

## Tráfico vesicular, un viaje épico de las proteínas hacia la membrana

Angélica Concepción Martínez-Navarro<sup>1</sup> , Alejandra Chamorro-Flores<sup>1</sup> , Grissel Vázquez-Bustos<sup>1</sup> , Selma Ríos-Meléndez<sup>1</sup> , Miguel Ángel Villalobos-López<sup>1</sup> , Omar Pantoja<sup>2\*</sup> , Analilia Arroyo-Becerra<sup>1\*\*</sup> 

<sup>1</sup>Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada-Instituto Politécnico Nacional, Ex-Hacienda San Juan Molino, carretera estatal Tecuexcomac-Tepetitla Km. 1.5 Tepetitla de Lardizábal, Tlaxcala, México, CP 90700. <sup>2</sup>Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Avenida Universidad 2001, Chamilpa, CP 62210, Cuernavaca, Morelos, México.

Email autores para correspondencia: \*[omar.pantoja@ibt.unam.mx](mailto:omar.pantoja@ibt.unam.mx); \*\*[alarroyo@ipn.mx](mailto:alarroyo@ipn.mx)

**Recibido:** 04 junio 2022. **Aceptado:** 4 septiembre 2022

### RESUMEN

La comunicación en las células eucariontes depende de un complejo sistema de membranas y varios mecanismos de tráfico intracelular en respuesta a señales externas e internas para controlar las respuestas fisiológicas. Las proteínas recién sintetizadas se envían a sus destinos celulares a través de dos tipos de procesos, uno basado en el péptido señal y el otro basado en el tráfico vesicular. El transporte de proteínas a través de vesículas ocurre en la vía secretora y la vía endocítica. El sistema de endomembranas funciona como una vía por la cual las vesículas se movilizan para llegar a su destino. Esta revisión brinda una descripción general de los mecanismos involucrados en el tráfico vesicular, incluidas las principales proteínas para la formación, división y fusión de vesículas, con énfasis general en las cubiertas de vesículas, proteínas SNARE, proteínas adaptadoras y receptores de selección de carga. Además, se dan a conocer ejemplos de defectos y enfermedades causadas por la inadecuada movilización de las proteínas en diferentes organismos con énfasis en humanos, lo que evidencia la importancia del tráfico vesicular. Finalmente se plantea un panorama de lo que falta por conocer y el potencial aporte del estudio de organismos adaptados a ambientes extremos.

**Palabras clave:** Vesículas; transporte de proteínas; vía secretora; proteínas carga; receptores de carga.

## ABSTRACT

Communication in eukaryotic cells depends on a complex membrane system and several intracellular trafficking mechanisms in response to external and internal cues to control physiological responses. Newly synthesized proteins are delivered to their cellular destinations through two types of processes, one based on signal peptide, and the other, based on vesicular trafficking. Transport of proteins through vesicles occurs along the secretory pathway and endocytic pathway. The endomembrane system functions as a track by which the vesicles are mobilized to reach their destination. This review gives an overview of mechanisms involved in vesicular trafficking including the main proteins for vesicle formation, cleavage, and fusion with overall emphasis on vesicle coats, SNARE proteins, adaptor proteins and cargo selection receptors. Additionally, examples of defects and diseases caused by the inadequate mobilization of proteins in different organisms, with emphasis on humans, are disclosed, which shows the importance of vesicular traffic. Finally, an overview of what remains to be known and the potential contribution of the study of organisms adapted to extreme environments is given.

**Keywords:** vesicles; protein transport; secretory pathway; cargo proteins; cargo receptors.

## INTRODUCCIÓN

Las células eucariontes poseen un alto nivel de organización celular y compartimentación debido a la presencia de varios organelos que se encuentran separados por membranas, las cuales se componen principalmente de lípidos y proteínas. La comunicación dentro de la célula y entre diferentes células ocurre mediante la secreción e internalización selectiva de moléculas señalizadoras a través de la membrana celular. Las proteínas que forman parte de las membranas cuentan con regiones hidrofóbicas e hidrofílicas, es decir, son anfifílicas. Estas poseen, además, la capacidad de asociarse con los lípidos de la bicapa confiriendo las propiedades funcionales que caracterizan a los diferentes tipos de membranas y tipos de células.

Entre las membranas de los organelos celulares hay diferencias en cuanto a la proporción proteica que poseen, por ejemplo, el 75% de la masa total de las membranas de cloroplastos y mitocondrias está compuesta por proteínas, mientras que la membrana plasmática se considera que contiene un 50% de la proteína total de su masa estimada. De igual manera, existen diferentes tipos de proteínas con características, abundancia y funciones muy específicas que se encuentran delimitadas en regiones específicas de las membranas, tal es el caso de los dominios de membrana que se encuentran en regiones apicales, basales o laterales y que parecen estar restringidos por interacciones con el citoesqueleto cortical. Otro ejemplo son las balsas lipídicas, que son asociaciones de esfingolípidos, glicolípidos y

colesterol, que establecen interacciones con proteínas específicas. Una característica importante de las proteínas de membrana es la forma en que se asocian o interactúan con la bicapa lipídica, la cual es muy variada; por ejemplo, hay proteínas que pueden atravesar la bicapa una o múltiples veces mediante regiones llamadas dominios transmembranales, mientras que otras son capaces de asociarse tanto de forma covalente como no covalente, a la superficie de una de las monocapas, es decir, al lado citosólico o al lado extracelular [1,2].

En la célula, las proteínas son sintetizadas en los ribosomas citosólicos ya sea en polisomas o en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso (RER). La mayoría de las proteínas de membrana se ensamblan y modifican en el lumen de este organelo. Pero ¿Cómo llegan las proteínas recién sintetizadas hasta la membrana específica en la cual llevarán a cabo su función? más aún ¿Cómo atraviesan las proteínas la enorme diversidad y cantidad de componentes y compartimentos celulares? y ¿Cómo llegan hasta los límites de la célula? es decir ¿Cómo llegan a la membrana celular?

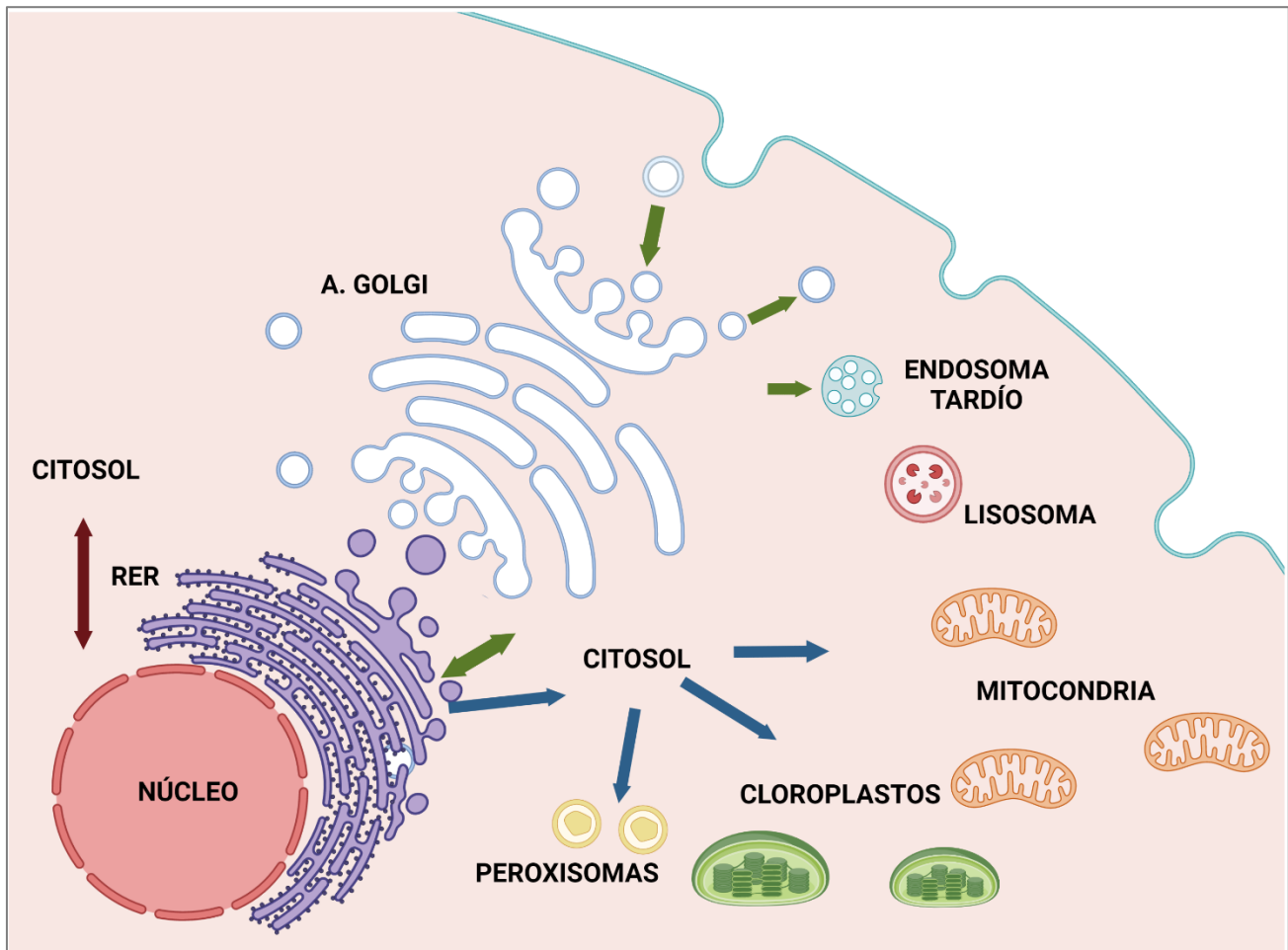
El proceso mediante el cual las proteínas recién sintetizadas son llevadas hacia sus destinos celulares es conocido como clasificación de proteínas (*protein sorting*) [3] y esto ocurre través de dos tipos de procesos, uno basado en la localización dependiente de *péptidos señal*, y el otro basado en el *tráfico vesicular* [4].

El proceso dependiente de péptidos señal forma parte de la vía no secretora, la cual involucra el marcaje de proteínas y su posterior

movilización hacia la membrana de un organelo intracelular como las mitocondrias, plástidos, peroxisomas, retículo endoplásmico (RE) o el núcleo, y puede ocurrir durante o después de la síntesis proteica [5]. En la vía no secretora, aquellas proteínas que carecen de una señal de movilización hacia el RE completan su síntesis en ribosomas libres, y son liberadas al citosol. Las que contienen señales específicas para ser dirigidas a los organelos son liberadas al citosol y posteriormente translocadas hacia los organelos como los peroxisomas, cloroplastos, mitocondrias, mientras que en el núcleo son importadas mediante un mecanismo selectivo que involucra poros en la membrana nuclear [6,7]. Por otra parte, el proceso basado en el tráfico vesicular se refiere a las proteínas que inicialmente se dirigen a la membrana del RE, entrando así, a la vía de biosíntesis secretora, permitiendo que sean dirigidas hacia el Aparato de Golgi (AG), y de ahí, a otros organelos como los lisosomas, endosomas y vesículas secretoras (Figura 1). Aproximadamente entre el 20-30% del proteoma (conjunto de proteínas de un organismo) de las células eucariontes está destinado a ser exportado hacia el espacio extracelular o hacia alguno de los compartimentos membranales que se encuentran dentro de la célula [8].

### **Péptidos señal: las etiquetas de localización celular**

Los péptidos señal fueron descubiertos en 1971 lo cual ameritó el premio Nobel a uno de sus descubridores, Günter Blobel en 1991 [9].



**Figura 1.** Vías de transporte de proteínas. 1) Los péptidos señal participan en la regulación de la vía no secretora que incluye la importación de proteínas del citosol al núcleo (flecha roja), la translocación de proteínas que permite la integración a organelos como mitocondrias, cloroplastos y peroxisomas (flechas azules). 2) El tráfico vesicular es el mecanismo de la vía secretora que permite el transporte del RE al AG y del AG a los endosomas, vacuolas, lisosomas y la membrana celular (flechas verdes). Ilustración creada con BioRender.com.

Blobel demostró que existe un código molecular en cada proteína, que le permite a la maquinaria celular conducirla hacia su correcta localización.

Tras el trabajo de Blobel, se descubrieron más señales de direccionamiento de proteínas en diferentes localizaciones subcelulares, así como en el espacio citosólico en diferentes organismos [3,10,11].

Existen péptidos señal presentes en proteínas virales, de bacterias y arqueas; sin embargo, en esta sección nos enfocaremos en señales peptídicas presentes en organismos eucariontes. Cada proteína recién sintetizada en los ribosomas citoplásmicos logra llegar a su destino celular, gracias a una señal que se encuentra en su secuencia de aminoácidos llamada péptido señal (también conocida como

péptido de tránsito). Esta señal es reconocida por un receptor, de tal manera que, si una proteína requiere llegar a la membrana citoplásmica, su señal de localización será reconocida por un receptor complementario que la incorporará a un tipo de vesícula que finalmente la llevará a la membrana apropiada, en este caso la membrana citoplásmica. Si la proteína no se ubica en el compartimento celular que le corresponde, no tendrá el contexto necesario para ejercer su función, lo que equivale a no estar presente o estar en el lugar equivocado, resultando en alteraciones y en un mal funcionamiento celular [1,12,13].

Los péptidos señal suelen tener una longitud de 3-60 aminoácidos (aunque se han reportado más largos, los cuales pueden tener cerca de 140 aminoácidos) y con frecuencia se ubican hacia el extremo N-terminal de la proteína; estos péptidos señal, en muchas ocasiones, son eliminados (escindidos) enzimáticamente de la proteína por una peptidasa señal, a su arribo a su membrana destino [5,14,15].

El marcaje con péptidos señal puede ser muy variado, por ejemplo, hay proteínas cuya señal de localización está constituida por múltiples péptidos. Existen otras que no pierden esas secuencias pues constituyen parte de las regiones internas funcionales de la proteína. Para el caso de las proteínas que requieren ser llevadas a sub-compartimentos dentro del organelo destino, se requiere de péptidos señal, así como de receptores adicionales y la composición lipídica de la membrana destino

[5]. Un hecho muy interesante es que hay proteínas que tienen más de un destino subcelular, por lo que tienen péptidos complejos que les permiten ser dirigidas a sus diferentes destinos; ejemplo de ello es la proteína hexocinasa 1 de la planta modelo *Arabidopsis*, que se ha encontrado en citoplasma, núcleo, estroma de plástidos y en la membrana externa mitocondrial [16,17].

Se ha encontrado que no existe una firma o secuencia consenso en cuanto a la secuencia de aminoácidos que constituyen los péptidos señal, pues varían en gran medida; sin embargo, sí se puede decir que su función depende de propiedades como: hidrofobicidad, carga (positiva o negativa) y conformación tridimensional. La estructura general de los péptidos señal se divide en tres regiones principales (triptita): la región N o dominio con carga positiva, la región H o centro hidrofóbico, y la región C o sitio de corte [5,14]. La tabla 1 resume características generales de los péptidos señal.

Los receptores complementarios son los encargados del reconocimiento de los péptidos señal; se unen directa o indirectamente al péptido señal y después de guiar a la proteína carga a su destino final, se separan de su carga transportada y regresan a su punto de partida para llevar a cabo otra ronda de transporte de carga [5,14,23,28,29].

