

## INDICE SINTETICO

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

## INDICE GENERALE

Prefazione alla quarta edizione italiana	XXV
Struttura del libro	XXVI

<b>1</b>	<b>Evoluzione: molecole, geni, cellule e organismi</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Le molecole della vita</b>	<b>6</b>
•	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
<b>1.2</b>	<b>Struttura e funzione delle cellule procariote</b>	<b>11</b>
•	I procarioti includono due regni: archei e batteri	11
•	Molti batteri, tra cui <i>Escherichia coli</i> , sono ampiamente usati nella ricerca biologica	12
<b>1.3</b>	<b>Struttura e funzione delle cellule eucariote</b>	<b>14</b>
•	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 <sub>i</sub>	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
<b>1.4</b>	<b>Gli eucarioti unicellulari ampiamente utilizzati nella ricerca di biologia cellulare</b>	<b>21</b>
•	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
<b>1.5 Struttura, funzione, evoluzione e differenziamento dei metazoi</b>	<b>26</b>	• 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	<b>2.2 I costituenti chimici delle cellule</b>	<b>43</b>
• 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
<b>1.6 I metazoi ampiamente utilizzati nella ricerca di biologia cellulare</b>	<b>29</b>	<b>2.3 Reazioni chimiche ed equilibrio chimico</b>	<b>53</b>
• <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
		<b>2.4 L'energetica biochimica</b>	<b>58</b>
		• 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 $\Delta G^{\circ}$ 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 <sup>+</sup> e FAD accoppiano molte reazioni biologiche di ossidazione e riduzione	64
		<b>RIPASSO ATTIVO</b>	<b>65</b>
<b>2 Fondamenti chimici del funzionamento cellulare</b>	<b>33</b>		
<b>2.1 Legami covalenti e interazioni non covalenti</b>	<b>34</b>		
• 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		

<b>3</b>	<b>Struttura e funzione delle proteine</b>	<b>67</b>	
<b>3.1</b>	<b>La struttura gerarchica delle proteine</b>	<b>69</b>	
•	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	
<b>3.2</b>	<b>Il ripiegamento delle proteine</b>	<b>84</b>	
•	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	
<b>3.3</b>	<b>Legame delle proteine e catalisi enzimatica</b>	<b>92</b>	
•	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	
<b>3.4</b>	<b>La regolazione della funzione delle proteine</b>	<b>100</b>	
•	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	
<b>3.5</b>	<b>Purificazione, identificazione e caratterizzazione delle proteine</b>	<b>112</b>	
•	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	
<b>3.6</b>	<b>La proteomica</b>	<b>129</b>	
•	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	
<b>4</b>	<b>Coltivazione e osservazione delle cellule</b>	<b>135</b>	
<b>4.1</b>	<b>Crescita e studio delle cellule in coltura</b>	<b>136</b>	
•	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	<b>4.4 L'isolamento degli organuli cellulari</b>	<b>166</b>
• 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
<b>4.2 La microscopia ottica: esplorazione della struttura cellulare e visualizzazione delle proteine nelle cellule</b>	<b>144</b>	• Gli anticorpi specifici per gli organuli sono utili per ottenere preparazioni altamente purificate	167
• La risoluzione del microscopio ottico è di circa 0,2 $\mu\text{m}$	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	<b>5 Meccanismi molecolari e genetici fondamentali</b>	<b>171</b>
• La microscopia a fluorescenza può localizzare e quantificare molecole specifiche nelle cellule	148	<b>5.1 La struttura a doppia elica del DNA</b>	<b>173</b>
• 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	<b>5.2 La replicazione del DNA</b>	<b>179</b>
• 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	<b>5.3 Riparazione e ricombinazione del DNA</b>	<b>184</b>
• 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
<b>4.3 La microscopia elettronica: immagini ad alta risoluzione</b>	<b>161</b>	• 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
- Gli mRNA precursori eucarioti sono processati per produrre mRNA funzionali 195
- Lo splicing alternativo dell'RNA aumenta il numero delle proteine che possono essere espresse da un singolo gene eucariote 197

#### 5.5 La decodifica dell'mRNA da parte dei tRNA 198

- L'RNA messaggero trasporta le informazioni contenute nel DNA in un codice genetico di tre lettere 199
- La struttura ripiegata del tRNA promuove le sue funzioni di decodifica 200
- Un appaiamento di basi non standard si forma spesso tra i codoni e gli anticodoni 201
- Gli amminoacidi sono legati ai loro tRNA affini con grande accuratezza 202

