

mercoledì 6 maggio 2026

Citoscheletro

Il Citoscheletro: Una Rete Dinamica e Integrata

Il **citoscheletro** rappresenta l'impalcatura strutturale della cellula eucariotica, ma la sua funzione va ben oltre il semplice sostegno meccanico. Si tratta di una rete complessa di proteine filamentose che conferisce alla cellula la sua forma caratteristica e le permette di modificarla in risposta a stimoli ambientali. Questa plasticità è evidente in cellule specializzate come i **neuroni**, dove la morfologia è strettamente legata alla capacità di stabilire contatti sinaptici, o negli **spermatozoi**, dove la struttura della coda è funzionale al movimento.

L'architettura citoscheletrica è caratterizzata da un **equilibrio dinamico** costante: i filamenti che la compongono non sono strutture statiche, ma vengono continuamente assemblati e disassemblati a partire da un pool di proteine libere nel citoplasma. Questa dinamicità è fondamentale per processi vitali quali la **compartimentazione cellulare**, il traffico intracellulare di vescicole e organelli, la migrazione e la divisione cellulare (citodieresi). Inoltre, il citoscheletro agisce come un integratore di segnali, essendo strettamente connesso ai processi di adesione e comunicazione intercellulare.

Componenti del Citoscheletro: Microfilamenti, Microtubuli e Filamenti Intermedi

Il citoscheletro è composto da tre classi principali di filamenti, distinguibili per diametro, composizione proteica e proprietà meccaniche. Di seguito viene riportata una sintesi dettagliata delle loro caratteristiche distintive:

Caratteristica	Microfilamenti	Microtubuli	Filamenti
Forma	Filamento sottile	Tubo cavo	Filamento a corda
Diametro	7 nm	25 nm	8-12 nm
Costituente di base	Monomeri di G-actina	Eterodimeri di alfa e beta-tubulina	Diversi tipi di proteine
Polarità	Estremità piu e meno	Estremità piu e meno	Nessuna
Attività	Idrolisi dell'ATP	Idrolisi del GTP	Nessuna
Proprietà dinamiche	Treadmilling	Instabilità dinamica	Resistenti e stabili
Principali funzioni	Contrazione e locomozione	Trasporto e fuso mitotico	Resistenza meccanica

Analisi dei Microfilamenti

I **microfilamenti**, o filamenti di actina, costituiscono la classe più sottile della rete citoscheletrica. Si organizzano in strutture altamente ordinate, come fasci o reti tridimensionali, che conferiscono al citoplasma proprietà di un gel semisolido. Essendo le strutture più dinamiche del citoscheletro, i microfilamenti giocano un ruolo cruciale nella determinazione della forma cellulare e nel movimento.

I microfilamenti sono fondamentali nei processi di migrazione: essi attraversano il citoplasma in tutte le direzioni e si concentrano particolarmente al di sotto della membrana plasmatica.

Oltre alla motilità, i microfilamenti sono essenziali per la formazione dell'**anello contrattile** durante la divisione cellulare, per la struttura dei **microvilli** e per la stabilità delle giunzioni aderenti tra cellule. Nelle cellule muscolari, rappresentano i componenti dei filamenti sottili necessari per la contrazione.

Microtubuli e Filamenti Intermedi

I **microtubuli** sono strutture cilindriche cave che originano principalmente dal centro di organizzazione dei microtubuli (**MTOC**). Essi fungono da veri e propri "binari" per il trasporto intracellulare di organelli e sono i principali responsabili del movimento delle ciglia, dei flagelli e della segregazione dei cromosomi durante la mitosi. La loro natura dinamica è espressa attraverso il fenomeno dell'**instabilità dinamica**, che permette un rapido rimodellamento della rete.

Al contrario, i **filamenti intermedi** sono caratterizzati da una grande stabilità e resistenza. La loro funzione primaria è quella di fornire forza meccanica e resistenza alle forze di trazione, stabilizzando le giunzioni cellulari (come i desmosomi) e costituendo la **lamina nucleare** che rinforza l'involucro del nucleo.

Applicazioni Cliniche e Diagnostiche

La comprensione del citoscheletro ha profonde implicazioni in ambito medico. Alterazioni nelle proteine citoscheletriche sono correlate all'insorgenza di diverse patologie. Attualmente, l'**immunoistochimica** rappresenta la tecnica d'elezione per identificare i vari componenti: l'uso di anticorpi specifici contro i filamenti intermedi, ad esempio, possiede un elevato valore diagnostico per l'identificazione di tumori di origine sconosciuta, permettendo di risalire al tipo cellulare originario della neoplasia.

