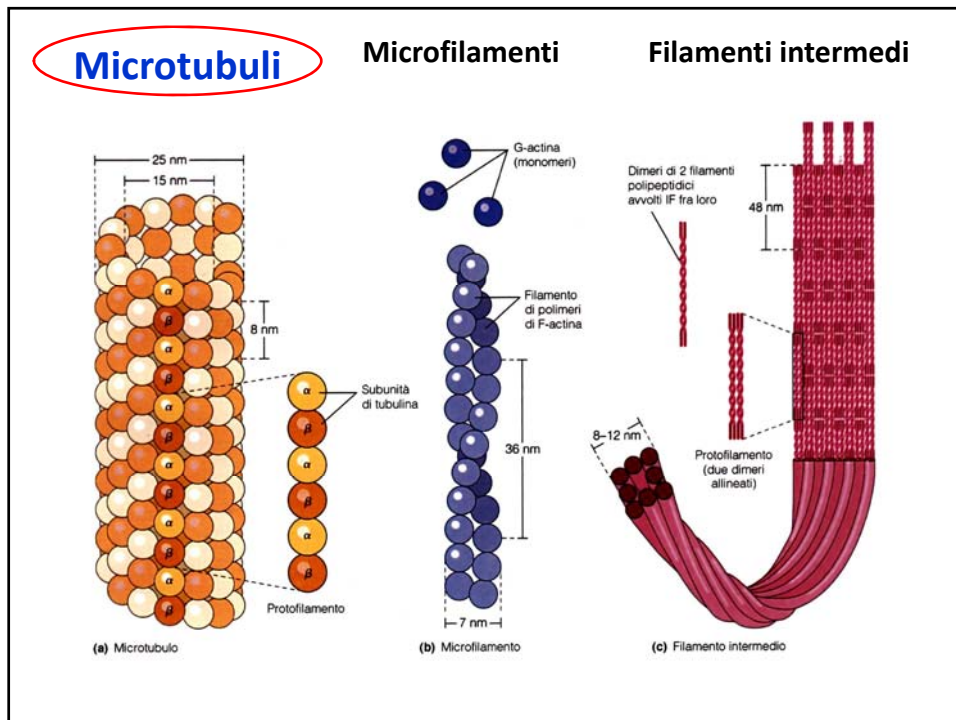




Citoscheletro – Microtubuli

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]

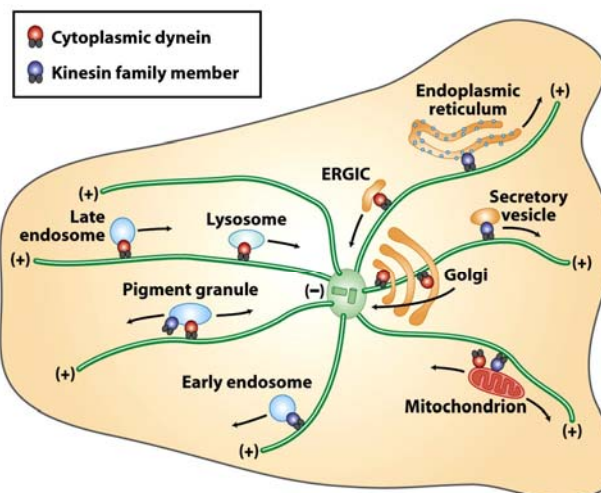
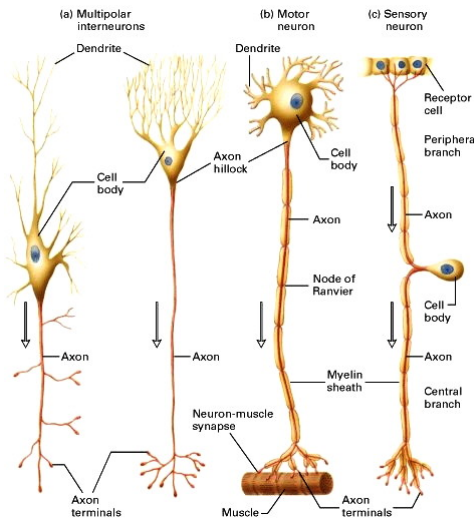


Figure 18-27
Molecular Cell Biology, Sixth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

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

Seminario

Struttura di neuroni tipici dei mammiferi

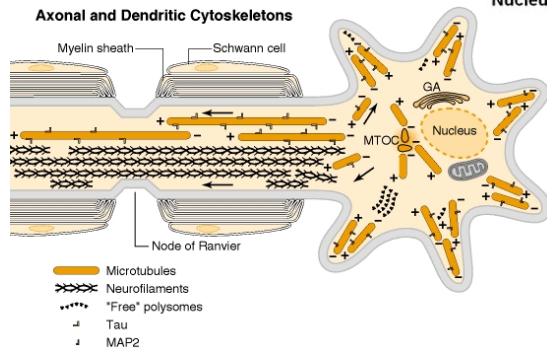
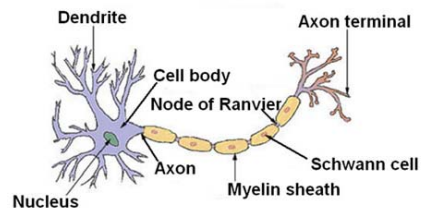


Le frecce indicano la direzione di conduzione dei potenziali di azione negli assoni (rosso). (a) Interneuroni multipolari. Ciascun neurone ha dendriti con ramificazioni profuse, che ricevono segnali nelle sinapsi con diverse centinaia di altri neuroni, e un singolo e lungo assone che si ramifica lateralmente 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 recetttrice 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

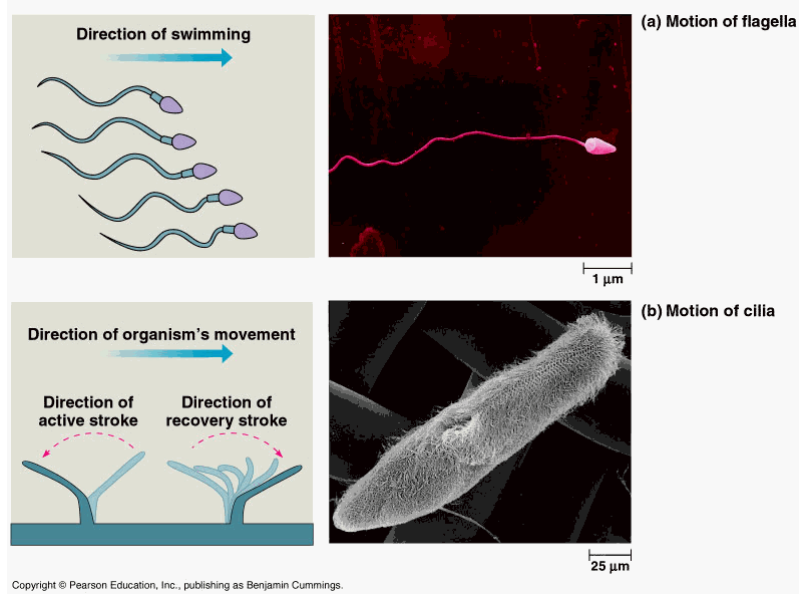
Structure of a Typical Neuron



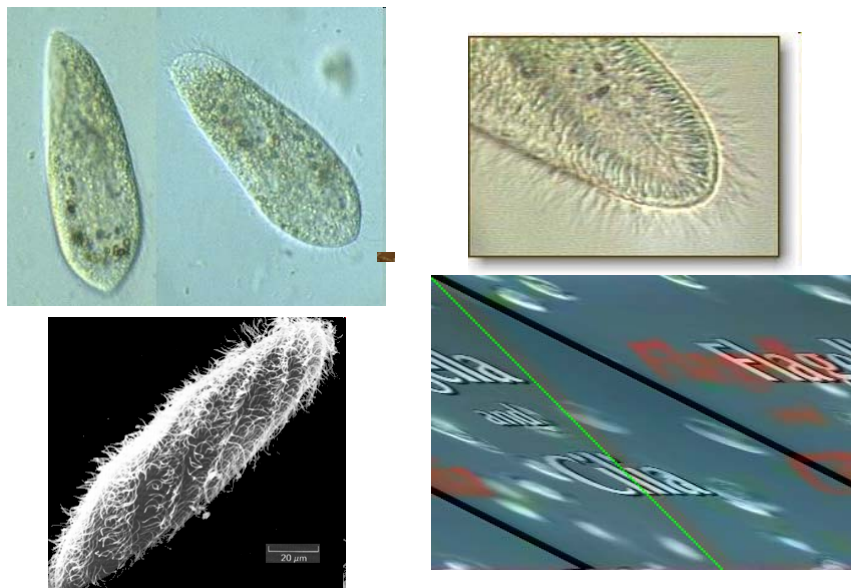
<http://scientia.wikispaces.com/Organization+of+the+Nervous+System>

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

Microtubuli: Flagelli e cilia



Microtubuli: Eucarioti unicellulari ciliati



Seminario

Schema dell'epitelio respiratorio: cellule ciliate

The diagram illustrates the structure of the respiratory epithelium. It shows a cross-section of the airway wall with the following components labeled:

- Respiratory epithelium:** The top layer of cells, including:
 - Cilia:** Hair-like structures on the surface of columnar ciliated cells.
 - Basal bodies:** Located at the base of the cilia.
 - Columnar ciliated cell:** The primary cell type of the epithelium.
 - Basal cell:** Located just above the basement membrane.
- Basement membrane:** A thin layer separating the epithelium from the underlying connective tissue.
- Lamina propria:** A layer of loose connective tissue (CT) containing capillaries and elastic fibers.
- Submucosa:** A deeper layer of loose connective tissue containing seromucous glands.
- Cell types:**
 - Brush cell (with microvilli):** Located near the surface.
 - Serous cell (with serous secretory granules):** Secretes serous fluid.
 - Goblet cell (with mucinogen secretory granules):** Produces and secretes mucus.
 - Mucus layer:** The layer of mucus secreted by goblet cells.
 - DNES cell:** Dendroepithelial neuroendocrine cell.
 - Seromucous gland:** A gland located in the submucosa.

