

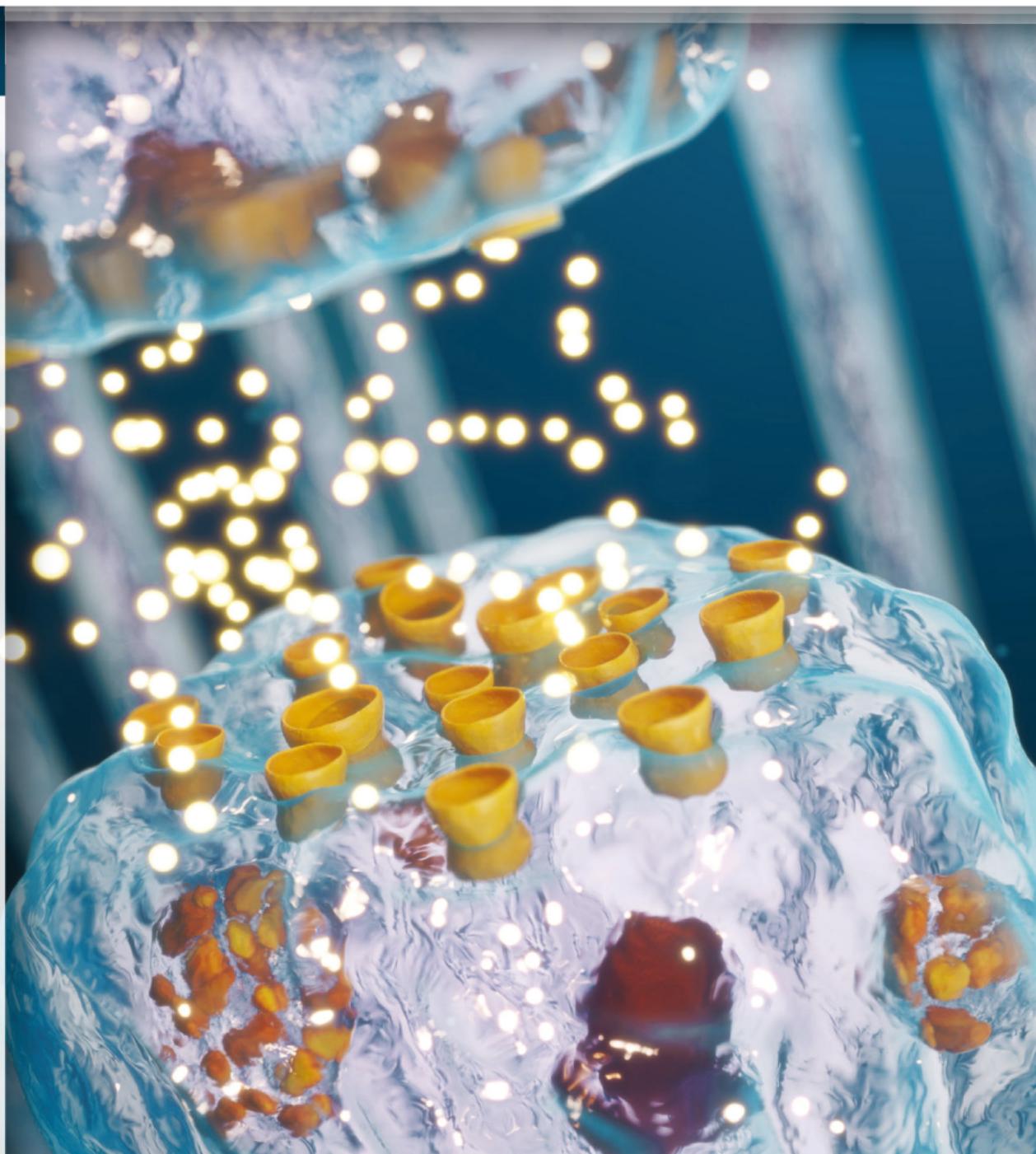


P. Bonaldo • C. Brancolini • E. Ginelli • M. Malcovati • A. Poletti

# Molecole, Cellule e Organismi

II Edizione

R. Asselta  
A. Barbon  
D. Barisani  
P. Braghetta  
S. Cecconi  
M. Cescon  
S. Ciafrè  
V. Crippa  
P. Defilippi  
S. Duga  
F. Frabetti  
A. Gallone  
P. Ghiorzo  
P. Limonta  
M. Marini  
A. Modesti  
R. M. Moretti  
E. Moro  
M. Mottes  
M. Nigro  
S. Paladino  
F. Piva  
P. Piomboni  
A. Provenzani  
M. G. Romanelli  
L. Rossi  
P. Rusmini  
A. Salvetti





# Accedi all'ebook e ai contenuti digitali

**Espandi le tue risorse**  
un libro che **non pesa**  
e si **adatta** alle dimensioni  
del **tuoi lettore!**



▼  
COLLEGATI AL SITO  
**EDISESUNIVERSITA.IT**

▼  
ACCEDI AL  
**MATERIALE DIDATTICO**

▼  
SEGUI LE  
**ISTRUZIONI**

Utilizza il codice personale contenuto nel riquadro per registrarti al sito **edisesuniversita.it** e attivare 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 **edisesuniversita.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 o autenticati tramite facebook
- attendi l'email di conferma per perfezionare la registrazione
- torna sul sito **edisesuniversita.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.
- **Software di simulazione:** un vastissimo database di quesiti a risposta multipla per effettuare esercitazioni sull'**intero programma** o su **argomenti specifici**.

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

Lungo le pagine del testo sono presenti dei **QRcode** (figure, tavole, riquadri o paragrafi), immediatamente visualizzabili su smartphone o tablet inquadrando il codice QR riportato in calce alla pagina cartacea a cui si riferiscono. Potrai accedere a tali contenuti inserendo le tue credenziali solo al primo accesso (LOGIN).



# Molecole, Cellule e Organismi

II Edizione

*Coordinamento a cura di*

PAOLO BONALDO • CLAUDIO BRANCOLINI • ENRICO GINELLI  
MASSIMO MALCOVATI • ANGELO POLETTI



9 8 7 6 5 4 3 2 1 0  
2026 2025 2024 2023 2022

*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: Fotocomposizione TPM S.a.s. – Città di Castello (PG)*

*Fotoincisione e stampa: Petruzzi S.r.l. – via Venturelli 7/B – 06012 Città di Castello (PG)*

*Per conto della EdiSES Edizioni S.r.l. – Piazza Dante Alighieri, 89 – Napoli*

[www.edisesuniversita.it](http://www.edisesuniversita.it)  
[assistenza.edises.it](mailto:assistenza.edises.it)

ISBN 978 88 3623 101 0

---

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](http://assistenza.edises.it)

# Autori



Rosanna Asselta	<i>Università degli Studi di Milano Humanitas - cap. 21</i>
Alessandro Barbon	<i>Università degli Studi di Brescia - cap. 20</i>
Donatella Barisani	<i>Università degli Studi di Milano Bicocca - cap. 33</i>
Paolo Bonaldo	<i>Università degli Studi di Padova - cap. 17</i>
Paola Braghetta	<i>Università degli Studi di Padova - cap. 17</i>
Sandra Cecconi	<i>Università degli Studi dell'Aquila - cap. 32</i>
Matilde Cescon	<i>Università degli Studi di Padova - cap. 24</i>
Silvia Ciafrè	<i>Università degli Studi di Roma Tor Vergata - cap. 25</i>
Valeria Crippa	<i>Università degli Studi di Milano La Statale - cap. 24</i>
Paola Defilippi	<i>Università degli Studi di Torino - capp. 13, 14</i>
Stefano Duga†	<i>Università degli Studi di Milano Humanitas - cap. 21</i>
Flavia Frabetti	<i>Università degli Studi di Bologna - cap. 23, Riq. 24.1</i>
Anna Gallone	<i>Università degli Studi di Bari - cap. 22 (Par. 22.1 – 22.6)</i>
Paola Ghiorzo	<i>Università degli Studi di Genova - cap. 12</i>
Patrizia Limonta	<i>Università degli Studi di Milano La Statale - cap. 31</i>
Massimo Malcovati	<i>Università degli Studi di Milano La Statale - Introd., capp. 3-11</i>
Marina Marini	<i>Università degli Studi di Bologna - cap. 23, Riq. 24.1</i>
Alessandra Modesti	<i>Università degli Studi di Firenze - cap. 26</i>
Roberta Manuela Moretti	<i>Università degli Studi di Milano La Statale - cap. 30</i>
Enrico Moro	<i>Università degli Studi di Padova - cap. 24</i>
Monica Mottes	<i>Università degli Studi di Verona - capp. 18, 19</i>
Marco Nigro	<i>Università degli Studi di Pisa - cap. 1</i>
Simona Paladino	<i>Università degli Studi di Napoli Federico II - cap. 28</i>
Paola Piomboni	<i>Università degli Studi di Siena - cap. 15</i>
Francesco Piva	<i>Università Politecnica delle Marche - cap. 16</i>
Angelo Poletti	<i>Università degli Studi di Milano La Statale - cap. 29</i>

Alessandro Provenzani	<i>Università degli Studi di Trento - cap. 22 (Par. 22.7)</i>
Maria Grazia Romanelli	<i>Università degli Studi di Verona - capp. 18, 19, 27</i>
Leonardo Rossi	<i>Università degli Studi di Pisa - cap. 2</i>
Paola Rusmini	<i>Università degli Studi di Milano La Statale - cap. 24</i>

***Revisione a cura di:***

Paolo Bonaldo	<i>Università degli Studi di Padova</i>
Claudio Brancolini	<i>Università degli Studi di Udine</i>
Enrico Ginelli	<i>Università degli Studi di Milano La Statale</i>
Massimo Malcovati	<i>Università degli Studi di Milano La Statale</i>
Angelo Poletti	<i>Università degli Studi di Milano La Statale</i>
Alessandra Salvetti	<i>Università degli Studi di Pisa</i>

***Coordinamento a cura di:***

Paolo Bonaldo	<i>Università degli Studi di Padova</i>
Claudio Brancolini	<i>Università degli Studi di Udine</i>
Enrico Ginelli	<i>Università degli Studi di Milano La Statale</i>
Massimo Malcovati	<i>Università degli Studi di Milano La Statale</i>
Angelo Poletti	<i>Università degli Studi di Milano La Statale</i>

***Hanno partecipato alla precedente edizione:***

Gianfranco Badaracco, Giuseppina De Petro, Elio Messi, Giovanni Principato

# Prefazione alla Seconda Edizione



Nei sei anni trascorsi dall'uscita della Prima Edizione di *Molecole, Cellule e Organismi* l'avanzamento delle conoscenze nei diversi campi della Biologia non è rallentato: grazie a nuovi approcci sperimentali e alla disponibilità di strumenti informatici sempre più potenti, non solo le informazioni sui meccanismi alla base dei fenomeni biologici sono accresciute, ma la valutazione della relativa rilevanza dei vari processi nel mantenimento dell'omeostasi cellulare ha continuato ad evolversi. In parallelo, ciò ha offerto la base per l'approfondimento della comprensione di processi patologici, per l'individuazione di nuove tecniche sempre più mirate e personalizzate nella prevenzione e nella terapia di patologie e per lo sviluppo di nuovi approcci farmacologici. Queste nuove conoscenze rappresentano quindi un bagaglio indispensabile per gli studenti universitari di materie biologiche, specialmente per quelle finalizzate all'ambito sanitario, affinché essi siano in grado di utilizzarle come base per seguirne i continui sviluppi.

Abbiamo quindi ritenuto necessario aggiornare, ampliare, ridurre in alcuni punti e in parte riorganizzare il Volume, affiancando ai Coordinatori e a gran parte degli Autori della Prima Edizione nuovi Coordinatori e nuovi Autori.

Le caratteristiche e l'impostazione del Volume sono state conservative con alcune innovazioni: la parte storica dell'*Introduzione* è stata trasferita alla versione elettronica; il capitolo sull'*Origine della vita cellulare*, rivisto soprattutto nella parte relativa all'ipotesi dell'origine nelle sorgenti idrotermali sottomarine, è stato spostato come Capitolo 1 all'inizio delle *Premesse* ed è seguito da un nuovo capitolo sulla *Classificazione degli organismi viventi*, per fornire allo studente un quadro sistematico di riferimento agli argomenti trattati nei capitoli successivi.

Nella Seconda Parte *Struttura e funzione della cellula e delle sue parti*, il tema della membrana plasmatica è stato ampliato e ripartito in due capitoli, il primo dedicato al transito dei composti attraverso di essa ed ai fenomeni elettrici di cui è sede (Capitolo 11), il secondo alla comunicazione tra cellule e alla trasduzione del segnale (Capitolo 12).

Nella Terza Parte *Flusso di informazione all'interno della cellula*, al capitolo sulla *Traduzione* (Capitolo 22) è stato aggiunto un nuovo paragrafo che analizza in dettaglio la regolazione della traduzione negli eucarioti ed è stato redatto un nuovo capitolo (Capitolo 24) sul controllo di qualità delle proteine e sull'autofagia.

Nella Quarta Parte *Flusso di informazione da una generazione cellulare all'altra*, l'argomento della cellula tumorale è stato separato da quello del ciclo cellulare ed è oggetto del nuovo Capitolo 31.

Sono presenti *Domande di ricapitolazione* alla fine di ogni capitolo.

Questa Nuova Edizione è stata resa possibile grazie all'impegno e alla disponibilità sia dei Colleghi che hanno redatto i capitoli della Prima Edizione, che si sono sobbarcati il compito di rivedere e aggiornare i loro testi, sia dei Colleghi che hanno redatto le nuove parti. A tutti va il ringraziamento per la disponibilità ad apportare ai loro contributi le modifiche rivelatesi necessarie per eliminare ripetizioni o colmare lacune emerse dopo la prima stesura, nonché per uniformare il linguaggio e la terminologia utilizzati.

Come nel caso della Prima Edizione, la versione cartacea è affiancata da una versione elettronica, disponibile sulla piattaforma dedicata che consente al docente di selezionare contenuti del Volume e di arricchirli con propri contributi.

Una soluzione innovativa è stata adottata al fine di mantenere la trattazione il più lineare possibile senza perdere la possibilità di approfondire determinati aspetti secondari. Ciò rende ancor più stretta la relazione tra la versione cartacea e quella elettronica. Infatti alcune figure, riquadri o paragrafi sono stati spostati online e sono immediatamente visualizzabili su smartphone o tablet inquadrando il *QRcode* riportato in calce alla pagina cartacea a cui si riferiscono.

Il più caloroso ringraziamento va infine alla redazione scientifica universitaria della EdiSES Edizioni S.r.l.

*I Coordinatori*



# Prefazione alla precedente edizione



Nel giro di pochi decenni la Biologia ha conosciuto uno sviluppo straordinario: i meccanismi che determinano e regolano molti fenomeni biologici sono stati chiariti in grande dettaglio sia a livello cellulare sia a livello molecolare; 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 e concetti ritenuti definitivamente acquisiti hanno dovuto essere rivisti e ridimensionati. *L'Introduzione* del volume cerca di documentare molto sinteticamente questo straordinario sviluppo descrivendo le tappe attraverso cui i grandi temi della Biologia si sono evoluti.

