

Indice generale

PREFAZIONE

xxx	▪ Le cellule possono essere alimentate da varie fonti di energia libera	16
	▪ Alcune cellule fissano azoto e anidride carbonica per le altre	18
	▪ I genomi cambiano nel tempo, producendo nuovi tipi di organismi	18
	▪ Nuovi geni derivano da geni preesistenti	19
	▪ Duplicazioni geniche danno origine a famiglie di geni correlati all'interno di un singolo genoma	20
2	▪ La funzione di un gene può spesso essere dedotta dalla sua sequenza nucleotidica	21
2	▪ Più di duecento famiglie di geni sono comuni a tutti e tre i domini della vita	21

PARTE 1 INTRODUZIONE ALLA CELLULA

CAPITOLO 1

Cellule, genomi e la diversità della vita

Le caratteristiche universali delle cellule sulla Terra

	▪ Tutte le cellule conservano la loro informazione ereditaria sotto forma di molecole di DNA a doppio filamento	
	▪ Tutte le cellule replicano la loro informazione ereditaria mediante polimerizzazione su stampo	
	▪ Tutte le cellule trascrivono porzioni del loro DNA in molecole di RNA	
	▪ Tutte le cellule usano proteine come catalizzatori	
	▪ Tutte le cellule traducono RNA in proteine allo stesso modo	
	▪ Ogni proteina è codificata da un gene specifico	
	▪ La vita richiede un apporto continuo di energia libera	
	▪ Tutte le cellule funzionano come fabbriche biochimiche	
	▪ Tutte le cellule sono racchiuse da una membrana plasmatica attraverso la quale devono passare i nutrienti e i materiali di scarto	
	▪ Le cellule operano su una scala microscopica dominata dal movimento termico casuale	
	▪ Ci può essere una cellula vivente con meno di 500 geni	

La diversità dei genomi e l'albero della vita

	▪ L'albero della vita ha tre domini principali: eucarioti, batteri e archei	
	▪ Gli eucarioti costituiscono il dominio della vita che ci è più familiare	
	▪ In base alle analisi genomiche, i batteri sono il gruppo di organismi più diversificato	
	▪ Archei: il dominio della vita più misterioso	
	▪ Gli organismi occupano la maggior parte del nostro pianeta	
xxx	▪ Le cellule possono essere alimentate da varie fonti di energia libera	16
	▪ Alcune cellule fissano azoto e anidride carbonica per le altre	18
	▪ I genomi cambiano nel tempo, producendo nuovi tipi di organismi	18
	▪ Nuovi geni derivano da geni preesistenti	19
	▪ Duplicazioni geniche danno origine a famiglie di geni correlati all'interno di un singolo genoma	20
2	▪ La funzione di un gene può spesso essere dedotta dalla sua sequenza nucleotidica	21
2	▪ Più di duecento famiglie di geni sono comuni a tutti e tre i domini della vita	21
3	Gli eucarioti e l'origine della cellula eucariote	22
4	▪ Le cellule eucariote contengono vari organuli	23
5	▪ I mitocondri si sono evoluti da un batterio simbiotico catturato da un antico archeo	25
6	▪ I cloroplasti si sono evoluti da un batterio fotosintetico simbiotico inglobato da un'antica cellula eucariote	26
7	▪ Gli eucarioti hanno genomi ibridi	27
7	▪ I genomi degli eucarioti sono grandi	27
8	▪ I genomi degli eucarioti sono ricchi di DNA regolatore	28
8	▪ I genomi degli eucarioti definiscono il programma dello sviluppo pluricellulare	29
9	▪ Molti eucarioti vivono come cellule solitarie	30
9	Organismi modello	32
9	▪ Le mutazioni rivelano le funzioni dei geni	32
10	▪ La biologia molecolare ai suoi esordi ha messo sotto i riflettori un batterio e i suoi virus	33
	▪ L'attenzione su <i>E. coli</i> come organismo modello ha velocizzato molte scoperte successive	35
	▪ Il lievito è un modello eucariote minimo	36
11	▪ Si possono determinare i livelli di espressione di tutti i geni di un organismo	36
12	▪ <i>Arabidopsis thaliana</i> è stata scelta come pianta modello	37
13	▪ I principali rappresentanti del mondo delle cellule animali sono un verme, un moscerino, un topo e un essere umano	37
15	▪ Lo studio della drosophila fornisce una chiave per lo sviluppo dei vertebrati	38
16		

- La rana e il pesce zebra sono modelli molto accessibili di vertebrati
- Il topo è il principale organismo modello per i mammiferi
- La pandemia di COVID-19 ha focalizzato l'attenzione sul coronavirus SARS-CoV-2
- Gli esseri umani hanno la prerogativa unica di saper descrivere le proprie peculiarità
- Per comprendere le cellule e gli organismi abbiamo bisogno della matematica, di computer e di informazioni quantitative

PROBLEMI
BIBLIOGRAFIA

CAPITOLO 2
Chimica e bioenergetica della cellula

I componenti chimici di una cellula

- L'acqua è tenuta insieme da legami idrogeno
- Quattro tipi di interazioni non covalenti aiutano a unire tra loro le molecole nelle cellule
- Alcune molecole polari in acqua formano acidi e basi
- La cellula è formata da composti del carbonio
- Le cellule contengono quattro famiglie principali di piccole molecole organiche
- La chimica delle cellule è dominata da macromolecole con proprietà notevoli
- I legami non covalenti specificano sia la forma precisa di una macromolecola sia il suo legame con altre molecole

La catalisi e l'uso di energia da parte delle cellule

- Il metabolismo cellulare è organizzato da enzimi
- L'ordine biologico è reso possibile dal rilascio di energia dalle cellule sotto forma di calore
- Le cellule traggono energia dall'ossidazione di molecole organiche
- Ossidazione e riduzione comportano trasferimenti di elettroni
- Gli enzimi abbassano le barriere che bloccano le reazioni chimiche
- Gli enzimi possono dirigere le molecole di substrato lungo vie di reazione specifiche
- Come gli enzimi trovano i loro substrati: l'enorme rapidità dei movimenti molecolari
- Il cambiamento in energia libera di una reazione, ΔG , determina se essa può avvenire spontaneamente
- La concentrazione dei reagenti influenza il cambiamento di energia libera e la direzione di una reazione

- Il cambiamento di energia libera standard, ΔG° , rende possibile confrontare le proprietà energetiche di reazioni differenti
- La costante di equilibrio e il ΔG° si ottengono facilmente l'uno dall'altro
- I cambiamenti di energia libera delle reazioni accoppiate sono additivi
- Le molecole trasportatrici attivate sono essenziali per la biosintesi
- La formazione di un trasportatore attivato è accoppiata a una reazione energeticamente favorevole
- L'ATP è la molecola trasportatrice attivata più usata
- L'energia conservata nell'ATP è spesso usata per unire due molecole
- NADH e NADPH sono importanti trasportatori di elettroni
- Nelle cellule ci sono molte altre molecole trasportatrici attivate
- La sintesi dei polimeri biologici richiede idrolisi di ATP

Come le cellule ottengono energia dal cibo

- La glicolisi è una via centrale che produce ATP
- La glicolisi illustra il modo in cui gli enzimi accoppiano l'ossidazione alla conservazione dell'energia
- Le fermentazioni producono ATP in assenza di ossigeno
- Gli organismi conservano le molecole di cibo in speciali depositi
- Tra i pasti, la maggior parte delle cellule animali trae l'energia dagli acidi grassi derivati dai lipidi
- Zuccheri e grassi sono entrambi degradati ad acetil-CoA nei mitocondri
- Il ciclo dell'acido citrico genera NADH ossidando gruppi acetilici a CO_2
- Il trasporto degli elettroni spinge la sintesi della maggior parte dell'ATP in quasi tutte le cellule
- Molte vie biosintetiche iniziano con la glicolisi o con il ciclo dell'acido citrico
- Gli animali devono ricavare dal cibo tutto l'azoto e lo zolfo di cui hanno bisogno
- Il metabolismo è altamente organizzato e regolato

PROBLEMI
BIBLIOGRAFIA

QUADRO 2.1

Legami e gruppi chimici incontrati comunemente nelle molecole biologiche

QUADRO 2.2

L'acqua e la sua influenza sul comportamento delle molecole biologiche

QUADRO 2.3		
I tipi principali di legami non covalenti deboli che tengono insieme le macromolecole	98	
QUADRO 2.4		
Alcuni tipi di zuccheri comunemente presenti nelle cellule	100	
QUADRO 2.5		
Acidi grassi e altri lipidi	102	
QUADRO 2.6		
Una rassegna dei nucleotidi	104	
QUADRO 2.7		
Energia libera e reazioni biologiche	106	
QUADRO 2.8		
Dettagli dei 10 passaggi della glicolisi	108	
QUADRO 2.9		
Il ciclo completo dell'acido citrico	110	
		- Il genoma umano codifica una serie complessa di proteine, la funzione di molte delle quali è sconosciuta 125 - Le molecole proteiche spesso contengono più di una catena polipeptidica 126 - Alcune proteine globulari formano lunghi filamenti elicoidali 126 - Le proteine possono avere una forma allungata fibrosa 127 - I legami crociati covalenti stabilizzano le proteine extracellulari 128 - Le molecole proteiche spesso servono da subunità per l'assemblaggio di grandi strutture 128 - Molte strutture nelle cellule sono capaci di autoassemblarsi 130 - La formazione di complesse strutture biologiche è spesso aiutata da fattori di assemblaggio 132 - Quando il processo di assemblaggio va storto: il caso delle fibrille amiloidi 132 - Le strutture amiloidi possono anche svolgere funzioni utili nelle cellule 134
		La funzione delle proteine 135

CAPITOLO 3

Le proteine

La struttura atomica delle proteine

- La struttura di una proteina è specificata dalla sua sequenza di amminoacidi 112 - Le proteine si ripiegano nella conformazione con l'energia più bassa 115		
QUADRO 3.1		
I 20 amminoacidi che si trovano nelle proteine	116	
- L'α-elica e il β-foglietto sono modelli di ripiegamento comuni 118 - Si ritiene che quattro livelli di organizzazione contribuiscano alla struttura proteica 119 - I domini proteici sono unità modulari che costituiscono le proteine più grandi 120 - Le proteine contengono anche regioni non strutturali 121 - Tutte le strutture proteiche sono dinamiche e si interconvertono rapidamente 121 - Solo una piccola frazione delle possibili catene polipeptidiche ha una funzione selezionata dall'evoluzione 122 - Le proteine possono essere classificate in molte famiglie 122 - Alcuni domini proteici formano parti di molte proteine diverse 124		- Tutte le proteine si legano ad altre molecole 136 - La conformazione della superficie di una proteina ne determina la chimica 136 - Il confronto delle sequenze tra membri di una famiglia proteica evidenzia siti di legame cruciali 138 - Le proteine si legano ad altre proteine tramite diversi tipi di interfaccia 139 - I siti di legame degli anticorpi sono particolarmente versatili 139 - La forza di legame è misurata dalla costante di equilibrio 139 - Gli enzimi sono catalizzatori potenti e specifici 142 - Il legame del substrato è il primo passaggio della catalisi enzimatica 143 - Gli enzimi accelerano le reazioni stabilizzando selettivamente gli stati di transizione 143
		QUADRO 3.2
		Alcuni metodi usati per studiare gli enzimi 144
		- Gli enzimi possono usare simultaneamente la catalisi acida e basica 146 - Il lisozima illustra il modo in cui funziona un enzima 146 - Piccole molecole strettamente legate conferiscono alle proteine ulteriori funzioni 149 - La cellula regola le attività catalitiche dei suoi enzimi 150 - Gli enzimi allosterici hanno due o più siti di legame che interagiscono 151 - Due ligandi i cui siti di legame sono accoppiati influenzano reciprocamente il loro attacco alla proteina 152 - Complessi simmetrici di proteine producono transizioni allosteriche cooperative 152

▪ Molti cambiamenti delle proteine sono indotti dalla fosforilazione proteica	153
▪ Una cellula eucariote contiene numerose proteina chinasi e proteina fosfatasi	154
▪ La regolazione della proteina chinasi Src mostra come una proteina possa funzionare da microprocessore	156
▪ Le proteine regolatrici che legano GTP funzionano come interruttori molecolari, tramite l'acquisizione e la perdita di un gruppo fosfato	157
▪ Le proteine possono essere regolate da un'aggiunta covalente di altre proteine	157
▪ Per contrassegnare le proteine viene usato un elaborato sistema che coniuga molecole di ubiquitina	159
▪ Complessi proteici con parti intercambiabili fanno un uso efficiente dell'informazione genetica	159
▪ Una proteina che lega GTP mostra come possano prodursi grandi movimenti di proteine	161
▪ Le proteine motrici producono movimenti direzionali nelle cellule	162
▪ Le proteine spesso formano grandi complessi che funzionano come macchine proteiche	163
▪ Le regioni disordinate nelle proteine sono cruciali per una serie di diverse funzioni	164
▪ Scaffold proteici riuniscono gruppi di macromolecole interagenti e li concentrano in regioni prescelte di una cellula	165
▪ Le macromolecole possono auto-assemblarsi per formare condensati biomolecolari	166
▪ Gli studi classici sulla separazione di fase sono rilevanti per i condensati biomolecolari	167
▪ Un confronto tra tre importanti tipi di grandi assemblaggi biologici	169
▪ Molte proteine sono controllate da modifiche covalenti che le indirizzano in siti specifici all'interno della cellula	169
▪ Una rete complessa di interazioni tra proteine è alla base del funzionamento della cellula	171
▪ Le strutture proteiche possono essere predette e nuove proteine possono essere progettate	172

PROBLEMI
BIBLIOGRAFIA

PARTE 2
MECCANISMI GENETICI DI BASE

CAPITOLO 4
DNA, cromosomi e genomi

Struttura e funzione del DNA

▪ Una molecola di DNA consiste di due catene complementari di nucleotidi	182
▪ La struttura del DNA fornisce un meccanismo per l'ereditarietà	184