Esto indica que los sistemas de transporte celular ocurren a través de un tráfico denso y complejo, pero altamente específico y eficiente.

**Tabla 1.** Características generales de los péptidos señal.

Localización subcelular	Ubicación en la proteína y características	Referencias
<b>Exporte del núcleo</b>	Ubicación variable dentro de la proteína, generalmente de 8 a 15 aminoácidos con residuos hidrofóbicos (rico en Leu).	[18]
<b>Importe al núcleo</b>	Ubicación variable dentro de la proteína, suele incluir un segmento corto rico en aminoácidos cargados positivamente, Lys y Arg. Pueden ser monopartitas o bipartitas (dos grupos de aminoácidos básicos). Péptidos señal no escindidos: La secuencia experimenta modificaciones conformacionales dentro del núcleo para la liberación de la proteína carga.	[18,19]
<b>Mitocondria</b>	N-terminal e internos, bipartitas y tripartitas, generalmente de 18 a 107 aminoácidos de longitud. Son ricos en aminoácidos hidrofóbicos, básicos, cargados positivamente (Arg y Lys) e hidroxilados (Ser y Tre). Requiere múltiples péptidos señal para los sub-compartimentos mitocondriales. Péptidos señal escindidos: Los péptidos señal en el N terminal experimentan corte después del importe de la proteína por peptidasas; las secuencias internas no se cortan.	[5,20,21]
<b>Plástidos</b>	N-terminal, tripartitas generalmente de 13 a 146 aminoácidos de longitud. Suele ser rico en Ser, Tre y aminoácidos pequeños hidrofóbicos, región N no cargada, región H con carga positiva. Requiere múltiples péptidos señal para los sub-compartimentos plastídicos. Muchas proteínas con dominio transmembranal de anclaje también funcionan como señal, así como una región C-terminal cargada positivamente adyacente al dominio transmembranal. Péptidos señal escindidos por peptidasas.	[5,15,22]
<b>Peroxisomas</b>	C-terminal, señal típica PTS1 tripéptido SKL (-Ser-Lys-Leu-) y N-terminal PTS2 compuesta del nonapéptido Arg-Leu-(X5)-His-Leu o una serie de variantes dentro de los primeros 40 aminoácidos. Péptidos señal no escindidos.	[8,23,24]
<b>Importe al RE</b>	N-terminal. Estructura canónica tripartita en conformación $\alpha$ hélice, típicamente con 7 a 30 aminoácidos de longitud, contienen uno o más aminoácidos con carga positiva adyacentes a un tramo continuo de 6 a 12 residuos hidrofóbicos y una región más polar que incluye el sitio de corte para la peptidasa de señal. El dominio transmembranal también funciona como señal. Péptidos señal escindidos en su mayoría.	[5,25]
<b>Retención y anclaje al RE</b>	Señal interna hidrofóbica con aproximadamente 22 aminoácidos. C-terminal hidrofóbico.	[26,27]

### El tráfico vesicular: vías endocítica y secretora

El tráfico vesicular, es un tipo de transporte que fluye a lo largo de rutas altamente organizadas,

permitiendo a la célula exportar e importar moléculas, además de remodelar su membrana plasmática y la de los organelos. Dentro del transporte de moléculas se pueden englobar dos rutas de importancia, la endocitosis y la



exocitosis (vía secretora). La endocitosis representa el proceso de internalización de las moléculas, mientras que la exocitosis se refiere a la entrega de proteínas hacia el exterior de la membrana plasmática [24].

La endocitosis involucra dos procesos principales conocidos como fagocitosis y pinocitosis, esta última incluye la macropinocitosis y la endocitosis dependiente e independiente de clatrina [30]. En el proceso de macropinocitosis se forman proyecciones curvadas en la membrana plasmática en lugar de invaginaciones, mediante el reordenamiento de microfilamentos de actina en la membrana [31]. Dentro de los mecanismos independientes de clatrina, la más común es la vía endocítica caveolar, mediante la cual se forman invaginaciones ricas en colesterol y esfingolípidos relativamente estables, y que tienen un rol importante en la transducción de señales y además son internalizadas en respuesta a algún estímulo [32]. La endocitosis mediada por clatrina es la más caracterizada e involucra la formación de vesículas cubiertas por esqueletos de clatrina del lado citoplásmico de la membrana celular y participa en la internalización de receptores de la membrana tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR* por *Epidermal Growth Factor Receptor*) y las lipoproteínas de baja densidad (*LDLR* por *Low Density Lipoprotein Receptor*) [24].

El término vía secretora biosintética (o ruta secretora) fue acuñado por George Palade para describir la ruta que lleva a las proteínas desde su sitio de síntesis en los ribosomas del RER

hasta su destino final, pasando por el AG. Sus estudios enfocados en la secreción de proteínas a partir del páncreas exocrino le valieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina junto con Christian de Duve en 1974. La ruta secretora biosintética es un proceso fisiológico muy importante en eucariontes, que describe el transporte de proteínas solubles y de membrana (cargas) al espacio extracelular. La secreción de proteínas y otras sustancias juega un papel fundamental en la regulación de diferentes procesos, como: crecimiento, homeostasis celular, citocinesis, defensa, mantenimiento estructural, liberación de hormonas y neurotransmisores, entre otros [33].

Esta movilización ocurre por medio de vesículas y/o túbulos los cuales son elementos comunes tanto en la ruta secretora como en la endocítica [34]. Estas estructuras están delimitadas por una membrana dentro de la cual se transportan moléculas de forma selectiva y que tienen como destino organelos específicos, como, por ejemplo, los lisosomas, el RE y el AG, la membrana celular y el exterior. Los mecanismos involucrados en el transporte vesicular de las proteínas fueron descritos por los investigadores Randy W. Schekman, James E. Rothman y Thomas C. Südhof quienes enfocaron sus estudios en levaduras y en mamíferos, concluyendo que cuando existen fallas a nivel genético y/o celular en este proceso, pueden surgir enfermedades neurológicas, inmunológicas y metabólicas como la diabetes. Gracias a estos estudios obtuvieron el premio Nobel en 2013 “por sus descubrimientos relativos a la maquinaria que

regula el tráfico intracelular, un importante sistema de transporte en nuestras células” [35].

Para su funcionamiento correcto, esta maquinaria depende de un sistema de organelos conocido como sistema endomembranal que trabaja en conjunto para modificar, empaquetar y transportar lípidos y proteínas a diferentes destinos dentro y fuera de la célula. El sistema endomembranal está compuesto principalmente por 7 organelos: RE, AG, Red Trans-Golgi (TGN por *Trans-Golgi Network*), Endosoma Pre-vacuolar, Membrana Plasmática, Vacuola y Endosoma [36]. La TGN y el Endosoma Pre-vacuolar (conocido como Endosoma Tardío en animales) son considerados locaciones intermedias del sistema endomembranal en plantas.

De acuerdo con los descubrimientos de Rothman, Schekman y Südhof, el transporte de proteínas se lleva a cabo mediante vesículas. Para ser exportadas, las proteínas recién sintetizadas son seleccionadas y concentradas en regiones específicas del RE liso conocidas como ERES (por *Endoplasmic Reticulum Exit Site*) o sitios de salida, así como los TER (*Transition Endoplasmic Reticulum*) y reguladas por los componentes de las vesículas COPII (*Coat Proteins II*) para su transporte hacia el AG [37]. Este tipo de transporte se conoce como *anterógrado*. El AG es un organelo formado por una serie de sacos membranosos aplanados, conocidos como cisternas, los cuales se encuentran rodeados de un número de vesículas más o menos esféricas limitadas por membrana. Las cisternas del AG varían en número, forma y organización en

diferentes tipos de células. Las cisternas comprenden tres regiones definidas: la *cis*, la *media* y la *trans*; sin embargo, en algunos casos existen regiones que se agregan y son conocidas como red *cis* Golgi (*Cis-Golgi Network, CGN*) y TGN, las cuales tienen tanto estructuras de cisterna como de vesículas. El modelo del transporte vesicular propone que las cisternas del AG constituyen compartimentos estables que contienen enzimas que participan en la modificación de proteínas. Una vez en el AG, las proteínas son movilizadas hacia las cisternas de este organelo mediante vesículas, para ser modificadas por las enzimas que se encuentran en estas estructuras, particularmente por glicosilación (adición de azúcares) [38]. Sin embargo, la movilización de biomoléculas no es unidireccional; existen proteínas que deben ser retornadas al RE y este tipo de transporte se conoce como transporte *retrógrado* [39,40].

### ¿De dónde vienen y a dónde van las vesículas?

Algunas proteínas tienen como destino organelos diferentes al RE y al AG, por lo que una vez maduras pueden ser cargadas en al menos tres tipos de vesículas que se forman de la TGN. El primer tipo de vesícula participa en la exocitosis constitutiva e inmediatamente se mueve y se fusiona con la membrana plasmática para liberar su contenido al espacio extracelular. Algunos ejemplos de proteínas de secreción continua son el colágeno y los anticuerpos. El segundo tipo de vesículas se generan de la TGN y se almacenan dentro de la célula hasta que una señal de exocitosis provoca

la liberación de su contenido en la membrana plasmática, entre los ejemplos de proteínas liberadas por tal secreción regulada se encuentran hormonas peptídicas como la insulina, el glucagón y los neurotransmisores. El tercer tipo de vesícula es el Endosoma Tardío o Pre-vacuolar y es dirigido hacia los lisosomas y/o a las vacuolas [39,40].

Las proteínas destinadas a los lisosomas son enzimas hidrolíticas y proteínas de membrana que son inicialmente transportadas al Endosoma Tardío y luego son transferidas al lisosoma mediante la fusión directa del endosoma con la membrana lisosomal. También existen los Endosomas Tempranos, los cuales se sitúan en la periferia celular, cercanos a la membrana plasmática y conforme van madurando se van acercando hacia la zona nuclear, donde se transforman en endosomas tardíos. Los endosomas también participan en la ruta endocítica en la cual las vesículas se forman en la cara citosólica de la membrana, trayendo consigo proteínas de membrana y sus ligandos hacia el interior de la célula, así como la internalización de macromoléculas que se encuentran en el espacio extracelular [39].

### **Estructura de las vesículas involucradas en el tráfico vesicular**

El tráfico vesicular es regulado por el tipo de proteínas que forman la cubierta de las vesículas las cuales son principalmente tres: Clatrina, COPI (por *Coat Proteins I*) y COPII

(por *Coat Proteins II*) [41]. Como se muestra en la Figura 2, las proteínas COPI median el transporte retrógrado de vesículas desde el AG hacia el RE y entre cisternas del Golgi; las proteínas COPII participan en el tráfico del RE hasta el Golgi, mientras que las clatrininas forman vesículas para el transporte desde la TGN a los compartimentos endosómicos tardíos, y también para la endocitosis [39–41].

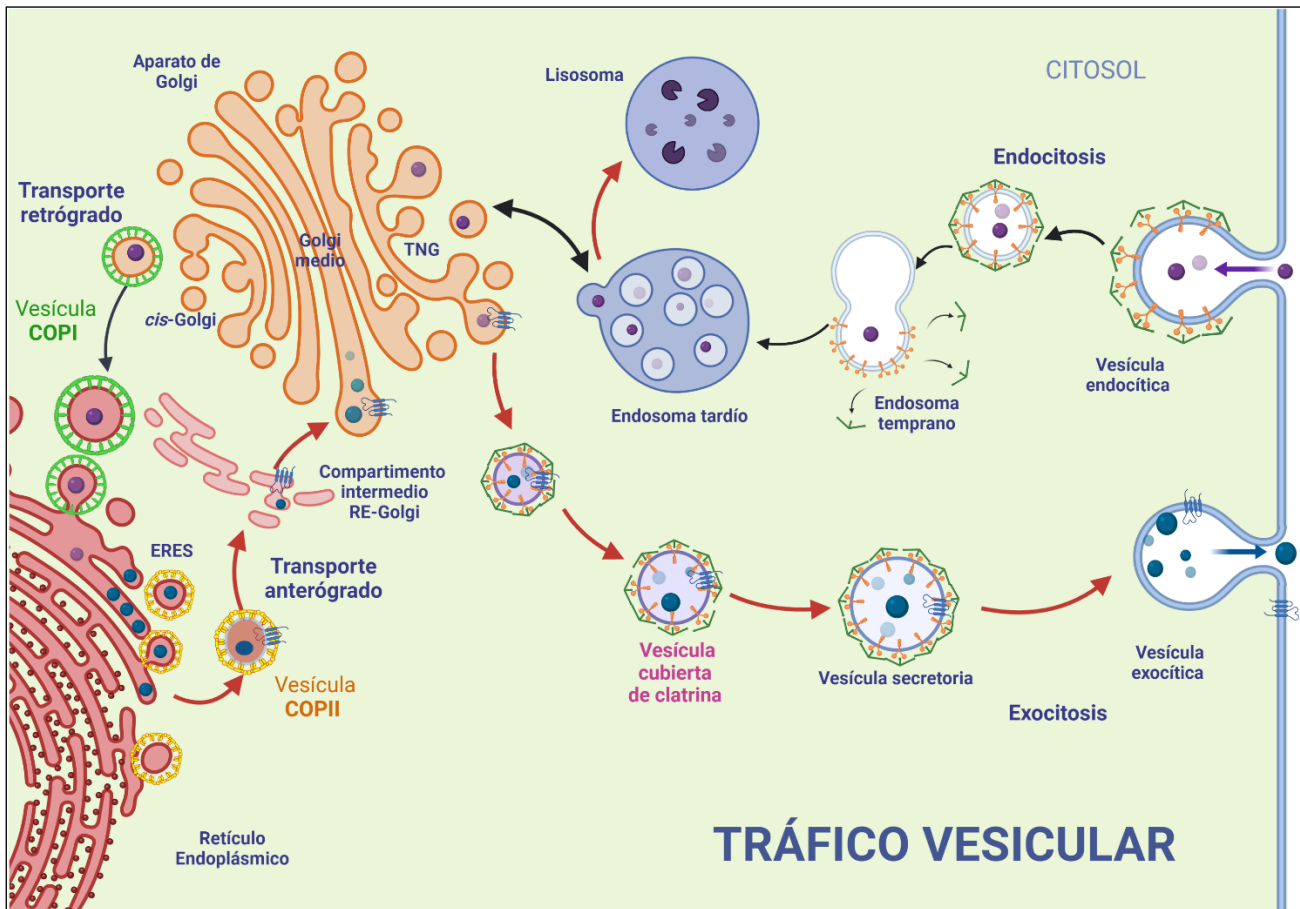
Las proteínas de cubierta son específicas de las membranas donadoras y están formadas por pequeñas GTPasas además de proteínas que ayudan en la selección de las proteínas de carga. Las GTPasas, al ser activadas causan su anclaje en la membrana del organelo donador, dirigiendo mecánicamente la formación de la protuberancia en la membrana que dará lugar a la vesícula; posterior a su formación, la vesícula es desprendida por la acción de proteínas como la dinamina. Proteínas homólogas a dinamina (*Dynammin-like*) en otros organismos tienen funciones alternas, por ejemplo, en *Arabidopsis* está asociada con la formación de la placa celular, mientras que en *C. elegans*, la proteína DRP1 (por *Dynammin related-protein 1*) participa en la formación de las mitocondrias [42–45]. De acuerdo con Bonifacino y Glick el transporte vesicular puede dividirse en cinco pasos principales: formación de las vesículas, transporte, reconocimiento, anclaje y fusión de las vesículas, cuyos mecanismos son específicos de las proteínas de cubierta con las que interactúan las membranas [43] (Figura 3).

