

# Indice generale

## 1 Introduzione allo studio della biologia cellulare e molecolare 1

Noi siamo cellule 1

### 1.1 Scoperta delle cellule 2

Microscopio 2

Teoria cellulare 3

### 1.2 Proprietà fondamentali delle cellule 3

Le cellule sono notevolmente complesse ed organizzate 3

Le cellule possiedono un programma genetico e i mezzi per utilizzarlo 6

Le cellule sono capaci di riprodursi 6

Le cellule acquisiscono energia e la utilizzano 6

Le cellule svolgono una varietà di reazioni chimiche 6

Le cellule sono impegnate in numerose attività meccaniche 7

Le cellule sono capaci di rispondere agli stimoli 7

Le cellule sono capaci di auto-regolazione 7

Le cellule evolvono 8

### 1.3 Due classi di cellule fundamentalmente diverse 8

Le caratteristiche che distinguono le cellule procariotiche da quelle eucariotiche 10

Tipologie di cellule procariotiche 15

Tipologie di cellule eucariotiche 17

**Prospettive per l'uomo:** Prospettiva della terapia di sostituzione cellulare 18

Dimensioni delle cellule e delle loro componenti 23

### 1.4 Virus e viroidi 26

**Itinerari sperimentali:** Origine delle cellule eucariotiche 30

### 1.5 Cellule vegetali: *Volvox*, un esperimento di multicellularità 35

### 1.6 Collegamento con l'ingegneria biomedica: ingegneria tissutale 36

## 2 Basi chimiche della vita 39

Origine chimica della vita 39

### 2.1 Legami covalenti 40

Molecole polari e non polari 40

**Prospettive per l'uomo:** I radicali liberi causano invecchiamento? 42

Ionizzazione 42

### 2.2 Collegamento con l'ingegneria biomedica: radionuclidi per la diagnostica per immagini e per la terapia 43

### 2.3 Legami non covalenti 44

Legami ionici: attrazioni fra atomi provvisti di carica 44

Legami idrogeno 45

Interazioni idrofobiche e forze di van der Waals 45

Le proprietà dell'acqua sono essenziali per la vita 47

### 2.4 Acidi, basi e tamponi 48

### 2.5 Natura delle molecole biologiche 49

Gruppi funzionali 50

Classificazione delle molecole biologiche in base alla funzione 50

### 2.6 Cellule vegetali: i fertilizzanti chimici 52

### 2.7 Quattro famiglie di molecole biologiche 53

Carboidrati 53

Lipidi 58

Unità costitutive delle proteine 60

Struttura primaria e secondaria delle proteine 65

Struttura terziaria delle proteine 67

Struttura quaternaria delle proteine 72

Ripiegamento delle proteine 74

**Prospettive per l'uomo:** Un ripiegamento non corretto delle proteine può avere conseguenze fatali 76

**Itinerari sperimentali:** Gli chaperoni: proteine che aiutano altre proteine a ripiegarsi in maniera corretta 82

Proteomica e interattomica 86

Ingegneria proteica 89

Adattamento ed evoluzione delle proteine 92

Acidi nucleici 93

### 2.8 Formazione di strutture macromolecolari complesse 95

Assemblaggio del virus del mosaico del tabacco 95

Assemblaggio delle subunità ribosomali 96

Compartimenti a separazione di fase 96

## 3 Bioenergetica, enzimi e metabolismo 99

Non siete quello che mangiate 99

### 3.1 Bioenergetica 100

Leggi della termodinamica 100

Energia libera 103

### 3.2 Enzimi come catalizzatori biologici 108

Proprietà degli enzimi 109

Superamento della barriera dell'energia di attivazione 109

Sito attivo 111

Meccanismi della catalisi enzimatica 112

Cinetica enzimatica 117

**Prospettive per l'uomo:** Il crescente problema della resistenza agli antibiotici **118**

### 3.3 Metabolismo **123**

Visione d'insieme del metabolismo **123**

Ossidazione e riduzione: una questione di elettroni **123**

Cattura e utilizzazione dell'energia **124**

Regolazione metabolica **130**

**Prospettive per l'uomo:** Restrizione calorica e longevità **132**

### 3.4 Cellule vegetali: regolazione del metabolismo mediante il ciclo luce/buio **134**

### 3.5 Collegamento con l'ingegneria biomedica: usare il metabolismo per visualizzare i tumori **135**

## 4 Struttura e funzione della membrana plasmatica **137**

Gas nervino **137**

### 4.1 Introduzione alla membrana plasmatica **138**

Panoramica delle funzioni di membrana **138**

Breve storia degli studi sulla struttura della membrana plasmatica **140**

### 4.2 Composizione chimica delle membrane **142**

Lipidi di membrana **142**

Natura e importanza del doppio strato lipidico **144**

Asimmetria dei lipidi di membrana **146**

Carboidrati di membrana **146**

### 4.3 Proteine di membrana **148**

Proteine integrali di membrana **148**

Proteine periferiche di membrana **149**

Proteine di membrana ancorate ai lipidi **150**

Studio della struttura e delle proprietà delle proteine integrali di membrana **151**

