

Bruce Alberts Rebecca Heald  
Alexander Johnson David Morgan  
Martin Raff Keith Roberts Peter Walter

# Biologia molecolare della cellula

Settima edizione

A cura di Aldo Pagano



**BIOLOGIA ZANICHELLI**

Bruce Alberts Rebecca Heald  
Alexander Johnson David Morgan  
Martin Raff Keith Roberts Peter Walter

# Biologia molecolare della cellula

Settima edizione

A cura di Aldo Pagano

Con esercizi di John Wilson, Tim Hunt

## Se vuoi accedere alle risorse online riservate

1. Vai su **my.zanichelli.it**
2. Clicca su *Registrati*.
3. Scegli *Studente*.
4. Segui i passaggi richiesti per la registrazione.
5. Riceverai un'email: clicca sul link per completare la registrazione.
6. Cerca il tuo codice di attivazione stampato in verticale sul bollino argentato in questa pagina.
7. Inseriscilo nella tua area personale su **my.zanichelli.it**

Se hai già effettuato la registrazione, per accedere ai contenuti riservati ti serve solo il codice di attivazione.

 **la Z Guarda!**  
Il digitale del tuo libro, sul tuo device

SCARICA LA APP  DA:



**1** Sul libro, inquadra l'icona



**2** Sullo schermo, tocca le icone 

**3** Guarda i video e gli altri contenuti digitali

**BIOLOGIA ZANICHELLI**

Titolo originale: *Molecular Biology of the Cell*, 7th edition  
Copyright © 2022 by Bruce Alberts, Rebecca Heald, Alexander Johnson, David Morgan, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter, the Estate of Julian Lewis, John Wilson, and Tim Hunt. All rights reserved.  
Authorized translation from English Language edition published by W.W. Norton & Company, Inc., New York

© 2024 Zanichelli editore S.p.A., via Irnerio 34, 40126 Bologna [39969]  
www.zanichelli.it

Traduzione: Irene Apolloni (capitoli 10-12, 18, 19), Davide Ceresa (1, 2, 14, 15), Ambra Costa (3, 13, 16, 17), Paolo Malatesta (7-9, 21), Paola Modesto (20, 23, 24), Francesca Piaggio (4-6, 22)  
Revisione: Aldo Pagano

#### Diritti riservati

I diritti di pubblicazione, riproduzione, comunicazione, distribuzione, trascrizione, traduzione, noleggio, prestito, esecuzione, elaborazione in qualsiasi forma o opera, di memorizzazione anche digitale e di adattamento totale o parziale su supporti di qualsiasi tipo e con qualsiasi mezzo (comprese le copie digitali e fotostatiche), sono riservati per tutti i paesi. L'acquisto della presente copia dell'opera non implica il trasferimento dei suddetti diritti né li esaurisce.

#### Fotocopie e permessi di riproduzione

Le fotocopie per uso personale (cioè privato e individuale, con esclusione quindi di strumenti di uso collettivo) possono essere effettuate, nei limiti del 15% di ciascun volume, dietro pagamento alla S.I.A.E. del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Tali fotocopie possono essere effettuate negli esercizi commerciali convenzionati S.I.A.E. o con altre modalità indicate da S.I.A.E.

Per le riproduzioni ad uso non personale (ad esempio: professionale, economico, commerciale, strumenti di studio collettivi, come dispense e simili) l'editore potrà concedere a pagamento l'autorizzazione a riprodurre un numero di pagine non superiore al 15% delle pagine del presente volume.

Le richieste vanno inoltrate a:

Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali (CLEARedi),

Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano

e-mail: [autorizzazioni@clearedi.org](mailto:autorizzazioni@clearedi.org) e sito web: [www.clearedi.org](http://www.clearedi.org)

L'autorizzazione non è concessa per un limitato numero di opere di carattere didattico riprodotte nell'elenco che si trova all'indirizzo

[www.zanichelli.it/chi-siamo/fotocopie-e-permessi](http://www.zanichelli.it/chi-siamo/fotocopie-e-permessi)

L'editore, per quanto di propria spettanza, considera rare le opere fuori del proprio catalogo editoriale. La loro fotocopia per i soli esemplari esistenti nelle biblioteche è consentita, anche oltre il limite del 15%, non essendo concorrenziale all'opera. Non possono considerarsi rare le opere di cui esiste, nel catalogo dell'editore, una successiva edizione, né le opere presenti in cataloghi di altri editori o le opere antologiche. Nei contratti di cessione è esclusa, per biblioteche, istituti di istruzione, musei e archivi, la facoltà di cui all'art. 71-ter legge diritto d'autore.

Per permessi di riproduzione, diversi dalle fotocopie, rivolgersi a [ufficiocontratti@zanichelli.it](mailto:ufficiocontratti@zanichelli.it)

#### Licenze per riassunto, citazione e riproduzione parziale a uso didattico con mezzi digitali

La citazione, la riproduzione e il riassunto, se fatti con mezzi digitali, sono consentiti (art. 70 bis legge sul diritto d'autore), limitatamente a brani o parti di opera, a) esclusivamente per finalità illustrative a uso didattico, nei limiti di quanto giustificato dallo scopo non commerciale perseguito. (La finalità illustrativa si consegue con esempi, chiarimenti, commenti, spiegazioni, domande, nel corso di una lezione); b) sotto la responsabilità di un istituto di istruzione, nei suoi locali o in altro luogo o in un ambiente elettronico sicuro, accessibile solo al personale docente di tale istituto e agli alunni o studenti iscritti al corso di studi in cui le parti di opere sono utilizzate; c) a condizione che, per i materiali educativi, non siano disponibili sul mercato licenze volontarie che autorizzano tali usi.

Zanichelli offre al mercato due tipi di licenze di durata limitata all'anno accademico in cui le licenze sono concesse:

A) licenze gratuite per la riproduzione, citazione o riassunto di una parte di opera non superiore al 5%. Non è consentito superare tale limite del 5% attraverso una pluralità di licenze gratuite,

B) licenze a pagamento per la riproduzione, citazione, riassunto parziale ma superiore al 5% e comunque inferiore al 40% dell'opera.

Per usufruire di tali licenze occorre seguire le istruzioni su [www.zanichelli.it/licenzeeducative](http://www.zanichelli.it/licenzeeducative)

L'autorizzazione è strettamente riservata all'istituto educativo licenziatario e non è trasferibile in alcun modo e a qualsiasi titolo.

#### Garanzie relative alle risorse digitali

Le risorse digitali di questo volume sono riservate a chi acquista un volume nuovo: vedi anche al sito [www.zanichelli.it/contatti/acquisti-e-recesso](http://www.zanichelli.it/contatti/acquisti-e-recesso) le voci *Informazioni generali su risorse collegate a libri cartacei e Risorse digitali e libri non nuovi*.

Zanichelli garantisce direttamente all'acquirente la piena funzionalità di tali risorse. In caso di malfunzionamento rivolgersi a [assistenza@zanichelli.it](mailto:assistenza@zanichelli.it)

La garanzia di aggiornamento è limitata alla correzione degli errori e all'eliminazione di malfunzionamenti presenti al momento della creazione dell'opera. Zanichelli garantisce inoltre che le risorse digitali di questo volume sotto il suo controllo saranno accessibili, a partire dall'acquisto, per tutta la durata della normale utilizzazione didattica dell'opera. Passato questo periodo, alcune o tutte le risorse potrebbero non essere più accessibili o disponibili: per maggiori informazioni, leggi: [my.zanichelli.it/fuoricatalogo](http://my.zanichelli.it/fuoricatalogo)

#### Soluzioni degli esercizi e altri svolgimenti di compiti assegnati

Le soluzioni degli esercizi, compresi i passaggi che portano ai risultati e gli altri svolgimenti di compiti assegnati, sono tutelate dalla legge sul diritto d'autore in quanto elaborazioni di esercizi a loro volta considerati opere creative tutelate, e pertanto non possono essere diffuse, comunicate a terzi e/o utilizzate economicamente, se non a fini esclusivi di attività didattica.

#### Diritto di TDM

L'estrazione di dati da questa opera o da parti di essa e le attività connesse non sono consentite, salvo i casi di utilizzazioni libere ammessi dalla legge. L'editore può concedere una licenza.

La richiesta va indirizzata a [tdm@zanichelli.it](mailto:tdm@zanichelli.it)

Redazione e indice analitico: Neri Studio editoriale, Bologna

Impaginazione: Garon, Cremona

Disegni: Daniele Gianni

#### Copertina:

– Progetto grafico: Falcinelli & Co., Roma

– Immagine di copertina: © Eugene Mymrin/Getty Images

Prima edizione italiana: novembre 1984

Seconda edizione italiana: luglio 1991

Terza edizione italiana: novembre 1995

Quarta edizione italiana: gennaio 2004

Quinta edizione italiana: marzo 2009

Sesta edizione italiana: luglio 2016

Settima edizione italiana: novembre 2024

#### Ristampa: prima tiratura

5    4    3    2    1                    2024    2025    2026    2027    2028

Realizzare un libro è un'operazione complessa, che richiede numerosi controlli:

sul testo, sulle immagini e sulle relazioni che si stabiliscono tra essi.

L'esperienza suggerisce che è praticamente impossibile pubblicare un libro

privo di errori. Saremo quindi grati ai lettori che vorranno segnalarceli.

Per segnalazioni o suggerimenti relativi a questo libro scrivere al seguente indirizzo:

Zanichelli editore S.p.A.

Via Irnerio 34

40126 Bologna

fax 051293322

e-mail: [linea\\_universitaria@zanichelli.it](mailto:linea_universitaria@zanichelli.it)

sito web: [www.zanichelli.it](http://www.zanichelli.it)

Prima di effettuare una segnalazione è possibile verificare se questa sia già stata inviata in precedenza, identificando il libro interessato all'interno del nostro catalogo online per l'Università.

Per comunicazioni di tipo commerciale: [universita@zanichelli.it](mailto:universita@zanichelli.it)

Stampa: La Fotocromo Emiliana

Via Sardegna 30, 40024 Osteria Grande (Bologna)

per conto di Zanichelli editore S.p.A.

Via Irnerio 34, 40126 Bologna

# Indice sintetico

## **PARTE 1      INTRODUZIONE ALLA CELLULA**

Capitolo 1	Cellule, genomi e la diversità della vita	2
Capitolo 2	Chimica e bioenergetica della cellula	48
Capitolo 3	Le proteine	112

## **PARTE 2      MECCANISMI GENETICI DI BASE**

Capitolo 4	DNA, cromosomi e genomi	180
Capitolo 5	Replicazione, riparazione e ricombinazione del DNA	250
Capitolo 6	Il modo in cui le cellule leggono il genoma: dal DNA alle proteine	319
Capitolo 7	Il controllo dell'espressione dei geni	393

## **PARTE 3      METODI DI LAVORO CON LE CELLULE**

Capitolo 8	Analisi di cellule, molecole e sistemi	474
Capitolo 9	Visualizzare le cellule e le loro molecole	563

## **PARTE 4      L'ORGANIZZAZIONE INTERNA DELLA CELLULA**

Capitolo 10	La struttura della membrana	606
Capitolo 11	Membrane: trasporto di piccole molecole e proprietà elettriche	641
Capitolo 12	Organizzazione intracellulare e smistamento delle proteine	690
Capitolo 13	Il traffico intracellulare di membrana	757
Capitolo 14	La conversione dell'energia: mitocondri e cloroplasti	821
Capitolo 15	La segnalazione cellulare	883
Capitolo 16	Il citoscheletro	961
Capitolo 17	Il ciclo cellulare	1041
Capitolo 18	La morte cellulare	1104

## **PARTE 5      LE CELLULE NEL LORO CONTESTO SOCIALE**

Capitolo 19	Giunzioni cellulari e matrice extracellulare	1122
Capitolo 20	Il cancro	1182
Capitolo 21	Lo sviluppo degli organismi pluricellulari	1236
Capitolo 22	Le cellule staminali nell'omeostasi e nella rigenerazione dei tessuti	1299
Capitolo 23	Patogeni e infezione	1334
Capitolo 24	Il sistema immunitario innato e adattativo	1375

# Indice generale

## PREFAZIONE

XXXI

### PARTE 1 INTRODUZIONE ALLA CELLULA

## CAPITOLO 1

### Cellule, genomi e la diversità della vita

2

#### Le caratteristiche universali delle cellule sulla Terra

2

- Tutte le cellule conservano la loro informazione ereditaria sotto forma di molecole di DNA a doppio filamento 3
- Tutte le cellule replicano la loro informazione ereditaria mediante polimerizzazione su stampo 4
- Tutte le cellule trascrivono porzioni del loro DNA in molecole di RNA 5
- Tutte le cellule usano proteine come catalizzatori 6
- Tutte le cellule traducono RNA in proteine allo stesso modo 7
- Ogni proteina è codificata da un gene specifico 7
- La vita richiede un apporto continuo di energia libera 8
- Tutte le cellule funzionano come fabbriche biochimiche 8
- Tutte le cellule sono racchiuse da una membrana plasmatica attraverso la quale devono passare i nutrienti e i materiali di scarto 9
- Le cellule operano su una scala microscopica dominata dal movimento termico casuale 9
- Ci può essere una cellula vivente con meno di 500 geni 10

#### La diversità dei genomi e l'albero della vita

11

- L'albero della vita ha tre domini principali: eucarioti, batteri e archei 11
- Gli eucarioti costituiscono il dominio della vita che ci è più familiare 12
- In base alle analisi genomiche, i batteri sono il gruppo di organismi più diversificato 13
- Archei: il dominio della vita più misterioso 15
- Gli organismi occupano la maggior parte del nostro pianeta 16

- 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
- La funzione di un gene può spesso essere dedotta dalla sua sequenza nucleotidica 21
- Più di duecento famiglie di geni sono comuni a tutti e tre i domini della vita 21

#### Gli eucarioti e l'origine della cellula eucariote

22

- Le cellule eucariote contengono vari organuli 23
- I mitocondri si sono evoluti da un batterio simbiotico catturato da un antico archeo 25
- I cloroplasti si sono evoluti da un batterio fotosintetico simbiotico inglobato da un'antica cellula eucariote 26
- Gli eucarioti hanno genomi ibridi 27
- I genomi degli eucarioti sono grandi 27
- I genomi degli eucarioti sono ricchi di DNA regolatore 28
- I genomi degli eucarioti definiscono il programma dello sviluppo pluricellulare 29
- Molti eucarioti vivono come cellule solitarie 30

#### Organismi modello

32

- Le mutazioni rivelano le funzioni dei geni 32
- La biologia molecolare ai suoi esordi ha messo sotto i riflettori un batterio e i suoi virus 33
- L'attenzione su *E. coli* come organismo modello ha velocizzato molte scoperte successive 35
- Il lievito è un modello eucariote minimo 36
- Si possono determinare i livelli di espressione di tutti i geni di un organismo 36
- *Arabidopsis thaliana* è stata scelta come pianta modello 37
- I principali rappresentanti del mondo delle cellule animali sono un verme, un moscerino, un topo e un essere umano 37
- Lo studio della drosophila fornisce una chiave per lo sviluppo dei vertebrati 38

- 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,  $\Delta G$ , determina se essa può avvenire spontaneamente
- La concentrazione dei reagenti influenza il cambiamento di energia libera e la direzione di una reazione

- 39 ▪ Il cambiamento di energia libera standard,  $\Delta G^\circ$ , rende possibile confrontare le proprietà energetiche di reazioni differenti 65
- 39 ▪ La costante di equilibrio e il  $\Delta G^\circ$  si ottengono facilmente l'uno dall'altro 65
- 40 ▪ I cambiamenti di energia libera delle reazioni accoppiate sono additivi 67
- 43 ▪ Le molecole trasportatrici attivate sono essenziali per la biosintesi 68
- 43 ▪ La formazione di un trasportatore attivato è accoppiata a una reazione energeticamente favorevole 68
- 44 ▪ L'ATP è la molecola trasportatrice attivata più usata 69
- 46 ▪ L'energia conservata nell'ATP è spesso usata per unire due molecole 70
- NADH e NADPH sono importanti trasportatori di elettroni 71
- Nelle cellule ci sono molte altre molecole trasportatrici attivate 72
- 48 ▪ La sintesi dei polimeri biologici richiede idrolisi di ATP 73

**Come le cellule ottengono energia dal cibo**

- 50 ▪ La glicolisi è una via centrale che produce ATP 77
- 51 ▪ La glicolisi illustra il modo in cui gli enzimi accoppiano l'ossidazione alla conservazione dell'energia 78
- 52 ▪ Le fermentazioni producono ATP in assenza di ossigeno 80
- 53 ▪ Gli organismi conservano le molecole di cibo in speciali depositi 81
- 54 ▪ Tra i pasti, la maggior parte delle cellule animali trae l'energia dagli acidi grassi derivati dai lipidi 82
- Zuccheri e grassi sono entrambi degradati ad acetil-CoA nei mitocondri 84
- 55 ▪ Il ciclo dell'acido citrico genera NADH ossidando gruppi acetilici a  $CO_2$  85
- 56 ▪ Il trasporto degli elettroni spinge la sintesi della maggior parte dell'ATP in quasi tutte le cellule 87
- 59 ▪ Molte vie biosintetiche iniziano con la glicolisi o con il ciclo dell'acido citrico 87
- 59 ▪ Gli animali devono ricavare dal cibo tutto l'azoto e lo zolfo di cui hanno bisogno 87
- 61 ▪ Il metabolismo è altamente organizzato e regolato 89

