

Geoffrey M. Cooper

# LA CELLULA

Un approccio molecolare

L. Amicone      R. Strippoli

C. Bagni, D. Benelli, P. Chieffi, S. Falone, S. Franceschelli, M. Francolini,  
G. Frenzilli, A. Gentile, C. Magri, R. Manfredini, V. Massa, P. Palanza, G. Pedini,  
E. Rosina, F.S. Rusconi, N. Zoppi

# Biologia e Genetica

## Semestre Filtro Medicina

Teoria ed esercizi per  
Medicina, Odontoiatria e Veterinaria

Edizione italiana adattata per il Semestre Filtro  
dalla VIII internazionale

**PICCIN**

Titolo della VIII edizione internazionale:  
*The Cell: A Molecular Approach*, International Eighth Edition by Geoffrey M. Cooper  
Copyright © 2019 Oxford University Press

*The Cell: A Molecular Approach*, International Eighth Edition was originally published in English in 2019. This adapted edition is published by arrangement with Oxford University Press. PICCIN NUOVA LIBRARIA S.p.A. is solely responsible for this translation and for the adaptations from the original work and Oxford University Press and the original author Geoffrey M. Cooper shall have no liability for any errors, omissions or inaccuracies or ambiguities in such edition or for any losses caused by reliance thereon.

L'edizione originale in lingua inglese di *The Cell: A Molecular Approach*, International Eighth Edition è stata pubblicata nel 2019. Questa edizione adattata è stata pubblicata su licenza di Oxford University Press. PICCIN NUOVA LIBRARIA S.p.A. è la sola responsabile della traduzione e degli adattamenti dell'opera originale e Oxford University Press e l'autore originale Geoffrey M. Cooper non sono responsabili per eventuali errori, omissioni, sviste o ambiguità di questa edizione o per eventuali danni da essa derivanti.

Opera coperta dal diritto d'autore - Tutti i diritti sono riservati, inclusi quelli relativi a TDM (text and data mining), al training dell'intelligenza artificiale e/o di tecnologie similari. Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo, compreso l'uso per TDM, training dell'intelligenza artificiale e/o tecnologie similari, o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'Editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'Editore e dell'Autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

Edizione adattata e aggiornata per il Semestre Filtro dalla IV edizione italiana sulla VIII internazionale a cura di Laura Amicone e Raffaele Strippoli.

Autori degli adattamenti: Laura Amicone, Claudia Bagni, Dario Benelli, Paolo Chieffi, Stefano Falone, Sara Franceschelli, Maura Francolini, Giada Frenzilli, Antonietta Gentile, Chiara Magri, Rossella Manfredini, Valentina Massa, Paola Palanza, Giorgia Pedini, Eleonora Rosina, Francesco Sebastiano Rusconi, Raffaele Strippoli, Nicoletta Zoppi.

IV edizione italiana sulla VIII internazionale a cura di Laura Amicone e Raffaele Strippoli;  
traduzione di Elena Trapani e Calogero Trapani.

ISBN 978-88-299-3671-7

Copyright © 2026 by Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova

[www.piccin.it](http://www.piccin.it)

# Prefazione all'edizione italiana adattata

Le nuove scoperte scientifiche nel campo delle scienze della vita si accavallano con una rapidità mai vista prima, e con esse le ricadute nella biomedicina e nella pratica clinica. È quindi necessaria la presenza di testi che possano riassumere e contestualizzare le nuove scoperte, oltre a sistematizzare e riadattare la quantità di conoscenze precedenti.

È mossa da questo spirito la nuova edizione italiana adattata del trattato *La Cellula: un approccio molecolare*. Questo volume nasce dalla solida e prestigiosa tradizione scientifico-didattica dell'opera originale di Cooper. Su questa autorevole base si è innestato un profondo lavoro di revisione, sviluppo e attualizzazione, che ha visto il coinvolgimento di docenti provenienti da vari atenei italiani. L'apporto di questi docenti non ha intaccato il rigore e l'efficacia del testo di partenza, ma ha consentito di integrarne e potenziarne i contenuti con visioni complementari, nate dalle esperienze maturate nei diversi campi dell'insegnamento della biologia cellulare e molecolare e della genetica nel nostro Paese. Il risultato è un'opera profondamente rinnovata nella struttura e nella metodologia didattica, ma che custodisce intatta l'identità e la chiarezza espositiva che hanno reso il "Cooper" un classico dell'editoria scientifica, declinandola in una forma espressiva ancora più attenta alle reali esigenze formative degli studenti italiani dell'area biomedica.

Pensato per il semestre iniziale dei corsi di laurea magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia (LM-41), Odontoiatria e Protesi dentaria (LM-46) e Medicina Veterinaria (LM-42), il volume sviluppa in modo completo e coerente l'intero syllabus. L'impianto didattico originario è stato ottimizzato per favorire l'integrazione delle nozioni fondamentali necessarie ad affrontare le materie del primo anno accademico, esaminando tutti i concetti che costituiscono i pilastri della biologia e della genetica.

Il testo mantiene la sua impostazione chiara e graduale, studiata per guidare lo studente dall'apprendimento dei principi fondamentali della vita e le caratteristiche delle molecole biologiche fino all'analisi dei processi molecolari chiave come replicazione, trascrizione e traduzione. Successivamente, vengono esaminate le strutture e le funzioni cellulari, per poi passare ai meccanismi complessi che regolano le interazioni tra cellule e con l'ambiente esterno, quali la segnalazione cellulare, la morte cellulare e l'oncogenesi molecolare.

