

**BIOLOGIA
CELLULARE
E
GENETICA**

Dello stesso editore:

- ADAMO ET AL. – Istologia per le lauree sanitarie
ARIENTI – Le basi molecolari della nutrizione
ARIENTI – Un compendio di biochimica
ARIENTI/FIORILLI – Biochimica dell'attività motoria
ATKINSON – Introduzione alla psicologia di Hilgard
BELLINI/MANUZIO – Fisica per le scienze della vita
BERNABEO/PONTIERI/SCARANO – Elementi di storia della medicina
BRUNI/NICOLETTI – Dizionario di erboristeria e di fitoterapia
BUCCIANTE – Anatomia umana
CABRAS/MARTELLI – Chimica degli alimenti
CAO/DALLAPICCOLA/NOTARANGELO – Malattie genetiche: molecole e geni
CARLSON – Fisiologia del comportamento
CARLSON – Psicologia: la scienza del comportamento
CATANI/SAVINI/GUERRIERI/AVIGLIANO – Appunti di biochimica
CEVENINI – Microbiologia clinica
CEVENINI/SAMBRI – Microbiologia e microbiologia clinica per le lauree triennali
CHIARELLI – Dalla natura alla cultura
CHIARELLI/BIGAZZI/SINEO – Lineamenti di antropologia per le scienze motorie
CHIARUGI/BUCCIANTE – Istituzioni di anatomia dell'uomo. Testo-atlante (5 volumi)
CINTI – Quiz a scelta multipla di anatomia umana normale
COLTON – Statistica
CONNER/HARTL – Elementi di genetica ecologica
COOPER/HAUSMAN – La cellula: un approccio molecolare
COZZANI/DAINESE – Biochimica degli alimenti e della nutrizione
CROMER – Fisica (per Medicina, Farmacia e Scienze biologiche)
CUNNINGHAM – Anatomia umana
DE FELICI/BOITANI/BOUCHÉ/CANIPARI/DOLFI/FILIPPINI/MUSARÒ/PAPACIO/SALUSTRI – Embriologia umana
DEL GOBBO – Immunologia per le lauree sanitarie
DIZIONARIO MEDICO ENCICLOPEDICO illustrato a colori
ESPOSITO/PAPA/PASSIATORE/DE LUCA/MEZZOGIORNO/VALENTINO – Anatomia umana
EVANGELISTI/RESTANI – Prodotti dietetici
FESSENDEN/FESSENDEN – Chimica organica
FOYE – Chimica farmaceutica
FREUND/WILSON – Metodi statistici
FUMAGALLI – Atlante fotografico di anatomia umana (3 volumi)
FUMAGALLI/CAVALLOTTI – Anatomia umana normale (3 volumi)
FURLANUT – Farmacologia generale e clinica per le lauree triennali
GALZIGNA – Elementi di enzimologia
GANONG – Fisiologia medica
GARRETT/GRISHAM – Principi di biochimica
GIANNAZZO – Lezioni di biofisica e tecnologie biomediche
GIGLIOTTI/VERGA – Biotecnologie alimentari
GILMAN/NEWMAN – Neuroanatomia e neurofisiologia
GIUDICE/ALBANESE/AUGUSTI-TOCCO/BOZZARO/CAMPANELLA/GARAGNA/LANCIERI/NICOTRA/REDI/SCONZO/TATA/ZUCCOTTI – Biologia dello sviluppo
GOGLIA – Anatomia per le lauree triennali
GOGLIA – Citologia ed istologia generale
GOGLIA – Embriologia umana
JANEWAY – Immunobiologia
JAWETZ – Microbiologia medica
JUDD ET AL. – Botanica sistematica
JUNQUEIRA – Compendio di istologia
KATZUNG – Farmacologia generale e clinica
KATZUNG/TREVOR – Farmacologia: quesiti a scelta multipla e compendio della materia
KENT – Anatomia comparata dei vertebrati
KÖNING/LIEBICH – Anatomia dei mammiferi domestici
LANZ/WACHSMUTH – Anatomia pratica. Vol. I: Arto superiore
LANG/WACHSMUTH – Anatomia pratica. Vol. II: Arto inferiore
MARIUZZI – Anatomia e istologia patologica
MASSARI – Elementi di biofisica
MASTERTON/HURLEY – Chimica
MATTHEWS – Neurobiologia
MAUGINI/MALECI BINI/MARIOTTI LIPPI – Botanica farmaceutica
McMURRAY – Chimica organica
MERIGHI – Anatomia applicata e topografia regionale veterinaria
MEZZOGIORNO – Anatomia dell'uomo
MIDRIO ET AL. – Fisiologia umana per le lauree sanitarie
MINELLI/DEL GRANDE – Atlante di anatomia dei vertebrati
MITA/FEROCI – Fisica biomedica
MONESI – Istologia (V edizione)
NIEUWENHUYTS ET AL. – Sistema nervoso centrale. Testo-atlante
PASQUA/ABBATE/FORNI – Botanica generale e diversità vegetale
PERNKOPF – Atlante di anatomia umana (2 volumi)
PETRUCCI/HARWOOD – Chimica generale
PIER/LYCZAK/WETZLER – Immunologia, Infezione e Immunità
PIPKIN/TRENT/HAZLET – Geologia ambientale
PONTIERI – Patologia e fisiopatologia generale per le lauree triennali
PONTIERI/RUSSO/FRATI – Patologia generale
RHOADES/PFLANZER – Fisiologia generale umana
RIZZOLI/BRUNELLI/GASTALDINI – Guida illustrata all'istologia
ROHEN/YOKOCHI/LÜTJEN-DRECOLL – Atlante a colori di anatomia umana descrittiva e topografica
RUBINI – Fisiologia per le lauree triennali
SAMAJA – Biochimica per le lauree triennali
SENATORE – Biologia e botanica farmaceutica
SILIPRANDI/TETTAMANTI – Biochimica medica
SLOWINSKI – Laboratorio di chimica (esperimenti ed esercizi)
SPALTEHOLZ/SPANNER – Testo-Atlante di anatomia descrittiva (2 volumi)
SPEDINI – Antropologia evolucionistica
TAIZ/ZEIGER – Biologia vegetale
VIGUÉ/MARTÍN – Atlante a colori di anatomia umana
WAXMAN – Neuroanatomia clinica
WHITTEN – Chimica generale

**A. FANTONI ♦ S. BOZZARO ♦ G. DEL SAL
S. FERRARI ♦ M. TRIPODI**

**BIOLOGIA
CELLULARE
E
GENETICA**

PICCIN

Illustrazioni: collaborazione grafica di Marco Marzola

Tutti i diritti sono riservati

È VIETATA PER LEGGE LA RIPRODUZIONE
IN FOTOCOPIA
E IN QUALSIASI ALTRA FORMA

È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore. Ogni violazione sarà perseguita secondo le leggi civili e penali.

ISBN 978-88-299-1966-6

Stampato in Italia

© 2009, by Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova
www.piccin.it

Cari studenti,

l'università italiana prepara ottimi scienziati. Questa affermazione non deve stupire, perché si basa su almeno due constatazioni. Da una parte molti nostri giovani ricercatori, soprattutto nel campo delle scienze sperimentali, sono richiesti dai grandi laboratori internazionali e poi trattiene a dirigere importanti gruppi di ricerca e, dall'altra, l'importanza ed il numero delle pubblicazioni scientifiche prodotte da gruppi di ricerca italiani in molti campi, fra cui la fisica, la biologia cellulare, la genetica molecolare e l'immunologia, porta nelle classifiche internazionali l'Italia molto più avanti di quanto atteso sulla base delle risorse dedicate alla scienza dal nostro paese. Ci deve quindi essere qualcosa di buono nel modo con cui si insegna e si apprende negli Atenei italiani.

Sulla base di questa constatazione, un gruppo di docenti italiani, ricercatori competenti e didatti appassionati, ha progettato un testo che raccoglie in due tomi gli argomenti necessari a fondare le competenze di biologia cellulare e di genetica per le professioni della ricerca sperimentale, della biotecnologia, della medicina.