**PROBLEMI**  
**BIBLIOGRAFIA**

- 62 **QUADRO 2.1**  
Legami e gruppi chimici incontrati comunemente nelle molecole biologiche 94

- 64 **QUADRO 2.2**  
L'acqua e la sua influenza sul comportamento delle molecole biologiche 96

<p><b>QUADRO 2.3</b> I tipi principali di legami non covalenti deboli che tengono insieme le macromolecole</p> <p><b>QUADRO 2.4</b> Alcuni tipi di zuccheri comunemente presenti nelle cellule</p> <p><b>QUADRO 2.5</b> Acidi grassi e altri lipidi</p> <p><b>QUADRO 2.6</b> Una rassegna dei nucleotidi</p> <p><b>QUADRO 2.7</b> Energia libera e reazioni biologiche</p> <p><b>QUADRO 2.8</b> Dettagli dei 10 passaggi della glicolisi</p> <p><b>QUADRO 2.9</b> Il ciclo completo dell'acido citrico</p>	<p>98</p> <p>100</p> <p>102</p> <p>104</p> <p>106</p> <p>108</p> <p>110</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Il genoma umano codifica una serie complessa di proteine, la funzione di molte delle quali è sconosciuta</li> <li>▪ Le molecole proteiche spesso contengono più di una catena polipeptidica</li> <li>▪ Alcune proteine globulari formano lunghi filamenti elicoidali</li> <li>▪ Le proteine possono avere una forma allungata fibrosa</li> <li>▪ I legami crociati covalenti stabilizzano le proteine extracellulari</li> <li>▪ Le molecole proteiche spesso servono da subunità per l'assemblaggio di grandi strutture</li> <li>▪ Molte strutture nelle cellule sono capaci di autoassemblarsi</li> <li>▪ La formazione di complesse strutture biologiche è spesso aiutata da fattori di assemblaggio</li> <li>▪ Quando il processo di assemblaggio va storto: il caso delle fibrille amiloidi</li> <li>▪ Le strutture amiloidi possono anche svolgere funzioni utili nelle cellule</li> </ul>	<p>125</p> <p>126</p> <p>126</p> <p>127</p> <p>128</p> <p>128</p> <p>130</p> <p>132</p> <p>132</p> <p>134</p>
		<p><b>La funzione delle proteine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tutte le proteine si legano ad altre molecole</li> <li>▪ La conformazione della superficie di una proteina ne determina la chimica</li> <li>▪ Il confronto delle sequenze tra membri di una famiglia proteica evidenzia siti di legame cruciali</li> <li>▪ Le proteine si legano ad altre proteine tramite diversi tipi di interfaccia</li> <li>▪ I siti di legame degli anticorpi sono particolarmente versatili</li> <li>▪ La forza di legame è misurata dalla costante di equilibrio</li> <li>▪ Gli enzimi sono catalizzatori potenti e specifici</li> <li>▪ Il legame del substrato è il primo passaggio della catalisi enzimatica</li> <li>▪ Gli enzimi accelerano le reazioni stabilizzando selettivamente gli stati di transizione</li> </ul>	<p><b>135</b></p> <p>136</p> <p>136</p> <p>138</p> <p>139</p> <p>139</p> <p>142</p> <p>143</p> <p>143</p>
<p><b>CAPITOLO 3</b> <b>Le proteine</b></p>			
<p><b>La struttura atomica delle proteine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ La struttura di una proteina è specificata dalla sua sequenza di amminoacidi</li> <li>▪ Le proteine si ripiegano nella conformazione con l'energia più bassa</li> </ul>		<p>112</p> <p>112</p> <p>115</p>	
<p><b>QUADRO 3.1</b> I 20 amminoacidi che si trovano nelle proteine</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ L'α-elica e il β-foglietto sono modelli di ripiegamento comuni</li> <li>▪ Si ritiene che quattro livelli di organizzazione contribuiscano alla struttura proteica</li> <li>▪ I domini proteici sono unità modulari che costituiscono le proteine più grandi</li> <li>▪ Le proteine contengono anche regioni non strutturali</li> <li>▪ Tutte le strutture proteiche sono dinamiche e si interconvertono rapidamente</li> <li>▪ Solo una piccola frazione delle possibili catene polipeptidiche ha una funzione selezionata dall'evoluzione</li> <li>▪ Le proteine possono essere classificate in molte famiglie</li> <li>▪ Alcuni domini proteici formano parti di molte proteine diverse</li> </ul>	<p>116</p> <p>118</p> <p>119</p> <p>120</p> <p>121</p> <p>121</p> <p>122</p> <p>122</p> <p>124</p>	<p><b>QUADRO 3.2</b> Alcuni metodi usati per studiare gli enzimi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gli enzimi possono usare simultaneamente la catalisi acida e basica</li> <li>▪ Il lisozima illustra il modo in cui funziona un enzima</li> <li>▪ Piccole molecole strettamente legate conferiscono alle proteine ulteriori funzioni</li> <li>▪ La cellula regola le attività catalitiche dei suoi enzimi</li> <li>▪ Gli enzimi allosterici hanno due o più siti di legame che interagiscono</li> <li>▪ Due ligandi i cui siti di legame sono accoppiati influenzano reciprocamente il loro attacco alla proteina</li> <li>▪ Complessi simmetrici di proteine producono transizioni allosteriche cooperative</li> </ul>	<p>144</p> <p>146</p> <p>146</p> <p>149</p> <p>150</p> <p>151</p> <p>152</p> <p>152</p>

- 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** 174

**BIBLIOGRAFIA** 176

**PARTE 2**  
**MECCANISMI GENETICI DI BASE**

**CAPITOLO 4**

**DNA, cromosomi e genomi 180**

**Struttura e funzione del DNA 182**

- 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 186**

- 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 *core* 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 201**

- 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 *core* 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	▪ I geni duplicati divergono	238
<b>La struttura globale dei cromosomi</b>	<b>214</b>	▪ L'evoluzione della famiglia dei geni delle globine mostra come duplicazioni del DNA contribuiscano all'evoluzione degli organismi	238
▪ I cromosomi sono ripiegati in grandi anse di cromatina	215	▪ Geni che codificano nuove proteine possono essere creati dalla ricombinazione di esoni	240
▪ I cromosomi politenici sono utili in quanto permettono di visualizzare le strutture della cromatina	216	▪ Le mutazioni neutrali spesso si diffondono per fissarsi in una popolazione, con una probabilità che dipende dalle dimensioni della popolazione	240
▪ Le anse di cromatina si decondensano quando i geni al loro interno vengono espressi	218	▪ L'analisi dei genomi permette di tracciare la storia umana	241
▪ I cromosomi interfascici dei mammiferi occupano territori distinti nel nucleo, con la loro eterocromatina ed eucromatina distribuite in modo diverso	218	▪ Il sequenziamento di centinaia di migliaia di genomi umani rivela molte variazioni	243
▪ Una tecnica biochimica chiamata Hi-C svela i dettagli dell'organizzazione cromosomica	219	▪ Nella maggior parte dei casi le varianti osservate nella popolazione umana sono alleli comuni, con al massimo un effetto debole sul fenotipo	244
▪ Il DNA cromosomico è organizzato in anse da grandi anelli di proteine	220	▪ Le analisi forensi sfruttano particolari sequenze di DNA con tassi di mutazione insolitamente elevati	245
▪ L'eucromatina e l'eterocromatina sono spazialmente separate nel nucleo	223	▪ La comprensione delle varianti umane è fondamentale per il progresso della medicina	245
▪ I cromosomi mitotici sono formati da cromatina altamente condensata	224	<b>PROBLEMI</b>	246
<b>Come evolvono i genomi</b>	<b>226</b>	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	248
▪ Il confronto tra i genomi rivela sequenze funzionali di DNA che si sono conservate durante l'evoluzione	227	<b>CAPITOLO 5</b>	
▪ 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	<b>Replicazione, riparazione e ricombinazione del DNA</b>	<b>250</b>
▪ Le sequenze dei genomi di due specie differiscono in proporzione al tempo durante il quale si sono evolute separatamente	229	<b>Il mantenimento delle sequenze di DNA</b>	<b>250</b>
▪ Gli alberi filogenetici costruiti in base al confronto di sequenze di DNA delineano le relazioni tra tutti gli organismi	230	▪ Le frequenze di mutazione sono estremamente basse	250
▪ Un confronto tra i cromosomi umani e quelli murini mostra come divergono le strutture dei genomi	231	▪ Basse frequenze di mutazione sono necessarie per la vita così come la conosciamo	251
▪ Le dimensioni del genoma di un vertebrato riflettono il ritmo relativo di aggiunta e perdita di DNA in una linea evolutiva	233	<b>Meccanismi di replicazione del DNA</b>	<b>252</b>
▪ I confronti di sequenze tra specie multiple identificano molte sequenze conservate di DNA a funzione sconosciuta	234	▪ L'appaiamento tra le basi è il fondamento della replicazione e della riparazione del DNA	252
▪ Cambiamenti in sequenze precedentemente conservate possono aiutare a decifrare passaggi cruciali dell'evoluzione	235	▪ La forcella di replicazione del DNA è asimmetrica	253
▪ Le mutazioni avvenute nelle sequenze di DNA che controllano l'espressione genica hanno determinato molti cambiamenti evolutivi nei vertebrati	236	▪ L'alta fedeltà della replicazione del DNA richiede parecchi meccanismi di proofreading	255
▪ La duplicazione genica costituisce una fonte importante di novità genetica durante l'evoluzione	237	▪ 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
- L'incorporazione accidentale di ribonucleotidi durante la replicazione del DNA viene corretta
- Le DNA topoisomerasi impediscono al DNA di aggrovigliarsi durante la replicazione

**Inizio e completamento della replicazione del DNA nei cromosomi**

- La sintesi del DNA inizia a livello delle origini di replicazione
- I cromosomi batterici hanno in genere un'unica origine di replicazione del DNA
- I cromosomi eucarioti contengono origini di replicazione multiple
- Negli eucarioti la replicazione del DNA avviene soltanto durante una parte del ciclo cellulare
- Le origini di replicazione degli eucarioti sono "abilitate" alla replicazione dall'assemblaggio di un complesso di riconoscimento dell'origine
- Le caratteristiche del genoma umano che specificano le origini di replicazione non sono ancora del tutto comprese
- Le proprietà dell'ORC garantiscono che ogni regione del DNA venga replicata una sola volta in ogni fase S
- Nuovi nucleosomi sono assemblati dietro la forcella di replicazione
- La terminazione della replicazione del DNA avviene attraverso il disassemblaggio ordinato della forcella di replicazione
- La telomerasi replica le estremità dei cromosomi
- Le telomerasi sono compattate in strutture specializzate che proteggono le estremità dei cromosomi
- La lunghezza dei telomeri è regolata da cellule e organismi

**La riparazione del DNA**

- Senza la riparazione del DNA il danno spontaneo al DNA cambierebbe rapidamente le sequenze
- La doppia elica del DNA viene prontamente riparata
- Il danno al DNA può essere rimosso mediante più di una via
- L'accoppiamento della riparazione per escissione dei nucleotidi alla trascrizione assicura che il DNA più importante per la cellula venga riparato in modo efficiente
- La chimica delle basi del DNA facilita il riconoscimento del danno
- Speciali DNA polimerasi translesione sono usate per riparare il DNA in situazioni di emergenza
- Le rotture a doppio filamento sono riparate in modo efficiente

- Il danno al DNA ritarda la progressione del ciclo cellulare

**La ricombinazione omologa**

- La ricombinazione omologa ha caratteristiche comuni in tutte le cellule
- La ricombinazione omologa è guidata dall'appaiamento tra le basi del DNA
- La ricombinazione omologa può riparare perfettamente le rotture a doppio filamento nel DNA
- L'elaborazione specializzata delle rotture a doppio filamento porta alla riparazione per ricombinazione omologa
- Lo scambio di filamento è diretto dalla proteina RecA/Rad51
- La ricombinazione omologa può ripristinare forcelle di replicazione con DNA spezzato e bloccate
- La riparazione del DNA tramite ricombinazione omologa comporta dei rischi per la cellula
- La ricombinazione omologa è cruciale per la meiosi
- La ricombinazione meiotica inizia con una rottura a doppio filamento programmabile
- Le giunzioni di Holliday sono riconosciute da enzimi che guidano la migrazione della ramificazione
- La ricombinazione omologa crea un crossing over tra i cromosomi materni e paterni durante la meiosi
- La ricombinazione omologa spesso porta a conversione genica

**Trasposizione e ricombinazione sito-specifica conservativa**

- Tramite la trasposizione gli elementi genetici mobili si possono inserire in qualunque sequenza di DNA
- I trasposoni a solo DNA si possono muovere mediante un meccanismo di taglia e cuci
- Alcuni trasposoni a solo DNA si muovono replicandosi
- Alcuni virus usano un meccanismo di trasposizione per spostarsi nei cromosomi della cellula ospite
- Alcuni virus a RNA si replicano ed esprimono il loro genoma senza utilizzare intermedi a DNA
- I retrotrasposoni simil-retrovirali assomigliano ai retrovirus, ma non si possono spostare da una cellula all'altra
- Buona parte del genoma umano è composta da retrotrasposoni non retrovirali
- Elementi trasponibili diversi predominano in organismi diversi
- Le sequenze dei genomi rivelano i tempi in cui gli elementi trasponibili si sono mossi

- La ricombinazione sito-specifica conservativa può riarrangiare reversibilmente il DNA 313
- La ricombinazione sito-specifica conservativa può essere usata per accendere e spegnere i geni 314
- Le ricombinasi batteriche sito-specifiche conservative sono diventate uno strumento potente per chi studia le cellule e lo sviluppo 315

**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 322
- La trascrizione produce un RNA complementare a un filamento di DNA 322
- La trascrizione del DNA è eseguita dalle RNA polimerasi 323
- Le cellule producono parecchi tipi di RNA 325
- I segnali codificati nel DNA indicano all'RNA polimerasi dove iniziare e dove fermarsi 326
- I segnali di inizio e di terminazione della trascrizione batterica hanno sequenze nucleotidiche eterogenee 328
- L'inizio della trascrizione negli eucarioti richiede molte proteine 329
- L'RNA polimerasi II richiede i fattori generali di trascrizione per iniziare la trascrizione 330
- Negli eucarioti l'inizio della trascrizione richiede anche proteine attivatrici, mediatrici e di modifica della cromatina 332
- L'allungamento della trascrizione negli eucarioti richiede proteine accessorie 333
- La trascrizione genera tensione di superavvolgimento 334
- L'allungamento della trascrizione negli eucarioti è strettamente accoppiato alla maturazione dell'RNA 335
- L'aggiunta del cappuccio all'RNA è la prima modifica dei pre-mRNA degli eucarioti 336
- Lo splicing dell'RNA rimuove sequenze introniche dai pre-mRNA appena trascritti 338
- Sequenze nucleotidiche segnalano dove deve avvenire lo splicing 339
- Lo splicing dell'RNA è eseguito dallo spliceosoma 340
- Lo spliceosoma usa l'idrolisi di ATP per produrre una serie complessa di riarrangiamenti RNA-RNA 340

- Altre proprietà del pre-mRNA e della sua sintesi aiutano a spiegare come avviene la scelta dei siti di splicing corretti 343
- Lo splicing dell'RNA presenta una notevole plasticità 345
- Lo splicing dell'RNA catalizzato dallo spliceosoma si è evoluto da meccanismi di autosplicing dell'RNA 346
- Negli eucarioti, gli enzimi di modifica dell'RNA generano l'estremità 3' degli mRNA 346
- Gli mRNA eucarioti maturi sono esportati selettivamente dal nucleo 347
- Anche gli RNA non codificanti sono sintetizzati e modificati nel nucleo 349
- Il nucleolo è una fabbrica che produce ribosomi 351
- Il nucleo contiene vari condensati biomolecolari subnucleari 353

319

**Dall'RNA alle proteine**

- Una sequenza di mRNA viene decodificata in serie di tre nucleotidi 356
- Le molecole di tRNA appaiano gli amminoacidi ai codoni dell'mRNA 357
- I tRNA sono modificati covalentemente prima di uscire dal nucleo 358
- Enzimi specifici accoppiano ciascun amminoacido alla molecola di tRNA appropriata 359
- Un controllo da parte delle tRNA sintetasi assicura accuratezza 361
- Gli amminoacidi sono aggiunti all'estremità C-terminale di una catena polipeptidica in allungamento 362
- Il messaggio dell'RNA è decodificato nei ribosomi 362
- I fattori di allungamento spingono in avanti la traduzione e ne migliorano l'accuratezza 366
- L'adattamento indotto e la cinetica di proofreading aiutano i processi biologici a risolvere le limitazioni intrinseche dell'appaiamento tra basi complementari 367
- L'accuratezza della traduzione richiede un notevole consumo di energia libera 368
- Il ribosoma è un ribozima 368
- Alcune sequenze nucleotidiche nell'mRNA segnalano dove iniziare la sintesi proteica 370
- I codoni di stop segnano la fine della traduzione 372
- Le proteine sono prodotte su poliribosomi 372
- Nel codice genetico standard esistono piccole variazioni 372
- Gli inibitori della sintesi proteica dei procarioti sono utili come antibiotici 373
- I meccanismi di controllo di qualità hanno lo scopo di impedire la traduzione di mRNA danneggiati 375
- I ribosomi in stallo possono essere recuperati 376

