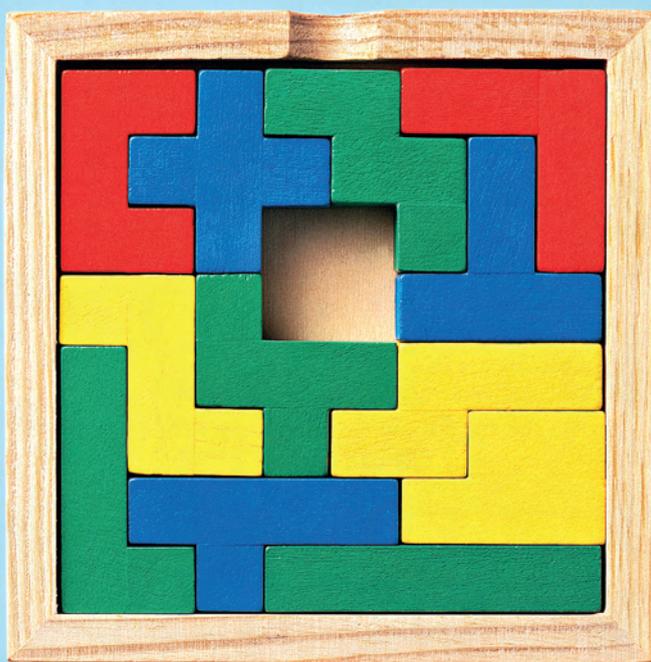


Harvey Lodish Arnold Berk
Chris A. Kaiser Monty Krieger
Anthony Bretscher Hidde Ploegh
Kelsey C. Martin Michael B. Yaffe
Angelika Amon

Biologia molecolare della cellula

Quarta edizione italiana condotta sulla nona edizione americana
A cura di Paola Defilippi



BIOLOGIA **ZANICHELLI**

Harvey Lodish Arnold Berk
Chris A. Kaiser Monty Krieger
Anthony Bretscher Hidde Ploegh
Kelsey C. Martin Michael B. Yaffe
Angelika Amon

Biologia molecolare della cellula

Quarta edizione italiana condotta sulla nona edizione americana

A cura di Paola Defilippi

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 sei già registrato, per accedere ai contenuti riservati ti serve solo il codice di attivazione.

Titolo originale: *Molecular Cell Biology*, 9th Edition
First published in the United States by W.H. Freeman and Company
Copyright © 2021, 2016, 2013, 2008 W.H. Freeman and Company
All rights reserved.

© 2022 Zanichelli editore S.p.A., via Irnerio 34, 40126 Bologna [69993]
www.zanichelli.it

Traduzione: Sveva Bollini (capitoli 3, 20-22), Cecilia Bucci (capitoli 13, 14, 19), Paola Defilippi (capitoli 1, 2, 4, 15, 16, 23, 25),
Laura Moro (capitoli 10-12, 17, 18), Aurora Savino (capitoli 7, 8, 24), Daniela Taverna (capitoli 5, 6, 9)
Revisione: Paola Defilippi

Diritto riservato

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 e sito web: 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

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

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, accessibili solo al personale docente di tale istituto o 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

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 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

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

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

Coordinamento editoriale: Marika De Acetis

Redazione: Cristina Benedetti

Impaginazione e indice analitico: Epitesto, Milano

Copertina:

– *Progetto grafico:* Falcinelli & Co., Roma

– *Immagine di copertina:* © 2021 Sunyixun/Getty Images

Prima edizione italiana: febbraio 1994

Seconda edizione italiana: febbraio 2002

Terza edizione italiana: luglio 2009

Quarta edizione italiana: novembre 2022

Ristampa: **prima tiratura**

5 4 3 2 1 2022 2023 2024 2025 2026

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 - sito web: 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

Stampa

per conto di Zanichelli editore S.p.A.
Via Irnerio 34, 40126 Bologna

INDICE SINTETICO

1	Evoluzione: molecole, geni, cellule e organismi	1
2	Fondamenti chimici del funzionamento cellulare	33
3	Struttura e funzione delle proteine	67
4	Coltivazione e osservazione delle cellule	135
5	Meccanismi molecolari e genetici fondamentali	171
6	Tecniche di genetica molecolare	219
7	Geni, cromatina e cromosomi	269
8	Controllo trascrizionale dell'espressione genica	313
9	Controllo post-trascrizionale dell'espressione genica	371
10	Struttura e organizzazione delle biomembrane	427
11	Trasporto di ioni e piccole molecole	455
12	Bioenergetica e funzionamento cellulare	497
13	Trasporto di proteine nelle membrane cellulari e negli organuli	559
14	Traffico vescicolare, secrezione ed endocitosi	605
15	Recettori, ormoni e segnalazione cellulare	643
16	Fattori di crescita e citochine nel controllo dell'espressione genica	685
17	Organizzazione cellulare e movimento: microfilamentii	731
18	Organizzazione cellulare e movimento: microtubuli e filamenti intermedi	773
19	Ciclo cellulare della cellula eucariote	823
20	Integrazione delle cellule nei tessuti	875
21	Risposta all'ambiente extracellulare	931
22	Cellule staminali, asimmetria cellulare e morte cellulare regolata	963
23	Cellule del sistema nervoso	1015
24	Fondamenti molecolari dell'immunologia	1065
25	Aspetti molecolari e cellulari del cancro	1119

INDICE GENERALE

Prefazione alla quarta edizione italiana	XXV
Struttura del libro	XXVI

1	Evoluzione: molecole, geni, cellule e organismi	1
1.1	Le molecole della vita	6
•	Le proteine determinano la struttura delle cellule e svolgono la maggior parte delle funzioni cellulari	7
•	Gli acidi nucleici contengono informazioni codificate per fabbricare le proteine al momento giusto e al posto giusto	8
•	I fosfolipidi sono i costituenti essenziali di tutte le membrane cellulari	10
•	Il controllo qualità di tutte le macromolecole cellulari è essenziale per la vita	11
1.2	Struttura e funzione delle cellule procariote	11
•	I procarioti includono due regni: archei e batteri	11
•	Molti batteri, tra cui <i>Escherichia coli</i> , sono ampiamente usati nella ricerca biologica	12
1.3	Struttura e funzione delle cellule eucariote	14
•	Il citoscheletro ha molte funzioni importanti	14
•	Il nucleo contiene il DNA genomico, gli apparati per la sintesi di DNA e RNA e una matrice fibrosa	15
•	Il reticolo endoplasmatico è il sito di sintesi della maggior parte delle proteine di membrana e secrete così come di molti lipidi	16
•	Il complesso di Golgi smista le proteine secrete e molte proteine di membrana alle loro destinazioni finali nella cellula	17
•	Gli endosomi trasportano proteine e particelle dall'esterno all'interno della cellula	17
•	I lisosomi sono i centri di riciclaggio cellulari	17
•	I vacuoli vegetali immagazzinano acqua, ioni e piccole molecole di nutrienti come zuccheri e amminoacidi	18
•	I perossisomi e i gliossisomi vegetali metabolizzano gli acidi grassi e altre piccole molecole senza produrre ATP da ADP e P _i	18
•	I mitocondri sono i principali siti di produzione dell'ATP nelle cellule aerobiche	19
•	I cloroplasti contengono compartimenti interni dove avviene la fotosintesi	19
•	Molte strutture simili a organuli non sono circondate da una membrana	20
•	Tutte le cellule eucariote usano un analogo ciclo cellulare per regolare la loro divisione	20
1.4	Gli eucarioti unicellulari ampiamente utilizzati nella ricerca di biologia cellulare	21
•	I lieviti sono utilizzati per studiare aspetti fondamentali delle strutture e delle funzioni della cellula eucariote	21

• Le mutazioni nel lievito hanno portato all'identificazione di proteine chiave nel ciclo cellulare	23	• I legami idrogeno sono interazioni non covalenti che determinano le proprietà dell'acqua e la solubilità in acqua di molecole non cariche	39
• Gli studi nell'alga <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> hanno portato allo sviluppo di una tecnica per analizzare le funzioni cerebrali	24	• Le interazioni di van der Waals sono deboli interazioni attrattive causate da dipoli temporanei	40
• Il parassita che causa la malaria contiene degli organuli che gli consentono di avere un particolare ciclo cellulare	24	• L'effetto idrofobico induce le molecole non polari ad aderire l'una con l'altra	41
1.5 Struttura, funzione, evoluzione e differenziamento dei metazoi	26	• La complementarità mediata da interazioni non covalenti permette la formazione di legami stretti e altamente specifici tra le molecole biologiche	42
• La pluricellularità richiede l'adesione tra cellule e tra cellule e matrice	26	2.2 I costituenti chimici delle cellule	43
• Gli epiteli si sono originati nelle prime fasi dell'evoluzione	26	• Gli amminoacidi che compongono le proteine si differenziano solo per le catene laterali	43
• Le cellule sono organizzate in tessuti e i tessuti in organi	26	• Per sintetizzare gli acidi nucleici sono utilizzati cinque nucleotidi diversi	47
• La genomica ha rivelato importanti aspetti dell'evoluzione e della funzione cellulare dei metazoi	27	• I monosaccaridi si assemblano covalentemente in polisaccaridi lineari e ramificati	48
• Lo sviluppo sfrutta un gruppo di fattori di trascrizione master conservati e comporta modifiche epigenetiche al DNA e alle proteine istoniche associate	28	• I fosfolipidi si associano mediante legami non covalenti per formare la struttura di base del doppio strato delle membrane biologiche	50
1.6 I metazoi ampiamente utilizzati nella ricerca di biologia cellulare	29	2.3 Reazioni chimiche ed equilibrio chimico	53
• <i>Drosophila melanogaster</i> e <i>Caenorhabditis elegans</i> sono utilizzati per identificare i geni coinvolti nella regolazione dello sviluppo animale	30	• Una reazione chimica è in equilibrio quando le velocità delle reazioni diretta e inversa sono uguali	53
• Le planarie sono utilizzate per studiare le cellule staminali e la rigenerazione dei tessuti	30	• Le costanti di equilibrio riflettono il grado di avanzamento di una reazione chimica	53
• Gli studi su pesci, topi e altri vertebrati danno informazioni sullo sviluppo e sulle malattie umane	31	• Nelle cellule le reazioni chimiche sono in condizioni di stato stazionario	54
• Le malattie genetiche umane rivelano importanti aspetti della funzione cellulare	31	• Le costanti di dissociazione delle reazioni di legame riflettono l'affinità delle molecole che interagiscono	54
• Gli esperimenti di sequenziamento a singola cellula permettono di identificare nuovi tipi di cellule	31	• I fluidi biologici hanno caratteristici valori di pH	55
• I prossimi capitoli presentano molte tecniche e dati sperimentali che spiegano come abbiamo acquisito le conoscenze su struttura e funzione delle cellule	32	• Gli ioni idrogeno sono rilasciati dagli acidi e catturati dalle basi	55
		• I tamponi mantengono costante il pH dei fluidi intracellulari ed extracellulari	56
		2.4 L'energetica biochimica	58
		• Nei sistemi biologici sono importanti varie forme di energia	58
		• Le cellule possono convertire l'energia da una forma all'altra	59
		• La variazione di energia libera determina se una reazione chimica avverrà spontaneamente	59
		• Il valore di ΔG° di una reazione può essere calcolato dalla sua K_{eq}	60
		• La velocità di una reazione dipende dall'energia di attivazione necessaria per promuovere i reagenti in uno stato di transizione	61
		• La vita dipende dall'accoppiamento di reazioni chimiche energeticamente sfavorevoli con altre energeticamente favorevoli	61
		• L'idrolisi di ATP rilascia considerevoli quantità di energia libera e alimenta molti processi cellulari	62
		• L'ATP si forma durante la fotosintesi e la respirazione	63
		• NAD^+ e FAD accoppiano molte reazioni biologiche di ossidazione e riduzione	64
		RIPASSO ATTIVO	65
2 Fondamenti chimici del funzionamento cellulare	33		
2.1 Legami covalenti e interazioni non covalenti	34		
• La struttura elettronica dell'atomo determina il numero e la geometria dei legami covalenti che può formare	35		
• I legami covalenti non sono tutti uguali: gli elettroni possono essere condivisi in modo eguale o ineguale	36		
• I legami covalenti sono molto più forti e più stabili delle interazioni non covalenti	38		
• I legami ionici sono interazioni non covalenti create da attrazioni elettrostatiche tra ioni con carica opposta	38		

3	Struttura e funzione delle proteine	67	
3.1	La struttura gerarchica delle proteine	69	
	• La struttura primaria di una proteina è la disposizione lineare dei suoi amminoacidi	69	
	• Le strutture secondarie sono gli elementi fondamentali dell'architettura delle proteine	70	
	• I motivi strutturali sono combinazioni regolari di strutture secondarie	73	
	• Il ripiegamento finale di una catena polipeptidica determina la sua struttura terziaria	74	
	• I diversi modi di rappresentare la conformazione delle proteine forniscono tipi di informazioni differenti	75	
	• I domini strutturali e funzionali sono moduli della struttura terziaria	76	
	• Il confronto di sequenze e strutture fornisce informazioni su funzione ed evoluzione delle proteine	77	
	• Le proteine si distribuiscono in quattro grandi categorie strutturali	78	
	• Le proteine multimeriche si assemblano in strutture quaternarie, complessi macromolecolari e condensati biomolecolari	80	
3.2	Il ripiegamento delle proteine	84	
	• I legami peptidici planari limitano le forme in cui una proteina può ripiegarsi	84	
	• Il ripiegamento di una proteina è facilitato dalle isomerasi della prolina	84	
	• Le informazioni per il ripiegamento di una proteina sono codificate nella sua sequenza amminoacidica	85	
	• Il ripiegamento delle proteine <i>in vivo</i> è agevolato dalle proteine chaperon	86	
	• Le proteine ripiegate in modo anomalo possono formare fibrille amiloidi coinvolte in patologie	91	
3.3	Legame delle proteine e catalisi enzimatica	92	
	• Le funzioni della maggior parte delle proteine dipendono dalle risposte a specifici ligandi	92	
	• Gli enzimi sono catalizzatori molto efficienti e specifici	93	
	• Nel sito attivo di un enzima si legano i substrati e avviene la catalisi	94	
	• Le serina proteasi esemplificano come funziona il sito attivo di un enzima	96	
	• Gli enzimi in una comune via metabolica sono spesso fisicamente associati fra loro	99	
3.4	La regolazione della funzione delle proteine	100	
	• La regolazione della sintesi e della degradazione delle proteine è una proprietà fondamentale delle cellule	101	
	• Il proteasoma è una complessa macchina molecolare utilizzata per degradare le proteine	101	
	• L'ubiquitina marca le proteine citosoliche che devono essere degradate nei proteasomi	103	
	• Il legame non covalente permette la regolazione allosterica o cooperativa delle proteine	104	
	• I legami non covalenti di calcio e GTP sono ampiamente utilizzati come interruttori allosterici per controllare l'attività delle proteine	105	
	• L'attività delle proteine può essere regolata da modifiche covalenti	106	
	• Fosforilazione e defosforilazione regolano l'attività delle proteine in maniera covalente	106	
	• La proteina chinasi A rappresenta un esempio tipico di struttura e funzione di molte chinasi	107	
	• L'attività delle chinasi è spesso regolata dalla fosforilazione	109	
	• Ubiquitinazione e deubiquitinazione covalenti regolano l'attività delle proteine	109	
	• Il taglio proteolitico attiva o disattiva irreversibilmente alcune proteine	110	
	• Regolazioni più complesse: il controllo della localizzazione delle proteine	111	
3.5	Purificazione, identificazione e caratterizzazione delle proteine	112	
	• La centrifugazione può separare particelle e molecole di massa o densità differenti	112	
	• L'elettroforesi permette di separare le molecole sulla base del rapporto carica/massa	113	
	• La cromatografia liquida permette di separare le proteine sulla base di massa, carica o affinità di legame	115	
	• Saggi immunologici ed enzimatici altamente specifici possono individuare singole proteine	118	
	• I radioisotopi sono strumenti indispensabili per individuare le molecole biologiche	119	
	• La spettrometria di massa permette di determinare la massa e la sequenza delle proteine	122	
	• La struttura primaria delle proteine può essere determinata con metodi chimici e dedotta dalle sequenze geniche	125	
	• La conformazione delle proteine può essere determinata con sofisticati metodi fisici	125	
3.6	La proteomica	129	
	• La proteomica è lo studio di tutte le proteine o di un loro grande gruppo in un sistema biologico	129	
	• Le moderne tecniche di spettrometria di massa sono fondamentali per l'analisi proteomica	130	
	RIPASSO ATTIVO	132	
4	Coltivazione e osservazione delle cellule	135	
4.1	Crescita e studio delle cellule in coltura	136	
	• Per la coltivazione delle cellule animali sono necessari mezzi ricchi di nutrienti e superfici solide particolari	136	
	• Le colture cellulari primarie e i ceppi cellulari hanno una durata di vita limitata	137	

• Le cellule trasformate possono crescere in coltura indefinitamente	137	• Cellule e tessuti sono tagliati in sezioni sottili per l'analisi al microscopio elettronico	162
• La citofluorimetria di flusso separa tipi cellulari differenti	138	• La microscopia immunoelettronica localizza le proteine a livello ultrastrutturale	162
• La crescita cellulare in coltura bidimensionale o tridimensionale simula l'ambiente <i>in vivo</i>	139	• La criomicroscopia elettronica consente la visualizzazione dei campioni senza fissazione e colorazione	164
• Le cellule staminali possono differenziarsi in coltura formando organoidi	140	• La microscopia elettronica a scansione di oggetti ricoperti con metalli può rivelare caratteristiche della superficie delle cellule	164
• Gli ibridomi producono notevoli quantità di anticorpi monoclonali	141	4.4 L'isolamento degli organuli cellulari	166
• Vari processi biologici possono essere studiati con le colture cellulari	142	• La rottura delle cellule libera gli organuli e altri contenuti cellulari	166
• I farmaci sono comunemente usati nella ricerca biologica	143	• I diversi organuli possono essere separati mediante centrifugazione	166
4.2 La microscopia ottica: esplorazione della struttura cellulare e visualizzazione delle proteine nelle cellule	144	• Gli anticorpi specifici per gli organuli sono utili per ottenere preparazioni altamente purificate	167
• La risoluzione del microscopio ottico è di circa 0,2 µm	144	• La proteomica rivela la composizione proteica degli organuli	168
• La microscopia a contrasto di fase e quella a contrasto di interferenza differenziale visualizzano le cellule vive non colorate	145	RIPASSO ATTIVO	169
• La visualizzazione dei dettagli subcellulari spesso richiede che i campioni siano fissati, sezionati e colorati	147	5 Meccanismi molecolari e genetici fondamentali	171
• La microscopia a fluorescenza può localizzare e quantificare molecole specifiche nelle cellule	148	5.1 La struttura a doppia elica del DNA	173
• Le concentrazioni ioniche intracellulari possono essere determinate con coloranti fluorescenti sensibili agli ioni	148	• Il DNA nativo è una doppia elica di filamenti antiparalleli complementari	174
• La microscopia a immunofluorescenza può identificare specifiche proteine in cellule fissate	148	• I filamenti di DNA possono separarsi in maniera reversibile	176
• L'espressione di specifiche proteine fluorescenti permette la loro visualizzazione in cellule vive	150	• Le molecole di DNA possono acquisire uno stress torsionale	177
• La microscopia a deconvoluzione e quella confocale permettono la visualizzazione di oggetti tridimensionali fluorescenti	151	5.2 La replicazione del DNA	179
• La microscopia a due fotoni consente la visualizzazione in profondità nei campioni di tessuto	153	• La DNA polimerasi richiede uno stampo e un primer per replicare il DNA	179
• La microscopia TIRF fornisce una visualizzazione eccezionale in un piano focale	153	• Lo svolgimento del DNA a doppia elica e la formazione dei filamenti figli avvengono alla forcella di replicazione	180
• La FRAP rivela la dinamica dei componenti cellulari	155	• La forcella di replicazione del DNA avanza in cooperazione con molteplici proteine	181
• La FRET misura la distanza tra i fluorocromi	156	• La replicazione del DNA avviene bidirezionalmente da ciascuna origine	183
• La tecnica dell'optogenetica usa la luce per regolare eventi in funzione dello spazio e del tempo	157	5.3 Riparazione e ricombinazione del DNA	184
• Gli oggetti fluorescenti con sorgente puntiforme possono essere localizzati con una risoluzione nanometrica	158	• Danni chimici e radiazioni possono portare a mutazioni nel DNA	184
• Un microscopio a super risoluzione può localizzare le proteine con un'accuratezza di nanometri	158	• I sistemi ad alta fedeltà di riparazione del DNA per escissione riconoscono e riparano il danno	185
• La microscopia a foglio di luce può visualizzare velocemente le cellule in tessuti vivi	158	• L'escissione delle basi ripara gli appaiamenti scorretti T·G e le basi danneggiate	185
4.3 La microscopia elettronica: immagini ad alta risoluzione	161	• L'escissione degli appaiamenti scorretti ripara altri errori di appaiamento e piccole inserzioni e delezioni	186
• Singole molecole o strutture possono essere visualizzate utilizzando una colorazione negativa o un'ombreggiatura metallica	161	• L'escissione dei nucleotidi ripara gli addotti chimici che distorcono la forma normale del DNA	187
		• Due sistemi usano la ricombinazione per riparare le rotture del doppio filamento del DNA	188
		• La ricombinazione omologa può riparare il danno al DNA e generare diversità genetica	189

5.4	Trascrizione dei geni codificanti proteine e formazione dell'mRNA	193		
•	Un filamento stampo di DNA è trascritto dall'RNA polimerasi in un filamento di RNA complementare	193	•	La segregazione delle mutazioni negli incroci sperimentali rivela se esse siano dominanti o recessive
•	Gli mRNA precursori eucarioti sono processati per produrre mRNA funzionali	195	•	Le mutazioni condizionali possono essere utilizzate per lo studio di geni essenziali nel lievito
•	Lo splicing alternativo dell'RNA aumenta il numero delle proteine che possono essere espresse da un singolo gene eucariote	197	•	Le mutazioni letali recessive nei diploidi possono essere identificate attraverso autoincrocio e mantenute negli eterozigoti
5.5	La decodifica dell'mRNA da parte dei tRNA	198	•	I test di complementazione determinano se mutazioni recessive diverse si trovano nello stesso gene
•	L'RNA messaggero trasporta le informazioni contenute nel DNA in un codice genetico di tre lettere	199	•	I doppi mutanti sono utili nel definire in quale ordine funzionano le proteine
•	La struttura ripiegata del tRNA promuove le sue funzioni di decodifica	200	•	La soppressione genetica e la letalità sintetica possono rivelare proteine interagenti o ridondanti
•	Un appaiamento di basi non standard si forma spesso tra i codoni e gli anticodoni	201	•	L'analisi globale delle combinazioni di doppi mutanti può rivelare reti di funzioni geniche
•	Gli amminoacidi sono legati ai loro tRNA affini con grande accuratezza	202	6.2	Clonaggio del DNA e sua caratterizzazione
5.6	La sintesi progressiva delle proteine sui ribosomi	203	•	Gli enzimi di restrizione e le DNA ligasi permettono l'inserimento dei frammenti di DNA nei vettori di clonaggio
•	I ribosomi sono macchine che sintetizzano proteine	203	•	I frammenti di DNA isolati possono essere clonati in vettori plasmidici di <i>E. coli</i>
•	Il metionil tRNA _i ^{Met} riconosce il codone di inizio AUG	205	•	Le librerie genomiche di lievito possono essere costruite con vettori shuttle e analizzate mediante la complementazione funzionale
•	L'inizio della traduzione eucariote di solito avviene al primo AUG a valle dell'estremità 5' dell'mRNA	205	•	Le librerie di cDNA rappresentano le sequenze dei geni codificanti proteine
•	Durante l'allungamento della catena ogni amminoacil tRNA in arrivo si muove lungo tre siti ribosomiali	207	•	La reazione a catena della polimerasi amplifica una sequenza specifica di DNA da una miscela complessa
•	La traduzione è terminata da fattori di rilascio quando si raggiunge un codone di stop	208	•	Le molecole di DNA clonate possono essere sequenziate rapidamente attraverso metodi basati sulla PCR
•	I polisomi e il riciclo rapido dei ribosomi aumentano l'efficienza della traduzione	209	6.3	L'utilizzo delle informazioni sulla sequenza per identificare i geni e la loro funzione
•	La funzione della superfamiglia delle proteine GTPasi nelle varie fasi di controllo della qualità della traduzione	209	•	Molti geni possono essere facilmente identificati all'interno delle sequenze genomiche
•	Le mutazioni nonsense possono essere soppresse da mutazioni del tRNA	210	•	I principi bioinformatici possono essere usati per dedurre le probabili conseguenze funzionali delle mutazioni
5.7	I virus: parassiti del sistema genetico della cellula	211	•	La funzione e le origini evolutive dei geni e delle proteine possono essere dedotte dalla loro sequenza
•	La gamma degli ospiti virali è ristretta	211	•	Il confronto di sequenze simili derivate da specie differenti aiuta a stabilire le relazioni evolutive fra le proteine
•	I capsidi virali sono costituiti da serie regolari di uno o alcuni tipi di proteine	212	•	Il numero di geni codificanti proteine del genoma non è direttamente connesso alla complessità biologica di un organismo
•	I cicli litici di crescita virale portano alla morte delle cellule ospite	212	6.4	Localizzazione e identificazione dei geni che specificano per tratti umani
•	Il DNA virale è integrato nel genoma della cellula ospite in alcuni cicli non litici di crescita virale	215	•	Le malattie monogeniche seguono uno dei tre principali pattern di ereditarietà
RIPASSO ATTIVO		217	•	I polimorfismi del DNA sono usati come marcatori per la mappatura mediante linkage delle mutazioni umane
6	Tecniche di genetica molecolare	219		
6.1	L'analisi genetica delle mutazioni per identificare e studiare i geni	220		
•	Gli alleli mutanti recessivi e dominanti generalmente hanno effetti opposti sulla funzione del gene	221		
				221
				223
				224
				225
				226
				227
				228
				229
				230
				231
				232
				233
				235
				237
				240
				240
				241
				242
				243
				243
				245
				246
				246