I due libri hanno l'ambizione di coniugare il rigore scientifico con l'efficacia didattica. Siamo convinti che nella preparazione universitaria non è tanto importante assumere informazioni abbondanti ed approfondite, quanto, e di pari passo, essere indotti ad apprendere le logiche dei fenomeni e dei processi e dimostrare di saperle poi applicare alla soluzione dei problemi, che si presenteranno nel corso delle diverse professioni. La memorizzazione dei capitoli di libri è destinata a essere rimossa dopo pochi mesi dallo scorrere del tempo,

mentre le concatenazioni logiche dei ragionamenti scientifici, le loro basi sperimentali ed i linguaggi, che le esprimono, rimangono a lungo e sono continuamente riattivate ogni volta che vengano utilizzate per rispondere a nuove curiosità e per fondare nuove conoscenze.

Nel nuovo libro proposto da Piccin si legge di Biologia cellulare e Genetica come forme di conoscenza dei singoli fenomeni naturali, così come li osserviamo, ma soprattutto come logica che li comprende tutti, cioè come forme integrate di cultura, che forniscono gli strumenti intellettivi per interpretare sia la continuità che le sorprese dei processi vitali. In questo senso il testo guida il lettore ai ragionamenti, che permettono di risolvere i problemi posti dai fenomeni della vita nei tempi lunghi del suo divenire evolutivo e nei drammi improvvisi delle sue patologie.

Questo è tanto più vero per il nuovo modo di intendere la professione del medico, un tempo percepito come demiurgo capace di passioni e di intuizioni individuali e geniali, oggi attento cultore della scienza medica sempre in divenire, basata sulle conoscenze biologiche e sulle prove, cioè sull'esperienza collettiva di diagnosi e terapie, comunicate, discusse e registrate in accurati protocolli clinici, sempre controllati nella loro efficacia e nuovamente modificati.

Saprete di avere appreso queste due scienze quando userete il loro linguaggio per raccontare il passato ed il presente dei viventi e per interpretare la logica che guida il loro divenire futuro. Allora saprete prevedere fenomeni e comportamenti naturali in quanto aderenti alle grandi leggi fisiche e chimiche, che guidano molecole biologiche, cellule, organismi completi e le comunità complesse dei viventi.

La nostra proposta quindi non è soltanto di fornirvi strumenti per superare gli esami. Pensiamo che non basti, perché come autori del libro vorremmo avere parte nella formazione di giovani adulti protagonisti di nuove conoscenze. Per questo, vi proponiamo un processo di apprendimento che risponda alle vostre curiosità, e che, faticoso comunque, sia almeno attivo e gratificante. Vi suggeriamo di affrontare ogni nuovo argomento solo dopo aver verificato che non vi è affatto nuovo, perché in qualche modo ne conoscevate già le basi e dopo aver formulato voi stessi le domande le cui risposte vi aspettate di trovare nelle pagine del libro. Vi vengono anche proposti, nel corso della trattazione, sia i passaggi del progresso scientifico sia le situazioni delle vostre profes-

sioni future che giustificano la rilevanza degli argomenti che state per affrontare. Vi indichiamo infine, nel corso della trattazione o alla fine di ogni argomento, siti nel web dove cercare sull'immensa biblioteca di internet quelle ulteriori risposte alle nuove curiosità che il capitolo ha sollecitato.

Capirete presto che seguire un vostro cammino logico per cercare attivamente altre conoscenze ed arrivare a nuove conclusioni inattese è molto più appassionante di quanto sia subire passivamente le pagine di qualsiasi libro, compreso il nostro.

Buon lavoro!

ANTONIO FANTONI

Parte Prima

BIOLOGIA CELLULARE

- 1 Forme di vita e strutture cellulari**
Salvatore Bozzaro
- 2 Biomolecole nella cellula**
Paola Londei
- 3 Struttura e funzione dei compartimenti cellulari**
Enrico Bracco
- 4 Trasporto di ioni e molecole attraverso le membrane**
Angelo Poletti, Elio Messi
- 5 Conversione di energia nella cellula**
Ivan de Curtis
- 6 Anatomia e replicazione dei genomi**
Alexis Grande
- 7 Danno e riparazione del DNA**
Maria Pia Longhese
- 8 La trascrizione genica**
Alexis Grande
- 9 La sintesi proteica**
Giovanna Serino
- 10 La comunicazione intercellulare**
Silvia Giordano
- 11 Rigenerazione dei compartimenti cellulari**
Nica Borgese, Cecilia Bucci
- 12 L'endocitosi e le sue molteplici funzioni**
Cecilia Bucci, Nica Borgese
- 13 Controllo della morfologia e dei processi di motilità della cellula**
Salvatore Bozzaro
- 14 Adesione intercellulare e adesione cellula-matrice extracellulare**
Ruggero Pardi
- 15 Il ciclo cellulare**
Giannino Del Sal, Licio Collavin
- 16 Il differenziamento cellulare**
Stefano Piccolo
- 17 Morte cellulare**
Walter Malorni, Mauro Piacentini
- 18 Le cellule staminali**
Rossella Manfredini
- 19 Il cancro**
Giannino Del Sal, Silvia Giordano
- 20 Biologia genomica e postgenomica**
Sergio Ferrari
- 21 Medicina rigenerativa e nuove frontiere terapeutiche**
Graziella Pellegrini, Fulvio Mavilio

Parte Seconda

GENETICA

- 1 OGGETTI E STRUMENTI DELLA GENETICA**
Franca Citarella
- 2 EREDITARIETÀ NEGLI EUCARIOTI**
 - 2.1 Problemi e logiche della genetica: variabilità, sessualità e diploidia**
Antonio Fantoni
 - 2.2 Esempi di eredità e di espressione fenotipica nell'uomo**
Monica Mottes
 - 2.3 La meiosi: processo fondamentale della sessualità**
Emilia Turco
 - 2.4 Eredità di caratteri monofattoriali e gli esperimenti di Mendel**
Emilia Turco
 - 2.5 Crossing over e ricombinazione**
Marco Emilio Bianchi, Lisa Trisciunglio
 - 2.6 Eredità di caratteri poligenici**
Gian Antonio Danieli
 - 2.7 Genetica di popolazioni**
Gian Antonio Danieli
- 3 SESSUALITÀ VIRALE E BATTERICA**
 - 3.1 Genetica virale e rapporto virus - ospite**
Marina Colombi
 - 3.2 Genetica batterica e meccanismi parasessuali**
Marina Colombi
- 4 ANALISI MOLECOLARE DEL GENOMA**
 - 4.1 Gli strumenti dell'ingegneria genetica**
Laura Amicone
 - 4.2 Analisi del genoma umano**
Pierluigi Strippoli

VIII ♦

5 VARIABILITÀ GENETICA E MUTAZIONI

5.1 Necessità e casualità delle mutazioni

Silvia Anna Ciafré

5.2 Conseguenze delle mutazioni

Maria Giulia Farace, Silvia Anna Ciafré

6 ANALISI MOLECOLARE DI LOCI UMANI

6.1 Alleli mutati responsabili di patologie ereditarie

Monica Mottes

6.2 Ereditabilità di tumori e mutazioni somatiche

Laura Amicone

6.3 Sistemi genetici complessi

Claudia Giachino

7 PROCESSI EVOLUTIVI

7.1 Evoluzione molecolare

Stefania Bortoluzzi

7.2 Evoluzione della specie umana

Monica Mottes

8 CONSULENZA GENETICA NELL'UOMO

Giuseppe Novelli

Autori dell'opera

Dott.ssa Laura Amicone

Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Prof. Marco Emilio Bianchi

Università Vita-Salute San Raffaele
e Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Prof.ssa Nica Borgese

Dipartimento di Scienze Farmacobiologiche
Università di Catanzaro "Magna Graecia", Catanzaro

Dott.ssa Stefania Bortoluzzi

Dipartimento di Biologia
Università degli Studi di Padova

Prof. Salvatore Bozzaro

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche
Università degli Studi di Torino, Orbassano