#### 5.6 La sintesi progressiva delle proteine sui ribosomi 203

- I ribosomi sono macchine che sintetizzano proteine 203
- Il metionil tRNA<sub>i</sub><sup>Met</sup> riconosce il codone di inizio AUG 205
- L'inizio della traduzione eucariote di solito avviene al primo AUG a valle dell'estremità 5' dell'mRNA 205
- Durante l'allungamento della catena ogni amminoacil tRNA in arrivo si muove lungo tre siti ribosomiali 207
- La traduzione è terminata da fattori di rilascio quando si raggiunge un codone di stop 208
- I polisomi e il riciclo rapido dei ribosomi aumentano l'efficienza della traduzione 209
- La funzione della superfamiglia delle proteine GTPasi nelle varie fasi di controllo della qualità della traduzione 209
- Le mutazioni nonsense possono essere sopresse da mutazioni del tRNA 210

#### 5.7 I virus: parassiti del sistema genetico della cellula 211

- La gamma degli ospiti virali è ristretta 211
  - I capsidi virali sono costituiti da serie regolari di uno o alcuni tipi di proteine 212
  - I cicli litici di crescita virale portano alla morte delle cellule ospite 212
  - Il DNA virale è integrato nel genoma della cellula ospite in alcuni cicli non litici di crescita virale 215
- RIPASSO ATTIVO 217

## 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

- La segregazione delle mutazioni negli incroci sperimentali rivela se esse siano dominanti o recessive 221
- Le mutazioni condizionali possono essere utilizzate per lo studio di geni essenziali nel lievito 223
- Le mutazioni letali recessive nei diploidi possono essere identificate attraverso autoincrocio e mantenute negli eterozigoti 224
- I test di complementazione determinano se mutazioni recessive diverse si trovano nello stesso gene 225
- I doppi mutanti sono utili nel definire in quale ordine funzionano le proteine 226
- La soppressione genetica e la letalità sintetica possono rivelare proteine interagenti o ridondanti 227
- L'analisi globale delle combinazioni di doppi mutanti può rivelare reti di funzioni geniche 228

#### 6.2 Clonaggio del DNA e sua caratterizzazione 229

- Gli enzimi di restrizione e le DNA ligasi permettono l'inserimento dei frammenti di DNA nei vettori di clonaggio 230
- I frammenti di DNA isolati possono essere clonati in vettori plasmidici di *E. coli* 231
- Le librerie genomiche di lievito possono essere costruite con vettori shuttle e analizzate mediante la complementazione funzionale 232
- Le librerie di cDNA rappresentano le sequenze dei geni codificanti proteine 233
- La reazione a catena della polimerasi amplifica una sequenza specifica di DNA da una miscela complessa 235
- Le molecole di DNA clonate possono essere sequenziate rapidamente attraverso metodi basati sulla PCR 237

#### 6.3 L'utilizzo delle informazioni sulla sequenza per identificare i geni e la loro funzione 240

- Molti geni possono essere facilmente identificati all'interno delle sequenze genomiche 240
- I principi bioinformatici possono essere usati per dedurre le probabili conseguenze funzionali delle mutazioni 241
- La funzione e le origini evolutive dei geni e delle proteine possono essere dedotte dalla loro sequenza 242
- Il confronto di sequenze simili derivate da specie differenti aiuta a stabilire le relazioni evolutive fra le proteine 243
- Il numero di geni codificanti proteine del genoma non è direttamente connesso alla complessità biologica di un organismo 243

#### 6.4 Localizzazione e identificazione dei geni che specificano per tratti umani 245

- Le malattie monogeniche seguono uno dei tre principali pattern di ereditarietà 246
- I polimorfismi del DNA sono usati come marcatori per la mappatura mediante linkage delle mutazioni umane 246

- Gli studi di linkage consentono di mappare un gene malattia con una risoluzione di circa 1 Mbp 248
- Ulteriori analisi sono necessarie per localizzare il gene malattia nel DNA clonato 249
- Molte malattie ereditarie sono causate da difetti genetici multipli 249
- L'identificazione dei fattori di rischio genetico di tratti complessi 250
- Alcuni geni importanti in medicina possono essere identificati come alleli che proteggono dalla malattia 251
- L'identificazione delle mutazioni che causano il cancro nelle cellule tumorali 252

