A cura di
Adriano Ceccarelli Paola Defilippi

Capire la Biologia

Dalla struttura alle funzioni cellulari

Per il semestre aperto di Medicina, Odontoiatria e Veterinaria

BIOLOGIA ZANICHELLI

A cura di
Adriano Ceccarelli Paola Defilippi

Capire la Biologia

Dalla struttura alle funzioni cellulari

Per il semestre aperto di Medicina, Odontoiatria e Veterinaria

Se vuoi accedere alle risorse online riservate

1. Vai su **my.zanichelli.it**
2. Clicca su *Registrati*.
3. Scegli *Studente*.
4. Segui i passaggi richiesti per la registrazione.
5. Riceverai un'email: clicca sul link per completare la registrazione.
6. Cerca il tuo codice di attivazione stampato sull'etichetta in questa pagina.
7. Inseriscilo nella tua area personale su **my.zanichelli.it**

Se hai già effettuato la registrazione, per accedere ai contenuti riservati ti serve solo il codice di attivazione.

la Z Guarda!
Il digitale del tuo libro, sul tuo device

SCARICA LA APP DA:

Scarica su App Store
DISPONIBILE SU Google Play

1 Sul libro, inquadra l'icona

2 Sullo schermo, tocca le icone

3 Guarda i video e gli altri contenuti digitali

BIOLOGIA ZANICHELLI

© 2026 Zanichelli editore S.p.A., via Irnerio 34, 40126, Bologna [99903]

Diritti riservati
I diritti di pubblicazione, riproduzione, comunicazione, distribuzione, trascrizione, traduzione, noleggio, prestito, esecuzione, elaborazione in qualsiasi forma o opera, di memorizzazione anche digitale e di adattamento totale o parziale su supporti di qualsiasi tipo e con qualsiasi mezzo (comprese le copie digitali e fotostatiche), sono riservati per tutti i paesi. L'acquisto della presente copia dell'opera non implica il trasferimento dei suddetti diritti né li esaurisce.

Fotocopie e permessi di riproduzione
Le fotocopie per uso personale (cioè privato e individuale, con esclusione quindi di strumenti di uso collettivo) possono essere effettuate, nei limiti del 15% di ciascun volume, dietro pagamento alla S.I.A.E. del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.
Tali fotocopie possono essere effettuate negli esercizi commerciali convenzionati S.I.A.E. o con altre modalità indicate da S.I.A.E.
Per le riproduzioni ad uso non personale (ad esempio: professionale, economico, commerciale, strumenti di studio collettivi, come dispense e simili) l'editore potrà concedere a pagamento l'autorizzazione a riprodurre un numero di pagine non superiore al 15% delle pagine del presente volume.

Le richieste vanno inoltrate a:
Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali (CLEARedi),
Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano
e-mail: **autorizzazioni@clearedi.org** e sito web: **www.clearedi.org**

L'autorizzazione non è concessa per un limitato numero di opere di carattere didattico riprodotte nell'elenco che si trova all'indirizzo **www.zanichelli.it/chi-siamo/fotocopie-e-permessi**

L'editore, per quanto di propria spettanza, considera rare le opere fuori del proprio catalogo editoriale. La loro fotocopia per i soli esemplari esistenti nelle biblioteche è consentita, anche oltre il limite del 15%, non essendo concorrenziale all'opera. Non possono considerarsi rare le opere di cui esiste, nel catalogo dell'editore, una successiva edizione, né le opere presenti in cataloghi di altri editori o le opere antologiche. Nei contratti di cessione è esclusa, per biblioteche, istituti di istruzione, musei e archivi, la facoltà di cui all'art. 71-ter legge diritto d'autore.
Per permessi di riproduzione, diversi dalle fotocopie, rivolgersi a **ufficiocontratti@zanichelli.it**