Un particolare sforzo è stato inoltre dedicato alla stesura di un capitolo nuovo sui meccanismi dell'ereditarietà, che va ad arricchire la già completa trattazione biologica del testo di partenza, integrandola strettamente con i concetti di genetica previsti dal syllabus ministeriale.

La trattazione teorica è supportata da molteplici casi pratici, approfondimenti clinici e schede tematiche, volti a stimolare l'interesse e a connettere la teoria alla realtà medica. Ogni capitolo si completa con una sezione rinnovata di esercizi e strumenti dedicati all'autovalutazione. Ci

auguriamo che questa nuova edizione possa costituire una preziosa risorsa per lo studio, non solo per il superamento degli esami, ma anche per lo sviluppo di un solido bagaglio scientifico su cui fondare il futuro percorso accademico e professionale degli studenti.

Un sentito ringraziamento va all'Autore originale, Geoffrey M. Cooper, per aver tracciato la strada, e ai Colleghi e collaboratori italiani che hanno partecipato con entusiasmo alla realizzazione di questo progetto editoriale, condividendone appieno l'impostazione e le finalità. Confidiamo che i Lettori possano trovare in queste pagine una guida chiara, completa e stimolante per il loro percorso.

Laura Amicone,  
Raffaele Strippoli

# Prefazione all'edizione internazionale

Lo studio della biologia cellulare è un compito arduo perché il campo è molto vasto e in rapida evoluzione, caratterizzato dalla continua esplosione di nuove informazioni. La sfida è padroneggiare i concetti fondamentali senza impantanarsi nei dettagli. Gli studenti devono comprendere i principi della biologia cellulare ed essere in grado di apprezzare i nuovi progressi, piuttosto che limitarsi a memorizzare “i fatti” come li vediamo oggi. Allo stesso tempo, il materiale deve essere presentato in modo sufficientemente approfondito da coinvolgere gli studenti in modo serio e fornire loro una solida base per ulteriori studi. Oltre a sottolineare i concetti fondamentali della biologia cellulare, l'ottava edizione di *La cellula* presenta nuove caratteristiche per soddisfare le esigenze degli studenti di oggi e dei loro docenti.

Rimane immutato l'obiettivo di aiutare gli studenti a comprendere i principi e i concetti della biologia cellulare, nel contempo apprezzando l'entusiasmo e l'importanza della ricerca in atto in questo campo in rapida evoluzione. Gli importanti progressi compiuti negli ultimi anni hanno migliorato significativamente la nostra comprensione della biologia cellulare e molecolare e, pertanto, sono stati tutti considerati nell'edizione attuale. Alcuni dei progressi più notevoli sono correlati alla genomica e alla comprensione dei complessi meccanismi di regolazione genica negli eucarioti superiori. Un nuovo capitolo della presente edizione (Regolazione trascrizionale ed epigenetica) mette in evidenza queste aree in rapido avanzamento. Altri importanti progressi trattati in questa edizione riguardano la proteomica, la biologia di sintesi, la terapia sostitutiva mitocondriale, lo splicing nella terapia della distrofia muscolare di Duchenne e l'immunoterapia oncologica.

Oltre a incorporare nuovo materiale, l'ottava edizione di *La cellula* è stata ampiamente rivista per migliorare la sua utilità come testo didattico per gli studenti di oggi. È ormai ben evidente che l'insegnamento delle scienze è più efficace quando ha come focus il coinvolgimento attivo degli studenti. Per facilitare questo ed evitare di sovraccaricare gli studenti con troppe informazioni, ho ridotto al minimo i dettagli non necessari, focalizzandomi sui concetti e accorciando il testo per renderlo più agile. Inoltre, considerando che la biologia cellulare è una materia che interessa studenti con background diversi, ho aggiunto ulteriore materiale introduttivo sulla natura dei legami chimici e della termodinamica. Anche queste aggiunte non hanno influito sulla lunghezza del testo, garantendone comunque l'accessibilità e la leggibilità per gli studenti universitari alla loro prima esperienza di studio della biologia cellulare e molecolare.

La riorganizzazione di questa edizione comprende la divisione di ogni capitolo in paragrafi autonomi, che consentono ai docenti di cambiare facilmente l'ordine in cui il materiale è trattato. Per ottimizzare il coinvolgimento degli studenti, ogni paragrafo inizia con Obiettivi di apprendimento e include note a margine che mettono in evidenza i concetti

chiave. Ogni capitolo si conclude con una sintesi e un'ampia serie di domande per paragrafo. Le domande in questa edizione sono improntate a diversi livelli della tassonomia di Bloom, che vanno dalla conoscenza e comprensione all'analisi e alla sintesi.