• Gli studi di linkage consentono di mappare un gene malattia con una risoluzione di circa 1 Mbp	248	• I geni non codificanti proteine codificano RNA funzionali	276
• Ulteriori analisi sono necessarie per localizzare il gene malattia nel DNA clonato	249	7.2 L'organizzazione cromosomica dei geni e del DNA non codificante	277
• Molte malattie ereditarie sono causate da difetti genetici multipli	249	• I genomi di molti organismi contengono un'elevata quantità di DNA non codificante	278
• L'identificazione dei fattori di rischio genetico di tratti complessi	250	• Molti DNA a sequenza semplice sono concentrati in specifiche regioni cromosomiche	278
• Alcuni geni importanti in medicina possono essere identificati come alleli che proteggono dalla malattia	251	• L'impronta del DNA (DNA fingerprinting) dipende dalle differenze di lunghezza dei DNA a sequenza semplice	280
• L'identificazione delle mutazioni che causano il cancro nelle cellule tumorali	252	• Il DNA intergenico non classificato occupa una porzione significativa del genoma	280
6.5 L'uso di frammenti di DNA clonati per studiare l'espressione genica	252	7.3 Gli elementi di DNA trasponibili (mobili)	281
• Le tecniche di ibridazione <i>in situ</i> permettono di rilevare specifici mRNA	253	• Il movimento di elementi mobili coinvolge un intermedio a DNA o RNA	281
• I microarray a DNA possono essere utilizzati per valutare simultaneamente l'espressione di molti geni	253	• Gli elementi mobili nei batteri sono principalmente trasposoni a DNA noti come sequenze di inserzione	282
• L'analisi di raggruppamento (cluster) dei risultati ottenuti da molteplici esperimenti di espressione permette di identificare geni che sono coregolati	255	• I trasposoni a DNA degli eucarioti si muovono con un meccanismo taglia e incolla	283
• Il sequenziamento dei cDNA permette l'analisi dell'espressione genica in singole cellule	255	• I retrotrasposoni LTR si comportano come retrovirus intracellulari	284
• I sistemi di espressione in <i>E. coli</i> permettono la produzione di elevate quantità di proteine a partire dai geni clonati	256	• I retrotrasposoni non LTR si traspongono mediante un meccanismo specifico	287
• I vettori di espressione plasmidici possono essere modificati per l'uso in cellule animali	257	• Il DNA genomico presenta anche altri RNA retrotrasposti	289
6.6 L'alterazione della funzione di specifici geni	260	• Gli elementi di DNA mobili hanno influenzato significativamente l'evoluzione	289
• I geni wild type di lievito possono essere sostituiti per ricombinazione omologa con alleli mutanti	260	7.4 L'organizzazione strutturale della cromatina e dei cromosomi eucarioti	291
• I sistemi CRISPR ingegnerizzati permettono un preciso editing genomico	261	• La cromatina è costituita da nucleosomi	291
• Attraverso la ricombinazione nelle cellule somatiche è possibile inattivare i geni in tessuti specifici	265	• La struttura della cromatina è conservata tra eucarioti	294
• L'interferenza a RNA determina l'inattivazione di un gene attraverso la distruzione del corrispondente mRNA	265	• La cromatina è una catena disordinata di nucleosomi impacchettati a diversa densità nel nucleo	294
RIPASSO ATTIVO	268	• Le modifiche delle code istoniche controllano la condensazione e la funzione della cromatina	295
		• Altre proteine non istoniche regolano la trascrizione e la replicazione	302
7 Geni, cromatina e cromosomi	269	7.5 Morfologia ed elementi funzionali dei cromosomi eucarioti	303
7.1 Organizzazione e struttura dei geni eucarioti	271	• Il numero, le dimensioni e la forma dei cromosomi metafasici sono specie-specifici	303
• La maggior parte dei geni degli eucarioti pluricellulari contiene introni e produce mRNA che codificano proteine singole	272	• Durante la metafase i cromosomi possono essere distinti tra loro grazie al pattern di bandeggio e alla colorazione	303
• Le unità trascrizionali dei genomi degli eucarioti possono essere semplici o complesse	272	• La colorazione dei cromosomi e il sequenziamento del DNA rivelano l'evoluzione dei cromosomi	305
• I geni che codificano proteine possono essere unici o appartenere a una famiglia genica	274	• I cromosomi politenici interfascici sono dovuti ad amplificazione genica	307
• I prodotti genici che devono essere espressi ad alto livello sono codificati da copie multiple del gene	276	• Sono necessari tre elementi funzionali per la replicazione e l'ereditarietà stabile dei cromosomi	307
		• Le sequenze centromeriche variano enormemente in lunghezza e complessità	308

- L'aggiunta di sequenze telomeriche da parte della telomerasi previene l'accorciamento dei cromosomi 310
- RIPASSO ATTIVO 312

8**Controllo trascrizionale dell'espressione genica****313****8.1 Uno sguardo generale alla trascrizione eucariote 316**

- Gli elementi regolatori nel DNA eucariote si trovano sia vicino sia a distanza di molte kilobasi dal sito di inizio della trascrizione 316
- Tre RNA polimerasi nucleari catalizzano la formazione di diversi RNA negli eucarioti 318
- Il dominio a pinza permette all'RNA polimerasi II di trascrivere lunghi frammenti di DNA 320
- La subunità maggiore dell'RNA polimerasi II ha una ripetizione carbossi-terminale essenziale 321

8.2 Promotori dell'RNA polimerasi II e fattori generali di trascrizione 322

- L'RNA polimerasi II inizia la trascrizione da sequenze di DNA corrispondenti al cap al 5' degli mRNA 323
- I TATA box, gli iniziatori e le isole CpG fungono da promotori nel DNA eucariote 323
- I fattori generali di trascrizione posizionano l'RNA polimerasi II al sito di inizio della trascrizione e ne aiutano l'inizio 325
- I fattori di allungamento regolano gli stadi iniziali della trascrizione nelle regioni vicine al promotore 328

8.3 Sequenze di regolazione dei geni codificanti proteine e proteine associate 329

- Gli elementi prossimali del promotore regolano i geni degli eucarioti 330
- Gli elementi enhancer distanti spesso favoriscono la trascrizione da parte dell'RNA polimerasi II 330
- Gran parte dei geni degli eucarioti è regolata da numerosi elementi di controllo della trascrizione 331
- Il footprinting con la DNasi I e l'EMSA individuano le interazioni DNA-proteina 331
- Gli attivatori sono costituiti da domini funzionali distinti 334
- I repressori sono la controparte funzionale degli attivatori 335
- I domini di legame al DNA possono essere classificati in molte tipologie strutturali 336
- Domini di attivazione e di repressione strutturalmente diversi regolano la trascrizione 338
- Le interazioni tra i fattori di trascrizione aumentano le possibilità di controllo genico 339
- In corrispondenza degli enhancer si formano complessi multiproteici 340

8.4 I meccanismi molecolari di repressione e attivazione trascrizionale 342

- La formazione dell'eterocromatina silenzia l'espressione genica nei telomeri, vicino ai centromeri e in altre regioni 342

- I repressori possono dirigere la deacetilazione degli istoni presso geni specifici 344
- Gli attivatori possono dirigere l'acetilazione degli istoni presso geni specifici 346
- I complessi di rimodellamento della cromatina contribuiscono ad attivare o reprimere la trascrizione 346
- I fattori di trascrizione pionieri iniziano il processo di attivazione genica durante il differenziamento cellulare 347
- Il complesso Mediatore forma un ponte molecolare tra i domini di attivazione e Pol II 348
- I condensati trascrizionali aumentano il tasso di inizio della trascrizione 349
- La trascrizione dei geni altamente espressi avviene a ondate 350

8.5 La regolazione dell'attività dei fattori di trascrizione 353

- I siti ipersensibili alla DNasi I riflettono la storia dello sviluppo durante il differenziamento cellulare 354
- I recettori nucleari sono regolati da ormoni liposolubili 354
- Tutti i recettori nucleari condividono una struttura a domini 356
- Gli elementi di risposta ai recettori nucleari contengono ripetizioni dirette o invertite 356
- Gli ormoni che legano un recettore nucleare ne regolano l'attività di fattore di trascrizione 357
- I metazoi regolano la transizione dell'RNA polimerasi II dalla fase di inizio all'allungamento 358
- Anche la terminazione della trascrizione è regolata 359

8.6 La regolazione epigenetica della trascrizione 359

- La metilazione del DNA regola la trascrizione 360
- La metilazione di specifiche lisine degli istoni è legata a meccanismi epigenetici di repressione genica 360
- Il controllo epigenetico da parte dei complessi Polycomb e Trithorax 362
- I lunghi RNA non codificanti dirigono la repressione epigenetica nei metazoi 363

8.7 Gli altri sistemi di trascrizione negli eucarioti 366

- L'inizio della trascrizione da parte di Pol I Pol III è analogo a quello di Pol II 366
- RIPASSO ATTIVO 369

9**Controllo post-trascrizionale dell'espressione genica****371****9.1 Il processamento dei pre-mRNA negli eucarioti 372**

- Il cap al 5' è aggiunto agli RNA nascenti poco dopo l'inizio della trascrizione 374

• Durante l'allungamento della catena da parte dell'RNA polimerasi II sono presenti fattori di processamento dell'RNA	375	• L'interferenza a RNA induce la degradazione degli mRNA perfettamente complementari	407
• Diverse proteine con domini di legame all'RNA conservati si associano ai pre-mRNA	376	• La poliadenilazione citoplasmatica promuove la traduzione di alcuni mRNA	408
• Lo splicing avviene nei pre-mRNA in corrispondenza di sequenze corte e conservate e attraverso reazioni di transesterificazione	378	• La sintesi proteica può essere regolata globalmente	409
• Durante lo splicing, gli snRNA si appaiano con il pre-mRNA per selezionare i siti di splicing e guidare le reazioni di transesterificazione	379	• Le proteine che legano sequenze specifiche di RNA controllano la traduzione di specifici mRNA	410
• Lo spliceosoma catalizza lo splicing del pre-mRNA	380	• I meccanismi di sorveglianza impediscono la traduzione di mRNA impropriamente processati	411
• Il taglio e la poliadenilazione al 3' del pre-mRNA sono strettamente accoppiati	385	• La localizzazione degli mRNA permette la produzione di proteine in specifiche regioni del citoplasma	414
9.2 La regolazione del processamento dei pre-mRNA	387	9.5 Il processamento di rRNA e tRNA	417
• Ulteriori proteine nucleari contribuiscono alla selezione del sito di splicing nei pre-mRNA lunghi nelle cellule umane e di altri vertebrati	387	• I geni dei pre-rRNA sono simili in tutti gli eucarioti e funzionano come organizzatori del nucleolo	417
• Espressione e funzione di isoforme proteiche correlate del canale del K ⁺ nelle cellule ciliate dell'orecchio interno dei vertebrati	388	• I piccoli RNA nucleolari partecipano al processamento dei pre-rRNA	418
• La regolazione dello splicing tramite splicing enhancer e silencer controlla il differenziamento sessuale nella drosophila	389	• Gli introni di autosplicing del gruppo I sono stati i primi RNA catalitici individuati	421
• I repressori e gli attivatori dello splicing controllano lo splicing in siti alternativi	391	• I pre-tRNA sono sottoposti ad ampie modifiche nel nucleo	421
• L'espressione delle isoforme di <i>Dscam</i> nei neuroni retinici della drosophila	391	9.6 I corpi nucleari: domini nucleari funzionalmente specializzati	424
• Splicing anomalo dell'RNA e malattie correlate	392	• I corpi di Cajal per l'assemblaggio delle RNP	424
• Gli introni di autosplicing del gruppo II forniscono indicazioni sull'evoluzione degli snRNA	394	• Gli speckle nucleari per il deposito dei fattori di splicing	425
• Le esonucleasi nucleari e l'esosoma degradano l'RNA processato dai pre-mRNA	395	• I paraspeckle nucleari per la ritenzione degli RNA	425
• Il processamento dell'RNA risolve il problema della trascrizione pervasiva del genoma in cellule di mammifero	397	• I corpi nucleari della leucemia promielocitica	425
• L'editing dell'RNA altera le sequenze di alcuni pre-mRNA	397	• Le funzioni del nucleolo oltre la sintesi delle subunità ribosomiali	425
9.3 Il trasporto dell'mRNA attraverso l'involucro nucleare	398	RIPASSO ATTIVO	426
• Le proteine SR mediano l'esportazione nucleare dell'mRNA	399	10 Struttura e organizzazione delle biomembrane	427
• I pre-mRNA associati agli spliceosomi non sono esportati dal nucleo	401	10.1 Il doppio strato lipidico: composizione e organizzazione strutturale	428
• La proteina Rev di HIV regola il trasporto degli mRNA virali non sottoposti a splicing	402	• I fosfolipidi formano spontaneamente doppi strati	429
9.4 I meccanismi citoplasmatici di controllo post-trascrizionale	403	• I doppi strati fosfolipidici formano un compartimento sigillato che delimita uno spazio acquoso interno	430
• La concentrazione di un mRNA nel citoplasma è determinata dalle sue velocità di sintesi e di degradazione	403	• Le membrane biologiche contengono tre principali classi di lipidi	432
• La degradazione degli mRNA nel citoplasma avviene tramite diversi meccanismi	403	• La maggior parte dei lipidi e molte proteine si muovono lateralmente nelle membrane biologiche	434
• I microRNA reprimono la traduzione e inducono la degradazione di specifici mRNA	405	• La composizione lipidica influenza le proprietà fisiche delle membrane	435
		• I foglietti esoplasmatico e citosolico della membrana hanno una composizione lipidica diversa	437
		• Il colesterolo e gli sfingolipidi si aggregano con proteine specifiche in microdomini di membrana	438

•	Le cellule immagazzinano i lipidi in eccesso in gocce lipidiche (<i>lipid droplet</i>)	438	•	Il genoma umano codifica una famiglia di proteine GLUT per il trasporto di zuccheri	462
10.2	Le proteine di membrana: struttura e funzioni fondamentali	439	•	Le proteine di trasporto possono essere studiate utilizzando membrane artificiali e cellule ricombinanti	462
•	Le proteine interagiscono con le membrane in tre modi diversi	440	•	La pressione osmotica determina i flussi di acqua attraverso le membrane	463
•	La maggior parte delle proteine transmembrana è dotata di α -eliche che attraversano la membrana	440	•	Le acquaporine aumentano la permeabilità delle membrane cellulari all'acqua	464
•	I foglietti β multipli delle porine formano "barili" che attraversano la membrana	443	11.3	Pompe ATP-dipendenti e ambiente ionico intracellulare	465
•	Le catene idrocarburiche legate covalentemente ancorano alcune proteine alla membrana	443	•	Le quattro classi principali di pompe ATP-dipendenti	465
•	Tutte le proteine e i glicolipidi transmembrana sono orientati asimmetricamente nel doppio strato	445	•	Le pompe ioniche ATP-dipendenti generano e mantengono i gradienti ionici attraverso le membrane cellulari	467
•	I motivi che legano i lipidi favoriscono lo smistamento delle proteine periferiche alla membrana	445	•	Il rilassamento muscolare dipende da Ca^{2+} ATPasi che pompano gli ioni Ca^{2+} dal citosol al reticolo sarcoplasmatico	467
•	Le proteine possono essere rimosse dalle membrane mediante detergenti o soluzioni saline concentrate	446	•	I dettagli del meccanismo di azione della pompa del Ca^{2+} sono noti	468
10.3	Fosfolipidi, sfingolipidi e colesterolo: sintesi e movimento intracellulare	448	•	La Na^+/K^+ ATPasi mantiene le concentrazioni intracellulari di Na^+ e K^+ nelle cellule animali	470
•	Gli acidi grassi sono sintetizzati da diversi enzimi importanti a partire da un composto a due atomi di carbonio	449	•	Le H^+ ATPasi di classe V acidificano il lume di vacuoli e lisosomi	471
•	Alcune piccole proteine citosoliche favoriscono il movimento degli acidi grassi	449	•	Le proteine ABC esportano un'ampia varietà di farmaci e tossine dalla cellula	472
•	Gli acidi grassi sono incorporati nei fosfolipidi principalmente nelle membrane del reticolo endoplasmatico	449	•	Alcune proteine ABC "capovolgono" i fosfolipidi e altri substrati liposolubili da un foglietto della membrana all'altro permettono i movimenti a flip-flop	475
•	Le flippasi spostano i fosfolipidi da un foglietto di membrana a quello opposto	451	•	Il regolatore transmembrana ABC della fibrosi cistica è un canale del cloro, non una pompa	477
•	Il colesterolo è sintetizzato da enzimi presenti nel citosol e nelle membrane del reticolo endoplasmatico	451	11.4	Canali ionici passivi e potenziale di membrana a riposo	478
•	Il colesterolo e i fosfolipidi sono trasportati tra gli organuli con diversi meccanismi	452	•	Il flusso selettivo di ioni genera una differenza di potenziale elettrico attraverso la membrana	479
RIPASSO ATTIVO		453	•	Il potenziale di membrana a riposo nelle cellule animali dipende in larga misura dal flusso di ioni potassio attraverso canali passivi	480
11	Trasporto di ioni e piccole molecole	455	•	I canali ionici sono specifici per certi ioni grazie a un filtro molecolare di selettività	481
11.1	Una visione d'insieme del trasporto di membrana	456	•	La tecnica di patch clamp permette di misurare il flusso ionico attraverso singoli canali	483
•	Solo i gas e le piccole molecole prive di cariche possono attraversare la membrana per diffusione semplice	456	•	Nuovi canali ionici possono essere caratterizzati combinando la tecnica di espressione in oociti di anfibio con quella di patch clamp	484
•	Tre classi principali di proteine di membrana mediano il trasporto di molecole e ioni attraverso le membrane cellulari	457	11.5	Il cotrasporto tramite proteine simporto e antiporto	485
11.2	Il trasporto facilitato del glucosio e dell'acqua	459	•	L'entrata di ioni Na^+ nelle cellule dei mammiferi è termodinamicamente favorita	485
•	Il trasporto per uniporto è più rapido e specifico della diffusione semplice	460	•	I sistemi di simporto accoppiati al Na^+ permettono alle cellule animali di assumere zuccheri e amminoacidi contro gradiente di concentrazione	486
•	La bassa K_m dell'uniporto GLUT1 permette di trasportare il glucosio nella maggior parte delle cellule di mammifero	460	•	La struttura di un simporto Na^+ /amminoacidi batterico rivela il meccanismo di funzionamento di questi sistemi di trasporto	488
•			•	Una proteina antiporto del Ca^{2+} dipendente dall' Na^+ regola la forza di contrazione delle cellule muscolari cardiache	489

•	Diverse proteine di cotrasporto sono coinvolte nella regolazione del pH citosolico	489		
•	Un antiporto anionico è essenziale per il trasporto di CO ₂ da parte degli eritrociti	489		
•	Numerose proteine di trasporto permettono ai vacuoli delle cellule vegetali di accumulare metaboliti e ioni	490		
11.6	Il trasporto transepiteliale	492		
•	Per trasportare glucosio e amminoacidi attraverso gli epitelii sono necessarie diverse proteine di trasporto	493		
•	La semplice terapia di reidratazione dipende dal gradiente osmotico generato dall'assorbimento di glucosio e Na ⁺	493		
•	Le cellule parietali acidificano il contenuto dello stomaco e mantengono a valori neutri il pH citosolico	493		
•	Il riassorbimento osseo richiede la funzione coordinata di una pompa protonica di classe V e di uno specifico canale del cloro	494		
RIPASSO ATTIVO		495		
12	Bioenergetica e funzionamento cellulare	497		
12.1	Chemiosmosi, trasporto degli elettroni, forza motrice protonica e sintesi di ATP	498		
12.2	Il primo passo per accumulare energia dal glucosio: la glicolisi	500		
•	Durante la glicolisi (stadio I), il glucosio è convertito in piruvato a opera di enzimi citosolici	500		
•	La velocità della glicolisi è regolata in base alle richieste cellulari di ATP	502		
•	La fermentazione del glucosio avviene quando l'ossigeno è scarso	503		
12.3	La struttura dei mitocondri	505		
•	I mitocondri sono organuli multifunzionali e abbondanti	505		
•	I mitocondri hanno due membrane strutturalmente e funzionalmente distinte	505		
•	I mitocondri contengono DNA e si sono evoluti da un singolo evento endosimbiontico che ha coinvolto un alfa-proteobatterio	508		
•	Le dimensioni, la struttura e la capacità di codifica dell'mtDNA variano in modo considerevole tra i diversi organismi	509		
•	Il DNA mitocondriale è localizzato nella matrice e trasferito durante la mitosi alle cellule figlie per ereditarietà citoplasmatica	509		
•	I prodotti dei geni mitocondriali non sono esportati	510		
•	Il codice genetico mitocondriale può differire dal codice genetico nucleare standard	510		
•	Le mutazioni nel DNA mitocondriale causano gravi patologie genetiche umane	510		
12.4	Dinamica dei mitocondri e siti di contatto tra le membrane dei mitocondri e dell'RE	511		
•	I mitocondri sono organuli dinamici	511		
•	Le funzioni e le dinamiche mitocondriali possono dipendere dai contatti diretti con altri organuli	514		
12.5	Ciclo dell'acido citrico e ossidazione degli acidi grassi	515		
•	Nella prima parte dello stadio II, il piruvato è convertito ad acetil-CoA ed elettroni ad alta energia	516		
•	Nella seconda parte dello stadio II, il ciclo dell'acido citrico ossida il gruppo acetilico dell'acetil-CoA a CO ₂ per generare elettroni ad alta energia	517		
•	I trasportatori della membrana mitocondriale interna contribuiscono a mantenere appropriate concentrazioni di NAD ⁺ e NADH nel citosol e nella matrice mitocondriale	518		
•	L'ossidazione degli acidi grassi nei mitocondri genera ATP	519		
•	L'ossidazione degli acidi grassi nei perossisomi non genera ATP	520		
12.6	Catena di trasporto degli elettroni e generazione della forza motrice protonica	521		
•	L'ossidazione del NADH e del FADH ₂ rilascia una notevole quantità di energia	521		
•	Il trasporto degli elettroni nei mitocondri è accoppiato al pompaggio di protoni	522		
•	Gli elettroni rilasciano energia fluendo attraverso una serie di trasportatori di elettroni	523		
•	Quattro grossi complessi multiproteici (I-IV) accoppiano il trasporto degli elettroni al pompaggio di protoni attraverso la membrana mitocondriale interna	524		
•	I potenziali di riduzione dei trasportatori di elettroni favoriscono il flusso di elettroni dal NADH all'O ₂	528		
•	I complessi multiproteici della catena di trasporto degli elettroni si assemblano in supercomplessi	529		
•	Le specie reattive dell'ossigeno sono sottoprodotti del processo di trasporto degli elettroni	531		
•	Gli esperimenti con i complessi della catena di trasporto degli elettroni purificati hanno chiarito la stechiometria del pompaggio di protoni	532		
•	Nei mitocondri la forza motrice protonica è dovuta prevalentemente a un gradiente di voltaggio attraverso la membrana interna	532		
12.7	Lo sfruttamento della forza motrice protonica per sintetizzare ATP	534		
•	Il meccanismo di sintesi dell'ATP è comune a batteri, mitocondri e cloroplasti	534		
•	L'ATP sintasi è formata da due complessi multiproteici chiamati F ₀ e F ₁	535		
•	La rotazione della subunità γ di F ₁ , indotta dal flusso di protoni attraverso F ₀ , alimenta la sintesi di ATP	537		

• Per la sintesi di una molecola di ATP è necessario che più protoni fluiscono attraverso l'ATP sintasi	538	• Una sequenza segnale N-terminale idrofoba indirizza le proteine secretorie nascenti all'RE	563
• La rotazione dell'anello c di F_0 è alimentata dai protoni che fluiscono attraverso i canali transmembrana	539	• La traslocazione cotraduzionale è innescata da due proteine che idrolizzano il GTP	564
• Per fornire l'ADP e il fosfato necessari per la sintesi di ATP sono richiesti lo scambio ATP-ADP e il trasporto di fosfato attraverso la membrana mitocondriale interna	539	• Il passaggio dei polipeptidi in allungamento attraverso il traslocone è trainato dalla traduzione	565
• La velocità di ossidazione mitocondriale normalmente dipende dai livelli di ADP	541	• L'idrolisi dell'ATP alimenta la traslocazione post-traduzionale di alcune proteine secretorie nel lievito	568
• I mitocondri del tessuto adiposo bruno utilizzano la forza motrice protonica per generare calore	542	13.2 L'inserimento delle proteine nella membrana dell'RE	569
12.8 Cloroplasti e fotosintesi	543	• Diverse classi topologiche di proteine integrali di membrana sono sintetizzate sull'RE	569
• La fotosintesi nelle piante avviene sulle membrane tilacoidali dei cloroplasti	543	• Le sequenze interne di arresto del trasferimento e di ancoraggio determinano la topologia delle proteine ad attraversamento singolo	570
• I cloroplasti contengono grandi molecole di DNA che spesso codificano per più di un centinaio di proteine	545	• Le proteine di tipo IV (ad attraversamento multiplo)	573
• L'assorbimento della luce da parte dei fotosistemi nei cloroplasti fornisce l'energia necessaria per sintetizzare NADPH e ATP e per generare O_2 a partire da H_2O	545	• Alcune proteine della superficie cellulare sono legate alla membrana da un'ancora fosfolipidica	575
• Tre dei quattro stadi della fotosintesi avvengono sulle membrane dei tilacoidi e solo in condizioni di illuminazione	546	• La topologia di una proteina di membrana può essere spesso dedotta dalla sua sequenza	575
• Gli stadi 1 e 2 della fotosintesi convertono l'energia solare in elettroni ad alta energia che generano una forza motrice protonica e NADPH	546	13.3 Modifiche, ripiegamento e controllo qualità delle proteine nell'RE	577
• I complessi antenna interni e i complessi di raccolta della luce aumentano l'efficienza della fotosintesi	547	• Un N-oligosaccaride preformato viene aggiunto a molte proteine nell'RE ruvido	578
• Vari meccanismi proteggono le cellule dai danni delle specie reattive dell'ossigeno durante il trasporto degli elettroni	549	• Le catene laterali degli oligosaccaridi possono favorire il ripiegamento e la stabilità delle glicoproteine	578
12.9 La produzione di O_2, NADPH e ATP nei primi tre stadi della fotosintesi	550	• I legami disolfuro sono formati e riarrangiati da proteine presenti nel lume dell'RE	579
• I primi tre stadi della fotosintesi sulla membrana dei tilacoidi	550	• Il ripiegamento e l'assemblaggio delle proteine sono favoriti dalle chaperon e da altre proteine dell'RE	581
• Le attività relative dei fotosistemi I e II sono regolate	552	• Le proteine non correttamente ripiegate nel reticolo endoplasmatico inducono l'espressione di catalizzatori del ripiegamento proteico	582
12.10 Fissazione del carbonio e sintesi dei carboidrati nel quarto stadio della fotosintesi	553	• Le proteine non assemblate o mal ripiegate nel reticolo endoplasmatico sono spesso trasportate nel citosol per essere degradate	583
• La rubisco catalizza la fissazione del CO_2 nello stroma del cloroplasto	553	13.4 Lo smistamento delle proteine ai mitocondri e ai cloroplasti	584
• La fotorespirazione compete con la fissazione del carbonio ed è ridotta nelle piante C_4	555	• Sequenze segnale anfipatiche N-terminali indirizzano le proteine alla matrice mitocondriale	585
RIPASSO ATTIVO	557	• Per l'importazione delle proteine nei mitocondri sono necessari recettori sulla membrana esterna e trasloconi in entrambe le membrane	585
13 Trasporto di proteine nelle membrane cellulari e negli organuli	559	• Gli studi con proteine chimeriche dimostrano importanti caratteristiche dell'importazione delle proteine nei mitocondri	588
13.1 L'indirizzamento delle proteine attraverso la membrana dell'RE	562	• Per l'ingresso delle proteine nei mitocondri sono necessari tre apporti di energia	588
• Gli esperimenti di pulse-chase con membrane dell'RE purificate hanno dimostrato che le proteine secrete attraversano la membrana dell'RE	562	• Le proteine sono avviate ai sottocompartimenti mitocondriali attraverso diversi tipi di segnali e vie	589
		• L'importazione delle proteine nello stroma dei cloroplasti è simile a quella delle proteine nella matrice mitocondriale	592
		• Le proteine sono indirizzate ai tilacoidi mediante meccanismi analoghi a quelli della traslocazione delle proteine batteriche	592

