

Il passaggio dal RER
all'apparato di Golgi
rappresenta il primo passo del
traffico vescicolare

Il premio Nobel per la fisiologia e la medicina 2013



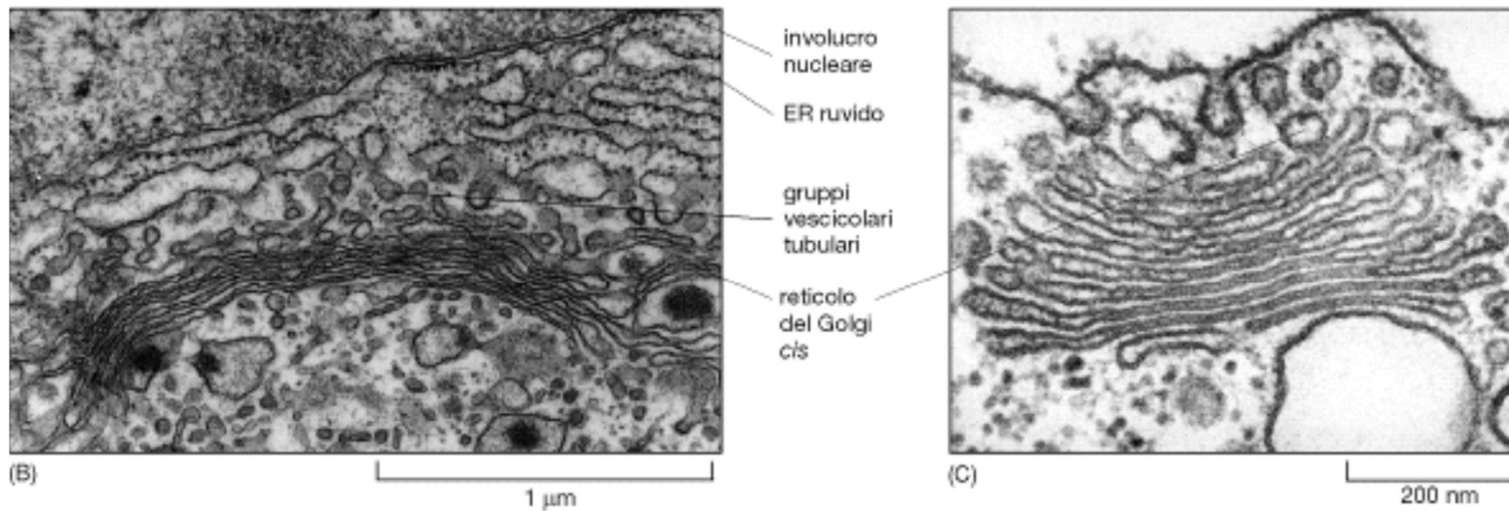
James E. Rothman, Randy W. Schekman e Thomas C. Südhof

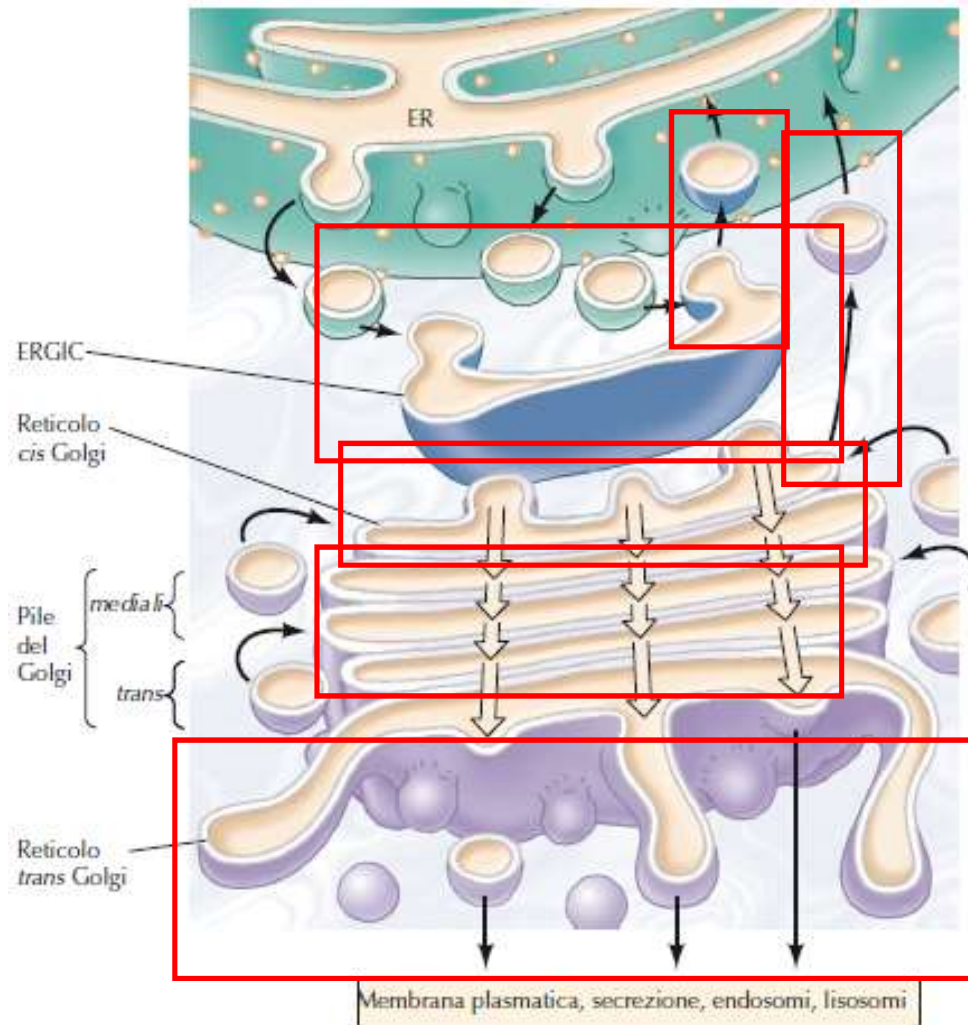
per la scoperta del macchinario che regola il traffico vescicolare, uno dei principali sistemi di trasporto all'interno delle cellule

- Schekman ha identificato tre classi di geni che controllano il sistema di trasporto della cellula.
- Rothman ha scoperto i complessi proteici che assicurano che i carichi vengano consegnati alla destinazione giusta.
- Südhof ha scoperto alcune delle basi molecolari e genetiche della comunicazione sinaptica.

Vietate copia riproduzione e modifica

L'apparato del Golgi consiste di una serie ordinata di compartimenti deputata allo **smistamento** delle proteine





Le vescicole gemmate dal RE si fondono e formano il **compartimento intermedio ER-Golgi (ERGIC)**.

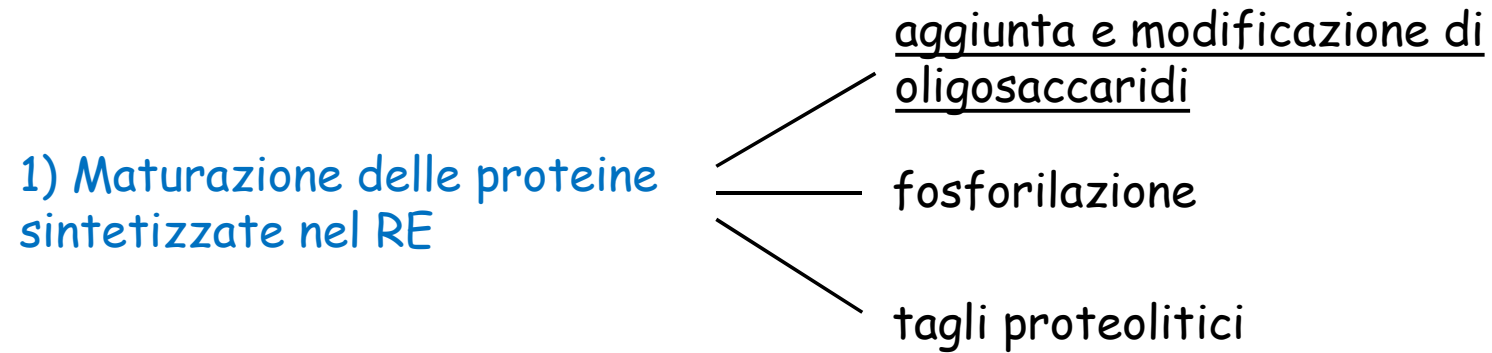
Le proteine residenti che devono rimanere nel RE vengono riportate indietro con **vescicole di recupero**.