Ogni capitolo è caratterizzato da articoli di *Medicina molecolare* e schede di *Esperimento chiave*, che evidenziano – rispettivamente - le applicazioni cliniche e i lavori di ricerca che ne sono alla base. A queste schede sono state aggiunte ulteriori domande, mirate a focalizzare l'attenzione sugli aspetti chiave del materiale presentato e dare agli studenti un'idea dei progressi nel nostro campo. Una caratteristica di questa nuova edizione è l'aggiunta della scheda *Problemi correlati all'analisi dei dati*, alla fine di ogni capitolo, con domande aperte sugli argomenti trattati in quello stesso capitolo (*Sintesi*). Questi quesiti, basati su dati tratti da ricerche originali, hanno lo scopo di coinvolgere gli studenti impegnandoli nell'analisi dei metodi sperimentali e dei risultati correlati. A conclusione del libro, dopo il Capitolo 20, è riportata una sezione (Risposte alle domande) in cui sono fornite le risposte alle domande. Come le schede *Esperimento chiave* e *Medicina molecolare*, la scheda *Problemi correlati all'analisi dei dati* fornisce materiale eccellente per stimolare gli studenti alla discussione e offrire loro ulteriori opportunità per partecipare all'apprendimento attivo.

La mia speranza è che l'impostazione di questa nuova edizione del libro stimoli gli studenti e trasmetta loro l'entusiasmo per le sfide della biologia cellulare e molecolare contemporanea. Le opportunità nel nostro campo sono più grandi che mai e gli studenti di oggi saranno responsabili dei progressi di domani.

## Ringraziamenti

Sono particolarmente grato a Marianna Pap e Jozsef Szeberenyi per aver fornito i problemi di analisi dei dati.

Il libro ha anche beneficiato dei commenti e dei suggerimenti di revisori, colleghi e docenti che hanno utilizzato l'edizione precedente. Ho il piacere di ringraziare i seguenti revisori per i loro commenti e consigli appropriati:

|                        |  |
|------------------------|--|
| Nancy Bae              | <i>Midwestern University</i>                       |
| Esther Biswas-Fiss     | <i>University of Delaware</i>                      |
| Paula Bubulya          | <i>Wright State University</i>                     |
| Jason Bush             | <i>California State University, Fresno</i>         |
| Lucinda Carnell        | <i>Central Washington University</i>               |
| Amanda Charlesworth    | <i>University of Colorado Denver</i>               |
| Gary S. Coombs         | <i>Waldorf University</i>                          |
| David P. Gardner       | <i>Marian University</i>                           |
| Karl R. Fath           | <i>Queens College, City University of New York</i> |
| Laura Francis          | <i>University of Massachusetts Amherst</i>         |
| Jennifer L. Freytag    | <i>The Sage Colleges</i>                           |
| Neil C. Haave          | <i>University of Alberta</i>                       |
| Jennifer Hackney Price | <i>Arizona State University</i>                    |
| Philip L. Hertzler     | <i>Central Michigan University</i>                 |
| Nathan Jebbett         | <i>University of Vermont</i>                       |
| Cheryl Jorcyk          | <i>Boise State University</i>                      |
| Ondra M. Kielbasa      | <i>Alvernia University</i>                         |
| Faith L. W. Liebl      | <i>Southern Illinois University Edwardsville</i>   |
| Jeroen Roelofs         | <i>Kansas State University</i>                     |
| Germán Rosas-Acosta    | <i>The University of Texas at El Paso</i>          |
| Ryan A. Shanks         | <i>University of North Georgia</i>                 |

|                    |   |
|--------------------|---|
| John W. Steele     | <i>Humboldt State University</i>          |
| Shannon Stevenson  | <i>University of Minnesota Duluth</i>     |
| Geoffrey Toner     | <i>Thomas Jefferson University</i>        |
| Tricia A. Van Laar | <i>California State University Fresno</i> |
| Leticia Vega       | <i>Barry University</i>                   |
| Liu Zhiming        | <i>Eastern New Mexico University</i>      |

Ho anche il piacere di ringraziare Andy Sinauer per il suo continuo supporto a questo progetto negli ultimi vent'anni. Andy e i suoi colleghi, Dean Scudder e Chris Small, sono stati – come sempre – pieni di entusiasmo e idee che hanno reso piacevole la collaborazione. Ann Chiara ha fatto un bellissimo lavoro sull'impaginazione del design di Donna DiCarlo. Tracy Marton ha svolto il suo ruolo di editor di produzione in maniera straordinaria e competente, assistita nei suoi sforzi da Kathaleen Emerson. Le ringrazio per il loro lavoro paziente e attento, così come per quello dei loro colleghi della Sinauer Associates.

Geoffrey M. Cooper  
Luglio, 2018



# Geoffrey M. Cooper



**Geoffrey M. Cooper** è Professore di Biologia alla Boston University. Dopo aver conseguito il Ph.D. (Dottorato di ricerca) in Biochimica presso la University of Miami nel 1973, ha proseguito il lavoro di ricerca con Howard Temin presso la University of Wisconsin, dove ha sviluppato saggi di trasferimento genico per caratterizzare il DNA provirale del virus del sarcoma di Rous e di retrovirus correlati. In seguito, nel 1975, ha prestato la sua opera presso il Dana-Farber Cancer Institute e la Harvard Medical School, dove ha aperto la strada alla scoperta degli oncogeni nelle neoplasie dell'uomo. Nel 1998 è passato alla Boston University, dove ha ricoperto la Cattedra di Biologia e, in seguito, il ruolo di Associate Dean della Facoltà di Scienze Naturali, continuando a insegnare Biologia cellulare e proseguendo la sua ricerca sul ruolo degli oncogeni nelle vie di segnalazione che regolano la proliferazione cellulare e la morte cellulare programmata. È autore di oltre 100 articoli di ricerca, due libri di testo sul cancro e un thriller pluripremiato, *The Prize*, sul tema delle frodi nella ricerca medica.