Microscopic images on the right show cilia from within the airway and goblet cells producing mucus.

http://alexandria.healthlibrary.ca/documents/notes/bom/unit_2/L-32%20Histology%20of%20the%20Respiratory%20System%201.xml

http://greaterimmunity.com/Files/respiratory_immunity.html

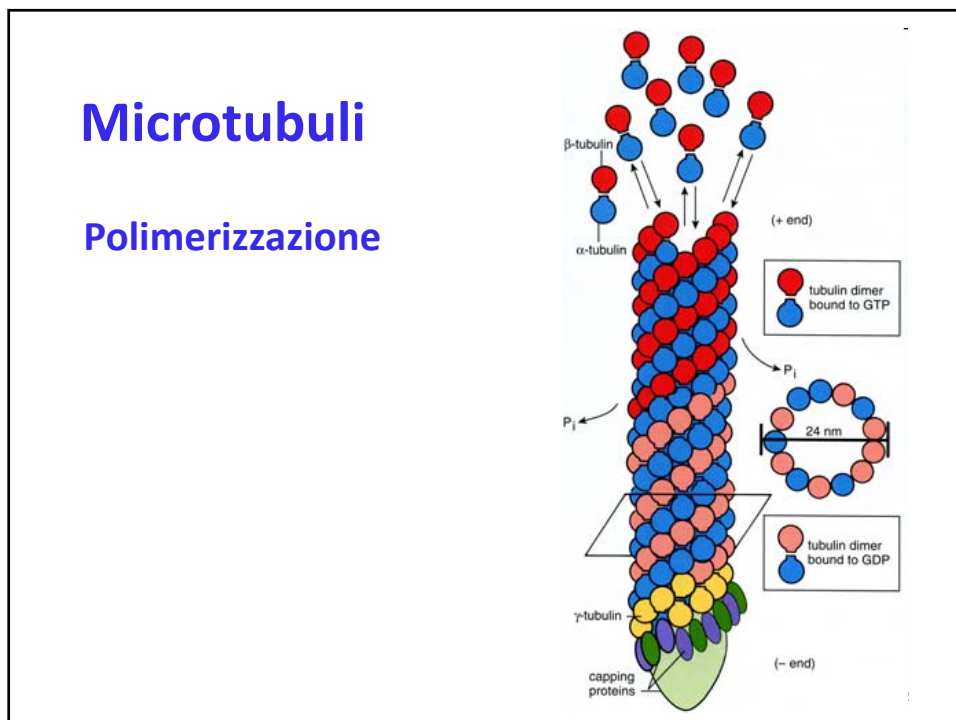
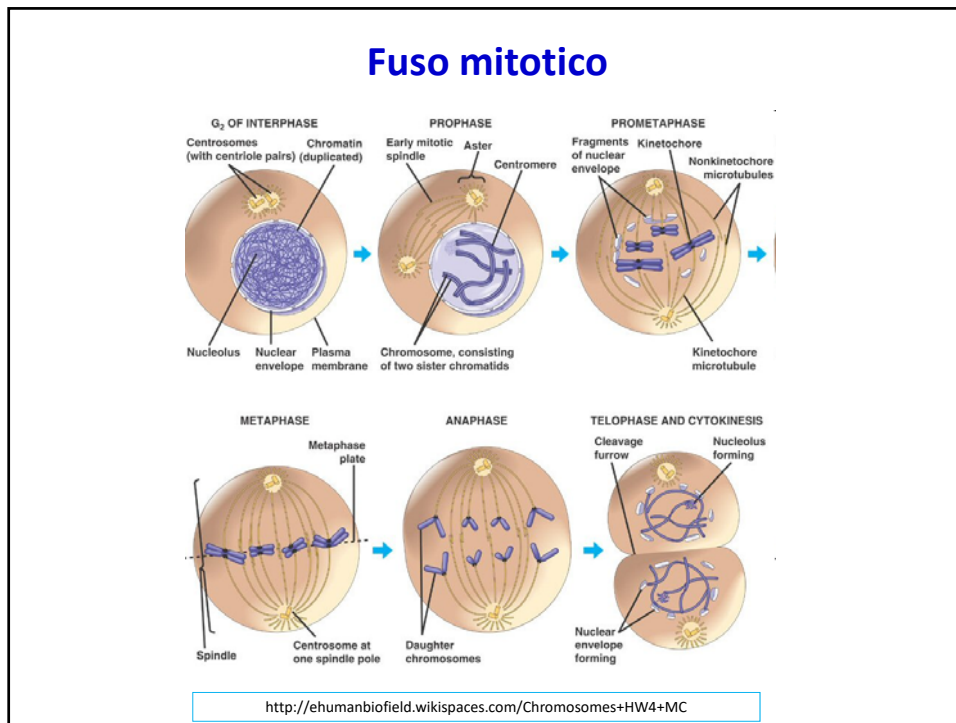
The diagram illustrates the structure of eukaryotic flagellated cells, showing the head and tail regions:

- Head:** Contains the acrosome, cell membrane, nucleus, and mitochondrion.
- Tail:** Contains the axoneme, which is the core structure of the flagellum.

Micrographs show the flagellated cells in detail, with labels for internal organelles:

- Chloroplast:** Present in photosynthetic flagellates.
- Nucleus and Nucleolus:** The central organelles.
- Flagellum:** The long, whip-like structure.
- Pigment shield:** A protective layer.
- Photoreceptor:** Sensory organelle.
- Contractile vacuole:** Used for osmoregulation.
- Stored polysaccharide from photosynthesis:** Energy storage.

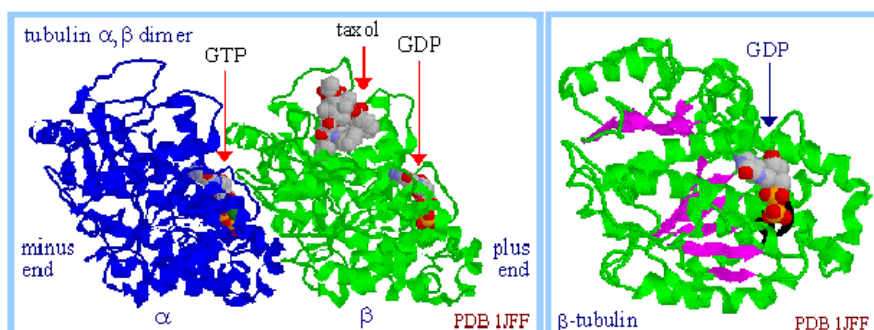
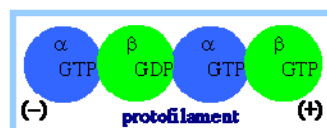
Microtubuli: Cellule eucariotiche flagellate -[1]



Polimerizzazione dei microtubuli – [1]

- ✦ La **tubulina** consiste di due subunità ad elevata omologia chiamate α e β .
- ✦ Sia le **subunità α** che **β** del dimerico 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 dimerico.
- ✦ 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.

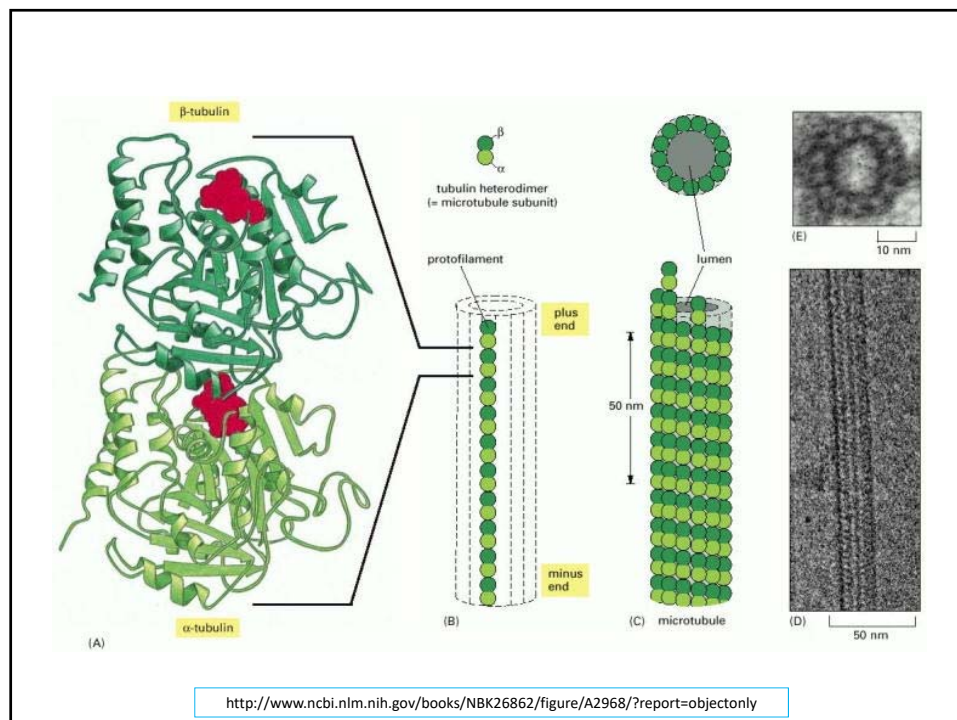
Polimerizzazione dei microtubuli – [2]

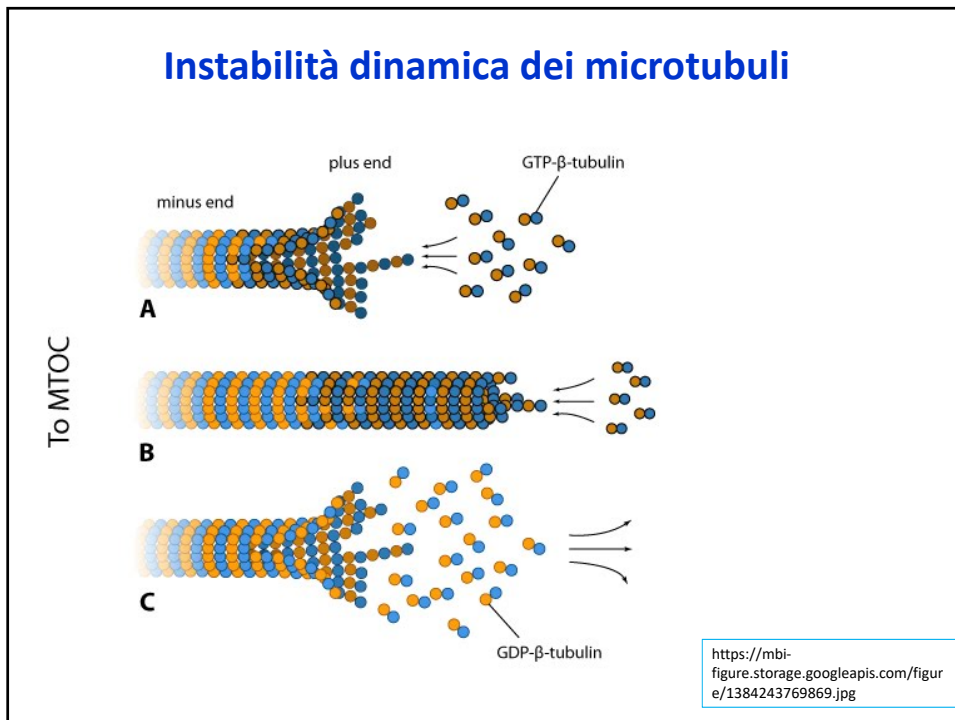
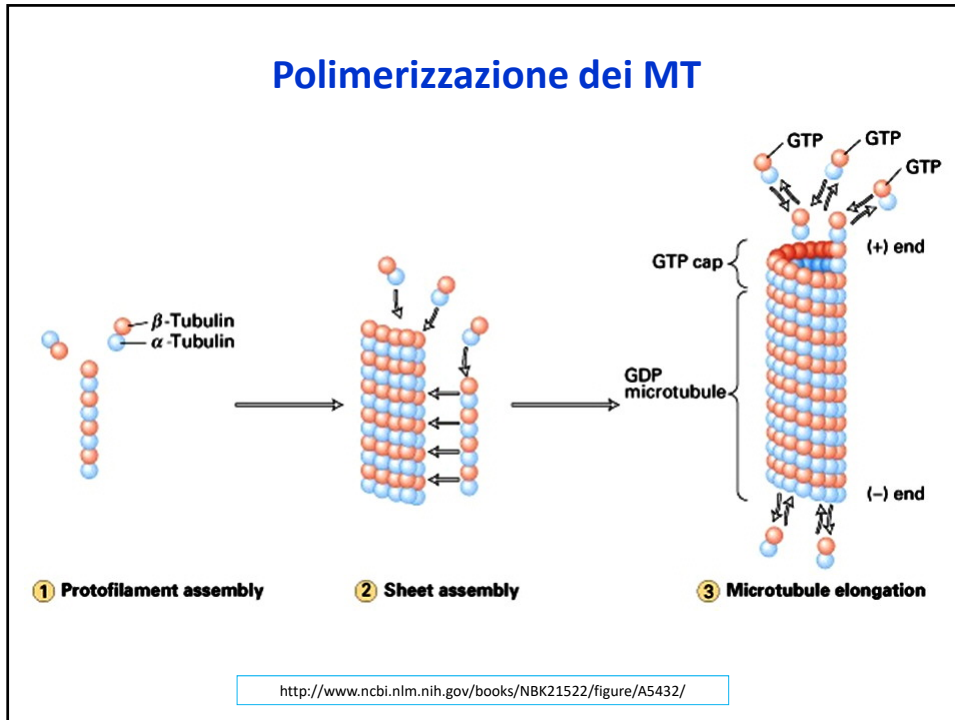