▪ Negli eucarioti il DNA è racchiuso in un nucleo cellulare	185
---	-----

Il DNA cromosomico e il suo compattamento nella fibra di cromatina

▪ Il DNA eucariote è compattato in una serie di cromosomi	187
▪ I cromosomi contengono lunghe stringhe di geni	188
▪ La sequenza nucleotidica del genoma umano mostra come sono disposti i geni	191
▪ Ogni molecola di DNA che forma un cromosoma lineare deve contenere un centromero, due telomeri e origini di replicazione	192
▪ Le molecole di DNA sono altamente condensate nei cromosomi	194
▪ I nucleosomi sono l'unità base della struttura dei cromosomi eucarioti	194
▪ La struttura della particella del <i>core</i> del nucleosoma rivela il modo in cui il DNA è compattato	195
▪ I nucleosomi hanno una struttura dinamica e sono spesso soggetti a cambiamenti catalizzati da complessi di rimodellamento della cromatina dipendenti da ATP	197
▪ L'attrazione tra i nucleosomi compatta la fibra di cromatina	199

Effetti della struttura della cromatina sulla funzione del DNA

▪ Le diverse regioni del genoma umano sono impaccate in modo molto differente nella cromatina	201
▪ L'eterocromatina è altamente condensata e limita l'espressione genica	202
▪ Lo stato eterocromatico può diffondersi lungo il cromosoma ed essere trasmesso da una generazione cellulare alla successiva	202
▪ Gli istoni del <i>core</i> sono modificati covalentemente a livello di molti siti diversi	203
▪ La cromatina acquisisce un'ulteriore variabilità tramite l'inserzione sito-specifica di una piccola serie di varianti istoniche	205
▪ Le modifiche covalenti e le varianti istoniche possono agire in maniera concertata per controllare le funzioni cromosomiche	205
▪ Un complesso di proteine di lettura e di scrittura del codice può diffondere modifiche specifiche della cromatina lungo un cromosoma	208
▪ Complessi barriera DNA-proteine bloccano la diffusione dei complessi di lettura-scrittura separando così domini adiacenti di cromatina	210
▪ I centromeri hanno una struttura cromatinica speciale ed ereditata	211
▪ Alcune forme di cromatina possono essere ereditate direttamente	212

▪ Le perturbazioni anomale dell'eterocromatina che si verificano durante la progressione tumorale contribuiscono a molte forme di cancro	213
--	-----

La struttura globale dei cromosomi 214

▪ I cromosomi sono ripiegati in grandi anse di cromatina	215
▪ I cromosomi politenici sono utili in quanto permettono di visualizzare le strutture della cromatina	216
▪ Le anse di cromatina si decondensano quando i geni al loro interno vengono espressi	218
▪ I cromosomi interfascici dei mammiferi occupano territori distinti nel nucleo, con la loro eterocromatina ed eucromatina distribuite in modo diverso	218
▪ Una tecnica biochimica chiamata Hi-C svela i dettagli dell'organizzazione cromosomica	219
▪ Il DNA cromosomico è organizzato in anse da grandi anelli di proteine	220
▪ L'eucromatina e l'eterocromatina sono spazialmente separate nel nucleo	223
▪ I cromosomi mitotici sono formati da cromatina altamente condensata	224

Come evolvono i genomi 226

▪ Il confronto tra i genomi rivela sequenze funzionali di DNA che si sono conservate durante l'evoluzione	227
▪ Le alterazioni del genoma sono causate da errori dei normali meccanismi di copiatura e di mantenimento del DNA, nonché da elementi di DNA trasponibili	228
▪ Le sequenze dei genomi di due specie differiscono in proporzione al tempo durante il quale si sono evolute separatamente	229
▪ Gli alberi filogenetici costruiti in base al confronto di sequenze di DNA delineano le relazioni tra tutti gli organismi	230
▪ Un confronto tra i cromosomi umani e quelli murini mostra come divergono le strutture dei genomi	231
▪ Le dimensioni del genoma di un vertebrato riflettono il ritmo relativo di aggiunta e perdita di DNA in una linea evolutiva	233
▪ I confronti di sequenze tra specie multiple identificano molte sequenze conservate di DNA a funzione sconosciuta	234
▪ Cambiamenti in sequenze precedentemente conservate possono aiutare a decifrare passaggi cruciali dell'evoluzione	235
▪ Le mutazioni avvenute nelle sequenze di DNA che controllano l'espressione genica hanno determinato molti cambiamenti evolutivi nei vertebrati	236
▪ La duplicazione genica costituisce una fonte importante di novità genetica durante l'evoluzione	237

▪ I geni duplicati divergono	238
▪ L'evoluzione della famiglia dei geni delle globine mostra come duplicazioni del DNA contribuiscano all'evoluzione degli organismi	238
▪ Geni che codificano nuove proteine possono essere creati dalla ricombinazione di esoni	240
▪ Le mutazioni neutrali spesso si diffondono per fissarsi in una popolazione, con una probabilità che dipende dalle dimensioni della popolazione	240
▪ L'analisi dei genomi permette di tracciare la storia umana	241
▪ Il sequenziamento di centinaia di migliaia di genomi umani rivela molte variazioni	243
▪ Nella maggior parte dei casi le varianti osservate nella popolazione umana sono alleli comuni, con al massimo un effetto debole sul fenotipo	244
▪ Le analisi forensi sfruttano particolari sequenze di DNA con tassi di mutazione insolitamente elevati	245
▪ La comprensione delle varianti umane è fondamentale per il progresso della medicina	245

PROBLEMI	246
BIBLIOGRAFIA	248

CAPITOLO 5
Replicazione, riparazione e ricombinazione del DNA 250

Il mantenimento delle sequenze di DNA 250

▪ Le frequenze di mutazione sono estremamente basse	250
▪ Basse frequenze di mutazione sono necessarie per la vita così come la conosciamo	251

Meccanismi di replicazione del DNA 252

▪ L'appaiamento tra le basi è il fondamento della replicazione e della riparazione del DNA	252
▪ La forcella di replicazione del DNA è asimmetrica	253
▪ L'alta fedeltà della replicazione del DNA richiede parecchi meccanismi di proofreading	255
▪ Soltanto la replicazione in direzione 5' → 3' permette una correzione efficiente degli errori	257
▪ Uno speciale enzima che polimerizza nucleotidi sintetizza brevi molecole di primer a RNA	257
▪ Proteine speciali aiutano ad aprire la doppia elica del DNA davanti alla forcella di replicazione	258
▪ Un anello scorrevole trattiene una molecola di DNA polimerasi in movimento sul DNA	259
▪ Le proteine a livello di una forcella di replicazione cooperano per formare un macchinario di replicazione	260
▪ La replicazione del DNA è sostanzialmente simile negli eucarioti e nei batteri	262

▪ Un sistema di riparazione degli appaiamenti sbagliati diretta dal filamento rimuove gli errori di replicazione che sfuggono al macchinario di replicazione	264	▪ Il danno al DNA ritarda la progressione del ciclo cellulare	291
▪ L'incorporazione accidentale di ribonucleotidi durante la replicazione del DNA viene corretta	266	La ricombinazione omologa	293
▪ Le DNA topoisomerasi impediscono al DNA di aggrovigliarsi durante la replicazione	266	▪ La ricombinazione omologa ha caratteristiche comuni in tutte le cellule	293
Inizio e completamento della replicazione del DNA nei cromosomi	269	▪ La ricombinazione omologa è guidata dall'appaiamento tra le basi del DNA	294
▪ La sintesi del DNA inizia a livello delle origini di replicazione	269	▪ La ricombinazione omologa può riparare perfettamente le rotture a doppio filamento nel DNA	294
▪ I cromosomi batterici hanno in genere un'unica origine di replicazione del DNA	270	▪ L'elaborazione specializzata delle rotture a doppio filamento porta alla riparazione per ricombinazione omologa	295
▪ I cromosomi eucarioti contengono origini di replicazione multiple	270	▪ Lo scambio di filamento è diretto dalla proteina RecA/Rad51	296
▪ Negli eucarioti la replicazione del DNA avviene soltanto durante una parte del ciclo cellulare	273	▪ La ricombinazione omologa può ripristinare forcelle di replicazione con DNA spezzato e bloccate	297
▪ Le origini di replicazione degli eucarioti sono "abilitate" alla replicazione dall'assemblaggio di un complesso di riconoscimento dell'origine	273	▪ La riparazione del DNA tramite ricombinazione omologa comporta dei rischi per la cellula	297
▪ Le caratteristiche del genoma umano che specificano le origini di replicazione non sono ancora del tutto comprese	274	▪ La ricombinazione omologa è cruciale per la meiosi	299
▪ Le proprietà dell'ORC garantiscono che ogni regione del DNA venga replicata una sola volta in ogni fase S	274	▪ La ricombinazione meiotica inizia con una rottura a doppio filamento programmabile	299
▪ Nuovi nucleosomi sono assemblati dietro la forcella di replicazione	276	▪ Le giunzioni di Holliday sono riconosciute da enzimi che guidano la migrazione della ramificazione	301
▪ La terminazione della replicazione del DNA avviene attraverso il disassemblaggio ordinato della forcella di replicazione	277	▪ La ricombinazione omologa crea un crossing over tra i cromosomi materni e paterni durante la meiosi	301
▪ La telomerasi replica le estremità dei cromosomi	278	▪ La ricombinazione omologa spesso porta a conversione genica	303
▪ Le telomerasi sono compattate in strutture specializzate che proteggono le estremità dei cromosomi	278	Trasposizione e ricombinazione sito-specifica conservativa	304
▪ La lunghezza dei telomeri è regolata da cellule e organismi	279	▪ Tramite la trasposizione gli elementi genetici mobili si possono inserire in qualunque sequenza di DNA	304
La riparazione del DNA	282	▪ I trasposoni a solo DNA si possono muovere mediante un meccanismo di taglia e cuci	305
▪ Senza la riparazione del DNA il danno spontaneo al DNA cambierebbe rapidamente le sequenze	283	▪ Alcuni trasposoni a solo DNA si muovono replicandosi	307
▪ La doppia elica del DNA viene prontamente riparata	285	▪ Alcuni virus usano un meccanismo di trasposizione per spostarsi nei cromosomi della cellula ospite	307
▪ Il danno al DNA può essere rimosso mediante più di una via	285	▪ Alcuni virus a RNA si replicano ed esprimono il loro genoma senza utilizzare intermedi a DNA	307
▪ L'accoppiamento della riparazione per escissione dei nucleotidi alla trascrizione assicura che il DNA più importante per la cellula venga riparato in modo efficiente	287	▪ I retrotrasposoni simil-retrovirali assomigliano ai retrovirus, ma non si possono spostare da una cellula all'altra	311
▪ La chimica delle basi del DNA facilita il riconoscimento del danno	288	▪ Buona parte del genoma umano è composta da retrotrasposoni non retrovirali	311
▪ Speciali DNA polimerasi translesione sono usate per riparare il DNA in situazioni di emergenza	288	▪ Elementi trasponibili diversi predominano in organismi diversi	312
▪ Le rotture a doppio filamento sono riparate in modo efficiente	290	▪ Le sequenze dei genomi rivelano i tempi in cui gli elementi trasponibili si sono mossi	312

- La ricombinazione sito-specifica conservativa può riarrangiare reversibilmente il DNA
- La ricombinazione sito-specifica conservativa può essere usata per accendere e spegnere i geni
- Le ricombinasi batteriche sito-specifiche conservative sono diventate uno strumento potente per chi studia le cellule e lo sviluppo

**PROBLEMI
BIBLIOGRAFIA**

CAPITOLO 6
Il modo in cui le cellule leggono il genoma: dal DNA alle proteine

Dal DNA all'RNA

- Le molecole di RNA sono a singolo filamento
- La trascrizione produce un RNA complementare a un filamento di DNA
- La trascrizione del DNA è eseguita dalle RNA polimerasi
- Le cellule producono parecchi tipi di RNA
- I segnali codificati nel DNA indicano all'RNA polimerasi dove iniziare e dove fermarsi
- I segnali di inizio e di terminazione della trascrizione batterica hanno sequenze nucleotidiche eterogenee
- L'inizio della trascrizione negli eucarioti richiede molte proteine
- L'RNA polimerasi II richiede i fattori generali di trascrizione per iniziare la trascrizione
- Negli eucarioti l'inizio della trascrizione richiede anche proteine attivatrici, mediatrici e di modifica della cromatina
- L'allungamento della trascrizione negli eucarioti richiede proteine accessorie
- La trascrizione genera tensione di superavvolgimento
- L'allungamento della trascrizione negli eucarioti è strettamente accoppiato alla maturazione dell'RNA
- L'aggiunta del cappuccio all'RNA è la prima modifica dei pre-mRNA degli eucarioti
- Lo splicing dell'RNA rimuove sequenze introniche dai pre-mRNA appena trascritti
- Sequenze nucleotidiche segnalano dove deve avvenire lo splicing
- Lo splicing dell'RNA è eseguito dallo spliceosoma
- Lo spliceosoma usa l'idrolisi di ATP per produrre una serie complessa di riarrangiamenti RNA-RNA

- Altre proprietà del pre-mRNA e della sua sintesi aiutano a spiegare come avviene la scelta dei siti di splicing corretti
- Lo splicing dell'RNA presenta una notevole plasticità
- Lo splicing dell'RNA catalizzato dallo spliceosoma si è evoluto da meccanismi di autosplicing dell'RNA
- Negli eucarioti, gli enzimi di modifica dell'RNA generano l'estremità 3' degli mRNA
- Gli mRNA eucarioti maturi sono esportati selettivamente dal nucleo
- Anche gli RNA non codificanti sono sintetizzati e modificati nel nucleo
- Il nucleolo è una fabbrica che produce ribosomi
- Il nucleo contiene vari condensati biomolecolari subnucleari