Le altre proteine passano al **cis Golgi** (da cui ancora possono partire vescicole di recupero).

Nelle **regioni mediale e trans del Golgi** avviene il grosso delle modificazioni proteiche.

Nel trans Golgi avviene lo **smistamento**.

Funzioni del Complesso di Golgi



Funzioni del Complesso di Golgi

- 2) **Secrezione Costitutiva**
 - Avviene in maniera continua
 - Contenuti non specifici
 - Formazione della matrice extracellulare e della membrana plasmatica

- 3) **Secrezione Regolata**
 - Avviene in risposta ad uno stimolo
 - Le vescicole raccolgono contenuti specifici
 - Rilascio di enzimi digestivi, ormoni, neurotrasmettitori

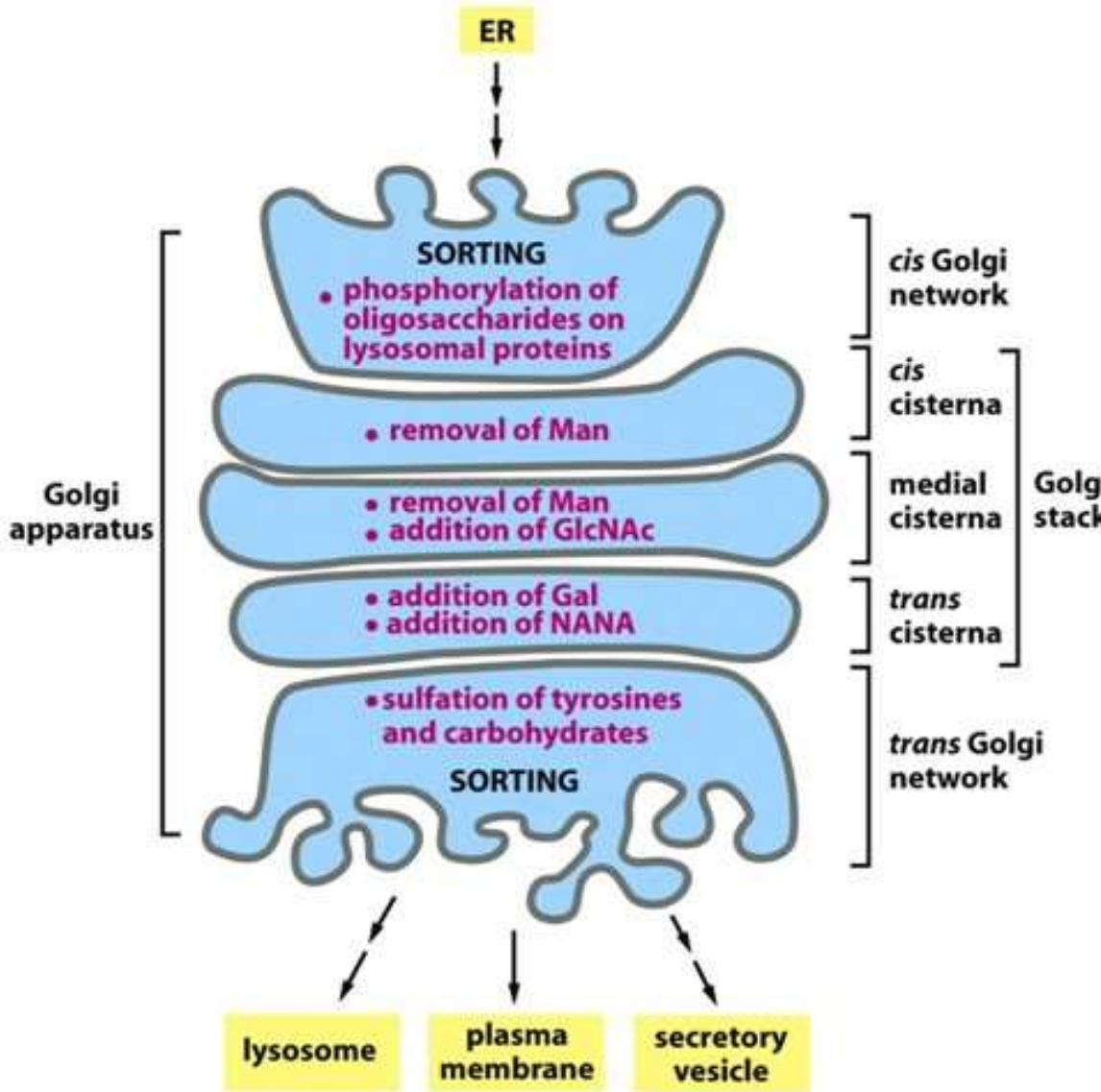
- 4) **Smistamento ai vari compartimenti cellulari**

Ciascuna cisterna del Golgi possiede **specifici enzimi di modificazione.**

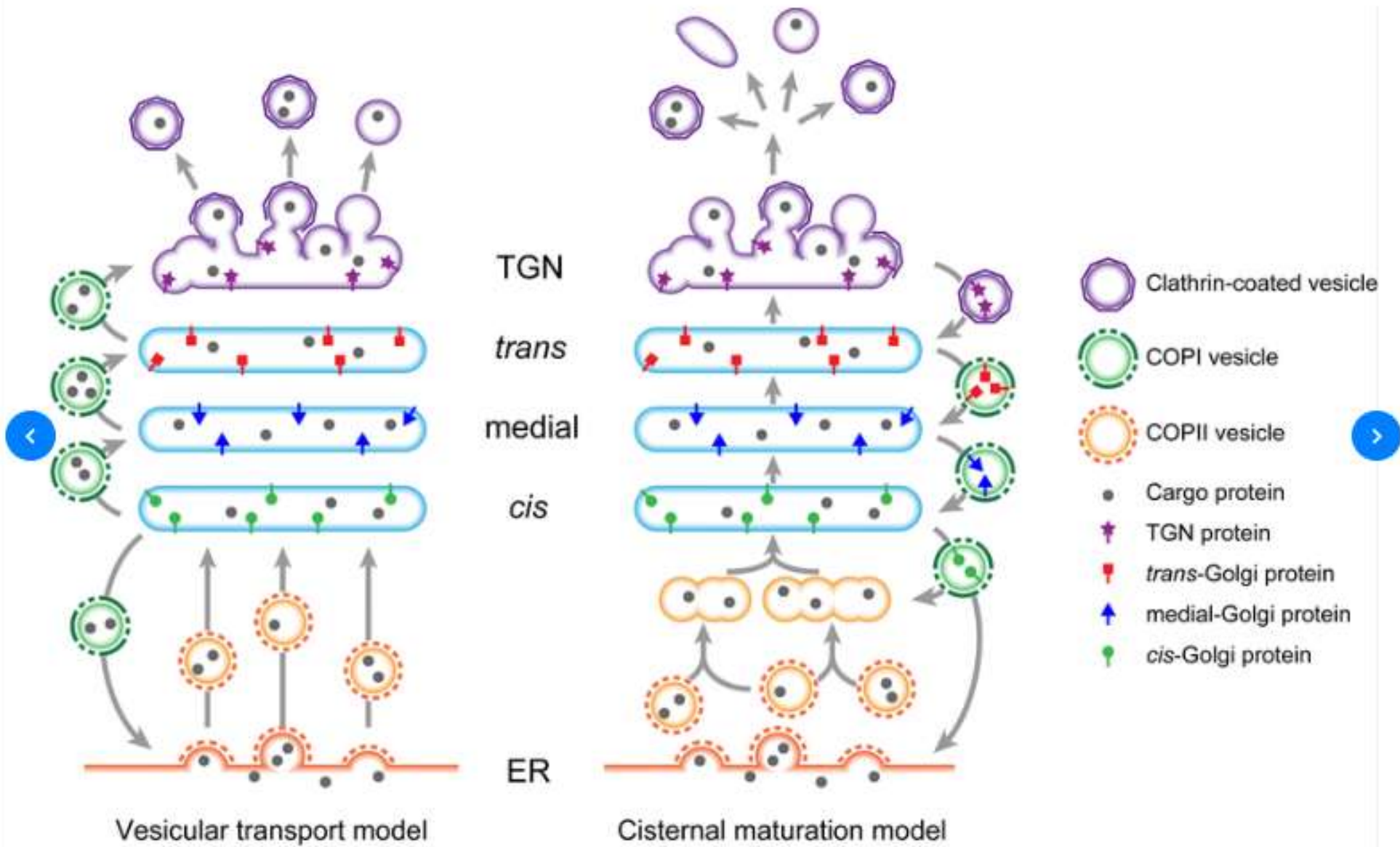
Gli enzimi aggiungono in successione le appropriate modificazioni chimiche alle proteine trasportate.