Struttura molecolare dell'actina

I **microfilamenti**, o filamenti di actina, rappresentano la componente più sottile del citoscheletro, con un diametro di circa **7 nm**. Essi sono costituiti da polimeri di una proteina globulare denominata **G-actina** (actina globulare). Negli organismi eucarioti, l'actina si presenta in diverse isoforme: le actine muscolo-specifiche (α -actina) e le actine non-muscolari (β -actina e γ -actina), queste ultime ubiquitarie in tutte le cellule.

Il processo di formazione del microfilamento, noto come **F-actina** (actina filamentosa), inizia con una fase di nucleazione piuttosto lenta, durante la quale i monomeri di G-actina si associano per formare prima un dimero e successivamente un **trimero**. Questo trimero funge da nucleo o "innesco" per la successiva polimerizzazione rapida.

All'interno del filamento, ogni monomero di G-actina risulta ruotato di **166°** rispetto al precedente, conferendo alla struttura l'aspetto caratteristico di una **doppia elica**. Una proprietà fondamentale della F-actina è la sua **polarità intrinseca**:

- **Estremità "più" (+)**: caratterizzata da una crescita rapida, dove i monomeri legati all'**ATP** vengono incorporati con una velocità circa 10 volte superiore rispetto all'altra estremità.
- **Estremità "meno" (-)**: caratterizzata da una crescita lenta o tendenza alla dissociazione, dove predominano monomeri legati all'**ADP**.

Meccanismo bioenergetico e Treadmilling

Il dinamismo dei microfilamenti è strettamente legato all'attività enzimatica dell'actina, che è in grado di **idrolizzare l'ATP**. Sebbene l'idrolisi non sia strettamente necessaria per la polimerizzazione in sé — poiché i monomeri legati all'ATP polimerizzano spontaneamente più velocemente — essa gioca un ruolo cruciale nella regolazione della stabilità del filamento.

L'idrolisi dell'ATP in ADP avviene dopo che il monomero è stato incorporato nel filamento; questo processo indebolisce il legame chimico con i monomeri adiacenti, favorendo la depolimerizzazione all'estremità "meno".

Il fenomeno del **treadmilling** (o "mulinello") si verifica quando viene raggiunta una fase di equilibrio dinamico. In questa condizione, definita dalla **concentrazione critica**, la velocità di assemblaggio all'estremità "più" è esattamente uguale alla velocità di disassemblaggio all'estremità "meno". Il risultato è un filamento che mantiene una **lunghezza costante**, ma i cui singoli monomeri si spostano progressivamente lungo la struttura, dall'estremità positiva verso quella negativa, fino a dissociarsi.

Confronto con altre componenti citoscheletriche

Per comprendere appieno la specificità dei microfilamenti, è utile confrontarli con i microtubuli e i filamenti intermedi, come riassunto nella seguente tabella:

Caratteristica	Microfilamenti	Microtubuli	Filamenti Intermedi
Costituente di base	G-actina	Eterodimeri alfa e beta tubulina	Diverse proteine (es. cheratine)
Diametro	7 nm	25 nm	8-12 nm
Attività enzimatica	Idrolisi ATP	Idrolisi GTP	Nessuna
Polarità	Presente (+/-)	Presente (+/-)	Assente
Caratteristiche	Dinamici (Treadmilling)	Instabilità dinamica	Resistenti e stabili

Proteine associate e organizzazione spaziale

La dinamica di polimerizzazione e la struttura dei microfilamenti sono regolate da una vasta gamma di **proteine associate all'actina** (ABP), che ne determinano la funzione specifica:

- **Iniziatori**: il complesso **Arp2/3** è responsabile della formazione di reti ramificate tipiche dei lamellipodi, mentre le **formine** promuovono la crescita di lunghi filamenti paralleli.
- **Proteine di frammentazione**: la **gelsolina**, attivata da alte concentrazioni di Ca^{2+} , frammenta i microfilamenti per fluidificare il citosol.
- **Organizzatori in fasci o reti**: la **fimbrina** e la **fascina** creano fasci paralleli (es. nei microvilli), mentre la **filamina** organizza i filamenti in reti a maglie larghe per formare strutture gelatinose.
- **Proteine di "capping"**: come **CapZ** o la **tropomodulina**, che si legano alle estremità per bloccare l'aggiunta o la perdita di monomeri, stabilizzando la lunghezza del filamento, specialmente nel tessuto muscolare. **1. Ruolo delle Actin Binding Proteins (ABP) nella dinamica citoscheletrica**

Le funzioni biologiche dei microfilamenti di actina non dipendono esclusivamente dalla polimerizzazione della **G-actina** in **F-actina**, ma sono finemente regolate da una vasta gamma di proteine accessorie note come **Actin Binding Proteins (ABP)**. Queste proteine coordinano l'assemblaggio, il disassemblaggio e l'organizzazione spaziale dei filamenti, permettendo alla cellula di rispondere prontamente a stimoli meccanici o chimici.