13.5 Lo smistamento delle proteine perossisomiali 594

- Un recettore citosolico indirizza le proteine con una sequenza SKL C-terminale alla matrice perossisomiale 595
- Le proteine della membrana e della matrice perossisomiale sono incorporate attraverso vie differenti 596

13.6 Il trasporto all'interno e all'esterno del nucleo 597

- Molecole grandi e piccole entrano ed escono dal nucleo attraverso i complessi del poro nucleare 597
 - I recettori per il trasporto nucleare accompagnano nel nucleo le proteine che contengono segnali di localizzazione nucleare 597
 - Un secondo tipo di recettori per il trasporto nucleare accompagna fuori dal nucleo le proteine contenenti segnali di esportazione nucleare 600
 - Gli mRNA sono principalmente esportati dal nucleo attraverso un meccanismo indipendente da Ran 601
- RIPASSO ATTIVO 603

14 Traffico vescicolare, secrezione ed endocitosi 605**14.1 Le tecniche per lo studio della via secretoria 608**

- Il trasporto di una proteina attraverso la via secretoria può essere analizzato nelle cellule vive 608
- L'impiego di mutanti di lievito ha permesso di definire le principali tappe e i componenti del trasporto vescicolare 609
- I saggi di trasporto acellulari consentono di analizzare le singole tappe del trasporto vescicolare 610

14.2 I meccanismi molecolari per la gemmazione e la fusione delle vescicole 612

- L'assemblaggio di un rivestimento proteico promuove la formazione della vescicola e la selezione delle molecole cargo 612
- Un gruppo conservato di proteine che funzionano come interruttori GTPasici controlla l'assemblaggio di diversi rivestimenti vescicolari 614
- Le sequenze di indirizzamento nelle proteine cargo stabiliscono specifici contatti molecolari con le proteine di rivestimento 615
- Le GTPasi Rab controllano l'attracco delle vescicole alle membrane bersaglio 616
- Le serie complementari di proteine SNARE mediano la fusione delle vescicole con le membrane bersaglio 618
- La dissociazione dei complessi SNARE dopo la fusione delle membrane è alimentata dall'idrolisi dell'ATP 619

14.3 Gli stadi precoci della via secretoria 619

- Le vescicole COPII mediano il trasporto di proteine dall'RE all'apparato di Golgi 620

- Le vescicole COPI mediano il trasporto retrogrado all'interno del Golgi e dal Golgi all'RE 621
- Il trasporto anterograde attraverso il Golgi avviene tramite la maturazione delle cisterne 622

14.4 Gli stadi tardivi della via secretoria 625

- Le vescicole rivestite da clatrina e le proteine adattatrici mediano il trasporto dal *trans*-Golgi 625
- La dinamina è necessaria per il distacco delle vescicole di clatrina 626
- I residui di mannosio 6-fosfato indirizzano gli enzimi residenti nei lisosomi 627
- Lo studio delle malattie da accumulo lisosomiale ha permesso di identificare componenti fondamentali della via di smistamento lisosomiale 628
- L'aggregazione delle proteine nel *trans*-Golgi potrebbe avere una funzione nel processo di smistamento delle proteine alle vescicole secretorie regolate 629
- Alcune proteine subiscono elaborazioni proteolitiche dopo aver lasciato il *trans*-Golgi 629
- Nelle cellule polarizzate le proteine di membrana sono smistate alla regione apicale o basolaterale attraverso vie diverse 630

14.5 L'endocitosi mediata da recettore 632

- Le cellule assumono i lipidi dal sangue sotto forma di grandi e ben definiti complessi lipoproteici 632
- I recettori per ligandi macromolecolari contengono segnali di smistamento che li indirizzano verso l'endocitosi 634
- Il pH acido degli endosomi tardivi provoca la dissociazione della maggior parte dei complessi recettore-ligando 635
- L'endocitosi mediata da recettore può regolare negativamente i recettori per la segnalazione 635

14.6 Lo smistamento di proteine di membrana e materiale citosolico ai lisosomi per la degradazione 637

- Gli endosomi multivescicolari separano le proteine di membrana destinate alla membrana lisosomiale da quelle destinate alla degradazione lisosomiale 637
 - I retrovirus gemmano dalla membrana plasmatica attraverso un processo simile alla formazione degli endosomi multivescicolari 639
 - La via autofagica recapita le proteine citosoliche o interi organuli ai lisosomi 640
- RIPASSO ATTIVO 641

15 Recettori, ormoni e segnalazione cellulare 643**15.1 Le vie di trasduzione del segnale: dal segnale extracellulare alla risposta cellulare 644**

- Le molecole segnale possono agire localmente o a distanza 644

• Le vie di trasduzione del segnale possono produrre nelle cellule cambiamenti rapidi a breve termine, lenti a lungo termine, o entrambi	645	• Proteine G diverse sono attivate da recettori GPCR diversi e a loro volta regolano proteine effettrici diverse	662
• I recettori sono proteine allosteriche che attivano le vie di trasduzione del segnale	645	• L'analisi dei GPCR ha permesso di identificare importanti ormoni umani	663
• I recettori possono essere localizzati nel citosol, nel nucleo o sulla superficie della membrana cellulare	646	15.4 I GPCR che attivano o inibiscono l'adenilato ciclasi regolando il metabolismo	663
• La maggior parte dei recettori lega un solo tipo di ligando o un gruppo di ligandi strettamente correlati	647	• L'adenilato ciclasi è stimolata o inibita dai diversi complessi recettore-ligando	664
• La maggior parte dei recettori lega i propri ligandi con alta affinità	648	• Il cAMP attiva la proteina chinasi A liberandone le subunità inibitorie	665
• I secondi messaggeri sono usati nella maggior parte delle vie di trasduzione del segnale	648	• Il metabolismo del glicogeno è regolato dall'attivazione della PKA indotta da ormoni	666
• Le proteine chinasi e fosfatasi partecipano alle vie di trasduzione del segnale con modifiche covalenti che attivano o inibiscono varie proteine	649	• Nella via di degradazione del glicogeno indotta da cAMP e PKA avviene un'amplificazione del segnale	668
• Le proteine che legano GTP sono spesso usate come interruttori molecolari nelle vie di trasduzione del segnale	650	• L'attivazione della PKA mediata da cAMP provoca risposte differenti in cellule diverse	668
• L'amplificazione del segnale e l'inibizione a feedback caratterizzano la maggior parte delle vie di trasduzione del segnale	651	• CREB collega il cAMP e la PKA all'attivazione della trascrizione genica	668
15.2 Lo studio dei recettori di membrana e delle proteine di trasduzione del segnale	651	• Gli effetti del cAMP sono localizzati in specifiche regioni della cellula grazie a proteine di ancoraggio	669
• I saggi di legame permettono di individuare i recettori e determinarne l'affinità per i ligandi	652	• Vari meccanismi di feedback sopprimono la segnalazione della via GPCR/cAMP/PKA	670
• Il raggiungimento della risposta cellulare massima a una molecola segnale solitamente non richiede l'attivazione di tutti i recettori	653	15.5 Gli ioni Ca²⁺ nella regolazione della secrezione proteica e della contrazione muscolare	672
• La sensibilità di una cellula ai segnali esterni è determinata dal numero di recettori di superficie e dalla loro affinità per il ligando	653	• I prodotti dell'idrolisi del lipide di membrana fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato da parte della fosfolipasi C aumentano i livelli di Ca ²⁺ citosolico	673
• Alcuni analoghi chimici di molecole segnale sono usati per studiare i recettori e sono diffusamente impiegati come farmaci	653	• La liberazione di Ca ²⁺ dall'RE è innescata dall'IP ₃	673
• I recettori possono essere purificati mediante tecniche di cromatografia di affinità	654	• Il trasporto del Ca ²⁺ dall'RE alla matrice mitocondriale mediato da IP ₃	675
• I saggi di immunoprecipitazione e le tecniche di affinità possono essere usati per studiare l'attività delle proteine chinasi	654	• Il canale del Ca ²⁺ nella membrana plasmatica attivato dallo svuotamento delle riserve interne	676
• L'immunoprecipitazione delle chinasi per misurare l'attività enzimatica	654	• I controlli a feedback nell'RE e il ricircolo del Ca ²⁺ nel citosol causano oscillazioni nella concentrazione del calcio citosolico	677
• La tecnica del Western blotting accoppiata all'utilizzo di un anticorpo monoclonale specifico per un amminoacido fosforilato in una proteina	655	• Il DAG è un secondo messaggero che attiva la proteina chinasi C	677
• Le proteine della trasduzione del segnale che legano GTP possono essere isolate per misurare la loro attività con un saggio di pull down	655	• L'integrazione dei secondi messaggeri Ca ²⁺ e cAMP regola la glicogenolisi	677
• Le concentrazioni di ioni Ca ²⁺ liberi nella matrice mitocondriale, nel reticolo endoplasmatico e nel citosol possono essere misurate con l'uso di proteine fluorescenti	656	15.6 La capacità visiva: come l'occhio percepisce la luce	678
15.3 Struttura e meccanismo dei recettori accoppiati a proteine G	657	• La luce attiva la rodopsina nei bastoncelli dell'occhio	678
• Tutti i recettori accoppiati a proteine G condividono la stessa struttura di base	658	• L'attivazione della rodopsina induce la chiusura di canali cationici regolati da cGMP	680
• I recettori accoppiati a proteine G attivano lo scambio di GTP con GDP sulla subunità α di una proteina G eterotrimerica	660	• L'amplificazione del segnale rende la via di trasduzione del segnale della rodopsina estremamente sensibile	681
		• Il rapido spegnimento della via di trasduzione del segnale della rodopsina è essenziale per la definizione temporale della visione	681
		• Lo spegnimento del segnale dalla rodopsina R* attivata dalla luce avviene mediante la fosforilazione della rodopsina e il legame dell'arrestina	682

- Lo spegnimento del segnale dalla subunità G_{at} -GTP per idrolisi del GTP 682
- I bastoncelli si adattano alla variazione dei livelli di luce ambientale con un traffico intracellulare di arrestina e trasducina 682

RIPASSO ATTIVO 683

16 Fattori di crescita e citochine nel controllo dell'espressione genica 685

16.1 Fattori di crescita e loro recettori tirosina chinasi 688

- Il legame del ligando al dominio extracellulare di un RTK porta alla dimerizzazione e all'attivazione della sua tirosina chinasi citosolica intrinseca 689
- Omo- ed etero-oligomeri dei recettori dell'EGF legano i membri della famiglia dell'EGF 690
- Gli omodimeri dei recettori dell'EGF attivati da ligando 690
- Gli eterodimeri dei recettori dell'EGF con HER2 692
- Il legame del ligando al recettore dell'EGF e la dimerizzazione del recettore determinano la formazione di un dimero di chinasi asimmetrico attivo 693
- La trasduzione del segnale dopo l'attivazione degli RTK: i residui di fosfotirosina sul recettore legano diverse proteine con domini SH2 694
- L'endocitosi mediata da recettore e la segnalazione che porta alla degradazione lisosomiale degli RTK 695

16.2 La via di trasduzione del segnale Ras/MAP chinasi 696

- La GTPasi Ras opera come interruttore a valle della maggior parte degli RTK e dei recettori delle citochine 697
- I recettori tirosina chinasi sono collegati a Ras mediante proteine adattatrici 697
- Il legame di Sos a una Ras inattiva provoca un cambiamento conformazionale che innesca lo scambio di GDP con GTP 697
- La segnalazione è trasferita dalla proteina Ras attiva a una cascata di chinasi proteiche che termina con la MAP chinasi 698
- La MAP chinasi regola l'attività di molti fattori di trascrizione che controllano i geni di risposta precoce 700
- Molteplici meccanismi di feedback circoscrivono l'attivazione della MAP chinasi 700
- Le proteine impalcatura separano una dall'altra, nella stessa cellula, le diverse vie di segnalazione della MAP chinasi 701

16.3 Le vie di trasduzione del segnale dei fosfoinositidi 703

- La fosfolipasi C_y è attivata da molti RTK e recettori per le citochine 704
- La PI 3-chinasi lega i recettori attivati generando fosfatidilinositoli 3-fosfati sulla membrana plasmatica e attivando diverse chinasi a valle 704

- La proteina chinasi B attivata induce molte risposte cellulari 705
- La via della PI 3-chinasi è regolata negativamente dalla fosfatasi PTEN 705

16.4 Citochine, recettori delle citochine e via di segnalazione JAK/STAT 706

- Le citochine regolano lo sviluppo e la funzione di molti tipi di cellule 706
- Il legame di una citochina al suo recettore attiva una o più tirosina chinasi JAK strettamente legate 708
- Le chinasi JAK fosforilano e attivano i fattori di trascrizione STAT 710
- La segnalazione dai recettori delle citochine è soppressa da più meccanismi 710
- La regolazione a breve termine: le fosfotirosina fosfatasi 710
- La regolazione a lungo termine: le proteine SOCS 710

16.5 Famiglia dei fattori di crescita TGF β , recettori serina chinasi e fattori di trascrizione Smad attivati 712

- Le proteine TGF β sono immagazzinate in forma inattiva nella matrice extracellulare 712
- Tre diversi recettori per il TGF β partecipano al legame del TGF β e all'attivazione della trasduzione del segnale 713
- I recettori RI dei TGF β attivati fosforilano i fattori di trascrizione Smad 714
- Il complesso R-Smad/co-Smad attiva l'espressione di geni diversi in tipi cellulari differenti 716
- I circuiti di feedback negativo limitano la segnalazione di TGF β /Smad 716

16.6 I tagli proteolitici regolati e sito-specifici nelle vie di segnalazione di Notch/Delta e degli EGF 717

- In seguito al legame di Delta, il recettore di Notch viene tagliato, rilasciando un fattore di trascrizione 717
- Le metalloproteasi catalizzano il taglio di molte proteine di segnalazione dalla superficie cellulare 717

16.7 La degradazione proteasomica nelle vie di segnalazione di Wnt, Hedgehog e NF- κ B 719

- La segnalazione di Wnt impedisce la distruzione di un fattore di trascrizione da parte di un complesso proteico citosolico 719
- I gradienti di concentrazione della proteina Wnt sono essenziali per molte fasi dello sviluppo 720
- La segnalazione di Hedgehog rimuove la repressione dell'espressione dei geni bersaglio 722
- L'elaborazione del precursore di Hh mediante taglio autoproteolitico 723
- I recettori di Hh Patched e Smoothed e le vie di segnalazione a valle sono stati inizialmente descritti grazie a studi genetici sullo sviluppo della drosophila 723
- La regolazione a feedback della segnalazione di Hh 725
- La segnalazione di Hedgehog nei vertebrati richiede il taglio primario 725

- La degradazione di una proteina inibitrice attiva il fattore di trascrizione NF- κ B 725
 - Enormi complessi di segnalazione, i signalosomi, collegano molti recettori della superficie cellulare alle proteine a valle nella via di NF- κ B 726
- RIPASSO ATTIVO 729

17 Organizzazione cellulare e movimento: microfilamenti **731**

17.1 Microfilamenti e strutture di actina **734**

- L'actina è una proteina antica, abbondante e altamente conservata 734
- I monomeri di actina G si assemblano in lunghi polimeri elicoidali di actina F 735
- L'actina F ha una polarità strutturale e funzionale 735

17.2 Il comportamento dinamico dei filamenti di actina **737**

- La polimerizzazione *in vitro* dell'actina avviene in tre tappe 737
- I filamenti di actina si allungano più velocemente alle estremità (+) che alle estremità (-) 738
- Il ricambio a mulinello dei filamenti di actina è accelerato dalla profilina e dalla cofilina 740
- La timosina β_4 fornisce una riserva di actina per la polimerizzazione 741
- Le proteine incappuccianti bloccano l'assemblaggio e il disassemblaggio a livello delle estremità dei filamenti di actina 741

17.3 I meccanismi di assemblaggio dei filamenti di actina **742**

- Le formine assemblano filamenti non ramificati 742
- Il complesso Arp2/3 promuove la formazione di filamenti ramificati 743
- I movimenti intracellulari possono essere alimentati dalla polimerizzazione dell'actina 745
- I microfilamenti sono necessari per l'endocitosi 746
- Le tossine che modificano il pool di monomeri di actina sono un valido strumento per studiare il comportamento dinamico dell'actina 748

17.4 L'organizzazione delle strutture cellulari basate sull'actina **748**

- Le proteine che formano legami crociati organizzano l'actina in fasci e reticoli di filamenti 749
- Le proteine adattatrici attaccano i filamenti di actina alla membrana 750

17.5 Le miosine: i motori proteici associati ai filamenti di actina **752**

- Le miosine hanno domini della testa, del collo e della coda con funzioni distinte 752
- Le miosine formano una grande famiglia di motori proteici meccanochimici 754
- I cambiamenti conformazionali della testa della miosina accoppiano l'idrolisi di ATP al movimento 755

- Le teste delle miosine si muovono con passi discreti lungo i filamenti di actina 757

17.6 I movimenti alimentati dalla miosina **758**

- I filamenti spessi di miosina e i filamenti sottili di actina scorrono l'uno sull'altro durante la contrazione dei muscoli scheletrici 758
- La struttura del muscolo scheletrico viene mantenuta da proteine stabilizzanti e da proteine impalcatura 760
- La contrazione dei muscoli scheletrici è regolata dal Ca^{2+} e da proteine che si legano all'actina 760
- Nelle cellule non muscolari l'actina e la miosina II formano fasci contrattili 762
- Meccanismi dipendenti dalla miosina regolano la contrazione nelle cellule muscolari lisce e nelle cellule non muscolari 762
- La miosina V trasporta vescicole lungo i filamenti di actina 763

17.7 La migrazione cellulare: meccanismo, segnalazione e chemiotassi **766**

- La migrazione cellulare coordina la generazione di forze con l'adesione cellulare e il riciclo di membrane 766
- Cdc42, Rac e Rho: piccole proteine che legano il GTP e controllano l'organizzazione dell'actina 768
- La migrazione cellulare comporta la regolazione coordinata di Cdc42, Rac e Rho 770
- Le cellule in migrazione sono guidate da molecole chemiotattiche 770

RIPASSO ATTIVO 772

18 Organizzazione cellulare e movimento: microtubuli e filamenti intermedi **773**

18.1 Struttura e organizzazione dei microtubuli **774**

- Le pareti dei microtubuli sono strutture polarizzate costruite a partire da dimeri di $\alpha\beta$ -tubulina 775
- I microtubuli si assemblano a partire dagli MTOC formando strutture diverse 777

18.2 Il comportamento dinamico dei microtubuli **779**

- I microtubuli singoli mostrano un'instabilità dinamica 779
- L'assemblaggio localizzato e il meccanismo di *ricerca e cattura* contribuiscono a organizzare i microtubuli 782
- I farmaci che influenzano la polimerizzazione della tubulina sono utili sia come strumenti sperimentali sia per curare alcune malattie 782

18.3 La regolazione della struttura e della dinamica dei microtubuli **783**

- I microtubuli sono stabilizzati da proteine che si associano lateralmente alle loro pareti 783
- Le proteine +TIP regolano le proprietà e le funzioni dell'estremità (+) dei microtubuli 784

• Altre proteine che legano le estremità promuovono il disassemblaggio dei microtubuli	785	• La citochinesi divide in due la cellula duplicata	810
• Anche le proteine che tagliano i microtubuli ne regolano la dinamica	785	• Durante la mitosi le cellule vegetali riorganizzano i loro microtubuli e costruiscono una nuova parete cellulare	811
18.4 Chinesine e dineine: i motori proteici associati ai microtubuli	786	18.7 I filamenti intermedi: struttura e funzione	813
• Gli organuli all'interno degli assoni sono trasportati lungo i microtubuli in entrambe le direzioni	786	• I filamenti intermedi si assemblano a partire da subunità dimeriche	814
• La chinesina 1 alimenta il trasporto assonale anterogrado delle vescicole verso l'estremità (+) dei microtubuli	787	• I filamenti intermedi sono dinamici	814
• Le chinesine formano una grande famiglia di proteine che svolgono varie funzioni	788	• Le proteine citoplasmatiche dei filamenti intermedi sono espresse in modo tessuto-specifico	814
• La chinesina 1 è un motore processivo e regolato	789	• Le lamine rivestono la membrana interna nucleare per fornire organizzazione e rigidità al nucleo	817
• I motori dineinici trasportano organuli verso l'estremità (-) dei microtubuli	791	• Le lamine si disassemblano in modo reversibile mediante fosforilazione durante la mitosi	818
• Chinesine e dineine cooperano nel trasporto intracellulare di organuli	792	18.8 Coordinazione e cooperazione tra gli elementi citoscheletrici	818
• Le modifiche della tubulina distinguono classi differenti di microtubuli e la loro accessibilità ai motori proteici	794	• Le proteine associate ai filamenti intermedi contribuiscono all'organizzazione cellulare	818
18.5 Ciglia e flagelli: le strutture di superficie basate sui microtubuli	795	• Microfilamenti e microtubuli cooperano nel trasporto dei melanosomi	819
• Ciglia e flagelli degli eucarioti contengono lunghe doppiette di microtubuli unite con ponti laterali da motori dineinici	795	• Cdc42 coordina microtubuli e microfilamenti durante la migrazione cellulare	819
• Il battito di ciglia e flagelli è prodotto dallo scorrimento controllato delle doppiette esterne di microtubuli	797	• L'estensione dei coni di crescita neuronali è coordinata da microfilamenti e microtubuli	820
• Il trasporto intraflagellare sposta materiali avanti e indietro lungo ciglia e flagelli	797	RIPASSO ATTIVO	821
• Le ciglia primarie sono organuli sensoriali delle cellule in interfase	798	19 Ciclo cellulare della cellula eucariote	823
• Le anomalie del ciglio primario sono causa di diverse malattie	799	19.1 Una visione d'insieme del ciclo cellulare	824
18.6 La mitosi: il ruolo dei microtubuli	801	• Nella fase G ₁ la cellula decide l'entrata nella fase S	825
• I centrosomi si duplicano in una fase precoce del ciclo cellulare in preparazione della mitosi	801	• La fase G ₂ prepara le cellule per la mitosi e la divisione cellulare	825
• La mitosi può essere suddivisa in cinque fasi	801	• La mitosi e la citochinesi avvengono durante la fase M	826
• Il fuso mitotico è formato da tre classi di microtubuli	802	19.2 Organismi modello e metodi di studio del ciclo cellulare	828
• L'instabilità dinamica dei microtubuli aumenta enormemente durante la mitosi	803	• I lieviti sono sistemi potenti per l'analisi genetica del ciclo cellulare	828
• Durante la prometafase i cromosomi vengono catturati e orientati	805	• Gli oociti e gli embrioni precoci di rana facilitano la caratterizzazione biochimica del macchinario del ciclo cellulare	828
• I cromosomi duplicati vengono allineati da motori proteici e dalla dinamica dei microtubuli	806	• Lo studio delle cellule in coltura ha permesso di scoprire la regolazione del ciclo cellulare nei mammiferi	831
• Il complesso passeggero cromosomico regola l'attacco dei microtubuli ai cinetocori	807	• Per studiare il ciclo cellulare si usano molti strumenti diversi	831
• Durante l'anafase A i cromosomi si spostano verso i poli mediante l'accorciamento dei microtubuli	808	19.3 Progressione del ciclo cellulare: circuiti a feedback e modifiche post-traduzionali	832
• Durante l'anafase B, i poli si separano mediante l'azione combinata di chinesine e dineina	810	• Le chinasi dipendenti da ciclina sono piccole proteine chinasi che richiedono una subunità regolatrice, composta da una ciclina, per la loro attività	833
• Il fuso è centrato e orientato da una via di segnalazione dipendente da dineina-dinactina	810		

