



Semestre Filtro
2026-2027

P. Bonaldo • C. Brancolini • P. Ghiorzo • A. Poletti • P. Riva

Biologia cellulare e principi di Genetica

Manuale conforme al Syllabus
per il semestre filtro 2026-2027



Eddie

l'assistente virtuale
per sintesi e quiz



**APP EXAM
MANAGER**

con migliaia
di quiz di Biologia



Versione Ebook


EdiSES
EDIZIONI



Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

Espandi le tue risorse

un libro che **non pesa**
e si **adatta** alle dimensioni
del **tuo lettore!**



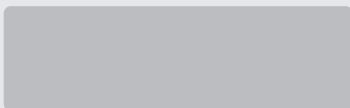
COLLEGATI AL SITO
EDISES.IT

ACCEDI AL
MATERIALE DIDATTICO

SEGUI LE
ISTRUZIONI

Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edises.it** e attiva la tua **area riservata**. Potrai accedere alla **versione digitale** del testo e a ulteriore **materiale didattico**.

Scopri il tuo **codice personale** grattando delicatamente la superficie



Il volume NON può essere venduto, né restituito, se il codice personale risulta visibile.
L'**accesso al materiale didattico** sarà consentito **per 18 mesi**.

Per attivare i **servizi riservati**, collegati al sito **edises.it** e segui queste semplici istruzioni

Se sei registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- inserisci email e password
- inserisci le ultime 4 cifre del codice ISBN, riportato in basso a destra sul retro di copertina
- inserisci il tuo **codice personale** per essere reindirizzato automaticamente all'area riservata

Se non sei già registrato al sito

- clicca su *Accedi al materiale didattico*
- registrati al sito **edises.it**
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edises.it** e segui la procedura già descritta per *utenti registrati*



Ulteriori materiali e strumenti didattici sono accessibili dalla propria **area riservata** secondo la procedura indicata nel frontespizio.

Dalla sezione **materiali e servizi** della tua area riservata potrai accedere a:

- **Ebook:** versione digitale del testo in formato epub, standard dinamico che organizza il flusso di testo in base al dispositivo sul quale viene visualizzato. Fruibile mediante l'applicazione gratuita BookShelf, consente una visualizzazione ottimale su lettori e-reader, tablet, smartphone, iphone, desktop, Android, Apple e Kindle Fire. Sono qui forniti anche tutti i contenuti QR.
- **Exam manager:** simulatore da desktop che riproduce le modalità di svolgimento delle prove di esame del semestre filtro (domande a risposta multipla e a completamento, tempi e punteggi previsti) e App da scaricare con migliaia di quiz a risposta multipla per esercitarti dal tuo smartphone.
- **Risorse digitali integrate:** QR code per contenuti online supplementari. Lungo le pagine del testo sono presenti QR code che consentono di accedere a contenuti digitali di approfondimento. È sufficiente inquadrare con uno smartphone o un tablet il codice QR riportato nella pagina cartacea per visualizzare immediatamente il materiale correlato. Potrai accedere a tali contenuti inserendo le tue credenziali solo al primo accesso (Login).

L'accesso ai contenuti digitali sarà consentito per **18 mesi**.



Eddie, l'Assistente virtuale per uno studio su misura

Un percorso guidato, chiaro ed efficace

Eddie, l'Assistente virtuale basato sull'Intelligenza Artificiale, utilizza esclusivamente la **Knowledge base** del manuale per un supporto affidabile e mirato, adattando lo studio ai tuoi tempi e obiettivi



Mappe concettuali



Sintesi dell'argomento



Definizioni chiave



Quiz a risposta multipla



Domande a completamento



Flashcard

**PER ORGANIZZARE,
CAPIRE E RIPASSARE SUBITO**

**PER FISSARE
I CONCETTI IMPORTANTI**

**PER MISURARE I TUOI
PROGRESSI**



Per consultare Eddie, inquadra il **QR CODE** all'inizio di ogni capitolo



Eddie, l'Assistente virtuale per uno studio su misura

Eddie, l'Assistente virtuale basato sull'Intelligenza Artificiale, è progettato per accompagnarti in ogni fase della preparazione, adattando lo studio ai tuoi tempi, ai tuoi obiettivi e al tuo livello di partenza. Eddie utilizza esclusivamente la **knowledge base del manuale**, capitolo per capitolo, per offrirti un supporto affidabile, coerente e mirato.

Per ogni capitolo puoi:

- > **consultare una mappa concettuale**, per organizzare e velocizzare l'apprendimento;
- > **ottenere una sintesi chiara ed efficace**, ideale sia per una prima lettura sia per il ripasso;
- > **verificare la preparazione** con test a risposta multipla, domande a completamento e flashcard, utili per misurare i progressi e individuare eventuali lacune;
- > **consultare le definizioni chiave**, per fissare i concetti fondamentali richiesti nelle prove d'esame.

Eddie ti aiuta innanzitutto a **personalizzare il metodo di studio**, permettendo di scegliere il percorso più adatto alle tue esigenze:

- > **Approccio sequenziale**: lo studio segue rigorosamente l'ordine dei capitoli del manuale. È indicato per chi parte da zero o desidera una preparazione sistematica e completa.
- > **Approccio strategico**: dà priorità agli argomenti con maggiore peso, concentrando l'impegno su quanto è più presumibile costituisca oggetto della prova d'esame.
- > **Approccio diagnostico**: si parte dai quiz per individuare punti di forza e aree di miglioramento. In base ai risultati, lo studio viene orientato verso i capitoli meno consolidati, evitando ripassi inutili e rendendo la preparazione più efficiente.

Nella **fase di perfezionamento finale**, in prossimità della prova d'esame, il **software di simulazione** abbinato al volume consente di svolgere prove complete, individuare i punti critici e concentrare l'attenzione sugli argomenti che richiedono un ultimo intervento di rinforzo.

In questo modo, **Eddie e il software di simulazione** diventano strumenti di orientamento intelligente che non sostituiscono il manuale, ma ne valorizzano i contenuti, aiutandoti a studiare in modo più mirato, consapevole ed efficace.



Biologia cellulare e principi di Genetica

Manuale conforme al **Syllabus**
per il **semestre filtro 2026-27**


EdiSES
EDIZIONI

Biologia cellulare e principi di Genetica

Manuale conforme al Syllabus per il semestre filtro 2026-2027

Copyright © 2026, EdiSES Edizioni S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0
2030 2029 2028 2027 2026

Le cifre sulla destra indicano il numero e l'anno dell'ultima ristampa effettuata

A norma di legge è vietata la riproduzione, anche parziale, del presente volume di parte di esso con qualsiasi mezzo.

L'Editore

L'Editore ha effettuato quanto in suo potere per richiedere il permesso di riproduzione del materiale di cui non è titolare del copyright e resta comunque a disposizione di tutti gli aventi diritto.

Fotocomposizione

EdiSES Edizioni S.r.l.

Stampato presso

A.C.M. S.p.A. – via dei Velaioli 7, Torre del Greco (NA)

Per conto della

EdiSES Edizioni S.r.l. – Piazza Dante Alighieri, 89 – Napoli

www.edises.it

assistenza.edises.it

ISBN 978 88 3623 258 1

I curatori, l'editore e tutti coloro in qualche modo coinvolti nella preparazione o pubblicazione di quest'opera hanno posto il massimo impegno per garantire che le informazioni ivi contenute siano corrette, compatibilmente con le conoscenze disponibili al momento della stampa; essi, tuttavia, non possono essere ritenuti responsabili dei risultati dell'utilizzo di tali informazioni e restano a disposizione per integrare la citazione delle fonti, qualora incompleta o imprecisa.

Realizzare un libro è un'operazione complessa e, nonostante la cura e l'attenzione poste dagli autori e da tutti gli addetti coinvolti nella lavorazione dei testi, l'esperienza ci insegna che è praticamente impossibile pubblicare un volume privo di imprecisioni. Saremo grati ai lettori che vorranno inviarci le loro segnalazioni e/o suggerimenti migliorativi sulla piattaforma assistenza.edises.it

Autori

Rosanna Asselta	<i>Humanitas University</i>
Alessandro Barbon	<i>Università degli Studi di Brescia</i>
Donatella Barisani	<i>Università degli Studi di Milano Bicocca</i>
Paolo Bonaldo	<i>Università degli Studi di Padova</i>
Paola Braghetta	<i>Università degli Studi di Padova</i>
Claudio Brancolini	<i>Università degli Studi di Udine</i>
Sandra Cecconi	<i>Università degli Studi dell'Aquila</i>
Matilde Cescon	<i>Università degli Studi di Padova</i>
Silvia Ciafrè	<i>Università degli Studi di Roma Tor Vergata</i>
Marco Corazzari	<i>Università del Piemonte Orientale</i>
Valeria Crippa	<i>Università degli Studi di Milano La Statale</i>
Chiara Donati	<i>Università degli Studi di Firenze</i>
Flavia Frabetti	<i>Università degli Studi di Bologna</i>
Paola Ghiorzo	<i>Università degli Studi di Genova</i>
Patrizia Limonta	<i>Università degli Studi di Milano La Statale</i>
Margherita Maioli	<i>Università degli Studi di Sassari</i>
Marina Marini	<i>Università degli Studi di Bologna</i>
Alessandra Modesti	<i>Università degli Studi di Firenze</i>
Roberta Manuela Moretti	<i>Università degli Studi di Milano La Statale</i>
Enrico Moro	<i>Università degli Studi di Padova</i>
Paola Piomboni	<i>Università degli Studi di Siena</i>
Francesco Piva	<i>Università Politecnica delle Marche</i>
Angelo Poletti	<i>Università degli Studi di Milano La Statale</i>
Paola Pontrelli	<i>Università degli Studi di Bari</i>
Alessandro Provenzano	<i>Università degli Studi di Trento</i>
Paola Riva	<i>Università degli Studi di Milano La Statale</i>
Maria Grazia Romanelli	<i>Università degli Studi di Verona</i>
Leonardo Rossi	<i>Università degli Studi di Pisa</i>
Paola Rusmini	<i>Università degli Studi di Milano La Statale</i>
Alessandra Salvetti	<i>Università degli Studi di Pisa</i>

REVISIONE E COORDINAMENTO A CURA DI

Paolo Bonaldo	<i>Università degli Studi di Padova</i>
Claudio Brancolini	<i>Università degli Studi di Udine</i>
Paola Ghiorzo	<i>Università degli Studi di Genova</i>
Angelo Poletti	<i>Università degli Studi di Milano La Statale</i>
Paola Riva	<i>Università degli Studi di Milano La Statale</i>

La presente opera è il risultato del riadattamento dell'apprezzato testo “**Molecole, Cellule e Organismi**”, integrato con una parte di Genetica, in considerazione del **Syllabus** della disciplina. Si ringraziano quanti hanno partecipato alla realizzazione dell'opera originaria:

Rosanna Asselta, Alessandro Barbon, Donatella Barisani, Paolo Bonaldo, Paola Braghetta, Claudio Brancolini, Sandra Cecconi, Matilde Cescon, Silvia Ciafrè, Valeria Crippa, Paola Defilippi, Stefano Duga[†], Flavia Frabetti, Anna Gallone, Paola Ghiorzo, Enrico Ginelli, Patrizia Limonta, Massimo Malcovati, Marina Marini, Alessandra Modesti, Roberta Manuela Moretti, Enrico Moro, Monica Mottes, Marco Nigro, Simona Paladino, Paola Piomboni, Francesco Piva, Angelo Poletti, Alessandro Provenzani, Maria Grazia Romanelli, Leonardo Rossi, Paola Rusmini, Alessandra Salvetti

Prefazione

Nel giro degli ultimi decenni la Biologia cellulare ha conosciuto uno sviluppo straordinario: molti dei meccanismi che determinano e regolano la vita delle cellule sono stati chiariti in grande dettaglio a livello molecolare e funzionale; nuovi ruoli sono stati scoperti a carico di molecole di cui si supponeva di conoscere a fondo la funzione; sono emerse interazioni e reciproche regolazioni tra processi considerati indipendenti. Ciò ha portato a rivalutare concetti ritenuti definitivamente acquisiti, che hanno dovuto essere rivisti alla luce delle nuove conoscenze. In parallelo, la comprensione dei meccanismi alla base dell'omeostasi cellulare ha offerto basi sempre più solide per comprendere i processi patologici alla base della salute umana. Tutte queste conoscenze sono fondamentali per lo sviluppo di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche e per l'individuazione di bersagli farmacologici sempre più mirati che stanno rivoluzionando la moderna medicina verso un approccio sempre più personalizzato sul paziente.

Allo stesso tempo, la Genetica ha ampliato enormemente il proprio orizzonte: dalla descrizione delle leggi della trasmissione ereditaria si è giunti alla comprensione molecolare dei meccanismi che governano la variazione del genoma, l'ereditarietà mendeliana e le sue estensioni, fino alle basi genetiche di numerose patologie umane. Questi due ambiti disciplinari – Biologia cellulare e Genetica – sono oggi più inscindibili che mai: la comprensione dei fenomeni genetici richiede una solida conoscenza dei meccanismi cellulari e molecolari che ne costituiscono il substrato, e viceversa.

Questo volume nasce pertanto con l'obiettivo di fornire allo studente universitario un trattato completo e sistematico che integri i due ambiti in un percorso organico. Il testo ha alle spalle la consolidata tradizione del manuale di riferimento per la Biologia cellulare "Molecole, Cellule e Organismi", di cui costituisce un riadattamento e un completamento per rispondere alle esigenze formative del semestre aperto.

I contenuti sono organizzati nelle sette Unità didattiche previste dal Syllabus ministeriale per il semestre aperto per i Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia, Odontoiatria e Protesi Dentaria e Medicina Veterinaria (DM 418/2025 e successive modifiche), seguendone fedelmente l'articolazione.

Le prime Unità trattano i fondamenti della Biologia e della chimica della vita, l'organizzazione del genoma e della cromatina, e il flusso dell'informazione genetica dalla replicazione del DNA alla traduzione e al controllo di qualità proteico.

L'Unità 4 è interamente dedicata alla Genetica: dalla natura e dalle conseguenze delle variazioni genomiche all'ereditarietà mendeliana e ai suoi modelli di trasmissione nell'uomo, fino alle estensioni del mendelismo, alle interazioni geniche e alla costruzione di mappe genetiche.

Le Unità successive trattano la struttura e la funzione degli organelli e dei sistemi di membrana, la segnalazione cellulare e l'adesione intercellulare, per concludersi con i meccanismi del ciclo cellulare, della divisione, dell'apoptosi e della biologia della cellula tumorale.

Questa struttura consente allo studente di orientarsi con immediatezza nello studio e di affrontare la preparazione all'esame con la necessaria sicurezza.

La scelta dei contenuti ha privilegiato la chiarezza espositiva e la solidità della trattazione teorica, affiancata da esempi e applicazioni utili a facilitare la comprensione, il consolidamento e la memorizzazione. L'ampia iconografia è stata curata con particolare attenzione per supportare visivamente i concetti più complessi, mentre ulteriori approfondimenti sono liberamente accessibili tramite QRcode direttamente dalle pagine del testo, rendendo più stretta la relazione tra la versione cartacea e quella digitale.

Il volume è particolarmente indicato per i docenti che privilegiano un approccio completo e sistematico alla disciplina e desiderano disporre di uno strumento didattico capace di accompagnare lo studente in un percorso di apprendimento graduale, dai fondamentali alla piena padronanza dei concetti essenziali. Come per gli altri testi di Biologia di questa casa Editrice, lo studente ha accesso ad un software online con migliaia di quiz di Biologia, nonché Eddie, l'assistente virtuale EdiSES basato sull'intelligenza artificiale, pensato per guidare e personalizzare la preparazione di ciascuno studente.

