

## Trasporto mediato da vescicole

Le vescicole sono degli intermediari di membrana che possono gemmare e includere al suo interno sia proteine solubili sia proteine inserite in membrana e quando questa vescicola riuscirà a individuare un compartimento bersaglio riuscirà ad attaccarsi. Avviene anche il trasferimento di membrana e così facendo avviene il rimodellamento. Permette di trasportare proteine, rimodellare la membrana e internalizzare proteine che permettono alla cellula di nutrirsi

- 1) **Via secretoria** parte dal ER e si rivolge verso il Golgi per poi raggiungere l'esterno attraverso la membrana plasmatica
- 2) **Via endolitica** Dall'esterno verso l'interno passando

In questi movimenti avvengono dei rimodellamenti ma vengono recuperati attraverso delle vie di recupero che vanno al contrario in modo che non ci sia un impoverimento di membrana.

Come sa una vescicola dove raggiungere i compartimenti giusti. Ci sono meccanismi che garantiscono la specificità di traffico: Prevede che sulle vescicole ci sia uno specifico corredo di proteine

- **Vescicole rivestite da CLATRINA:** trasporto dall'apparato di Golgi e dalla membrana plasmatica:  
la clatrina è una proteina complessa composta da 3 catene polipeptidiche che si associa a 3 catene polipeptidiche più piccole che si legano formando questa struttura che prende il nome di TRISCHELIO. Si immagina di avere tanti trischeli che legandosi formano una struttura a canestro che forma il rivestimento di vescicola. Questi canestri sono visibili sulle membrane della nostra cellula e possiamo vedere che la superficie interna è costellata da questi canestri, punti detti fossette di clatrina perché elevata concentrazione di clatrina e permettono il distacco della vescicola  
la vescicola deve essere in grado di selezionare tra tutte le proteine cellulari solo quelle che devo o essere trasportate, interviene l'adattina, una proteina in grado di captare le proteine che devono essere comprese nella vescicola e trasportate. Dopo il trasporto il rivestimento della vescicola viene perso perché se non sarà possibile fondere la vescicola. Affinché la vescicola si stacchi interviene la dimanina che si attorciglia su una struttura di collegamento tra la vescicola e il compartimento finale per poi determinare la strozzatura e il finale distacco.  
I fosfoinositidi che sono fosfolipidi con una parte organica che non è la colina ma una struttura ad anello detto inositolo con 6 atomi carbonio che possono avere dei gruppi fosfato ( in base al n di gruppi fosfato si hanno fosfoinositidi ). I fosfoinositidi determinano la destinazione del compartimento. Deve essere fornita energia per la formazione della vescicola ed intervengono l'gtpasi di rivestimento. Si distinguono:
  - 1) In questo caso si tratta di una particolare famiglia di GTPasi che si chiamano proteine ARF responsabili per l'assemblaggio di clatrina e COP I (Golgi).

2) La proteina Sar1 è invece la GTPasi responsabile dell'assemblaggio di COPII sulle membrane del RE.

La sar1 si attiva e si può inserire nella membrana del ER e può richiamare le vescicole rivestimento. Quando incontra la sua gap e si inattiva, si stacca dalla membrana dell'ER e si sfalda l'intero rivestimento della vescicola. Come trova il compartimento di destinazione? Intervengono combinazioni di proteine che si trovano sulla vescicola e proteine che si trovano sul compartimento bersaglio che prendono il nome di proteine RAB. Questa legata nella forma attiva perché legata al suo gtp, si lega alla coda dell'effettore del compartimento bersaglio e viene ormeggiata come se fosse fissata per permettere la fusione. Ma come si fonde la vescicola alla membrana? Tra la membrana della vescicola e la membrana del compartimento bersaglio c'è dell'acqua che costituisce un ostacolo. In modo che si fonda deve avvicinarsi il più possibile e non sono sufficienti le rab devono intervenire delle proteine dette "SNARE" che favoriscono il riavvicinamento delle due membrane e sono proteine che si trovano su entrambe le membrane. Quelle che si trovano sulle vescicole si chiamano V-SNARE "mentre sulla membrana del compartimento T-SNARE. Una volta vicini si attorcigliano e permettono l'avvicinamento. Una volta fuse queste proteine devono essere disponibile per nuove fusioni e quindi intervengono NSF che staccano le due proteine e le rendono di nuovo disponibili per un nuovo ciclo