Dott. Enrico Bracco

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche
Università degli Studi di Torino, Orbassano

Prof.ssa Cecilia Bucci

Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche
ed Ambientali (DiSTeBA)
Università del Salento, Lecce

Prof.ssa Silvia Anna Ciafré

Dipartimento di Medicina Sperimentale
e Scienze Biochimiche
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Dott.ssa Franca Citarella

Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Dott. Licio Collavin

Laboratorio Nazionale CIB
Area Science Park
Dipartimento di Scienze della Vita
Università degli Studi di Trieste

Prof.ssa Marina Colombi

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologie
Università degli Studi di Brescia

Prof. Gian Antonio Danieli

Dipartimento di Biologia
Università degli Studi di Padova

Prof. Ivan de Curtis

Dipartimento di Neuroscienze
Università Vita-Salute San Raffaele
e Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Prof. Giannino Del Sal

Laboratorio Nazionale CIB
Area Science Park
Dipartimento di Scienze della Vita
Università degli Studi di Trieste

Prof. Antonio Fantoni

Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Prof.ssa Maria Giulia Farace

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Scienze Biochimiche
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Prof. Sergio Ferrari

Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Prof.ssa Claudia Giachino

Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche
Università degli Studi di Torino, Orbassano

Prof.ssa Silvia Giordano

Dipartimento di Scienze Oncologiche
Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro
Università degli Studi di Torino, Candiolo

Prof. Alexis Grande

Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Prof.ssa Paola Londei

Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Prof.ssa Maria Pia Longhese

Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze
Università di Milano-Bicocca

Dott. Walter Malorni

Dipartimento del Farmaco, Reparto di Farmacologia
dei processi degenerativi e dell'invecchiamento
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Prof.ssa Rossella Manfredini

Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Prof. Fulvio Mavilio

Centro di Medicina Rigenerativa
Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Dott. Elio Messi

Istituto di Endocrinologia
Università degli Studi di Milano

Prof.ssa Monica Mottes

Dipartimento Materno Infantile e di Biologia-Genetica
Università degli Studi di Verona

Prof. Giuseppe Novelli

Dipartimento di Biopatologia e Diagnostica per Immagini
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Prof. Ruggero Pardi

Dipartimento di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive
Università Vita-Salute San Raffaele
e Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Prof.ssa Graziella Pellegrini

Centro di Medicina Rigenerativa
Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Prof. Mauro Piacentini

Dipartimento di Biologia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Prof. Stefano Piccolo

Dipartimento di Istologia, Microbiologia
e Biotecnologie Mediche
Università degli Studi di Padova

Prof. Angelo Poletti

Istituto di Endocrinologia
Centro di Eccellenza per lo Studio delle Malattie
Neurodegenerative
Università degli Studi di Milano

Prof.ssa Giovanna Serino

Dipartimento di Genetica e Biologia Molecolare
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Prof. Pierluigi Strippoli

Dipartimento di Istologia, Embriologia e Biologia Applicata
Università degli Studi di Bologna

Prof. Marco Tripodi

Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Dott.ssa Lisa Triscioglio

Unità Dinamica della Cromatina
Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

Prof.ssa Emilia Turco

Dipartimento di Genetica, Biologia e Biochimica
Università degli Studi di Torino

PARTE PRIMA

BIOLOGIA CELLULARE

A cura di

A. FANTONI ♦ S. BOZZARO ♦ G. DEL SAL ♦ S. FERRARI

COLLABORATORI

**N. Borgese - E. Bracco - C. Bucci - L. Collavin - I. de Curtis -
S. Giordano - A. Grande - P. Londei - M.P. Longhese - W. Malorni -
R. Manfredini - F. Mavilio - E. Messi - R. Pardi - G. Pellegrini -
M. Piacentini - S. Piccolo - A. Poletti - G. Serino**

PICCIN



Introduzione

La Biologia Cellulare studia a livello strutturale e funzionale i meccanismi che regolano i processi e le attività della cellula e le interazioni tra cellule. Essa nasce, come settore di ricerca autonomo, tra la fine degli anni '60 e l'inizio degli anni '80 del secolo scorso dalla confluenza di discipline e tecnologie diverse: dalla "citologia" (con le tecniche di microscopia ottica e elettronica), come descrizione morfologica della struttura dei compartimenti cellulari, dalla "biochimica", che nei decenni precedenti aveva decifrato (attraverso tecniche di frazionamento subcellulare e saggi biochimici) le principali vie metaboliche, dall'analisi strutturale di proteine e acidi nucleici da parte della "biologia molecolare" (cristallografia e diffrazione ai raggi X), e infine dalla "genetica molecolare", la quale permetteva, in particolare dopo la scoperta degli enzimi di restrizione, l'analisi funzionale dei geni e, quindi, un più facile collegamento tra struttura e funzione dei vari componenti della cellula.

Questo sviluppo della Biologia Cellulare si rifletteva nell'edizione di alcuni testi di didattica rivoluzionari, nati nel mondo anglosassone verso la metà degli anni '80, e noti per i loro titoli sincretistici, quali "Biologia molecolare della cellula" o "Biologia cellulare molecolare". Tradotti in tutto il mondo, essi sono stati, e sono tutt'ora in parte, testi di riferimento della comunità scientifica, che si era divisa negli estimatori dell'"Alberts" o del "Darnell" (dai nomi dei primi autori di quei libri). Questi testi hanno contribuito a modificare la didattica della Biologia Cellulare anche in Italia e hanno accompagnato la crescita intellettuale di una generazione di nuovi ricercatori.

Negli ultimi due decenni, la Biologia Cellulare è stata tra i settori di ricerca a più rapido sviluppo, con l'apporto di nuove tecnologie che hanno aperto nuove prospettive, favorendo un più immediato collegamento tra descrizione morfologica e struttu-

rale e le funzioni della cellula: si pensi per esempio all'enorme sviluppo delle tecnologie morfologiche, dalla microscopia confocale e dallo sviluppo delle diverse varianti di GFP (Green Fluorescence Protein), che permettono di seguire il destino di singole proteine all'interno della cellula *in vivo*, fino ai più recenti sviluppi della criotomografia elettronica, della FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) o della TIRF (Total Internal Reflection Fluorescence). Lo sviluppo di tecnologie genetiche, in particolare dopo la scoperta degli enzimi di restrizione e la costruzione di plasmidi e vettori per il clonaggio o l'espressione di geni, ha permesso il silenziamento di geni e la loro ri-espressione, la generazione di cellule e di organismi "transgenici" e non ultimo il sequenziamento dei genomi.

Il completamento del progetto genoma umano, come pure di numerosi genomi animali e vegetali, ha contribuito enormemente all'acquisizione di nuove conoscenze e ad una più precisa caratterizzazione del numero dei geni, delle loro funzioni ed interazioni. Inoltre, lo sviluppo delle tecnologie post-genomiche ha fornito ai ricercatori uno strumento fondamentale per l'analisi di tutti i geni trascritti in una cellula o delle proteine da essi codificate. Si è sviluppato così un nuovo linguaggio scientifico con l'introduzione dei termini "trascrittoma", "proteoma", "metaboloma", "interattoma", cioè delle diverse scienze "-omiche". Inoltre, negli ultimi anni è emersa all'attenzione della comunità scientifica la rilevanza delle cellule staminali sia embrionali che dell'adulto e quindi della medicina rigenerativa per la produzione dei tessuti *in vitro*. Anche lo studio delle malattie, in particolare delle cellule tumorali, ha avuto un notevole beneficio dalle ricerche genomiche e post-genomiche. Infatti si parla di oncogenomica, farmacogenomica, medicina molecolare e patogenesi molecolare. Nuove prospettive terapeutiche sono emerse dalla possibi-

lità di trasferire o silenziare geni nelle cellule permettendo così nuovi approcci di terapia genica. È evidente che tutte queste acquisizioni hanno profondamente rivoluzionato e modificato il nostro modo di affrontare la biologia. Le nuove tendenze della biologia prevedono, infatti, una integrazione di tutte le conoscenze derivate dalle scienze “omiche” in quella che viene definita la biologia dei sistemi o “System Biology”, e nello studio delle reti di interazione genica, che permettono l’espletamento dei programmi genetici che sono alla base dei diversi processi biologici, la “Network Biology”. Il concetto che emerge è che non è sufficiente conoscere i diversi componenti base delle cellule, ma sarà fondamentale conoscere le loro notevoli possibilità di interazione, e quindi le proprietà d’insieme, per affrontare il problema di come funzionano i processi biologici complessi a livello cellulare. Ciò permetterà poi di affrontare lo studio della regolazione dei microambienti, tessuti, organi ed organismi, che prevedono l’analisi del comportamento di insiemi di cellule con proprietà diverse.