Gli Autori

Indice generale

UNITÀ 1

LE BASI DELL'ORGANIZZAZIONE BIOLOGICA E MOLECOLARE DELLA VITA

Capitolo 1

FONDAMENTI DELLA BIOLOGIA E TEORIA CELLULARE

1.1	Teoria cellulare.....	3
	■ Sviluppo storico della teoria cellulare	3
	■ La cellula: struttura di base di tutti gli esseri viventi.....	3
1.2	Gli organismi e le proprietà fondamentali della materia vivente	4
	■ Complessità e organizzazione	4
	■ Metabolismo ed energia	4
	■ Omeostasi.....	5
	■ Riproduzione ed ereditarietà.....	5
	■ Risposta agli stimoli e adattamento	5
1.3	L'origine della vita	5
	■ L'ipotesi del brodo primordiale	5
	■ Il mondo a RNA.....	5
	■ Incapsulamento e protocellule	6
	■ La transizione verso DNA e proteine	6
	■ Ipotesi alternative: sorgenti idrotermali	6
QR01-1, A1.1	Ipotesi dell'origine della vita e sorgenti idrotermali. Il concetto di LUCA	
1.4	L'albero della vita: domini e classificazione	6
	■ Nomenclatura e categorie tassonomiche	8
	■ Relazioni filogenetiche e sistematica	8
	– Omologia vs analogia.....	8
	– Caratteri ancestrali e derivati ...	8
	– Approccio cladistico	8
	■ L'albero della vita e i tre domini.....	8
	– Il dominio Bacteria	8
	– Il dominio Archaea	9
	– Il dominio Eukarya	9
QR01-1, A1.2	Eucarioti nell'albero evolutivo	
QR01-3, A1.3	Il ritratto di LECA, l'ultimo antenato eucariotico comune	
1.5	La teoria dell'evoluzione di Darwin.....	10
	■ Contesto storico.....	10
	■ La teoria della selezione naturale...	11
	■ Base genetica dell'evoluzione	11
	■ Speciazione ed evidenze dell'evoluzione.....	11

Capitolo 2

BASI CHIMICHE DELLA VITA E MACROMOLECOLE BIOLOGICHE

QR02-1, A2.1	Ulteriori concetti e nozioni di chimica e chimica-fisica di rilevanza biologica	
2.1	Gli atomi e le molecole di interesse biologico	12
2.2	Forza e stabilità dei legami chimici.....	13
	■ Legami chimici	13
	■ Elettronegatività degli atomi; molecole polari e non polari	13
	■ Forza dei legami chimici	14
	■ Legami non covalenti: secondari o deboli	15
2.3	Acqua e sua importanza	16
	■ Le proprietà chimico-fisiche dell'acqua	16
	■ Acqua come solvente.....	17
2.4	Composti organici del carbonio	21
2.5	Varie forme di isomeria presenti nei composti organici	23
	■ Isomeria di catena.....	23
	■ Isomeria di posizione	23
	■ Isomeria ottica (o stereoisomeria)	23
	■ Isomeria <i>cis-trans</i>	24
	■ Tautomeria	24
2.6	Struttura e funzione delle macromolecole biologiche	24
	■ Carboidrati.....	25
	– Monosaccaridi (zuccheri).....	25
	– Derivati dei monosaccaridi.....	26
	– Oligosaccaridi.....	26
	– Polisaccaridi	26
	■ Lipidi.....	28
	– Acidi grassi	28
	– Lipidi semplici (o lipidi neutri)	28
	– Lipidi complessi (o lipidi polari)	29
	– Steroidi.....	31
2.7	Macromolecole biologiche e informazione biologica	32
	■ Macromolecole biologiche come polimeri.....	32

Capitolo 3

PROTEINE

3.1	Per la loro versatilità funzionale, le proteine rappresentano l'hardware delle cellule.....	34
3.2	Proteine solubili, proteine insolubili e proteine di membrana.....	35
3.3	Struttura chimica delle proteine.....	35
	■ Proteine semplici e proteine coniugate.....	35
QR03-1, A3.1	Strutture di alcune proteine	
	■ Alfa-amminoacidi.....	36
	■ Legame peptidico.....	36
QR03-1, A3.2	Il legame peptidico	
3.4	Livelli di organizzazione strutturale delle proteine.....	38
	■ Allo stato nativo, tutte le molecole di una data proteina sono ripiegate nello spazio nello stesso modo.....	38
	■ Diversi livelli di organizzazione strutturale delle proteine.....	38
	■ Struttura primaria.....	39
	■ Varianti delle proteine.....	39
QR03-1, A3.3	Emoglobina	
	■ Strutture secondarie.....	39
	■ Strutture secondarie possono essere associate a formare motivi presenti in proteine diverse.....	41
	■ Struttura terziaria.....	41
	■ Domini e siti attivi.....	42
	■ Struttura quaternaria.....	44
	■ Non tutte le molecole proteiche hanno strutture rigide, fissate una volta per tutte.....	44
3.5	Denaturazione e rinaturazione delle proteine.....	44
	■ La denaturazione delle proteine dimostra che la loro funzione biologica dipende dalla loro struttura tridimensionale.....	44
	■ La rinaturazione dimostra che la sequenza degli amminoacidi delle catene polipeptidiche è sufficiente per definirne la struttura tridimensionale.....	45
3.6	Regolazione dell'attività biologica delle proteine.....	46
	■ Attivazione per taglio proteolitico..	47
QR03-1, A3.4	Illustrazione schematica dell'attivazione per taglio proteolitico del chymotripsinogeno	
QR03-1, A3.5	Proteine allosteriche	
	■ Regolazione allosterica.....	47

QR03-1, A3.6 Interazioni tra substrato e attivatori o inibitori allosterici

- Regolazione per modificazione covalente: le modificazioni post-traduzionali..... 48
- La localizzazione all'interno della cellula può contribuire a regolare l'attività delle proteine..... 51

QR03-1, A3.7 Il confronto delle strutture di proteine diverse consente di chiarirne i rapporti tra struttura e funzione

Capitolo 4

ENZIMI E METABOLISMO

4.1	Le cellule sono straordinari laboratori chimici.....	52
4.2	Enzimi.....	53
	■ Gli enzimi agiscono formando un complesso enzima-substrato a livello del quale avviene la catalisi.....	54
	■ Cofattori e coenzimi.....	56
	■ Regolazione dell'attività degli enzimi	58
	■ L'esempio degli enzimi con concetti di base e classi principali: chinasi-fosfatasi, ubiquitinasi-deubiquitinasi, acetilasi-deacetilasi.....	58
4.3	Concetti di base del metabolismo e vie metaboliche.....	58
	■ Reazioni di condensazione e idrolisi nel metabolismo.....	59
	■ Organizzazione delle vie metaboliche	60
	■ Ciascuna via metabolica, nel suo insieme, avviene con liberazione di energia.....	61
	■ Il flusso di metaboliti lungo le vie metaboliche è sottoposto a precisi meccanismi di regolazione.....	62

Capitolo 5

NUCLEOTIDI E ACIDI NUCLEICI

5.1	Nucleotidi.....	64
	■ Classe di composti con importanti funzioni biologiche.....	64
	■ Nucleotidi che costituiscono gli acidi nucleici.....	64
5.2	Legame fosfodiesterico.....	66
5.3	Acido desossiribonucleico (DNA).....	67
	■ Il DNA è il depositario dell'informazione genetica.....	67
	■ La composizione in basi delle molecole di DNA che costituiscono il	

	genoma delle cellule sembra incoerente con la sua funzione biologica	67		■ Organizzazione della parete cellulare nei batteri Gram-negativi.....	87
	■ Il modello di Watson e Crick e la doppia elica del DNA	68		■ Caratteristiche e ruolo dello spazio periplasmatico.....	87
	■ Forma e dimensioni delle molecole di DNA.....	71	QR06-1, A6.1	Biosintesi del peptidoglicano nella cellula procariotica	
	■ Le molecole di DNA possono essere piegate e/o presentare superavvolgimenti.....	72		■ Struttura, composizione e funzione della capsula batterica	88
QR05-1, A5.1	Curvature della doppia elica e superavvolgimenti del DNA		QR06-1, A6.2	Le strutture che compongono la capsula	
	■ Le sequenze ripetute invertite (palindromi) possono dar origine a strutture cruciformi.....	72		■ Flagelli, pili, fimbrie	88
	■ L'andamento della denaturazione della doppia elica del DNA riflette la sua composizione in basi	73	QR06-1, A6.3	I flagelli dei procarioti	
	■ La rinaturazione del DNA dimostra che catene complementari formano spontaneamente una doppia elica.....	74		■ Citoplasma	89
	■ Lo studio della cinetica di rinaturazione mette in evidenza l'esistenza nel DNA di diverse classi di sequenze	75		■ Genoma batterico.....	89
	■ La tautomeria delle basi azotate ne modifica le caratteristiche di complementarità	75		■ Metabolismo.....	90
5.4	Acido ribonucleico (RNA).....	76		■ Sporulazione.....	90
	■ Gli RNA sono coinvolti, direttamente o indirettamente, nella sintesi delle proteine	76		■ Moltiplicazione.....	90
	■ Struttura dell'RNA.....	78		■ Trasferimento genico orizzontale nei batteri: trasformazione, coniugazione e trasduzione.....	90
	■ Funzioni dei diversi tipi di RNA	78		– Trasformazione.....	90
5.5	RNA codificanti e non codificanti	80		– Coniugazione	91
5.6	Proteine che interagiscono con gli acidi nucleici.....	81		– Trasduzione	93
	■ Proteine che riconoscono e legano specifiche sequenze sul DNA.....	81	6.4	Generazione del nucleo ed endosimbiosi per la generazione dei mitocondri	93
				■ Origine del mitocondrio.....	93
			QR06-1, A6.4	Origine del mitocondrio e comparsa degli eucarioti, due storie intrecciate	
				■ Origine del nucleo	94
				■ Il ruolo degli Archei Asgard e il modello di Imachi.....	94
			6.5	Cellula eucariotica e il sistema delle endomembrane	94
				■ Forma e dimensioni.....	96
				■ Nucleo, struttura distintiva delle cellule eucariotiche	96
				■ Citosol.....	97
				■ Ribosomi e sintesi delle proteine	98
				■ Reticolo endoplasmatico ruvido.....	98
				■ Reticolo endoplasmatico liscio.....	99
				■ Apparato di Golgi.....	99
				■ Lisosomi.....	100
				■ Mitocondri.....	101
				■ Perossisomi e microcorpi	102
			6.6	Organelli privi di membrana.....	102
				■ Citoscheletro: microtubuli, microfilamenti e filamenti intermedi	103
				■ Ciglia e flagelli	104
			6.7	Dagli organismi unicellulari a quelli pluricellulari complessi.....	104
				■ Livelli di organizzazione negli organismi pluricellulari	105

Capitolo 6

CELLULE E ORGANISMI

6.1	Classificazione delle cellule: cellule procariotiche e cellule eucariotiche.....	83
6.2	Membrana plasmatica: una struttura comune a tutte le cellule	84
6.3	Cellula procariotica.....	85
	■ Struttura generale della cellula procariotica e significato della colorazione di Gram.....	85
	■ Struttura e composizione della parete nei batteri Gram-positivi	86

Capitolo 7

VIRUS

7.1	Caratteristiche generali: strutture dei virus e tropismo virale.....	107
■	Tropismo dei virus.....	108
QR07-1, A7.1	Virus SARS-CoV-2 e pandemia COVID-19	
QR07-1, A7.2	Virus dell'influenza, come esempio di interazione tra proteine virali e recettori cellulari	
7.2	Classificazione dei virus	109
QR07-1, A7.3	Virus a RNA e terapia antivirale multi-farmaco	
7.3	Infezione virale	111
■	Infezione virale nei batteri	111
QR07-1, A7.4	CRISPR-Cas	
■	Ciclo litico e ciclo lisogenico di un virus batterico (batteriofago)	112
QR07-1, A7.5	I batteriofagi virulenti causano lisi del batterio infettato; Batteriofagi temperati	
■	Infezione virale nelle cellule eucariotiche.....	112
–	Modalità di entrata di un virus in una cellula animale.....	112
–	Il ciclo di un virus animale.....	112
–	Modalità di uscita di un virus da una cellula animale.....	113
–	Il ciclo di un retrovirus.....	114
QR07-1, A7.6	Viroidi e virusoidi	
QR07-1, A7.7	Ipotesi sull'origine dei virus	

UNITÀ 2

I MECCANISMI CELLULARI DI TRASMISSIONE E CONTROLLO DELL'INFORMAZIONE GENETICA E EPIGENETICA

Capitolo 8

ORGANIZZAZIONE DEL GENOMA E DELLA CROMATINA

8.1	Il nucleo e il genoma delle cellule eucariotiche	117
8.2	Cromatina.....	118
■	L'impaccamento del DNA: istoni e proteine non istoniche	118
■	Istoni e loro struttura.....	118
■	Il nucleosoma: struttura base della cromatina.....	119

■	Livelli superiori di compattamento della cromatina.....	120
■	L'eucromatina e l'eterocromatina....	122
8.3	Cromosomi metafasici.....	124
■	DNA centromerico e telomerico.....	124

QR08-1, A8.1	La scoperta della peculiare sequenza dei telomeri	
--------------	---	--

8.4	Organizzazione minimale di un cromosoma eucariotico	126
-----	---	-----

Capitolo 9

EPIGENETICA E CONTROLLO DELLA CROMATINA

9.1	Controllo a livello della conformazione della cromatina.....	128
-----	--	-----

QR09-1, A9.1	I puff dei cromosomi politenici	
■	La decondensazione della cromatina è collegata alla trascrizione: sensibilità alla DNasi I	129
■	Le citosine dei geni non trascritti tendono ad essere ipermetilate e il grado di metilazione trasmesso da una generazione cellulare all'altra è alla base dell'imprinting.....	129
■	Ruolo degli istoni e delle loro modificazioni nel determinare lo stato di compattamento della cromatina.....	131
–	L'esempio dell'acetilazione.....	133
■	Rimodellamento della cromatina ...	134
Riquadro 9.1	Proteine HMG	135
■	I repressori trascrizionali reclutano istone deacetilasi e metil-transferasi	136
■	L'inattivazione del cromosoma X nelle cellule somatiche delle femmine di mammifero è un esempio complesso di regolazione epigenetica.....	138
■	L'epigenetica come risposta ai segnali ambientali	139

Capitolo 10

ORGANIZZAZIONE DEI GENOMI

10.1	Le dimensioni dei genomi riflettono solo approssimativamente la complessità degli organismi.....	140
------	--	-----

QR10-1, A10.1	Genomi virali	
10.2	Genoma dei procarioti	142
■	I plasmidi	143
10.3	Genoma degli eucarioti.....	143
■	Il genoma degli eucarioti è costituito da molecole lineari di DNA, ciascuna delle quali costituisce un	

	cromosoma; il loro numero è tipico di ciascuna specie	143
■	Il contenuto in DNA del nucleo delle cellule somatiche di organismi della stessa specie è costante: il valore C	144
■	I paradossi dei valori C e G.....	144
QR10-1, A10.2	L'evoluzione di organismi sempre più complessi comporta l'acquisizione di nuovi geni	
■	Procedendo nella scala evolutiva degli eucarioti, diminuisce il numero di geni codificanti per Mb di genoma ..	145
■	Buona parte dei geni eucariotici è costituita dall'alternanza di segmenti codificanti e di segmenti non codificanti	145
■	Il genoma umano contiene un numero di geni codificanti per proteine molto inferiore all'atteso	146
■	Nel genoma eucariotico sono presenti sequenze singole, sequenze mediamente ripetute e sequenze altamente ripetute	147
QR10-1, A10.3	CNV: i cambiamenti del numero di copie di geni sono frequenti nel nostro genoma	
■	Sequenze ripetute in tandem sono presenti nei centromeri e nei telomeri di ciascun cromosoma eucariotico	148
■	Tra le sequenze mediamente ripetute si trovano geni per gli rRNA e per gli istoni, e molte sequenze non codificanti.....	150
■	Le sequenze mediamente ripetute in tandem comprendono macrosatelliti, minisatelliti e microsatelliti	150
■	Mini- e microsatelliti sono altamente polimorfici e trovano applicazioni in medicina legale	151
■	Sequenze altamente ripetute interperse: SINE e LINE	152
10.4	Elementi mobili del DNA	152
■	Gli elementi trasponibili spostano segmenti di DNA da un punto all'altro del genoma.....	152
■	Trasposoni batterici	152
■	Trasposoni delle cellule eucariotiche: trasposoni a DNA e retrotrasposoni.....	152
■	Importanza dei trasposoni nell'evoluzione del genoma umano	154
10.5	Famiglie e superfamiglie geniche e pseudogeni.....	154
■	Meccanismi di formazione delle famiglie geniche.....	156