## ¿Cómo se forman las vesículas? De la formación a la fusión

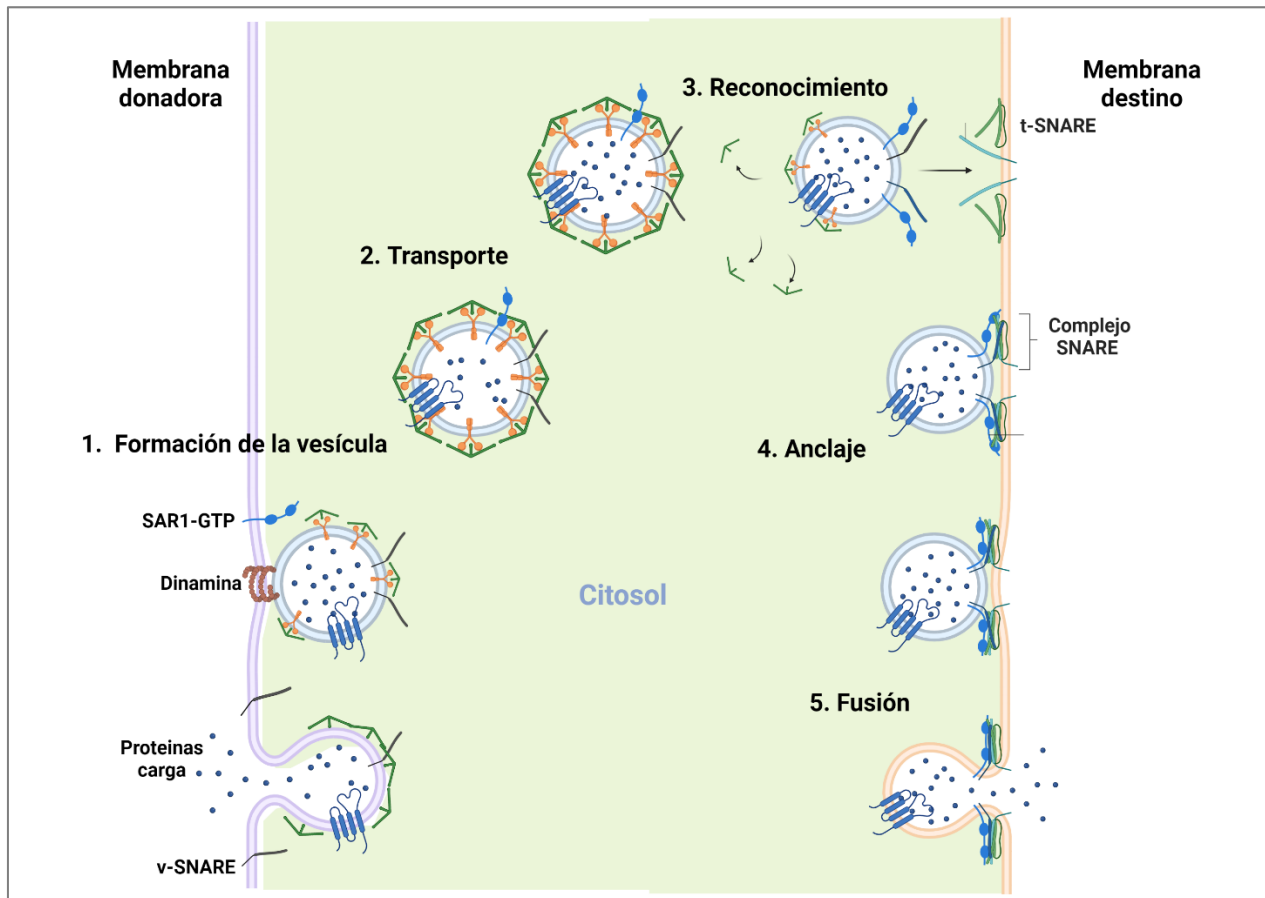
### Las Vesículas de Clatrina

La clatrina fue la primera proteína de cubierta en ser identificada, esta fue aislada por Pearse

en 1976 a partir de cerebros de cerdos, en los cuales se observaron vesículas intracelulares asociadas a micropinocitosis, que es un proceso de internalización para la absorción de agua y moléculas disueltas [24].



**Figura 2.** Esquema del tráfico vesicular por el tipo de cubierta y origen de la vesícula. Las proteínas COPII (amarillo) forman las vesículas involucradas en el transporte anterógrado (flechas rojas). Las proteínas COPI (verde claro) forman parte de las vesículas del transporte retrógrado (flechas negras). Las clatrininas (verde) forman las vesículas que salen de la TGN hacia la membrana plasmática y hacia los endosomas. Ilustración creada con BioRender.com.



**Figura 3.** Etapas del transporte vesicular desde la formación de la vesícula hasta su fusión con el organelo destino. Ilustración creada con BioRender.com.

Las vesículas de clatrina se forman por la asociación de tres cadenas ligeras y tres pesadas de clatrina que se ensamblan en una estructura conocida como *triskellion*, que a su vez se organiza en forma de poliedro, para estructurar finalmente a la vesícula. Las cadenas pesadas le dan la base estructural, mientras que las ligeras regulan su formación y su ruptura. Las vesículas recubiertas de clatrina participan en los procesos de endocitosis mediada por receptores, o en la formación de lisosomas. La endocitosis mediada por clatrina se caracteriza por la formación de vesículas recubiertas de clatrina (CCV por *Clathrin Coated Vesicles*) de diferentes morfologías [24]. Las diferencias

morfológicas de las vesículas dependen de las proteínas adaptadoras y/o receptores con las que se asocian las subunidades de clatrina y que se encuentran ancladas en la membrana y son conocidas como cavidades recubiertas de clatrina (CCP por *Coated Clathrin Pit*) [46,47]. Las CCP son parches que concentran receptores, curvan la membrana para la formación de la vesícula y se asocian a las proteínas carga en la endocitosis mediada por clatrina.

La nucleación, proceso que involucra la formación de la vesícula, inicia al aumentar la concentración de fosfoinositol en la membrana,

el cual captura moléculas adaptadoras, que se unirán a las proteínas carga y favorecerán la formación de la cubierta de clatrina [48]. Una vez que la vesícula se desprende de la membrana, ésta pierde su cubierta de clatrina. El desensamble ocurre previo a la fusión de la membrana vesicular con el compartimento específico. En mamíferos, el desensamble requiere de la chaperona Hsc70 (por *Heat Shock Cognate Protein*) y de la co-chaperona específica de clatrina auxilina u homólogos de ésta. La unión de la auxilina con la clatrina permite el reclutamiento de la chaperona Hsc70 para formar un andamiaje central, cuya hidrólisis de ATP desestabiliza la red de clatrina y permite su desensamble [49]. La maduración se refiere al proceso de escisión de la vesícula donde participan proteínas como la GTPasa dinamina, la cual regula la endocitosis dependiente e independiente de clatrina y tiene la capacidad de auto-activarse a través de su oligomerización [45].

Los complejos de proteína adaptadora de clatrina heterotetramérica (*AP* por *Adapter Proteins*) regulan la formación de las vesículas de clatrina. Estas proteínas están compuestas por dos subunidades grandes de adaptina ( $\beta 1$  y  $\gamma$  para AP1,  $\beta 2$  y  $\alpha$  para AP2) y una subunidad mediana ( $\mu 1$  para AP1 y  $\mu 2$  para AP2). La proteína AP1 se une a membranas de la TGN la cual está enriquecida con fosfatidil-inositol 4-fosfato (PtdIns(4)P), mientras que la AP2 se asocia a la membrana plasmática, la cual está enriquecida en fosfatidil-inositol 4,5-bisfosfato (PtdIns(4,5)P<sub>2</sub>). Una vez establecidas en sus sitios en la membrana correspondiente, AP1 y

AP2 se unen a los dominios citoplásmicos de las proteínas carga transmembranales y a los *triskellions* de clatrina, acoplado así el reclutamiento de la carga para la polimerización de la cubierta [50]. En los mamíferos, la proteína adaptadora más abundante es la AP2, la cual está involucrada en la nucleación y maduración de las CCP. Estas proteínas se unen a la clatrina y a otras proteínas transmembranales (receptores de carga) que capturan proteínas carga solubles dentro de la vesícula [24].

Otras proteínas adaptadoras que regulan la unión de componentes de la membrana son las proteínas CLASPs (por *Clathrin-Associated Sorting Proteins*); éstas interactúan con las colas citoplásmicas de las proteínas de membrana, lo que conduce a su selección y concentración, por ejemplo, Epsina-1, Dab2 (por *Disabled-2*) y Stonin2 [24].

### *Las Vesículas COPI*

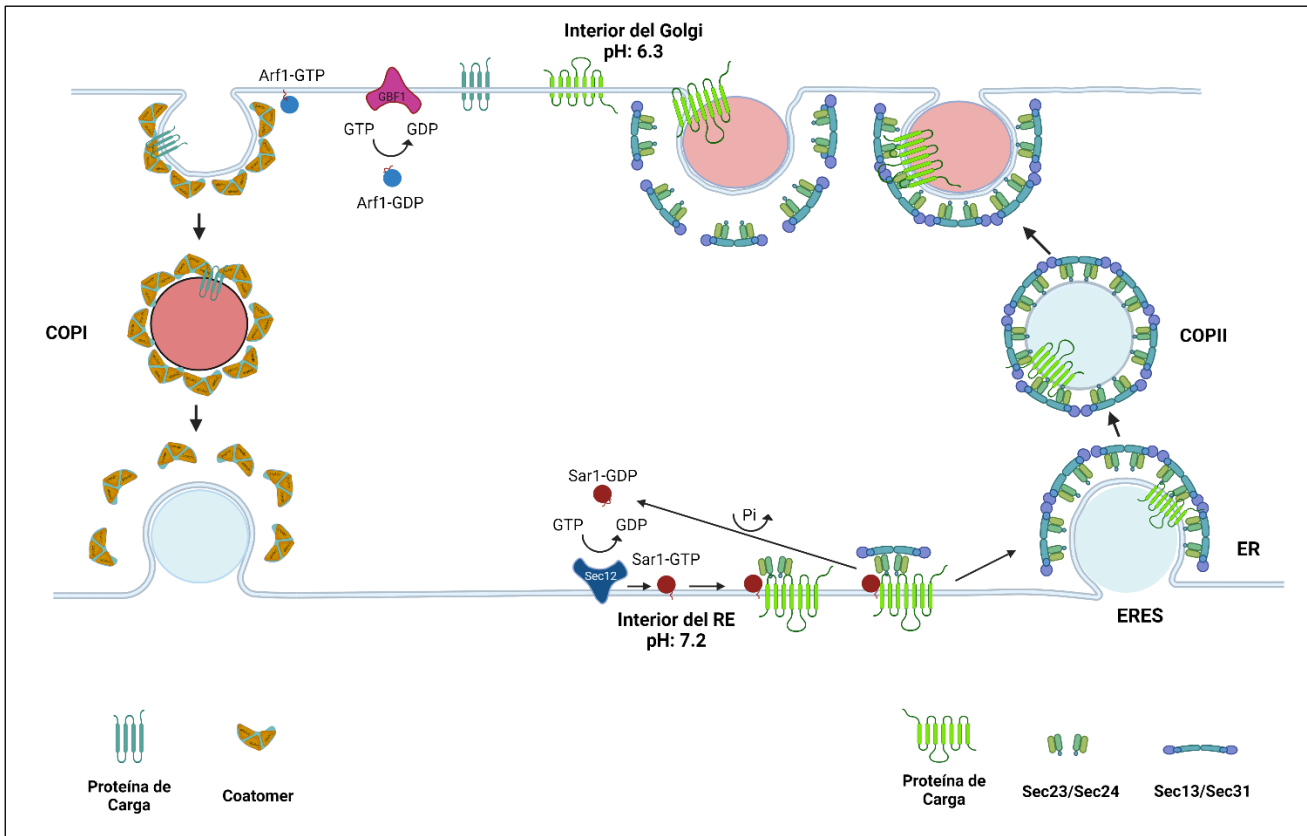
El sistema COPI está compuesto por las subunidades Ret1 ( $\alpha$ -COP), Sec27 ( $\beta'$ -COP), Sec28 ( $\epsilon$ -COP), Sec26 ( $\beta$ -COP), Sec21 ( $\gamma$ -COP), Ret2 ( $\delta$ -COP) y Ret3 ( $\zeta$ -COP), las cuales forman un complejo multimérico en el citosol que es reclutado hacia las membranas por una maquinaria involucrada en la formación de vesículas. Cada una de estas proteínas son esenciales para la viabilidad de las células de levadura excepto Sec28, el cual funciona como un componente estructural de la cubierta, estabilizando a la subunidad  $\alpha$ -COP protegiendo a la vesícula de temperaturas elevadas. Posterior al ensamblaje, el coatómero

es estable con una vida media de aproximadamente 28 h en células de mamíferos. Se ha identificado que estas subunidades son capaces de interactuar entre sí ( $\beta/\delta$ -COP,  $\gamma/\zeta$ -COP,  $\alpha/\varepsilon$ -COP y  $\alpha/\beta'$ -COP [51]. Arf1 (por *ADP-Ribosylation Factor 1*), una GTPasa pequeña, es la proteína responsable de reclutar a las subunidades del coatómero para dar origen a las vesículas COPI (Figura 4). De acuerdo con ensayos de reconstitución de vesículas *in vitro*, la GTPasa purificada y los elementos que forman el coatómero son suficientes para llevar a cabo este proceso [52,53]. La actividad de la GTPasa Arf1 está regulada por el intercambiador de nucleótidos de guanina GBF1 (*Golgi Brefeldin A Resistant Guanine Nucleotide Exchange Factor 1*). La activación de Arf1 desencadena un cambio conformacional que permite la exposición del dominio N-terminal, de característica anfipática, que le permite anclarse en la membrana, siendo el sitio donde se lleva a cabo el reclutamiento de los elementos del coatómero. Esta modificación se debe a que GBF1, que interactúa con Arf1, favorece el intercambio de GDP por GTP para activarla por medio del dominio catalítico Sec7, permitiendo su interacción con fosfoinosítidos específicos de la membrana, iniciando así la formación de la vesícula [54,55]. ArfGAP1 es una proteína que cataliza la desactivación de la GTPasa Arf1 mediante la hidrólisis de GTP, la cual regula la translocación del coatómero entre la membrana y el citosol; sin embargo, existen dos funciones antagonistas asociadas a ésta GAP. Por un lado, se ha reportado su participación en la selección

de las proteínas carga, promoviendo su interacción con las proteínas del coatómero durante la formación de la vesícula; esta función es considerada independiente a su actividad catalítica [56,57]. Por otro lado, ArfGAP1 se ha asociado con el desensamble de las vesículas, el cual depende de su interacción con Arf1 [58,59].