• Le cicline determinano l'attività delle CDK	834	19.7 I meccanismi di sorveglianza nella regolazione del ciclo cellulare	864
• Le CDK sono regolate mediante fosforilazione, che può essere attivante o inibitoria	837	• Quando il DNA è compromesso, il sistema di risposta al danno del DNA arresta la progressione del ciclo cellulare e recluta i macchinari per la riparazione	864
• Gli inibitori delle CDK forniscono un controllo aggiuntivo dell'attività del complesso ciclina-CDK	838	• Il punto di controllo dell'assemblaggio del fuso impedisce la segregazione dei cromosomi fino a quando non sono attaccati in modo accurato al fuso mitotico	867
• I livelli di ciclina sono regolati dall'attivazione trascrizionale e dalla degradazione mediata dall'ubiquitina	839	19.8 La meiosi: un tipo speciale di divisione cellulare	868
• I domini che legano fosfoserina o fosfotreonina creano circuiti a feedback che coordinano l'attivazione delle CDK e la progressione del ciclo cellulare	841	• I segnali extracellulari e intracellulari regolano la formazione delle cellule germinali	869
• Gli studi di spettrometria di massa e con CDK geneticamente modificate hanno portato alla scoperta di nuovi substrati e funzioni per le CDK	841	• Diverse caratteristiche distinguono la meiosi dalla mitosi	869
19.4 Transizione dalla fase G₁ alla fase S e replicazione del DNA	843	• La ricombinazione e una subunità di coesina specifica per la meiosi sono necessarie per la segregazione specializzata dei cromosomi nella meiosi I	870
• La transizione G ₁ /S nel lievito gemmante è controllata dai complessi ciclina-CDK	843	• Il co-orientamento dei cinetocori fratelli è fondamentale per la segregazione dei cromosomi nella meiosi I	872
• La transizione G ₁ /S nei metazoi coinvolge il controllo da parte della ciclina-CDK del fattore di trascrizione E2F attraverso il suo regolatore Rb	844	RIPASSO ATTIVO	873
• I segnali extracellulari governano l'ingresso nel ciclo cellulare	844	20 Integrazione delle cellule nei tessuti	875
• La degradazione di un inibitore delle CDK della fase S attiva la replicazione del DNA	845	20.1 Le adesioni cellula-cellula e cellula-matrice: una visione d'insieme	877
• La replicazione a livello di ciascuna origine di replicazione viene avviata una sola volta durante il ciclo cellulare	847	• Le molecole di adesione cellulare si legano l'una all'altra e alle proteine intracellulari	877
• I filamenti di DNA duplicati vengono collegati tra loro durante la replicazione	849	• La matrice extracellulare partecipa all'adesione, alla segnalazione e ad altre funzioni	879
19.5 Transizione G₂/M e motore irreversibile della mitosi	851	• La comparsa di molecole di adesione versatili ha permesso l'evoluzione di diversi tessuti animali	882
• L'attivazione improvvisa delle CDK mitotiche da parte di circuiti a feedback positivi avvia la mitosi	851	• Le molecole di adesione cellulare mediano la meccano-trasduzione	883
• Le CDK mitotiche promuovono la demolizione dell'involucro nucleare	852	20.2 Giunzioni cellula-cellula e cellula-ECM e loro molecole di adesione	884
• I centrosomi si duplicano durante la fase S e si separano durante la mitosi	855	• Le cellule epiteliali hanno superfici apicale, laterale e basale distinte	884
• Le CDK mitotiche, le chinasi polo-like e le chinasi Aurora guidano l'assemblaggio di un fuso mitotico che si attacca ai cinetocori dei cromosomi condensati	855	• Molte interazioni cellula-cellula e cellula-ECM sono mediate da tre tipi di giunzioni	885
• La condensazione cromosomica facilita la segregazione dei cromosomi	858	• Le caderine mediano le adesioni cellula-cellula nelle giunzioni aderenti e nei desmosomi	887
19.6 Fuso mitotico, segregazione dei cromosomi e uscita dalla mitosi	859	• Le integrine mediano le adesioni cellula-ECM, tra cui quelle degli emidesmosomi nelle cellule epiteliali	891
• Il taglio delle coesine mediato dalla separasi avvia la segregazione dei cromosomi	859	• Le giunzioni strette sigillano le cavità del corpo e limitano la diffusione dei componenti di membrana	893
• APC/C attiva la separasi attraverso l'ubiquitinazione della securina	860	• Le giunzioni comunicanti composte dalle connesine permettono il passaggio diretto di piccole molecole tra i citosol di cellule adiacenti	896
• L'inattivazione delle CDK mitotiche e la defosforilazione delle proteine innescano l'uscita dalla mitosi	861		
• La citochinesi porta alla formazione di due cellule figlie	862		

• I nanotubi di membrana possono mediare l'accoppiamento metabolico e trasferire organuli tra le cellule animali	898	• I plasmodesmi mettono direttamente in comunicazione i citosol di cellule adiacenti	926
20.3 La matrice extracellulare parte I: la lamina basale	899	• Le molecole necessarie per l'adesione e la meccanotrasduzione nelle piante sono diverse rispetto a quelle degli animali	928
• La lamina basale è un elemento fondamentale per l'assemblaggio delle cellule in tessuti	900	RIPASSO ATTIVO	929
• La laminina, una proteina multiadesiva della matrice, facilita la formazione di legami crociati tra i componenti della lamina basale	901	21 Risposta all'ambiente extracellulare	931
• Il collagene di tipo IV forma foglietti ed è uno dei principali componenti strutturali della lamina basale	901	21.1 La regolazione del livello di glucosio nel sangue	933
• Il perlecano, un proteoglicano, crea legami crociati tra i componenti della lamina basale e i recettori della superficie cellulare	904	• Gli ormoni insulina e glucagone lavorano insieme per stabilizzare il livello di glucosio nel sangue	933
20.4 La matrice extracellulare parte II: il tessuto connettivo	905	• Un aumento di glucosio ematico stimola la secrezione di insulina dalle cellule β delle isole pancreatiche	934
• I collagene fibrillari sono le principali proteine fibrose dell'ECM dei tessuti connettivi	905	• Nelle cellule muscolari e adipose l'insulina stimola la fusione delle vescicole di GLUT4 con la membrana plasmatica e l'assunzione di glucosio	934
• Il collagene fibrillare viene secreto e assemblato in fibrille all'esterno della cellula	906	• Nel fegato l'insulina inibisce la sintesi di glucosio, accelera il tasso di glicolisi e induce il deposito di glucosio in glicogeno	936
• I collagene di tipo I e II si associano ai collagene non fibrillari per formare strutture differenti	907	21.2 L'integrazione dei segnali di crescita cellulare con i livelli di nutrienti ed energia	937
• I proteoglicani e i loro GAG costituenti svolgono diverse funzioni nell'ECM	908	• Il complesso attivo mTORC1 innesca diverse vie anaboliche di trasduzione del segnale	938
• Lo ialuronano resiste alla compressione, facilita la migrazione cellulare e conferisce alla cartilagine le proprietà di gel	910	• L'attivazione della chinasi mTORC1 richiede amminoacidi, un elevato rapporto ATP:AMP e l'attivazione di vie di trasduzione del segnale a valle dei recettori per fattori di crescita	939
• Le fibronectine uniscono le cellule alla matrice extracellulare, influenzando la forma, il differenziamento e il movimento cellulare	911	21.3 La risposta ai cambiamenti dei livelli di colesterolo e di acidi grassi insaturi	942
• Le fibre elastiche consentono a molti tessuti di andare incontro a ripetuti allungamenti e accorciamenti	914	• La biosintesi degli acidi grassi e del colesterolo così come l'assunzione del colesterolo sono regolate a livello di trascrizione genica	943
• Le metalloproteasi rimodellano e degradano la matrice extracellulare	915	• La proteina del reticolo endoplasmatico SCAP percepisce il livello di colesterolo cellulare	943
20.5 Le interazioni adesive in cellule mobili e immobili	916	• La proteolisi intramembrana regolata di SREBP nel Golgi rilascia un fattore di trascrizione bHLH che mantiene i giusti livelli di fosfolipidi e colesterolo	943
• Le integrine mediano l'adesione e trasmettono segnali tra le cellule e il loro ambiente tridimensionale	916	21.4 La risposta a bassi livelli di ossigeno	945
• Il movimento cellulare dipende dalla regolazione dei processi di adesione e segnalazione mediati dall'integrina	917	• Il gene dell'eritropoietina è indotto a bassi livelli di ossigeno	945
• Le connessioni tra l'ECM e il citoscheletro sono difettose nella distrofia muscolare	921	• La percezione dell'ossigeno e la regolazione dell'espressione di Hif-1 α sono funzioni tipiche di tutte le cellule nucleate di mammifero	945
• Le IgCAM mediano l'adesione cellula-cellula nel tessuto nervoso e in altri tessuti	922	• I livelli di ossigeno ambientali inibiscono la funzione e la stabilità di Hif-1 α	946
• Il movimento dei leucociti nei tessuti è regolato da una precisa sequenza temporale di interazioni di adesione	922	• L'aggiunta post-traduzionale di un residuo di arginina regola una famiglia conservata di fattori di crescita sensibili all'ossigeno nelle piante e negli animali	947
20.6 I tessuti vegetali: struttura e funzione	924		
• La parete della cellula vegetale è formata da lamine di fibrille di cellulosa in una matrice di glicoproteine e polisaccaridi	925		
• L'allentamento della parete cellulare permette la crescita della cellula vegetale	926		

21.5	La risposta a temperature elevate	948		
	• La risposta allo shock termico è indotta da catene polipeptidiche non ripiegate	949		
	• La risposta allo shock termico è regolata dai fattori dello shock termico, che sono presenti in tutti gli eucarioti e comprendono HSF1 nella specie umana	949		
21.6	La percezione del giorno e della notte: i ritmi circadiani	951		
	• L'orologio circadiano nella maggior parte degli organismi dipende da un circuito a feedback negativo	952		
	• L'orologio circadiano nei batteri: una soluzione diversa	953		
	• Il nucleo soprachiasmatico: l'orologio molecolare principale nei mammiferi	954		
21.7	Percezione e risposta all'ambiente fisico	955		
	• La cascata chinasi di Hippo nella drosophila e nei mammiferi	955		
	• La regolazione della cascata chinasi di Hippo da parte delle interazioni cellulari con la matrice extracellulare e della tensione sui filamenti di actina	957		
	• La via di segnalazione di Hippo nell'embriogenesi precoce	958		
	RIPASSO ATTIVO	960		
22	Cellule staminali, asimmetria cellulare e morte cellulare regolata	963		
22.1	Sviluppo embrionale nei mammiferi, staminali embrionali e pluripotenti indotte	965		
	• La fecondazione ripristina il genoma diploide generando lo zigote	965		
	• La segmentazione dell'embrione di mammifero determina i primi eventi di differenziamento	966		
	• Le cellule pluripotenti della massa cellulare interna sono la fonte delle cellule staminali embrionali	966		
	• Diversi fattori controllano la pluripotenza delle cellule ES	967		
	• La clonazione degli animali dimostra che i cambiamenti epigenetici durante il differenziamento possono essere invertiti	969		
	• Le cellule somatiche possono generare cellule iPS	970		
	• Le cellule iPS specifiche per la persona possono essere utili per il trattamento di molte patologie	971		
	• Le cellule ES e iPS possono generare cellule umane differenziate funzionali	971		
22.2	Cellule staminali e nicchie degli organismi pluricellulari	975		
	• Le planarie adulte contengono cellule staminali pluripotenti	975		
	• Le cellule staminali somatiche multipotenti generano cellule staminali e cellule che si differenziano	976		
	• Nei diversi tessuti, le cellule staminali risiedono in nicchie	977		
	• Le cellule staminali germinali danno origine a spermatozoi e oociti in molti organismi	977		
	• Le cellule staminali intestinali rigenerano di continuo il tessuto epiteliale	979		
	• Wnt e le R-spondine sono determinanti per la funzione delle cellule staminali intestinali Lgr5 ⁺	980		
	• Le cellule staminali ematopoietiche formano tutte le cellule del sangue e del sistema immunitario	982		
	• La caratterizzazione delle cellule staminali ematopoietiche tramite trapianto	982		
	• Le nicchie delle cellule staminali ematopoietiche e di molti progenitori ematopoietici	984		
	• La regolazione della produzione di cellule ematopoietiche differenziate	985		
	• I meristemi costituiscono le nicchie delle cellule staminali vegetali	986		
	• Un circuito a feedback negativo mantiene la dimensione della popolazione di cellule staminali apicali del germoglio	986		
	• Il meristema della radice è simile a quello del germoglio per struttura e funzione	987		
22.3	Meccanismi della polarità cellulare e divisione cellulare asimmetrica	988		
	• Il programma intrinseco di polarità si basa su un circuito a feedback positivo che coinvolge Cdc42	989		
	• La polarizzazione cellulare che precede la divisione segue una serie comune di passaggi	989		
	• Il traffico polarizzato di membrana permette alla cellula di lievito di crescere in maniera asimmetrica durante l'accoppiamento	991		
	• Le proteine Par regolano l'asimmetria cellulare nell'embrione del nematode	992		
	• Le proteine Par e altri complessi di polarità sono coinvolti nella polarità delle cellule epiteliali	995		
	• La via di trasduzione della polarità cellulare planare orienta le cellule in un epitelio	996		
	• Le proteine Par sono coinvolte nella divisione asimmetrica delle cellule staminali	998		
22.4	Morte cellulare e sua regolazione	1000		
	• La morte cellulare programmata avviene principalmente mediante apoptosi	1001		
	• Al processo di apoptosi partecipano proteine conservate durante l'evoluzione	1002		
	• Le caspasi amplificano il segnale iniziale di apoptosi e degradano importanti proteine cellulari	1004		
	• La fosfatidilserina: il segnale "mangiami" sulla superficie delle cellule apoptotiche	1004		
	• Le neurotrofine promuovono la sopravvivenza dei neuroni	1005		
	• I mitocondri svolgono un ruolo centrale nella regolazione dell'apoptosi nelle cellule dei vertebrati	1007		
	• Le proteine proapoptotiche Bax e Bak formano pori e aperture nella membrana mitocondriale esterna	1007		

- Anche il rilascio delle proteine SMAC/DIABLO dal mitocondrio promuove l'attivazione delle caspasi 1008
 - Alcuni fattori trofici inducono l'inattivazione di Bad, una proteina regolatrice proapoptica solo-BH3 1009
 - Nei vertebrati l'apoptosi è indotta da proteine solo-BH3 attivate dagli stress ambientali 1010
 - L'apoptosi e la necroptosi possono essere indotte dal fattore di necrosi tumorale, dal ligando di Fas e da altre proteine di morte cellulare 1010
- RIPASSO ATTIVO 1013

23 Cellule del sistema nervoso 1015

23.1 Neuroni e glia: gli elementi costitutivi del sistema nervoso 1017

- Le informazioni fluiscono lungo i neuroni dai dendriti verso gli assoni 1017
- Le informazioni si propagano lungo l'assone sotto forma di impulsi di corrente ionica chiamati potenziali d'azione 1018
- Il flusso di informazioni tra neuroni avviene attraverso le sinapsi 1018
- Il sistema nervoso utilizza circuiti di trasmissione del segnale formati da molteplici tipi di neuroni 1019
- Le cellule gliali formano le guaine mieliniche e sostengono i neuroni 1020
- Nel sistema nervoso centrale le cellule staminali neurali formano cellule nervose e gliali 1021

23.2 Canali ionici voltaggio-dipendenti e propagazione dei potenziali d'azione 1024

- Il potenziale d'azione ha un valore vicino a E_{Na} ed è dovuto all'ingresso di ioni Na^+ 1025
- Le aperture e chiusure sequenziali dei canali del K^+ e del Na^+ voltaggio-dipendenti generano i potenziali d'azione 1025
- I potenziali d'azione si propagano unidirezionalmente senza diminuire in ampiezza 1028
- Tutti i canali ionici voltaggio-dipendenti hanno una struttura simile 1029
- Le α -eliche S4 sensibili al voltaggio si spostano in risposta alla depolarizzazione della membrana 1029
- Lo spostamento del segmento di inattivazione del canale all'interno del poro aperto blocca il flusso ionico 1032
- La mielinizzazione aumenta la velocità di conduzione degli impulsi 1033
- Negli assoni mielinici i potenziali d'azione "saltano" di nodo in nodo 1033
- Due tipi di glia formano le guaine mieliniche 1034
- Canali ionici attivati dalla luce e optogenetica 1036

23.3 La comunicazione sinaptica 1038

- La formazione delle sinapsi richiede l'assemblaggio di strutture presinaptiche e postsinaptiche 1038
- I neurotrasmettitori sono trasportati all'interno delle vescicole sinaptiche da proteine di antiporto protonico 1041

- Nel terminale presinaptico sono presenti tre gruppi di vescicole sinaptiche cariche di neurotrasmettitori 1042
- L'ingresso di Ca^{2+} induce il rilascio dei neurotrasmettitori 1043
- Una proteina legante il calcio regola la fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana plasmatica 1044
- I moscerini mutanti privi della dinamina non possono riciclare le vescicole sinaptiche 1045
- La trasmissione del segnale a livello delle sinapsi è interrotta dalla degradazione o dalla ricaptazione dei neurotrasmettitori 1046
- L'apertura di canali cationici dipendenti da acetilcolina provoca la contrazione muscolare 1046
- Tutte e cinque le subunità del recettore nicotinico per l'acetilcolina contribuiscono alla formazione del canale ionico 1047
- Le cellule nervose integrano i segnali in entrata e prendono decisioni "tutto o nulla" per generare un potenziale d'azione 1048
- Le giunzioni comunicanti permettono la comunicazione diretta tra neuroni e tra cellule gliali 1049

23.4 La percezione dell'ambiente: tatto, dolore, gusto e olfatto 1050

- I meccanoceettori sono canali cationici regolati 1050
- Anche i recettori del dolore sono canali cationici regolati 1051
- I cinque sapori primari sono percepiti da sottotipi cellulari in ciascun calice gustativo 1052
- Diversi recettori accoppiati a proteine G rilevano le sostanze odorose 1055
- Ogni neurone olfattivo esprime un solo tipo di recettore per gli stimoli olfattivi 1056

23.5 Formazione e conservazione dei ricordi 1059

- I ricordi si formano cambiando il numero o la forza delle sinapsi tra neuroni 1059
- L'ippocampo è necessario per la formazione della memoria 1061
- Diversi meccanismi molecolari contribuiscono alla plasticità sinaptica 1062
- La formazione della memoria a lungo termine richiede l'espressione genica 1062

RIPASSO ATTIVO 1064

24 Fondamenti molecolari dell'immunologia 1065

24.1 Una panoramica dei meccanismi di difesa dell'ospite 1067

- I patogeni entrano nel corpo attraverso vie diverse e si replicano in vari siti 1067
- Le cellule del sistema immunitario innato e adattativo circolano nel corpo e si localizzano in tessuti e linfonodi 1068
- Le barriere meccaniche e chimiche costituiscono il primo livello di difesa contro i patogeni 1069

• L'immunità innata fornisce una seconda linea di difesa	1070	• I geni del TCR sono riarrangiati in modo simile ai geni delle immunoglobuline	1100
• L'infiammazione è una risposta complessa al danno che coinvolge l'immunità innata e quella adattativa e aiuta a distruggere i patogeni	1072	• Molti dei residui variabili del TCR sono codificati nelle giunzioni tra i segmenti genici V, D e J	1100
• L'immunità adattativa, la terza linea di difesa, presenta alcune peculiarità	1074	• La trasmissione del segnale mediata dai recettori specifici per l'antigene induce la proliferazione e il differenziamento dei linfociti T e B	1102
24.2 Le immunoglobuline: struttura e funzione	1075	• I linfociti T in grado di riconoscere le molecole MHC maturano tramite un processo di selezione positiva e negativa	1102
• Le immunoglobuline hanno una struttura conservata che consiste di catene pesanti e leggere	1075	• I linfociti T scelgono il percorso di sviluppo in CD4 o CD8 nel timo	1105
• Esistono numerosi isotipi di immunoglobuline, ognuno con funzioni diverse	1075	• I linfociti T necessitano di due tipi di segnale per la loro piena attivazione	1105
• Ogni linfocita B naïve produce un'immunoglobulina unica	1077	• I linfociti T citotossici presentano il corecettore CD8 e sono specializzati per uccidere	1105
• I domini immunoglobulinici hanno un ripiegamento caratteristico composto da due foglietti β stabilizzati da un legame disolfuro	1078	• I linfociti T secernono citochine che forniscono i segnali ad altre cellule del sistema immunitario	1106
• La regione costante di un'immunoglobulina definisce le sue proprietà funzionali	1079	• I linfociti T helper si dividono in sottoinsiemi distinti in base alle citochine prodotte e ai marcatori espressi sulla superficie	1107
24.3 Generazione della diversità anticorpale e maturazione dei linfociti B	1080	• Le cellule linfoidi innate regolano l'infiammazione e la risposta immunitaria complessiva	1108
• Una catena leggera funzionale richiede l'assemblaggio di segmenti genici V e J	1081	• I leucociti si muovono in risposta ai segnali chemiotattici forniti dalle chemochine	1108
• I riarrangiamenti del locus della catena pesante coinvolgono segmenti genici V, D e J	1082	24.6 La collaborazione delle cellule del sistema immunitario nella risposta adattativa	1109
• Le ipermutazioni somatiche permettono la generazione e la selezione di anticorpi con affinità più alta	1084	• I recettori Toll-like riconoscono molti profili macromolecolari dei patogeni	1109
• Lo sviluppo dei linfociti B richiede l'input da un recettore delle cellule pre-B	1084	• Il coinvolgimento dei recettori Toll-like porta all'attivazione delle cellule che presentano l'antigene	1111
• Durante una risposta adattativa, i linfociti B passano dal produrre Ig legate alla membrana al produrre Ig secrete	1086	• La produzione di anticorpi con alta affinità richiede la collaborazione tra linfociti B e T	1112
• I linfociti B possono cambiare l'isotipo delle immunoglobuline che producono	1086	• I vaccini inducono immunità protettiva contro diversi patogeni	1114
24.4 MHC e presentazione dell'antigene	1088	• Il sistema immunitario è una difesa contro il cancro	1115
• L'MHC determina l'abilità di due persone della stessa specie non imparentate di accettare o rigettare i trapianti	1088	RIPASSO ATTIVO	1116
• L'attività dei linfociti T citotossici è specifica per l'antigene e limitata dall'MHC	1089	25 Aspetti molecolari e cellulari del cancro	1119
• I linfociti T con diverse proprietà funzionali sono guidati da due diverse classi di molecole MHC	1089	25.1 Le differenze tra cellule tumorali e cellule normali	1121
• Le molecole MHC sono altamente polimorfiche, si legano agli antigeni peptidici e interagiscono con il recettore dei linfociti T	1091	• Il corredo genetico della maggior parte delle cellule tumorali è notevolmente alterato	1122
• Nella presentazione dell'antigene, i frammenti proteici formano complessi con i prodotti MHC e sono esposti sulla superficie cellulare	1092	• La proliferazione incontrollata è un tratto universale del cancro	1122
• La via dell'MHC di classe I presenta gli antigeni citosolici	1093	• Le principali funzioni cellulari sono fondamentalmente alterate nelle cellule tumorali	1123
• La via dell'MHC di classe II presenta gli antigeni rilasciati nella via endocitica	1096	• Le cellule tumorali formano interazioni cellula-cellula alterate che generano organi eterogenei	1124
24.5 I linfociti T: caratteristiche, recettori e sviluppo	1099	• La crescita del tumore richiede la formazione di nuovi vasi sanguigni	1125
• La struttura del recettore dei linfociti T somiglia alla porzione F(ab) delle immunoglobuline	1099	• Invasione e metastasi sono fasi tardive nella tumorigenesi	1125

25.2 Le basi genetiche e genomiche del cancro 1127

- Gli agenti cancerogeni danneggiano il DNA direttamente o indirettamente 1127
- Alcuni agenti cancerogeni sono stati collegati a tumori specifici 1128
- Le sindromi familiari che causano la perdita dei meccanismi di riparazione del DNA possono portare al cancro 1129
- Le mutazioni somatiche nelle vie di risposta al danno al DNA sono oncogeniche 1130
- Il sequenziamento del genoma tumorale rivela un'enorme diversità di mutazioni somatiche 1130
- Gli oncogeni sono stati scoperti grazie alla loro associazione con virus tumorali 1131
- È possibile attivare singoli driver oncogenici tramite riarrangiamenti cromosomici 1132
- La predisposizione ereditaria al cancro ha permesso l'identificazione di alcuni driver oncogenici 1133
- Le mutazioni driver oncogeniche sono state identificate in molti geni 1134
- Le mutazioni driver oncogeniche possono essere identificate confrontando i genomi tumorali 1134
- I driver oncogenici possono essere mutazioni con guadagno di funzione o con perdita di funzione 1134
- I geni oncosoppressori e gli oncogeni spesso operano nella stessa via di trasduzione del segnale 1135
- I microRNA possono promuovere o inibire la tumorigenesi 1136
- Le modifiche epigenetiche possono contribuire alla tumorigenesi 1137

25.3 La crescita e lo sviluppo incontrollati della cellula possono avviare la tumorigenesi 1138

- Le mutazioni dei recettori possono causare la proliferazione in assenza di fattori di crescita esterni 1138

- Molte mutazioni oncogeniche attivano costitutivamente le proteine di trasduzione del segnale 1139
- Le vie di controllo della crescita regolano l'ingresso nel ciclo cellulare 1139
- Una produzione inappropriata di fattori di trascrizione nucleari può indurre la trasformazione 1140
- Le aberrazioni nelle vie di segnalazione che controllano lo sviluppo sono associate a molti tumori 1142
- La ricostruzione sperimentale del modello multi-hit per il cancro 1143
- La sequenza temporale delle mutazioni oncogeniche può essere tracciata nel cancro del colon 1143
- Lo sviluppo del cancro può essere studiato in modelli animali 1145
- La biologia molecolare della cellula sta cambiando il modo in cui i tumori sono diagnosticati e trattati 1146

25.4 L'elusione dei processi di morte cellulare programmata e sorveglianza immunitaria 1147

- Le mutazioni driver oncogeniche permettono alle cellule tumorali di sfuggire all'apoptosi 1147
- La proteina p53 può attivare sia il punto di controllo sia l'apoptosi in risposta al danno al DNA 1147
- Il sistema immunitario è una seconda linea di difesa contro lo sviluppo del cancro 1148
- Microambiente tumorale e immunocorrezione limitano la capacità del sistema immunitario di identificare e uccidere i tumori 1149
- L'attivazione del sistema immunitario è un'importante possibilità per la terapia del cancro 1151

RIPASSO ATTIVO 1153

Indice analitico 1154

Prefazione alla quarta edizione italiana

È stato con grande piacere che ho accolto la richiesta della Zanichelli di curare la quarta edizione italiana del libro *Biologia molecolare della cellula*, fondamentale testo del prof. Harvey Lodish et al., a partire dalla nona edizione in lingua inglese apparsa negli Stati Uniti nel gennaio 2021. Dall'ultima edizione in lingua italiana di questo libro, pubblicata nel 2009, sono passati ormai molti anni che, in termini di ricerca scientifica, si contano in migliaia di articoli scientifici e nella messa a punto di numerosi processi tecnologici. Per esempio, solo analizzando le 10 riviste più importanti e più lette nel campo della biologia cellulare e molecolare, negli ultimi 10 anni sono comparsi più di 20 000 nuovi lavori. Ognuno di questi ha contribuito a una migliore comprensione dei processi molecolari alla base del funzionamento delle cellule all'interno degli organismi e, quindi, degli organismi stessi, spingendo sempre più avanti le grandi sfide della biologia.