UNITÀ 3

IL FLUSSO DELL'INFORMAZIONE

Capitolo 11

DAL DNA ALLE PROTEINE: IL FLUSSO DELL'INFORMAZIONE GENETICA

11.1	Il DNA è il depositario dell'informazione genetica.....	161
QR11-1, A11.1	DNA, caratteri ereditari e definizione di gene	
■	Definizione di genoma e classificazione funzionale dei diversi tipi di sequenze di DNA.....	161
QR11-1, A11.2	Junk DNA e ENCODE	
■	I geni sono allineati in successione lungo le molecole di DNA	162
11.2	Geni policistronici e monocistronici....	162
11.3	L'informazione del DNA non viene direttamente utilizzata per la sintesi delle proteine.....	163
QR11-1, A11.3	Esperimenti di Brenner, Jacob e Meselson	
11.4	Flusso di informazione all'interno della cellula	163

Capitolo 12

REPLICAZIONE DEL DNA

12.1	Panoramica del meccanismo	165
■	Meccanismo semiconservativo	165
■	Esperimento di Meselson e Stahl	166
■	Gli enzimi che agiscono sugli acidi nucleici nella replicazione del DNA	167
QR12-1, A12.1	Enzimi che agiscono sugli acidi nucleici	
■	Replicone	167
QR12-1, A12.2	Il cromosoma viene replicato una sola volta durante il ciclo cellulare	
QR12-1, A12.3	Ricerca delle origini di replicazione negli eucarioti	
12.2	Fasi della replicazione del DNA.....	168
■	Fase di preinizio.....	169
QR12-1, A12.4	Identificazione e isolamento del replicatore di <i>E. coli</i>	
■	La DNA elicasi srotola la doppia elica del DNA creando una zona a singolo filamento utilizzabile dagli enzimi adibiti alla polimerizzazione di nucleotidi.....	170
■	Le SSB stabilizzano il DNA a singolo filamento prima della sua replicazione.....	172

	■ Le topoisomerasi rimuovono i superavvolgimenti creati dall'apertura dei filamenti nelle forcelle replicative	172
	■ Confronto tra preinizio in procarioti ed eucarioti	172
12.3	Fase di inizio	173
	■ Sintesi continua e discontinua del DNA	173
	■ Polimerasi, stampo e innesco	174
	■ La polimerizzazione di un nuovo filamento di DNA è resa possibile da un innesco di RNA	174
	– Nucleasi e rimozione degli innesci di RNA	174
12.4	Fase di allungamento	175
	■ Substrati e direzione della sintesi	175
	■ Nella cellula sono presenti diversi tipi di DNA polimerasi con ruoli differenti	175
	■ Struttura molecolare e funzionamento delle DNA polimerasi	176
	■ La "sliding DNA clamp" conferisce alla DNA polimerasi una elevata processività	178
	■ La sliding DNA clamp viene aperta e posizionata sul DNA da un complesso di caricamento	179
	■ La sintesi del DNA avviene alla forcella replicativa contemporaneamente sui due filamenti	179
12.5	Fase di terminazione	181
	■ La decatenazione dei due cromosomi circolari neosintetizzati richiede l'attività della topoisomerasi di tipo II	181
	■ Le estremità dei cromosomi lineari richiedono una particolare strategia per essere replicate	182
	■ Telomerasi: struttura e funzioni	183
	■ Ricostituzione della cromatina immediatamente dopo il transito della forcella replicativa	184
12.6	Senescenza cellulare	185
	■ Ruolo dei telomeri	186
	■ Caratteristiche della cellula senescente	186
	■ Cellula senescente nel contesto dell'organismo	187

Capitolo 13

TRASCRIZIONE

13.1	Aspetti generali della trascrizione	188
13.2	Trascrizione nelle cellule procariotiche	190
	■ Fase di inizio della trascrizione batterica	190

	■ Fasi di allungamento e di terminazione della trascrizione batterica	192
13.3	Trascrizione nelle cellule eucariotiche	194
	■ Promotori eucariotici e meccanismo di reclutamento della RNA polimerasi II	194
	■ Fase di elongazione (allungamento) della trascrizione	198
	■ Terminazione e concetto di "fabbrica trascrizionale"	198
	■ Trascrizione mediata dalla RNA polimerasi I	199
	■ Trascrizione mediata dalla RNA polimerasi III	200
13.4	Verso la regolazione della trascrizione e dell'espressione genica	200

Capitolo 14

REGOLAZIONE DELLA TRASCRIZIONE E DELL'ESPRESSIONE GENICA

14.1	Regolazione dell'espressione genica nei procarioti: l'esempio dell'operone del lattosio	201
	■ Espressione genica costitutiva e regolata	201
	■ L'unità funzionale responsabile del controllo della sintesi delle proteine a livello della trascrizione nei procarioti è l'operone	201
QR14-1, A14.1	Come Jacob e Monod sono giunti all'identificazione dell'operone	
	■ Esempio di operone inducibile: il modello dell'operone <i>lac</i> di <i>E. coli</i>	203
	■ Controllo positivo degli operoni catabolici: la repressione da cataboliti e il ruolo del cAMP	205
QR14-1, A14.2	Proteine che interagiscono con gli acidi nucleici	
QR14-1, A14.3	L'attenuazione regola gli operoni biosintetici dopo l'inizio della trascrizione. Riboswitch	
14.2	Regolazione dell'espressione genica negli eucarioti	206
	■ Le cellule somatiche degli eucarioti superiori contengono tutte la stessa informazione genetica; il differenziamento comporta l'espressione differenziale dei geni nel tempo e nello spazio	206
QR14-1, A14.4	Ricerche sulla clonazione	
14.3	Controllo a livello genomico	206
	■ Modificazioni genomiche associate alla regolazione dell'espressione genica	

	nica: amplificazione dei geni per gli rRNA di <i>Xenopus</i> e riarrangiamento dei geni per le immunoglobuline.....	206
14.4	Controllo a livello della trascrizione.....	208
	■ Sequenze del DNA coinvolte nella regolazione della trascrizione: elementi di controllo prossimali, enhancer e silencer.....	208
	■ Struttura generale dei fattori di trascrizione: dominio di legame al DNA e dominio di attivazione.....	209
	■ Il livello di espressione di un gene dipende dalla particolare combinazione di fattori attivanti e inibitori la trascrizione presente in un dato momento in una data cellula.....	210
	■ Controllo della trascrizione in risposta a stimoli extracellulari: l'esempio dei recettori per gli ormoni steroidei.....	211

Capitolo 15

MATURAZIONE DEGLI RNA

15.1	Maturazione degli RNA messaggeri e dei long non-coding RNA negli eucarioti.....	213
	■ Ruolo della RNA polimerasi II nell'organizzare la maturazione degli RNA.....	213
	■ Molte ribonucleasi sono coinvolte nella maturazione dei vari tipi di RNA.....	214
	■ Modificazioni delle estremità del trascritto primario: capping e poliadetilazione.....	215
	■ Splicing: giunzioni esone-introne; meccanismo dello splicing; spliceosoma.....	216
QR15-1, A15.1	Controllo dell'accuratezza dello splicing e varianti dello spliceosoma	
QR15-1, A15.2	Il <i>trans</i> -splicing	
QR15-1, A15.3	Gli RNA circolari	
	■ Splicing alternativo: esempi e meccanismo di regolazione.....	219
QR15-1, A15.4	Esempi di splicing alternativo	
QR15-1, A15.5	Ruolo degli introni e teorie evolutive	
	■ Splicing autocatalitico: spliceosoma come ribozima.....	223
15.2	Editing dell'RNA.....	224
15.3	Sintesi e maturazione degli rRNA, dei tRNA e dei piccoli RNA.....	227
	■ Maturazione degli rRNA.....	227
	■ Maturazione dei tRNA.....	229
	■ Maturazione dei piccoli RNA.....	230
15.4	Controllo post-trascrizionale dell'espressione genica negli eucarioti.....	234
	■ Controllo della stabilità dei messaggeri: ruolo della coda di poli-A e dell'esosoma.....	234
	■ Interferenza da RNA: ruolo dei siRNA e dei miRNA.....	235
QR15-1, A15.6	Oligonucleotidi come strumenti terapeutici	
QR15-1, A15.7	lncRNA, circRNA e loro funzioni regolative	

Capitolo 16

TRADUZIONE

QR16-1, A16.1	Esiste colinearità tra un gene e la corrispondente catena polipeptidica	
16.1	Codice genetico.....	242
	■ Il codice non va confuso con l'informazione genetica.....	242
	■ Affinché 4 nucleotidi diversi identifichino 20 amminoacidi sono necessarie combinazioni di almeno tre nucleotidi successivi: le possibili disposizioni delle triplette.....	242
	■ L'effetto della sostituzione di una singola base dimostra che le triplette non sono sovrapposte, mentre quello delle mutazioni frameshift dimostra che il codice è a triplette "senza virgole".....	242
QR16-1, A16.2	Dimostrazione dell'esistenza delle mutazioni frameshift	
	■ Principali esperimenti che hanno permesso la decifrazione del codice	245
	■ Caratteristiche generali del codice	246
	■ Gli RNA transfer sono gli adattatori che collegano il "linguaggio" dei nucleotidi a quello degli amminoacidi	248
	■ Le amminoacil-tRNA sintetasi riconoscono i singoli amminoacidi e i corrispondenti tRNA e li legano fra loro	250
QR16-1, A16.3	Espansione del codice genetico con amminoacidi non naturali	
	■ Ridondanza e ipotesi del "vacillamento" (wobble hypothesis).....	251
	■ Eccezioni all'universalità del codice genetico.....	253
16.2	"Gli attori" della sintesi delle proteine	253

■	La sintesi delle proteine avviene a livello dei ribosomi: dimostrazione che essi vanno incontro a cicli di associazione/dissociazione	253
■	Struttura dei ribosomi.....	254
QR16-1, A16.4	Modello tridimensionale di un ribosoma	
QR16-1, A16.5	Gli esperimenti di Dabbs e Noller sull'attività catalitica ribosomale	
■	Per funzionare, i ribosomi hanno bisogno di fattori di traduzione.....	257
■	Ruolo dell'mRNA e delle sue parti nella sintesi delle proteine	258
■	Ruolo dei tRNA nella sintesi delle proteine	259
16.3	Meccanismo generale della traduzione	259
■	La sintesi proteica procede per aggiunte successive di singoli amminoacidi a partire dall'estremità N-terminale, mentre l'mRNA viene letto a partire dall'estremità 5'	
QR16-1, A16.6	L'esperimento di Dintzis sulla sintesi dell'emoglobina	
■	La traduzione comprende diverse fasi: inizio, allungamento e terminazione ..	259
16.4	Traduzione nei procarioti.....	260
■	La fase di inizio: ruolo della sequenza di Shine e Dalgarno, codone di inizio, amminoacil-tRNA iniziatore	260
–	Fase 1.....	260
–	Fase 2	260
–	Fase 3	262
■	Fase di allungamento: adattamento degli amminoacil-tRNA, transpeptidazione, traslocazione	262
–	Adattamento degli amminoacil-tRNA.....	262
–	Formazione del legame peptidico	262
–	Traslocazione	264
■	Fase di terminazione: il riconoscimento dei codoni di stop.....	266
■	Diversi ribosomi si succedono lungo una stessa molecola di messaggero portando catene in corso di sintesi progressivamente più lunghe: i poliribosomi.....	266
16.5	Traduzione negli eucarioti.....	267
■	Fase di inizio e amminoacil-tRNA iniziatore, fattori di inizio	267
QR16-1, A16.7	Traduzione nell'era delle scienze omiche	
■	Adattamento, transpeptidazione e traslocazione	268
■	Terminazione negli eucarioti.....	269
■	Ripiegamento e modifiche delle catene polipeptidiche neosintetizzate	270
16.6	Regolazione della traduzione negli eucarioti	271
■	Controllo della traduzione negli eucarioti	271
QR16-1, A16.8	Regolazione della traduzione negli eucarioti	
■	Regolazione dell'inizio della traduzione.....	271
–	Regolazione della disponibilità di eIF4E.....	271
–	Regolazione della disponibilità del complesso ternario eIF2-GTP-metionil-tRNA ^{Met} iniziatore.....	272
■	Gli elementi regolatori presenti nel 5'-UTR possono modulare la traduzione.....	272
■	Elementi regolatori nel 3'-UTR: localizzazione e stabilità degli mRNA	274
■	Localizzazione citoplasmatica degli mRNA.....	274
■	Sequenze stabilizzanti e destabilizzanti nel 3'-UTR.....	275
■	Regolazione dell'allungamento della traduzione.....	275
■	Regolazione della terminazione della traduzione: il riconoscimento dei codoni di stop negli eucarioti	276
■	Conclusioni.....	276
QR16-1, A16.9	Controllo post-traduzionale	

Capitolo 17

SISTEMA DI CONTROLLO DI QUALITÀ PROTEICO: RIPIEGAMENTO E DEGRADAZIONE

17.1	Sistema di controllo di qualità proteico	277
17.2	Chaperoni molecolari e corretta conformazione delle proteine nascenti o delle proteine denaturate e danneggiate	278
QR17-1, A17.1	Scoperta delle HSP	
QR17-1, A17.2	Geni heat-shock e controllo della trascrizione in risposta a stimoli extracellulari	
■	Famiglia delle HSP70 e loro funzione centrale nei processi di folding, refolding, disaggregazione e degradazione delle proteine	281
QR17-1, A17.3	Regolazione dell'attività di HSP70 ad opera degli scambiatori nucleotidici (NEF)	
–	Macchinario di HSP70	281

–	Diverse funzioni di HSP70	282
■	Famiglia delle HSP40 (DNAJ) e suo ruolo nella regolazione dell'attività di HSP70.....	282
■	Famiglia delle chaperonine o HSP60	283
QR17-1, A17.4	Il ciclo di ripiegamento proteico mediato dal complesso GroEL/GroES	
■	Famiglia delle HSP90 (HSPC).....	284
QR17-1, A17.5	Struttura, isoforme e co-chaperoni di HSP90	
■	Famiglia delle HSP100 e disaggregasi delle cellule animali.....	284
QR17-1, A17.6	Classificazione, struttura e meccanismo di disaggregazione delle HSP100	
■	Famiglia delle sHSP (HSPB)	285
QR17-1, A17.7	Funzioni cellulari e ruolo patologico delle proteine HSPB	
17.3	Gli errori di ripiegamento delle proteine	286
QR17-1, A17.8	Quando una conformazione scorretta di una proteina è al cuore di una patologia: emoglobina	
17.4	Sistema ubiquitina-proteasoma e suoi principali ruoli fisiologici.....	287
■	Processo di ubiquitinazione.....	287
Riquadro 17.1	Le proteine mal ripiegate formano aggregati patologici	287
QR17-1, A17.9	Degrani e riconoscimento delle proteine destinate alla degradazione proteasomica	
■	Enzimi deubiquitinasi e loro ruolo nella degradazione delle proteine...	289
■	Struttura del proteasoma.....	291
QR17-1, A17.10	Immunoproteasoma	
■	Degradazione nel proteasoma indipendente dall'ubiquitina	291
QR17-1, A17.11	Inibitori del proteasoma e loro ruolo nella terapia del cancro	
■	Proteine simili all'ubiquitina.....	292