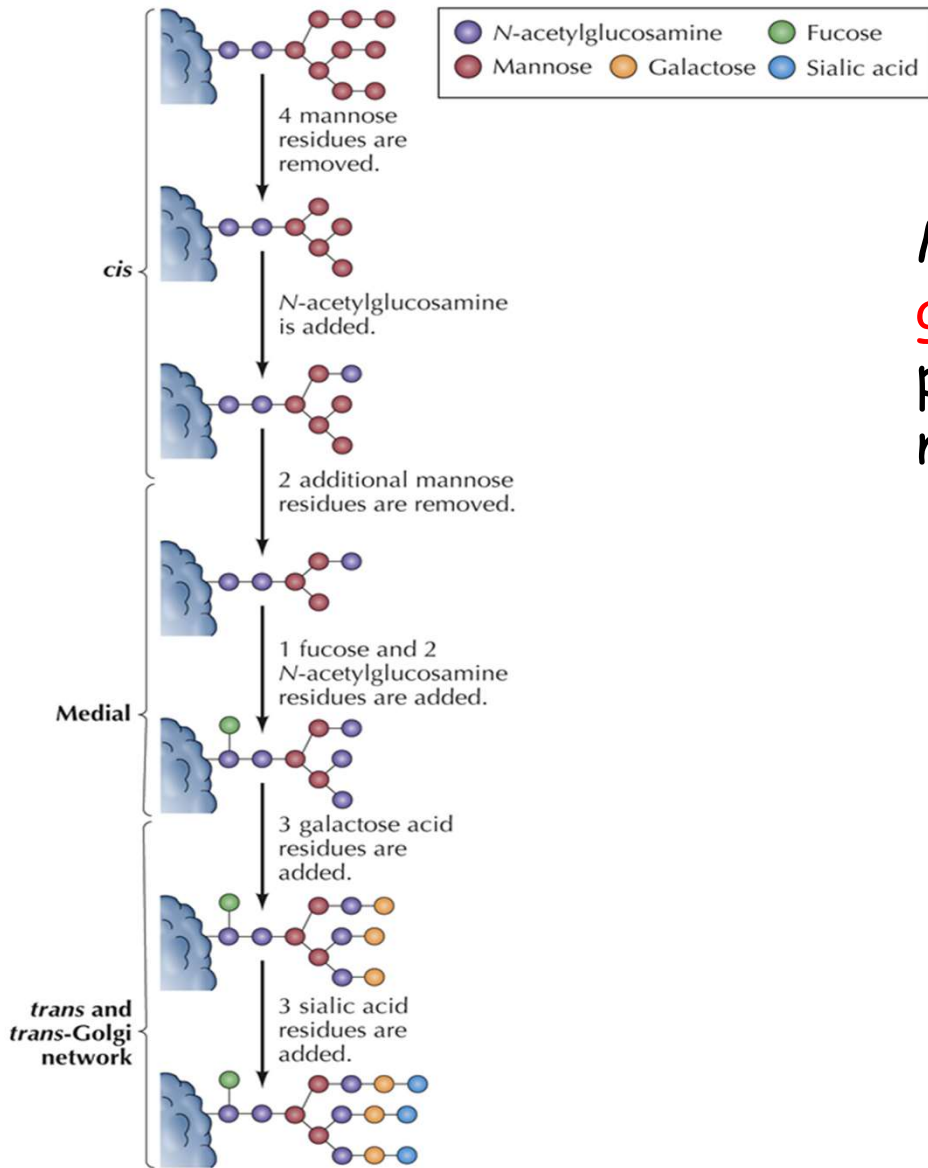
Gli enzimi del Golgi **aggiungono e rimuovono zuccheri, aggiungono gruppi fosfato e gruppi solfato.**

Alcune modificazioni chimiche costituiscono **segnali per dirigere le proteine alla loro destinazione finale.**