Il campo è in enorme sviluppo, con sempre più frequenti approcci interdisciplinari e una sempre maggiore attenzione alle possibili ricadute delle nuove scoperte e delle loro applicazioni sulla salute umana. I progressi tecnologici hanno infranto le barriere nella risoluzione delle immagini e negli approcci molecolari, studiati e applicati in diversi modelli animali *in vitro* e *in vivo*. Le aree che studiano i processi essenziali, come la divisione e la morte cellulare, l'adesione e la migrazione cellulare, la biologia delle membrane e degli organuli, il metabolismo e le risposte allo stress, la trasduzione del segnale e l'espressione genica, si sono arricchite di nuove metodologie che sempre più spesso coinvolgono la biologia computazionale e la biofisica.

L'ultima edizione del testo di *Biologia molecolare della cellula* è stata di conseguenza profondamente migliorata e arricchita di novità importanti che permettono a chi studia, generalmente nei primi anni del percorso universitario, di acquisire le conoscenze necessarie alla comprensione dei processi di base della biologia cellulare e molecolare e di misurarne le prospettive nel campo della salute umana. Per ogni argomento, si parte da una visione di insieme e si approfondiscono quindi diversi aspetti, basandosi su esempi recenti della letteratura scientifica arrivando, laddove possibile, a segnalare meccanismi coinvolti in alcune patologie e i possibili sviluppi di nuove strategie terapeutiche. Questo approccio rende il libro molto interessante per innumerevoli corsi di Laurea, come quelli in Scienze biologiche, Biotecnologie, Scienze farmaceutiche e Medicina, frequentati da studenti

e studentesse che sempre di più sono interessati a capire il coinvolgimento dei vari processi cellulari e molecolari nella vita degli organismi in termini di fisiologia e patologia. Questo libro può accompagnare chi studia attraverso molti anni del corso di studi e servire da riferimento per approfondite nozioni di base nei diversi settori fondamentali della biologia cellulare e molecolare.

Insieme a un gruppo di colleghe, tutte docenti di Biologia cellulare, Genetica molecolare e Biologia molecolare, le prof.sse Sveva Bollini, Cecilia Bucci, Laura Moro, Valeria Poli e Daniela Taverna, abbiamo colto questa sfida importante. Siamo state anche aiutate nel lavoro di lettura preliminare da giovani colleghe e colleghi, Valentina Audrito, Martina Coco, Stefania Cucinelli, Alberto Dalmaso, Francesca Orso, Aurora Savino e Lorena Quirico, che hanno tutti apprezzato la ricchezza del manuale.

Dopo un intenso lavoro, il testo finale, su cui abbiamo lavorato in squadra con la redazione, si articola in 25 capitoli che in progressione portano dall'evoluzione degli organismi e dalle molecole biologiche alle strutture cellulari, al loro funzionamento e al loro impatto su tre campi fondamentali della salute umana, l'immunità, le neuroscienze e il cancro. Poiché la scienza si basa sull'attività di ricerca in laboratorio, viene dedicato spazio a capitoli prettamente sperimentali su come coltivare e osservare le cellule dai tessuti o sulle principali tecniche di genetica molecolare.

Vorrei infine sottolineare un aspetto che ritengo molto importante di questo libro: le bellissime illustrazioni, estremamente accurate, molte delle quali ricavate da immagini di microscopia elettronica ad alta definizione. Inoltre la maggior parte dei modelli delle strutture proteiche è dettagliata a livello di struttura amminoacidica per permettere di capire a livello molecolare i singoli eventi descritti.

Siamo quindi molto contente di offrire al pubblico italiano un nuovo testo di grande valore scientifico a livello internazionale. Come disegna sapientemente la copertina, aggiungiamo un tassello di conoscenza che possa accompagnare nel loro percorso i nostri studenti e le nostre studentesse, e creare le basi per sostenere le sfide del prossimo decennio nei futuri ricercatori e ricercatrici.

Prof.ssa Paola Defilippi
Università di Torino

Struttura del libro

*In memoria di Angelika Amon,
amica, collega e autrice inestimabile,
a studenti e studentesse,
alle nostre docenti e ai nostri docenti,
da cui continuiamo a imparare,
e alle nostre famiglie,
per il sostegno, l'incoraggiamento e l'amore.*

In questa nuova edizione di *Biologia molecolare della cellula* abbiamo introdotto molti degli straordinari progressi scientifici che sono stati fatti negli ultimi anni nelle scienze biomediche, guidati in parte dalla disponibilità di nuove tecnologie sperimentali che hanno rivoluzionato molti campi. Le tecniche di sequenziamento rapido del DNA, unite a metodi efficienti per generare e studiare le mutazioni in organismi modello e per mappare le mutazioni che causano malattie umane, hanno permesso di comprendere le funzioni di molte componenti cellulari, comprese centinaia di geni umani coinvolti nelle malattie, tra cui, per esempio, diabete e cancro.

L'esplorazione degli sviluppi più recenti del settore è sempre una priorità nella scrittura di una nuova edizione, ma per noi è anche importante comunicare in modo chiaro le basi della biologia cellulare, eliminando dettagli non necessari e concentrando l'attenzione sui concetti fondamentali. A questo scopo, oltre a introdurre nuove scoperte e tecnologie, abbiamo semplificato e riorganizzato diversi capitoli per rendere i processi e i concetti più facili da comprendere.

Gli autori e le autrici

I nuovi contenuti

Tra le novità più importanti di questa edizione:

- il Capitolo 5, *Meccanismi molecolari e genetici fondamentali*, è stato migliorato nella sequenzialità degli argomenti: ora inizia con struttura e replicazione del DNA, a cui seguono riparazione e ricombinazione del DNA. Sono state ampliate le spiegazioni sulla capacità del DNA di trasportare le informazioni e sulla possibilità di predire gli effetti delle mutazioni usando il codice genetico;
- il Capitolo 7, *Geni, cromatina e cromosomi*, è stato rinominato per dare rilievo al ruolo della cromatina nell'espressione genica. Il paragrafo 7.4 approfondisce le differenze molecolari tra eucromatina ed eterocromatina, i processi che si attivano quando la cromatina passa da una forma all'altra, le vie di segnalazione coinvolte e come vengono modificate le proteine durante questi cambiamenti;

- il Capitolo 10, *Struttura e organizzazione delle membrane*, è stato spostato in modo da precedere direttamente il capitolo *Trasporti di ioni e piccole molecole*;
- il Capitolo 12, *Bioenergetica e funzionamento cellulare*, è stato rivisto per affrontare l'energetica dal punto di vista concettuale dell'ottimizzazione dell'output. Sono stati introdotti nuovi contenuti sui movimenti mitocondriali intra- e intercellulari e sui siti di contatto della membrana (MCS, *Membrane Contact Site*);
- il Capitolo 19, *Ciclo cellulare della cellula eucariote*, si apre con una panoramica sul ciclo cellulare, illustrando la progressione dalla fase G₁ alla M e poi il ritorno alla G₁. Le figure sono state riviste e ne sono state aggiunte molte, introducendo nuovi esempi per far comprendere il processo, rigido e articolato, che controlla le chinasi dipendenti da cicline, e mostrando chiaramente come i complessi proteici orchestrino tutte le fasi del ciclo cellulare;
- il Capitolo 20, *Integrazione delle cellule nei tessuti*, rivede e amplia i concetti di interazione tra le cellule durante lo sviluppo embrionale e nei tessuti adulti, anche alla luce delle scoperte legate alle nuove tecnologie di coltivazione degli organoidi;
- il Capitolo 21, *Risposta all'ambiente extracellulare*, è interamente nuovo. Approfondisce molte delle vie di segnalazione cellulari con cui le cellule rispondono ai cambiamenti dei nutrienti presenti nell'ambiente, come glucosio, amminoacidi, colesterolo, ossigeno, e in che modo reagiscono a variazioni di temperatura, al contatto con la matrice cellulare e con le altre cellule.

L'approccio sperimentale

Punto di forza di questo progetto è l'**approccio sperimentale**: tutti i contenuti sono prima illustrati dal punto di vista generale, per fornire una visione d'insieme, quindi sono approfonditi i singoli aspetti, analizzando numerosi esempi dalla letteratura scientifica. Questo favorisce una comprensione più solida e profonda degli argomenti e, nel contempo, permette di sviluppare una mentalità e un approccio scientifico indispensabili per comprendere la biologia cellulare.

Tra gli strumenti a disposizione, si segnalano:

-  **Figure sperimentali**: immagini tratte da articoli scientifici; le didascalie illustrano i risultati e li contestualizzano, per favorire il passaggio dalla teoria alla pratica e per trasmettere nel contempo i metodi usati nello studio della biologia cellulare;

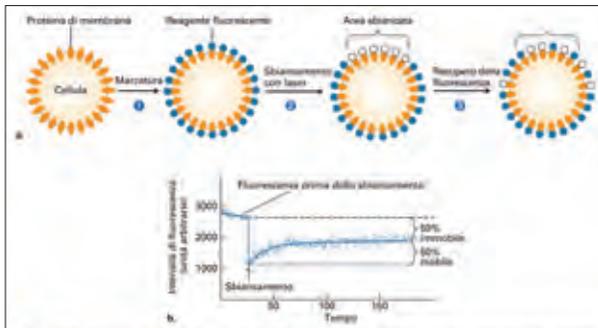


Figura sperimentale 10.10 Mediante esperimenti di recupero della fluorescenza dopo fotobiancamento (FRAP) è possibile quantificare il movimento laterale delle proteine e dei lipidi all'interno della membrana plasmatica. (a) Protocollo sperimentale. (b) Al momento della sbiancatura con un laser si crea una porzione di membrana. (c) Un fascio di luce laser viene poi focalizzato su una piccola area della superficie cellulare; il reagente fluorescentemente etichettato si ridistribuisce quindi la fluorescenza nell'area sbiancata. (d) Col tempo la fluorescenza dell'area sbiancata si sbiancherà, aumenterà perché la molecola fluorescente rientra sbiancata all'interno di area, mentre le molecole sbiancate diffondono verso l'interno e l'esterno del reagente della

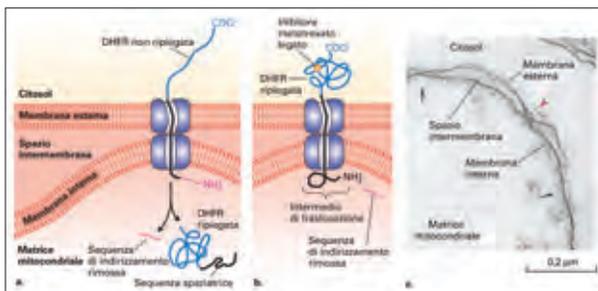


Figura sperimentale 11.25 Esperimenti con proteine chimiche (chimiche) e peptidi per l'importazione delle proteine nei mitocondri. Questi esperimenti mostrano che la sequenza segnale per la matrice da sola indirizza le proteine nella matrice mitocondriale e che solo la proteina non ripiegata correttamente attraversa la membrana mitocondriale. La proteina (membrana) utilizzata in questi esperimenti conteneva alla sua estremità C-terminale una sequenza di indirizzamento alla matrice. In questo esperimento, prima di sbiancare, la proteina (membrana) di indirizzamento era legata alla matrice di indirizzamento ritrosica e la sequenza segnale per la matrice si quindi rilasciata. (a) Quando l'estremità C-terminale della proteina ritrosica è sbiancata nello stato sbiancato dal laser con un micro-

profondisce tre argomenti di interesse medico dedicandogli interi capitoli:

- Capitolo 23, *Cellule del sistema nervoso*;
- Capitolo 24, *Fondamenti molecolari dell'immunologia*;
- Capitolo 25, *Aspetti molecolari e cellulari del cancro*.

Gli approfondimenti di biologia vegetale

Lo sviluppo dell'agricoltura, delle scienze ambientali e delle tecniche per la produzione alternativa dell'energia hanno dimostrato che la biologia molecolare delle piante sta acquisendo un ruolo rilevante per le nostre vite. Comprendere la fotosintesi e come funzionano i cloroplasti è solo l'inizio nello studio della biologia vegetale. Lungo il testo, gli argomenti di rilievo peculiari del solo ambito vegetale sono indicati dal logo con la foglia: tra questi, gli aspetti che riguardano il rapporto tra struttura e funzione nelle piante, lo sviluppo vegetale e le applicazioni biotecnologiche per risolvere i problemi dell'agricoltura e della medicina.

I Concetti chiave e il Ripasso attivo

Ogni capitolo inizia con un'introduzione generale che illustra il contesto generale e indica quali approfondimenti saranno affrontati nelle pagine seguenti. Al termine di ogni paragrafo, per favorire l'identificazione dei contenuti più rilevanti e aiutare a collocare le informazioni in un quadro più ampio, è presente la rubrica **Concetti chiave**, una sintesi per punti che riassume i contenuti più importanti.

Al termine di ogni capitolo, per favorire lo spirito critico, è presente la rubrica **Ripasso attivo**, contenente domande

- **nuove scoperte e nuove metodologie:** il collegamento con la ricerca è molto forte ed evidente anche grazie all'aggiornamento del testo, che ha integrato numerose nuove scoperte e approfondisce le diverse metodologie di analisi oggi disponibili, dalle innovative tecniche di microscopia e cristallografia, alle nuove frontiere delle biotecnologie, come CRISPR/Cas9 e gli organoidi, alle analisi su singola cellula;
- **gli Esperimenti classici** (in formato digitale): dal sito del libro è possibile scaricare 24 approfondimenti (in inglese) che descrivono e commentano altrettanti esperimenti chiave nella storia della disciplina, elencati a p. XXVIII.

I collegamenti con la medicina

Lo studio della biologia cellulare ha permesso progressi importanti in ambito medico, aiutando a chiarire le basi di alcune malattie e fornendo conoscenze utili per sviluppare nuove strategie terapeutiche. Questi argomenti sono ormai parte integrante dello studio della disciplina, pertanto gli approfondimenti relativi alle connessioni con la medicina sono numerosi lungo tutto il testo, segnalati dall'icona del caduceo. Dal sito del libro è possibile scaricare l'elenco dei principali argomenti di interesse medico trattati nel testo, suddivisi per capitolo.

Oltre a questi approfondimenti, data la particolare rilevanza e ampiezza di conoscenze oggi disponibile, il testo ap-

Ripasso attivo 495

11.6 CONCETTI CHIAVE

Il trasporto transmembrana

- Le membrane delle cellule animali e vegetali sono cellule epiteliali e sottostanti, differenziate per essere selettive e per essere in grado di trasportare sostanze diverse.
- Nelle cellule epiteliali dell'intestino, l'assorbimento di nutrienti è regolato da trasportatori di membrana specializzati (come il trasportatore di glucosio e il trasportatore di aminoacidi) e da pompe (come la pompa di sodio e il trasportatore di aminoacidi e glucosio) del lato intestinale del sangue (Figura 11.30).

RIPASSO ATTIVO

1. Il trasportatore di glucosio (SGLT) è una molecola glicoproteica che si trova sulla membrana plasmatica delle cellule epiteliali. Le cellule epiteliali che trasportano il glucosio utilizzano il trasportatore di glucosio (SGLT) per trasportare il glucosio e il sodio. Perché il trasportatore di glucosio (SGLT) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di glucosio (SGLT) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di glucosio (SGLT) è una molecola glicoproteica?
2. I canali ionici per sodio (Na⁺) e potassio (K⁺) sono presenti in tutte le cellule animali. Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di potassio (K⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica?
3. Le proteine canale e i canali ionici facilitano la diffusione facilitata attraverso le membrane biologiche. Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di potassio (K⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica?
4. Il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica che si trova sulla membrana plasmatica delle cellule epiteliali. Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di potassio (K⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica?
5. Una molecola di glucosio (C₆H₁₂O₆) è una molecola di glucosio. Perché il trasportatore di glucosio (SGLT) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di potassio (K⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica?
6. GLUT1, presente nella membrana plasmatica degli eritrociti, è un classico esempio di proteina trasporto.
7. Perché una serie di esperimenti per dimostrare che GLUT1 è effettivamente una proteina trasporto selettiva per il glucosio piuttosto che per il galattosio o il fruttosio?
8. Il glucosio è un zucchero e il sodio è un catione. Perché il trasportatore di glucosio (SGLT) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di potassio (K⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica?
9. Una molecola di sodio (Na⁺) è una molecola di sodio. Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di potassio (K⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica?
10. Come fanno le cellule del fegato e dei muscoli a mantenere l'importo di glucosio in equilibrio con l'importo di sodio (Na⁺)?
11. Le cellule tumorali che esprimono GLUT1 esprimono GLUT1. Perché il trasportatore di glucosio (SGLT) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di potassio (K⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica?
12. Perché il trasportatore di glucosio (SGLT) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di potassio (K⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica?
13. Perché il trasportatore di glucosio (SGLT) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di potassio (K⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica?
14. Perché il trasportatore di glucosio (SGLT) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di potassio (K⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica?
15. Perché il trasportatore di glucosio (SGLT) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di potassio (K⁺) è una molecola glicoproteica? Perché il trasportatore di sodio (Na⁺) è una molecola glicoproteica?

che invitano a ripercorrere quanto studiato applicandolo in contesti diversi, per risolvere problemi o per imparare a fare ipotesi sulla base dei risultati ottenuti per via sperimentale.

Le risorse digitali

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

online.universita.zanichelli.it/lodish4e

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 sono disponibili:

- numerosi **video** che illustrano i processi cellulari e molecolari;
- gli **Esperimenti classici** commentati (in inglese);
- le risposte alle domande del **Ripasso attivo** (in inglese);
- la **bibliografia**;
- l'**elenco dei collegamenti** con la medicina e con la biologia vegetale.

Inoltre, dal sito è possibile accedere, con un link, ai **test interattivi** di autovalutazione sulla piattaforma ZTE. Infine, sempre nel sito, si trovano le istruzioni per scaricare l'**ebook**.

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

App **GUARDA!**

Con l'app **GUARDA!** si può accedere ai contenuti digitali in modo immediato usando lo smartphone o il tablet.

Inquadrando l'icona presente nella prima pagina di ogni capitolo si possono guardare i video ed eseguire i test interattivi.

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



ESPERIMENTI CLASSICI

Disponibili in formato digitale e in inglese nel sito del libro.

- **Bringing an enzyme back to life** - C. B. Anfinsen and E. Haber, 1961, *Journal of Biological Chemistry* ► **CAPITOLO 3**
- **Cracking the genetic code** - M. W. Nirenberg and P. Leder, 1964, *Science* ► **CAPITOLO 4**
- **The discovery of reverse transcriptase** - D. Baltimore, 1970, *Nature*; H. M. Temin e S. Mizutani, 1970, *Nature* ► **CAPITOLO 4**
- **Proving that DNA replication is semiconservative** - M. Meselson and W. F. Stahl, 1958, *Proc. Nat'l Sci* ► **CAPITOLO 4**
- **Unleashing the power of exponential growth - The polymerase chain reaction** - R. K. Saiki, S. Scharf, F. Faloona, K. B. Mullis, G. T. Horn, H. A. Erlich, N. Arnheim, 1985, *Science* ► **CAPITOLO 5**
- **Demonstrating sequence-specific cleavage by a restriction enzyme** - T. J. Kelly and H. O. Smith, 1970, *J. Mol. Biol.* ► **CAPITOLO 5**
- **Expressing foreign genes in mice** - R. L. Brinster et al., 1981, *Cell* ► **CAPITOLO 5**
- **Catalysis without proteins - The discovery of self-splicing RNA** - K. Kruger et al., 1982, *Cell* ► **CAPITOLO 8**
- **Separating organelles** - Beaufay et al., 1964, *Biochem J.* ► **CAPITOLO 8**
- **Stumbling upon active transport** - J. Skou, 1957, *Biochem. Biophys. Acta* ► **CAPITOLO 11**
- **Following a protein out of the cell** - J. Jamieson and G. Palade, 1966, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* ► **CAPITOLO 14**
- **The infancy of signal transduction - GTP stimulation of camp synthesis** di M. Rodbell et al., 1971, *J. Biol. Chem.* ► **CAPITOLO 15**
- **Sending a signal through a gas** - M. T. Kahn and R. Furchgott, 1987, in M. J. Rand and C. Raper, eds., *Pharmacology, Elsevier Science Publisher*; R. M. J. Palmer et al., 1987, *Nature*, 327:524; L. J. Ignarro et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* ► **CAPITOLO 15**
- **Looking at muscle contraction** - H. Huxley and J. Hanson, 1954, *Nature* ► **CAPITOLO 17**
- **Racing down the axon** - S. Ochs et al., 1969, *Science* ► **CAPITOLO 18**
- **Bringing cells together** - Nagafuchi, A., et al., 1987, *Nature* ► **CAPITOLO 19**
- **Cell biology emerging from the sea: the discovery of cyclins** - T. Evans et al., 1983, *Cell* ► **CAPITOLO 20**
- **Hunting down genes involved in cell death** - H. M. Ellis and H. R. Horvitz, 1986, *Cell* ► **CAPITOLO 21**
- **Using lethal mutations to study development** - C. Nüsslein-Volhard and E. Wieschaus, 1980, *Nature* ► **CAPITOLO 22**
- **Two genes become one: somatic rearrangement of immunoglobulin genes** - N. Hozumi and S. Tonegawa, 1976, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* ► **CAPITOLO 23**
- **Studying the transformation of cells by dna tumor viruses** - Sambrook et al., 1968, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* ► **CAPITOLO 24**

Autori e autrici



HARVEY LODISH è professore di Biologia e Ingegneria biologica al Massachusetts Institute of Technology e membro fondatore del Whitehead Institute for Biomedical Research. Inoltre, è socio della National Academy of Sciences e dell'American Academy of Arts and Sciences ed è stato presidente (2004) dell'American Society for Cell Biology. È noto per i suoi studi sulla fisiologia delle membrane cellulari, in particolare per le ricerche sulla biosintesi di molte proteine della superficie cellulare, e per aver clonato e condotto l'analisi funzionale di molti recettori di membrana, quali quelli per l'eritropoietina e il TGF β . Il suo gruppo di ricerca studia anche i lunghi RNA non codificanti e i microRNA che regolano sviluppo e funzioni delle cellule ematopoietiche e degli adipociti. Infine, Lodish insegna nei corsi di Biologia cellulare e Biotecnologie.



ARNOLD BERK è presidente della cattedra "UCLA" in Biologia cellulare e molecolare nel Dipartimento di Microbiologia, Immunologia e Genetica molecolare, ed è membro del Molecular Biology Institute alla University of California, Los Angeles. Inoltre, è socio dell'American Academy of Arts and Sciences ed è tra gli scopritori dello splicing dell'RNA e dei meccanismi di regolazione genica nei virus. Il suo laboratorio studia le interazioni molecolari che regolano l'inizio della trascrizione nelle cellule dei mammiferi, concentrandosi in particolare sulle proteine di regolazione degli adenovirus. Insegna Biologia cellulare del nucleo e Biochimica dell'espressione genica.



CHRIS A. KAISER è professore della cattedra "Amgen Inc." nel Dipartimento di Biologia al Massachusetts Institute of Technology. È stato capo dipartimento e rettore al MIT. Nel suo laboratorio utilizza metodi genetici e di biologia cellulare per comprendere come le membrane neosintetizzate e le proteine secretorie acquisiscano la forma definitiva e vengano immagazzinate nei compartimenti della via secretoria. Kaiser è noto per essere uno dei migliori docenti del MIT, dove ha insegnato per molti anni Genetica.



MONTY KRIEGER è professore della cattedra "Whitehead" nel Dipartimento di Biologia al Massachusetts Institute of Technology ed è un associato senior del Broad Institute of MIT and Harvard. È anche socio della National Academy of Sciences. Ha ricevuto numerosi riconoscimenti per l'innovazione nella didattica nell'insegnamento di Biologia, Fisiologia umana e Biologia cellulare. Il suo laboratorio ha dato un contributo importante alla comprensione del traffico di membrana attraverso l'apparato di Golgi, e ha clonato e caratterizzato recettori importanti per il riconoscimento dei patogeni e per il movimento del colesterolo dentro e fuori la cellula, compreso il recettore dell'HDL.



ANTHONY BRETSCHER è professore di Biologia cellulare alla Cornell University e membro del Weill Institute for Cell and Molecular Biology. Il suo laboratorio è noto per aver identificato e caratterizzato vari componenti del citoscheletro di actina e per averne chiarito la funzione biologica in relazione alla polarità cellulare e al traffico di membrana. Per queste ricerche, ha usato approcci biochimici, genetici e di biologia cellulare in due sistemi modello: le cellule epiteliali dei vertebrati e il lievito. È socio dell'American Academy of Arts and Sciences. Bretscher, inoltre, insegna Biologia cellulare alla Cornell University.



HIDDE PLOEGH è ricercatore senior del Programma di Medicina cellulare e molecolare al Boston Children's Hospital, dove studia la biochimica del sistema immunitario. Socio della National Academy of Science e dell'American Academy of Arts and Sciences, è uno dei più importanti scienziati nell'ambito dello studio della biologia molecolare del sistema immunitario e dei meccanismi con cui i virus eludono le nostre difese immunitarie. In precedenza, è stato professore al Massachusetts Institute of Technology and Harvard Medical School, dove ha insegnato Immunologia e Biologia cellulare.



KELSEY C. MARTIN è professoressa di Chimica biologica e Psichiatria e preside della David Geffen School of Medicine all'University of California, Los Angeles. È stata presidente del Dipartimento di Chimica biologica. Nel suo laboratorio studia come l'esperienza cambia le connessioni tra i neuroni nel cervello per formare la memoria a lungo termine, un processo noto come plasticità sinaptica. Ha contribuito in modo fondamentale a chiarire i meccanismi biologici e molecolari che sottendono questo processo. Martin insegna Principi di base delle neuroscienze in vari corsi di studio.