### 6.5 L'uso di frammenti di DNA clonati per studiare l'espressione genica 252

- Le tecniche di ibridazione *in situ* permettono di rilevare specifici mRNA 253
- I microarray a DNA possono essere utilizzati per valutare simultaneamente l'espressione di molti geni 253
- L'analisi di raggruppamento (cluster) dei risultati ottenuti da molteplici esperimenti di espressione permette di identificare geni che sono coregolati 255
- Il sequenziamento dei cDNA permette l'analisi dell'espressione genica in singole cellule 255
- I sistemi di espressione in *E. coli* permettono la produzione di elevate quantità di proteine a partire dai geni clonati 256
- I vettori di espressione plasmidici possono essere modificati per l'uso in cellule animali 257

### 6.6 L'alterazione della funzione di specifici geni 260

- I geni wild type di lievito possono essere sostituiti per ricombinazione omologa con alleli mutanti 260
- I sistemi CRISPR ingegnerizzati permettono un preciso editing genomico 261
- Attraverso la ricombinazione nelle cellule somatiche è possibile inattivare i geni in tessuti specifici 265
- L'interferenza a RNA determina l'inattivazione di un gene attraverso la distruzione del corrispondente mRNA 265

RIASSO ATTIVO 268

## 7 Geni, cromatina e cromosomi 269

### 7.1 Organizzazione e struttura dei geni eucarioti 271

- La maggior parte dei geni degli eucarioti pluricellulari contiene introni e produce mRNA che codificano proteine singole 272
- Le unità trascrizionali dei genomi degli eucarioti possono essere semplici o complesse 272
- I geni che codificano proteine possono essere unici o appartenere a una famiglia genica 274
- I prodotti genici che devono essere espressi ad alto livello sono codificati da copie multiple del gene 276

- I geni non codificanti proteine codificano RNA funzionali 276

### 7.2 L'organizzazione cromosomica dei geni e del DNA non codificante 277

- I genomi di molti organismi contengono un'elevata quantità di DNA non codificante 278
- Molti DNA a sequenza semplice sono concentrati in specifiche regioni cromosomiche 278
- L'impronta del DNA (DNA fingerprinting) dipende dalle differenze di lunghezza dei DNA a sequenza semplice 280
- Il DNA intergenico non classificato occupa una porzione significativa del genoma 280

### 7.3 Gli elementi di DNA trasponibili (mobili) 281

- Il movimento di elementi mobili coinvolge un intermedio a DNA o RNA 281
- Gli elementi mobili nei batteri sono principalmente trasposoni a DNA noti come sequenze di inserzione 282
- I trasposoni a DNA degli eucarioti si muovono con un meccanismo taglia e incolla 283
- I retrotrasposoni LTR si comportano come retrovirus intracellulari 284
- I retrotrasposoni non LTR si traspongono mediante un meccanismo specifico 287
- Il DNA genomico presenta anche altri RNA retrotrasposti 289
- Gli elementi di DNA mobili hanno influenzato significativamente l'evoluzione 289

### 7.4 L'organizzazione strutturale della cromatina e dei cromosomi eucarioti 291

- La cromatina è costituita da nucleosomi 291
- La struttura della cromatina è conservata tra eucarioti 294
- La cromatina è una catena disordinata di nucleosomi impacchettati a diversa densità nel nucleo 294
- 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