### *Las Vesículas COPII*

Las vesículas cubiertas por las proteínas COPII derivan de la membrana del RE de acuerdo con lo observado en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Estas proteínas son ensambladas mediante la activación de la GTPasa Sar1 (por *Secretion Associated Ras related GTPase 1*) por medio de la conversión de GDP a GTP. Esta conversión es mediada por la proteína Sec12 la cuál es una proteína transmembranal con actividad de GEF. Su localización está restringida a la membrana del RE y es en este organelo donde ocurre la activación de la GTPasa Sar1; una vez activada, su dominio N-terminal anfipático es insertado en la membrana del RE. Sar1-GTP se une a una región de la proteína Sec23 que forma parte del heterodímero Sec23/24, encargado de seleccionar las proteínas carga que forman el complejo Pre-vesicular. Este complejo sirve de andamio de la cubierta externa de la vesícula formada por el heterotetrámero Sec13-Sec31 dirigiendo la deformación de la membrana donadora para formar las vesículas (Figura 4). La hidrólisis de GTP por la GTPasa Sar1, la cual es estimulada por la actividad de GAP de Sec23, completa el ciclo permitiendo el



**Figura 4.** Sistemas de transporte vesicular en células eucariotas. Sistemas de transporte vesicular anterógrado constituido por las vesículas COPII (derecha) inicia con la activación de la GTPasa Sar1-GDP por su GEF (Factor de intercambio nucleotídico de guanina), Sec12 causa un cambio conformacional en el N-terminal de Sar1, permitiendo su inserción en la membrana de ER. A continuación, se incorpora el dímero Sec23/Sec24 para formar la cubierta interna, seguido de la incorporación del tetrámero Sec13/Sec31 para la formación de la cubierta externa, conduciendo eventualmente a la fisión de la vesícula COPII para su eventual fusión con la membrana del AG y la entrega correspondiente de las proteínas carga. El sistema retrógrado COPI se integra similarmente, inicialmente activando a la GTPasa Arf1 por su GEF, GBF1, lo cual conduce a la incorporación del coatómero (heptámero) compuesto por las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\beta'$ ,  $\delta$ ,  $\sigma$ ,  $\epsilon$  y  $\zeta$ , que a su vez se asocian en grupos de tres para constituir la cubierta COPI y permitir su separación de la membrana del AG, su transporte en el citoplasma y la eventual fusión de la vesícula COPI con la membrana del RE para regresar proteínas residentes a través del receptor HDEL (no mostrado). Ilustración creada con BioRender.com

desensamblaje de la cubierta, la fusión de la vesícula en la membrana destino y el reciclaje de las subunidades Sec [60].

Sar1, Sec12 y los complejos Sec23/24 y Sec13-

Sec31 forman parte de la maquinaria base para la formación de vesículas COPII [61]; sin embargo, en otros organismos se ha reportado la participación de proteínas adicionales en este

proceso, como Sec16, la cual contiene dominios que interactúan directamente con los componentes de la cubierta COPII y que tiene un papel importante manteniendo la integridad de los sitios de salida del TER en la levadura *Pichia pastoris* [62]. Además, otro gen que resulta relevante es *Sed4*, el cual codifica para una proteína integral de la membrana del RE con homología al GEF Sec12, pero sin actividad catalítica. La pérdida de función en este gen retarda el transporte del RE al AG [63].

### *Las proteínas SNARE*

La fusión de las vesículas involucra a dos tipos de proteínas principalmente: las GTPasas de la familia Rab/Ypt y las proteínas SNARE (por *Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment Protein Receptors*). Las proteínas SNARE tienen una estructura helicoidal generalmente ancladas en la membrana de las vesículas y/o de la membrana de los organelos destino por medio del extremo C-terminal, o por su asociación con lípidos (palmitolación). La hipótesis sobre la función de las proteínas SNARE se basa en el reconocimiento de los dominios helicoidales para estrechar la interacción entre las dos membranas (vesícula y membrana destino) y eventualmente causar la fusión de las dos membranas. Algunas proteínas SNARE son específicas de los organelos destino y son recicladas después de la fusión de membranas para continuar con su función en el tráfico vesicular [36].

Se sabe que los receptores SNARE juegan un papel importante en el tráfico de vesículas en

especies vegetales, animales y microbianas. Las v-SNARE/R-SNARE poseen una arginina en el dominio de interacción y participan en la formación de la vesícula en el organelo donador, su actividad es mediada por GTPasas y están involucradas en la selección de las proteínas carga. Las t-SNARES/Q-SNARE poseen una glutamina en el dominio de interacción, por su parte, reconocen a la vesícula entrante y participan en la fusión de ésta con la membrana del organelo destino ya sea vacuola, lisosoma, membrana plasmática, etcétera [64].

En la fase de movimiento, la vesícula liberada se mueve hacia el organelo destino por asociación con proteínas del citoesqueleto como por ejemplo cinesina y miosina. Las vesículas provenientes del organelo donador traen asociadas una proteína Rab específica (GTPasa) y una v-SNARE activa, como pueden ser miembros de la familia de la sinaptobrevina o VAMP (por *Vesicle-Associated Membrane Protein*), mientras que en la membrana del organelo destino se encuentra la t-SNARE, como pueden ser las sintaxinas y SNAP-25 (por *Synaptosomal-Associated Protein of 25 kDa*), ligada a SEC1. El mecanismo de acción que conlleva a la fusión de la vesícula con la membrana es el siguiente: Primero, la Rab-GTPasa recluta a la proteína SEC1 para liberar a la t-SNARE y permitir su interacción con la v-SNARE que viene en la vesícula entrante. Una vez formada esta interacción por medio de sus dominios helicoidales, se genera un sitio para la asociación de la  $\alpha$ -SNAP y con la energía de estas interacciones se logra el

desplazamiento de los fosfolípidos de la membrana, permitiendo así que las vesículas identifiquen su compartimento objetivo y lleven a cabo la fusión y entrega de la carga. La ATPasa NSF que se encuentra en esta membrana finalmente actúa en el desensamblaje del complejo SNARE, permitiendo el reciclaje y retorno de la v-SNARE a su sitio de origen y preparando la t-SNARE para continuar con la fusión de vesículas subsiguientes [65–68].

### *El complejo ESCRT*

El complejo ESCRT (por *Endosomal Sorting Complex Required for Transport*), fue descrito por Katzmann y colaboradores en *S. cerevisiae* [69], el cual está compuesto por 4 complejos multiproteicos: ESCRT-0-I-II y -III [70]. Su principal función es la de sujetar, cortar y unir cuellos estrechos de la membrana utilizando a ESCRT-0, que está formado por las proteínas Vps27 (por *Vacuolar Protein Sorting-Associated Protein 27*), Hbp (por *Heparin-Binding Protein*), STAM (por *Signal Transducing Adaptor Molecule*) y EAST. ESCRT-0 es reclutado mediante su interacción con el fosfatidil-inositol 3-fosfato y con las proteínas carga previamente ubiquitinadas. Posteriormente, ESCRT-0 recluta a ESCRT-I, el cual está compuesto por un complejo heteromérico que está formado por las proteínas Vps23, Vps28 y Vps37. La interacción con ESCRT-0 se da mediante la unión con el extremo N-terminal de Vps23. Asimismo, ESCRT-I interacciona con ESCRT-II, un

heterotetrámero en forma de Y, constituido por una subunidad de Vps22 y Vps36, así como dos subunidades de Vps25, en donde el dominio GLUE (por *GRAM-like ubiquitin-binding in EAP45*) de Vps23 y el dominio C-terminal de Vps28 interaccionan con ESCRT-II. Finalmente, ESCRT-III está conformado por cuatro subunidades: Vps20, Snf7 (por *Sucrose non-Fermenting 7*), Vps24 y Vps2. Cuando la subunidad Vps25 de ESCRT-II se une a Vps20 de ESCRT-III, se inicia la activación de este complejo en el endosoma [68,71–73]. El complejo ESCRT participa en la formación de cuerpos multivesiculares, fisión de membranas y el reclutamiento de proteínas de membrana ubiquitinadas [74].

### *¿Quién selecciona a quién? El papel de los adaptadores y los receptores de carga*

La incorporación selectiva de las proteínas carga en la vesícula en formación es un aspecto importante del direccionamiento de las proteínas a través del tráfico vesicular. La selección de la carga durante el transporte vesicular ocurre en el sitio de formación de la vesícula en el organelo donador, en donde se concentran las proteínas destinadas a los diferentes organelos, un proceso que está mediado por la interacción entre las moléculas carga y las proteínas de la cubierta, que constituyen parte de la estructura y maquinaria de formación de las vesículas [75].

Las proteínas de membrana que son secretadas inmaduras, es decir que aún no presentan modificaciones como la glicosilación, son

retenidas en el RE mediante su interacción con proteínas chaperonas, evitando la asociación con proteínas que forman la vesícula COPII. Una vez maduras, las proteínas se transportan al AG, para lo cual deben liberarse de su interacción con las chaperonas y establecer interacciones específicas con proteínas que forman la cubierta COPII para continuar su tráfico a lo largo de la vía secretora [76–78].

Se han descrito mecanismos no selectivos y selectivos que regulan la translocación de las proteínas carga desde el RE. Dentro de los sistemas no selectivos se encuentra el ciclo de las lectinas calnexina-calreticulina, el cual funciona mediante el reconocimiento de los grupos glicano de las glicoproteínas por la UDP glucosa-glicoproteína glucosiltransferasa, como un mecanismo de control para liberar sólo aquellas proteínas que han sido desglucosiladas, proceso asociado con el plegamiento correcto de estas y permitiendo su tráfico hacia el AG [77,78]. Por otro lado, uno de los mecanismos selectivos involucra la participación de algunas proteínas que forman la cubierta COPII; es decir, las proteínas que forman la vesícula, reconociendo señales en el dominio citoplásmico de las proteínas carga transmembranales [77,78]. Cuando la concentración de estas es mayor en la vesícula con respecto al lumen del RE, son liberadas mediante su unión directa o indirecta a la subunidad Sec24 del complejo COPII para deformar la membrana y compartimentar las proteínas carga en la vesícula naciente [79].

En los mamíferos, específicamente en rata, se observó que las proteínas que forman parte de

la vesícula como la GTPasa Sar1 y el complejo Sec23-24 son suficientes para la selección de la carga [76]. Una vez llevada a cabo la interacción es necesaria la participación del complejo Sec13-31 para la formación de la vesícula COPII. En otros organismos, como las levaduras, se ha reportado la interacción de Sec24 con más de 800 proteínas de carga diferentes, la cual se debe a la gran diversidad de sitios de interacción dentro del complejo Sec23/Sec24, además de la presencia de diferentes isoformas de Sec24 en algunos organismos [76]. Se han reportado dos señales de exportación del RE capaces de interactuar con la subunidad Sec24 del complejo COPII, un motivo dihidrofóbico en el extremo C-terminal y un motivo diacídico. En las células donde no se encuentran isoformas de proteínas Sec24 como resultado de su manipulación genética, existe un defecto en el transporte y secreción, ya que no son capaces de reconocer a las proteínas carga [79]. En organismos como la levadura *S. cerevisiae*, y en mamíferos, existen una o dos copias del gen que codifica para el receptor de carga Sec24; sin embargo, en las plantas, esta familia ha tenido una gran expansión génica, por ejemplo, en la planta modelo *Arabidopsis thaliana*, se han reportado siete genes, sugiriendo especificidad no sólo en su sitio de expresión, sino en su interacción con la carga, mediante la formación de diferentes tipos de vesículas COPII, además de la posible redundancia funcional.

Un gran número de proteínas carga solubles no atraviesan la membrana y no son reconocidas directamente por las proteínas de cubierta de la

vesícula, en este caso su selección es mediada por un grupo de proteínas que funcionan como *adaptadores* y/o receptores. Los receptores de carga son proteínas de membrana que permiten clasificar y seleccionar a las proteínas que no pueden unirse directamente a las proteínas de la cubierta COPII, cuya salida requiere el control de calidad y/o regulación [80].

Dentro de las vesículas COPI se incluyen los receptores KDEL (motivo KDEL), son proteínas de siete dominios transmembranales cuya función es el transporte retrógrado de chaperonas, algunos miembros de la familia p24 y de proteínas SNARE del AG al RE que se caracterizan por poseer el dominio KDEL [80,81].

Las proteínas intermediarias o adaptadoras como ERGIC-53 (por *Endoplasmic Reticulum to Golgi*), p24 y el grupo de proteínas conocidas como Erv (por *Endoplasmic Reticulum Vesicles*) también participan en la selección de la carga. La proteína ERGIC-53 es una lectina tipo L dependiente de  $Ca^{+2}$  oligomérica de 53 kDa con un dominio transmembranal, la región N-terminal es larga y se encuentra en el lumen del RE, mientras que el C-terminal consta de 12 aminoácidos y se encuentra expuesto al citoplasma. El dominio citoplásmico presenta un motivo fenilalanina-fenilalanina, el cual se requiere para el transporte vesicular anterógrado, además presenta un motivo lisina-lisina que participa en el transporte retrógrado. ERGIC-53 se encuentra altamente concentrado en complejos que participan tanto en el transporte anterógrado como en el retrógrado. ERGIC-53 participa en la exportación de

proteínas como la catepsina C y Z que son proteasas involucradas en el recambio proteico, por lo que defectos en su función y transporte desencadenan enfermedades como cáncer o el Síndrome de Papillon-Lefèvre [82].

Las proteínas de la familia p24 se conocen por ser muy abundantes en los compartimentos de la ruta secretora, presentan una estructura similar a la de ERGIC-53 con un dominio N-terminal en el lumen y un dominio C-terminal citoplásmico. Este dominio presenta una señal de clasificación que regula el ciclo dependiente de COPI y COPII en los compartimentos del RE y el AG [82]. Estas proteínas se subdividen en cuatro subfamilias (a, b, g, d), con un número variable de proteínas por cada grupo dependiendo del organismo. Los primeros indicios del papel de estas proteínas, en la selección de proteínas carga, fue descrito en levadura. Para esto se analizaron mutantes en las proteínas Emp24 (por *Endosomal Protein 24*) y Erv25 y su función en el transporte de proteínas del RE al AG, donde se observó un retraso en la movilización de éstas de hasta cuatro veces en comparación con la WT (silvestre) [82–84]. Sin embargo, al eliminar los genes de toda la familia p24, la severidad del fenotipo no aumentó, lo que indica que Emp24 y Erv25 son las principales proteínas para este proceso [85].

#### *La importancia de las proteínas Erv en el tráfico vesicular*

Las proteínas Erv presentan características similares a ERGIC-53 y a miembros de la

familia p24, a las cuales se les ha asociado diversas funciones; sin embargo, aún falta caracterizarlas a profundidad. Las proteínas de la familia Erv son relativamente pequeñas (<450 aminoácidos) y se localizan en el RE en estado estacionario, pero circulan continuamente entre el RE y el AG. Esta familia está altamente conservada en la naturaleza por lo que se considera que la función también se conserva. Algunos miembros de esta familia contienen múltiples dominios transmembranales (*multispanning*) como es el caso de Erv29, Erv26 y Erv14, mientras que otros miembros tienen un solo dominio [82]. Se ha observado que la pérdida de función de los genes *ERV29*, *ERV26* y *ERV14* causa diversos defectos como la acumulación de proteínas carga en el RE [86–90].

Particularmente, Erv29 participa en la selección y empaquetamiento de la proteína precursora del factor  $\alpha$  glicosilado (GP $\alpha$ F) en vesículas COPII, como lo indica su asociación con proteínas del complejo pre-vesicular Sec23-Sec24, así como con la GTPasa Sar1 [82,84]. Experimentos *in vitro* indican que cuando las membranas de levadura carecen de Erv29, se reduce el empaquetamiento de GP $\alpha$ F, pero no de otras proteínas carga en vesículas COPII [80].