Il fenomeno del **treadmilling**, illustrato nell'immagine sopra, rappresenta il dinamismo basale dei microfilamenti: l'aggiunta di monomeri legati all'ATP all'estremità "più" è bilanciata dalla dissociazione di monomeri legati all'ADP all'estremità "meno". Le ABP intervengono per modulare questo equilibrio e per organizzare i filamenti in strutture funzionali complesse.

Classificazione funzionale delle ABP

Le ABP possono essere suddivise in sei categorie principali in base alla loro attività specifica sulla F-actina o sulla G-actina:

1. **Nucleazione e inizio polimerizzazione:** Proteine come le **formine** promuovono la formazione di lunghi filamenti lineari (es. stress fibers e filamenti muscolari). Il complesso **Arp2/3**, invece, è fondamentale per la creazione di reti ramificate tipiche dei lamellipodi nelle cellule migranti.
2. **Frammentazione:** La **gelsolina**, attivata da elevate concentrazioni di Ca^{2+} , frammenta i microfilamenti esistenti, convertendo il citosol corticale da uno stato di gel a uno stato più fluido (sol).
3. **Organizzazione in fasci:** Proteine come la **fascina**, la **fimbrina** e l' **α -actinina** creano legami crociati tra filamenti paralleli, conferendo rigidità a strutture come i microvilli o le fibre di stress.
4. **Organizzazione in reti:** La **filamina** lega i filamenti di actina ad angolo retto, formando un reticolo tridimensionale lasso che sostiene la membrana plasmatica.
5. **Incappucciamento (Capping):** Proteine come **CapZ** e la **tropomodulina** si legano alle estremità dei filamenti per bloccare lo scambio di monomeri, stabilizzandone la lunghezza. Questo è cruciale nel tessuto muscolare per mantenere costante la struttura del sarcomero.
6. **Ancoraggio alla membrana:** Complesso di proteine che connette il citoscheletro alla membrana plasmatica o alla matrice extracellulare (es. **spettrina**, **vinculina**, proteine **ERM**).

Lo scheletro di membrana e il modello del globulo rosso

L'organizzazione del citoscheletro immediatamente adiacente alla membrana plasmatica, definita **scheletro di membrana**, è fondamentale per determinare la morfologia cellulare e la resistenza meccanica. Il modello biologico più studiato a riguardo è l'**eritrocita** (globulo rosso).

Architettura molecolare dell'eritrocita

Nei globuli rossi, lo scheletro di membrana non è una rete densa e casuale, ma una struttura altamente organizzata che permette alla cellula di deformarsi per passare attraverso i capillari più stretti senza frammentarsi.

Lo scheletro di membrana è una rete proteica tridimensionale che conferisce all'eritrocita la sua caratteristica forma a disco biconcavo e un'eccezionale deformabilità.

I componenti chiave di questa rete includono:

- **Spettrina:** La proteina più rappresentata, formata da lunghe catene flessibili che costituiscono le maglie della rete.
- **Actina:** Presente in forma di brevi protofilamenti che fungono da nodi di giunzione per le molecole di spettrina.
- **Anchirina:** Proteina ponte che ancora la spettrina alla proteina transmembrana **Banda 3**.
- **Proteina 4.1 e Glicoforina:** Contribuiscono a stabilizzare l'interazione tra il complesso spettrina-actina e il doppio strato lipidico.

Integrazione con la matrice extracellulare e altre strutture

Oltre al ruolo strutturale interno, il citoscheletro di actina funge da interfaccia con l'ambiente esterno. Attraverso le **adesioni focali**, le cellule ancorano i propri microfilamenti alla matrice extracellulare (ECM).

Adesioni focali e proteine ERM

Nelle giunzioni aderenti e nei contatti focali, le **integrine** (proteine transmembrana) legano i componenti della matrice all'esterno e si connettono, tramite mediatori come la **talina** e la **vinculina**, ai microfilamenti di actina all'interno. Questo sistema permette la trasduzione di segnali meccanici e il movimento cellulare.

Le Septine: il quarto componente del citoscheletro

Recentemente, le **septine** sono state identificate come elementi cruciali del citoscheletro. Esse interagiscono con la membrana e con i microfilamenti per:

- Promuovere la curvatura della membrana durante la citodieresi o la gemmazione.
- Formare **barriere alla diffusione**, compartimentalizzando domini specifici della membrana plasmatica per prevenire il movimento laterale disordinato di proteine e lipidi.