UNITÀ 4 I MECCANISMI CELLULARI DI TRASMISSIONE E CONTROLLO DEI CARATTERI SELVATICI E MUTATI

Capitolo 18

VARIAZIONI DEL GENOMA: MUTAZIONI GENICHE E CROMOSOMICHE

18.1	Le variazioni del genoma e la diversità genetica.....	295
------	---	-----

18.2	Le mutazioni.....	295
■	Forme diverse di variazione del genoma	295
■	Mutazioni somatiche e germinali....	296
18.3	Classificazione delle mutazioni puntiformi	297
■	Reversione e mutazioni soppressore	299
18.4	Effetti fenotipici delle mutazioni.....	300
■	Mutazioni con effetti fenotipici: in genere deleterie e recessive.....	301
18.5	Cause delle mutazioni puntiformi	302
QR18-1, A18.1	Le mutazioni come eventi casuali e non adattativi	
18.6	Espansione di sequenze ripetute.....	306
18.7	Riparazione del DNA e stabilità del genoma	306
■	Mismatch Repair System (MMR) ...	306
–	MMR nei procarioti	306
–	MMR negli eucarioti	307
■	Riparazione per escissione delle basi (BER)	307
QR18-1, A18.2	Meccanismo BER	
■	Riparazione per escissione dei nucleotidi (NER)	307
QR18-1, A18.3	Meccanismo NER	
■	Riparazione di rotture del doppio filamento tramite ricombinazione	307
–	Giunzione di estremità non omologhe (NHEJ).....	307
–	Ricombinazione omologa (HR)	307
QR18-1, A18.4	Fasi della ricombinazione omologa (HR)	
18.8	Danno al DNA, senescenza e invecchiamento cellulare.....	309
18.9	Cromosomi umani e cariotipo.....	310
■	Citogenetica e preparazione dei cromosomi metafasici	310
■	La tecnica del bandeggio	311
■	Il cariotipo umano.....	313
QR18-1, A18.5	Ordinamento e classificazione dei cromosomi nel cariotipo umano	
18.10	Euploidia e alterazioni del cariotipo umano: variazioni del numero dei cromosomi	313
■	Poliploidia	314
■	Aneuploidia	314
■	Trisomia negli esseri umani: esempio della trisomia del cromosoma 21	314
■	Monosomia	316
18.11	Alterazioni strutturali dei cromosomi..	316
■	Delezioni e duplicazioni.....	316
■	Riarrangiamenti cromosomici: inversioni e traslocazioni.....	316

- Inversioni.....	317
- Traslocazioni	317
- Traslocazioni robertsoniane	317

Capitolo 19

EREDITARIETÀ MENDELIANA E MODELLI DI TRASMISSIONE NELL'UOMO

19.1	Gli esperimenti di Mendel e la nascita della genetica formale.....	319
■	Il pisello da orto come organismo sperimentale.....	319
■	Incroci monoibridi e segregazione degli alleli	319
■	Incroci diibridi e assortimento indipendente	321
19.2	Previsione dei risultati degli incroci....	321
■	Il quadrato di Punnett	322
■	Lo schema ramificato	323
■	Calcolo delle probabilità negli incroci genetici.....	323
19.3	Variabilità allelica e funzione genica....	324
Riquadro 19.1	Le leggi di Mendel.....	324
■	Dominanza incompleta	325
■	Codominanza	325
■	Alleli multipli (poliallelia) e sistema ABO.....	325
19.4	Cromosomi sessuali e determinazione del sesso	327
■	La scoperta dell'ereditarietà legata al sesso	327
■	Determinazione cromosomica del sesso nell'uomo	328
■	Geni legati all'X ed emizigosi maschili.....	328
■	Compensazione di dose e inattivazione del cromosoma X	328
19.5	Alberi genealogici e trasmissione dei caratteri umani.....	329
■	Alberi genealogici	329
■	Segregazione mendeliana nelle famiglie umane	330
QR19-1, A19.3	Consulenza genetica	
19.6	Ereditarietà autosomica	331
■	Caratteri autosomici recessivi.....	331
■	Caratteri autosomici dominanti.....	332
19.7	Ereditarietà associata ai cromosomi sessuali	333
■	Trasmissione ereditaria legata al sesso.....	333
■	I geni legati al sesso negli esseri umani	334
QR19-1, A19.4	L'emofilia, un disordine della coagulazione del sangue legato al cromosoma X	

QR19-1, A19.5	Il daltonismo, un disturbo genetico legato al cromosoma X che colpisce la vista	
---------------	---	--

■	I geni sul cromosoma Y umano.....	334
■	Geni pseudoautosomici.....	335
■	Caratteri dominanti legati all'X.....	335
■	Caratteri recessivi legati all'X	335
■	Ereditarietà legata all'Y	336

19.8	Ereditarietà mitocondriale materna.....	338
------	---	-----

QR19-1, A19.6	Cataloghi online delle malattie genetiche umane	
---------------	---	--

19.9	Fattori che influenzano l'analisi del pedigree.....	338
------	---	-----

Capitolo 20

OLTRE MENDEL: INTERAZIONI GENICHE, AMBIENTE E MAPPE GENETICHE

20.1	Estensioni del mendelismo	340
20.2	Interazione tra geni (rapporti mendeliani atipici).....	340

QR20-1, A20.1	Fenotipo Bombay	
---------------	-----------------	--

QR20-1, A20.2	Albinismo e sordità	
---------------	---------------------	--

20.3	Pleiotropia.....	343
20.4	L'espressione genica modulata dall'ambiente: il concetto di penetranza ed espressività.....	343

■	I fenotipi dipendono da fattori sia ambientali sia genetici.....	343
■	Influenza dell'ambiente sull'espressione genica.....	343
■	Penetranza ed espressività.....	344

20.5	Caratteri poligenici ed eredità quantitativa	345
■	Ereditarietà dei caratteri complessi	345
■	Caratteri complessi quantificabili ..	345
■	Influenza dei fattori genetici e ambientali.....	345
■	Il contributo di più geni ai caratteri quantitativi.....	345
■	Caratteri soglia.....	347

20.6	Imprinting genomico	347
------	---------------------------	-----

20.7	Associazione genica, crossing over e ricombinazione.....	348
■	Frequenza di ricombinazione.....	350
■	Fase di associazione: <i>cis</i> e <i>trans</i>	350
■	Il crossing over come base fisica della ricombinazione	351

20.8	Mappe genetiche, fisiche e citogenetiche	352
■	Mappe genetiche.....	352
■	Mappe fisiche.....	352

QR20-1, A20.3	Marcatori molecolari e integrazione delle mappe genetiche, fisiche e citologiche del genoma	
■	Mappatura mediante reincroci a due punti.....	352
■	Mappatura mediante reincroci a tre punti.....	353
■	Interferenza e coefficiente di coincidenza.....	354
■	Frequenza di ricombinazione e distanza genetica.....	354
■	Mappe citogenetiche.....	355
■	Distanza genetica e distanza fisica.....	355
20.9	Analisi dell'associazione nell'uomo.....	356
20.10	Conclusioni.....	356

UNITÀ 5 LE STRUTTURE CELLULARI: BIOGENESI, MORFOLOGIA E FUNZIONI

Capitolo 21

MEMBRANE BIOLOGICHE: STRUTTURA, TRASPORTO E PROPRIETÀ ELETTRICHE

QR21-1, A21.1	Funzioni della membrana plasmatica: una rapida panoramica	
21.1	Composizione chimica delle membrane biologiche.....	362
21.2	Lipidi di membrana.....	362
■	Glicerofosfatidi.....	363
■	Sfingolipidi.....	364
QR21-1, A21.2	Struttura di gangliosidi e dell'acido sialico	
■	Glicosil-diacil-gliceroli.....	365
■	Steroli.....	365
■	I lipidi polari formano spontaneamente membrane a doppio strato lipidico.....	366
QR21-1, A21.3	Conformazione degli acidi grassi e passaggio attraverso la membrana	
21.3	Il modello a mosaico fluido.....	368
21.4	Fluidità, mobilità e domini della membrana plasmatica.....	369
■	Nella membrana delle cellule eucariotiche la mobilità delle singole molecole è soggetta a vincoli.....	370
QR21-1, A21.4	Movimento delle molecole lipidiche	
■	I lipidi <i>raft</i> sono coinvolti in processi di grande importanza.....	370
■	Le caveole hanno un ruolo nella trasduzione del segnale, nell'endocitosi e nelle proprietà meccaniche della membrana plasmatica.....	371
QR21-1, A21.5	Le funzioni dei nanodomini	
QR21-1, A21.6	Formazione delle caveole	
QR21-1, A21.7	"Scheletro" di proteine citoplasmatiche che rafforzano la membrana plasmatica delle cellule prive di parete cellulare e Riquadro Corteccia degli eritrociti	
21.5	Proteine di membrana.....	371
■	Le proteine di membrana presentano particolari strutture.....	372
QR21-1, A21.8	Le proteine multipasso	
■	Molte proteine di membrana sono glicoproteine.....	372
21.6	L'importanza del glicocalice.....	373
21.7	Asimmetria di membrana.....	374
QR21-1, A21.9	Gli esperimenti che hanno dimostrato l'esistenza della struttura a mosaico fluido	
21.8	Le membrane biologiche possono fondersi fra loro in condizioni controllate.....	375
21.9	Il trasporto attraverso la membrana plasmatica.....	376
■	Diffusione.....	377
■	Osmosi e pressione osmotica: risorsa per alcuni tipi di cellule e problema per altri.....	378
QR21-1, A21.10	Equilibrio di Donnan	
■	Membrane biologiche come membrane semipermeabili.....	379
21.10	Trasporto passivo: diffusione semplice.....	380
21.11	Trasporto passivo: diffusione facilitata.....	382
■	Caratteristiche della diffusione facilitata.....	382
■	Meccanismo d'azione delle proteine coinvolte nella diffusione facilitata.....	383
QR21-1, A21.11	Esempio di diffusione facilitata mediata da proteine carrier: il trasporto del glucosio attraverso la membrana plasmatica	
■	Porine: una via di mezzo tra canali e trasportatori.....	384
QR21-1, A21.12	Struttura delle porine	
■	Esempi di diffusione facilitata mediata da proteine canale: le acquaporine, canali che facilitano la diffusione dell'acqua attraverso le membrane....	385
■	Esempi di diffusione facilitata mediata da proteine canale: i canali ionici sono in grado di discriminare tra i vari ioni.....	386
QR21-1, A21.13	KcsA, un canale batterico a controllo di voltaggio	

■	L'apertura e la chiusura di molti canali ionici sono regolate da specifici segnali.....	387
■	I canali a controllo di voltaggio sono tipici dei tessuti eccitabili.....	387
QR21-1, A21.14	Conformazioni aperta e chiusa dei canali procariotici per il K ⁺	
■	I canali ligando-dipendenti sono tipici di molte sinapsi.....	388
21.12	Trasporto attivo.....	390
■	Caratteristiche del trasporto attivo.....	390
■	Trasporto attivo diretto.....	391
■	Pompe di tipo P: l'esempio delle pompe ATPasi.....	392
■	Pompe di tipo V.....	395
■	Pompe di tipo F.....	397
■	Trasportatori ABC.....	397
■	Batteriorodopsina: una pompa protonica che utilizza l'energia luminosa.....	398
QR21-1, A21.15	Il retinale e il suo ruolo nel funzionamento della batteriorodopsina	
■	Trasporto attivo indiretto (o secondario).....	399
21.13	Fenomeni elettrici associati alla membrana plasmatica sono alla base di importanti processi biologici.....	400
■	Potenziale di membrana.....	401
■	Potenziale d'azione.....	403
■	Conduzione degli impulsi nervosi..	407
■	Passaggio degli impulsi nervosi da una cellula all'altra: le sinapsi.....	410
QR21-1, A21.16	Rappresentazione schematica di una sinapsi elettrica	
QR21-1, A21.17	Vescicole ancorate e vescicole di riserva	
■	Integrazione degli stimoli a livello delle cellule nervose.....	413
QR21-1, A21.18	Molti veleni, tossine e farmaci agiscono a livello delle sinapsi chimiche	
■	La sintesi dell'ATP nelle cellule avviene con due meccanismi distinti.....	417
■	Nella fosforilazione a livello del substrato solo alcuni composti possono donare un fosfato all'ADP per formare ATP.....	418
■	Composti di natura chimica diversa fungono da coenzimi nelle ossidoriduzioni biologiche.....	419
■	A seconda della natura dell'accettore ultimo di elettroni, il metabolismo delle cellule può essere aerobio o anaerobio.....	422
■	La demolizione dei composti organici avviene attraverso vie cataboliche convergenti.....	423
■	Nelle cellule eucariotiche le vie cataboliche sono compartimentalizzate.....	423
■	La glicolisi consente alle cellule di ottenere ATP in assenza di ossigeno.....	424
QR22-1, A22.1	Formazione del 2-fosfoglicerato per isomerizzazione	
■	Il principale punto di regolazione del flusso di metaboliti lungo la glicolisi è a livello della fosfofruttochinasi.....	425
QR22-1, A22.2	Controllo del livello intracellulare di fruttosio 2,6-bisfosfato	
■	Il continuo funzionamento della glicolisi richiede l'utilizzazione di un composto che funga da accettore di elettroni: le fermentazioni.....	427
22.3	Mitocondri e produzione aerobica di ATP.....	427
■	Struttura e funzioni dei mitocondri.....	428
■	Nella matrice mitocondriale la parziale ossidazione di piruvato, acidi grassi e dello scheletro di alcuni amminoacidi converge nella formazione di acetil-coenzima A.....	430
■	L'acetil-coenzima A è completamente ossidato a CO ₂ nel ciclo di Krebs..	432
■	Le ossidazioni che avvengono nella matrice mitocondriale producono la maggior parte dei coenzimi ridotti della cellula.....	434
QR22-1, A22.3	Comprensione dei meccanismi della respirazione cellulare e della fosforilazione ossidativa	
■	La catena respiratoria è formata da trasportatori di elettroni i cui gruppi prostetici vanno incontro a cicliche ossidoriduzioni in una successione dettata dai loro potenziali di ossidoriduzione.....	434

Capitolo 22

BIOENERGETICA CELLULARE, MITOCONDRI E PEROSSISOMI

22.1	Ruolo dell'ATP nel metabolismo energetico delle cellule.....	416
■	Il passaggio di energia dalle reazioni esoergoniche a quelle endoergoniche avviene grazie all'accoppiamento delle reazioni.....	417
22.2	Le reazioni di ossidoriduzione forniscono l'energia per la sintesi dell'ATP..	417