Di fronte a questa effervescente di conoscenze, la selezione del materiale per un testo rivolto a studenti dei primissimi anni dei Corsi di Laurea a base biologica e medica comporta inevitabilmente un buon grado di arbitrarietà. La scelta fatta nel redigere questo volume è stata quella di fornire un'analisi accurata della "logica" dei processi biologici fondamentali, limitando la descrizione dettagliata ad alcuni esempi specifici, in modo da fornire allo studente le basi per comprendere autonomamente la loro applicazione a nuovi casi particolari, senza far assumere al volume un carattere encyclopedico. Per molti capitoli, in appendice, è inoltre fornita una lista di monografie per ulteriori approfondimenti di specifici argomenti.

D'altra parte, per compensare l'eterogeneità del background culturale degli studenti dei primi anni e la diversa collocazione temporale nelle varie sedi universitarie dei Corsi di Biologia di base rispetto a corsi propedeutici come Chimica e Fisica, è stata introdotta una Prima parte del volume, *Premesse*, in cui vengono sinteticamente presentati i concetti e le conoscenze di chimica, chimica-fisica e biochimica necessari alla comprensione dei fenomeni biologici, evitando di intercalarli nella trattazione dei processi biologici, e contemporaneamente ne viene fornita allo studente una "lettura in chiave biologica", sottolineando gli aspetti che maggiormente contribuiscono alla comprensione dei fenomeni biologici.

La Seconda parte, *Struttura e funzione della cellula e delle sue parti*, analizza dal punto di vista morfologico, molecolare e funzionale la cellula e le strutture che la compongono, mentre la Terza, *Il flusso di informazione all'interno della cellula*, descrive i meccanismi che trasformano l'informazione genetica in strutture funzionanti e la loro regolazione, e la Quarta, *Il flusso di informazione da una generazione cellulare all'altra*, descrive il processo della replicazione del DNA, i meccanismi della divisione cellulare, la regolazione e le alterazioni del ciclo cellulare. La Quinta parte, *La riproduzione*, infine, affronta brevemente il tema dei diversi tipi di riproduzione con particolare riguardo alla riproduzione sessuata e alla meiosi, dello sviluppo embrionale e del differenziamento e si conclude con un capitolo sulle recenti teorie sull'origine della vita cellulare.

La scelta di affiancare alla versione cartacea del volume una versione elettronica, basata su di una piattaforma che consente al docente di selezionare i contenuti del volume e di arricchirli con propri contributi adattandolo così allo specifico corso, dovrebbe permettere sia di garantire di anno in anno l'aggiornamento o la modifica dei contenuti, sia di ovviare, almeno in parte, all'arbitrarietà delle scelte cui si è accennato sopra, sia di riempire eventuali lacune nei contenuti, sia, infine, di correggere possibili errori.

Vorremmo infine ringraziare gli Autori che hanno contribuito alla redazione del volume, non solo per l'impegno e la professionalità posti, ma anche, e soprattutto, per la disponibilità ad apportare ai loro capitoli le modifiche che si sono rivelate necessarie sia per uniformare il linguaggio e la terminologia, sia per eliminare sovrapposizioni e per riempire lacune emerse dopo la prima stesura dei testi. Un ulteriore ringraziamento va ai colleghi che hanno letto e discusso varie parti del testo, in particolare al Prof. Severino Ronchi dell'Università Statale di Milano per la discussione del capitolo sulla chimica e la chimica-fisica di rilevanza biologica, fornendo preziosi consigli e critiche.

Un caloroso ringraziamento finale va alla segreteria di redazione della EdiSES, in particolare alle Dottoresse Lucia Cavestri e Rossana Favorito e alla disegnatrice Martina Troise, senza la cui attenzione, competenza e revisione critica il volume non sarebbe stato realizzato.



# Indice generale



## INTRODUZIONE

Che cos'è una cellula e che cosa la caratterizza?

1.1	Cellula: struttura di base di tutti gli esseri viventi .....	I-1
	■ Dimensioni.....	I-2
	■ Forma.....	I-2
	■ Moltiplicazione.....	I-2
1.2	Caratteristiche fondamentali della materia vivente e grandi temi della biologia .....	I-3
	■ Complessità specificamente definita .....	I-3
	■ Capacità di accrescere.....	I-4
	■ Capacità di autoriprodursi .....	I-4
	■ Capacità di reagire a stimoli esterni.....	I-5
	■ Congruità con l'ambiente .....	I-5

QRcode00-o Paragrafo I-3 – Breve storia della biologia cellulare e molecolare

## PARTE I PREMESSE

## CAPITOLO 1

Origini della vita cellulare

1.1	Introduzione.....	4
1.2	Origini della vita cellulare, ipotesi 1: la vita ha preso origine dal “brodo primordiale” .....	5
	■ Origine prebiotica di molecole organiche semplici .....	6
	■ Sintesi non enzimatica di RNA .....	7
	■ Comparsa ed “evoluzione” di RNA dotati di proprietà catalitiche ed informazionali .....	8
	■ La vita diviene incapsulata .....	8
	■ Alcune obiezioni all'ipotesi del “brodo primordiale” .....	9
1.3	Origini della vita cellulare, ipotesi 2: la vita ha preso origine dalle sorgenti idrotermali sottomarine .....	11
	■ Il grande salto: batteri ed archei si svinco-	

	larono indipendentemente dal loro incubatore minerale .....	12
1.4	Fotosintesi ossigenica: una rivoluzionaria “invenzione” dei cianobatteri .....	15
1.5	Origine degli eucarioti: una storia di simbiosi	17
	■ Eucarioti nell'albero evolutivo .....	17
	■ Il ritratto di LECA, l'ultimo antenato eucariotico comune.....	18
	■ Origine del mitocondrio e comparsa degli eucarioti, due storie intrecciate .....	19
	■ Origine del cloroplasto .....	22

QRcode01-1 Età della Terra

## CAPITOLO 2

Classificazione degli organismi viventi

2.1	Sistematica e tassonomia per classificare la biodiversità.....	26
2.2	Nomenclatura binomiale e categorie tassonomiche.....	26
2.3	Il dominio rispecchia l'organizzazione strutturale dei diversi tipi di cellule.....	26
2.4	Relazioni evolutive, filogenesi e strumenti della sistematica .....	27
	■ Omologie e omoplasie .....	27
	■ Caratteri ancestrali e derivati .....	27
	■ Sistematica evolutiva e cladistica .....	28
	■ Le differenze nelle sequenze di DNA come orologio molecolare per datare la divergenza tra le specie .....	29
2.5	Domini .....	29
	■ Dominio Eubacteria .....	29
	■ Dominio Archaea .....	30
	■ Dominio Eukarya .....	30

QRcode02-1 Tabella 2.1 – Domini e regni

QRcode02-2 Figura 2.4 – Relazioni filogenetiche tra protisti ed eucarioti

QRcode02-3 Figura 2.7 – Filogenesi dei funghi

QRcode02-4 Figura 2.8 – Gruppi principali di piante

QRcode02-5 Figura 2.11 – Albero filogenetico del regno Animalia

QRcode02-6 Figura 2.16 – Albero filogenetico dei cordati

QRcode02-7 Tabella 2.3 – Alcuni gruppi (ordini) di mammiferi euteri viventi

## CAPITOLO 3

### Concetti e nozioni di chimica e chimica-fisica di rilevanza biologica

3.1	Spontaneità e reversibilità dei processi: le leggi della termodinamica .....	50
	■ Primo principio della termodinamica o legge della conservazione dell'energia ....	50
	■ Secondo principio della termodinamica ..	51
	■ Combinazione del primo e del secondo principio della termodinamica: l'energia libera.....	51
3.2	Reversibilità delle reazioni chimiche; relazione tra $K_{eq}$ ed energia .....	52
	■ Esempio di un sistema biologico che non soddisfa le leggi della termodinamica ....	52
3.3	Forza e stabilità dei legami chimici.....	54
	■ Legami chimici.....	54
	■ La presenza di doppi legami alternati a legami semplici nei composti organici conferisce loro particolari proprietà.....	56
	■ Elettronegatività degli atomi; molecole polari e apolari.....	57
	■ Forza dei legami chimici .....	58
	■ Legami secondari o deboli .....	58
3.4	Importanza biologica dei legami secondari; concetto di complementarietà delle superfici delle molecole.....	60
	■ Le strutture cellulari e i processi biologici si basano su interazioni specifiche e reversibili tra molecole .....	60
	■ Complementarietà di superficie tra molecole .....	60
	■ Ruolo dei legami secondari nel determinare la struttura tridimensionale delle macromolecole biologiche .....	61
3.5	Ossidорiduzioni .....	62
	■ Reazioni di ossidoriduzione.....	62
	■ Potenziale di ossidoriduzione .....	62
	■ Relazione tra $\Delta E_o$ 'e $\Delta G^o$ '.....	63
	■ Numero di ossidazione .....	64
3.6	I fenomeni elettrici che si verificano nella materia vivente sono spiegati dall'elettrochimica.....	64
	■ Legge di Nernst.....	64
	■ Pile a concentrazione.....	65
3.7	Energia di attivazione e catalizzatori.....	66
	■ Energia di attivazione.....	66
	■ Catalizzatori .....	67
QRcode03-1	Esempio di un sistema biologico che non soddisfa le leggi della termodinamica	
QRcode03-2	Calcolo del numero di ossidazione	

## CAPITOLO 4

### Chimica delle cellule

4.1	Composizione chimica delle cellule.....	72
4.2	Acqua e sua importanza .....	72
	■ La vita, come la conosciamo oggi, sarebbe impossibile in assenza di acqua .....	72
	■ Basi delle proprietà chimico-fisiche dell'acqua .....	72
	■ Acqua come solvente .....	74
	■ Dissociazione dell'acqua e pH .....	77
4.3	Caratteristiche delle soluzioni acquose.....	78
	■ Acidi e basi .....	78
	■ Diffusione .....	79
	■ Pressione osmotica .....	80
	■ Equilibrio di Donnan .....	80
	■ Membrane biologiche come membrane semipermeabili .....	81
4.4	Composti organici del carbonio .....	82
4.5	Varie forme di isomeria presenti nei composti organici .....	84
	■ Isomeria di catena .....	84
	■ Isomeria di posizione .....	84
	■ Isomeria ottica (o stereoisomeria) .....	84
	■ Isomeria cis-trans .....	85
	■ Tautomeria .....	85
4.6	Principali classi di composti biologici .....	85
	■ Carboidrati .....	86
	■ Lipidi .....	88
4.7	Macromolecole biologiche e informazione biologica .....	93
	■ Macromolecole biologiche come polimeri .....	93
	■ Polimeri regolari e polimeri informazionali .....	94
	■ Natura dell'informazione biologica .....	95

## CAPITOLO 5

### Proteine

5.1	Per la loro versatilità funzionale, le proteine rappresentano l'hardware delle cellule .....	98
5.2	Proteine solubili, proteine insolubili e proteine di membrana .....	98
5.3	Struttura chimica delle proteine .....	99
	■ Proteine semplici e proteine coniugate .....	99
	■ Alfa-amminoacidi .....	99
	■ Legame peptidico .....	101
5.4	Livelli di organizzazione strutturale delle proteine .....	102
	■ Allo stato nativo, tutte le molecole di una data proteina sono ripiegate nello spazio nello stesso modo .....	102
	■ Diversi livelli di organizzazione strutturale delle proteine .....	102
	■ Struttura primaria .....	103
	■ Varianti delle proteine .....	103
	■ Strutture secondarie .....	104
	■ Strutture secondarie possono essere associate a formare motivi presenti in proteine diverse .....	106



■ Struttura terziaria.....	106
■ Domini.....	107
■ Struttura quaternaria.....	109
■ Non tutte le molecole proteiche hanno strutture rigide, fissate una volta per tutte	109
<b>5.5 Denaturazione e rinaturazione delle proteine</b>	110
■ La denaturazione delle proteine dimostra che la loro funzione biologica dipende dalla loro struttura tridimensionale .....	110
■ La rinaturazione dimostra che la sequenza degli amminoacidi delle catene polipeptidiche è sufficiente per definirne la struttura tridimensionale .....	111
<b>5.6 Regolazione dell'attività biologica delle proteine</b>	111
■ Attivazione per taglio proteolitico.....	112
■ Regolazione allosterica.....	112
■ Regolazione per modificazione covalente	114
■ La localizzazione all'interno della cellula può contribuire a regolare l'attività delle proteine .....	116
<b>5.7 Il confronto delle strutture di proteine diverse consente di chiarirne i rapporti tra struttura e funzione.....</b>	116
■ Proteine omologhe.....	116
■ Le proteine omologhe hanno sequenze simili, ma non identiche.....	116
■ Funzioni simili in proteine diverse sono svolte da segmenti di catena polipeptidica con sequenze simili .....	118
<b>Riquadro 5.2 Quando una conformazione scorretta di una proteina è al cuore di una patologia .....</b>	119
QRcode05-1 Tabella 5.2 – Struttura di alcune proteine	
QRcode05-2 Figura 5.5 – Rappresentazione schematica della molecola dell'emoglobina umana	
QRcode05-3 Figura 5.19 – Illustrazione schematica dell'attivazione per taglio proteolitico del chimotripsinogeno	
QRcode05-4 Riquadro 5.1 – Interazioni tra substrato e attivatori o inibitori allosterici	
QRcode05-5 Figura 5.25 – Struttura tridimensionale di alcune globine	

## CAPITOLO 6

### Enzimi e vie metaboliche

<b>6.1 Le cellule sono straordinari laboratori chimici .....</b>	126
<b>6.2 Enzimi .....</b>	126
■ Gli enzimi agiscono formando un complesso enzima-substrato a livello del quale avviene la catalisi.....	127
■ Cofattori e coenzimi.....	129
■ Regolazione dell'attività degli enzimi .....	131
<b>6.3 Vie (o catene) metaboliche .....</b>	131
■ Organizzazione delle vie metaboliche .....	131
■ Ciascuna via metabolica, nel suo insieme, avviene con liberazione di energia.....	132

■ Il flusso di metaboliti lungo le vie metaboliche è sottoposto a precisi meccanismi di regolazione.....	134
--	-----

## CAPITOLO 7

### Acidi nucleici

<b>7.1 Nucleotidi .....</b>	138
■ Classe di composti con importanti funzioni biologiche.....	138
■ Nucleotidi che costituiscono gli acidi nucleici.....	138
<b>7.2 Legame fosfodiesterico.....</b>	139
<b>7.3 Acido desossiribonucleico (DNA) .....</b>	140
■ Il DNA è il depositario dell'informazione genetica .....	140
■ La composizione in basi delle molecole di DNA che costituiscono il genoma delle cellule sembra incoerente con la sua funzione biologica .....	140
■ Le molecole di DNA sono costituite da due catene polinucleotidiche avvolte a spirale l'una attorno all'altra.....	141
■ Forma e dimensioni delle molecole di DNA.....	144
■ Le molecole di DNA possono essere piegate e/o presentare superavvolgimenti...	144
■ Le sequenze ripetute invertite (palindromi) possono dar origine a strutture cruciformi.....	145
■ L'andamento della denaturazione della doppia elica del DNA riflette la sua composizione in basi .....	146
■ La rinaturazione del DNA dimostra che catene complementari formano spontaneamente una doppia elica .....	147
■ Lo studio della kinetica di rinaturazione mette in evidenza l'esistenza nel DNA di diverse classi di sequenze .....	148
■ La tautomeria delle basi azotate ne modifica le caratteristiche di complementarietà .....	149
<b>7.4 Acido ribonucleico (RNA) .....</b>	151
■ Gli RNA sono coinvolti, direttamente o indirettamente, nella sintesi delle proteine .....	151
■ Struttura dell'RNA .....	151
■ Nelle cellule sono presenti molti tipi diversi di RNA .....	153
<b>7.5 Proteine che interagiscono con gli acidi nucleici .....</b>	153
■ Proteine che riconoscono e legano specifiche sequenze sul DNA .....	153
■ Enzimi che agiscono sugli acidi nucleici .....	157
QRcode07-1 Tabella 7.2 – Composizione in basi di alcuni DNA	
QRcode07-2 Figura 7.20 – Esempi di legami a idrogeno non canonici tra basi azotate nei tRNA di lievito	