Sintesi delle interazioni membrana-citoscheletro

Struttura	Proteine Chiave	Funzione Principale
Eritrociti	Spettrina, Anchirina, Banda 3	Resistenza meccanica e deformabilità
Adesioni Focali	Integrine, Talina, Vinculina	Ancoraggio alla matrice e mecano-trasduzione
Microvilli	Fimbrina, Villina	Aumento superficie di assorbimento
Barriere corticali	Septine	Compartimentalizzazione della membrana

Struttura assiale dei microvilli

I **microvilli** rappresentano specializzazioni della superficie apicale delle cellule epiteliali, come quelle dell'intestino tenue, e hanno il compito fondamentale di aumentare la superficie di scambio per l'assorbimento dei nutrienti. La loro architettura interna è un esempio magistrale di come i **microfilamenti di actina** possano essere organizzati in strutture rigide e funzionali.

L'impalcatura centrale di ogni microvillo, definita **asse centrale**, è costituita da un fascio parallelo di circa 20-30 microfilamenti di actina, tutti orientati con l'estremità "più" (fast-growing) rivolta verso l'apice della struttura.

Proteine strutturali e ancoraggio

La stabilità di questo fascio è garantita da specifiche proteine di legame che mantengono i filamenti strettamente impacchettati e connessi alla membrana plasmatica:

- **Villina e Fimbrina**: agiscono come ponti trasversali tra i microfilamenti, conferendo rigidità al fascio.
- **Miosina I e Calmodulina**: formano i cosiddetti "ponti laterali" che ancorano il fascio di actina alla membrana plasmatica circostante.

Alla base del microvillo, i microfilamenti non terminano bruscamente, ma si immergono in una zona specializzata del citoplasma corticale chiamata **trama terminale**. Questa regione è ricca di **spettrina** e filamenti di actina disposti orizzontalmente, che servono a stabilizzare e ancorare i microvilli al resto del citoscheletro cellulare.

Il ruolo delle miosine nei processi cellulari

Le **miosine** costituiscono una vasta famiglia di proteine motrici (motori molecolari) che interagiscono con i microfilamenti di actina. Esse utilizzano l'energia derivante dall'idrolisi dell'**ATP** per compiere lavoro meccanico, spostandosi generalmente verso l'estremità "più" del filamento.

Trasporto intracellulare

Oltre alla miosina II (tipica del muscolo), esistono miosine "non convenzionali" (come la miosina I e la miosina V) fondamentali per il trasporto di carichi all'interno della cellula:

- **Trasporto di organelli:** le miosine agiscono come trasportatori che muovono vescicole, mitocondri o altri organelli lungo i binari di actina.
- **Distribuzione citoplasmatica:** questo sistema è particolarmente evidente nelle cellule vegetali e in cellule animali altamente polarizzate, dove il movimento dei costituenti citoplasmatici è essenziale per il mantenimento delle funzioni metaboliche.

Le miosine sono motori molecolari che, idrolizzando l'ATP, forniscono l'energia necessaria per il movimento lungo i microfilamenti, contribuendo alla dinamicità del citoscheletro.

Citodieresi e anello contrattile

Uno dei ruoli più critici delle miosine si osserva durante la fase finale della divisione cellulare: la **citodieresi**. In questa fase, filamenti di actina e molecole di **miosina II** si organizzano per formare una struttura transitoria chiamata **anello contrattile**.

Fase della Citodieresi	Meccanismo d'azione
Formazione dell'anello	L'anello si assembla appena sotto la membrana plasmatica, all'equatore della cellula.
Contrazione	La miosina II scorre sui filamenti di actina, accorciando l'anello tramite un meccanismo di scivolamento.
Scissione	La forza esercitata strozza la cellula fino alla completa separazione del

Movimento cellulare e adesioni focali

L'interazione tra actina e miosina non è limitata alla divisione, ma è il motore del **movimento strisciante** su un substrato. Questo processo avviene attraverso una sequenza coordinata:

1. **Protrusione:** la cellula emette estensioni come **lamellipodi** o **filopodi** grazie alla polimerizzazione dell'actina sul "fronte guida".
2. **Adesione:** si formano nuovi **contatti focali** dove proteine integrine legano la matrice extracellulare, ancorate internamente da proteine come talina e vincolina.
3. **Trazione e retrazione:** la cellula esercita tensione attraverso le **stress fibers**. La miosina II interviene nella retrazione del margine posteriore, permettendo al corpo cellulare di avanzare.

Struttura e assemblaggio dei microtubuli

I **microtubuli** sono componenti fondamentali del citoscheletro, caratterizzati da una struttura cilindrica cava con un diametro di circa 25 nm. La loro impalcatura è costituita da **13 protofilamenti** lineari che si associano parallelamente per formare il tubulo. L'unità fondamentale di questi protofilamenti è l'**eterodimero di tubulina**, una struttura proteica composta da due subunità distinte: la α -**tubulina** e la β -**tubulina**.