Licenze per riassunto, citazione e riproduzione parziale a uso didattico con mezzi digitali
La citazione, la riproduzione e il riassunto, se fatti con mezzi digitali, sono consentiti (art. 70 bis legge sul diritto d'autore), limitatamente a brani o parti di opera, a) esclusivamente per finalità illustrative a uso didattico, nei limiti di quanto giustificato dallo scopo non commerciale perseguito. (La finalità illustrativa si consegue con esempi, chiarimenti, commenti, spiegazioni, domande, nel corso di una lezione); b) sotto la responsabilità di un istituto di istruzione, nei suoi locali o in altro luogo o in un ambiente elettronico sicuro, accessibili solo al personale docente di tale istituto e agli alunni o studenti iscritti al corso di studi in cui le parti di opere sono utilizzate; c) a condizione che, per i materiali educativi, non siano disponibili sul mercato licenze volontarie che autorizzano tali usi.
Zanichelli offre al mercato due tipi di licenze di durata limitata all'anno accademico in cui le licenze sono concesse:
A) licenze gratuite per la riproduzione, citazione o riassunto di una parte di opera non superiore al 5%. Non è consentito superare tale limite del 5% attraverso una pluralità di licenze gratuite,
B) licenze a pagamento per la riproduzione, citazione, riassunto parziale ma superiore al 5% e comunque inferiore al 40% dell'opera. Per usufruire di tali licenze occorre seguire le istruzioni su **www.zanichelli.it/licenzeeducative**
L'autorizzazione è strettamente riservata all'istituto educativo licenziatario e non è trasferibile in alcun modo e a qualsiasi titolo.

Garanzie relative alle risorse digitali
Le risorse digitali di questo volume sono riservate a chi acquista un volume nuovo: vedi anche al sito **www.zanichelli.it/contatti/acquisti-e-recesso** le voci *Informazioni generali su risorse collegate a libri cartacei* e *Risorse digitali e libri non nuovi*.
Zanichelli garantisce direttamente all'acquirente la piena funzionalità di tali risorse.
In caso di malfunzionamento rivolgersi a **assistenza@zanichelli.it**
La garanzia di aggiornamento è limitata alla correzione degli errori e all'eliminazione di malfunzionamenti presenti al momento della creazione dell'opera. Zanichelli garantisce inoltre che le risorse digitali di questo volume sotto il suo controllo saranno accessibili, a partire dall'acquisto, per tutta la durata della normale utilizzazione didattica dell'opera. Passato questo periodo, alcune o tutte le risorse potrebbero non essere più accessibili o disponibili: per maggiori informazioni, leggi **my.zanichelli.it/fuoricatalogo**

Soluzioni degli esercizi e altri svolgimenti di compiti assegnati
Le soluzioni degli esercizi, compresi i passaggi che portano ai risultati e gli altri svolgimenti di compiti assegnati, sono tutelate dalla legge sul diritto d'autore in quanto elaborazioni di esercizi a loro volta considerati opere creative tutelate, e pertanto non possono essere diffuse, comunicate a terzi e/o utilizzate economicamente, se non a fini esclusivi di attività didattica.

Diritto di TDM
L'estrazione di dati da questa opera o da parti di essa e le attività connesse non sono consentite, salvi i casi di utilizzazioni libere ammessi dalla legge. L'editore può concedere una licenza. La richiesta va indirizzata a **tdm@zanichelli.it**

Intelligenza artificiale e copyright
Nessuna parte di questo libro, incluse le espansioni digitali, può essere immessa in sistemi di intelligenza artificiale (siano essi chatbot o piattaforme che utilizzano l'IA per la creazione di materiali didattici o di altro tipo) senza il consenso scritto dell'editore.

Redazione: Cristina Benedetti, Gabriella Piazza, Federica Russo
Disegni: Daniele Gianni, Luca Tible (fig. 1.1, 1.3, 8.2, 8.4, 29.2, 29.4, 29.7, 29.9)
Impaginazione: Garon, Cremona

Copertina:
– *Progetto grafico*: Falcinelli & Co., Roma
– *Immagine di copertina*: © Javier Zayas Photography/Getty Images