## CAPITOLO 8

### Cellule e organismi

8.1	Classificazione delle cellule: cellule procariotiche e cellule eucariotiche .....	172
8.2	Membrana plasmatica: una struttura comune a tutte le cellule.....	173
8.3	Cellula procariotica.....	173
	■ Forma e dimensioni.....	173
	■ Struttura.....	174
	■ Metabolismo.....	177
	■ Sporulazione.....	177
	■ Moltiplicazione.....	177
8.4	Cellula eucariotica.....	177
	■ Forma e dimensioni.....	177
	■ Nucleo, struttura distintiva delle cellule eucariotiche .....	179
	■ Citosol.....	180
	■ Ribosomi e sintesi delle proteine .....	180
	■ Reticolo endoplasmatico ruvido .....	181
	■ Apparato di Golgi.....	182
	■ Esocitosi ed endocitosi .....	182
	■ Lisosomi .....	183
	■ Reticolo endoplasmatico liscio.....	184
	■ Mitocondri.....	184
	■ Perossisomi e microcorpi .....	185
	■ Citoscheletro: microtubuli, microfilamenti e filamenti intermedi .....	185
	■ Ciglia e flagelli .....	186
	■ Divisione cellulare: mitosi e ciclo cellulare .....	187
	■ Strutture specializzate delle cellule vegetali .....	188
	■ Matrice extracellulare .....	189
	■ Adesione cellula-cellula.....	190
	■ Giunzioni cellulari .....	190
8.5	Organismi mono- e pluricellulari.....	191
	■ Livelli di organizzazione negli organismi pluricellulari .....	192
8.6	Virus .....	192
	■ Struttura e morfologia.....	193
	■ Tropismo dei virus.....	194
	■ Genoma virale .....	194
	■ Infezione virale.....	194
	■ Infezione virale nei batteri .....	194
	■ Infezione virale nelle cellule eucariotiche .....	195
	■ Virus oncogeni .....	195

QRcode08-1 Figura 8.19 – Proteoglicani

## PARTE II

### STRUTTURA E FUNZIONE DELLA CELLULA E DELLE SUE PARTI

## CAPITOLO 9

### Membrane biologiche

9.1	Composizione chimica delle membrane biologiche .....	200
-----	--	-----

9.2	Lipidi di membrana .....	200
	■ Glicerofosfatidi .....	200
	■ Sfingolipidi .....	202
	■ Glicosil-diacyl-gliceroli .....	203
	■ Steroli .....	203
	■ I lipidi polari formano spontaneamente membrane a doppio strato lipidico.....	204
9.3	Mosaico fluido .....	206
9.4	Proteine di membrana.....	208
	■ Molte funzioni delle membrane dipendono dalla presenza di specifiche proteine. ....	208
	■ Le proteine di membrana presentano particolari strutture.....	208
	■ Molte proteine di membrana sono glicoproteine .....	209
9.5	Le membrane biologiche possono fondersi fra loro in condizioni controllate.....	211
9.6	Meccanismi di trasporto di ioni e sostanze polari attraverso le membrane .....	211
9.7	Diffusione semplice .....	212
	■ Osmosi: risorsa per alcuni tipi di cellule e problema per altri .....	213
9.8	Diffusione facilitata .....	214
	■ Caratteristiche della diffusione facilitata .....	214
	■ Meccanismo d'azione delle proteine coinvolte nella diffusione facilitata.....	215
	■ Porine: una via di mezzo tra canali e trasportatori .....	216
	■ Esempi di diffusione facilitata mediata da proteine canale: le acquaporine, canali che facilitano la diffusione dell'acqua attraverso le membrane.....	217
	■ Esempi di diffusione facilitata mediata da proteine canale: i canali ionici sono in grado di discriminare tra i vari ioni .....	217
	■ L'apertura e la chiusura di molti canali ionici sono regolate da specifici segnali .....	219
	■ I canali a controllo di voltaggio sono tipici dei tessuti eccitabili .....	219
	■ I canali ligando-dipendenti sono tipici di molte sinapsi .....	221
9.9	Trasporto attivo .....	222
	■ Caratteristiche del trasporto attivo .....	223
	■ Trasporto attivo diretto .....	223
	■ Pompe di tipo P .....	223
	■ Pompe di tipo V .....	227
	■ Pompe di tipo F .....	229
	■ Pompe di tipo ABC .....	229
	■ Batteriorodopsina: una pompa protonica che utilizza l'energia luminosa .....	230
	■ Trasporto attivo indiretto (o secondario) .....	231

QRcode09-1 Sistemi sperimentali per lo studio delle membrane artificiali di lipidi complessi

QRcode09-2 Gli esperimenti che hanno dimostrato l'esistenza della struttura a mosaico fluido

QRcode09-3 Esempio di diffusione facilitata mediata da proteine carrier: il trasporto del glucosio attraverso la membrana plasmatica

QRcode09-4 Tecnica del *patch clamp*

QRcode09-5 Figura 9.45 – Il retinale e il suo ruolo nel funzionamento della batteriorodopsina

## CAPITOLO 10

### Flusso di energia attraverso la materia vivente: il ruolo di mitocondri e cloroplasti

10.1	Ruolo dell'ATP nel metabolismo energetico delle cellule.....	236	■ 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 eletrochimico attraverso di essa...	257
	■ Il passaggio di energia dalle reazioni eso-ergoniche a quelle endoergoniche avviene grazie all'accoppiamento delle reazioni .....	237	■ La $F_0F_1$ ATPasi è una straordinaria macchina che trasforma energia eletrochimica in energia chimica dell'ATP .....	260
10.2	Le reazioni di ossidoriduzione forniscono l'energia per la sintesi dell'ATP .....	238	■ Trasporto di elettroni e fosforilazione ossidativa sono strettamente accoppiati: il trasporto di elettroni dipende dalla quantità di ADP nel mitocondrio.....	264
	■ La sintesi dell'ATP nelle cellule avviene con due meccanismi distinti.....	238	■ L'antiporto ATP/ADP garantisce che le ossidazioni mitocondriali avvengano solo quando la cellula ha necessità di energia .....	265
	■ Nella fosforilazione a livello del substrato solo alcuni composti possono donare un fosfato all'ADP per formare ATP .....	238	■ Il passaggio di metaboliti e ioni attraverso la membrana mitocondriale interna è assicurato da specifici trasportatori.....	265
	■ Composti di natura chimica diversa fungono da coenzimi nelle ossidoriduzioni biologiche.....	239	■ In assenza di trasportatori di nucleotidi piridinici, gli equivalenti riducenti formatisi nel citoplasma vengono trasferiti nella matrice da sistemi "navetta" tra citosol e matrice ...	266
	■ A seconda della natura dell'accettore ultimo di elettroni, il metabolismo delle cellule può essere aerobio o anaerobio.....	243	■ I mitocondri sono coinvolti anche in altri processi di grande importanza per il funzionamento delle cellule.....	266
	■ La demolizione dei composti organici avviene attraverso vie cataboliche convergenti .....	243	■ La matrice mitocondriale è sede della replicazione del DNA mitocondriale e della sintesi di alcune delle catene polipeptidiche degli enzimi della membrana .....	268
	■ Nelle cellule eucariotiche le vie cataboliche sono compartmentalizzate .....	245	10.4 Perossisomi e ossidoriduzioni che non producono ATP .....	268
	■ La glicolisi consente alle cellule di ottenere ATP in assenza di ossigeno .....	245	■ Produzione e demolizione dell'acqua ossigenata.....	268
	■ Il principale punto di regolazione del flusso di metaboliti lungo la glicolisi è a livello della fosfofruttochinasi.....	247	■ Il ciclo del gliossilato e la possibilità per batteri e tessuti vegetali di produrre glucosio dagli acidi grassi.....	269
	■ Il continuo funzionamento della glicolisi richiede l'utilizzazione di un composto che funga da accettore di elettroni: le fermentazioni.....	248	10.5 Organismi autotrofi .....	269
10.3	Mitocondri e produzione aerobica di ATP ...	248	10.6 Cloroplasti e fotosintesi .....	271
	■ Struttura dei mitocondri .....	248	■ Struttura dei cloroplasti .....	271
	■ Nella matrice mitocondriale la parziale ossidazione di piruvato, acidi grassi e dello scheletro di alcuni amminoacidi converge nella formazione di acetil-coenzima A.....	250	■ Clorofilla e altri pigmenti fotosintetici....	271
	■ L'acetil-coenzima A è completamente ossidato a $CO_2$ nel ciclo di Krebs .....	251	■ Organizzazione dei pigmenti fotosintetici e delle ossidoreduttasi nelle membrane ti-lacoidali .....	273
	■ Le ossidazioni che avvengono nella matrice mitocondriale producono la maggior parte dei coenzimi ridotti della cellula .....	253	■ Le reazioni della fase luminosa trasformano l'energia luminosa nell'energia chimica dell'ATP e del NADPH ridotto .....	274
	■ La comprensione dei meccanismi della respirazione cellulare e della fosforilazione ossidativa è stata possibile grazie alla combinazione di un approccio molecolare e di uno olistico.....	253	■ Le reazioni della fase oscura utilizzano ATP, NADPH e $CO_2$ per sintetizzare glucosio: il ruolo della rubisco .....	278
	■ 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.....	255	■ Regolazione dell'attività degli enzimi della fase oscura.....	279
	■ I trasportatori di elettroni sono organizzati in complessi multiproteici collegati da trasportatori mobili di elettroni .....	256	■ Difetti della rubisco.....	280
			■ Strategie per aggirare la bassa efficienza della rubisco: piante C <sub>3</sub> , C <sub>4</sub> e CAM.....	281
			■ Fotosintesi nei procarioti.....	283

QRcode10-1 Riquadro 10.1 – Controllo del livello intracellularare di fruttosio 2,6-bisfosfato

QRcode10-2 Figura 10.24 – Esperimento che dimostra l'attività della pompa protonica di uno dei complessi respiratori mitocondriali

- QRcode10-3 Riquadro 10.2 – Trasferimento di equivalenti riducenti dal citosol alla catena respiratoria ..... 310
- QRcode10-4 Riquadro 10.3 – Ciclo Q modificato
- QRcode10-5 Figura 10.29 – Dimostrazione dell'intervento della  $F_o F_1$  ATPasi nella fosforilazione ossidativa
- QRcode10-6 Figura 10.30 – Come la  $F_o F_1$  ATPasi sintetizza ATP
- QRcode10-7 Figura 10.34 – Dimostrazione sperimentale della relazione tra l'attività catalitica della  $F_o F_1$  ATPasi e la rotazione della subunità
- QRcode10-8 Bilancio del ciclo di Calvin

## CAPITOLO 11

Membrana plasmatica: un confine che controlla il transito di composti ed è sede di fenomeni elettrici

- 11.1 Funzioni della membrana plasmatica: una rapida panoramica ..... 288
- 11.2 Membrana plasmatica delle cellule procariotiche ..... 289
- 11.3 Membrana plasmatica delle cellule eucariotiche ..... 291
- Morfologia e struttura ..... 291
  - Le due facce della membrana plasmatica hanno caratteristiche molto diverse ..... 291
  - La fluidità della membrana è indispensabile al suo funzionamento ..... 292
  - Nella membrana delle cellule eucariotiche la mobilità delle singole molecole è soggetta a vincoli ..... 292
  - Le zolle lipidiche sono coinvolte in processi di grande importanza ..... 293
  - Le caveole hanno un ruolo nella trasduzione del segnale, nell'endocitosi e nelle proprietà meccaniche della membrana plasmatica ..... 293
  - Al di sotto della membrana plasmatica delle cellule prive di parete cellulare si trova uno "scheletro" di proteine citoplasmatiche che la rafforzano ..... 294
- 11.4 Traffico di composti attraverso la membrana ..... 295
- Modalità di controllo del trasporto attraverso la membrana plasmatica ..... 295
  - Integrazione delle funzioni della membrana plasmatica fra di loro e con quelle del citoplasma ..... 297
- 11.5 Fenomeni elettrici associati alla membrana plasmatica sono alla base di importanti processi biologici ..... 298
- Potenziale di membrana ..... 299
  - Potenziale d'azione ..... 300
  - Conduzione degli impulsi nervosi ..... 303
  - Passaggio degli impulsi nervosi da una cellula all'altra: le sinapsi ..... 305
  - Integrazione degli stimoli a livello delle cellule nervose ..... 309

- Molti veleni, tossine e farmaci agiscono a livello delle sinapsi chimiche ..... 310
- QRcode11-1 Riquadro 11.1 – Corteccia degli eritrociti
- QRcode11-2 Figura 11.19 – Rappresentazione schematica di una sinapsi elettrica
- QRcode11-3 Vescicole ancorate e vescicole di riserva

## CAPITOLO 12

Segnalazione cellulare e trasduzione del segnale

- 12.1 Caratteristiche generali dei sistemi di segnalazione cellulare ..... 314
- Tipi di segnalazione tra cellule negli organismi pluricellulari ..... 316
- 12.2 Recettori accoppiati a proteine G ..... 317
- Proteine G: timer molecolari attivati dai recettori ..... 318
  - Secondi messaggeri: molecole mobili all'interno della cellula con effetti diversi a seconda della proteina bersaglio ..... 319
  - Trasduzione del segnale: la via dell'AMP ciclico ..... 320
  - Secondi messaggeri derivati dal fosfati-dil-inositolo ..... 322
  - Rodopsine: fotorecettori accoppiati a proteine G ..... 325
  - L'ossido nitrico è coinvolto nella trasduzione del segnale che causa il rilassamento della muscolatura liscia dei vasi sanguigni ..... 328
- 12.3 Recettori dotati di attività protein-chinasica ..... 329
- Recettori dei TGF- $\beta$  ..... 330
  - Meccanismo di attivazione dei recettori dotati di attività tiroxina chinasica ..... 331
  - Proteina Ras e piccole proteine G monomeriche ..... 334
  - Vie delle MAP chinasi ..... 335
  - Via di Ras-MAP chinasi ..... 336
  - Un singolo recettore dotato di attività tiroxina chinasica può attivare diverse vie di segnalazione ..... 337
- 12.4 Diverse vie di trasduzione del segnale possono convergere, divergere ed influenzarsi a vicenda ..... 339
- QRcode12-1 Riquadro 12.1 – Via di segnalazione Wnt- $\beta$ -catenina: una molecola con molteplici funzioni
- QRcode12-2 Tabella 12.1 – Stimoli e risposte cellulari immediate da recettori accoppiati a proteine G
- QRcode12-3 Riquadro 12.2 – La scoperta del secondo messaggero
- QRcode12-4 Tabella 12.2 – Ormoni che agiscono stimolando la produzione di cAMP e loro effetti
- QRcode12-5 Tabella 12.3 – Risposte all'attivazione della protein-chinasici C
- QRcode12-6 Figura 12.13 – Aumento della concentrazione di  $Ca^{2+}$  nel citosol mediato dall'IP<sub>3</sub>