356

- 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 possono 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 393**

**Una visione d'insieme del controllo dei geni 393**

- I diversi tipi cellulari di un organismo pluricellulare contengono lo stesso DNA 393
- Tipi cellulari diversi sintetizzano gruppi diversi di RNA e proteine 395
- Lo spettro degli mRNA presenti in una cellula può essere utilizzato per identificare accuratamente il tipo cellulare 396
- Una cellula può cambiare l'espressione dei suoi geni in risposta a segnali esterni 396
- L'espressione genica può essere regolata a livello di molti passaggi della via DNA-RNA-proteine 396

**Il controllo della trascrizione mediante proteine che legano il DNA su sequenze specifiche 397**

- La sequenza nucleotidica della doppia elica del DNA può essere letta da proteine 398
- I regolatori trascrizionali contengono motivi strutturali che possono leggere sequenze di DNA 398

**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 *Lac* 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 *cis*-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 *Eve* 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
<b>I meccanismi che rafforzano la memoria cellulare nelle piante e negli animali</b>	<b>431</b>	<b>La regolazione dell'espressione genica con RNA non codificanti</b>	<b>459</b>
▪ Lo schema di metilazione del DNA può essere ereditato quando le cellule dei vertebrati si dividono	431	▪ Piccoli trascritti di RNA non codificante regolano molti geni degli animali e delle piante attraverso il processo di interferenza a RNA	459
▪ Isole ricche di CG sono associate a molti geni nei mammiferi	433	▪ I miRNA regolano la traduzione e la stabilità dell'mRNA	460
▪ L'imprinting genomico si basa sulla metilazione del DNA	434	▪ L'interferenza a RNA è utilizzata anche come meccanismo di difesa cellulare	461
▪ Alterazioni su scala cromosomica della struttura della cromatina possono essere ereditate	437	▪ L'interferenza a RNA può dirigere la formazione di eterocromatina	462
▪ L'inattivazione del cromosoma X nelle femmine dei mammiferi è innescata dalla sintesi di un lungo RNA non codificante	438	▪ I piRNA proteggono la linea germinale dagli elementi trasponibili	463
▪ Schemi stabili di espressione genica possono essere trasmessi alle cellule figlie	439	▪ 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
<b>Controlli post-trascrizionali</b>	<b>441</b>	▪ I batteri utilizzano piccoli RNA non codificanti per proteggersi dai virus	465
▪ L'attenuazione della trascrizione provoca la terminazione prematura di alcune molecole di RNA	442	▪ I lunghi RNA non codificanti hanno diverse funzioni nella cellula	467
▪ I riboswitch potrebbero rappresentare forme antiche di controllo dei geni	442	<b>PROBLEMI</b>	468
▪ Lo splicing alternativo dell'RNA può produrre forme diverse di una proteina dallo stesso gene	442	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	471
▪ 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	<b>PARTE 3</b>	
▪ 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	<b>METODI DI LAVORO CON LE CELLULE</b>	
▪ I nucleotidi nell'RNA possono essere modificati covalentemente	447	<b>CAPITOLO 8</b>	
▪ L'editing dell'RNA può cambiare il significato del messaggio dell'RNA	447	<b>Analisi di cellule, molecole e sistemi</b>	<b>474</b>
▪ Il virus dell'AIDS umano dimostra come il trasporto dell'RNA dal nucleo può essere regolato	449	<b>Isolamento delle cellule e loro crescita in coltura</b>	<b>474</b>
		▪ 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	▪ I geni possono essere clonati <i>in vitro</i> utilizzando la PCR	505
<b>Purificazione delle proteine</b>	<b>479</b>	▪ La PCR è utilizzata anche per applicazioni diagnostiche e forensi	506
▪ Le cellule possono essere separate nelle frazioni che le compongono	479	▪ PCR e DNA sintetico sono fonti ideali di sequenze geniche specifiche per il clonaggio	509
▪ Gli estratti cellulari forniscono sistemi accessibili per studiare le funzioni della cellula	481	▪ Il clonaggio del DNA permette di produrre qualunque proteina in grande quantità	510
▪ Le proteine possono essere separate mediante cromatografia	481	▪ Il DNA può essere sequenziato rapidamente mediante il sequenziamento con dideossinucleotidi	511
▪ L'immunoprecipitazione è un metodo rapido di purificazione per affinità	484	▪ I metodi di sequenziamento di nuova generazione hanno rivoluzionato l'analisi del DNA e dell'RNA	512
▪ Etichette ingegnerizzate geneticamente rappresentano un modo facile di purificare le proteine	485	▪ Per essere utili le sequenze genomiche devono essere annotate	515
▪ Sistemi acellulari purificati sono necessari per l'analisi precisa delle funzioni molecolari	485	<b>Studio dell'espressione e della funzione dei geni</b>	<b>517</b>
<b>Analisi delle proteine</b>	<b>486</b>	<b>QUADRO 8.1</b>	
▪ Le proteine possono essere separate mediante elettroforesi su gel di poliacrilammide in SDS	486	<b>Le basi della genetica classica</b>	518
▪ L'elettroforesi bidimensionale su gel permette una maggiore separazione delle proteine	487	▪ Gli screening di genetica classica identificano mutanti casuali con specifiche anomalie	520
▪ Proteine specifiche sono rilevabili mediante blot con anticorpi specifici	489	▪ Le mutazioni possono provocare perdita o guadagno della funzione della proteina	521
▪ Misurazioni idrodinamiche rivelano le dimensioni e la forma di un complesso proteico	489	▪ I test di complementazione rivelano se due mutazioni sono nello stesso gene o in geni diversi	522
▪ La spettrometria di massa è un metodo altamente sensibile per identificare proteine sconosciute	490	▪ I prodotti genici possono essere ordinati in vie mediante analisi dell'epistasi	522
▪ Alcune serie di proteine interagenti sono identificabili con metodi biochimici	492	▪ Le mutazioni responsabili di un fenotipo possono essere identificate mediante l'analisi del DNA	523
▪ Le interazioni tra proteine possono essere monitorate con metodi ottici	492	▪ Il sequenziamento rapido ed economico del DNA ha rivoluzionato gli studi genetici sugli esseri umani	523
▪ La diffrazione dei raggi X può rivelare la struttura di una proteina	494	▪ Blocchi collegati di polimorfismi ci sono stati trasmessi dai nostri antenati	524
▪ La NMR può essere usata per determinare la struttura delle proteine in soluzione	495	▪ Le varianti di sequenza possono servire nella ricerca delle mutazioni associate alle malattie	525
▪ La sequenza e la struttura di una proteina forniscono indizi sulla sua funzione	496	▪ La genomica sta accelerando la scoperta di mutazioni rare che predispongono a malattie gravi	525
<b>Analisi e manipolazione del DNA</b>	<b>497</b>	▪ Le funzioni cellulari di un gene noto possono essere studiate mediante l'ingegneria genomica	526
▪ Le nucleasi di restrizione tagliano in frammenti specifici grandi molecole di DNA	498	▪ Animali e piante possono essere alterati geneticamente	527
▪ L'elettroforesi su gel separa molecole di DNA di dimensioni diverse	500	▪ Il sistema batterico CRISPR è stato adattato per modificare i genomi in un'ampia varietà di specie	529
▪ Molecole purificate di DNA possono essere marcate specificamente con radioisotopi o marcatori chimici <i>in vitro</i>	500	▪ Ampie serie di mutazioni ingegnerizzate forniscono uno strumento per esaminare la funzione di ciascun gene in un organismo	530
▪ I geni possono essere clonati utilizzando i batteri	501	▪ L'interferenza a RNA è un sistema semplice e rapido per saggiare la funzione di un gene	532
▪ Un intero genoma può essere rappresentato in una libreria di DNA	502	▪ I geni reporter rivelano quando e dove un gene è espresso	533
▪ L'ibridazione rappresenta un modo potente ma semplice per rintracciare specifiche sequenze nucleotidiche	503		

- L'ibridazione *in situ* 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**

- 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**

**BIBLIOGRAFIA**

- La batteriorodopsina è una pompa protonica (H<sup>+</sup>) 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

**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

**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<sup>2+</sup> nel reticolo sarcoplasmatico delle cellule muscolari 651
- La pompa Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> di tipo P della membrana plasmatica stabilisce il gradiente di Na<sup>+</sup> 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 660
- Il potenziale di riposo decade lentamente soltanto quando si ferma la pompa  $Na^+-K^+$  661

### 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 662
- Canali sensibili a forze meccaniche permettono alle cellule di percepire il loro ambiente fisico 664
- La funzione di una cellula nervosa dipende dalla sua struttura allungata 666
- I canali cationici regolati da voltaggio generano potenziali d'azione nelle cellule eccitabili elettricamente 668
- La mielinizzazione aumenta la velocità e l'efficienza della propagazione del potenziale d'azione nelle cellule nervose 671
- Le registrazioni a patch-clamp indicano che singoli canali ionici si aprono in modalità "tutto o nulla" 672
- I canali cationici regolati da voltaggio sono correlati evolutivamente e strutturalmente 674
- Tipi diversi di neuroni mostrano proprietà caratteristiche e stabili nella generazione di potenziali d'azione 674
- I canali ionici regolati da trasmettitore convertono segnali chimici in segnali elettrici a livello delle sinapsi chimiche 675
- Le sinapsi chimiche possono essere eccitatorie o inibitorie 676
- I recettori dell'acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare sono canali cationici eccitatori regolati da trasmettitore 677
- I neuroni contengono molti tipi di canali regolati da trasmettitore 679
- Molti farmaci psicoattivi agiscono a livello delle sinapsi 679
- La trasmissione neuromuscolare comporta l'attivazione sequenziale di cinque serie diverse di canali ionici 680
- I singoli neuroni sono complessi dispositivi di elaborazione dei dati 681
- L'elaborazione neuronale richiede una combinazione di almeno tre tipi di canali per il  $K^+$  682
- Il potenziamento a lungo termine nell'ippocampo dei mammiferi dipende dall'ingresso di  $Ca^{2+}$  attraverso i canali dei recettori NMDA 684
- L'uso delle canal-rodopsine ha rivoluzionato lo studio dei circuiti neurali 685

#### PROBLEMI

#### BIBLIOGRAFIA

## CAPITOLO 12

### Organizzazione intracellulare e smistamento delle proteine 690

#### La compartimentazione delle cellule 690

- Tutte le cellule eucariote hanno la stessa serie di base di organuli racchiusi da membrane 690
- Le origini evolutive spiegano le relazioni topologiche degli organuli 693
- Le macromolecole possono essere segregate senza una membrana che le circonda 695
- Le interazioni multivalenti mediano la formazione di condensati biomolecolari 696
- I condensati biomolecolari creano fabbriche biochimiche 698
- I condensati molecolari si formano e si disassemblano a seconda delle necessità 699
- Le proteine si possono muovere tra i compartimenti in modi diversi 700
- Sequenze di smistamento e recettori di smistamento dirigono le proteine verso il corretto indirizzo cellulare 702
- La costruzione della maggior parte degli organuli richiede informazioni presenti nell'organulo preesistente 703

#### Il reticolo endoplasmatico 704

- Il reticolo endoplasmatico è strutturalmente e funzionalmente diversificato 705
- Le sequenze segnale sono state scoperte per la prima volta in proteine importate nel RE ruvido 707
- Una particella di riconoscimento del segnale (SRP) dirige le sequenze segnale del RE a un recettore specifico del RE 709
- La catena polipeptidica passa nel traslocatore attraverso un poro acquoso dipendente dalla sequenza segnale 711
- La traslocazione attraverso la membrana del RE non sempre richiede che la catena polipeptidica si stia allungando 713
- Le proteine transmembrana contengono segmenti idrofobi che sono riconosciuti come sequenze segnale 714
- I segmenti idrofobi delle proteine transmembrana a passaggio multiplo vengono interpretati contestualmente per determinare il loro orientamento 717
- Alcune proteine sono integrate nella membrana del RE mediante un meccanismo post-traduzionale 718
- Alcune proteine di membrana acquisiscono un'ancora di glicosilfosfatidilinositolo (GPI) legata covalentemente 718
- Le catene polipeptidiche traslocate si ripiegano e si assemblano nel lume del RE ruvido 719

- La maggior parte delle proteine sintetizzate nel RE ruvido viene glicosilata per aggiunta di un comune oligosaccaride legato a *N* 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  $\beta$ -barile nella loro membrana esterna 740
- Due sequenze segnale dirigono le proteine alla membrana tilacoideale 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 786**

- Molte proteine e molti lipidi sono trasportati automaticamente dal reticolo del *trans*-Golgi alla superficie della cellula 786
- Un recettore del mannosio 6-fosfato smista le idrolasi lisosomiali nel reticolo del *trans*-Golgi 787
- Negli esseri umani difetti nella GlcNAc fosfotrasferasi causano una malattia da deposito lisosomiale 788
- Le vescicole secretorie gemmano dal reticolo del *trans*-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 *trans*-Golgi al dominio appropriato della membrana plasmatica 795

**Il trasporto nella cellula dalla membrana plasmatica: l'endocitosi 797**

- 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 *ESCRT* mediano la formazione delle vescicole intraluminari nei corpi multivescicolari 805

**Degradazione e riciclo di macromolecole nei lisosomi 808**

- 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 macropinosi 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 821**

**Il mitocondrio 823**

- 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 *c* reduttasi prende e rilascia protoni su lati opposti della membrana della cresta, agendo da pompa protonica 839
- Il complesso della citocromo *c* ossidasi pompa i protoni e riduce O<sub>2</sub> 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  $\Delta G$  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<sub>2</sub> in zuccheri 856

▪ La fissazione del carbonio in alcune piante viene compartimentalizzata per favorire la crescita a basse concentrazioni di CO<sub>2</sub> 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 *b<sub>6</sub>f* 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 **883**

#### Principi della segnalazione cellulare **883**

- 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 **902**

- 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 **921**

- 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 monomeric 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 $\beta$  agiscono tramite recettori serina/treonina chinasi e Smad **936**

#### Vie di segnalazione alternative nella regolazione genica **938**

- Il recettore Notch è un regolatore trascrizionale latente **939**
- Le proteine Wnt attivano Frizzled e inibiscono la degradazione della  $\beta$ -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 $\kappa$ 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  
BIBLIOGRAFIA**

**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<sup>2+</sup> 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  $\gamma$ -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
- Le proteine che sequestrano la tubulina e che tagliano i microtubuli modulano la dinamica dei microtubuli 1010
- 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 dalla 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 1037**  
**BIBLIOGRAFIA 1039**

**CAPITOLO 17 Il ciclo cellulare 1041**

**Una panoramica sul ciclo cellulare 1042**

- Il ciclo cellulare eucariote si divide in quattro fasi 1042

- Il controllo del ciclo cellulare è simile in tutti gli eucarioti 1043
- La progressione del ciclo cellulare può essere studiata in vari modi 1044

**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 ciclosoma (APC/C) attiva la transizione da metafase ad anafase 1052
- La fase G<sub>1</sub> 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<sub>1</sub>-Cdk e G<sub>1</sub>/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	<b>Le giunzioni cellula-matrice</b>	<b>1165</b>
▪ 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 <sup>2+</sup>	1143	<b>La parete cellulare vegetale</b>	<b>1172</b>
<b>La matrice extracellulare dei tessuti animali</b>	<b>1145</b>	▪ 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	<b>PROBLEMI</b>	1179
▪ Le catene di collagene subiscono una serie di modifiche post-traduzionali	1152	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	1181
▪ Collagene associati alle fibrille secrete aiutano a organizzarle	1152	<b>CAPITOLO 20</b>	
▪ L'elastina conferisce elasticità ai tessuti	1153	<b>Il cancro</b>	<b>1182</b>
▪ Le cellule regolano e rispondono alle proprietà meccaniche della matrice	1155	<b>Il cancro come processo microevolutivo</b>	<b>1182</b>
▪ 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 coloretale evolve lentamente attraversando una successione di cambiamenti visibili 1212
- Poche lesioni genetiche cruciali sono comuni a una grande percentuale di cancro coloretali 1214

- Alcune forme di cancro coloretale 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 *Brca1* e *Brca2* 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 1232**  
**BIBLIOGRAFIA 1234**

**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	<b>La successione temporale dello sviluppo</b>	<b>1266</b>
▪ 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
<b>Il meccanismo del patterning</b>	<b>1245</b>	▪ 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'ocita 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'ocita, 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	<b>La morfogenesi</b>	<b>1277</b>
▪ 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 <i>Trithorax</i> e <i>Polycomb</i> 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 <i>Dorsal</i>	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  
BIBLIOGRAFIA**

**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  
BIBLIOGRAFIA**

**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 invariati 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 IaZ Guarda!**

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



# Prefazione

**P**erché scrivere un libro di testo di biologia cellulare? Qual è il suo valore, avendo oggi a disposizione un vasto “mondo digitale” in cui è possibile trovare informazioni sulla cellula in modo semplice, gratuito e digitando poche lettere sulla tastiera di un computer? La risposta è che un libro di testo fornisce quello che il digitale e le risorse liberamente accessibili su Internet non possono fornire, cioè una cura delle conoscenze e una guida esperta, e accurata, alla bellezza e alla complessità delle cellule. Il nostro libro fornisce una narrazione che accompagna chi legge in maniera logica e progressiva attraverso i concetti chiave della disciplina, le componenti cellulari e gli esperimenti. In questo modo chi studia può costruirsi un proprio quadro concettuale della biologia della cellula, che lo conduca ad apprezzare, e valutare criticamente, l’entusiasmante “corsa” alle nuove scoperte biomolecolari. Questo è quello che abbiamo cercato di fare in *Biologia molecolare della cellula* in ognuna delle edizioni.