### 7.5 Morfologia ed elementi funzionali dei cromosomi eucarioti 303

- Il numero, le dimensioni e la forma dei cromosomi metafasici sono specie-specifici 303
- Durante la metafase i cromosomi possono essere distinti tra loro grazie al pattern di bandeggio e alla colorazione 303
- La colorazione dei cromosomi e il sequenziamento del DNA rivelano l'evoluzione dei cromosomi 305
- I cromosomi politenici interfascici sono dovuti ad amplificazione genica 307
- 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	•	I repressori possono dirigere la deacetilazione degli istoni presso geni specifici	344
RIPASSO ATTIVO		312	•	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
<b>8</b>	<b>Controllo trascrizionale dell'espressione genica</b>	<b>313</b>	•	I fattori di trascrizione pionieri iniziano il processo di attivazione genica durante il differenziamento cellulare	347
<b>8.1</b>	<b>Uno sguardo generale alla trascrizione eucariote</b>	<b>316</b>	•	Il complesso Mediatore forma un ponte molecolare tra i domini di attivazione e Pol II	348
•	Gli elementi regolatori nel DNA eucariote si trovano sia vicino sia a distanza di molte kilobasi dal sito di inizio della trascrizione	316	•	I condensati trascrizionali aumentano il tasso di inizio della trascrizione	349
•	Tre RNA polimerasi nucleari catalizzano la formazione di diversi RNA negli eucarioti	318	•	La trascrizione dei geni altamente espressi avviene a ondate	350
•	Il dominio a pinza permette all'RNA polimerasi II di trascrivere lunghi frammenti di DNA	320	<b>8.5</b>	<b>La regolazione dell'attività dei fattori di trascrizione</b>	<b>353</b>
•	La subunità maggiore dell'RNA polimerasi II ha una ripetizione carbossi-terminale essenziale	321	•	I siti ipersensibili alla DNasi I riflettono la storia dello sviluppo durante il differenziamento cellulare	354
<b>8.2</b>	<b>Promotori dell'RNA polimerasi II e fattori generali di trascrizione</b>	<b>322</b>	•	I recettori nucleari sono regolati da ormoni liposolubili	354
•	L'RNA polimerasi II inizia la trascrizione da sequenze di DNA corrispondenti al cap al 5' degli mRNA	323	•	Tutti i recettori nucleari condividono una struttura a domini	356
•	I TATA box, gli iniziatori e le isole CpG fungono da promotori nel DNA eucariote	323	•	Gli elementi di risposta ai recettori nucleari contengono ripetizioni dirette o invertite	356
•	I fattori generali di trascrizione posizionano l'RNA polimerasi II al sito di inizio della trascrizione e ne aiutano l'inizio	325	•	Gli ormoni che legano un recettore nucleare ne regolano l'attività di fattore di trascrizione	357
•	I fattori di allungamento regolano gli stadi iniziali della trascrizione nelle regioni vicine al promotore	328	•	I metazoi regolano la transizione dell'RNA polimerasi II dalla fase di inizio all'allungamento	358
<b>8.3</b>	<b>Sequenze di regolazione dei geni codificanti proteine e proteine associate</b>	<b>329</b>	•	Anche la terminazione della trascrizione è regolata	359
•	Gli elementi prossimali del promotore regolano i geni degli eucarioti	330	<b>8.6</b>	<b>La regolazione epigenetica della trascrizione</b>	<b>359</b>
•	Gli elementi enhancer distanti spesso favoriscono la trascrizione da parte dell'RNA polimerasi II	330	•	La metilazione del DNA regola la trascrizione	360
•	Gran parte dei geni degli eucarioti è regolata da numerosi elementi di controllo della trascrizione	331	•	La metilazione di specifiche lisine degli istoni è legata a meccanismi epigenetici di repressione genica	360
•	Il footprinting con la DNasi I e l'EMSA individuano le interazioni DNA-proteina	331	•	Il controllo epigenetico da parte dei complessi Polycomb e Trithorax	362
•	Gli attivatori sono costituiti da domini funzionali distinti	334	•	I lunghi RNA non codificanti dirigono la repressione epigenetica nei metazoi	363
•	I repressori sono la controparte funzionale degli attivatori	335	<b>8.7</b>	<b>Gli altri sistemi di trascrizione negli eucarioti</b>	<b>366</b>
•	I domini di legame al DNA possono essere classificati in molte tipologie strutturali	336	•	L'inizio della trascrizione da parte di Pol I Pol III è analogo a quello di Pol II	366
•	Domini di attivazione e di repressione strutturalmente diversi regolano la trascrizione	338	RIPASSO ATTIVO		369
•	Le interazioni tra i fattori di trascrizione aumentano le possibilità di controllo genico	339			
•	In corrispondenza degli enhancer si formano complessi multiproteici	340	<b>9</b>	<b>Controllo post-trascrizionale dell'espressione genica</b>	<b>371</b>
<b>8.4</b>	<b>I meccanismi molecolari di repressione e attivazione trascrizionale</b>	<b>342</b>	<b>9.1</b>	<b>Il processamento dei pre-mRNA negli eucarioti</b>	<b>372</b>
•	La formazione dell'eterocromatina silenzia l'espressione genica nei telomeri, vicino ai centromeri e in altre regioni	342	•	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
<b>9.2 La regolazione del processamento dei pre-mRNA</b>	<b>387</b>	<b>9.5 Il processamento di rRNA e tRNA</b>	<b>417</b>
• 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 <sup>+</sup> 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	<b>9.6 I corpi nucleari: domini nucleari funzionalmente specializzati</b>	<b>424</b>
• 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
<b>9.3 Il trasporto dell'mRNA attraverso l'involucro nucleare</b>	<b>398</b>	RIPASSO ATTIVO	426
• Le proteine SR mediano l'esportazione nucleare dell'mRNA	399	<b>10 Struttura e organizzazione delle biomembrane</b>	<b>427</b>
• I pre-mRNA associati agli spliceosomi non sono esportati dal nucleo	401	<b>10.1 Il doppio strato lipidico: composizione e organizzazione strutturale</b>	<b>428</b>
• La proteina Rev di HIV regola il trasporto degli mRNA virali non sottoposti a splicing	402	• I fosfolipidi formano spontaneamente doppi strati	429
<b>9.4 I meccanismi citoplasmatici di controllo post-trascrizionale</b>	<b>403</b>	• 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
<b>10.2 Le proteine di membrana: struttura e funzioni fondamentali</b>	<b>439</b>	• 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 $\alpha$ -eliche che attraversano la membrana	440	• Le acquaporine aumentano la permeabilità delle membrane cellulari all'acqua	464
• I foglietti $\beta$ multipli delle porine formano "barili" che attraversano la membrana	443	<b>11.3 Pompe ATP-dipendenti e ambiente ionico intracellulare</b>	<b>465</b>
• 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 $\text{Ca}^{2+}$ ATPasi che pompano gli ioni $\text{Ca}^{2+}$ 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 $\text{Ca}^{2+}$ sono noti	468
<b>10.3 Fosfolipidi, sfingolipidi e colesterolo: sintesi e movimento intracellulare</b>	<b>448</b>	• La $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPasi mantiene le concentrazioni intracellulari di $\text{Na}^+$ e $\text{K}^+$ 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 $\text{H}^+$ 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	<b>11.4 Canali ionici passivi e potenziale di membrana a riposo</b>	<b>478</b>
• 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
<b>11 Trasporto di ioni e piccole molecole</b>	<b>455</b>	• I canali ionici sono specifici per certi ioni grazie a un filtro molecolare di selettività	481
<b>11.1 Una visione d'insieme del trasporto di membrana</b>	<b>456</b>	• 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	<b>11.5 Il cotrasporto tramite proteine simporto e antiporto</b>	<b>485</b>
<b>11.2 Il trasporto facilitato del glucosio e dell'acqua</b>	<b>459</b>	• L'entrata di ioni $\text{Na}^+$ 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 $\text{Na}^+$ 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 $\text{Na}^+$ /amminoacidi batterico rivela il meccanismo di funzionamento di questi sistemi di trasporto	488
		• Una proteina antiporto del $\text{Ca}^{2+}$ dipendente dall' $\text{Na}^+$ 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<sub>2</sub> 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<sup>+</sup> 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<sub>2</sub> per generare elettroni ad alta energia 517
- I trasportatori della membrana mitocondriale interna contribuiscono a mantenere appropriate concentrazioni di NAD<sup>+</sup> 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<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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<sub>0</sub> e F<sub>1</sub> 535
- La rotazione della subunità γ di F<sub>1</sub>, indotta dal flusso di protoni attraverso F<sub>0</sub>, alimenta la sintesi di ATP 537