QR22-1, A22.4	Successione dei trasportatori di elettroni	
■	I trasportatori di elettroni sono organizzati in complessi multiproteici collegati da trasportatori mobili di elettroni.....	436
QR22-1, A22.5	Esperimento che dimostra l'attività della pompa protonica di uno dei complessi respiratori mitocondriali	
QR22-1, A22.6	Trasferimento di equivalenti riducenti dal citosol alla catena respiratoria	
■	L'energia liberata dalle ossidoriduzioni che avvengono nei complessi I, III e IV è sfruttata per espellere protoni attraverso la membrana mitocondriale creando un gradiente elettrochimico attraverso di essa	438
QR22-1, A22.7	Ciclo Q modificato	
■	La F_0F_1 ATPasi è una straordinaria macchina che trasforma energia elettrochimica in energia chimica dell'ATP	439
QR22-1, A22.8	Dimostrazione dell'intervento della F_0F_1 ATPasi nella fosforilazione ossidativa	
QR22-1, A22.9	Come la F_0F_1 ATPasi sintetizza ATP	
QR22-1, A22.10	Dimostrazione sperimentale della relazione tra l'attività catalitica della F_0F_1 ATPasi e la rotazione della subunità	
■	Trasporto di elettroni e fosforilazione ossidativa sono strettamente accoppiati: il trasporto di elettroni dipende dalla quantità di ADP nel mitocondrio	444
■	L'antiporto ATP/ADP garantisce che le ossidazioni mitocondriali avvengano solo quando la cellula ha necessità di energia.....	444
■	Il passaggio di metaboliti e ioni attraverso la membrana mitocondriale interna è assicurato da specifici trasportatori.....	445
■	In assenza di trasportatori di nucleotidi piridinici, gli equivalenti riducenti formati nel citoplasma vengono trasferiti nella matrice da sistemi "navetta" tra citosol e matrice	445
■	Il bilancio energetico della respirazione cellulare: quante molecole di ATP si ricavano dall'ossidazione completa del glucosio?.....	446
■	I mitocondri sono coinvolti anche in altri processi di grande importanza per il funzionamento delle cellule.....	446
22.4	I mitocondri sono organelli semiautonomi	447
22.5	Biogenesi dei mitocondri: il network mitocondriale e le sue dinamiche	449
22.6	Sistema genetico mitocondriale	449
■	Il DNA mitocondriale degli animali è quello di dimensioni minori e quello in cui si verifica il massimo "compattamento" dell'informazione	450
■	Ogni mitocondrio contiene diverse copie di DNA mitocondriale.....	450
QR22-1, A22.11	Dimensioni e organizzazione dei genomi mitocondriali	
QR22-1, A22.12	Numero di copie di mtDNA nei nucleoidi mitocondriali	
■	Il DNA mitocondriale umano codifica per una quarantina di geni	451
■	La replicazione del DNA mitocondriale avviene con un meccanismo diverso e temporalmente indipendente da quello del DNA nucleare ...	452
QR22-1, A22.13	Modello RITOLS di replicazione dell'mtDNA	
■	Caratteristiche dei geni e della loro espressione nei mitocondri degli animali	453
■	Il codice genetico utilizzato dai mitocondri presenta eccezioni all'universalità	454
QR22-1, A22.14	Il meccanismo della sintesi proteica all'interno del mitocondrio assomiglia a quello dei procarioti	
QR22-1, A22.15	La sensibilità agli antibiotici dei ribosomi mitocondriali animali è simile a quella dei procarioti	
22.7	L'importazione delle proteine destinate ai mitocondri si avvale di almeno sei diversi meccanismi e di specifici complessi di importazione.....	455
22.8	Perossisomi: struttura, funzioni, trasporto e patologie	459
■	Funzioni dei perossisomi	459
■	Trasporto delle proteine ai perossisomi.....	460
■	Perossine e biogenesi dei perossisomi.....	460
■	Patologie legate ai perossisomi	461
QR22-1, A22.16	Organismi autotrofi	

Capitolo 23

NUCLEO

23.1	Struttura del nucleo interfascico	464
■	Involucro nucleare	464
■	Lamina nucleare	465
■	Il poro nucleare controlla il traffico di molecole da e per il nucleo	466
■	Importazione ed esportazione di proteine nel nucleo	468
QR23-1, A23.1	Segnali di localizzazione ed esportazione nucleare	
■	Il traffico bidirezionale di proteine attraverso i pori nucleari coinvolge le carioferine e la proteina Ran	468
■	Regolazione del traffico nucleo-citoplasmatico delle proteine	471
–	Esempi di regolazione dell'importazione nucleare: recettore degli ormoni steroidei, $\text{Nf-}\kappa\text{B}$, SREBP1	473
■	Trasferimento degli RNA nel citoplasma	474
■	Regolazione del trasporto nucleare	476
QR23-1, A23.2	Regolazione del trasporto nucleare e mutazioni del fattore SRY	
23.2	Matrice nucleare	477
23.3	Nucleo come compartimento altamente organizzato	478
■	Territori cromosomici	478
■	Nucleolo	479
■	Altri condensati nucleari	480
QR23-1, A23.3	Organizzazione del DNA nel nucleotide delle cellule procariotiche	

Capitolo 24

CITOSCHELETRO E MOTILITÀ CELLULARE

24.1	Ruolo del citoscheletro e delle strutture contrattili	482
24.2	Microtubuli	484
■	Struttura dei microtubuli: le tubuline	484
■	Formazione, allungamento e accorciamento dei microtubuli: il ruolo del GTP nella stabilità dei microtubuli	484
■	Il centrosoma e il complesso γ -TuRC	487
■	Proteine associate ai microtubuli: proteine MAP non motrici	488
Riquadro 24.1	Farmaci che interferiscono con i microtubuli	491
■	Funzioni strutturali e motorie dei microtubuli: proteine MAP motrici	491

■	Chinesine, “facchini” che trasportano “carichi” lungo i microtubuli verso l'estremità positiva (ma non solo)	491
■	Le dineine citoplasmatiche trasportano vescicole ed organelli verso l'estremità meno	494
–	Esempi di alterazioni nelle dineine citoplasmatiche	497
■	Ciglia e flagelli: struttura e movimenti	497
■	Ciglio primario: una “antenna” cellulare	500

QR24-1, A24.1 Esempi importanti di ciliopatie

24.3	Microfilamenti: struttura e funzioni dei microfilamenti di actina	500
■	Il processo di polimerizzazione dell'actina: struttura, assemblaggio, disassemblaggio e polarità dei filamenti	500
■	Proteine accessorie dell'actina	502
–	Le proteine che regolano la polimerizzazione/depimerizzazione dell'actina sono a loro volta regolate	504
–	Diverse proteine organizzano la disposizione spaziale dei microfilamenti	506

Riquadro 24.2 Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS)

■	Regolazione del citoscheletro di actina tramite proteine della famiglia Rho (Rho, Rac e Cdc42)	508
■	La migrazione cellulare, l'esempio della polarizzazione e chemiotassi dei neutrofili	510
■	Miosine e movimenti di organelli mediati da miosine	511

QR24-1, A24.2 La miosina V

■	Tipi di fibrocellule muscolari: il sarcomero	513
■	Contrazione del muscolo striato	515
■	Accoppiamento stimolo-contrazione	516
■	Contrazione del muscolo liscio	518
24.4	Filamenti intermedi	519
■	Polimerizzazione, struttura e funzione	519

QR24-1, A24.3 Integrazione tra motilità microtubulo-mediata e microfilamento-mediata

■	I filamenti intermedi sono costituiti da un gruppo eterogeneo di proteine	520
■	Le connessioni tra nucleoscheletro e citoscheletro	523

Capitolo 25

SISTEMI DI MEMBRANE CITOPLASMATICHE E AUTOFAGIA

QR25-1, A25.1	Biogenesi e ripartizione degli organelli durante la divisione cellulare	
25.1	Traffico di vescicole tra i compartimenti cellulari.....	525
25.2	Reticolo endoplasmatico.....	530
QR25-1, A25.2	Modello del <i>molten globule</i>	
QR25-1, A25.3	Ruolo del glutatione nel mantenere i gruppi sulfidrilici delle proteine del citosol allo stato ridotto	
	■ Il sistema di controllo di qualità delle proteine sintetizzate nel RER porta al trasferimento nel citosol di quelle irrimediabilmente mal ripiegate	532
	■ Tra RER ed apparato di Golgi si svolge un intenso traffico bidirezionale di vescicole.....	532
	■ Vescicole rivestite da COPII.....	534
25.3	Apparato di Golgi	535
	■ Vescicole ricoperte da COPI	536
	■ Nel <i>trans</i> -Golgi network avviene lo smistamento delle proteine destinate ai lisosomi, alla membrana plasmatica e alla secrezione (regolata e non)	537
	■ Vescicole rivestite di clatrina.....	538
	■ Vescicole destinate ai lisosomi	539
	■ Vescicole rivestite da complessi del retromero riportano i recettori del mannosio 6-fosfato al TGN.....	540
25.4	Esocitosi.....	540
	■ Secrezione costitutiva	541
	■ Secrezione regolata	542
25.5	Endocitosi e fagocitosi: come la cellula internalizza materiale di grosse dimensioni	542
	■ L'endocitosi si basa sulla gemmazione di vescicole dalla membrana plasmatica verso il citoplasma	543
	■ L'endocitosi nelle cellule polarizzate	544
	■ L'endocitosi mediata da recettori è un processo altamente specifico	544
	■ Endocitosi della transferrina, delle LDL e dell'EGF: differenze e peculiarità	545
	■ La fagocitosi permette alle cellule di inglobare particelle di grandi dimensioni.....	546
25.6	Endosomi.....	547
	■ Esosomi: un nuovo modo di comunicazione tra cellule	549
25.7	Lisosomi.....	550
	■ Funzioni del lisosoma.....	551
	– Demolizione di macromolecole	551
	– Rilevamento dei nutrienti e via di segnalazione di mTORC1	552
	– Segnalazione Ca ²⁺ -dipendente	554
	– Contatti con altri organelli.....	554
	■ Disfunzioni lisosomiali e malattie di accumulo.....	554
25.8	Autofagia	555
	■ Definizione del processo autofagico e principali ruoli fisiologici dell'autofagia	555
	■ Macroautofagia	555
	– Autofagia non selettiva e selettiva	555
	– Proteine ATG e inizio del processo autofagico.....	556
QR25-1, A25.4	Osservare per comprendere: l'importanza dell'avanzamento nelle tecniche di monitoraggio nello studio dell'autofagia	
	– Flusso di membrana durante la formazione dell'autofagosoma	559
	– Allungamento e maturazione della membrana dell'autofagosoma	559
	– Recettori autofagici e inserimento selettivo dei substrati nell'autofagosoma.....	559
	– Fusione dell'autofagosoma con il lisosoma e degradazione proteica.....	560
	■ L'esempio della mitofagia.....	560
	■ Autofagia chaperone-mediata (CMA)	561
QR25-1, A25.5	Chaperoni e LAMP2A nella regolazione del trasporto lisosomiale	
QR25-1, A25.6	Regolazione fisiologica della CMA	
	■ Microautofagia e microautofagia endosomiale (eMI)	562
QR25-1, A25.7	Evidenze sperimentali della microautofagia endosomiale	
	■ Conseguenze delle alterazioni della via autofagica.....	563
25.9	Reticolo endoplasmatico liscio.....	564
	■ Il REL è la sede della sintesi dei lipidi delle membrane	564
	■ Ruolo centrale del REL nel regolare i livelli di Ca ²⁺ nel citosol.....	565
	■ Ruolo fondamentale del REL nei processi di detossificazione.....	566
QR25-1, A25.8	Processo di detossificazione	

Capitolo 26

MODIFICAZIONI POST-TRADUZIONALI DELLE PROTEINE, CONTROLLO DI QUALITÀ E SMISTAMENTO VERSO LE LORO DESTINAZIONI FINALI

26.1	Lo smistamento delle proteine nelle cellule eucariotiche	568
■	Come l'ambiente influenza la conformazione delle proteine.....	568
■	I diversi compartimenti cellulari e le loro relazioni topologiche.....	568
■	La sintesi di tutte le proteine inizia sui ribosomi liberi nel citoplasma, ma subito dopo si verifica un primo smistamento	569
■	Trasporto regolato attraverso i pori nucleari, tramite traslocatori o tramite vescicole	569
26.2	Modificazioni post-traduzionali delle proteine che coinvolgono legami covalenti...	571
■	Eventi proteolitici	571
■	Modificazioni di amminoacidi.....	573
■	Aggiunta di ancoraggi alla membrana	574
26.3	Il trasporto al reticolo endoplasmatico: sequenza di indirizzamento, SRP, traslocone e peptidasi del segnale nell'importazione co-traduzionale	576
QR26-1, A26.1	Scoperta dei meccanismi alla base della "via secretiva"	
■	Rimozione della sequenza segnale	577
■	Nel caso delle proteine solubili, esse sono rilasciate nel lume delle cisterne, il traslocone si chiude e il ribosoma si stacca dalla membrana e si dissocia.....	577
■	La distinzione tra proteine destinate al lume cisternale e proteine di membrana è codificata nella sequenza amminoacidica, che contiene segnali di stop e di inizio del trasferimento.....	579
26.4	Modificazioni co-traduzionali delle proteine neosintetizzate nel RER	579
■	A livello del RER avviene una N-glicosilazione che coinvolge il dolcicolo fosfato dapprima sulla faccia citoplasmatica e poi su quella cisternale della membrana.....	579
■	Ruolo delle proteine chaperon durante la traduzione ed il trasporto agli organelli	580
26.5	A livello del RER si verifica un controllo di qualità delle proteine neosintetizzate	581

■	La glicosilazione ed il suo ruolo nel ripiegamento e acquisizione della configurazione finale tramite calnexina e calreticulina.....	581
–	L'esempio delle immunoglobuline	581
■	Le proteine incapaci di assumere la corretta conformazione nel RE sono trasportate nel citosol e avviate alla degradazione: il sistema ERAD	582
■	L'accumulo nel lume del RE di proteine non correttamente ripiegate determina una risposta cellulare di allarme: la UPR.....	582
■	ATF6	584
■	IRE1	584
■	PERK.....	585
■	L'esempio della fibrosi cistica.....	585
26.6	Ruoli e regolazione dell'apparato di Golgi	586
■	Le proteine sono trasferite all'apparato di Golgi da vescicole di trasporto e procedono dal <i>cis</i> - al <i>trans</i> -Golgi network subendo tappe successive di maturazione e di smistamento	586
■	Le proteine residenti nel RER, identificate dalla sequenza KDEL, sono riportate al RER con un trasporto retrogrado da vescicole rivestite da COPI	587
■	La componente oligosaccaridica delle proteine viene completata nell'apparato di Golgi per rimozione e aggiunta di monosaccaridi.....	587
■	Nell'apparato di Golgi si verifica anche la glicosilazione dei glicolipidi e la sintesi dei polisaccaridi complessi della matrice extracellulare....	588

QR26-1, A26.2 Sintesi di sfingomielina e di glicolipidi nel Golgi

■	A livello del <i>trans</i> -Golgi network avviene lo smistamento delle proteine verso gli organelli di destinazione o verso la secrezione.....	589
■	La secrezione costitutiva indirizza le vescicole verso la membrana plasmatica; nelle cellule polarizzate la secrezione può essere diretta verso una specifica superficie	590
■	La secrezione regolata comporta la formazione di granuli di secrezione	590
■	Le proteine destinate ai lisosomi sono caratterizzate da mannosio fosfato e sono riconosciute da un recettore della membrana dalla quale gemmano vescicole rivestite di clatrina	591

UNITÀ 6

LA CELLULA E L'AMBIENTE, LA SEGNALAZIONE CELLULARE E LA TRASDUZIONE DEL SEGNALE

Capitolo 27

SEGNALAZIONE CELLULARE E TRA- SDUZIONE DEL SEGNALE

27.1	Caratteristiche generali dei sistemi di segnalazione cellulare.....	595
■	Tipi di segnalazione tra cellule negli organismi pluricellulari	597
QR27-1, A27.1	Via di segnalazione Wnt- β -catenina: una molecola con molteplici funzioni	
■	Ormoni lipidici e segnalazione intracellulare	598
27.2	Recettori accoppiati a proteine G	599
QR27-1, A27.2	Stimoli e risposte cellulari mediate da recettori accoppiati a proteine G	
■	Proteine G: interruttori molecolari attivati dai recettori.....	600
■	Secondi messaggeri: molecole mobili all'interno della cellula con effetti diversi a seconda della proteina bersaglio	601
QR27-1, A27.3	La scoperta del secondo messaggero	
■	Trasduzione del segnale: la via dell'AMP ciclico	602
QR27-1, A27.4	Controllo dei livelli di cAMP e prevenzione della sovrastimolazione cellulare	
QR27-1, A27.5	Ormoni che agiscono stimolando la produzione di cAMP e loro effetti	
QR27-1, A27.6	Azione della via cAMP/CREB negli epatociti	
■	Secondi messaggeri derivati dal fosfatidil-inositolo.....	604
QR27-1, A27.7	Risposte all'attivazione della protein-chinasi C	
QR27-1, A27.8	Aumento della concentrazione di Ca^{2+} nel citosol mediato dall' IP_3	
■	Rodopsine: fotorecettori accoppiati a proteine G	606
■	L'ossido nitrico è coinvolto nella trasduzione del segnale che causa il rilassamento della muscolatura liscia dei vasi sanguigni	607
27.3	Recettori dotati di attività protein-chinasica	608
QR27-1, A27.9	Recettori dotati di attività protein-chinasica intrinseca	
■	Recettori dei TGF- β	609
■	Meccanismo di attivazione dei re-	

	cettori dotati di attività tirosina chinasica.....	611
■	Proteina Ras e piccole proteine G monomeriche	614
■	Vie delle MAP chinasi	615
■	Via di Ras-MAP chinasi	617
27.4	Diverse vie di trasduzione del segnale possono convergere, divergere ed influenzarsi a vicenda.....	619
■	Recettore per l'EGF: un esempio di RTK.....	621

