

A 3D model of a cell, likely a plant cell, shown in a cross-section. The cell is a large, blue, rounded structure. Inside, various organelles are visible: a large, purple, wavy structure representing the endoplasmic reticulum; a green, spiral structure representing a mitochondrion; a green, spiral structure representing a chloroplast; a purple, circular structure representing a vacuole; and several small, green, cylindrical structures representing ribosomes. The cell is set against a white background.

LA VITA DELLA CELLULA

COS'È LA CELLULA

La **cellula**, insieme al suo nucleo, costituisce l'unità fondamentale della vita e il processo di moltiplicazione cellulare è responsabile della crescita degli organismi viventi, sia animali che vegetali. Questa struttura è alla base di ogni forma di vita.

Gli **organismi** possono essere classificati in base al numero di cellule che li compongono come **monocellulari** (come batteri, protozoi e amebe) o **pluricellulari** (come metazoi e metafiti). Mentre nelle specie più semplici, come gli animali più primitivi, le cellule mostrano una uniformità morfologica, nelle specie più avanzate si verificano differenze nella forma, dimensione e rapporti tra le diverse cellule. Queste variazioni sono il risultato di un processo noto come **differenziazione morfologica e funzionale**.

La **forma** delle cellule è strettamente legata al loro ambiente e alla loro funzione. Ad esempio, le cellule sferiche sono tipiche di quelle che si trovano libere in un ambiente liquido, come i globuli bianchi e le cellule uovo. Tuttavia, la maggior parte delle cellule assume forme diverse a causa delle pressioni meccaniche e delle interazioni con le cellule circostanti. Si possono trovare cellule a forma di piramide, cubo, prisma o poliedro.

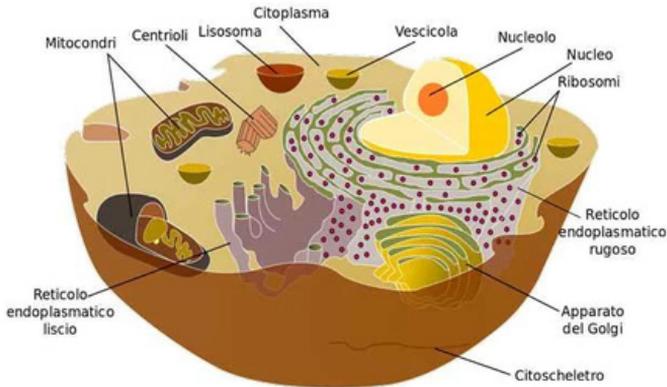
Le **dimensioni** delle cellule variano notevolmente, generalmente su scala microscopica. Nell'uomo, le cellule più piccole si trovano nel cervelletto (con dimensioni di 4-6 micron), mentre le più grandi sono presenti in alcune cellule nervose con pirenofori (con dimensioni di 130 micron). È stato studiato se le dimensioni delle cellule dipendano dalla massa corporea dell'organismo, ossia se il volume del corpo sia influenzato dal numero di cellule o dalle dimensioni individuali delle cellule. Gli studi di Levi hanno dimostrato

che cellule dello stesso tipo hanno dimensioni simili, indipendentemente dalle dimensioni complessive dell'organismo. Da qui deriva la legge di Driesch o della grandezza cellulare costante, che sostiene che è il numero di cellule, piuttosto che le dimensioni, a influenzare la massa corporea complessiva.

COMPONENTI ESSENZIALI DELLA CELLULA

Il **protoplasma** rappresenta la componente fondamentale della cellula e si suddivide in due parti principali: il **citoplasma** e il **nucleo**. Tra queste due parti, cioè tra la dimensione del nucleo e la dimensione totale della cellula stessa, esiste un parametro noto come indice nucleoplasmatico. Questo indice si calcola dividendo il volume del nucleo per il volume complessivo della cellula, dopo aver sottratto il volume del nucleo, e si esprime come percentuale. Questo parametro è di grande importanza poiché può fornire indicazioni sulle modificazioni metaboliche e funzionali della cellula. Ad esempio, durante il processo di crescita, l'indice tende a spostarsi in favore del citoplasma.

All'interno del citoplasma, è possibile identificare due componenti principali: una chiamata parte fondamentale o **ialoplasma** e un'altra nota come **condrioma**, composta da piccoli corpi in forma di granuli o filamenti chiamati mitocondri. All'interno dell'ialoplasma, ci sono ulteriori strutture che possono essere osservate con il microscopio elettronico, tra cui **l'ergastoplasma**, il **reticolo endoplasmatico**, **l'apparato del Golgi**, **l'apparato del centriolo** e la **membrana plasmatica**.



PROCARIOTI ED EUCARIOTI

I **procarioti** presentano un'organizzazione molto più semplice rispetto agli eucarioti. A differenza di questi ultimi, non possiedono nuclei delimitati da una membrana nucleare, cromosomi complessi, reticolo endoplasmatico o mitocondri. Inoltre, mancano di organelli come cloroplasti o plastidi. La maggior parte dei procarioti è dotata di una parete cellulare rigida.

Nel caso dei procarioti, non esiste un nucleo primitivo che possa essere isolato. Al contrario, il loro DNA nucleare, noto come "cromatina nucleare," si trova in un singolo cromosoma ad anello all'interno del citoplasma. È importante notare che i procarioti sono considerati gli antenati comuni sia del regno animale che del regno vegetale.

I procarioti possono essere suddivisi in due categorie principali: le **alghe azzurre** e i **batteri** (o schizomiceti). Gli attuali procarioti, come i batteri e le alghe azzurre, mostrano poche differenze significative rispetto ai loro antenati fossili. Le cellule batteriche fossili si distinguono dalle alghe fossili principalmente per il fatto che queste ultime, come le loro controparti attuali, erano in grado di effettuare la fotosintesi.

In altre parole, avevano la capacità di convertire elementi semplici come anidride carbonica e acqua in sostanze nutritive ad alto contenuto energetico utilizzando la luce solare come fonte di energia.

Le alghe azzurre, grazie alle loro strutture e agli enzimi necessari per la fotosintesi, sono classificate come **organismi autotrofi**, in grado di produrre il proprio cibo. D'altra parte, i batteri sono **organismi eterotrofi** poiché acquisiscono le sostanze nutritive necessarie per il loro metabolismo energetico dall'ambiente circostante.

Un esempio noto di interazione diretta tra i batteri e gli esseri umani è rappresentato dalla **flora batterica intestinale**, ma esistono anche malattie infettive causate da batteri.

I procarioti risalgono a un periodo di circa quattro-cinque miliardi di anni fa e rappresentano le forme più primitive di vita. Nel corso dell'evoluzione, questi organismi hanno mantenuto un ruolo specifico nell'equilibrio della vita, come nel caso delle alghe azzurre che ancora oggi svolgono un ruolo significativo nella sintesi di materiale organico nell'acqua, come ad esempio l'alga spirulina.

Gli **eucarioti** si distinguono per la **presenza di organelli specializzati**, un aspetto che manca completamente nei procarioti. Le cellule che costituiscono i tessuti somatici di piante e animali sono tutte di natura eucariotica, così come quelle di numerosi organismi unicellulari.

Il contrasto principale tra procarioti ed eucarioti può essere sintetizzato come segue:

- Nei procarioti, il nucleo non è chiaramente definito, mentre negli eucarioti, il nucleo è distintamente **evidente e delimitato**.
- I procarioti sono sempre organismi unicellulari, e anche in casi di aggregazione, tale unione coinvolge solo la loro membrana esterna. Al contrario, gli eucarioti si suddivi-

-dono in **unicellulari** e **pluricellulari**. La loro pluricellularità, tuttavia, inizia con un'organizzazione ancora primitiva, come dimostrato dai cosiddetti **cenobi**, che sono essenzialmente colonie di organismi unicellulari simili, unite tra di loro. In questo caso, ogni cellula conserva una sua indipendenza vitale, che non è influenzata dalle altre, e il cenobio può sopravvivere anche a gravi incidenti. In cenobi più sviluppati, è possibile scoprire sottili filamenti di connessione tra le cellule, noti come plasmodesmi, e alcune cellule possono essere più grandi di altre.

Diversamente dai cenobi primitivi e dagli organismi unicellulari in cui tutte le cellule sono simili e svolgono tutte le funzioni necessarie, in organizzazioni come il Volvox emergono cellule specifiche con funzioni particolari. Ad esempio, alcune cellule sono flagellate e responsabili del movimento, mentre altre, più grandi, sono coinvolte nella riproduzione. In generale, ogni cellula tende a sviluppare sia strutture primarie, essenziali per la sua sopravvivenza, sia strutture secondarie, specializzate in compiti specifici.

Un organismo unicellulare attraversa un periodo di pausa durante la riproduzione, in cui tutte le sue strutture sono focalizzate su una singola funzione. Le cellule prodotte durante questo processo dovranno poi riacquistare la loro specializzazione normale per sopravvivere. Qualsiasi danno alle loro strutture significherebbe la morte. Gli organismi pluricellulari, invece, continuano a vivere in quanto sono in grado di rigenerare le singole cellule.

STRUTTURA E FUNZIONI DELLA CELLULA

Funzioni della cellula

La cellula svolge molte funzioni fondamentali che contribuiscono alla sopravvivenza e al funzionamento degli organismi. Le funzioni principali delle cellule includono:

1. **Archiviazione e trasmissione dell'informazione genetica:**

Le cellule contengono il DNA, che contiene l'informazione genetica necessaria per la crescita, lo sviluppo e il funzionamento dell'organismo. Queste informazioni vengono trasmesse alle nuove cellule durante la divisione cellulare.

2. **Sintesi di proteine:** Le cellule sintetizzano proteine attraverso il processo di traduzione genetica. Le proteine svolgono un ruolo cruciale in svariate funzioni cellulari, tra cui l'enzimatica, il supporto strutturale, il trasporto, la difesa immunitaria e molto altro.

3. **Produzione di energia:** Le cellule producono energia attraverso processi come la glicolisi, la respirazione cellulare e la fotosintesi. Questa energia è essenziale per tutte le attività cellulari.

4. **Regolazione dell'omeostasi:** Le cellule regolano costantemente l'ambiente interno per mantenere le condizioni ottimali per il loro funzionamento. Questo include il controllo dei livelli di nutrienti, ossigeno, ioni e temperatura.

5. **Trasporto di sostanze:** Le membrane cellulari consentono il passaggio selettivo di sostanze dentro e fuori dalla cellula, il che è fondamentale per l'assunzione di nutrienti, l'espulsione di scorie e il mantenimento dell'equilibrio ionico.

6. **Risposta a stimoli ambientali:** Le cellule possono percepire e rispondere a stimoli esterni, come luce, temperatura, ormoni e segnali chimici. Queste risposte possono includere movimento, cambiamenti metabolici o altre reazioni.