Questo libro è stato preparato in gran parte durante la pandemia di COVID-19. Molte delle domande che questa crisi globale ha generato sono quesiti di biologia cellulare, tra cui il modo con cui i virus penetrano nelle cellule, come si replicano, come risponde il nostro sistema immunitario, come vengono sviluppati i vaccini e in che modo la ricerca scopre i dettagli molecolari della struttura dei virus; tutto questo sapere è necessario per lo sviluppo rapido, sicuro ed efficace di vaccini, e le risposte a queste domande si possono trovare in questo libro di testo. Per far spazio a questi nuovi concetti, così come a molti altri progressi recenti della nostra conoscenza, alcuni contenuti inclusi nelle edizioni precedenti sono stati ridotti.

Ma capire ciò che avviene all’interno della cellula richiede più che semplici parole. Per questo motivo, il nostro libro contiene più di 1500 illustrazioni che creano una narrazione parallela, strettamente intrecciata con il testo, in cui ogni figura fornisce un supporto per comprendere i concetti chiave. La chiarezza, la semplicità e la coerenza delle immagini, ottenuta con l’uso di forme e colori specifici per ogni elemento (per esempio, DNA *rosso* e proteine *verdi*), permettono a chi studia di acquisire una panoramica dei contenuti semplicemente scorrendo le figure. In questa edizione, accanto alle strutture delle proteine più importanti, abbiamo inserito il codice per individuarle nella banca dati delle proteine (PDB). Questi codici inseriti nel sito RSCB-PDB ([rcsb.org](http://rcsb.org)) permettono di esplorare in dettaglio strutture e altre caratteristiche delle proteine che costituiscono il cardine della biologia cellulare. In aggiunta, il testo è corredato da video che rendono più immediata la comprensione di alcuni concetti.

Anche in questa edizione, John Wilson e Tim Hunt hanno contribuito con i loro problemi peculiari e ingegnosi, per aiutare studenti e studentesse a raggiungere una comprensione del testo più profonda, grazie allo studio attivo. I problemi inseriti alla fine dei capitoli enfatizzano gli esperimenti e gli approcci quantitativi in modo da stimolare il pensiero critico.

Sono stati pubblicati diversi milioni di articoli scientifici importanti nell’ambito della biologia cellulare e molti di nuovi ne vengono pubblicati ogni giorno. La sfida per noi è stata quella di selezionare tra questo enorme numero di informazioni quelle utili per costruire una base concettuale accurata e chiara che spieghi il funzionamento delle cellule. Abbiamo puntato in alto, cercando innanzitutto di sostenere la formazione di studentesse e studenti di Biologia cellulare, compresa la prossima generazione di bioscienziati e bioscienziate, ma anche di supportare ricercatrici e ricercatori che conducono studi fondamentali per sviluppare nuove applicazioni in grado di migliorare la condizione umana.

E, quindi, perché leggere un libro di testo? Viviamo in un mondo che presenta all'umanità molte sfide e problemi legati alla biologia della cellula, compreso il declino della biodiversità, i cambiamenti climatici, l'insicurezza alimentare, la degradazione dell'ambiente, il depauperamento delle risorse e le malattie di piante e animali. In quest'ottica speriamo che questa nuova edizione del nostro libro di testo aiuti a capire meglio questi problemi e, in molti casi, contribuisca a risolverli.

## Com'è fatto questo libro

### Le novità di questa edizione

Ogni capitolo della settima edizione contiene aggiornamenti rilevanti sulle nuove scoperte nel campo della biologia cellulare. Alcuni degli aggiornamenti inseriti comprendono:

- l'impatto delle nuove scoperte sul genoma umano, incluso ciò che è stato appreso dal sequenziamento di centinaia di migliaia di genomi umani (Capitolo 4) e un ampio aggiornamento sui genomi tumorali (Capitolo 20);
- nuove ricerche su agenti patogeni, malattie e metodi per combatterli, tra cui approfondimenti sulla pandemia di COVID-19 (Capitoli 1, 5 e 23) e sui vaccini a mRNA (Capitolo 24);
- le nuove conoscenze sull'organizzazione cellulare, comprese le informazioni sui condensati biomolecolari (Capitoli 3, 6, 7, 12 e 14) e sull'organizzazione dei cromosomi tramite l'estrusione di anelli di DNA (Capitoli 4, 7 e 17);
- un ampliamento del testo dedicato alle nuove tecnologie microscopiche, tra cui la super-risoluzione in microscopia ottica e la criomicroscopia elettronica a risoluzione atomica (Capitolo 9), e le nuove scoperte ottenute con queste tecnologie, come i canali piezoelettrici attivati dallo stiramento (Capitolo 11);
- diversi e diffusi aggiornamenti sull'evoluzione, compreso un nuovo approfondimento sulla diversità della vita (Capitolo 1), le nuove scoperte sull'evoluzione umana (Capitolo 4) e dell'HIV (Capitolo 23).

Inoltre, circa un quarto delle illustrazioni del libro sono completamente nuove o aggiornate in modo rilevante per garantire accuratezza, chiarezza e un impatto visivo moderno e didatticamente efficace.

### La struttura del libro

Sebbene i capitoli di questo libro possano essere letti indipendentemente l'uno dall'altro, sono organizzati secondo una sequenza logica e accorpati in cinque parti:

- i primi tre capitoli della Parte 1 coprono i principi fondamentali e la biochimica di base; possono servire come introduzione per chi non ha studiato biochimica in precedenza o come ripasso per chi l'ha già studiata;
- la Parte 2 tratta l'immagazzinamento, l'espressione e la trasmissione dell'informazione genetica;
- la Parte 3 presenta i principi dei metodi sperimentali più rilevanti per lo studio e l'analisi delle cellule; in questa parte, una sezione intitolata *Analisi matematica della funzione cellulare* (nel Capitolo 8) fornisce una dimensione in più alla nostra comprensione della regolazione e della funzione cellulare;
- la Parte 4 descrive l'organizzazione interna della cellula;
- la Parte 5 illustra il comportamento delle cellule nei sistemi pluricellulari; inizia con lo spiegare in che modo le cellule si assemblano tra loro, e si conclude con i capitoli sui patogeni e sul sistema immunitario innato e adattativo.

All'interno dei capitoli, al termine di ogni sezione, le schede *In sintesi* forniscono un breve riepilogo dei concetti fondamentali. Completano il testo numerosi *Quadri*, grandi tavole illustrate con figure corredate di brevi testi che forniscono una visione d'insieme su argomenti importanti e di base.

### Problemi di fine capitolo

Alla fine di ogni capitolo è proposta una selezione di problemi, scritti da John Wilson e Tim Hunt. Le soluzioni sono disponibili in digitale (in inglese) nel sito del libro e tramite l'app **laZ Guarda!**.

### Letture consigliate

Ogni capitolo è completato dalla *Bibliografia*, una breve lista di riferimenti bibliografici selezionati, ordinati alfabeticamente per cognome dell'autore e suddivisi in base alle principali sezioni del capitolo. Molte tra le letture segnalate includono i lavori originali in cui sono stati pubblicati per la prima volta scoperte fondamentali.

### Termini chiave

Nel corso del libro, il **grassetto** è stato utilizzato per evidenziare i termini chiave nel punto in cui si svolge la spiegazione di cui rappresentano il concetto principale. Il *corsivo* è invece impiegato per distinguere termini importanti con un minore grado di enfasi. Per fornire un supporto ulteriore alla comprensione dei termini tecnici, il testo è corredato da un *Glossario interattivo*, disponibile in digitale nel sito del libro e tramite l'applicazione **laZ Guarda!**, che copre tutti i principali termini della biologia cellulare; il glossario dovrebbe essere la prima risorsa per chi incontra un termine tecnico sconosciuto.

## Nomenclatura di geni e proteine

Per ogni specie esiste una convenzione specifica con cui vengono denominati i geni; l'unica caratteristica comune è che essi sono sempre scritti in corsivo. In alcune specie (come quella umana) i nomi dei geni sono scritti in maiuscolo; in altre specie (come il pesce zebra) sono sempre in minuscolo; in altre ancora (come la maggioranza dei casi per il topo) la prima lettera del nome è maiuscola e le altre sono minuscole o (come nella *Drosophila*) i geni sono scritti con combinazioni di lettere maiuscole e minuscole diverse a seconda che il primo allele mutante scoperto produca un fenotipo dominante o recessivo. Anche le convenzioni per denominare le proteine variano in modo simile.

Questo caos tipografico crea a tutti dei gran mal di testa. Inoltre, ci sono molte occasioni, soprattutto in un testo come questo, in cui abbiamo bisogno di riferirci genericamente a un gene, senza dover specificare se è la versione del topo, umana, del pollo o dell'ippopotamo, perché sono tutte equivalenti per gli scopi della spiegazione. Quindi, quale convenzione dovremmo usare?

In questo volume abbiamo deciso di mettere da parte le diverse convenzioni utilizzate per le singole specie e di seguire una regola comune: abbiamo scritto tutti i nomi dei geni come se fossero nomi propri di persona o di luoghi, ossia con la prima lettera maiuscola e le altre minuscole, ma in corsivo, per esempio *Apc*, *Bazooka*, *Cdc2*, *Dishevelled*, *Egl1*. La proteina corrispondente a ognuno di essi, quando prende il nome dal gene, è scritta nello stesso modo ma in caratteri normali anziché in corsivo, per esempio *Apc*, *Bazooka*, *Cdc2*, *Dishevelled*, *Egl1*. Quando è necessario specificare l'organismo, è stato anteposto un prefisso al nome del gene.

Per completezza, elenchiamo alcuni ulteriori dettagli delle regole di nomenclatura che abbiamo seguito. In alcuni casi, per tradizione, è aggiunta una lettera al nome per distinguere geni che sono tra loro in relazione funzionale o evolutiva: per tali geni abbiamo messo quella lettera in maiuscolo solo se è consuetudine fare così (*LacZ*, *RecA*, *HoxA4*).

La nomenclatura delle proteine costituisce un problema più difficile. Molte di esse hanno nomi che seguono regole proprie, assegnati prima che venisse denominato il gene. Questi nomi hanno varie forme, benché la maggioranza di essi inizi tradizionalmente con una lettera minuscola (actina, emoglobina, catala-

si), altre sono acronimi (come GFP, *Green Fluorescent Protein*, la proteina fluorescente verde, o BMP4, *Bone Morphogenetic Protein 4*, la proteina morfogenica 4 dell'osso). Uniformare forzatamente tutti questi nomi sarebbe stata una violenza eccessiva nei confronti degli usi consolidati e quindi li abbiamo semplicemente scritti nel modo tradizionale. Tuttavia, per i nomi dei geni corrispondenti a tutti questi casi abbiamo utilizzato la nostra regola standard: *Actina*, *Emoglobina*, *Catalasi*, *Gfp*, *Bmp4*.

Per chi desidera conoscere le regole delle denominazioni ufficiali, la tabella riportata qui sotto mostra alcune delle convenzioni ufficiali per alcune specie, regole che perlopiù abbiamo violato in questo testo, nel modo che abbiamo spiegato.

Organismo	Convenzione specie-specifica		Convenzione unificata usata in questo libro	
	Gene	Proteina	Gene	Proteina
Topo	<i>Hoxa4</i>	Hoxa4	<i>HoxA4</i>	HoxA4
	<i>Bmp4</i>	BMP4	<i>Bmp4</i>	BMP4
	<i>integrina α-1, Itgα1</i>	integrina α1	<i>Integrina α1, Itgα1</i>	integrina α1
Essere umano	<i>HOXA4</i>	HOXA4	<i>HoxA4</i>	HoxA4
Pesce zebra	<i>cyclops, cyc</i>	Cyclops, Cyc	<i>Cyclops, Cyc</i>	Cyclops, Cyc
<i>Caenorhabditis</i>	<i>unc-6</i>	UNC-6	<i>Unc6</i>	Unc6
<i>Drosophila</i>	<i>sevenless, sev</i> (così chiamato dal fenotipo mutante recessivo)	Sevenless, SEV	<i>Sevenless, Sev</i>	Sevenless, Sev
	<i>Deformed, Dfd</i> (così chiamato dal fenotipo mutante dominante)	Deformed, DFD	<i>Deformed, Dfd</i>	Deformed, Dfd
Lievito				
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (lievito gemmante)	<i>CDC28</i>	Cdc28, Cdc28p	<i>Cdc28</i>	Cdc28
<i>Schizosaccharomyces pombe</i> (lievito a fissione)	<i>Cdc2</i>	Cdc2, Cdc2p	<i>Cdc2</i>	Cdc2
<i>Arabidopsis</i>	<i>GAI</i>	GAI	<i>Gai</i>	GAI
<i>E. coli</i>	<i>uvrA</i>	UvrA	<i>UvrA</i>	UvrA

## Autrici e autori

---

**Bruce Alberts** ha conseguito il dottorato presso l'Harvard University (Boston, Stati Uniti) ed è titolare della Chancellor's Leadership Chair in Biochimica e Biofisica per la Scienza e l'Educazione presso la University of California, a San Francisco. È stato caporedattore della rivista *Science* dal 2008 al 2013 e presidente per dodici anni della National Academy of Sciences degli Stati Uniti (1993-2005).

**Rebecca Heald** ha conseguito il dottorato presso l'Harvard University ed è professoressa di Biologia molecolare e cellulare presso la University of California, a Berkeley. Attualmente ricopre anche il ruolo di co-direttrice del dipartimento.

**Alexander Johnson** ha conseguito il dottorato presso l'Harvard University ed è professore di Microbiologia e Immunologia presso la University of California, a San Francisco. È inoltre direttore del Programma in Scienze Biologiche presso la stessa università.

**David Morgan** ha conseguito il dottorato presso la University of California, a San Francisco, ed è professore nel Dipartimento di Fisiologia, oltre a ricoprire il ruolo di vicepreside per la ricerca nella Scuola di Medicina.

**Martin Raff** ha ottenuto la laurea in medicina presso la McGill University McGill ed è professore emerito di Biologia e membro affiliato del Medical Research Council Laboratory per la Biologia molecolare cellulare.

**Peter Walter** ha conseguito il dottorato presso la Rockefeller University di New York (Stati Uniti) ed è professore nel Dipartimento di Biochimica e Biofisica presso la University of California, a San Francisco. È anche ricercatore presso l'Howard Hughes Medical Institute (Chevy Chase, Maryland, Stati Uniti).

**John Wilson** ha ottenuto il dottorato presso il California Institute of Technology. È professore emerito di Biochimica e Biologia Molecolare presso il Baylor College of Medicine a Houston (Texas, Stati Uniti).

**Tim Hunt** ha conseguito il dottorato presso la University of Cambridge, in Inghilterra, dove ha insegnato Biochimica e Biologia cellulare per oltre 20 anni. Ha lavorato presso il Cancer Research del Regno Unito dal 1990 al 2010. Ha condiviso il Premio Nobel per la Fisiologia o la Medicina nel 2001 con Lee Hartwell e Paul Nurse. Si è trasferito a Okinawa (Giappone) nel 2016.

# Il citoscheletro

## CAPITOLO 16

Per funzionare correttamente le cellule devono organizzarsi nello spazio e interagire meccanicamente tra loro e con il loro ambiente. Oltre ad avere una forma corretta, devono essere robuste e strutturate internamente in modo appropriato. Molte di esse devono anche essere capaci di cambiare forma e di spostarsi da un punto all'altro. Tutte devono essere in grado di riorganizzare i loro componenti interni mentre crescono, si dividono e si adattano a circostanze mutevoli. Queste funzioni spaziali e meccaniche dipendono da un notevole sistema di filamenti chiamato **citoscheletro** (Figura 16.1).