<http://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb2/part1/microtub.htm>

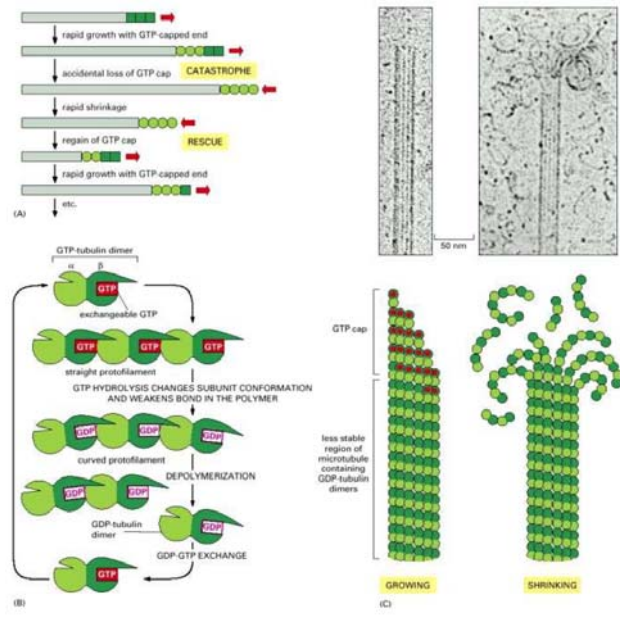
Polimerizzazione dei microtubuli – [3]

- ✚ 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 α in una delle estremità e una subunità β nell'altra**.
- ✚ L'estremità che espone la **subunità β** è **l'estremità (+)** mentre l'estremità che espone la **subunità α** è **l'estremità (-)**.

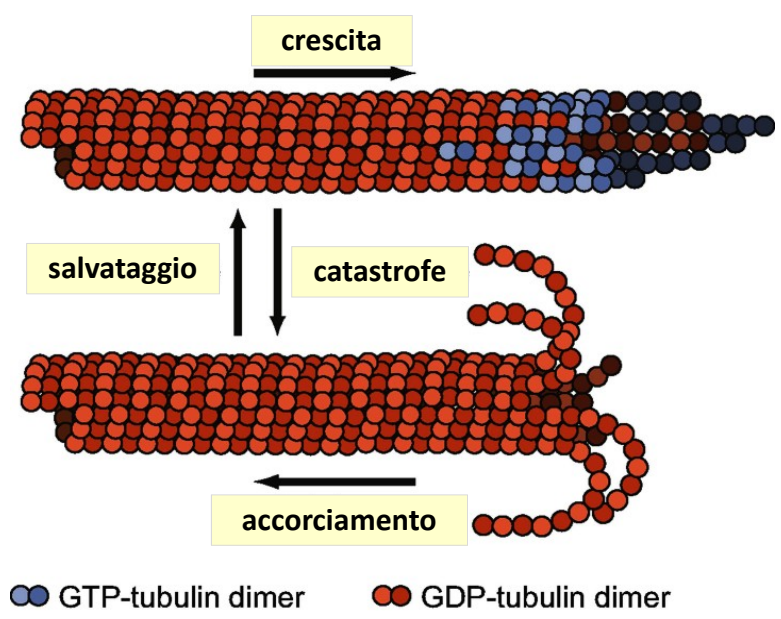




INSTABILITA' DINAMICA DEI MICROTUBULI

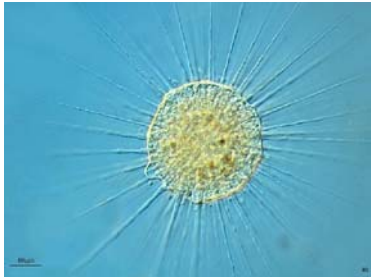


<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26862/?rendertype=figure&id=A2975>



https://www.scienceopen.com/document_file/b91ee980-a0b7-4990-b2c2-eb34d24754ae/PubMedCentral/image/bies0035-0452-f1

Curiosità: **Eliozoa**



✚ Gli eliozoa, noti di solito come “animaluncoli del sole”, sono eucarioti unicellulari (protisti) dotati da estroflessioni rigide (assopodi) che irradiano dai loro corpi sferici, che sono responsabili dal loro nome comune.



✚ Gli **assiopodi** sono **proiezioni sorrette da microtubuli** che partono dal loro corpo ameboide, e che sono coinvolte in diversi processi quali la cattura di cibo, ricezione di segnali, movimento e collegamento.

✚ Gli eliozoi possono vivere sia in ambienti di acqua dolce che marina.

<http://image.slidesharecdn.com/biol201-chp3-pp-spr11-110205111142-phpp01/95/biol-201-chp-3-protzoa-80-728.jpg?cb=1296904367>
http://creationwiki.org/images/thumb/9/95/Microtubure_crossection.jpg/350px-Microtubure_crossection.jpg

Instabilità dinamica, note – [1]

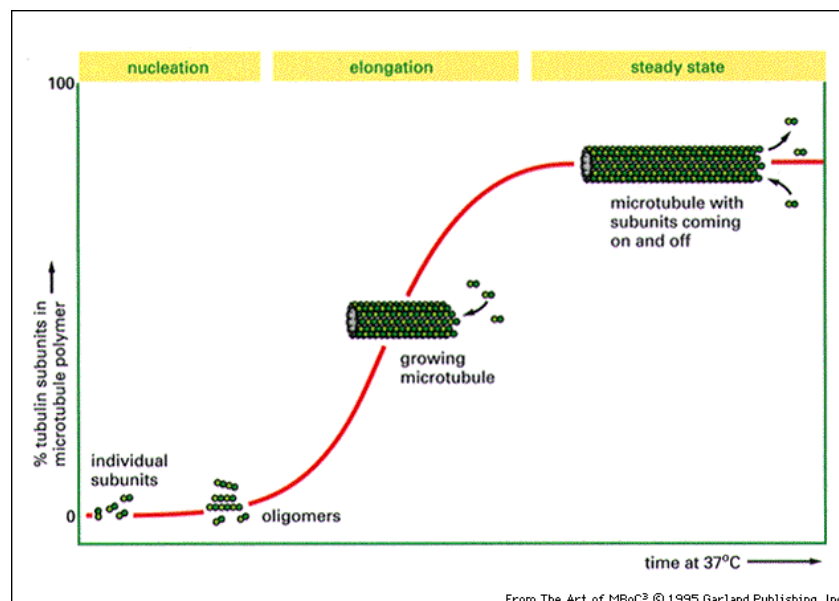
- ✚ L’aggiunta di un dimero all’estremità (+) di un protofilamento su un microtubulo in crescita coinvolge l’interazione tra una subunità pre-esistente β terminale e la nuova subunità α .
- ✚ L’interazione **aumenta l’idrolisi del GTP a GDP nella precedente subunità β terminale.**
- ✚ Tuttavia, **la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

Seminario

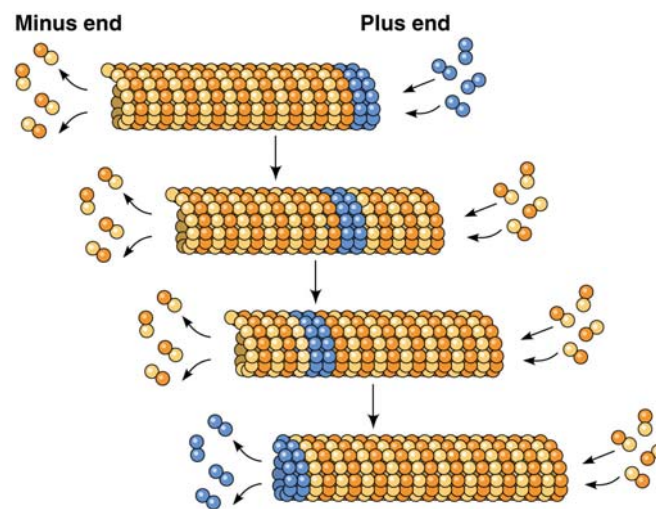
Instabilità dinamica, note – [2]

- ✦ Un protofilamento isolato contenente GDP- β -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- β -tubulina sono sufficientemente **forti** per impedire che il microtubulo si sfaldi all'estremità e quindi i protofilamenti sotto il cappello di GTP- β -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- β -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

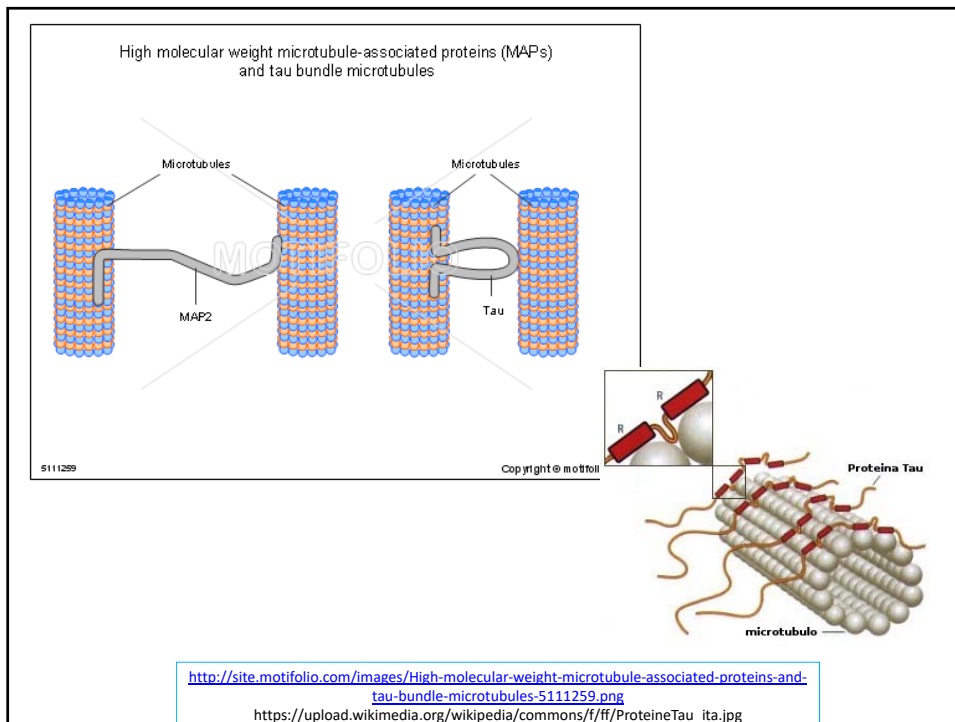
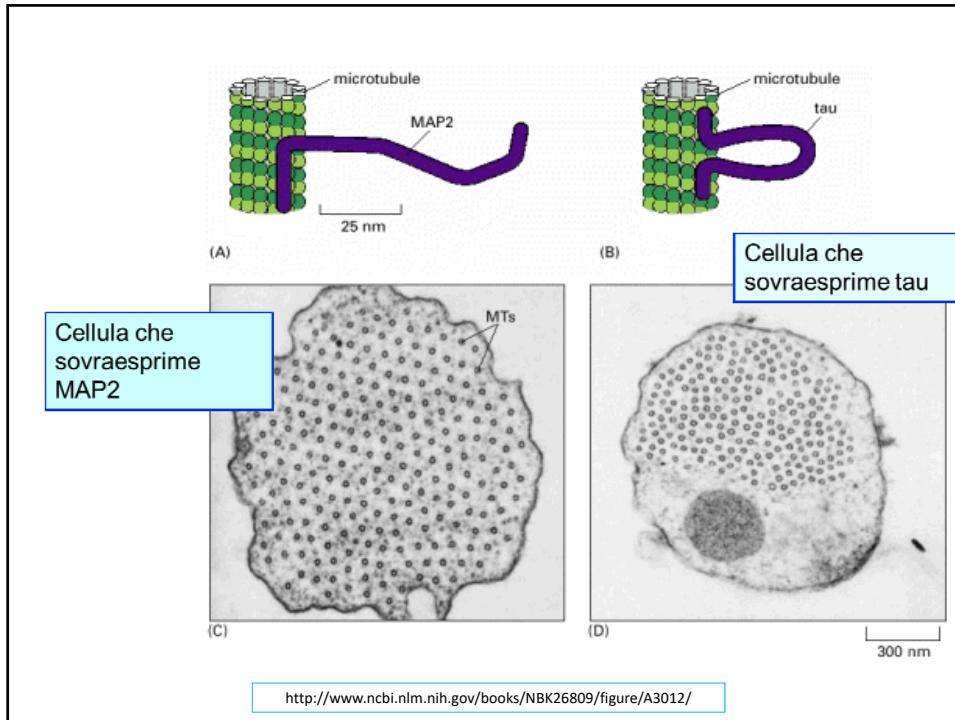


http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL2060/BIOL2060-15/15_05.jpg