Da queste considerazioni è nato l’interesse di numerosi ricercatori, attivi nei diversi ambiti della ricerca biologica cellulare e molecolare, di proporre un testo di Biologia Cellulare alla luce delle notevoli acquisizioni scientifiche degli ultimi anni. In questo nuovo libro gli autori hanno cercato di trasmettere la loro esperienza sia di ricerca che di didattica allo studente di Medicina, di Biologia e di

Biotecnologie in una serie di capitoli monografici sugli aspetti classici e quelli più innovativi della Biologia Cellulare.

Il testo tiene conto delle peculiarità della didattica universitaria italiana, in particolare per quanto riguarda l’area medica e biotecnologica, rivolgendosi in primo luogo agli studenti dei corsi di laurea in Medicina e Chirurgia, Odontoiatria e Protesi Dentaria, Biotecnologia e Farmacia. Esso è anche adatto ai corsi di Biologia Cellulare di Scienze Biologiche e di Veterinaria. Nella scelta degli autori per i singoli capitoli è stata privilegiata la competenza e l’esperienza di ricercatori attivi, indipendentemente dalla loro appartenenza o meno al settore scientifico-disciplinare cui spetta, nell’ordinamento universitario italiano, l’insegnamento della Biologia Cellulare. Ciò riflette il dato di fatto che la Biologia Cellulare, forse più di qualunque altra disciplina, è scienza di base interdisciplinare e vede attivamente coinvolti in essa ricercatori appartenenti a settori diversi.

I percorsi didattici offerti nel testo, con approfondimenti mirati in campo biomedico, intendono essere un supporto per l’insostituibile interazione tra docenti e studenti, oltre che agire da stimolo per lo studio individuale e approfondito dello studente.

SALVATORE BOZZARO
GIANNINO DEL SAL
SERGIO FERRARI

Indice generale

Parte Prima BIOLOGIA CELLULARE

1 Forme di vita e strutture cellulari 1	2.6.7 La struttura quaternaria 42
<i>Salvatore Bozzaro</i>	Lecture suggerite 43
1.1 La cellula come unità strutturale fondamentale degli esseri viventi 1	Domande di autovalutazione 44
1.1.1 Cellule procariotiche ed eucariotiche: eubatteri, archei, protozoi e metazoi 1	3 Struttura e funzione dei compartimenti cellulari 45
1.1.2 L'organizzazione comune a tutte le cellule 3	<i>Enrico Bracco</i>
1.1.3 I virus come parassiti delle cellule 5	3.1 Uno sguardo d'insieme alla cellula eucariotica ed ai suoi componenti 46
1.2 Origine ed evoluzione delle cellule 6	3.2 Membrana plasmatica come prototipo di membrana biologica 47
1.2.1 L'origine della cellula eucariotica 7	3.2.1 Architettura e composizione chimica della membrana plasmatica: il doppio strato fosfolipidico e le proteine di membrana 47
1.3 Modelli sperimentali in biologia cellulare 9	3.2.2 Motilità delle proteine di membrana e microdomini specializzati 51
Lecture suggerite 15	3.2.3 Il glicocalice 53
Domande di autovalutazione 16	3.3 Principali elementi strutturali del citoscheletro 53
2 Biomolecole nella cellula 17	3.4 Il nucleo 56
<i>Paola Londei</i>	3.4.1 Struttura delle membrane nucleari 56
2.1 Introduzione 18	3.4.2 Il complesso del poro nucleare 57
2.2 L'acqua 18	3.4.3 Dissoluzione e riassetto del nucleo durante la divisione cellulare 59
2.3 Gli zuccheri 19	3.4.4 Il nucleolo: organizzazione strutturale e funzione 61
2.3.1 I monosaccaridi 19	3.5 Reticolo endoplasmatico (RE) 61
2.3.2 Gli oligosaccaridi 22	3.5.1 Il ruolo dell'RE liscio nella sintesi dei lipidi 63
2.3.3 I polisaccaridi 22	3.6 Apparato di Golgi 64
2.4 I lipidi 24	3.6.1 Organizzazione del Golgi 64
2.4.1 I trigliceridi 24	3.6.2 Il Golgi come distretto della glicosilazione di proteine e del metabolismo di lipidi e polisaccaridi 64
2.4.2 I fosfolipidi 25	3.7 I mitocondri 65
2.4.3 Gli steroidi 27	3.7.1 Il genoma mitocondriale 66
2.4.4 Gli isoprenoidi 28	3.8 Cloroplasti e plastidi in generale 67
2.5 Gli acidi nucleici 28	3.8.1 Struttura e funzione dei cloroplasti 67
2.5.1 I nucleotidi 28	3.8.2 Il genoma plastidiale e l'importazione delle proteine nel cloroplasto 68
2.5.2 I polinucleotidi 30	3.9 Perossisomi 68
2.5.3 La struttura del DNA 31	
2.5.4 La struttura dell'RNA 33	
2.6 Le proteine 35	
2.6.1 Gli aminoacidi 36	
2.6.2 La struttura primaria 38	
2.6.3 La struttura secondaria 38	
2.6.4 La struttura terziaria 40	
2.6.5 I domini 41	
2.6.6 Proteine coniugate 42	

3.9.1 Funzioni dei perossisomi 69
 3.9.2 Assemblaggio e biogenesi dei perossisomi . . 69
 3.10 I lisosomi: sede della digestione intracellulare. . 70
 3.11 Proteasoma 70
 3.12 Ribosomi 71
 Domande di autovalutazione. 73

4 Trasporto di ioni e molecole attraverso le membrane 75
Angelo Poletti, Elio Messi

4.1 Ruolo di ioni e protoni per la funzionalità dei compartimenti 76
 4.2 Dipendenza delle cellule auto- ed eterotrofe dall'ambiente extracellulare. 76
 * *BOX 4.1 Fissazione del carbonio e dell'azoto* . . . 77
 4.3 Sistemi di trasporto di ioni e molecole attraverso le membrane 78
 4.3.1 Il movimento delle molecole attraverso la membrana plasmatica. 78
 4.3.2 Trasporto passivo e trasporto attivo 81
 4.3.3 Proteine di trasporto di membrana nel trasporto passivo: proteine trasportatrici e proteine canale. 82
 4.3.3.1. Meccanismo d'azione delle proteine trasportatrici 82
 4.3.3.2. Meccanismo di trasporto delle proteine canale 86
 4.3.3.3 Controllo dell'attività delle proteine trasportatrici e dei canali ionici 87
 4.3.3.4 Il potenziale di membrana e la trasmissione dell'impulso elettrico. Un esempio delle funzioni dei canali ionici . . . 90
 4.4 Il trasporto attivo. 92
 4.4.1 Il trasporto attivo dovuto all'idrolisi dell'ATP 92
 4.4.1.1 La pompa Na⁺/K⁺ ATPasi. 93
 4.4.1.2 La pompa Ca⁺⁺ ATPasi. 94
 4.4.1.3 La pompa H⁺ ATPasi 95
 4.4.2 Trasporto attivo a dipendenza indiretta 96
 4.4.3 Trasporto attivo che sfrutta l'energia luminosa 98
 * *BOX 4.2 I trasportatori ABC e loro alterazioni funzionali* 98
 * *BOX 4.3 Disidratazione: l'assorbimento dell'acqua è legato a quello del glucosio e degli ioni* 101
 Letture suggerite 101
 Domande di autovalutazione. 102