Le diverse funzioni del citoscheletro si basano sul comportamento di tre principali famiglie di filamenti proteici: *filamenti di actina*, *microtubuli* e *filamenti intermedi*. Ciascun tipo di filamento ha proprietà meccaniche, dinamiche e ruoli biologici distinti, ma tutti hanno in comune alcune caratteristiche fondamentali. Così come noi abbiamo bisogno che i nostri legamenti, ossa e muscoli lavorino insieme, tutti e tre i sistemi di filamenti del citoscheletro normalmente devono funzionare di concerto per conferire alla cellula forza, forma e capacità di dividersi e spostarsi.

In questo capitolo descriveremo la funzione e la conservazione evolutiva dei sistemi di filamenti cellulari. Spiegheremo i principi che sono alla base del loro assemblaggio e disassemblaggio e il modo in cui altre proteine interagiscono con i filamenti per alterarne la dinamica e guidarne l'organizzazione. Infine descriveremo come i sistemi del citoscheletro collaborano con altri componenti cellulari per generare la *polarizzazione cellulare*, che è essenziale per molti aspetti del comportamento e della funzione cellulare.

### Funzione e dinamica del citoscheletro

I tre tipi principali di filamenti citoscheletrici sono responsabili di diversi aspetti dell'organizzazione spaziale e delle proprietà meccaniche della cellula. I filamenti di actina determinano la forma della superficie della cellula e sono necessari per la locomozione dell'intera cellula; inoltre guidano la strozzatura che si forma quando una cellula si divide in due. I microtubuli determinano le posizioni degli organuli, dirigono il trasporto intracellulare e formano il fuso mitotico che segrega i cromosomi durante la divisione cellulare. I filamenti intermedi forniscono la forza meccanica. Tutti questi filamenti del citoscheletro interagiscono con centinaia di proteine accessorie che regolano e collegano i filamenti ad altri componenti cellulari, oltre che tra loro. Le proteine accessorie, essenziali per l'assemblaggio controllato dei filamenti del citoscheletro in particolari posizioni, comprendono le *proteine motrici*, notevoli macchine molecolari che convertono l'energia ottenuta dall'idrolisi di ATP in forza meccanica che può muovere gli organuli lungo i filamenti o muovere i filamenti stessi.

In questa parte del capitolo vedremo le caratteristiche generali delle proteine che costituiscono i filamenti del citoscheletro. Ci concentreremo sulla loro capacità di formare strutture intrinsecamente polarizzate, che si auto-organizzano e che sono altamente dinamiche, così da permettere alla cellula di modificare rapidamente la struttura e la funzione del citoscheletro quando le condizioni cambiano.

**Figura 16.1 Il citoscheletro.** (A) Una cellula in coltura è stata fissata e colorata per mostrare il suo sistema citoplasmatico di microtubuli (*verde*) e di filamenti di actina (*rosso*). (B) Questa cellula in divisione è stata colorata per mostrare i microtubuli del fuso (*verde*) e la gabbia circostante di filamenti intermedi (*rossi*). Il DNA in entrambe le cellule è colorato in *azzurro*. [A, per gentile concessione di Albert Tousson, High Resolution Imaging Facility, University of Alabama a Birmingham; B, per gentile concessione di Conly Rieder.]

Funzione e dinamica del citoscheletro

L'actina

Miosina e actina

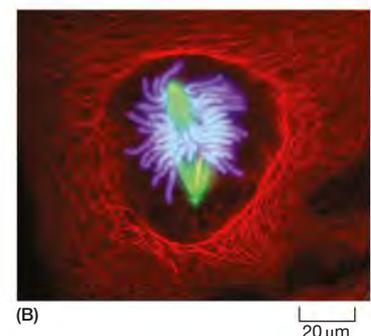
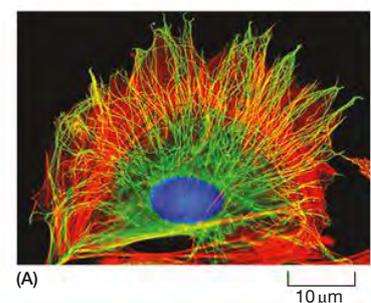
I microtubuli

Filamenti intermedi e altri polimeri citoscheletrici

Polarizzazione cellulare e coordinazione del citoscheletro

Scarica **laZ Guarda!**

e inquadra qui per vedere le risorse digitali di questo capitolo



### I filamenti citoscheletrici, pur essendo dinamici, possono formare strutture stabili

I sistemi citoscheletrici sono dinamici e adattabili, organizzati più come file di formiche che come autostrade. Una singola fila di formiche può perdurare per molte ore, estendendosi dal nido fino a una piacevole area picnic, ma le singole formiche al suo interno sono tutt'altro che statiche. Se la formica esploratrice trova una nuova fonte di cibo migliore, o se le persone che hanno fatto il picnic ripuliscono e se ne vanno, la struttura dinamica si riorganizza con stupefacente rapidità. In modo simile, strutture citoscheletriche su larga scala possono cambiare o persistere, secondo le necessità, perdurando per periodi di tempo che vanno da meno di un minuto fino all'intera vita della cellula, ma i singoli componenti macromolecolari che costituiscono queste strutture sono in uno stato di flusso continuo. Di conseguenza, come l'alterazione di una fila di formiche, la riorganizzazione strutturale in una cellula richiede poca energia extra quando le condizioni cambiano.

La regolazione del comportamento dinamico e dell'assemblaggio dei filamenti del citoscheletro permette alle cellule eucariote di costruire una vastissima gamma di strutture con i tre sistemi base di filamenti. Le micrografie del **Quadro 16.1** mostrano alcune di queste strutture. I filamenti di actina sono situati sotto la membrana plasmatica delle cellule animali in uno strato chiamato *corteccia cellulare*, conferendo resistenza e forma al sottile doppio strato lipidico. Essi formano inoltre molti tipi di sporgenze della superficie cellulare. Alcune di queste sono strutture dinamiche, come i *filopodi*, i *lamellipodi* e gli *pseudopodi* utilizzati dalle cellule per esplorare il territorio e muoversi. Matrici più stabili permettono alle cellule di aggrapparsi a un substrato sottostante e fanno sì che il muscolo possa contrarsi. I fasci regolari delle *stereociglia* sulla superficie delle cellule capellute dell'orecchio interno contengono fasci stabili di filamenti di actina che si inclinano come sbarre rigide in risposta al suono; i *microvilli*, presenti sulla superficie delle cellule epiteliali intestinali, ingrandiscono molto l'area della superficie apicale della cellula per aumentare l'assorbimento di nutrienti. Nei vegetali i filamenti di actina guidano il rapido flusso del citoplasma all'interno delle cellule.

I microtubuli, che si trovano spesso organizzati come un reticolo citoplasmatico che si estende fino alla periferia della cellula, possono riorganizzarsi rapidamente per formare un *fuso mitotico* bipolare durante la divisione cellulare. Inoltre, essi possono formare le *ciglia*, che agiscono da fruste mobili o da dispositivi sensoriali sulla superficie della cellula, oppure fasci strettamente allineati che servono da binari per il trasporto di materiali lungo gli assoni dei neuroni. Nelle cellule vegetali file organizzate di microtubuli aiutano a dirigere lo schema di sintesi della parete cellulare, mentre in molti protozoi formano la struttura su cui è costruita l'intera cellula.

I filamenti intermedi rivestono la faccia interna dell'involucro nucleare, formando una gabbia protettiva per il DNA della cellula; nel citosol essi sono avvolti in robusti cavi che possono tenere insieme i foglietti di cellule epiteliali, aiutare le cellule nervose a emettere assoni lunghi e robusti e, negli esseri umani, permettere la formazione di appendici resistenti come capelli e unghie.

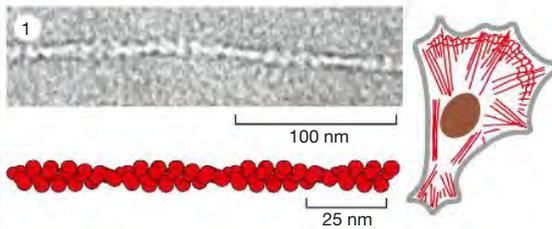
Un importante e sensazionale esempio di riorganizzazione rapida del citoscheletro avviene durante la divisione cellulare, come mostrato nella **Figura 16.2** per un fibroblasto che cresce in una piastra di coltura. Dopo la replicazione dei cromosomi, la disposizione dei microtubuli in interfase che occupa tutto il citoplasma si riconfigura formando il *fuso mitotico* bipolare, che trasferisce le due copie di ciascun cromosoma nei due nuclei figli separati. Nello stesso tempo le strutture specializzate di actina che permettono al fibroblasto di strisciare attraverso la superficie della piastra si riorganizzano, cosicché la cellula smette di muoversi e assume una forma più sferica. L'actina e la sua proteina motrice associata, la miosina, formano poi una cintura attorno al centro della cellula, l'*anello contrattile*, che si stringe come un piccolissimo muscolo per dividere la cellula in due. Quando la divisione è completa, i citoscheletri dei due fibroblasti figli ricreano le strutture presenti durante l'interfase, trasformando così le due cellule figlie tondeggianti in due versioni più piccole dell'appiattita e strisciante cellula madre.

Molte cellule hanno bisogno, per le loro normali funzioni, di rapide riorganizzazioni del citoscheletro anche durante l'interfase. Per esempio, il *neutrofilo*, un tipo di globulo bianco, insegue e ingloba batteri e funghi che accidentalmente

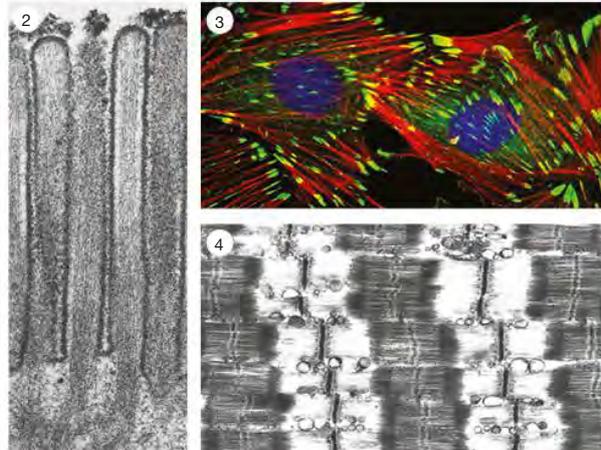
## QUADRO 16.1

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

#### FILAMENTI DI ACTINA

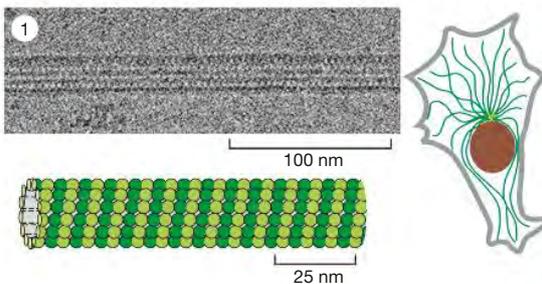


I **filamenti di actina** (noti anche come *microfilamenti*) sono polimeri elicoidali della proteina actina. Essi appaiono come strutture flessibili, con un diametro di 8 nm, e sono organizzati in vari fasci lineari, reti bidimensionali e gel tridimensionali. Sebbene i filamenti di actina siano dispersi in tutta la cellula, sono concentrati soprattutto nella corteccia, appena sotto la membrana plasmatica. (1) Singolo filamento di actina; (2) microvilli; (3) fibre da stress (*rosso*) che terminano nelle adesioni focali (*verde*); (4) muscolo striato.

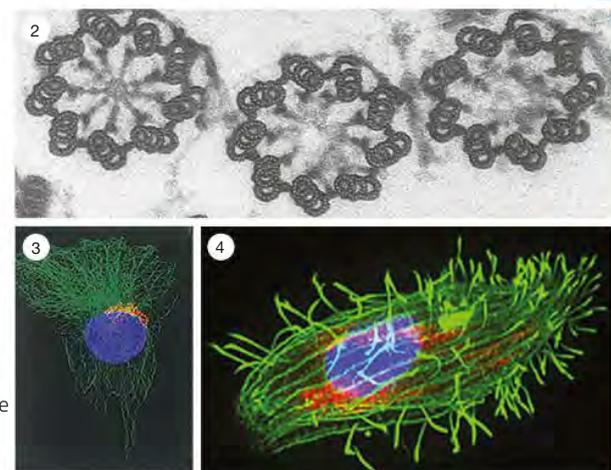


Micrografie per gentile concessione di R. Craig (1 e 4); P.T. Matsudaira e D.R. Burgess (2); K. Burridge (3).

#### MICROTUBULI

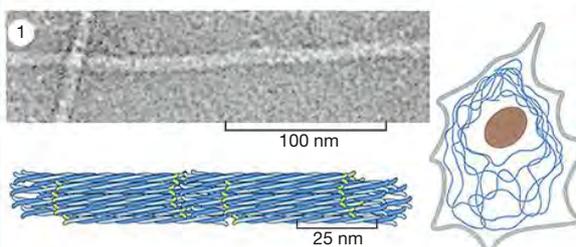


I **microtubuli** sono lunghi cilindri cavi composti dalla proteina tubulina. Con un diametro esterno di 25 nm, essi sono molto più rigidi dei filamenti di actina. I microtubuli sono lunghi e dritti e spesso hanno un'estremità attaccata a un centro organizzatore dei microtubuli (MTOC) chiamato *centrosoma*. (1) Singolo microtubulo; (2) sezione trasversale alla base di tre ciglia che mostra le triplette di microtubuli; (3) matrice dei microtubuli (*verde*) e organelli (*rosso*) in interfase; (4) protozoo ciliato.

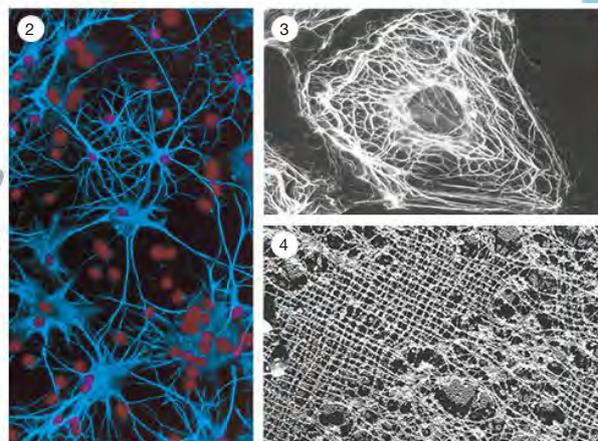


Micrografie per gentile concessione di R. Wade (1); D.T. Woodrow e R.W. Linck (2); D. Shima (3); D. Burnette (4).

#### FILAMENTI INTERMEDI

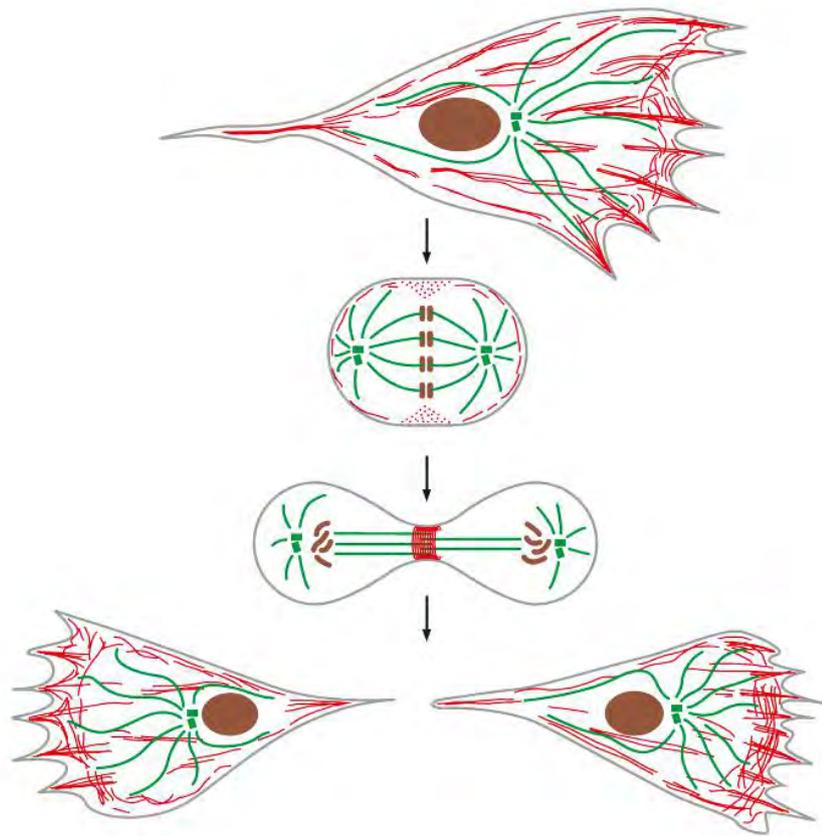


I **filamenti intermedi** sono fibre simili a corde con un diametro di circa 10 nm; sono formati da proteine dei filamenti intermedi, che costituiscono una famiglia grande ed eterogenea. Un tipo di filamento intermedio forma un reticolo chiamato lamina nucleare appena sotto la membrana nucleare interna. Altri tipi si estendono nel citoplasma, conferendo alle cellule forza meccanica. In un tessuto epiteliale essi attraversano il citoplasma da una giunzione cellulare all'altra, rinforzando così l'intero epitelio. (1) Singolo filamento intermedio; (2) filamenti intermedi (*blu*) nei neuroni e (3) in una cellula epiteliale; (4) lamina nucleare.