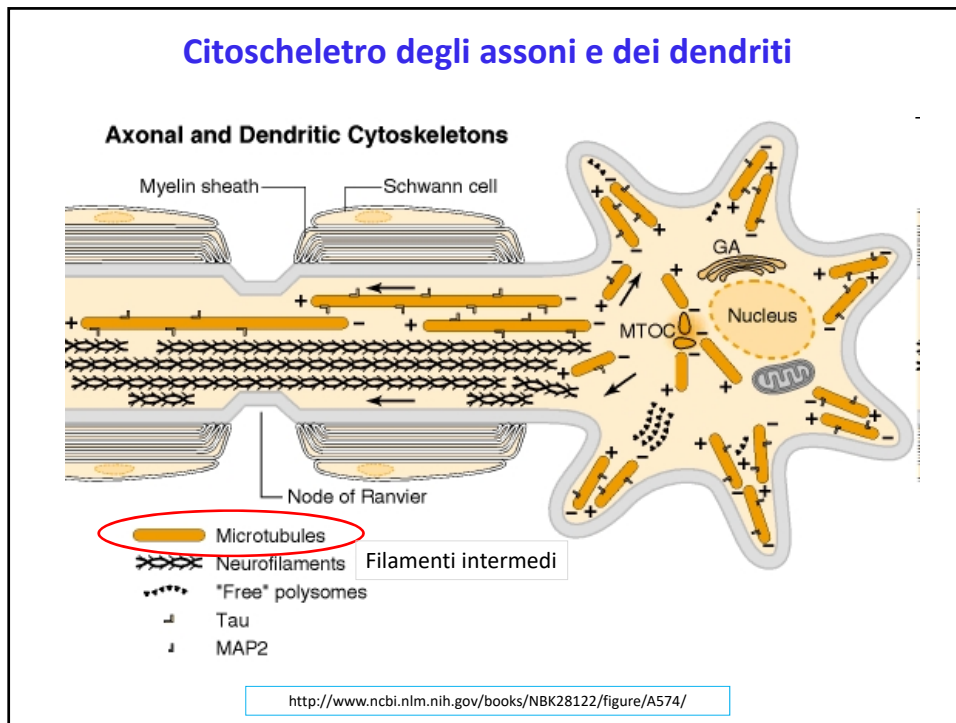
PROTEINE ASSOCIATE AI MICROTUBULI

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

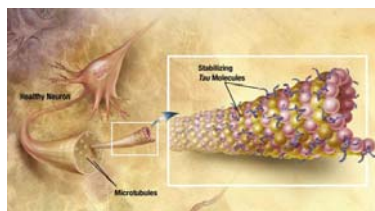
Le MAPs **accelerano la nucleazione** e **stabilizzano** i microtubuli



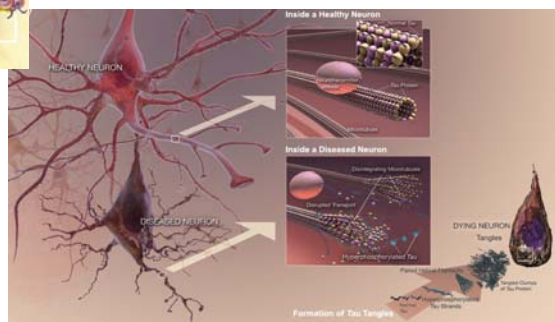
Citoscheletro degli assoni e dei dendriti



Neurone normale

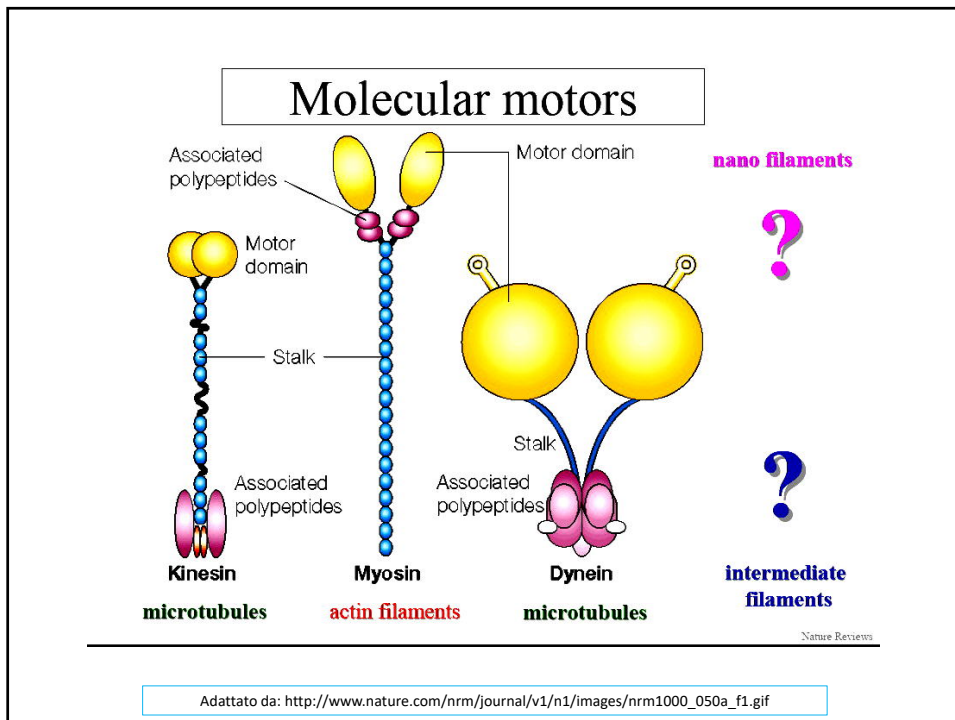
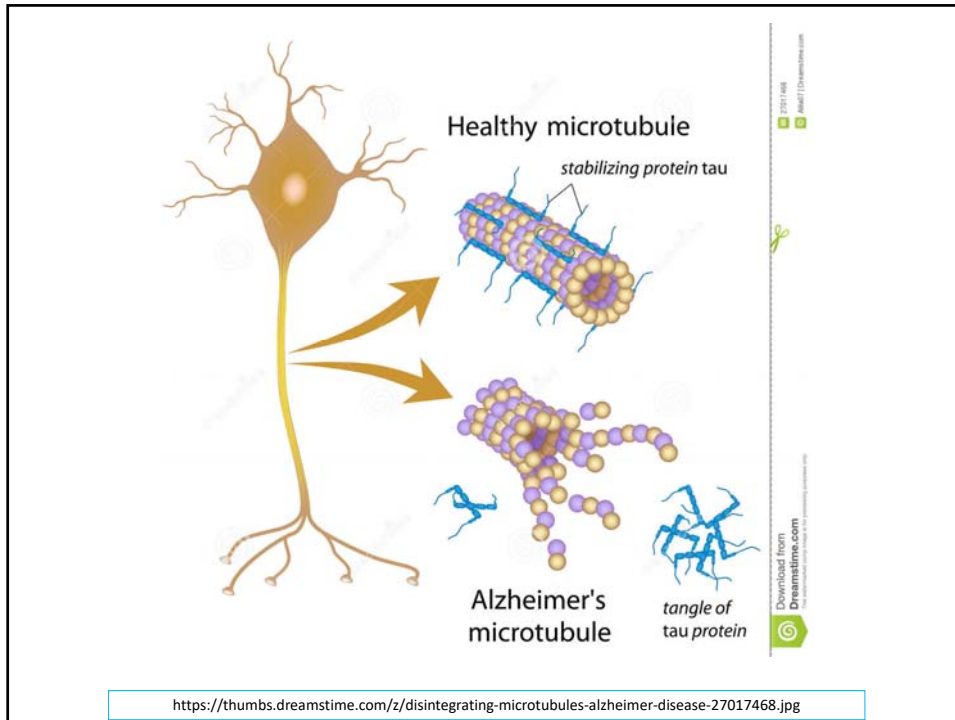


Neurone nella malattia di Alzheimer



<http://scitechdaily.com/alzheimers-spreads-throughout-the-brain-by-jumping-from-neuron-to-neuron/>
http://simple.wikipedia.org/wiki/Alzheimer%27s_disease