L'assemblaggio avviene in modo polarizzato attraverso la polimerizzazione testa-coda di questi eterodimeri. Questa organizzazione conferisce al microtubulo due estremità con proprietà chimiche e dinamiche differenti:

- **Estremità più (+):** caratterizzata da una crescita rapida, è rivolta verso la periferia cellulare.
- **Estremità meno (-):** a crescita lenta, è solitamente ancorata al centro di organizzazione dei microtubuli (**MTOC** o centrosoma).

Il processo di allungamento è strettamente legato al legame con il **GTP**. La β -tubulina legata al GTP favorisce l'aggiunta di nuovi dimeri; tuttavia, poco dopo l'incorporazione, il GTP viene idrolizzato in **GDP**. Se la velocità di idrolisi supera quella di aggiunta, si perde il "cappuccio di GTP", portando alla depolimerizzazione rapida nota come **catastrofe**.

L'**instabilità dinamica** è il fenomeno per cui i microtubuli alternano cicli di allungamento e accorciamento, un processo vitale per il rimodellamento del citoscheletro durante la divisione cellulare.

Proteine associate ai microtubuli (MAP)

Il comportamento dinamico e la stabilità dei microtubuli sono regolati da una classe di proteine specifiche denominate **Microtubule Associated Proteins (MAP)**. Queste proteine mediano l'interazione dei microtubuli con altre strutture cellulari e ne influenzano la velocità di polimerizzazione o depolimerizzazione.

L'attività delle MAP è finemente regolata attraverso processi di **fosforilazione**. Si distinguono diverse tipologie di MAP in base alla loro localizzazione e funzione specifica:

- **MAP-1, MAP-2 e Tau:** Queste proteine sono particolarmente abbondanti nel tessuto nervoso. La loro funzione principale è stabilizzare i microtubuli e determinarne l'organizzazione spaziale all'interno dei prolungamenti neuronali.
- **MAP-4:** Questa proteina è onnipresente e si ritrova in quasi tutti i tipi di cellule non neuronali, svolgendo un ruolo analogo di stabilizzazione.

Differenze funzionali tra Tau e MAP-2 nel neurone

La polarità delle cellule nervose è un eccellente esempio della specificità delle MAP. La diversa distribuzione di queste proteine contribuisce alla distinzione morfologica e funzionale tra assoni e dendriti:

Proteina MAP	Localizzazione	Caratteristiche Organizzative
Proteina	Assone	I microtubuli sono tutti orientati con l'estremità più verso la
MAP-2	Dendriti	I microtubuli hanno orientamento misto, sia verso il corpo cellulare che verso la periferia.

Motori molecolari e trasporto intracellulare

Oltre alle proteine strutturali, i microtubuli fungono da binari per i **motori molecolari**, proteine che utilizzano l'energia derivante dall'idrolisi dell'**ATP** per trasportare organelli, vescicole e macromolecole.

Esistono due grandi famiglie di motori molecolari associati ai microtubuli:

1. **Chinesine:** Responsabili generalmente del **trasporto anterogrado**, ovvero il movimento verso l'estremità "più" (periferia cellulare). Sono cruciali per la segregazione dei cromosomi durante la mitosi.
2. **Dineine citoplasmatiche:** Mediano il **trasporto retrogrado**, muovendosi verso l'estremità "meno" (centro della cellula). Operano in concerto con un attivatore chiamato **dinactina**.

Questo sistema di trasporto è altamente selettivo e garantisce il corretto posizionamento degli organelli nel citoplasma e la distribuzione dei materiali necessari alla sopravvivenza cellulare, specialmente in cellule estese come i neuroni.

Dinamica dei Microtubuli e Trasporto Intracellulare

I microtubuli sono strutture altamente dinamiche che fungono da veri e propri binari per il movimento di organelli, vescicole e macromolecole all'interno della cellula. Questa dinamicità è regolata dal legame e dall'idrolisi del **GTP**: i dimeri di tubulina legati al GTP si associano rapidamente all'estremità positiva (+), formando un **cappuccio di GTP** che stabilizza il microtubulo e ne permette la crescita. Quando la concentrazione di tubulina-GTP scende sotto una soglia critica, l'idrolisi del GTP supera la velocità di aggiunta, portando alla perdita della stabilità e al rapido accorciamento della struttura, un fenomeno noto come **catastrofe**.

Il Trasporto Assonale nei Neuroni

Nei neuroni, l'organizzazione dei microtubuli è fondamentale per il mantenimento della polarità cellulare e per il trasporto a lunga distanza lungo l'assone e i dendriti.