Otra proteína de esta familia es Erv26, la cual fue identificada como un polipéptido abundante en levadura que forma parte de las vesículas COPII y es necesaria para exportar a la fosfatasa alcalina (ALP). Erv26 forma un complejo con pro-ALP (por *pro-form of vacuolar alkaline phosphatase*) y las

mutaciones causan la acumulación de pro-ALP en el RE, pero no afectan la maduración ni el tráfico de otra enzima vacuolar, la carboxipeptidasa Y, lo que subraya la selectividad de Erv26. También es necesaria para el tráfico de la manosil-transferasa KTR3P, una proteína transmembranal localizada en el AG y que se encarga de la síntesis de las cadenas de carbohidratos que se unen a las proteínas modificadas con O- y N-glicosilaciones en *S. cerevisiae* [89]. Estas proteínas integrales son muy abundantes en las membranas de las levaduras, por lo que se sugiere que la selectividad de Erv26 está restringida a este grupo de proteínas [80].

Una proteína transmembranal que participa en el transporte de proteínas del RE hacia el AG es Erv14, la cual posee cuatro dominios transmembranales con los extremos N-terminal y C-terminal orientados hacia el lumen [91]. Erv14 pertenece a una familia altamente conservada y con homología a una proteína conocida como Cornichon (CNI) en *Drosophila melanogaster*, misma que participa en el establecimiento de la polaridad de las células durante las primeras etapas de la oogénesis [92]. Mutantes en CNI presentan defectos en la polarización de las células germinales que dan lugar a los oocitos, debido a una falla en el exporte de Gurken, una proteína de señalización similar al Factor de Crecimiento Transformante  $\alpha$  (TGF $\alpha$  por *Transformant Growth Factor  $\alpha$* ) [92,93]. Otros estudios en este organismo indicaron que los primeros 30 aminoácidos de TGF $\alpha$  son necesarios para interactuar con la mitad del dominio N-terminal

de CNI, lo que podría sugerir que existen distintas regiones en ese dominio que permite la interacción sitio-específica con las proteínas carga [82]. En *S. cerevisiae*, las mutantes en *Erv14* presentan un defecto en la selección del sitio de formación de la yema de gemación, debido a la incorrecta distribución y excesiva acumulación de la proteína transmembranal *Ax12* en el RE. La proteína *Ax12* se requiere para la selección de sitios de crecimiento axial y normalmente se localiza en la parte apical de las levaduras, formando la yema de gemación [86,94,95]. De igual forma, se ha reportado su participación en el transporte de varias proteínas como transportadores de  $K^+$  y antiportadores  $H^+/Na^+$ , los cuales son indispensables para cumplir funciones dentro de la célula como la regulación del pH intracelular, la homeostasis del  $K^+$  y la tolerancia al estrés salino [96,97]. En organismos como *Neurospora crassa*, un hongo filamentoso, se observó que la eliminación parcial del gen que codifica para *CNIH*, afecta la polaridad y morfología de las hifas, por lo que la eliminación total del gen provoca daños letales [98]. Sin embargo, la interacción con otras proteínas en este organismo aún se desconoce.

*Erv14/CNIH* ha sido descrito en plantas vasculares como en arroz, en la cual el gen *OsCNIH1* (*Oryza sativa Cornichon 1*), se propone que es importante para la localización correcta del transportador de  $Na^+$  *OsHKT1;3* [97]. En *A. thaliana* existen cinco genes con dominio *CNIH*; la proteína *AtCNIH1* (AT3G12180) se asocia con proteínas *AtGLR*

(por *Glutamate Receptors*), las cuales se encargan de transportar iones  $Ca^{+2}$  hacia la punta del tubo polínico, promoviendo su crecimiento. La intervención de esta proteína es fundamental ya que de ésta depende la correcta localización de los *AtGLR* en el RE y en la membrana plasmática [99].

### Relevancia del daño en el tráfico vesicular en diferentes organismos

El tráfico vesicular es un mecanismo de gran relevancia para el funcionamiento de las células eucariontes, y a través de este proceso se decide que entra (endocitosis) o que sale de éstas (exocitosis). Este proceso está regulado por una serie de elementos que permiten el correcto empaquetamiento y transporte de las diferentes moléculas hacia el organelo destino, por lo que una alteración durante alguna parte del proceso podría resultar en una modificación de la función celular y repercutir a nivel fisiológico en el organismo. Dentro de las afectaciones que se han reportado en el tráfico vesicular se encuentran las involucradas en el sistema de control de calidad de las proteínas que participan en la vía secretora, en la biogénesis, reclutamiento y función de las vesículas de transporte, en alteraciones de las proteínas *Rab* y algunas otras *GTPasas*, así como proteínas asociadas a *GTPasas* y al citoesqueleto [100].

En las plantas, las *GTPasas Rab*, son elementos importantes de la vía endocítica, dichas proteínas están involucradas en la transducción de señales de defensa, elongación celular, ablandamiento de los frutos y en la

morfogénesis [101–104]. En mamíferos y levaduras, las proteínas Rab regulan la fusión de las membranas con los lisosomas y vacuolas que es la parte final de la vía endocítica [100]. En el genoma de *Arabidopsis* se encuentran secuencias que codifican potencialmente para 26 proteínas Rab, de las cuales, siete están relacionadas a la proteína Rab7, la cual está localizada sobre el tonoplasto (membrana de la vacuola) y regula la fusión de las vesículas con la vacuola [100]. En este mismo modelo, las mutantes en los genes *AtSGR4* (por *Shoot Gravitropism 4*, una proteína v-SNARE) y *AtSGR2*, que codifica para una fosfolipasa, están afectadas en las respuestas a gravitropismo, ya que no mantienen la flexibilidad o el dinamismo del tonoplasto, lo cual parece dañar el movimiento libre de los amiloplastos en la endodermis, sugiriendo que el transporte a la vacuola es esencial para este proceso [105,106]. Otro ejemplo de afectación en el tráfico vesicular en las plantas se evidencia en las mutantes conocidas como *vacuoleless*, en las cuales se identificó al gen *AtVPS16* (por *Vacuolar Protein Sorting16*), en dichas mutantes la biogénesis de las vacuolas se encontró alterada lo que generó una morfogénesis aberrante y letalidad embrionaria [107]. También se ha demostrado en esta planta que mutaciones en el gen *RABA* (por *Rab GTPase A*) regula el transporte entre el AG y la membrana plasmática, además de ser requerido para la tolerancia a estrés salino [108].

En *S. cerevisiae*, la vía canónica para la secreción de vesículas es mediado por proteínas de la familia Sec, que regulan el tráfico de RE

al AG y de éste al espacio extracelular. Las proteínas que participan en esta vía llevan un péptido señal para atravesar el RE y el AG; sin embargo, no todas las proteínas exportadas poseen un péptido señal y utilizan un mecanismo de secreción no convencional [109]. En esta levadura, las mutantes que carecen del gen *Grh11* (por *Golgi Reassembly and Stacking Protein Homolog 1*) producen menos vesículas en comparación con la silvestre, además de afectar la secreción del polisacárido GXM (*Glucuronoxylomannan*) produciendo capsulas más pequeñas y moléculas de polisacáridos más cortas [110].

En los humanos, la homeostasis del sistema nervioso central es responsabilidad de una clase de células neurales llamadas astroglias o astrocitos; estas células poseen funciones como la regulación de la sinaptogénesis, la conectividad sináptica, la integración y sincronización de las redes neuronales, el mantenimiento de la integridad de la barrera hematoencefálica, además de regular la eliminación de los desechos acumulados en el espacio extracelular [111,112]. La comunicación de los astrocitos con otros elementos del sistema nervioso central esta mediado por mensajeros químicos como neurotransmisores, factores de crecimiento, recolectores de especies reactivas de oxígeno, entre otros. Estas moléculas son secretadas a través de mecanismos como la exocitosis vesicular y difusión a través de canales y transportadores localizados en la membrana plasmática; un deterioro en alguno de estos factores da como resultado múltiples

neuropatologías. Cuando los astrocitos sufren remodelaciones al punto de considerarse patológicas, pueden generar enfermedades como la de Alexander-AxD, en la cual se va destruyendo la vaina de la mielina. Un ejemplo más de enfermedades neurodegenerativas con un impacto a nivel neuronal a causa de afectación en el tráfico vesicular es la absorción deficiente de glutamato en los astrocitos, dicha afectación genera trastornos neurológicos con manifestaciones clínicas que incluyen la encefalopatía de Wernicke, enfermedad de Huntington y algunos trastornos psiquiátricos [113–115]. Otras patologías humanas asociadas a mutaciones en genes involucrados en el transporte vesicular incluyen enfermedades neurológicas como la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS), la Paraplejia espástica hereditaria (HSP), o la enfermedad de Charcot Marie-Tooth (CMT)[116–120]. También enfermedades oculares como las ciliopatías, Síndrome Lowe X-ligado, y la Coroideremia [121]. Se han descrito casos de enfermedades ligadas a la piel, huesos o a desórdenes del tejido conectivo, como la Displasia cráneo-léntico-sutural (CLSD), odontocondrodisplasia (ODCD), la displasia esquelética acondrogénesis tipo 1A, o el Síndrome Smith-McCort [119–122]. También se han asociado enfermedades del sistema inmunológico, como la Linfocitosis hemofagocítica. Otro grupo importante son los desórdenes de tipo intestinal como la enfermedad de retención de partículas de quilomicrón [123–126]. Varias enfermedades cardiovasculares y desórdenes sanguíneos también son causados por

problemas en el transporte vesicular y de proteínas, como la hipercolesterolemia, que por cierto puede llegar a causar aterosclerosis y enfermedades coronarias prematuras, o bien la anemia congénita diseritropoética tipo II [127–129]. Por otro lado, las ciliopatías y la enfermedad de Dent son disfunciones renales comunes que tienen origen en desórdenes del tráfico multisistémico [130,131]. En la tabla 2 se muestran otros ejemplos de enfermedades humanas causadas por mutaciones en proteínas que participan en el tráfico vesicular, que ilustran más aún la importancia de este proceso.

Un defecto o daño en el tráfico vesicular a nivel secundario son los asociados con las anomalías de la carga transportada. Por ejemplo, el déficit enzimático genera daños durante el procesamiento de intermediarios metabólicos, lo que causa una acumulación de materiales que no pueden ser degradados generando desórdenes neurológicos como resultados de diversas patologías a nivel lisosomal. Entre las enfermedades de este tipo de daño en el tráfico vesicular se encuentran la enfermedad de Batten (donde la remodelación de los astrocitos ocurre durante las primeras etapas patológicas que preceden a la muerte celular), la enfermedad de Krabbe (caracterizada por una deficiencia de la beta-galactosilceramidasa), la enfermedad de Gaucher (la cual se debe a una deficiencia de la ácido-beta-glucosidasa), la enfermedad de Sandhoff (que afecta el almacenamiento lisosomal), entre otras [112].

**Tabla 2.** Ejemplos de patologías humanas asociadas a mutaciones en genes involucrados en el transporte vesicular

Enfermedad	Proteína	Función o Fenotipo en la mutante	Referencias
<b>Síndrome de artrogriposis-disfunción-renal-colestasis (ACR)</b>	VPS33B (VIPAR)	VPS33B es un miembro de la familia de proteínas Sec1/Munc18, que interactúa con los receptores de proteínas de unión NSF solubles (SNARE). Mutaciones en el gen <i>VPS33B</i> humano, obstaculizan la interacción entre la proteína mutante y la proteína SNARE en endosoma tardío, provocando una acumulación anormal de proteínas plasmáticas en células polarizadas. ACR es un trastorno multisistémico autosómico, recesivo, raro y letal. Incluye contracturas articulares congénitas, disfunción tubular renal, ictericia colestásica neonatal, ictiosis, anomalías plaquetarias, infecciones recurrentes, hipotiroidismo, entre otras.	[132]
<b>Síndrome de Cohen (SC)</b>	VPS13B (COH1)	El SC es causado por mutaciones en la proteína 13B codificada por el gen <i>VPS13B</i> (COH1). Esta proteína vacuolar participa en la clasificación de proteínas intracelulares mediada por el tráfico vesicular. El SC se caracteriza por retrasos en el crecimiento y desarrollo tanto en la infancia como en la niñez, desarrollo de microcefalia durante el primer año de vida, aparición temprana de hipotonía, y por obesidad troncal en la adolescencia. Así mismo se presenta retraso psicomotor moderado a profundo, rasgos faciales característicos, una disposición alegre, miopía elevada y distrofia retinocoroidea progresiva, neutropenia asociada con infecciones recurrentes y úlceras aftosas, así como hiperlaxitud articular.	[133]
<b>Enfermedad de Parkinson (EP)</b>	LRRK2 (PARK8) Vps35 Rab7 PARK1 PARK4 PARK19A PARK19B GAK RAB29 (PARK16) RME-8 PARK8 PARK20 PARK17	LRRK2 (PARK8), Rab7 y Vps35 regulan la degradación de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidermal). PARK4 y PARK1 funcionan como reguladores de SNARE en neuronas. PARK19A, PARK19B y GAK funcionan en la endocitosis mediada por clatrina, y de la chaperona sin recubrimiento. RAB29 (PARK16) participa en el tráfico retrógrado. RME-8/DNAJC13 participa en el tráfico endosomal temprano, con interacción funcional con el retrómero. El retrómero es un complejo de proteínas que contiene componentes de clasificación de nexina (Snx) y de clasificación de proteínas vacuolares (Vps). Tiene un papel esencial en el reciclado de moléculas de carga de los endosomas a la TGN, y participa en ciertos eventos de reciclaje de endosoma a membrana plasmática. PARK8 es una cinasa que regula la actividad de RAB, participando en el tráfico vesicular y en autofagia. PARK20 es una fosfatasa de fosfoinosítido, con un papel en el reciclamiento de las vesículas sinápticas y en la endocitosis mediada por clatrina. PARK17 es un componente del retrómero que participa en la clasificación endosomal.	[113–115, 134–138]
<b>Distrofia muscular congénita (CMD), asociada con Epilepsia</b>	BET1 GOSR2 (EPM6)	BET1 codifica para una proteína de membrana asociada a Golgi que tiene un papel en el transporte vesicular desde el RE hasta el AG. La proteína funciona como un receptor de proteína de unión al factor sensible a N-etilaleimida soluble y puede estar involucrada en el acoplamiento de vesículas derivadas de RE con la membrana <i>cis</i> -Golgi. BET1 es requerido junto con sus socios del complejo SNARE GOSR2, SEC22b y Syntaxin-5 para la fusión de vesículas derivadas del RE con el compartimento intermedio RE-Golgi (ERGIC) y el <i>cis</i> -Golgi. Casos clínicos con CMD severo poseen variantes bialélicas de BET1. GOSR2 (EPM6) codifica para una SNARE involucrada en el transporte desde el RE al <i>trans</i> -Golgi.	[116, 139]
<b>Enfermedad de Alzheimer (EA)</b>	TOM1 BIN1 CD2AP MINT3 (APBA3) PICALM PARK20 VPS26 VPS35	TOM1 está involucrado en diversos procesos fisiológicos (autofagia, respuestas inmunitarias, y neuroinflamación, supervivencia dependiente de fosfoinosítidos para infecciones bacterianas y progresión del cáncer). Curiosamente, TOM1, así como sus socios de unión, TOLLIP y Myosin VI, se encuentran en neuritis distroficas, que se producen alrededor de placas seniles en el cerebro de pacientes con EA. Una neurita es una prolongación en forma de hilo que arranca del cuerpo de la neurona y termina en una ramificación que está en contacto con células musculares, glandulares, etc., o con otras células nerviosas, y de la cual salen los impulsos nerviosos. A nivel molecular, una de las características de la EA es la acumulación y depósito de amiloide-β, que promueve la neurodegeneración. La internalización de amiloide-β, mediada por el receptor FcγRIIb2, está regulada negativamente por TOM1, lo que reduce la neurotoxicidad de amiloide-β en cerebros con EA. El deterioro de la memoria en ratones deficientes en la expresión de TOM1 se rescató al reponer el gen <i>TOM1</i> , lo que respalda el papel de TOM1 en los déficits de memoria asociados con la EA. BIN1 participa en la endocitosis, en la formación de membranas y de t-túbulos. CD2AP funciona como proteína adaptadora en la endocitosis mediada por clatrina. PICALM funciona como adaptador endocítico y participa en la endocitosis mediada por clatrina y en la autofagia. MINT3 es un adaptador de ARF involucrado en el tráfico de la TGN. PARK20 (Synaptojanin 1) es una fosfatasa de fosfoinosítidos que participa en el reciclaje de vesículas sinápticas y en la endocitosis mediada por clatrina. VPS26 y VPS35 son componentes del retrómero y participan en la clasificación endosomal.	[116–126, 138, 140]
<b>Demencia Frontotemporal 1 (FTD)</b>	C9orf72 CHMP2B	FTD es una enfermedad neurodegenerativa que se asocia a síntomas tempranos. La mutación en C9orf72 (RAB GEF) se asocia fuertemente con familias portadoras de FTD. Por otro lado, FTD puede ser provocado por la mutación en CHMP2B, la cual está involucrada en la clasificación MVB (Cuerpos Multivesiculares).	[141]
<b>Lupus Eritematoso</b>	LTK	LTK es un receptor con actividad de cinasa en tirosina de leucocitos, la cual está asociada al RE y controla el ensamblaje de COPII y el tráfico RE-AG.	[142,143]
<b>Cáncer</b>	RAB35 TSG101 GOLPH3 LMAN1	El cáncer se encuentra íntimamente ligado al transporte de proteínas, tanto del sistema secretor como del endocítico. RAB35 es un mediador de varios pasos del tráfico endocítico. Mutaciones en RAB35 pueden causar su activación constitutiva y la señalización promiscua del factor de crecimiento a partir de compartimentos endosomales. Se ha encontrado expresión alterada y de <i>splicing</i> en el gen <i>TSG101</i> en distintos tipos de cáncer, con una alteración importante en la regulación del endosoma. GOLPH3 participa en el transporte intra-Golgi y en la exportación de carga desde el <i>trans</i> -Golgi. En muchos casos de cáncer colorectal, se ha encontrado una versión mutada de la proteína LMAN1 (manosa específica de lectina que media el tránsito de proteínas glicosiladas del RE al Golgi). La mutación en LMAN1 causa, entre otras cosas, una reducción en la secreción de SERPINA1 (inhibidor de la angiogénesis), lo cual a su vez contribuye al suministro de sangre al tumor.	[141,144–146]
<b>Diabetes</b>	SAC2 CHC22	La secreción (exocitosis) de la insulina de las células beta-pancreáticas y el tráfico secretor y endocítico de los receptores de insulina y de los transportadores de glucosa en las células diana, pueden afectar directamente la susceptibilidad o la progresión de la diabetes. SAC2 es una fosfatasa de inositol supresora de actina 2, la cual funciona en la exocitosis de gránulos de insulina de las células beta-pancreáticas. Pacientes con diabetes tipo II presentan niveles bajos de SAC2. CHC22 es la clatrina 22 de cadena pesada, la cual participa en el tráfico del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4). Mutaciones en CHC22 disminuyen su capacidad para traficar GLUT4 y así remover glucosa en la sangre.	[147,148]