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



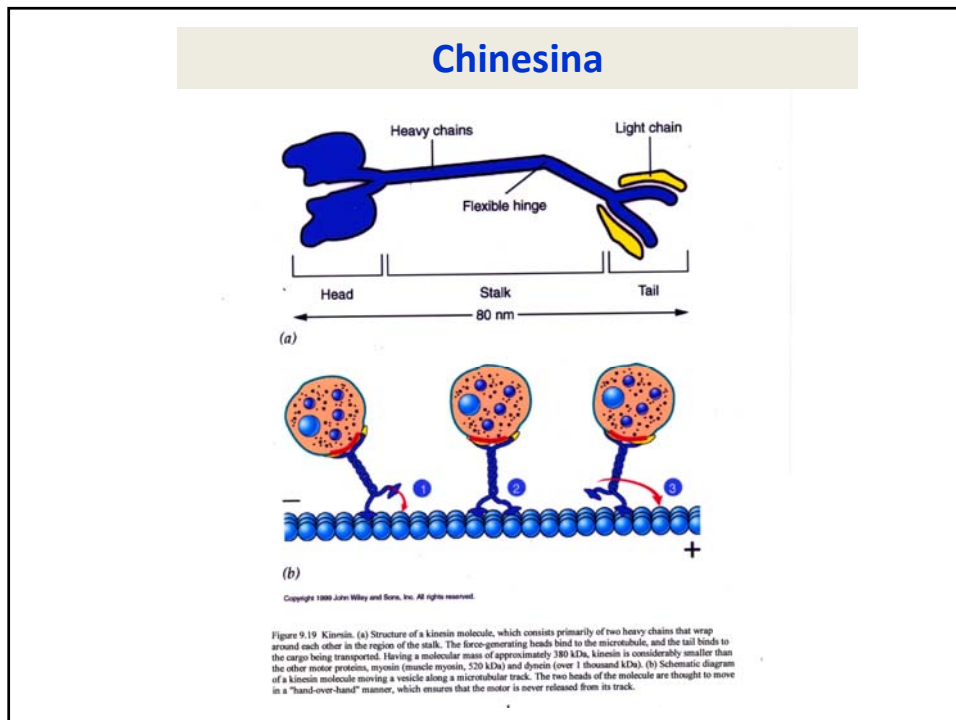
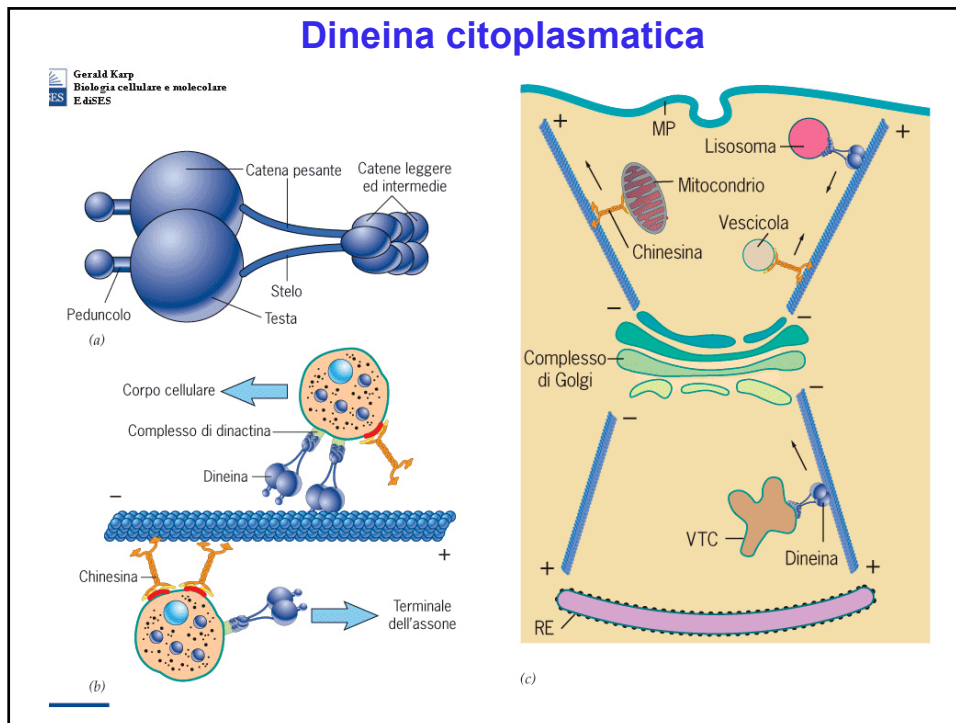
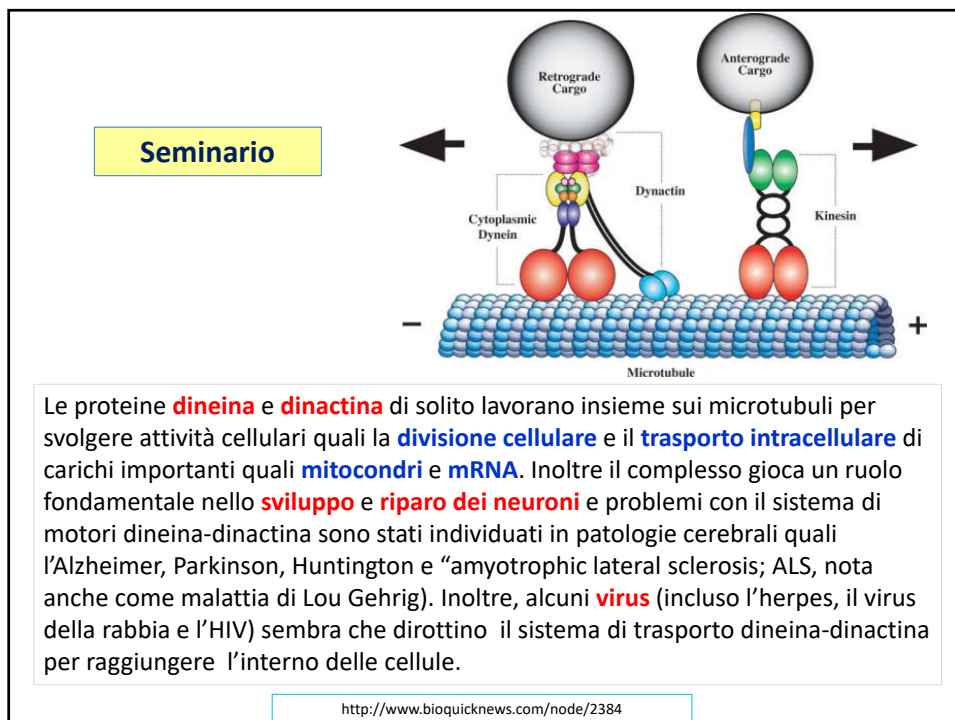
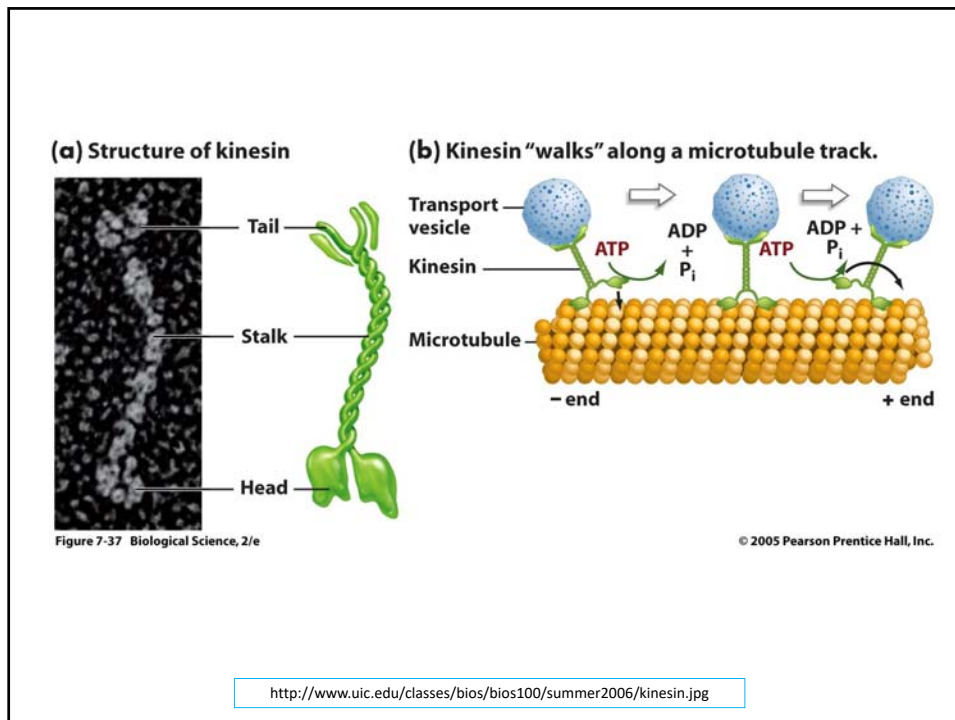
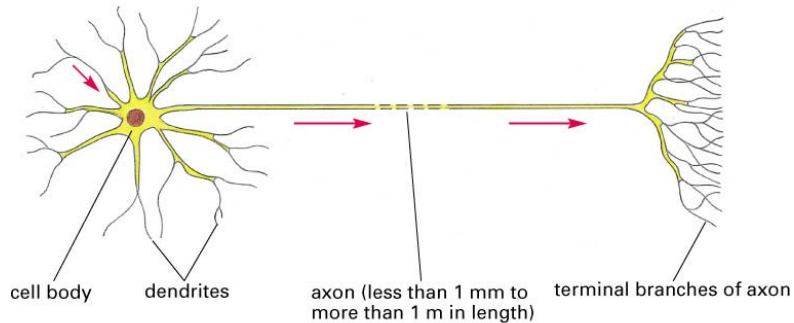


Figure 9.19 Kinesin. (a) Structure of a kinesin molecule, which consists primarily of two heavy chains that wrap around each other in the region of the stalk. The force-generating heads bind to the microtubule, and the tail binds to the cargo being transported. Having a molecular mass of approximately 380 kDa, kinesin is considerably smaller than the other motor proteins, myosin (muscle myosin, 520 kDa) and dynein (over 1 thousand kDa). (b) Schematic diagram of a kinesin molecule moving a vesicle along a microtubular track. The two heads of the molecule are thought to move in a "hand-over-hand" manner, which ensures that the motor is never released from its track.



Movimento assonale - [1]

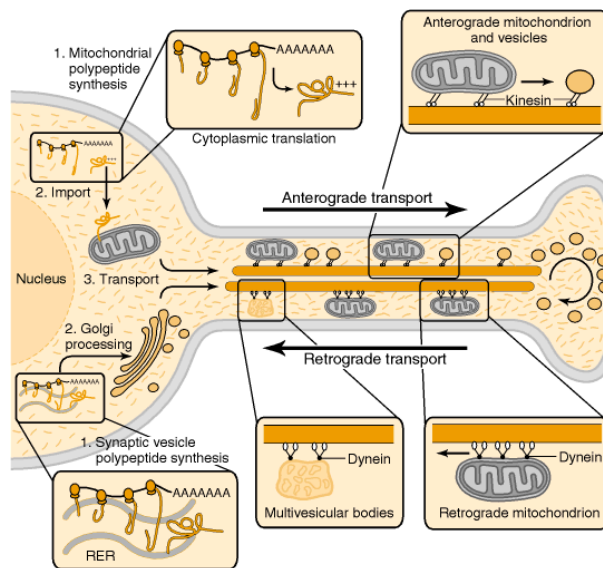


Un tipico neurone di Vertebrato

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.

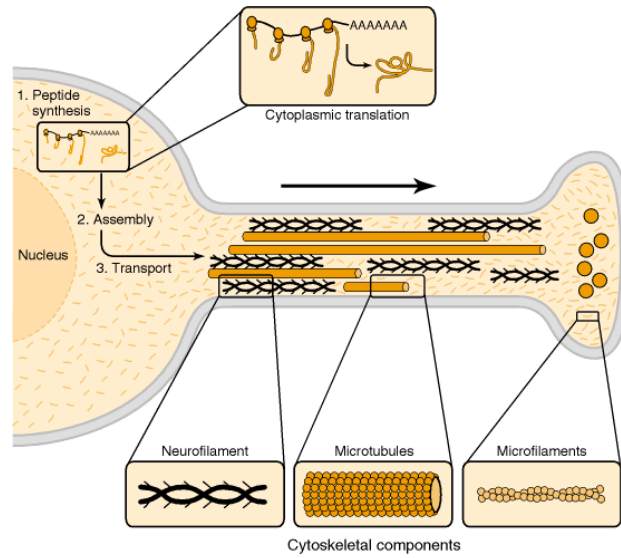
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26910/figure/A2040/?report=objectonly>

Movimento assonale veloce



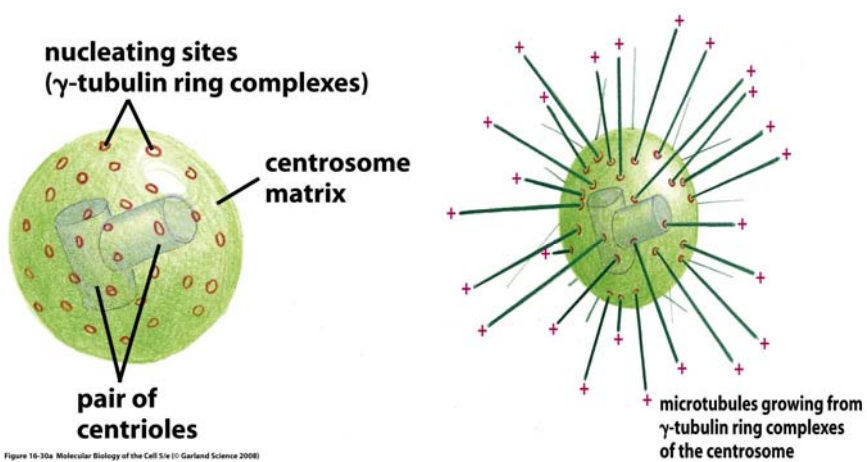
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28078/figure/A1944/>

Movimento assonale lento



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

Centrosoma



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

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 doppiette e non vi sono appendici.