(1) Da Goldie, K.N. *et al. J. Struct. Biol.* **158**, 378-385 (2007); (2) Kedersha, N.; (3) Alvin Tesler/Science Source; (4) da Aebi, U. *et al. Nature* **323**, 560-564, pubblicata nel 1986 da Nature Publishing Group. Riprodotta con il permesso di SNCSC.

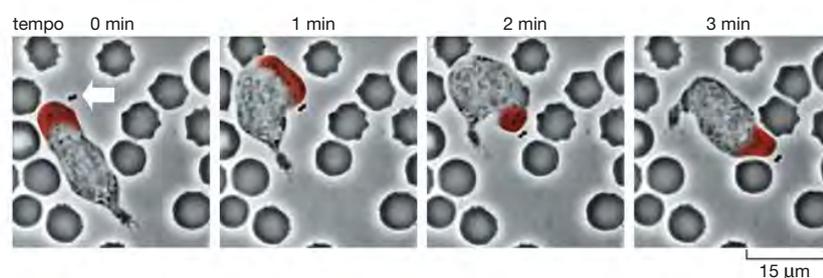
**Figura 16.2 Schema dei cambiamenti nell'organizzazione del citoscheletro associati alla divisione cellulare.** Il fibroblasto che striscia mostrato qui ha un citoscheletro di actina dinamico e polarizzato (*rosso*) che assembla lamellipodi e filopodi per spingere il suo bordo in avanzamento verso destra. La polarizzazione del citoscheletro di actina è coadiuvata dal citoscheletro di microtubuli (*verde*), costituito da lunghi microtubuli che si dipartono da un singolo centro di organizzazione dei microtubuli posto davanti al nucleo. Quando la cellula si divide, i filamenti di actina vengono riorganizzati e la cellula assume una forma sferica. L'insieme di microtubuli polarizzati si riorganizza formando un fuso mitotico bipolare, che è responsabile dell'allineamento e poi della separazione dei cromosomi duplicati (*marrone*). Dopo la segregazione dei cromosomi, i filamenti di actina formano un anello contrattile al centro della cellula, che divide la cellula in due. Una volta che la divisione cellulare è stata completata, le due cellule figlie riorganizzano sia il citoscheletro di actina sia quello di microtubuli per formare versioni più piccole di quelli che erano presenti nella cellula madre; questo permette alle due cellule di strisciare ognuna per la sua strada.



si introducono in parti del corpo normalmente sterili, per esempio attraverso un taglio della pelle. Come molte cellule che strisciano, i neutrofilo avanzano estendendo una struttura sporgente riempita di filamenti di actina di nuova polimerizzazione. Quando l'elusiva preda batterica si muove in una direzione diversa, il neutrofilo può riorganizzare le sue strutture sporgenti polarizzate nel giro di pochi secondi (**Figura 16.3**).

### Il citoscheletro determina l'organizzazione e la polarizzazione cellulari

In cellule che hanno raggiunto una morfologia differenziata e stabile, come i neuroni maturi o le cellule epiteliali, gli elementi dinamici del citoscheletro producono strutture stabili su larga scala per l'organizzazione della cellula. Per esempio, in cellule epiteliali specializzate che rivestono organi come l'intestino o il polmone, le protrusioni della superficie cellulare che si basano sul citoscheletro, compresi i



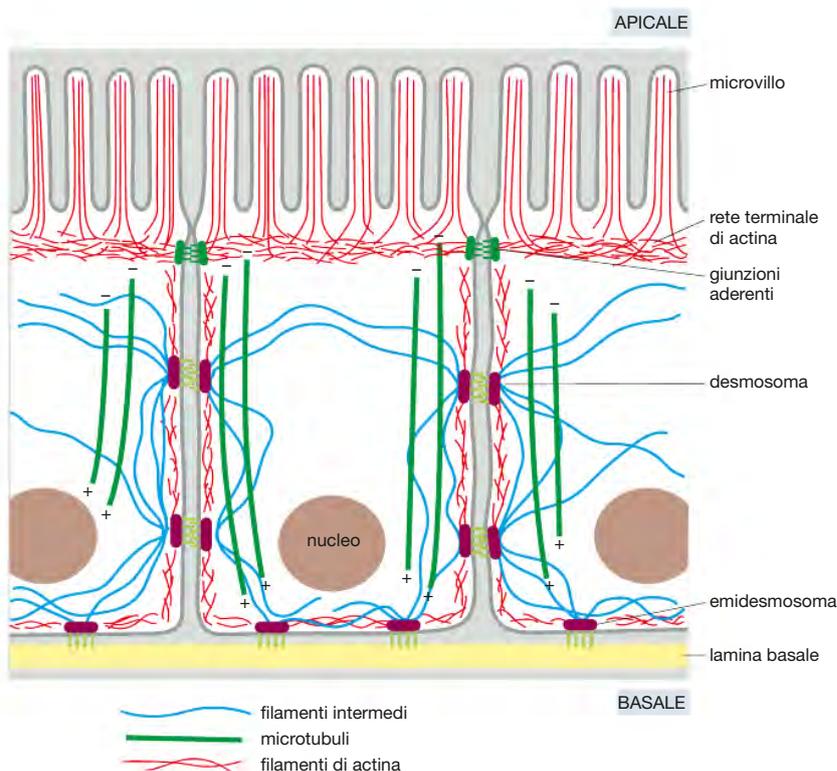
**Figura 16.3 Un neutrofilo che insegue dei batteri.** In questo preparato di sangue umano un gruppo di batteri (*freccia bianca*) sta per essere catturato da un neutrofilo. Appena i batteri si muovono, il neutrofilo riassume velocemente la densa rete di actina in corrispondenza del bordo in avanzamento (evidenziato in *rosso*) per spingersi verso la posizione dei batteri. Il rapido disassemblaggio, seguito dal riassetto, del citoscheletro di actina di queste cellule permette loro di cambiare l'orientamento e la direzione del movimento in pochi minuti. [Da un filmato registrato da David Rogers.]

microvilli e le ciglia, sono in grado di mantenere una posizione, una lunghezza e un diametro costanti per tutta la durata della vita della cellula. Per i fasci di actina che formano i microvilli sulle cellule epiteliali intestinali questa durata è solo di alcuni giorni; invece, i fasci di actina che formano le stereociglia sulle cellule ciliate dell'orecchio interno devono mantenere la loro organizzazione stabile per tutta la durata della vita dell'animale, poiché queste cellule non vengono sostituite. Sorprendentemente, i filamenti di actina nelle stereociglia sono molto stabili, e la polimerizzazione e la depolimerizzazione sono state osservate solo alle loro estremità. Non comprendiamo ancora come facciano queste strutture di actina a conservare una lunghezza costante per decenni.

Oltre a formare protrusioni stabili e specializzate sulla superficie cellulare, il citoscheletro è anche responsabile della polarità cellulare su larga scala, rendendo le cellule capaci di distinguere tra sopra e sotto e tra davanti e dietro. L'informazione sulla polarità codificata dall'organizzazione del citoscheletro è spesso mantenuta per l'intera vita della cellula. Per esempio, le cellule epiteliali polarizzate fanno uso di serie organizzate di microtubuli, filamenti di actina e filamenti intermedi per mantenere le differenze cruciali tra la *superficie apicale* e la *superficie basolaterale*. Queste cellule devono inoltre mantenere forti contatti adesivi le une con le altre per far sì che questo singolo strato di cellule funzioni da efficace barriera fisica (Figura 16.4). Come la polarità cellulare viene stabilita è spiegato nell'ultima parte di questo capitolo.

### I filamenti si assemblano a partire da subunità proteiche che conferiscono specifiche proprietà fisiche e dinamiche

I filamenti del citoscheletro si estendono da un'estremità all'altra della cellula, per una lunghezza di decine e anche di centinaia di micrometri. Eppure le singole molecole proteiche che formano i filamenti sono lunghe soltanto pochi nanometri. La cellula costruisce i filamenti assemblando una quantità notevole di piccole subunità, come i mattoni nella costruzione di un grattacielo. Poiché queste subunità sono piccole, possono diffondere rapidamente all'interno del citoplasma, a differenza dei filamenti assemblati. In questo modo le cellule possono subire rapide riorganizzazioni strutturali, disassemblando i filamenti in un sito e riassembleandoli in un altro sito lontano.



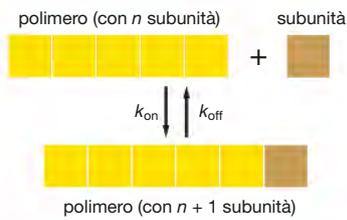
**Figura 16.4** Organizzazione del citoscheletro in cellule epiteliali polarizzate. Tutti i componenti del citoscheletro cooperano per produrre le caratteristiche forme delle cellule specializzate, come le cellule epiteliali che rivestono l'intestino tenue, mostrate qui. In corrispondenza della superficie apicale (superiore), fasci di filamenti di actina (rossi) formano microvilli che aumentano la superficie cellulare disponibile per l'assorbimento di nutrienti dal cibo. Appena sotto i microvilli, una banda di filamenti di actina che corre lungo la circonferenza della cellula è connessa a giunzioni aderenti cellula-cellula che ancorano le cellule l'una all'altra. Filamenti intermedi (blu) sono ancorati ad altri tipi di strutture adesive, tra cui desmosomi ed emidesmosomi, che connettono le cellule epiteliali in modo da formare un robusto foglio e le attaccano alla matrice extracellulare sottostante; queste strutture saranno trattate nel Capitolo 19. I microtubuli (verdi) corrono verticalmente dall'apice alla base della cellula e forniscono un sistema globale di coordinate che permette alla cellula di dirigere i componenti di nuova sintesi verso le loro posizioni appropriate.

## QUADRO 16.2

### La polimerizzazione di actina e tubulina

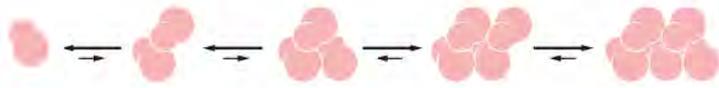
#### VELOCITÀ ON E OFF

Un polimero lineare di molecole proteiche, come un filamento di actina o un microtubulo, si assembla (polimerizza) e si disassembla (depolimerizza) per aggiunta e rimozione di subunità alle estremità del polimero. La velocità di aggiunta di queste subunità (chiamate monomeri) è data dalla costante di velocità  $k_{on}$ , che ha unità di  $M^{-1} sec^{-1}$ . La velocità di perdita è data da  $k_{off}$  (unità di  $sec^{-1}$ ).



#### NUCLEAZIONE

Un polimero elicoidale è stabilizzato da molteplici contatti fra subunità adiacenti. Nel caso dell'actina, due molecole di actina si legano debolmente fra loro, ma l'aggiunta di un terzo monomero di actina per formare un trimero rende l'intero gruppo più stabile.



Si può avere ulteriore aggiunta di monomeri a questo trimero, che agisce perciò da **nucleo** per la polimerizzazione. Nel caso della tubulina, il nucleo è più grande e ha una struttura più complicata (forse un anello di 13 o più molecole di tubulina), ma il principio è lo stesso.

L'assemblaggio di un nucleo è relativamente lento, il che spiega la fase di latenza osservabile durante la polimerizzazione. La fase di latenza può essere ridotta o abolita del tutto se si aggiungono nuclei preformati, come frammenti di microtubuli o di filamenti di actina già polimerizzati.

#### LA CONCENTRAZIONE CRITICA

Il numero di monomeri che si aggiungono al polimero (filamento di actina o microtubulo) per secondo sarà proporzionale alla concentrazione delle subunità libere ( $k_{on}C$ ), ma le subunità lasceranno l'estremità del polimero a una velocità costante ( $k_{off}$ ) che non dipende da  $C$ . Al crescere del polimero, le subunità vengono esaurite e si osserva che  $C$  scende fino a raggiungere un valore costante, chiamato **concentrazione critica** ( $C_c$ ). A questa concentrazione la velocità di aggiunta delle subunità è uguale alla velocità di perdita delle subunità.

A questo equilibrio,

$$k_{on} C = k_{off}$$

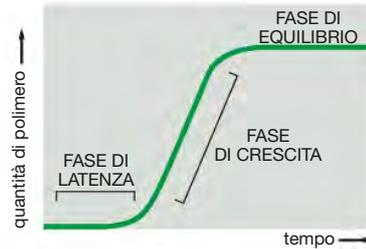
così che

$$C_c = \frac{k_{off}}{k_{on}} = K_d$$

dove  $K_d$  è la costante di dissociazione.

#### DECORSO DELLA POLIMERIZZAZIONE

L'assemblaggio *in vitro* di una proteina in un lungo polimero come può essere un filamento di citoscheletro mostra tipicamente l'andamento temporale riportato di seguito:



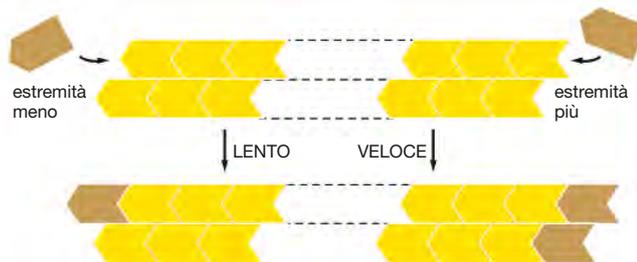
La fase di latenza corrisponde al tempo richiesto per la nucleazione.

La fase di crescita avviene quando i monomeri si aggiungono alle estremità esposte del filamento in crescita, provocando l'allungamento del filamento.

La fase di equilibrio, o stato stazionario, viene raggiunta quando la crescita del polimero dovuta ad aggiunta del monomero è bilanciata esattamente dall'accorciamento del polimero dovuto a disassemblaggio in monomeri.

#### ESTREMITÀ PIÙ E MENO

Le due estremità di un filamento di actina o di un microtubulo polimerizzano a velocità diverse. L'estremità a crescita rapida è chiamata **estremità più**, mentre l'estremità a crescita lenta è detta **estremità meno**. La differenza di velocità di crescita alle due estremità è resa possibile da cambiamenti nella conformazione di ciascuna subunità mentre entra nel polimero.



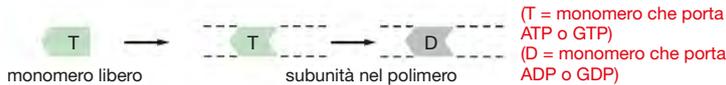
Questo cambiamento di conformazione influenza la velocità con cui le subunità sono aggiunte alle due estremità.

Anche se  $k_{on}$  e  $k_{off}$  hanno valori diversi per le estremità più e meno del polimero, il loro rapporto  $k_{off}/k_{on}$  - e quindi  $C_c$  - deve essere lo stesso a entrambe le estremità per una semplice reazione di polimerizzazione (senza idrolisi di ATP o di GTP). Ciò perché esattamente le stesse interazioni fra subunità vengono rotte quando una subunità viene perduta a una delle due estremità, e lo stato finale della subunità dopo la dissociazione è identico.

Perciò la  $\Delta G$  per la perdita di subunità, che determina la costante di equilibrio per la sua associazione all'estremità, è identica a entrambe le estremità: se l'estremità più cresce quattro volte più velocemente dell'estremità meno, deve anche accorciarsi quattro volte più velocemente. Così, per  $C > C_c$ , entrambe le estremità crescono; per  $C < C_c$ , entrambe le estremità si accorciano. L'idrolisi del nucleoside trifosfato che accompagna la polimerizzazione di actina e tubulina elimina questa limitazione.

**IDROLISI DEI NUCLEOTIDI**

Ciascuna molecola di actina porta una molecola di ATP saldamente attaccata, che viene idrolizzata a una molecola di ADP saldamente attaccata poco dopo il suo assemblaggio nel polimero. In modo simile, ciascuna molecola di tubulina porta un GTP saldamente legato, che è convertito in un GDP saldamente attaccato poco dopo che la molecola si è assemblata nel polimero.



L'idrolisi del nucleotide legato riduce l'affinità di legame della subunità per le subunità adiacenti e ne aumenta la probabilità di dissociazione da ciascuna estremità del filamento. È in genere la forma T che si aggiunge al filamento e la forma D che lo lascia.

Considerando gli eventi che avvengono nella sola estremità più:



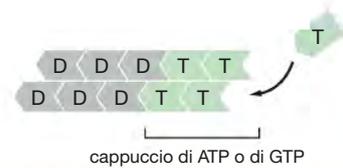
Come prima, il polimero crescerà fino a che  $C = C_c$ . Per scopi illustrativi possiamo ignorare  $k_{on}^D$  e  $k_{off}^T$  poiché sono in genere molto piccole, così che la crescita del polimero cessa quando

$$k_{on}^T C = k_{off}^D \quad \text{o} \quad C_c = \frac{k_{off}^D}{k_{on}^T}$$

Questo è uno stato stazionario e non un vero equilibrio, perché l'ATP o il GTP che è idrolizzato deve essere riformato da una reazione di scambio del nucleotide della subunità libera (D → T)

**CAPPUCCI DI ATP E CAPPUCCI DI GTP**

La velocità di aggiunta di subunità a un filamento di actina o a un microtubulo in crescita può essere maggiore della velocità con cui il nucleotide legato viene idrolizzato. In queste condizioni l'estremità ha un "cappuccio" di subunità che contengono il nucleoside trifosfato: un cappuccio di ATP su un filamento di actina o un cappuccio di GTP su un microtubulo.