## Características del tráfico vesicular en las plantas

En las plantas, las rutas secretora y endocítica están involucradas en una serie de mecanismos como el gravitropismo, transporte de hormonas, citocinesis, en las respuestas al estrés abiótico y biótico, así como en la secreción de iones, la producción de néctar y la secreción de viscina, que es el tejido elástico, mucilaginoso y pegajoso que une las semillas de muérdago parasíticas que caen a las ramas [149].

La maquinaria para la formación y fusión de vesículas en las plantas es similar a la presente en otros eucariontes; sin embargo, en las células vegetales el sistema de endomembranas presenta características únicas, como la capacidad de localizar y ensamblar proteínas grandes de cuerpos de inclusión tanto en el RE como en las vacuolas. Además, han desarrollado una vía de comunicación intercelular por medio de extensiones del RE, conocidas como plasmodesmos [150].

La internalización de proteínas por endocitosis en plantas inicia en la membrana plasmática para posteriormente ser transportadas a la TGN. En este proceso participan proteínas como, las GTPasas RabA4b, RabA1, RabA2 y RabA3, así como proteínas SNARE (SYP41/SYP61/VTI12) y la subunidad vacuolar VHA-a1 de la V-ATPasa [151]. Una vez en este sitio, las proteínas que forman parte de la maquinaria de transporte vesicular pueden regresar a la membrana plasmática, o ser transportadas eventualmente a las vacuolas a través de cuerpos multivesiculares o endosomas

multivesiculares (*Multivesicular bodies*, MVB; *Multivesicular Endosome*, MVE), también conocidos como compartimentos prevacuolares, los cuales equivalen a los endosomas tardíos en otros organismos [71,150].

En *Arabidopsis*, algunas proteínas asociadas a ESCRT están conservadas y se ha descrito su papel en la polarización y transporte vacuolar de proteínas acarreadoras de auxinas como PIN1, PIN2 (PINFORMED) y AUX1 (AUXIN-RESISTANT1). Las proteínas PIN se localizan en la membrana plasmática, y su localización es controlada por diversos mecanismos. Las Auxinas controlan de forma negativa la endocitosis dependiente de clatrina de las proteínas PIN mientras que promueven su reciclaje hacia el endosoma tardío, manteniendo una concentración equilibrada de estas proteínas en la membrana plasmática [70]. La presencia de tres GTPasas homólogas a Rab5 y una Rab7 (RabF2a/RHA1, RabF2b/ARA7 y RabF1/ARA6, RabG3f) en los MVE de plantas, contrasta con la localización en mamíferos, las cuales han sido observadas en los endosomas tempranos [37,152–155]. La función de las tres GTPasas tipo Rab5 está regulada por la misma GEF, Vsp9a, cuya mutante presenta defectos en el desarrollo embrionario; sin embargo, la sobreexpresión de la forma fijada con GTP de RabF2b/ARA7 es la única capaz de rescatar el fenotipo de la mutante *vps9a*, a diferencia de RabF1/ARA6, por lo que la función de las Rab5 depende del proceso, tejido y etapa del desarrollo de la planta [156].

Otro proceso en el que participa el complejo ESCRT, es en la endocitosis del receptor de flagelina, FLS2 (por *Flagellin Sensing 2*), el cual codifica para un receptor de tipo PRR (por *Pattern Recognition Receptor*) que percibe al efector bacteriano, flagelina 2 y desencadena la respuesta inmune en plantas asociada a PAMP (por *pathogen-associated molecular patterns*) [157]. Una vez activado el receptor FLS2, mediante su interacción con los receptores BRI1 (*Brassinosteroid Insensitive 1*) y BAK (*Brassinosteroid Associated Kinase 1*), es endocitado y transportado hacia la TGN para posteriormente ser llevado hacia los MVE, para su degradación [157].

Las primeras evidencias del papel de las vesículas COPI en el tráfico retrógrado, así como de la distribución subcelular de las vesículas COPII en las células vegetales fueron hechas en la planta *Nicotiana tabacum*. A diferencia de otros eucariontes, el genoma de *Arabidopsis* codifica para varias isoformas de las proteínas COPII, por ejemplo, hay dos isoformas Sec12, cinco Sar1, dos Sec13, dos Sec31, siete Sec23 y tres Sec24 [158]. La importancia de esta diversificación sugiere una redundancia funcional o tejido-especificidad para las isoformas COPII de las plantas. Experimentos de expresión transitoria en protoplastos utilizando dos proteínas homólogas a las GTPasas Sar1 (AtSARA1a y AtSARA1b), las cuales presentan un 93% de identidad entre ellas, no se comportan de manera similar. AtSARA1b exhibe un mayor nivel de asociación a la membrana que AtSARA1a, además no se localiza en el citosol

de células de la epidermis de hojas, como ocurre con su homólogo en tabaco, NtSar1P. Cuando la concentración de proteínas carga destinadas al AG incrementa, AtSARA1a y AtSARA1b se asocian a la membrana del RE, iniciando la formación de la vesícula COPII [159].

Diversos análisis funcionales en *Arabidopsis* de los genes homólogos a Sec24 mostraron la diferencia funcional al tratar de rescatar a la mutante en el gen *AtSec24A*, cuya pérdida de función es letal; sin embargo, el fenotipo no fue reestablecido con los genes *AtSec24B* y *AtSec24C*, sugiriendo que son funcionalmente distintos [160,161]. A diferencia de las traqueofitas, en las briofitas aún no se cuenta con suficientes estudios que den un panorama general sobre los mecanismos del tráfico vesicular. Sin embargo, recientemente se reportó la existencia de siete genes que codifican para proteínas que son homólogas a las proteínas de la familia Sec24/Sec23 en el musgo modelo *Physcomitrium patens* (anteriormente *Physcomitrella patens*), las cuales están relacionadas con la formación de las vesículas COPII durante el transporte anterógrado. El silenciamiento de Sec24/Sec23 sugiere que las isoformas Sec23D/E y Sec24C/D contribuyen al crecimiento polarizado de células protonemales. Sec23D se encuentra localizada en los sitios de salida del RE (ERES) y junto con la isoforma E, son esenciales para regular el crecimiento de los extremos apicales de las células. Las isoformas D/E de Sec23 median el transporte del ER al AG y hacia la membrana plasmática, en

contraste con Sec23B/C y G/F, las cuales participan sólo en la secreción hacia la membrana plasmática. Sec23A, B, C, F y G no afectan de forma significativa el transporte del RE al AG; sin embargo, la mutante quíntuple presenta una reducción en la secreción de proteínas carga de la membrana plasmática. De acuerdo con análisis filogenéticos, Sec23G y F son muy similares a los presentes en arqueoplástidos y se consideran un clado divergente exclusivo de las plantas terrestres. Si bien Sec23D/E se localizan en los ERES y funcionan como los principales componentes de la vesícula COPII, Sec23G y F se localizan en sitios del RE más grandes durante el crecimiento apical. La presencia de estos genes en las plantas y la falta de actividad redundante sugiere que la expansión génica se originó al requerirse una mayor diversificación funcional de acuerdo con los procesos, tejido y desarrollo específicos de las plantas [162].

### **Perspectivas del estudio del tráfico vesicular en plantas**

Las plantas vasculares han desarrollado numerosas adaptaciones anatómicas para contender con las fluctuaciones ambientales. Entre tales adaptaciones se encuentra el desarrollo de un tejido conductor complejo el cual se utiliza para transportar agua y nutrimentos. Este tipo de tejido no se encuentra en las briofitas. Este grupo de plantas se caracteriza por poseer una alta tolerancia a condiciones extremas de estrés abiótico en su fase vegetativa (aunque esta regla no es

generalizada) y en sus esporas; la fase vegetativa es haploide y domina la mayor parte de su ciclo de vida. Debido a que las briofitas habitan en ambientes muy variados, desde regiones con condiciones extremas de frío hasta lugares como los desiertos, han desarrollado estrategias adaptativas para sobrevivir a estas condiciones. Dentro de los mecanismos que permiten tolerar este tipo de condiciones se encuentran la inducción de procesos de transducción de señales, la regulación homeostática, la activación de mecanismos moleculares de protección de estructuras celulares, la biosíntesis de proteínas de defensa y la acción de los reguladores de crecimiento [163–166]. En las briofitas, la disponibilidad del agua es uno de los factores principales y determinantes para su crecimiento y reproducción, por ejemplo, los musgos antárticos *Bryum subrotundifolium*, *Ceratodon purpureus*, *Schistidium antarctici* y *Sanionia uncinata* son briofitas que se han adaptado a una baja disponibilidad de agua [163,167]. Otro ejemplo es el musgo *Syntrichia caninervis*, tolerante a condiciones de déficit hídrico extremo, este musgo retiene agua en sus tejidos para evitar la deshidratación y modifica su morfología para plegar sus estructuras foliares bajo condiciones de sequía [165].

Debido a que los musgos poseen un alto grado de tolerancia a condiciones de estrés abiótico y dada su relevancia evolutiva al ser plantas ancestrales que surgieron hace aproximadamente 450 millones de años y de las cuales evolucionaron las plantas vasculares [168,169], se hace evidente la importancia que

tiene el conocer los mecanismos del transporte de biomoléculas y de tráfico vesicular, la caracterización de las proteínas involucradas en la formación de vesículas, así como la selectividad de las proteínas carga relacionadas con las adaptaciones a ambientes extremos para la supervivencia de estos organismos adaptados al cambio climático.

## CONCLUSIÓN

El tráfico vesicular implica el reclutamiento selectivo de proteínas cuya función se asocia a diferentes procesos que son vitales para las células. Los defectos en el transporte de moléculas pueden afectar seriamente procesos fundamentales para el desarrollo del organismo, así como la respuesta a los estímulos internos y externos. Se han caracterizado mecanismos celulares que participan en los eventos de exocitosis, endocitosis, así como en el transporte anterógrado y retrógrado en algunos organismos, principalmente en levadura y en mamíferos, por lo que aún falta mucho por conocer en otros organismos.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran la ausencia de conflicto de interés.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Instituto Politécnico Nacional. A CONACyT por el financiamiento mediante el Proyecto Ciencia de Frontera 2041, la beca

posdoctoral CVU 329197 de Angélica C. Martínez-Navarro y la beca de maestría CVU 1083262 de Grissel Vázquez Bustos.

## REFERENCIAS

- [1]. Alberts B, Johnson A, Lewis J, *et al.* Internal organization of the cell. In: Molecular Biology of the Cell 6th Edition. Garland Publishing New York and London; 2015. p. 565–1034.
- [2]. Lodish H, Berk A, Kaiser CA, *et al.* Biomembranes and cell architecture. In: Molecular Cell Biology 8th Edition. W.W.H. Freeman and Company. New York; 2016. p. 147–196.
- [3]. Nielsen H, Tsirigios KD, Brunak S, *et al.* A Brief History of Protein Sorting Prediction. Protein Journal. 2019;38(3):200–216.
- [4]. Liu JJ. Retromer-Mediated Protein Sorting and Vesicular Trafficking. Journal of Genetics and Genomics. 2016; 43(4):165–177.
- [5]. Kim DH, Hwang I. Direct Targeting of Proteins from the Cytosol to Organelles: The ER versus Endosymbiotic Organelles. Traffic. 2013;14:613–621.
- [6]. Farquhar MG, Hauri H-P. Protein sorting and vesicular traffic in the Golgi apparatus. The Golgi Apparatus. Springer; 1997. p. 63–129.
- [7]. Cooper G. The Cell A Molecular Approach. 2nd edition. Sunderland (MA) Sinauer Associates. Biochemical Education. 2000;1–8.
- [8]. Gomez-Navarro N, Miller EA. COP-coated vesicles. Curr Biol. 2016;26:R54-R57.

