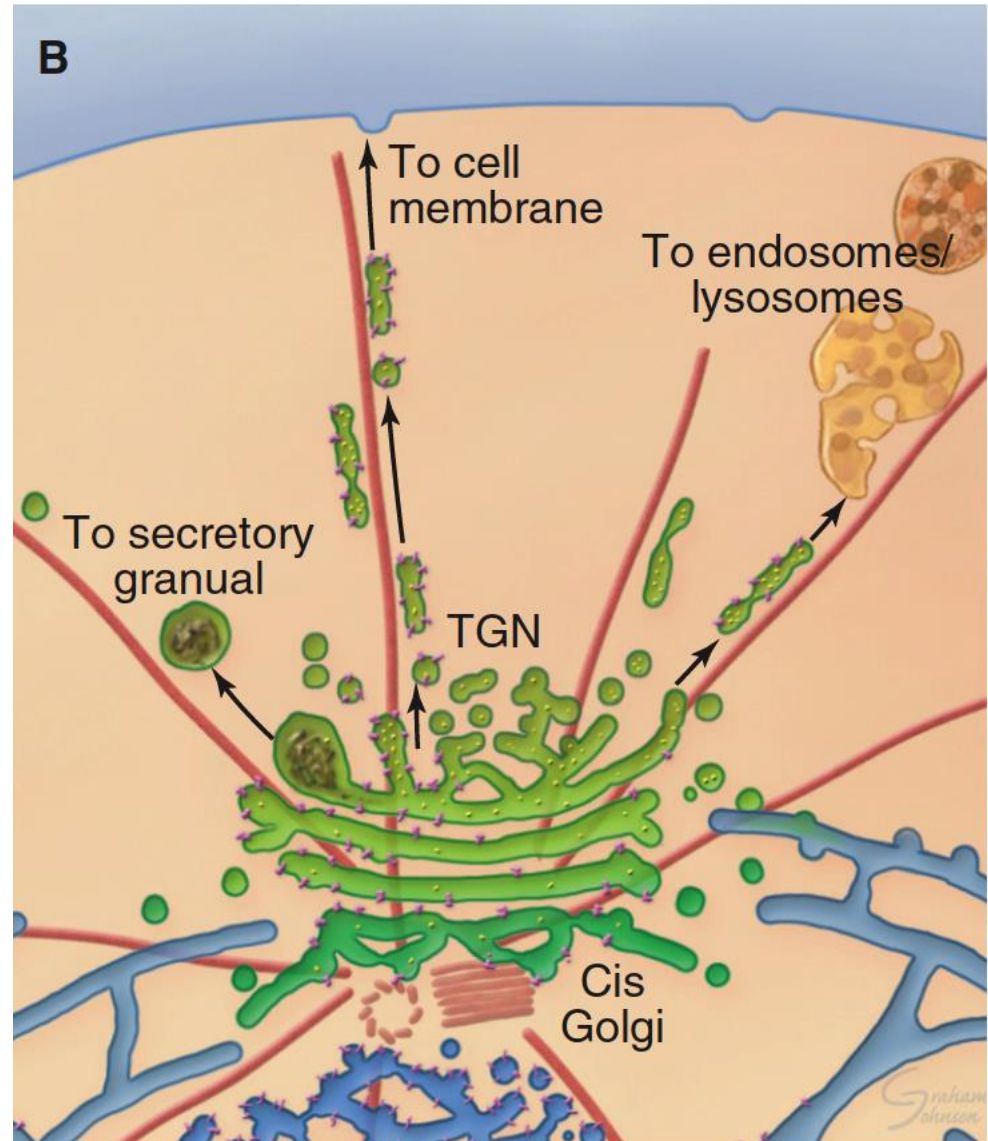


Sorting dal Trans-Golgi

Le proteine escono da una regione chiamata TGN (Trans Golgi Network) e sono destinate a:

- Membrana plasmatica e esterno della cellula
- Sistema lisosomi/endosomi
- Superficie delle cellule polarizzate e organelli/granuli secretori.

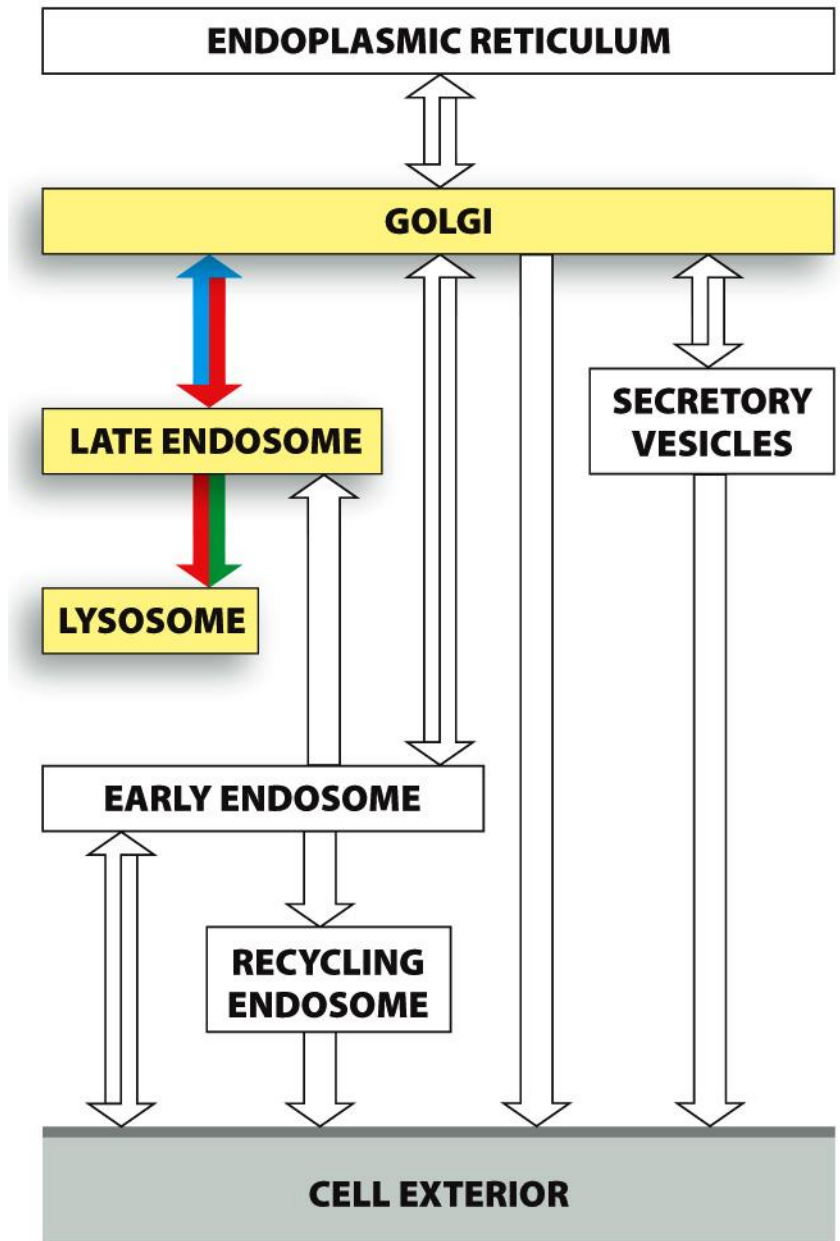


Trasporto vescicolare – Golgi → lisosomi

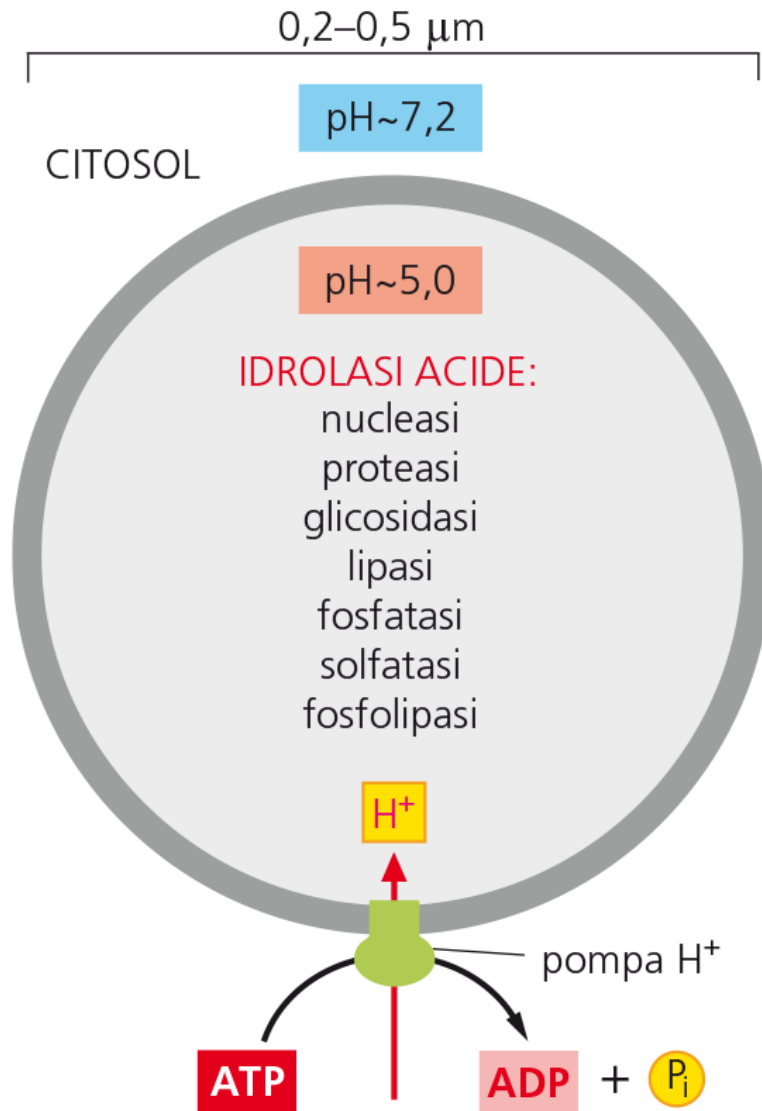
Trasporto dal trans Golgi ai lisosomi

Tutte le proteine che escono dal Golgi vengono smistate dal reticolo del trans Golgi.

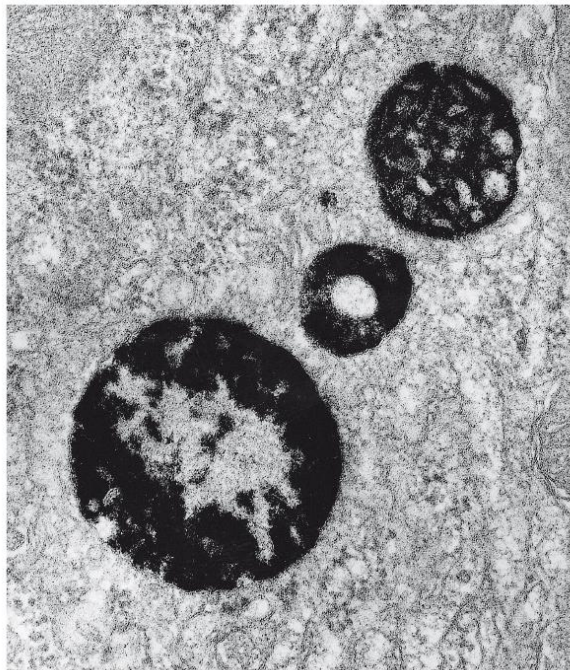
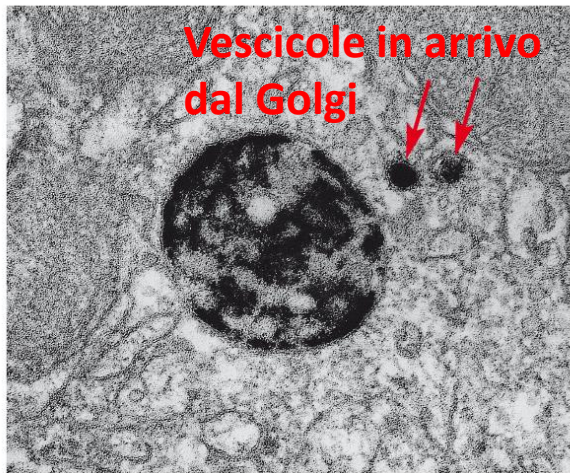
Lo smistamento ai lisosomi è ben conosciuto.



Lisosomi



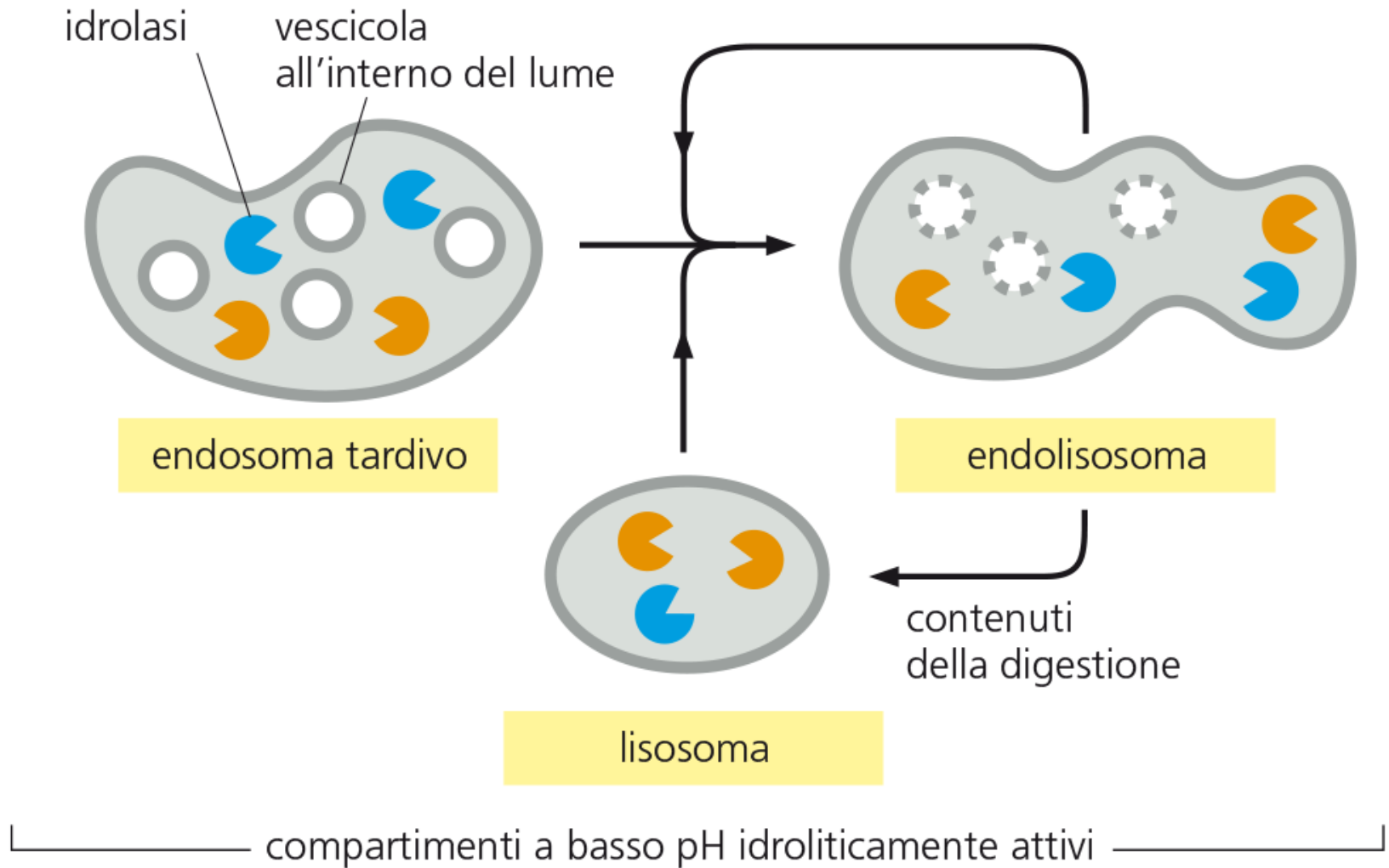
- I lisosomi contengono 40 tipi diversi di **idrolasi acide**, che devono essere attivate mediante proteolisi. Nel lisosoma questi enzimi sono confinati rispetto al citosol e anche se fossero rilasciati non lavorerebbero bene a pH neutro.
- Le proteine di membrana dei lisosomi sono altamente glicosilate, e questo le protegge dalle proteasi.
- Il pH acido (4.5-5) è mantenuto da una **H⁺ ATPasi lisosomale** e da un **canale per Cl⁻**.
- Questo gradiente di pH fornisce l'energia per il trasporto di metaboliti.



200 nm

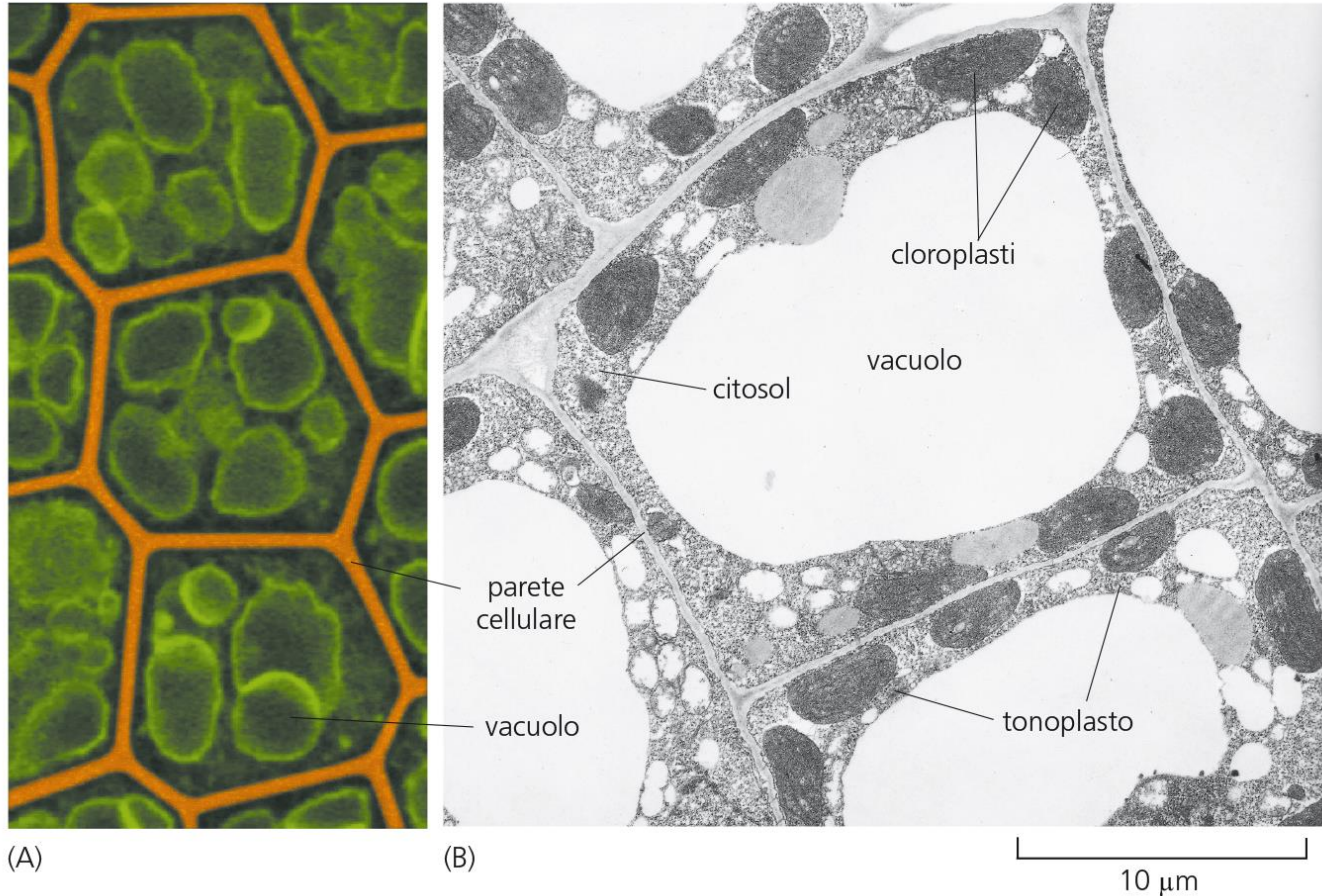
- I lisosomi sono eterogenei dal punto di vista morfologico.
- Questa diversità riflette l'eterogeneità delle funzioni digestive e il modo in cui si formano.
- Gli **endosomi tardivi** si fondono con i lisosomi a dare gli **endo-lisosomi** che si fondono tra di loro.
- Completata la digestione del materiale interno ridiventano lisosomi.

Maturazione dei lisosomi



I vacuoli delle cellule vegetali e dei funghi sono lisosomi

Tonoplasti (membrane vacuolari) in verde.

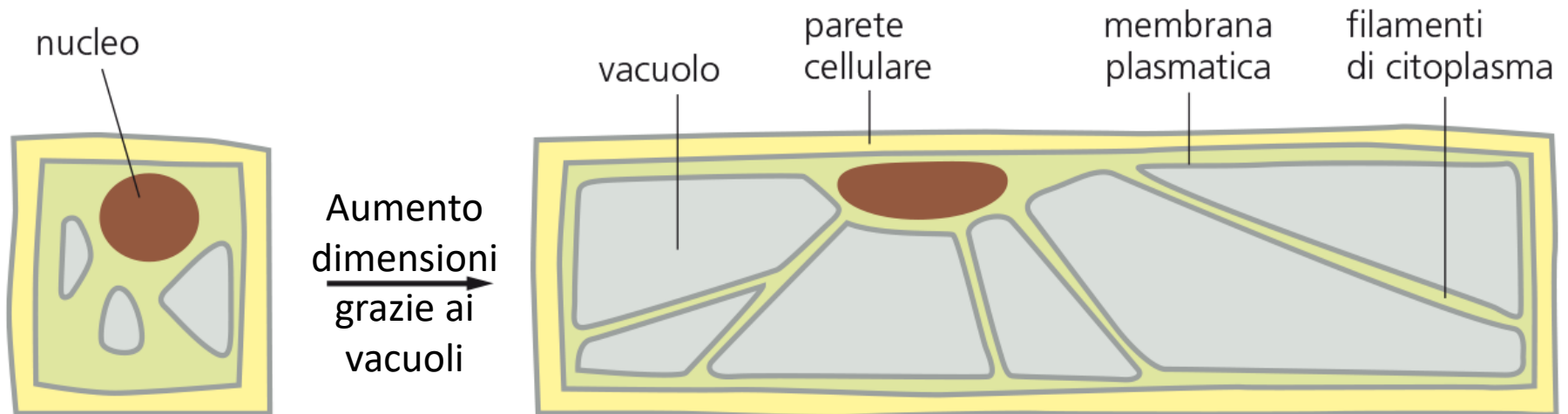


I vacuoli occupano dal 30 al 90% del volume cellulare.
Hanno funzioni diverse.

La stessa cellula può avere vacuoli con funzioni diverse:

1. Compartimento degradativo
2. Deposito di nutrienti o di rifiuti
3. Sistema per aumentare le dimensioni della cellula
4. Controllo della pressione di turgore
5. Controllo del pH

Questo consente di resistere a variazioni delle condizioni ambientali.