# Autori dell'edizione italiana adattata

## **Laura Amicone**

Professoressa Associata di Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Medicina Molecolare  
Sapienza Università di Roma

## **Raffaele Strippoli**

Professore Associato di Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Medicina Molecolare  
Sapienza Università di Roma

## **Claudia Bagni**

Professoressa Ordinaria di Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione  
Università degli Studi di Roma Tor Vergata

## **Giada Frenzilli**

Professoressa Associata di Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università di Pisa

## **Dario Benelli**

Ricercatore in Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Medicina Molecolare  
Sapienza Università di Roma

## **Antonietta Gentile**

Professoressa Associata di Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione  
Università degli Studi di Roma Tor Vergata

## **Paolo Chieffi**

Professore Ordinario di Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Medicina di Precisione  
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

## **Chiara Magri**

Professoressa Associata di Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale  
Università di Brescia

## **Stefano Falone**

Professore Associato di Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente  
Università degli Studi dell'Aquila

## **Rossella Manfredini**

Professoressa Ordinaria di Biologia cellulare e applicata  
Centro di Medicina Rigenerativa "Stefano Ferrari"  
Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

## **Sara Franceschelli**

Professoressa Associata di Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento  
Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara

## **Valentina Massa**

Professoressa Associata di Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Scienze della Salute  
Università degli Studi di Milano La Statale

## **Maura Francolini**

Professoressa Associata di Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale  
Università degli Studi di Milano La Statale

## **Paola Palanza**

Professoressa Ordinaria di Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Medicina e Chirurgia  
Università di Parma

**Giorgia Pedini**

Ricercatrice in Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Medicina dei Sistemi  
Università degli Studi di Roma Tor Vergata

**Eleonora Rosina**

Ricercatrice in Biologia cellulare e applicata  
Facoltà Dipartimentale di Medicina  
UniCamillus - Saint Camillus International  
University of Health and Medical Sciences,  
Roma

**Francesco Sebastiano Rusconi**

Professore Associato di Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina  
Traslazionale  
Università degli Studi di Milano La Statale

**Nicoletta Zoppi**

Professoressa Associata di Biologia cellulare e applicata  
Dipartimento di Medicina Molecolare e  
Traslazionale  
Università di Brescia

# Sommario

## PARTE I **Principi di base** 1

- Capitolo 1 Introduzione alle cellule e alla ricerca sulle cellule 3
- Capitolo 2 Molecole e membrane 45
- Capitolo 3 Bioenergetica e metabolismo 79
- Capitolo 4 Fondamenti di biologia molecolare 115
- Capitolo 5 Genomica, proteomica e biologia dei sistemi 159

## PARTE II **Il flusso di informazioni genetiche** 189

- Capitolo 6 Geni e genomi 191
- Capitolo 7 Replicazione e riparazione del DNA 223
- Capitolo 8 Sintesi e maturazione dell'RNA 257
- Capitolo 9 Regolazione trascrizionale ed epigenetica 285
- Capitolo 10 Sintesi, maturazione e regolazione delle proteine 315

## PARTE III **Struttura e funzioni della cellula** 347

- Capitolo 11 Il nucleo 349
- Capitolo 12 Reticolo endoplasmatico, apparato di Golgi e lisosomi 379
- Capitolo 13 Mitocondri e perossisomi 421
- Capitolo 14 Il citoscheletro e i movimenti cellulari 443
- Capitolo 15 La membrana plasmatica 491
- Capitolo 16 Matrice extracellulare e interazioni cellulari 537

## PARTE IV **Regolazione cellulare** 559

- Capitolo 17 Segnalazione cellulare 561
- Capitolo 18 Il ciclo cellulare 601
- Capitolo 19 Morte e rinnovamento cellulare 647
- Capitolo 20 Il cancro 681

## PARTE V **Principi dell'ereditarietà** 719

- Capitolo 21 Ereditarietà e citogenetica umana 721

# Indice generale

## PARTE I Principi di base

### 1 Introduzione alle cellule e alla ricerca sulle cellule 3

#### 1.1 Origine ed evoluzione delle cellule 4

- Come è nata la prima cellula? 4
- L'evoluzione del metabolismo 7
- I virus 8
- Classificazione di Baltimore e le sei classi di virus animali 8
- Ciclo replicativo virale 9
- Procarioti 10
- Cellule eucariotiche 12
- L'origine degli eucarioti 14
- Lo sviluppo di organismi multicellulari 16

#### 1.2 Modelli sperimentali in biologia cellulare 20

- E. coli 21
- Lieviti 22
- Caenorhabditis elegans e Drosophila melanogaster 22
- Arabidopsis thaliana 23

Vertebrati 24

Coltura di cellule animali 26

Virus 27

**Esperimento chiave** Cellule HeLa:  
la prima linea cellulare umana 28

#### 1.3 Gli strumenti della biologia cellulare: microscopia e frazionamento subcellulare 29

**Medicina molecolare** Virus e cancro 30

Microscopia ottica 31

Microscopia a fluorescenza e GFP (proteina fluorescente verde) 32

Miglioramento della messa a fuoco e visione delle cellule in tre dimensioni 33

Microscopia a super risoluzione: rompere la barriera di diffrazione 35

Microscopia elettronica 35

Frazionamento subcellulare 38

Esercizi 41

### 2 Molecole e membrane 45

#### 2.1 Le molecole della cellula 45

- Legami chimici 46
- Carboidrati 49
- Lipidi 51
- Acidi nucleici 54
- Proteine 56
- Esperimento chiave** Il ripiegamento delle catene polipeptidiche 58