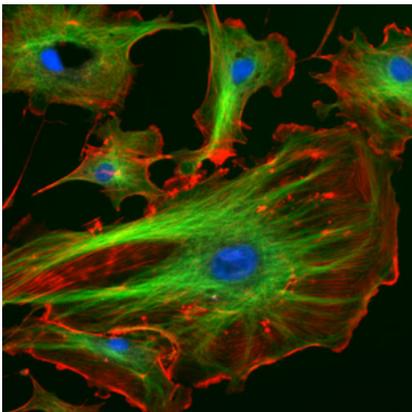
7. **Crescita e riproduzione:** Le cellule si dividono per formare nuove cellule durante il processo di crescita e riproduzione. Questa divisione cellulare è essenziale per lo sviluppo e la riparazione dell'organismo.

8. **Sostegno strutturale:** In molti organismi, le cellule contribuiscono alla struttura di tessuti e organi, fornendo un supporto meccanico.

9. **Difesa immunitaria:** Le cellule del sistema immunitario svolgono un ruolo cruciale nella difesa dell'organismo contro patogeni e altre minacce per la salute.

In generale, la funzione specifica di una cellula dipende dal suo tipo e dalla sua specializzazione all'interno di un organismo più grande. Gli organismi multicellulari, come gli esseri umani, sono composti da una vasta gamma di cellule specializzate che lavorano insieme per mantenere la vita e la salute dell'organismo nel suo insieme.

Citoscheletro: la struttura di sostegno interno



Le cellule sono dotate di una struttura interna chiamata **citoscheletro**, che svolge un ruolo essenziale nelle funzioni cellulari. Il citoscheletro è costituito da una rete di filamenti proteici distinti, tra cui:

1. **Microtubuli:** Questi filamenti proteici rivestono un ruolo cruciale in tutte le cellule eucariotiche (quelle con il nucleo). Essi formano un sistema reticolare che funge da strada lungo cui gli organuli cellulari si muovono. I microtubuli sono particolarmente importanti durante la mitosi, il processo di divisione cellulare, e costituiscono anche la struttura di base di ciglia e flagelli, che sono organelli fondamentali per il movimento in molte cellule eucariotiche.
2. **Microfilamenti:** Questi filamenti consentono alle cellule animali di effettuare movimenti come strisciamento su superfici e la fagocitosi, il processo di circondare e inglobare particelle di varia natura. Un esempio di microfilamenti è rappresentato dai microvilli, che si trovano nell'intestino e aumentano l'area di assorbimento.
3. **Filamenti intermedi:** Questi filamenti intermedi svolgono il ruolo di rinforzare la cellula, rendendola più resistente ai danni meccanici causati da urti o microtraumi.

I componenti della cellula

All'interno della cellula, si trovano vari organuli cellulari che svolgono ruoli essenziali nei processi vitali. Di seguito, elenchiamo e descriviamo brevemente i principali organuli cellulari:

1. **Nucleo:** Il nucleo è il centro di controllo della cellula. Contiene il DNA, che porta l'informazione genetica essenziale per la sintesi di proteine e la regolazione delle funzioni cellulari. Il nucleo è separato dal citoplasma da una membrana nucleare, chiamata membrana nucleare.
2. **Reticolo Endoplasmatico:** Il reticolo endoplasmatico è una rete di membrana piegata che si estende attraverso il citoplasma. Esistono due tipi principali: il reticolo en-

-doplasmatico ruvido (con ribosomi attaccati) e il reticolo endoplasmatico liscio (senza ribosomi). Questi organuli sono coinvolti nella sintesi delle proteine, nel metabolismo dei lipidi e nella detossificazione.

3. **Apparato di Golgi:** L'apparato di Golgi è coinvolto nella modifica, nell'elaborazione e nell'organizzazione delle proteine e dei lipidi prodotti dal reticolo endoplasmatico. Questi materiali vengono trasportati all'apparato di Golgi in vescicole e poi elaborati per essere indirizzati verso le loro destinazioni finali all'interno o all'esterno della cellula.

4. **Ribosomi:** I ribosomi sono piccole strutture cellulari responsabili della sintesi delle proteine. Possono essere liberi nel citoplasma o attaccati al reticolo endoplasmatico ruvido. I ribosomi leggono le istruzioni genetiche dal DNA e assemblano le proteine in base a queste informazioni.

5. **Mitocondri:** I mitocondri sono noti come le "centrali energetiche" delle cellule. Sono coinvolte nella produzione di energia attraverso il processo di respirazione cellulare. I mitocondri convertono nutrienti, come il glucosio, in adenosina trifosfato (ATP), una molecola di energia utilizzata per tutte le attività cellulari.

6. **Cloroplasti:** I cloroplasti sono organuli riscontrati nelle cellule vegetali e alghe, responsabili della fotosintesi. In questo processo, i cloroplasti utilizzano la luce solare per convertire anidride carbonica e acqua in zuccheri, producendo ossigeno come sottoprodotto.

7. **Lisosomi:** I lisosomi sono sacche contenenti enzimi digestivi specializzati. Sono responsabili della digestione delle particelle di cibo inghiottite dalla cellula e della distruzione dei rifiuti cellulari, contribuendo così alla pulizia e alla manutenzione della cellula.

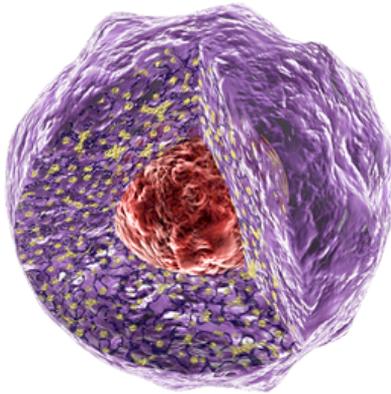
Il nucleo: il comando centrale della cellula

Il nucleo è uno dei componenti più significativi all'interno

della cellula eucariotica, rappresentando l'organello più grande e con due funzioni fondamentali che lo rendono cruciale per la sopravvivenza e il funzionamento della cellula:

1. Riproduzione e Divisione Cellulare: Il nucleo svolge un ruolo determinante nella regolazione e nell'orchestrazione del processo di divisione cellulare. Questo processo è essenziale per la crescita, lo sviluppo e la riparazione dei tessuti dell'organismo. Il nucleo guida la duplicazione del DNA e la distribuzione equa dei cromosomi nelle cellule figlie durante la divisione cellulare.

2. Controllo delle Funzioni Cellulari: Il nucleo è anche il centro di controllo di tutte le funzioni cellulari. È responsabile della regolazione delle attività metaboliche, tra cui la sintesi delle proteine, un processo vitale per la cellula. Il nucleo emette istruzioni per la costruzione degli aminoacidi, i mattoni delle proteine, e coordina l'attività degli enzimi, degli ormoni e di altre molecole attive, in modo da rispondere alle esigenze della cellula.



Il **nucleo** è l'organello più grande e vitale all'interno delle cellule eucariotiche, e svolge un ruolo cruciale nel controllo delle funzioni cellulari e nella conservazione delle informazioni genetiche. La sua struttura è altamente specializzata e comprende diverse componenti chiave:

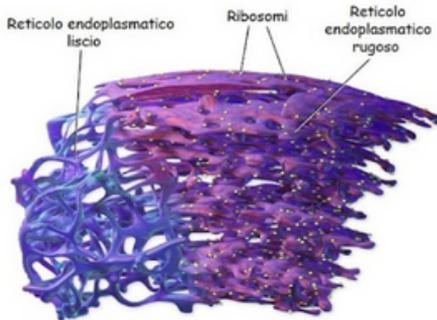
- 1. Membrana Nucleare (Envelope):** Il nucleo è circondato da una doppia membrana chiamata membrana nucleare o envelope nucleare. Questa membrana è costituita da due strati lipidici con pori nucleocitoplasmatici (o pori nucleari) distribuiti in modo sparso. I pori nucleari fungono da canali attraverso cui le molecole possono entrare ed uscire dal nucleo, consentendo la comunicazione tra il nucleo e il citoplasma circostante.
- 2. Nucleoplasma:** Il nucleo è riempito da una sostanza chiamata nucleoplasma o succo nucleare, che è una soluzione acquosa contenente sali, proteine e molecole nucleotidiche come il DNA e l'RNA. Queste molecole sono essenziali per la regolazione e la gestione dell'informazione genetica.
- 3. Cromatina:** La cromatina è costituita da lunghi filamenti di DNA associati a proteine chiamate istoni. Questi filamenti contengono l'informazione genetica necessaria per la sintesi delle proteine e il controllo delle funzioni cellulari. La cromatina può variare da uno stato più allentato (euchromatina), quando il DNA è attivamente coinvolto nella trascrizione genica, a uno stato più compatto (eterocromatina), quando il DNA è condensato e non trascrive.
- 4. Nucleolo:** Il nucleolo è una regione distinta all'interno del nucleo, spesso visibile come un'area più densa al microscopio. È coinvolto nella sintesi dei ribosomi, che sono le strutture cellulari responsabili della produzione delle proteine. Il nucleolo contiene RNA ribosomiale (rRNA) e proteine ribosomiali.
- 5. Corpo Fibroso (Fibrillar Center):** Questa è un'altra regione all'interno del nucleo che è coinvolta nella produzione di ribosomi. Contiene anche il materiale fondamentale per la formazione dei ribosomi.
- 6. Granuli Di RNP (Ribonucleoprotein):** Questi granuli sono distribuiti nella cromatina e contengono RNA e proteine.

Sono coinvolti nella trascrizione e nella modifica dell'RNA.

La struttura del nucleo è altamente dinamica e può variare in risposta alle esigenze della cellula. Ad esempio, durante la divisione cellulare, il nucleo deve duplicare il DNA e assicurarsi che i cromosomi vengano distribuiti correttamente alle cellule figlie. La membrana nucleare si disassembla temporaneamente per consentire il passaggio dei cromosomi.

Il reticolo endoplasmatico

Il **reticolo endoplasmatico** è un organulo cellulare complesso che si trova all'interno delle cellule eucariotiche. È una rete di membrane piegate e interconnesse che si estende attraverso il citoplasma della cellula. Il termine "endoplasmatico" deriva dalla parola greca che significa "all'interno del citoplasma", mentre "reticolo" si riferisce alla sua struttura reticolare simile a una rete.



Il reticolo endoplasmatico è coinvolto in molte funzioni cellulari cruciali ed è suddiviso in due forme principali, ognuna con funzioni distinte:

1. **Reticolo Endoplasmatico Ruvido** (RER o RE rugoso):

- Questa parte del reticolo endoplasmatico ha una superficie esterna coperta da ribosomi, piccole strutture specializzate nella sintesi delle proteine.