### 4.4 Lipidi e fluidità della membrana **156**

Importanza della fluidità della membrana **157**

Mantenimento della fluidità della membrana **157**

Zattere (raft) lipidiche **157**

### 4.5 Natura dinamica della membrana plasmatica **159**

Diffusione delle proteine di membrana dopo fusione cellulare **159**

Restrizioni alla mobilità delle proteine e dei lipidi **159**

Globulo rosso: un esempio di struttura della membrana plasmatica **163**

### 4.6 Movimento di molecole attraverso le membrane cellulari **166**

Energetica del movimento dei soluti **166**

Formazione di un gradiente elettrochimico **167**

Diffusione di sostanze attraverso le membrane **168**

**Itinerari sperimentali:** Recettore

dell'acetilcolina **176**

Diffusione facilitata **180**

Trasporto attivo **181**

**Prospettive per l'uomo:** Difetti nei canali ionici e nei trasportatori come causa di malattie ereditarie **184**

### 4.7 Potenziali di membrana e impulsi nervosi **189**

Potenziale di riposo **190**

Potenziale d'azione **191**

Propagazione di potenziali d'azione come un impulso **193**

Trasmissione nervosa: attraversare lo spazio sinaptico **194**

### 4.8 Cellule vegetali: segnalazione elettrica nelle piante **198**

### 4.9 Collegamento con l'ingegneria biomedica: neurotecnologia **199**

## 5 Respirazione aerobica e mitocondrio **203**

Perché abbiamo bisogno di respirare **203**

### 5.1 Struttura e funzione dei mitocondri **204**

Membrane mitocondriali **206**

Matrice mitocondriale **206**

### 5.2 Metabolismo aerobico nel mitocondrio **209**

Ciclo degli acidi tricarbossilici (ATC) **209**

Importanza dei coenzimi ridotti nella formazione dell'ATP **209**

**Prospettive per l'uomo:** Ruolo del metabolismo anaerobico e di quello aerobico nell'attività fisica **213**

### 5.3 Ruolo dei mitocondri nella sintesi di ATP **215**

Potenziali di ossido-riduzione **215**

Trasporto degli elettroni **216**

Tipi di trasportatori di elettroni **217**

### 5.4 Collegamento con l'ingegneria biomedica: misurazione dell'ossigeno nel sangue **224**

### 5.5 Generazione di una forza motrice protonica **225**

### 5.6 Macchinario per la sintesi dell'ATP **226**

Struttura dell'ATP sintasi **227**

Meccanismo del cambio di legame per la formazione dell'ATP **227**

Altri ruoli per la forza motrice protonica oltre alla sintesi dell'ATP **233**

### 5.7 Perossisomi **233**

**Prospettive per l'uomo:** Patologie causate da anomalie nella funzione dei mitocondri e dei perossisomi **234**

### 5.8 Cellule vegetali: gliossisomi **237**

## 6 Fotosintesi e cloroplasto **239**

**Biocarburanti:** far funzionare l'automobile grazie alla fotosintesi **239**

### 6.1 Origine della fotosintesi **240**

### 6.2 Struttura del cloroplasto **241**

- 6.3** Panoramica del metabolismo fotosintetico **243**
- 6.4** Assorbimento della luce **244**
- 6.5** Cellule vegetali: cromoplasti **246**
- 6.6** Unità fotosintetiche e centri di reazione **247**  
Formazione dell'ossigeno: coordinazione dell'attività di due differenti sistemi fotosintetici **248**  
Funzionamento del fotosistema II e del fotosistema I **248**
- 6.7** Fotofosforilazione **255**
- 6.8** Fissazione dell'anidride carbonica e sintesi di carboidrati **256**  
Sintesi dei carboidrati nelle piante  $C_3$  **256**  
**Prospettive per l'uomo:** Riscaldamento globale e sequestro del carbonio **260**  
Sintesi dei carboidrati nelle piante  $C_4$  e nelle piante CAM **262**
- 6.9** Collegamento con l'ingegneria biomedica: terapia fotodinamica **264**

## **7** Interazioni tra le cellule e il loro ambiente **267**

- Evoluzione degli organismi pluricellulari** **267**
- 7.1** Interazioni extracellulari **268**  
Matrice extracellulare **268**  
Proprietà dinamiche della MEC **277**
- 7.2** Collegamento con l'ingegneria biomedica: organoidi **277**
- 7.3** Interazioni delle cellule con substrati extracellulari **278**  
Integrine **278**  
Adesioni focali **281**  
Emidesmosomi **283**
- 7.4** Interazioni delle cellule con altre cellule **284**  
Selectine **286**  
**Prospettive per l'uomo:** Ruolo dell'adesione cellulare nell'infiammazione e nella metastasi **287**  
Superfamiglia delle immunoglobuline **289**  
Caderine **290**  
Giunzioni aderenti e desmosomi **292**
- 7.5** Giunzioni strette: barriera allo spazio extracellulare **294**
- 7.6** Comunicazione intercellulare **296**  
Giunzioni comunicanti **296**  
**Itinerari sperimentali:** Ruolo delle giunzioni comunicanti nella comunicazione intercellulare **298**  
Plasmodesmi **301**  
Comunicazione intercellulare a lungo raggio **301**
- 7.7** Pareti cellulari **303**
- 7.8** Cellule vegetali: pareti cellulari e terrestrializzazione delle piante **306**

## **8** Sistemi delle membrane citoplasmatiche: struttura, funzione e traffico di membrana **307**

- Sabotare la cellula** **307**
- 8.1** Panoramica del sistema delle endomembrane **308**
- 8.2** Alcuni approcci allo studio delle endomembrane **311**  
Indicazioni ottenute dall'autoradiografia **311**  
Indicazioni ottenute dall'uso delle proteine fluorescenti **312**  
Indicazioni ottenute dall'analisi biochimica delle frazioni subcellulari **313**  
Indicazioni ottenute dall'uso di sistemi acellulari **314**  
Indicazioni ottenute dallo studio di mutanti **315**
- 8.3** Reticolo endoplasmatico **317**  
Reticolo endoplasmatico liscio **318**  
Reticolo endoplasmatico rugoso **319**  
Dal RE al complesso del Golgi: la prima tappa del trasporto vescicolare **329**
- 8.4** Complesso del Golgi **330**  
Glicosilazione nel complesso del Golgi **330**  
Movimento di materiali attraverso il complesso del Golgi **332**
- 8.5** Tipi di vescicole di trasporto **335**  
Vescicole rivestite da COPII: trasporto delle proteine cargo dal RE al complesso del Golgi **337**  
Vescicole rivestite da COPI: trasporto retrogrado delle proteine verso il RE **338**  
Superamento del complesso del Golgi: smistamento delle proteine al TGN **340**  
**Prospettive per l'uomo:** Malattie che derivano da difetti nella funzione lisosomale **342**  
Indirizzamento delle vescicole verso un particolare compartimento **344**
- 8.6** Collegamento con l'ingegneria biomedica: vescicole extracellulari per la veicolazione di farmaci **347**
- 8.7** Lisosomi **348**
- 8.8** Cellule vegetali: vacuoli **350**
- 8.9** Via endocitica: movimento di membrane e materiali all'interno della cellula **351**  
Endocitosi **351**  
**Itinerari sperimentali:** Endocitosi mediata da recettori **355**  
Fagocitosi **362**
- 8.10** Importazione post-traduzionale di proteine nei perossisomi, mitocondri e cloroplasti **363**  
Importazione delle proteine nei perossisomi **364**