Dall'RNA alle proteine

- Una sequenza di mRNA viene decodificata in serie di tre nucleotidi
- Le molecole di tRNA appaiano gli amminoacidi ai codoni dell'mRNA
- I tRNA sono modificati covalentemente prima di uscire dal nucleo
- Enzimi specifici accoppiano ciascun amminoacido alla molecola di tRNA appropriata
- Un controllo da parte delle tRNA sintetasi assicura accuratezza
- Gli amminoacidi sono aggiunti all'estremità C-terminale di una catena polipeptidica in allungamento
- Il messaggio dell'RNA è decodificato nei ribosomi
- I fattori di allungamento spingono in avanti la traduzione e ne migliorano l'accuratezza
- L'adattamento indotto e la cinetica di proofreading aiutano i processi biologici a risolvere le limitazioni intrinseche dell'appaiamento tra basi complementari
- L'accuratezza della traduzione richiede un notevole consumo di energia libera
- Il ribosoma è un ribozima
- Alcune sequenze nucleotidiche nell'mRNA segnalano dove iniziare la sintesi proteica
- I codoni di stop segnano la fine della traduzione
- Le proteine sono prodotte su poliribosomi
- Nel codice genetico standard esistono piccole variazioni
- Gli inibitori della sintesi proteica dei procarioti sono utili come antibiotici
- I meccanismi di controllo di qualità hanno lo scopo di impedire la traduzione di mRNA danneggiati
- I ribosomi in stallo possono essere recuperati

▪ Il ribosoma coordina il ripiegamento, la modifica enzimatica e l'assemblaggio delle proteine appena sintetizzate	377
▪ Le chaperon molecolari aiutano a guidare il ripiegamento della maggior parte delle proteine	377
▪ Il corretto ripiegamento delle proteine appena sintetizzate è favorito anche dalla velocità di traduzione e dall'assemblaggio delle subunità	380
▪ Le proteine che non riescono a ripiegarsi correttamente vengono marcate con poliubiquitina per essere distrutte	380
▪ Il proteasoma è una proteasi compartimentata con siti attivi sequestrati	381
▪ Molte proteine sono controllate mediante distruzione regolata	382
▪ Ci sono molti passaggi da DNA a proteine	384

Il mondo a RNA e le origini della vita
386

▪ Le molecole di RNA a singolo filamento possono ripiegarsi in strutture altamente elaborate	387
▪ I ribozimi posso essere prodotti in laboratorio	387
▪ L'RNA può sia conservare informazioni sia catalizzare reazioni chimiche	388
▪ In che modo si è evoluta la sintesi proteica?	389
▪ Tutte le cellule attuali usano il DNA come materiale ereditario	389

**PROBLEMI
BIBLIOGRAFIA**

CAPITOLO 7

Il controllo dell'espressione dei geni
493

Una visione d'insieme del controllo dei geni
493

▪ I diversi tipi cellulari di un organismo pluricellulare contengono lo stesso DNA	493
▪ Tipi cellulari diversi sintetizzano gruppi diversi di RNA e proteine	495
▪ Lo spettro degli mRNA presenti in una cellula può essere utilizzato per identificare accuratamente il tipo cellulare	496
▪ Una cellula può cambiare l'espressione dei suoi geni in risposta a segnali esterni	496
▪ L'espressione genica può essere regolata a livello di molti passaggi della via DNA-RNA-proteine	496

Il controllo della trascrizione mediante proteine che legano il DNA su sequenze specifiche
497

▪ La sequenza nucleotidica della doppia elica del DNA può essere letta da proteine	498
▪ I regolatori trascrizionali contengono motivi strutturali che possono leggere sequenze di DNA	498

QUADRO 7.1

Motivi strutturali comuni nei regolatori trascrizionali
400

▪ La dimerizzazione dei regolatori trascrizionali aumenta la loro affinità e specificità per il DNA	402
▪ I regolatori trascrizionali si legano al DNA in maniera cooperativa	402
▪ La struttura basata sui nucleosomi favorisce il legame cooperativo dei regolatori trascrizionali	403
▪ Il legame al DNA dei regolatori trascrizionali è dinamico	405

I regolatori trascrizionali accendono e spengono i geni
406

▪ Il repressore del triptofano spegne alcuni geni	406
▪ I repressori spengono i geni e gli attivatori li accendono	407
▪ L'operone <i>Lac</i> è controllato sia da un attivatore sia da un repressore	408
▪ Durante la regolazione genica nei batteri possono formarsi anse di DNA	409
▪ Interruttori complessi controllano la trascrizione dei geni negli eucarioti	409
▪ Una regione regolatrice eucariote consiste di un promotore e di varie sequenze <i>cis</i> -regolatrici	410
▪ I regolatori trascrizionali eucarioti agiscono in gruppi	411
▪ Le proteine attivatrici promuovono l'assemblaggio dell'RNA polimerasi in corrispondenza del punto di inizio della trascrizione	412
▪ Gli attivatori trascrizionali eucarioti dirigono la modifica della struttura locale della cromatina	412
▪ Alcuni attivatori trascrizionali hanno l'effetto di sbloccare l'RNA polimerasi in pausa	414
▪ Gli attivatori trascrizionali agiscono in sinergia	414
▪ La formazione di condensati probabilmente aumenta l'efficienza dell'inizio della trascrizione	415
▪ I repressori trascrizionali eucarioti possono inibire la trascrizione in vari modi	416
▪ Gli isolatori sono sequenze di DNA che impediscono ai regolatori trascrizionali eucarioti di influenzare geni distanti	417

I meccanismi genetici molecolari che creano e mantengono tipi cellulari specializzati
419

▪ Interruttori genetici complessi che regolano lo sviluppo della drosofila sono costruiti a partire da moduli più piccoli	419
▪ Il gene <i>Eve</i> della drosofila è regolato da controlli combinatori	420
▪ I regolatori trascrizionali sono messi in moto da segnali extracellulari	422

▪ Il controllo combinatorio dei geni crea molti tipi cellulari diversi	423	▪ Gli mRNA possono essere localizzati in regioni specifiche del citosol	451
▪ Tipi cellulari specializzati possono essere sperimentalmente riprogrammati per diventare cellule staminali pluripotenti	424	▪ Le regioni non tradotte degli mRNA ne controllano la traduzione	452
▪ Le combinazioni di regolatori trascrizionali <i>master</i> specificano i tipi cellulari controllando l'espressione di molti geni	425	▪ La fosforilazione di un fattore di inizio regola in modo globale la sintesi proteica	453
▪ Le cellule specializzate devono accendere e spegnere rapidamente gruppi di geni	426	▪ Le sequenze vicino al codone AUG possono regolare l'inizio della traduzione negli eucarioti	454
▪ Le cellule differenziate mantengono la loro identità	427	▪ Siti interni di ingresso dei ribosomi rappresentano delle opportunità per il controllo della traduzione	455
▪ Circuiti trascrizionali permettono alla cellula di eseguire operazioni logiche	429	▪ L'espressione dei geni può essere controllata da un cambiamento nella stabilità dell'mRNA	456
		▪ La regolazione della stabilità dell'mRNA coinvolge i P-body e i granuli da stress	457

I meccanismi che rafforzano la memoria cellulare nelle piante e negli animali 431

▪ Lo schema di metilazione del DNA può essere ereditato quando le cellule dei vertebrati si dividono	431
▪ Isole ricche di CG sono associate a molti geni nei mammiferi	433
▪ L'imprinting genomico si basa sulla metilazione del DNA	434
▪ Alterazioni su scala cromosomica della struttura della cromatina possono essere ereditate	437
▪ L'inattivazione del cromosoma X nelle femmine dei mammiferi è innescata dalla sintesi di un lungo RNA non codificante	438
▪ Schemi stabili di espressione genica possono essere trasmessi alle cellule figlie	439

Controlli post-trascrizionali 441

▪ L'attenuazione della trascrizione provoca la terminazione prematura di alcune molecole di RNA	442
▪ I riboswitch potrebbero rappresentare forme antiche di controllo dei geni	442
▪ Lo splicing alternativo dell'RNA può produrre forme diverse di una proteina dallo stesso gene	442
▪ La definizione di gene è stata modificata in seguito alla scoperta dello splicing alternativo dell'RNA	444
▪ Lo splicing "all'indietro" (<i>back splicing</i>) può generare molecole di RNA circolari	445
▪ Un cambiamento nel sito di taglio del trascritto di RNA e di aggiunta del poliA può modificare l'estremità C-terminale di una proteina	446
▪ I nucleotidi nell'RNA possono essere modificati covalentemente	447
▪ L'editing dell'RNA può cambiare il significato del messaggio dell'RNA	447
▪ Il virus dell'AIDS umano dimostra come il trasporto dell'RNA dal nucleo può essere regolato	449

La regolazione dell'espressione genica con RNA non codificanti 459

▪ Piccoli trascritti di RNA non codificante regolano molti geni degli animali e delle piante attraverso il processo di interferenza a RNA	459
▪ I miRNA regolano la traduzione e la stabilità dell'mRNA	460
▪ L'interferenza a RNA è utilizzata anche come meccanismo di difesa cellulare	461
▪ L'interferenza a RNA può dirigere la formazione di eterocromatina	462
▪ I piRNA proteggono la linea germinale dagli elementi trasponibili	463
▪ L'interferenza a RNA è diventata un potente strumento sperimentale	464
▪ Le cellule hanno meccanismi aggiuntivi per tenere sotto controllo i trasposoni e i genomi virali integrati	464
▪ I batteri utilizzano piccoli RNA non codificanti per proteggersi dai virus	465
▪ I lunghi RNA non codificanti hanno diverse funzioni nella cellula	467

PROBLEMI 468

BIBLIOGRAFIA 471

PARTE 3 METODI DI LAVORO CON LE CELLULE

CAPITOLO 8 Analisi di cellule, molecole e sistemi 474

Isolamento delle cellule e loro crescita in coltura 474

▪ Le cellule possono essere isolate da tessuti intatti e fatte crescere in coltura	475
▪ Le linee cellulari eucariote sono una fonte di cellule omogenee molto usata	477

▪ Le linee cellulari di ibridoma sono fabbriche che producono anticorpi monoclonali 477

Purificazione delle proteine 479

▪ Le cellule possono essere separate nelle frazioni che le compongono 479

▪ Gli estratti cellulari forniscono sistemi accessibili per studiare le funzioni della cellula 481

▪ Le proteine possono essere separate mediante cromatografia 481

▪ L'immunoprecipitazione è un metodo rapido di purificazione per affinità 484

▪ Etichette ingegnerizzate geneticamente rappresentano un modo facile di purificare le proteine 485

▪ Sistemi acellulari purificati sono necessari per l'analisi precisa delle funzioni molecolari 485

Analisi delle proteine 486

▪ Le proteine possono essere separate mediante elettroforesi su gel di poliacrilammide in SDS 486

▪ L'elettroforesi bidimensionale su gel permette una maggiore separazione delle proteine 487

▪ Proteine specifiche sono rilevabili mediante blot con anticorpi specifici 489

▪ Misurazioni idrodinamiche rivelano le dimensioni e la forma di un complesso proteico 489

▪ La spettrometria di massa è un metodo altamente sensibile per identificare proteine sconosciute 490

▪ Alcune serie di proteine interagenti sono identificabili con metodi biochimici 492

▪ Le interazioni tra proteine possono essere monitorate con metodi ottici 492

▪ La diffrazione dei raggi X può rivelare la struttura di una proteina 494

▪ La NMR può essere usata per determinare la struttura delle proteine in soluzione 495

▪ La sequenza e la struttura di una proteina forniscono indizi sulla sua funzione 496

Analisi e manipolazione del DNA 497

▪ Le nucleasi di restrizione tagliano in frammenti specifici grandi molecole di DNA 498

▪ L'elettroforesi su gel separa molecole di DNA di dimensioni diverse 500

▪ Molecole purificate di DNA possono essere marcate specificamente con radioisotopi o marcatori chimici *in vitro* 500

▪ I geni possono essere clonati utilizzando i batteri 501

▪ Un intero genoma può essere rappresentato in una libreria di DNA 502

▪ L'ibridazione rappresenta un modo potente ma semplice per rintracciare specifiche sequenze nucleotidiche 503

▪ I geni possono essere clonati *in vitro* utilizzando la PCR 505

▪ La PCR è utilizzata anche per applicazioni diagnostiche e forensi 506

▪ PCR e DNA sintetico sono fonti ideali di sequenze geniche specifiche per il clonaggio 509

▪ Il clonaggio del DNA permette di produrre qualunque proteina in grande quantità 510

▪ Il DNA può essere sequenziato rapidamente mediante il sequenziamento con dideossinucleotidi 511

▪ I metodi di sequenziamento di nuova generazione hanno rivoluzionato l'analisi del DNA e dell'RNA 512

▪ Per essere utili le sequenze genomiche devono essere annotate 515

Studio dell'espressione e della funzione dei geni 517

QUADRO 8.1 Le basi della genetica classica 518

▪ Gli screening di genetica classica identificano mutanti casuali con specifiche anomalie 520

▪ Le mutazioni possono provocare perdita o guadagno della funzione della proteina 521

▪ I test di complementazione rivelano se due mutazioni sono nello stesso gene o in geni diversi 522

▪ I prodotti genici possono essere ordinati in vie mediante analisi dell'epistasi 522

▪ Le mutazioni responsabili di un fenotipo possono essere identificate mediante l'analisi del DNA 523

▪ Il sequenziamento rapido ed economico del DNA ha rivoluzionato gli studi genetici sugli esseri umani 523

▪ Blocchi collegati di polimorfismi ci sono stati trasmessi dai nostri antenati 524

▪ Le varianti di sequenza possono servire nella ricerca delle mutazioni associate alle malattie 525

▪ La genomica sta accelerando la scoperta di mutazioni rare che predispongono a malattie gravi 525

▪ Le funzioni cellulari di un gene noto possono essere studiate mediante l'ingegneria genomica 526

▪ Animali e piante possono essere alterati geneticamente 527

▪ Il sistema batterico CRISPR è stato adattato per modificare i genomi in un'ampia varietà di specie 529