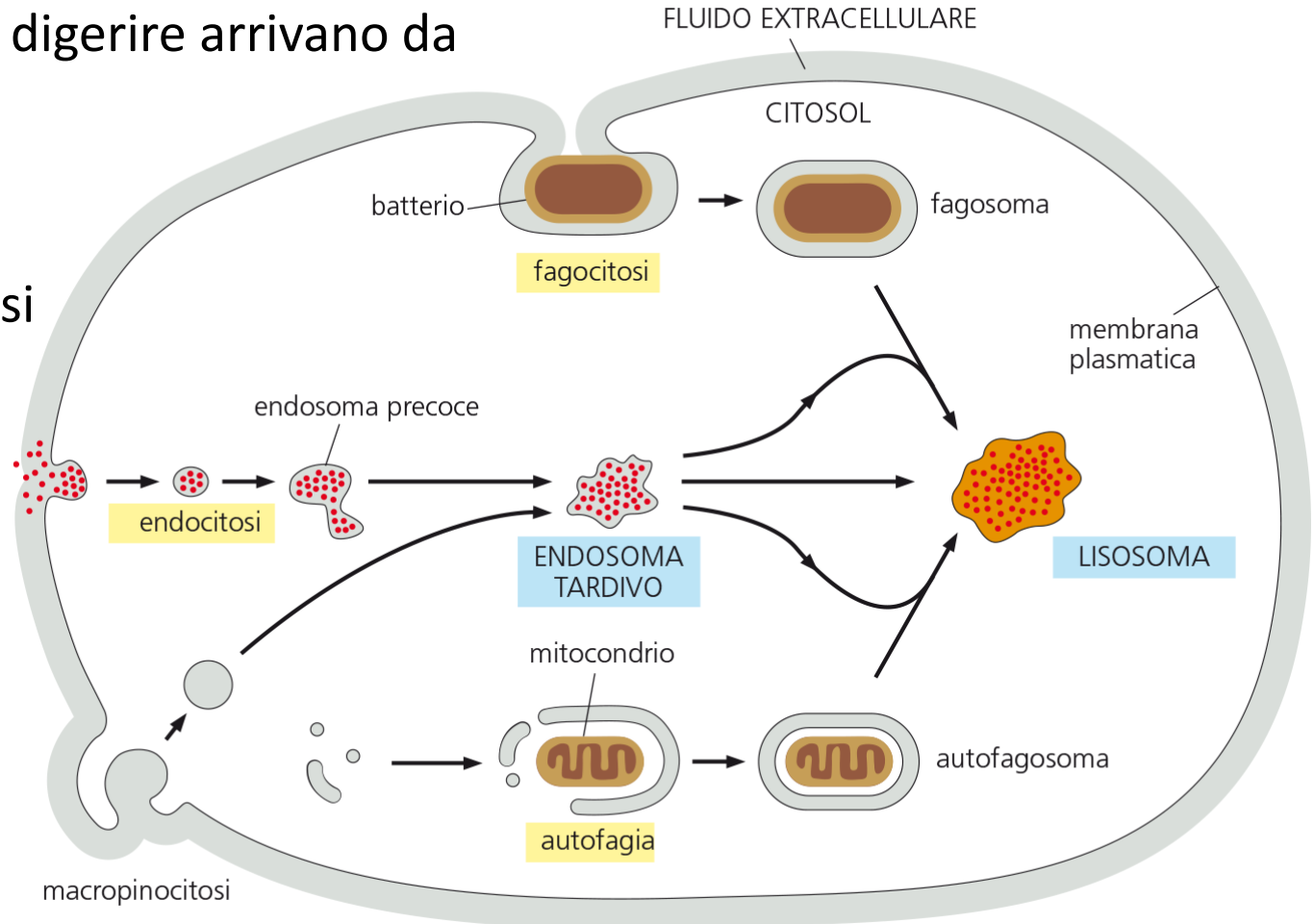


Nei lisosomi convergono vari flussi di molecole:

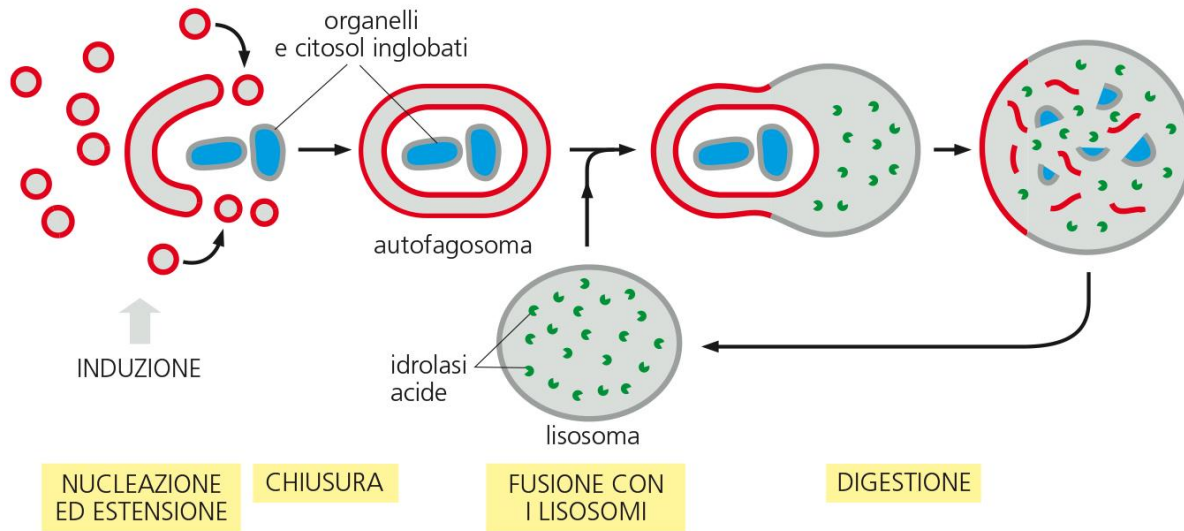
- Gli enzimi digestivi arrivano dal RE via Golgi

- Le sostanze da digerire arrivano da 4 vie diverse:

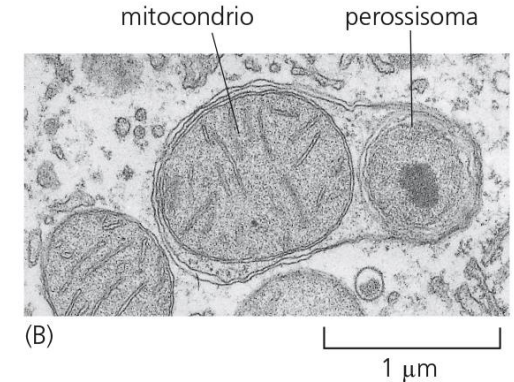
- Autofagia
- Endocitosi
- Macropinocitosi
- Fagocitosi



Autofagia



(A)

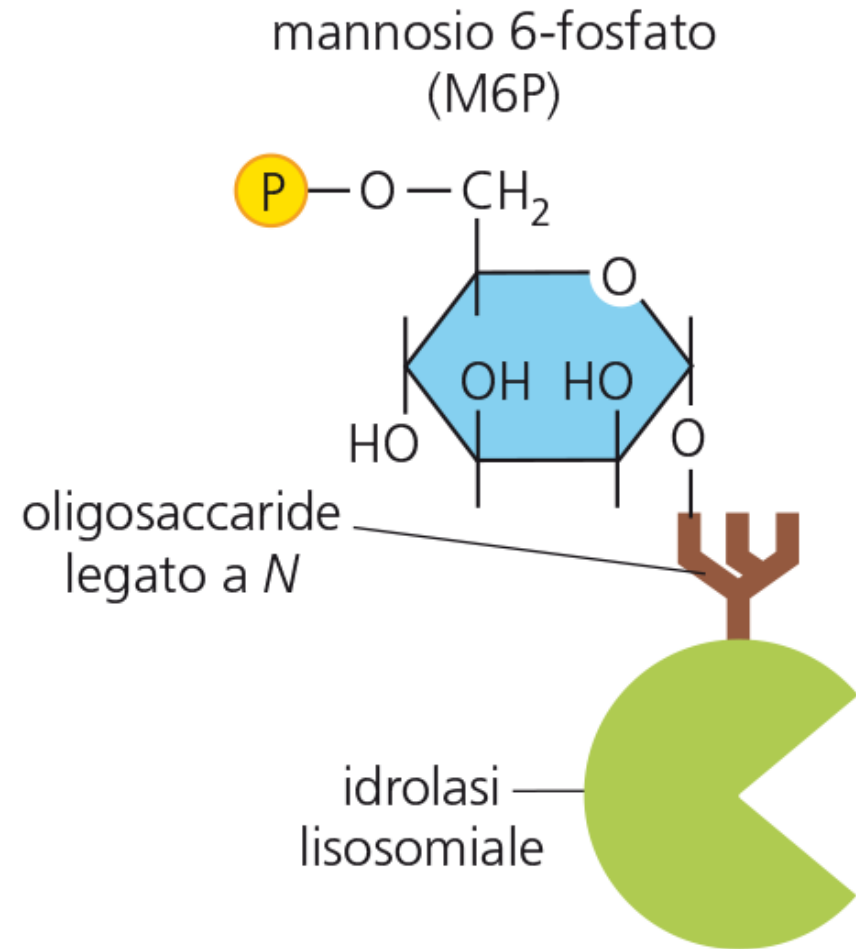


E' un processo di degradazione lisosomiale fisiologico durante lo sviluppo.

Rimuove anche organelli di grandi dimensioni che non possono essere digeriti dal proteosoma, mediante **autofagosomi** a doppia membrana. Difetti dell'autofagia sono alla base di molte patologie (malattie infettive, neurodegenerazione, cancro).

Le idrolasi lisosomiali vengono riconosciute dal recettore del mannosio-6-fosfato

- Le idrolasi arrivano in vescicole che gemmano dal TGN.
- Nelle cellule animali le idrolasi sono riconosciute dalla presenza di un marcatore unico, il **mannosio-6-fosfato (M6P)**.
- **L'M6P** (anche più di uno) **viene aggiunto nel cis Golgi a oligosaccaridi legati in N**.
- Il M6P è riconosciuto da recettori transmembrana nel TGN, che sono poi impacchettati in vescicole di clatrina indirizzati ai lisosomi.



Il M6P è riconosciuto da recettori proteici di M6P nel TGN

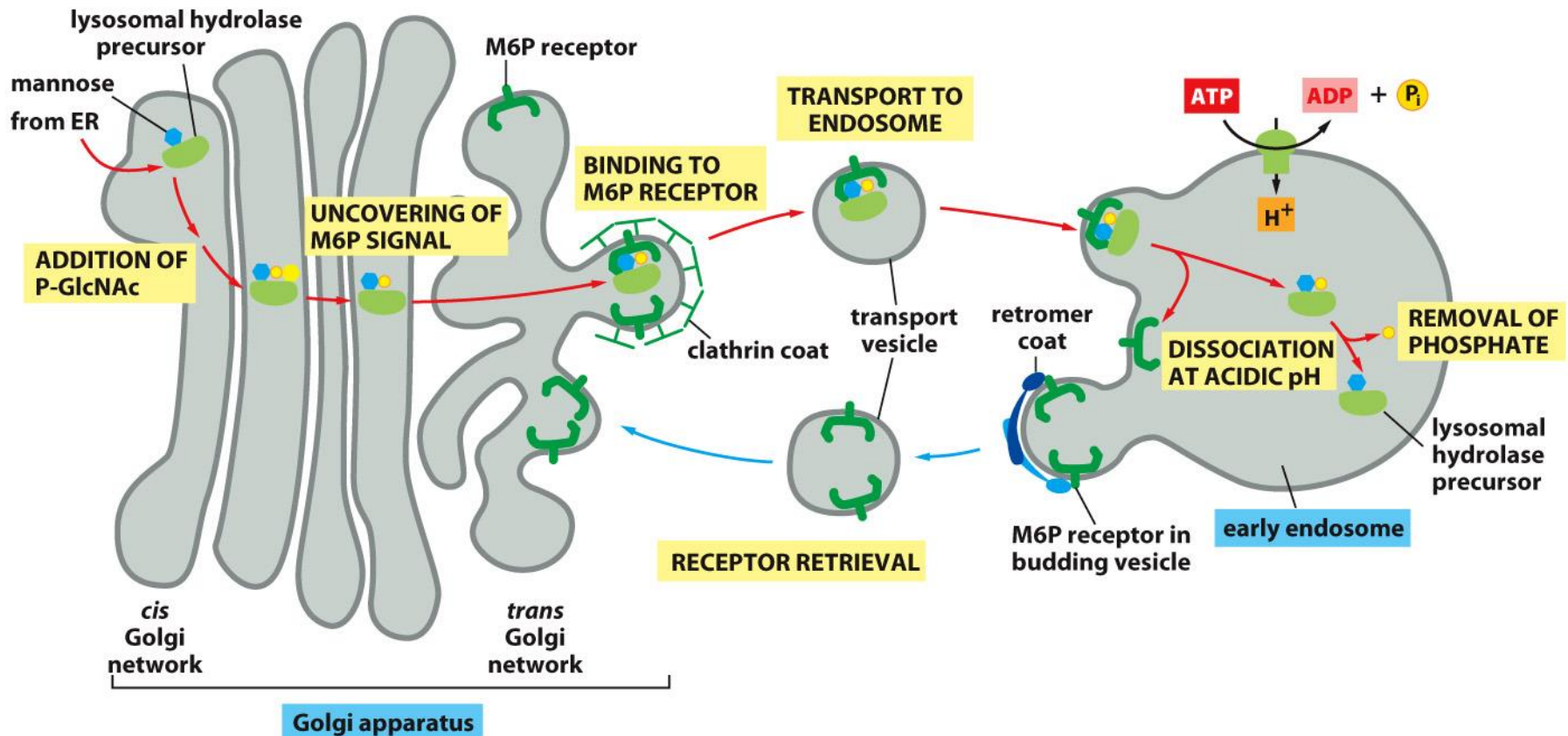


Figure 13-45 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

Questi recettori si legano agli enzimi lisosomiali sul lato del lume e a proteine adattatrici sul rivestimento di clatrina sul lato citosolico. I recettori legano M6P a pH 6.5-6.7 nel TGN e lo rilasciano a pH 6, negli endosomi. Le idrolasi si dissociano dal recettore di M6P e vengono defosforilate. I recettori di M6P vengono riportati al Golgi in **vescicole rivestite di retromero**.

Il pH lungo la via secretiva ed endocitica

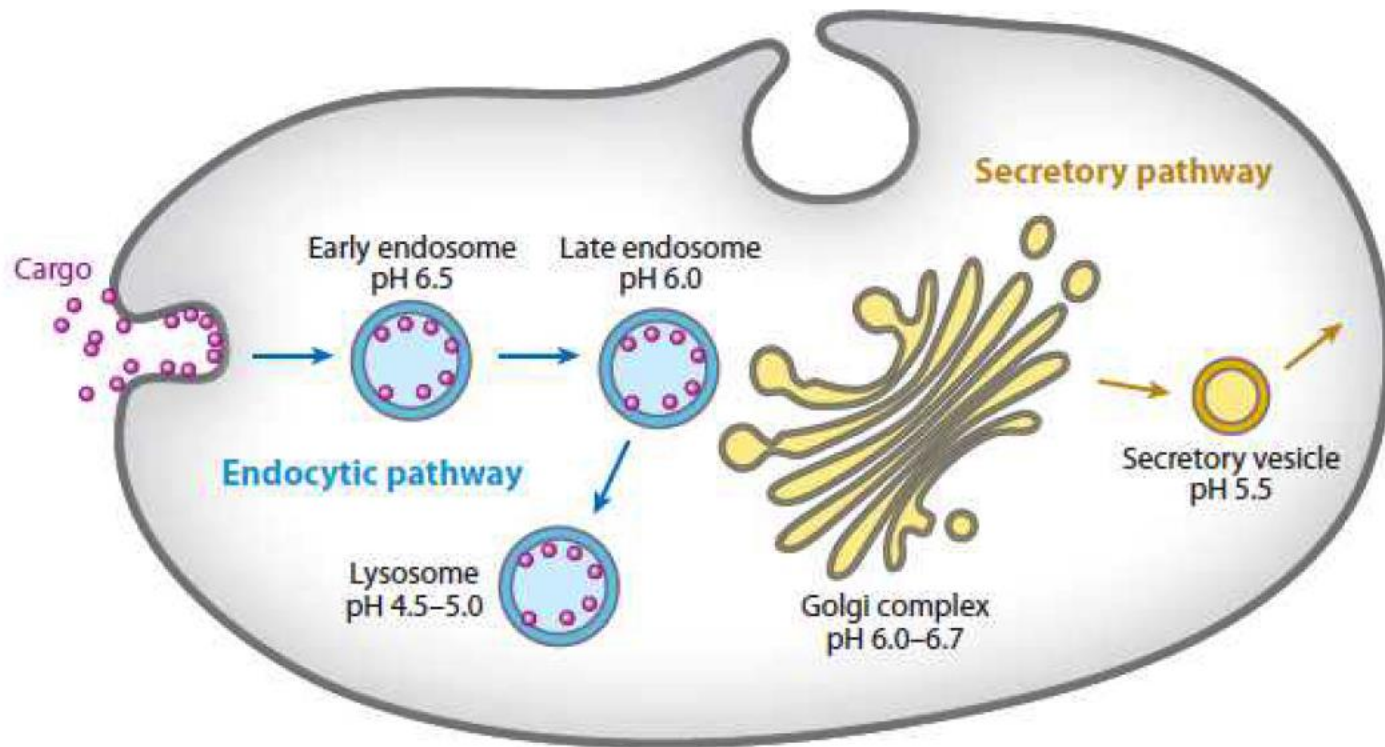
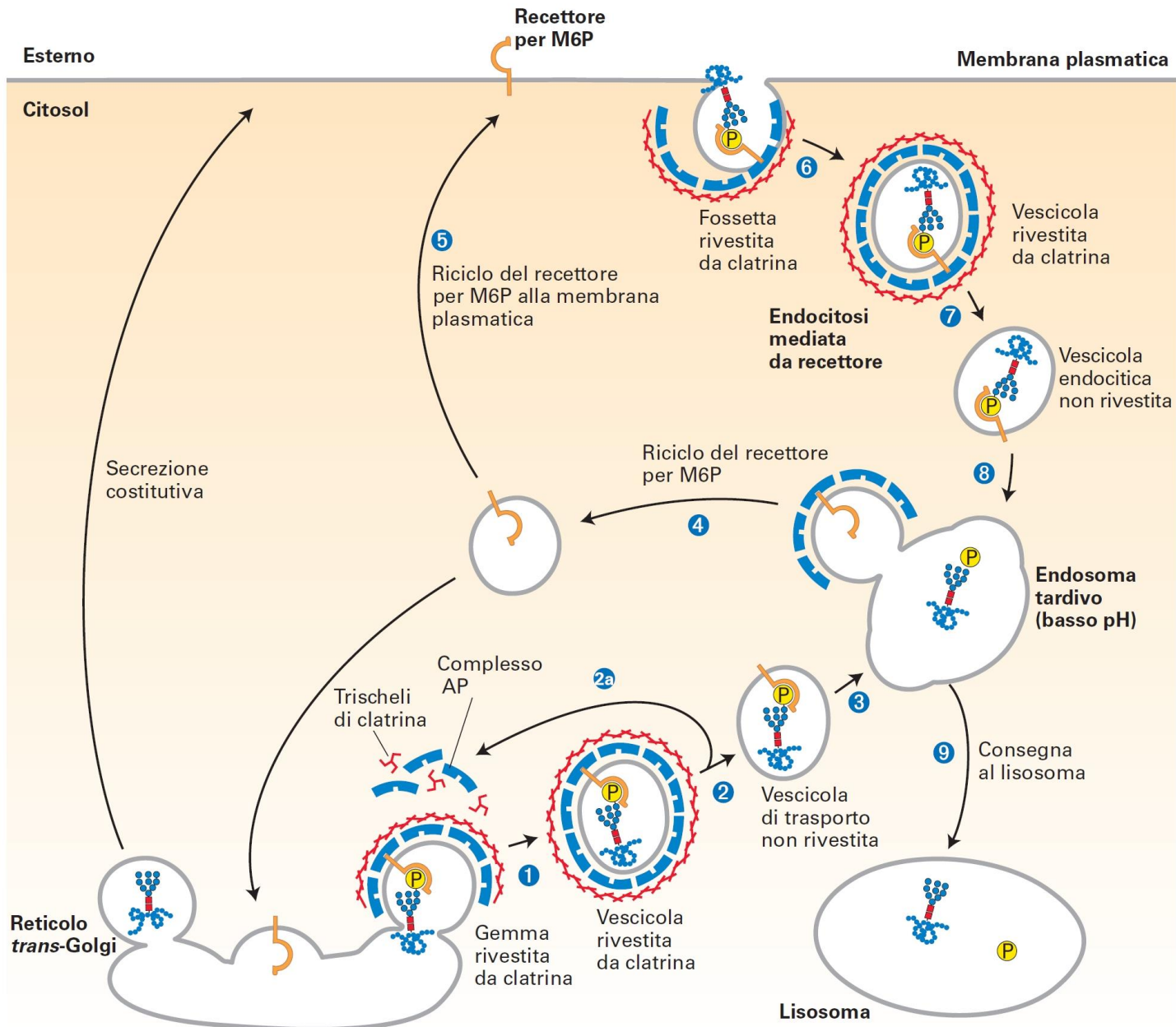


Figure 1

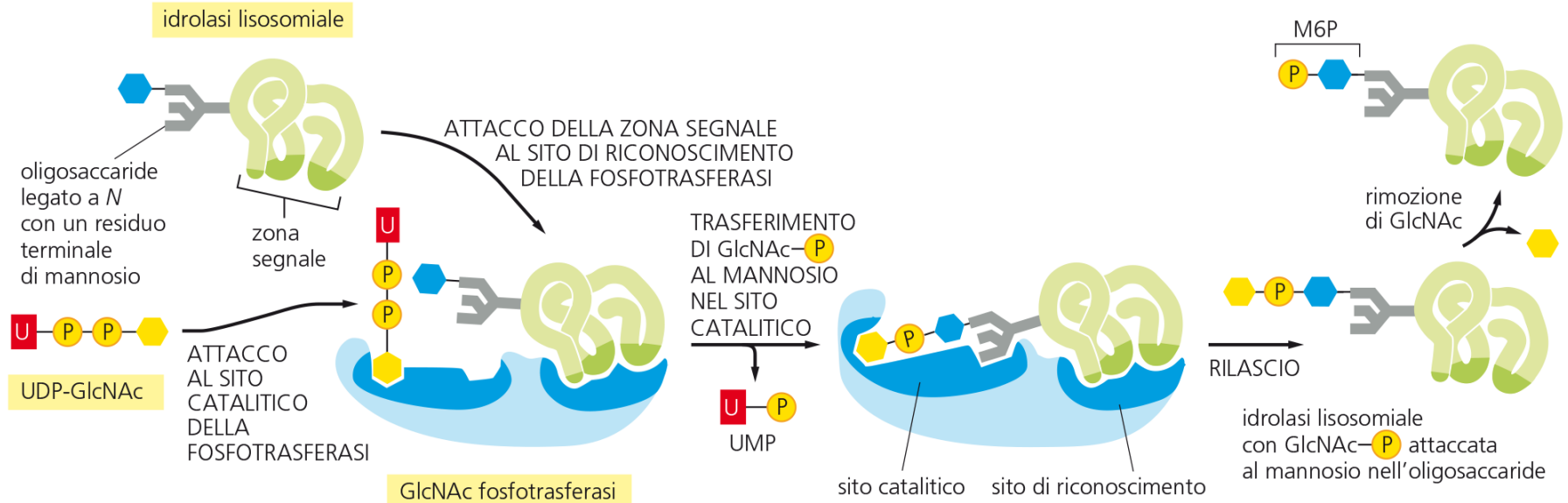
Interior pHs of intracellular organelles. pH gradually drops along the endocytic pathway (*blue organelles*) from early endosomes to late endosomes to lysosomes; lysosomes are the most acidic. In contrast, pH gradually increases along the secretory pathway (*yellow organelles*): The pH of the Golgi complex is between pH 6.7 and 6.0 (*cis to trans*), and that of secretory vesicles is more acidic (pH 5.5).