CORPO BASALE: Una struttura che si trova alla base delle cilia 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.

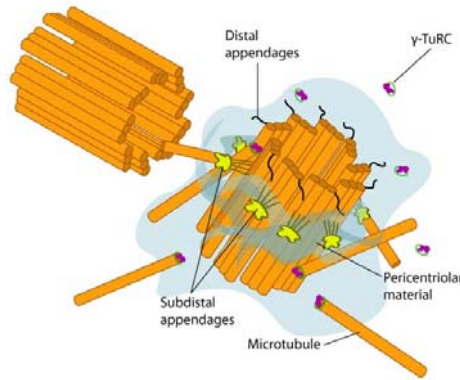
MATERIALE PERICENTRIOLARE. Materiale fibrillare che circonda i centrioli nel centrosoma e che nuclea la crescita di nuovi microtubuli.

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 **γ -tubulina** nel materiale pericentriolare, fondamentale per l'assemblaggio dei microtubuli.

G. Karp: *Biologia cellulare e Animale*, EdiSES, 1998

Struttura del centrosoma



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

⚡ 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.

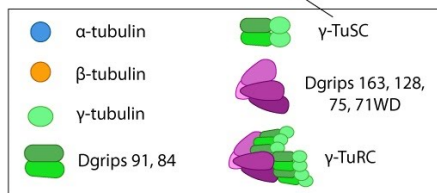
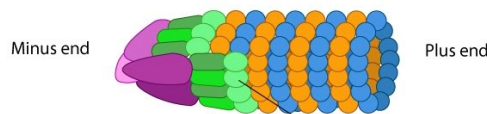
⚡ Il “più vecchio” dei due centrioli ha proteine aggiuntive che formano delle appendici lungo la superficie esteriore.

⚡ Il **materiale pericentriolare** contiene numerosi **complessi proteici γ-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 cilia e di flagelli.

Seminario

Inizio dell'assemblaggio dei MTs



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

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

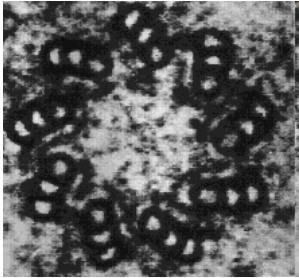
⚡ Perciò i **MTs sono nucleati da un complesso di γ-tubulina e di altre componenti proteiche note come il “γ-tubulin ring complex” (γ-TuRC)**.

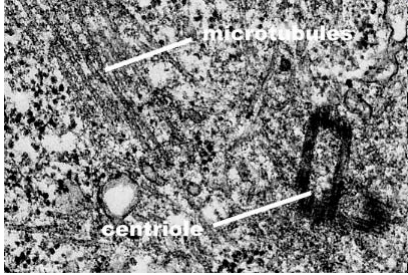
⚡ Il MTOC contiene numerosi γ-TuRC e questa regione della cellula è il sito principale di nucleazione dei MTs.

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

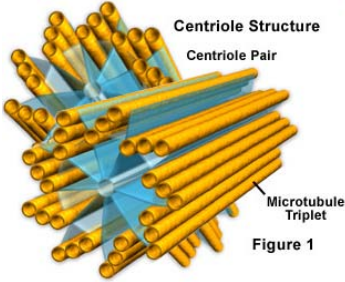
⚡ I dimeri di tubulina usano soprattutto interazioni longitudinali per legarsi fra di loro e al γ-TuRC durante la fase di nucleazione.

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





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




Centriole Structure
Centriole Pair
Microtubule Triplet
Figure 1

Centrioli

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

Fig. 7.23

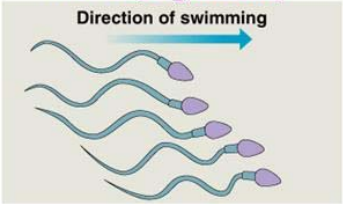
Flagella



0.25 μm diam
10 - 200 μm length

Move organism 1 μm

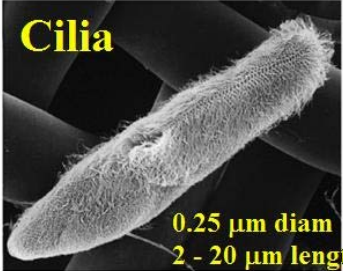
Direction of swimming →



(a) Motion of flagella

©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

Cilia

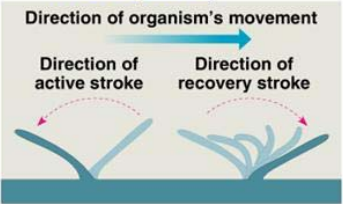


0.25 μm diam
2 - 20 μm length

Move fluid 25 μm

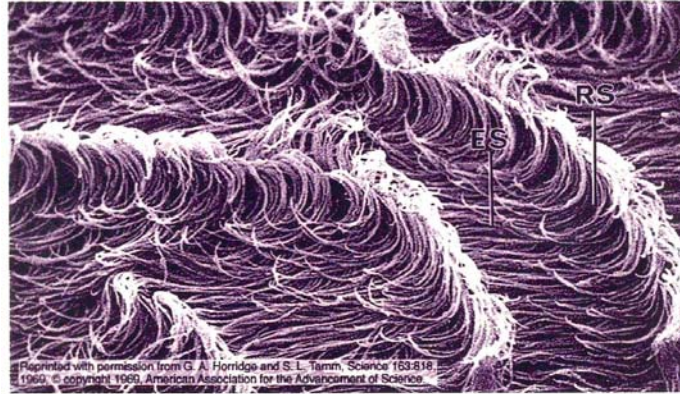
Direction of organism's movement →

Direction of active stroke ↺ Direction of recovery stroke ↻



(b) Motion of cilia

Battito ciliare



Le **cilia** sulla superficie di uno 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 in fase di “recovery stroke” (battito di recupero); ES: cilia in battito di potenza effettivo.

Ritmo metacronale del battito delle cilia

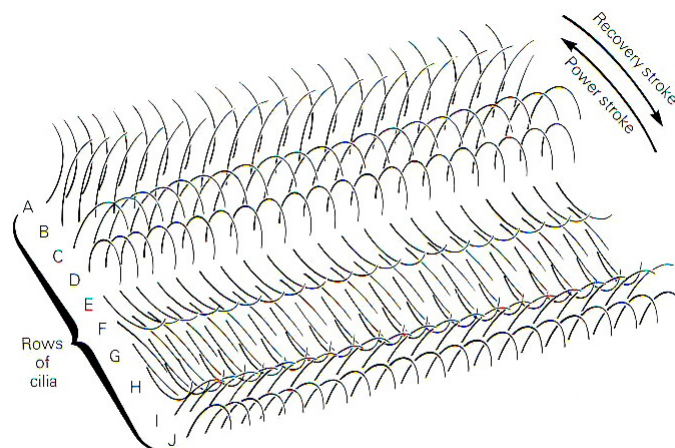


Fig. 7.33 The appearance of metachronal rhythm in cilia.

Struttura di cilia e flagelli

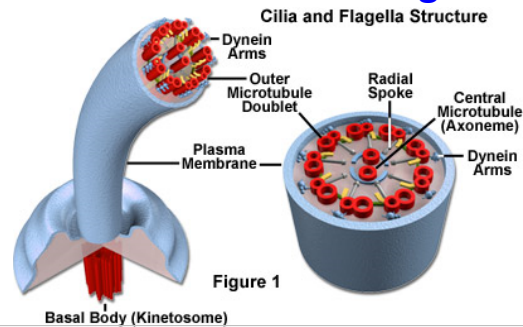


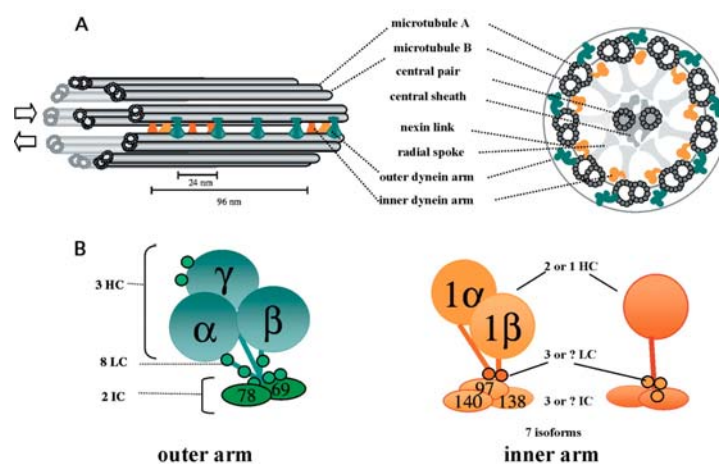
Figure 1

All'interno degli assonemi mobili, le **dineina** inducono **lo scivolamento reciproco delle doppietti di microtubule adiacenti**. **A questi movimenti di scivolamento si oppongono le altre protein dell'assonema, che li convertono in deformazioni di ripiegamento che si propagano lungo l'assonema**. Le oscillazioni risultanti possono sia propulsione la cellula attraverso il suo microambiente fluido, che creare un flusso di liquido sopra la superficie cellulare. **Per produrre lo scivolamento, le dineine assonemali formano un collegamento stabile ad un microtubulo mediante le loro code ed usano i domini motore per spostarsi lungo un microtubulo adiacente.**

<http://micro.magnet.fsu.edu/cells/ciliaandflagella/ciliaan>.

http://www.nature.com/nrm/journal/v14/n11/box/nrm3667_BX1.html; dflagella.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

Cilia: le squisite nanomacchine della natura



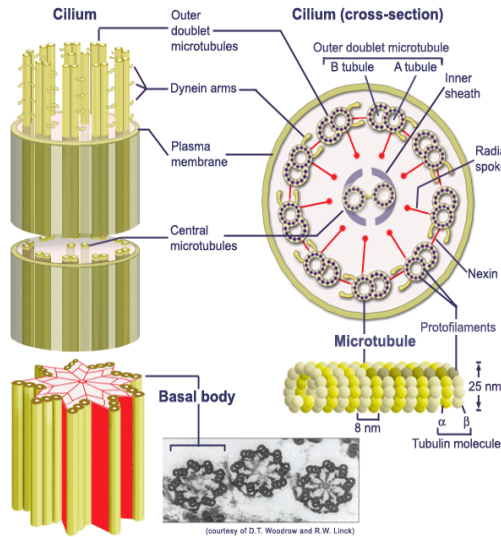
<https://www.youtube.com/watch?v=vQ3CdSiVzUk>

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

Corpi basali

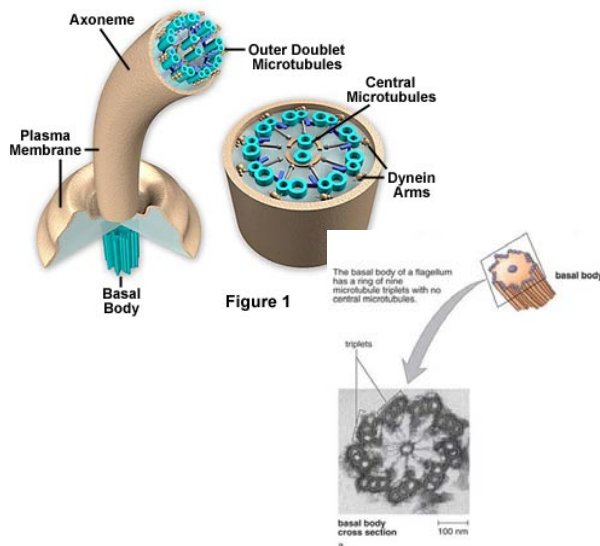


✚ I microtubuli che formano l'assonemas di un **cilio** o di un **flagello** prendono origine da una struttura detta **corpo basale** che si trova alla base dell'organello.