5 Conversione di energia nella cellula 103
Ivan de Curtis

5.1 Mediatori chimici dell'energia di legame. 104
 5.1.1 L'ATP come sorgente principale di energia libera per la cellula. 105

5.1.2 Trasportatori di elettroni: NADH, FADH₂ e NADPH 106
 5.1.3 Altri trasportatori attivati 108
 5.1.4 Le tappe di estrazione dell'energia dalle sostanze nutrienti. 108
 5.1.5 Meccanismi di regolazione dei processi metabolici 109
 5.2 La glicolisi. 110
 5.2.1 Le reazioni fondamentali 110
 5.2.2 Le diverse fasi della glicolisi 110
 5.2.3 La regolazione della glicolisi 113
 5.3 I mitocondri e la fosforilazione ossidativa 114
 5.3.1 Il ciclo di Krebs 114
 5.3.2 La fosforilazione ossidativa 116
 5.3.2.1 I complessi della catena respiratoria nella membrana mitocondriale interna 117
 5.3.2.2 Trasporto di protoni ed elettroni, e generazione della forza proton-motrice . . . 121
 5.3.2.3 Sintesi di ATP e struttura del complesso dell'ATP sintasi 122
 5.3.2.4 Regolazione della sintesi di ATP da parte del gradiente protonico e di O₂. 125
 5.4 Cloroplasti e fotosintesi 125
 5.4.1 Due fotosistemi generano un gradiente protonico e NADPH. 126
 5.4.2 L'ATP sintasi dei cloroplasti. 129
 5.4.3 Il ciclo di Calvin. 129
 Letture suggerite 129
 Domande di autovalutazione. 130

6 Anatomia e replicazione dei genomi 131
Alexis Grande

6.1 Organizzazione genetica dei genomi 132
 6.1.1 Flusso dell'informazione genetica nelle cellule viventi 132
 6.1.2 Struttura del gene: esoni e introni 133
 6.1.3 Dimensione, contenuto e complessità dei genomi 133
 6.1.4 Polimorfismo delle diverse componenti genomiche 134
 6.1.5 Organizzazione genetica del DNA altamente ripetitivo. 134
 6.1.6 Organizzazione genetica del DNA moderatamente ripetitivo 135
 6.1.7 Geni ripetuti: "cluster" di geni e pseudo-geni . 136
 6.2 Organizzazione fisica dei genomi in procarioti ed eucarioti: nucleoidi e cromatina. 136
 6.2.1 Aspetti generali sull'organizzazione fisica dei genomi in procarioti ed eucarioti 136
 6.2.2 Struttura e composizione del nucleotide procariotico. 137
 6.2.3 Livelli di organizzazione della cromatina eucariotica. 137
 6.2.4 Struttura e funzione dei nucleosomi nella regolazione della trascrizione genica . . . 139

6.2.5 Complessi di modificazione della cromatina	141	* <i>BOX 7.2 Ricombinazione somatica dei geni delle immunoglobuline.</i>	176
6.2.6 Complessi di rimodellamento della cromatina	143	* <i>BOX 7.3 Il checkpoint da danno al DNA ed alcune malattie genetiche causate dal suo malfunzionamento</i>	178
6.2.7 Cromosomi	143	Letture suggerite	179
6.3 La replicazione del DNA in procarioti ed eucarioti.	144	Domande di autovalutazione	180
6.3.1 Caratteristiche generali e finalità biologiche del processo	144	8 La trascrizione genica	181
6.3.2 Fase di inizio: riconoscimento e denaturazione dei siti di origine	145	<i>Alexis Grande</i>	
6.3.3 Inizio della replicazione del DNA nei procarioti	145	8.1 Considerazioni generali sulla regolazione dell'espressione genica nei procarioti e negli eucarioti	182
6.3.4 Inizio della replicazione del DNA negli eucarioti.	146	8.1.1 Fasi dell'espressione genica nei procarioti e negli eucarioti	182
6.3.5 Fase di inizio: formazione della forcina replicativa.	147	8.1.2 Livelli di regolazione dell'espressione genica in procarioti ed eucarioti.	184
6.3.6 Fase di allungamento: aspetti biochimici	148	8.2 Regolazione della trascrizione genica nei procarioti e negli eucarioti.	185
6.3.7 Aspetti molecolari della fase di allungamento: sintesi ed allungamento degli inneschi	149	8.2.1 Aspetti biochimici della trascrizione genica	185
6.3.8 Aspetti molecolari della fase di allungamento: rimozione e ri-sintesi degli inneschi. Fase di terminazione	152	8.2.2 Aspetti molecolari della trascrizione genica	185
6.3.9 Effetto della replicazione del DNA sui telomeri.	154	8.2.3 Struttura e ruolo degli RNA messaggeri e degli RNA non codificanti.	187
6.3.10 Allungamento dei telomeri ad opera della telomerasi	156	8.3 Trascrizione genica nei procarioti.	188
Letture suggerite	158	8.3.1 RNA polimerasi procariotica	188
Domande di autovalutazione.	158	8.3.2 Struttura del promotore dei geni procariotici	189
7 Danno e riparazione del DNA	159	8.3.3 Fasi della trascrizione nei procarioti: inizio.	189
<i>Maria Pia Longhese</i>		8.3.4 Fasi della trascrizione nei procarioti: allungamento e terminazione	190
7.1 Le lesioni al DNA.	160	8.3.5 Trascrizione costitutiva e regolata nei procarioti	191
7.1.1 Lesioni spontanee al DNA	160	8.3.6 Regolazione trascrizionale nei procarioti: varianti della subunità σ	192
7.1.2 Lesioni indotte al DNA	162	8.3.7 Regolazione trascrizionale nei procarioti: gli operoni	193
7.2 I meccanismi di riparazione del DNA	164	8.3.8 Operone del lattosio	193
7.2.1 Reversione diretta delle lesioni	164	8.3.9 Operone del triptofano	195
7.2.2 Riparazione per escissione delle lesioni.	164	8.3.10 Trascrizione e maturazione degli RNA non codificanti nei procarioti	195
7.2.2.1 Riparazione per escissione di basi	165	8.4 Trascrizione genica negli eucarioti.	196
7.2.2.2 Riparazione per escissione di nucleotidi.	166	8.4.1 RNA polimerasi eucariotiche e loro trascritti	196
7.2.2.3 Riparazione degli appaiamenti scorretti tra le basi.	168	8.4.2 Modalità di reclutamento delle RNA polimerasi eucariotiche sui promotori dei geni bersaglio	197
7.2.3 La riparazione delle rotture della doppia elica del DNA.	170	8.4.3 Trascrizione mediata da RNA polimerasi II	198
* <i>BOX 7.1 Alcune malattie genetiche umane causate da difetti nei meccanismi di riparazione per escissione.</i>	171	8.4.4 Promotore basale dell'RNA polimerasi II	198
7.2.3.1 Riparazione di un DSB mediante ricombinazione omologa.	172	8.4.5 Fattori trascrizionali generali dell'RNA polimerasi II	198
7.2.3.2 Riparazione di un DSB mediante giunzione delle estremità non omologhe (NHEJ)	175	8.4.6 Regione promotrice prossimale e elementi di controllo prossimali	200
7.2.4 Meccanismi di tolleranza al danno al DNA: sintesi del DNA translesione.	175		