Tratto da: Mindell, J.A. (212) *Annu. Rev. Physiol.* 74, 69–86.

Le idrolasi che sfuggono vengono recuperate alla membrana



Attacco del tag di M6P

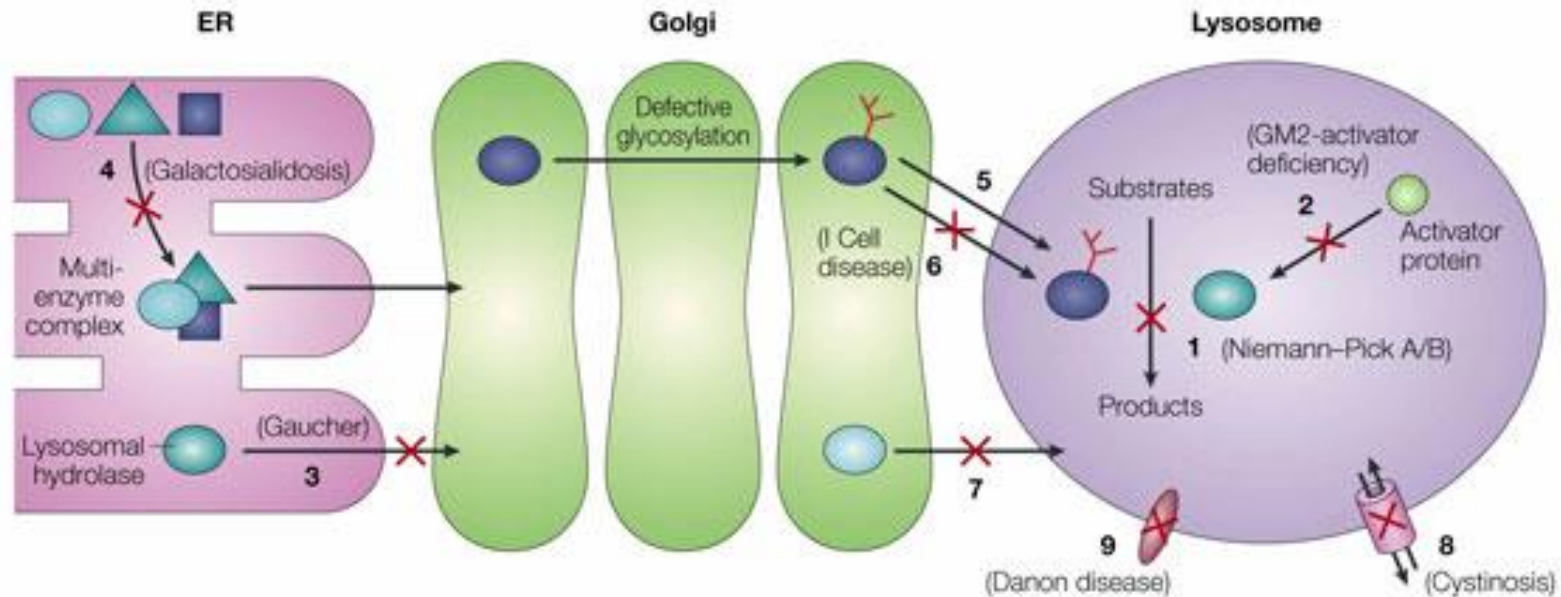


Il riconoscimento di un'idrolasi lisosomiale richiede la presenza di una **zona segnale**, un gruppo di aminoacidi vicini alla superficie della proteina.

Le **GlcNAc fosfotrasferasi** che riconoscono le idrolasi hanno un sito catalitico separato da quello di riconoscimento.

La GlcNAc viene rimossa da un secondo enzima, lasciando il gruppo fosfato ed esponendo quindi il M6P.

Malattia I-cell (malattia da inclusioni cellulari)



- E' una **malattia da accumulo lisosomiale** molto grave dovuta ad un difetto della GlcNAc fosfotransferasi.
- E' trasmessa come carattere autosomico recessivo. Aspettativa di vita 6-7 anni.
- I sintomi, gravissimi, riguardano tutto l'organismo (scheletro, pelle, cuore etc).
- I lisosomi sono privi di idrolasi, che si trovano nel sangue perché vengono secrete anziché venir smistate ai lisosomi. I lisosomi accumulano grosse inclusioni.
- Gli epatociti hanno lisosomi funzionali (esiste una via alternativa in alcuni tipi cellulari). Anche le proteine TM dei lisosomi usano una via M6P-indipendente.

Tagli proteolitici nella via secretiva

Oltre al taglio della sequenza segnale che indirizza al RE, molte proteine che lasciano il TGN vengono ulteriormente processate da proteasi presenti sulla via secretiva tardiva.

Gli enzimi lisosomiali lasciano il Golgi come **proenzimi inattivi**, poi tagliati e resi attivi nell'endosoma tardivo o nel lisosoma.

Altre proteine subiscono tagli da parte di proteasi come la **furina** (usata anche dal virus Sars-Cov2) che agisce sulle proteine secrete costitutivamente, o le **endoproteasi PC2 e PC3**, presenti nelle vescicole secretorie regolate.

Trasporto vescicolare – endocitosi

Endocitosi ed esocitosi possono essere visti come parte di un unico ciclo

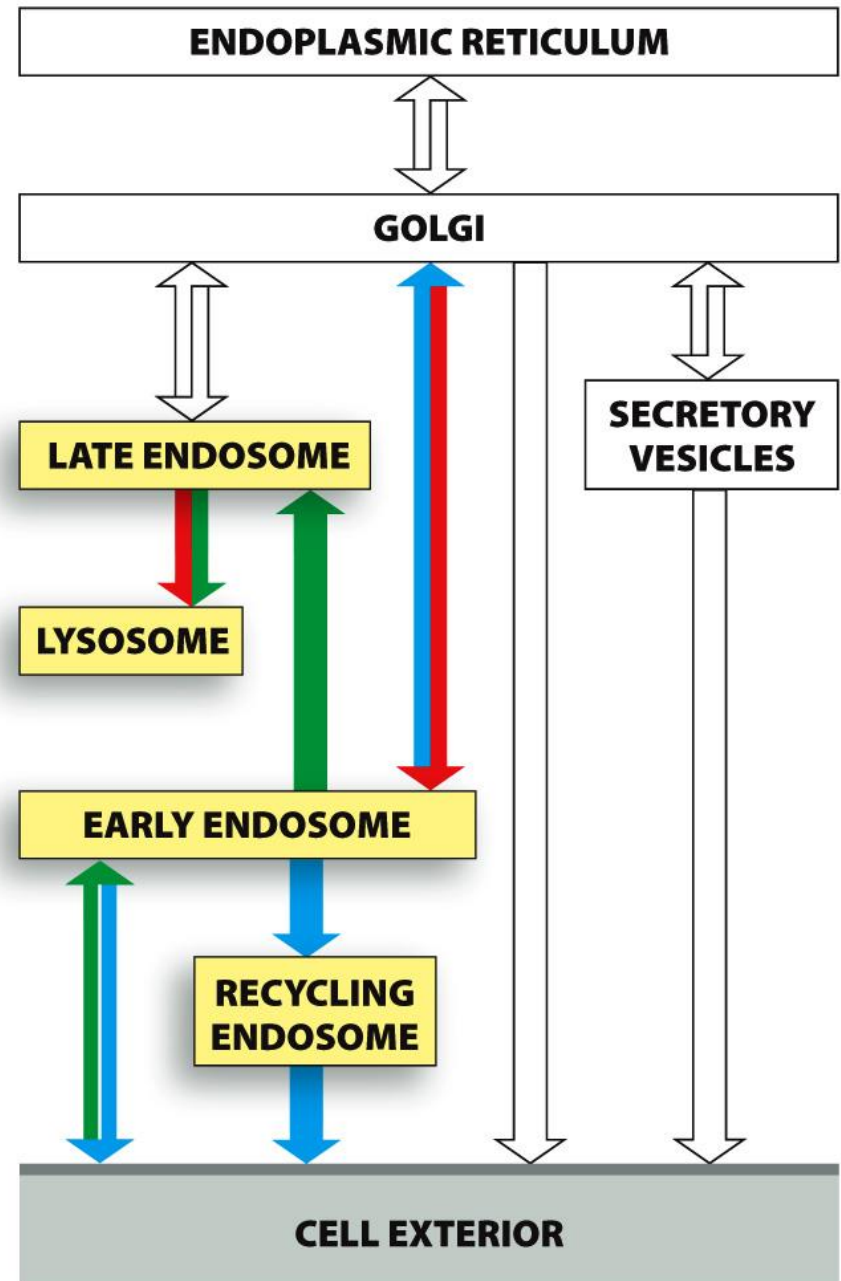
Ogni cellula eucariotica ingerisce continuamente pezzi di membrana plasmatica durante i processi endocitici.

Poiché **la superficie e il volume della cellula devono restare costanti**, necessariamente i processi di endocitosi devono essere controbilanciati da processi di esocitosi, per riportare pezzi di membrana sulla superficie cellulare.

L'accoppiamento tra endocitosi ed esocitosi è particolarmente importante nelle cellule caratterizzate da un grande turnover di membrana, come le sinapsi dei neuroni.

Trasporto dalla membrana plasmatica all'interno della cellula (endocitosi)

- Vengono endocitati componenti della membrana plasmatica e della matrice, trasportatori, nutrienti
- L'endocitosi regola anche la composizione della membrana plasmatica



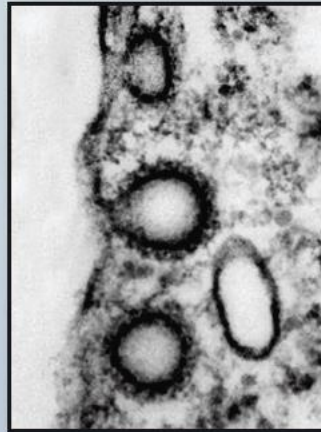
Esistono 5 modalità di endocitosi

L'endocitosi può essere un meccanismo nutritivo, di difesa e omeostatico

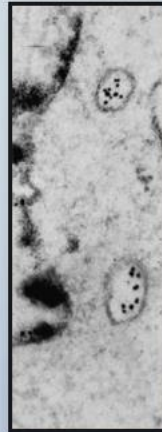
A. Macropinocytosis



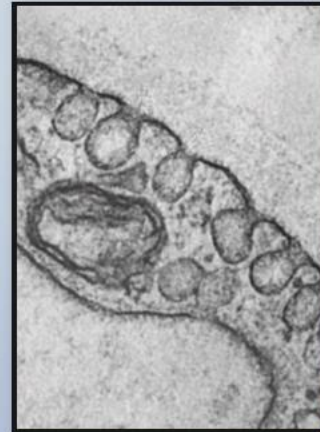
B. Clathrin-coated vesicles



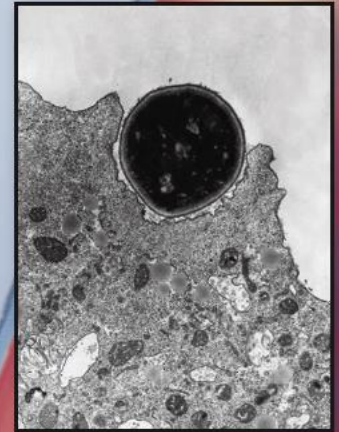
C. Noncoated vesicles



D. Caveolae



E. Phagocytosis



50–1000 nm

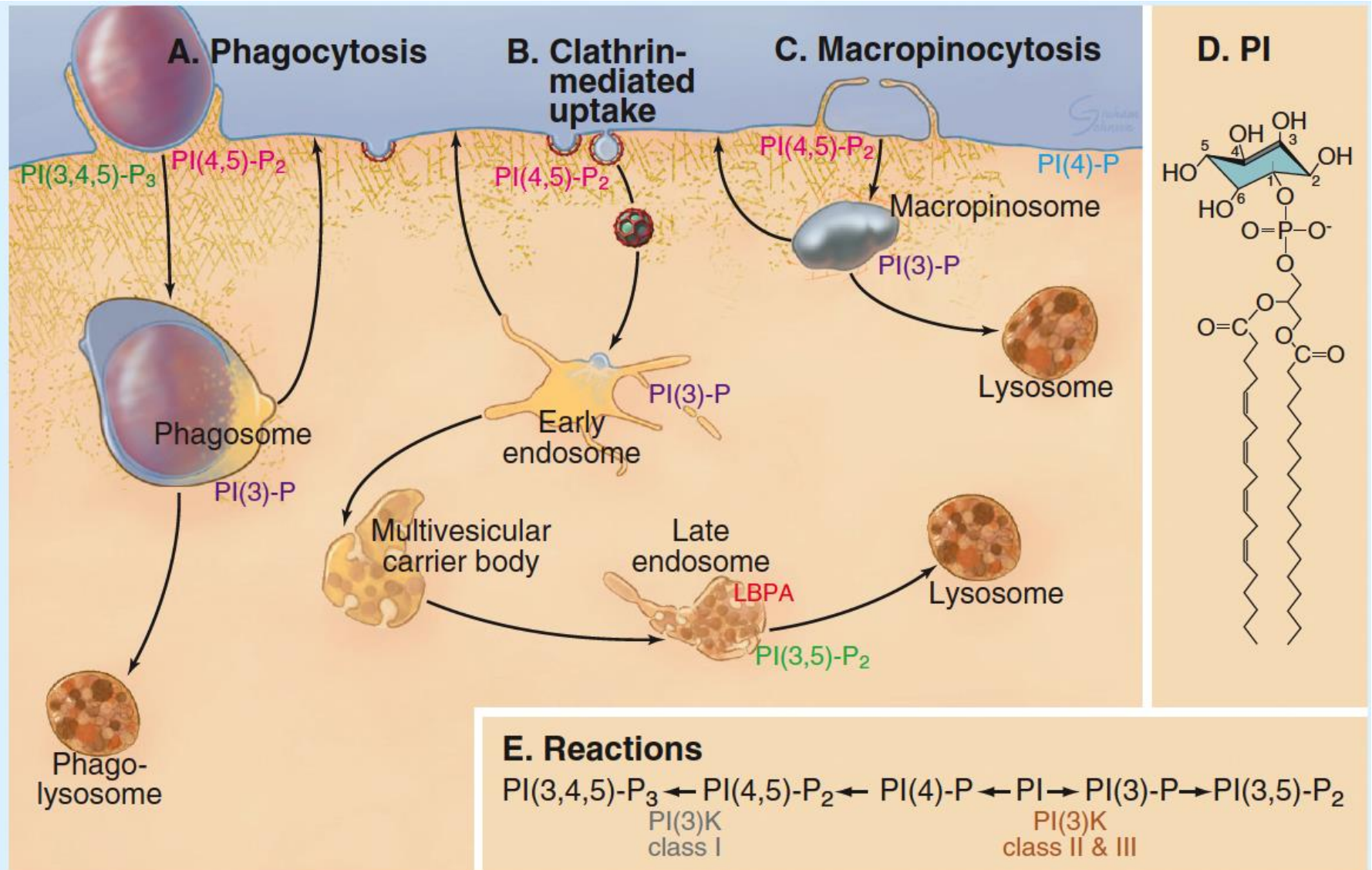
100–150 nm

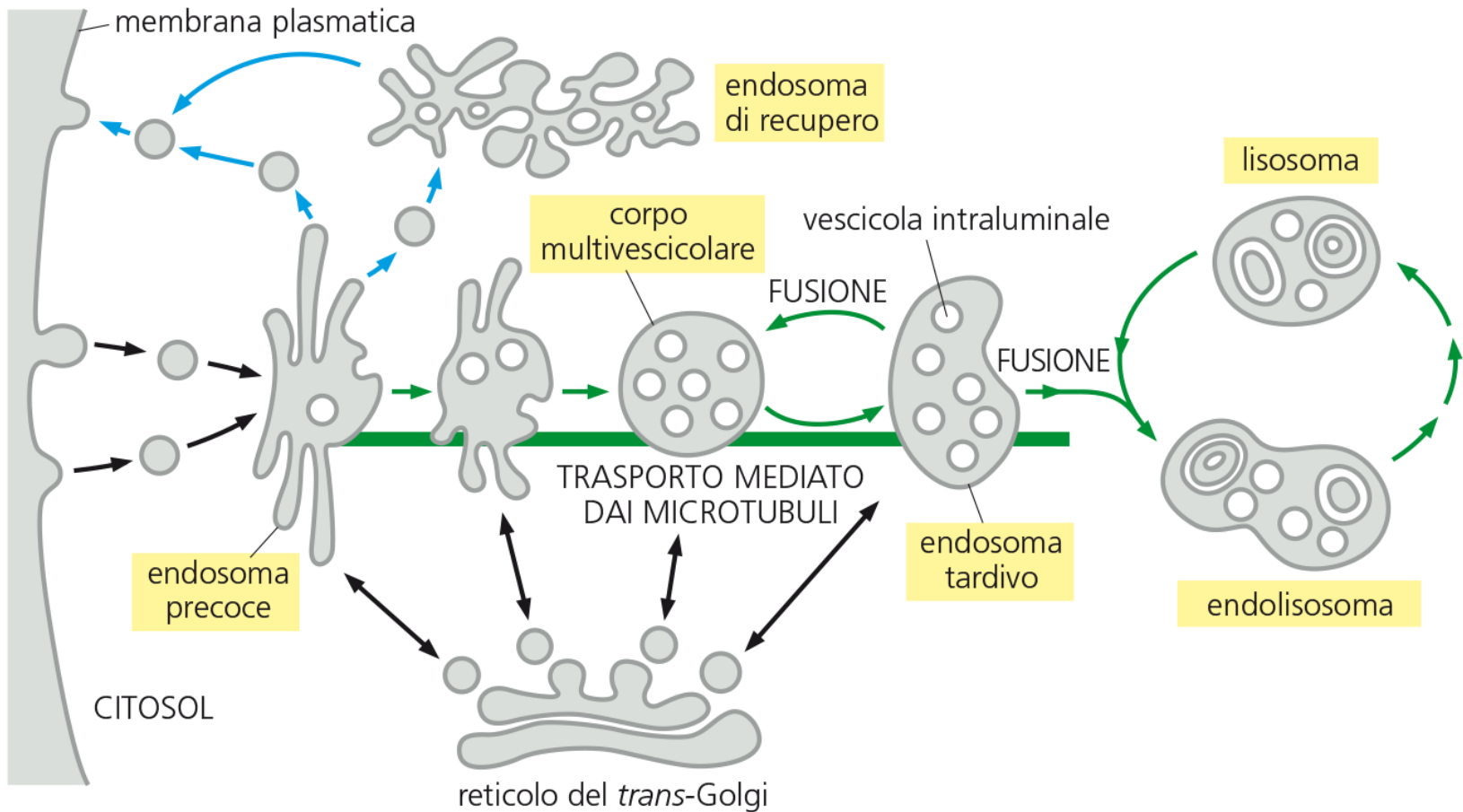
≈100 nm

50–80 nm

0.1–10 μm

Le diverse fasi dell'endocitosi richiedono fosfoinositidi diversi





Il materiale da ingerire è avvolto da un tratto di membrana plasmatica che si invagina e forma la **vescicola endocitica**.

Questa si fonde con l'**endosoma precoce**: alcune molecole ritornano alla membrana, altre vengono incluse nell'**endosoma tardivo** (mediante la maturazione dell'endosoma).

L'endosoma tardivo si fonde con un lisosoma a dare un **endolisosoma**.

Durante la maturazione l'endosoma cambia la composizione della membrana, pezzi di membrana si invaginano e vengono incorporati in altri organelli. Si muove dalla periferia verso il nucleo.