- **Vescicole rivestite di COPI:** Trasporto dall'apparato del Golgi

Entrano nella faccia cis ed escono nella faccia trans. Attraversa delle cisterne in cui all'interno la proteina subisce della modificazione da parte di enzimi in modo da renderla matura. Tra le modifiche ne è una che inizia nel ER ovvero la glicosilazione delle proteine. Questa iniziata nell'ER e poi conclusa nel Golgi dove vengono aggiunte catene di... in specifici punti dell'amminoacido. Ora è completamente glicosilata. Da qui vengono trasportate ai lisosomi, membrana o l'esterno.

I lisosomi digeriscono grazie a degli enzimi detti idrolasi acide (nucleasi, proteasi, lipasi ecc). da dove arriva il materiale che deve essere digerito? Arriva da 4 vie:

1 via fagocitosi internalizza materiale che deve poi essere degradato e questo materiale può essere di grossa dimensione (vedi processo)

2 endocitosi stesso processo ma con molecole più piccole, ad esempio il colesterolo (vedi processo)

3 si forma una vescicola per invaginazione della membrana e internalizza del fluido per poi convogliare la vescicola verso il lisosoma che poi sminuzza

4 autofagia permette di portare al lisosoma del materiale da digerire che proviene dall'interno, si dice che la cellula mangia se stessa; mangia i suoi mitocondri quando sono vecchi e non producono più ATP ma soluzioni che danneggiano la cellula

Esiste inoltre un meccanismo che permette di portare al lisosoma le proteasi delle proteine che nascono dal ER come tutte le proteine. Queste hanno un'etichetta che segnala che queste devono arrivare al lisosoma questa etichetta di carboidrati è detta **mannosio 6 fosfato** e viene aggiunta al livello del Golgi. Quando questa idrolisi acida

raggiunge il lisosoma l'etichetta viene modificata in 6 mannosio perciò viene staccato il gruppo fosfato in modo che non venga più riconosciuto da nessun recettore e quindi rimanga nel lisosoma e non venga trasportato indietro al Golgi. Venne studiato grazie a malattie genetiche dette disfunzioni di idrolisi acide o anche dette malattie da deposito lisosomiale che hanno una manifestazione a carico del sistema nervoso e si presentano come deficit. il difetto porta all'accumulo di substrati digeriti nei lisosomi, con gravi conseguenze patologiche, più spesso nel sistema nervoso.

Le tre principali vie di smistamento delle proteine dal trans Golgi:

1 deviazione ai lisosomi mediata da segnali (attraverso gli endosomi)

2 via secretoria regolata. Queste vescicole che gemmano dal Golgi si fondono con la membrana solo se ce un segnale che arriva dall'esterno e comunica che questa si deve fondere con la membrana. Si formano un accumulo eccessivo sotto la membrana e non si fondono finché non avviene un segnale. Un meccanismo voluto perché ci sono situazioni in cui la cellula deve interagire con l'esterno producendo delle proteine che devono essere rilasciate solo al bisogno. Pensa alla produzione dell'insulina prodotta nel ER e si accumulano sotto la membrana e si fondono con la membrana solo quando arriva un segnale che definisce un aumento di glucosio e ce bisogno del rilascio e quindi della fusione con la membrana. Altro esempio le cellule mastociti che secernano istamina quando si attiva perché riconosce un antigene allergico. Quando si attiva si fonde con la membrana

- **Vescicole rivestite di COPII:** Trasporto da ER

Se ci troviamo una vescicola solo con il corredo di proteine possiamo capire da dove questa è stata generata.