#### 2.2 Gli enzimi come catalizzatori biologici 62

- L'attività catalitica degli enzimi 62
- Meccanismi di catalisi enzimatica 63
- Coenzimi 64
- Regolazione dell'attività enzimatica 66

#### 2.3 Le membrane cellulari 67

- Lipidi di membrana 67

Proteine di membrana 68

**Esperimento chiave** La struttura delle membrane cellulari 70

Trasporto attraverso le membrane cellulari 71

Esercizi 74

## 3 Bioenergetica e metabolismo 79

### 3.1 Energia metabolica e ATP 79

Le leggi della termodinamica 79

Il ruolo dell'ATP 82

### 3.2 Glicolisi e fosforilazione ossidativa 85

Glicolisi 85

Il ciclo dell'acido citrico 88

La derivazione dell'energia dai lipidi 90

La derivazione dell'energia dalle proteine 91

Trasporto di elettroni e fosforilazione ossidativa 91

**Esperimento chiave** La teoria chemiosmotica 94

Accoppiamento chemiosmotico 95

La resa effettiva di ATP per molecola di glucosio durante la respirazione aerobia 97

### 3.3 Fotosintesi 99

Trasporto di elettroni 100

Sintesi di ATP 102

Sintesi del glucosio 103

### 3.4 La biosintesi dei costituenti cellulari 104

Carboidrati 105

Lipidi 107

Proteine 107

Acidi nucleici 109

**Esperimento chiave** Antimetaboliti, cancro e AIDS 110

Esercizi 112

## 4 Fondamenti di biologia molecolare 115

### 4.1 Eredità, geni e DNA 115

Geni e cromosomi 116

Identificazione del DNA come materiale genetico 119

La struttura del DNA 119

La replicazione semiconservativa del DNA 121

### 4.2 Espressione dell'informazione genetica 123

La funzione dell'RNA messaggero 124

Il codice genetico 124

Genomi virali a RNA e trascrizione inversa 126

**Esperimento chiave** L'ipotesi del provirus a DNA 128

### 4.3 DNA ricombinante 129

Endonucleasi di restrizione 130

Produzione di molecole di DNA ricombinante 132

Sequenziamento del DNA 135

Espressione di geni clonati 135

### 4.4 Identificazione di acidi nucleici e proteine 137

Amplificazione del DNA mediante la reazione a catena della polimerasi 137

Ibridazione degli acidi nucleici 139

Gli anticorpi come sonde per proteine 142

### 4.5 Funzione dei geni negli eucarioti 144

Trasferimento genico in vegetali e animali 144

Mutagenesi di DNA clonati 148

Inserimento di mutazioni in geni cellulari 149

Ingegneria genomica con il sistema CRISPR/Cas 150

Bersagliare l'RNA 150

**Esperimento chiave** Interferenza dell'RNA 152

Esercizi 154

## 5 Genomica, proteomica e biologia dei sistemi 159

### 5.1 Genomi e trascritti 159

I genomi di batteri e lieviti 160

I genomi di *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* e *Arabidopsis thaliana* 161

Il genoma umano 162

I genomi di altri vertebrati 163

**Esperimento chiave** Il genoma umano 165

- Sequenziamento di nuova generazione e genomi personali 166
- Analisi globale dell'espressione genica 168
- 5.2 Proteomica 170**
  - Identificazione delle proteine della cellula 170
  - Analisi globale della localizzazione delle proteine 171
  - Interazioni tra proteine 172
- 5.3 Biologia dei sistemi 175**
- Saggi sistematici della funzione genica 176
- Regolazione dell'espressione genica 177
- Reti 179
- Biologia di sintesi 180
- Medicina molecolare** Malaria e biologia di sintesi 182
- Esercizi 184**

## PARTE II Il flusso di informazioni genetiche

### 6 Geni e genomi 191

- 6.1 La struttura dei geni eucariotici e la loro distribuzione nel genoma 191**
  - La natura discontinua dei geni eucariotici: introni ed esoni 193
  - Esperimento chiave** La scoperta degli introni 194
  - Distribuzione dei geni nel genoma umano 195
- 6.2 Sequenze non codificanti 197**
  - RNA non codificanti 198
  - Esperimento chiave** Il progetto ENCODE 199
  - Sequenze ripetute 201
  - Duplicazione genica, famiglie geniche e pseudogeni 206
  - La famiglia dei geni per gli RNA ribosomiali: come produrre RNA in grandi quantità 207
  - La famiglia dei geni globinici: un esempio di duplicazione e divergenza genica 207
  - Gli pseudogeni 209
- 6.3 Cromosomi e cromatina 211**
  - Cromatina 211
  - Centromeri 215
  - Telomeri 217
- Esercizi 219**