Capitolo 28

COMUNICAZIONE E ADESIONE TRA CELLULE: DALLE MOLECOLE AI TESSUTI

28.1	Le molecole di adesione cellulare riconoscono e collegano cellule vicine	622
■	Le caderine mediano un'adesione omofilica Ca^{2+} -dipendente e organizzano i tessuti	623
■	Comunicazione e adesione tra cellule: dalle molecole ai tessuti	623
■	Le Ig-CAM partecipano all'adesione cellulare e all'extravasazione leucocitaria.....	624
■	Le selectine riconoscono oligosaccaridi e avviano il rolling dei leucociti	624
28.2	Le giunzioni cellulari specializzate sigillano, ancorano e mettono in comunicazione le cellule.....	625
■	Le giunzioni occludenti sigillano lo spazio intercellulare e mantengono la polarità.....	625
■	Le giunzioni aderenti collegano i filamenti di actina di cellule vicine ...	626
■	Desmosomi ed emidesmosomi ancorano i filamenti intermedi e resistono alle sollecitazioni	627
■	Le giunzioni comunicanti permettono il passaggio di ioni e piccole molecole.....	628

Capitolo 29

MATRICE EXTRACELLULARE: STRUT- TURA, FUNZIONI E INTERAZIONI CON LA CELLULA

29.1	La matrice extracellulare: struttura e funzioni.....	630
■	I collageni: impalcatura strutturale della matrice.....	631
■	L'elastina: elasticità e ritorno alla forma.....	632

■	Proteoglicani e glicosamminoglicani: la sostanza fondamentale	632
■	Laminine: proteine adesive della lamina basale	633
■	La lamina basale: organizzazione e ruolo funzionale	635
29.2	Degradazione della matrice extracellulare	636
■	Le metalloproteasi della matrice (MMP)	636
■	Funzioni fisiologiche del rimodellamento della matrice	637
■	Conseguenze patologiche di un rimodellamento alterato	637
29.3	Ancoraggio alla matrice extracellulare tramite le integrine	637
■	Struttura e organizzazione delle integrine	637
■	Attivazione e conformazioni delle integrine	638
■	Distribuzione tissutale e specializzazione funzionale	638
■	Gli emidesmosomi: ancoraggio ai filamenti intermedi	638
29.4	La meccano-trasduzione e le connessioni con il citoscheletro	639
■	I contatti focali: organizzazione molecolare	639
■	Segnalazione meccanica: come le integrine diventano trasduttori	640
■	Crescita dipendente dall'ancoraggio e sue implicazioni oncologiche	640
29.5	L'esempio della fibronectina	641
■	Struttura molecolare	641
■	La sequenza RGD e il riconoscimento da parte delle integrine	641
■	Assemblaggio in fibrille e riorganizzazione del citoscheletro	642
■	Ruoli funzionali della fibronectina ...	642
■	Scoperta dell'MPF	647
■	Importanza delle Cdk e delle cicline	648
■	Meccanismo di attivazione del complesso Cdk1-ciclina B	649
■	Meccanismo di inattivazione dei complessi Cdk1-ciclina B	651
■	Diversi tipi di Cdk, di cicline e dei corrispondenti inibitori	651
■	"Logica" della regolazione del ciclo: superamento dei punti di controllo	653
■	Tre checkpoint del ciclo e parametri che vengono controllati	654
■	Superamento del punto di restrizione e transizione G1/S	656
■	Blocco del ciclo cellulare da danno o alterazioni al DNA: ruolo di ATM e di ATR	659
QR30-1, A30.2	Attivazione di ATM e ATR sul DNA danneggiato	
QR30-1, A30.3	ATM e ATR nei punti di controllo della replicazione	
■	Ruolo di p53	660

UNITÀ 7

IL CONTROLLO DELLA PROLIFERAZIONE E DELLA SOPRAVVIVENZA CELLULARE

Capitolo 30

CICLO CELLULARE

30.1	Ciclo cellulare: definizione e fasi	645
■	Fasi del ciclo e processi che le caratterizzano: i vari processi metabolico-funzionali dell'interfase si succedono secondo un ordine costante	646
QR30-1, A30.1	Misurazione della durata delle fasi del ciclo cellulare	
30.2	Regolazione del ciclo cellulare	647
■	La regolazione fisiologica garantisce l'unidirezionalità del ciclo	647

Capitolo 31

DIVISIONE CELLULARE E MITOSI

■	Il problema centrale della divisione cellulare: assicurare la corretta ripartizione del materiale genetico	663
31.1	Divisione cellulare nei procarioti	664
QR31-1, A31.1	Ruolo del citoscheletro e della membrana plasmatica nella ripartizione del materiale genetico	
31.2	Divisione cellulare negli eucarioti: la mitosi	665
QR31-1, A31.2	Duplicazione dei centrioli	
■	Le fasi della mitosi	665
■	Eventi della profase	667
■	Riorganizzazione degli organelli durante la mitosi	667
■	Eventi della prometafase	669
■	Eventi della metafase	670
■	Eventi dell'anafase	671
■	Eventi della telofase e citodieresi	672
■	La condensazione dei cromosomi ...	673
■	Meccanismo molecolare della formazione del fuso e dell'attacco dei cromosomi	675
QR31-1, A31.3	Principi biofisici dell'organizzazione del cinetocore e del centromero	
■	Meccanismo della separazione dei cromatidi e del movimento dei cromosomi	678

■ Meccanismo della citodieresi nelle cellule animali.....	681
QR31-1, A31.4 Corpo centrale e abscissione nella citodieresi delle cellule animali	
31.3 Mitosi asimmetrica.....	681

Capitolo 32

TUMORIGENESI: GENI, VIRUS ONCÒGENI E CELLULE TUMORALI

QR32-1, A32.1 Principali cause della trasformazione neoplastica	
32.1 Genetica della trasformazione neoplastica.....	683
■ Oncogeni: meccanismi di attivazione dei proto-oncogeni, classificazione, esempi.....	684
■ Geni oncosoppressori	689
– Retinoblastoma	689
– PTEN.....	691
– Altri geni oncosoppressori.....	691
■ Geni mutatori.....	693
32.2 Virus oncògeni a DNA e a RNA.....	693
QR32-1, A32.2 Infezione da HPV (human papilloma virus) e insorgenza di tumori	
QR32-1, A32.3 Virus di Epstein-Barr e insorgenza di tumori nell'uomo	
32.3 Caratteristiche delle cellule tumorali...	694
32.4 Sviluppo tumorale come processo a passaggi multipli.....	698
QR32-1, A32.4 Cellule staminali tumorali: un concetto emergente	
32.5 Studio delle basi molecolari dello sviluppo tumorale.....	699

Capitolo 33

RIPRODUZIONE SESSUATA E MEIOSI

QR33-1, A33.1 Significato biologico della riproduzione sessuata e tipi di riproduzione	
33.1 Caratteri generali della riproduzione sessuata.....	703
QR33-1, A33.2 Evoluzione e degenerazione del cromosoma Y umano	

QR33-1, A33.3 Principali geni <i>escapees</i> del cromosoma X	
---	--

33.2 Meiosi	704
-------------------	-----

QR33-1, A33.4 Origini della meiosi	
------------------------------------	--

■ Fasi della meiosi.....	704
■ Segregazione cromosomica e complesso sinaptonemale	707
33.3 Il crossing over e la ricombinazione	709
■ Modello di Holliday.....	710

QR33-1, A33.5 Conversione genica	
----------------------------------	--

QR33-1, A33.6 Gametogenesi maschile e femminile	
---	--

QR33-1, A33.7 Maturazione meiotica dell'ovocito e fecondazione	
--	--

33.4 La meiosi nella gametogenesi umana maschile e femminile.....	712
---	-----

33.5 Il concetto di cellula staminale	713
---	-----

QR33-1, A33.8 Le cellule staminali: brevi cenni sullo sviluppo embrionale	
---	--

■ Cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC)	714
---	-----

QR33-1, A33.9 Vettori più sicuri e sistema CRISPR-Cas9 nella generazione di iPSC	
--	--

Capitolo 34

MORTE CELLULARE

34.1 Confronto tra morte cellulare per necrosi e apoptosi	717
34.2 Le caspasi iniziatrix ed esecutrici.....	719
34.3 La via apoptotica intrinseca ed estrinseca	720
■ Via estrinseca dell'apoptosi.....	721
■ Via intrinseca dell'apoptosi	722
■ Le vie estrinseca ed intrinseca dell'apoptosi possono essere interconnesse: ruolo di Bid	724
■ Ruolo degli inibitori delle caspasi e di Smac	724
34.4 Apoptosi indotta da p53	726
34.5 Importanza dell'apoptosi nelle patologie umane	726

Indice analitico	727
------------------------	-----

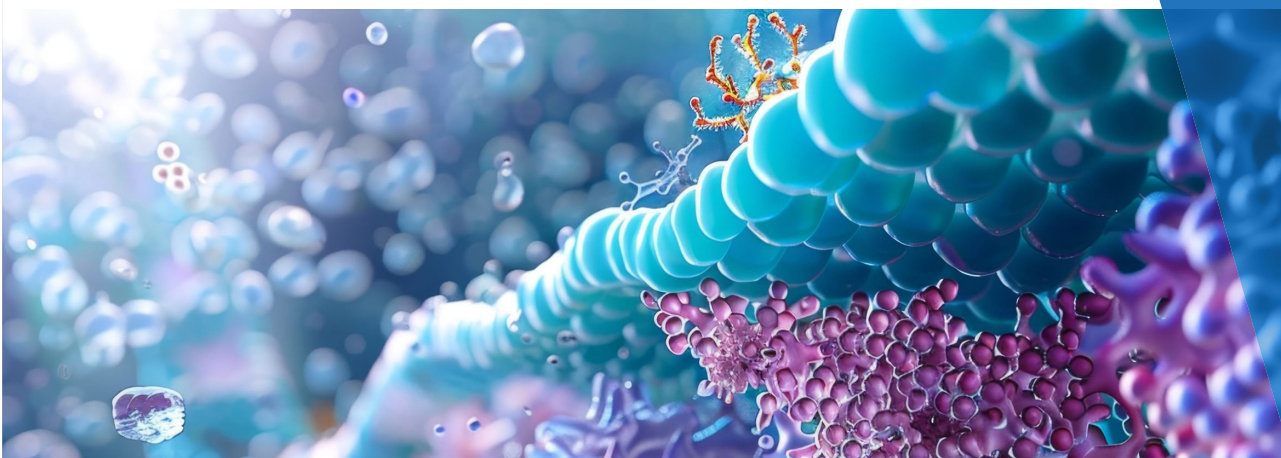


Eventuali correzioni ed errori di stampa saranno pubblicati nella sezione Aggiornamenti-Errata corregge, consultabile nella scheda del libro sul sito edises.it o inquadrando il codice QR.

Regolazione della trascrizione e dell'espressione genica



CAPITOLO 14



14.1 Regolazione dell'espressione genica nei procarioti: l'esempio dell'operone del lattosio

■ Espressione genica costitutiva e regolata

L'espressione dei geni è sottoposta ad ampie variazioni. Alcuni geni, detti *costitutivi*, o *housekeeping*, che codificano per proteine fondamentali (costitutive, coinvolte in processi di base per la vitalità cellulare) sono espressi in modo continuo, sono cioè sempre “accesi”, mentre altri subiscono molteplici tipologie di regolazione della loro espressione a seconda delle necessità.

Il concetto di *espressione costitutiva* si contrappone quindi a quello di *espressione regolata*, che riguarda un numero sicuramente maggiore di geni, tutti, nel loro insieme, deputati a rendere la cellula sensibile e responsiva a variazioni interne o esterne. In questo caso nei procarioti (ma in diversi casi anche negli eucarioti) si osservano due fenomeni apparentemente opposti:

- certi gruppi di geni sono espressi solo se nell'ambiente sono disponibili determinate sostanze o si verificano determinate condizioni: si parla allora di espressione *inducibile* e la sostanza che ne è responsabile è detta *induttore*; l'*induzione* si

osserva, ad esempio, nel caso delle proteine (enzimi, sistemi di trasporto) coinvolte nelle vie cataboliche di diversi nutrienti; quando l'induttore si esaurisce, l'espressione dei geni cessa;

- altri gruppi di geni sono espressi in assenza di determinati composti e la loro espressione cessa quando nella cellula sono presenti quantità sufficienti di tali sostanze: si parla allora di espressione *reprimibile* e la sostanza responsabile è detta *repressore* (o meglio, come vedremo sotto, *corepressore*); il fenomeno della *repressione* si osserva in molte delle vie biosintetiche di composti necessari alle cellule (amminoacidi, vitamine, ecc.); la repressione cessa (e l'espressione dei geni riprende) quando il livello intracellulare del corepressore scende al di sotto di un certo valore.

Nonostante i procarioti siano organismi molto più semplici di un qualunque eucariote, la regolazione dell'espressione genica procariotica è estremamente efficiente ed il loro genoma è altamente organizzato per questo scopo.

■ L'unità funzionale responsabile del controllo della sintesi delle proteine a livello della trascrizione nei procarioti è l'operone

Una unità funzionale utilizzata nei procarioti è l'*operone*, costituito da un gruppo di *geni strutturali*

codificanti per proteine con funzioni correlate (ad esempio, coinvolte nella stessa via metabolica) e sottoposti ad una regolazione unica e coordinata. Gli operoni possono venire tutti indotti o repressi contemporaneamente e nella stessa proporzione da parte del prodotto di un *gene regolatore* distinto dai geni strutturali stessi. Si realizza così la possibilità di sintetizzare le proteine coinvolte in una data funzione solo quando questa è necessaria, adattandosi a cambiamenti ambientali anche improvvisi e realizzando l'importante risparmio dei precursori e dell'energia necessari alla loro sintesi quando tale funzione non è richiesta. Gli operoni sono frequenti nei procarioti e, seppur rari, presenti anche in alcuni eucarioti più semplici.

Un operone molto noto, l'operone *lac*, descritto più avanti, ad esempio codifica un gruppo di enzimi inducibili coinvolti nell'utilizzazione del lattosio da parte del batterio *E. coli* (**QR14-1, Approfondimento 14.1**), ed è sottoposto a induzione o repressione utilizzando uno stesso meccanismo.