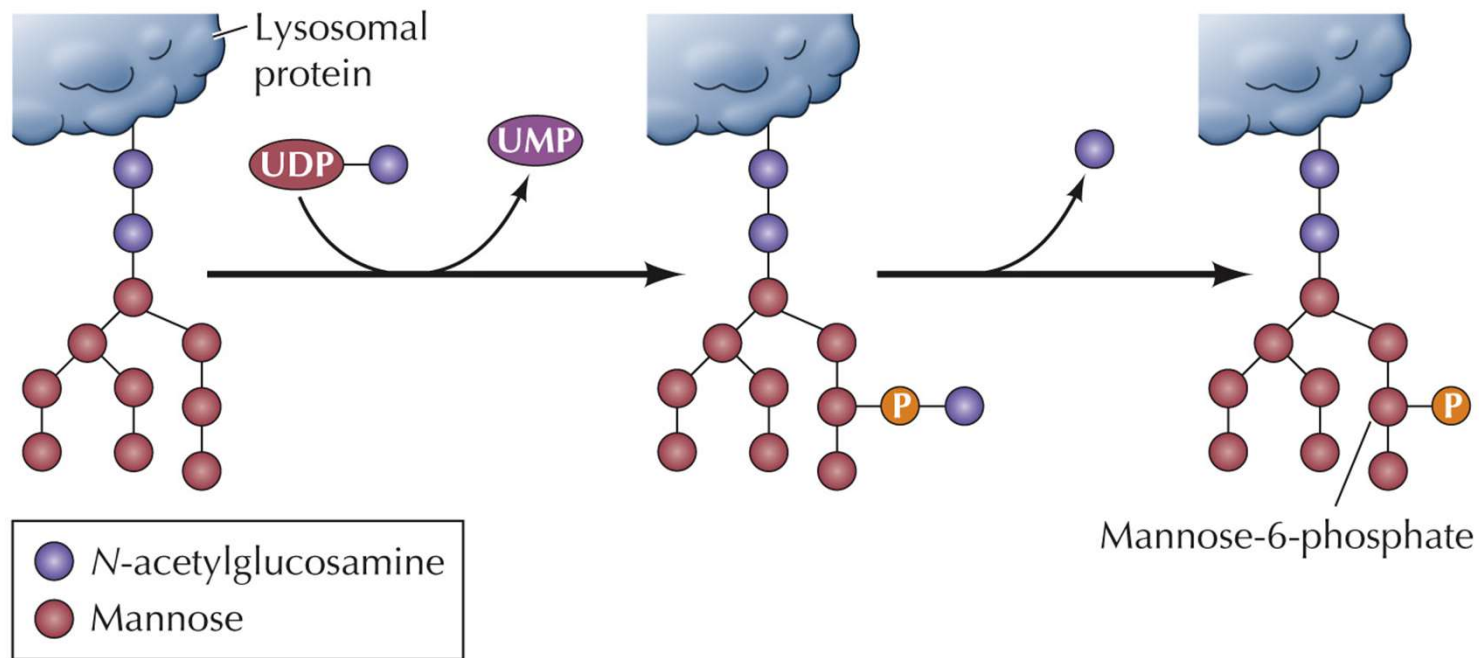


Vietata copia riproduzione e modifica



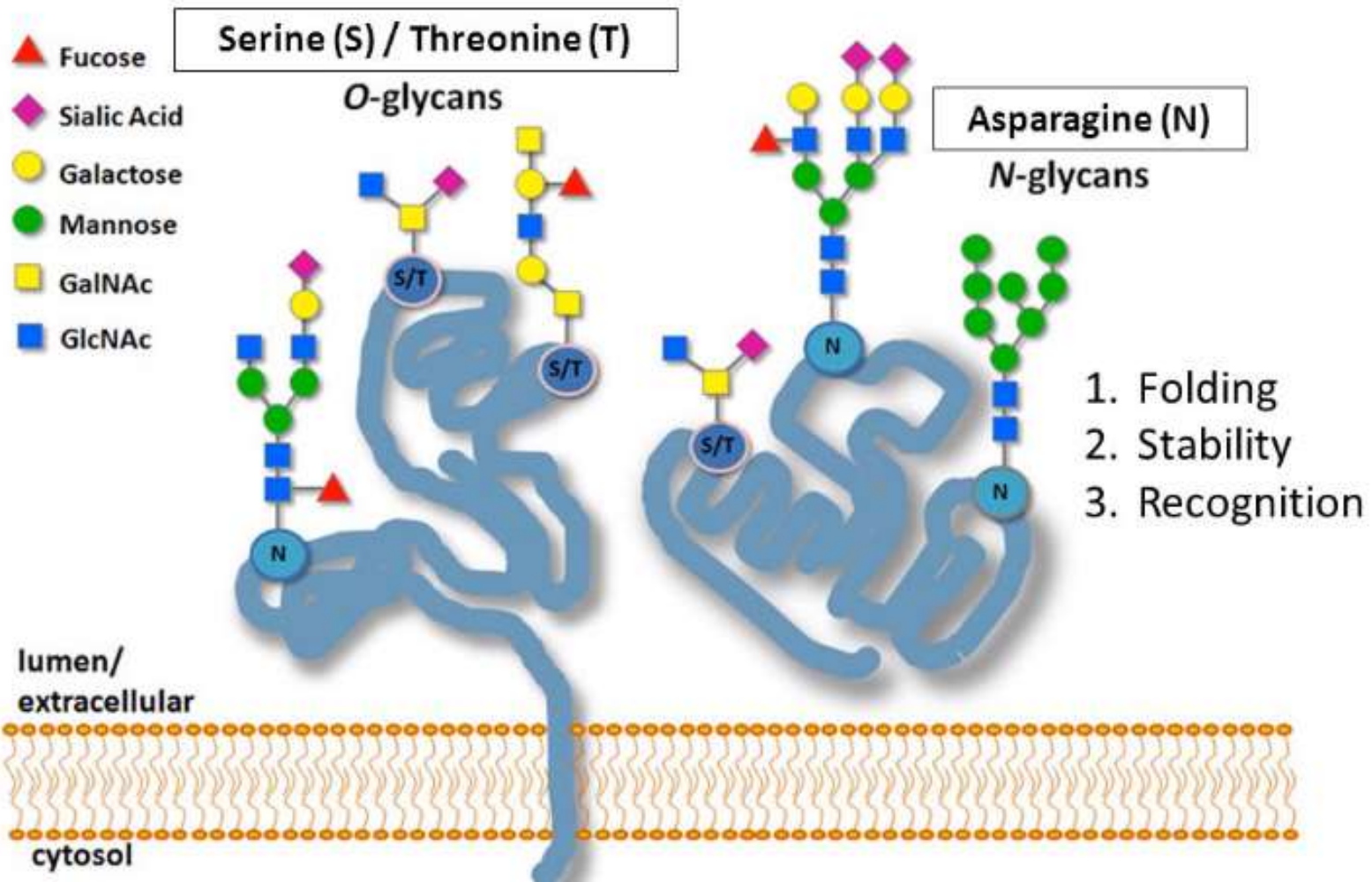


Modificazioni successive della **N-glicosidazione** avvenuta nel RER a cui possono andare incontro le proteine nelle varie cisterne del Golgi.



La fosforilazione di uno dei mannosidi della catena glucidica attaccata nel RER indirizza la proteina ai lisosomi.

La specificità di questo processo risiede nell'enzima che attacca la **N-Acetilglucosamina -Fosfato**, che riconosce un dominio strutturale tipico delle proteine lisosomiali.



Lo smistamento delle proteine prevede due passaggi:

- 1) La formazione di vescicole con contenuti specifici
- 2) Il riconoscimento da parte di vescicole con contenuti specifici di specifiche membrane bersaglio

1) Come si formano le vescicole?

2) Come si formano delle vescicole con un contenuto specifico?

3) In che modo le vescicole riconoscono la corretta membrana bersaglio con cui fondersi?

1) Come si formano le vescicole?

Il primo evento nella formazione delle vescicole è la **curvatura della membrana** donatrice indotta da particolari **proteine di rivestimento**:

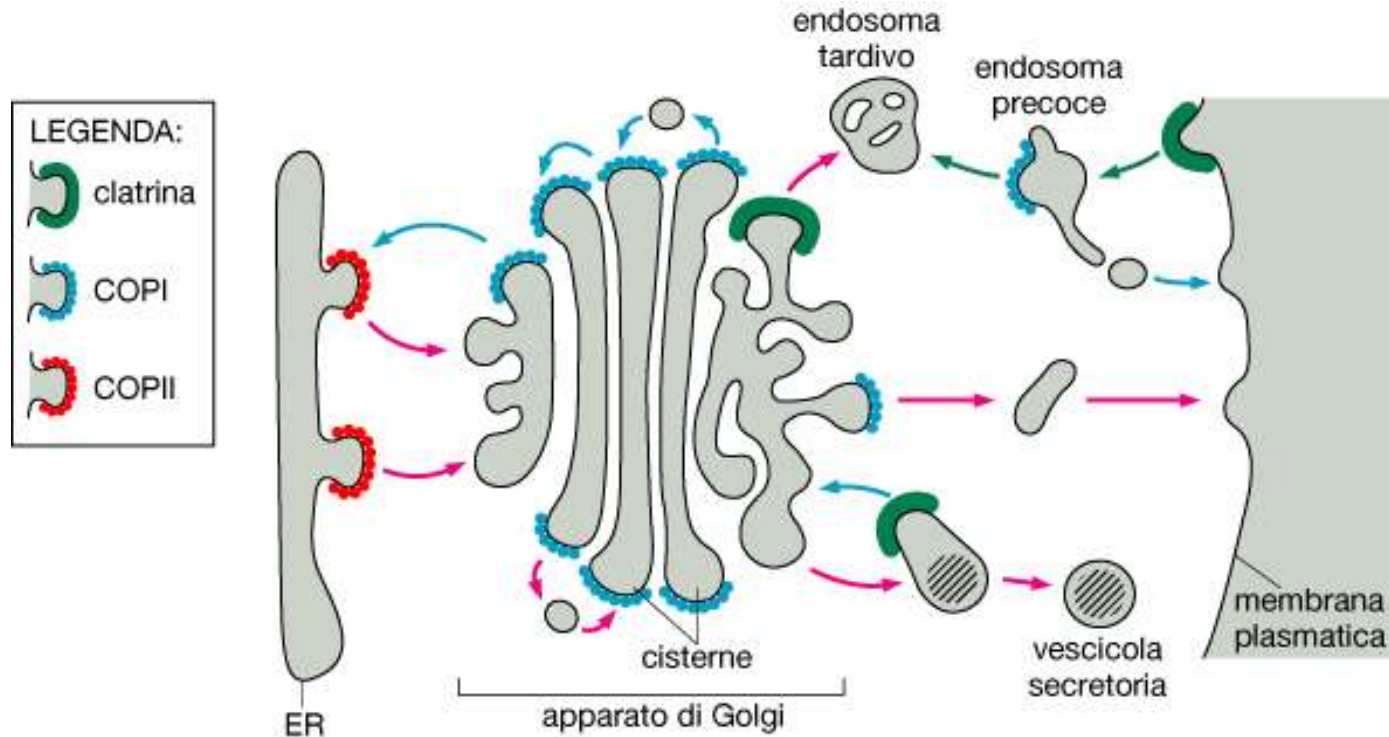
-**Clatrina** (vescicole che fanno avanti ed indietro dall'ultima cisterna del Golgi lungo la via eso/endocitotica)