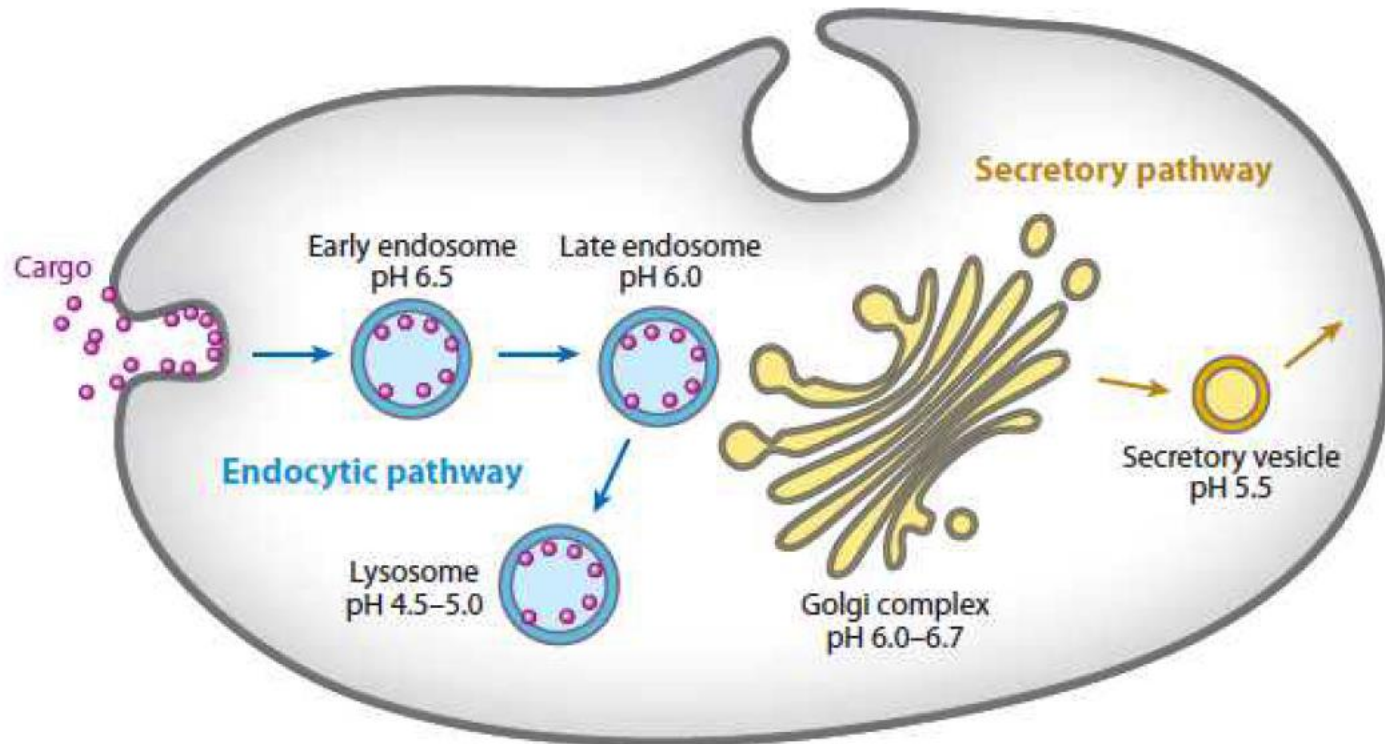
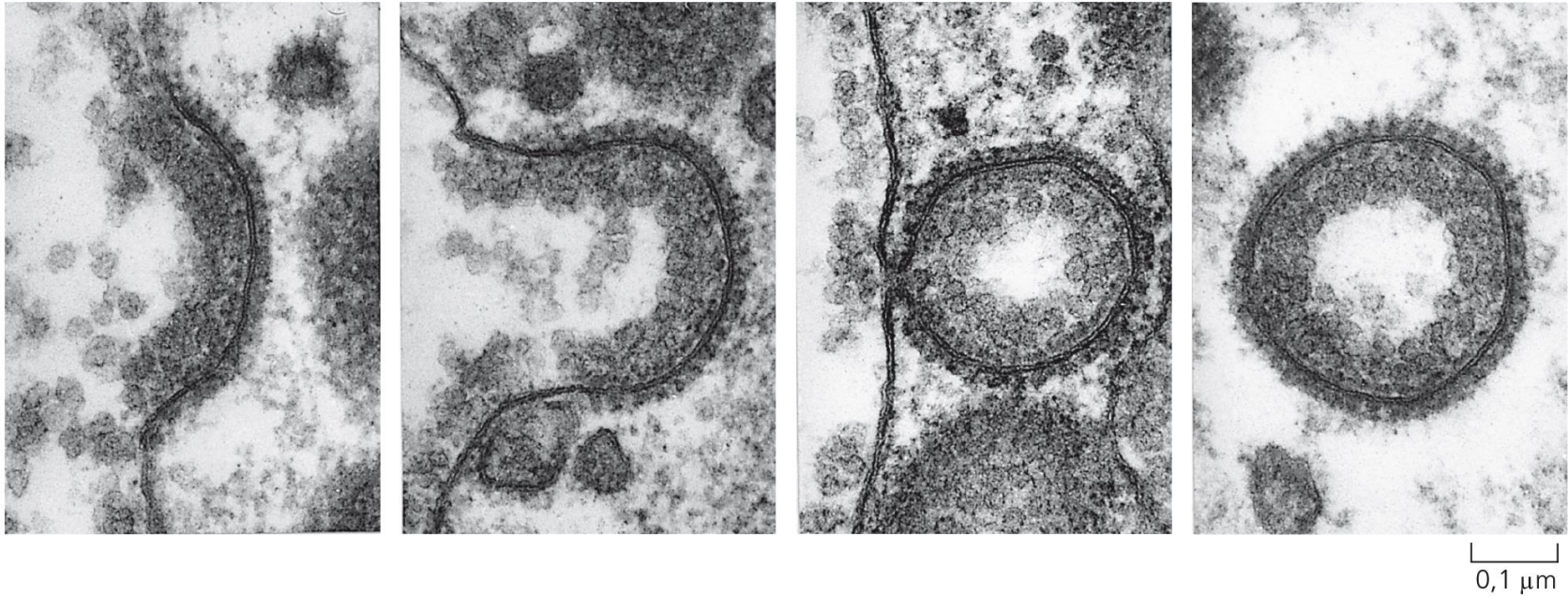


Figure 1

Interior pHs of intracellular organelles. pH gradually drops along the endocytic pathway (*blue organelles*) from early endosomes to late endosomes to lysosomes; lysosomes are the most acidic. In contrast, pH gradually increases along the secretory pathway (*yellow organelles*): The pH of the Golgi complex is between pH 6.7 and 6.0 (*cis* to *trans*), and that of secretory vesicles is more acidic (pH 5.5).

Pinocitosi



Le vescicole pinocitiche si formano da fosse rivestite nella membrana plasmatica.

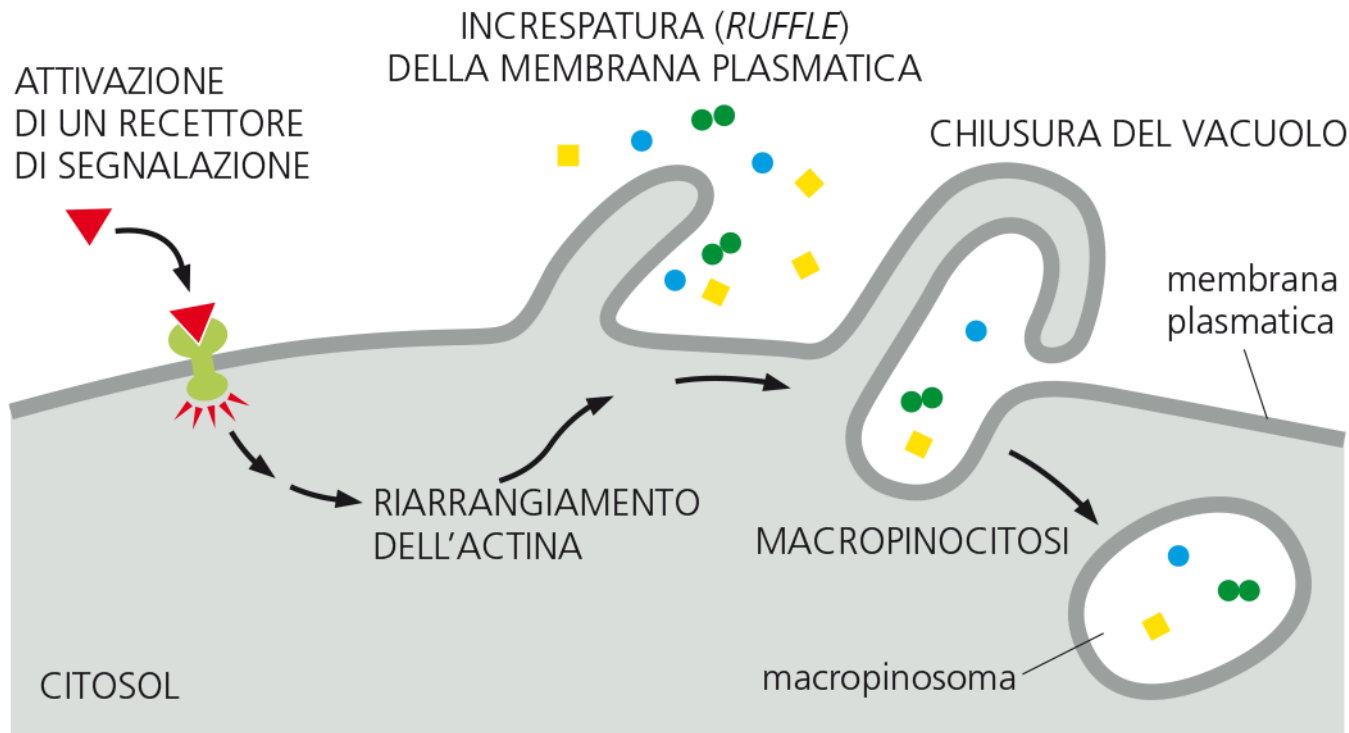
- Tutte le cellule eucariotiche utilizzano la pinocitosi per ingerire liquidi e parti della membrana plasmatica.
- La stessa quantità di materiale viene aggiunta alla membrana tramite esocitosi (ciclo endocitico-esocitico).
- L'endocitosi inizia nelle **fosse rivestite di clatrina (coated pits)**.

Macropinocitosi

E' indipendente dalla clatrina. Viene indotta in risposta all'attivazione di numerosi recettori di membrana.

I ligandi provocano la formazione di increspature/**ruffles** (come conseguenza di variazioni nella dinamica dell'actina), ricchi di lipid rafts e fosfoinositidi.

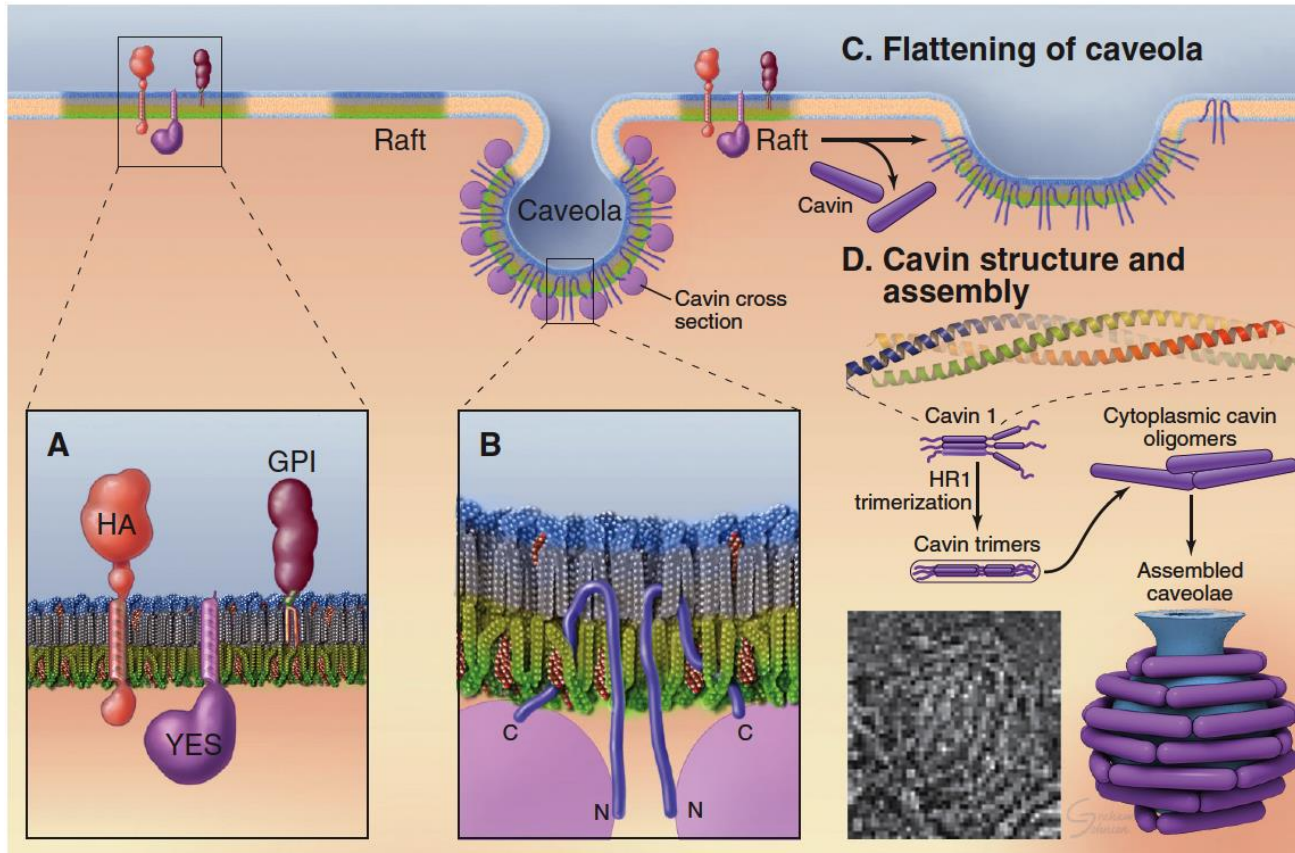
Il collasso dei ruffles forma i **macropinosomi**, vescicole piene di liquido, che aumentano l'assorbimento di liquidi della cellula.



I macropinosomi acidificano e si fondono con gli endosomi e gli endolisosomi.

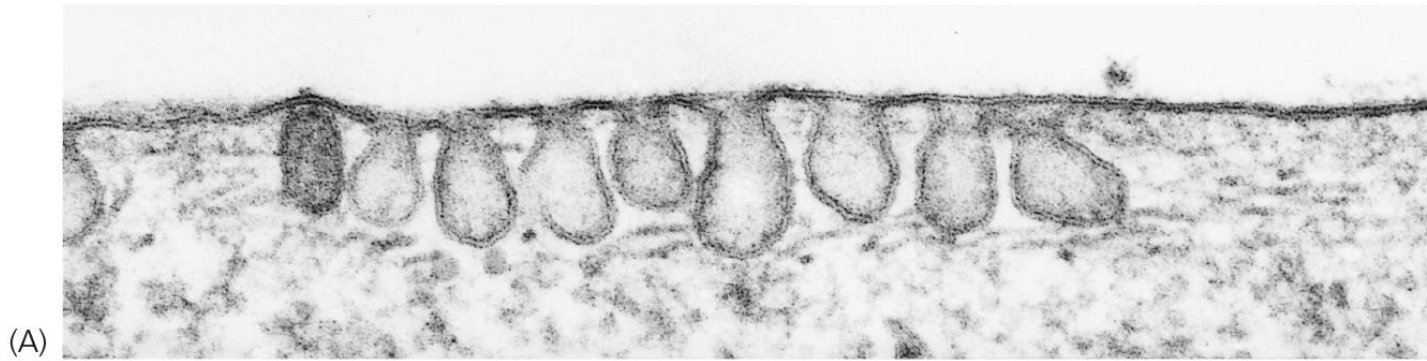
Endocitosi mediata da caveole

Non tutte le vescicole di pinocitosi sono rivestite da clatrina. Esistono anche le **caveole** (piccole cavità), le cui proteine strutturali principali sono le caveoline, proteine filamentose integrali di membrana che inseriscono un'ansa nel foglietto citosolico senza attraversare completamente la membrana plasmatica.



Le **caveole** sono **vescicole pinocitiche** che si originano dai lipid rafts. Sono costituite principalmente da **caveoline e cavine**, sono strutture statiche (a differenza delle altre vescicole rivestite).

Alcuni virus, come SV40 e il virus del papilloma, e la tossina del colera entrano in cellula entrano in vescicole derivate da caveole.



Strutture a cavolfiore

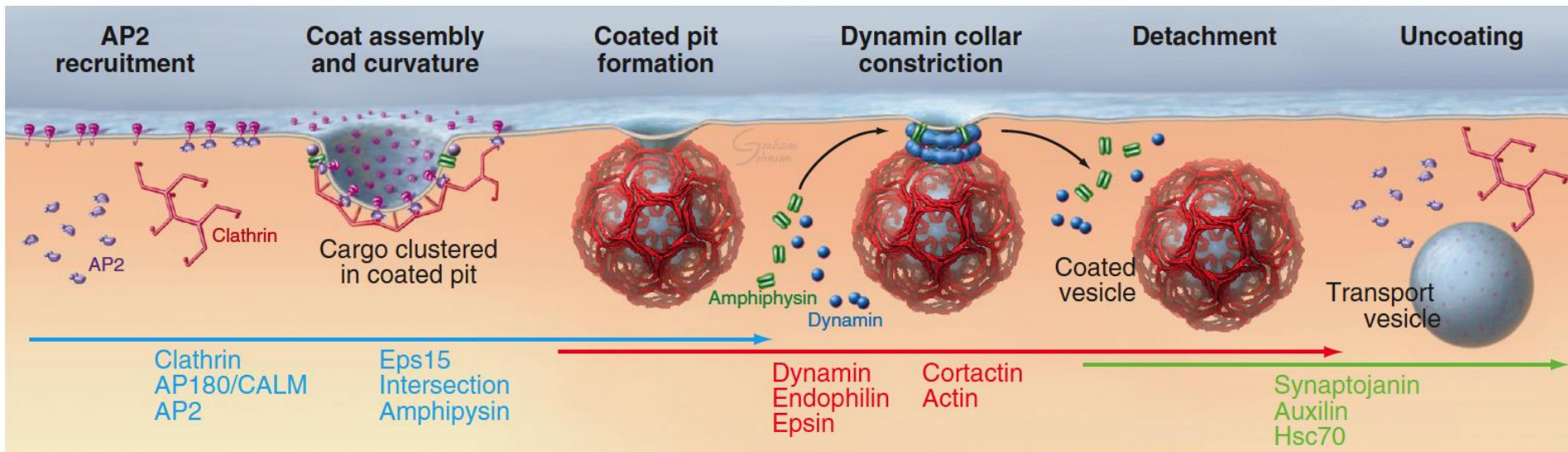
0,2 μm

Endocitosi mediata da clatrina

Serve per

- ottenere nutrienti come colesterolo e ferro
- rimuovere i recettori dalla membrana
- recupero delle membrane delle vescicole sinaptiche
- sorting alla membrana plasmatica, agli endosomi e altri organelli.

Il cargo si lega a recettori specifici concentrati nelle clathrin coated pits. Consente di aumentare l'efficienza di internalizzazione di ligandi specifici.



Endocitosi del colesterolo in LDL

Il **colesterolo** è trasportato dalle LDL (lipoproteine a bassa densità).

Recettori per le LDL si associano alle fosse e vengono continuamente endocitati (sia che siano legati a LDL sia che siano liberi).

Un segnale sulla coda del recettore delle LDL lega AP2, che recluta la clatrina.

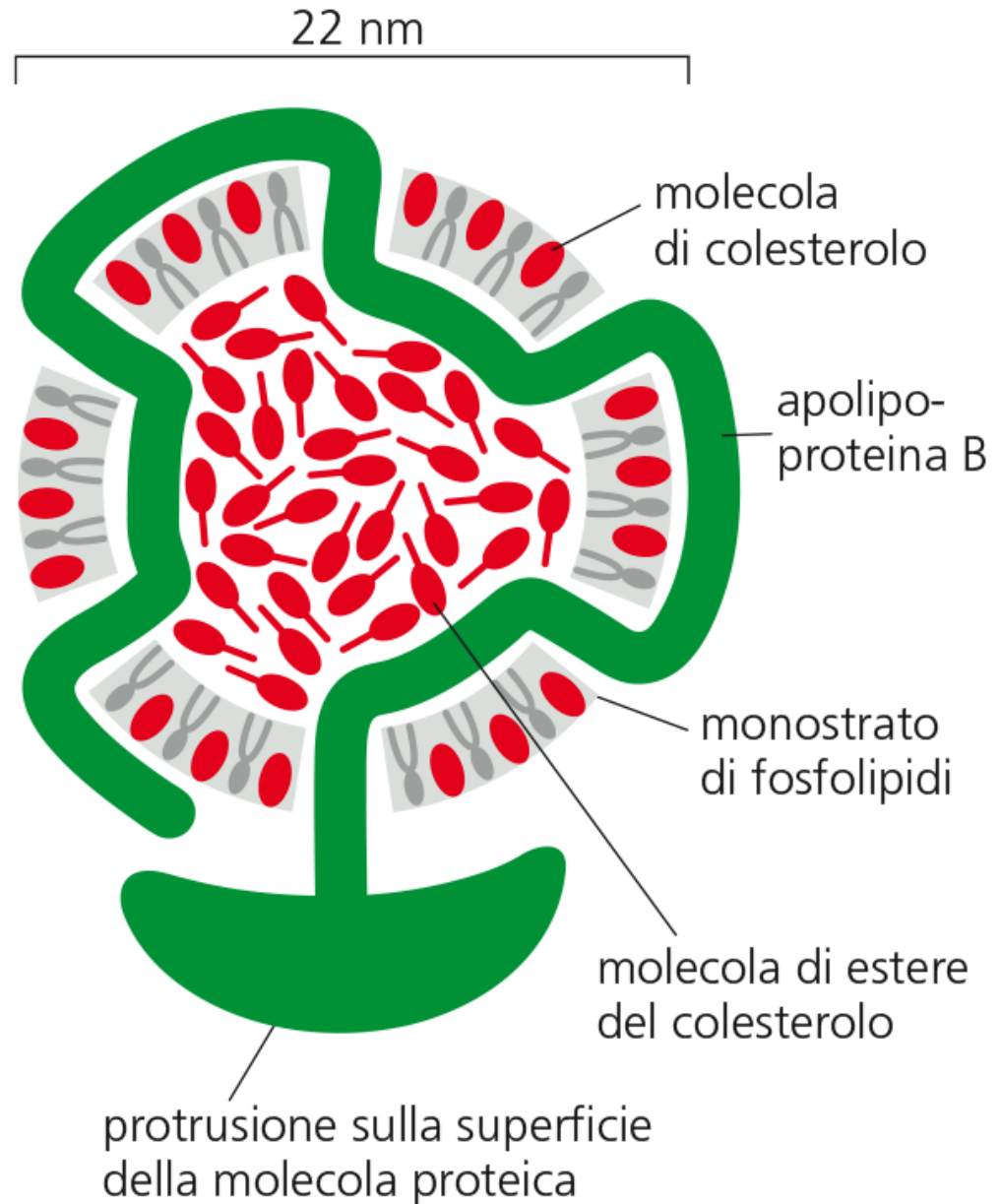
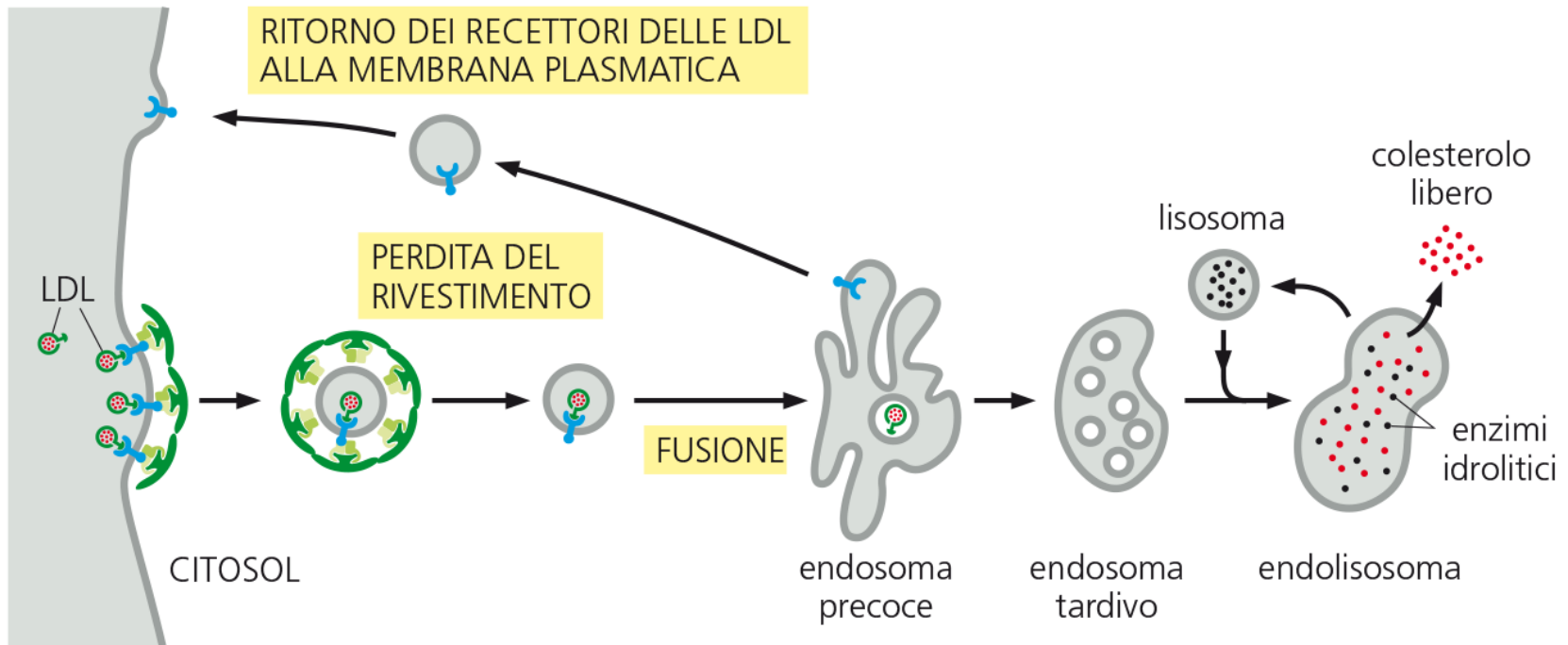


TABLE 17-2 Known Sorting Signals That Direct Proteins to Specific Transport Vesicles

Signal Sequence*	Proteins with Signal	Signal Receptor	Vesicles That Incorporate Signal-bearing Protein
Lys-Asp-Glu-Leu (KDEL)	ER-resident luminal proteins	KDEL receptor in <i>cis</i> -Golgi membrane	COPI
Lys-Lys-X-X (KKXX)	ER-resident membrane proteins (cytosolic domain)	COPI α and β subunits	COPI
Di-acidic (e.g., Asp-X-Glu)	Cargo membrane proteins in ER (cytosolic domain)	COPII Sec24 subunit	COPII
Mannose 6-phosphate (M6P)	Soluble lysosomal enzymes after processing in <i>cis</i> -Golgi	M6P receptor in <i>trans</i> -Golgi membrane	Clathrin/AP1
	Secreted lysosomal enzymes	M6P receptor in plasma membrane	Clathrin/AP2
Asn-Pro-X-Tyr (NPXY)	LDL receptor in the plasma membrane (cytosolic domain)	AP2 complex	Clathrin/AP2
Tyr-X-X- Φ (YXX Φ)	Membrane proteins in <i>trans</i> -Golgi (cytosolic domain)	AP1 (μ 1 subunit)	Clathrin/AP1
	Plasma membrane proteins (cytosolic domain)	AP2 (μ 2 subunit)	Clathrin/AP2
Leu-Leu (LL)	Plasma membrane proteins (cytosolic domain)	AP2 complexes	Clathrin/AP2

*X = any amino acid; Φ = hydrophobic amino acid. Single-letter amino acid abbreviations are in parentheses.