Il trasporto dal RE attraverso l'apparato di Golgi si formano in corrispondenza dei siti d'usciti del ER che non sintetizzano più proteine. Una volta che le vescicole si sono gemmate dal ER, si fondono le une con le altre e prendono il nome di gruppo vescicolare tubulare. Questo inizia a migrare verso l'apparato del Golgi. Queste strutture si muovono grazie delle proteine motrici fino a contattare l'apparato del Golgi fino a fondersi e rilasciare il suo contenuto nel Golgi.

Ci sono le proteine residenti del RE perché nella loro sequenza amminoacidi c'è una sequenza amminoacidi specifica KDEL che comunicano che devono rimanere lì. Se per sbaglio una di questa viene trasportata verso l'apparato di recupero interviene una via di recupero che riporta le proteine con il segnale KDEL nel ER. Viene riconosciuto dal recettore KDEL e permette di formare quelle vescicole di rivestimento copl che riportano indietro le proteine nel ER.

Endocitosi il materiale viene portato inizialmente all'interno dei lisosomi e l'endocitosi permette di interiorizzare il materiale solido (fagocitosi) e liquido (pinocitosi) grazie alla creazione delle vescicole.

Fagocitosi svolta dai fagociti che mangiano potenziali agenti infettivi come virus e batteri. Quest cellula cerca di circondare ciò delle estroflessioni della membrana dette pseudopoli e interiorizzano il materiale. Ad esempio, i globuli bianchi o quando all'interno del nostro organismo ci sono dei globuli rossi che devono essere eliminati per poi essere rimpiazzati. Fagocitosi ha ruolo patologico e fisiologico. Quando il materiale sono gocce di fluidi allora si parla di pinocitosi. Formazione di vescicole che gemmano a partire dalla membrana per poi internalizzare il contenuto e le vescicole si generano in punti precisi della membrana detti zattere lipidiche. Inoltre, le vescicole si formano in punti dove ce un elevata concentrazione della proteina detta caveola.

3 endocitosi mediata da recettori. Internalizza dei componenti che si trovano nello spazio extracellulare e sono presenti in piccole quantità. Ci sono recettori che captano la presenza di questi materiali. Ad esempio, vitamina b12 e ferro o colesterolo. Processo sfruttato da alcuni virus per infettare alcune cellule. Questo da avvio alla creazione di vescicole di clatrina

Es il colesterolo importante per la fluidità. Il colesterolo si trova sotto forma di lipoproteine e viene assorbito dai cibi. Il colesterolo è complessato con delle proteine, ad esempio, apolipoproteina B. quando la cellula deve importare il c sotto forma di LDL assunto con la dieta, espone un recettore in grado di catturare LDL sulla membrana. Vengono catturate e inizia la formazione della vescicola di clatrina. Dopo aver perso il riversamento dopo la formazione della vescicola per permettere la fondazione incontra l'endosoma circondato da una membrana e ha la funzione di scompartimento in questo modo LDL viene staccato dal recettore e il recettore ritorna di nuovo disponibile per altri trasporti e il colesterolo viene trasportato al lisosoma che smista la cellula di LDL nei suoi componenti e si forma colesterolo libero che viene poi versato nel citoplasma e riutilizzato per la fluidità delle membrane. Questo meccanismo può essere usato anche da alcune cellule che vogliono infettare delle cellule. La proteina ACE, un recettore, che invece di legare proteine e o colesterolo lega il virus o ad esempio il covid. Viene agganciato, si ha l'endocitosi del virus, quindi, viene interiorizzato e passato al lisosoma dove avviene scisso nelle sue diverse componenti e nel preciso liberato il materiale genetico virale che verrà poi riutilizzato per replicarsi.