- Nell'**assone**, i microtubuli sono orientati in modo uniforme, con l'estremità positiva rivolta verso la periferia (il terminale sinaptico) e sono stabilizzati dalla proteina **Tau**.
- Nei **dendriti**, i microtubuli hanno orientamenti misti e sono associati alla proteina **MAP-2**.

Il movimento lungo questi binari è mediato da **motori molecolari** che utilizzano l'energia derivante dall'idrolisi dell'ATP per compiere "passi" lungo il microtubulo:

1. **Chinesine**: Responsabili del **trasporto anterogrado** (motilità verso l'estremità "+"), spostano vescicole e organelli dal corpo cellulare verso la periferia.
2. **Dineine**: Responsabili del **trasporto retrogrado** (motilità verso l'estremità "-"), trasportano materiali dalla periferia verso il centro della cellula.

Oltre al trasporto di membrana, questi motori sono cruciali durante la mitosi per il movimento dei cromosomi e il posizionamento degli organelli, come l'apparato di Golgi, che viene mantenuto in posizione perinucleare grazie all'azione della dineina citoplasmatica.

Struttura dell'Assonema: L'Organizzazione 9+2

Le ciglia mobili e i flagelli presentano un'impalcatura interna altamente organizzata chiamata **assonema**. La struttura classica dell'assonema è definita "**9+2**", poiché è costituita da:

- **Nove doppiette periferiche** di microtubuli disposte ad anello. Ogni doppietta è formata da un microtubulo completo (A) e uno incompleto (B).
- **Una coppia centrale** di microtubuli singoli.

L'integrità strutturale e il movimento sono garantiti da diverse proteine accessorie:

- **Dineina assonemale**: Forma dei "bracci" che si protendono dal microtubulo A verso il microtubulo B della coppia adiacente. È il motore che genera lo scorrimento.
- **Nexina**: Una proteina elastica che lega le doppiette periferiche tra loro, impedendo lo scorrimento illimitato e convertendo la forza generata dalla dineina in un movimento di **flessione**.
- **Raggi**: Strutture radiali che collegano le doppiette periferiche alla coppia centrale.

Il battito ciliare avviene attraverso una sequenza coordinata che comprende un **colpo di potenza**, seguito da un **colpo di ritorno**, permettendo lo spostamento di fluidi o muco sulla superficie cellulare.

Il Ciglio Primario: Il Sensore Cellulare (9+0)

A differenza delle ciglia mobili, il **ciglio primario** (o monociglio) possiede un'organizzazione strutturale "**9+0**", ovvero presenta le nove doppiette periferiche ma è privo della coppia centrale di microtubuli. Nella maggior

parte dei casi, il ciglio primario è immobile perché manca dei bracci di dineina e delle proteine di collegamento necessarie per il movimento flessorio.

Il ciglio primario agisce come un'antenna o **meccanocettore**, capace di captare segnali chimici e fisici dall'ambiente extracellulare e trasdurla in risposte intracellulari.

Il suo ruolo è vitale in numerosi contesti fisiologici:

- **Sviluppo embrionale:** È fondamentale per stabilire l'asimmetria destra-sinistra degli organi interni.
- **Omeostasi tissutale:** Funziona da sensore di flusso nei tubuli renali e da recettore di fattori di crescita in fibroblasti e condrociti.
- **Patologia:** Alterazioni strutturali o funzionali del ciglio primario sono alla base delle **ciliopatie**, un gruppo di malattie genetiche che possono colpire reni, vista e sviluppo del sistema nervoso.

Centrioli e Corpi Basali

Le ciglia e i flagelli originano da una struttura specializzata chiamata **corpo basale**, che presenta una simmetria **9+0** ma composta da **triplette** di microtubuli anziché doppiette. I corpi basali sono strutturalmente identici ai **centrioli**, piccoli cilindri che si trovano solitamente in coppia nel centrosoma. Durante l'interfase e la mitosi, i centrioli organizzano il materiale pericentriolare per la nucleazione dei microtubuli del fuso mitotico.

Eterogeneità strutturale e biochimica dei filamenti intermedi

I **filamenti intermedi (IF)** rappresentano la componente più stabile e meno solubile del citoscheletro cellulare. A differenza dei microfilamenti di actina e dei microtubuli, caratterizzati da un'elevata dinamicità, i filamenti intermedi mostrano una velocità di scambio delle subunità notevolmente inferiore. La loro principale funzione è quella di fornire un'**impalcatura meccanica** capace di resistere alle sollecitazioni fisiche, garantendo l'integrità strutturale della cellula e il corretto posizionamento degli organelli citoplasmatici.