MICHAEL B. YAFFE è professore della cattedra "David H. Koch" di Scienze nel Dipartimento di Biologia e Ingegneria biologica al Massachusetts Institute of Technology ed è associato senior del Broad Institute of MIT and Harvard. È anche caporedattore della rivista scientifica Science Signaling. Le ricerche condotte nel suo laboratorio riguardano la risposta cellulare allo stress e al danno, ed è noto per aver scoperto e caratterizzato i domini proteici modulari e le proteine chinasi che formano i circuiti di segnalazione molecolare. Insegna in vari corsi di Biologia cellulare, attività per la quale ha ricevuto numerosi premi. Insegna anche nell'Unità di terapia intensiva al Beth Israel Deaconess Medical Center, dove lavora come medico.



ANGELIKA AMON è stata professoressa di Biologia al Massachusetts Institute of Technology, ha fatto parte del Koch Institute for Integrative Cancer Research ed è stata ricercatrice allo Howard Hughes Medical Institute. È stata anche socia della National Academy of Sciences. Nel suo laboratorio studiava i meccanismi molecolari che governano la segregazione durante la mitosi e la meiosi e le conseguenze (l'aneuploidia) del malfunzionamento di questi meccanismi durante la proliferazione cellulare fisiologica e in quella che conduce allo sviluppo dei tumori. Ha insegnato Biologia cellulare e Genetica.

Indice delle connessioni con la medicina e la biologia vegetale



Le connessioni con la medicina sono identificate nel testo dall'icona del caduceo.

CAPITOLO 2

- I diversi stereoisomeri di piccole molecole usati come farmaci hanno effetti diversi.
- Il colesterolo è idrofobo e deve essere trasportato dalle lipoproteine LDL e HDL.
- Gli amminoacidi essenziali devono essere forniti con l'alimentazione.
- Grassi saturi, insaturi e *trans*: struttura molecolare e conseguenze per la nutrizione.

CAPITOLO 3

- Ripiegamento scorretto delle proteine e amiloidi nelle malattie neurodegenerative, come Alzheimer e Parkinson.
- Le piccole molecole che inibiscono l'attività enzimatica possono essere usate come farmaci (aspirina) e come armi chimiche (gas sarin).
- Le piccole molecole che inibiscono il proteasoma sono usate nella cura di certi tipi di tumori.
- Il non funzionamento di GTPasi, GAP, GEF e GDI dovuto alla mutagenesi o all'attività di patogeni può determinare l'insorgenza di un'ampia varietà di patologie.

CAPITOLO 4

- La stampa 3D permette di ottenere organi sostitutivi.
- Gli anticorpi monoclonali possono essere usati in medicina per la diagnosi e la terapia.

CAPITOLO 5

- Le mutazioni in geni codificanti proteine che riparano gli allineamenti scorretti nel DNA conducono al cancro non poliposico del colon-retto.
- Le proteine del sistema di riparazione per escissione dei nucleotidi sono state identificate studiando lo xeroderma pigmentoso.
- Le strutture ad alta risoluzione dei ribosomi vengono usate per progettare nuovi antibiotici.

CAPITOLO 6

- La presenza di un allele per l'anemia falciforme è un esempio in cui, a seconda del fenotipo che si osserva, si può avere un comportamento dominante e recessivo.
- I microarray a DNA possono essere utili per la diagnostica medica.

- Le tecniche del DNA ricombinante sono usate per produrre grandi quantità di proteine utili per la terapia, come l'insulina e il fattore di crescita G-CSF.

CAPITOLO 7

- Le ripetizioni presenti nei microsattelliti tendono a espandersi e possono causare malattie neuromuscolari, come quella di Huntington e la distrofia miotonica.
- Gli elementi trasponibili L1 possono causare malattie genetiche se si inseriscono in determinati punti del genoma.
- Il riassortimento degli esoni può determinare resistenza agli antibiotici, un problema sempre più importante negli ospedali.
- La telomerasi è attivata in modo anomalo in molti tumori.

CAPITOLO 8

- Le subunità di TFIID sono state inizialmente identificate studiando le mutazioni che determinano un'anomalia nella riparazione del DNA associate al fenomeno dello stallo dell'RNA polimerasi II.
- Il genoma dell'HIV codifica la proteina Tat, la quale inibisce la terminazione della trascrizione.

CAPITOLO 9

- Gli oligonucleotidi sintetici sono usati nel trattamento della distrofia muscolare di Duchenne.
- Le mutazioni negli enhancer dello splicing possono causare lo skipping esonico, come si osserva nell'atrofia spinale muscolare.
- Le sindromi mielodisplastiche sono un gruppo di malattie del sangue caratterizzate dalla produzione non controllata di mielociti anomali; in queste malattie sono state identificate delle mutazioni che cambiano la funzione della proteina nei geni codificanti i fattori di splicing.
- La talassemia è prevalentemente dovuta a mutazioni nei siti di splicing del gene della globina, che pur alterando lo splicing, non impediscono l'associazione del pre-mRNA con le snRNP.

CAPITOLO 10

- I tipi sanguigni ABO si distinguono in base ai carboidrati legati alle glicoproteine sulla superficie degli eritrociti.
- L'aterosclerosi, dovuta all'accumulo di colesterolo, altri lipidi e varie sostanze biologiche nelle arterie, è responsabile della maggior parte di morti dovute a malattie cardiovascolari negli Stati Uniti.

CAPITOLO 11

- I livelli di acquaporina 2 controllano la velocità di riassorbimento dell'acqua dalle urine prodotte dai reni.
- Alcune forme di fibrosi cistica sono trattate con piccole molecole che permettono alla proteina mutata di essere veicolata correttamente sulla superficie cellulare.
- Vari inibitori del simporto Na^+ /glucosio GLS3 sono in fase di sviluppo o sono approvati per la terapia del diabete di tipo II; gli antidepressivi e altre sostanze terapeutiche, come le sostanze d'abuso, agiscono sui simporti alimentati dal gradiente del Na^+ , i quali sono coinvolti nel riassorbimento e nel ricircolo dei neurotrasmettitori.
- I farmaci che inibiscono l' Na^+/K^+ ATPasi nel muscolo cardiaco sono usati nella terapia dell'insufficienza cardiaca congestizia.
- La terapia di reidratazione è un mezzo semplice ma efficace per il trattamento del colera e di altre malattie causate da patogeni intestinali.
- Le mutazioni in *CIC-7*, codificante un canale del cloro, determinano le anomalie nel riassorbimento osseo tipiche dell'osteopetrosi ereditaria.

CAPITOLO 12

- La suscettibilità dei ribosomi mitocondriali agli antibiotici della classe degli aminoglicosidi, compreso il cloramfenicolo, può essere causa di tossicità nelle persone in terapia.
- Le mutazioni e le ampie delezioni del genoma mitocondriale possono essere la causa di alcune malattie, come la neuropatia ottica ereditaria di Leber e la sindrome di Kearns-Sayre.
- Le mutazioni nei due geni che codificano le proteine PINK1 e Parkin sono responsabili dell'insorgenza precoce della malattia di Parkinson.
- Il cianuro è tossico perché blocca la produzione di ATP nei mitocondri.
- Le specie reattive dell'ossigeno sono prodotti secondari del trasporto di elettroni e possono danneggiare le cellule.
- L'attività dell'antiporto ATP/ADP è stata studiata per la prima volta oltre 2000 anni fa attraverso lo studio degli effetti di erbe velenose.

CAPITOLO 13

- Una forma ereditaria di enfisema è determinata dall'avvolgimento non corretto delle proteine nel reticolo endoplasmatico.
- Le mutazioni autosomiche recessive che causano errori nell'assemblaggio dei perossisomi possono condurre a gravi difetti dello sviluppo, spesso associati con anomalie craniofaciali come quelle associate alla sindrome di Zellweger.

CAPITOLO 14

- Alcuni casi di fibrosi cistica sono causati da mutazioni nelle proteine CFTR che impediscono il trasferimento del canale del cloro dal reticolo endoplasmatico alla superficie cellulare.
- Lo studio delle malattie da accumulo lisosomiale ha permesso di identificare i fattori chiave della via di smistamento dei lisosomi.

CAPITOLO 15

- L'ipercolesterolemia ereditaria familiare può essere dovuta a varie mutazioni nel gene *LDLR*.
- L'EGF stimola la proliferazione di molti tipi di cellule epiteliali; in circa il 25% del cancro alla mammella, le cellule tumorali hanno un livello molto elevato di uno specifico tipo di recettore per l'EGF, chiamato HER2.
- L'agonista isoproterenolo lega saldamente i recettori che rispondono all'adrenalina nelle cellule della muscolatura liscia bronchiale e sono utili per il trattamento dell'asma bronchiale, della bronchite cronica e dell'enfisema.
- Alcune tossine batteriche, come quelle di *Bordetella pertussis*, *Vibrio cholerae* e di certi ceppi di *E. coli*, modificano una proteina G nelle cellule intestinali, determinando un aumento del cAMP intracellulare e la conseguente perdita di elettroliti e fluidi.
- Nel 2017 l'FDA ha approvato negli Stati Uniti la prima terapia genetica umana *in vivo* per curare la cecità dovuta al malfunzionamento dell'enzima RPE65.

CAPITOLO 16

- Gli anticorpi monoclonali che inibiscono HER2, e quindi bloccano la via di segnalazione dell'EGF, sono utili per trattare i tumori che iperesprimono HER2.
- Le proteine Ras mutanti che legano ma non idrolizzano il GTP, rimanendo quindi bloccate in uno stato di attivazione costitutiva, contribuiscono all'oncogenesi.
- Gli inibitori di Raf con maggior affinità e più selettivi sono in fase di test clinico per la cura del melanoma dovuto a mutazioni che colpiscono la funzione di Raf.
- La delezione del gene *PTEN* in molti tipi di cancro in fase avanzata determina l'assenza della proteina PTEN, contribuendo alla crescita cellulare incontrollata.
- I fattori di crescita Epo e G-CSF sono usati per potenziare le cellule del sangue in caso di malattie renali e durante alcune terapie antitumorali che alterano l'ematopoiesi nel midollo osseo.
- Molti casi di grave immunodeficienza grave combinata (SCID) sono dovuti alla mancanza della catena γ del recettore per l'IL2 e possono essere trattati con la terapia genica.
- Molti tumori hanno mutazioni inattivanti nei geni dei recettori del TGF β e delle proteine Smad e la loro proliferazione cellulare non è inibita dal TGF β .
- Alti livelli di β -catenina, dovuti a iperattivazione della via di segnalazione di Wnt, sono associati con l'attivazione di geni che promuovono la divisione cellulare in molte forme tumorali.
- Un aumento di attività delle proteine ADAM può promuovere lo sviluppo tumorale e le malattie cardiache.

CAPITOLO 17

- L'anemia sferocitica ereditaria può essere causata da mutazioni che alterano le proteine spectrina, banda 4.1 e ankirina.
- Nella distrofia muscolare di Duchenne sono presenti anomalie nella proteina distrofina che causano un indebolimento progressivo del muscolo scheletrico.
- Le cardiomiopatie ipertrofiche derivano da molte mutazioni nelle proteine che compongono il macchinario contrattile cardiaco.

- Gli esami del sangue che misurano la quantità di tropoine cardiache sono usati per determinare la gravità di un infarto cardiaco.

CAPITOLO 18

- Alcuni farmaci, come la colchicina, legano i dimeri di tubulina e ne impediscono la polimerizzazione in microtubuli, mentre altri medicinali, tra cui il taxolo, legano i microtubuli evitando che depolimerizzino.
- Le anomalie nella proteina LIS1 causano la lissencefalia di Miller-Dieker nelle prime fasi di sviluppo del cervello e malformazioni.
- Alcune patologie, come la malattia ADPKD e la sindrome di Bardet-Biedl, sono state ricondotte ad anomalie delle ciglia primarie e del trasporto intraflagellare.
- I filamenti di cheratina sono importanti per mantenere l'integrità strutturale del tessuto epiteliale, in quanto rinforzano meccanicamente la connessione tra cellule.
- Le mutazioni nel gene umano per la lamina A causa un'ampia varietà di malattie chiamate laminopatie.

CAPITOLO 19

- Nelle coesinopatie, le mutazioni nelle subunità o nei fattori di coesione alterano l'espressione di geni fondamentali per lo sviluppo embrionale, determinando malformazioni e disabilità intellettive.
- L'aneuploidia conduce ad alterazioni nella regolazione dei geni e può contribuire allo sviluppo del cancro.
- Gli oociti aneuploidi sono causati perlopiù da alterazioni della segregazione anomala nella meiosi I o dalla non disgiunzione, e possono determinare aborti spontanei o sindrome di Down.

CAPITOLO 20

- La proteina CDHR3 consente il legame dei rinovirus di classe C alle cellule epiteliali delle vie aeree, permettendo quindi l'ingresso nella cellula e la replicazione, in seguito a cui si sviluppano malattie respiratorie e si può esacerbare l'asma.
- La caderina desmogleina è il bersaglio principale degli autoanticorpi nel pemfigo volgare, una malattia della pelle.
- Alcuni patogeni, come i virus dell'epatite C e il batterio intestinale *Vibrio cholerae*, sono in grado di sfruttare le molecole delle giunzioni strette.
- Le mutazioni nei geni della connessina possono determinare molte malattie diverse.
- Le anomalie della membrana basale dei glomeruli renali possono condurre a insufficienza renale.
- Nelle cellule prive di ascorbato, la catena pro- α del collagene non è idrossilata a sufficienza per formare le strutture di supporto necessarie per avere vasi sanguigni, tendini e pelle funzionali; ciò determina l'insorgenza dello scorbuto.
- Le mutazioni che alterano il collagene di tipo I e le proteine associate possono essere la causa di molte malattie, tra cui l'osteogenesi imperfetta.
- Un'ampia varietà di malattie, che spesso sono caratterizzate da anomalie dello scheletro e cardiovascolari (per esempio, la sindrome di Marfan), sono dovute a mutazioni nei geni che codificano proteine strutturali che compongono le fibre elastiche o in proteine che contribuiscono al loro corretto assemblaggio.

- Le connessioni tra la matrice extracellulare e il citoscheletro sono alterate nella distrofia muscolare.
- Le alterazioni nella capacità di adesione dei leucociti possono essere dovute ad anomalie genetiche che determinano l'incapacità dei globuli bianchi di contrastare le infezioni, aumentando la suscettibilità a infezioni batteriche ricorrenti.

CAPITOLO 21

- Il diabete mellito è caratterizzato da alterazioni nella regolazione del glucosio ematico, che possono portare a complicazioni gravi se non vengono trattate.
- I geni che codificano i componenti della via di mTORC1 sono mutati in molti tumori; gli inibitori di mTor in combinazione con altre terapie possono sopprimere la crescita tumorale.
- Nei tumori renali con una mutazione nel gene *VHL*, la perdita dell'attività della proteina corrispondente conduce a un aumento dell'espressione dei geni bersaglio di Hif-1 α , compreso *VEGF*.
- L'importanza dei ritmi circadiani spazia dalle colture cellulari tissutali a malattie come l'Alzheimer e l'autismo.

CAPITOLO 22

- Dato che le cellule iPS possono essere derivate da cellule somatiche di persone con malattie difficili da studiare, sono diventate uno strumento di incalcolabile valore per comprendere le basi molecolari e cellulari di molte malattie, compresa la sclerosi laterale amiotrofica.
- Le cellule staminali presenti nel midollo osseo trapiantato possono produrre tutte le cellule del sangue, per questo motivo questo tipo di trapianto è una terapia molto efficace per le persone che hanno determinate malattie del sangue e per quelle con tumori che sono state sottoposte a radioterapia o chemioterapia.

CAPITOLO 23

- Le malattie dei canali, comprese alcune forme di epilessia, sono causate da mutazioni nei geni che codificano i canali ionici.
- L'anestetico lidocaina, per uso topico, agisce legando i residui amminoacidi dei canali del sodio operati dal voltaggio e mantenendoli aperti ma occlusi.
- La causa della sclerosi multipla non è ancora nota, ma sembra che siano coinvolte sia la produzione di autoanticorpi che reagiscono con la proteina basica della mielina, sia la secrezione di proteasi che distruggono le proteine della mielina.
- La mielina periferica è danneggiata in alcune malattie autoimmunitarie, nella maggior parte delle quali si formano anticorpi contro P_0 .
- Il ruolo chiave di VAMP nell'esocitosi dei neurotrasmettitori può essere osservato nel meccanismo di azione della tossina botulinica.
- I trasportatori dei neurotrasmettitori sono il bersaglio di molte sostanze d'abuso (per esempio, la cocaina) ma anche di molti farmaci usati comunemente in psichiatria (per esempio, i farmaci SSRI).
- I recettori nicotinici dell'acetilcolina sintetizzati nei neuroni cerebrali sono importanti per l'apprendimento e la memoria; si osserva una loro riduzione di numero nella

schizofrenia, nell'epilessia, nella dipendenza dalle droghe e nella malattia di Alzheimer.

- La capacità di identificare certi odori varia molto tra le persone.
- La traslazione sinaptica di molecole di mRNA è importante per la formazione dei circuiti neuronali e per la loro plasticità legata all'esperienza; le alterazioni di questo processo determinano malattie dello sviluppo neuronale e disturbi cognitivi.

CAPITOLO 24

- Le persone in cui il gene *RAG* ha una funzione alterata non producono linfociti B e sviluppano una grave immunodeficienza.
- La ciclosporina, un farmaco immunosoppressivo, inibisce l'attività della calcineurina attraverso la formazione di complessi ciclosporina-ciclofillina, permettono così di effettuare trapianti tissutali allogenici senza rigetto.
- I vaccini stimolano l'immunità protettiva verso molti tipi diversi di patogeni.
- Il sistema immunitario ha anche una funzione antitumorale.

CAPITOLO 25

- L'aumento delle conoscenze dei meccanismi molecolari cellulari dei tumori sta rivoluzionando il modo con cui vengono diagnosticati e curati i tumori.



Le connessioni con la biologia vegetale sono identificate nel testo dall'icona della foglia.

CAPITOLO 11

- Le piante vascolari hanno pareti rigide e usano il turgore per mantenere la forma e crescere.

- Sono state prodotte piante transgeniche in grado di iperesprimere l'antiporto vacuolare Na^+/H^+ , che pertanto sono in grado di crescere anche in suoli con alte concentrazioni saline.

CAPITOLO 12

- La trasformazione dei cloroplasti ha portato a produrre piante ingegnerizzate che sono resistenti alle infezioni nonché piante che possono essere utilizzate per produrre farmaci.

CAPITOLO 17

- Nelle alghe verdi giganti, come la nitella, il citosol fluisce rapidamente grazie all'azione della miosina V.

CAPITOLO 18

- La formazione del fuso e la citochinesi hanno caratteristiche peculiari nelle piante.

CAPITOLO 20

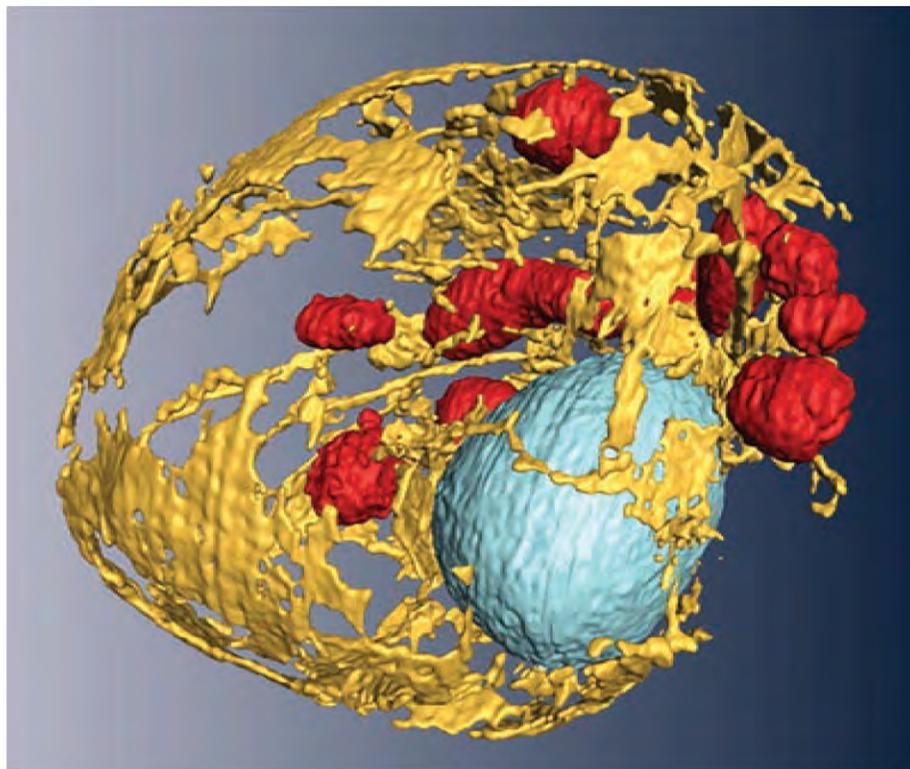
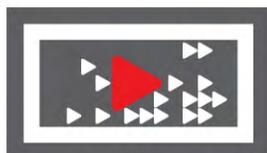
- La venere acchiappamosche è un esempio di meccanosensazione macroscopica nelle piante.
- Un gruppo di enzimi che demoliscono e rimodellano la parete cellulare attraverso la degradazione della pectina ha un ruolo chiave nel determinare la velocità e l'estensione della maturazione della frutta.

CAPITOLO 22

- Nelle piante, i meristemi contengono cellule staminali.
- Un circuito a feedback negativo regola la dimensione della popolazione cellulare staminale del germoglio apicale.
- Il meristema radicale ha tratti in comune con il meristema del germoglio per quanto riguarda la struttura e la funzione.

Trasporto di proteine nelle membrane cellulari e negli organuli

Scarica **GUARDA!** e inquadra qui per vedere le risorse digitali di questo capitolo



Ricostruzione tridimensionale delle membrane interne di una cellula di lievito generata utilizzando il microscopio elettronico a scansione. La parete cellulare è stata rimossa e gli organuli sono evidenziati con falsi colori per rivelare il reticolo endoplasmatico (in giallo), i mitocondri (in rosso) e il nucleo (in azzurro). Il diametro cellulare è di 3,5 μm . [Fonte: D. Wei et al., 2012, High-Resolution Three-Dimensional Reconstruction of a Whole Yeast Cell Using Focused-Ion Beam Scanning Electron Microscopy, *Biotechniques* **53**(1):41–48.]

Una tipica cellula di mammifero contiene più di 10000 diversi tipi di proteine, una di lievito circa 5000. La maggior parte di queste proteine è sintetizzata dai ribosomi citosolici e, sebbene molte rimangano all'interno del citosol, almeno la metà dei diversi tipi di proteine prodotte in una tipica cellula è trasportata a uno dei vari compartimenti delimitati da membrana. Per esempio, molti recettori proteici e trasportatori devono essere recapitati alla membrana plasmatica, gli enzimi digestivi e le molecole polipeptidiche di segnale devono essere mandati verso la superficie cellulare per essere secreti e gli enzimi come le RNA e DNA polimerasi devono essere indirizzati al nucleo. Queste e tutte le altre proteine prodotte da una cellula devono raggiungere la loro corretta destinazione affinché la cellula funzioni in modo adeguato.

Il recapito delle proteine neosintetizzate alle loro opportune destinazioni nella cellula, di solito indicato come *indirizzamento* o *smistamento delle proteine*, comprende due tipi di processi molto diversi: l'**indirizzamento basato su segnali** per i vari organuli e il **traffico vescicolare** nella via secretoria. Il primo tipo riguarda l'indirizzamento di una proteina neo-

sintetizzata dal citoplasma a un organulo intracellulare e può avvenire durante la traduzione o subito dopo la sintesi proteica. Per le proteine di membrana, l'indirizzamento determina l'inserimento della proteina nel doppio strato fosfolipidico, mentre per le proteine idrosolubili porta alla traslocazione dell'intera proteina attraverso la membrana fino all'interno acquoso dell'organulo. Attraverso questo processo generale, le proteine sono indirizzate al reticolo endoplasmatico (RE), ai mitocondri, ai cloroplasti, ai perossisomi e al nucleo (**Figura 13.1**).

Il secondo processo generale di smistamento è noto come **via secretoria** e riguarda il trasporto delle proteine dall'RE alla loro destinazione finale attraverso vescicole delimitate da membrana. Per molte proteine, comprese quelle che costituiscono la matrice extracellulare, la destinazione finale è l'esterno della cellula; anche le proteine integrali di membrana sono trasportate al complesso di Golgi, ai lisosomi e alla membrana plasmatica tramite questo processo. La via secretoria inizia nell'RE; tutte le proteine che devono entrare nella via secretoria sono quindi inizialmente indirizzate a questo organulo.

L'indirizzamento all'RE coinvolge generalmente le proteine *nascenti* che sono ancora in fase di sintesi da parte dei ribosomi. Le proteine appena sintetizzate sono quindi estruse dal ribosoma direttamente nella membrana dell'RE. Una volta traslocate attraverso la membrana dell'RE, le proteine sono assemblate nella loro conformazione nativa da catalizzatori del ripiegamento proteico presenti nel lume dell'RE. Infatti, l'RE è il luogo dove circa un terzo delle proteine in una tipica cellula si ripiega nella conformazione nativa e molte delle proteine residenti nell'RE contribuiscono direttamente o indirettamente al processo di ripiegamento. Come parte del processo di ripiegamento, le proteine subiscono anche delle modifiche post-traduzionali specifiche nell'RE. Tutti questi processi sono controllati attentamente e solo dopo che il ripiegamento e l'assemblaggio sono stati completati le proteine possono essere trasportate fuori dall'RE verso altri

organuli lungo la via secretoria. Le proteine le cui destinazioni finali sono i lisosomi, la membrana plasmatica o l'esterno della cellula sono trasportate lungo la via secretoria grazie all'azione di piccole vescicole che gemmano dalla membrana di un organulo e poi si fondono con la membrana di un altro (Figura 13.1, riquadro ombreggiato e Figura 14.1). Descriveremo lo smistamento delle proteine mediato dalle vescicole nel Capitolo 14, perché dal punto di vista meccanicistico è significativamente diverso dallo smistamento delle proteine non basato su vescicole ai diversi organuli intracellulari.