Importazione delle proteine nei mitocondri **364**  
 Importazione delle proteine nei cloroplasti **366**

## 9 Citoscheletro e motilità cellulare **369**

Veleni, farmaci e citoscheletro **369**

### 9.1 Panoramica delle principali funzioni del citoscheletro **370**

### 9.2 Struttura e funzione dei microtubuli **372**

Struttura e composizione dei microtubuli **372**

Proteine associate ai microtubuli **372**

Microtubuli come supporto strutturale e come organizzatori **372**

Microtubuli come agenti della motilità intracellulare **375**

### 9.3 Cellule vegetali: perché il caprifoglio si arrampica **376**

### 9.4 Proteine motrici: chinesine e dineine **377**

Le proteine motrici attraversano il citoscheletro microtubulare **377**

Chinesine **378**

**Itinerari sperimentali:** La lunghezza del passo della chinesina **379**

Dineina citoplasmatica **382**

### 9.5 Centri di organizzazione dei microtubuli (MTOC) **383**

Centrosomi **383**

Corpi basali ed altri MTOC **385**

Nucleazione dei microtubuli **385**

Proprietà dinamiche dei microtubuli **385**

Meccanismi alla base della dinamica dei microtubuli **387**

### 9.6 Struttura e funzione di ciglia e flagelli **390**

Struttura di ciglia e flagelli **392**

**Prospettive per l'uomo:** Ruolo delle ciglia nello sviluppo e nelle malattie **393**

Crescita mediante trasporto intraflagellare **396**

Meccanismo di locomozione cigliare e flagellare **396**

### 9.7 Filamenti intermedi **398**

Assemblaggio e disassemblaggio dei filamenti intermedi **399**

Tipi di filamenti intermedi e loro funzioni **400**

### 9.8 Actina e miosina **402**

Struttura dell'actina **402**

Assemblaggio e disassemblaggio dei microfilamenti **403**

Miosina: il motore molecolare dei filamenti di actina **405**

Miosine convenzionali (tipo II) **405**

Miosine non convenzionali **407**

### 9.9 Organizzazione del muscolo e contrazione **410**

Organizzazione del sarcomero **410**

Modello di scorrimento dei filamenti per la contrazione muscolare **410**

### 9.10 Collegamento con l'ingegneria biomedica: biomeccanica muscolare **416**

### 9.11 Proteine che legano l'actina **417**

### 9.12 Motilità cellulare **420**

**Itinerari sperimentali:** Studio della motilità basata sull'actina senza cellule **422**

Processi dipendenti dall'actina durante lo sviluppo **427**

Allungamento dell'assone **427**

### 9.13 Citoscheletro dei batteri **430**

## 10 Natura del gene e genoma **433**

La genomica diventa personalizzata **433**

### 10.1 Concetto di gene come unità ereditaria **434**

### 10.2 Scoperta dei cromosomi **435**

### 10.3 Cromosomi come portatori dell'informazione genetica **436**

Analisi genetica in *Drosophila* **437**

Crossing over e ricombinazione **438**

Mutagenesi e cromosomi giganti **439**

### 10.4 Natura chimica del gene **441**

Struttura del DNA **441**

**Itinerari sperimentali:** Natura chimica del gene **441**

Proposta di Watson-Crick **447**

Importanza del modello di Watson-Crick **447**

Superavvolgimento del DNA **450**

### 10.5 Complessità del genoma **452**

Denaturazione del DNA **452**

Rinaturazione del DNA **452**

**Prospettive per l'uomo:** Patologie derivanti dall'espansione di ripetizioni di trinucleotidi **455**

### 10.6 Stabilità del genoma **458**

Duplicazione dell'intero genoma

(poliploidizzazione) **458**

Duplicazione e cambiamento di sequenze di DNA **459**

Evoluzione dei geni della globina **460**

Natura dinamica del genoma: "geni che saltano" **461**

### 10.7 Sequenziamento dei genomi: impronte dell'evoluzione biologica **464**

Numero di geni codificanti per proteine nel genoma umano **465**

Genomica comparativa: "se è conservato, deve essere importante" **466**

### 10.8 Collegamento con l'ingegneria biomedica: ingegneria dei genomi **467**

### 10.9 Base genetica dell'"essere umano" **468**

Quali geni appartengono esclusivamente alla linea evolutiva umana? **468**

Variabilità genetica all'interno delle popolazioni umane **470**

**Prospettive per l'uomo:** Applicazione delle analisi genomiche alla medicina **471**

**10.10** Cellule vegetali: trasferimento genico da parte di *Agrobacterium tumefaciens* **475**

## **11** Dogma centrale: dal DNA all'RNA alle proteine **477**

**11.1** Relazione tra geni, proteine e RNA **478**

Prova che il DNA è il materiale genetico **478**

Panoramica del flusso di informazione attraverso la cellula **478**

Ruolo delle RNA polimerasi nella trascrizione **481**

**11.2** Panoramica della trascrizione nelle cellule procariotiche ed eucariotiche **483**

Trascrizione nei batteri **483**

Trascrizione e maturazione dell'RNA nelle cellule eucariotiche **485**

**11.3** Sintesi e maturazione degli RNA ribosomali e degli RNA transfer **487**

Sintesi e maturazione del precursore dell'rRNA **488**

Ruolo degli snoRNA nella maturazione del pre-rRNA **488**

Sintesi e maturazione dell'rRNA 5S **490**

RNA transfer **491**

**11.4** Sintesi e struttura degli RNA messaggeri eucariotici **491**

Formazione dell'RNA nucleare eterogeneo **491**