• Per la sintesi di una molecola di ATP è necessario che più protoni fluiscano 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 <sub>0</sub> 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	<b>13.2 L'inserimento delle proteine nella membrana dell'RE</b>	<b>569</b>
<b>12.8 Cloroplasti e fotosintesi</b>	<b>543</b>	• 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 <sub>2</sub> a partire da H <sub>2</sub> O	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	<b>13.3 Modifiche, ripiegamento e controllo qualità delle proteine nell'RE</b>	<b>577</b>
• 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
<b>12.9 La produzione di O<sub>2</sub>, NADPH e ATP nei primi tre stadi della fotosintesi</b>	<b>550</b>	• 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
<b>12.10 Fissazione del carbonio e sintesi dei carboidrati nel quarto stadio della fotosintesi</b>	<b>553</b>	• 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 <sub>2</sub> nello stroma del cloroplasto	553	<b>13.4 Lo smistamento delle proteine ai mitocondri e ai cloroplasti</b>	<b>584</b>
• La fotorespirazione compete con la fissazione del carbonio ed è ridotta nelle piante C <sub>4</sub>	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
<b>13 Trasporto di proteine nelle membrane cellulari e negli organuli</b>	<b>559</b>	• Gli studi con proteine chimeriche dimostrano importanti caratteristiche dell'importazione delle proteine nei mitocondri	588
<b>13.1 L'indirizzamento delle proteine attraverso la membrana dell'RE</b>	<b>562</b>	• 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	<b>15.4 I GPCR che attivano o inibiscono l'adenilato ciclastasi regolando il metabolismo</b>	<b>663</b>
• La maggior parte dei recettori lega un solo tipo di ligando o un gruppo di ligandi strettamente correlati	647	• L'adenilato ciclastasi 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
<b>15.2 Lo studio dei recettori di membrana e delle proteine di trasduzione del segnale</b>	<b>651</b>	• 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	<b>15.5 Gli ioni Ca<sup>2+</sup> nella regolazione della secrezione proteica e della contrazione muscolare</b>	<b>672</b>
• 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 <sup>2+</sup> 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 <sup>2+</sup> dall'RE è innescata dall'IP <sub>3</sub>	673
• I recettori possono essere purificati mediante tecniche di cromatografia di affinità	654	• Il trasporto del Ca <sup>2+</sup> dall'RE alla matrice mitocondriale mediato da IP <sub>3</sub>	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 <sup>2+</sup> 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 <sup>2+</sup> 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 <sup>2+</sup> e cAMP regola la glicogenolisi	677
• Le concentrazioni di ioni Ca <sup>2+</sup> liberi nella matrice mitocondriale, nel reticolo endoplasmatico e nel citosol possono essere misurate con l'uso di proteine fluorescenti	656	<b>15.6 La capacità visiva: come l'occhio percepisce la luce</b>	<b>678</b>
<b>15.3 Struttura e meccanismo dei recettori accoppiati a proteine G</b>	<b>657</b>	• 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 $\alpha$ 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  $G_{ar}$ -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 $\beta$ , recettori serina chinasi e fattori di trascrizione Smad attivati 712