-**Cop1**, da "*coat protein complex*" (vescicole dell'apparato di Golgi)

-**Cop2** (vescicole del reticolo endoplasmico)

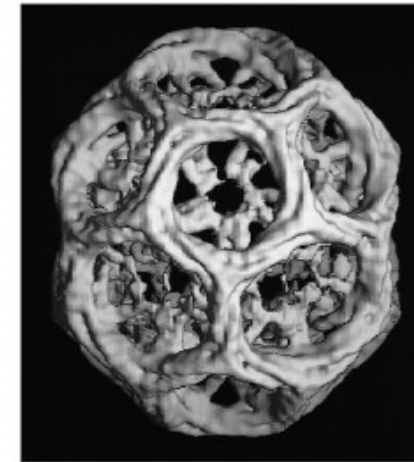
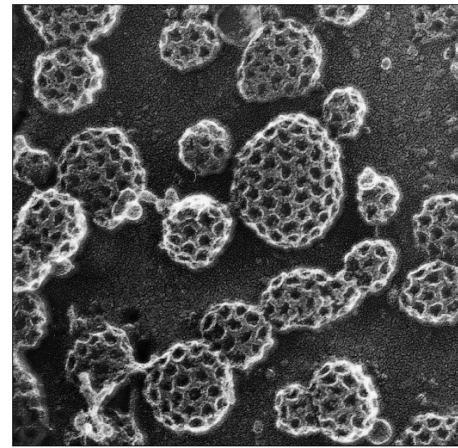
(le **flippasi** contribuiscono alla deformazione delle membrane creando un disequilibrio nel contenuto di fosfolipidi sui due lati)

Le vescicole sono rivestite da specifiche proteine

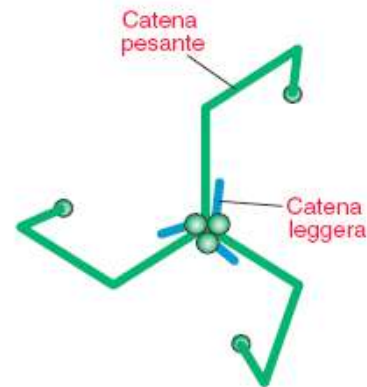


In generale: le vescicole **CopII** partono dal reticolo e portano **AVANTI** lungo il processo secretorio il loro carico; le vescicole **CopI** portano **INDIETRO** il carico di recupero per il RE dal Golgi intermedio e per questo dal Golgi tardivo; le vescicole **Clatrina** fanno **AVANTI e INDIETRO** dal Golgi trans ai lisosomi, agli endosomi, alla membrana.

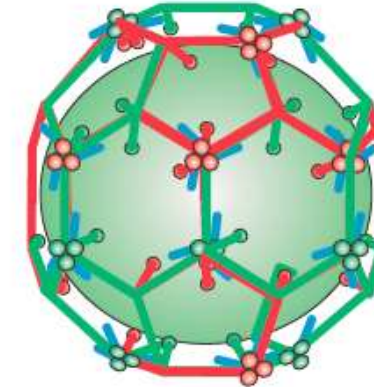
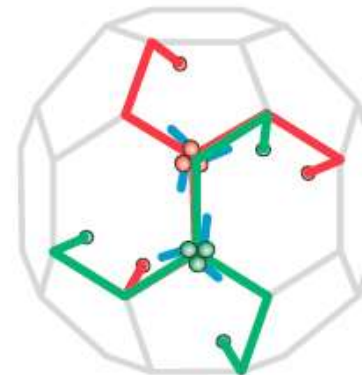
Clatrina



50 nm

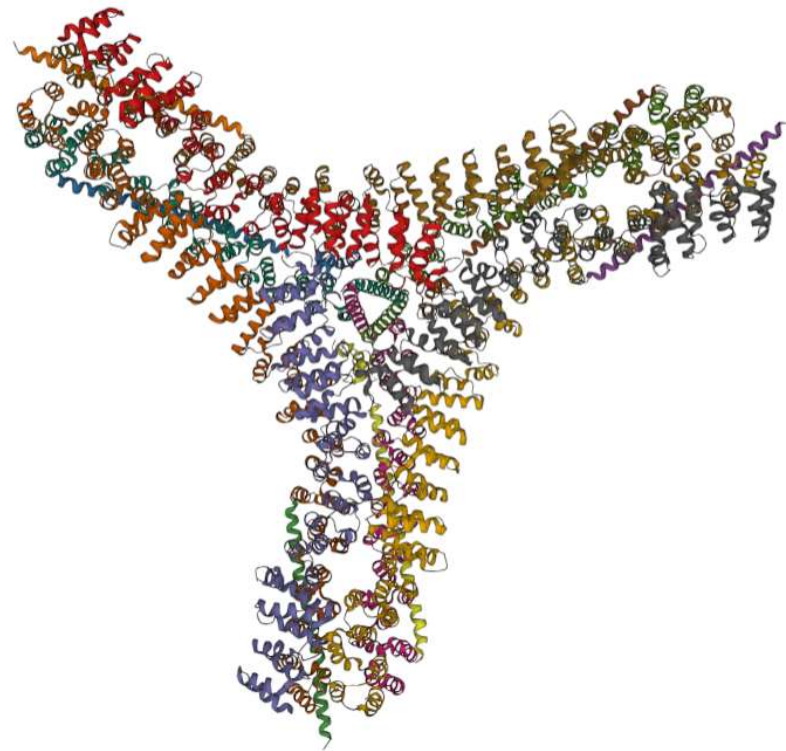


CLATRINA LIBERA



La clatrina è un omotrimerico che forma una specie di canestro intorno alla vescicola; la progressiva formazione dell'involucro distorce la membrana e determina la gemmazione delle vescicole

[Vietata copia riproduzione e modifica](#)