Macchinario per la trascrizione dell'mRNA **492**

Struttura degli mRNA **494**

Geni interrotti: una scoperta inattesa **495**

Maturazione degli RNA messaggeri eucariotici **498**

Implicazioni evolutive dei geni interrotti e dello splicing dell'RNA **503**

Creazione di nuovi ribozimi in laboratorio **506**

**11.5** Piccoli RNA regolatori e silenziamento indotto dall'RNA **507**

**Prospettive per l'uomo:** Applicazioni cliniche dell'interferenza da RNA **509**

MicroRNA: piccoli RNA che regolano l'espressione genica **510**

piRNA: una classe di piccoli RNA che funzionano nelle cellule germinali **512**

**11.6** Cellule vegetali: diffusione a lunga distanza dei siRNA **512**

**11.7** CRISPR e altri RNA non codificanti **513**

CRISPR: RNA non codificanti dei batteri **513**

Altri RNA non codificanti **513**

**11.8** Codificazione dell'informazione genetica **514**

Proprietà del codice genetico **514**

Identificazione dei codoni **515**

**11.9** Decodificazione dei codoni: ruolo degli RNA transfer **517**

Struttura dei tRNA **517**

Attivazione degli amminoacidi **519**

**11.10** Traduzione dell'informazione genetica **520**

Inizio **521**

Allungamento **524**

**Itinerari sperimentali:** Ruolo dell'RNA come catalizzatore **526**

Terminazione **531**

Sorveglianza e controllo di qualità degli mRNA **531**

Poliribosomi **532**

**11.11** Collegamento con l'ingegneria biomedica: origami a DNA **534**

## **12** Controllo dell'espressione genica **537**

È possibile far rivivere un T-rex? **537**

**12.1** Controllo dell'espressione genica nei batteri **538**

Organizzazione dei genomi batterici **538**

Operone batterico **538**

Riboswitch **542**

**12.2** Collegamento con l'ingegneria biomedica: costruire una logica digitale con i geni **542**

**12.3** Struttura dell'involucro nucleare **543**

Complesso del poro nucleare e suo ruolo nel traffico tra nucleo e citoplasma **546**

Trasporto dell'RNA **549**

**12.4** Cromosomi e cromatina **550**

Nucleosomi: il primo livello di organizzazione dei cromosomi **550**

Livelli superiori della struttura della cromatina **552**

Eterocromatina **553**

Inattivazione del cromosoma X **554**

Codice istonico e formazione

dell'eterocromatina **555**

Struttura di un cromosoma mitotico **558**

**Prospettive per l'uomo:** Aberrazioni cromosomiche e patologie umane **560**

Telomeri **562**

Centromeri **565**

Epigenetica: l'ereditarietà non dipende solo dalle sequenze di DNA **566**

**12.5** Nucleo come organello organizzato **567**

**12.6** Panoramica sulla regolazione genica negli eucarioti **570**

**12.7** Controllo a livello della trascrizione **571**

Microarray di DNA **572**

RNA sequencing **574**

Ruolo dei fattori di trascrizione nella regolazione dell'espressione genica **575**

Struttura dei fattori di trascrizione **577**  
 Sequenze di DNA coinvolte nel controllo della trascrizione **579**  
 Esempio di attivazione trascrizionale: recettore per i glucocorticoidi **582**  
 Attivazione della trascrizione: ruolo degli enhancer, dei promotori e dei coattivatori **583**  
 Repressione della trascrizione **587**

- 12.8** Cellule vegetali: modello ABC e fattori di trascrizione con dominio MADS **592**  
**12.9** Controllo a livello della maturazione dell'RNA **593**  
**12.10** Controllo a livello della traduzione **594**  
 Inizio della traduzione **596**  
 Localizzazione citoplasmatica degli mRNA **597**  
 Controllo della stabilità dell'mRNA **599**  
 Ruolo dei microRNA nel controllo a livello della traduzione **600**  
**12.11** Controllo post-traduzionale: regolazione della stabilità delle proteine **601**

## 13 Replicazione e riparazione del DNA **605**

Test *BRCA1* e rischio di tumore al seno **605**

- 13.1** Replicazione del DNA **606**  
**13.2** Replicazione del DNA nelle cellule batteriche **610**  
 Forcella di replicazione e replicazione bidirezionale **610**  
 Srotolamento della doppia elica e separazione dei filamenti **611**  
 Proprietà delle DNA polimerasi **611**  
 Replicazione semidiscontinua **613**  
 Macchinario che opera a livello della forcella replicativa **614**  
**13.3** **Struttura e funzioni delle DNA polimerasi** **617**  
 Attività esonucleasiche delle DNA polimerasi **617**  
 Alta fedeltà della replicazione del DNA **618**  
**13.4** Replicazione nei virus **621**  
**13.5** Collegamento con l'ingegneria biomedica: archiviazione dei dati nel DNA **621**  
**13.6** Replicazione del DNA nelle cellule eucariotiche **622**  
 Inizio della replicazione nelle cellule eucariotiche **623**  
 Restrizione della replicazione ad un unico evento per ciclo cellulare **623**  
 Forcella replicativa negli eucarioti **625**  
 Replicazione e struttura nucleare **626**  
 Struttura della cromatina e replicazione **626**  
**13.7** **Riparazione del DNA** **628**  
 Riparazione per escissione nucleotidica **629**  
 Riparazione per escissione di base **629**  
 Riparazione degli appaiamenti errati **631**