- [9]. Blobel G. Protein targeting (Nobel lecture). *ChemBiochem*. 2000;1:86–102.
- [10]. Zheng N, Gierasch LM. Signal sequences: The same yet different. *Cell*. 1996;86(6):849–852.
- [11]. Tirincci A, Sicking M, Hadzibeganovic D, *et al.* The molecular biodiversity of protein targeting and protein transport related to the endoplasmic reticulum. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(1):143.
- [12]. Yarwood R, Hellicar J, Woodman PG, *et al.* Membrane trafficking in health and disease. *Disease Models and Mechanisms*. 2020;13(4):dmm043448.
- [13]. Lie PPY, Nixon RA. Lysosome trafficking and signaling in health and neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease*. 2019;122:94–105.
- [14]. Owji H, Nezafat N, Negahdaripour M, *et al.* A comprehensive review of signal peptides: Structure, roles, and applications. *European Journal of Cell Biology*. 2018;97:422–441.
- [15]. Kmiec B, Teixeira PF, Glaser E. Shredding the signal: Targeting peptide degradation in mitochondria and chloroplasts. *Trends in Plant Science*. 2014;19(12):771–778.
- [16]. Bersch K, Lobos Matthei I, Thoms S. Multiple localization by functional translational readthrough. *Subcellular Biochemistry*. 2018;89:201–219.
- [17]. Li L, Liu KH, Sheen J. Dynamic Nutrient Signaling Networks in Plants. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2021;37:341–367.
- [18]. Kim YH, Han ME, Oh SO. The molecular mechanism for nuclear transport and its application. *Anatomy and Cell Biology*. 2017;50:77–85.
- [19]. Lange A, Mills RE, Lange CJ, *et al.* Classical nuclear localization signals: Definition, function, and interaction with importin  $\alpha$ . *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282:5101–5105.
- [20]. Ghifari AS, Huang S, Murcha MW. The peptidases involved in plant mitochondrial protein import. *Journal of Experimental Botany*. 2019;70:6005–6018.
- [21]. Avendaño-Monsalve MC, Ponce-Rojas JC, Funes S. From cytosol to mitochondria: The beginning of a protein journey. *Biological Chemistry*. 2020;401:645–661.
- [22]. Teng YS, Chan PT, Li H min. Differential Age-Dependent Import Regulation by Signal Peptides. *PLoS Biology*. 2012;10:e1001416.
- [23]. Mukai S, Matsuzaki T, Fujiki Y. The cytosolic peroxisome-targeting signal (PTS)-receptors, Pex7p and Pex5pL, are sufficient to transport PTS2 proteins to peroxisomes. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 2019;1866:441–449.
- [24]. Vassilieva E V., Nusrat A. Vesicular trafficking: Molecular tools and targets. *Methods in Molecular Biology*. 2008. p. 3–14.
- [25]. Pool MR. Targeting of Proteins for Translocation at the Endoplasmic Reticulum. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23:3773.
- [26]. Teasdale RD, Jackson MR. Signal-

mediated sorting of membrane proteins between the endoplasmic reticulum and the Golgi apparatus. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 1996;12:27–54.

[27]. Hong X, Jeyifous O, Ronilo M, *et al.* A novel function for the ER retention signals in the C-terminus of kainate receptor subunit, GluK5. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 2019;1866:459–473.

[28]. Woodward AW, Bartel B. The Arabidopsis peroxisomal targeting signal type 2 receptor PEX7 is necessary for peroxisome function and dependent on PEX5. *Molecular Biology of the Cell*. 2005;16:573–583.

[29]. Baker A, Hogg TL, Warriner SL. Peroxisome protein import: A complex journey. *Biochemical Society Transactions*. 2016;44:783–789.

[30]. Conner SD, Schmid SL. Regulated portals of entry into the cell. *Nature*. 2003;422:37–44.

[31]. Lim JP, Gleeson PA. Macropinocytosis: An endocytic pathway for internalising large gulps. *Immunology and Cell Biology*. 2011;89:836–843.

[32]. Hommelgaard AM, Roepstorff K, Vilhardt F, *et al.* Caveolae: Stable membrane domains with a potential for internalization. *Traffic*. 2005;6:720–724.

[33]. Viotti C. ER to golgi-dependent protein secretion: The conventional pathway. *Methods in Molecular Biology*. 2016;1459:3–29.

[34]. Staskevich AS. Vesículas con cubierta y su participación en el transporte intracelular. *Anuario de la Facultad de Ciencias Veterinarias*

2000;2(1):130-138.

<https://repo.unlpam.edu.ar/handle/unlpam/5678>

[35]. Hellvard A, Mydel P. The 2013 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2013;78(6):485–485.

[36]. Sanderfoot AA, Raikhel N V. The specificity of vesicle trafficking: Coat proteins and SNAREs. *Plant Cell*. 1999;11:629–641.

[37]. Urbé S, Tooze SA, Barr FA. Formation of secretory vesicles in the biosynthetic pathway. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 1997;1358:6–22.

[38]. Ford C, Parchure A, von Blume J, *et al.* Cargo sorting at the trans-Golgi network at a glance. *Journal of Cell Science*. 2021;134.

[39]. Deraitus M, Freeman K. Essentials of cell biology. *Essentials of Cell Biology*. 2001;475.

[40]. Connerly BPL, Nature S. How Do Proteins Move Through the Golgi Apparatus? The Vesicular Transport Model: Evidence. *Nature Education*. 2010;613:612–613.

[41]. Bonifacino JS, Lippincott-Schwartz J. Coat proteins:shaping membrane transport. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2003;4:409–414.

[42]. Cai H, Reinisch K, Ferro-Novick S. Coats, Tethers, Rabs, and SNAREs Work Together to Mediate the Intracellular Destination of a Transport Vesicle. *Developmental Cell*. 2007;12:671–682.

[43]. Bonifacino JS, Glick BS. The Mechanisms of Vesicle Budding and Fusion. *Cell*. 2004;116:153–166.

[44]. Rothman JE. Mechanisms of Intracellular Protein Transport. *Biological Chemistry*

Hoppe-Seyler. 1996;377:407–410.

[45]. Hinshaw JE. Dynamin and its role in membrane fission. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2000;16:483–519.

[46]. Robinson MS. Forty years of clathrin-coated vesicles. *Traffic*. 2015;16:1210–1238.

[47]. Lampe M, Vassilopoulos S, Merrifield C. Clathrin coated pits, plaques and adhesion. *Journal of Structural Biology*. 2016;196:48–56.

[48]. Kaksonen M, Roux A. Mechanisms of clathrin-mediated endocytosis. *Nature reviews in molecular cell biology*. 2018.

[49]. Krantz KC, Puchalla J, Thapa R, *et al.* Clathrin coat disassembly by the yeast hsc70/Ssa1p and auxilin/Swa2p proteins observed by single-particle burst analysis spectroscopy. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288:26721–26730.

[50]. Beacham GM, Partlow EA, Hollopeter G. Conformational regulation of AP1 and AP2 clathrin adaptor complexes. *Traffic*. 2019;20:741–751.

[51]. Eugster A, Frigerio G, Dale M, *et al.* COP I domains required for coatomer integrity, and novel interactions with ARF and ARF-GAP. *EMBO Journal*. 2000;19:3905–3917.

[52]. Stamnes MA, Rothman JE. The binding of AP-1 clathrin adaptor particles to Golgi membranes requires ADP-ribosylation factor, a small GTP-binding protein. *Cell*. 1993;73:999–1005.

[53]. Boehm M, Aguilar RC, Bonifacino JS. Functional and physical interactions of the adaptor protein complex AP-4 with ADP-

ribosylation factors (ARFs). *EMBO Journal*. 2001;20:6265–6276.

[54]. Mossessova E, Corpina RA, Goldberg J. Crystal Structure of ARF1\*Sec7 Complexed with Brefeldin A and Its Implications for the Guanine Nucleotide Exchange Mechanism. *Molecular Cell*. 2003;12:1403–1411.

[55]. Spang A. ARF1 regulatory factors and COPI vesicle formation. *Current Opinion in Cell Biology*. 2002;14:423–427.

[56]. Yang JS, Lee SY, Gao M, *et al.* ARFGAP1 promotes the formation of COPI vesicles, suggesting function as a component of the coat. *Journal of Cell Biology*. 2002;159:69–78.

[57]. Lee SY, Yang JS, Hong W, *et al.* ARFGAP1 plays a central role in coupling COPI cargo sorting with vesicle formation. *Journal of Cell Biology*. 2005;168:281–290.

[58]. Bigay J, Gounon P, Roblneau S, *et al.* Lipid packing sensed by ArfGAP1 couples COPI coat disassembly to membrane bilayer curvature. *Nature*. 2003;426:563–566.

[59]. Reinhard C, Schweikert M, Wieland FT, *et al.* Functional reconstitution of COPI coat assembly and disassembly using chemically defined components. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100:8253–8257.

[60]. Sato K, Nakano A. Mechanisms of COPII vesicle formation and protein sorting. *FEBS Letters*. 2007;581:2076–2082.

[61]. Matsuoka K, Orci L, Amherdt M, *et al.* COPII-coated vesicle formation reconstituted

with purified coat proteins and chemically defined liposomes. *Cell*. 1998;93:263–275.

[62]. Connerly PL, Esaki M, Montegna EA, *et al.* Sec16 is a determinant of transitional ER organization. *Current Biology*. 2005;15:1439–1447.

[63]. Gimeno RE, Espenshade P, Kaiser CA. SED4 encodes a yeast endoplasmic reticulum protein that binds Sec16p and participates in vesicle formation. *Journal of Cell Biology*. 1995;131:325–338.

[64]. Pelham HRB. SNAREs and the specificity of membrane fusion. *Trends in Cell Biology*. 2001;11:99–101.

[65]. Hay JC, Scheller RH. SNAREs and NSF in targeted membrane fusion. *Current Opinion in Cell Biology*. 1997;9:505–512.

[66]. Rothman JE, Söllner TH. Throttles and dampers: Controlling the engine of membrane fusion. *Science*. 1997;276:1212–1213.

[67]. Weber T, Zemelman B V., McNew JA, *et al.* SNAREpins: Minimal machinery for membrane fusion. *Chemtracts*. 1999;12:218–222.

[68]. Gu X, Brennan A, Wei W, *et al.* Vesicle Transport in Plants: A Revised Phylogeny of SNARE Proteins. *Evolutionary Bioinformatics*. 2020;16:1176934320956575.

[69]. Katzmann DJ, Stefan CJ, Babst M, *et al.* Vps27 recruits ESCRT machinery to endosomes during MVB sorting. *Journal of Cell Biology*. 2003;162:413–423.

[70]. Rusten TE, Stenmark H. How do ESCRT proteins control autophagy? *Journal of Cell*

*Science*. 2009;122:2179–2183.

[71]. Spitzer C, Reyes FC, Buono R, *et al.* The ESCRT-Related CHMP1A and B proteins mediate multivesicular body sorting of auxin carriers in Arabidopsis and are required for plant development. *Plant Cell*. 2009;21:749–766.

[72]. Henne WM, Buchkovich NJ, Emr SD. The ESCRT pathway. *Dev Cell*. 2011;21:77–91.

[73]. Hurley JH. ESCRTs are everywhere. *EMBO J*. 2015;34:2398–2407.

[74]. Jouvenet N. Dynamics of ESCRT proteins. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69:4121–4133.

[75]. Shintani T, Klionsky DJ. Cargo proteins facilitate the formation of transport vesicles in the cytoplasm to vacuole targeting pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279:29889–29894.

[76]. Aridor M, Weissman J, Bannykh S, *et al.* Cargo selection by the COPII budding machinery during export from the ER. *Journal of Cell Biology*. 1998;141:61–70.

[77]. Caramelo JJ, Parodi AJ. Getting in and out from calnexin/calreticulin cycles. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283:10221–10225.

[78]. Gupta GS. L-Type Lectins in ER-Golgi Intermediate Compartment. *Animal Lectins: Form, Function and Clinical Applications*. 2012. p. 145–161.

[79]. Miller EA, Beilharz TH, Malkus PN, *et al.* Multiple cargo binding sites on the COPII subunit Sec24p ensure capture of diverse

membrane proteins into transport vesicles. *Cell*. 2003;114:497–509.

[80]. Herzig Y, Sharpe HJ, Elbaz Y, *et al.* A systematic approach to pair secretory cargo receptors with their cargo suggests a mechanism for cargo selection by erv14. *PLoS Biology*. 2012;10:e1001329.

[81]. Capitani M, Sallese M. The KDEL receptor: New functions for an old protein. *FEBS Letters*. 2009;583:3863–3871.

[82]. Dancourt J, Barlowe C. Protein sorting receptors in the early secretory pathway. *Annual Review of Biochemistry*. 2010;79:777–802.

[83]. Schimmöller F, Singer-Krüger B, Schröder S, *et al.* The absence of Emp24p, a component of ER-derived COPII-coated vesicles, causes a defect in transport of selected proteins to the Golgi. *EMBO Journal*. 1995;14:1329–1339.

[84]. Belden WJ, Barlowe C. Erv25p, a component of COPII-coated vesicles, forms a complex with Emp24p that is required for efficient endoplasmic reticulum to Golgi transport. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271:26939–26946.

[85]. Springer S, Chen E, Duden R, *et al.* The p24 proteins are not essential for vesicular transport in *Saccharomyces cerevisiae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000;97:4034–4039.

[86]. Powers J, Barlowe C. Erv14p directs a transmembrane secretory protein into COPII-

coated transport vesicles. *Molecular Biology of the Cell*. 2002;13:880–891.

[87]. Belden WJ, Barlowe C. Role of Erv29p in collecting soluble secretory proteins into ER-derived transport vesicles. *Science*. 2001;294:1528–1531.

[88]. Powers J, Barlowe C. Transport of Ax12p depends on Erv14p, an ER-vesicle protein related to the *Drosophila* cornichon gene product. *Journal of Cell Biology*. 1998;142:1209–1222.

[89]. Bue CA, Bentivoglio CM, Barlowe C. Erv26p directs pro-alkaline phosphatase into endoplasmic reticulum-derived coat protein complex II transport vesicles. *Molecular Biology of the Cell*. 2006;17:4780–4789.

[90]. Otte S, Belden WJ, Heidtman M, *et al.* Erv41p and Erv46p: New components of COPII vesicles involved in transport between the ER and Golgi complex. *Journal of Cell Biology*. 2001;153:503–517.

[91]. Nakagawa T. Structures of the AMPA receptor in complex with its auxiliary subunit cornichon. *Science*. 2019;366:1259–1263.

[92]. Roth S, Shira Neuman-Silberberg F, Barcelo G, *et al.* cornichon and the EGF receptor signaling process are necessary for both anterior-posterior and dorsal-ventral pattern formation in *Drosophila*. *Cell*. 1995;81:967–978.