<https://www.rcsb.org/3d-view/6SCT/1>

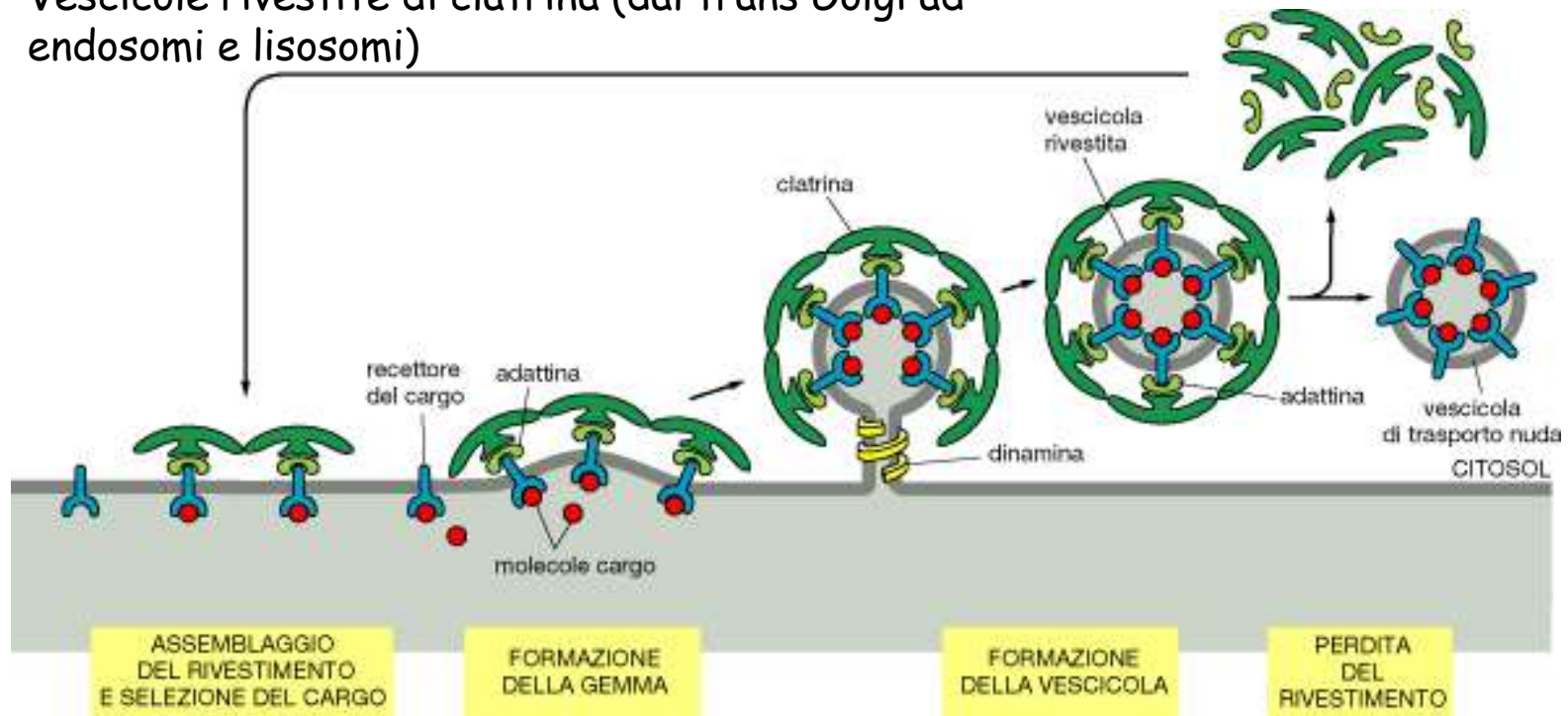
Vietae copia riproduzione e modifica

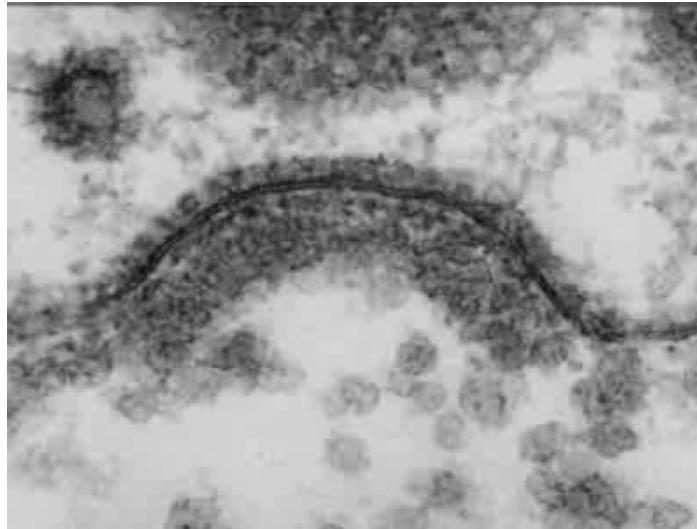
Funzioni del rivestimento di clatrina

- 1) **Forza meccanica** per la formazione della gemma
- 2) **Selezione del contenuto** (tramite proteine accessorie specifiche per il contenuto)

2) Come si formano vescicole con contenuto specifico?

Vescicole rivestite di clatrina (dal trans Golgi ad endosomi e lisosomi)