- La principale funzione del RER è la sintesi delle proteine, in particolare delle proteine secretorie, delle proteine di membrana cellulare e delle proteine destinate a essere trasportate in organelli specifici.
- Le proteine vengono prodotte dai ribosomi attaccati alla membrana del RER e poi vengono elaborate all'interno della membrana stessa.

2. Reticolo Endoplasmatico Liscio (REL o RE liscio):

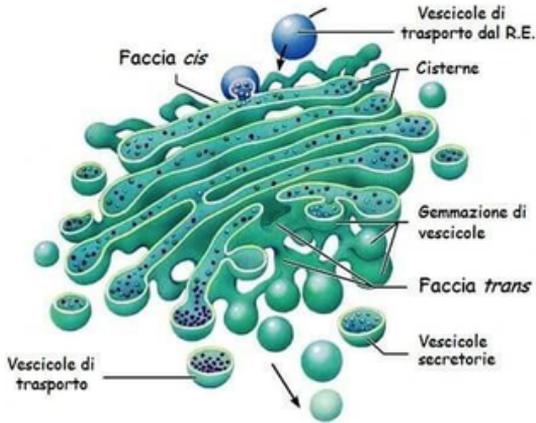
- Il Reticolo Endoplasmatico Liscio non ha ribosomi sulla sua membrana esterna, quindi appare liscio al microscopio elettronico.
- Tra le sue funzioni principali vi sono la sintesi dei lipidi (come i fosfolipidi e i lipidi di membrana) e il metabolismo dei lipidi, inclusa la detossificazione di composti chimici nocivi.
- È coinvolto anche nella sintesi di ormoni steroidei, nel metabolismo dei carboidrati e nella regolazione dei livelli di calcio all'interno delle cellule muscolari.

Il reticolo endoplasmatico si caratterizza per:

- **Comunicazione con altri organuli:** Il reticolo endoplasmatico è collegato al nucleo e alla membrana plasmatica, il che gli consente di scambiare materiali, comprese proteine e lipidi, con altre parti della cellula.
- **Regolazione del metabolismo:** Gioca un ruolo cruciale nel controllo del metabolismo cellulare, in particolare attraverso la regolazione del metabolismo dei lipidi e delle proteine.
- **Detossificazione:** Il Reticolo Endoplasmatico Liscio è coinvolto nella detossificazione di sostanze chimiche e farmaci attraverso enzimi specializzati.
- **Sintesi e trasporto di lipidi:** È responsabile della sintesi di lipidi essenziali per la formazione delle membrane cellulari e per altre funzioni biologiche.
- **Glicosilazione:** Nella parte rugosa, aggiunge gruppi di

zuccheri alle proteine durante il processo di sintesi, che è importante per il corretto funzionamento di molte proteine.

Apparato del Golgi



L'**apparato di Golgi** è un organulo cellulare presente nelle cellule eucariotiche. Questo organulo è coinvolto in diverse funzioni cellulari cruciali, principalmente nell'elaborazione, nella modifica e nella distribuzione delle molecole prodotte dalla cellula.

L'apparato di Golgi è costituito da una serie di sacchi appiattiti, noti come **cisterne**, che sono impilate una sopra l'altra come "panini". Queste cisterne sono collegate tra loro e circondate da **vescicole**, che sono piccole sacche membranose. L'apparato di Golgi può variare in dimensioni e numero di cisterne a seconda del tipo di cellula e delle sue esigenze.

L'apparato di Golgi ha due facce distinte:

- 1.**Faccia cis (o faccia di raccolta)**: È la faccia più vicina al reticolo endoplasmatico rugoso (RER) e al nucleo della cellula. Qui arrivano le vescicole contenenti proteine e lipidi prodotti dal RER.
- 2.**Faccia trans (o faccia di maturazione)**: È la faccia opposta, rivolta verso la membrana plasmatica e il cito-

-plasma. Da qui, le molecole elaborate vengono trasportate in vescicole dirette verso il loro destino finale, come altre parti cellulari o all'esterno della cellula.

L'apparato di Golgi svolge una serie di **funzioni cruciali** all'interno della cellula. Una delle funzioni principali dell'apparato di Golgi è la **modifica delle proteine prodotte dal reticolo endoplasmatico rugoso**. Queste modifiche includono l'aggiunta di zuccheri (glicosilazione), il taglio di parti della proteina (clivaggio proteolitico) e l'aggiunta di gruppi chimici. Queste modifiche sono fondamentali per attivare o regolare le proteine in modo appropriato.

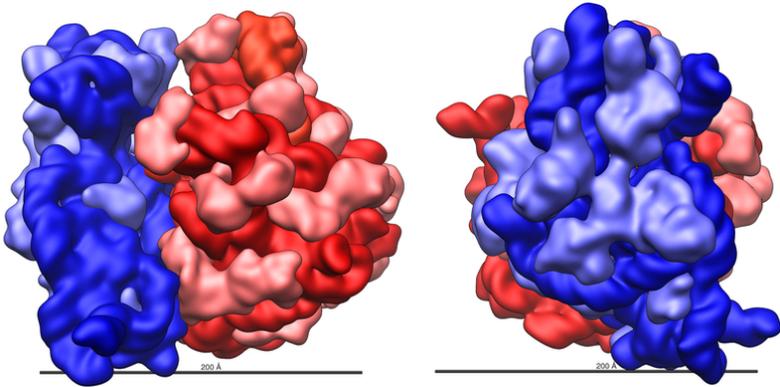
In alcune cellule, l'apparato di Golgi è coinvolto **nella sintesi di lipidi**, come fosfolipidi e colesterolo, che sono essenziali per la formazione delle membrane cellulari. Inoltre, è responsabile della **formazione dei lisosomi**, organuli contenenti enzimi digestivi che degradano i materiali cellulari obsoleti o danneggiati.

Le vescicole contenenti proteine e lipidi elaborati dall'apparato di Golgi possono essere indirizzate verso la membrana plasmatica, dove rilasciano il loro contenuto all'esterno della cellula attraverso un processo chiamato **secrezione cellulare**. In alcune cellule, l'apparato di Golgi è coinvolto nella **produzione di mucillagini e pareti cellulari**, che sono strutture di supporto o protettive. Infine, **ordina le molecole** e le indirizza verso le loro destinazioni specifiche all'interno della cellula o al di fuori di essa. Questo processo è essenziale per il corretto funzionamento della cellula e il trasporto delle molecole ai loro siti d'azione.

I ribosomi

I ribosomi sono organuli cellulari fondamentali presenti in tutte le cellule, sia procariotiche che eucariotiche. Sono noti come le "fabbriche delle proteine" in quanto svolgono un

ruolo cruciale nella sintesi delle proteine.



I ribosomi sono costituiti da due componenti principali:

1. **Subunità Piccola** (30S nelle cellule procariotiche, 40S nelle cellule eucariotiche): Questa subunità contiene molecole di RNA ribosomiale (rRNA) e proteine ribosomiali. L'rRNA svolge un ruolo fondamentale nella decodifica delle informazioni genetiche contenute nel messaggio RNA (mRNA) durante la sintesi delle proteine.
2. **Subunità Grande** (50S nelle cellule procariotiche, 60S nelle cellule eucariotiche): Questa subunità è composta da rRNA e proteine ribosomiali ed è responsabile dell'assemblaggio delle proteine.

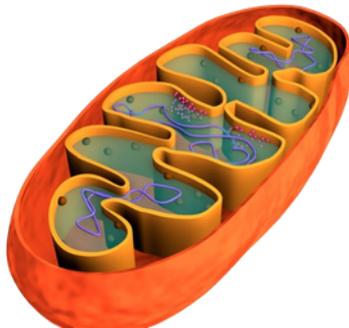
Le subunità piccole e grandi dei ribosomi si combinano per formare un ribosoma funzionale quando la cellula è pronta per iniziare la sintesi proteica.

La loro principale funzione è la **sintesi delle proteine**. Questo processo inizia quando l'RNA messaggero (mRNA) porta l'informazione genetica dal DNA nel nucleo ai ribosomi nel citoplasma o nel reticolo endoplasmatico rugoso (RER). Gli RNA di trasporto (tRNA) portano gli amminoacidi al ribosoma, dove vengono collegati in sequenza per formare una catena proteica, seguendo il codice genetico contenuto

nell'mRNA. I ribosomi "**leggono**" il **codice genetico** contenuto nell'mRNA, che è rappresentato da una serie di triplete di basi (codoni). Ciascun codone corrisponde a un amminoacido specifico o a un segnale di stop. In base al codone, il tRNA porta l'amminoacido corrispondente e il ribosoma assembla gli amminoacidi nella sequenza corretta per creare una proteina. All'interno del nucleolo, le subunità ribosomiali (piccola e grande) vengono sintetizzate e poi trasportate nel citoplasma, dove si combinano per formare **ribosomi funzionali**.

I ribosomi possono **regolare la sintesi proteica** in risposta alle esigenze della cellula. Possono rallentare o aumentare la velocità di sintesi delle proteine in base ai segnali chimici o ambientali. Le proteine sintetizzate dai ribosomi sono fondamentali per tutte le funzioni cellulari, tra cui la struttura cellulare, la regolazione genetica, il metabolismo, la difesa immunitaria e molte altre attività vitali.

I mitocondri



I **mitocondri** sono organuli cellulari cruciali che svolgono un ruolo fondamentale nella **produzione di energia** all'interno delle cellule eucariotiche. Sono noti come le "centrali elettriche" della cellula.

I mitocondri sono organuli a forma di bastoncino o ovali, spesso descritti come "strutture a doppia membrana". La loro struttura comprende diversi elementi chiave:

1. **Membrana Esterna:** Questa è la membrana esterna del mitocondrio ed è permeabile a molte molecole. Contiene pori proteici chiamati "pori della membrana esterna" che consentono il passaggio di piccole molecole e ioni.
2. **Spazio Intermembrana:** Tra la membrana esterna e quella interna c'è uno spazio chiamato "spazio intermembrana". Questo spazio contiene una concentrazione più bassa di proteine rispetto alla membrana interna.
3. **Membrana Interna:** La membrana interna del mitocondrio è altamente piegata per formare strutture chiamate "criste mitocondriali". Queste pieghe aumentano l'area superficiale disponibile per i processi biochimici all'interno del mitocondrio. La membrana interna è anche molto selettiva e contiene proteine specializzate coinvolte nella produzione di energia.
4. **Spazio Intracristale:** È lo spazio all'interno delle cristine mitocondriali e contiene un gel denso chiamato "matrice mitocondriale". Questo è il sito in cui avvengono molte delle reazioni biochimiche chiave per la produzione di energia.
5. **DNA Mitocondriale:** I mitocondri contengono il loro proprio DNA (DNA mitocondriale), che è indipendente dal DNA nucleare della cellula. Questo DNA è coinvolto nella sintesi di proteine mitocondriali e nella replicazione dei mitocondri.