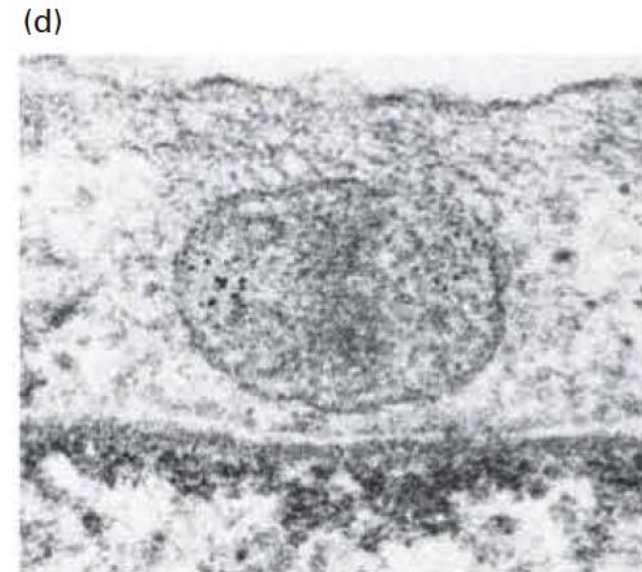
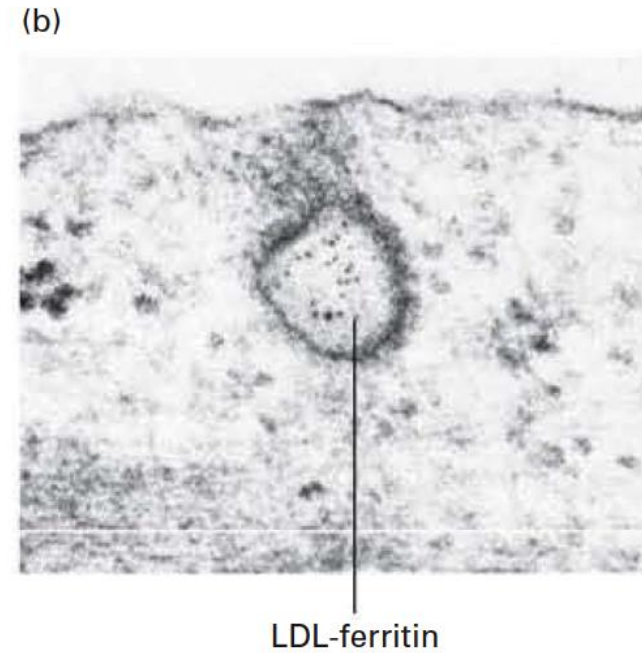
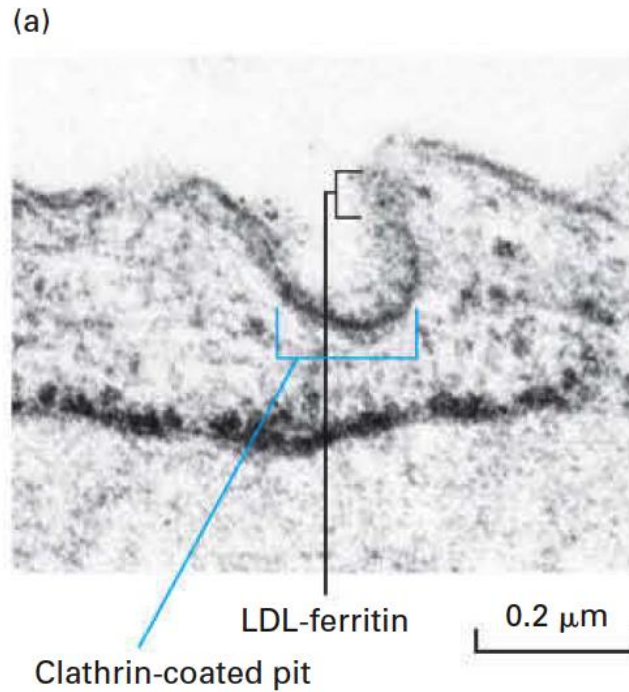
Dopo aver perso il rivestimento di clatrina le vescicole si fondono con gli endosomi precoci.

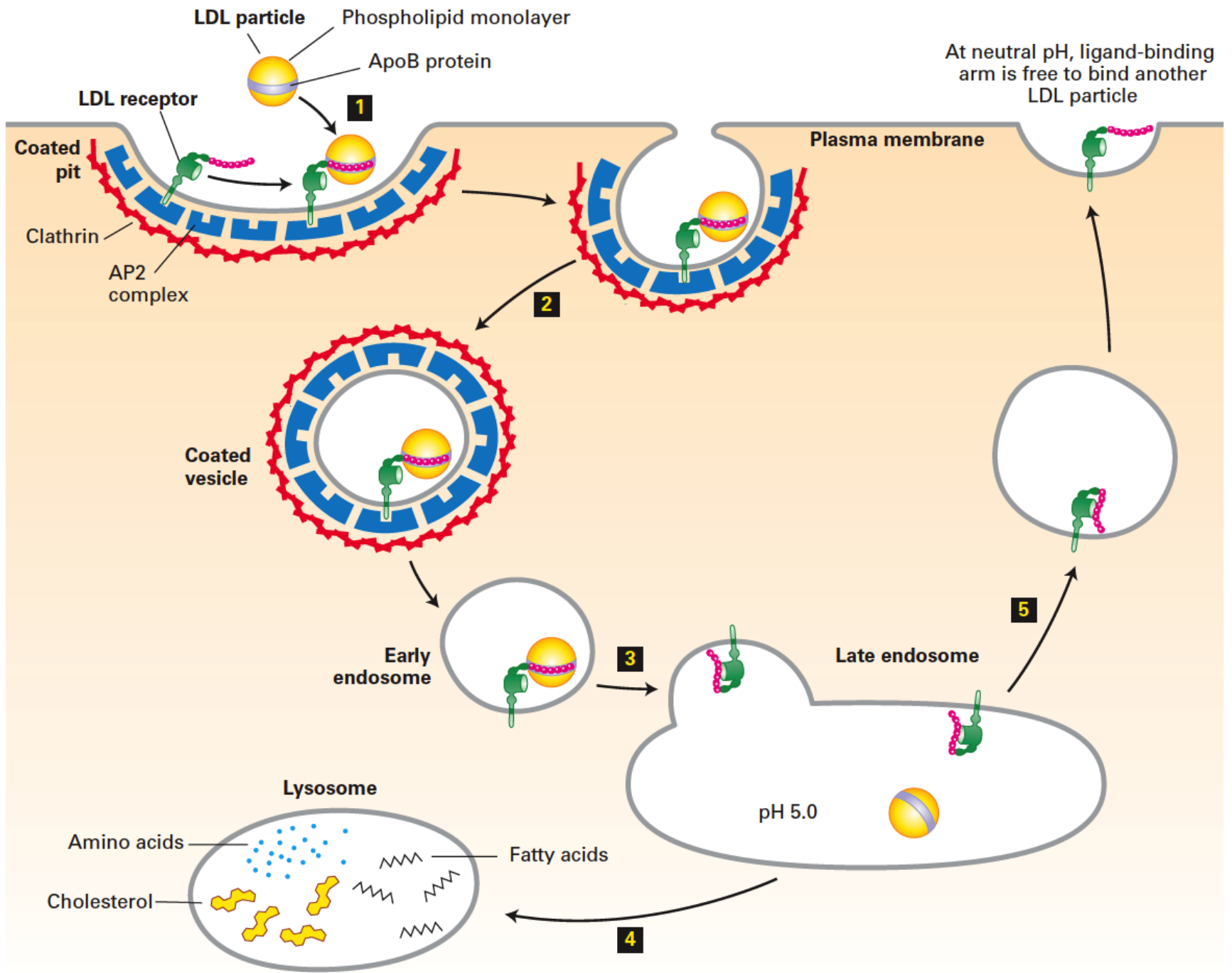
Il basso pH provoca il rilascio delle LDL che si staccano dal recettore e vanno ai lisosomi, attraverso gli endosomi tardivi.

Il recettore viene riciclato alla membrana plasmatica. Il colesterolo viene rilasciato nella cellula.

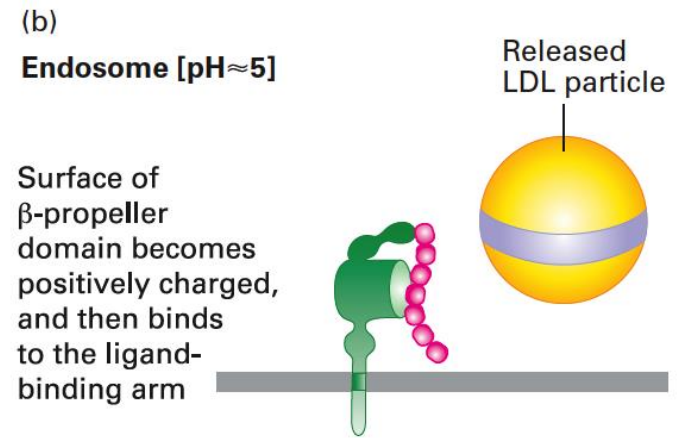
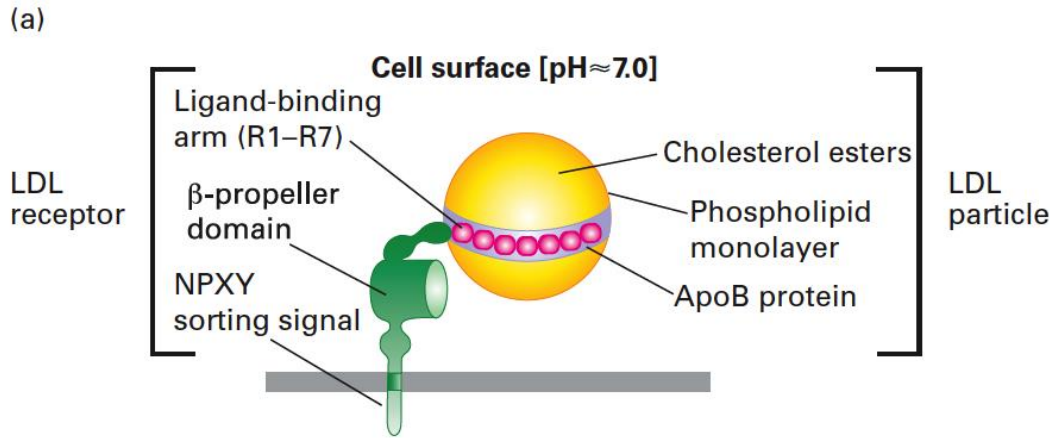
Endocitosi delle LDL coniugate alla ferritina (per poterle visualizzare).

Se c'è troppo colesterolo la cellula smette di produrre il recettore per le LDL e non fa più endocitosi di colesterolo, che quindi si accumula nelle arterie.



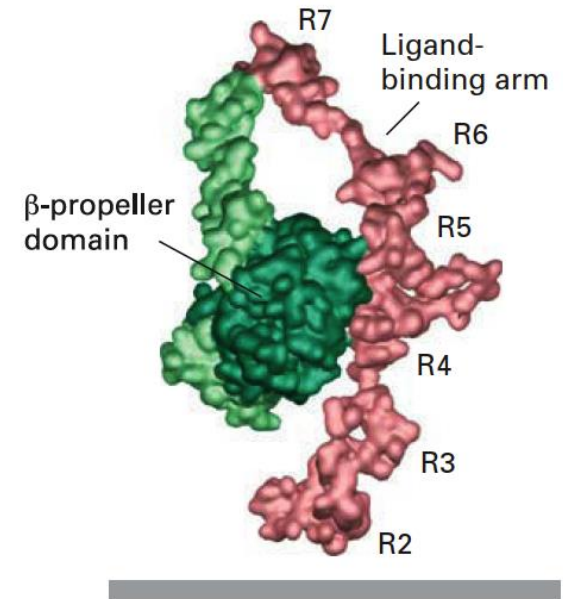


Il legame del recettore alla LDL dipende dal pH



In assenza del ligando, il braccio di legame interagisce con il **dominio β -propeller**, che contiene dei residui di His il cui stato di protonazione dipende dal pH.

Il braccio di legame è ricco di cisteine (ma contiene anche aa carichi negativamente) e lega la LDL. Il suo legame dipende dal pH.



Ipercolesterolemia familiare

Mutazioni a carico del recettore per le LDL causano forme di **ipercolesterolemia familiari** che possono essere anche molto gravi (se non trattati i pazienti muoiono prima dei 30 anni).

Dallo studio di questi pazienti è stato possibile comprendere il funzionamento del recettore per LDL.

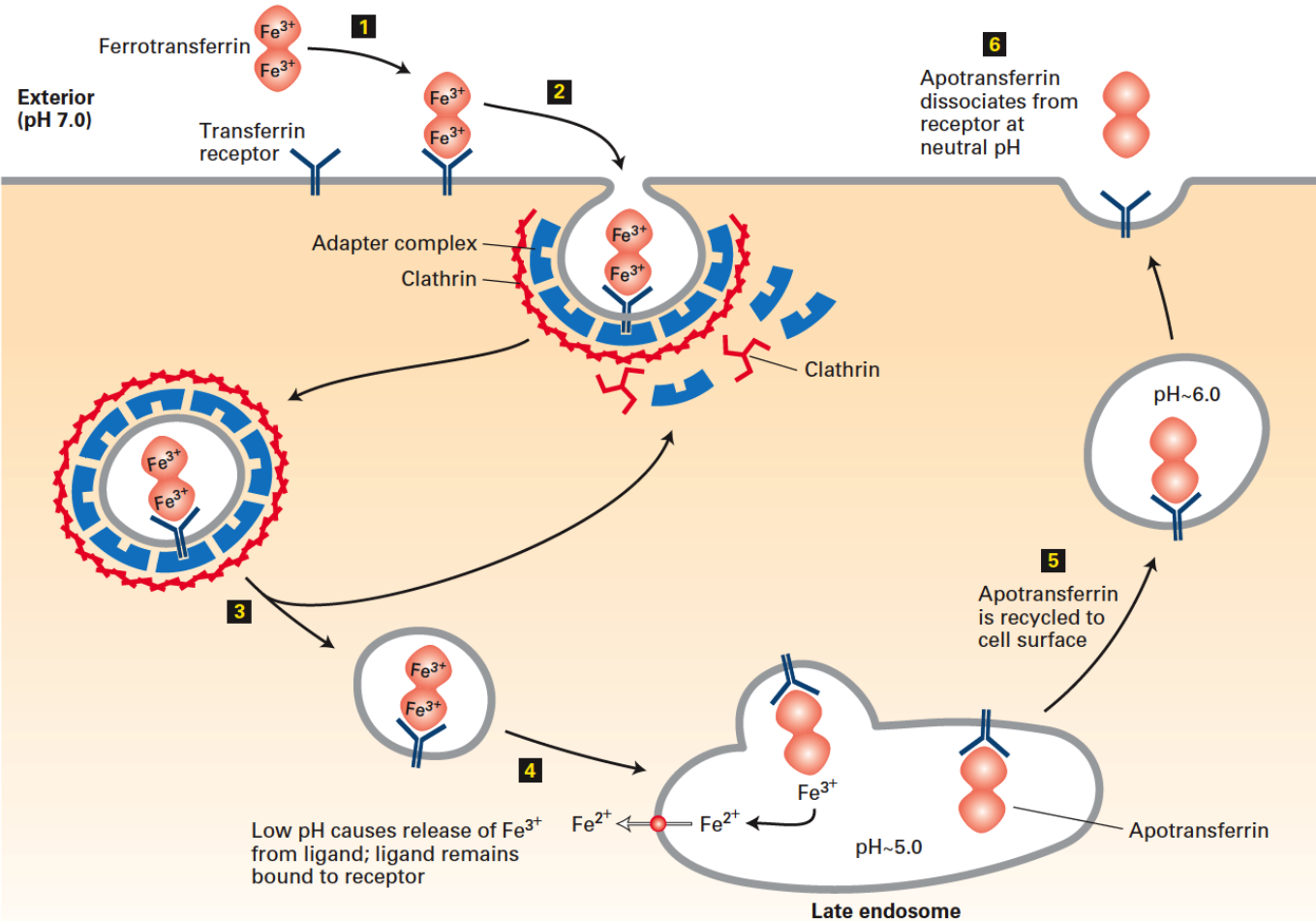
Effetti anche se la mutazione è in eterozigosi, ma molto più grave se in omozigosi.

Tra le mutazioni si osservano:

- Recettore assente
- Recettore che non si ripiega correttamente nel RE
- Recettore con scarsa affinità per LDL
- Recettore che non viene internalizzato
- Raramente mutazioni in AP2

Endocitosi mediata da recettore delle ferro-transferrina

La transferrina è una glicoproteina solubile trasporta il ferro nel sangue. Il ferro non deve essere mai libero perché produrrebbe ROS.

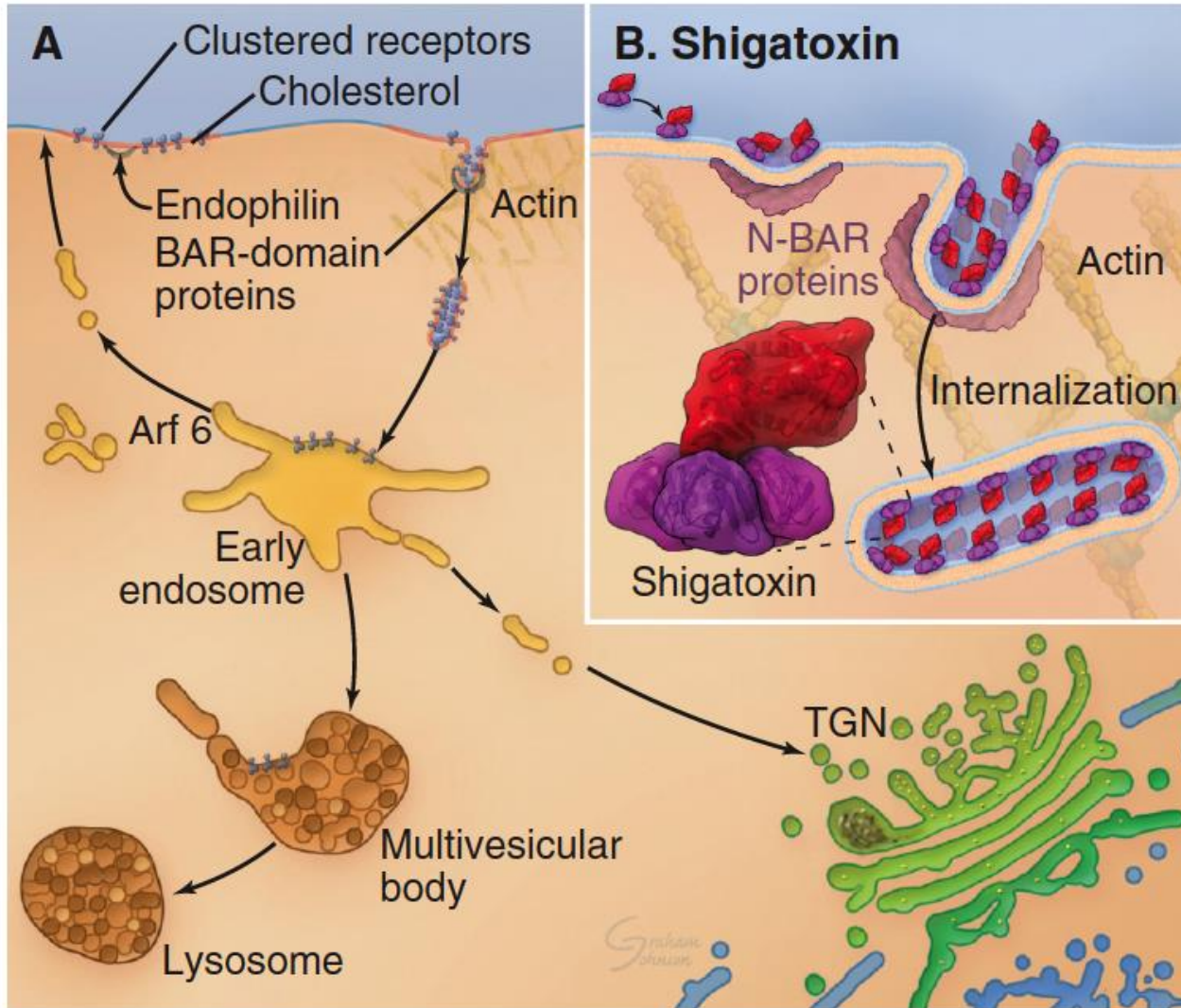


Una volta rilasciato il ferro, la apotransferrina legata al suo recettore viene riciclata alla membrana. Il ferro ridotto a Fe^{2+} viene trasportato nel citosol.