QR14-1

Approfondimento 14.1 Come Jacob e Monod sono giunti all'identificazione dell'operone

Gli elementi costitutivi di un operone sono (**Fig. 14.1**):

- uno o più geni codificanti per proteine (*geni strutturali*) coinvolte in uno stesso processo cellulare (ad esempio, una via metabolica), situati in *posizioni adiacenti* sul cromosoma, preceduti

da un *unico promotore* posto a monte del primo gene e seguiti da un *unico terminatore* posto a valle dell'ultimo (a partire dal promotore viene quindi sintetizzato un unico RNA messaggero che porta l'informazione per la sintesi di tutte le proteine del gruppo: *messaggero policistronico*);

- un *gene regolatore*, distinto dai precedenti, che codifica per una proteina, detta *repressore*;
- il *repressore*, proteina allosterica,
 - sintetizzata in modo costitutivo, seppure a bassi livelli (quindi sempre presente nella cellula);
 - dotata di una doppia specificità:
 - nella sua forma attiva è in grado di riconoscere e di legarsi reversibilmente ad una specifica breve sequenza di DNA, indicata come *operatore*;
 - è in grado di riconoscere e di legarsi reversibilmente ad un determinato composto a basso peso molecolare andando incontro ad una modificazione conformazionale che, a seconda dei casi (vedi più avanti), attiva o inibisce la sua capacità di riconoscere e di legarsi all'operatore;
- almeno una sequenza di DNA, specificamente riconosciuta dal repressore in forma attiva, detta *operatore*, interposta tra il promotore ed il primo dei geni strutturali e talora parzialmente sovrapposta al promotore stesso: il legame del repressore all'operatore rende impossibile il legame della RNA polimerasi al promotore e perciò la trascrizione dei geni controllati dal promotore risulta bloccata. Il repressore esercita quindi un

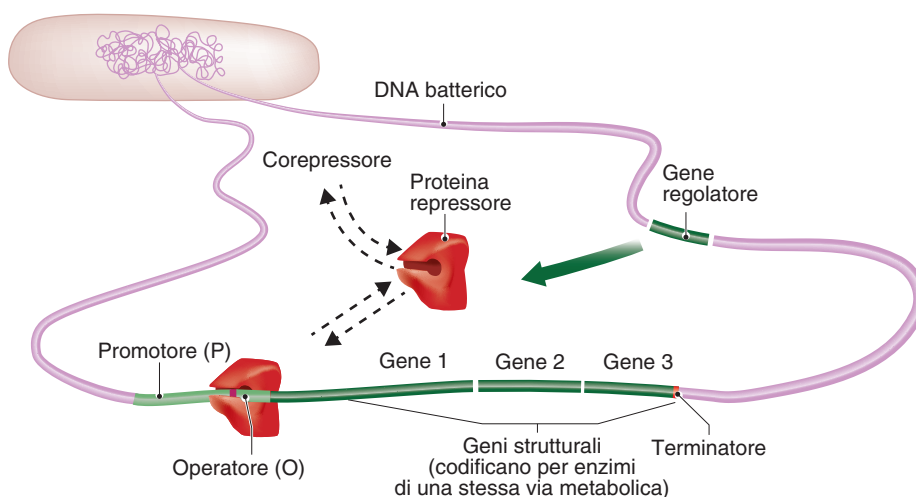
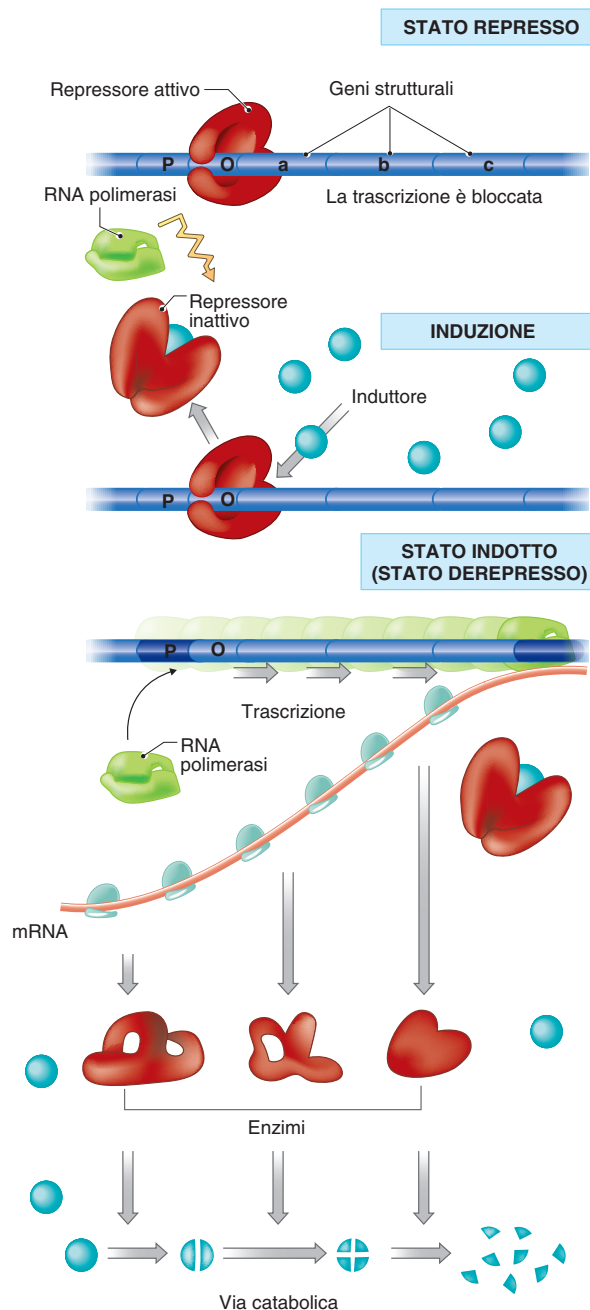


FIGURA 14.1 Organizzazione generale di un operone batterico. Gli enzimi coinvolti in una stessa via metabolica sono codificati da geni strutturali posti uno di seguito all'altro sul cromosoma batterico, separati da brevissime sequenze spaziatrici, preceduti da un unico promotore e seguiti da un unico terminatore, per cui vengono trascritti su un unico mRNA (messaggero policistronico). L'attacco della RNA polimerasi al promotore e la sua progressione nella trascrizione sono regolati dal repressore, proteina allosterica codificata dal gene regolatore, situato in un punto diverso del cromosoma. La capacità del repressore di riconoscere e legare l'operatore è regolata dal legame con uno specifico composto a basso peso molecolare, il corepressore, che, a seconda dei casi, lo può attivare o inibire. Il legame del repressore all'operatore impedisce la trascrizione, il suo distacco la rende possibile.



controllo negativo sulla trascrizione (la presenza della proteina sul DNA impedisce la trascrizione).

Questo meccanismo generale è coinvolto sia nell'induzione sia nella repressione; la differenza tra i due fenomeni è legata alle caratteristiche del repressore:

- nel caso dell'*induzione*, il repressore (proteina regolatrice), da solo, è in forma attiva e si lega all'operatore, bloccando la trascrizione; il legame con il corepressore (composto a basso peso molecolare, in questo caso indicato come *induttore*) determina la transizione allosterica

FIGURA 14.2 L'attivazione di un operone inducibile. In assenza di induttore, il repressore è in forma attiva ed essendo legato all'operatore (O), impedisce la trascrizione (stato represso). Quando l'induttore raggiunge all'interno della cellula un livello sufficientemente elevato, esso si lega al repressore, ne determina la modificazione conformazionale che lo fa passare alla forma inattiva e quindi il distacco dall'operatore (induzione). Il promotore (P) diviene così accessibile alla RNA polimerasi e la trascrizione può avere inizio (stato indotto).

alla forma inattiva: il complesso repressore-corepressore si stacca dall'operatore rendendo possibile la trascrizione del messaggero e quindi la sintesi delle proteine controllate (**Fig. 14.2**);

- nel caso della *repressione*, il repressore, da solo, è in forma inattiva, quindi non è in grado di legarsi all'operatore, che è dunque accessibile alla RNA polimerasi che sintetizza il messaggero; in presenza di concentrazioni di corepressore sufficientemente elevate, questo, legandosi al repressore, ne causa la modificazione conformazionale che lo fa passare alla forma attiva: il complesso repressore-corepressore, legandosi all'operatore, blocca la trascrizione e quindi la sintesi delle proteine controllate (**Fig. 14.3**). Il fenomeno della repressione si osserva nel caso delle vie biosintetiche: in assenza del prodotto finale della via, vengono prodotti gli enzimi necessari alla sua sintesi, ma, se esso si accumula all'interno della cellula al di sopra di un certo livello (indicando che la cellula ne ha una sufficiente disponibilità), la sintesi degli enzimi, e quindi del prodotto finale, si arresta, consentendo alla cellula un notevole risparmio di materia e di energia. Si tratta di un esempio di controllo a feedback.¹

■ Esempio di operone inducibile: il modello dell'operone *lac* di *E. coli*

L'operone lattosio di *E. coli* è composto da tre geni contigui: *lacZ*, che codifica per la β -galattosidasi (enzima che scinde il lattosio in glucosio e galattosio), *lacY*, codificante per una permeasi (trasporto del lattosio), e *lacA*, per una transacetilasi, tutti coinvolti nel metabolismo del lattosio (**QR14-1, Approfondimento 14.1**). In assenza di induttore (*corepressore*, che si è scoperto essere in realtà l'*al-lattosio*, un isomero del lattosio), il repressore è attivo e la sintesi degli enzimi è repressa. Quando

¹ È importante osservare che questo controllo a feedback si esercita su tutti gli enzimi della via metabolica, mentre il controllo sull'attività degli enzimi, di cui abbiamo parlato al Capitolo 4, si esercita solo sul primo enzima della via metabolica.

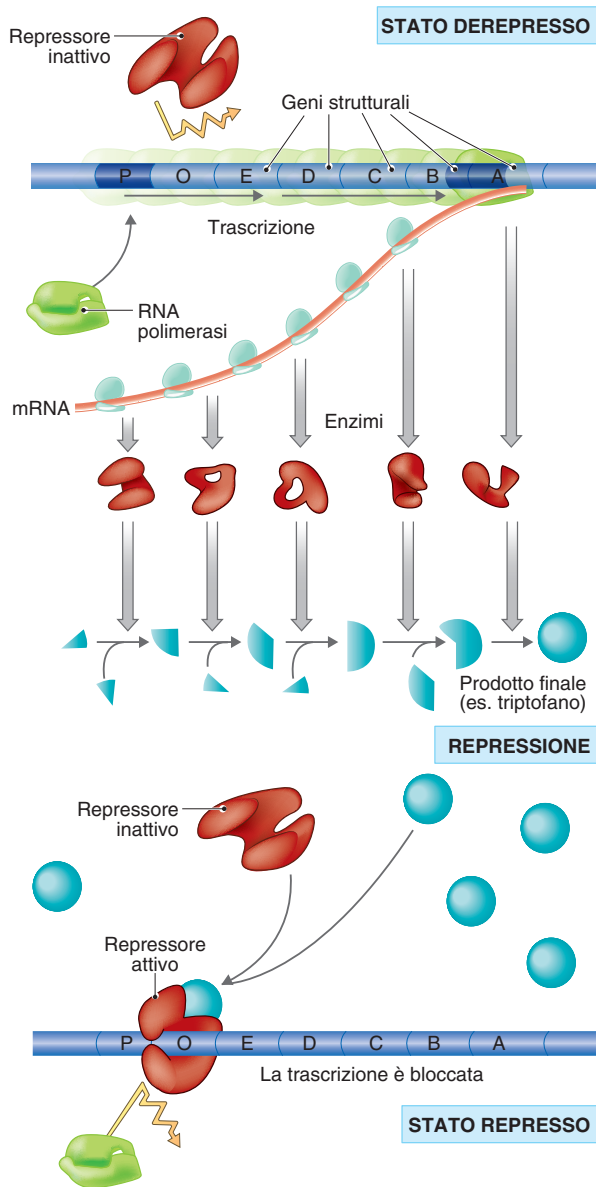


FIGURA 14.3 La repressione di un operone reprimibile. Il repressore, da solo, è inattivo e si trova nel citoplasma. I geni dell'operone biosintetico sono trascritti e tradotti; gli enzimi della via metabolica sintetizzano il prodotto finale (stato derepresso). Il prodotto finale della via metabolica è il corepressore: se la sua concentrazione all'interno della cellula raggiunge un livello sufficientemente elevato, esso si lega al repressore, attivandolo (repressione). Il complesso corepressore-repressore attivo si lega all'operatore (O) e mantiene bloccata la trascrizione e quindi la sintesi degli enzimi della via biosintetica finché il livello intracellulare del corepressore rimane elevato (stato represso).

la cellula si trova in presenza di lattosio come fonte di carbonio e di energia, l'allolattosio, legandosi al repressore, ne determina la transizione alla forma inattiva, a bassa affinità per l'operatore. Il repressore si stacca dall'operatore, rendendolo accessibile alla RNA polimerasi che può così sintetizzare il messaggero policistronico (singolo mRNA che contiene l'informazione per la sintesi di più proteine). D'altra parte, quando cessa la disponibilità di lattosio (che viene metabolizzato dalla β -galattosidasi prodotta dal gene *lacZ*), e quindi la concentrazione intracellulare dell'allolattosio diminuisce, esso si stacca dal repressore, che, tornando alla forma attiva, si lega all'operatore bloccando la trascrizione.

Affinché la sintesi degli enzimi avvenga solo quando è necessaria, occorre che l'interazione repressore-operatore sia estremamente specifica, in modo da evitare sia che proteine "sbagliate" si leghino all'operatore, sia che il repressore si leghi a sequenze di DNA diverse dall'operatore. Nell'operone *lac*, l'operatore è formato da due sequenze di 24 bp che sono una l'immagine speculare dell'altra: formano cioè un palindromo (Cap. 5); di tali sequenze nell'operone sono presenti tre coppie, di cui la principale è parzialmente sovrapposta al promotore e situata appe-

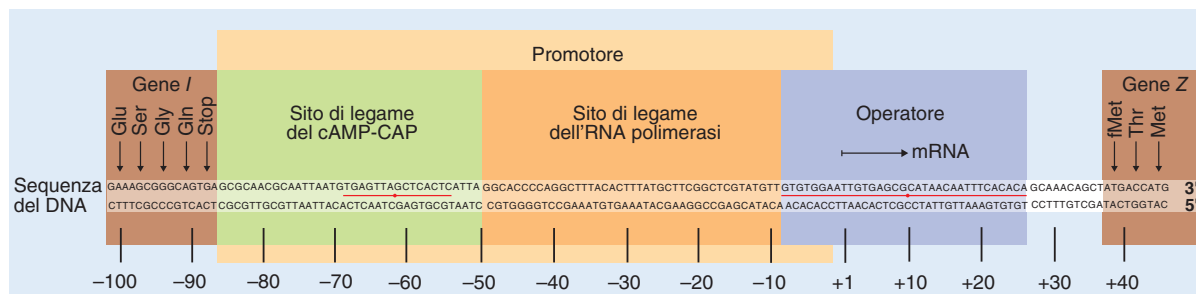
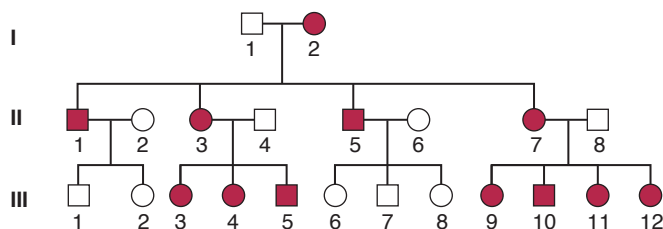


FIGURA 14.4 Sequenza e organizzazione della regione di controllo dell'operone *lac* di *E. coli*. Il promotore contiene i siti di legame per la proteina CAP (la cui attività è regolata dall'AMP ciclico) e per la RNA polimerasi; l'operatore è parzialmente sovrapposto al sito di legame della RNA polimerasi e parte della sua sequenza viene trascritta nella porzione iniziale dell'mRNA. Le righe rosse con un punto al centro indicano sequenze palindromiche. La numerazione è fatta a partire dall'inizio della trascrizione (+1). La porzione evidenziata in marrone a sinistra è la parte finale del gene regolatore (sono indicati gli ultimi amminoacidi codificati); la porzione marrone a destra è la parte iniziale del gene della β -galattosidasi. La parte iniziale del messaggero (nucleotidi 1-37) costituisce il punto di attacco per i ribosomi.

FIGURA 19.32 Pedigree che mostra la modalità di trasmissione ereditaria associata a geni mitocondriali. Sia i maschi che le femmine possono essere affetti da patologie mitocondriali, ma solo le femmine possono trasmettere il carattere ai figli.



19.8 Ereditarietà mitocondriale materna

I mitocondri sono organelli cellulari responsabili della produzione di ATP. Essi possiedono un proprio DNA (Cap. 22), che contiene geni necessari ad alcune funzioni energetiche della cellula. Poiché i mitocondri vengono trasmessi quasi esclusivamente attraverso il citoplasma dell'ovocita, le mutazioni del *DNA mitocondriale* seguono una trasmissione materna.

Una madre affetta può trasmettere una mutazione mitocondriale a tutti i figli, maschi e femmine. I maschi affetti, invece, non trasmettono la mutazione alla progenie. Questo modello è rappresentato nella **Fig. 19.32**.

Le *malattie mitocondriali* colpiscono soprattutto tessuti con elevato fabbisogno energetico, come muscoli e sistema nervoso. Le miopatie mitocondriali causano debolezza e degenerazione muscolare, mentre le encefalomiopatie mitocondriali coinvolgono sia muscoli sia sistema nervoso. Alcuni esempi sono riportati nella **Tab. 19.3**. Nel capitolo 22 si parlerà del DNA mitocondriale.