In questo capitolo esamineremo come le proteine sono indirizzate a cinque organuli intracellulari: l'RE, i mitocondri, i cloroplasti, i perossisomi e il nucleo. Inizialmente, due caratteristiche del processo di smistamento delle proteine suscitarono delle perplessità: come una data proteina potesse essere diretta esclusivamente verso una singola specifica

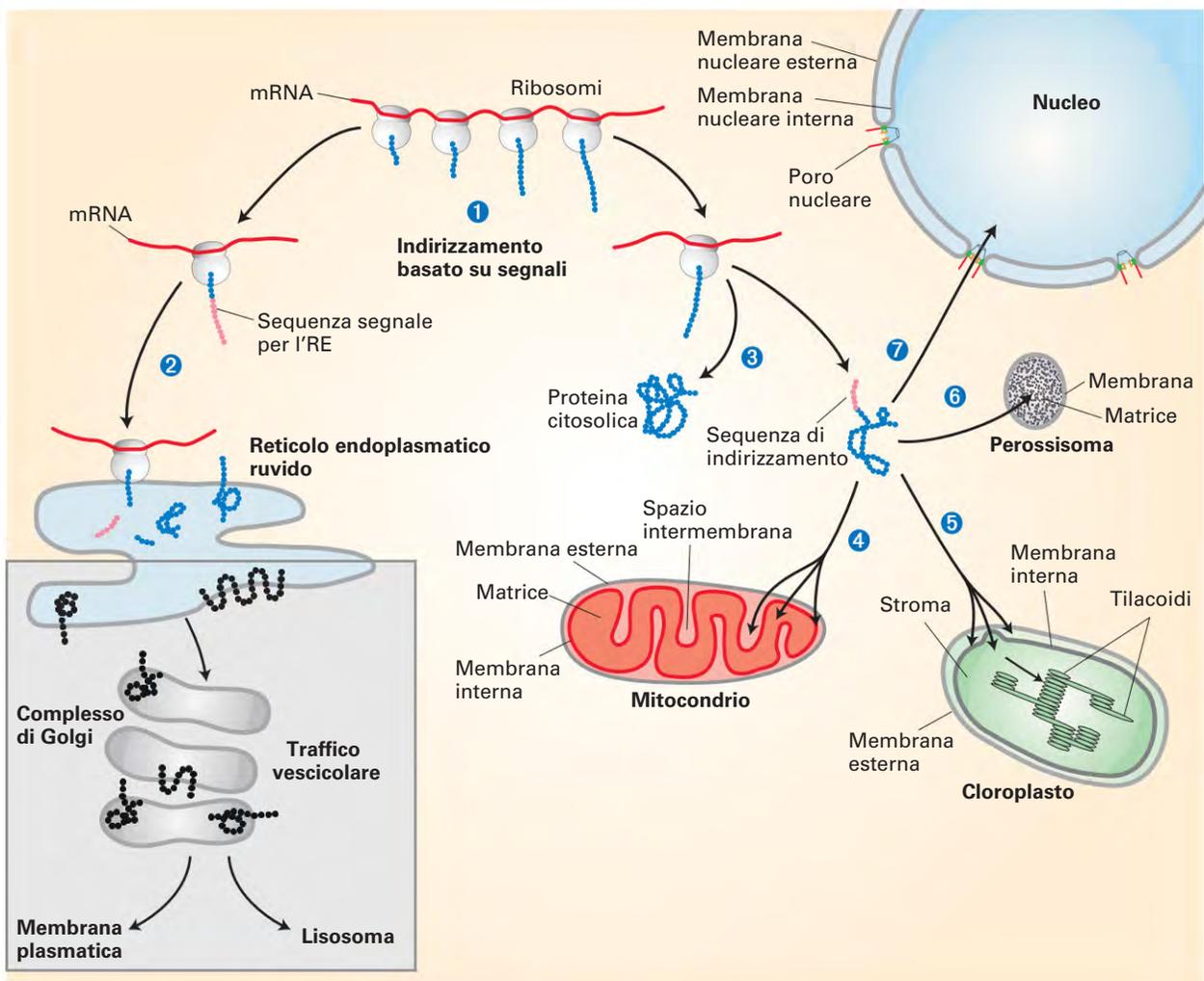


Figura 13.1 Visione d'insieme delle principali vie di smistamento delle proteine negli eucarioti. Tutti gli mRNA codificati nel nucleo sono tradotti sui ribosomi citosolici ①, ma le proteine possono essere dirette a differenti destinazioni intracellulari in accordo con i segnali di indirizzamento presenti all'interno della sequenza polipeptidica. A sinistra (via secretoria): i ribosomi che sintetizzano le proteine nascenti nella via secretoria sono diretti verso il reticolo endoplasmatico (RE) ruvido da una sequenza di indirizzamento all'RE (in rosa, ②). Dopo che la traduzione è stata completata a livello dell'RE, queste proteine si possono spostare attraverso vescicole di trasporto al complesso di Golgi e poi alla membrana plasmatica o ai lisosomi. I processi alla base della via secretoria che coinvolgono le vescicole (riquadro ombreggiato) sa-

ranno trattati nel Capitolo 14. A destra (indirizzamento basato su segnali): dopo la sintesi le proteine che sono prive di una sequenza di indirizzamento sono rilasciate nel citosol e vi rimangono ③. Invece, le proteine con una sequenza di indirizzamento specifica per un organulo (in rosa) inizialmente sono rilasciate nel citosol ma successivamente sono importate nei mitocondri, nei cloroplasti, nei perossisomi o nel nucleo ④–⑦. Le proteine destinate ai mitocondri e ai cloroplasti passano di norma attraverso la membrana esterna e interna per entrare, rispettivamente, nella matrice o nello stroma. Altre proteine sono indirizzate verso sottocompartimenti di questi organuli attraverso tappe di smistamento supplementari. Le proteine nucleari entrano ed escono attraverso pori visibili sull'involucro nucleare.

membrana e come molecole proteiche idrofile relativamente grandi potessero essere traslocate attraverso una membrana idrofoba senza danneggiare il doppio strato lipidico che funge da barriera agli ioni e alle piccole molecole. Usando una combinazione di metodi di purificazione biochimica e screening genetici per identificare mutanti incapaci di eseguire particolari tappe della traslocazione, nei laboratori di biologia molecolare sono stati identificati molti dei componenti cellulari richiesti per la traslocazione attraverso ognuna delle diverse membrane intracellulari. Inoltre, molti dei principali processi di traslocazione nella cellula sono stati ricostruiti usando componenti proteici purificati incorporati in doppi strati lipidici artificiali, usando sistemi *in vitro* che possono essere manipolati sperimentalmente.

Questi studi hanno dimostrato che, nonostante alcune variazioni, lo smistamento delle proteine a tutti i vari or-

ganuli intracellulari è governato dagli stessi meccanismi di base. Come mostrato nella **Tabella 13.1**, il meccanismo di indirizzamento ai cinque organuli considerati in questo capitolo può essere descritto da quattro elementi fondamentali. (1) L'indirizzamento per indirizzare una proteina a un particolare organulo è presente nella sequenza amminoacidica della proteina stessa, di norma all'interno di una sequenza di 20 amminoacidi, chiamata genericamente **sequenza di indirizzamento**, anche detta *sequenza segnale* o *peptide segnale*. Queste sequenze di indirizzamento sono normalmente localizzate all'estremità *N*-terminale di una proteina e sono quindi la prima parte della proteina a essere sintetizzata. Più raramente, le sequenze di indirizzamento sono localizzate all'estremità *C*-terminale o all'interno della sequenza proteica. (2) Ogni organulo possiede una serie di recettori proteici che si legano (direttamente o indirettamente) solo

Tabella 13.1 Sequenze segnale che indirizzano le proteine dal citosol agli organuli.

Organulo bersaglio	Sequenza di indirizzamento	Recettore	Canale di traslocazione	Fonte di energia
Reticolo endoplasmatico (lume)	6–12 amminoacidi idrofobi, spesso preceduti da uno o più amminoacidi basici (Arg, Lys) all'estremità <i>N</i> -terminale	SRP (complesso ribonucleoproteico associato al ribosoma) e recettore per SRP nella membrana dell'RE; SRP e il recettore per SRP sono GTPasi	Complesso Sec61; le proteine traslocano nella forma non ripiegata, il canale rimane chiuso a piccole molecole	Allungamento della traduzione alimentato dall'idrolisi di GTP
Mitocondrio* (matrice)	Un'elica anfipatica all'estremità <i>N</i> -terminale di 20–50 residui amminoacidici con Arg e Lys su un lato e residui idrofobi sull'altro	Recettori per l'importazione Tom20/22 presenti nella membrana mitocondriale esterna	Canali composti da Tom40 nella membrana esterna e Tim23/17 nella membrana interna	Idrolisi di ATP da parte di Hsp70 nella matrice
Cloroplasto* (stroma)	All'estremità <i>N</i> -terminale ma senza motivi comuni; generalmente sequenze ricche in Ser, Thr e piccoli residui idrofobi e povere in Glu e Asp	Toc159 e Toc34, GTPasi nella membrana esterna	Canali composti da Toc75 nella membrana esterna e Tic20 nella membrana interna	Idrolisi di ATP da parte di Hsp70 nello stroma
Perossisoma (matrice)	Segnale PTS1 (Ser-Lys-Leu) all'estremità <i>C</i> -terminale; segnale PTS2 all'estremità <i>N</i> -terminale	Pex5, che passa ciclicamente tra il citoplasma e la membrana del perossisoma	Complesso formato da Pex5 e dalla proteina di membrana del perossisoma Pex14; le proteine cargo possono essere trasportate nella forma ripiegata	Idrolisi di ATP accoppiata all'ubiquitinazione e alla deubiquitinazione di Pex5
Nucleo (nucleoplasma)	Sequenze NLS che possono funzionare in qualsiasi sito all'interno della sequenza proteica; un motivo comune include un breve segmento ricco in residui di Arg e Lys	Recettori per il trasporto nucleare che si spostano dal citoplasma all'interno del nucleo e viceversa	Canale centrale del complesso del poro nucleare che contiene una matrice simile a gel composta da proteine con ripetizioni FG; proteine e RNA possono attraversare nella forma ripiegata quando legate a un recettore nucleare per il trasporto	Idrolisi di GTP accoppiata al ciclo della GTPasi Ran che entra ed esce dal nucleo

* L'indirizzamento a sottocompartimenti del mitocondrio (come la membrana interna) e del cloroplasto (come il tilacoide) richiede sequenze di indirizzamento, recettori e canali di traslocazione aggiuntivi come spiegato in questo capitolo.

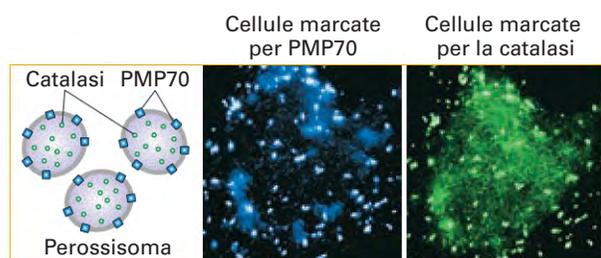
PTS2. Queste proteine si legano a un recettore proteico citosolico diverso ma per il resto la loro importazione si ritiene avvenga tramite lo stesso meccanismo utilizzato dalle proteine dotate della sequenza *PTS1*.

Le proteine della membrana e della matrice perossisomiale sono incorporate attraverso vie differenti

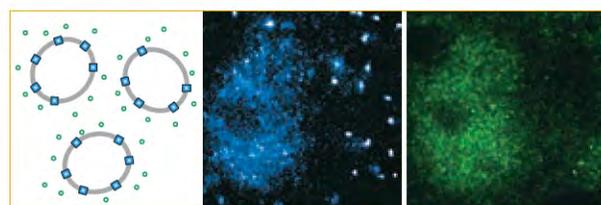
 Mutazioni autosomiche recessive che causano un assemblaggio difettoso dei perossisomi si verificano spontaneamente nella popolazione umana. Queste mutazioni possono portare a gravi anomalie dello sviluppo spesso associate a malformazioni craniofacciali. Nella *sindrome di Zellweger* e in altre malattie simili, per esempio, il trasporto di molte o di tutte le proteine nella matrice perossisomiale risulta compromesso: gli enzimi perossisomiali neosintetizzati rimangono nel citosol e alla fine sono degradati. Studi

genetici condotti su cellule in coltura provenienti da diverse persone con la *sindrome di Zellweger* e su cellule di lievito con mutazioni simili hanno consentito di identificare più di 20 geni richiesti per la biogenesi dei perossisomi. ■

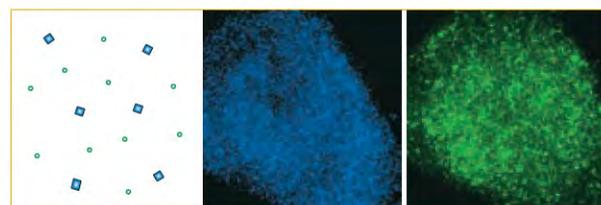
Studi con mutanti dell'assemblaggio dei perossisomi hanno mostrato che per l'importazione di proteine nella matrice perossisomiale e per l'inserimento di proteine nella membrana perossisomiale sono utilizzate vie diverse (**Figura sperimentale 13.31**). Per esempio, l'analisi delle cellule di alcune persone con la *sindrome di Zellweger* ha permesso di identificare il gene codificante *Pex5* così come molti dei geni *Pex* che servono per il riciclo di *Pex5*. Cellule mutanti che presentano difetti in una qualsiasi di queste proteine non possono incorporare le proteine della matrice nei perossisomi; nonostante ciò, le cellule contengono perossisomi vuoti che hanno una normale dotazione di proteine perossisomiali nella loro membrana (Figura sperimentale 13.31b). È stato scoperto che mutazioni in altri tre geni bloccano l'inserimento delle proteine nella membrana perossisomiale come pure l'importazione delle proteine nella matrice (Figura sperimentale 13.31c). Queste scoperte dimostrano che un gruppo di proteine ha la funzione di traslocare le proteine solubili nella matrice perossisomiale, ma per l'inserimento delle proteine nella membrana perossisomiale sono richieste proteine diverse. Questa condizione è molto diversa da quella osservata nell'RE, nei mitocondri e nei cloroplasti, le cui proteine di membrana e proteine solubili condividono molti degli stessi componenti per la loro importazione in questi organuli.



a. Cellule wild type



b. Cellule mutanti in *Pex12*
(difettive nell'importazione di proteine nella matrice)



c. Cellule mutanti in *Pex3*
(difettive nella biogenesi della membrana)

 **Figura sperimentale 13.31 Studi rivelano vie differenti per l'importazione delle proteine nella membrana e nella matrice dei perossisomi.** Le cellule sono state colorate con anticorpi fluorescenti per *PMP70*, una proteina della membrana perossisomiale, o per la catalasi, una proteina della matrice perossisomiale, e quindi osservate con un microscopio a fluorescenza. (a) Nelle cellule wild type, sia la proteina della membrana perossisomiale sia quella della matrice sono visibili come punti luminosi in numerosi corpi perossisomiali. (b) Nelle cellule senza *Pex12*, *PMP70* è localizzata normalmente nei corpi perossisomiali mentre la catalasi non è importata nei perossisomi ed è invece distribuita uniformemente per tutto il citosol, mentre (c) nelle cellule carenti di *Pex3* le membrane perossisomiali non si possono assemblare e, non formandosi i corpi perossisomiali, sia la catalasi sia *PM70* sono erroneamente localizzate nel citosol. [Stephen Gould, Johns Hopkins University School of Medicine.]

13.5 CONCETTI CHIAVE

Lo smistamento delle proteine perossisomiali

- Tutte le proteine perossisomiali luminali sono sintetizzate sui ribosomi liberi nel citosol e incorporate negli organuli dopo la traduzione.
- La maggior parte delle proteine della matrice perossisomiale contiene una sequenza di indirizzamento C-terminale conosciuta come *PTS1*; alcune invece hanno una sequenza di indirizzamento N-terminale chiamata *PTS2*. Nessuna di queste sequenze di indirizzamento è rimossa dopo l'importazione.
- Tutte le proteine destinate alla matrice dei perossisomi si legano a un trasportatore proteico citosolico, *Pex5* per le proteine che hanno la sequenza di indirizzamento *PTS1*, e poi sono trasportate all'apparato comune di traslocazione sulla membrana perossisomiale (Figura 13.30).
- La traslocazione delle proteine della matrice attraverso la membrana del perossisoma dipende dall'idrolisi di ATP, che è accoppiata al riciclo di *Pex5* dalla membrana del perossisoma al citosol.
- Al contrario di quello che succede per le proteine importate nell'RE, nei mitocondri o nei cloroplasti, molte proteine della matrice del perossisoma si ripiegano nel citosol e attraversano la membrana in una conformazione ripiegata.
- Le proteine destinate alla membrana perossisomiale contengono sequenze di indirizzamento diverse dalle proteine della matrice perossisomiale e sono importate attraverso una via differente.

13.6 | Il trasporto all'interno e all'esterno del nucleo

Il nucleo è separato dal citoplasma da due membrane che formano l'involucro nucleare (Figura 1.13a). L'involucro nucleare è continuo con l'RE di cui ne forma una parte. Il trasporto delle proteine dal citoplasma all'interno del nucleo e il trasferimento delle macromolecole, compresi gli mRNA, i tRNA e le subunità ribosomiali, fuori dal nucleo avviene attraverso i *pori nucleari*, che attraversano entrambe le membrane dell'involucro nucleare.

L'importazione di proteine nel nucleo possiede alcune caratteristiche fondamentali in comune con l'importazione di proteine in altri organuli. Per esempio, le proteine nucleari importate possiedono specifiche sequenze di indirizzamento note come segnale di localizzazione nucleare, o NLS (*Nuclear Localization Signal*). Tuttavia, le proteine sono trasferite nel nucleo in uno stato ripiegato e quindi l'importazione nucleare è fondamentalmente diversa dalla traslocazione delle proteine attraverso le membrane dell'RE, dei mitocondri e dei cloroplasti, durante la quale le proteine non sono ripiegate.

In questo paragrafo analizzeremo il meccanismo principale attraverso il quale le proteine entrano ed escono dal nucleo. Tratteremo, inoltre, il processo attraverso il quale gli mRNA e altri complessi ribonucleoproteici sono esportati dal nucleo attraverso un processo meccanicisticamente diverso da quello utilizzato per l'importazione nucleare delle proteine.

Molecole grandi e piccole entrano ed escono dal nucleo attraverso i complessi del poro nucleare

Numerosi pori perforano l'involucro nucleare di tutte le cellule eucariote. Ogni poro nucleare è formato da un'elaborata struttura definita **complesso del poro nucleare** (NPC, *Nuclear Pore Complex*), una delle più grosse strutture proteiche nella cellula. La massa complessiva della struttura del poro nucleare dei vertebrati è di 60 000–80 000 kDa, un valore circa 16 volte più grande di un ribosoma. Un NPC è costituito da più copie di 30 proteine diverse chiamate **nucleoporine**.

La microscopia elettronica del complesso del poro nucleare rivela una struttura ad anello immersa nella membrana che circonda un poro per la maggior parte acquoso (Figura 13.32). Otto filamenti di circa 100 nm di lunghezza si estendono nel nucleoplasma con le estremità distali di questi filamenti unite da un anello terminale, che forma una struttura denominata *canestro nucleare*. I filamenti citoplasmatici si estendono dal lato opposto del complesso del poro nucleare all'interno del citosol.

Ioni, piccoli metaboliti e proteine globulari fino a 40 kDa possono diffondere passivamente attraverso la regione acquosa centrale del complesso del poro nucleare. Le proteine più grandi e i complessi ribonucleoproteici sono invece attivamente trasportati attraverso l'NPC con l'aiuto di proteine trasportatrici solubili che legano le macromolecole e interagiscono anche con le nucleoporine. La capacità e l'efficienza dell'NPC per questo tipo di trasporto è notevole. In un minuto, *ciascun* NPC si stima importi nel nucleo 60 000 proteine mentre esporta 50–250 mRNA, 10–20 subunità ribosomiali e 1000 tRNA.

In generale, le nucleoporine sono di tre tipi: le *nucleoporine strutturali*, le *nucleoporine di membrana* e le *nucleoporine FG*. Le nucleoporine strutturali formano l'impalcatura del poro nucleare: un anello con una simmetria rotazionale a otto che attraversa entrambe le membrane dell'involucro nucleare, creando un'apertura nel mezzo per il trasporto di molecole all'esterno e all'interno del nucleo. Le membrane nucleari interna ed esterna dell'involucro nucleare sono connesse a livello dell'NPC tramite una regione altamente curvata della membrana che contiene le nucleoporine (Figura 13.32b). Un gruppo di sette nucleoporine strutturali forma una struttura a Y che ha all'incirca le dimensioni di un ribosoma, chiamata *complesso Y*. Sedici copie del complesso Y formano l'impalcatura strutturale di base del poro, che ha una simmetria bilaterale attraverso l'involucro nucleare e una simmetria rotazionale a otto nel piano dell'involucro (Figura 13.32c). Un motivo strutturale ripetuto varie volte all'interno del complesso Y è correlato con una struttura trovata nelle proteine COPII che guidano la formazione delle vescicole rivestite nella cellula (Capitolo 14). Questa relazione primordiale tra le nucleoporine strutturali e le proteine di rivestimento delle vescicole suggerisce che i due tipi di rivestimento della membrana condividano la stessa origine. La funzione di base di questo elemento potrebbe essere di formare un lattice proteico che deforma la membrana inducendo la formazione di una struttura molto curva.

Le **nucleoporine FG**, che rivestono il canale del complesso del poro e si ritrovano associate con il canestro nucleare e i filamenti citoplasmatici, contengono molteplici ripetizioni di brevi sequenze idrofobe che sono ricche in residui di fenilalanina (F) e glicina (G), chiamate ripetizioni FG. Si ritiene che le ripetizioni idrofobe FG siano presenti in regioni di catene polipeptidiche estese, altrimenti idrofile, che riempiono il canale di trasporto centrale. Le nucleoporine FG sono essenziali per la funzione dell'NPC, ma la loro funzione sembra dipendere da proprietà generali di queste proteine, e non da una specifica struttura, dato che l'NPC rimane funzionale anche se fino a metà delle ripetizioni FG viene eliminata. Studi biofisici e modelli computazionali dinamici mostrano che le ripetizioni FG possono avere una struttura disordinata simile a quella di una proteina non ripiegata e sono altamente dinamiche. Considerate queste proprietà, si può pensare che il canale centrale dell'NPC sia riempito con una matrice simile a gel che permette la diffusione di piccole molecole mentre esclude proteine idrofile più grandi di 40 kDa libere da trasportatori (Figura 13.32d).

I recettori per il trasporto nucleare accompagnano nel nucleo le proteine che contengono segnali di localizzazione nucleare

Tutte le proteine presenti nel nucleo, come gli istoni, i fattori di trascrizione e le DNA e RNA polimerasi, sono sintetizzate nel citoplasma e importate nel nucleo attraverso i complessi del poro nucleare. Queste proteine contengono un segnale di localizzazione nucleare (NLS) che dirige il loro trasporto selettivo all'interno del nucleo. Gli NLS sono stati scoperti per la prima volta attraverso l'analisi delle mutazioni del gene per l'antigene T grande, una proteina del virus di scimmia SV40 (*Simian Virus 40*). La forma wild type di questa proteina è localizzata nel nucleo delle cellule infettate dal virus, mentre

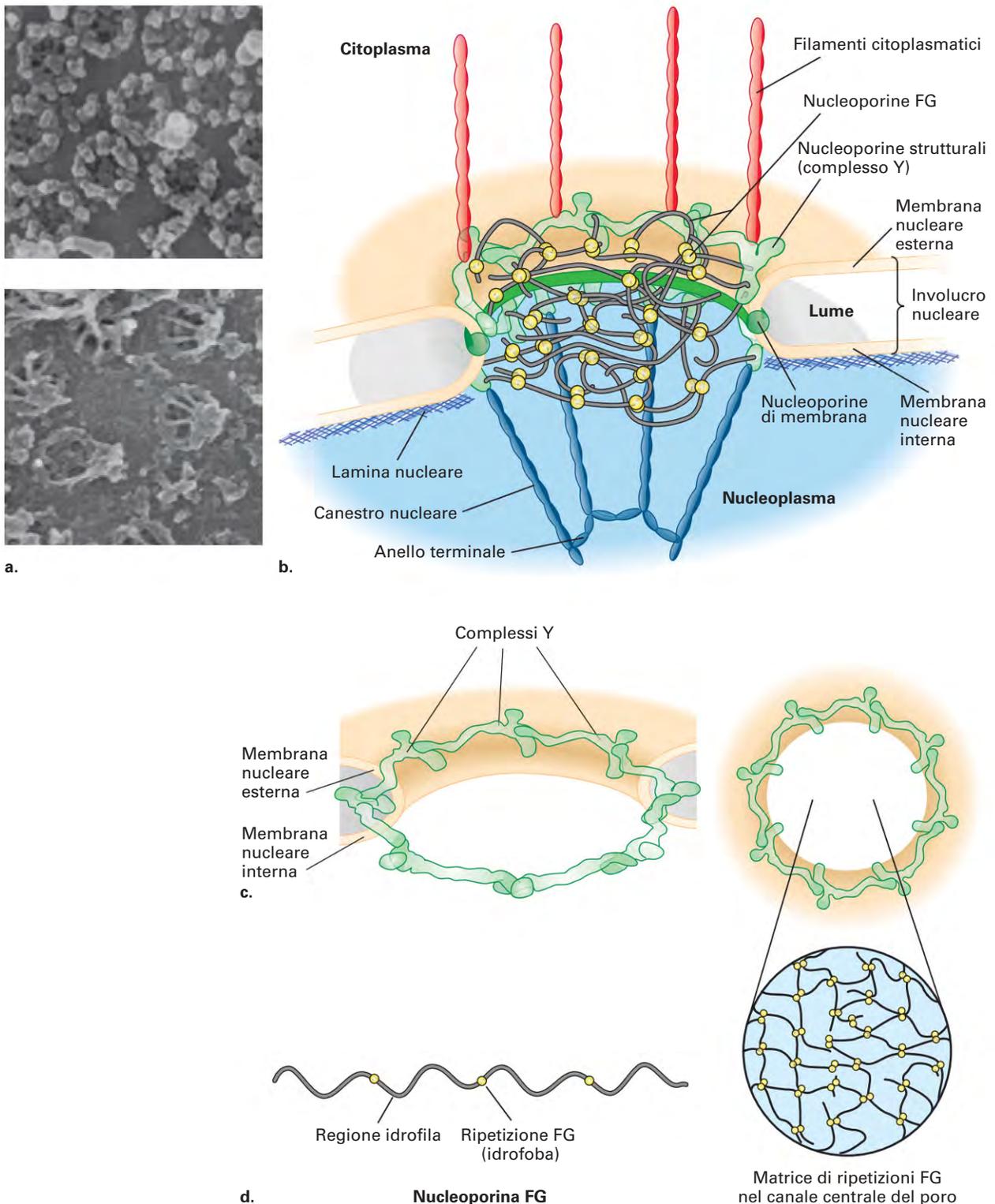


Figura 13.32 Il complesso del poro nucleare a diversi livelli di risoluzione. (a) Involucri nucleari dai grandi nuclei degli oociti di *Xenopus laevis* visualizzati mediante microscopia elettronica a scansione. *In alto*: la vista del lato citoplasmatico rivela la forma ottagonale della porzione immersa nella membrana dei complessi del poro nucleare. *In basso*: la vista del lato nucleoplasmatico mostra il canestro nucleare che si estende dalla porzione inserita in membrana. (b) Modello in sezione del complesso del poro nucleare, che mostra le maggiori caratteristiche strutturali formate dalle nucleoporine di membrana, dalle nucleoporine strutturali e dalle nucleoporine FG. (c) Sedici copie del complesso Y formano la maggior parte dell'impalcatura strutturale del complesso del poro nucleare. La struttura tridimensionale del complesso Y è modellata

nella struttura del poro. Si noti la doppia simmetria attraverso la doppia membrana del nucleo (*a sinistra*) e la simmetria rotazionale a otto attorno all'asse del poro (*a destra*). (d) Le nucleoporine FG hanno estese strutture disordinate che sono composte da ripetizione della sequenza Phe-Gly intervallate da regioni idrofile (*a sinistra*). Le nucleoporine FG sono più abbondanti nella parte centrale del poro e si pensa che le ripetizioni FG riempiano il canale centrale con una matrice simile a gel (*a destra*). [Fonti: K. Ribbeck e D. Görlich, 2001, *EMBO J.* **20**:1320–1330; M.P. Rout e J.D. Atchison, 2001, *J. Biol. Chem.* **276**:16593. Parte (a) ristampato con il permesso di Elsevier, fonte: V. Doye e E. Hurt, 1997, Nuclear Pore Complexes, *Curr. Opin. Cell Biol.* **9**(3):401–411; permesso ottenuto tramite Copyright Clearance Center, Inc.]