Prima edizione: settembre 2026

Ristampa: **prima tiratura**
5 4 3 2 1 2026 2027 2028 2029 2030

Realizzare un libro è un'operazione complessa, che richiede numerosi controlli: sul testo, sulle immagini e sulle relazioni che si stabiliscono tra essi. L'esperienza suggerisce che è praticamente impossibile pubblicare un libro privo di errori. Saremo quindi grati ai lettori che vorranno segnalarceli.
Per segnalazioni o suggerimenti relativi a questo libro scrivere al seguente indirizzo:

Zanichelli editore S.p.A.
Via Irnerio 34
40126 Bologna
fax 051293322
e-mail: linea_universitaria@zanichelli.it
sito web: www.**zanichelli.it**

Prima di effettuare una segnalazione è possibile verificare se questa sia già stata inviata in precedenza, identificando il libro interessato all'interno del nostro catalogo online per l'Università.

Per comunicazioni di tipo commerciale: **universita@zanichelli.it**

Stampa:

per conto di Zanichelli editore S.p.A.
Via Irnerio 34, 40126 Bologna

Questo libro è stampato su carta proveniente da cartiere
che rispettano gli standard di sostenibilità ambientale
www.zanichelli.it/footer/chi-siamo/obiettivo-10-in-sostenibilita/carta/

Indice generale

Prefazione XVII
Presentazione XIX
Autrici e autori XXI
Come usare questo libro XXII

PARTE I
Fondamenti: vita, materia, informazione

CAPITOLO 1
Che cos'è un sistema vivente 1

Obiettivi di apprendimento 1
VISIONE D'INSIEME 1
1.1 Secondo la teoria darwiniana dell'evoluzione, la selezione naturale guida il cambiamento delle specie nel tempo 2
1.2 L'albero della vita rappresenta la diversificazione delle specie a partire da un progenitore comune 6
1.3 La teoria cellulare afferma che tutti gli organismi sono costituiti da cellule 7
Sistemi autopoietici e cognizione e origine della vita 8
1.4 Il principio One Health afferma che salute umana, animale e ambientale sono strettamente interconnesse 9
SALUTE E MEDICINA 1.1 Le zoonosi 10
1.5 La vita è un sistema dinamico e interconnesso con un'origine evolutiva comune e fondato sull'organizzazione cellulare 11
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 11
CONCETTI CHIAVE 12
RISORSE DIGITALI 13

CAPITOLO 2
La chimica che rende possibile la vita 14

Obiettivi di apprendimento 14
VISIONE D'INSIEME 14
2.1 La materia vivente funziona come un sistema chimico organizzato 15
2.2 Dalle proprietà dell'atomo emerge il comportamento dei sistemi biologici 16
Numero atomico e isotopi 16
Tavola periodica degli elementi 16
Elettronegatività e legami polari 17
SALUTE E MEDICINA 2.1 Gli isotopi come traccianti nei sistemi biologici e nella diagnostica 17
2.3 La struttura chimica determina la funzione biologica 18
2.4 La polarità molecolare governa le interazioni nei sistemi biologici 19
2.5 L'acqua ha struttura e proprietà uniche 19
2.6 La struttura dell'acqua la rende il solvente ideale per la vita 20
2.7 La versatilità del carbonio genera la complessità delle molecole biologiche 21
2.8 I gruppi funzionali definiscono la reattività e la specificità delle biomolecole 21
2.9 Le molecole anfipatiche si organizzano spontaneamente in ambiente acquoso 22
2.10 La reattività di acidi e basi determina il potere tampone nelle soluzioni biologiche 23
2.11 Le molecole biologiche semplici sono sistemi dinamici 24
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 25
CONCETTI CHIAVE 25
RISORSE DIGITALI 26

CAPITOLO 3
Macromolecole biologiche: struttura, forma e funzione 27

Obiettivi di apprendimento 27
VISIONE D'INSIEME 27
3.1 Le macromolecole biologiche mostrano che struttura e funzione sono inseparabili 27
3.2 I carboidrati svolgono funzioni diverse in base alla loro struttura chimica 29
3.3 I lipidi si organizzano spontaneamente grazie alle loro proprietà chimiche 30
3.4 Il DNA conserva l'informazione biologica grazie a una struttura stabile, complementare e replicabile 31
Storia della scoperta della struttura del DNA 31