Riparazione delle rotture a doppio filamento **631**

**13.8** Cellule vegetali: giardini gamma **632**

**13.9** Tra replicazione e riparazione **633**

**Prospettive per l'uomo:** Conseguenze dei difetti nel meccanismo di riparazione del DNA **634**

## 14 Divisione cellulare **637**

Alla ricerca dell'immortalità **637**

**14.1** Ciclo cellulare **638**

Fasi del ciclo cellulare **638**

Ciclo cellulare *in vivo* **639**

Controllo del ciclo cellulare **640**

**Itinerari sperimentali:** Scoperta e caratterizzazione dell'MPF **641**

**14.2** Fase M: mitosi e citocinesi **651**

Profase **651**

Prometafase **658**

Metafase **661**

Anafase **662**

Telofase **667**

Citocinesi **669**

**14.3** Collegamento con l'ingegneria biomedica: il ruolo della tensione di membrana nella divisione cellulare **672**

**14.4** Cellule vegetali: aspetti unici della divisione delle cellule vegetali **673**

**14.5** Meiosi **673**

Stadi della meiosi **677**

**Prospettive per l'uomo:** Non disgiunzione meiotica e sue conseguenze **680**

Ricombinazione genetica nella meiosi **682**

## 15 Segnalazione cellulare e trasduzione del segnale: comunicazione fra le cellule **685**

Quorum sensing **685**

**15.1** Caratteristiche fondamentali dei sistemi di segnalazione cellulare **686**

**15.2** Panoramica dei messaggeri extracellulari e dei loro recettori **689**

**15.3** Recettori accoppiati a proteine G e loro secondi messaggeri **690**

Trasduzione del segnale ad opera dei recettori accoppiati a proteine G **691**

**Itinerari sperimentali:** Scoperta e caratterizzazione delle proteine che legano il GTP **693**

**Prospettive per l'uomo:** Malattie associate ai recettori accoppiati alle proteine G **698**

Secondi messaggeri **699**

Specificità delle risposte associate alle proteine G **703**

Regolazione dei livelli di glucosio nel sangue **704**  
 Ruolo dei recettori accoppiati alle proteine G nella percezione sensoriale **707**

- 15.4 Collegamento con l'ingegneria biomedica: biosensori in medicina e biologia** **709**
- 15.5 Fosforilazione di proteine su residui di tirosina come meccanismo di trasduzione del segnale** **710**
  - Dimerizzazione del recettore **710**
  - Attivazione della protein-chinasi **710**
  - Interazioni proteina-proteina dipendenti da fosfotirosine **710**
  - Attivazione delle vie di segnalazione a valle **712**
  - Terminazione della risposta **713**
  - Via di segnalazione Ras-MAP chinasi **714**
  - Vie di segnalazione del recettore per l'insulina **717**
  - Vie di segnalazione nelle piante **720**
- 15.6 Cellule vegetali: via di trasduzione del segnale dell'auxina** **721**
- 15.7 Ruolo del calcio come messaggero intracellulare** **721**
  - IP<sub>3</sub> e canali del Ca<sup>2+</sup> voltaggio-dipendenti **721**
  - Visualizzazione della concentrazione citoplasmatica di Ca<sup>2+</sup> in cellule vitali **722**
  - Proteine che legano il Ca<sup>2+</sup> **723**
  - Regolazione delle concentrazioni di calcio nelle cellule vegetali **725**
- 15.8 Convergenza, divergenza e cross-talk fra differenti vie di segnalazione** **726**
- 15.9 Ruolo dell'ossido di azoto (NO) come messaggero intracellulare** **729**
  - NO come attivatore della guanilato ciclasi **730**
  - Inibizione della fosfodiesterasi **730**
- 15.10 Apoptosi (morte cellulare programmata)** **731**
  - Via estrinseca dell'apoptosi **732**
  - Via intrinseca dell'apoptosi **734**
  - Necroptosi **735**
  - Segnali di sopravvivenza cellulare **735**

## **16 Cancro** **737**

- Henrietta Lacks e le cellule HeLa **737**
- 16.1 Proprietà di base di una cellula cancerosa** **738**
- 16.2 Cause del cancro** **741**
  - Itinerari sperimentali:* Scoperta degli oncogeni **742**
- 16.3 Cancro: una malattia genetica** **747**
  - Geni onco-soppressori e oncogeni: freni e acceleratori **749**
  - Genoma del cancro **761**
  - Analisi dell'espressione genica **763**
- 16.4 Collegamento con l'ingegneria biomedica: radiazione terapeutica** **767**
- 16.5 Cellule vegetali: chemioterapie basate sulle piante** **767**
- 16.6 Strategie per combattere il cancro** **768**

Immunoterapia **768**  
 Inibizione dell'attività delle proteine che promuovono il cancro **770**  
 Concetto di cellula staminale tumorale **773**  
 Inibizione della formazione di nuovi vasi sanguigni (angiogenesi) **773**