▪ Ampie serie di mutazioni ingegnerizzate forniscono uno strumento per esaminare la funzione di ciascun gene in un organismo 530

▪ L'interferenza a RNA è un sistema semplice e rapido per saggiare la funzione di un gene 532

▪ I geni reporter rivelano quando e dove un gene è espresso 533

▪ L'ibridazione <i>in situ</i> può rivelare la localizzazione di mRNA e di RNA non codificanti	534
▪ L'espressione di singoli geni può essere misurata usando la RT-PCR quantitativa	534
▪ L'analisi globale degli mRNA con l'RNA-seq fornisce un'istantanea dell'espressione genica	535
▪ L'immunoprecipitazione della cromatina su scala genomica identifica i siti del genoma occupati da regolatori trascrizionali	536
▪ La determinazione del profilo ribosomiale rivela quali mRNA vengono tradotti nella cellula	538
▪ I metodi del DNA ricombinante hanno rivoluzionato il modo di curare le malattie	538
▪ Le piante transgeniche sono importanti per l'agricoltura	540

Analisi matematica delle funzioni cellulari

541

▪ Le reti regolatrici dipendono da interazioni molecolari	542
▪ Le equazioni differenziali ci aiutano a prevedere comportamenti transitori	544
▪ L'attività del promotore e la degradazione della proteina influenzano la velocità di cambiamento della concentrazione proteica	545
▪ Il tempo necessario per raggiungere lo stato stazionario dipende dalla vita media della proteina	547
▪ I metodi quantitativi sono simili per i repressori e per gli attivatori trascrizionali	547
▪ Il feedback negativo è una strategia potente nella regolazione cellulare	548
▪ Un feedback negativo ritardato può indurre delle oscillazioni	549
▪ Il legame al DNA a opera di un repressore o di un attivatore può essere cooperativo	549
▪ Il feedback positivo è importante per le risposte a interruttore e per la bistabilità	550
▪ La robustezza è un'importante caratteristica delle reti biologiche	553
▪ Due regolatori trascrizionali che si legano al promotore dello stesso gene possono esercitare un controllo combinatorio	553
▪ Un'interazione a feed-forward incoerente genera impulsi	554
▪ Un'interazione a feed-forward coerente permette di rilevare segnali di input persistenti	555
▪ La stessa rete di vie biochimiche può comportarsi in modo differente in cellule diverse a causa di effetti stocastici	556
▪ Molti approcci computazionali possono essere utilizzati per creare modelli delle reazioni in una cellula	557
▪ I metodi statistici sono cruciali per l'analisi dei dati biologici	558

PROBLEMI

BIBLIOGRAFIA

CAPITOLO 9

Visualizzare le cellule e le loro molecole

563

Osservazione di cellule e molecole al microscopio ottico

563

▪ La microscopia ottica convenzionale può risolvere dettagli separati da 0,2 μm	564
▪ Quando i livelli di luce sono bassi il rumore dei fotoni crea ulteriori limiti alla risoluzione	567
▪ Le cellule viventi si vedono chiaramente con un microscopio a contrasto di fase o a contrasto di interferenza differenziale	567
▪ Le immagini possono essere migliorate e analizzate con tecniche digitali	568
▪ I tessuti intatti vengono fissati e sezionati per la microscopia	569
▪ Molecole specifiche possono essere localizzate nelle cellule con la microscopia a fluorescenza	570
▪ Gli anticorpi possono essere usati per rivelare proteine specifiche	572
▪ Singole proteine possono essere etichettate con composti fluorescenti in cellule e organismi viventi	573
▪ La dinamica delle proteine può essere seguita in cellule viventi	574
▪ Biosensori fluorescenti permettono di monitorare la segnalazione cellulare	576
▪ La visualizzazione di oggetti tridimensionali complessi è possibile con il microscopio ottico	577
▪ Il microscopio confocale produce sezioni ottiche escludendo la luce fuori fuoco	578
▪ Le tecniche di fluorescenza a super-risoluzione possono superare i limiti dovuti alla diffrazione	581
▪ La super-risoluzione può essere ottenuta anche con metodi di localizzazione a singola molecola	583
▪ Aumentare la dimensione del campione può offrire una maggiore risoluzione, ma con un microscopio convenzionale	585
▪ Le immagini di grandi strutture pluricellulari possono essere catturate nel tempo	586
▪ Con la microscopia di fluorescenza a riflessione interna totale è possibile visualizzare singole molecole	587

Osservazione di cellule e molecole al microscopio elettronico

588

▪ Il microscopio elettronico risolve la struttura fine della cellula	589
▪ I campioni biologici richiedono una preparazione speciale per il microscopio elettronico	590
▪ I metalli pesanti possono fornire ulteriore contrasto	591
▪ Immagini di superfici possono essere ottenute mediante microscopia elettronica a scansione	591

▪ La tomografia al microscopio elettronico permette di visualizzare l'architettura molecolare delle cellule in tre dimensioni	593
▪ La criomicroscopia elettronica può determinare le strutture molecolari con una risoluzione atomica	594

QUADRO 9.1

La determinazione della struttura delle proteine mediante cryoEM

595

▪ La microscopia ottica e la microscopia elettronica sono reciprocamente vantaggiose	598
▪ L'uso della microscopia per lo studio delle cellule comporta sempre dei compromessi	599

PROBLEMI	601
BIBLIOGRAFIA	602

PARTE 4

L'ORGANIZZAZIONE INTERNA DELLA CELLULA

CAPITOLO 10

La struttura della membrana

606

Il doppio strato lipidico

607

▪ Glicerofosfolipidi, sfingolipidi e steroli sono i lipidi principali delle membrane cellulari	607
▪ I fosfolipidi formano spontaneamente doppi strati	609
▪ Il doppio strato lipidico è un fluido bidimensionale	610
▪ La fluidità di un doppio strato lipidico dipende dalla sua composizione	612
▪ Nonostante la loro fluidità, i doppi strati lipidici possono formare domini con composizione diversa	614
▪ Le gocce lipidiche sono circondate da un monostrato fosfolipidico	614
▪ L'asimmetria del doppio strato lipidico è importante dal punto di vista funzionale	616
▪ I glicolipidi si trovano sulla superficie di tutte le membrane plasmatiche della cellula eucariote	617

Le proteine di membrana

618

▪ Le proteine di membrana possono associarsi al doppio strato lipidico in vari modi	619
▪ Le ancore lipidiche controllano la localizzazione di membrana di alcune proteine di segnalazione	620
▪ Nella maggior parte delle proteine transmembrana la catena polipeptidica attraversa il doppio strato lipidico in una conformazione ad α -elica	621
▪ Le α -eliche transmembrana spesso interagiscono tra loro	623
▪ Alcuni β -barili formano grandi canali transmembrana	623
▪ Molte proteine di membrana sono glicosilate	625
▪ Le proteine di membrana possono essere solubilizzate e purificate tramite detergenti	626

▪ La batteriorodopsina è una pompa protonica (H^+) alimentata dalla luce che attraversa il doppio strato lipidico con sette α -eliche	629
▪ Le proteine di membrana spesso esercitano la loro funzione sotto forma di grandi complessi	631
▪ Molte proteine di membrana diffondono nel piano della membrana	632
▪ Le cellule possono confinare proteine e lipidi in domini specifici all'interno di una membrana	633
▪ Il citoscheletro corticale conferisce forza meccanica alle membrane e limita la diffusione delle proteine di membrana	635
▪ Le proteine che piegano la membrana deformano il doppio strato	636

PROBLEMI	638
BIBLIOGRAFIA	640

CAPITOLO 11

Membrane: trasporto di piccole molecole e proprietà elettriche

641

I principi del trasporto di membrana

641

▪ I doppi strati lipidici privi di proteine sono altamente impermeabili agli ioni	642
▪ Ci sono due classi principali di proteine di trasporto di membrana: trasportatori e canali	642
▪ Il trasporto attivo è mediato da trasportatori accoppiati a una fonte di energia	643

Trasportatori e trasporto attivo di membrana

645

▪ Il trasporto attivo può essere spinto da gradienti ionici	646
▪ I trasportatori nella membrana plasmatica regolano il pH citosolico	648
▪ Una distribuzione asimmetrica di trasportatori nelle cellule epiteliali è alla base del trasporto transcellulare di soluti	649
▪ Ci sono tre classi di pompe spinte da ATP	650
▪ Una pompa ATPasi di tipo P pompa Ca^{2+} nel reticolo sarcoplasmatico delle cellule muscolari	651
▪ La pompa Na^+-K^+ di tipo P della membrana plasmatica stabilisce il gradiente di Na^+ attraverso la membrana plasmatica	653
▪ I trasportatori ABC costituiscono la più grande famiglia di proteine di trasporto di membrana	654

Canali ionici e proprietà elettriche delle membrane

657

▪ Le acquaporine sono permeabili all'acqua ma impermeabili agli ioni	657
▪ I canali ionici sono selettivi per gli ioni e oscillano tra stati aperti e chiusi	659

- Il potenziale di membrana nelle cellule animali dipende soprattutto dai canali che perdono K^+ e dal gradiente di K^+ attraverso la membrana plasmatica
- Il potenziale di riposo decade lentamente soltanto quando si ferma la pompa Na^+-K^+

QUADRO 11.1

La derivazione dell'equazione di Nernst

- La struttura tridimensionale di un canale per il K^+ batterico mostra come può funzionare un canale ionico
- Canali sensibili a forze meccaniche permettono alle cellule di percepire il loro ambiente fisico
- La funzione di una cellula nervosa dipende dalla sua struttura allungata
- I canali cationici regolati da voltaggio generano potenziali d'azione nelle cellule eccitabili elettricamente
- La mielinizzazione aumenta la velocità e l'efficienza della propagazione del potenziale d'azione nelle cellule nervose
- Le registrazioni a patch-clamp indicano che singoli canali ionici si aprono in modalità "tutto o nulla"
- I canali cationici regolati da voltaggio sono correlati evolutivamente e strutturalmente
- Tipi diversi di neuroni mostrano proprietà caratteristiche e stabili nella generazione di potenziali d'azione
- I canali ionici regolati da trasmettitore convertono segnali chimici in segnali elettrici a livello delle sinapsi chimiche
- Le sinapsi chimiche possono essere eccitatorie o inibitorie
- I recettori dell'acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare sono canali cationici eccitatori regolati da trasmettitore
- I neuroni contengono molti tipi di canali regolati da trasmettitore
- Molti farmaci psicoattivi agiscono a livello delle sinapsi
- La trasmissione neuromuscolare comporta l'attivazione sequenziale di cinque serie diverse di canali ionici
- I singoli neuroni sono complessi dispositivi di elaborazione dei dati
- L'elaborazione neuronale richiede una combinazione di almeno tre tipi di canali per il K^+
- Il potenziamento a lungo termine nell'ippocampo dei mammiferi dipende dall'ingresso di Ca^{2+} attraverso i canali dei recettori NMDA
- L'uso delle canal-rodopsine ha rivoluzionato lo studio dei circuiti neurali

PROBLEMI BIBLIOGRAFIA

CAPITOLO 12

Organizzazione intracellulare e smistamento delle proteine

La compartimentazione delle cellule

- Tutte le cellule eucariote hanno la stessa serie di base di organuli racchiusi da membrane
- Le origini evolutive spiegano le relazioni topologiche degli organuli
- Le macromolecole possono essere segregate senza una membrana che le circonda
- Le interazioni multivalenti mediano la formazione di condensati biomolecolari
- I condensati biomolecolari creano fabbriche biochimiche
- I condensati molecolari si formano e si disassemblano a seconda delle necessità
- Le proteine si possono muovere tra i compartimenti in modi diversi
- Sequenze di smistamento e recettori di smistamento dirigono le proteine verso il corretto indirizzo cellulare
- La costruzione della maggior parte degli organuli richiede informazioni presenti nell'organulo preesistente

Il reticolo endoplasmatico

- Il reticolo endoplasmatico è strutturalmente e funzionalmente diversificato
- Le sequenze segnale sono state scoperte per la prima volta in proteine importate nel RE ruvido
- Una particella di riconoscimento del segnale (SRP) dirige le sequenze segnale del RE a un recettore specifico del RE
- La catena polipeptidica passa nel traslocatore attraverso un poro acquoso dipendente dalla sequenza segnale
- La traslocazione attraverso la membrana del RE non sempre richiede che la catena polipeptidica si stia allungando
- Le proteine transmembrana contengono segmenti idrofobi che sono riconosciuti come sequenze segnale
- I segmenti idrofobi delle proteine transmembrana a passaggio multiplo vengono interpretati contestualmente per determinare il loro orientamento
- Alcune proteine sono integrate nella membrana del RE mediante un meccanismo post-traduzionale
- Alcune proteine di membrana acquisiscono un'ancora di glicosilfosfatidilinositolo (GPI) legata covalentemente
- Le catene polipeptidiche traslocate si ripiegano e si assemblano nel lume del RE ruvido

▪ La maggior parte delle proteine sintetizzate nel RE ruvido viene glicosilata per aggiunta di un comune oligosaccaride legato a <i>N</i>	720
▪ Gli oligosaccaridi sono usati come etichette per indicare lo stato di ripiegamento delle proteine	721
▪ Le proteine ripiegate in modo non corretto sono esportate dal RE e degradate nel citosol	722
▪ Le proteine mal ripiegate nel RE attivano una risposta alle proteine non ripiegate	724
▪ La maggior parte dei doppi strati lipidici è assemblata nel RE	726
▪ I siti di contatto della membrana tra il RE e altri organuli facilitano il trasferimento selettivo dei lipidi	728

I perossisomi
730

▪ I perossisomi usano ossigeno molecolare e perossido di idrogeno per svolgere reazioni ossidative	730
▪ Brevi sequenze segnale dirigono l'importazione di proteine nei perossisomi	731