L'eterogeneità di queste strutture è legata alla vasta gamma di proteine che le costituiscono, le quali, pur condividendo un'organizzazione strutturale simile — un dominio centrale ad α -**elica** fiancheggiato da domini variabili — sono espresse in modo tessuto-specifico. Attualmente, le circa 65 proteine identificate sono classificate in sei classi principali basate sull'omologia della sequenza aminoacidica:

CLASSE	PROTEINA	ESPRESSIONE TESSUTALE	FUNZIONI PRINCIPALI
I	Cheratine acide	Cellule epiteliali	Resistenza meccanica ed
II	Cheratine neutre o basiche	Cellule epiteliali	Formazione di eteropolimeri con Classe I
III	Vimentina, Desmina, GFAP	Mesenchima, Muscolo, Glia	Integrità strutturale e supporto contrattile
IV	Proteine dei	Neuroni	Mantenimento del diametro
V	Lamine nucleari (A,	Nucleo (tutte le cellule)	Supporto all'involucro nucleare
VI	Nestina, Sinemina	Cellule staminali,	Sviluppo e autorinnovamento

Tabella 6.2

CLASSE	PROTEINA	ESPRESSIONE	FUNZIONI
I	Cheratine acide	Cellule epiteliali	Resistenza meccanica
II	Cheratine neutre o basiche	Cellule epiteliali	Resistenza meccanica
III	Vimentina	Fibroblasti, leucociti e altri tipi cellulari	Mantenimento della forma e modulazione della deformabilità cellulare. Posizionamento degli organelli.
	Desmina	Cellule muscolari	Supporto al sistema contrattile
	Proteina Gliale Acida Fibrillare (GFAP)	Cellule di neuroglia	Mantenimento della forma cellulare
	Sincoilina	Cellule muscolari, neuroni	Mantenimento dell'integrità strutturale della cellula
	Periferina	Neuroni	
IV	Proteine dei neurofilamenti NF-L NF-M NF-H α -internexina	Neuroni	Mantenimento della forma cellulare Mantenimento della forma e struttura dell'assone
V	Làmine nucleari Lamina A/C	Quasi tutte le cellule differenziate	Associate alla membrana nucleare interna
	Lamina B	Lamina nucleare di tutte le cellule	
VI	Nestina	Cellule staminali	Probabilmente responsabile della capacità di autorinnovamento delle cellule
	Sinemina	Neuroni, cellule di neuroglia, cellule muscolari	

Rilevanza clinica e diagnostica in patologia oncologica

In ambito anatomo-patologico, la tipizzazione dei filamenti intermedi tramite tecniche di **immunofluorescenza** o immunoistochimica rappresenta un gold standard per la diagnosi differenziale delle neoplasie. Poiché le cellule tumorali tendono a mantenere l'espressione dei filamenti intermedi tipici del tessuto di origine, queste proteine fungono da precisi **marcatori biologici** per determinare l'istogenesi di tumori altrimenti indifferenziati o metastatici di origine ignota.

L'espressione e la tipizzazione dei filamenti intermedi sono parametri fondamentali per determinare sia lo stadio che il grado di differenziazione di un tumore, indipendentemente dalla sua localizzazione anatomica.

Un esempio emblematico è rappresentato dalla **vimentina**, proteina della classe III espressa tipicamente nei fibroblasti e nei leucociti. In oncologia, la vimentina è considerata un indicatore classico della **transizione epitelio-mesenchimale (EMT)**, un processo patologico attraverso il quale le cellule epiteliali acquisiscono proprietà invasive e migratorie, facilitando la metastatizzazione.

Correlazioni tra alterazioni del citoscheletro e malattie genetiche

L'importanza dei filamenti intermedi è ulteriormente evidenziata dalle gravi conseguenze cliniche derivanti dalle loro mutazioni o alterazioni post-traduzionali. La loro funzione non è meramente statica; essi sono coinvolti nella **trasduzione di segnali meccanici** e nella modulazione della risposta cellulare agli stimoli ambientali.

- **Dermatologia:** Mutazioni a carico dei geni della plectina o delle cheratine possono causare l'**epidermolisi bollosa**, una condizione caratterizzata da estrema fragilità cutanea e formazione di bolle per distacco dei lembi epiteliali.
- **Neurologia:** Alterazioni nelle proteine dei neurofilamenti (NF-L, NF-M, NF-H) sono associate a diverse patologie **neurodegenerative**. L'accumulo o la disorganizzazione di questi filamenti compromette il trasporto assonale e l'integrità dei neuroni.
- **Cardiologia e Miologia:** Difetti nella **desmina** o nella **sinemina** portano a miopatie e distrofie muscolari, poiché viene a mancare il supporto meccanico necessario all'apparato contrattile durante lo stress meccanico.