8.4.7 Regione promotrice distale e elementi di controllo distali	200	9.4.5 Il processo di terminazione della sintesi proteica avviene quando il ribosoma incontra un codone di stop sull'mRNA	227
8.4.8 Ruolo dei siti intensificatori e degli attivatori trascrizionali	200	* <i>BOX 9.2 EF-Tu garantisce l'accuratezza del processo di traduzione</i>	229
8.4.9 Ruolo degli attenuatori e dei repressori trascrizionali	201	9.4.6 Negli eucarioti i ribosomi e l'mRNA spesso formano dei polisomi, strutture in cui un mRNA viene tradotto simultaneamente da più ribosomi.	230
8.4.10 Regolazione trascrizionale dei geni bersaglio dell'RNA polimerasi II eucariotica e suoi principi.	202	9.4.7 Alcuni inibitori della sintesi delle proteine nei batteri sono dei potenti antibiotici	230
8.4.11 Maturazione degli RNA messengeri.	203	9.5. Ripiegamento, maturazione e regolazione delle proteine	231
8.4.12 Modificazioni delle estremità del trascritto primario: "capping" e poliadenilazione	203	9.5.1 Il ripiegamento delle proteine nella loro finale struttura tridimensionale è facilitato da altre proteine chiamate "chaperon molecolari"	231
8.4.13 "Splicing": rimozione degli introni dal trascritto primario.	204	9.5.2 L'attività della maggior parte delle proteine è regolata da modificazioni post-traduzionali	232
8.4.14 "Splicing" alternativo e suo significato biologico.	206	9.5.2.1 Acetilazione	232
8.4.15 "Editing" degli mRNA	207	9.5.2.2 Metilazione.	232
8.4.16 Trascrizione mediata da RNA polimerasi I.	207	9.5.2.3 Glicosilazione.	232
8.4.17 Trascrizione mediata da RNA polimerasi III	208	9.5.2.4 Legame a gruppi lipidici	232
8.4.18 Trasporto nucleo-citoplasmatico degli RNA.	211	9.5.2.5 Fosforilazione.	232
8.4.19 Degradazione degli mRNA	211	9.6. Il sistema dell'ubiquitina/proteasoma regola la degradazione di molte proteine nelle cellule eucariotiche	233
8.4.20 miRNA e siRNA.	212	9.6.1 Il processo di ubiquitinazione delle proteine prevede l'azione in sequenza di tre diverse attività enzimatiche	233
Lecture suggerite	214	9.6.2 Il proteasoma è uno degli apparati cellulari più complessi per la degradazione delle proteine	235
Domande di autovalutazione.	214	9.6.3 Il sistema UPS può venire utilizzato per regolare specifiche funzioni biologiche.	235
9 La sintesi proteica	215	9.6.4 L'ubiquitina può essere utilizzata come molecola di segnale in diversi processi cellulari.	236
<i>Giovanna Serino</i>		9.6.4.1 Riparazione del DNA.	237
9.1 Il codice genetico è scritto in parole di tre lettere, i codoni.	216	9.6.4.2 Trascrizione	237
9.2 Gli RNA transfer (tRNA) e le aminoacil-tRNA sintetasi sono i due adattatori che permettono la decifrazione del codice	217	9.6.4.3 Endocitosi di recettori di membrana	237
9.2.1 La struttura tridimensionale del tRNA è fondamentale per la sua funzione	218	9.6.5 Le cellule eucariotiche contengono altre proteine simili all'ubiquitina che svolgono funzioni molto specializzate.	238
9.2.2 Alcuni anticodoni si possono appaiare con più di un codone	218	9.6.5.1 NEDD8.	238
9.2.3 Le aminoacil-tRNA sintetasi catalizzano il legame del tRNA con l'aminoacido appropriato	218	9.6.5.2 SUMO	238
9.3 I ribosomi, la "fabbrica" delle proteine	220	9.6.5.3 ATG8 e ATG12.	238
9.3.1 La risoluzione della struttura fine del ribosoma ha permesso di definire in dettaglio il meccanismo della sintesi proteica	220	9.6.6 Conclusione	238
* <i>BOX 9.1 Funzioni delle proteine ribosomali</i>	221	Lecture suggerite	239
9.4 La sintesi delle proteine sui ribosomi.	222	Domande di autovalutazione.	240
9.4.1 La fase di inizio è la fase più complessa della sintesi proteica.	222	10 La comunicazione intercellulare	241
9.4.2 La fase di inizio della traduzione nei procarioti	222	<i>Silvia Giordano</i>	
9.4.3 La fase di inizio della traduzione negli eucarioti	223	10.1 Molecole segnale di natura chimica	242
9.4.4 Elongazione	225	10.1.1 Modalità d'azione delle molecole segnale.	242
		10.1.2 Molecole idrofobiche e loro recettori.	243

10.1.3 Ormoni peptidici e fattori di crescita	245	11.4.2 Il processo di fusione tra vescicole e compartimento accettore. Ruolo delle proteine Rab e SNARE	309
10.1.4 Eicosanoidi	245	* <i>BOX 11.2 Ruolo dei fosfoinositidi nel traffico intracellulare</i>	310
10.2 Recettori di superficie per le molecole segnale	245	11.5 Lo smistamento delle proteine all'interfaccia tra RE e apparato di Golgi.	314
10.2.1 Recettori accoppiati alle proteine G	246	11.6 Il passaggio delle proteine attraverso l'apparato di Golgi e i loro destini all'uscita da questo compartimento.	318
10.2.1.1 La via dell'AMP ciclico	247	11.6.1 Il passaggio attraverso l'apparato di Golgi	318
10.2.1.2 La via del GMP ciclico e la fototrasduzione	251	11.6.2 I destini delle proteine all'uscita dall'apparato di Golgi: secrezione costitutiva e regolata	320
10.2.2 Recettori associati ad attività enzimatiche	252	* <i>BOX 11.3 Esocitosi costitutiva in cellule polarizzate</i>	323
10.2.2.1 Recettori con attività tirosina chinasi	252	11.6.3 I destini delle proteine all'uscita dall'apparato di Golgi: la biogenesi dei lisosomi	324
10.2.2.2 Recettori privi di attività enzimatica, associati a tirosina chinasi non recettoriali	264	11.7 Conclusioni e prospettive	326
10.2.2.3 Recettori con attività serina/treonina chinasi	264	* <i>BOX 11.4 Importanza della conoscenza del traffico di proteine per la produzione di proteine ricombinanti clinicamente utili: produzione dell'insulina ricombinante</i>	327
10.2.2.4 Recettori con altre attività enzimatiche	265	* <i>BOX 11.5 Patologie legate a malfunzioni del traffico intracellulare di proteine</i>	329
10.2.3 Death receptors	268	Lecture suggerite	331
10.3 Trasduzione negativa del segnale	269	Domande di autovalutazione.	332
10.4 Reti di trasduzione e problema dell'integrazione dei segnali	271		
Lecture suggerite	272		
Domande di autovalutazione.	273		
11 Rigenerazione dei compartimenti cellulari	275		
<i>Nica Borgese, Cecilia Bucci</i>			
11.1 Principi generali dello smistamento proteico	277	12 L'endocitosi e le sue molteplici funzioni	333
11.2 Importazione di proteine neosintetizzate nei compartimenti: dal ribosoma al compartimento bersaglio	280	<i>Cecilia Bucci, Nica Borgese</i>	
11.2.1 Trasporto al nucleo	280	12.1 Endocitosi mediata da clatrina	334
11.2.2 Reticolo endoplasmatico	284	12.2 Altri tipi di pinocitosi	337
* <i>BOX 11.1 Esperimenti chiave che hanno portato alla formulazione della Ipotesi del Segnale</i>	286	12.2.1 Macropinocitosi	337
11.2.3 Mitocondri	290	12.2.2 Endocitosi mediata da caveole	338
11.2.4 Perossisomi	295	* <i>BOX 12.1 Endocitosi nelle cellule polarizzate e transcitosi</i>	339
11.3 Modificazioni delle proteine e controllo di qualità nel lume del RE	298	12.2.3 Endocitosi indipendente da clatrina e caveolina	341
11.3.1 Il concetto di controllo di qualità	298	12.3 Fagocitosi	341
11.3.2 Modificazioni covalenti a carico delle proteine nel lume del RE	298	12.4 Autofagia	343
11.3.3 Ripiegamento delle proteine nel lume del RE	299	12.5 Modificazioni del traffico di membrana causate da microrganismi patogeni	344
11.3.4 Degradazione delle proteine malconformate del RE (ERAD)	301	12.6 Conclusioni e prospettive	348
11.3.5 La risposta del RE a un eccesso di proteine non ripiegate (UPR)	301	Lecture suggerite	349
11.4 Principi generali del traffico vescicolare	303	Domande di autovalutazione.	349
11.4.1 Formazione delle vescicole di trasporto	303		
11.4.1.1 Curvatura della membrana	303	13 Controllo della morfologia e dei processi di motilità della cellula	351
11.4.1.2 Distacco della vescicola dal compartimento donatore	309	<i>Salvatore Bozzaro</i>	
		13.1 Relazione tra morfologia e funzione cellulare: il citoscheletro, i cambiamenti di forma e la motilità cellulare	353