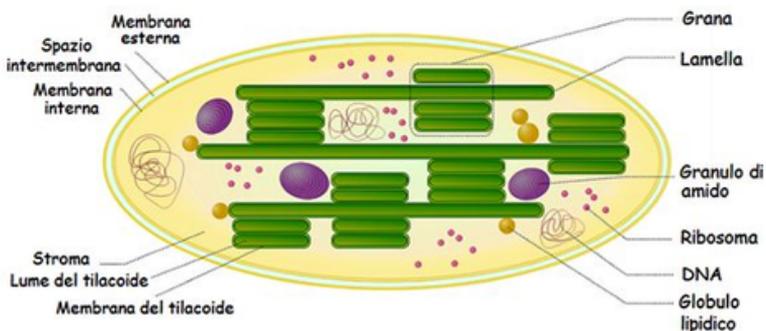
Il ruolo principale dei mitocondri è la produzione di energia attraverso un processo chiamato "**respirazione cellulare**". Durante questo processo, i mitocondri convertono il glucosio e altre molecole organiche in adenosina trifosfato (ATP), che è la principale fonte di energia utilizzata dalla cellula. I mitocondri sono coinvolti nella **regolazione del**

metabolismo cellulare. Modulano la produzione di energia in base alle esigenze della cellula, aumentando o diminuendo la sintesi di ATP a seconda delle richieste.

I mitocondri svolgono anche un ruolo nella **regolazione della morte cellulare programmata o apoptosi**. Quando una cellula subisce danni irreversibili o deve essere eliminata, i mitocondri possono rilasciare molecole segnale che avviano il processo di apoptosi. I mitocondri possono anche **generare radicali liberi**, che sono molecole altamente reattive coinvolte nel danno cellulare. Tuttavia, la produzione e la gestione dei radicali liberi sono strettamente regolate per evitare danni eccessivi. Infine, i mitocondri sono coinvolti nella sintesi di alcune molecole, tra cui parti della molecola di eme (che è un componente dell'emoglobina) e lipidi.

Cloroplasti

I **cloroplasti** sono organuli cellulari specializzati presenti nelle cellule delle piante e in alcuni protisti, come le alghe. Questi organuli svolgono un ruolo cruciale nella fotosintesi, il processo attraverso il quale le piante convertono la luce solare in energia chimica e producono zuccheri utilizzando il biossido di carbonio e l'acqua.



I cloroplasti hanno una struttura complessa che li distingue da altri organuli cellulari. La loro struttura principale include:

1. **Membrana Esterna:** La membrana esterna dei cloroplasti circonda l'organello ed è permeabile a molte molecole. Funge da barriera selettiva che regola il passaggio di sostanze tra il citoplasma e il lume del cloroplasto.
2. **Membrana Interna:** La membrana interna è altamente piegata e forma una serie di strutture chiamate "tilacoidi." Queste strutture sono responsabili della fotosintesi e contengono pigmenti fotosintetici, come la clorofilla. La membrana interna è anche coinvolta nella produzione di ATP (adenosina trifosfato), una molecola di energia.
3. **Spazio Intermembrana:** Tra la membrana esterna e quella interna c'è uno spazio noto come "spazio intermembrana," che contiene una concentrazione più bassa di proteine rispetto al lume dei tilacoidi.
4. **Lume dei Tilacoidi:** Il lume dei tilacoidi è lo spazio all'interno delle membrane dei tilacoidi. Qui, avvengono le reazioni di fotosintesi, durante le quali la luce solare viene catturata e convertita in energia chimica.
5. **Grana:** I tilacoidi sono organizzati in strutture pile (stacks) chiamate "grana" (singolare: granum). Le grana sono luoghi chiave per la fotosintesi, dove i pigmenti fotosintetici assorbono la luce solare e i processi di produzione di energia iniziano.
6. **Stroma:** Lo stroma è la regione all'interno del cloroplasto che circonda le grana. Contiene enzimi e substrati coinvolti nelle reazioni chimiche della fase oscura della fotosintesi, in cui avviene la sintesi di zuccheri.
7. **DNA Cloroplastico:** I cloroplasti contengono il loro proprio DNA (DNA cloroplastico), che è indipendente dal DNA nucleare della cellula. Questo DNA è coinvolto nella sintesi di alcune proteine e nella regolazione delle fun-

-zioni dei cloroplasti.

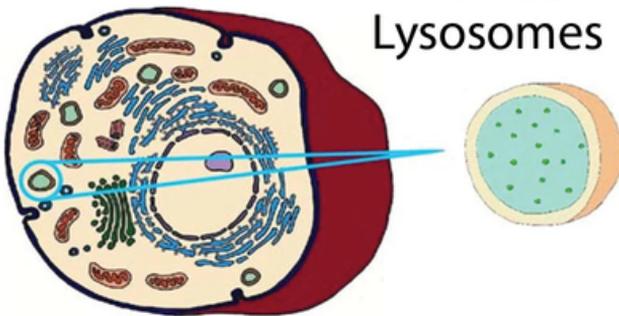
I cloroplasti sono principalmente coinvolti nella **fotosintesi**, un processo suddiviso in due fasi principali:

1. **Fase Luminosa** (o Reazioni Dipendenti dalla Luce):

Questa fase avviene all'interno dei tilacoidi e coinvolge la cattura della luce solare e la conversione dell'energia luminosa in energia chimica. Durante questa fase, viene generato l'ATP e si verifica la produzione di ossigeno come sottoprodotto.

2. **Fase Oscura** (o Ciclo di Calvin): Questa fase avviene nello stroma del cloroplasto e coinvolge la sintesi di zuccheri (come il glucosio) utilizzando l'ATP e il NADPH (nicotinamide adenina dinucleotide fosfato ridotto) prodotti nella fase luminosa. Questo è il passo in cui l'anidride carbonica atmosferica viene fissata in molecole organiche.

Lisosomi



I **lisosomi** sono organuli cellulari che svolgono un ruolo cruciale nella digestione intracellulare e nella rimozione dei detriti cellulari. Sono noti come "stazioni di riciclaggio" o "sacche di demolizione" della cellula.

I lisosomi sono organuli membranosi che contengono enzimi digestivi, noti come "idrolasi acide." La loro struttura princi-

-pale include:

1. **Membrana Lisosomiale:** I lisosomi sono delimitati da una membrana lisosomiale, che separa gli enzimi digestivi contenuti all'interno dal citoplasma circostante. Questa membrana aiuta a mantenere un ambiente acido all'interno del lisosoma, ottimale per l'attività degli enzimi.
2. **Enzimi Digestivi:** All'interno del lisosoma, ci sono vari tipi di enzimi idrolitici, tra cui proteasi, lipasi, nucleasi e altre idrolasi. Questi enzimi sono attivi a pH acidi e svolgono il compito di degradare macromolecole come proteine, lipidi, acidi nucleici e carboidrati.

I lisosomi svolgono una serie di funzioni vitali all'interno delle cellule:

1. **Digestione Intracellulare:** La principale funzione dei lisosomi è la digestione intracellulare. Essi degradano le macromolecole complesse in molecole più semplici, rendendo i nutrienti e altre molecole disponibili per l'uso da parte della cellula. Ad esempio, le proteine complesse vengono spezzate in amminoacidi, i lipidi vengono scomposti in acidi grassi e glicerolo, e gli acidi nucleici vengono degradati in nucleotidi.
2. **Riciclaggio delle Molecole Cellulari:** I lisosomi sono coinvolti nel riciclaggio dei componenti cellulari obsoleti o danneggiati. Questo processo, noto come autofagia, coinvolge la degradazione e il riciclaggio di organelli cellulari come i mitocondri o altre strutture non più funzionali. Inoltre, i lisosomi possono contribuire alla rimozione di proteine cellulari mal ripiegate o danneggiate.
3. **Rimozione dei Rifiuti Cellulari:** I lisosomi sono responsabili della rimozione dei rifiuti cellulari, compresi i materiali cellulari non più necessari o danneggiati. Questo processo è essenziale per mantenere la salute e

la pulizia delle cellule.

4. **Ruolo nel Sistema Immunitario:** I lisosomi sono coinvolti nella difesa immunitaria della cellula contro agenti patogeni come batteri e virus. Essi contribuiscono alla distruzione di particelle estranee inglobate dalle cellule.

5. **Risposta a Stress e Danni Cellulari:** I lisosomi possono rilasciare enzimi digestivi nell'eventualità di stress o danni cellulari gravi. Questo può portare alla morte cellulare programmata o apoptosi.

VITA E MORTE CELLULARE: CICLO CELLULARE, APOPTOSI

CICLO CELLULARE

Il **ciclo cellulare** è un processo fondamentale che regola la proliferazione delle cellule eucariotiche. È una sequenza altamente coordinata di eventi molecolari, ognuno dei quali dipende direttamente dall'evento precedente e influenza quello successivo. Questo ciclo è composto da cinque fasi principali, ognuna delle quali svolge un ruolo specifico nella preparazione della cellula madre alla divisione cellulare.

Per regolare questo ciclo in modo preciso, le cellule eucariotiche dipendono dalle **chinasi ciclina-dipendenti** (CDK), che sono proteine coinvolte nella progressione attraverso le fasi del ciclo cellulare. Queste CDK sono attivate dalla loro associazione con molecole chiamate cicline, che sono sintetizzate e degradate in modo ciclico durante il ciclo cellulare. La scoperta del ruolo centrale di queste molecole nel ciclo cellulare ha valso ai ricercatori Leland H. Hartwell, R. Timothy Hunt e Paul M. Nurse il Premio Nobel per la Medicina nel 2001.

Nelle cellule eucariotiche multicellulari, esistono diverse CDK e cicline che si formano in tempi e condizioni specifici durante il ciclo cellulare. Questa diversità permette alle cellule di rispondere a segnali esterni e interni in modo altamente regolato. Inoltre, le CDK sono soggette all'azione di inibitori chiamati CKI (CDK Inhibitors), che possono disattivare il complesso CDK-ciclina quando necessario.

Ciclo cellulare

Il ciclo cellulare è un processo altamente regolato che con-

–sentono alle cellule eucariotiche di crescere e proliferare attraverso una serie di fasi distinte. Le principali fasi del ciclo cellulare sono:

Fase G1 (Gap 1):

- **Descrizione:** La fase G1 è la prima fase del ciclo cellulare. Inizia dopo che una cellula madre si è divisa e termina quando inizia la fase S.
- **Funzioni Principali:** Durante questa fase, la cellula cresce e si prepara per la duplicazione del DNA. Vengono sintetizzate proteine e RNA necessari per la divisione cellulare. La cellula verifica anche se ci sono eventuali danni al DNA e se le condizioni ambientali sono favorevoli per la divisione.