**INSTABILITÀ DINAMICA e TREADMILLING**

sono due comportamenti osservati nei polimeri del citoscheletro. Entrambi sono associati a idrolisi di nucleosidi trifosfati. Si pensa che l'instabilità dinamica sia predominante nei microtubuli, mentre il treadmilling potrebbe essere predominante nei filamenti di actina.

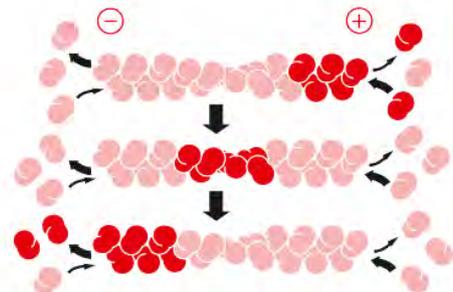
**TREADMILLING**

Una conseguenza dell'idrolisi del nucleotide che accompagna la formazione del polimero è il cambiamento della concentrazione critica alle due estremità del polimero. Poiché  $k_{off}^D$  e  $k_{on}^T$  si riferiscono a reazioni diverse, il loro rapporto  $k_{off}^D/k_{on}^T$  non è necessariamente lo stesso a entrambe le estremità del polimero, così che:

$$C_c \text{ (estremità meno)} > C_c \text{ (estremità più)}$$

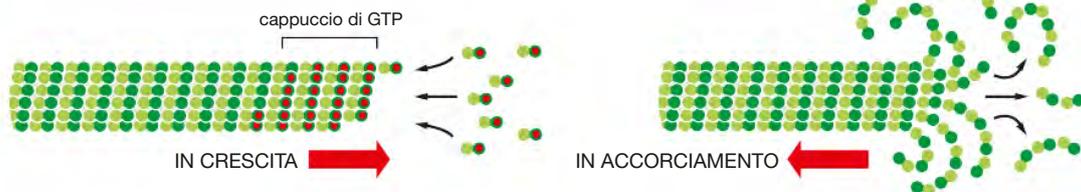
Perciò, se entrambe le estremità di un polimero sono esposte, la polimerizzazione procede fino a che la concentrazione di monomero libero raggiunge un valore che è sopra  $C_c$  per l'estremità più, ma sotto  $C_c$  per l'estremità meno.

A questo stato stazionario, le subunità subiscono un assemblaggio netto all'estremità più e un disassemblaggio netto all'estremità meno a un ritmo identico. Il polimero mantiene una lunghezza costante, anche se c'è un flusso netto di subunità attraverso il polimero, noto come **treadmilling**.



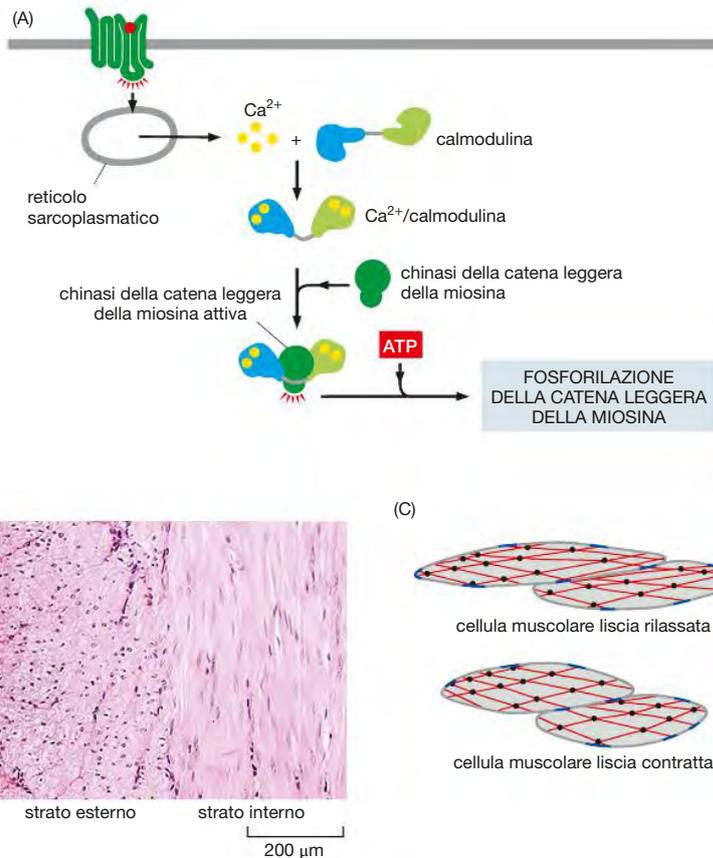
**INSTABILITÀ DINAMICA**

I microtubuli depolimerizzano circa 100 volte più velocemente da una estremità che contiene GDP tubulina rispetto a un'estremità che contiene GTP tubulina. Un cappuccio di GTP favorisce la crescita ma, se viene perso, ne consegue la depolimerizzazione.



Singoli microtubuli possono perciò alternare un periodo di crescita lenta a un periodo di rapido disassemblaggio, un fenomeno chiamato **instabilità dinamica**.

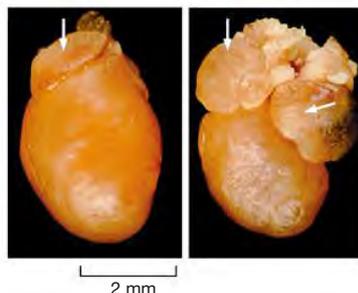
**Figura 16.32 Contrazione del muscolo liscio.** (A) In seguito alla stimolazione muscolare indotta dall'attivazione di recettori di superficie della cellula, il  $Ca^{2+}$  rilasciato nel citoplasma dal reticolo sarcoplasmatico (RS) si lega alla calmodulina (Figura 15.34). La calmodulina legata al  $Ca^{2+}$  lega poi la chinasi della catena leggera della miosina (MLCK), che fosforila la catena leggera della miosina, attivando la miosina. La miosina delle cellule non muscolari è regolata dallo stesso meccanismo (Figura 16.34). (B) Sezione trasversale di cellule della muscolatura liscia della parete intestinale di gatto. Lo strato esterno del muscolo liscio è orientato con l'asse lungo delle sue cellule che si estende parallelo per tutto l'intestino, e dopo la contrazione accorcerà l'intestino. Lo strato interno è orientato circolarmente attorno all'intestino e dopo la contrazione restringerà l'intestino. La contrazione di entrambi gli strati schiaccia il materiale facendolo avanzare lungo l'intestino, un po' come accade spremendo il dentifricio da un tubetto. (C) Un modello per l'apparato contrattile di una cellula della muscolatura liscia, con fasci di filamenti contrattili che contengono actina e miosina (rosso) orientati obliquamente rispetto all'asse longitudinale della cellula. La loro contrazione accorcia notevolmente la cellula. In questo disegno gli angoli dei fasci sono sovradimensionati rispetto alla realtà di oltre un ordine di grandezza al fine di illustrare schematicamente l'effetto della contrazione. Inoltre sono mostrati solo alcuni dei molti fasci. [B, per gentile concessione di Gwen V. Childs.]



**Il muscolo cardiaco è una macchina di alta ingegneria**

Il cuore è il muscolo del corpo che lavora di più, contraendosi circa 3 miliardi di volte ( $3 \cdot 10^9$ ) nel corso della vita umana. Le cellule muscolari cardiache esprimono parecchie isoforme specifiche di miosina e actina del muscolo cardiaco. Anche sottili cambiamenti nelle proteine contrattili specifiche del cuore – cambiamenti che non causerebbero alcuna conseguenza apprezzabile in altri tessuti – possono provocare gravi cardiopatie (Figura 16.33).

Il normale apparato contrattile cardiaco è una macchina regolata così perfettamente che una minuscola anomalia in un punto qualunque dei suoi meccanismi può essere sufficiente a usarlo gradualmente nel corso di anni di movimenti ripetitivi. La *miocardiopatia ipertrofica familiare* è una causa frequente di morte improvvisa nei giovani atleti. Si tratta di una condizione ereditaria dominante che colpisce circa due persone su mille ed è associata a ingrossamento del cuore, vasi coronarici più piccoli della norma e disturbi del ritmo cardiaco (aritmie cardiache). La causa di questa malattia può essere una tra più di 40 sottili mutazioni puntiformi nei geni che codificano la catena pesante della  $\beta$ -miosina cardiaca (quasi tutte provocano cambiamenti nel dominio motore o nelle sue vicinanze), o una delle circa 10 mutazioni in altri geni che codificano proteine contrattili, comprese le catene leggere della miosina, la troponina cardiaca e la tropomiosina. Mutazioni missenso minori nel gene dell'actina cardiaca possono causare un altro tipo di malattia cardiaca, chiamata *miocardiopatia dilatativa*, che porta anch'essa spesso a insufficienza cardiaca precoce.



**Figura 16.33 Effetto sul cuore di una sottile mutazione della miosina cardiaca.** A sinistra, cuore normale di un topolino di 6 giorni. A destra, cuore di un topolino con una mutazione puntiforme in entrambe le copie del gene della miosina cardiaca, che cambia Arg 403 in Gln. Le frecce indicano gli atri. Nel cuore del topolino con la mutazione nella miosina cardiaca entrambi gli atri sono molto ingrossati (ipertrofici); i topi muoiono nel giro di poche settimane dalla nascita. [Da Fatkin, D. et al. *J. Clin. Invest.* **103**, 147-153 (1999). Con il permesso dell'American Society for Clinical Investigation.]

ti intermedi partecipano a questo processo. Per esempio, le reti del filamento intermedio vimentina si associano alle integrine a livello delle adesioni focali e i fibroblasti privi di vimentina mostrano una stabilità meccanica, una migrazione e una capacità contrattile alterate. Inoltre la rottura di proteine di collegamento che connettono diversi elementi citoscheletrici, come varie plachine e proteine KASH, causa difetti nella polarizzazione e nella migrazione cellulare. Le interazioni tra i sistemi di filamenti citoplasmatici, così come il collegamento meccanico al nucleo, sono quindi necessari per comportamenti complessi dell'intera cellula, come nel caso della migrazione.

Le proteine che effettuano il cross-linking collegano gli estremi meno e più dei microtubuli all'actina presso la corteccia apicale e basale delle cellule epiteliali, rispettivamente. Inoltre collegano gli estremi più dei microtubuli e dell'actina nella parte anteriore delle cellule in migrazione. Un esempio di tale cross-linking sono le proteine formine, di cui una sottoclasse si lega ai microtubuli in aggiunta per regolare l'assemblaggio dei filamenti di actina. Queste interazioni consentono ai microtubuli di influenzare la riorganizzazione dell'actina e l'adesione cellulare. Estendendosi dal centrosoma nella regione protrusiva di una cellula in migrazione, i microtubuli possono anche fungere da bussola per aiutare la migrazione cellulare diretta. I microtubuli influenzano anche l'actina e le adesioni focali agendo come binari per il trasporto dipendente da motori di carichi da e verso la periferia cellulare. Possono anche trasportare proteine regolatorie, come le GEF di Rac, che si legano ai +TIP che si spostano sugli estremi dei microtubuli in crescita. I microtubuli quindi rafforzano le informazioni di polarità che il citoscheletro di actina riceve dal mondo esterno, permettendo una risposta sensibile a segnali deboli e facendo in modo che la motilità si mantenga nella stessa direzione per un periodo prolungato.

**IN SINTESI** La polarità cellulare e la migrazione richiedono la forma e la struttura su larga scala delle cellule. Questo coinvolge le attività coordinate di tutti e tre i sistemi base di filamenti, insieme a una grande varietà di proteine regolatrici e motorie. Le proteine della famiglia Rho lavorano insieme alle proteine deputate alla polarità cellulare per formare le strutture citoscheletriche stabili necessarie per generare livelli più elevati di polarità all'interno di un organismo o per mantenere tessuti epiteliali. Questi stessi fattori operano anche durante la polarizzazione dinamica richiesta per la migrazione cellulare diretta – un comportamento diffuso, importante nello sviluppo embrionale e anche nell'animale adulto per la guarigione delle ferite, il mantenimento dei tessuti e la funzione del sistema immunitario – fornendo un esempio importante di quest'azione complessa e coordinata del citoscheletro, influenzata da segnali esterni. ●

## PROBLEMI

**Quali affermazioni sono vere? Spiegate perché sì o perché no.**

**16.1** Il ruolo dell'idrolisi di ATP nella polimerizzazione dell'actina è simile al ruolo dell'idrolisi di GTP nella polimerizzazione della tubulina: in entrambi i casi la funzione è quella di indebolire i legami del polimero e perciò promuovere la depolimerizzazione.

**16.2** I motoneuroni inducono, nelle membrane delle cellule muscolari, potenziali di azione che aprono canali per il  $\text{Ca}^{2+}$  sensibili al voltaggio nei tubuli T, permettendo al  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulare di entrare nel citosol, legarsi alla troponina C e iniziare la contrazione muscolare rapida.

**16.3** Nella maggior parte delle cellule animali i motori dei microtubuli diretti verso le estremità meno trasportano il loro carico verso la periferia della cellula, mentre i motori

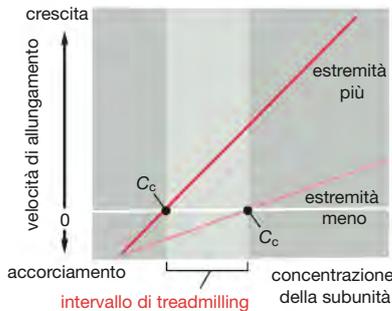
diretti verso l'estremità più trasportano il loro carico verso l'interno della cellula.

**16.4** I batteri, essendo molto piccoli e privi delle elaborate reti di organuli intracellulari racchiuse nelle membrane tipiche delle cellule eucariote, non necessitano di filamenti del citoscheletro.

**Discutete i seguenti problemi.**

**16.5** Una capasanta è un bivalve incernierato che nuota aprendo lentamente il suo guscio in due parti e poi chiudendolo rapidamente, emettendo un getto d'acqua all'indietro e spingendosi in avanti. Immaginate un batterio fatto in modo analogo. Potrebbe nuotare nel suo ambiente a basso numero di Reynolds utilizzando lo stesso meccanismo della capasanta? Perché sì o perché no?

**16.6** Gli estremi più e meno dei filamenti di actina crescono a diverse velocità e hanno diverse concentrazioni critiche ( $C_c$ ). Tra queste concentrazioni critiche, i filamenti si allungano ai loro estremi più ma si accorciano ai loro estremi meno, una proprietà chiamata “treadmilling” (Figura P16.1). Esiste una concentrazione di subunità di actina a cui la lunghezza del filamento non cambia? In tal caso, descrivete la concentrazione a cui ciò avviene.

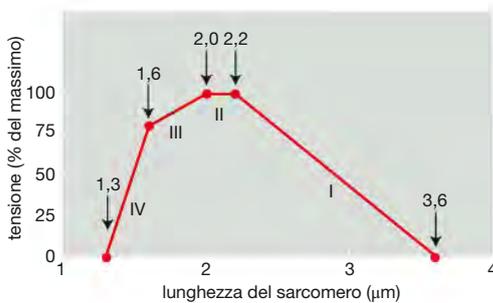


**Figura P16.1** Treadmilling a concentrazioni intermedie di subunità libere di actina (Problema 16.6).

**16.7** La cofilina si lega preferenzialmente ai filamenti di actina più vecchi e ne promuove il disassemblaggio. In che modo questa proteina distingue i filamenti vecchi da quelli nuovi?

**16.8** In che modo viene mantenuto il movimento unidirezionale di un lamellipodio?

**16.9** Misurazioni dettagliate della lunghezza del sarcomero e della tensione durante la contrazione isometrica del muscolo striato hanno fornito una prima cruciale conferma al modello della contrazione muscolare che si basa sullo scivolamento dei filamenti. In base alla vostra comprensione del modello dello scivolamento dei filamenti e della struttura di un sarcomero, proponete una spiegazione molecolare per la relazione che intercorre tra la tensione e la lunghezza del sarcomero nelle porzioni della Figura P16.2 marcate con 1, 2, 3 e 4. (In questo muscolo la lunghezza del filamento di miosina è di  $1,6 \mu\text{m}$  e le lunghezze dei filamenti sottili di actina che si proiettano dai dischi Z sono di  $1,0 \mu\text{m}$ .)



**Figura P16.2** La tensione come funzione della lunghezza del sarcomero durante la contrazione isometrica (Problema 16.9).