Il trasporto di proteine nei mitocondri e nei cloroplasti
733

▪ La traslocazione nei mitocondri dipende da sequenze segnale e da proteine traslocatrici	734
▪ Le proteine mitocondriali vengono importate post-traduzionalmente come catene polipeptidiche non ripiegate	735
▪ L'importazione delle proteine è alimentata dall'idrolisi dell'ATP, da un potenziale di membrana e da un potenziale redox	737
▪ Il trasporto attraverso la membrana mitocondriale interna avviene per vie diverse	738
▪ I batteri e i mitocondri usano meccanismi simili per inserire le strutture a β -barile nella loro membrana esterna	740
▪ Due sequenze segnale dirigono le proteine alla membrana tilacoidale dei cloroplasti	740

Il trasporto di molecole tra il nucleo e il citosol
742

▪ I complessi dei pori nucleari attraversano l'involucro nucleare	743
▪ I segnali di localizzazione nucleare dirigono le proteine nucleari nel nucleo	745
▪ I recettori di importazione nucleare legano sia segnali di localizzazione sia proteine dell'NPC	746
▪ La GTPasi Ran conferisce direzionalità all'importazione nucleare attraverso gli NPC	747
▪ L'esportazione dal nucleo funziona come l'importazione nucleare, ma alla rovescia	748
▪ Il trasporto attraverso gli NPC può essere regolato controllando l'accesso al macchinario di trasporto	749

▪ L'involucro nucleare si disassembla durante la mitosi	751
---	-----

PROBLEMI
753

BIBLIOGRAFIA
755

CAPITOLO 13

Il traffico intracellulare di membrana
757

Meccanismi del trasporto di membrana e identità dei compartimenti
759

▪ Esistono vari tipi di vescicole rivestite	759
▪ L'assemblaggio di un rivestimento di clatrina determina la formazione della vescicola	760
▪ Le proteine adattatrici selezionano il carico dentro le vescicole rivestite di clatrina	761
▪ I fosfoinositidi agiscono come marcatori di organuli e domini di membrana	762
▪ Le proteine che piegano la membrana aiutano a deformare la membrana durante la formazione della vescicola	763
▪ Sia il distacco sia la perdita del rivestimento delle vescicole rivestite sono regolati da proteine citoplasmatiche	764
▪ Le GTPasi monomeriche controllano l'assemblaggio del rivestimento	764
▪ Le GTPasi di reclutamento del rivestimento partecipano allo smontaggio del rivestimento	766
▪ La forma e le dimensioni delle vescicole di trasporto sono diverse	767
▪ Le proteine Rab guidano le vescicole di trasporto verso la loro membrana bersaglio	768
▪ Le proteine Rab creano e cambiano l'identità di un organulo	769
▪ Le SNARE mediano la fusione delle membrane	770
▪ Le SNARE che interagiscono devono essere separate prima di poter funzionare di nuovo	772
▪ I virus codificano proteine di membrana di fusione specializzate di cui hanno bisogno per entrare nella cellula	772

Il trasporto dal reticolo endoplasmatico attraverso l'apparato di Golgi
774

▪ Le proteine lasciano il RE in vescicole di trasporto rivestite di COPII	774
▪ Soltanto le proteine ripiegate e assemblate correttamente possono lasciare il RE	775
▪ Il trasporto dal RE all'apparato di Golgi è mediato da gruppi vescicolari tubulari	775
▪ La via di recupero verso il RE usa segnali di smistamento	776
▪ Molte proteine sono trattenute selettivamente nei compartimenti in cui agiscono	777

▪ L'apparato di Golgi è costituito da una serie ordinata di compartimenti	778
▪ Le catene degli oligosaccaridi sono processate nell'apparato di Golgi	780
▪ I proteoglicani sono assemblati nell'apparato di Golgi	781
▪ Qual è lo scopo della glicosilazione?	783
▪ Il trasporto attraverso l'apparato di Golgi avviene mediante meccanismi multipli	784
▪ Le proteine della matrice di Golgi aiutano a organizzare la pila	785

Il trasporto dal reticolo del *trans*-Golgi all'esterno della cellula e agli endosomi

▪ Molte proteine e molti lipidi sono trasportati automaticamente dal reticolo del <i>trans</i> -Golgi alla superficie della cellula	786
▪ Un recettore del mannosio 6-fosfato smista le idrolasi lisosomiali nel reticolo del <i>trans</i> -Golgi	787
▪ Negli esseri umani difetti nella GlcNAc fosfotrasferasi causano una malattia da deposito lisosomiale	788
▪ Le vescicole secretorie gemmano dal reticolo del <i>trans</i> -Golgi	789
▪ I precursori delle proteine secretorie sono spesso processati proteoliticamente durante la formazione delle vescicole secretorie	790
▪ Le vescicole secretorie restano in attesa vicino alla membrana plasmatica fino a che non ricevono il segnale per rilasciare il loro contenuto	791
▪ Per l'esocitosi rapida, le vescicole sinaptiche sono pronte a livello della membrana plasmatica presinaptica	792
▪ Le vescicole sinaptiche possono essere riciclate localmente dopo l'esocitosi	793
▪ I componenti della membrana della vescicola secretoria sono rimossi rapidamente dalla membrana plasmatica	793
▪ Alcuni eventi di esocitosi regolata servono a ingrandire la membrana plasmatica	795
▪ Le cellule polarizzate dirigono le proteine dal reticolo del <i>trans</i> -Golgi al dominio appropriato della membrana plasmatica	795

Il trasporto nella cellula dalla membrana plasmatica: l'endocitosi

▪ Le vescicole pinocitiche si formano da fosse rivestite nella membrana plasmatica	798
▪ Non tutte le invaginazioni della membrana e le vescicole pinocitiche sono rivestite di clatrina	799
▪ Le cellule importano macromolecole extracellulari selezionate tramite endocitosi mediata da recettore	800
▪ Proteine specifiche sono rimosse dagli endosomi precoci e riportate alla membrana plasmatica	802

▪ Gli endosomi di recupero regolano la composizione della membrana plasmatica	803
▪ I recettori di segnalazione sulla membrana plasmatica sono sottoregolati dalla degradazione nei lisosomi	804
▪ Gli endosomi precoci maturano in endosomi tardivi	805
▪ I complessi proteici <i>ESCRT</i> mediano la formazione delle vescicole intraluminali nei corpi multivescicolari	805

Degradazione e riciclo di macromolecole nei lisosomi

▪ I lisosomi sono i siti principali di digestione intracellulare	808
▪ I lisosomi sono eterogenei	809
▪ I vacuoli dei vegetali e dei funghi sono lisosomi molto versatili	809
▪ Vie multiple portano materiali ai lisosomi	811
▪ Le cellule possono acquisire nutrienti dal fluido extracellulare tramite la macropinocitosi	812
▪ Cellule fagocitiche specializzate possono ingerire grosse particelle	812
▪ Il riconoscimento del carico tramite i recettori di superficie della cellula innesca la fagocitosi	813
▪ L'autofagia degrada proteine e organuli indesiderati	814
▪ La velocità dell'autofagia non selettiva è regolata dalla disponibilità dei nutrienti	815
▪ Una famiglia di recettori del cargo media l'autofagia selettiva	815
▪ Alcuni lisosomi e corpi multivescicolari possono subire esocitosi	816
PROBLEMI	817
BIBLIOGRAFIA	819

CAPITOLO 14
La conversione dell'energia: mitocondri e cloroplasti
Il mitocondrio

▪ Il mitocondrio ha una membrana esterna e una interna	824
▪ Scissione, fusione, distribuzione e degradazione dei mitocondri	824
▪ Le creste della membrana interna contengono il macchinario per il trasporto degli elettroni e per la sintesi dell'ATP	827
▪ Il ciclo dell'acido citrico nella matrice produce NADH	827
▪ I mitocondri svolgono molti ruoli essenziali nel metabolismo cellulare	828
▪ Un processo chemiosmotico accoppia l'energia di ossidazione alla produzione di ATP	831

▪ L'energia derivata dall'ossidazione è conservata come gradiente elettrochimico	832
--	-----

Le pompe protoniche della catena di trasporto degli elettroni

833

▪ Il potenziale redox è una misura dell'affinità per gli elettroni	833
▪ I trasferimenti di elettroni rilasciano grandi quantità di energia	834
▪ Gli ioni dei metalli di transizione e i chinoni accettano e rilasciano facilmente gli elettroni	834

QUADRO 14.1

Potenziali redox

835

▪ Il NADH trasferisce i suoi elettroni all'ossigeno attraverso tre grandi complessi enzimatici immersi nella membrana interna	836
▪ Il complesso della NADH deidrogenasi contiene dei moduli separati per il trasporto degli elettroni e per il pompaggio dei protoni	838
▪ La citocromo <i>c</i> reduttasi prende e rilascia protoni su lati opposti della membrana della cresta, agendo da pompa protonica	839
▪ Il complesso della citocromo <i>c</i> ossidasi pompa i protoni e riduce O ₂ utilizzando un centro catalitico ferro-zolfo	841
▪ La succinato deidrogenasi agisce sia nella catena di trasporto degli elettroni sia nel ciclo dell'acido citrico	842
▪ La catena respiratoria forma un supercomplesso nella membrana della cresta	842
▪ I protoni si possono muovere rapidamente attraverso le proteine lungo vie predefinite	843

La produzione di ATP nei mitocondri

845

▪ L'alto valore negativo di ΔG per l'idrolisi di ATP rende l'ATP utile alla cellula	845
▪ L'ATP sintasi è una nanomacchina che produce ATP attraverso una catalisi rotatoria	847
▪ Le turbine spinte da protoni sono antiche e fondamentali per la conversione di energia	849
▪ Le creste mitocondriali contribuiscono a rendere efficiente la sintesi di ATP	849
▪ Speciali proteine di trasporto muovono soluti attraverso la membrana interna	851
▪ I meccanismi chemiosmotici sono comparsi per la prima volta nei batteri	852

Cloroplasti e fotosintesi

853

▪ I cloroplasti assomigliano ai mitocondri ma hanno un compartimento tilacoidale separato	853
▪ I cloroplasti catturano energia dalla luce solare e la usano per fissare il carbonio	854
▪ La fissazione del carbonio utilizza ATP e NADPH per convertire il CO ₂ in zuccheri	856

▪ La fissazione del carbonio in alcune piante viene compartimentalizzata per favorire la crescita a basse concentrazioni di CO ₂	857
▪ Gli zuccheri generati dalla fissazione del carbonio sono immagazzinati come amido o consumati per produrre ATP	859
▪ Le membrane tilacoidali dei cloroplasti contengono i complessi proteici necessari per la fotosintesi e la produzione di ATP	859
▪ I complessi clorofilla-proteina possono trasferire sia l'energia di eccitazione sia gli elettroni	860
▪ Un fotosistema contiene clorofille antenna e un centro di reazione	861
▪ La membrana tilacoidale contiene due diversi fotosistemi che operano in serie	862
▪ Il fotosistema II usa un gruppo manganese per rimuovere gli elettroni dall'acqua	863
▪ Il complesso del citocromo <i>b₆f</i> collega il fotosistema II al fotosistema I	864
▪ Il fotosistema I effettua il secondo passaggio di separazione della carica nello schema Z	865
▪ L'ATP sintasi del cloroplasto usa il gradiente protonico formato dalle reazioni alla luce per produrre ATP	866
▪ La forza motrice protonica per la produzione di ATP nei mitocondri e nei cloroplasti è sostanzialmente la stessa	866
▪ I meccanismi chemiosmotici si sono evoluti per fasi	867
▪ I batteri fotosintetici, fonte inesauribile di potere riducente, hanno superato uno dei principali ostacoli dell'evoluzione	868
▪ Le catene fotosintetiche di trasporto degli elettroni dei cianobatteri producevano ossigeno atmosferico permettendo nuove forme di vita	868

I sistemi genetici dei mitocondri e dei cloroplasti

871

▪ I sistemi genetici dei mitocondri e dei cloroplasti assomigliano a quelli dei procarioti	872
▪ Con il tempo i mitocondri e i cloroplasti hanno esportato la maggior parte dei loro geni nel nucleo attraverso il trasferimento genico	872
▪ I mitocondri presentano un uso leggermente ridondante dei codoni e possono mostrare lievi differenze del codice genetico	873
▪ Tra i cloroplasti e i batteri esistono molte somiglianze impressionanti	875
▪ I geni degli organuli sono ereditati per via materna negli animali e nelle piante	876
▪ Mutazioni nel DNA mitocondriale possono causare gravi malattie ereditarie	877
▪ Perché i mitocondri e i cloroplasti mantengono un dispendioso sistema separato per la trascrizione del DNA e per la traduzione?	878

PROBLEMI	879
BIBLIOGRAFIA	881

CAPITOLO 15

La segnalazione cellulare

Principi della segnalazione cellulare

▪ I segnali extracellulari possono agire su distanze brevi e lunghe	884
▪ Le molecole di segnalazione extracellulare si legano a recettori specifici	885
▪ Ciascuna cellula è programmata per rispondere a combinazioni specifiche di segnali extracellulari	886
▪ Ci sono tre classi principali di recettori proteici di superficie	888
▪ I recettori di superficie trasmettono segnali tramite molecole di segnalazione intracellulare	889
▪ I segnali intracellulari devono essere forti e specifici in un citoplasma con molto rumore di fondo	891
▪ Complessi di segnalazione intracellulare si formano presso i recettori attivati nella superficie cellulare	892
▪ Le interazioni tra proteine di segnalazione intracellulare sono mediate da domini di legame modulari	893
▪ Il rapporto tra segnale e risposta varia nelle diverse vie di segnalazione	894
▪ La velocità di una risposta dipende dal turnover delle molecole di segnalazione	896
▪ Le cellule possono rispondere in modo brusco a un segnale che aumenta gradualmente	897
▪ I feedback positivi possono generare risposte "tutto o nulla"	898
▪ Il feedback negativo è una caratteristica comune nei sistemi di segnalazione intracellulare	900
▪ Le cellule possono regolare la loro sensibilità a un segnale	901