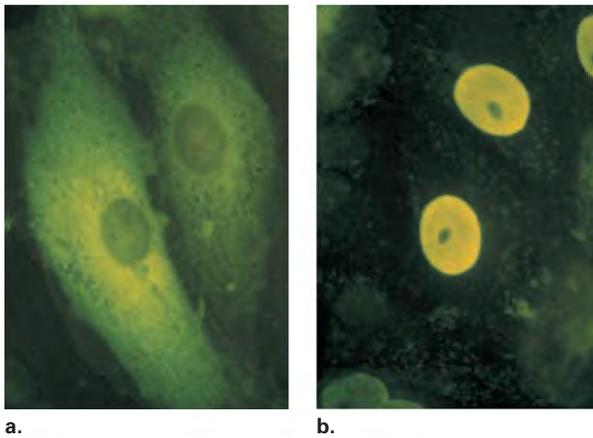
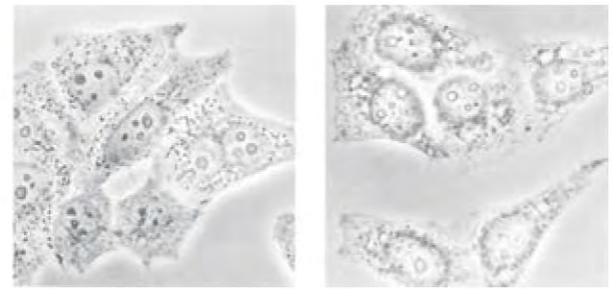


Figura sperimentale 13.33 I segnali di localizzazione nucleare (NLS) indirizzano le proteine nel nucleo della cellula. Le proteine citoplasmatiche possono essere localizzate nel nucleo quando sono fuse con un segnale di localizzazione nucleare. (a) La piruvato chinasi normale, visualizzata per immunofluorescenza dopo che le cellule in coltura sono state trattate con un anticorpo specifico (in giallo), è localizzata nel citosol. Questa proteina citosolica molto grande è coinvolta nel metabolismo dei carboidrati. (b) Quando nelle cellule è espressa una proteina piruvato chinasi chimerica, contenente alla sua estremità *N*-terminale l'NLS di una proteina del virus SV40, questa è localizzata nel nucleo. La proteina chimerica è stata espressa da un gene trasfettato ingegnerizzato, ottenuto per fusione di un frammento del gene virale codificante il segnale NLS con il gene della piruvato chinasi. [Ristampato con il permesso di Elsevier, fonte: D. Kalderon et al., 1984, A Short Amino Acid Sequence Able to Specify Nuclear Location, *Cell* 39(3Pt 2):499–509; permesso ottenuto tramite Copyright Clearance Center, Inc.]

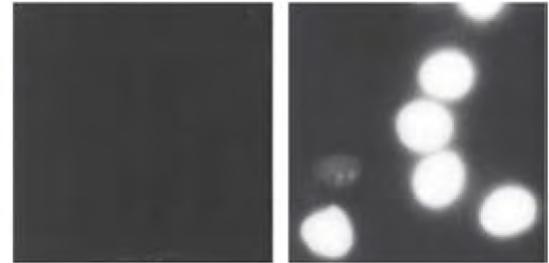
alcune forme mutanti si accumulano nel citoplasma. Le mutazioni responsabili di questa alterata localizzazione cellulare si verificano tutte all'interno di una specifica sequenza di sette residui ricca di amminoacidi basici in prossimità dell'estremità *C*-terminale della proteina: Pro-Lys-Lys-Lys-Arg-Lys-Val. Esperimenti con proteine chimeriche (proteine ibride ingegnerizzate), nelle quali questa sequenza era fusa con una proteina citosolica, hanno dimostrato che questa sequenza dirige il trasporto al nucleo e di conseguenza funziona come NLS (Figura sperimentale 13.33). Sequenze NLS sono state successivamente identificate in numerose altre proteine importate nel nucleo. Molte di queste sequenze sono risultate simili alla sequenza NLS basica dell'antigene T grande del virus SV40, mentre altri segnali NLS risultano chimicamente alquanto diversi. Per esempio un NLS presente in una proteina che lega l'RNA, hnRNP A1, è idrofobo. In accordo con questi dati, esistono più meccanismi per il riconoscimento di sequenze così diverse.

I primi studi sul meccanismo di importazione nucleare hanno mostrato che proteine contenenti una sequenza NLS carica positivamente, simile a quella dell'antigene T grande del virus SV40, erano efficientemente trasportate in nuclei isolati solo in presenza di estratti citosolici (Figura sperimentale 13.34). Utilizzando questo sistema sono stati purificati due componenti citosolici richiesti per questo trasporto, un recettore per il trasporto nucleare e la GTPasi Ran. I **recettori per il trasporto nucleare** legano la sequenza NLS presente su una proteina cargo che deve essere trasportata al nucleo e hanno anche affinità per le ripetizioni FG delle nucleoporine. A causa della loro affinità per le ripe-



– Digitonina

+ Digitonina

a. Effetto della digitonina

– Lisato

+ Lisato

b. Importazione nucleare da parte di cellule impermeabilizzate

Figura sperimentale 13.34 Per il trasporto nucleare sono necessarie proteine citosoliche. Il mancato trasporto nucleare che si verifica nelle cellule in coltura permeabilizzate in assenza di lisato dimostra che nel processo sono coinvolte componenti citosoliche solubili. (a) Fotografie al microscopio in contrasto di fase di cellule HeLa non trattate o permeabilizzate con digitonina. Il trattamento di un monostrato di cellule in coltura con la digitonina, un blando detergente non ionico, permeabilizza la membrana plasmatica in modo che i costituenti citosolici diffondano verso l'esterno, mentre l'involucro nucleare e gli NPC restano intatti. (b) Fotografie al microscopio a fluorescenza di cellule HeLa permeabilizzate con digitonina e incubate con una proteina fluorescente chimicamente associata a un peptide sintetico NLS dell'antigene T del virus SV40 in presenza o assenza di lisato cellulare (citosol). L'accumulo di questa proteina nel nucleo si verificava solo quando nel mezzo di incubazione è incluso il citosol (a destra). [Fonte: S.A. Adam, R.S. Marr e L. Gerace, 1990, *J. Cell. Biol.* 111:807–816; <https://doi.org/10.1083/jcb.111.3.807>.]

tizioni FG, i recettori per il trasporto nucleare e le proteine cargo che contengono la sequenza NLS alle quali sono legati si ripartiscono rapidamente nella matrice simile a gel delle ripetizioni FG nel canale centrale del complesso del poro, mentre proteine di dimensioni simili che mancano di questa caratteristica sono escluse dal canale centrale. I recettori per il trasporto nucleare possono essere monomerici, e in questo caso consistono in un singolo polipeptide che può legarsi contemporaneamente a una sequenza NLS e alle ripetizioni FG, o dimerici, con una subunità che si lega alla sequenza NLS e l'altra alle ripetizioni FG.

Ran è una piccola proteina G monomerica che esiste sia in una conformazione legata al GTP sia legata al GDP (Figura 3.35). La capacità di Ran di passare dalla forma legata al GTP a quella legata al GDP, che porta all'idrolisi del GTP a GDP, fornisce l'energia per guidare il trasporto unidirezionale di macromolecole attraverso il poro nucleare.

Il meccanismo per l'importazione delle proteine cargo citoplasmatiche mediato da un recettore per il trasporto nuclea-

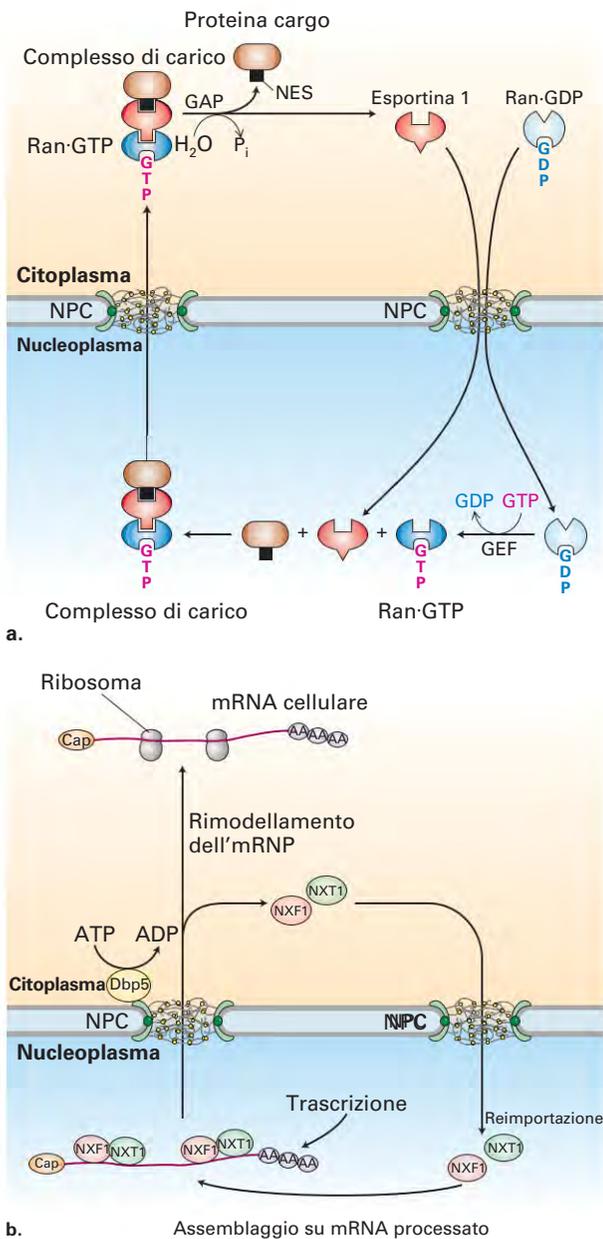


Figura 13.36 Esportazione nucleare dipendente o indipendente da Ran. **(a)** Meccanismo dipendente da Ran per l'esportazione nucleare di proteine cargo dotate di un segnale di esportazione nucleare (NES) ricco di leucina. Nel nucleoplasma (*in basso*) la proteina esportina 1 stabilisce un legame cooperativo con il segnale NES della proteina cargo che deve essere trasportata e con Ran-GTP. Questo complesso di carico diffonde poi attraverso un NPC mediante interazioni transitorie con le ripetizioni delle nucleoporine FG e la GAP associata ai filamenti citoplasmatici dell'NPC stimola l'idrolisi del GTP e quindi la conversione di Ran-GTP a Ran-GDP. Il conseguente cambiamento conformazionale di Ran causa la dissociazione del complesso. La proteina cargo dotata di NES viene liberata nel citosol, mentre l'esportina 1 e Ran-GDP sono riportate indietro nel nucleo attraverso un NPC. Nel nucleoplasma poi Ran GEF stimola la conversione di Ran-GDP a Ran-GTP. **(b)** Esportazione nucleare di mRNA indipendente da Ran. Nel nucleo, il complesso eterodimerico NXF1/NXT1 si lega ai complessi mRNA-proteina (mRNP). Il complesso NXF1/NXT1 agisce come un recettore per il trasporto nucleare e dirige il complesso mRNP nel canale centrale dell'NPC interagendo transitoriamente con le nucleoporine FG. Un'RNA elicasi (Dbp5) localizzata sul lato citoplasmatico dell'NPC rimuove NXF1 e NXT1 dall'RNA in una reazione che è alimentata dall'idrolisi dell'ATP. Le proteine NXF1 e NXT1 libere sono riciclate nel nucleo tramite il processo di importazione dipendente da Ran descritto nella Figura 13.35.

13.6 CONCETTI CHIAVE

Il trasporto all'interno e all'esterno del nucleo

- L'involucro nucleare contiene numerosi complessi del poro nucleare (NPC, *Nuclear Pore Complex*), che sono strutture complesse di grandi dimensioni, costituite da più copie di 30 diverse proteine chiamate *nucleoporine* (Figura 13.32).
- Le nucleoporine FG, che contengono ripetizioni multiple di corte sequenze idrofobe (ripetizioni FG), riempiono il canale trasportatore centrale con una matrice simile a un gel che permette a piccole molecole di passare ma esclude tutte le macromolecole che hanno un peso molecolare maggiore di 40 kDa.
- Il trasporto attivo è implicato nella traslocazione di tutte le proteine di grandi dimensioni e degli RNA attraverso i pori nucleari. Questo processo richiede l'assistenza di recettori per il trasporto nucleare che interagiscono sia con le molecole trasportate sia con le ripetizioni nelle nucleoporine FG.
- Le proteine importate nel nucleo o esportate dal nucleo contengono una specifica sequenza amminoacidica che funziona come un segnale di localizzazione nucleare (NLS, *Nuclear Localization Signal*) o di esportazione nucleare (NES, *Nuclear Export Signal*), rispettivamente. Le proteine localizzate esclusivamente nel nucleo contengono un NLS ma non un NES, mentre le proteine che fanno la spola tra il nucleo e il citoplasma, anche chiamate *proteine shuttle*, contengono entrambi i segnali.
- Sono stati identificati diversi tipi di segnali NES e NLS. Si ritiene che ogni tipo di segnale di trasporto nucleare interagisca con uno specifico recettore proteico per il trasporto nucleare appartenente a una famiglia di proteine omologhe.
- Una proteina cargo che possiede un NES o un NLS tra-sloca attraverso i pori nucleari legata al suo recettore proteico affine. L'interazione transiente tra il recettore per il trasporto nucleare e le ripetizioni delle nucleoporine FG permette una rapida diffusione dei complessi recettore-cargo attraverso il canale centrale dell'NPC che è riempito con la matrice idrofoba simile a un gel formata dalle ripetizioni FG.
- La natura unidirezionale dell'importazione e dell'esportazione proteica attraverso i pori nucleari deriva dalla partecipazione di Ran, una proteina G monomeriche che esiste in diverse conformazioni quando legata al GTP o al GDP. La localizzazione del fattore di scambio di Ran (Ran GEF) nel nucleo e della proteina attivante la GTPasi di Ran (Ran GAP) nel citoplasma crea un gradiente, con un'alta concentrazione di Ran-GTP nel nucleoplasma e un'alta concentrazione di Ran-GDP nel citoplasma. L'interazione di un complesso di carico per l'importazione con Ran-GTP nel nucleoplasma causa la dissociazione del complesso di carico, rilasciando il cargo trasportato nel nucleoplasma (Figura 13.35), mentre l'assemblaggio di un complesso di carico per l'esportazione è stimolato dall'interazione con Ran-GTP nel nucleoplasma (Figura 13.36).
- I complessi mRNP sono esportati dal nucleo principalmente attraverso il legame a un esportatore di mRNP eterodimerico nel nucleoplasma che interagisce con le ripetizioni delle nucleoporine FG. La direzione del trasporto (dal nucleo al citoplasma) dipende dall'azione di un'RNA elicasi associata ai filamenti citoplasmatici dei complessi del poro nucleare. Questa RNA elicasi rimuove l'esportatore eterodimerico una volta che il complesso di trasporto ha raggiunto il citoplasma, liberando la proteina cargo.

RIPASSO ATTIVO

1. I seguenti risultati sono stati ottenuti nei primi studi sulla traduzione delle proteine secretorie. Basandovi su quello che ora conosciamo di questo processo, spiegate le ragioni per le quali si sono ottenuti questi risultati.
 - a. Un sistema *in vitro* che consisteva solo di mRNA e ribosomi aveva come risultato la produzione di proteine secretorie che erano più grandi delle proteine sintetizzate nella cellula.
 - b. Un sistema simile che includeva anche i microsomi produceva proteine che erano identiche come grandezza alle proteine sintetizzate nella cellula.
 - c. Quando i microsomi venivano aggiunti dopo la traduzione *in vitro*, le proteine sintetizzate erano di nuovo più grandi rispetto a quelle sintetizzate nella cellula.
2. Descrivete la fonte o le fonti di energia necessarie per la traslocazione unidirezionale attraverso la membrana (a) nella traslocazione cotraduzionale nel reticolo endoplasmatico (RE), (b) nella traslocazione post-traduzionale nell'RE e (c) nella traslocazione nella matrice mitocondriale.
3. La traslocazione nella maggior parte degli organuli coinvolge di solito l'attività di una o più proteine citosoliche. Descrivete la funzione di base di tre diversi fattori citosolici richiesti per la traslocazione nell'RE, nei mitocondri e nei perossisomi.
4. Descrivete i principi tipici impiegati per identificare le sequenze topogeniche all'interno delle proteine e come questi principi possono essere usati per sviluppare algoritmi informatici. In che modo l'identificazione delle sequenze topogeniche permette di prevedere come una proteina ad attraversamento multiplo si dispone nella membrana? Qual è l'importanza della disposizione delle cariche positive rispetto all'orientamento nella membrana di una sequenza segnale di ancoraggio?
5. L'abbondanza di proteine mal ripiegate nell'RE può causare l'attivazione della risposta indotta dalle proteine non ripiegate (UPR, *Unfolded-Protein Response*) e della degradazione associata all'RE (ERAD). L'UPR diminuisce l'abbondanza delle proteine non ripiegate alterando l'espressione di quale tipologia di geni? In che modo il sistema ERAD può identificare le proteine mal ripiegate? Perché è necessario che queste proteine mal ripiegate siano dislocate al citoplasma?
6. Sono stati isolati mutanti di lievito temperatura-sensibili che bloccano ognuna delle tappe enzimatiche nella sintesi dell'oligosaccaride legato al dolicolo precursore per la *N*-glicosilazione. Proponete una spiegazione del fatto che mutazioni che bloccano la sintesi dell'intermedio con la struttura dolicolo-PP-Man₅(GlcNAc)₂ impediscono completamente l'aggiunta di catene di *N*-oligosaccaridi alle proteine secretorie, mentre mutazioni che bloccano la conversione di questo intermedio nel precursore completo, il dolicolo-PP-Glc₃Man₉(GlcNAc)₂, permettono l'aggiunta di catene di *N*-oligosaccaridi alle glicoproteine secretorie.
7. Indicate quattro diverse proteine che favoriscono la modifica o il ripiegamento delle proteine secretorie all'interno del lume dell'RE. Indicate quali tra queste proteine modificano covalentemente le proteine substrato e quali causano solo cambiamenti conformazionali.
8. Descrivete che cosa accadrebbe al precursore di una proteina della matrice mitocondriale nei seguenti tipi di mutazioni mitocondriali: (a) una mutazione nel recettore del segnale Tom22, (b) una mutazione nel recettore del segnale Tom70, (c) una mutazione nella proteina Hsp70 della matrice e (d) una mutazione nella peptidasi del segnale della matrice.
9. Descrivete le analogie e le differenze tra il meccanismo di importazione nella matrice mitocondriale e nello stroma del cloroplasto.
10. Disegnate una serie di esperimenti con proteine chimeriche, composte da un precursore di una proteina mitocondriale fuso con la diidrofolato redattasi (DHFR), che potrebbero essere utilizzati per determinare quanta parte del precursore proteico deve emergere nella matrice mitocondriale affinché la sequenza di indirizzamento alla matrice sia rimossa dalla proteasi della matrice.
11. I perossisomi contengono enzimi che usano ossigeno molecolare per ossidare vari substrati, ma nel processo si forma perossido di idrogeno, un composto che può danneggiare DNA e proteine. Qual è l'enzima responsabile della decomposizione del perossido di idrogeno in acqua? Qual è il meccanismo di importazione di questa proteina nel perossisoma e quali altre proteine sono coinvolte?
12. Immaginate di aver identificato una nuova linea di cellule mutanti che sono prive di perossisomi funzionali. Descrivete come potreste determinare sperimentalmente se il mutante presenta difetti prevalentemente nell'inserimento/assemblaggio delle proteine della membrana perossisomiale o delle proteine della matrice.
13. L'importazione nel nucleo di proteine più grandi di 40 kDa richiede la presenza di quale sequenza amminoacidica? Descrivete il meccanismo dell'importazione nucleare. In che modo i recettori per il trasporto nucleare sono capaci di attraversare il complesso del poro?
14. Perché per il trasporto unidirezionale di proteine cargo contenenti un NES è necessario che Ran GAP sia localizzata nel citoplasma e Ran GEF nel nucleo?

Harvey Lodish, Arnold Berk, Chris A. Kaiser, Monty Krieger, Anthony Bretscher
Hidde Ploegh, Kelsey C. Martin, Michael B. Yaffe, Angelika Amon

Biologia molecolare della cellula

Quarta edizione italiana condotta sulla nona edizione americana

A cura di Paola Defilippi

Oggi è possibile studiare le proteine a livello molecolare, conoscere con rapidità la sequenza di molecole di DNA ed RNA, modificare i genomi con elevata precisione e coltivare *in vitro* molti tipi di cellule, tessuti e organoidi. Raccogliere questo fermento scientifico e tradurlo in un percorso didattico avvincente e accessibile, in grado di formare i ricercatori e le ricercatrici di domani, è l'obiettivo di questo libro.

Biologia molecolare della cellula permette di comprendere i processi di base della biologia cellulare e molecolare e misurarne le prospettive nel campo della salute umana, con un approccio pragmatico e coinvolgente. Per ogni argomento si parte da una visione generale, quindi si analizzano i singoli aspetti attraverso esempi recenti tratti dalla letteratura scientifica, illustrandone spesso anche i risvolti medici e le prospettive terapeutiche. Convinti che la comprensione della materia passi anche dalla capacità di assorbire e far proprio il metodo della ricerca, autori e autrici hanno posto grande enfa-

si sui metodi e sull'analisi dei risultati di laboratorio; ne sono testimonianza le centinaia di *Figure sperimentali*, che riportano e analizzano dati derivati da esperimenti cruciali, stimolando la capacità di analisi critica.

Il testo, inoltre, sottolinea gli aspetti innovativi e trasversali della disciplina attraverso:

- le fotografie ottenute con la microscopia elettronica ad alta definizione che, unite ai modelli di strutture proteiche con dettaglio amminoacidico, permettono di capire a livello molecolare i singoli eventi descritti;
- i collegamenti con la clinica e la biologia vegetale, indicati dalle icone del caduceo e della foglia;
- un riepilogo per punti al termine di ogni paragrafo, che aiuta a collegare gli argomenti trattati.

Infine, inquadrando con l'app **Guarda!** l'icona posta all'inizio di ogni capitolo, è possibile visualizzare oltre 170 video di biologia cellulare sullo smartphone e accedere ai quiz interattivi.

Harvey Lodish è professore di Biologia e Ingegneria biologica al MIT, Boston.

Arnold Berk è professore di Biologia cellulare e molecolare alla University of California, Los Angeles.

Chris A. Kaiser è professore di Genetica al MIT, Boston.

Monty Krieger è professore di Biologia, Fisiologia umana e Biologia cellulare al MIT, Boston.

Anthony Bretscher è professore di Biologia cellulare alla Cornell University, New York.

Hidde Ploegh è ricercatore in Medicina cellulare e molecolare al Boston Children's Hospital.

Kelsey C. Martin è professoressa di Chimica biologica e Psichiatria alla University of California, Los Angeles.

Michael B. Yaffe è professore di Scienze al MIT, Boston.

Angelika Amon[†] è stata professoressa di Biologia al MIT, Boston.

Le risorse multimediali



online.universita.zanichelli.it/lodish4e

A questo indirizzo sono disponibili le risorse multimediali di complemento al libro. Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su **my.zanichelli.it** inserendo il codice di attivazione personale contenuto nel libro.

Libro con ebook



Chi acquista il libro nuovo può accedere gratuitamente all'**ebook**, seguendo le istruzioni presenti nel sito. L'ebook si legge con l'applicazione *Booktab*, che si scarica gratis da App Store (sistemi operativi Apple) o da Google Play (sistemi operativi Android).

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

LODISH ET AL*BIOL MOL CELLULA 4ELUMK

ISBN 978-88-08-69993-0



9 788808 699930

4 5 6 7 8 9 0 1 (60H)