- Le proteine TGF $\beta$  sono immagazzinate in forma inattiva nella matrice extracellulare 712
- Tre diversi recettori per il TGF $\beta$  partecipano al legame del TGF $\beta$  e all'attivazione della trasduzione del segnale 713
- I recettori RI dei TGF $\beta$  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 $\beta$ /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- $\kappa$ 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 drososila 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- $\kappa$ B 725
  - Enormi complessi di segnalazione, i signalosomi, collegano molti recettori della superficie cellulare alle proteine a valle nella via di NF- $\kappa$ 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  $\beta_4$  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  $\text{Ca}^{2+}$  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
<b>18.4 Chinesine e dineine: i motori proteici associati ai microtubuli</b>	<b>786</b>	<b>18.7 I filamenti intermedi: struttura e funzione</b>	<b>813</b>
• 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	<b>18.8 Coordinazione e cooperazione tra gli elementi citoscheletrici</b>	<b>818</b>
• 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
<b>18.5 Ciglia e flagelli: le strutture di superficie basate sui microtubuli</b>	<b>795</b>	• 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	<b>19 Ciclo cellulare della cellula eucariote</b>	<b>823</b>
• Le anomalie del ciglio primario sono causa di diverse malattie	799	<b>19.1 Una visione d'insieme del ciclo cellulare</b>	<b>824</b>
<b>18.6 La mitosi: il ruolo dei microtubuli</b>	<b>801</b>	• Nella fase G <sub>1</sub> 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 <sub>2</sub> 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	<b>19.2 Organismi modello e metodi di studio del ciclo cellulare</b>	<b>828</b>
• 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	<b>19.3 Progressione del ciclo cellulare: circuiti a feedback e modifiche post-traduzionali</b>	<b>832</b>
• 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	<b>19.7 I meccanismi di sorveglianza nella regolazione del ciclo cellulare</b>	<b>864</b>
• 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	<b>19.8 La meiosi: un tipo speciale di divisione cellulare</b>	<b>868</b>
• 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
<b>19.4 Transizione dalla fase G<sub>1</sub> alla fase S e replicazione del DNA</b>	<b>843</b>	• 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 <sub>1</sub> /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 <sub>1</sub> /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	<b>20 Integrazione delle cellule nei tessuti</b>	<b>875</b>
• La degradazione di un inibitore delle CDK della fase S attiva la replicazione del DNA	845	<b>20.1 Le adesioni cellula-cellula e cellula-matrice: una visione d'insieme</b>	<b>877</b>
• 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
<b>19.5 Transizione G<sub>2</sub>/M e motore irreversibile della mitosi</b>	<b>851</b>	• 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	<b>20.2 Giunzioni cellula-cellula e cellula-ECM e loro molecole di adesione</b>	<b>884</b>
• 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
<b>19.6 Fuso mitotico, segregazione dei cromosomi e uscita dalla mitosi</b>	<b>859</b>	• 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
<b>20.3 La matrice extracellulare parte I: la lamina basale</b>	<b>899</b>	• 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	<b>21 Risposta all'ambiente extracellulare</b>	<b>931</b>
• Il collagene di tipo IV forma foglietti ed è uno dei principali componenti strutturali della lamina basale	901	<b>21.1 La regolazione del livello di glucosio nel sangue</b>	<b>933</b>
• 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
<b>20.4 La matrice extracellulare parte II: il tessuto connettivo</b>	<b>905</b>	• Un aumento di glucosio ematico stimola la secrezione di insulina dalle cellule $\beta$ 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	<b>21.2 L'integrazione dei segnali di crescita cellulare con i livelli di nutrienti ed energia</b>	<b>937</b>
• 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	<b>21.3 La risposta ai cambiamenti dei livelli di colesterolo e di acidi grassi insaturi</b>	<b>942</b>
• 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
<b>20.5 Le interazioni adesive in cellule mobili e immobili</b>	<b>916</b>	• 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	<b>21.4 La risposta a bassi livelli di ossigeno</b>	<b>945</b>
• 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 $\alpha$ 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 $\alpha$	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
<b>20.6 I tessuti vegetali: struttura e funzione</b>	<b>924</b>		
• 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		