La segnalazione tramite recettori accoppiati a proteine G

▪ Le proteine G eterotrimeriche trasmettono segnali derivanti dai GPCR	903
▪ Alcune proteine G regolano la produzione di AMP ciclico	904
▪ La proteina chinasi dipendente da AMP ciclico (PKA) media la maggior parte degli effetti dell'AMP ciclico	905
▪ Alcune proteine G comunicano attraverso i fosfolipidi	907
▪ Il Ca^{2+} ha la funzione di mediatore intracellulare ubiquitario	909
▪ Il feedback genera onde e oscillazioni del Ca^{2+}	909
▪ Le proteine chinasi dipendenti da Ca^{2+} /calmodulina mediano molte delle risposte ai segnali del Ca^{2+}	911
▪ Alcune proteine G regolano direttamente canali ionici	914

▪ Olfatto e vista dipendono da GPCR che regolano canali ionici	915
▪ L'ossido nitrico è un gas che può mediare la segnalazione tra le cellule	917
▪ I segnali sono amplificati da secondi messaggeri e da cascate enzimatiche	919
▪ La desensibilizzazione dei GPCR dipende dalla fosforilazione del recettore	920

La segnalazione tramite recettori accoppiati a enzimi

▪ I recettori tirosina chinasi (RTK) attivati fosforilano sé stessi	921
▪ Le tirosine fosforilate sugli RTK fungono da siti di attracco per le proteine di segnalazione intracellulare	923
▪ Le proteine con domini SH2 si legano a tirosine fosforilate	924
▪ La GTPasi monomerica Ras media la segnalazione proveniente dalla maggior parte degli RTK	925
▪ Ras attiva un modulo di segnalazione della MAP chinasi	926
▪ Le proteine scaffold riducono le interferenze tra moduli diversi di MAP chinasi	928
▪ I recettori presenti sulla superficie cellulare sono collegati funzionalmente al citoscheletro da GTPasi della famiglia Rho	929
▪ La PI 3-chinasi produce siti di attracco per lipidi nella membrana plasmatica	930
▪ La via di segnalazione PI 3-chinasi-Akt stimola le cellule animali a sopravvivere e a crescere	932
▪ RTK e GPCR attivano vie di segnalazione che si sovrappongono	933
▪ Alcuni recettori accoppiati a enzimi sono associati a tirosina chinasi citoplasmatiche	934
▪ I recettori delle citochine attivano la via di segnalazione JAK-STAT	935
▪ Le proteine di segnalazione extracellulare della superfamiglia del TGF β agiscono tramite recettori serina/treonina chinasi e Smad	936

Vie di segnalazione alternative nella regolazione genica

▪ Il recettore Notch è un regolatore trascrizionale latente	939
▪ Le proteine Wnt attivano Frizzled e inibiscono la degradazione della β -catenina	941
▪ Le proteine Hedgehog iniziano una complessa via di segnalazione nel ciglio primario	942
▪ Molti stimoli infiammatori agiscono tramite una via di segnalazione dipendente da NF κ B	944
▪ I recettori nucleari sono regolatori trascrizionali modulati da ligando	946
▪ Gli orologi circadiani usano circuiti a feedback negativo per controllare l'espressione genica	947

▪ Tre proteine purificate in una provetta possono ricostituire l'orologio circadiano di un cianobatterio	949
--	-----

La segnalazione nei vegetali
951

▪ Pluricellularità e comunicazione cellulare si sono evolute in modo indipendente nei vegetali e negli animali	952
▪ I recettori serina/treonina chinasi sono la classe più grande di recettori di superficie nei vegetali	952
▪ L'etilene blocca la degradazione di specifiche proteine che regolano la trascrizione nel nucleo	953
▪ Il posizionamento regolato dei trasportatori di auxina modella la crescita vegetale	954
▪ I fitocromi rilevano la luce rossa e i criptocromi la luce blu	955

PROBLEMI
957

BIBLIOGRAFIA
959

CAPITOLO 16

Il citoscheletro
961

Funzione e dinamica del citoscheletro
961

▪ I filamenti citoscheletrici, pur essendo dinamici, possono formare strutture stabili	962
--	-----

QUADRO 16.1

I tre tipi principali di filamenti proteici che formano il citoscheletro
963

▪ Il citoscheletro determina l'organizzazione e la polarizzazione cellulari	964
▪ I filamenti si assemblano a partire da subunità proteiche che conferiscono specifiche proprietà fisiche e dinamiche	965
▪ Le proteine accessorie e le proteine motrici agiscono sui filamenti del citoscheletro	967
▪ I motori molecolari operano in un ambiente cellulare dominato dal moto browniano	968

L'actina
969

▪ Le subunità di actina si assemblano testa-coda, creando filamenti flessibili e polari	969
▪ La nucleazione è il passaggio limitante nella formazione dei filamenti di actina	970

QUADRO 16.2

La polimerizzazione di actina e tubulina
972

▪ I filamenti di actina hanno due estremità distinte che crescono a velocità diverse	974
▪ L'idrolisi dell'ATP nei filamenti di actina porta il treadmilling allo stato stazionario	974
▪ Le funzioni dei filamenti di actina sono inibite sia dalle sostanze chimiche che stabilizzano il polimero sia da quelle che lo destabilizzano	975

▪ Le proteine che legano l'actina influenzano le dinamiche e l'organizzazione del filamento	976
▪ La nucleazione dell'actina è strettamente regolata e genera filamenti ramificati o diritti	976

QUADRO 16.3

I filamenti di actina
977

▪ L'allungamento dei filamenti di actina è regolato dalle proteine che legano i monomeri	979
▪ Le proteine che legano il filamento di actina alterano le dinamiche e l'organizzazione del filamento	980
▪ Le proteine che tagliano i filamenti regolano la depolimerizzazione dei filamenti di actina	982
▪ I batteri possono sequestrare il citoscheletro di actina dell'ospite	983
▪ L'actina nella corteccia cellulare determina la forma della cellula	984
▪ Modi distinti di migrazione cellulare si basano sul citoscheletro di actina	984
▪ Le cellule che migrano in tre dimensioni possono navigare intorno agli ostacoli	986

Miosina e actina
988

▪ Le proteine motrici basate su actina sono membri della superfamiglia della miosina	988
▪ La miosina genera forza accoppiando l'idrolisi di ATP a cambiamenti conformazionali	988
▪ Lo scivolamento della miosina II lungo i filamenti di actina causa la contrazione muscolare	990
▪ La contrazione muscolare inizia con un improvviso aumento della concentrazione citosolica di Ca^{2+}	993
▪ Il muscolo cardiaco è una macchina di alta ingegneria	996
▪ Actina e miosina svolgono molte funzioni nelle cellule non muscolari	997

I microtubuli
999

▪ I microtubuli sono tubi cavi formati da protofilamenti	999
▪ I microtubuli sono soggetti a un processo chiamato instabilità dinamica	1000
▪ Le funzioni dei microtubuli sono inibite sia dai farmaci che stabilizzano il polimero sia da quelli che lo destabilizzano	1002
▪ I microtubuli sono nucleati da un complesso proteico che contiene γ -tubulina	1002
▪ Il centrosoma è un importante sito di nucleazione di microtubuli	1004
▪ L'organizzazione dei microtubuli è molto diversa in tipi cellulari differenti	1005
▪ Le proteine che legano i microtubuli regolano l'organizzazione e la dinamica dei filamenti	1007

QUADRO 16.4

I microtubuli
1008

▪ Le proteine che legano le estremità più dei microtubuli ne regolano la dinamica e la stabilità	1009	▪ Il controllo del ciclo cellulare è simile in tutti gli eucarioti	1043
▪ Le proteine che sequestrano la tubulina e che tagliano i microtubuli modulano la dinamica dei microtubuli	1010	▪ La progressione del ciclo cellulare può essere studiata in vari modi	1044
▪ Ci sono due tipi di proteine motrici che si muovono lungo i microtubuli	1012		
▪ I microtubuli e i motori muovono gli organuli e le vescicole	1013		
▪ Ciglia e flagelli mobili sono costituiti da microtubuli e dineine	1016		
▪ Le ciglia primarie svolgono importanti funzioni di segnalazione nelle cellule animali	1018		

Filamenti intermedi e altri polimeri citoscheletrici 1020

▪ La struttura dei filamenti intermedi dipende dalla formazione di fasci laterali e dall'avvolgimento a spirale	1020
▪ I filamenti intermedi conferiscono stabilità meccanica alle cellule animali	1021
▪ Le proteine linker connettono i filamenti del citoscheletro e formano un ponte con l'involucro nucleare	1024
▪ Le septine formano filamenti che contribuiscono all'organizzazione subcellulare	1025
▪ La forma e la divisione delle cellule batteriche dipendono da proteine omologhe a quelle che costituiscono il citoscheletro degli eucarioti	1026

Polarizzazione cellulare e coordinazione del citoscheletro 1029

▪ La polarità cellulare è governata dalle piccole GTPasi nel lievito gemmante	1029
▪ Le proteine PAR generano polarità anteroposteriore nell'embrione	1030
▪ I complessi conservati polarizzano le cellule epiteliali e ne controllano la crescita	1032
▪ La migrazione cellulare richiede una polarità cellulare dinamica	1033
▪ Segnali esterni possono determinare la direzione della migrazione cellulare	1035
▪ La comunicazione tra gli elementi del citoscheletro supporta la polarità e la locomozione dell'intera cellula	1036

PROBLEMI BIBLIOGRAFIA

CAPITOLO 17 Il ciclo cellulare 1041

Una panoramica sul ciclo cellulare 1042

▪ Il ciclo cellulare eucariote si divide in quattro fasi	1042
--	------

Il sistema di controllo del ciclo cellulare 1045

▪ Il sistema di controllo del ciclo cellulare innesca gli eventi principali del ciclo cellulare	1046
▪ Il sistema di controllo del ciclo cellulare dipende da proteina chinasi dipendenti da ciclina attivate ciclicamente	1047
▪ Le proteine fosfatasi invertono gli effetti delle Cdk	1049
▪ Centinaia di substrati delle Cdk vengono fosforilati in un ordine ben preciso	1050
▪ Il feedback positivo genera un funzionamento "a interruttore" delle transizioni del ciclo cellulare	1051
▪ Il complesso che promuove l'anafase o ciclo soma (APC/C) attiva la transizione da metafase ad anafase	1052
▪ La fase G ₁ è uno stato stabile di inattività delle Cdk	1055
▪ Il sistema di controllo del ciclo cellulare funziona come una serie di interruttori biochimici collegati	1055

La fase S 1057

▪ S-Cdk inizia la replicazione del DNA una volta per ciclo cellulare	1057
▪ La duplicazione dei cromosomi richiede la duplicazione della struttura della cromatina	1059
▪ Le coesine tengono uniti i cromatidi fratelli	1060

La mitosi 1061

▪ M-Cdk e altre proteina chinasi guidano l'ingresso nella mitosi	1061
--	------

QUADRO 17.1 Gli stadi principali della fase M (mitosi e citochinesi) in una cellula animale 1062

▪ Le condensine aiutano a configurare i cromosomi duplicati in vista della separazione	1064
▪ Il fuso mitotico è una macchina dinamica basata su microtubuli	1064
▪ I microtubuli sono nucleati in molteplici regioni del fuso	1066
▪ L'instabilità dei microtubuli aumenta molto durante la mitosi	1067
▪ Motori proteici basati sui microtubuli governano l'assemblaggio e la funzione del fuso	1067
▪ L'assemblaggio del fuso mitotico bipolare inizia con la duplicazione del centrosoma nella maggior parte delle cellule	1068
▪ Nelle cellule animali l'assemblaggio del fuso richiede la demolizione dell'involucro nucleare	1069

▪ I cromosomi mitotici promuovono l'assemblaggio di fusi bipolari	1070
▪ I cinetocori attaccano i cromatidi fratelli al fuso	1071
▪ Il biorientamento si ottiene per tentativi ed errori	1073
▪ Varie forze spostano i cromosomi sul fuso	1074
▪ APC/C porta alla separazione dei cromatidi fratelli e al completamento della mitosi	1076
▪ I cromosomi non attaccati bloccano la separazione dei cromatidi fratelli: il punto di controllo dell'assemblaggio del fuso	1077
▪ I cromosomi segregano nell'anafase A e B	1078
▪ I cromosomi segregati sono introdotti nei nuclei figli in telofase	1079

La citochinesi

1079

▪ Actina e miosina II nell'anello contrattile guidano il processo di citochinesi	1080
▪ L'attivazione locale di RhoA innesca l'assemblaggio e la contrazione dell'anello contrattile	1081
▪ I microtubuli del fuso mitotico determinano il piano della divisione delle cellule animali	1082
▪ Il fragmoplasto guida la citochinesi nelle piante superiori	1083
▪ Gli organuli racchiusi da membrana devono essere distribuiti alle cellule figlie durante la citochinesi	1084
▪ Alcune cellule riposizionano il loro fuso per dividersi asimmetricamente	1084
▪ La mitosi può avvenire senza citochinesi	1086

La meiosi

1086

▪ La meiosi comprende due cicli di segregazione dei cromosomi	1087
▪ Gli omologhi duplicati si appaiano durante la profase meiotica	1087
▪ L'appaiamento degli omologhi termina con la formazione di un complesso sinaptonemico	1087
▪ La segregazione degli omologhi dipende da molte caratteristiche peculiari della meiosi I	1089
▪ Il crossing over è strettamente regolato	1091
▪ La meiosi spesso non ha successo	1092

Il controllo della divisione cellulare e della crescita cellulare

1093

▪ I mitogeni stimolano la divisione cellulare	1094
▪ Le cellule possono entrare in uno stato specializzato di non divisione	1094
▪ I mitogeni stimolano le attività di G ₁ -Cdk e G ₁ /S-Cdk	1094
▪ Il danno al DNA blocca la divisione cellulare	1095
▪ In molte cellule umane c'è un limite predeterminato al numero di divisioni a cui possono andare incontro	1098

▪ La proliferazione cellulare è accompagnata dalla crescita della cellula	1098
▪ Le cellule proliferanti di solito coordinano crescita e divisione	1099