QR19-1

Approfondimento 19.6 Cataloghi online delle malattie genetiche umane

19.9 Fattori che influenzano l'analisi del pedigree

L'interpretazione di un pedigree può essere complicata da diversi fattori. Alcuni alleli mutanti producono fenotipi coerenti e facilmente riconoscibili, mentre altri hanno effetti variabili, incompleti o tardivi. In questi casi può essere difficile assegnare correttamente il genotipo agli individui.

Molte patologie genetiche, per esempio, si manifestano solo in età adulta. La *malattia di Huntington* è un carattere autosomico dominante che compare di solito tra i 30 e i 50 anni. Gli individui affetti sviluppano movimenti involontari e sintomi neurodegenerativi progressivi. Poiché la malattia compare spesso dopo che l'individuo ha già avuto figli, ogni discendente di un eterozigote affetto ha il 50% di probabilità di aver ereditato l'allele mutante.

Anche penetranza ed espressività possono modificare l'interpretazione di un pedigree. La *penetranza* indica la probabilità che un genotipo produca il fenotipo atteso. Se tutti i portatori manifestano il carattere, la penetranza è completa; se solo una parte lo manifesta, si parla di *penetranza incompleta*. L'*espressività* indica invece il grado di manifestazione del fenotipo.

TABELLA 19.3 Esempi di malattie mitocondriali con trasmissione materna

Carattere	Fenotipo	Numero MIM
Sindrome di Kearns-Sayre	Bassa statura; degenerazione della retina	530000
Atrofia ottica di Leber (LHON)	Perdita di visione nel centro del campo visivo; si manifesta in età adulta	535000
Sindrome di Leigh	Funzioni motorie ridotte	256000
Sindrome MELAS	Episodi di vomito, convulsioni ed episodi simili ad ictus	540000
Sindrome MERRF	Carenze nei complessi di enzimi associati al trasferimento energetico	545000
Oftalmoplegia esterna progressiva	Paralisi dei muscoli oculari	157640

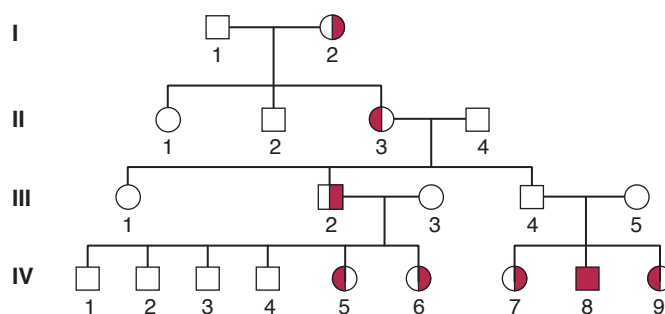


FIGURA 19.33 Penetranza ed espressività. Questo pedigree mostra la trasmissione della camptodattilia in una famiglia con penetranza variabile ed espressività variabile. Coloro che hanno entrambe le mani affette sono indicati con i simboli totalmente anneriti, mentre coloro che sono colpiti solo alla mano destra o sinistra sono indicati con i simboli anneriti rispettivamente a destra e a sinistra. I simboli di colore chiaro indicano invece i membri della famiglia non affetti. Non c'è penetranza nell'individuo III-4, anche se ha trasmesso il gene per la camptodattilia a tutti i suoi figli. L'espressività variabile comprende diversi fenotipi, quali la totale assenza di espressione fenotipica, l'espressione limitatamente ad una mano e, nell'individuo IV-8, quella ad entrambe le mani.

La *camptodattilia*, rappresentata nella **Fig. 19.33**, è un carattere autosomico dominante che causa la flessione permanente del mignolo. Nel pedigree, alcuni individui mostrano il carattere in entrambe le mani, altri in una sola, e un individuo apparentemente normale deve comunque essere portatore perché ha trasmesso il carattere ai figli. Questo esempio mostra sia penetranza incompleta sia espressività variabile.

Un altro fattore che può confondere l'analisi è la frequenza elevata di un allele recessivo nella popolazione. Se un allele recessivo comune viene introdotto più volte in una famiglia da individui esterni, il carattere può apparire in più generazioni e sembrare dominante, pur essendo recessivo. La **Fig. 19.34** mostra questo effetto nel caso dell'allele del gruppo sanguigno O.

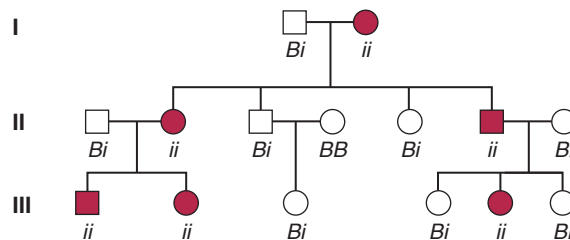


FIGURA 19.34 Un comune allele autosomico recessivo è in grado di produrre un pedigree che assomiglia a quello di un carattere autosomico dominante. Nella generazione I, un genitore è omozigote per l'allele recessivo di tipo O (ii) e l'altro è eterozigote. Nella generazione II, due nuove copie dell'allele i sono introdotte nella famiglia (II-1 e II-7), producendo tre omozigoti ii nella generazione III. Come risultato, l'ereditarietà di questo allele autosomico recessivo comune produce un pedigree pseudo-dominante, con membri di ogni generazione che mostrano il carattere e circa metà della prole in ogni generazione che esibisce il carattere.

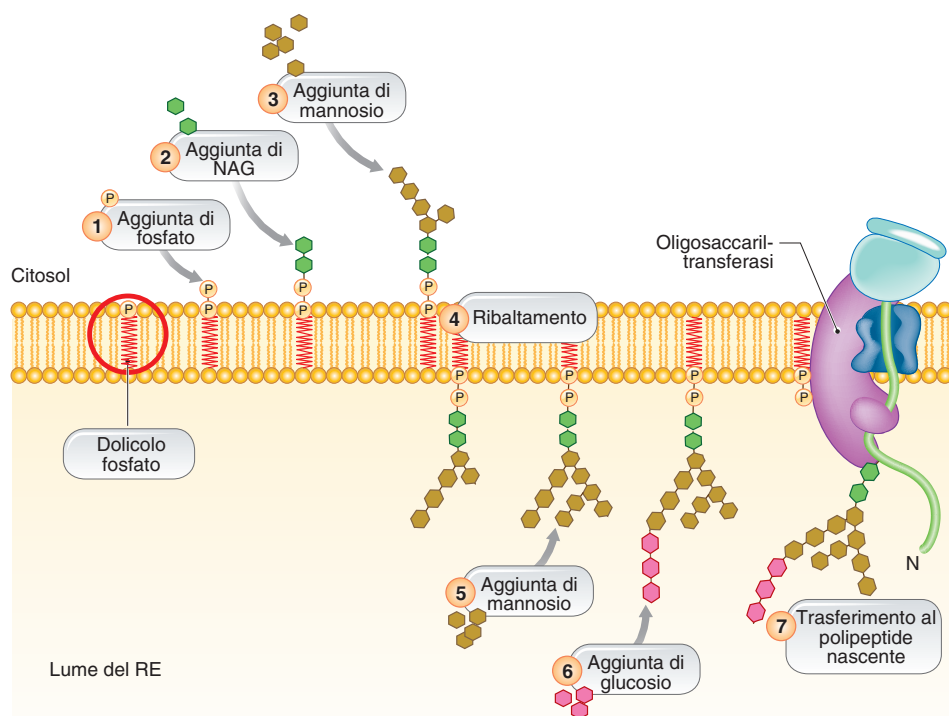


FIGURA 26.8 Le tappe della glicosilazione delle proteine nel reticolo endoplasmatico. NAG = *N*-acetilglucosammina.

26.5 A livello del RER si verifica un controllo di qualità delle proteine neosintetizzate

■ La glicosilazione ed il suo ruolo nel ripiegamento e acquisizione della configurazione finale tramite calnexina e calreticulina

Come sopra riportato, le prime fasi della glicosilazione nel reticolo endoplasmatico contribuiscono al controllo della corretta conformazione proteica. La maggior parte delle proteine viene infatti *N*-glicosilata e, dopo la rapida rimozione di due dei tre residui terminali di glucosio da parte delle glucosidasi I e II, acquisisce affinità per le proteine chaperon *calnexina* (CNX), di membrana e *calreticulina* (CRT), solubile, coinvolte nel corretto ripiegamento. Entrambe hanno affinità per specifici residui glucidici e sono quindi definibili come *lectine*. Il legame della proteina glicosilata con una di esse porta la proteina neosintetizzata a contatto con la proteina ERp57, che svolge lo stesso compito della disolfuro isomerasi; dopo l'interazione con ERp57, anche il terzo residuo di glucosio viene rimosso dalla glucosidasi II. Non essendo più un substrato della calnexina o della calreticulina, la

proteina viene ulteriormente privata di un residuo di mannosio, il che rappresenta una specie di viatico per l'esportazione verso l'apparato di Golgi. Se viceversa ERp57 non è riuscita a far assumere alla proteina la configurazione corretta, l'enzima *UDP-glucosio:glycoprotein glucosyl-transferasi* (UGGT) inserisce di nuovo un glucosio sull'oligosaccaride e il ciclo di legame con CNX/CRT e ERp57 può essere ripetuto, forse più e più volte. Sembra che in questo processo UGGT svolga il ruolo di "sensore" del corretto ripiegamento.

Il sistema dei chaperoni del RE controlla anche altri aspetti relativi alla configurazione finale delle proteine, come la formazione di complessi multimerici, ad esempio la formazione delle triple eliche del procollagene o l'assemblaggio delle catene pesanti e leggere delle immunoglobuline (si veda paragrafo successivo). Anche se molte di queste modalità di controllo non sono note nel dettaglio, è però associato che le proteine sintetizzate nel RE sono soggette a numerosi controlli di qualità; le proteine che non li superano vengono esportate dal RE ed avviate alla degradazione, mentre solo le proteine "corrette" proseguono verso l'apparato di Golgi.

L'esempio delle immunoglobuline

Un esempio particolarmente significativo di controllo di qualità nel reticolo endoplasmatico che integra la *N*-glicosilazione e l'azione delle proteine

chaperon è rappresentato dall'*assemblaggio delle immunoglobuline* (Ig). Queste proteine sono costituite da più catene polipeptidiche che devono, non solo raggiungere il corretto ripiegamento individuale, ma anche associarsi secondo una precisa stechiometria (due catene pesanti e due catene leggere nel caso delle IgG).

Le catene pesanti neosintetizzate vengono inizialmente sottoposte al controllo di qualità mediato dalla *N*-glicosilazione. Dopo la "rifinitura" iniziale dei glicani, la presenza di un singolo residuo di glucosio consente il legame con la calnexina, che trattiene la proteina nel RE favorendone il corretto ripiegamento. Parallelamente, le catene pesanti interagiscono con lo chaperone BiP, che si lega alle regioni idrofobiche esposte (in particolare nel dominio C_{H1}), prevenendo sia l'aggregazione sia l'esportazione prematura dal RE. Finché la catena pesante non si associa correttamente alla catena leggera, essa rimane trattenuta nel lume del RE. L'interazione con la catena leggera induce infatti un cambiamento conformazionale che maschera le superfici riconosciute da BiP, determinandone il rilascio del complesso e la sua progressione lungo la via secretiva verso il Golgi.

Anche la formazione dei ponti disolfuro intercatena contribuisce in modo decisivo alla maturazione della molecola ed è catalizzata dalla PDI. Solo le immunoglobuline che hanno acquisito la corretta struttura quaternaria possono essere esportate dal RE. Al contrario, le catene o i complessi assemblati in modo incompleto vengono retrotraslocati nel citosol e avviati alla degradazione attraverso il sistema ubiquitina-proteasoma mediante il meccanismo ERAD (*ER-associated degradation*, descritto in dettaglio nel prossimo paragrafo). L'esempio delle immunoglobuline dimostra quindi che il controllo di qualità del RE non sorveglia solo il ripiegamento dei singoli polipeptidi, ma garantisce anche la fedeltà dell'assemblaggio dei complessi multiproteici.

■ Le proteine incapaci di assumere la corretta conformazione nel RE sono trasportate nel citosol e avviate alla degradazione: il sistema ERAD

Il controllo di qualità delle proteine sintetizzate nel RE offre loro numerose opportunità per adottare la corretta configurazione, attraverso ripetuti tentativi di ripiegamento controllati dai chaperoni; tuttavia, il RE non può trattenere all'infinito le proteine "errate" e le avvia alla degradazione, con un sistema ancora poco noto nei dettagli molecolari, che prende il nome di ERAD (*ER-associated degradation*). Così come non è ancora stato chiarito quale sia in ultima analisi il meccanismo di ri-

conoscimento di una configurazione proteica corretta, resta indeterminato anche cosa induca il RE a prendere la decisione finale di degradare le proteine irrimediabilmente errate. Tuttavia, i punti fermi di tale meccanismo sono i vari passaggi necessari per l'esecuzione dell'ERAD. Innanzitutto, uno o più complessi, che sicuramente coinvolgono chaperoni, identificano la proteina da degradare; una delle proteine che svolgono tale compito è EDEM, una lectina che riconosce gli oligosaccaridi privi di mannosio.

Le proteine da degradare sono quindi esportate nel citosol, dopo essere state inserite in un traslocone, forse Sec61p. Il trasferimento è probabilmente analogo a quello utilizzato dai batteri che si avvalgono di trasportatori Sec per esportare proteine all'esterno. Una proteina essenziale in questo processo potrebbe essere la proteina di membrana *derlina*, che sembra coinvolta sia nel trasferimento al citosol, sia nelle fasi successive di eliminazione della proteina mal ripiegata. Probabilmente associati con il versante citoplasmatico della membrana del RE si trovano gli enzimi che ubiquitinano la proteina da degradare (Cap. 17). La proteina ubiquitinata viene poi inserita nel proteasoma e qui degradata (Cap. 17). A volte, però, si osserva che le proteine trasferite nel citosol, invece di essere distrutte, formano degli aggregati (*aggregosomi*), che possono risultare altamente tossici per la cellula.

■ L'accumulo nel lume del RE di proteine non correttamente ripiegate determina una risposta cellulare di allarme: la UPR

Nonostante l'abbondanza di chaperoni nel RE e nonostante la possibilità di eliminare le proteine non correttamente avvolte, vi sono condizioni che determinano l'accumulo nel RE di proteine difettose. Questa situazione può causare il blocco del flusso di proteine attraverso la via secretoria e può essere molto pericolosa per la cellula se si protrae a lungo, poiché gran parte della sintesi proteica passa attraverso il RE. La soluzione può venire dall'adozione di una risposta coordinata e complessa che coinvolge la regolazione genica: tale risposta prende il nome di *risposta al mal ripiegamento delle proteine* (UPR, *unfolded protein response*) e può essere scatenata da uno dei seguenti eventi: aumento eccessivo di temperatura, infezioni virali, ipossia, eccessiva concentrazione di calcio, mancanza di glucosio, presenza di sostanze chimiche o di farmaci o, infine, dalla presenza di mutazioni in una proteina sintetizzata abbondantemente in un dato tipo



Semestre Filtro 2026-2027

P. Bonaldo • C. Brancolini • P. Ghiorzo • A. Poletti • P. Riva

Biologia cellulare e principi di Genetica

Manuale conforme al **Syllabus**
per il **semestre filtro 2026-2027**

Nel volume trovi strumenti utili per studiare meglio

Accedi ai **contenuti digitali** e alle risorse pensate per supportarti
nella preparazione al **semestre filtro**.



Eddie,
l'assistente virtuale
per sintesi e quiz



APP EXAM MANAGER
con migliaia
di quiz di Biologia



Versione
Ebook

Le risorse digitali sono accessibili tramite il **codice personale** presente nel volume.
Attivazione online. Servizio gratuito con validità di **18 mesi**.

EdiSES
EDIZIONI