## **17 Risposta immunitaria** **775**

- Sconfiggere l'Ebola **775**
- 17.1 Panoramica della risposta immunitaria** **776**
  - Risposte immunitarie innate **777**
  - Risposte immunitarie acquisite **779**
- 17.2 Cellule vegetali: sistema immunitario delle piante** **780**
- 17.3 Teoria della selezione clonale: come si applica ai linfociti B** **781**
  - Caratteristiche della selezione clonale dei linfociti B **781**
  - Vaccinazione **783**
  - Itinerari sperimentali:* Malattie autoimmuni **784**
- 17.4 Linfociti T: attivazione e meccanismo d'azione** **787**
- 17.5 Argomenti selezionati sulle basi cellulari e molecolari dell'immunità** **790**
  - Struttura modulare degli anticorpi **790**
  - Riarrangiamenti del DNA che producono geni che codificano per recettori antigenici delle cellule B e T **793**
  - Recettori di membrana per gli antigeni **796**
  - Complesso maggiore di istocompatibilità **797**
  - Itinerari sperimentali:* Ruolo del complesso maggiore di istocompatibilità nella presentazione antigenica **801**
  - Distinzione tra self e non self **805**
  - I linfociti sono attivati da segnali della superficie cellulare **806**
- 17.6 Collegamento con l'ingegneria biomedica: immunoterapia adottiva mediante linfociti T** **808**
- 17.7 Vie di trasduzione del segnale utilizzate nell'attivazione dei linfociti** **809**

## **18 Tecniche di biologia cellulare e molecolare** **811**

- Conferenza di Asilomar **811**
- 18.1 Microscopio ottico** **812**
  - Risoluzione **813**
  - Visibilità **814**
  - Microscopio a campo chiaro **815**
  - Microscopio a contrasto di fase **815**
  - Microscopia a fluorescenza (e tecniche correlate basate sulla fluorescenza) **816**
  - Microscopio confocale a scansione laser **819**

- Microscopia a fluorescenza a super risoluzione **820**  
 Microscopia fluorescente a foglio di luce **821**  
**18.2** Microscopia elettronica a trasmissione **822**  
 Microscopio elettronico a trasmissione **822**  
 Preparazione di campioni per la microscopia elettronica **824**  
**18.3** Microscopia elettronica a scansione e microscopia a forza atomica **828**  
 Microscopio elettronico a scansione **828**  
 Microscopio a forza atomica **830**  
**18.4** Uso dei radioisotopi **830**  
**18.5** Colture cellulari **831**  
 Caratteristiche delle colture cellulari **832**  
 Utilizzo della microfluidica per lo studio delle cellule **833**  
**18.6** Frazionamento dei componenti cellulari per centrifugazione differenziale **833**  
**18.7** Isolamento, purificazione e frazionamento delle proteine **834**  
 Cromatografia liquida su colonna **834**  
 Caratterizzazione delle proteine per elettroforesi su gel di poliacrilammide **837**  
 Caratterizzazione delle proteine per spettrometria **839**  
**18.8** Determinazione della struttura di proteine e di complessi con più subunità **840**  
**18.9** Frazionamento degli acidi nucleici **842**  
 Separazione dei DNA con elettroforesi su gel **843**  
 Separazione degli acidi nucleici mediante ultracentrifugazione **843**  
**18.10** Ibridazione degli acidi nucleici **845**  
**18.11** Sintesi chimica del DNA **846**  
**18.12** Tecnologia del DNA ricombinante **847**  
 Endonucleasi di restrizione **847**  
 Formazione di DNA ricombinanti **847**  
 Clonaggio del DNA **849**  
**18.13** Amplificazione enzimatica del DNA con la PCR **851**  
 Processo di PCR **851**  
 Applicazioni della PCR **851**  
**18.14** Sequenziamento del DNA **853**  
**18.15** Librerie di DNA **855**  
 Librerie genomiche **856**  
 Librerie di cDNA **856**  
**18.16** Trasferimento di DNA in cellule eucariotiche e in embrioni di mammifero **857**  
 Animali transgenici **858**  
 Piante transgeniche **859**  
**18.17** Editing genico e silenziamento **860**  
 Mutagenesi *in vitro* **860**  
 Topi knockout **860**  
 Interferenza dell'RNA (o RNA interference) **862**  
 Editing genomico con l'utilizzo di nucleasi ingegnerizzate **863**  
**18.18** Uso degli anticorpi **864**
- LETTURE CONSIGLIATE ( risorse online) **A-1**
- GLOSSARIO ( risorse online) **G-1**
- INDICE ANALITICO **I-1**