13.2 Struttura, organizzazione e funzione dei microfilamenti di actina.	356	Lecture suggerite	393
13.2.1 Proprietà dell'actina. Controllo della nucleazione e dell'allungamento dei filamenti: quale ruolo hanno la formina e il complesso Arp2/3?	359	Domande di autovalutazione.	394
13.2.2 Regolazione della nucleazione e della formazione dei microfilamenti di actina: qual è il ruolo di WASP, Scar/WAVE e delle proteine G monomeriche della famiglia Rho?	362	14 Adesione intercellulare e adesione cellula-matrice extracellulare	397
13.2.3 Proteine associate all'actina G o F modulano la dinamica dei microfilamenti	364	<i>Ruggero Pardi</i>	
* <i>BOX 13.1 Agenti patogeni sfruttano il citoscheletro di actina</i>	365	14.1 La funzione delle strutture adesive negli organismi superiori	398
13.2.4 Proteine motrici del citoscheletro.	367	14.1.1 Ruolo dei contatti adesivi nella morfogenesi di organi e tessuti	398
* <i>BOX 13.2 La profilina: una proteina bifronte</i>	368	14.2 Le adesioni cellula-cellula	399
13.2.5 La superfamiglia delle miosine	370	14.2.1 Giunzioni aderenti: le caderine.	400
13.2.6 La miosina II e la contrazione muscolare	372	14.2.2 I desmosomi	403
13.2.7 La chemiotassi come modello di integrazione tra trasduzione del segnale e coordinamento del citoscheletro di actomiosina	374	14.2.3 Le giunzioni occludenti	403
13.3 Struttura, organizzazione e funzione dei microtubuli.	377	14.2.4 Altri tipi di giunzione intercellulare	405
13.3.1 Come sono organizzati i microtubuli nella cellula? Qual è la loro struttura e quella del loro componente di base, la tubulina? Come polimerizza la tubulina?	377	14.3 Le adesioni tra cellule e matrice extracellulare	407
13.3.2 Qual è il ruolo del centrosoma e della γ -tubulina nell'assemblaggio dei microtubuli?	379	14.3.1 Le adesioni focali e le integrine	407
13.3.3 Che cosa si intende per "instabilità dinamica" dei microtubuli? Quali conseguenze ha tale proprietà per il rimodellamento dei microtubuli nella cellula?	380	14.3.2 I podosomi	410
13.3.4 Proteine associate ai microtubuli (o MAP) regolano le loro funzioni	381	14.3.3 Gli emidesmosomi	410
* <i>BOX 13.3 Microtubuli, Tau e malattie neurodegenerative</i>	383	14.4 L'adesione è in molti casi un processo dinamico: l'esempio della migrazione transendoteliale dei leucociti	410
13.3.5 Proteine motrici dei microtubuli (chinesine e dineine). Come si muovono le chinesine e le dineine lungo i microtubuli?	384	14.5 I recettori di adesione come trasduttori di segnali biochimici e meccanici	414
* <i>BOX 13.4 APC (Adenomatous Polyposis Colon), una proteina +TIP soppressore di tumori</i>	386	* <i>BOX 14.1 Patologie dell'adesione</i>	417
13.3.6 Trasporto di vescicole o altro cargo tramite le proteine motrici	387	Lecture suggerite	417
* <i>BOX 13.5 Patologie legate a difetti nel trasporto mediato da proteine motrici dei microtubuli</i>	388	Domande di autovalutazione.	418
13.4 Struttura, organizzazione e funzione dei filamenti intermedi.	388	15 Il ciclo cellulare	419
13.4.1 Proprietà, assemblaggio e regolazione dei filamenti intermedi	389	<i>Giannino Del Sal, Licio Collavin</i>	
13.4.2 I filamenti intermedi nell'architettura intracitoplasmatica	391	15.1 Il ciclo cellulare.	420
* <i>BOX 13.6 Epidermolisi bollosa: una malattia dei filamenti intermedi</i>	392	15.2 Durata del ciclo di divisione e cicli cellulari atipici	422
		15.3 Modelli sperimentali per lo studio del ciclo cellulare	423
		15.3.1 Sistemi modello per lo studio del ciclo cellulare	423
		15.3.2 La posizione di una cellula nel ciclo cellulare può essere determinata con diversi metodi	424
		* <i>BOX 15.1 Sincronizzazione di una popolazione di cellule</i>	425
		15.4 Regolazione del ciclo cellulare.	425
		15.5 Le molecole che controllano le transizioni del ciclo cellulare.	428
		15.5.1 MPF: il "maturation promoting factor" degli oociti di anfibio	429
		15.5.2 I mutanti CDC nel lievito	429
		15.5.3 Le cicline: proteine ad andamento oscillatorio durante il ciclo di divisione.	430
		15.5.4 Le varie fasi del ciclo cellulare sono controllate da una famiglia di cicline e di chinasi-ciclina dipendenti	432

15.6 Regolazione delle chinasi ciclina-dipendenti	433	16.3.1 Modificazioni epigenetiche	469
15.6.1 Gli inibitori delle CDK	435	16.4 La riprogrammazione nucleare: come varia lo stato di metilazione del DNA in cellule staminali e differenziate.	471
15.7 L'importanza della degradazione nel controllo del ciclo cellulare	436	16.5 L'imprinting genomico	472
15.7.1 Funzione e regolazione di APC/C	437	16.6 Il bersaglio dei meccanismi differenziativi in un organismo adulto: cellule staminali e mantenimento tissutale	473
15.8 Il controllo del ciclo nelle cellule di mammifero.	438	* <i>BOX 16.3 Le cellule staminali embrionali e la "clonazione" terapeutica</i>	474
15.8.1 La transizione G1/S	438	16.7 Il ruolo del microambiente nel differenziamento cellulare	476
15.8.2 La perdita dei punti di restrizione e di controllo nel cancro.	441	16.7.1 I fattori di crescita Wnt regolano la staminalità ed il differenziamento	477
15.8.3 La risposta al danno al DNA	441	16.8 Un paradigma del differenziamento cellulare: la formazione del muscolo scheletrico	477
15.8.4 Il controllo della replicazione.	442	16.8.1 Parte I. La formazione del muscolo durante l'embriogenesi: meccanismi molecolari.	478
15.9 La mitosi	444	16.8.2 Parte II. Il mantenimento del tessuto muscolare nell'adulto: cellule staminali e cloni	479
15.9.1 La mitosi può essere divisa in sei diverse fasi	444	Lecture suggerite	481
15.9.2 Formazione e funzionamento del fuso mitotico.	446	Domande di autovalutazione.	481
15.10 La transizione metafase-anafase ed il checkpoint del fuso	448	17 Morte cellulare	483
15.11 Un ciclo nel ciclo: il controllo della duplicazione del centrosoma.	450	<i>Walter Malorni, Mauro Piacentini</i>	
15.12 La meiosi: un tipo particolare di divisione cellulare	451	17.1 La morte cellulare	484
15.12.1 Le fasi della meiosi.	452	17.2 La necrosi	484
15.13 In vivo veritas? Sfide al modello corrente del ciclo cellulare.	454	17.3 L'apoptosi	485
Lecture suggerite	455	17.3.1 Vie biochimiche che mediano l'apoptosi	485
Domande di autovalutazione.	455	17.3.2 I geni regolatori dell'apoptosi. La famiglia dei geni Bcl-2	487
16 Il differenziamento cellulare	457	17.3.3 Gli esecutori del programma apoptotico: le caspasi	489
<i>Stefano Piccolo</i>		17.3.4 Il "programma intrinseco": la via mitocondriale	491
16.1 L'equivalenza dei genomi: il nucleo di una cellula terminalmente differenziata supporta lo sviluppo di un intero organismo	459	17.3.5 Il "programma intrinseco": il reticolo endoplasmatico.	492
16.1.1 Le prime fasi del differenziamento I: la formazione delle cellule staminali embrionali.	459	17.3.6 La via estrinseca	493
16.1.2 Le prime fasi del differenziamento II: la formazione dei foglietti embrionali	460	17.3.7 Modulatore della risposta apoptotica	494
16.2 Molecole informative nel differenziamento	460	17.4 L'autofagia	496
16.2.1 Induzione	460	17.4.1 Meccanismi molecolari alla base dell'autofagia	496
* <i>BOX 16.1 L'eccezione alla regola: il differenziamento dei linfociti B è dovuto a cambiamenti irreversibili del genoma</i>	461	Lecture suggerite	498
16.2.2 Morfogeni	465	Domande di autovalutazione	499
16.2.3 Diversi tipi di neuroni sono generati dal gradiente di Shh	465	18 Le cellule staminali	501
* <i>BOX 16.2 Generazione di gradienti di morfogeni: ruolo di antagonisti extracellulari</i>	466	<i>Rossella Manfredini</i>	
16.2.4 Determinanti citoplasmatici e divisione cellulare asimmetrica	466	18.1 Definizione e proprietà delle cellule staminali	502
16.2.5 Inibizione laterale ed il segnale Delta-Notch	466	18.2 Le cellule staminali embrionali: biologia, differenziamento e potenziali applicazioni terapeutiche	503
16.3 Regolazione dell'espressione genica	467	18.3 Le cellule staminali dell'adulto.	506