I recettori delle vie di trasduzione del segnale sono regolati dalla degradazione dei lisosomi

- **Recettori come EGFR** e il recettore degli oppioidi si accumulano nelle coated pits solo dopo aver legato il ligando e vengono degradati nei lisosomi.
- Perciò il legame di questi recettori ai ligandi ne provoca una diminuzione (**downregolazione del recettore**), riducendo la sensibilità della cellula al ligando.
- **Il recettore viene legato a una o poche molecole di ubiquitina** dal lato citosolico.
- Proteine che legano l'ubiquitina dirigono il recettore alle coated pits. La mono-ubiquitinazione impedisce anche il riciclo del recettore alla membrana plasmatica.

Endocitosi non caveolare (vescicole non rivestite)



Alcune proteine vengono internalizzate in assenza di clatrina e caveolina, es. MHC I e il recettore di IL2.

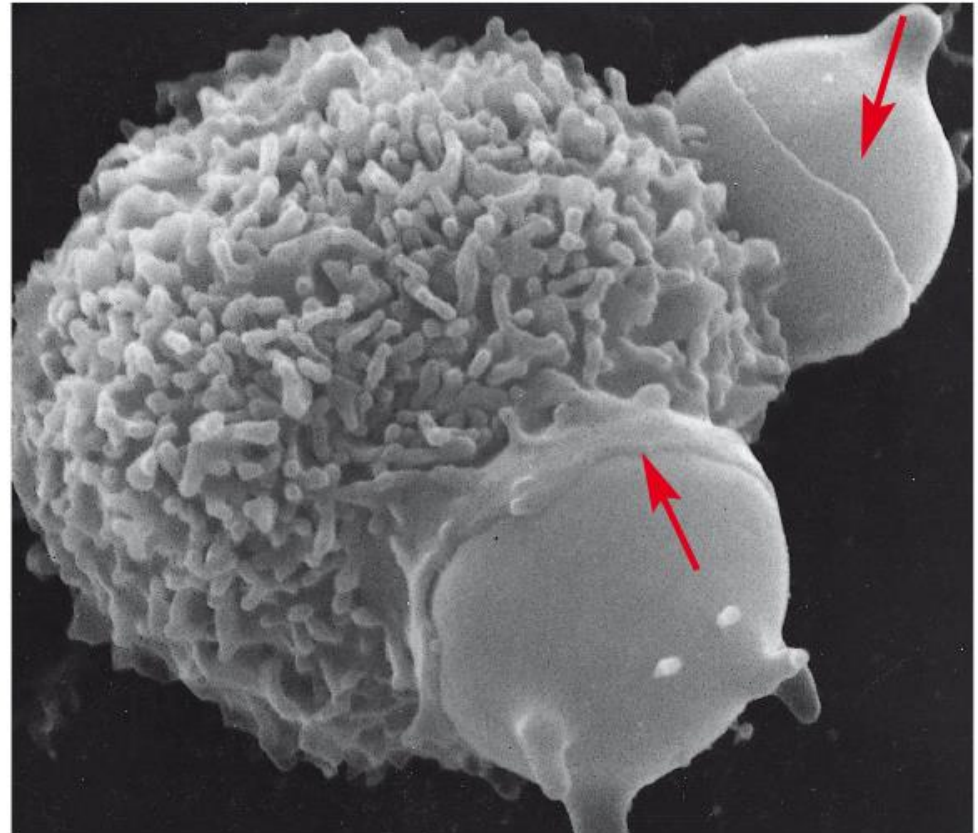
Alcuni patogeni, come il batterio Shigella sfruttano questa via. La Shigatossina viene endocitata attraverso vescicole non rivestite.

Fagocitosi

Solo alcune cellule (fagociti professionisti) sono in grado di fagocitare (macrofagi e neutrofili che fagocitano patogeni e cellule senescenti o apoptotiche).

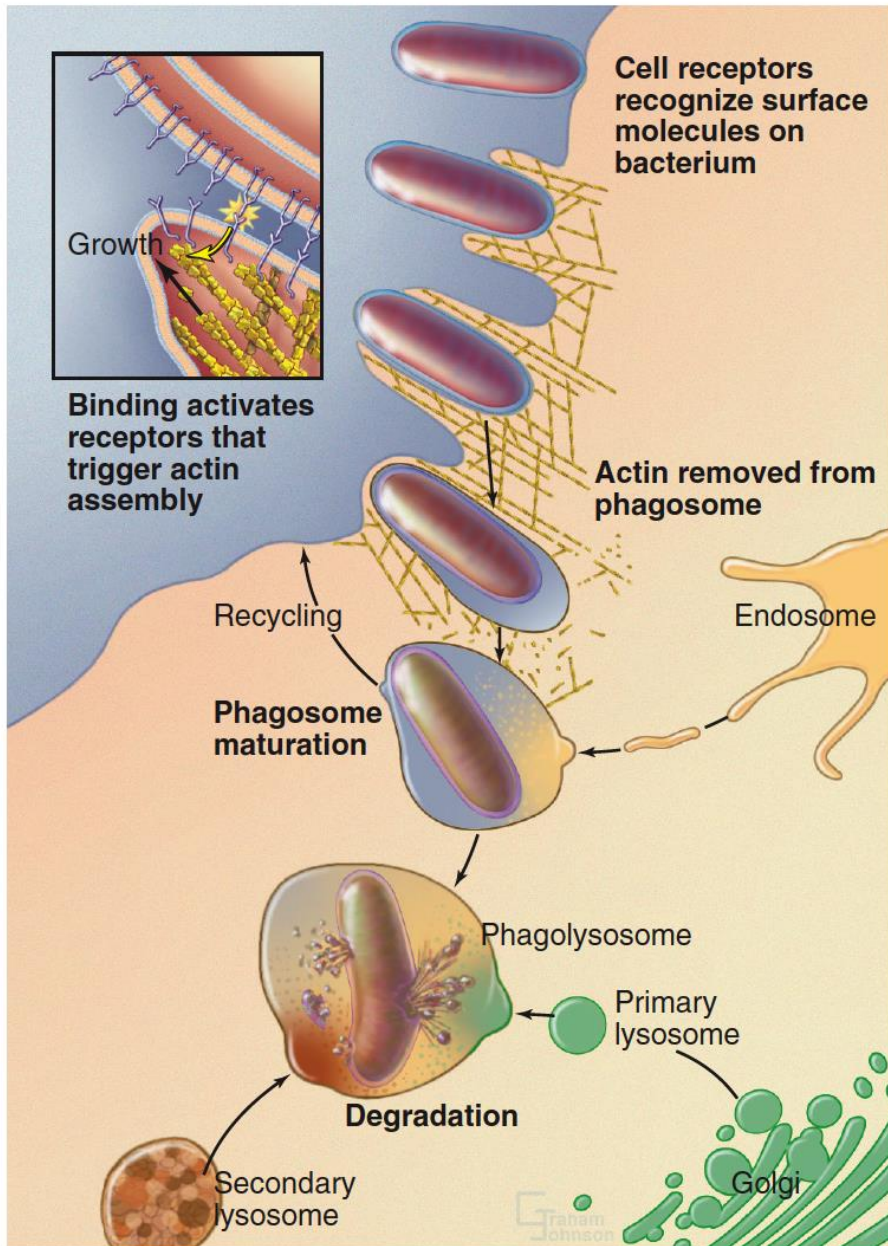
I fagosomi si fondono coi lisosomi. Le sostanze non digerite rimangono nei lisosomi come **corpo residuo** e possono poi essere secrete dalla cellula mediante esocitosi.

Le cellule vive espongono segnali inibitori per i macrofagi e non espongono segnali attivatori (come la fosfatidilserina invece esposta da cellule apoptotiche) → I macrofagi possono mangiare solo cellule animali morte.



**Macrofago che fagocita
due globuli rossi**

5 μm



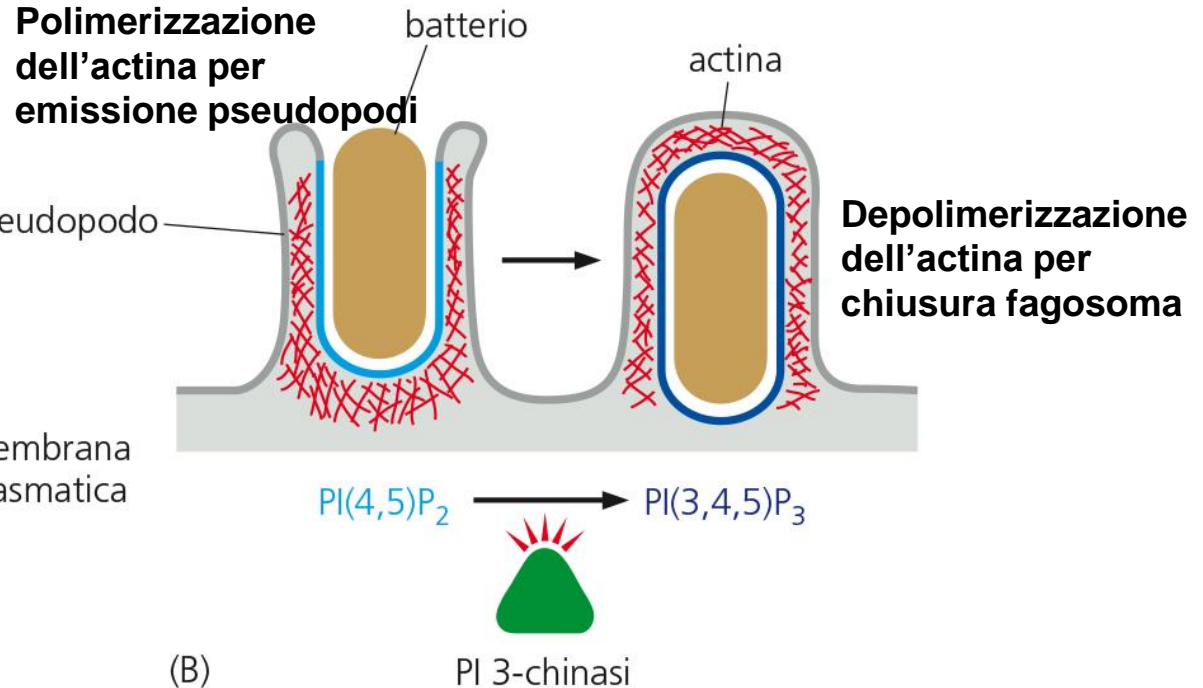
La fagocitosi è un processo che avviene in 4 passaggi:

- 1. Attacco** – avviene per riconoscimento del bersaglio che è legato alle opsonine (tra cui anticorpi e complemento)
- 2. Inglobamento** – grazie alla formazione di pseudopodi
- 3. Fusione con i lisosomi** – provoca il rilascio di citochine
- 4. Degradazione** – dopo la chiusura del fagosoma, i filamenti di actina si disassemblano e il fagosoma si muove verso il centro della cellula fino a fondersi con un lisosoma, nel quale rimane il corpo residuo.

La fagocitosi richiede dei recettori sulla membrana; quelli meglio noti sono i **recettori degli F_c** sui macrofagi e neutrofili, che legano gli anticorpi attivando la fagocitosi.



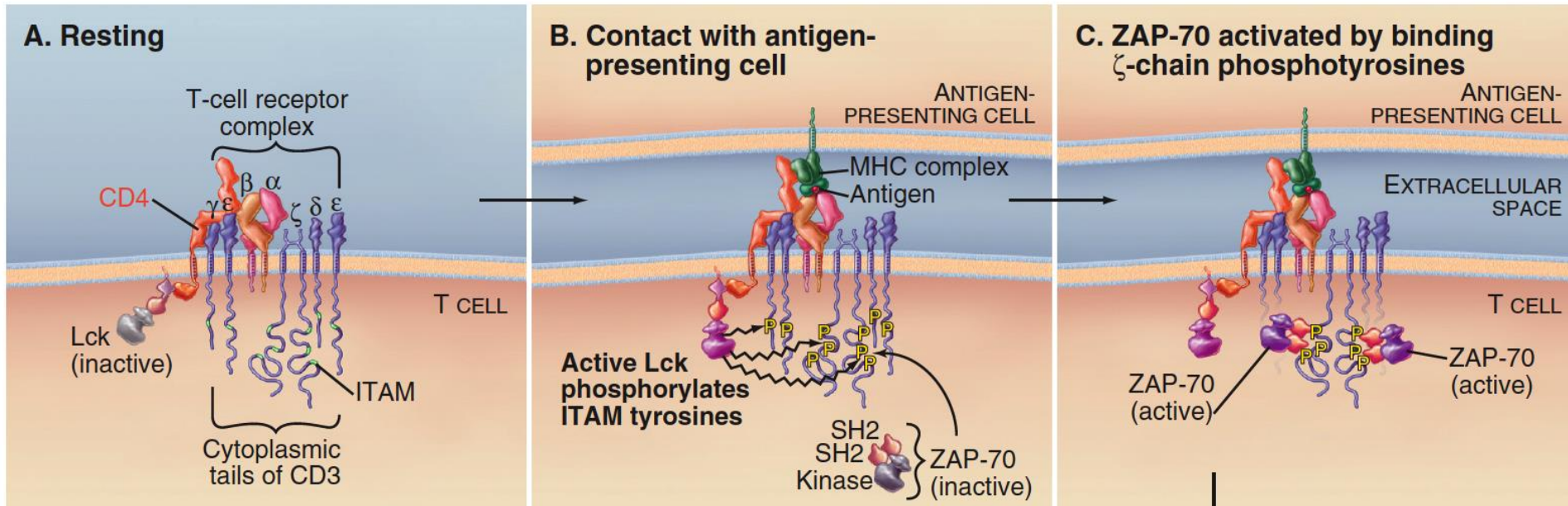
(A)



Questi emettono degli pseudopodi che si fondono a dare il fagosoma.

La polimerizzazione dell'actina è innescata da $PI(4,5)P_2$. Per sigillare il fagosoma l'actina è depolimerizzata e richiede una chinasi che converte $PI(4,5)P_2$ in $PI(3,4,5)P_3$.

La presentazione dell'antigene in seguito ad autofagia

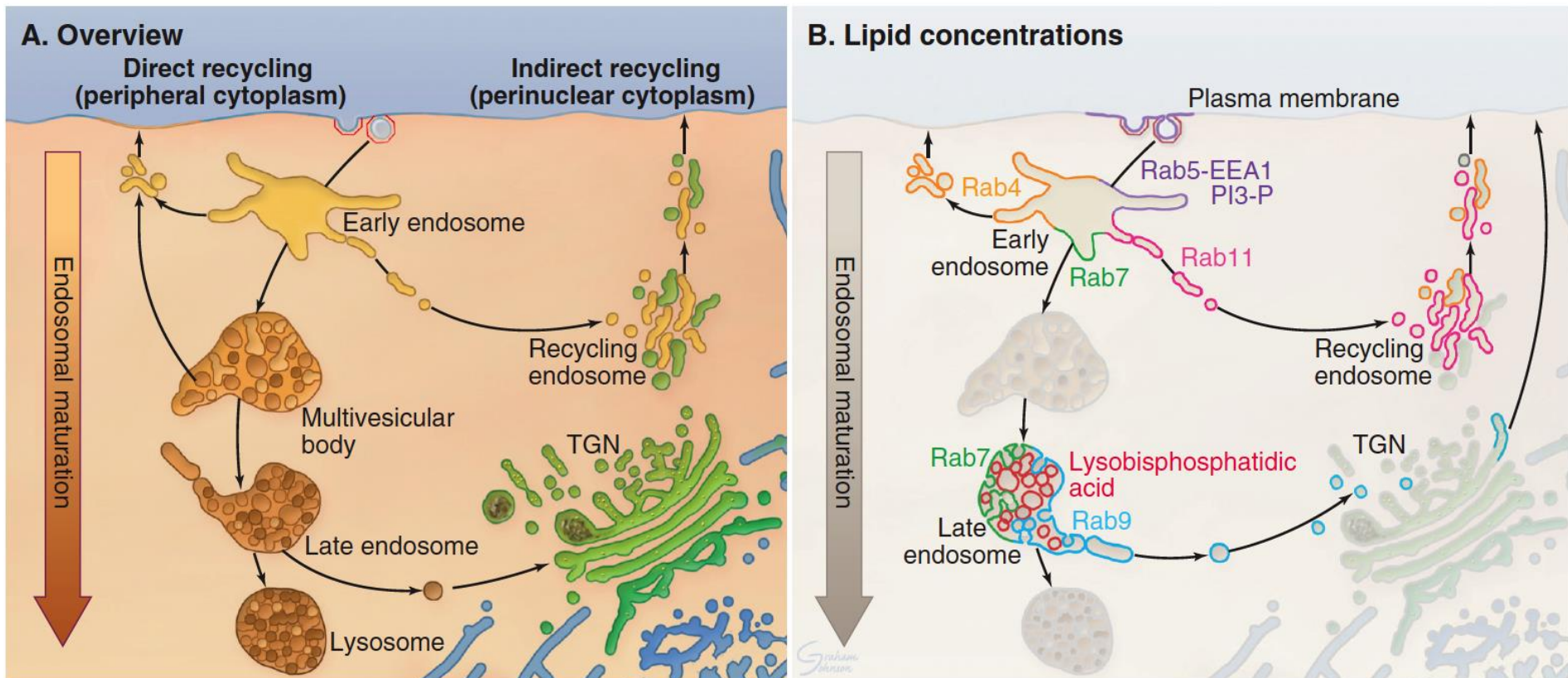


Le molecole di MHCII legano i peptidi derivati dalle proteine batteriche in un fagolisosoma che prende il nome di **compartimento antigen-presenting**.

MHCII caricate con i peptidi vengono riportate alla membrana plasmatica dove attivano i linfociti CD4+

La maturazione degli endosomi

Gli endosomi precoci si formano dalla fusione di vescicole endocitiche. Sono piccoli e si muovono nel citosol sottostante la membrana plasmatica. Hanno domini tubulari e vacuolari. Possono trasformarsi in endosomi di riciclo o in late endosomes.



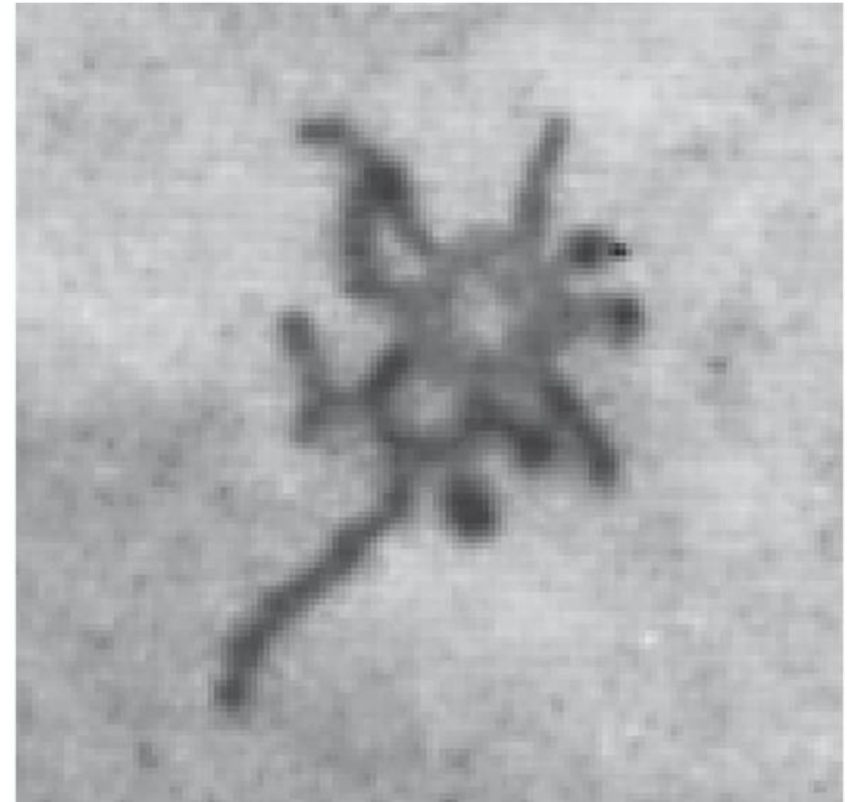
Maturazione degli endosomi precoci

Durante la maturazione dell'endosoma, la parte vacuolare si trasforma nell'endosoma tardivo, quella tubulare si restringe.

Gli endosomi in maturazione migrano verso l'interno della cellula e ricevono proteine lisosomiali.

Si concentrano intorno al nucleo fondendosi tra di loro e con gli endolisosomi e i lisosomi.