3.5 L'RNA associa flessibilità strutturale e diversità funzionale nella gestione dell'informazione genetica 33
3.6 Le proteine trasformano la sequenza in struttura tridimensionale e funzione 33
Struttura primaria e secondaria delle proteine 34
Struttura terziaria e quaternaria delle proteine 35
3.7 Le alterazioni della struttura modificano la funzione biologica 36
SALUTE E MEDICINA 3.1 L'anemia falciforme: una malattia da alterazione della struttura proteica 37
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 38
CONCETTI CHIAVE 39
RISORSE DIGITALI 39

CAPITOLO 4
Principi generali di regolazione della funzione delle proteine 40

Obiettivi di apprendimento 40
VISIONE D'INSIEME 40
4.1 Le proteine possono essere modificate chimicamente e strutturalmente dopo la sintesi 41
Fosforilazione 41
Acetilazione e metilazione 43
ADP-ribosilazione 43
Ubiquitinazione 44
Neddilazione 44
Sumoilazione 44
Lipidazione 44
Glicosilazione 44
Legami disolfuro 44
Taglio proteolitico 44
Altri cambiamenti strutturali 45
4.2 Lo stato funzionale di una proteina dipende dal contesto molecolare e dalle interazioni che essa stabilisce 45
4.3 Le proteine G funzionano come temporizzatori molecolari regolati dal ciclo GTP/GDP 46
Regolazione mediata da modifiche covalenti 46
Ciclo GTP/GDP delle proteine G 46
Temporizzatori molecolari 46
Contesti cellulari delle proteine G monomeriche 46
Confronto tra la regolazione mediata da modifiche covalenti e il ciclo GTP/GDP 47
4.4 Le diverse funzioni delle proteine derivano dalle interazioni che esse stabiliscono 47
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 48
CONCETTI CHIAVE 51
RISORSE DIGITALI 51

CAPITOLO 5
Metabolismo: trasformare materia ed energia 52

Obiettivi di apprendimento 52
VISIONE D'INSIEME 52
5.1 L'energia nei sistemi fisici fluisce spontaneamente verso stati più dispersi 52
5.2 Gli enzimi catalizzano le reazioni riducendo l'energia di attivazione 54
5.3 Le reazioni si organizzano in vie metaboliche selezionate dagli enzimi 55
5.4 Il metabolismo organizza le reazioni in una rete interconnessa 55
5.5 L'accoppiamento energetico collega reazioni che liberano e richiedono energia 56
5.6 Gli intermedi energetici consentono il trasferimento controllato dell'energia 57
5.7 L'energia metabolica viene utilizzata per svolgere lavoro cellulare 57
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 58
CONCETTI CHIAVE 62
RISORSE DIGITALI 62

PARTE II
Cellule, virus ed evoluzione dell'organizzazione

CAPITOLO 6
Procarioti: organizzazione semplice, soluzioni potenti 63

Obiettivi di apprendimento 63
VISIONE D'INSIEME 63
SALUTE E MEDICINA 6.1 Il microbiota: quando i procarioti sono alleati 64
6.1 I procarioti comprendono batteri e archei, distinti per organizzazione e adattamento 64
La morfologia dei batteri è un criterio diagnostico e funzionale 65
SALUTE E MEDICINA 6.2 Malattie e pandemie 65
6.2 Le strutture dei batteri svolgono funzioni integrate essenziali per sopravvivenza e adattamento 66
Il DNA batterico è organizzato in modo compatto e consente un adattamento rapido 66
La membrana plasmatica svolge funzioni metaboliche e di trasporto fondamentali 67
La parete cellulare conferisce struttura e protezione e ha rilevanza diagnostica 67
La membrana esterna nei Gram negativi svolge funzione di barriera 68