Infine, le **lamine nucleari** (Classe V) svolgono un ruolo cruciale durante la divisione cellulare. La loro fosforilazione specifica, mediata da chinasi, è il segnale biochimico che determina la disgregazione dell'involucro nucleare, permettendo la progressione della mitosi. Alterazioni in questo delicato equilibrio sono alla base di diverse laminopatie e contribuiscono all'instabilità genomica osservata in molte linee cellulari tumorali

Struttura e composizione dei filamenti intermedi

Nonostante la grande varietà di proteine che compongono i **filamenti intermedi**, esse condividono una struttura fondamentale comune. Ogni monomero è caratterizzato da un **dominio centrale** a α -elica di circa 310 amminoacidi, fiancheggiato da due estremità globulari: una **testa amminica** (NH_2) e una **coda carbossilica** (COOH). Mentre il dominio centrale è altamente conservato e garantisce l'integrità strutturale del filamento, i domini terminali variano significativamente in lunghezza e sequenza, determinando le funzioni specifiche delle diverse isoforme e le loro interazioni con altri componenti cellulari.

Il processo di assemblaggio: dai monomeri ai tetrameri

L'assemblaggio dei filamenti intermedi è un processo gerarchico che non richiede l'idrolisi di nucleotidi (come ATP o GTP), rendendoli strutturalmente distinti da microtubuli e microfilamenti.

- **Formazione del dimero:** Due monomeri si avvolgono l'uno sull'altro in modo parallelo per formare una struttura a spirale nota come **coiled-coil**. In questa configurazione, le estremità NH_2 e COOH dei due monomeri sono allineate.
- **Formazione del tetramero:** Il passaggio cruciale avviene quando due dimeri si associano lateralmente. Questa unione avviene in modo **sfasato e antiparallelo**.
 - *Antiparallelo:* Le estremità NH_2 di un dimero sono rivolte verso le estremità COOH dell'altro.
 - *Simbologia strutturale:* Poiché i due dimeri puntano in direzioni opposte, il tetramero risultante è una struttura **apolare**. Questo significa che, a differenza dei microtubuli o dei filamenti di actina, il filamento intermedio maturo non possiede una polarità "più" o "meno".

I tetrameri rappresentano le unità solubili di base che si associano successivamente testa-coda per formare i **protofilamenti**. Infine, otto protofilamenti si avvolgono lateralmente per costituire il filamento intermedio finale, una struttura simile a una corda con un diametro compreso tra **8 e 12 nm**, capace di resistere a enormi stress meccanici.

Funzioni specializzate e localizzazione

I filamenti intermedi si dividono in diverse classi a seconda del tessuto e della localizzazione:

1. **Lamine nucleari:** Situate all'interno del nucleo, formano la **lamina nucleare** che sostiene l'involucro nucleare e organizza la cromatina. La loro disintegrazione, regolata dalla *fosforilazione* operata da chinasi specifiche, è fondamentale durante la divisione cellulare.
2. **Filamenti citoplasmatici:** Includono la **cheratina** (nei tessuti epiteliali), la **vimentina** (nel connettivo e nelle cellule muscolari) e i **neurofilamenti** (nei neuroni).
3. **Proteine accessorie:** Proteine come la **plectina** agiscono come ponti molecolari, collegando i filamenti intermedi tra loro, ai microtubuli e ai microfilamenti di actina, integrando l'intero citoscheletro in una rete coesa.

La plectina è essenziale per la stabilità meccanica; mutazioni nel suo gene possono causare patologie gravi come l'epidermolisi bollosa semplice o la distrofia muscolare.

Confronto integrativo delle componenti del citoscheletro

Il citoscheletro è un sistema dinamico e integrato dove le diverse componenti cooperano per determinare la forma, la resistenza e il movimento della cellula. Sebbene i filamenti intermedi siano i principali determinanti della **rigidità e deformabilità** cellulare, essi lavorano costantemente in sinergia con microtubuli e microfilamenti.

Caratteristica	Microtubuli	Microfilamenti (Actina)	Filamenti Intermedi
Struttura	Tubi cavi di tubulina	Doppia elica di actina	Fibre a corda (apolari)
Diametro	25 nm	7 nm	8-12 nm
Funzione Primaria	Trasporto e divisione	Contrazione e motilità	Resistenza meccanica
Polarità	Presente (+/-)	Presente (+/-)	Assente

Mentre i microtubuli e i microfilamenti sono essenziali per la **locomozione** e il trasporto intracellulare grazie alla loro polarità e all'associazione con proteine motrici, i filamenti intermedi forniscono la necessaria **stabilità strutturale**. Nelle cellule migranti, ad esempio, i filamenti di vimentina cooperano con il sistema acto-miosinico per stabilire gradienti di pressione interna, dimostrando che la meccanica cellulare non è il risultato di un singolo elemento, ma di un'interazione finemente regolata tra tutte le componenti citoscheletriche.