Fase S (Sintesi):

- **Descrizione:** La fase S è caratterizzata dalla sintesi o replicazione del DNA.
- **Funzioni Principali:** Durante questa fase, il DNA della cellula madre viene duplicato, producendo due copie identiche di ciascun cromosoma. Alla fine della fase S, ogni cromosoma è costituito da due cromatidi fratelli.

Fase G2 (Gap 2):

- **Descrizione:** La fase G2 è la fase successiva alla fase S e precede la mitosi.
- **Funzioni Principali:** Durante la fase G2, la cellula continua a crescere e a prepararsi per la divisione cellulare. Vengono prodotte le proteine e gli enzimi necessari per la mitosi e il citoplasma si arricchisce di risorse per supportare la divisione

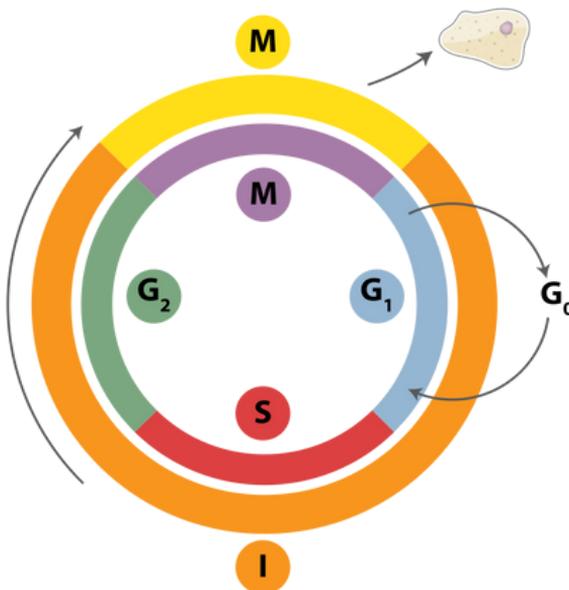
Mitosi:

- **Descrizione:** La mitosi è la fase in cui il nucleo della cellula si divide in due nuclei figli identici. Questa fase è suddivisa in diverse fasi:
 - **Profase:** I cromosomi condensati diventano visibili e il nucleo inizia a disgregarsi.

- **Prometafase:** La membrana nucleare scompare completamente, permettendo ai cromosomi di muoversi liberamente nel citoplasma.
- **Metafase:** I cromosomi si allineano al centro della cellula, chiamato piano equatoriale.
- **Anafase:** I cromatidi fratelli si separano e si muovono verso i poli opposti della cellula.
- **Telofase:** I cromatidi si raggruppano ai poli opposti e il nucleo inizia a ricostituirsi.

Citocinesi (o Citodieresi):

- **Descrizione:** La citocinesi è l'ultima fase del ciclo cellulare ed è caratterizzata dalla divisione del citoplasma e degli organelli tra le due cellule figlie.
- **Funzioni Principali:** Durante la citocinesi, la cellula madre si divide completamente in due cellule figlie, ciascuna con un proprio nucleo e organelli. Nei mammiferi, questa fase è spesso accompagnata dalla formazione di un solco di divisione chiamato "setto cellulare," che separa le due cellule figlie.



Dopo la citocinesi, le due cellule figlie possono entrare nella fase G1 e ripetere il ciclo cellulare. La regolazione del ciclo cellulare è critica per garantire una corretta divisione cellulare e prevenire errori che potrebbero portare a problemi genetici o malattie, come il cancro. La progressione attraverso le fasi del ciclo cellulare è strettamente regolata da proteine come le chinasi ciclina-dipendenti (CDK) e le cicline, oltre a inibitori delle CDK (CKI) e altri segnali cellulari.

Punti di Controllo nel Ciclo Cellulare

Il ciclo cellulare è regolato da **punti di controllo** critici, noti come **checkpoints**, che si trovano in prossimità delle transizioni tra le fasi G1/S e G2/M. Tra le fasi S ed M, il ciclo è intervallato da due periodi noti come "gap": G1, che segue la fine della mitosi e precede l'inizio della fase S, e G2, che segue la fase S e precede l'inizio della fase M. Durante questi intervalli, si verifica un'abbondante sintesi proteica, accompagnata da un aumento della massa cellulare e da rigorosi controlli che impediscono l'avvio della fase successiva se la fase precedente non è stata completata con successo.

Le fasi G1 e G2 sono le fasi del ciclo cellulare che possono variare maggiormente nella loro durata. In alcune situazioni eccezionali, possono persino essere eliminate, ma le fasi S (Sintesi del DNA) e M (Mitosi) sono essenziali e rappresentano due eventi fondamentali per il ciclo cellulare. L'insieme delle fasi G1, S e G2 è globalmente conosciuto come interfase, un periodo in cui la cellula si prepara attivamente per la divisione. Le cellule che hanno temporaneamente o permanentemente smesso di dividersi entrano in uno stato di quiescenza, noto come fase G0. Alcuni esempi di cellule in fase G0 sono le cellule nervose e le cellule muscolari striate dei muscoli scheletrici, che ri-

-mangono in questo stato per tutta la vita dell'organismo.

Le cellule che cessano di dividere a causa dell'invecchiamento o del danneggiamento del DNA sono invece chiamate cellule senescenti. È importante notare che la mitosi genera sempre due cellule geneticamente identiche alla cellula madre, mentre la maggior parte degli organelli citoplasmatici viene distribuita in modo casuale nelle cellule figlie. Questo processo di divisione e distribuzione equa contribuisce alla crescita e alla riparazione dei tessuti nel corpo.

Meccanismi Molecolari Comuni nel Ciclo Cellulare

Il ciclo cellulare è un processo altamente regolato che coinvolge meccanismi molecolari comuni, anche se la sua complessità può variare da un organismo all'altro. Un esempio di ciclo cellulare relativamente semplice si trova nel lievito *Saccharomyces cerevisiae*, dove sono presenti una sola chinasi ciclina-dipendente (Cdk) chiamata Cdc28 e due classi di cicline: G1 (Cln) e B (Clb).

Nella fase G1 del ciclo cellulare, il gene che codifica per una specifica ciclina di fase G1, chiamata Cln3, viene trascritto. La Cln3 sembra agire come un sensore della massa cellulare. Quando la cellula raggiunge la sua massa critica, la concentrazione di Cln3 aumenta. Questa ciclina si lega quindi a Cdc28, attivando una serie di eventi trascrizionali che includono la sintesi delle cicline Cln1, Cln2, Clb5 e Clb6. Questo processo conduce alla formazione dei complessi Cln1/2-Cdc28, che sono responsabili della formazione della gemma (la cellula figlia) e della duplicazione del corpo polare del fuso.

Anche le cicline Clb5/6 si legano a Cdc28, formando il complesso Clb5/6-Cdc28. Tuttavia, l'attività di questo complesso è bloccata dal legame con l'inibitore Sic1. Quando la concentrazione del complesso Cln1/2-Cdc28

raggiunge una soglia critica, è in grado di fosforilare Sic1, segnalandone la degradazione e consentendo l'attivazione dei complessi Clb5/6-Cdc28 precedentemente accumulati. Questi complessi, a loro volta, fosforilano e degradano Sic1, mantenendo bassi i suoi livelli.

Questo processo è direttamente responsabile dell'inizio della replicazione del DNA presso gli origini di replicazione, dove è assemblato il complesso di pre-replicazione (pre-RC). Dopo l'utilizzo di un'origine di replicazione, il complesso Clb5/6-Cdc28 converte il pre-RC in post-RC, impedendo che la stessa origine sia riutilizzata prima della successiva fase S.

Nella tarda fase S, vengono trascritti i geni che codificano le cicline Clb3 e Clb4, che si legano a Cdc28. Questo legame è necessario per l'ingresso in mitosi e per l'allungamento del fuso mitotico. In *Saccharomyces cerevisiae*, la mitosi inizia immediatamente al termine della fase S.

In altri organismi, la fosforilazione della CdK da parte della chinasi Wee1 inattiva i complessi Clb-Cdc28 che si accumulano. Quando arriva il segnale di "via libera," la fosfatasi Cdc25 rimuove il gruppo fosfato dai complessi Clb-Cdc28, attivandoli e portando all'ingresso in mitosi.

Il complesso Clb-Cdc28 attiva il complesso promuovendo l'anafase (APC), che a sua volta porta alla degradazione di diverse proteine, tra cui la securina (Pds1). Questo evento permette il taglio delle coesine che tengono legati i cromatidi fratelli, consentendo loro di migrare ai poli opposti della cellula. L'associazione dell'APC con la proteina Cdh1 induce anche la degradazione di tutte le cicline di tipo B, causando il declino dell'attività di Cdc28 e l'uscita dalla mitosi. La perdita di attività di Cdc28 porta al riassemblamento dei complessi pre-RC sulle origini di replicazione, consentendo un nuovo ciclo cellulare.

Il ciclo cellulare negli eucarioti superiori

Negli organismi eucarioti superiori, il sistema di controllo del ciclo cellulare assume un ruolo di fondamentale importanza. Questo sistema è composto da una famiglia di proteine che agiscono come interruttori binari rigidamente programmati, in grado di alternare tra uno stato "spento" e uno stato "acceso" senza possibilità di sfumature intermedie e in modo irreversibile. La loro funzione principale è regolare l'entrata della cellula nei diversi stadi del ciclo cellulare.

Queste proteine sono anche in grado di monitorare il comportamento della cellula durante il ciclo cellulare. Se la cellula non risponde adeguatamente ai requisiti necessari per il passaggio da una fase all'altra, il sistema di controllo può ritardare l'entrata in una determinata fase. Una volta che la cellula ha completato tutte le modifiche essenziali per il passaggio di fase durante il periodo di ritardo concesso dal sistema di controllo, il ciclo può riprendere, a condizione che i tempi necessari non siano eccessivamente prolungati.

Il sistema di controllo è fondamentale per il corretto funzionamento delle cellule ed è altamente affidabile, anche se presenta alcune variazioni adattative tra le diverse cellule. È in grado di compensare la mancanza di componenti non essenziali per la continuazione del ciclo cellulare.

Nei casi delle cellule degli eucarioti superiori, il sistema di controllo dispone di tre punti di controllo principali noti come checkpoint. Questi checkpoint svolgono un ruolo cruciale nel garantire che il ciclo cellulare proceda senza intoppi, ma possono anche intervenire per bloccare il ciclo cellulare se la cellula rileva problemi sia interni che esterni.