---

### 7 Replicazione e riparazione del DNA 223

- 7.1 Replicazione del DNA 223**
  - DNA polimerasi 224
  - La forcella di replicazione 225
  - L'accuratezza della replicazione 230
  - Origini e fase di inizio della replicazione 233
  - Telomeri e telomerasi: il mantenimento delle estremità dei cromosomi 235
  - Esperimento chiave** La telomerasi è una trascrittasi inversa 237
- 7.2 Riparazione del DNA 239**
  - Reversione diretta del danno al DNA 239
  - Riparazione per escissione 241
  - Medicina molecolare** Cancro del colon e riparazione del DNA 245
  - La sintesi trans-lesione del DNA 246
  - Riparazione di rotture del doppio filamento 247
- 7.3 Mutazioni geniche e stabilità del DNA 249**
  - Le mutazioni frameshift e le mutazioni dinamiche 249
  - Le mutazioni da sostituzione nucleotidica 251
- Esercizi 253**

---

### 8 Sintesi e maturazione dell'RNA 257

- 8.1 Trascrizione nei batteri 257**
  - RNA polimerasi 258
  - Promotori batterici 258
  - Allungamento e terminazione 260

**8.2 RNA polimerasi eucariotiche e fattori di trascrizione generali 261**

RNA polimerasi eucariotiche 262

Fattori di trascrizione generali e inizio della trascrizione da parte della RNA polimerasi II 262

Trascrizione dipendente dalle RNA polimerasi I e III 266

**8.3 Maturazione e turnover dell'RNA 268**

Maturazione degli RNA ribosomiali e degli RNA di trasporto 268

Maturazione dell'mRNA negli eucarioti 271

Meccanismi dello splicing 272

**Esperimento chiave** La scoperta delle snRNPs 275

Splicing alternativo 276

**Medicina molecolare** Lo splicing nella terapia della distrofia muscolare di Duchenne 277

Editing dell'RNA 278

Degradazione dell'RNA 279

**Esercizi 280****9 Regolazione trascrizionale ed epigenetica 285****9.1 Regolazione genica in E. coli 285**

Il repressore lac 285

Il controllo positivo della trascrizione 287

**9.2 Fattori di trascrizione negli eucarioti 288**

Le sequenze regolatrici cis-agenti: promotori e enhancer 288

I siti di legame per i fattori trascrizionali 292

Proteine regolatrici della trascrizione 293

**Esperimento chiave** Isolamento di un fattore di trascrizione eucariotica 296

Regolazione dell'allungamento 297

**9.3 Cromatina ed epigenetica 300**

Modifiche degli istoni 300

**Esperimento chiave** Il ruolo della modifica dell'istone 302

Fattori di rimodellamento della cromatina 305

Istoni ed eredità epigenetica 306

Metilazione del DNA 307

RNA non codificanti 309

**Esercizi 311****10 Sintesi, maturazione e regolazione delle proteine 315****10.1 Traduzione dell'mRNA 315**

tRNA 315

Il ribosoma 316

L'organizzazione degli mRNA e l'inizio della traduzione 319

Il processo di traduzione 321

Regolazione della traduzione 325

**10.2 Ripiegamento e maturazione delle proteine 329**

Chaperon e ripiegamento delle proteine 330

Malattie da misfolding proteico 332

Enzimi che catalizzano il ripiegamento delle proteine 333

**Medicina molecolare** Malattia di Alzheimer 334

Taglio delle proteine 335

Glicosilazione 336

**10.3 Regolazione della funzione e della stabilità delle proteine 337**

Regolazione da parte di piccole molecole 337

Fosforilazione delle proteine e altre modifiche 338

Interazioni proteina-proteina 339

**Esperimento chiave** La scoperta delle tirosin-chinasi 340

Degradazione delle proteine 341

**Esercizi 343**

## PARTE III Struttura e funzioni della cellula

### 11 Il nucleo 349

#### 11.1 L'involucro nucleare e il traffico tra nucleo e citoplasma 349

- Struttura dell'involucro nucleare 350
- Il complesso del poro nucleare 353
- Medicina molecolare** Malattie della lamina nucleare 355
- Trasporto selettivo delle proteine da e verso il nucleo 356
- Esperimento chiave** Identificazione dei segnali di localizzazione nucleare 358
- Trasporto di RNA 360

Regolazione dell'ingresso di proteine nel nucleo 362

#### 11.2 Organizzazione della cromatina 364

- Territori cromosomici 364
- Localizzazione della cromatina e attività trascrizionale 365
- Fabbriche di trascrizione e di replicazione 367

#### 11.3 Corpi nucleari 369

Nucleolo e rRNA 371

Esercizi 373

### 12 Reticolo endoplasmatico, apparato di Golgi e lisosomi 379

#### 12.1 Il reticolo endoplasmatico 379

- Il reticolo endoplasmatico rugoso (RER) e la secrezione delle proteine 380
- Indirizzamento delle proteine al RER 381
- Esperimento chiave** L'ipotesi del segnale 382
- Inserimento di proteine nella membrana del RER 385
- Ripiegamento e modificazioni delle proteine nel RER 387
- Controllo di qualità nel RER 392
- Il RE liscio (REL) e la sintesi dei lipidi 395
- Esportazione di proteine e lipidi dal RE 396

#### 12.2 L'apparato di Golgi 398

- Organizzazione del Golgi 399
- Glicosilazione delle proteine nel Golgi 400

Metabolismo dei lipidi e dei polisaccaridi nel Golgi 401

Smistamento ed esportazione delle proteine dall'apparato di Golgi 403

#### 12.3 Il meccanismo di trasporto vescicolare 405

- Selezione del cargo, proteine di rivestimento e gemmazione delle vescicole 406
- Fusione delle vescicole 407