La capsula protegge il batterio e ne favorisce adesione e virulenza 68
Fimbrie e pili permettono adesione e trasferimento genetico tra batteri 69
I flagelli consentono motilità e orientamento dei batteri nell'ambiente 70
6.3 La struttura della parete batterica consente la classificazione tramite colorazione di Gram 71
Gram positivi 71
Gram negativi 71
6.4 I procarioti acquisiscono variabilità genetica attraverso trasferimento genico orizzontale 72
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 74
CONCETTI CHIAVE 75
RISORSE DIGITALI 75

CAPITOLO 7
Eucarioti: compartimentazione e complessità 76

Obiettivi di apprendimento 76
VISIONE D'INSIEME 76
7.1 La cellula eucariote emerge come risposta ai vincoli imposti dall'organizzazione procariote 77
7.2 La compartimentazione consente di superare i vincoli fisici e di organizzare i processi cellulari 77
7.3 Il nucleo organizza e regola l'informazione genetica in uno spazio dedicato 79
7.4 Il sistema delle endomembrane integra i compartimenti attraverso flussi dinamici di molecole 80
7.5 I mitocondri derivano da endosimbiosi e rendono possibile l'aumento della complessità cellulare 81
SALUTE E MEDICINA 7.1 Quando la compartimentazione si rompe: implicazioni per la salute 81
7.6 La pluricellularità emerge dall'integrazione di cellule specializzate e interdipendenti 82
7.7 Sintesi concettuale 82
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 83
CONCETTI CHIAVE 85
RISORSE DIGITALI 85

CAPITOLO 8
Virus: informazione senza autonomia 86

Obiettivi di apprendimento 86
VISIONE D'INSIEME 86
8.1 I virus sono entità non cellulari che si propagano in assenza di autonomia funzionale 87
8.2 La propagazione dei virus è mediata dalle cellule che infettano 88
SALUTE E MEDICINA 8.1 I virus come trasportatori e modificatori di materiale genetico 88
8.3 Le interazioni tra virus e cellule definiscono criteri di classificazione 89
Ingresso e uscita dei virus dalle cellule 90
8.4 La classificazione di Baltimore evidenzia le possibili strategie di utilizzo del sistema cellulare 91
8.5 I virus rappresentano un caso limite dei sistemi biologici 92
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 93
CONCETTI CHIAVE 95
RISORSE DIGITALI 95

PARTE III
Genoma e uso dell'informazione

CAPITOLO 9
Geni e genomi: organizzazione dell'informazione genetica 96

Obiettivi di apprendimento 96
VISIONE D'INSIEME 96
9.1 Il DNA è il determinante molecolare dell'informazione genetica 97
Scoperta del principio trasformante 97
Dogma centrale della biologia molecolare 98
9.2 I cromosomi sono molecole di DNA contenenti unità informazionali dette geni 99
Definizione di cromosomi e geni 99
9.3 Origini di replicazione, centromeri e telomeri rappresentano gli elementi strutturali essenziali dei cromosomi eucarioti 102
9.4 L'essere umano è un organismo diploide con 46 cromosomi 103
9.5 La citogenetica studia la struttura e la funzione dei cromosomi 103
Cariotipo e anomalie cromosomiche 103
SALUTE E MEDICINA 9.1 Cariotipo e patologie genetiche 104
9.6 Il genoma è l'insieme completo del materiale genetico di una cellula o di un organismo 105
9.7 I genomi contengono grandi quantità di DNA non codificante 105
Sequenziamento e annotazione dei genomi 105
SALUTE E MEDICINA 9.2 La rilevanza delle sequenze non codificanti 107

9.8 Il genoma umano comprende sequenze uniche e sequenze ripetute in proporzioni simili 108
Sequenze uniche 108
Sequenze ripetute 108
Sequenze ripetute in tandem 108
Sequenze ripetute intersperse 108
Famiglie geniche 109
Il quantitativo di DNA di un organismo non correla con la sua complessità 112
9.9 I mitocondri possiedono un proprio genoma ad alta densità genica 112
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 114
CONCETTI CHIAVE 116
RISORSE DIGITALI 117