QRcode12-7 Tabella 12.4 - Recettori dotati di attività protein-chinasica intrinseca

## CAPITOLO 13

### Riconoscimento e interazioni tra cellule

13.1	Riconoscimento tra cellule.....	342
	■ Gruppi sanguigni.....	342
	■ Complesso maggiore di istocompatibilità.....	344
13.2	Adesione cellula-cellula.....	346
	■ Meccanismi di adesione cellula-cellula e proteine di adesione.....	346
	■ Ig-CAM.....	347
	■ Selectine.....	347
	■ Caderine.....	348
	■ Le CAM neurali sono coinvolte nell'organizzazione dei fasci di neuroni .....	348
	■ Ruolo delle Ig-CAM, delle selectine e delle integrine nelle interazioni fra leucociti e cellule endoteliali durante il processo di extravasazione .....	348
	■ Caderine nella transizione epitelio-mesenchima: dallo sviluppo embrionale alla patogenesi.....	349
13.3	Giunzioni specializzate cellula-cellula negli epitelii.....	349
	■ Le giunzioni occludenti (o strette) sigillano le cellule impedendo il passaggio di molecole tra cellule adiacenti .....	350
	■ Le giunzioni aderenti ancorano una cellula alle cellule adiacenti.....	351
	■ Desmosomi .....	352
	■ Giunzioni comunicanti .....	353
	■ Plasmodesmi .....	354

QRcode13-1 Figura 13.4 - Sintesi delle proteine MHC e origine dei peptidi associati alle proteine di classe I e II

QRcode13-2 Figura 13.9 - Il processo di adesione dei leucociti all'endotelio

QRcode13-3 Figura 13.10 - Il processo di transizione epitelio-mesenchima (EMT)

## CAPITOLO 14

### Matrice extracellulare

14.1	Strutture extracellulari delle cellule dei tessuti animali.....	358
	■ Fibronectina .....	359
	■ Laminine .....	360
	■ Collageni .....	361
	■ Elastina .....	363
	■ Proteoglicani e GAG .....	364
	■ Lamina basale .....	367
14.2	Adesione cellulare alla matrice extracellulare.....	367
	■ Integrine.....	368
	■ Integrine e adesioni focali.....	369
	■ Integrine e segnalazione .....	369
	■ Integrine negli emidesmosomi .....	370

14.3	Strutture extracellulari delle cellule vegetali.....	370
	■ Molecole della parete cellulare e loro organizzazione .....	371
	■ Sintesi della parete cellulare .....	372
14.4	Strutture extracellulari delle cellule procariotiche .....	372
	■ Parete cellulare dei batteri Gram-positivi .....	373
	■ Parete cellulare dei batteri Gram-negativi .....	374
	■ Spazio periplasmatico e sue funzioni .....	375
	■ Meccanismo di sintesi della parete cellulare nei procarioti.....	376
	■ Capsula batterica .....	376

QRcode14-1 Figura 14.7 - Sezione trasversale del modello molecolare semplificato della tripla elica dei collageni

QRcode14-2 Figura 14.10 - Legami crociati nell'elastina

QRcode14-3 Figura 14.25 - Struttura dell'LPS

## CAPITOLO 15

### Citoscheletro e motilità cellulare

15.1	Ruolo del citoscheletro e delle strutture contrattili.....	380
15.2	Microtubuli .....	380
	■ Struttura dei microtubuli: le tubuline .....	381
	■ Assemblaggio e stato dinamico dei microtubuli .....	382
	■ Centri di organizzazione dei microtubuli: ruolo della $\gamma$ -tubulina .....	384
	■ Proteine associate ai microtubuli .....	385
	■ Funzioni strutturali e motorie dei microtubuli: proteine motrici associate ai microtubuli .....	387
	■ Kinesine, "facchini" che trasportano "carichi" lungo i microtubuli verso l'estremità più .....	388
	■ Le dineine citoplasmatiche trasportano vescicole ed organelli verso l'estremità meno .....	390
	■ Ciglia e flagelli: struttura e movimenti .....	392
	■ Ciglio primario: una "antenna" cellulare .....	394
15.3	Microfilamenti .....	395
	■ Actina: struttura, assemblaggio, disassemblaggio e polarità dei filamenti .....	395
	■ Proteine che legano l'actina e loro funzioni .....	397
	■ L'assemblaggio/disassemblaggio dei filamenti di actina è alla base della motilità cellulare, dell'allungamento degli assoni e dei cambiamenti di forma delle cellule durante lo sviluppo embrionale .....	402
	■ Miosine e movimenti di organelli mediati da miosine .....	404
	■ Tipi di fibrocellule muscolari .....	407
	■ Contrazione del muscolo striato .....	408
	■ Accoppiamento stimolo-contrazione .....	409
	■ Contrazione del muscolo liscio .....	410
15.4	Filamenti intermedi .....	411
	■ I filamenti intermedi sono costituiti da un gruppo eterogeneo di proteine .....	412

- QRcode15-1 Farmaci che interferiscono con i microtubuli  
 QRcode15-2 Riquadro 15.1 – Tutta un'altra storia: i flagelli dei procarioti  
 QRcode15-3 Integrazione tra motilità microtubulo e microfilamento-mediata

## CAPITOLO 16

### Sistemi di membrane citoplasmatiche

- 16.1 Traffico di vescicole tra i compartimenti cellulari..... 418  
 16.2 Reticolo endoplasmatico..... 422
  - Il reticolo endoplasmatico ruvido (RER) è coinvolto nella sintesi, nel ripiegamento, nella modifica co-traduzionale e nel controllo di qualità di una rilevante parte del proteoma della cellula..... 423
  - Il sistema di controllo di qualità delle proteine sintetizzate nel RER porta al trasferimento nel citosol di quelle irrimediabilmente mal ripiegate ..... 424
  - Tra RER ed apparato di Golgi si svolge un intenso traffico bidirezionale di vescicole ..... 424
  - Vescicole rivestite da COPII..... 426
 16.3 Apparato di Golgi ..... 427
  - Vescicole ricoperte da COPI ..... 428
  - Nel *trans*-Golgi network avviene lo smistamento delle proteine destinate ai lisosomi, alla membrana plasmatica e alla secrezione (regolata e non)..... 428
  - Vescicole rivestite di clatrina..... 429
  - Vescicole destinate ai lisosomi ..... 431
  - Vescicole rivestite da complessi del retromero riportano i recettori del mannosio 6-fosfato al TGN ..... 432
 16.4 Esocitosi..... 432
  - Secrezione costitutiva ..... 433
  - Secrezione regolata ..... 433
 16.5 Endocitosi e fagocitosi: come la cellula internalizza materiale di grosse dimensioni ..... 434
  - L'endocitosi si basa sulla gemmazione di vescicole dalla membrana plasmatica verso il citoplasma..... 435
  - L'endocitosi mediata da recettori è un processo altamente specifico ..... 435
  - La fagocitosi permette alle cellule di inglobare particelle di grandi dimensioni.. 436
 16.6 Endosomi..... 437
  - Esosomi: un nuovo modo di comunicazione tra cellule ..... 439
 16.7 Lisosomi..... 440
  - Funzioni del lisosoma..... 441
  - Patologie lisosomali..... 444
 16.8 Reticolo endoplasmatico liscio..... 444
  - Il REL è la sede della sintesi dei lipidi delle membrane..... 444
  - Ruolo centrale del REL nel regolare i livelli di  $Ca^{2+}$  nel citosol..... 445
  - Ruolo fondamentale del REL nei processi di detossificazione ..... 445

- 16.9 Processo di detossificazione ..... 446
  - Caratteristiche generali degli enzimi di detossificazione ..... 447
  - Ruolo del REL nella fase I della detossificazione ..... 447
  - Citosol e fase II della detossificazione..... 447
  - Membrana plasmatica e fase III della detossificazione ..... 448
  - Gli enzimi di detossificazione sono inducibili ..... 448

QRcode16-1 Riquadro 16.1 – Modello del *molten globule*

QRcode16-2 Riquadro 16.2 – Ruolo del glutathione nel mantenere i gruppi sulfidrilici delle proteine del citosol allo stato ridotto

QRcode16-3 Riquadro 16.3 – Il meccanismo di avanzamento del materiale lungo l'apparato di Golgi è ancora controverso

QRcode16-4 Riquadro 16.4 – Vacuolo centrale delle cellule vegetali e sue molteplici funzioni

QRcode16-5 Esempi di reazioni catalizzate dal P450

## CAPITOLO 17

### Nucleo

- 17.1 Struttura del nucleo interfasico ..... 453
  - Invólucro nucleare..... 453
  - Lamina nucleare ..... 453
  - Il complesso del poro controlla il traffico di molecole da e per il nucleo ..... 455
  - Importazione ed esportazione di proteine nel nucleo ..... 457
  - Esportazione di RNA dal nucleo ..... 457
 17.2 Cromatina..... 459
  - Proteine associate al DNA: istori e proteine non istoriche..... 459
  - Istoni e loro struttura..... 460
  - Struttura base della cromatina: il nucleosoma..... 461
  - Livelli superiori di compattamento della cromatina..... 462
  - Eucromatina ed eterocromatina ..... 464
  - Ruolo degli istori e delle loro modificazioni nel determinare lo stato di compattamento della cromatina ..... 466
 17.3 Matrice nucleare..... 468
 17.4 Cromosomi metafasici..... 469
  - Struttura dei cromosomi: centromero e telomeri ..... 469
 17.5 Nucleo come compartimento altamente organizzato..... 471
  - Territori cromosomici ..... 471
  - Nucleolo ..... 473
  - Altri sottocompartimenti nucleari ..... 474

QRcode17-1 Analisi dei cromosomi e cariotipo

QRcode17-2 Organizzazione del DNA nel nucleoide delle cellule procariotiche



## PARTE III

### FLUSSO DI INFORMAZIONE ALL'INTERNO DELLA CELLULA

## CAPITOLO 18

### Dogma centrale della biologia molecolare rivisitato

18.1	Il DNA è il depositario dell'informazione genetica .....	480
	■ Se introdotto in una cellula, il DNA ne modifica stabilmente le caratteristiche ereditarie .....	480
	■ Il contenuto in DNA del nucleo delle cellule somatiche di organismi della stessa specie è costante: il valore C .....	482
	■ Esperimento di Beadle e Tatum e definizione di gene .....	482
	■ Definizione di genoma e classificazione funzionale dei diversi tipi di sequenze di DNA .....	484
	■ I geni sono allineati in successione lungo le molecole di DNA .....	484
18.2	L'informazione del DNA non viene direttamente utilizzata per la sintesi delle proteine .....	484
18.3	Flusso di informazione all'interno della cellula .....	485
18.4	Le condizioni ambientali possono modificare l'informazione genetica .....	486

QRcode18-1 Junk DNA ed ENCODE

QRcode18-2 Riquadro 18.1 – Esperimenti di Brenner, Jacob e Meselson

## CAPITOLO 19

### Organizzazione dei genomi

19.1	Le dimensioni dei genomi riflettono solo approssimativamente la complessità degli organismi .....	490
19.2	Genomi virali QR19-1	
19.3	Genoma dei procarioti .....	491
	■ I genomi dei procarioti contengono una singola origine di replicazione .....	492
	■ Spesso i geni strutturali per proteine enzimatiche coinvolte nella stessa via metabolica sono organizzati in operoni .....	492
	■ I geni strutturali per gli rRNA e i tRNA possono essere presenti in diversi esemplari .....	492
	■ In molti batteri sono presenti molecole di DNA addizionali, i plasmidi, dotati di una propria origine di replicazione e contenenti un numero limitato di geni .....	492
19.4	Genoma degli eucarioti .....	493
	■ 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 .....	493
	■ I paradossi dei valori C e G .....	493
Riquadro 19.1	L'evoluzione di organismi sempre più complessi comporta l'acquisizione di nuovi geni .....	494

■	Procedendo nella scala evolutiva degli eucarioti, diminuisce il numero di geni codificanti per Mb di genoma .....	494
■	Buona parte dei geni eucariotici è costituita dall'alternanza di segmenti codificanti e di segmenti non codificanti .....	495
■	Il genoma umano contiene un numero di geni codificanti per proteine molto inferiore all'atteso .....	496
■	Nel genoma eucariotico sono presenti sequenze uniche, sequenze mediamente ripetute e sequenze altamente ripetute .....	496
■	Sequenze ripetute in tandem sono presenti nei centromeri e nei telomeri di ciascun cromosoma eucariotico .....	498

Riquadro 19.2 CNV: i cambiamenti del numero di copie di geni sono frequenti nel nostro genoma .....

■	Tra le sequenze mediamente ripetute si trovano geni per gli rRNA e per gli istorini, e molte sequenze non codificanti .....	500
■	Le sequenze mediamente ripetute in tandem comprendono macrosatelliti, minisatelliti e microsatelliti .....	501
■	Mini- e microsatelliti sono altamente polimorfici e trovano applicazioni in medicina legale .....	501
■	Sequenze altamente ripetute intersperse: SINE e LINE .....	501

19.5 Plasticità dei genomi .....

■	I diversi fattori che alterano la struttura dei genomi agiscono con frequenza ed efficienza estremamente diverse .....	502
■	Le mutazioni genomiche modificano la ploidia delle cellule .....	502
■	I riarrangiamenti cromosomici possono produrre duplicazioni o delezioni di singoli geni o gruppi di geni .....	504
■	Gli elementi trasponibili spostano segmenti di DNA da un punto all'altro del genoma .....	505
■	Trasposoni batterici .....	505
■	Trasposoni delle cellule eucariotiche: trasposoni a DNA e retrotrasposoni .....	505
■	Importanza dei trasposoni nell'evoluzione del genoma umano .....	507
■	Famiglie e superfamiglie geniche e pseudogeni .....	508
■	Meccanismi di formazione delle famiglie geniche .....	509

QRcode19-1 Paragrafo 19.2 – Genomi virali

QRcode19-2 Figura 19.7 – Schema del meccanismo di replicazione del genoma procariotico

## CAPITOLO 20

### Trascrizione

20.1	Aspetti generali della trascrizione .....	512
20.2	Trascrizione nelle cellule procariotiche .....	513
	■ Fase di inizio della trascrizione batterica .....	514

■	Fasi di allungamento e di terminazione della trascrizione batterica.....	515
20.3	Trascrizione nelle cellule eucariotiche .....	515
■	Promotori eucariotici e meccanismo di reclutamento della RNA polimerasi II .....	517
■	Fase di allungamento della trascrizione .	520
■	Terminazione e concetto di "fabbrica trascrizionale" .....	520
■	Trascrizione mediata dalla RNA polimerasi I .....	521
■	Trascrizione mediata dalla RNA polimerasi III .....	522