[93]. Herpers B, Rabouille C. mRNA localization and ER-based protein sorting mechanisms dictate the use of transitional endoplasmic reticulum-Golgi units involved in

gurken transport in *Drosophila* oocytes. *Molecular Biology of the Cell*. 2004;15:5306–5317.

[94]. Roemer T, Madden K, Chang J, *et al.* Selection of axial growth sites in yeast requires Axl2p, a novel plasma membrane glycoprotein. *Genes and Development*. 1996;10:777–793.

[95]. Halme A, Michelitch M, Mitchell EL, *et al.* Bud10p directs axial cell polarization in budding yeast and resembles a transmembrane receptor. *Current Biology*. 1996;6:570–579.

[96]. Zimmermannová O, Felcmanová K, Rosas-Santiago P, *et al.* Erv14 cargo receptor participates in regulation of plasma-membrane potential, intracellular pH and potassium homeostasis via its interaction with K<sup>+</sup>-specific transporters Trk1 and Tok1. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*. 2019;1866:1376–1388.

[97]. Rosas-Santiago P, Lagunas-Gómez D, Barkla BJ, *et al.* Identification of rice cornichon as a possible cargo receptor for the Golgi-localized sodium transporter OsHKT1;3. *Journal of Experimental Botany*. 2015;66:2733–2748.

[98]. Sastré-Velásquez LE. Identificación del homólogo a Cornichon/Erv14 y su papel en la regulación del crecimiento del hongo filamentoso *Neurospora crassa*. [Baja California]; Cicese;2018:Tesis. <https://www.repositorionacionalcti.mx/recurso/oai:cicese.repositorioinstitucional.mx:1007/2595>

[99]. Wudick MM, Portes MT, Michard E, *et al.* CORNICHON sorting and regulation of GLR channels underlie pollen tube Ca<sup>2+</sup>

homeostasis. *Science*. 2018;360:533–536.

[100]. Ueda T, Nakano A. Vesicular traffic: An integral part of plant life. *Current Opinion in Plant Biology*. 2002;5:513–517.

[101]. Aspúria ET, Anai T, Fujii N, *et al.* Phenotypic instability of transgenic tobacco plants and their progenies expressing *Arabidopsis thaliana* small GTP-binding protein genes. *Molecular & General Genetics*. 1995;246:509–513.

[102]. Sano H, Ohashi Y. Involvement of small GTP-binding proteins in defense signal-transduction pathways of higher plants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995;92:4138–4144.

[103]. Kang JG, Yun J, Kim DH, *et al.* Light and brassinosteroid signals are integrated via a dark-induced small G protein in etiolated seedling growth. *Cell*. 2001;105:625–636.

[104]. Lu C, Zainal Z, Tucker GA, *et al.* Developmental abnormalities and reduced fruit softening in tomato plants expressing an antisense rab11 GTPase gene. *Plant Cell*. 2001;13:1819–1833.

[105]. Kato T, Morita MT, Fukaki H, *et al.* Sgr2, a phospholipase-like protein, and zlg/sgr4, a snare, are involved in the shoot gravitropism of *Arabidopsis*. *Plant Cell*. 2002;14:33–46.

[106]. Morita MT, Kato T, Nagafusa K, *et al.* Involvement of the vacuoles of the endodermis in the early process of shoot gravitropism in *Arabidopsis*. *Plant Cell*. 2002;14:47–56.

- [107]. Rojo E, Gillmor CS, Kovaleva V, *et al.* VACUOLELESS1 Is an Essential Gene Required for Vacuole Formation and Morphogenesis in Arabidopsis. *Developmental Cell.* 2001;1:303–310.
- [108]. Asaoka R, Uemura T, Ito J, *et al.* Arabidopsis RABA1 GTPases are involved in transport between the trans-Golgi network and the plasma membrane, and are required for salinity stress tolerance. *Plant Journal.* 2013;73:240–249.
- [109]. Schekman R. Lasker Basic Medical Research Award. SEC mutants and the secretory apparatus. *Nature medicine.* 2002;8:1055–1058.
- [110]. Oliveira DL, Nakayasu ES, Joffe LS, *et al.* Characterization of yeast extracellular vesicles: Evidence for the participation of different pathways of cellular traffic in vesicle biogenesis. *PLoS ONE.* 2010;5:1–13.
- [111]. Thrane AS, Rangroo Thrane V, Nedergaard M. Drowning stars: Reassessing the role of astrocytes in brain edema. *Trends in Neurosciences.* 2014;37:620–628.
- [112]. Zorec R, Parpura V, Verkhratsky A. Astroglial vesicular network: evolutionary trends, physiology and pathophysiology. *Acta Physiologica.* 2018;222.
- [113]. Edvardson S, Gerhard F, Jalas C, *et al.* Hypomyelination and developmental delay associated with VPS11 mutation in Ashkenazi Jewish patients. *Journal of Medical Genetics.* 2015;52:749–753.
- [114]. Merlini G. A MYLOIDOSIS ASSOCIATED WITH W ALDENSTRÖM DISEASE OR IgM-MGUS. *IWMF Torch.* 2013;14.2:1–4.
- [115]. Nalls MA, N P, CM L, *et al.* Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nature genetics.* 2014;46:989–993.
- [116]. Tsai L, Schwake M, Corbett MA, *et al.* P.1.20 GOSR2: A novel form of Congenital Muscular Dystrophy. *Neuromuscular Disorders.* 2013;23:748.
- [117]. Miranda AM, Herman M, Cheng R, *et al.* Excess Synaptojanin 1 Contributes to Place Cell Dysfunction and Memory Deficits in the Aging Hippocampus in Three Types of Alzheimer's Disease. *Cell Reports.* 2018;23:2967–2975.
- [118]. Small SA, Kent K, Pierce A, *et al.* Model-guided microarray implicates the retromer complex in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology.* 2005;58:909–919.
- [119]. Renton AE, Majounie E, Waite A, *et al.* A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron.* 2011;72:257–268.
- [120]. Roach TG, Lång HKM, Xiong W, *et al.* Protein Trafficking or Cell Signaling: A Dilemma for the Adaptor Protein TOM1. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2021;9:643769.
- [121]. Makioka K, Yamazaki T, Takatama M, *et al.* Immunolocalization of Tom1 in relation to protein degradation systems in Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences.*

2016;365:101–107.

[122]. Gwon Y, Kam TI, Kim SH, *et al.* TOM1 regulates neuronal accumulation of amyloid- $\beta$  oligomers by Fc $\gamma$ RIIb2 variant in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*. 2018;38:9001–9018.

[123]. Hollingworth P, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Harold D, *et al.* Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2011;43:429–435.

[124]. Naj AC, Jun G, Beecham GW, *et al.* Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2011;43:436–441.

[125]. Shrivastava-Ranjan P, Faundez V, Fang G, *et al.* Mint3/X11 $\gamma$  is an ADP-ribosylation factor-dependent adaptor that regulates the traffic of the Alzheimer's precursor protein from the trans-Golgi network. *Molecular Biology of the Cell*. 2008.

[126]. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, *et al.* Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*. 2009;41:1088–1093.

[127]. Garcia CK, Wilund K, Arca M, *et al.* Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*. 2001;292:1394–1398.

[128]. Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, *et al.* Congenital Dyserythropoietic Anemia type II

(CDAII) is caused by mutations in the SEC23B gene. *Human Mutation*. 2009;30:1292–1298.

[129]. Schwarz K, Iolascon A, Verissimo F, *et al.* Mutations affecting the secretory COPII coat component SEC23B cause congenital dyserythropoietic anemia type II. *Nature Genetics*. 2009;41:936–940.

[130]. Lloyd SE, Pearce SHS, Fisher SE, *et al.* A common molecular basis for three inherited kidney stone diseases. *Nature*. 1996;379:445–449.

[131]. Stoetzel C, Bär S, De Craene JO, *et al.* A mutation in VPS15 (PIK3R4) causes a ciliopathy and affects IFT20 release from the *cis*-Golgi. *Nature Communications*. 2016;24(7):13586.

[132]. Zhou Y, Zhang J. Arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome: From molecular genetics to clinical features. *Italian Journal of Pediatrics*. 2014;40:77.

[133]. Kolehmainen J, Black GCM, Saarinen A, *et al.* Cohen syndrome is caused by mutations in a novel gene, COH1, encoding a transmembrane protein with a presumed role in vesicle-mediated sorting and intracellular protein transport. *American Journal of Human Genetics*. 2003;72:1359–1369.

[134]. Cherry P, Gilch S. The role of vesicle trafficking defects in the pathogenesis of prion and prion-like disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21:1–18.

[135]. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, *et al.*  $\alpha$ -Synuclein Locus Triplication Causes Parkinson's Disease. *Science*. 2003;302:841.

- [136]. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, *et al.* Mutation in the  $\alpha$ -synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276:2045–2047.
- [137]. Paisán-Ruiz C, Jain S, Evans EW, *et al.* Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron*. 2004;44:595–600.
- [138]. Zimprich A, Benet-Pagès A, Struhal W, *et al.* A mutation in VPS35, encoding a subunit of the retromer complex, causes late-onset parkinson disease. *American Journal of Human Genetics*. 2011;89:168–175.
- [139]. Donkervoort S, Krause N, Dergai M, *et al.* BET1 variants establish impaired vesicular transport as a cause for muscular dystrophy with epilepsy. *EMBO Molecular Medicine*. 2021;13:e13787.
- [140]. Hu X, Pickering E, Liu YC, *et al.* Meta-analysis for genome-wide association study identifies multiple variants at the BIN1 locus associated with late-onset Alzheimer's disease. *PLoS ONE*. 2011;6:e16616.
- [141]. Rahajeng J, Kuna RS, Makowski SL, *et al.* Efficient Golgi Forward Trafficking Requires GOLPH3-Driven, PI4P-Dependent Membrane Curvature. *Developmental Cell*. 2019;50:573-585.e5.
- [142]. Li N, Nakamura K, Jiang Y, *et al.* Gain-of-function polymorphism in mouse and human Ltk: Implications for the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Human Molecular Genetics*. 2004;13:171–179.
- [143]. Centonze FG, Reiterer V, Nalbach K, *et al.* LTK is an ER-resident receptor tyrosine kinase that regulates secretion. *Journal of Cell Biology*. 2019;218:2470–2480.
- [144]. Jiang Y, Ou Y, Cheng X. Role of TSG101 in cancer. *Frontiers in Bioscience*. 2013;18:279–288.
- [145]. Scott KL, Kabbarah O, Liang MC, *et al.* GOLPH3 modulates mTOR signalling and rapamycin sensitivity in cancer. *Nature*. 2009;459:1085–1090.
- [146]. Roeckel N, Woerner SM, Kloor M, *et al.* High frequency of LMAN1 abnormalities in colorectal tumors with microsatellite instability. *Cancer Research*. 2009;69:292–299.
- [147]. Vassilopoulos S, Esk C, Hoshino S, *et al.* A Role for the CHC22 clathrin heavy-chain isoform in human glucose metabolism. *Science*. 2009;324:1192–1196.
- [148]. Nguyen PM, Gandasi NR, Xie B, *et al.* The PI(4)P phosphatase Sac2 controls insulin granule docking and release. *Journal of Cell Biology*. 2019;218:3714–3729.
- [149]. Echeverria E. Vesicle-mediated solute transport between the vacuole and the plasma membrane. *Plant Physiology*. 2000;123:1217–1226.
- [150]. Okita TW, Rogers JC. Compartmentation of proteins in the endomembrane system of plant cells. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*. 1996;47:327–350.
- [151]. Paez-Valencia J, Goodman K, Otegui MS. Endocytosis and Endosomal Trafficking in Plants. *Annual Review of Plant Biology*.

2016;67:309–335.

[152]. Haas TJ, Sliwinski MK, Martínez DE, *et al.* The Arabidopsis AAA ATPase SKD1 is involved in multivesicular endosome function and interacts with its positive regulator LYST-INTERACTING PROTEIN5. *Plant Cell*. 2007;19:1295–1312.

[153]. Sheung KL, Ching LS, Hillmer S, *et al.* Rice SCAMP1 defines clathrin-coated, trans-Golgi-located tubular-vesicular structures as an early endosome in tobacco BY-2 cells. *Plant Cell*. 2007;19:296–319.

[154] Otegui MS, Spitzer C. Endosomal functions in plants. *Traffic*. 2008;9:1589–1598.

[155] Heard W, Sklenář J, Tomé DFA, *et al.* Identification of regulatory and cargo proteins of endosomal and secretory pathways in Arabidopsis thaliana by proteomic dissection. *Molecular and Cellular Proteomics*. 2015;14:1796–1813.

[156] Goh T, Uchida W, Arakawa S, *et al.* VPS9a, the common activator for two distinct types of Rab5 GTPases, is essential for the development of Arabidopsis thaliana. *Plant Cell*. 2007;19:3504–3515.

[157] Spallek T, Beck M, Ben Khaled S, *et al.* ESCRT-I Mediates FLS2 Endosomal Sorting and Plant Immunity. *PLoS Genetics*. 2013;9:e1004035.

[158] Marti L, Fornaciari S, Renna L, *et al.* COPII-mediated traffic in plants. *Trends in Plant Science*. 2010;15:522–528.

[159] DaSilva LLP, Snapp EL, Denecke J, *et al.* Endoplasmic reticulum export sites and

golgi bodies behave as single mobile secretory units in plant cells. *Plant Cell*. 2004;16:1753–1771.

[160] Faso C, Chen YN, Tamura K, *et al.* A missense mutation in the Arabidopsis copii coat protein sec24a induces the formation of clusters of the endoplasmic reticulum and golgi apparatus. *Plant Cell*. 2009;21:3655–3671.

[161]. Tanaka Y, Nishimura K, Kawamukai M, *et al.* Redundant function of two Arabidopsis COPII components, AtSec24B and AtSec24C, is essential for male and female gametogenesis. *Planta*. 2013;238:561–575.

[162]. Chang M, Wu SZ, Ryken SE, *et al.* COPII Sec23 proteins form isoform-specific endoplasmic reticulum exit sites with differential effects on polarized growth. *Plant Cell*. 2022;34:333–350.

[163]. Proctor MCF, Oliver MJ, Wood AJ, *et al.* Desiccation-tolerance in bryophytes: A review. *Bryologist*. 2007.

[164]. Takezawa D. Mechanisms underlying freezing and desiccation tolerance in bryophytes. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1081:167-187.

[165]. Zheng Y, Xu M, Zhao J, *et al.* Morphological adaptations to drought and reproductive strategy of the moss *Syntrichia caninervis* in the Gurbantunggut Desert, China. *Arid Land Research and Management*. 2011;25:116–127.

[166]. Kulshrestha S, Jibrán R, Van Klink JW, *et al.* Stress, senescence, and specialized metabolites in bryophytes. *Journal of*



Experimental Botany. 2022; 73(13):4396-4411.

[167]. Bramley-Alves J, King DH, Robinson SA, *et al.* Dominating the Antarctic Environment: Bryophytes in a Time of Change. *Advances in Photosynthesis and Respiration*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. p. 309–324.

[168]. Donoghue PCJ, Harrison CJ, Paps J, *et al.* The evolutionary emergence of land plants. *Current Biology*. 2021; 31(19):R1281-R1298.

[169]. Puttick MN, Morris JL, Williams TA, *et al.* The Interrelationships of Land Plants and the Nature of the Ancestral Embryophyte. *Current Biology*. 2018;28(5): 733-745.e2.