# Premi Nobel assegnati per ricerche nel campo della biologia cellulare e molecolare a partire dal 1958

| Anno | Vincitore                                                     | Premio       | Area di ricerca                                                                           | Pagina          |
|------|---------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 2018 | Frances Arnold<br>George Smith<br>Gregory Winter              | Chimica      | Evoluzione diretta di enzimi e anticorpi                                                  | 99, 811         |
| 2018 | James Allison<br>Tasuku Honjo                                 | Fisiologia** | Immunoterapia del cancro                                                                  | 808-809         |
| 2017 | Jacques Dubochet<br>Joachim Frank<br>Richard Henderson        | Chimica      | Microscopia crioelettronica per la determinazione della struttura ad alta risoluzione     | 39, 811         |
| 2017 | Jeffrey Hall<br>Michael Rosbash<br>Michael Young              | Fisiologia   | Meccanismo del ritmo circadiano                                                           | 134             |
| 2016 | Yoshinori Ohsumi                                              | Fisiologia   | Meccanismo dell'autofagia                                                                 | 349-350         |
| 2015 | Tomas Lindahl<br>Paul Modrich<br>Aziz Sancar                  | Chimica      | Meccanismo di riparazione del DNA                                                         | 532             |
| 2014 | Eric Betzig<br>W. E. Moerner<br>Stefan Hell                   | Chimica      | Sviluppo di microscopia a fluorescenza super-risolta                                      | 699-700         |
| 2013 | James E. Rothman<br>Randy W. Schekman<br>Thomas C. Südhof     | Fisiologia   | Scoperta del macchinario che regola il traffico vescicolare                               | 263, 279        |
| 2012 | John B. Gurdon<br>Shinya Yamanaka                             | Fisiologia   | Clonazione animale, riprogrammazione nucleare                                             | 483             |
|      | Brian K. Kobilka<br>Robert J. Lefkowitz                       | Chimica      | Riprogrammazione cellulare<br>Recettori accoppiati a proteine G                           | 20, 489<br>588  |
| 2011 | Bruce A. Beutler<br>Jules A. Hoffmann<br>Ralph M. Steinman    | Fisiologia   | Immunità innata                                                                           | 664             |
| 2009 | Venkatraman Ramakrishnan<br>Thomas A. Steitz<br>Ada E. Yonath | Chimica      | Cellule dendritiche e immunità adattativa<br>Struttura e funzione dei ribosomi            | 676<br>453      |
|      | Eliazbeth H. Blackburn<br>Carol W. Greider<br>Jack W. Szostak | Fisiologia   | Telomeri e telomerasi                                                                     | 475             |
| 2008 | Francoise Barré-Sinoussi<br>Luc Montagnier                    | Fisiologia   | Scoperta dell'HIV                                                                         | 23              |
|      | Harald zur Hausen<br>Martin Chalfie                           | Chimica      | Ruolo di HPV nel cancro<br>Scoperta e sviluppo della GFP                                  | 631<br>260, 697 |
|      | Osamu Shimomura<br>Roger Tsien                                | Chimica      | Chimica                                                                                   |                 |
| 2007 | Mario R. Capecchi<br>Martin J. Evans<br>Oliver Smithies       | Fisiologia   | Sviluppo delle tecniche per i topi knockout                                               | 735             |
| 2006 | Andrew Z. Fire<br>Craig C. Mello                              | Fisiologia   | Interferenza dell'RNA                                                                     | 430             |
|      | Roger D. Kornberg                                             | Chimica      | Trascrizione negli eucarioti                                                              | 412, 465        |
| 2004 | Richard Axel<br>Linda B. Buck                                 | Fisiologia   | Recettori olfattivi                                                                       | 603             |
|      | Aaron Ciechanover<br>Avram Herskho<br>Irwin Rose              | Chimica      | Ubiquitina e proteasomi                                                                   | 509             |
| 2003 | Peter Agre<br>Roderick MacKinnon                              | Chimica      | Struttura dei canali di membrana                                                          | 143, 144        |
| 2002 | Sydney Brenner<br>John Sulston                                | Fisiologia   | Introduzione di <i>C. elegans</i> come organismo modello<br>Apoptosi in <i>C. elegans</i> | 16<br>622       |
|      | H. Robert Horvitz<br>John B. Fenn                             | Chimica      | Ionizzazione elettrospray in MS<br>MALDI in MS                                            | 717<br>717      |
|      | Koichi Tanaka<br>Kurt Wüthrich                                | Chimica      | Analisi NMR delle proteine                                                                | 55              |

| Anno | Vincitore                                                                                              | Premio                | Area di ricerca                                                                                                     | Pagina                 |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 2001 | Leland H. Hartwell<br>Tim Hunt<br>Paul Nurse                                                           | Fisiologia            | Controllo del ciclo cellulare                                                                                       | 547, 550               |
| 2000 | Arvid Carlsson<br>Paul Greengard<br>Eric Kandel                                                        | Fisiologia            | Trasmissione sinaptica e trasduzione di segnali                                                                     | 164<br>614             |
| 1999 | Günter Blobel                                                                                          | Fisiologia            | Traffico delle proteine                                                                                             | 268                    |
| 1998 | Robert Furchgott<br>Louis Ignarro<br>Ferid Murad                                                       | Fisiologia            | NO come messaggero intercellulare                                                                                   | 620                    |
| 1997 | Jens C. Skou<br>Paul Boyer<br>John Walker                                                              | Chimica               | Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPasi<br>Meccanismo della sintesi dell'ATP                                        | 152<br>189, 190        |
|      | Stanley B. Prusiner                                                                                    | Fisiologia            | Natura proteica dei prioni                                                                                          | 63                     |
| 1996 | Rolf M. Zinkernagel<br>Peter C. Doherty                                                                | Fisiologia            | Riconoscimento delle cellule infettate da virus da parte del sistema immunitario                                    | 672                    |
| 1995 | Edward B. Lewis<br>Christiane Nüsslein-Volhard<br>Eric Wieschaus                                       | Fisiologia            | Controllo genetico dello sviluppo embrionale                                                                        | 15                     |
| 1994 | Alfred Gilman<br>Martin Rodbell                                                                        | Fisiologia            | Struttura e funzione delle proteine che legano GTP (proteine G)                                                     | 593                    |
| 1993 | Kary Mullis<br>Michael Smith<br>Richard J. Roberts<br>Phillip A. Sharp                                 | Chimica<br>Fisiologia | Reazione a catena della polimerasi (PCR)<br>Mutagenesi sito-specifica<br>Sequenze interposte                        | 726<br>735<br>420      |
| 1992 | Edmond Fischer<br>Edwin Krebs                                                                          | Fisiologia            | Modificazione dell'attività enzimatica per fosforilazione/defosforilazione                                          | 109, 600               |
| 1991 | Erwin Neher<br>Bert Sakmann                                                                            | Fisiologia            | Misura del flusso ionico con registrazione mediante la tecnica del patch-clamp                                      | 143                    |
| 1990 | Joseph E. Murray<br>E. Donnall Thomas                                                                  | Fisiologia            | Trapianto di organi e cellule nelle patologie umane                                                                 | 684                    |
| 1989 | J. Michael Bishop<br>Harold Varmus<br>Thomas R. Cech<br>Sidney Altman                                  | Fisiologia<br>Chimica | Geni cellulari capaci di indurre la trasformazione maligna<br>Attività catalitica dell'RNA                          | 633<br>425, 450<br>207 |
| 1988 | Johann Deisenhofer<br>Robert Huber<br>Hartmut Michel                                                   | Chimica               | Centro di reazione fotosintetico nei batteri                                                                        |                        |
| 1987 | Susumu Tonegawa                                                                                        | Fisiologia            | Riarrangiamenti del DNA responsabili della diversità degli anticorpi                                                | 681                    |
| 1986 | Rita Levi-Montalcini<br>Stanley Cohen                                                                  | Fisiologia            | Fattori che condizionano la crescita delle fibre nervose                                                            | 379                    |
| 1985 | Michael S. Brown<br>Joseph L. Goldstein                                                                | Fisiologia            | Regolazione del metabolismo del colesterolo ed endocitosi                                                           | 319                    |
| 1984 | Georges Köhler<br>Cesar Milstein<br>Niels K. Jerne                                                     | Fisiologia            | Anticorpi monoclonali<br>Formazione degli anticorpi                                                                 | 738, 739<br>666        |
| 1983 | Barbara McClintock                                                                                     | Fisiologia            | Elementi mobili nel genoma                                                                                          | 391, 392, 394          |
| 1982 | Aaron Klug                                                                                             | Chimica               | Struttura dei complessi acidi nucleici-proteine                                                                     | 55                     |
| 1980 | Paul Berg<br>Walter Gilbert<br>Frederick Sanger<br>Baruj Benacerraf<br>Jean Dausset<br>George D. Snell | Chimica<br>Fisiologia | Tecnologia del DNA ricombinante<br>Tecnologia del sequenziamento del DNA<br>Complesso maggiore di istocompatibilità | 692, 723<br>728<br>684 |
| 1978 | Werner Arber<br>Daniel Nathans<br>Hamilton O. Smith<br>Peter Mitchell                                  | Fisiologia<br>Chimica | Tecnologia delle endonucleasi di restrizione<br>Meccanismo chemiosmotico della fosforilazione ossidativa            | 723<br>176             |
| 1976 | D. Carleton Gajdusek                                                                                   | Fisiologia            | Malattie da prioni                                                                                                  | 63                     |
| 1975 | David Baltimore<br>Renato Dulbecco<br>Howasrd M. Temin                                                 | Fisiologia            | Trascrittasi inversa e attività dei virus tumorali                                                                  | 633                    |