<b>21.5</b>	<b>La risposta a temperature elevate</b>	<b>948</b>		
	• 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		
<b>21.6</b>	<b>La percezione del giorno e della notte: i ritmi circadiani</b>	<b>951</b>		
	• 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		
<b>21.7</b>	<b>Percezione e risposta all'ambiente fisico</b>	<b>955</b>		
	• 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		
<b>22</b>	<b>Cellule staminali, asimmetria cellulare e morte cellulare regolata</b>	<b>963</b>		
<b>22.1</b>	<b>Sviluppo embrionale nei mammiferi, staminali embrionali e pluripotenti indotte</b>	<b>965</b>		
	• 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		
<b>22.2</b>	<b>Cellule staminali e nicchie degli organismi pluricellulari</b>	<b>975</b>		
	• 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 <sup>+</sup>	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		
<b>22.3</b>	<b>Meccanismi della polarità cellulare e divisione cellulare asimmetrica</b>	<b>988</b>		
	• 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		
<b>22.4</b>	<b>Morte cellulare e sua regolazione</b>	<b>1000</b>		
	• 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 "mangiarmi" 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 $\alpha$ -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 antipporto 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 meccanoettori 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
<b>24.2 Le immunoglobuline: struttura e funzione</b>	<b>1075</b>	• 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 $\beta$ 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
<b>24.3 Generazione della diversità anticorpale e maturazione dei linfociti B</b>	<b>1080</b>	• 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	<b>24.6 La collaborazione delle cellule del sistema immunitario nella risposta adattativa</b>	<b>1109</b>
• 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
<b>24.4 MHC e presentazione dell'antigene</b>	<b>1088</b>	• 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	<b>25 Aspetti molecolari e cellulari del cancro</b>	<b>1119</b>
• I linfociti T con diverse proprietà funzionali sono guidati da due diverse classi di molecole MHC	1089	<b>25.1 Le differenze tra cellule tumorali e cellule normali</b>	<b>1121</b>
• 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
<b>24.5 I linfociti T: caratteristiche, recettori e sviluppo</b>	<b>1099</b>	• 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**