✚ I **corpi basali hanno la stessa struttura di un centriolo** e infatti corpi basali e centrioli danno origine gli uni agli altri.

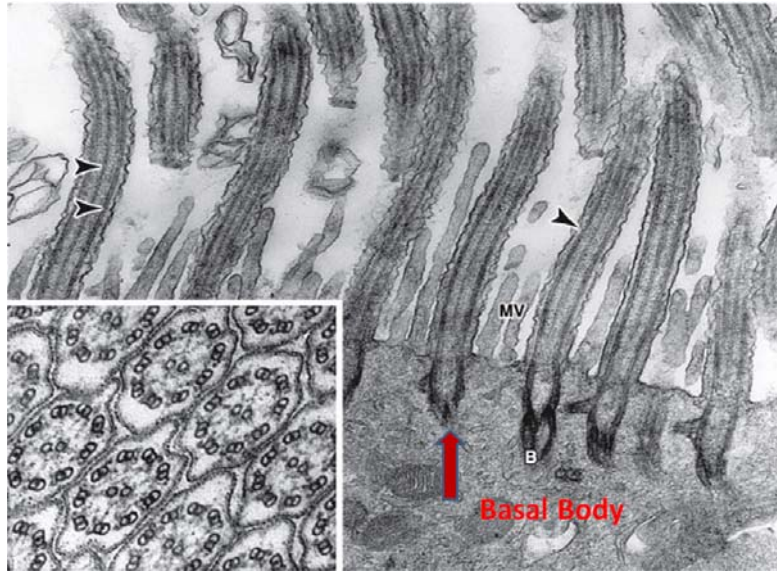
✚ Il flagello di uno spermatozoo, ad es., si forma da un corpo basale derivato da un centriolo che faceva parte del fuso mitotico dello spermatozoo da cui lo spermatozoo ha preso origine.

Ultrastructure of Cilia and Flagella

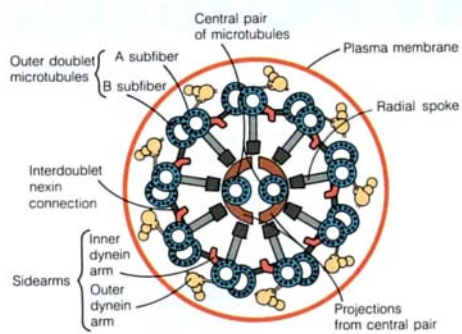
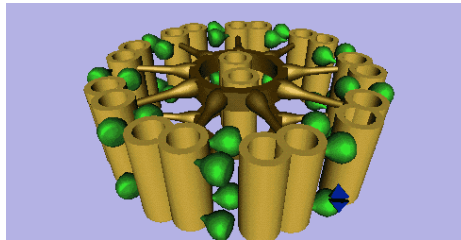


Corpi basali

<http://2.bp.blogspot.com/-pUesdF8m0Hk/UCvOr.r2bXI/AAAAAAAAAEU/x3R-YibwDIO/s1600/q3.jpg>
<http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio110/chap03/Slide9.JPG>

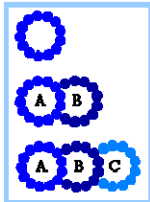


<http://3.bp.blogspot.com/-k8-f0UVREfE/Tnj6X1rHxZI/AAAAAAAAEw4/8BpV3nGFnio/s1600/Basal%2Bbody.png>



<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° ed
<https://www.rpi.edu/dept/bcbp/molbiochem/MBWeb/mb2/part1/images/mtub.gif>

L'assonema di cilia e flagelli – [2]

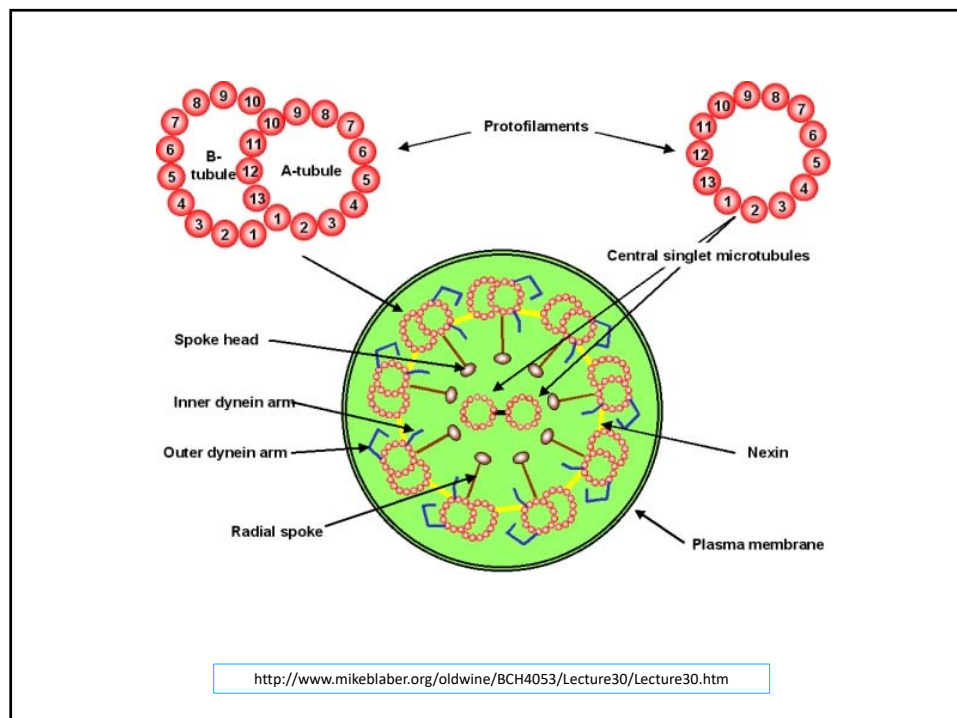
- ✚ Tutti i microtubuli dell'assonema hanno la stessa polarità: **l'estremità (+) è localizzata nella punta distale.**
- ✚ Dalla parte opposta, l'assonema è collegato ad un **corpo basale**, una **struttura con 9 triplete di microtubuli simile al centriolo.**
- ✚ La struttura dell'assonema è tenuta insieme 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.

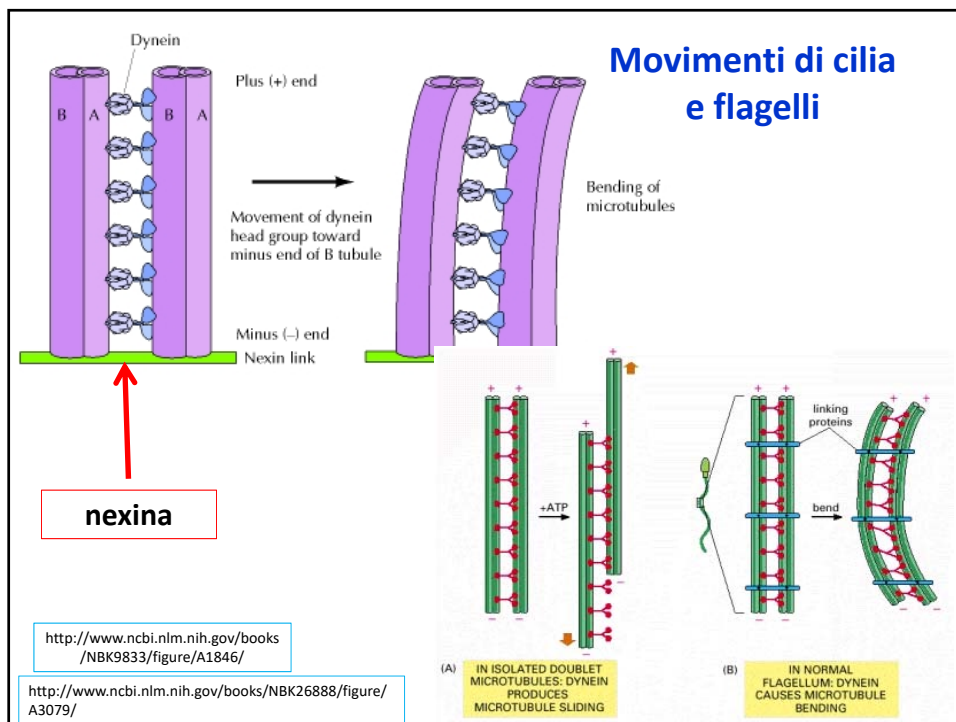
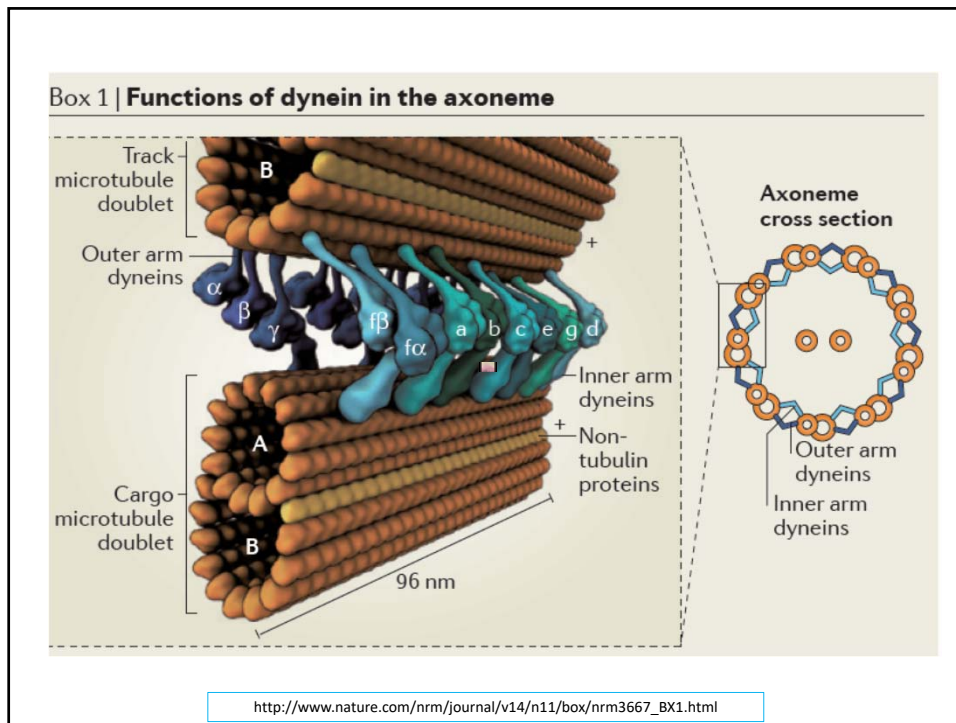
Lodish et al., 7° ed.

L'assonema di cilia e flagelli – [3]

- ✚ La principale proteina motore presente nelle cilia e nei flagelli è la **dineina assonemale**.
- ✚ 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., 7° ed.