| Anno | Vincitore                                                                                           | Premio     | Area di ricerca                                                            | Pagina        |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 1974 | Albert Claude<br>Christian de Duve<br>George E. Palade                                              | Fisiologia | Struttura e funzione di componenti interni della cellula                   | 262           |
| 1972 | Gerald Edelman<br>Rodney R. Porter<br>Christian B. Anfinsen                                         | Fisiologia | Struttura delle immunoglobuline                                            | 678           |
|      |                                                                                                     | Chimica    | Relazioni tra struttura primaria e terziaria delle proteine                | 60            |
| 1971 | Earl W. Sutherland                                                                                  | Fisiologia | Meccanismo d'azione degli ormoni e AMP ciclico                             | 590, 595, 596 |
| 1970 | Bernard Katz<br>Ulf von Euler<br>Luis F. Leloir                                                     | Fisiologia | Propagazione e trasmissione dell'impulso nervoso                           | 160           |
|      |                                                                                                     | Chimica    | Ruolo degli zuccheri nucleotidici nella sintesi dei carboidrati            | 273           |
| 1969 | Max Delbrück<br>Alfred D. Hershey<br>Salvador E. Luria                                              | Fisiologia | Struttura genetica dei virus                                               | 23, 380       |
| 1968 | H. Gobind Khorana<br>Marshall W. Nirenberg<br>Robert W. Holley                                      | Fisiologia | Codice genetico                                                            | 722–723       |
|      |                                                                                                     |            | Struttura dei RNA transfer                                                 | 439           |
| 1966 | Peyton Rous                                                                                         | Fisiologia | Virus tumorali                                                             | 632           |
| 1965 | Francois Jacob<br>Andre M. Lwoff<br>Jacques L. Monod                                                | Fisiologia | Operoni batterici e RNA messaggero                                         | 406, 456      |
| 1964 | Dorothy C. Hodgkin                                                                                  | Chimica    | Struttura ai raggi X di molecole organiche complesse                       | 717           |
| 1963 | John C. Eccles<br>Alan L. Hodgkin<br>Andrew F. Huxley                                               | Fisiologia | Basi ioniche dei potenziali di membrana nervosi                            | 160           |
| 1962 | Francis H. C. Crick<br>James D. Watson<br>Maurice H. F. Wilkins<br>John C. Kendrew<br>Max F. Perutz | Fisiologia | Struttura tridimensionale del DNA                                          | 374–377       |
|      |                                                                                                     | Chimica    | Struttura tridimensionale delle proteine globulari                         | 56            |
| 1961 | Melvin Calvin                                                                                       | Chimica    | Biochimica dell'assimilazione della CO <sub>2</sub> durante la fotosintesi | 213, 214–215  |
| 1960 | F. MacFarlane Burnet<br>Peter B. Medawar                                                            | Fisiologia | Teoria della selezione clonale per la formazione degli anticorpi           | 666           |
| 1959 | Arthur Kornberg<br>Severo Ochoa                                                                     | Fisiologia | Sintesi di DNA e RNA                                                       | 518, 523      |
| 1958 | George W. Beadle<br>Joshua Lederberg<br>Edward L. Tatum<br>Frederick Sanger                         | Fisiologia | Espressione genica                                                         | 405–406       |
|      |                                                                                                     | Chimica    | Struttura primaria delle proteine                                          | 53            |

\*In pochi casi, in cui altri vincitori hanno condiviso il premio, ma in un'area di ricerca diversa da quella della biologia cellulare e molecolare, i nomi sono stati omessi da questa lista.

\*\*Fisiologia indica il premio Nobel in Fisiologia o Medicina