- **Punto di Restrizione:** Questo è il primo punto di controllo del ciclo cellulare ed è situato alla fine della fase G1. Superando questo checkpoint, la cellula inizia a duplicare il proprio DNA, entrando così nella fase S. La cellula può superare questo checkpoint se si trova in un

ambiente favorevole sia all'interno che all'esterno.

- **Punto di Controllo G2/M:** Questo è il secondo checkpoint, collocato alla fine della fase G2. Superandolo, la cellula entra nella fase M e inizia il processo di mitosi. Per superare questo checkpoint, la cellula deve trovarsi in un ambiente favorevole e aver completato con successo la replicazione del DNA.
- **Transizione Metafase–Anafase:** Questo è il terzo checkpoint e si trova tra le fasi metafase e anafase della fase M. Superando questo checkpoint, la cellula consente la separazione dei cromatidi fratelli allineati all'equatore della cellula, completando così la mitosi e la citodieresi. Per superare questo checkpoint, è essenziale che i cromosomi siano correttamente allineati all'equatore e correttamente collegati al fuso mitotico.

Le **proteine Cdk** (Cyclin-dependent kinase) e le **cicline** rappresentano due categorie fondamentali di molecole che costituiscono il complesso sistema di regolazione del ciclo cellulare. Questo sistema regola l'avanzamento delle fasi del ciclo cellulare, agendo come interruttori binari che possono essere "accesi" o "spenti" in modo irreversibile, senza possibilità di transizioni intermedie.

Le Cdk sono enzimi che agiscono come proteine chinasi, ma la loro attività è specificamente attivata quando si legano a cicline corrispondenti. Quando le Cdk non sono legate a cicline, rimangono inattive e incapaci di fosforilare proteine a valle. Le cicline, d'altra parte, svolgono il ruolo principale di regolatori delle Cdk, e la loro sintesi varia in base alla fase specifica del ciclo cellulare, da cui derivano i loro nomi. Quattro classi principali di cicline sono riconosciute: G1, G1/S, S e G2/M. Queste cicline interagiscono con le Cdk appropriate, formando complessi specifici chiamati G1-Cdk, G1/S-Cdk, S-Cdk e G2/M-Cdk.

1. **Cicline G1:** Queste cicline, anche chiamate cicline di classe D, sono tipicamente sintetizzate durante la fase G1 del ciclo cellulare. Negli organismi vertebrati, esistono tre tipi distinti di cicline G1, denominati D1, D2 e D3. Le proteine Cdk associate a queste cicline sono Cdk4 e Cdk6. La loro principale funzione è controllare l'attività delle cicline G1/S.
2. **Cicline G1/S:** Queste cicline vengono ampiamente prodotte nella fase G1 tardiva e si legano alle Cdk per consentire il superamento del checkpoint di inizio (Start). La concentrazione di queste cicline diminuisce drasticamente una volta che la cellula entra nella fase S. Nei vertebrati, una delle cicline G1/S è chiamata ciclina E e si lega a Cdk2.
3. **Cicline S:** Le cicline S vengono sintetizzate già nella fase G1 tardiva, ma raggiungono la loro massima concentrazione solo dopo il superamento del checkpoint di inizio (Start) e persistono fino alla transizione dalla metafase all'anafase nella fase M del ciclo cellulare. Nei vertebrati, la principale ciclina di questa classe è denominata ciclina A e si lega a Cdk1 e Cdk2. Queste cicline stimolano la duplicazione dei cromosomi e partecipano alla regolazione delle prime fasi della mitosi.
4. **Cicline G2/M:** Queste cicline vengono sintetizzate dalla fase G2 fino all'anafase della fase M, quando successivamente diminuiscono per lasciare spazio alle cicline G1. Nelle specie vertebrate, la ciclina di classe B è la rappresentante tipica di questa categoria e si associa principalmente a Cdk1. Queste cicline stimolano l'ingresso nella mitosi.

È importante notare che l'attivazione delle Cdk non avviene semplicemente attraverso l'associazione con la ciclina corretta. Le Cdk esistono in tre stati: inattivo, parzialmente

attivo e completamente attivo. Nello stato inattivo, l'ATP è legato a una regione della proteina, mentre il sito attivo è bloccato da un'ansa chiamata ansa T. Quando la ciclina specifica si lega alla Cdk corrispondente, l'ansa T viene spostata, esponendo il sito attivo e attivando parzialmente la Cdk. Successivamente, interviene una chinasi chiamata CAK (Cdk-activating kinase), che fosforila la Cdk su una treonina presente nell'ansa T, cambiandone la conformazione e attivandola completamente. Solo a questo punto, la Cdk può fosforilare le proteine bersaglio a valle, che variano in base al complesso Cdk-ciclina specifico.

L'attività delle Cdk-cicline può essere regolata anche attraverso altri meccanismi, come l'inibizione da parte della chinasi Wee1 o da una classe di proteine conosciute come CKI (Cdk-dependent kinase inhibitor proteins). Le CKI si legano ai complessi Cdk-ciclina, modificando la conformazione del sito attivo e inattivandoli. Mutazioni nelle CKI possono aumentare il rischio di sviluppare alcuni tipi di tumori, evidenziando l'importanza di questi meccanismi di regolazione nel controllo del ciclo cellulare.

Per superare i primi due checkpoint del ciclo cellulare, noti come "Start" e "punto di controllo G2/M", è fondamentale attivare specifici complessi **Cdk-ciclina**, rispettivamente il complesso Cdk G1/S e il complesso Cdk G2/M. Tuttavia, per attraversare il terzo checkpoint, situato nella transizione tra la metafase e l'anafase della mitosi, non è necessaria l'attivazione di un ulteriore complesso Cdk-ciclina. Invece, è cruciale la **proteolisi** di alcune proteine precedentemente attive. Questa regolazione avviene attraverso due complessi noti come SCF (Skp1-Cullin1-F-box protein) e APC/C (Anaphase-Promoting Complex/Cyclosome).

Complesso SCF: Il nome SCF deriva dalle sue tre subunità principali ed è un'ubiquitina ligasi che svolge un ruolo significativo durante la fase G1 tardiva del ciclo cellulare, ma

rimane attiva in tutte le fasi. Questo complesso riconosce proteine specifiche, in particolare CKI (Cdk-dependent kinase inhibitor), che sono state precedentemente fosforilate in siti specifici da chinasi. Una proteina denominata F-box protein si lega al complesso SCF e riconosce la CKI fosforilata. Questo legame segnala al complesso SCF la necessità di ubiquitinare la CKI. Di conseguenza, una catena di ubiquitina viene aggiunta alla CKI, marcandola per la degradazione. Successivamente, la CKI viene trasportata nel proteasoma, dove viene demolita. È importante notare che il complesso SCF non è in grado di ubiquitinare le CKI che non sono state precedentemente fosforilate.

Complesso APC/C (Ciclosoma): Il complesso APC/C è un altro tipo di ubiquitina ligasi che è particolarmente attivo durante la fase M del ciclo cellulare, soprattutto durante la transizione tra la metafase e l'anafase, un momento critico nel ciclo cellulare. Rimane attivo anche all'inizio della fase G₁, ma viene inattivato nella fase G₁ tardiva. Questo complesso gioca un ruolo chiave nel regolare il terzo checkpoint del ciclo cellulare. Inizialmente, APC/C ubiquitina una proteina chiamata securina, che è essenziale per mantenere unite le coppie di cromatidi fratelli durante la metafase. L'ubiquitinazione e la successiva degradazione nel proteasoma della securina rappresentano un passo fondamentale nella progressione verso l'anafase.

In seguito, APC/C viene attivato dalla subunità Cdc20 (o, alla fine della mitosi, da Cdh1). In collaborazione con gli enzimi ubiquitinanti E1 ed E2, APC/C agisce sulle cicline S e sulle cicline M (ciclina A e ciclina B), ubiquitinandole e segnalandole per la degradazione. Questo processo inattiva i complessi S-Cdk e M-Cdk, portando alla significativa riduzione della loro attività tra la metafase e l'anafase. Questa inattivazione è un segnale critico per superare il checkpoint rappresentato dalla transizione tra metafase e

anafase. Inoltre, le proteine precedentemente fosforilate da S-Cdk vengono defosforilate da diverse fosfatasi, cessando così la loro attività. Questi complessi SCF e APC/C svolgono un ruolo cruciale nella regolazione precisa del ciclo cellulare e nell'assicurare che le fasi si susseguano correttamente.

Durante la **fase S del ciclo cellulare**, l'operazione di replicazione del genoma cellulare viene messa in atto al fine di ottenere due copie identiche. Tuttavia, la preparazione della cellula per questa cruciale fase inizia già nella fase G1 tardiva. Qui, per garantire che la duplicazione dei cromosomi avvenga una sola volta, entra in gioco un complesso di proteine chiamato complesso prereplicativo (pre-RC o Complesso di Pre-Replicazione). Questo complesso si lega alle origini di replicazione, che variano in numero per ciascun cromosoma. Solo le origini di replicazione in cui è presente il complesso pre-RC durante la fase G1 diventano funzionali.

Il **complesso pre-RC** è costituito da tre componenti principali: il **complesso di riconoscimento dell'origine** (ORC o Complesso di Riconoscimento dell'Origine), che si lega all'origine di replicazione, e le **proteine Cdc6 e Cdt1**, che si legano al complesso ORC. Successivamente, si associa l'**elicasi Mcm**, formata da sei subunità che circondano il filamento di DNA formando un anello. Durante questa fase, il complesso pre-RC è inibito dall'attività della proteina S-Cdk e attivato dal complesso APC/C, che è ancora attivo.

All'inizio della fase S, l'attivazione dei complessi S-Cdk porta alla formazione di un complesso proteico più ampio chiamato complesso di preinizio. Questo complesso include le elicasi Mcm, che svolgono il DNA a doppio filamento, e le polimerasi, che avviano la sintesi del nuovo filamento. Contemporaneamente, il complesso pre-RC viene smontato parzialmente, poiché perde Cdc6 (che viene fosforilato da

Cdk e quindi degradato) e Cdt1 (che viene inibito dalla geminina, a sua volta inibita ed ubiquitinata da APC/C). Il complesso pre-RC non può essere riassembleto fino alla successiva fase G1 tardiva, poiché APC/C è inattivo durante le fasi S e M, fino alla transizione tra la metafase e l'anafase quando viene riattivato.

L'attivazione del complesso di preinizio è facilitata dalla **fosforilazione dell'ORC** da parte di S-Cdk. A questo punto, vengono caricate molte altre proteine necessarie per la sintesi del DNA, tra cui le polimerasi e la loro pinza PCNA. La replicazione del DNA inizia in questo contesto e viene completata quando la cellula è pronta a passare dalla fase S alla fase G2.