18.3.1 La cellula staminale emopoietica	510	20.1.2 I geni codificanti per proteine	553
* <i>BOX 18.1 Regolazione trascrizionale dell'autoinnovoamento e del differenziamento delle cellule staminali emopoietiche (HSC)</i>	512	20.1.3 Trascritti di RNA non codificanti per proteine (ncRNA). Correlazioni fra geni e regioni trascritte.	554
18.3.2 La cellula staminale mesenchimale	514	20.1.4 Distribuzione dei geni nei cromosomi umani	555
18.3.3 La cellula staminale neurale.	515	20.1.5 Annotazioni funzionali e classificazione dei geni in famiglie	555
18.3.4 La cellula staminale epiteliale	515	20.1.6 Elementi che controllano l'espressione dei geni	558
18.4 Le cellule staminali tumorali	517	20.1.7 Le sequenze ripetute nel genoma umano	559
Letture suggerite	518	20.1.8 Mappaggio della variabilità genetica del genoma umano	560
Domande di autovalutazione.	518	20.1.9 Confronto dei genomi di diverse specie (genomica comparata) e biologia evoluzionistica	561
19 Il cancro	519	20.2 Genomica funzionale - Biologia postgenomica	561
<i>Giannino Del Sal, Silvia Giordano</i>		20.2.1 Genomica, espressione genica e DNA arrays	561
19.1 La classificazione dei tumori	520	20.2.2 Basi tecnologiche dei DNA microarrays	563
19.2 I tumori sono clonali.	522	20.2.3 Il profilo di espressione genica globale o trascrittoma	563
19.3 Le cause del cancro.	523	20.2.4 Analisi di DNA microarray e classificazione delle malattie.	567
19.3.1 Carcinogeni ad azione diretta e indiretta	525	20.2.5 DNA microarrays e farmacogenomica.	567
19.3.2 Il cancro è una malattia genica.	526	20.2.6 Il proteoma	568
19.4 La trasformazione delle cellule in coltura	528	20.2.7 Basi tecnologiche della proteomica	570
19.5 Identificazione di oncogeni: ruolo dei virus oncogenici	529	20.2.8 La proteomica funzionale e l'annotazione delle proteine	571
19.6 Proto-oncogeni e oncogeni	529	20.2.9 Interattoma	572
19.6.1 Oncogeni in tumori umani	530	20.2.10 Metaboloma	573
19.6.2 Meccanismi di attivazione dei proto-oncogeni	531	20.2.11 Chinoma	573
19.6.3 Funzioni delle proteine codificate dai proto-oncogeni	532	20.3 La biologia dei sistemi	574
19.6.3.1 Fattori di crescita	532	20.3.1 Perturbazione dei sistemi: il lievito come modello	575
19.6.3.2 Recettori per i fattori di crescita	532	20.3.2 L'importanza dei modelli virtuali.	575
19.6.3.3 Proteine G monometriche	533	Letture suggerite	576
19.6.3.4 Attivazione di trasduttori intracellulari.	533	Domande di autovalutazione.	579
19.6.3.5 Fattori trascrizionali	533		
19.6.3.6 Geni coinvolti nella risposta apoptotica.	533		
19.6.3.7 Fattori trascrizionali che controllano il differenziamento cellulare.	534		
19.7 Soppressori tumorali o anti-oncogeni.	534		
19.7.1 Meccanismi di inattivazione degli anti-oncogeni o geni soppressori tumorali.	536		
19.7.2 Funzioni delle proteine codificate dai geni soppressori tumorali.	536		
19.8 La tumorigenesi è un processo che richiede molte alterazioni geniche.	540		
19.9 La metastasi.	541		
19.10 MicroRNA e tumori	543		
19.11 Diagnosi molecolare del cancro e nuovi approcci terapeutici	543		
* <i>BOX 19.1 Senescenza cellulare e cancro</i>	547		
Letture suggerite	550		
Domande di autovalutazione.	550		
20 Biologia genomica e postgenomica	551		
<i>Sergio Ferrari</i>			
20.1 Genomica strutturale	552		
20.1.1 Il progetto genoma umano: Human Genome Project (HGP)	552		
		21 Medicina rigenerativa e nuove frontiere terapeutiche.	581
		<i>Graziella Pellegrini, Fulvio Mavilio</i>	
		21.1 La terapia cellulare	583
		21.1.1 Cos'è la terapia cellulare e a cosa serve.	583
		21.1.2 Modelli consolidati di tessuto ricostruito: pelle, occhio, osso, sangue.	585
		21.1.2.1 Epidermide	585
		21.1.2.2 Superficie oculare	586
		21.1.2.3 Cartilagine ed osso.	586
		21.1.2.4 Sistema ematopoietico	587
		21.1.3 Modelli di stimolazione delle cellule residenti	589
		21.1.4 Problemi e limiti delle tecniche	590
		21.1.5 Prospettive: altre terapie, uso di cellule staminali embrionali.	591

21.2 La terapia genica	592	21.2.3.3 Terapia genica dell'emofilia B	599
21.2.1 Che cos'è la terapia genica	592	21.2.3.4 Terapia genica dei difetti di adesione dell'epidermide	599
21.2.2 Vettori per il trasferimento di geni in cellule umane	594	* <i>BOX 21.1 Vettori retrovirali e oncogenesi inserzionale</i>	600
21.2.2.1 Vettori retrovirali	594	21.2.4 Terapia genica dei tumori	601
21.2.2.2 Vettori adenovirali	596	21.2.4.1 Immunoterapia genica dei tumori	601
21.2.2.3 Vettori adeno associati (AAV)	597	21.2.4.2 Vettori oncolitici	602
21.2.3 Terapia genica delle malattie ereditarie	597	Lecture suggerite	602
21.2.3.1 Terapia genica delle immunodeficienze ereditarie	598	Domande di autovalutazione	604
21.2.3.2 Terapia genica della malattia granulomatosa cronica	599	INDICE ANALITICO	I.1