## CAPITOLO 21

### Maturazione degli RNA

21.1	RNA codificanti e non codificanti .....	524
21.2	Maturazione degli RNA messaggeri e dei long non-coding RNA negli eucarioti .....	524
■	Ruolo della RNA polimerasi II nell'organizzare la maturazione degli RNA .....	524
■	Modificazioni delle estremità del trascritto primario: capping e poliadenilazione..	525
■	Splicing: giunzioni esone-introne; meccanismo dello splicing; spliceosoma .....	527
■	Splicing alternativo: esempi e meccanismo di regolazione.....	531
■	Splicing autocatalitico: spliceosoma come ribozima.....	533
21.3	Editing dell'RNA.....	534
21.4	Trasferimento dei messaggeri nel citoplasma.	537
21.5	Sintesi e maturazione degli rRNA, dei tRNA e dei piccoli RNA.....	538
■	Maturazione degli rRNA .....	538
■	Maturazione dei tRNA .....	539

QRcode21-1 Riquadro 21.1 – Esempi di splicing alternativo

QRcode21-2 Riquadro 21.2 – Ruolo degli introni e teorie evolutive

QRcode21-3 Maturazione dei piccoli RNA

## CAPITOLO 22

### Traduzione

22.1	Esiste colinearità tra un gene e la corrispondente catena polipeptidica.....	545
22.2	Codice genetico .....	545
■	Il codice non va confuso con l'informazione genetica.....	545
■	Affinché 4 nucleotidi diversi identificino 20 aminoacidi sono necessarie combinazioni di almeno tre nucleotidi successivi: le possibili disposizioni delle triplett.....	546
■	L'effetto della sostituzione di una singola base dimostra che le triplett non sono sovrapposte, mentre quello delle mutazioni	

frameshift dimostra che il codice è a triplett "senza virgole".....	546
---	-----

■ Principali esperimenti che hanno permesso la decifrazione del codice.....	549
---	-----

■ Caratteristiche generali del codice.....	550
--	-----

■ Gli RNA transfer sono gli adattatori che collegano il "linguaggio" dei nucleotidi a quello degli aminoacidi.....	551
--	-----

■ Ridondanza e ipotesi del "vacillamento" (wobble hypothesis).....	553
--	-----

■ Eccezioni all'universalità del codice genetico .....	555
--	-----

22.3 "Macchinario" della sintesi delle proteine....	555
---	-----

■ La sintesi delle proteine avviene a livello dei ribosomi: dimostrazione che essi vanno incontro a cicli di associazione/dissociazione.....	555
--	-----

■ Struttura dei ribosomi.....	556
-------------------------------	-----

■ Per funzionare, i ribosomi hanno bisogno di fattori di traduzione .....	559
---	-----

■ Ruolo dell'mRNA e delle sue parti nella sintesi delle proteine .....	559
--	-----

■ Ruolo dei tRNA nella sintesi delle proteine.	561
--	-----

■ Le amminoacil-tRNA sintetasi riconoscono i singoli aminoacidi e i corrispondenti tRNA e li legano fra loro .....	561
--	-----

■ Una volta legato ad un tRNA, l'identità dell'aminoacido è definita dall'anticodone del tRNA .....	562
---	-----

22.4 Meccanismo generale della traduzione.....	563
--	-----

■ La sintesi proteica procede per aggiunte successive di singoli aminoacidi a partire dall'estremità N-terminale, mentre l'mRNA viene letto a partire dall'estremità 5'.....	563
--	-----

■ La traduzione comprende diverse fasi: inizio, allungamento e terminazione .....	564
---	-----

22.5 Traduzione nei procarioti .....	564
--------------------------------------	-----

■ La fase di inizio: ruolo della sequenza di Shine e Dalgarno, codone di inizio, amminoacil-tRNA iniziatore .....	564
---	-----

■ Fase di allungamento: adattamento degli amminoacil-tRNA, transpeptidazione, traslocazione.....	566
--	-----

■ Fase di terminazione: il riconoscimento dei codoni di stop .....	568
--	-----

■ Diversi ribosomi si succedono lungo una stessa molecola di messaggero portando catene in corso di sintesi progressivamente più lunghe: i poliribosomi .....	569
---	-----

22.6 Traduzione negli eucarioti .....	570
---------------------------------------	-----

■ Fase di inizio e amminoacil-tRNA iniziatore, fattori di inizio.....	570
---	-----

■ Adattamento, transpeptidazione e traslocazione .....	571
--	-----

■ Terminazione negli eucarioti .....	571
--------------------------------------	-----

Riquadro 22.1 Traduzione nell'era delle scienze	572
---	-----

■ Ripiegamento delle catene polipeptidiche neosintetizzate .....	573
--	-----

22.7 Regolazione della traduzione negli eucarioti.	573
--	-----

■ Controllo della traduzione negli eucarioti .....	573
■ Regolazione dell'inizio della traduzione..	574
■ Gli elementi regolatori presenti nel 5'-UTR possono modulare la traduzione .....	575
■ Regolazione dell'allungamento della traduzione .....	577

## CAPITOLO 23

### Modificazioni post-traduzionali delle proteine e smistamento verso le loro destinazioni finali

<b>23.1</b> Visione generale dello smistamento delle proteine nelle cellule eucariotiche.....	582
■ Come l'ambiente influenza la conformazione delle proteine.....	582
■ La sintesi di tutte le proteine inizia sui ribosomi liberi nel citoplasma, ma subito dopo si verifica un primo smistamento ...	583
<b>23.2</b> Modificazioni post-traduzionali delle proteine che coinvolgono legami covalenti .....	585
■ Eventi proteolitici .....	585
■ Modificazioni di amminoacidi.....	587
■ Aggiunta di ancoraggi alla membrana ...	587
<b>Riquadro 23.1</b> Cannibalismo rituale, mucche pazze e malattie neurodegenerative: quando le proteine mal ripiegate formano aggregati patologici .....	589
<b>23.3</b> Ruolo di sequenza segnale, SRP e trasloconi nell'importazione co-traduzionale delle proteine nel RER .....	590
<b>Riquadro 23.2</b> Scoperta dei meccanismi alla base della "via secretiva" .....	591
■ Rimozione della sequenza segnale .....	593
■ 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.....	594
■ La distinzione tra proteine destinate al lume cisternale e proteine di membrana è codificata nella sequenza aminoacidica, che contiene segnali di stop e di inizio del trasferimento.....	595
<b>23.4</b> Modificazioni co-traduzionali a carico delle proteine nel RER .....	596
■ A livello del RER avviene una <i>N</i> -glicosilazione che coinvolge il dolicolo fosfato dapprima sulla faccia citoplasmatica e poi su quella cisternale della membrana .....	596
■ Chaperoni e disolfuro isomerasi facilitano il corretto ripiegamento delle catene nascenti .....	596
<b>23.5</b> A livello del RER si verifica un controllo di qualità delle proteine neosintetizzate .....	597
■ Le proteine incapaci di assumere la corretta conformazione nel RE sono trasportate nel citosol e avviate alla degradazione: il meccanismo ERAD .....	598
■ L'accumulo nel lume del RE di proteine non correttamente ripiegate determina	

una risposta cellulare di allarme: la UPR .....	598
■ ATF6 .....	598
■ IRE1 .....	599
■ PERK .....	600
<b>23.6</b> Ruoli e regolazione dell'apparato di Golgi ...	601
■ Le proteine sono trasferite all'apparato di Golgi da vescicole di trasporto e procedono <i>cis</i> - al <i>trans</i> -Golgi network subendo tappe successive di maturazione e di smistamento .....	601
■ Le proteine residenti nel RER, identificate dalla sequenza KDEL, sono riportate al RER con un trasporto retrogrado da vescicole rivestite da COPI .....	601
■ La componente oligosaccaridica delle proteine viene completata nell'apparato di Golgi per rimozione e aggiunta di monosaccaridi .....	601
■ Nell'apparato di Golgi si verifica anche la glicosilazione dei glicolipidi e la sintesi dei polisaccaridi complessi della matrice extracellulare.....	603
■ A livello del <i>trans</i> -Golgi network avviene lo smistamento delle proteine verso gli organelli di destinazione o verso la secrezione.....	604
■ La secrezione costitutiva indirizza le vescicole verso la membrana plasmatica; nelle cellule polarizzate la secrezione può essere diretta verso una specifica superficie .....	604
■ La secrezione regolata comporta la formazione di granuli di secrezione .....	605
■ 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.....	606
<b>23.7</b> Smistamento post-traduzionale delle proteine sintetizzate nel citosol ai diversi organelli.....	606
■ Le proteine sono importate nei perossisomi mantenendo la loro conformazione nativa .....	606
■ L'importazione delle proteine destinate ai mitocondri si avvale di almeno sei diversi meccanismi e di specifici complessi di importazione.....	607
■ Anche il trasferimento delle proteine nei cloroplasti coinvolge un duplice segnale e l'intervento di chaperoni e chaperonine ..	610
■ Il traffico bidirezionale di proteine attraverso i pori nucleari coinvolge le carioferine e la proteina Ran.....	610
■ Regolazione del traffico nucleo-citoplasmatico delle proteine.....	613

## CAPITOLO 24

### Sistema di controllo di qualità proteico, proteasoma e autofagia

24.1	Sistema di controllo di qualità proteico .....	618
24.2	Chaperoni molecolari e corretta conformazione delle proteine nascenti o delle proteine denaturate e danneggiate .....	618
	■ Famiglia delle HSP70 e loro funzione centrale nei processi di folding, refolding, disaggregazione e degradazione delle proteine .....	620
	■ Famiglia delle HSP40 (DNAJ) e suo ruolo nella regolazione dell'attività di HSP70...	623
	■ Famiglia delle chaperonine o HSP60 .....	623
	■ Famiglia delle HSP90 (HSPC).....	624
	■ Famiglia delle HSP100 e disaggregasi delle cellule animali.....	625
	■ Famiglia delle sHSP (HSPB) .....	627
24.3	Sistema ubiquitina-proteasoma e suoi principali ruoli fisiologici .....	627
	■ Processo di ubiquitinazione.....	628
	■ Enzimi deubiquitinasi e loro ruolo nella degradazione delle proteine .....	630
	■ Struttura del proteasoma .....	631
	■ Immunoproteasoma .....	631
	■ Degradazione nel proteasoma indipendente dall'ubiquitina.....	632
	■ Inibitori del proteasoma e loro ruolo nella terapia del cancro.....	633
24.4	Autofagia .....	633
	■ Definizione del processo autofagico e principali ruoli fisiologici dell'autofagia. ....	633
	■ Macroautofagia .....	634
	■ Autofagia chaperone-mediata (CMA).....	640
24.5	Microautofagia e microautofagia endosomale (eMI) .....	641

QRcode24-1 Riquadro 24.1 – Scoperta delle HSP

QRcode24-2 Riquadro 24.2 – Osservare per comprendere: l'importanza dell'avanzamento nelle tecniche di monitoraggio nello studio dell'autofagia

## CAPITOLO 25

### Regolazione dell'espressione genica

25.1	Regolazione dell'espressione genica nei procarioti .....	644
	■ Espressione genica costitutiva e regolata .....	644
	■ L'unità funzionale responsabile del controllo della sintesi delle proteine a livello della trascrizione nei procarioti è l'operone .....	644
	■ Esempio di operone inducibile: l'operone lac di <i>E. coli</i> .....	646
	■ Controllo positivo degli operoni catabolici: la repressione da cataboliti e il ruolo del cAMP.....	647

	■ L'attenuazione interviene nel regolare l'espressione di molti operoni biosintetici dopo che la trascrizione è iniziata.....	648
	■ Riboswitch: l'interazione tra RNA e piccole molecole regolatrici senza l'intervento di proteine modifica la conformazione dell'RNA modulando la trascrizione o la traduzione.....	650
25.2	Regolazione dell'espressione genica negli eucarioti .....	650
	■ 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 .....	650
	■ John B. Gurdon e la clonazione di un anfibio mediante trasferimento nucleare .....	651
	■ Wilmut e Campbell e la clonazione di un mammifero: la pecora Dolly .....	652
	■ Frederick C. Steward e la clonazione nel regno vegetale .....	652
	■ I diversi livelli a cui avviene la regolazione dell'espressione genica negli eucarioti ....	653
25.3	Controllo a livello genomico .....	653
	■ Modificazioni genomiche associate alla regolazione dell'espressione genica: amplificazione dei geni per gli rRNA di <i>Xenopus</i> e riarrangiamento dei geni per le immunoglobuline.....	653
25.4	Controllo a livello della conformazione della cromatina.....	655
	■ Dimostrazione che la decondensazione della cromatina è collegata alla trascrizione: i puff dei cromosomi politenici.....	655
	■ La decondensazione della cromatina è collegata alla trascrizione: sensibilità alla DNasi I.....	656
	■ 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....	656
	■ Modificazioni covalenti post-traduzionali degli istoni .....	658
	■ Complessi di rimodellamento della cromatina .....	660
	■ I repressori trascrizionali reclutano istone deacetilasi e metil-transferasi .....	661
	■ L'inattivazione del cromosoma X nelle cellule somatiche delle femmine di mammifero è un esempio complesso di regolazione epigenetica .....	662
25.5	Controllo a livello della trascrizione.....	663
	■ Sequenze del DNA coinvolte nella regolazione della trascrizione: elementi di controllo prossimali, enhancer e silencer.....	663
	■ Struttura generale dei fattori di trascrizione: dominio di legame al DNA e dominio di attivazione.....	665
	■ Geni omeotici e i loro prodotti .....	665
	■ Il livello di espressione di un gene dipende dalla particolare combinazione di	

fattori attivanti e inibenti la trascrizione presente in un dato momento in una data cellula .....	666
■ Controllo della trascrizione in risposta a stimoli extracellulari: l'esempio dei recet- tori per gli ormoni steroidei .....	667
■ Controllo della trascrizione in risposta a stimoli extracellulari: il ruolo della regola- zione per fosforilazione/defosforilazione, l'esempio di CREB e STAT.....	668
■ Controllo della trascrizione in risposta a stimoli extracellulari: geni heat-shock.....	670
<b>25.6</b> Controllo post-trascrizionale .....	670
■ Splicing alternativo: importanza degli en- hancer esonici e delle proteine che li le- gano nel determinare il riconoscimento di siti di splicing .....	670
■ Controllo a livello dell'esportazione dal nucleo.....	671
<b>25.7</b> Controllo a livello della traduzione .....	671
■ Controllo della localizzazione citoplasma- tica dei messaggeri: ruolo degli zip-code nei 3'-UTR.....	671
■ Ruolo del controllo generalizzato della traduzione attraverso fosforilazione/defo- sforilazione dei fattori di inizio e di allun- gamento.....	673
■ Repressori traduzionali: il caso della rego- lazione della ferritina da parte del ferro..	673
■ Controllo della stabilità dei messaggeri: ruolo della coda di poli-A e dell'esosoma	674
■ Sequenze stabilizzanti e destabilizzanti al 3'-UTR.....	676
■ Interferenza da RNA: ruolo dei siRNA e dei miRNA.....	676
<b>25.8</b> Controllo post-traduzionale .....	680
■ Ruolo del proteasoma e dell'ubiquitina- zione nella degradazione delle proteine..	680
■ Segnali predefiniti per la longevità delle proteine (amminoacido N-terminale, degra- ni) e segnali funzionali (fosforilazione).....	681
QRcode25-1 Riquadro 25.1 - Come Jacob e Monod sono giunti all'identificazione dell'operone	
QRcode25-2 Proteine HMG	
QRcode25-3 Riquadro 25.2 - Oligonucleotidi come stru- menti terapeutici	
QRcode25-4 Riquadro 25.3 - lncRNA, circRNA e loro funzioni regolative	