I complessi S-Cdk svolgono un ruolo fondamentale come fattori di trascrizione per i geni che codificano per le istoni, poiché anche queste proteine devono essere duplicate insieme al DNA durante la fase S. Quando i cromosomi sono stati duplicati, ogni cromosoma è costituito da una coppia di cromatidi fratelli che sono uniti da anelli proteici formati dalla coesina. Questa coesina è un complesso composto dalle proteine Smc1 e Smc3 che si legano reciprocamente attraverso un dominio a cerniera. Allo stesso tempo, si legano alle proteine Scc1 e Scc3 tramite il dominio ATPasico. Il risultato è la formazione di un anello che avvolge entrambi i cromatidi fratelli, contribuendo così a mantenerli uniti. La distruzione di questo anello, che avviene nella transizione tra l'anafase e la metafase, è un passaggio cruciale che permette la separazione dei cromatidi fratelli.

APOPTOSI CELLULARE

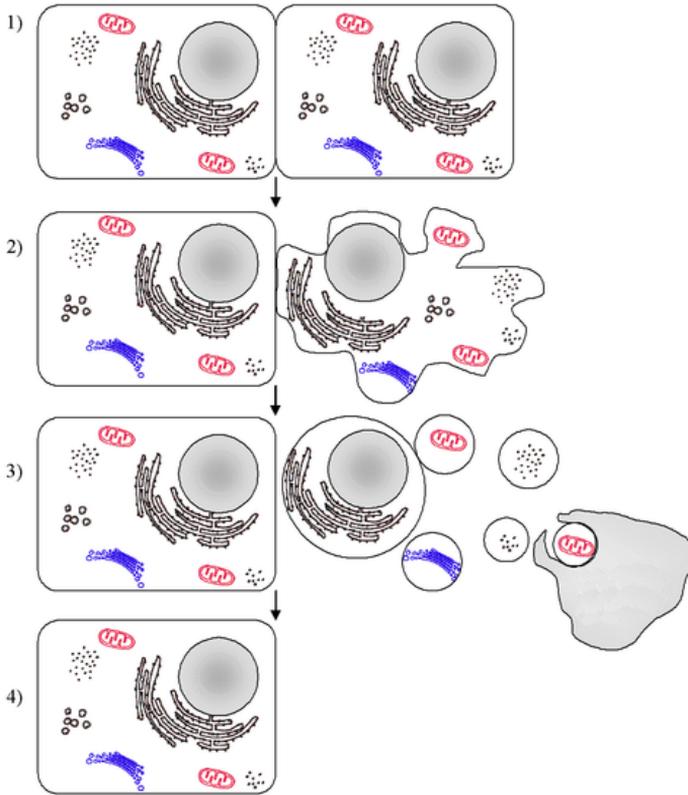
L'**apoptosi cellulare**, comunemente nota come "morte cellulare programmata" o "suicidio cellulare," è un processo fisiologico altamente regolato che porta alla morte delle cellule in modo controllato e programmato.

Questo meccanismo è essenziale per il normale sviluppo e la salute degli organismi multicellulari. L'apoptosi svolge numerosi ruoli cruciali nel corpo, tra cui la rimozione delle cellule danneggiate o obsolete, il mantenimento dell'omeostasi e la prevenzione della crescita incontrollata delle cellule, che potrebbe portare a malattie come il cancro.

Le caratteristiche principali dell'apoptosi cellulare includono:

1. **Contrazione e frammentazione della cellula:** Le cellule in apoptosi mostrano un cambiamento nella loro morfologia, con una contrazione del citoplasma e la frammentazione del nucleo e del DNA.
2. **Formazione di corpi apoptotici:** I frammenti cellulari risultanti dalla morte cellulare programmata sono detti "corpi apoptotici." Questi frammenti sono generalmente catturati e rimossi da fagociti o altre cellule del sistema immunitario senza causare infiammazione.
3. **Mancanza di infiammazione:** A differenza della necrosi, un altro tipo di morte cellulare che provoca infiammazione e può danneggiare i tessuti circostanti, l'apoptosi non scatena una risposta infiammatoria.
4. **Ruolo delle proteine chiave:** L'apoptosi è orchestrata da una serie di proteine regolatorie, tra cui le caspasi, che svolgono un ruolo fondamentale nel processo di morte cellulare.

Le cellule possono attivare l'apoptosi in risposta a una varietà di segnali e situazioni, come il danneggiamento del DNA, lo stress cellulare, l'infezione virale o il completamento del loro ciclo vitale. Il processo apoptotico può essere inibito da molecole specifiche per garantire la sopravvivenza delle cellule quando necessario. Inoltre, l'apoptosi è coinvolta nella regolazione dei tessuti durante lo



sviluppo embrionale e nel mantenimento dell'omeostasi nei tessuti adulti.

Funzioni dell'apoptosi

L'apoptosi è un processo cruciale per il mantenimento dell'organismo umano e il suo sviluppo.

Nell'organismo adulto:

L'apoptosi è essenziale per eliminare le cellule che costituiscono una minaccia per l'organismo, compresi:

- **Cellule danneggiate:** In particolare, l'apoptosi è attiva nei tessuti con un alto turnover cellulare, contribuendo a

rimuovere le cellule danneggiate o obsolete.

- **Cellule cancerose:** L'apoptosi può essere innescata per rimuovere le cellule che hanno subito mutazioni genetiche dannose e prevenire la crescita tumorale.
- **Cellule infettate da virus:** L'apoptosi protegge l'organismo rimuovendo le cellule infettate prima che il virus possa diffondersi ulteriormente.
- **Cellule del sistema immunitario auto-reattive:** Impedisce alle cellule immunitarie di attaccare i tessuti dell'organismo, prevenendo le malattie autoimmuni.
- **Cellule sovrannumerarie o non più necessarie:** Ad esempio, le cellule produttrici di anticorpi dopo un'infezione o le cellule dell'endometrio durante il ciclo mestruale.

L'apoptosi può anche essere innescata da fattori esterni come la privazione di nutrienti o l'esposizione a tossine, ormoni, calore e radiazioni. Ad esempio, la regressione tumorale indotta dalla radioterapia è dovuta all'apoptosi delle cellule tumorali.

Sviluppo embrionale:

Durante lo sviluppo embrionale e fetale, l'apoptosi è responsabile della rimozione di gruppi specifici di cellule. Questo è essenziale per la corretta formazione di tessuti, organi e sistemi. Esempi includono:

- **Formazione degli spazi interdigitali:** Le dita si formano grazie all'apoptosi delle membrane interdigitali.
- **Formazione di sinapsi neuronali:** L'apoptosi elimina le cellule nervose in eccesso o non connesse in modo appropriato per stabilire le connessioni sinaptiche corrette.

L'apoptosi assicura che le strutture vestigiali o le cellule temporanee vengano eliminate quando non sono più necessarie durante lo sviluppo.

Sistema immunitario:

L'apoptosi svolge un ruolo cruciale nel sistema immunitario:

- **Prevenzione dell'autoimmunità:** Impedisce la produzione di anticorpi contro i propri tessuti (autoimmunità) distruggendo i linfociti produttori di auto-anticorpi durante la maturazione nel timo.
- **Controllo delle infezioni virali:** Le cellule infettate da virus vengono eliminate per prevenire la diffusione del virus.
- **Spegnimento della risposta immunitaria:** Le cellule effettrici della risposta immunitaria vengono eliminate dopo aver debellato l'infezione, ad eccezione delle cellule di memoria che aiuteranno a rispondere rapidamente a future infezioni.

Necrosi, Apoptosi e Autofagia: Meccanismi di Morte Cellulare

Le cellule possono intraprendere due percorsi distinti verso la loro fine: **apoptosi** e **necrosi**. Oltre all'apoptosi, la necrosi rappresenta un'altra modalità attraverso la quale una cellula può giungere alla morte.

Nell'apoptosi, le cellule vengono terminate in modo ordinato, controllato e "programmato". Al contrario, nella necrosi, le cellule perdono la vita a causa di gravi danni.

La **necrosi** può talvolta manifestarsi in una forma "massiva", innescando una risposta infiammatoria violenta che può danneggiare tessuti circostanti.

A differenza della necrosi, l'apoptosi generalmente non comporta conseguenze dannose per il tessuto circostante.

La necrosi può essere causata da diversi fattori, tra cui:

1. **Danno genetico o strutturale alle cellule.**
2. **Eventi improvvisi e gravi**, come l'ipossia, l'ischemia o l'ipertermia.

3. **Traumi fisici o chimici**, come l'esposizione a sostanze tossiche, incluse le tossine batteriche.

4. **Infezioni.**

Questi meccanismi di morte cellulare rappresentano importanti processi biologici e patologici che contribuiscono a regolare la sopravvivenza e la funzione delle cellule all'interno dell'organismo.

L'**autofagia** è un processo biologico finalizzato alla degradazione e al riciclo di componenti cellulari danneggiate, disfunzionali o estranee.

A differenza dell'apoptosi, l'autofagia non conduce alla morte dell'intera cellula, ma si concentra piuttosto sulla rimozione di specifiche componenti cellulari, promuovendo un rinnovamento e una pulizia all'interno della cellula stessa.

L'Apoptosi: Un Processo Altamente Regolato

L'apoptosi è un intricato processo di morte cellulare orchestrato da geni specifici. Solitamente, coinvolge cellule singole sparse, che vengono spinte verso l'apoptosi quando specifici segnali innescano una complessa cascata di eventi molecolari, attivando un gruppo di "geni della morte".

- **Fase 1: Iniziale Contrazione e Separazione**

Nelle prime fasi dell'apoptosi, le cellule sperimentano una contrazione e perdono il contatto con le cellule adiacenti e con le strutture circostanti. Questa contrazione è il risultato della fuoriuscita d'acqua dalla cellula, causando una significativa riduzione del volume cellulare, talvolta fino al 50%. In parallelo, si verifica la proteolisi dei filamenti di actina del citoscheletro, mediata dalle caspasi.

- **Fase 2: Frammentazione del DNA**

Una delle caratteristiche più evidenti dell'apoptosi è la frammentazione del DNA. Durante questo processo, le modifiche più significative avvengono nel nucleo cellulare. La cromatina si condensa e successivamente si frammenta.

- **Fase 3: Contrazione Continua**

La cellula continua a contrarsi e si riduce in una forma che facilita la sua rimozione da parte dei macrofagi.

- **Fase 4: Formazione di Corpi Apoptotici**

Nell'ultima fase, la cellula si frammenta in particelle contenute in piccole vescicole sigillate, comunemente chiamate "corpi apoptotici". Questi corpi apoptotici vengono prontamente inglobati e fagocitati dai macrofagi o dalle cellule dendritiche non ancora mature.