PROBLEMI

1100

BIBLIOGRAFIA

1102

CAPITOLO 18

La morte cellulare

1104

▪ L'apoptosi elimina cellule indesiderate	1105
▪ L'apoptosi dipende da una cascata proteolitica intracellulare mediata da caspasi	1106
▪ L'attivazione dei recettori di morte sulla superficie cellulare dà inizio alla via estrinseca dell'apoptosi	1107
▪ La via intrinseca dell'apoptosi dipende da proteine rilasciate dai mitocondri	1108
▪ Le proteine Bcl2 sono i controllori fondamentali della via intrinseca dell'apoptosi	1110
▪ Una proteina inibitrice dell'apoptosi (una IAP) e due proteine anti-IAP sono coinvolte nel controllo dell'attivazione della caspasi nel citosol di alcune cellule di mammifero	1113
▪ I fattori di sopravvivenza extracellulari inibiscono l'apoptosi in vari modi	1113
▪ I vicini sani fagocitano e digeriscono le cellule apoptotiche	1114
▪ Un'apoptosi eccessiva o insufficiente può contribuire a causare malattie	1115

PROBLEMI

1118

BIBLIOGRAFIA

1119

PARTE 5

LE CELLULE NEL LORO CONTESTO SOCIALE

CAPITOLO 19

Giunzioni cellulari e matrice extracellulare

1122

Le giunzioni cellula-cellula

1124

▪ Le caderine costituiscono una famiglia eterogenea di molecole di adesione	1125
▪ Le caderine mediano l'adesione omofilica	1126
▪ L'adesione cellula-cellula dipendente dalle caderine guida l'organizzazione dei tessuti in via di sviluppo	1126
▪ L'assemblaggio di adesioni cellula-cellula forti richiede cambiamenti nel citoscheletro di actina	1128
▪ Le catenine collegano le caderine classiche al citoscheletro di actina	1130
▪ Le giunzioni aderenti rispondono alle tensioni provenienti dall'interno e dall'esterno del tessuto	1130

▪ Il rimodellamento tissutale dipende dalla coordinazione della contrazione mediata dall'actina con l'adesione cellula-cellula	1131	▪ I proteoglicani della matrice e le glicoproteine regolano le attività delle proteine secrete	1163
▪ I desmosomi conferiscono resistenza meccanica agli epitelii	1132	Le giunzioni cellula-matrice	1165
▪ Le giunzioni strette formano un sigillo tra le cellule e una barriera tra i domini delle membrane plasmatiche	1133	▪ Le integrine sono eterodimeri transmembrana che legano la matrice extracellulare al citoscheletro	1165
▪ Le giunzioni strette contengono filamenti di proteine di adesione transmembrana	1136	▪ I difetti delle integrine sono responsabili di molte malattie genetiche	1166
▪ Proteine scaffold organizzano i complessi delle proteine giunzionali	1137	▪ Le integrine possono passare da una conformazione attiva a una inattiva	1168
▪ Le giunzioni gap accoppiano le cellule sia elettricamente sia metabolicamente	1138	▪ Le integrine si raggruppano per formare adesioni forti	1169
▪ Un connesone di giunzione gap è composto da sei subunità transmembrana di connesine	1139	▪ I punti di attacco alla matrice extracellulare agiscono tramite le integrine per controllare la proliferazione e la sopravvivenza cellulari	1170
▪ Nei vegetali i plasmodesmi svolgono molte funzioni analoghe a quelle delle giunzioni gap	1140	▪ Le integrine reclutano proteine di segnalazione intracellulare a livello dei siti di adesione cellula-matrice	1170
▪ Le selectine mediano le adesioni transitorie cellula-cellula nel torrente circolatorio	1142	▪ Le adesioni cellula-matrice rispondono alle forze meccaniche	1171
▪ Membri della superfamiglia delle immunoglobuline mediano l'adesione cellula-cellula indipendente da Ca^{2+}	1143	La parete cellulare vegetale	1172
La matrice extracellulare dei tessuti animali	1145	▪ La composizione della parete cellulare dipende dal tipo di cellule	1173
▪ La matrice extracellulare è prodotta e orientata dalle cellule al suo interno	1146	▪ La resistenza alla trazione della parete cellulare permette alle cellule vegetali di sviluppare la pressione di turgore	1174
▪ Catene di glicosamminoglicano (GAG) occupano molto spazio e formano gel idratati	1146	▪ La parete cellulare primaria è costituita da microfibrille di cellulosa intessute con un reticolo di polisaccaridi di pectina	1174
▪ Lo ialuronano svolge la funzione di riempitivo durante la morfogenesi e la riparazione dei tessuti	1147	▪ La deposizione orientata della parete controlla la crescita della cellula vegetale	1176
▪ I proteoglicani sono composti da catene di GAG unite covalentemente a un <i>core</i> proteico	1147	▪ I microtubuli orientano la deposizione della parete cellulare	1177
▪ I collagene sono le proteine principali della matrice extracellulare	1150	PROBLEMI	1179
▪ Le catene di collagene subiscono una serie di modifiche post-traduzionali	1152	BIBLIOGRAFIA	1181
▪ Collagene associati alle fibrille secrete aiutano a organizzarle	1152	CAPITOLO 20	
▪ L'elastina conferisce elasticità ai tessuti	1153	Il cancro	1182
▪ Le cellule regolano e rispondono alle proprietà meccaniche della matrice	1155	Il cancro come processo microevolutivo	1182
▪ La fibronectina e altre glicoproteine multidominio aiutano a organizzare la matrice	1156	▪ Le cellule tumorali aggirano i controlli della proliferazione normale e colonizzano altri tessuti	1183
▪ La fibronectina si lega alle integrine	1156	▪ La maggior parte delle forme di cancro deriva da una sola cellula anormale	1184
▪ La tensione esercitata dalle cellule regola l'assemblaggio delle fibrille di fibronectina	1157	▪ Le cellule tumorali contengono mutazioni somatiche	1185
▪ La lamina basale è una forma specializzata di matrice extracellulare	1159	▪ Una singola mutazione non è sufficiente a trasformare una cellula normale in una tumorale	1185
▪ La laminina e il collagene di tipo IV sono i componenti principali della lamina basale	1159	▪ Molti tipi di cancro si sviluppano gradualmente attraverso cicli successivi di cambiamenti ereditari casuali seguiti da selezione naturale	1186
▪ Le lamine basali hanno funzioni diverse	1161	▪ Il cancro può evolvere bruscamente a causa dell'instabilità genetica	1187
▪ Le cellule devono essere capaci non solo di produrre la matrice, ma anche di degradarla	1162		

▪ Alcuni tumori possono ospitare una piccola popolazione di cellule staminali	1188
▪ Una serie di segni distintivi comuni caratterizza la crescita tumorale	1191
▪ Le cellule tumorali presentano un controllo della crescita e un'omeostasi alterati	1191
▪ Le cellule tumorali umane sfuggono a un limite intrinseco alla proliferazione cellulare	1192
▪ Le cellule tumorali hanno un'anomala capacità di aggirare i segnali di morte	1193
▪ Le cellule tumorali hanno un metabolismo dello zucchero alterato	1194
▪ Il microambiente tumorale influenza lo sviluppo del cancro	1195
▪ Le cellule tumorali devono sopravvivere e proliferare in un ambiente estraneo	1196

I geni cruciali per il cancro: come si scoprono e che cosa fanno
1198

▪ L'identificazione di mutazioni con guadagno di funzione e con perdita di funzione ha tradizionalmente richiesto metodi differenti	1198
▪ I retrovirus hanno portato all'identificazione degli oncogeni	1199
▪ I geni mutati nel cancro possono essere resi iperattivi in molti modi	1200
▪ Studi di rare sindromi tumorali ereditarie hanno identificato per la prima volta geni oncosoppressori	1201
▪ Meccanismi genetici ed epigenetici possono inattivare i geni oncosoppressori	1203
▪ Il sequenziamento sistematico dei genomi di cellule tumorali ha trasformato la nostra conoscenza della malattia	1203
▪ Molti tumori maligni hanno un genoma estremamente danneggiato	1204
▪ Cambiamenti epigenetici e dello stato della cromatina contribuiscono alla maggior parte delle forme di cancro	1205
▪ Centinaia di geni umani contribuiscono al cancro	1206
▪ Il danneggiamento di poche vie chiave è comune a molte forme di cancro	1207
▪ Mutazioni nella via di PI3K/Akt/mTOR inducono la crescita delle cellule tumorali	1208
▪ Mutazioni della via di p53 permettono alle cellule tumorali di sopravvivere e proliferare nonostante lo stress e i danni al DNA	1209
▪ Gli studi sui topi aiutano a definire le funzioni dei geni cruciali per il cancro	1210
▪ Mentre progrediscono, i tumori diventano sempre più eterogenei	1211
▪ Il cancro colorettrale evolve lentamente attraversando una successione di cambiamenti visibili	1212
▪ Poche lesioni genetiche cruciali sono comuni a una grande percentuale di cancro colorettrali	1214

▪ Alcune forme di cancro colorettrale hanno difetti nella riparazione delle basi male appaiate nel DNA	1215
▪ I passaggi della progressione tumorale sono spesso correlati a mutazioni specifiche	1215
▪ I cambiamenti delle cellule tumorali che portano a metastasi sono ancora in gran parte un mistero	1216

Prevenzione e trattamento del cancro: presente e futuro
1218

▪ L'epidemiologia rivela che molti casi di cancro possono essere evitati	1218
▪ Saggi sensibili possono rilevare gli agenti che causano il cancro e danneggiano il DNA	1219
▪ Il 50% dei tumori potrebbe essere prevenuto da cambiamenti nello stile di vita	1219
▪ I virus e altre infezioni contribuiscono a una percentuale significativa di cancro umani	1220
▪ I tumori della cervice uterina possono essere evitati con la vaccinazione contro il papillomavirus umano	1221
▪ Gli agenti infettivi possono causare il cancro in vari modi	1222
▪ La ricerca di cure per il cancro è difficile ma non è senza speranza	1223
▪ Le terapie tradizionali sfruttano l'instabilità genetica e la perdita delle risposte ai punti di controllo del ciclo cellulare nelle cellule tumorali	1223
▪ Nuovi farmaci possono uccidere le cellule tumorali selettivamente colpendo mutazioni specifiche	1224
▪ Gli inibitori di PARP uccidono le cellule tumorali che hanno difetti nei geni <i>Brca1</i> e <i>Brca2</i>	1224
▪ Si possono progettare piccole molecole che inibiscono proteine oncogeniche specifiche	1225
▪ Molti tipi di cancro sono trattabili amplificando le risposte immunitarie	1227
▪ L'immunosoppressione è un ostacolo importante per l'immunoterapia del cancro	1229
▪ Il cancro sviluppa resistenza alle terapie	1230
▪ Oggi possediamo strumenti per individuare combinazioni di terapie su misura per le singole persone	1231

PROBLEMI BIBLIOGRAFIA
1232

CAPITOLO 21
Lo sviluppo degli organismi pluricellulari
1236

Una panoramica sullo sviluppo
1237

▪ Meccanismi conservati stabiliscono i tessuti di base di un animale	1237
--	------

▪ Le potenzialità di sviluppo di una cellula diventano sempre più limitate	1238	▪ Una gerarchia di interazioni induttive suddivide l'embrione dei vertebrati	1256
▪ La memoria cellulare è alla base delle decisioni della cellula	1239	▪ Una competizione tra proteine di segnalazione secrete determina il patterning dell'embrione di vertebrato	1257
▪ Molti organismi modello sono stati importantissimi per comprendere lo sviluppo	1239	▪ I geni <i>Hox</i> controllano l'asse A-P dei vertebrati	1259
▪ Il DNA regolatore sembra il maggiore responsabile delle differenze tra le specie animali	1239	▪ Alcuni regolatori trascrizionali possono attivare un programma che definisce un tipo cellulare o crea un intero organo	1260
▪ Un ridotto numero di vie di segnalazione cellula-cellula conservate coordina lo schema spaziale	1240	▪ L'inibizione laterale mediata da Notch rifinisce gli schemi spaziali delle cellule	1261
▪ Segnali semplici possono generare schemi complessi attraverso il controllo combinatorio e la memoria cellulare	1240	▪ I determinanti del destino cellulare possono essere ereditati asimmetricamente	1263
▪ I morfogeni sono segnali induttivi a lungo raggio che esercitano effetti graduali	1241	▪ L'evoluzione del DNA regolatore spiega molte differenze morfologiche	1264
▪ L'inibizione laterale può generare schemi di tipi cellulari differenti	1242		
▪ Anche la divisione asimmetrica delle cellule può generare diversità	1243	La successione temporale dello sviluppo	1266
▪ Gli schemi iniziali vengono stabiliti in piccoli gruppi di cellule e rifiniti dall'induzione sequenziale durante la crescita dell'embrione	1244	▪ La vita media delle molecole ha un ruolo cruciale nella successione temporale dello sviluppo	1267
▪ La biologia dello sviluppo fornisce indicazioni sulle malattie e sul mantenimento dei tessuti	1244	▪ Un oscillatore di espressione genica agisce come un orologio per controllare la segmentazione dei vertebrati	1267
		▪ Meccanismi di temporizzazione intrinseci alla cellula possono portare a destini cellulari differenti	1270
Il meccanismo del patterning	1245	▪ È raro che le cellule si basino sul conteggio delle divisioni cellulari per scandire il tempo del loro sviluppo	1271
▪ Animali differenti utilizzano meccanismi differenti per stabilire i loro assi primari di polarizzazione	1246	▪ Le transizioni durante lo sviluppo sono spesso regolate da microRNA	1271
▪ Gli studi sulla drosofila hanno rivelato i meccanismi di controllo genetico alla base dello sviluppo	1247	▪ Le relazioni tra dimensione cellulare e nucleare programmano l'inizio dell'espressione genica zigotica	1272
▪ I prodotti genici che si depositano nell'oocita organizzano gli assi dell'embrione precoce di drosofila	1247	▪ Segnali ormonali coordinano i tempi delle transizioni nello sviluppo	1274
▪ Tre gruppi di geni controllano la segmentazione di drosofila lungo l'asse A-P	1248	▪ Segnali ambientali determinano il tempo della fioritura	1275
▪ Una gerarchia di interazioni di regolazione genica suddivide l'embrione di drosofila	1249		
▪ I geni di polarità dell'oocita, i gap e i pair-rule generano uno schema transitorio che viene ricordato dai geni di polarità segmentale e dai geni <i>Hox</i>	1251	La morfogenesi	1277
▪ I geni <i>Hox</i> stabiliscono uno schema permanente dell'asse A-P	1251	▪ Squilibri nelle forze fisiche che agiscono sulle cellule guidano la morfogenesi	1277
▪ Le proteine <i>Hox</i> conferiscono a ciascun segmento la sua individualità	1253	▪ Tensione e adesione determinano l'impilamento cellulare all'interno dei fogli epiteliali	1278
▪ I geni <i>Hox</i> sono espressi secondo l'ordine in cui sono disposti nel complesso <i>Hox</i>	1253	▪ Cambiamenti negli schemi delle molecole di adesione cellulare costringono le cellule ad assumere nuove disposizioni	1278
▪ I gruppi di proteine Trithorax e Polycomb regolano l'espressione degli <i>Hox</i> per mantenere una memoria permanente dell'informazione di posizione	1254	▪ Interazioni repulsive aiutano a mantenere i confini tra tessuti	1279
▪ I geni di segnalazione dorsoventrale generano un gradiente del regolatore trascrizionale Dorsal	1254	▪ Gruppi di cellule simili possono eseguire drastiche riorganizzazioni collettive	1279
		▪ La polarità cellulare planare orienta i comportamenti cellulari all'interno di un embrione	1280
		▪ Un epitelio può piegarsi durante lo sviluppo per formare un tubo	1281