## CAPITOLO 26

### Sistemi genetici citoplasmatici

<b>26.1</b> Mitocondri e cloroplasti sono organelli semi- autonomi.....	686
<b>26.2</b> Biogenesi dei mitocondri.....	686
<b>26.3</b> Sistema genetico mitocondriale.....	687
■ Il DNA mitocondriale degli animali è quello di dimensioni minori e quello in cui si verifica il massimo "compattamen- to" dell'informazione .....	687

■ Ogni mitocondrio contiene diverse copie di DNA mitocondriale.....	688
■ Il DNA mitocondriale umano codifica per una quarantina di geni.....	689
■ La replicazione del DNA mitocondria- le avviene con un meccanismo diverso e temporalmente indipendente da quello del DNA nucleare .....	690
■ Caratteristiche dei geni e della loro espressione nei mitocondri degli animali	691
■ Il codice genetico utilizzato dai mitocon- dri presenta eccezioni all'universalità ....	692
■ Il meccanismo della sintesi proteica all'in- terno del mitocondrio assomiglia a quello dei procarioti.....	692
■ La sensibilità agli antibiotici dei ribosomi mitocondriali animali è simile a quella dei procarioti .....	693
<b>26.4</b> Sistema dei cloroplasti.....	693
■ Anche il genoma dei cloroplasti è formato da molecole di DNA circolari, le cui di- mensioni variano a seconda della specie	693
■ Il DNA dei cloroplasti viene replicato a partire da due origini, senza la formazione di frammenti di Okazaki .....	695
■ Il DNA dei cloroplasti contiene in media 140 geni .....	695
■ La trascrizione e la traduzione dei cloro- plasti sono molto simili a quelle procario- tiche .....	696

## CAPITOLO 27

### Virus

<b>27.1</b> Strutture dei virus e tropismo virale.....	700
■ Tropismo dei virus.....	701
<b>Riquadro 27.1</b> Virus SARS-CoV-2 e pandemia	
COVID-19.....	702
<b>27.2</b> Classificazione dei virus .....	704
<b>27.3</b> Infezione virale .....	706
■ Infezione virale nei batteri .....	706
■ I batteriofagi virulenti causano inevitabil- mente la lisi del batterio infettato .....	706
<b>Riquadro 27.2</b> CRISPR-Cas9.....	707
■ Batteriofagi temperati: ciclo litico o liso- genia? .....	709
■ Infezione virale nelle cellule eucariotiche	711
<b>27.4</b> Virus oncogeni .....	712
<b>Riquadro 27.3</b> Infezione da HPV ( <i>human papilloma virus</i> ) e insorgenza di tumori nell'uomo .....	714
<b>Riquadro 27.4</b> Virus di Epstein-Barr e insorgenza di tumori nell'uomo .....	715

QRcode27-1 Paragrafo 27.5 - Viroidi e virusoidi	
QRcode27-2 Paragrafo 27.6 - Ipotesi sull'origine dei vi- rus	

## PARTE IV

FLUSSO DI INFORMAZIONE DA  
UNA GENERAZIONE CELLULARE ALL'ALTRA

## CAPITOLO 28

## Replicazione del DNA

28.1	Panoramica del meccanismo .....	720
	■ La replicazione del DNA è semiconservativa .....	720
	■ Replicone .....	720
	■ Ricerca delle origini di replicazione negli eucarioti .....	722
28.2	Fasi della replicazione del DNA.....	723
	■ Fase di preinizio.....	724
	■ La DNA elicasi srotola la doppia elica del DNA creando una zona a singolo filamento utilizzabile dagli enzimi adibiti alla polimerizzazione di nucleotidi .....	725
	■ Le SSB stabilizzano il DNA a singolo filamento prima della sua replicazione .....	725
	■ Le topoisomerasi rimuovono i superavvolgimenti creati dall'apertura dei filamenti nelle forcelle replicate.....	726
	■ Confronto tra preinizio in procarioti ed eucarioti .....	726
28.3	Fase di inizio.....	726
	■ Sintesi continua e discontinua del DNA. ....	726
	■ La polimerizzazione di un nuovo filamento di DNA è resa possibile da un innesco di RNA.....	728
28.4	Fase di allungamento.....	728
	■ Nella cellula sono presenti diversi tipi di DNA polimerasi con ruoli differenti.....	728
	■ Struttura molecolare e funzionamento delle DNA polimerasi.....	729
	■ La "sliding DNA clamp" conferisce alla DNA polimerasi una elevata processività .....	730
	■ La sliding DNA clamp viene aperta e posizionata sul DNA da una proteina carica-trice .....	731
	■ La sintesi del DNA avviene alla forcella replicativa contemporaneamente sui due filamenti .....	732
28.5	Fase di terminazione.....	732
	■ La decatenazione dei due cromosomi circolari neosintetizzati richiede l'attività della topoisomerasi di tipo II .....	732
	■ Le estremità dei cromosomi lineari richiedono una particolare strategia per essere replicate.....	733
	■ Telomerasi: struttura e funzioni.....	733
	■ Ricostituzione della cromatina immediatamente dopo il transito della forcella replicativa .....	735
28.6	Il cromosoma viene replicato una sola volta durante il ciclo cellulare.....	736
28.7	Mutazioni del genoma e riparazione del DNA .....	737
	■ Errori che avvengono durante la replicazione e loro riparazione .....	738

■ Mismatch repair system.....	738
■ Riparazione per escissione delle basi (BER).....	741
■ Riparazione per escissione dei nucleotidi (NER).....	742
■ Riparazione di rotture del doppio filamento tramite ricombinazione.....	743

QRcode28-1 Esperimento di Meselson e Stahl

QRcode28-2 Identificazione e isolamento del replicatore di *E. coli*

## CAPITOLO 29

## Divisione cellulare

■ Il problema centrale della divisione cellulare: assicurare la corretta ripartizione del materiale genetico .....	748	
29.1	Divisione cellulare nei procarioti .....	748
	■ Ruolo del citoscheletro e della membrana plasmatica nella ripartizione del materiale genetico .....	749
29.2	Divisione cellulare negli eucarioti: la mitosi	750
	■ La mitosi è suddivisa in fasi .....	750
	■ Eventi della profase .....	751
	■ Eventi della prometafase .....	753
	■ Eventi della metafase .....	754
	■ Eventi dell'anafase .....	755
	■ Eventi della telofase e citodieresi .....	756
	■ Meccanismo della condensazione della cromatina .....	757
	■ Meccanismo molecolare della formazione del fuso e dell'attacco dei cromosomi .....	758
	■ Meccanismo della separazione dei cromatidi e del movimento dei cromosomi .....	760
	■ Meccanismo della citodieresi nelle cellule animali .....	763
	■ Particolarità della mitosi e della citodieresi nelle cellule vegetali .....	764

QRcode29-1 Il ritmo di divisione cellulare dei batteri può essere più rapido della replicazione del cromosoma

QRcode29-2 Riquadro 29.1 - Duplicazione dei centrioli

QRcode29-3 Riquadro 29.2 - Lievito gommante come esempio della mitosi chiusa

## CAPITOLO 30

## Ciclo cellulare

30.1	Ciclo cellulare: definizione, durata e fasi.....	770
	■ Fasi del ciclo e processi che lo caratterizzano: i vari processi metabolico-funzionali dell'interfase si succedono secondo un ordine costante .....	770
	■ Misurazione della durata delle fasi del ciclo cellulare .....	771
30.2	Regolazione del ciclo cellulare .....	773
	■ Scoperta dell'MPF .....	774
	■ Esperimenti di fusione tra cellule in fasi diverse del ciclo cellulare .....	775

■ Importanza delle Cdk e delle cicline.....	775
■ Meccanismo di attivazione del complesso Cdk1-ciclina B .....	776
■ Meccanismo di inattivazione dei complessi Cdk1-ciclina B .....	777
■ Diversi tipi di Cdk, di cicline e dei corrispondenti inibitori .....	779
■ “Logica” della regolazione del ciclo: superamento dei punti di controllo.....	781
■ Tre checkpoint del ciclo e parametri che vengono controllati .....	781
■ Superamento del punto di restrizione e transizione G1/S .....	782
■ Blocco del ciclo cellulare da danno o alterazioni al DNA: ruolo di ATM e di ATR...	784
■ Ruolo di p53 .....	786
<b>30.3 Apoptosi.....</b>	<b>788</b>
■ Aspetti morfologici dell'apoptosi.....	789
■ Caspasi: struttura e funzioni .....	789
■ Via extrinseca dell'apoptosi .....	791
■ Via intrinseca dell'apoptosi .....	792
■ Le vie extrinseca ed intrinseca dell'apoptosi possono essere interconnesse: ruolo di Bid.....	794
■ Ruolo degli inibitori delle caspasi e di Smac.....	794
■ Apoptosi indotta da p53 .....	795
■ Importanza dell'apoptosi nelle patologie umane.....	796
<b>30.4 Senescenza cellulare.....</b>	<b>796</b>
■ Ruolo dei telomeri.....	797
■ Caratteristiche della cellula senescente..	798
■ Cellula senescente nel contesto dell'organismo .....	798

## CAPITOLO 31

### Cellula tumorale

<b>31.1 Caratteristiche delle cellule tumorali.....</b>	<b>800</b>
<b>31.2 Sviluppo tumorale come processo a passaggi multipli .....</b>	<b>803</b>
<b>31.3 Studio delle basi molecolari dello sviluppo tumorale.....</b>	<b>804</b>
<b>31.4 Genetica della trasformazione neoplastica...</b>	<b>806</b>
■ Oncogèni: meccanismi di attivazione dei proto-oncogèni, classificazione, esempi..	806
■ Geni oncosoppressori .....	810
■ Geni mutatori.....	813
■ Alterazioni epigenetiche coinvolte nella trasformazione neoplastica.....	814

QRcode31-1 Riquadro 31.1 – Principali cause della trasformazione neoplastica

QRcode31-2 Riquadro 31.2 – Cellule staminali tumorali: un concetto emergente

## PARTE V RIPRODUZIONE

### CAPITOLO 32

#### Riproduzione sessuata

32.1 Significato biologico della riproduzione sessuata.....	820
32.2 Tipi di riproduzione degli esseri viventi.....	820
■ Riproduzione asessuata.....	820
■ Riproduzione sessuata .....	821
■ Il sesso ha dei costi ma anche dei vantaggi.....	821
32.3 Scambio di materiale genetico negli organismi a riproduzione asessuata.....	822
■ Trasformazione .....	822
■ Coniugazione .....	823
■ Trasduzione .....	824
32.4 Caratteri generali della riproduzione sessuata.....	825
■ Dimorfismo sessuale e cromosomi sessuali.....	825
32.5 Meiosi .....	826
■ Tipi di meiosi .....	826
■ Fasi della meiosi.....	826
■ Segregazione cromosomica e complesso sinaptonemale .....	827
32.6 Ricombinazione omologa .....	830
■ Modello di Holliday.....	831
■ Caratteristiche peculiari della ricombinazione nell'uomo .....	832
■ Conversione genica .....	833
32.7 Gametogenesi maschile e femminile .....	834
■ Cellule germinali primordiali e differenziamento delle gonadi .....	834
■ Dalla mitosi alla meiosi .....	836
■ Spermatogenesi .....	837
■ Ovogenesi .....	840
■ Maturazione meiotica dell'ovocito.....	842
32.8 Fecondazione .....	845
32.9 Imprinting .....	848

QRcode32-1 Autogamia e coniugazione

QRcode32-2 Competenza nei batteri

QRcode32-3 Figura 32.6 – Rappresentazione schematica della posizione della meiosi nel ciclo vitale dei diversi tipi di organismi

QRcode32-4 Origini della meiosi

### CAPITOLO 33

#### Sviluppo embrionale e differenziamento

33.1 Prime fasi dello sviluppo embrionale.....	852
■ Segmentazione e formazione della blastula .....	852
■ Gastrulazione e foglietti embrionali .....	853
■ Geni segmentari e geni omeotici .....	855
■ Induzione e determinazione embrionale .....	858
33.2 Cellule staminali.....	860
■ Cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) .....	861

33.3	Il differenziamento terminale richiede l'espressione controllata di geni tessuto-specifici.....	862
33.4	Il differenziamento eritroide comporta l'attivazione e lo spegnimento sequenziale dei geni delle globine.....	862
	■ Struttura dell'emoglobina.....	862
	■ Tappe del differenziamento eritroide.....	863
	■ Organizzazione dei geni per le globine e regolazione della loro espressione durante lo sviluppo embrionale e fetale .....	864
33.5	Il differenziamento e la maturazione del sistema immunitario comportano riarrangiamenti del DNA .....	865
	■ Componenti del sistema immunitario: cellule e molecole.....	865
	■ Struttura delle immunoglobuline e dei recettori correlati.....	867
	■ Organizzazione dei geni delle immunoglobuline .....	869
	■ Generazione della specificità anticorpale: riarrangiamento dei geni e suo meccanismo .....	869
	■ Incremento della specificità anticorpale mediante mutazioni somatiche .....	872
	■ Distinzione del self dal non-self: selezione dei linfociti T .....	873
	<b>QRcode33-1</b> Riquadro 33.1 – Aspetti molecolari e genetici delle iPSC	
	Indice analitico .....	877
	Acronimi ( <i>online</i> ) 	
	Bibliografia ( <i>online</i> ) 	



Le funzioni strutturali ed enzimatiche delle proteine dipendono, come abbiamo visto al Capitolo 5, dalla loro *conformazione*, termine che comprende sia la forma, sia la distribuzione delle cariche superficiali. Essa è determinata sia dalla struttura primaria della proteina, sia dalle condizioni in cui avviene la sintesi della catena polipeptidica. In genere, le strutture secondarie interessano regioni limitate della catena; le strutture di ordine superiore, ossia i motivi (o strutture supersecondarie), la struttura terziaria e quella quaternaria (se presente), dipendono per la loro formazione da numerosi fattori e non sono in genere prevedibili sulla base della semplice struttura primaria. Tuttavia, grazie alla bioinformatica, in larga misura è possibile non solo predire quali regioni possono partecipare alla formazione di un dominio ma anche avanzare ragionevoli ipotesi sulla conformazione finale delle proteine, sulla base di analogie con altre proteine aventi conformazione nota.

Poiché alle strutture di ordine superiore contribuiscono soprattutto le interazioni tra i radicali degli aminoacidi, che possono anche essere distanti tra loro lungo la struttura primaria, affinché le corrette interazioni possano avvenire è spesso necessario che alcune regioni della proteina interagiscano in una ben precisa successione. Ciò comporta la necessità di *mascherare* alcuni tratti della catena a mano a mano che vengono sintetizzati per preservarli da interazioni "scorrette", in attesa che vengano sintetizzate altre regioni più prossime all'estremità carbossilica, con cui dovranno interagire. Inoltre, come abbiamo visto al Capitolo 5, il ripiegamento della catena polipeptidica si verifica in risposta alle caratteristiche dell'ambiente in cui essa si trova: nell'ambiente polare del citosol i residui degli aminoacidi apolari tendono ad aggregarsi al centro della molecola, mentre l'opposto si verifica in ambiente apolare, come nello spessore della membrana. D'altra parte, nonostante in tutte le cellule esistano meccanismi che intervengono per mantenere costanti le caratteristiche dell'ambiente al loro interno, si possono verificare condizioni in cui, ad esempio, la temperatura o il pH subiscono variazioni che comportano alterazioni della struttura (e quindi della funzione) di alcune proteine, il ripristino della cui conformazione sarebbe vantaggioso o addirittura indispensabile per la cellula. Infine, giocano un ruolo critico nel conseguimento della conformazione complessiva anche le modificazioni post-traduzionali delle proteine, siano esse reversibili o irreversibili.