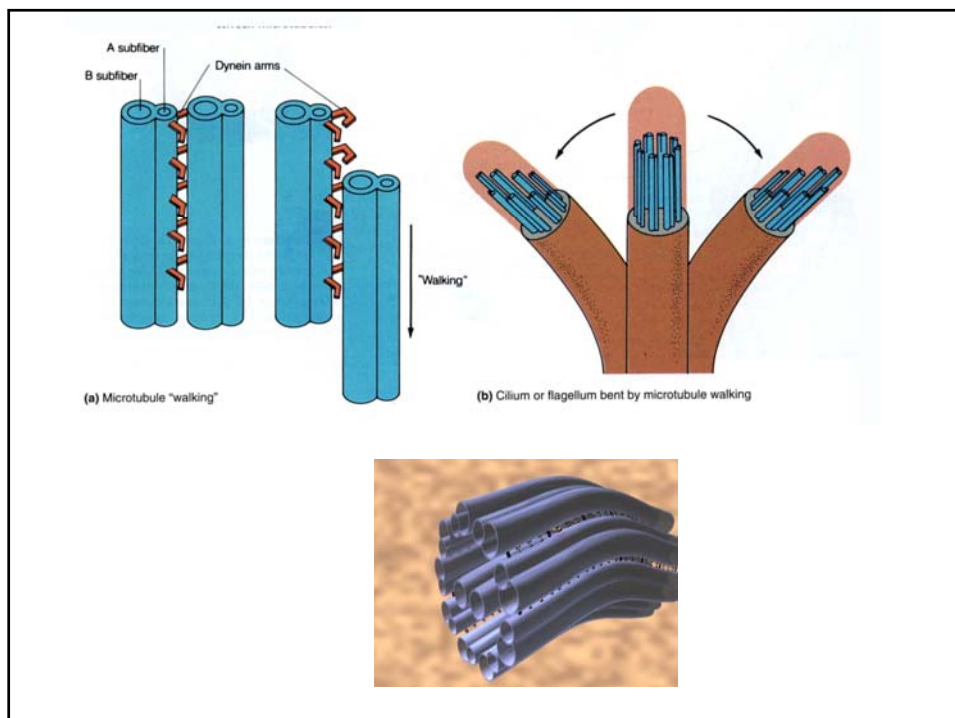


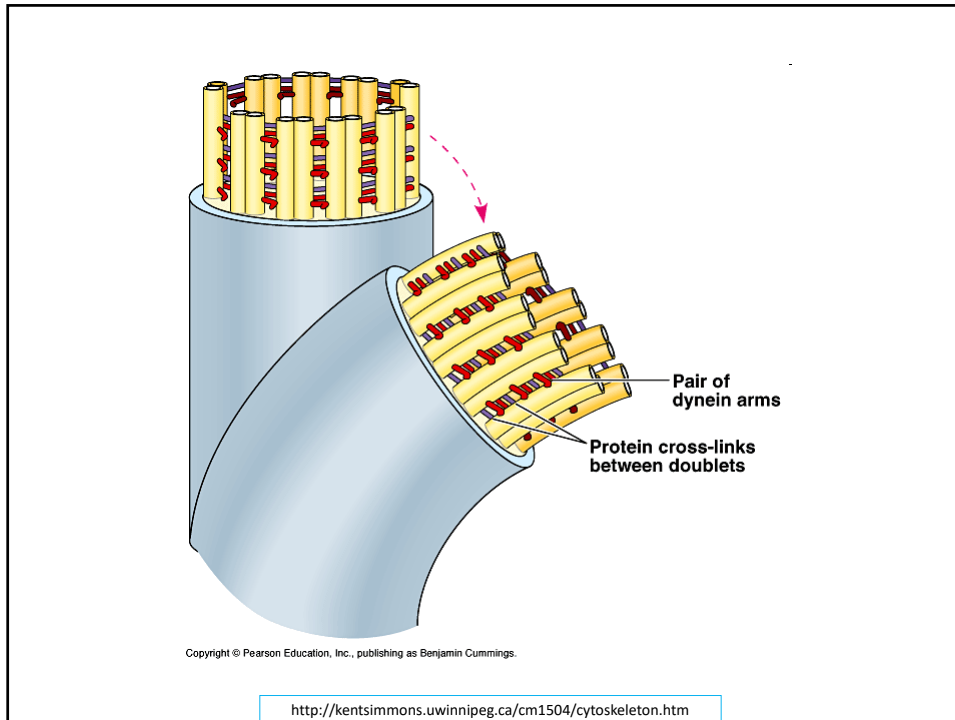


Meccanismo del movimento ciliare

- 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>



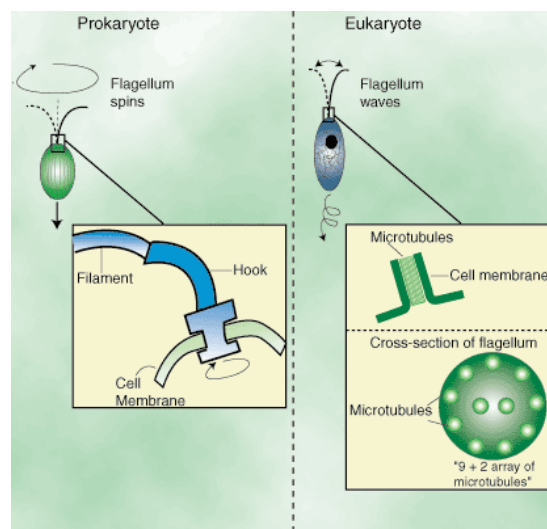


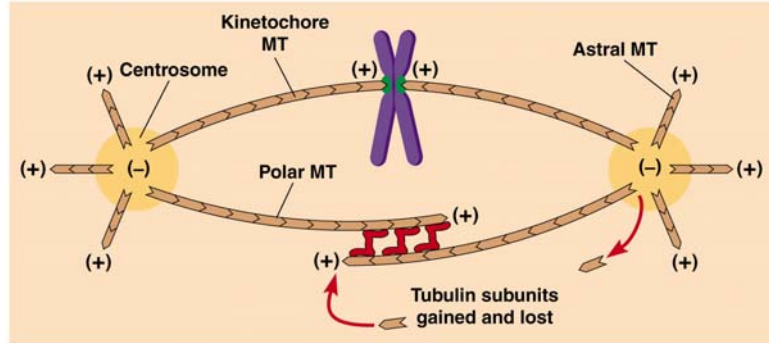
<p>Foto al microscopio elettronico della sezione trasversale della coda di un spermatozoo</p>	<p>Sezione trasversale della coda di un spermatozoo con dineina difettosa</p>
<p>Dineina difettosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Notare la perdita di organizzazione strutturale dell'assonema del flagello 	

Sindrome di Kartagener

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

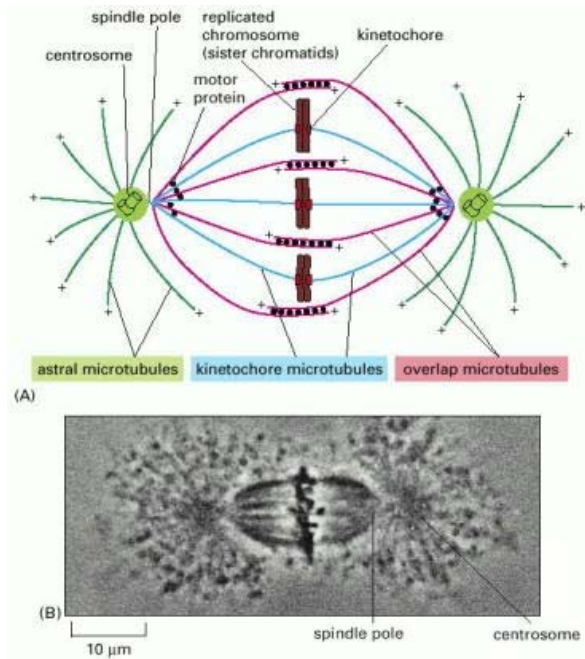
La struttura dei flagelli differisce fra procarioti e eucarioti





Fuso mitotico

<http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL2060/BIOL2060-19/CB19.html>



Formazione del fuso mitotico

Interphase cell
 Interphase nucleus
 Duplication of centrosome
 Separation of centrosomes
 Chromatin condensation

Prophase
 Breakdown of nuclear envelope
 Formation of mitotic spindle

Metaphase
 Polar microtubules
 Astral microtubules
 Kinetochore microtubules

- ✦ I **centrioli** e i **centrosomi** si duplicano durante l'**interfase**.
- ✦ Durante la **profase** della mitosi, i **centrosomi duplicati si separano e si muovono verso le estremità opposte del nucleo**. L'involucro nucleare si disgrega, e i microtubuli si riorganizzano per formare il **fuso mitotico**.
- I **microtubuli del cinetocore** si legano ai cromosomi condensati, mentre i **microtubuli polari** si sovrappongono al centro della cellula, e i **microtubuli astrali** si estendono verso la periferia della cellula.
- ✦ Nella **metafase** i cromosomi condensati si allineano al centro del fuso.

Fuso mitotico - 1

G₂ OF INTERPHASE
 Centrosomes (with centriole pairs)
 Chromatin (duplicated)
 Nucleolus
 Nuclear envelope
 Plasma membrane

PROPHASE
 Early mitotic spindle
 Aster
 Centromere
 Chromosome, consisting of two sister chromatids

PROMETAPHASE
 Fragments of nuclear envelope
 Kinetochore
 Nonkinetochore microtubules
 Kinetochore microtubule

METAPHASE
 Metaphase plate
 Spindle
 Centrosome at one spindle pole

ANAPHASE
 Daughter chromosomes

TELOPHASE AND CYTOKINESIS
 Cleavage furrow
 Nucleolus forming
 Nuclear envelope forming

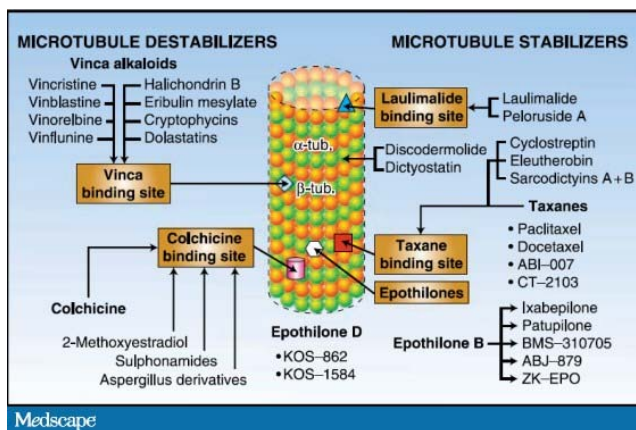
<http://ehumanbiofield.wikispaces.com/Chromosomes+HW4+MC>

Metastatic Breast Cancer: Novel Antitubulin Agents

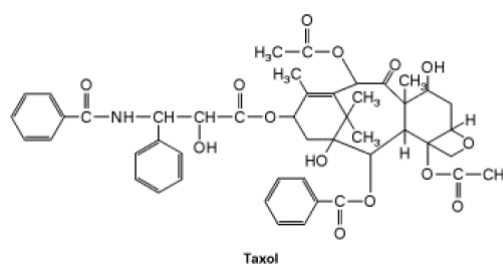
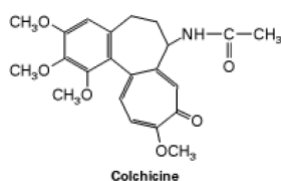
Stefania Redana, MD; Monica Fornier, MD; Faculty and Disclosures
CME Released: 01/28/2011; Valid for credit through 01/28/2012

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).^[6]





Colchicina e tassolo: Farmaci specifici per i microtubuli

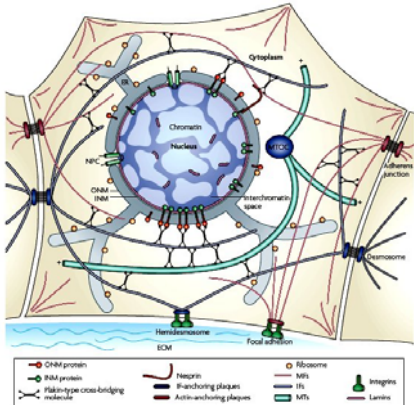


Questi e altri farmaci che **interferiscono con l'assemblaggio e il disassemblaggio normale dei microtubuli** hanno un **effetto antimitotico** che è particolarmente devastante nelle cellule in rapida divisione, come le **cellule tumorali** (e cellule normali quali quelle del midollo osseo, dell'intestino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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21522/figure/A5439/>

	
<p><i>Colchicum autumnale</i></p>	<p><i>Taxus brevifolia</i></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 12:79-90, 2000