#### 12.4 I lisosomi 411

- Idrolasi acide lisosomiali 411
- Medicina molecolare** La malattia di Gaucher 412
- Autofagia 413

Esercizi 417

### 13 Mitocondri e perossisomi 421

#### 13.1 Mitocondri 421

- Struttura e funzione dei mitocondri 422
- Il sistema genetico dei mitocondri 424
- Importazione di proteine e assemblaggio mitocondriale 425
- Medicina molecolare** Terapia sostitutiva mitocondriale 426
- Lipidi mitocondriali 429

Trasporto di metaboliti attraverso la membrana interna 431

#### 13.2 Perossisomi 432

- Funzioni dei perossisomi 433
- Assemblaggio dei perossisomi 434
- Medicina molecolare** Difetti della biogenesi dei perossisomi 435

Esercizi 438

## 14 Il citoscheletro e i movimenti cellulari 443

### 14.1 Struttura e organizzazione dei filamenti di actina 443

Assemblaggio e disassemblaggio dei filamenti di actina 444

Associazione dei filamenti di actina con la membrana plasmatica 449

Microvilli 451

Estroflessioni della superficie cellulare e movimento cellulare 451

### 14.2 Motori dell'actina 454

Contrazione muscolare 455

Assemblaggi contrattili di actina e miosina in cellule non muscolari 458

Miosine non muscolari 460

### 14.3 Microtubuli 461

Struttura e organizzazione dinamica dei microtubuli 461

Assemblaggio dei microtubuli 465

MAP e organizzazione dei microtubuli 466

### 14.4 Motori dei microtubuli e loro movimenti 467

Proteine motrici dei microtubuli, trasporto del cargo molecolare e organizzazione intracellulare 468

**Esperimento chiave** L'isolamento della chinesina 469

Ciglia e flagelli 472

Riorganizzazione dei microtubuli durante la mitosi 474

Alterazioni delle dineine citoplasmatiche 476

### 14.5 Filamenti intermedi 478

Proteine dei filamenti intermedi 478

Assemblaggio dei filamenti intermedi 479

Organizzazione intracellulare dei filamenti intermedi 480

**Esperimento chiave** Funzione dei filamenti intermedi 482

### Esercizi 485

## 15 La membrana plasmatica 491

### 15.1 Struttura della membrana plasmatica 491

Il doppio strato lipidico 492

Proteine della membrana plasmatica 495

Domini della membrana plasmatica 499

### 15.2 Trasporto di piccole molecole 503

Diffusione facilitata e proteine carrier 504

Proteine canale. I canali ionici 506

Osmosi 512

Trasporto attivo dipendente dall'idrolisi dell'ATP 513

**Medicina molecolare** La fibrosi cistica 517

Trasporto attivo dipendente da gradienti ionici 518

### 15.3 Endocitosi 519

Fagocitosi 520

Endocitosi mediata da clatrina 521

**Esperimento chiave** Il recettore per LDL 524

Trasporto ai lisosomi e riciclo dei recettori 526

### Esercizi 528

## 16 Matrice extracellulare e interazioni cellulari 537

### 16.1 Matrice extracellulare e interazioni cellula-matrice 537

Proteine strutturali della matrice 538

Polisaccaridi della matrice 540

Proteine di adesione della matrice 541

Plasticità e degradazione della matrice extracellulare 542

Interazioni cellula-matrice 543

**Esperimento chiave** Caratterizzazione delle integrine 544

### 16.2 Interazioni cellula-cellula 546

Molecole di adesione cellulare 547

Giunzioni aderenti 549

Giunzioni serrate 549

Giunzioni comunicanti 550

**Medicina molecolare** Malattie legate alle giunzioni comunicanti (giunzioni gap) 552

### Esercizi 553

## PARTE IV Regolazione cellulare

### 17 Segnalazione cellulare 561

#### 17.1 Molecole segnale e loro recettori 561

- Modalità di segnalazione cellula-cellula 562
- Ormoni steroidei e superfamiglia dei recettori nucleari 563
- Segnalazione da parte di altre piccole molecole 565
- Ormoni peptidici e fattori di crescita 566

#### 17.2 Proteine G e AMP ciclico (cAMP) 568

- Proteine G e recettori accoppiati alle proteine G 568
- Esperimento chiave** Recettori accoppiati alle proteine G e individuazione degli odori 569
- La via dell'AMP ciclico: secondi messaggeri e fosforilazione delle proteine 571
- Desensitizzazione recettoriale, l'esempio della visione 574
- Fosfolipidi e  $Ca^{2+}$  576

#### 17.3 Tirosin-chinasi e segnalazione da parte delle vie MAP chinasi e PI 3-chinasi 578

- Tirosin-chinasi recettoriali 578
- Tirosin-chinasi non recettoriali 580
- Vie di trasduzione del segnale delle MAP chinasi 583
- Medicina molecolare** Cancro: la trasduzione del segnale e gli oncogeni *ras* 585
- Vie di segnalazione di PI 3-chinasi/Akt e di mTOR 587

#### 17.4 Recettori accoppiati a fattori di trascrizione 591

- La via di segnalazione TGF- $\beta$ /Smad 591
- Via di segnalazione NF- $\kappa$ B 592
- Vie di segnalazione Wnt e Notch 592