Da queste considerazioni risultano importanti sia il ruolo svolto da una categoria di proteine che aiutano altre proteine ad assumere il ripiegamento finale corretto (i chaperoni molecolari, discussi in dettaglio nel capitolo successivo, **QR24-1**), sia l'ambiente in cui la proteina viene a trovarsi durante la sintesi (citosol, spessore della membrana, lume degli organelli), sia, infine, il ruolo delle modificazioni post-traduzionali.



QR24-1

**Riquadro 24.1**  
Scoperta delle HSP

## 23.1 Visione generale dello smistamento delle proteine nelle cellule eucariotiche

### ■ Come l'ambiente influenza la conformazione delle proteine

Abbiamo ripetutamente sottolineato che la conformazione di una proteina dipende dall'ambiente, polare (idrofilico) o apolare (idrofobico), ossidante o riducente, in cui si trova.

Una proteina inizia ad emergere dalla subunità maggiore del ribosoma quando sono stati sintetizzati circa 40 residui amminoacidici, trovandosi così a contatto con l'ambiente citoplasmatico, *idrofilico*; in tale situazione, la proteina tende ad esporre sulla superficie i residui polari e carichi, che le consentono di prendere rapporti con il dipolo dell'acqua e quindi di essere "idrosolubile"; i residui idrofobici tendono invece ad allontanarsi dall'ambiente acquoso. Tuttavia, può accadere che una proteina debba esporre residui idrofobici su superfici che dovranno interagire con altre regioni proteiche, eventualmente di catene polipeptidiche diverse: questo è uno dei casi in cui è necessario l'intervento di chaperoni (Cap. 24) per proteggere tali superfici fino al momento in cui la proteina acquisisce la struttura terziaria o quella quaternaria, che permetteranno di escludere l'ambiente acquoso dalle superfici in questione.

Per un dominio proteico che debba essere inserito nell'ambiente *idrofobico* della membrana plasmatica, la situazione ideale è quella in cui esso assume la sua configurazione già all'interno della membrana stessa: ciò è quanto avviene nell'*inserimento co-traduzionale* nella membrana che ha luogo nel RE. In tal caso, il *translocone*, il canale polare attraverso il quale una proteina in corso di sintesi attraversa la membrana del RE per raggiungerne il lume, si apre lateralmente quando viene sintetizzato un dominio idrofobico, mettendolo a diretto contatto con il doppio strato lipidico, dove esso resterà "intrappolato".

Molto più difficoltoso è inserire correttamente una proteina nello spessore della membrana dopo che essa è stata sintetizzata, come avviene per la maggior parte delle proteine di membrana del mitocondrio e del cloroplasto, che hanno un loro ben preciso orientamento e spesso alternano domini transmembrana a domini che sporgono su uno o sull'altro versante della membrana stessa.

L'ambiente citoplasmatico è di norma un ambiente *riducente* per effetto dei processi di produzione dell'energia, che producono ed accumulano "equivalenti riducenti" (NADH, FADH<sub>2</sub>); viceversa, l'ambiente extracellulare e il lume di quegli organelli che si possono considerare topologicamente in continuità con l'ambiente extracellulare, come il RE e il Golgi, tendono ad essere ambienti *ossidanti* e a strappare elettroni e protoni dai residui di cisteina, favorendo, di conseguenza, la formazione di *ponti disolfuro*, che influenzano notevolmente la struttura terziaria ed, eventualmen-

Sede di sintesi	Localizzazione finale delle proteine sintetizzate	
Nucleo	Proteine nucleari sintetizzate “in prova”	
Citosol	Proteine	sciolte nel citosol del citoscheletro legate tramite ancore lipidiche al versante citosolico delle membrane mitochondriali e dei cloroplasti codificate dal DNA nucleare dei perossisomi e dei glicosiosomi del nucleo
RER	Proteine integrali di membrana	della membrana plasmatica del RER, del RER, del Golgi dei lisosomi
	Proteine solubili	secrete, incluse quelle della matrice extracellulare legate tramite GPI al versante esterno della membrana plasmatica residenti nel RER dei lisosomi una proteina dei perossisomi
Mitocondri	Proteine mitocondriali codificate dal DNA mitocondriale	
Cloroplasti	Proteine dei cloroplasti codificate dal DNA dei cloroplasti	

TABELLA 23.1 Sedi di sintesi e localizzazione finale delle proteine

te, quaternaria (Cap. 16). Un’alterazione temporanea dell’equilibrio redox della cellula potrebbe causare la formazione di legami disolfuro anche in ambiente citoplasmatico. Le alterazioni strutturali che potrebbero derivare da tali reazioni sono minimizzate nel citoplasma dalla presenza di una concentrazione elevata (da 0,5 a 10 mM) di *glutatione* (GSH), un tripeptide contenente cisteina ( $\gamma$ -glutammil-cisteinil-glicina, QR16-2). Esso reagisce con i residui di cisteina, prevenendo la formazione di ponti disolfuro all’interno della catena peptidica e tra catene peptidiche differenti, e contribuendo così a preservarne la struttura nativa (*glutationilazione delle proteine*). Tale reazione è reversibile una volta che il normale stato riducente venga ripristinato.

■ La sintesi di tutte le proteine inizia sui ribosomi liberi nel citoplasma, ma subito dopo si verifica un primo smistamento

Come abbiamo già sottolineato, caratteristica primaria della cellula eucariotica è la sua *compartimentalizzazione*, ossia la presenza di regioni delimitate da membrane semipermeabili, specializzate per lo svolgimento di specifiche e diverse funzioni. Se da un lato tale compartmentalizzazione presenta innumerevoli vantaggi, in quanto concentra enzimi, co-fattori e substrati in un ambiente che facilita le loro interazioni, realizzando così un uso più efficiente dell’energia, dall’altro pone alla cellula il problema di concentrare alcuni prodotti in determinate sedi in modo efficiente, integrato e coordinato e di spostarli da una sede all’altra seguendo specifici flussi direzionali. La cellula deve quindi affrontare un duplice problema:

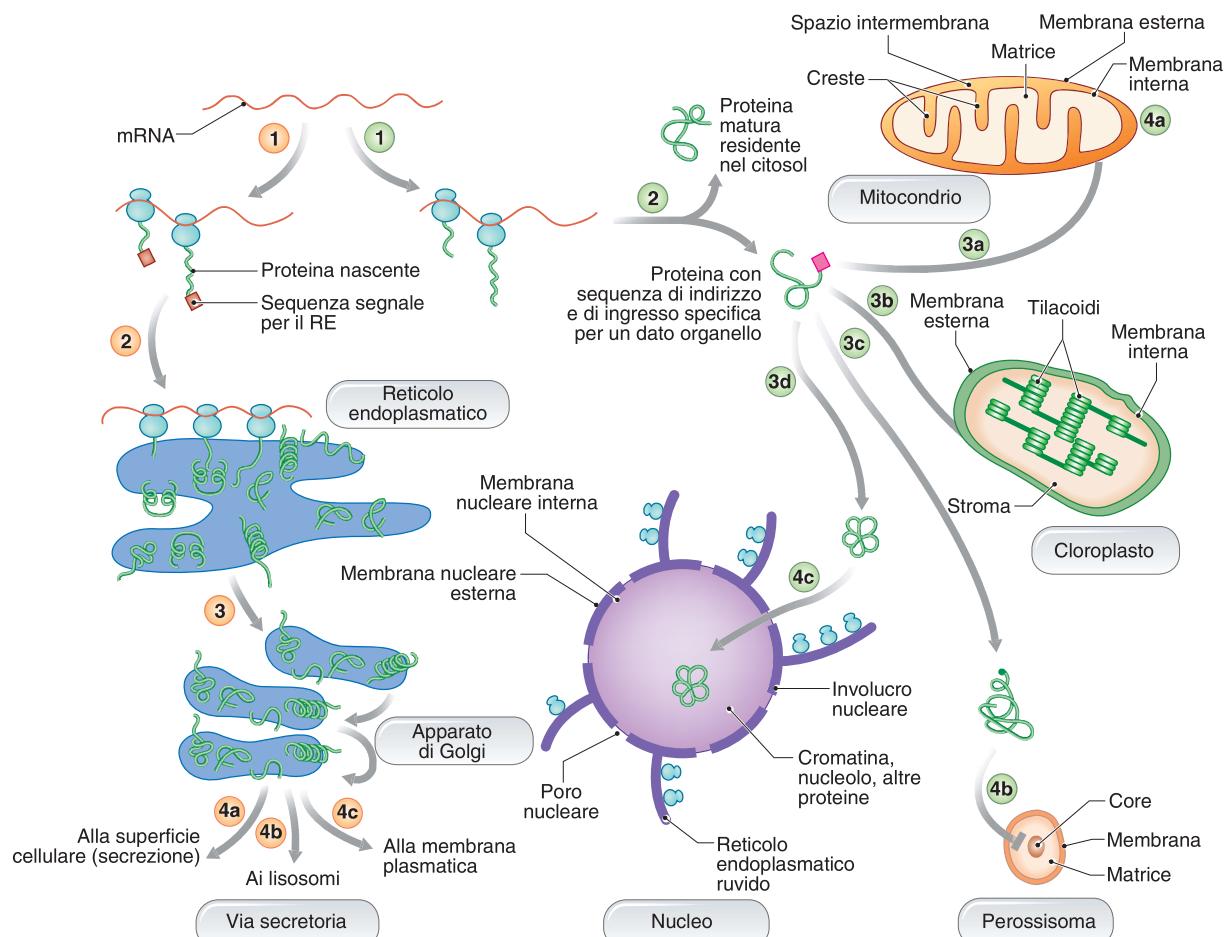
- l’inserimento di molecole (soprattutto proteine) all’interno di organelli circondati da membrana, non dotati di apparati autonomi di sintesi proteica (fanno eccezione mitocondri e cloroplasti, che però sono in grado di sintetizzare solo un numero estremamente limitato di proteine, di gran lunga minore rispetto a quelle che sono costretti a importare dall’esterno, Cap. 26);
- il trasporto tra un organello e l’altro: in genere questo si realizza tramite la gemmazione di vescicole che si staccano dal compartimento di origine e si fondono con la membrana del compartimento di destinazione (*traffico vescicolare*, Cap. 16).

Con l’eccezione, come si è detto, di poche proteine codificate dai genomi di mitocondri e di cloroplasti, la *sintesi di tutte le proteine inizia sui ribosomi liberi nel citoplasma*, ma la loro destinazione finale è dettata dalle caratteristiche della sequenza di ciascuna proteina: le proteine destinate ai vari organelli espongono infatti dei segnali, sotto forma di sequenze aminoacidiche (*sequenze segnale*) codificate quindi dal gene corrispondente, che le indirizzano a tali compartimenti (Fig. 23.1).

Un complesso sistema si occupa del riconoscimento di tali segnali nei vari stadi della sintesi proteica, sia in fase di sintesi, sia nel corso delle “scelte” di specifiche modificazioni post-traduzionali, sia infine nello smistamento vero e proprio, ossia nello spostamento da un compartimento a un altro. Le principali classi di proteine in funzione della loro sede di sintesi e della loro destinazione finale, indicata da segnali di indirizzamento, sono riassunte nella Tab. 23.1.

QR16-2  
Riquadro 16.2  
Ruolo del glutatione nel mantenere i gruppi sulfidrilici delle proteine del citosol allo stato ridotto





**FIGURA 23.1** Le diverse sedi di sintesi e le diverse destinazioni finali delle proteine. La traduzione inizia su poliribosomi liberi nel citoplasma: quelli 1 la cui catena polipeptidica nascente presenta la sequenza segnale che la indirizza alla via secretiva si legano 2 alle membrane del RER, dove prosegue la sintesi. Quando questa è completata, le proteine sono trasportate 3 da vescicole all'apparato di Golgi, dal quale, dopo la maturazione, sono smistate verso la secrezione 4a, o, se inserite nella membrana, alla membrana plasmatica 4c o nei lisosomi 4b. Le proteine la cui sintesi si completa su ribosomi liberi nel citoplasma 1 sono rilasciate nel citosol 2. Quelle che presentano un segnale di destinazione per un organello sono trasportate rispettivamente nei mitocondri 3a, nei cloroplasti 3b, nei perossisomi 3c, dove penetrano mantenendo la loro conformazione 4b, e nel nucleo 3d passando attraverso i pori nucleari 4c.

Lo smistamento primario avviene subito dopo l'inizio della sintesi della proteina (*smistamento co-traduzionale*) e, salvo poche eccezioni, determina il proseguimento della sintesi su poliribosomi liberi nel citoplasma oppure su poliribosomi che vanno a legarsi alle membrane del RE. Lo smistamento *post-traduzionale* interessa sia le proteine sintetizzate nel citosol e indirizzate al nucleo, ai mitocondri, ai cloroplasti, ai perossisomi e, per i batteri, verso l'esterno della cellula, sia quelle sintetizzate a livello del reticolo endoplasmatico e smistate al RER stesso, all'apparato di Golgi, ai lisosomi, alla membrana plasmatica e alla secrezione (la cosiddetta *via secretiva*).

Le proteine canale, coinvolte nell'attraversamento delle barriere rappresentate dalle membrane che delimitano gli organelli da parte delle proteine ad essi destinate, appartengono essenzialmente a tre classi filogeneticamente ben conservate:

- i traslocatori costituiti da Sec (*secretory*) trasportano le proteine all'interno del RE;

- i pori costituiti da Tat (*twin arginine translocase*)<sup>(1)</sup> trasportano le proteine all'interno dei tilacoidi conservandone la struttura tridimensionale (proteine delle famiglie Sec e Tat sono anche coinvolte nell'esportazione delle proteine batteriche);
- le proteine Oxa1p inseriscono le proteine sintetizzate all'interno della matrice mitocondriale nello spessore delle membrane e sono imparentate con le proteine batteriche che inseriscono le proteine nello spessore della membrana plasmatica del batterio.

Un piccolo numero di proteine è inserito attraverso le membrane del RE con un processo di inserimento post-traduzionale simile a quello che avviene per quelle destinate ai mitocondri e ad altri organelli; tale tra-

<sup>1</sup> Questi traslocatori trasportano proteine che presentano nella regione N-terminale una sequenza segnale che contiene in tutti i casi una coppia di arginine, da qui il loro nome.

sperimento richiede la cooperazione di chaperoni (Cap. 24), che impediscono il ripiegamento delle catene polipeptidiche; per quanto tale inserimento avvenga sempre attraverso il principale traslocone del RE, indicato con la sigla *Sec61*, esso si avvale di ulteriori complessi proteici.