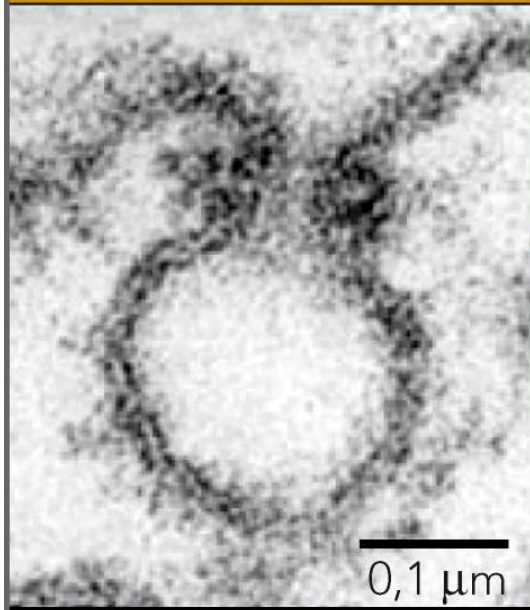




15.8-clathrin.mov

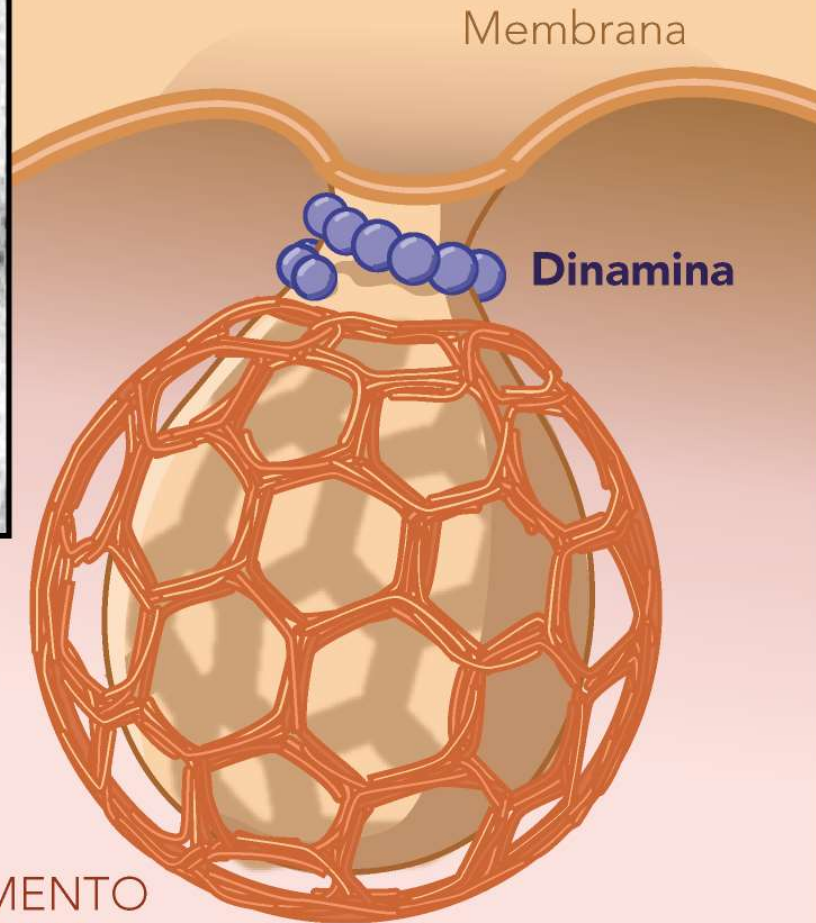
Vietate copia riproduzione e modifica

La scissione è facilitata dalla dinamina

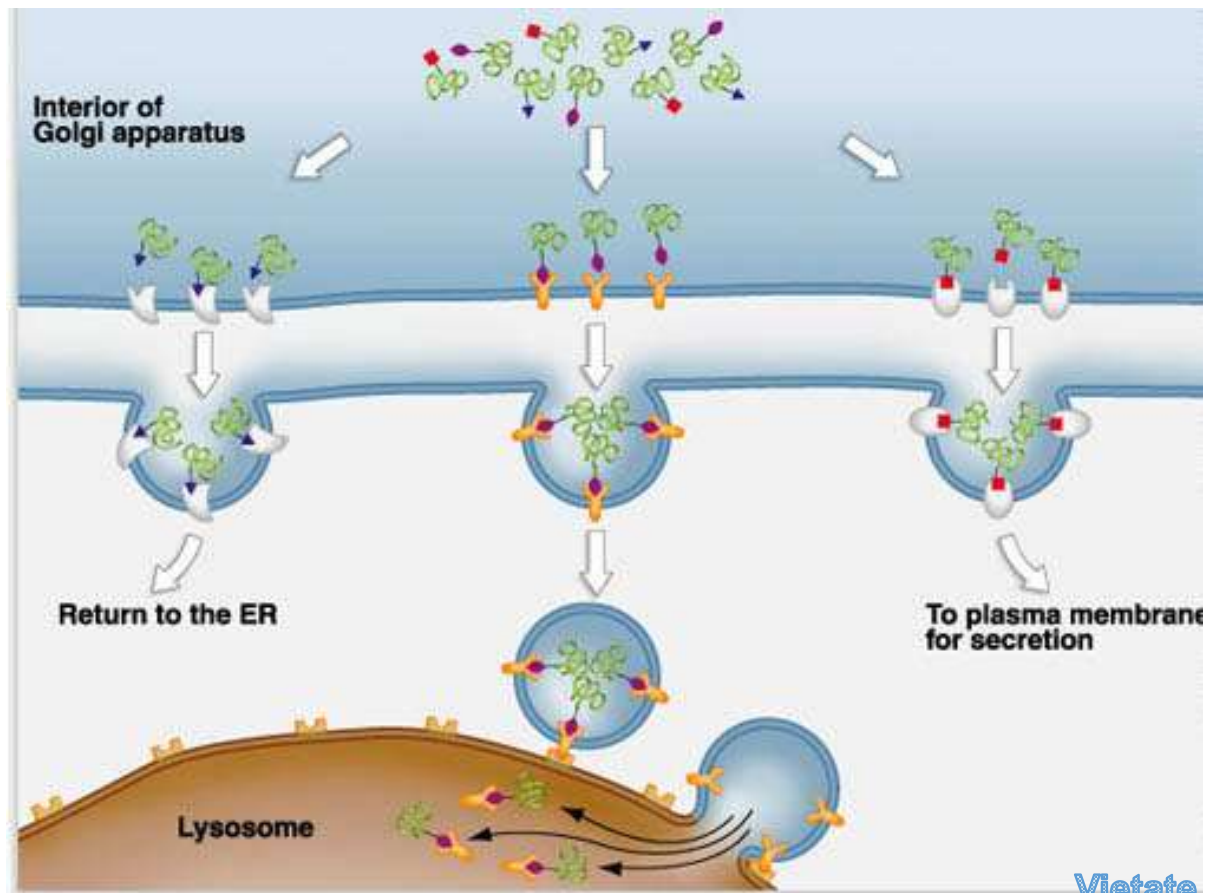


La dinamina lega ed idrolizza *GTP*

RIVESTIMENTO
DI CLATRINA



Specifici carboidrati legati alle proteine da smistare possono rappresentare il **segnale** per il legame a specifiche proteine di membrana del Golgi per la formazione di **specifiche vescicole**



Vietata copia riproduzione e modifica

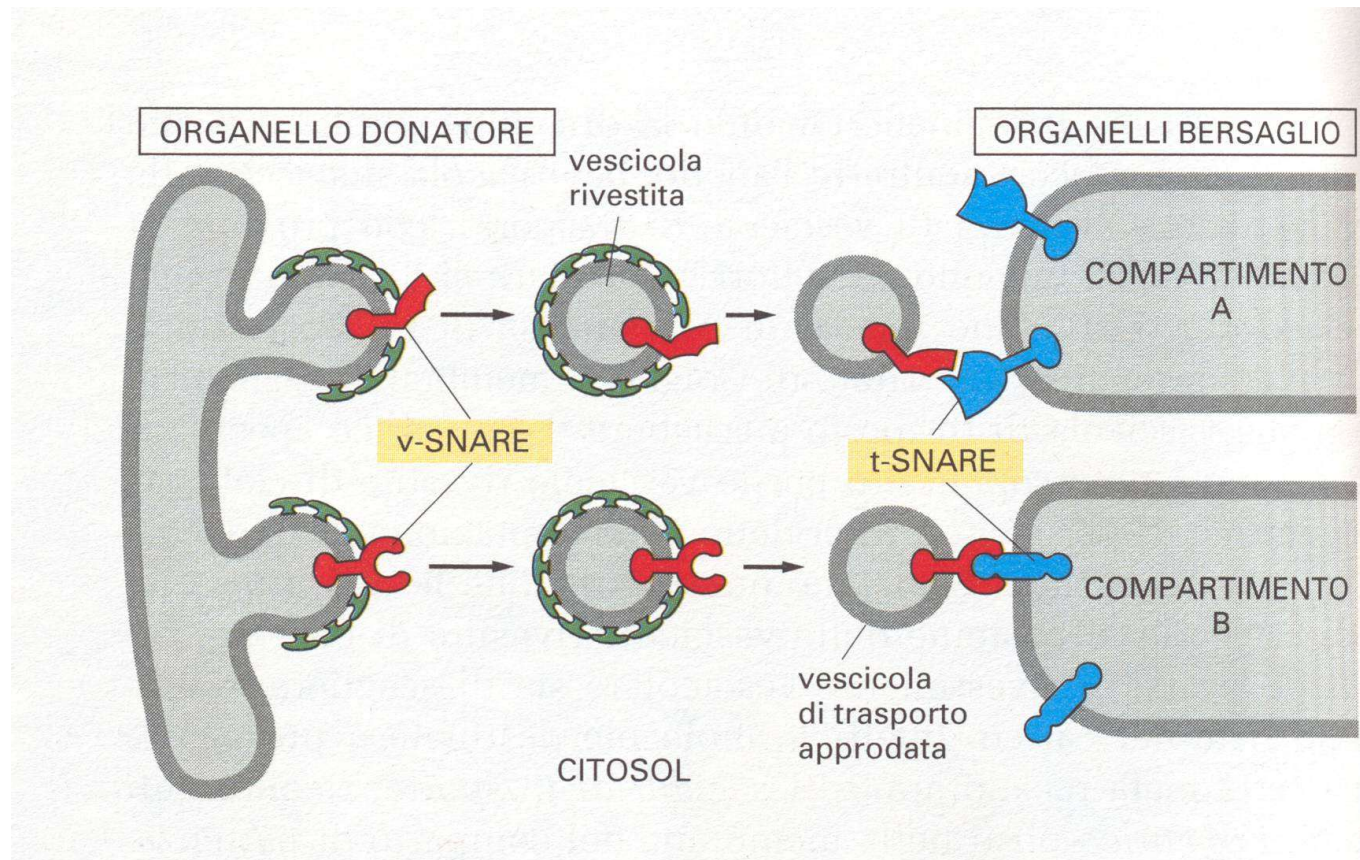
3) In che modo le vescicole riconoscono la corretta membrana bersaglio con cui fondersi?

Proteine Snare= Recettori di Snap

(SNAP= Soluble NSF Attachment Protein dove la sigla NSF indica una ATPasi e significa fattore sensibile alla N-etilmaleimide)

A differenza delle proteine che legano specificamente il carico, le Snare sono proteine transmembrana con code citoplasmatiche ad alfa elica molto corte.