Endosoma precoce



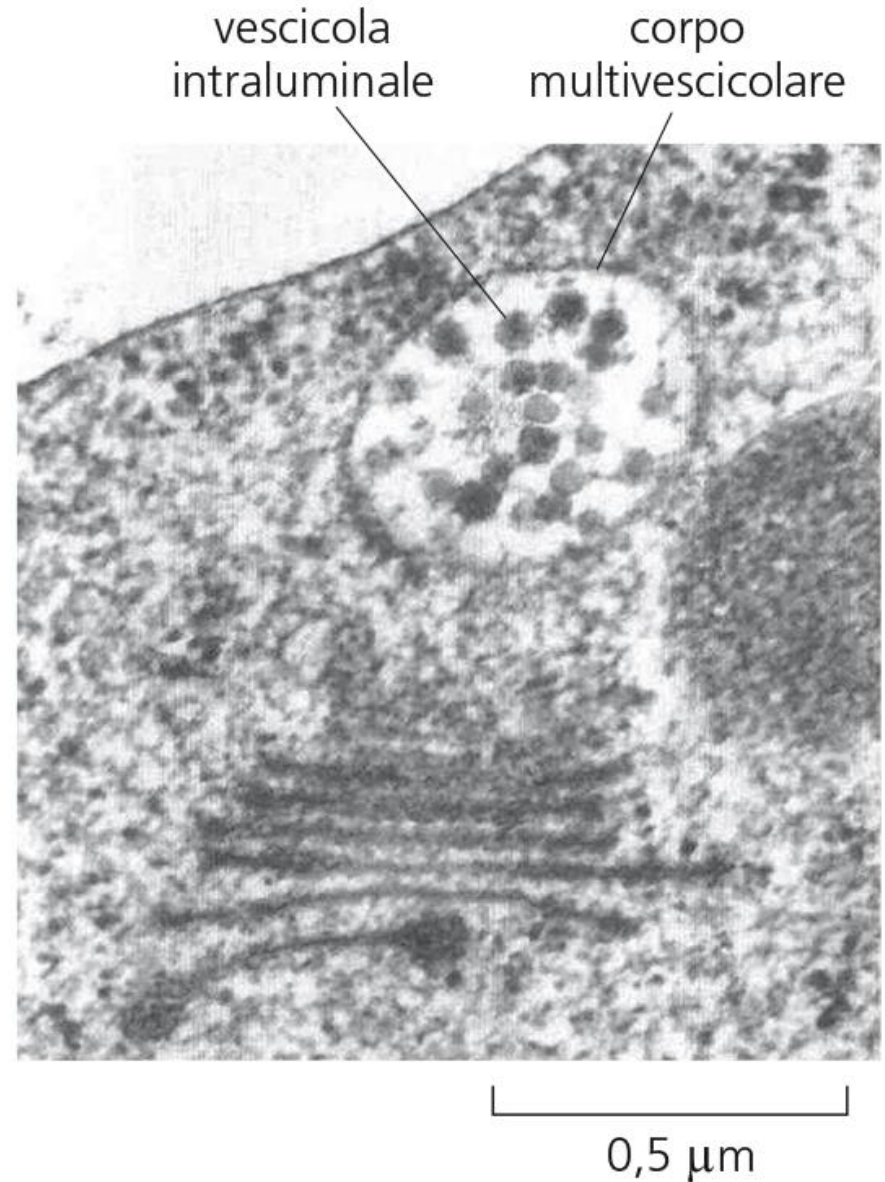
0,5 μm

Durante la maturazione, avvengono numerosi cambiamenti gradualmente degli endosomi:

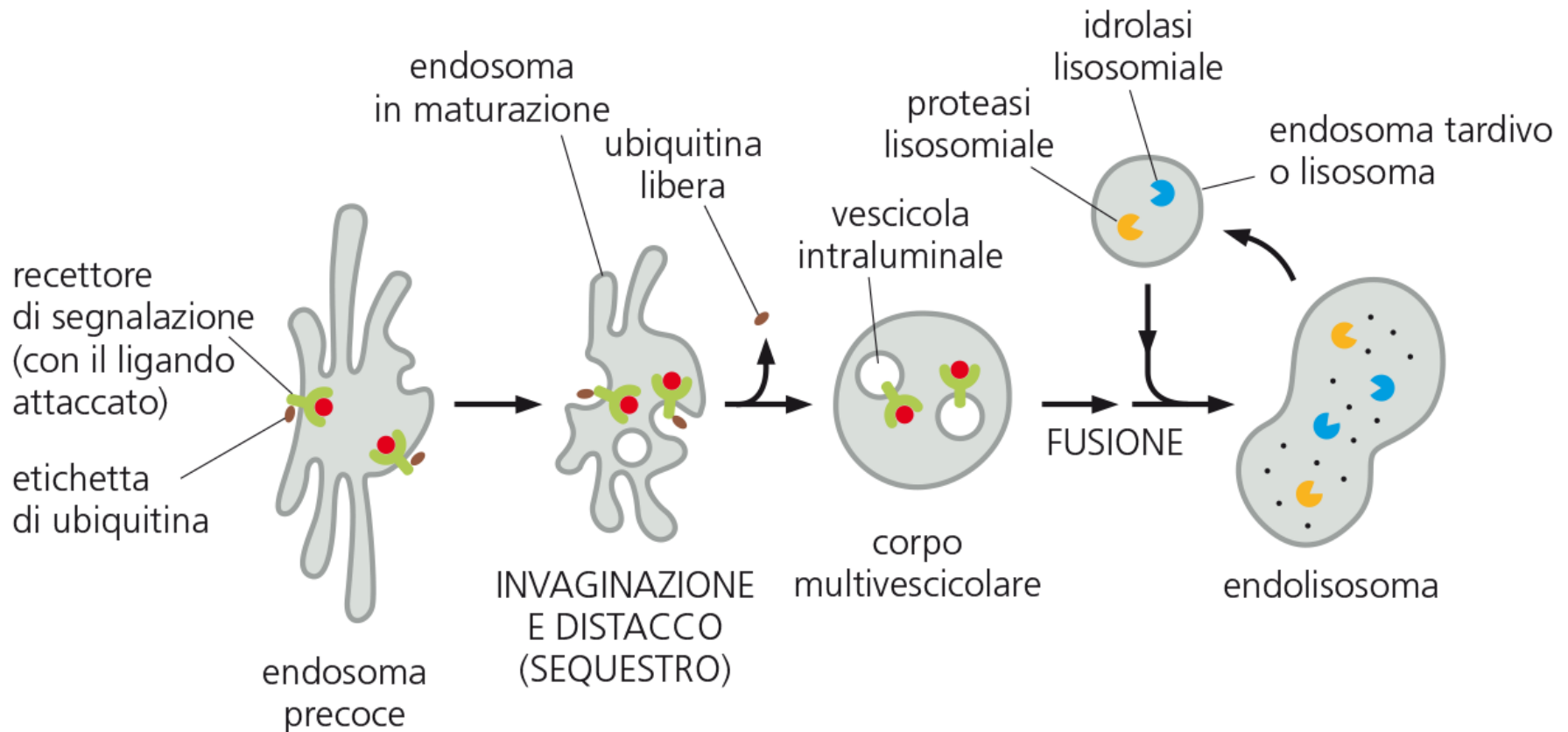
- Cambiano forma e posizione
- Subiscono una modificazione molecolare del lato citosolico (mediata da Rab, fosfoinositidi e SNARE)
- L'ATPasi di tipo V acidifica il lume; il diverso pH regola l'attività delle idrolasi e il rilascio dei ligandi dai loro recettori
- Le proteine lisosomiali sono trasportate dal TGN all'endosoma in maturazione
- Le vescicole intraluminali sequestrano i recettori delle vie di segnalazione che non devono essere riportati alla membrana plasmatica

Corpi multivescicolari

- Durante la maturazione, alcune parti della membrana si invaginano e si staccano formando vescicole intraluminali. Per questo gli endosomi in via di maturazione sono detti **corpi multivescicolari**.
- I recettori endocitati si ripartiscono sulla membrana che si invagina.
- Nell'endosoma precoce i recettori ubiquitinati vengono smistati nelle vescicole intraluminali nell'endosoma tardivo.

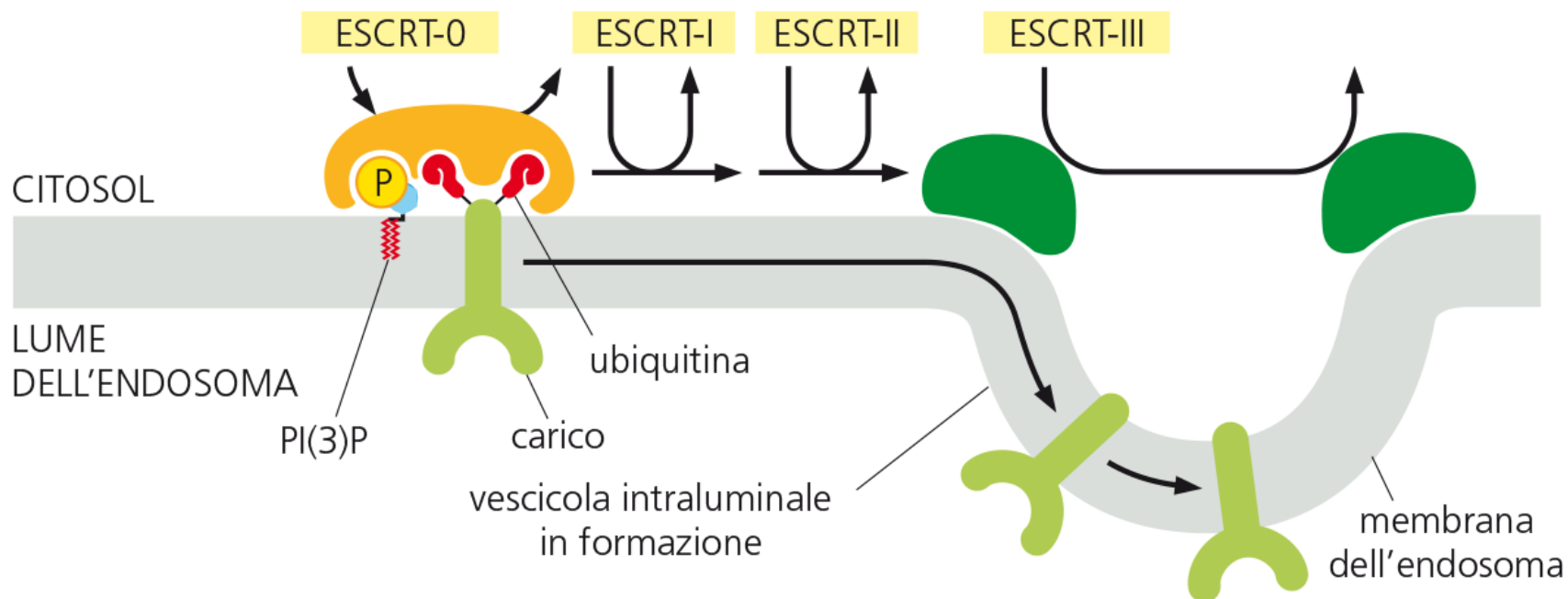


I recettori endocitati sono resi accessibili alle proteine che li degradano inglobandoli nelle vescicole intraluminali.
 Nei corpi multi-vescicolari è presente anche il contenuto solubile degli endosomi precoci.



I complessi ESCRT

Nelle membrane degli endosomi i tags di ubiquitina sono riconosciuti dai complessi proteici citosolici **ESCRT (Endosome Sorting Complex Required for Transport)** che mediano lo smistamento nelle vescicole intraluminali.



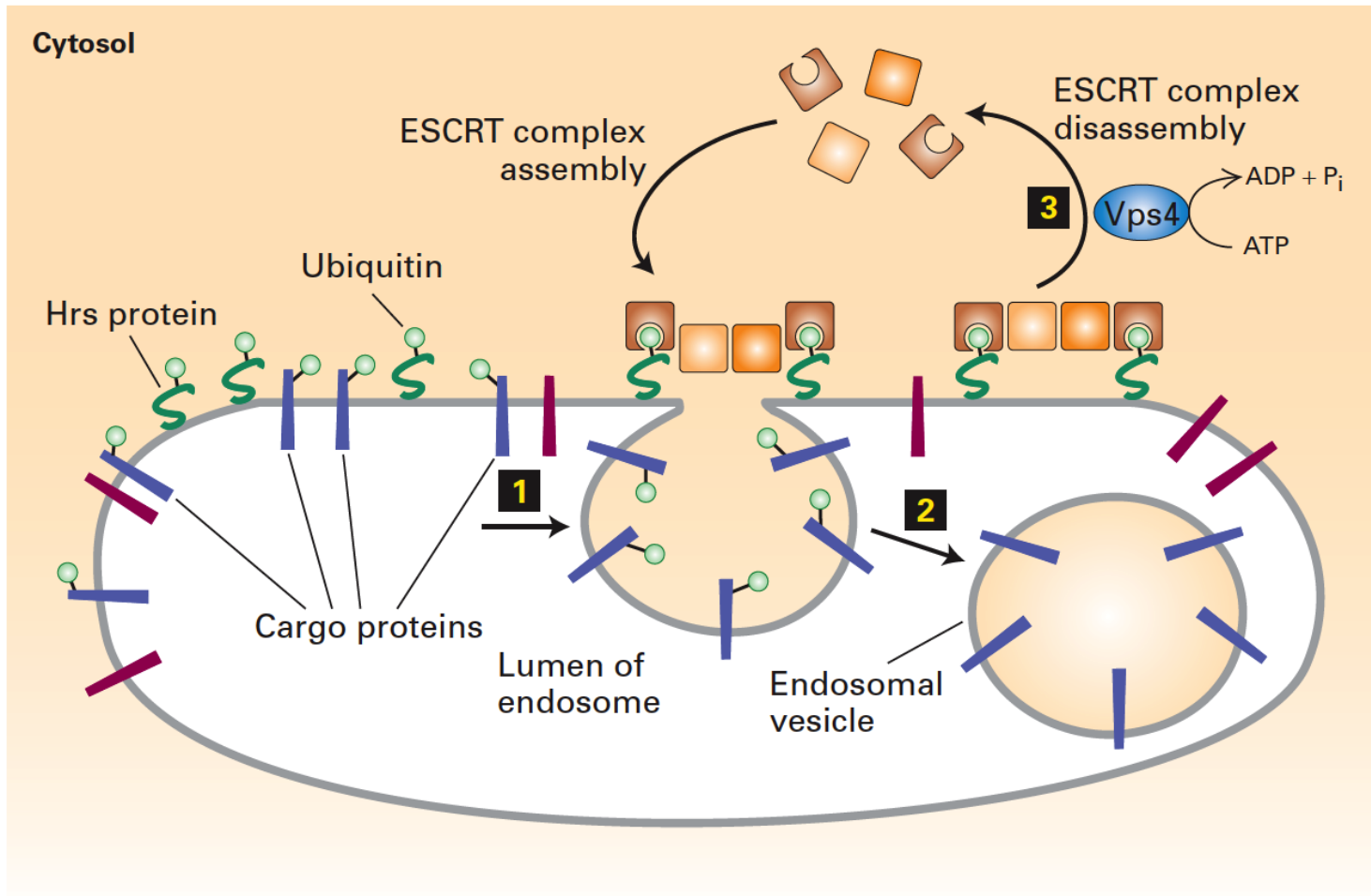
Le proteine ESCRT riconoscono proteine ubiquitinate.

L'invaginazione della membrana dipende anche da una chinasi che fosforila il PI a dare PI(3)P, che fa da ancoraggio per ESCRT-0.

ESCRT-0 smista i recettori ubiquitinati a ESCRT-I.

Le proteine ubiquitinate vengono indirizzate in zone che diventeranno le vescicole e recluta anche le ESCRT.

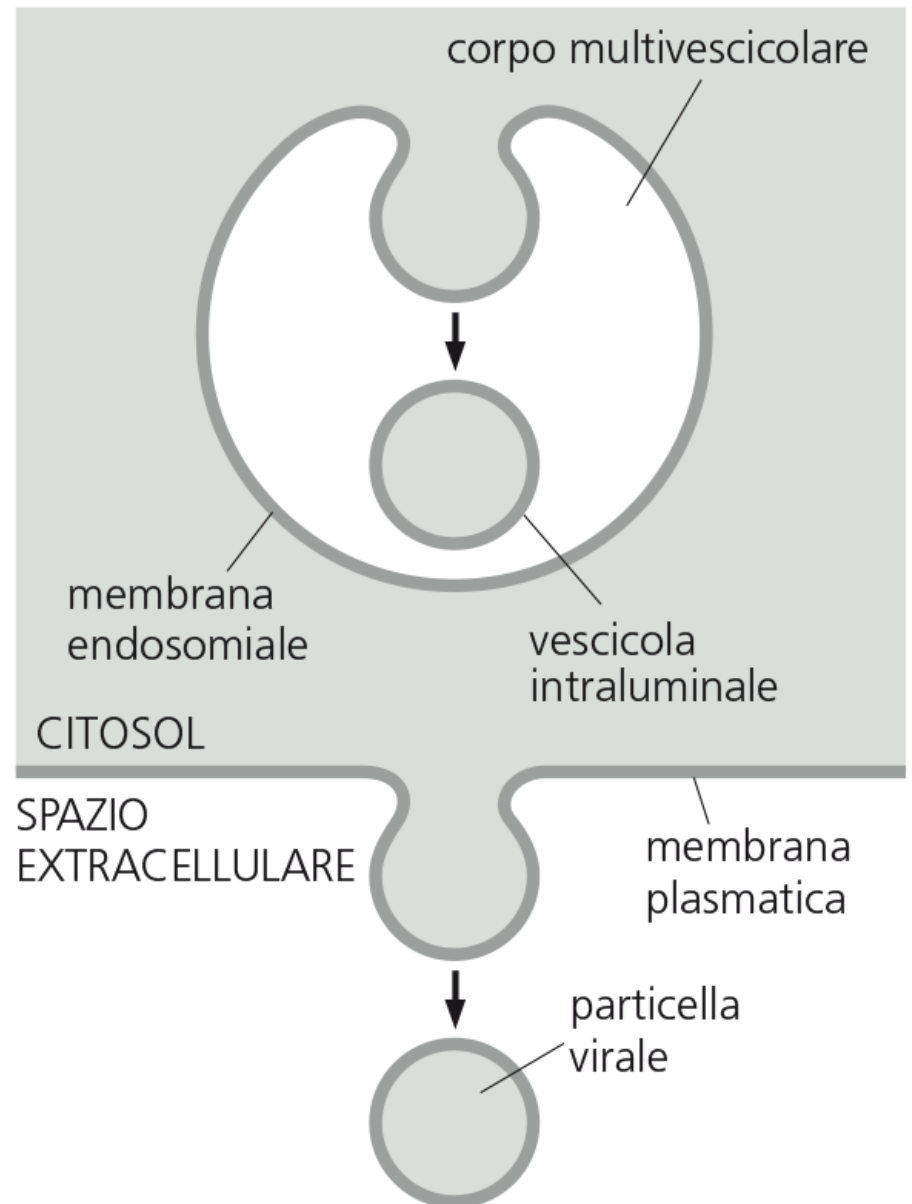
Le ESCRT mediano la formazione della vescicole.



L'ATPasi Vps4 (AAA ATPasi) media il disassemblamento delle ESCRT, rilasciandole nel citosol per un nuovo ciclo.

Si pensa che le proteine del complesso ESCRT siano evolutivamente correlate alle proteine che mediano la deformazione della membrana nella citochinesi degli Archea.

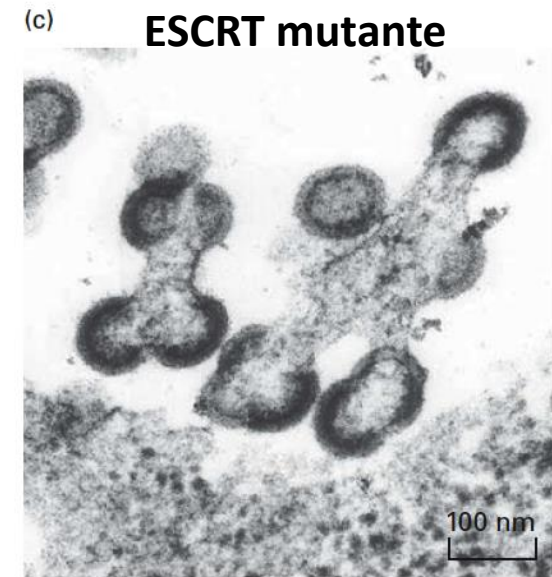
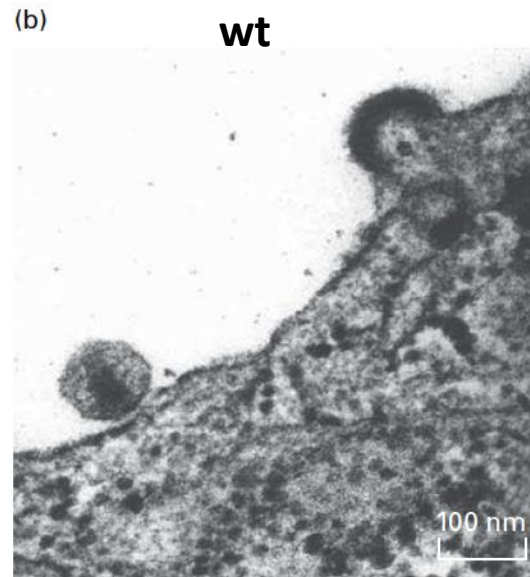
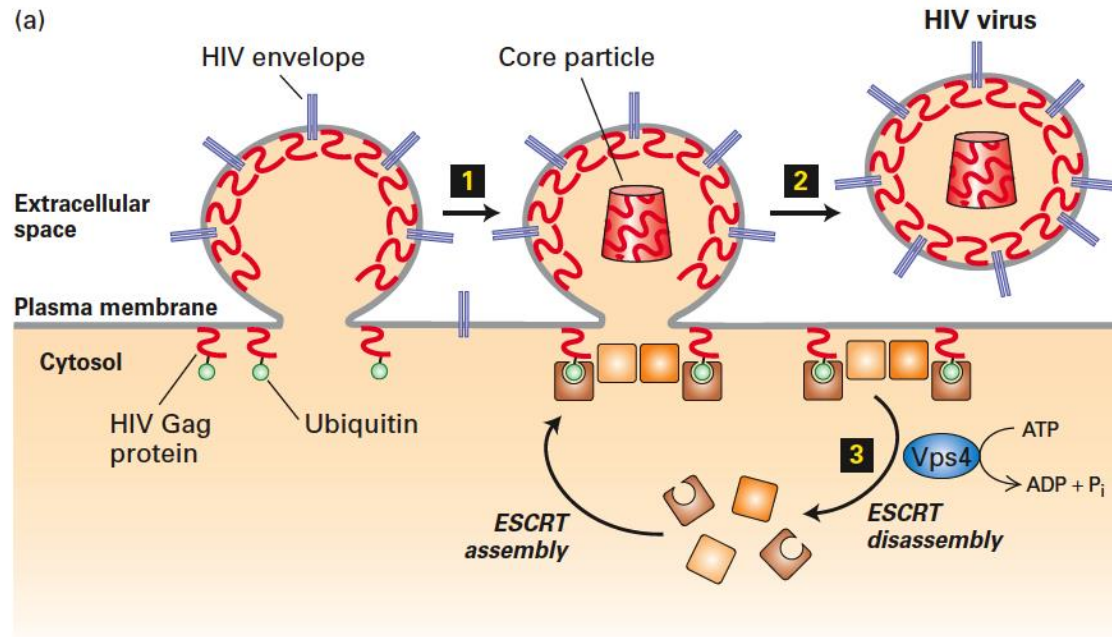
Il complesso ESCRT è usato anche nella citochinesi delle cellule animali e nella gemmazione dei virus.



Analogie tra gemmazione virale e formazione dei corpi multivescicolari

La gemmazione del virus dell'HIV è mediata dalla proteina virale strutturale **Gag** (che viene ubiquitinata durante la gemmazione) e dalle ESCRT.

Anche altri virus sfruttano meccanismi dipendenti da ESCRT.