## 23.2 Modificazioni post-traduzionali delle proteine che coinvolgono legami covalenti

La conformazione tridimensionale di molte proteine è plasmata da modificazioni post-traduzionali che comportano la formazione o la scissione di legami covalenti. Alcune modificazioni sono reversibili e hanno un ruolo nella regolazione funzionale della proteina, influenzandone non solo l'attività, ma spesso anche la localizzazione e la degradazione: tale è il caso, ad esempio, delle fosforilazioni o delle ubiquitinazioni. Altre modificazioni invece vengono acquisite in maniera permanente.

La Tab. 23.2 elenca le principali categorie di modificazioni e la sede in cui queste vengono attuate. Infatti, alcuni ambienti favoriscono di per sé particolari modificazioni, come nel caso della formazione dei ponti disolfuro. Nella maggior parte dei casi, però, è l'azione di enzimi specifici, spesso confinati in subcompartimenti cellulari, che porta a determinate modificazioni.

Vengono di seguito discusse alcune rilevanti modificazioni post-traduzionali delle proteine; altre saranno discusse nei paragrafi successivi.

### Eventi proteolitici

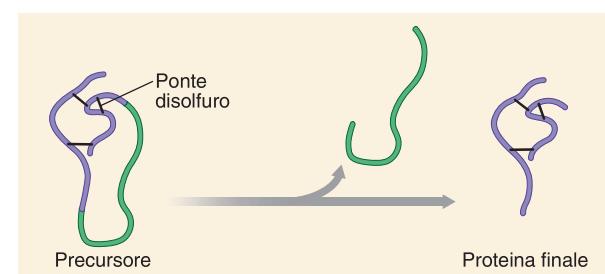
La metionina, il primo amminoacido con cui inizia la sintesi di tutte le catene proteiche, viene di norma rimossa da una *metionina aminopeptidasi* mentre la sintesi è ancora in atto (con alcune eccezioni). La nuova estremità N-terminale viene poi, nella maggior parte delle proteine, acetilata da enzimi specifici. Mentre non si conosce il significato di queste modificazioni, è stato dimostrato che nei lieviti la mancanza degli enzimi necessari non è compatibile con la sopravvivenza e che molte proteine prive di acetilazione N-terminale non sono funzionali.

Le sequenze N-terminali che indirizzano la sintesi proteica verso il reticolo endoplasmatico (*sequenze segnale*) sono rimosse da una specifica *peptidasi del segnale* localizzata nello spessore della membrana del RE, come si vedrà nei paragrafi successivi. Anche le sequenze di localizzazione nei mitocondri, cloroplasti e perossisomi vengono rimosse una volta che il compartimento accettore sia stato raggiunto, come discusso in seguito.

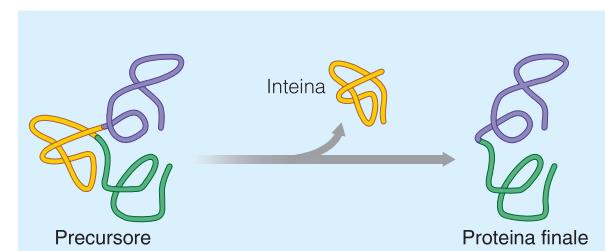
In alcune proteine si ha la rimozione di sequenze terminali (a entrambe le estremità della catena polipeptidica) o interne (Fig. 23.2). Un esempio rilevante

riguarda le catene di *procollagene*, nelle quali, come abbiamo visto al Capitolo 14, si ha un taglio proteolitico a entrambe le estremità, che avviene dopo la secrezione. Tale taglio, consente la loro polimerizzazione testa-coda, con conseguente formazione di fibrille: la presenza di peptidi terminali ha quindi lo scopo di inibire la polimerizzazione all'interno della cellula (Fig. 14.8).

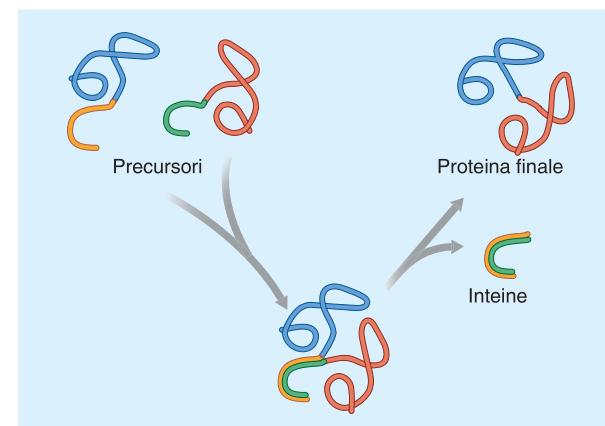
In molti enzimi, invece, la rimozione di una porzione polipeptidica consente la loro attivazione e avviene quindi in ambienti o in circostanze specifiche (ad esempio, a pH acido) (Cap. 5), oppure nell'imminenza del loro utilizzo, ad esempio nelle cisterne terminali del Golgi, o nelle vescicole di secrezione o addirittura all'esterno delle cellule che li hanno prodotti. Un interessante esempio è quello della *pro-opiomelanocortina*, un precursore di sei piccoli ormoni peptidici, che vengono liberati dal taglio operato da una specifica *pro-ormone convertasi*.



a) Taglio della catena polipeptidica



b) Splicing proteico (intramolecolare)



c) Splicing proteico (intermolecolare)

**FIGURA 23.2** Eventi proteolitici funzionali al raggiungimento della corretta conformazione delle proteine mature. **a)** Rimozione del peptide di collegamento dalla proinsulina. **b)** Splicing proteico intramolecolare. **c)** Splicing proteico intermolecolare.

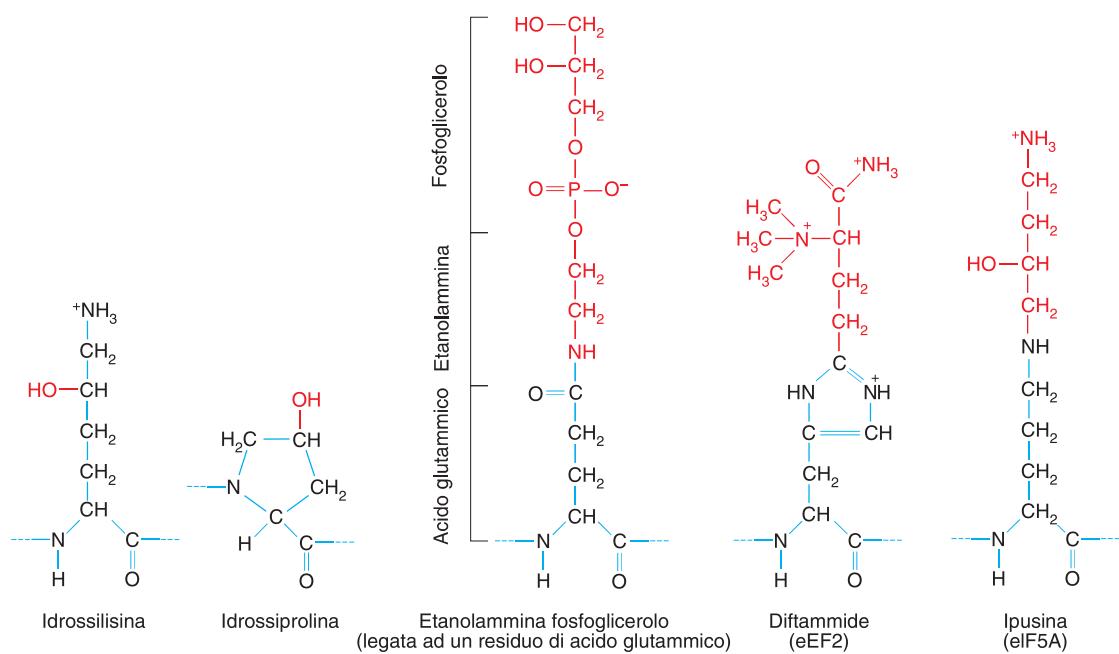
Modificazione	Sede in cui si verifica
<b>Idrolisi di legami peptidici</b>	
Rimozione della metionina N-terminale	Tutte
Rimozione della sequenza segnale	RER Negli organelli di destinazione (mitocondri, cloroplasti e perossisomi)
Rimozione di peptidi interni o terminali	Citosol, RER, Golgi, matrice extracellulare
Splicing di proteine	Citosol
Scissione di poliproteine nelle proteine finali	Citosol, Golgi
<b>Modificazioni di amminoacidi</b>	
Idrossilazione di lisine e proline	RER, citosol
Metilazione, acetilazione, ammidazione, sulfatazione	Tutte
Carbossilazione di acido glutammico	Citosol
Modificazioni particolari di fattori della traduzione degli eucarioti	Citosol
<b>Glicosilazioni</b>	
In O di serina e treonina	Golgi
In N di asparagina	I fase nel RER, II fase nel Golgi
Aggiunta di fosfato al mannosio di proteine N-glicosilate	Golgi
Altre glicosilazioni	Citosol
<b>Formazione di ponti disolfuro</b>	
Tra cisteine di catene polipeptidiche	RER
Tra cisteine di catene polipeptidiche e glutathione	Citosol, nucleo
<b>Formazione della struttura quaternaria</b>	
Aggiunta di gruppi prostetici	Tutte
Formazione di complessi polipeptidici	Tutte
<b>Aggiunta di ancoraggi alla membrana</b>	
Miristato all'estremità N-terminale	Citosol
Palmitato a una cisteina in una sequenza interna	Citosol
Prenile all'estremità C-terminale	Citosol
Glicosil-fosfatidil-inositolo (GPI) all'estremità C-terminale	RER
<b>Aggiunte reversibili con funzione di regolazione</b>	
Gruppo fosfato su serina, treonina, tirosina	Tutte
ADP-ribosio	Tutte
GTP/GDP	Tutte
Flavin-mononucleotide (FMN)	Tutte
Metilazione di lisina e arginina	Nucleo
Acetilazione di lisina	Nucleo
Ubiquitinazione, sumoilazione	Tutte

**TABELLA 23.2** Modificazioni post-traduzionali delle proteine che comportano la formazione o la rottura di legami covalenti

Un altro esempio molto significativo riguarda la biosintesi dell'insulina, sintetizzata come un'unica catena polipeptidica contenente anche un peptide di collegamento di 31 amminoacidi. La presenza di tale peptide è funzionale al ripiegamento della proteina, in modo che possano formarsi in maniera corretta i tre ponti disolfuro necessari per la sua conformazio-

ne finale. Una volta ottenuto il corretto ripiegamento, il peptide di collegamento può essere eliminato (**Fig. 23.2a**).<sup>(2)</sup>

<sup>2</sup> Va osservato che l'insulina denaturata molto difficilmente può esser fatta rinaturare, perché le due catene polipeptidiche che la compongono, essendo prive del peptide di collegamento, non sono più in grado di ripie-



**FIGURA 23.3** Alcune modificazioni post-traduzionali di amminoacidi (in rosso le parti aggiunte all'amminoacido canonico).

Nel 1988 fu scoperto che alcune proteine, presenti in procarioti, eucarioti ed archeobatteri, subiscono un vero e proprio splicing, simile a quello dell'RNA (Cap. 21). In analogia con lo splicing dell'RNA, i polipeptidi interni che vengono eliminati prendono il nome di *inteine*, mentre le estremità che vengono saldate prendono il nome di *exteine* (Fig. 23.2). A volte, le inteine sono proteine funzionali; in molti casi sono delle endonucleasi, che possono contribuire alla propagazione delle inteine stesse.<sup>(3)</sup> Il processo di splicing è autocatalitico e richiede un residuo di Asp all'estremità carbossilica dell'inteina; esso può essere intra- o intermolecolare. Il numero di inteine attualmente noto ammonta ad alcune centinaia.

Nei virus è frequente che un'unica catena polipeptidica (*poliproteina*) subisca tagli proteolitici che liberano più proteine aventi funzioni indipendenti. Tale evento si verifica in qualche raro caso anche per proteine eucariotiche (come nella pro-*opiomelanocortina*, che abbiamo citato in precedenza).

## Modificazioni di amminoacidi

Alcuni amminoacidi sono presenti solo in un numero limitatissimo di proteine, quindi non si è evoluto un

garsi correttamente. Ciò ha costituito un problema biotecnologico di difficile soluzione quando si è cercato di ottenere insulina umana con tecniche di DNA ricombinante per sostituirla all'insulina bovina originariamente utilizzata nella terapia del diabete.

<sup>3</sup> Le inteine si sarebbero formate e si propagherebbero, in quanto "geni parassiti", in maniera simile ai traspsoni (Cap. 19). L'endonucleasi sarebbe responsabile della propagazione delle inteine all'interno dei geni che ne sono privi; il DNA tagliato dall'endonucleasi sarebbe poi riparato con il sistema di riparazione di rotture del doppio filamento (DSB, Cap. 28), copiando in tal modo l'inteina stessa. Le inteine prive di dominio endonucleasico lo avrebbero perduto, in quanto esso non è necessario per la rimozione dell'inteina dalla proteina che la contiene.

codone specifico che ne consentisse direttamente l'inserimento nelle catene polipeptidiche, ma si osserva piuttosto la presenza di enzimi in grado di modificare amminoacidi già inseriti in una proteina. Tale è il caso dell'*idrossiprolina* e dell'*idrossilisina*, che si trovano quasi esclusivamente nel *collagene* e nell'*elastina*. È utile ricordare che l'idrossilazione della prolina nella subunità alfa della proteina HIF (*hypoxia inducible factor*) costituisce un segnale per la sua degradazione: la proteina HIF svolge un ruolo chiave nella risposta cellulare all'ipossia; l'idrossilazione della prolina è indicativa della presenza di ossigeno e quindi segnala lo spegnimento di tale risposta.

Vi sono, infine, tre modificazioni che si ritrovano solo in alcuni fattori della traduzione degli eucarioti: si tratta dell'*etanolammina fosfoglicerolo*, presente solo nell'eEF1A, della *diftammide*, che si trova solo nell'eEF2, e dell'*ipusina*, presente solo nell'eIF5A. Non è noto il significato biologico di queste modificazioni, che comportano un certo dispendio energetico da parte della cellula, in quanto richiedono la partecipazione dei prodotti di geni specifici adibiti solo a questo ruolo. Ad esempio, per la conversione dell'istidina a diftammide sono necessari 5 diversi enzimi. Alcune modificazioni di amminoacidi sono mostrate nella Fig. 23.3.

Delle modificazioni reversibili degli amminoacidi che comportano una modulazione dell'attività biologica della proteina e, a volte, la sua rilocalizzazione abbiamo trattato al Capitolo 5.

## Aggiunta di ancoraggi alla membrana

Come abbiamo già ricordato al Capitolo 9, mentre la maggior parte delle proteine associate alle membrane sono dotate di uno o più domini inseriti nello spessore dello strato fosfolipidico, altre sono associate alle

P. Bonaldo • C. Brancolini • E. Ginelli • M. Malcovati • A. Poletti

# Molecole, Cellule e Organismi

Accedi all'ebook e ai contenuti digitali ➤ Espandi le tue risorse ➤ con un libro che **non pesa** e si **adatta** alle dimensioni del tuo **lettore**



All'interno del volume il **codice personale** e le istruzioni per accedere alla versione **ebook** del testo e agli ulteriori servizi. L'accesso alle risorse digitali è **gratuito** ma limitato a **18 mesi dalla attivazione del servizio**.