**16.10** Con una concentrazione di  $1,4 \text{ mg/mL}$  di tubulina pura, i microtubuli crescono a una velocità di circa

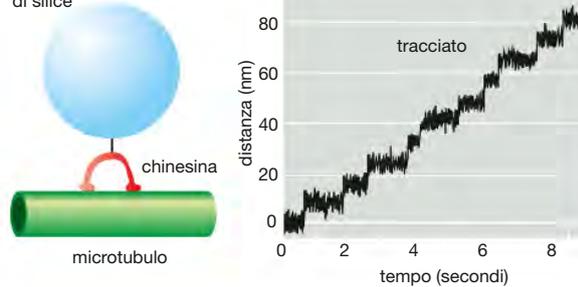
$2 \mu\text{m/min}$ . A questa velocità di crescita, quanti dimeri di  $\alpha\beta$ -tubulina (lunghi  $8 \text{ nm}$ ) sono aggiunti alle estremità di un microtubulo ogni secondo?

**16.11** I movimenti di singole molecole di proteine motrici possono essere analizzati direttamente. Usando luce laser polarizzata è possibile creare schemi di interferenza che esercitano una forza diretta centralmente, che varia da zero nel centro a pochi piconewton nella regione periferica (circa  $200 \text{ nm}$  dal centro). Molecole singole che entrano nello schema di interferenza sono rapidamente spinte al centro e possono essere catturate e spostate a discrezione di chi esegue l'esperimento.

Queste “pinzette ottiche” possono essere usate in una singola posizione di molecole di chinesina su un microtubulo fissato a un vetrino coprioggettivo. Una singola molecola di chinesina, pur non essendo visibile con strumenti ottici, può essere etichettata con una sferetta di silice e seguita indirettamente seguendo la sferetta (Figura P16.3A). In assenza di ATP, la molecola di chinesina rimane al centro dello schema di interferenza, mentre in presenza di ATP si muove verso l'estremità più del microtubulo. Quando la chinesina si muove lungo il microtubulo incontra la forza dello schema di interferenza, che simula il carico che la chinesina trasporta durante la sua reale funzione in una cellula. Inoltre la pressione contro la sferetta di silice si contrappone agli effetti del moto browniano (termico), cosicché la posizione della particella riflette più accuratamente la posizione della molecola di chinesina sul microtubulo. Un tracciato dei movimenti di una molecola di chinesina lungo un microtubulo è mostrato nella Figura P16.3B.

- Come mostrato nella Figura P16.3B, tutti i movimenti della chinesina avvengono in una direzione (verso l'estremità più del microtubulo). Da dove proviene l'energia libera necessaria per il movimento unidirezionale lungo il microtubulo?
- Qual è la velocità media del movimento della chinesina lungo il microtubulo?
- Qual è la lunghezza di ogni passo che la chinesina fa muovendosi lungo un microtubulo?

(A) DISEGNO SPERIMENTALE (B) POSIZIONE DELLA CHINESINA



**Figura P16.3** Il movimento della chinesina lungo un microtubulo (Problema 16.11). (A) Disegno sperimentale con la chinesina legata a una sferetta di silice che si muove lungo il microtubulo. (B) Posizione della chinesina (visualizzata in base alla posizione della sferetta di silice) rispetto al centro dello schema di interferenza, come funzione del tempo di movimento lungo il microtubulo. L'aspetto seghettato del tracciato è la conseguenza del moto browniano della sferetta.

© 978-88-08-39969-4

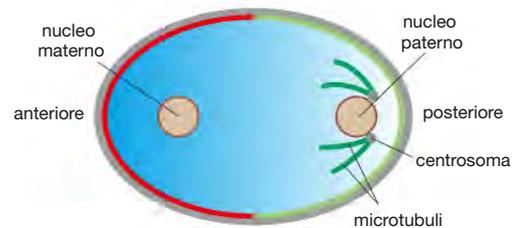
- D. La chinesina ha due domini globulari, ognuno dei quali si può legare alla  $\beta$ -tubulina, e si muove lungo un singolo protofilamento di un microtubulo. In ogni protofilamento la subunità di  $\beta$ -tubulina si ripete ogni 8 nm. Date la lunghezza del passo e la distanza tra le subunità di  $\beta$ -tubulina, come supponete che si muova una molecola di chinesina lungo il microtubulo?
- E. C'è qualcosa nella Figura P16.3 che indichi quante sono le molecole di ATP che vengono idrolizzate a ogni passo?

**16.12** Un mitocondrio lungo 1  $\mu\text{m}$  può percorrere in un giorno 1 metro, ossia la lunghezza di un assone che va dal midollo spinale all'alluce. Il record olimpico di nuoto a stile libero maschile per i 200 metri è di 1'42". In termini proporzionali alla lunghezza del corpo, in un giorno chi si muove più velocemente, il mitocondrio o il detentore del record olimpico? (Assumete che il nuotatore sia alto 2 metri.)

**16.13** Perché i filamenti intermedi hanno estremità identiche e non hanno polarità, mentre i filamenti di actina e i

microtubuli hanno due estremità diverse con una polarità definita?

**16.14** Una volta che la polarità cellulare è stata stabilita nell'ovocita fecondato di *C. elegans* (Figura P16.4), il pronucleo femminile migra lungo i microtubuli che si irradiano dai centrosomi adiacenti al nucleo paterno, il che porta alla fusione dei genomi aploidi. Quale motore è probabilmente coinvolto nella migrazione del nucleo?



**Figura P16.4** Definizione della polarità in un ovocita fecondato di *C. elegans* prima della fusione nucleare (Problema 16.14).

## BIBLIOGRAFIA

### Generale

Pollard TD & Goldman RD (2017) The Cytoskeleton. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

### Funzione e dinamica del citoscheletro

- Hill TL & Kirschner MW (1982) Bioenergetics and kinetics of microtubule and actin filament assembly-disassembly. *Int. Rev. Cytol.* 78, 1–125.
- Luby-Phelps K (2000) Cytoarchitecture and physical properties of cytoplasm: volume, viscosity, diffusion, intracellular surface area. *Int. Rev. Cytol.* 192, 189–221.
- Oosawa F & Asakura S (1975) Thermodynamics of the Polymerization of Protein, pp. 41–55, 90–108. New York: Academic Press.
- Pauling L (1953) Aggregation of globular proteins. *Discuss. Faraday Soc.* 13, 170–176.
- Purcell EM (1977) Life at low Reynolds number. *Am. J. Phys.* 45, 3–11.

### L'actina

- Loisel TP, Boujemaa R, Pantaloni D & Carlier MF (1999) Reconstitution of actin-based motility of *Listeria* and *Shigella* using pure proteins. *Nature* 401, 613–616.
- Mullins RD, Heuser JA & Pollard TD (1998) The interaction of Arp2/3 complex with actin: nucleation, high affinity pointed end capping, and formation of branching networks of filaments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 6181–6186.
- Pelaseyed T & Bretscher A (2018) Regulation of actin-based apical structures on epithelial cells. *J. Cell Sci.* 131, jcs221853.
- Renkawitz J, Kopf A, Stopp J . . . Sixt M (2019) Nuclear positioning facilitates amoeboid migration along the path of least resistance. *Nature* 568, 546–550.
- Rottner K & Schaks M (2019) Assembling actin filaments for protrusion. *Curr. Opin. Cell Biol.* 56, 53–63.
- Skau CT & Waterman CW (2015) Specification of architecture and function of actin structures by actin nucleation factors. *Annu. Rev. Biophys.* 44, 285–310.
- Svitkina T (2018) The actin cytoskeleton and actin-based motility. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 10(1), a018267.

Yamada KM & Sixt M (2019) Mechanisms of 3D cell migration. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 20, 738–752.

### Miosina e actina

- Cooke R (2004) The sliding filament model: 1972–2004. *J. Gen. Physiol.* 123, 643–656.
- Hammer JA III & Sellers JR (2011) Walking to work: roles for class V myosins as cargo transporters. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 13, 13–26.
- Hartman MA, Finan D, Sivaramakrishnan S & Spudich JA (2011) Principles of unconventional myosin function and targeting. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 27, 133–155.
- Hu S, Dasbiswas K, Guo Z . . . Bershadsky AD (2017) Long-range self-organization of cytoskeletal myosin II filament stacks. *Nat. Cell Biol.* 19, 133–141.
- Walklate J, Ujfalusi Z & Greeves MA (2016) Myosin isoforms and the mechanochemical cross-bridge cycle. *J. Exp. Biol.* 219, 168–174.
- Yildiz A, Forkey JN, McKinney SA . . . Selvin PR (2003) Myosin V walks hand-over-hand: single fluorophore imaging with 1.5-nm localization. *Science* 300, 2061–2065.

### I microtubuli

- Brouhard G, Stear JH, Noetzel TL . . . Hyman AA (2008) XMAP215 is a processive microtubule polymerase. *Cell* 132, 79–88.
- Dogterom M & Yurke B (1997) Measurement of the force-velocity relation for growing microtubules. *Science* 278, 856–860.
- Goodson HV & Jonasson EM (2018) Microtubules and microtubule-associated proteins. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 10(6), a022608.
- Hotani H & Horio T (1988) Dynamics of microtubules visualized by darkfield microscopy: treadmill and dynamic instability. *Cell Motil. Cytoskeleton* 10, 229–236.
- Howard J, Hudspeth AJ & Vale RD (1989) Movement of microtubules by single kinesin molecules. *Nature* 342, 154–158.
- Kuo Y-W & Howard J (2020) Cutting, amplifying, and aligning microtubules with severing enzymes. *Trends Cell Biol.* 31, 50–61.
- Lin J & Nicastro D (2018) Asymmetric distribution and spatial switching of dynein activity generates ciliary motility. *Science* 360, eaar1968.

- Mitchison T & Kirschner M (1984) Dynamic instability of microtubule growth. *Nature* 312, 237–242.
- Reck-Peterson SL, Redwine WB, Vale RD & Carter AP (2018) The cytoplasmic dynein transport machinery and its many cargoes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 19, 382–398.
- Reiter JF & Leroux MR (2017) Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 18, 533–547.
- Rice S, Lin AW, Safer D . . . Milligan RA & Vale RD (1999) A structural change in the kinesin motor protein that drives motility. *Nature* 402, 778–784.
- Stearns T & Kirschner M (1994) *In vitro* reconstitution of centrosome assembly and function: the central role of gamma-tubulin. *Cell* 76, 623–637.
- Svoboda K, Schmidt CF, Schnapp BJ & Block SM (1993) Direct observation of kinesin stepping by optical trapping interferometry. *Nature* 365, 721–727.
- Théry M & Blanchoin L (2021) Microtubule self-repair. *Curr. Opin. Cell Biol.* 68, 144–154.
- Woodruff JB, Ferreira Gomes B, Widlund PO . . . Hyman AA (2017) The centrosome is a selective condensate that nucleates microtubules by concentrating tubulin. *Cell* 169, 1066–1077.
- Wu J & Akhmanova A (2017) Microtubule-organizing centers. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 33, 51–75.
- Filamenti intermedi e altri polimeri citoscheletrici**
- Garner EC, Bernard R, Wang W . . . Mitchison T (2011) Coupled, circumferential motions of the cell wall synthesis machinery and MreB filaments in *B. subtilis*. *Science* 333, 222–225.
- Garner EC, Campbell CS & Mullins RD (2004) Dynamic instability in a DNA-segregating prokaryotic actin homolog. *Science* 306, 1021–1025.
- Herrmann H & Aebi U (2016) Intermediate filaments: structure and assembly. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 8(11), a018242.
- Isermann P & Lammerding J (2013) Nuclear mechanics and mechanotransduction in health and disease. *Curr. Biol.* 23, R1113–R1121.
- Köster S, Weitz DA, Goldman RD, Aebi U & Herrmann H (2015) Intermediate filament networks in vitro and in vivo: from coiled-coils to filaments, fibers and networks. *Curr. Opin. Cell Biol.* 32, 82–91.
- Wagstaff J & Lowe J (2018) Prokaryotic cytoskeletons: protein filaments organizing small cells. *Nat. Rev. Microbiol.* 16, 187–201.
- Woods BL & Gladfelter AS (2021) The state of the septin cytoskeleton from assembly to function. *Curr. Opin. Cell Biol.* 68, 105–112.
- Polarizzazione cellulare e coordinazione del citoscheletro**
- Bilder D, Li M & Perrimon N (2000) Cooperative regulation of cell polarity and growth by *Drosophila* tumour suppressors. *Science* 289, 113–116.
- Devreotes P & Horwitz AR (2015) Signaling networks that regulate cell migration. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7(8), a005959.
- Dogterom M & Koenderink GH (2019) Actin-microtubule crosstalk in cell biology. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 20, 38–54.
- Chiou J, Balasubramanian MK & Lew D (2017) Cell polarity in yeast. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 33, 77–101.
- Lawson CD & Ridley AJ (2017) Rho GTPase signalling complexes in cell migration and invasion. *J. Cell Biol.* 217, 447–457.
- Munro E, Nance J & Priess JR (2004) Cortical flows powered by asymmetrical contraction transport PAR proteins to establish and maintain anterior-posterior polarity in the early *C. elegans* embryo. *Dev. Cell* 7, 413–424.
- Schaks M, Giannone G & Rottner K (2019) Actin dynamics in cell migration. *Essays Biochem.* 63, 483–495.
- St. Johnston D (2018) Establishing and transducing cell polarity: common themes and variations. *Curr. Opin. Cell Biol.* 51, 33–41.

Bruce Alberts, Rebecca Heald, Alexander Johnson, David Morgan,  
Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter

# Biologia molecolare della cellula

Settima edizione

A cura di Aldo Pagano



Inquadra e scopri  
i contenuti

*Biologia molecolare della cellula* è da oltre quattro decenni il punto di riferimento per chi vuole comprendere il funzionamento della vita a livello cellulare. Grazie a un'accurata selezione delle idee e degli esperimenti chiave, permette di orientarsi nella moltitudine di articoli scientifici che vengono quotidianamente pubblicati su questo argomento. Il testo accompagna gradualmente alla scoperta della complessità e della bellezza del mondo cellulare, inserendo i contenuti all'interno di un quadro concettuale fondamentale per comprendere la disciplina e le sue implicazioni per la salute umana e per l'ambiente. Oltre 1500 immagini, strettamente intrecciate al testo, creano una narrazione parallela di grande chiarezza e coerenza interna.

Questa edizione accoglie importanti aggiornamenti scientifici, come le nuove scoperte su genomi tumorali, organizzazione cellulare ed evoluzione. È stata ampliata la parte dedicata alle nuove tecnologie microscopiche, tra cui la microscopia ottica a super-risoluzione e la criomicroscopia elettronica, e sono stati approfonditi i nuovi

metodi molecolari per studiare e combattere i patogeni. Il libro è organizzato in cinque parti, che comprendono:

- i principi fondamentali e la biochimica di base (Parte 1);
- l'immagazzinamento, l'espressione e la trasmissione dell'informazione genetica (Parte 2);
- i metodi sperimentali più rilevanti per lo studio delle cellule, con un approfondimento sull'*Analisi matematica della funzione cellulare* (Parte 3);
- l'organizzazione interna della cellula (Parte 4)
- il comportamento delle cellule nei sistemi pluricellulari (Parte 5).

Grandi tavole illustrate, i *Quadri*, riepilogano in forma grafica ed essenziale alcuni argomenti di base di chimica, biochimica e genetica necessari per comprendere la biologia cellulare. I *Problemi di fine capitolo*, centrati sugli esperimenti e gli approcci quantitativi, stimolano il pensiero critico e lo studio attivo. Un ulteriore supporto allo studio viene dai numerosi video disponibili tramite l'app **laZ Guarda!** e nel sito del libro.

**Bruce Alberts** è titolare della Chancellor's Leadership Chair in Biochimica e Biofisica per la Scienza e l'Educazione presso la University of California, a San Francisco. È stato presidente della National Academy of Sciences degli Stati Uniti.

**Rebecca Heald** è professoressa di Biologia molecolare e cellulare presso la University of California, a Berkeley, ed è co-direttrice del Dipartimento.

**Alexander Johnson** è professore di Microbiologia e Immunologia presso la University of California, a San Francisco.

**David Morgan** è vicedirettore per la ricerca della School of Medicine presso la University of California, a San Francisco.

**Martin Raff** è professore emerito di Biologia e membro affiliato del Medical Research Council Laboratory per la Biologia molecolare cellulare presso lo University College, a Londra.

**Keith Roberts** è professore emerito presso la University of East Anglia, a Norwich.

**Peter Walter** è professore nel Dipartimento di Biochimica e Biofisica presso la University of California, a San Francisco e ricercatore presso l'Howard Hughes Medical Institute, a Chevy Chase, Maryland.

## Le risorse digitali

[universita.zanichelli.it/alberts7e](https://universita.zanichelli.it/alberts7e)

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

Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su [my.zanichelli.it](https://my.zanichelli.it) inserendo il codice di attivazione personale contenuto nel libro.

L'accesso alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

ALBERTS\*BIOL MOLEC CELLULA 7ED LUMK

ISBN 978-88-08-39969-4



9 788808 399694

6 7 8 9 0 1 2 3 (60H)