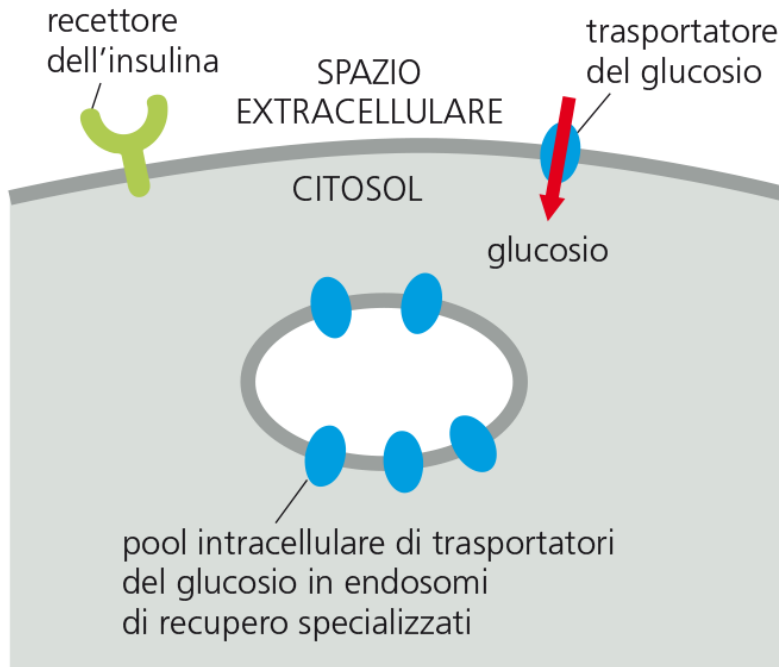
Destini dei recettori endocitati

I recettori endocitati possono avere tre diversi destini all'interno della cellula:

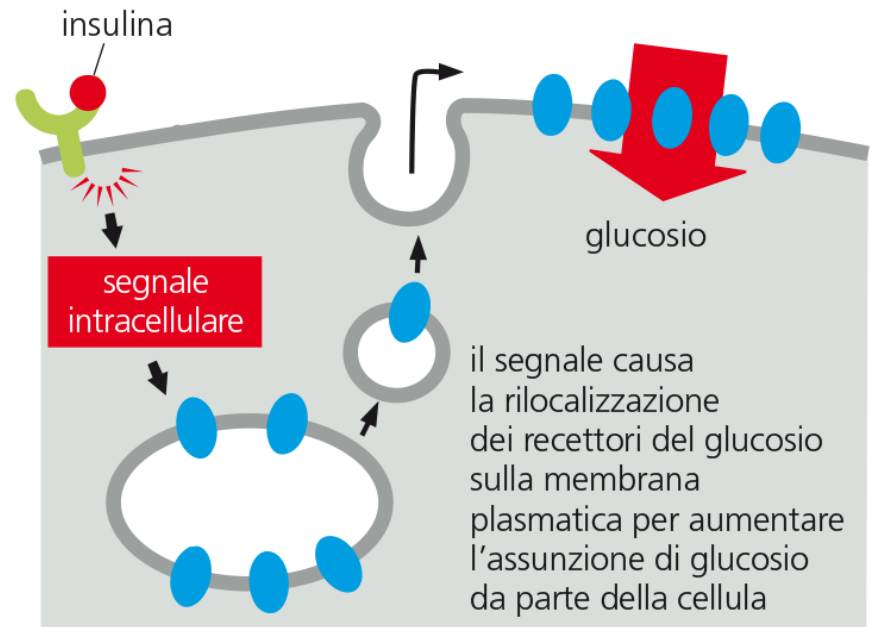
1. Essere degradati nei lisosomi (**degradazione**)
2. Essere riportati allo stesso dominio della membrana (**endosomi di recupero**)
3. Essere riportati in membrana ma ad un diverso dominio, ad esempio nelle cellule polarizzate (**transcitosi**)

Endosomi di recupero

cellula non stimolata



cellula stimolata da insulina

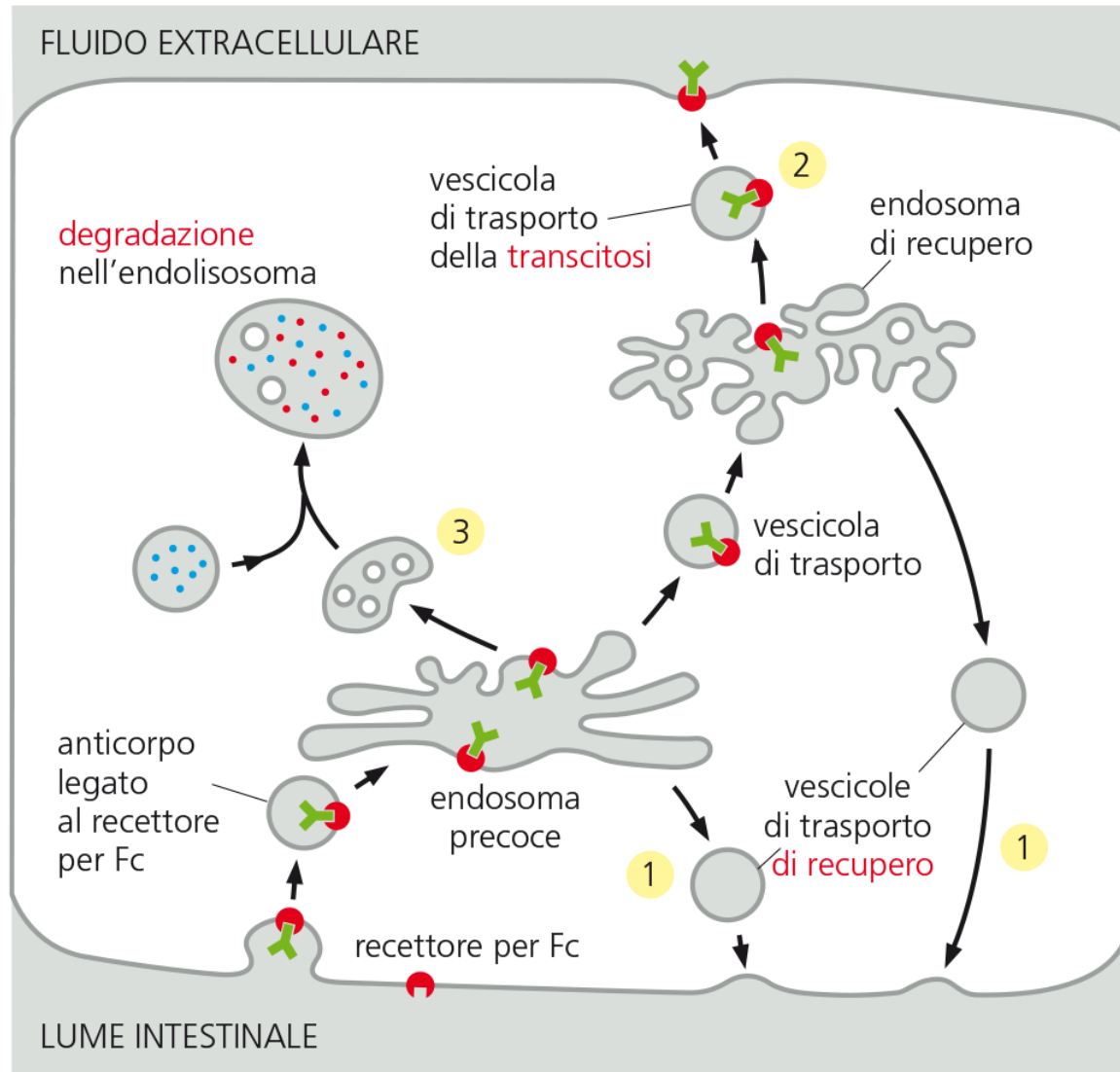


Le cellule possono regolare il rilascio di proteine di membrana dagli endosomi di recupero, che possono essere utilizzati come deposito come nel caso del **recettore del glucosio**. A seguito della stimolazione con l'insulina si attiva una via che porta il recettore del glucosio alla membrana per aumentare l'uptake di glucosio.

Transcitosi

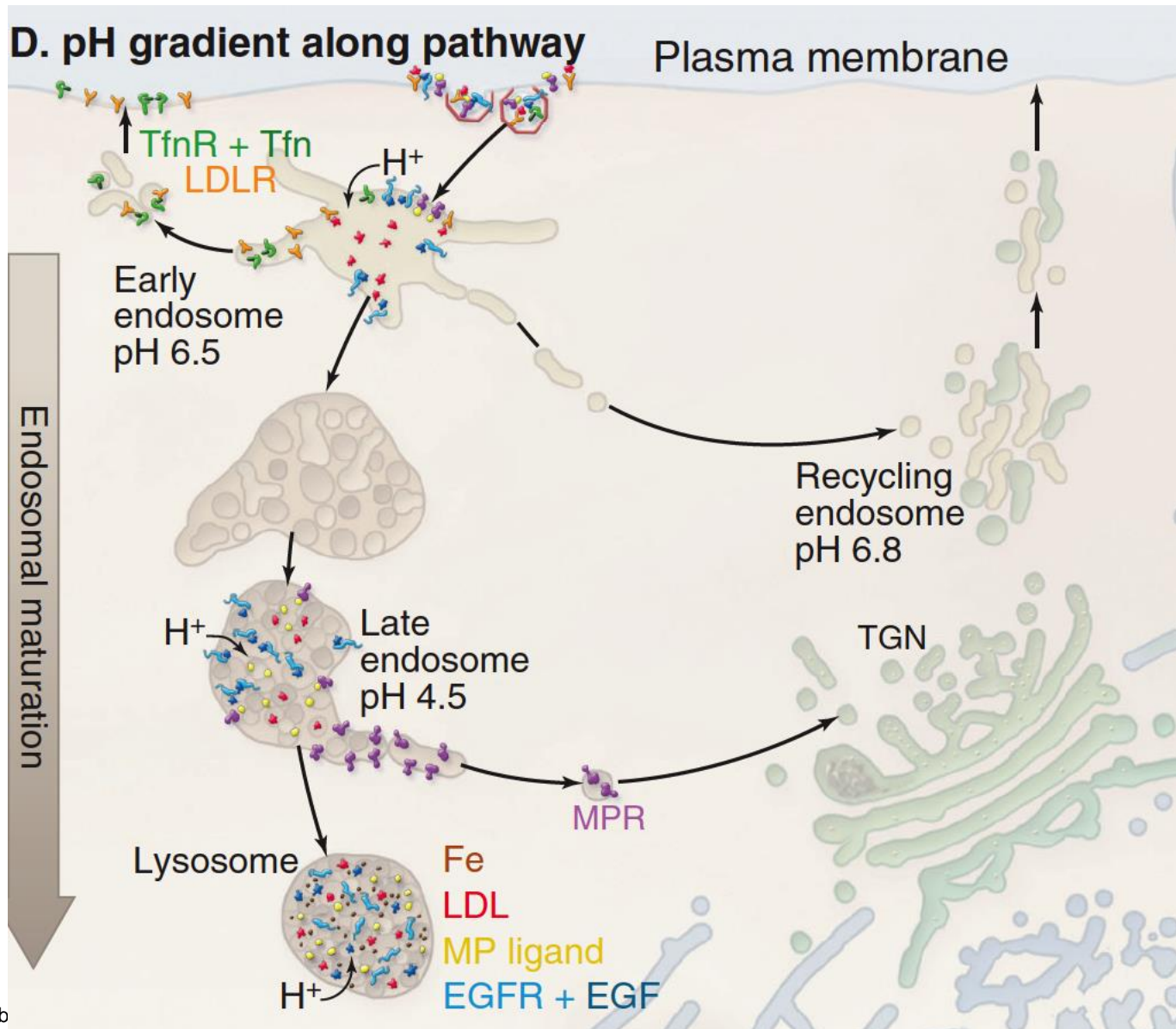
La via transcitotica non è diretta: passa per gli endosomi di recupero.

Ad esempio, le cellule epiteliali polarizzate trasferiscono gli anticorpi del latte materno dal lume intestinale (dove si legano ai recettori per Fc grazie al pH acido) al fluido extracellulare mediante transcitosi.



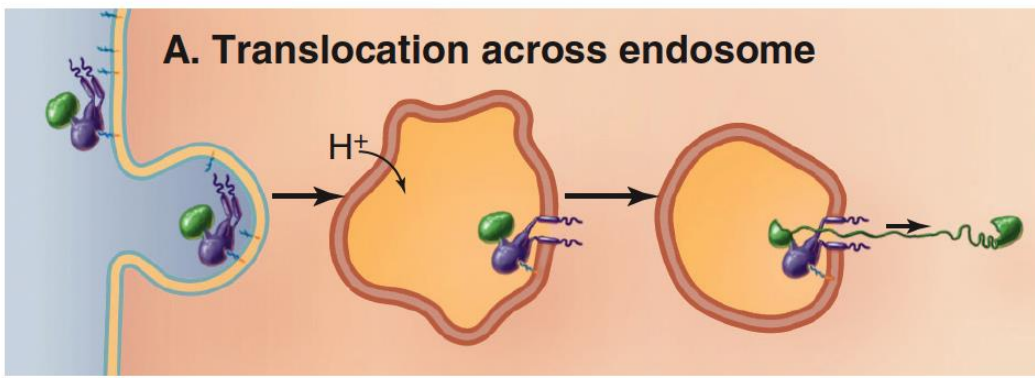
Transcitosi degli anticorpi dal latte materno nell'intestino

Gli endosomi sono l'ultima stazione del sorting dove si decide tra recupero e degradazione.

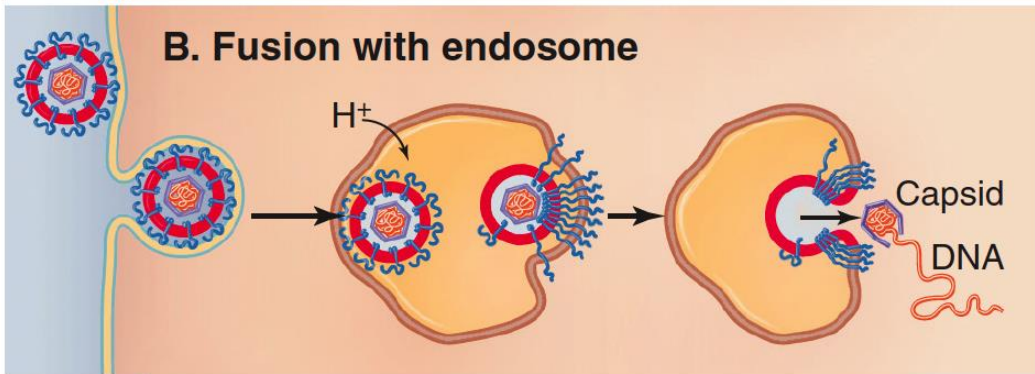


Le proteine dei late endosomes possono essere ritrasportate al Golgi attraverso **vescicole rivestite di retromeri**.

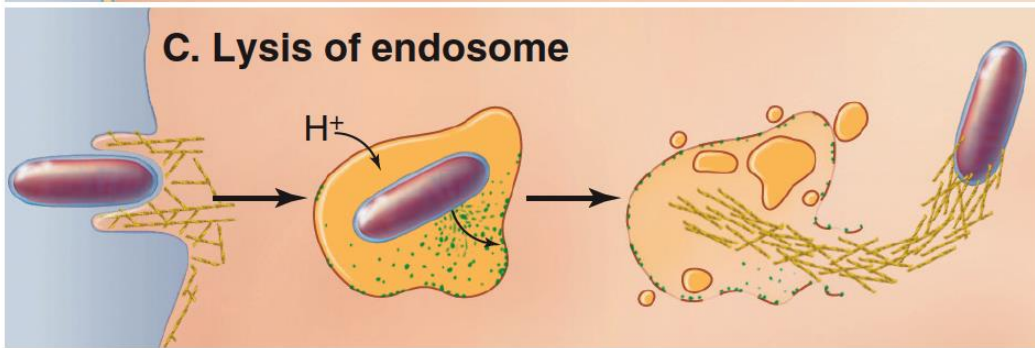
A. Translocation across endosome



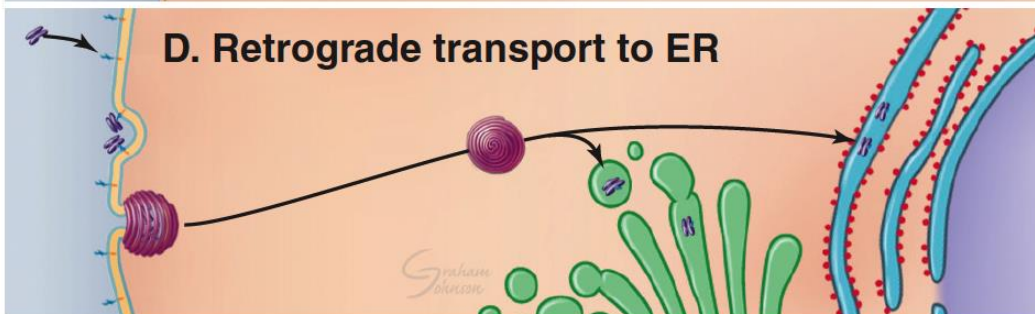
B. Fusion with endosome



C. Lysis of endosome



D. Retrograde transport to ER

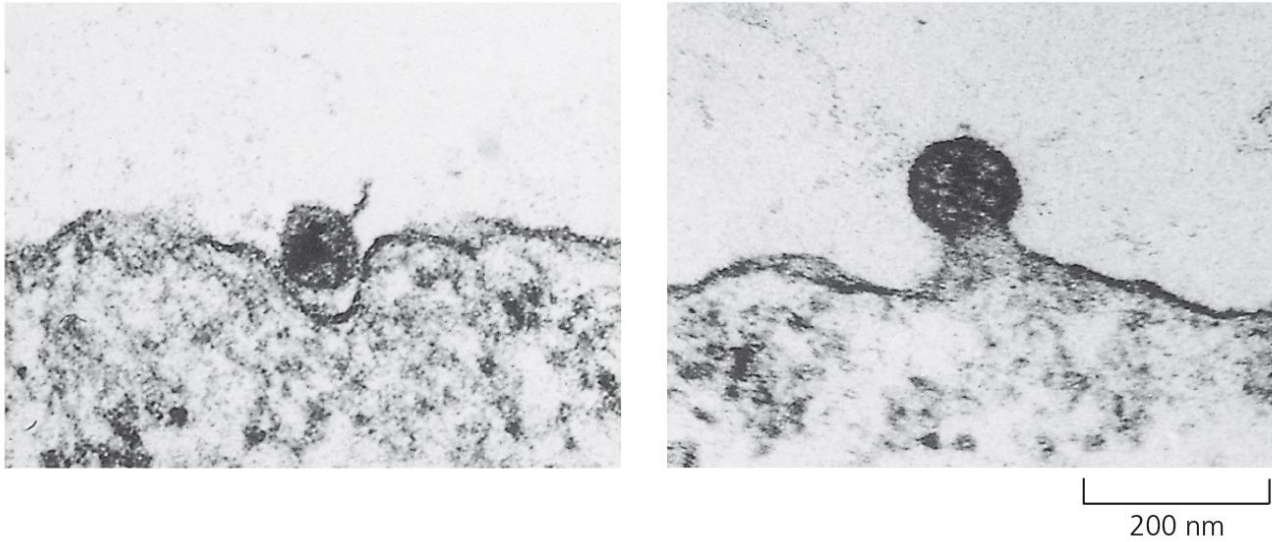


Molti virus e tossine sfruttano il legame con una proteina che deve essere internalizzata, per entrare nella cellula.

Negli endosomi il pH minore facilita il rilascio di materiale.

I patogeni sfuggono alla degradazione lisosomiale.

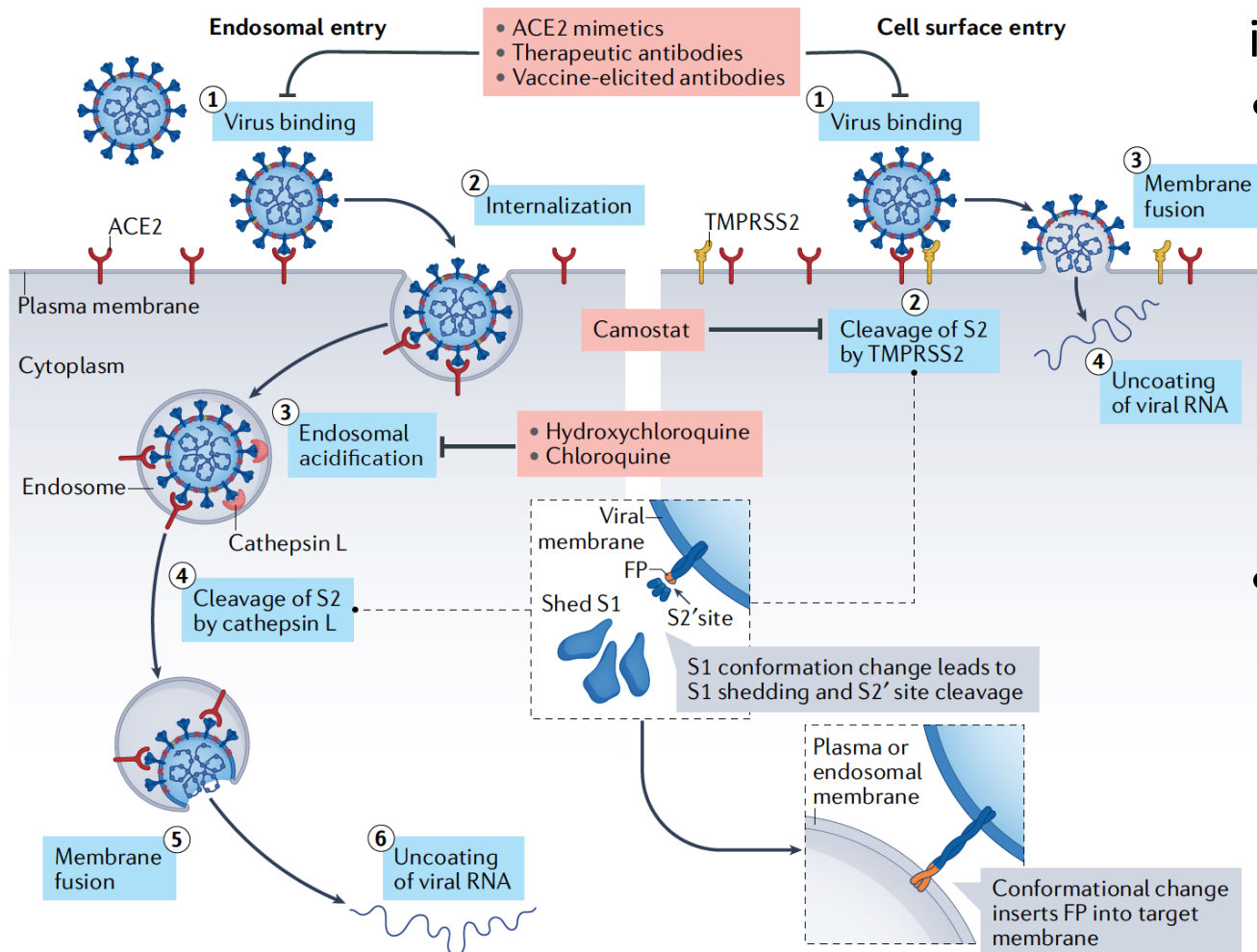
Alcune tossine entrano attraverso le caveolae e sono trasportate al RE.



Il virus dell'HIV entra in cellula mediante fusione della sua membrana con la membrana plasmatica.

Sars-CoV2 sfrutta la via secretiva/endocitica

La subunità S1 della proteina Spike di **SARS-CoV2** lega ACE2, mentre la subunità S2 la ancora alla membrana e possiede un peptide necessario per la fusione con la membrana. S2 deve essere tagliata per l'ingresso del virus.



S2 può essere tagliata in due modi:

- Da **TMPRSS2** sulla membrana plasmatica – questo permette la fusione con la membrana plasmatica.
- Dalla **catepsina** all'interno degli endosomi, con fusione delle due membrane.

La replicazione di SARS CoV-2 avviene grazie alla formazione di vescicole dette **organelli replicativi** nel RE.

Gli organelli replicativi traslocano al Golgi e vengono mandate alla via secretoria.

Durante la maturazione del virus, nel Golgi, la proteina Spike viene proteolizzata dalla **furina** in S1 e S2.