▪ Interazioni tra epitelio e mesenchima generano strutture tubolari ramificate	1283
▪ Anche la matrice extracellulare influenza la forma dei tessuti	1285
▪ La migrazione cellulare è guidata da segnali dell'ambiente in cui si trova la cellula	1285
▪ La distribuzione delle cellule migranti dipende da fattori di sopravvivenza	1286
▪ Le cellule migrano in gruppi per realizzare movimenti morfogenetici su larga scala	1287

La crescita
1289

▪ Proliferazione, morte e dimensione delle cellule determinano le dimensioni degli organi e degli organismi	1289
▪ I cambiamenti nella dimensione delle cellule di solito derivano da cicli cellulari modificati	1290
▪ Gli animali e gli organi possono valutare e regolare la massa cellulare totale	1292
▪ Diversi segnali extracellulari stimolano o inibiscono la crescita	1292
▪ La via di segnalazione di Hippo trasmette segnali meccanici che regolano la crescita	1293
▪ Gli ormoni coordinano la crescita in tutto il corpo	1294
▪ La durata della crescita influenza la dimensione dell'organismo	1294
PROBLEMI	1296
BIBLIOGRAFIA	1298

CAPITOLO 22

Le cellule staminali nell'omeostasi e nella rigenerazione dei tessuti
1299

Cellule staminali e omeostasi dei tessuti
1300

▪ Le cellule staminali sono definite dalla loro capacità di autorinnovarsi e di produrre cellule differenziate	1300
▪ Il rivestimento dell'intestino tenue si rinnova continuamente grazie alla proliferazione cellulare nelle cripte	1301
▪ Le cellule staminali dell'epidermide mantengono una barriera impermeabile che si autorinnova sulla superficie corporea	1303
▪ Il tracciamento della discendenza cellulare rivela la posizione delle cellule staminali e della loro progenie	1303
▪ Le cellule staminali quiescenti sono difficili da identificare tramite tracciamento della discendenza	1304

▪ Le cellule staminali emopoietiche possono essere identificate tramite trapianto	1306
▪ Alcuni tessuti non hanno bisogno delle cellule staminali per il loro mantenimento	1309
▪ In risposta a una lesione, alcune cellule differenziate possono tornare a essere cellule progenitrici e alcune cellule progenitrici possono tornare a essere cellule staminali	1310
▪ Alcuni tessuti non possiedono cellule staminali e non si rinnovano	1310

Controllo del destino e dell'autorinnovamento delle cellule staminali
1311

▪ La nicchia staminale mantiene l'autorinnovamento delle cellule staminali	1312
▪ La dimensione della nicchia può determinare il numero di cellule staminali	1313
▪ La divisione asimmetrica delle cellule staminali ne può mantenere costante il numero	1313
▪ In molte divisioni simmetriche delle cellule staminali, le cellule figlie scelgono i loro destini in modo indipendente e stocastico	1314
▪ Il declino della funzione delle cellule staminali contribuisce all'invecchiamento dei tessuti	1316

Rigenerazione e riparazione
1317

▪ Il verme piatto planaria ha cellule staminali in grado di rigenerare un intero nuovo corpo	1318
▪ Alcuni vertebrati possono rigenerare interi arti e organi	1319
▪ Le cellule staminali possono essere utilizzate in ambito clinico per sostituire le cellule emopoietiche o della pelle che sono andate perdute	1320
▪ Le cellule staminali neurali possono essere manipolate in coltura e usate per ripopolare un sistema nervoso centrale malato	1320

Riprogrammazione cellulare e cellule staminali pluripotenti
1321

▪ È possibile riprogrammare i nuclei trapiantandoli in un citoplasma estraneo	1322
▪ La riprogrammazione di un nucleo trapiantato comporta drastiche modifiche nella cromatina	1322
▪ Le cellule staminali embrionali (ES) possono produrre qualsiasi parte del corpo	1323
▪ Una combinazione essenziale di regolatori trascrizionali definisce e mantiene lo stato di cellula ES	1324
▪ I fibroblasti possono essere riprogrammati per creare cellule staminali pluripotenti indotte (cellule iPS)	1324
▪ La riprogrammazione richiede un grande sovvertimento del sistema di controllo genico	1325

▪ Una manipolazione sperimentale dei fattori che modificano la cromatina può aumentare l'efficienza di riprogrammazione	1326
▪ Le cellule ES e iPS possono essere indotte a generare specifici tipi di cellule adulte e anche interi organi	1327
▪ Cellule di un tipo specializzato possono essere indotte a transdifferenziare direttamente in un altro tipo cellulare	1328
▪ Le cellule ES e iPS sono strumenti utili anche per la scoperta di nuovi farmaci e per lo studio delle malattie	1329
PROBLEMI	1331
BIBLIOGRAFIA	1333

CAPITOLO 23	
Patogeni e infezione	1334
Introduzione agli agenti patogeni	1334

▪ Gli agenti patogeni possono essere virus, batteri o eucarioti	1335
▪ Gli agenti patogeni interagiscono in diversi modi con il loro ospite	1335
▪ I batteri sono caratterizzati da un'ampia diversità e occupano una notevole varietà di nicchie ecologiche	1337
▪ Gli agenti patogeni batterici sono portatori di geni della virulenza specializzati	1338
▪ I geni della virulenza batterici codificano tossine e sistemi di secrezione per introdurre le proteine effettrici nelle cellule ospiti	1340
▪ I parassiti fungini e protozoici hanno cicli vitali complessi che coinvolgono molteplici forme	1341
▪ Tutti gli aspetti della diffusione virale dipendono dal macchinario delle cellule ospiti	1344

Biologia cellulare dell'infezione	1347
▪ Gli agenti patogeni attraversano le barriere epiteliali per infettare l'ospite	1347
▪ Gli agenti patogeni che colonizzano l'epitelio devono eludere i suoi meccanismi di difesa	1348
▪ Gli agenti patogeni extracellulari usano tossine e sistemi di secrezione dipendenti da contatto per interferire con le cellule dell'ospite senza penetrarvi	1349
▪ Gli agenti patogeni intracellulari hanno meccanismi per entrare e uscire dalle cellule ospiti	1350
▪ Le particelle virali si legano a recettori virali esposti sulla superficie della cellula ospite	1350
▪ I virus entrano nelle cellule ospiti tramite fusione di membrane, formazione di pori o rottura della membrana	1351

▪ I batteri entrano nelle cellule ospiti mediante fagocitosi	1353
▪ I parassiti eucarioti intracellulari invadono attivamente le cellule ospiti	1354
▪ Alcuni agenti patogeni intracellulari passano dal fagosoma nel citosol	1355
▪ Molti agenti patogeni alterano il traffico di membrana nella cellula ospite per sopravvivere e replicarsi	1355
▪ Virus e batteri sfruttano il citoscheletro della cellula ospite per il movimento intracellulare	1360
▪ Molti microbi manipolano l'autofagia	1361
▪ I virus possono assumere il controllo del metabolismo della cellula ospite	1362
▪ Gli agenti patogeni possono evolvere rapidamente mediante variazione antigenica	1363
▪ Nell'evoluzione virale predomina la replicazione incline all'errore	1365
▪ I patogeni resistenti ai farmaci rappresentano un problema crescente	1367

Il microbiota umano	1369
▪ Il microbiota umano è un sistema ecologico complesso	1369
▪ Il microbiota influenza il nostro sviluppo e la nostra salute	1370
PROBLEMI	1371
BIBLIOGRAFIA	1373

CAPITOLO 24	
Il sistema immunitario innato e adattativo	1375
Il sistema immunitario innato	1376

▪ Le superfici epiteliali svolgono la funzione di barriera nei confronti delle infezioni	1376
▪ I recettori di riconoscimento di schemi (PRR) riconoscono caratteristiche conservate degli agenti patogeni	1376
▪ Ci sono molteplici classi di PRR	1377
▪ I PRR attivati innescano una risposta infiammatoria nei siti di infezione	1379
▪ Le cellule fagocitiche cercano, inglobano e distruggono gli agenti patogeni	1380
▪ L'attivazione del complemento indirizza gli agenti patogeni alla fagocitosi o alla lisi	1380
▪ Le cellule infettate da virus prendono misure drastiche per impedire la replicazione virale	1382
▪ Le cellule natural killer inducono le cellule infettate da virus a suicidarsi	1383
▪ Le cellule dendritiche costituiscono il collegamento tra il sistema immunitario adattativo e quello innato	1384

Visione d'insieme del sistema immunitario adattativo

1386

- I linfociti B si sviluppano nel midollo osseo, i linfociti T nel timo 1386
- La memoria immunologica dipende sia dall'espansione clonale sia dal differenziamento dei linfociti 1388
- Gran parte dei linfociti B e T ricircola continuamente attraverso gli organi linfoidi periferici 1390
- La tolleranza immunologica al self assicura che i linfociti B e T non attacchino le cellule e le molecole normali dell'ospite 1392

Linfociti B e immunoglobuline

1395

- I linfociti B producono immunoglobuline (Ig) sia come recettori di superficie per l'antigene sia come anticorpi secreti 1395
- I mammiferi producono cinque classi di immunoglobuline 1395
- Le catene pesanti e leggere delle immunoglobuline sono costituite da regioni variabili e regioni costanti 1398
- I geni delle immunoglobuline sono assemblati da segmenti genici separati durante lo sviluppo dei linfociti B 1398
- L'ipermutazione somatica stimolata dall'antigene regola finemente le risposte anticorpali 1401
- I linfociti B possono cambiare la classe degli anticorpi che producono 1402

Linfociti T e proteine MHC

1404

- I recettori dei linfociti T (TCR) sono eterodimeri simili alle immunoglobuline 1405
- Cellule dendritiche attivate possono attivare cellule T naïve 1406
- I linfociti T riconoscono peptidi estranei legati alle proteine MHC 1406
- Le proteine MHC sono le proteine umane più polimorfiche che si conoscano 1411
- I co-recettori CD4 e CD8 dei linfociti T si legano a parti invarianti delle proteine MHC 1412
- I timociti in via di sviluppo vanno incontro a selezione negativa e positiva 1412
- I linfociti T citotossici inducono le cellule bersaglio infettate a suicidarsi 1414
- I linfociti T helper effettori aiutano ad attivare altre cellule dei sistemi immunitari innato e adattativo 1415
- Le cellule T helper naïve possono differenziarsi in tipi diversi di linfociti T effettori 1416
- Sia i linfociti T sia i linfociti B hanno bisogno di molteplici segnali extracellulari per essere attivati 1417

- Molte proteine presenti sulla superficie cellulare appartengono alla superfamiglia delle Ig 1419
- La vaccinazione contro gli agenti patogeni è stata il più grande contributo dell'immunologia alla salute umana 1420

PROBLEMI

1425

BIBLIOGRAFIA

1427

INDICE ANALITICO

1429

Le risorse digitali

A questo indirizzo sono disponibili le risorse digitali di complemento al libro:

universita.zanichelli.it/alberts7e

Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su **my.zanichelli.it** e inserire il codice di attivazione personale che si trova sul bollino argentato nella prima pagina del libro.

Nel sito del libro è possibile:

- vedere i **video** sulle strutture cellulari, i processi biomolecolari, le tecniche biomolecolari;
- consultare il **glossario interattivo**;
- controllare le **soluzioni** dei problemi di fine capitolo (in inglese);
- scaricare il **capitolo aggiuntivo** su *Riproduzione sessuata: meiosi, cellule germinali e fecondazione*;
- trovare le **microfotografie interattive**;
- accedere ai **test interattivi di autovalutazione**;
- scoprire i **podcast** di approfondimenti, come quello sulla storia delle cellule HeLa.

Le risorse digitali protette sono disponibili per chi acquista il libro nuovo. L'accesso alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

L'App laZ Guarda!

Con l'app **laZ Guarda!** si può accedere ai contenuti digitali in modo immediato usando un device portatile, come lo smartphone o il tablet. Inquadrando l'icona presente nella prima pagina di ogni capitolo si può accedere ai video, al glossario interattivo, alle soluzioni e ai test interattivi.

L'app **laZ Guarda!** si scarica da App Store (sistemi operativi Apple) o da Google Play (sistemi operativi Android).