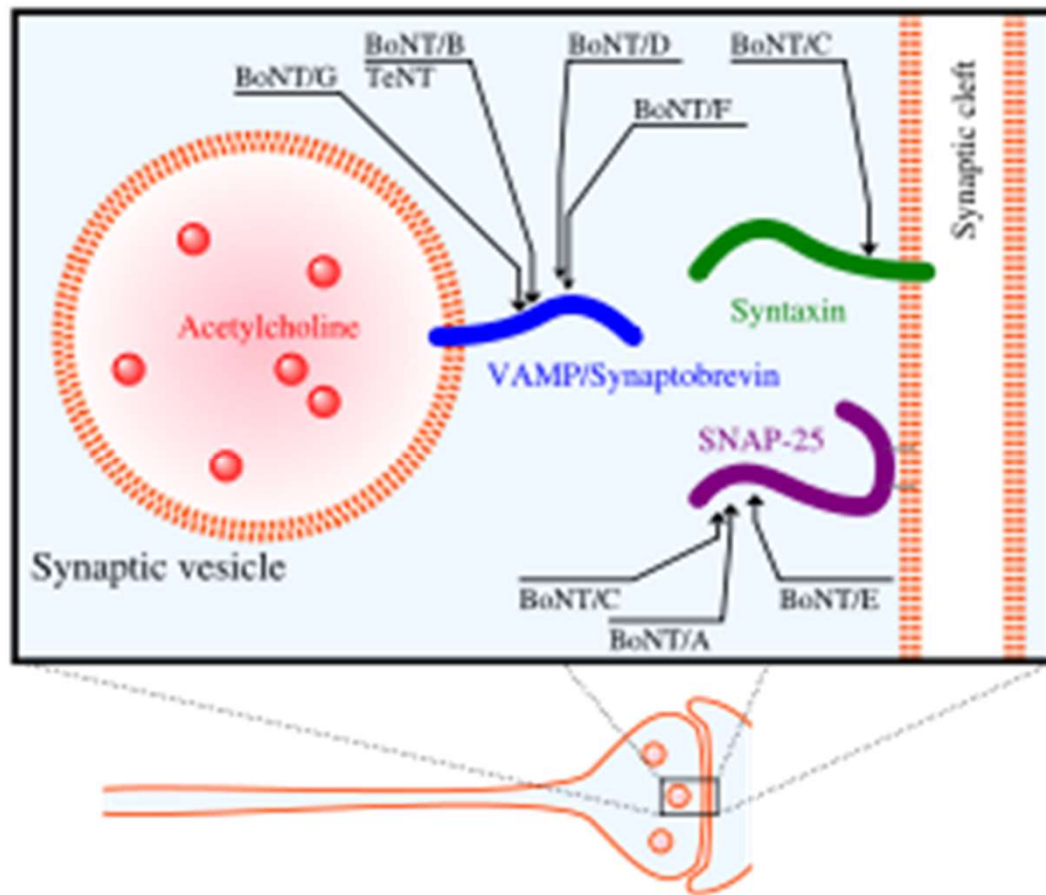
L'interazione molto forte tra porzioni ad alfa elica di Snare complementari avvicina vescicola e compartimento bersaglio facendo fondere le membrane



La specificità di **indirizzamento** è assicurata da serie complementari di v-Snare e t-Snare di superficie.

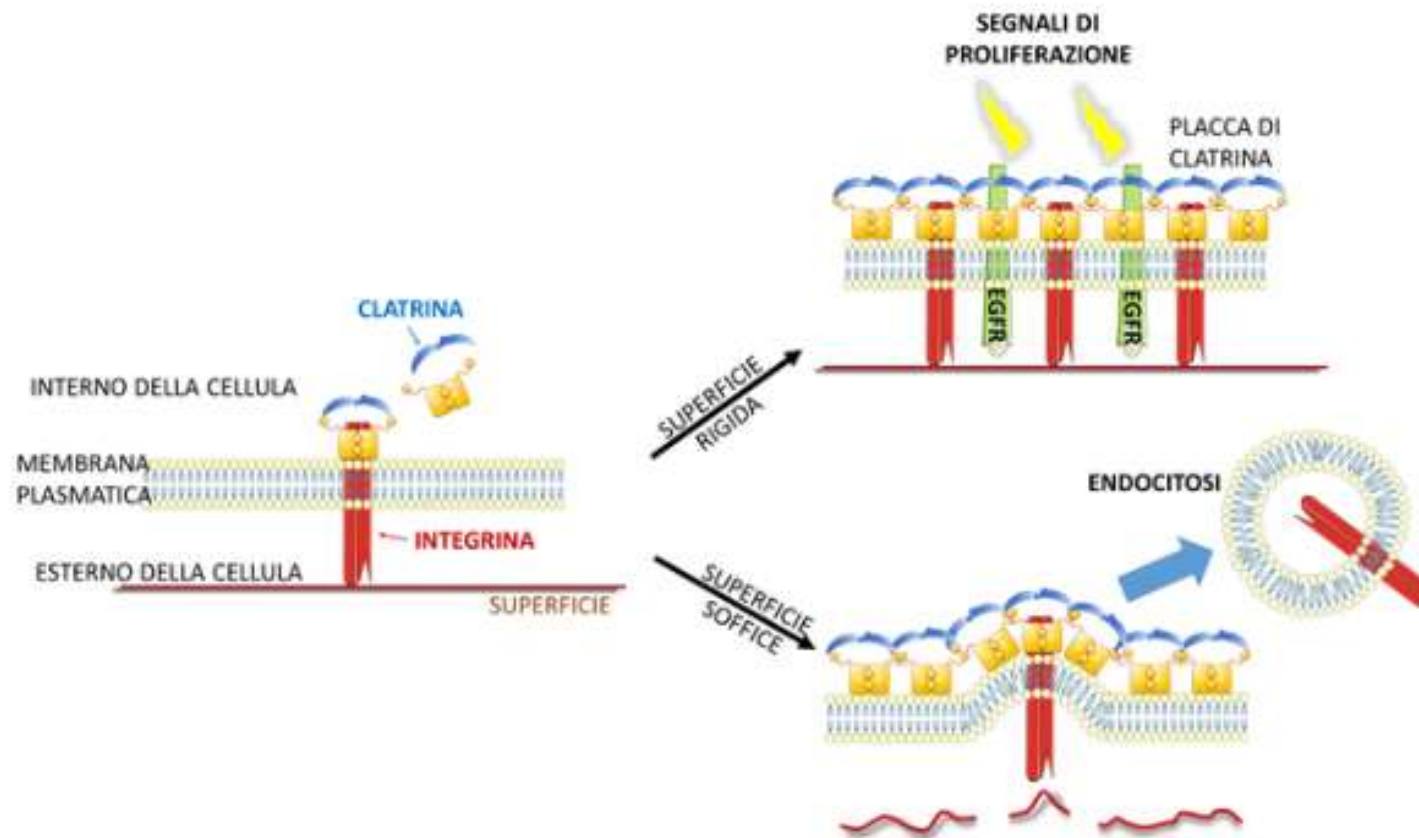
Vieta copia riproduzione e modifica

Le SNARE della vescicola sinaptica e della membrana pre-sinaptica sono i principali bersagli di due delle tossine batteriche più potenti: **botulino e tetano.**



Queste tossine sono proteasi che degradano le SNARE e di conseguenza bloccano il rilascio dei neurotrasmettitori. Paralisi

Le clatrine sulla membrana plasmatica possono regolare gli stimoli di proliferazione cellulare



What happens when there are defects in Golgi function?

Defects in various aspects of Golgi function can result in congenital glycosylation disorders, some forms of muscular dystrophy, and may contribute to diabetes, cancer, and cystic fibrosis (Ungar 2009).