È importante notare che durante tutto il processo, il contenuto cellulare non viene rilasciato nell'ambiente extracellulare poiché la membrana plasmatica rimane intatta. Di conseguenza, la cellula si "sgretola" senza rilasciare materiale nel contesto circostante e senza scatenare processi infiammatori.

Differenze Rispetto alla Necrosi

Una cellula che sperimenta la necrosi subisce un gonfiore rapido e incontrollato, che alla fine porta alla sua rottura.

In questo processo, la cellula rilascia il suo contenuto citoplasmatico nell'ambiente circostante, spesso innescando una risposta infiammatoria localizzata nei tessuti circostanti.

La morte per necrosi può causare danni e lesioni chiaramente distinguibili alle cellule adiacenti, e in casi es-

-tremi, può persino portare alla morte di altre cellule o dell'intero organismo.

Ruolo nelle Malattie

La capacità di intervenire sull'apoptosi apre la strada al trattamento di numerose condizioni mediche.

In situazioni in cui la morte cellulare è deficitaria, come nelle cellule tumorali, può essere vantaggioso stimolare i processi apoptotici. Al contrario, la riduzione dell'apoptosi è utile nel trattamento di patologie degenerative come l'AIDS o la malattia di Alzheimer.

Cancro

La prevenzione del cancro principalmente coinvolge l'inibizione della proliferazione delle cellule tumorali mediante l'aumento dell'apoptosi.

In effetti, nelle cellule tumorali, l'apoptosi è spesso soppressa, il che può contribuire allo sviluppo di tumori resistenti agli effetti pro-apoptotici di radiazioni e terapie farmacologiche.

Di conseguenza, una diminuzione dell'apoptosi favorisce la sopravvivenza delle cellule anomale, contribuendo alla formazione di tumori.

Malattie Autoimmuni

Una ridotta apoptosi delle cellule immunitarie autoreattive può contribuire allo sviluppo di malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico (LES), la sindrome linfoproliferativa autoimmune e altre.

Indurre l'apoptosi nelle cellule produttrici di autoanticorpi potrebbe portare a significativi benefici per la gestione di queste patologie.

Malattie Neurodegenerative

La morte cellulare è implicata in numerosi disturbi neurodegenerativi. Sia la necrosi che l'apoptosi possono verificarsi, ad esempio, nella sindrome ischemica acuta.

La morte cellulare, soprattutto per via apoptotica, è coinvolta anche in disturbi neurodegenerativi cronici come il morbo di Parkinson, il morbo di Alzheimer e il morbo di Huntington.

Infarto Miocardico

Per lungo tempo, si è creduto che l'infarto miocardico fosse causato principalmente dalla necrosi, ma ricerche recenti hanno dimostrato che durante la fase di ri-perfusione si verifica anche un'apoptosi che contribuisce a ulteriori danni al tessuto cardiaco e neurale.

Di conseguenza, l'inibizione dell'apoptosi potrebbe avere il potenziale per limitare significativamente i danni causati dagli episodi di ischemia nei tessuti cardiaci e neurali.

MECCANISMI DI TRASPORTO ATTRAVERSO LA MEMBRANA CELLULARE

Il **trasporto di sostanze** attraverso la membrana cellulare può avvenire in due modalità principali: il **trasporto attivo** e il **trasporto passivo**, ciascuno con le proprie caratteristiche e implicazioni energetiche.

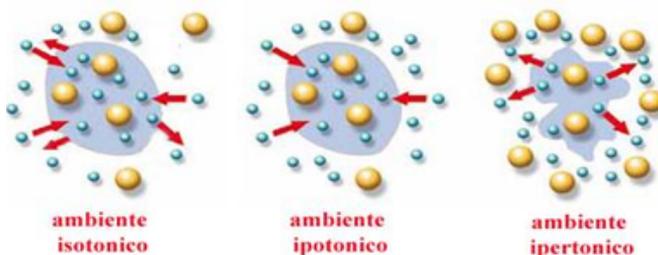
Il **trasporto attivo** è il processo in cui la membrana cellulare partecipa attivamente spingendo le sostanze attraverso di essa, richiedendo l'utilizzo di energia. Al contrario, il **trasporto passivo** avviene senza un dispendio energetico diretto da parte della cellula. Esaminiamo ora questi meccanismi in dettaglio.

Tra i meccanismi di trasporto passivo, troviamo la **diffusione semplice o passiva** e l'**osmosi**. In questi casi, le leggi fisiche naturali guidano il movimento delle molecole. Le molecole disciolte nei gas e nei liquidi si muovono casualmente, tendendo a distribuirsi uniformemente. Le molecole alle quali la membrana cellulare è permeabile possono attraversarla liberamente, spostandosi in modo casuale in entrambe le direzioni. Di conseguenza, le molecole si spostano dalle zone ad alta concentrazione a quelle a bassa concentrazione fino a raggiungere una distribuzione uniforme nell'intero volume del liquido. La membrana cellulare consente il passaggio libero di gas

come l'ossigeno e l'anidride carbonica, così come di sostanze liposolubili (cioè solubili nei lipidi che compongono la membrana cellulare).

Tuttavia, le sostanze idrosolubili, come glucidi, ioni e grosse macromolecole, non possono attraversare direttamente lo strato lipidico della membrana cellulare. La loro diffusione avviene quindi attraverso meccanismi diversi dalla diffusione semplice.

L'osmosi è il processo di movimento delle molecole d'acqua o di un solvente attraverso una membrana semipermeabile, come quella presente nella membrana cellulare. Questa membrana permette il passaggio dell'acqua (solvente), ma non delle sostanze disciolte in essa, chiamate soluti. In questo contesto, le molecole d'acqua possono diffondere liberamente attraverso la membrana in entrambe le direzioni, ma l'effetto complessivo è un flusso d'acqua diretto verso la zona in cui la concentrazione dei soluti è maggiore.



Le particelle disciolte interagiscono con le molecole d'acqua presenti nella soluzione, impedendo loro di attraversare la membrana semipermeabile. Solo le molecole d'acqua non vincolate alle particelle disciolte possono superare la membrana. Pertanto, da una soluzione più diluita (cioè con meno particelle disciolte), può fluire una maggiore quantità di molecole d'acqua (poiché ce ne sono di più "libere") verso una soluzione più concentrata, rispetto alla direzione op-

-posta. Questo fenomeno è noto come osmosi ed è, come la diffusione semplice, un processo naturale che avviene senza richiedere l'uso di energia.

Trasporto mediato

La membrana cellulare non permette il passaggio di molte sostanze essenziali per la cellula, come gli zuccheri e gli aminoacidi, e impedisce anche l'uscita di alcune sostanze di scarto che devono essere eliminate dalla cellula. Per superare questa limitazione, la membrana utilizza specifiche proteine incorporate al suo interno, conosciute come carrier o trasportatori (o proteine vettori).

Il meccanismo è piuttosto semplice: la sostanza da trasportare si lega sulla superficie esterna della membrana alla proteina vettore. Successivamente, la proteina cambia posizione per portare la sostanza all'interno della cellula, dove infine si separa dalla proteina vettore. Il carrier ritorna poi alla sua posizione iniziale per trasportare un'altra molecola della stessa sostanza.

Alcuni trasportatori formano piccoli canali che consentono alle sostanze idrosolubili di attraversare lo strato lipidico della membrana, agevolando così la loro diffusione.

Poiché richiede la formazione di un legame specifico tra il carrier e la molecola da trasportare, il meccanismo di trasporto è altamente selettivo. In altre parole, ciascuna proteina vettore è specializzata nel trasportare una singola sostanza o, al massimo, un gruppo ristretto di sostanze. Pertanto, esistono vari tipi di vettori, ognuno progettato per trasportare sostanze diverse.

Il trasporto attivo è un processo di diffusione che richiede l'input di energia, poiché si svolge in direzione opposta rispetto alle leggi fisiche naturali. Analogamente a come l'acqua di un fiume tende naturalmente a scorrere verso il basso, le sostanze tendono a diffondersi dalle aree più concentrate a quelle meno concentrate. Per spostare una

sostanza da una zona in cui è scarsamente concentrata verso una zona in cui è più concentrata, è necessario un "pompatore," ovvero una proteina vettore che, utilizzando energia sotto forma di ATP, trasporta attivamente la sostanza attraverso la membrana.

I meccanismi di diffusione passiva, osmosi e trasporto attivo possono operare in entrambe le direzioni, determinando il passaggio di sostanze sia dalla cellula verso l'esterno che viceversa.

Endocitosi

L'endocitosi è un complesso processo di incorporazione di materiali all'interno della cellula, guidato dall'attiva partecipazione della membrana cellulare, che modifica la sua struttura. Inizialmente, la membrana circonda il materiale da incorporare, avvolgendolo in una vescicola che si separa all'interno del citoplasma. Questo processo richiede un considerevole dispendio energetico ed è essenziale per acquisire materiali di dimensioni che non possono essere assorbiti in altri modi.

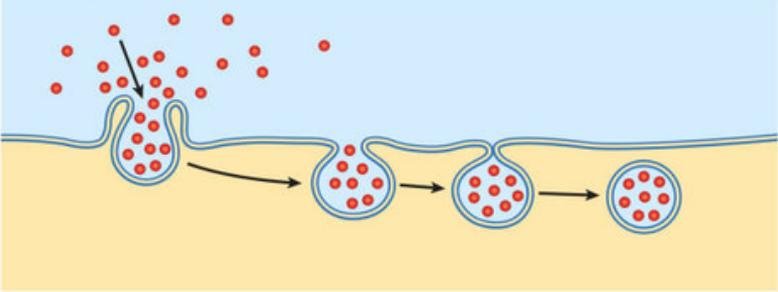
Se il materiale da incorporare è solido, questo processo è noto come fagocitosi, mentre se il materiale è liquido, si chiama pinocitosi. Durante l'assorbimento di tali materiali, la cellula modifica la sua forma, estendendo protrusioni citoplasmatiche chiamate pseudopodi, che avvolgono il materiale prima di racchiuderlo in una vescicola. Questa vescicola è composta da una porzione della membrana cellulare e viene rilasciata all'interno della cellula.

Esocitosi

L'esocitosi rappresenta un processo complementare all'endocitosi. Mentre l'endocitosi coinvolge l'inglobamento di sostanze all'interno della cellula tramite vescicole che si formano dalla piegatura verso l'interno della membrana cellulare, l'esocitosi è il procedimento opposto. In questo

caso, vescicole già presenti nel citoplasma si fondono con la membrana cellulare, permettendo così il rilascio del loro contenuto all'esterno della cellula.

Endocytosis



Exocytosis