#### 17.5 Dinamiche e reti di segnalazione 593

- Loop di feedback e dinamiche di segnalazione 594
- Reti e crosstalk 595

#### Esercizi 597

### 18 Il ciclo cellulare 601

#### 18.1 Il ciclo cellulare degli eucarioti 601

- Fasi del ciclo cellulare 602
- Regolazione del ciclo cellulare da parte della crescita cellulare e dei segnali extracellulari 604
- Punti di controllo del ciclo cellulare 605

#### 18.2 Regolatori della progressione del ciclo cellulare 607

- Protein-chinasi e regolazione del ciclo cellulare 607
- Esperimento chiave** La scoperta di MPF 609
- Esperimento chiave** L'identificazione della ciclina 611
- Famiglie di cicline e chinasi ciclina-dipendenti 613
- Fattori di crescita e regolazione della fase  $G_1$  ad opera delle Cdk 614
- Fase S e regolazione della replicazione del DNA 616
- Punti di controllo del danno al DNA 618

#### 18.3 Gli eventi della fase M 619

- Stadi della mitosi 620
- Entrata nella mitosi 622

- Il checkpoint dell'assemblaggio del fuso e la progressione all'anafase 625
- Citochinesi 627

#### 18.4 La meiosi 628

- La meiosi I, divisione riduzionale: profase 629
- La meiosi I: prometafase, metafase, anafase e telofase 631
- La meiosi II, divisione equazionale 632
- Conseguenze genetiche del crossing-over 633
- Differenze tra mitosi e meiosi 634

#### 18.5 La gametogenesi umana 637

- Le cellule germinali 637
- Origine e migrazione delle cellule germinali primordiali 637
- Caratteristiche distintive delle cellule germinali 638
- La spermatogenesi 639
- L'ovogenesi 640
- Confronto tra spermatogenesi e ovogenesi 642

#### Esercizi 643

## 19 Morte e rinnovamento cellulare 647

### 19.1 Cellule staminali e mantenimento dei tessuti adulti 647

Proliferazione delle cellule differenziate 648

Cellule staminali 650

Applicazioni cliniche delle cellule staminali adulte 655

### 19.2 Cellule staminali embrionali pluripotenti, riprogrammazione cellulare e medicina rigenerativa 657

Cellule staminali embrionali 657

**Esperimento chiave** Colture di cellule staminali embrionali 659

Trasferimento nucleare da cellule somatiche 660

Cellule staminali pluripotenti indotte (IPS) 662

Transdifferenziamento delle cellule somatiche 664

### 19.3 Morte cellulare programmata 664

Gli eventi dell'apoptosi 665

Le caspasi: le esecutrici dell'apoptosi 667

**Esperimento chiave** Identificazione dei geni necessari per la morte cellulare programmata 668

Principali regolatori dell'apoptosi: la famiglia di proteine Bcl-2 670

Vie di segnalazione che regolano l'apoptosi 671

Vie alternative della morte cellulare programmata 675

Esercizi 676

## 20 Il cancro 681

### 20.1 Lo sviluppo e le cause del cancro 681

Tipi di cancro 682

Lo sviluppo del cancro 683

Proprietà delle cellule tumorali 684

Cause del cancro 687

### 20.2 Oncogeni 688

Oncogeni retrovirali 688

Proto-oncogeni 689

Gli oncogeni nel cancro umano 690

**Esperimento chiave** La scoperta dei proto-oncogeni 691

Funzioni dei prodotti degli oncogeni 694

### 20.3 Geni oncosoppressori 699

Identificazione di geni oncosoppressori 699

Funzioni dei prodotti dei geni oncosoppressori 702

Genomica dei tumori 705

### 20.4 Approcci molecolari alla terapia del cancro 707

Prevenzione e diagnosi precoce 707

Farmaci mirati contro gli oncogeni 708

**Medicina molecolare** Imatinib: terapia antitumorale mirata contro l'oncogene *bcr/abl* 710

Immunoterapia 711

Esercizi 714

## PARTE V Principi dell'ereditarietà

## 21 Ereditarietà e citogenetica umana 721

### 21.1 Genetica della trasmissione ereditaria 721

Geni e alleli 721

Geni indipendenti e le leggi di Mendel 723

Base cromosomica dell'ereditarietà 726

Variazioni dell'ereditarietà mendeliana 730

Geni associati, mappe fisiche e genetiche 738

### 21.2 Dal genotipo al fenotipo 743

Influenza dell'ambiente sull'espressione genica 744

Penetranza ed espressività 745

Caratteri poligenici 746

Il test di complementazione 748

Eredità quantitativa 749

**21.3 Genetica umana 752**

- Alberi genealogici e modalità di trasmissione ereditaria nell'uomo 753
- Ereditarietà autosomica 753
- Ereditarietà legata al cromosoma X 756
- Ereditarietà legata al cromosoma Y 761
- Ereditarietà mitocondriale 764

**21.4 Imprinting genomico e pattern ereditari non convenzionali 766**

- Definizione e caratteristiche dell'imprinting genomico 767

Differenza rispetto all'eredità mendeliana classica 768

Pattern negli alberi genealogici 769

**21.5 Il cariotipo umano e le mutazioni cromosomiche 770**

- Euploidia e bilanciamento genico 771
- Morfologia cromosomica e nomenclatura 772
- Tecniche di bandeggio cromosomico 773
- Mutazioni cromosomiche 775

**Esercizi 786**

---

**Soluzioni degli esercizi 793**

**Glossario 801**

**Crediti delle figure 825**

**Indice analitico 827**