CAPITOLO 10
Cromatina ed epigenetica 118

Obiettivi di apprendimento 118
VISIONE D'INSIEME 118
10.1 Il DNA è altamente compattato e organizzato nelle cellule 119
Organizzazione del nucleoide batterico 119
Organizzazione della cromatina eucariote 121
10.2 I nucleosomi sono complessi dinamici con funzioni strutturali e regolatorie 121
10.3 I nucleosomi interagiscono tra loro formando strutture cromatiniche con diverso grado di compattamento 124
Istone H1 e fibra di 30 nm 124
Anse e domini di cromatina e struttura globale dei cromosomi 124
SALUTE E MEDICINA 10.1 Alterazioni patologiche del processo di estrusione delle anse 126
10.4 L'architettura globale del nucleo prevede la segregazione di regioni eucromatiniche ed eterocromatiniche 127
10.5 L'organizzazione della cromatina è cellulo-specifica e altamente dinamica 127
Alcune modifiche della cromatina si trasmettono nello spazio e nel tempo 128
10.6 Il codice istonico è un complesso sistema di regolazione combinatoria dell'architettura della cromatina e dell'espressione genica 129
Acetilazione 131
Metilazione 133
Fosforilazione, ubiquitinazione, sumoilazione e modifiche rare 134
Propagazione e trasmissione ereditaria delle modifiche istoniche 134
Varianti istoniche 136
10.7 La metilazione del DNA è una modifica epigenetica che contribuisce a determinare la memoria cellulare 136
10.8 La metilazione del DNA va incontro a cambiamenti durante l'invecchiamento e i processi patologici 138
SALUTE E MEDICINA 10.2 Le alterazioni epigenetiche nelle patologie umane 139
SALUTE E MEDICINA 10.3 L'epigenetica nei tumori 139
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 140
CONCETTI CHIAVE 142
RISORSE DIGITALI 143

PARTE IV
Conservazione e flusso dell'informazione genetica

CAPITOLO 11
Propagazione dell'informazione genetica: la replicazione del DNA 144

Obiettivi di apprendimento 144
VISIONE D'INSIEME 144
11.1 La replicazione del DNA conserva e trasmette l'informazione genetica 145
Replicazione e ciclo cellulare: inquadramento generale 145
Modelli teorici di replicazione del DNA 145
Dimensioni e vincoli del problema replicativo 145
11.2 La replicazione ha origine in siti specifici che ne controllano l'avvio 146
Origini di replicazione e riconoscimento molecolare nei procarioti 147
Origini di replicazione negli eucarioti e licensing 147
Avvio bidirezionale della replicazione e asimmetria rispetto ai filamenti neosintetizzati 148
11.3 L'apertura della doppia elica consente l'avanzamento della replicazione 149
Caricamento e attivazione dell'elicasi replicativa 149
Stabilizzazione dei tratti a singolo filamento 149
Generazione e rimozione delle tensioni torsionali: ruolo delle topoisomerasi 149
11.4 La sintesi del DNA richiede un primer e procede in modo asimmetrico 150
Necessità del primer e limiti delle DNA polimerasi 150
Priming della sintesi: confronto tra batteri ed eucarioti 151

11.5 La replicazione è coordinata da un complesso multiproteico integrato detto replisoma 151
Replisoma batterico 151
Replisoma eucariote e PCNA come hub funzionale 152
Dinamica del replisoma e switching delle DNA polimerasi 152
SALUTE E MEDICINA 11.1 La replicazione può diventare un problema medico se... 153
11.6 I filamenti neosintetizzati vanno incontro a maturazione per diventare continui 154
Frammenti di Okazaki e necessità di maturazione 154
Maturazione dei frammenti di Okazaki nei batteri 154
Maturazione dei frammenti di Okazaki negli eucarioti 155
11.7 La replicazione è accurata ma richiede meccanismi di correzione degli errori 155
Errori di incorporazione e necessità di correzione 155
Attività esonucleasica 3′→5′ delle DNA polimerasi replicative 155
Meccanismo di proofreading e impatto sulla fedeltà della replicazione 155
11.8 La replicazione delle estremità cromosomiche introduce limiti strutturali specifici 156
Problema delle estremità cromosomiche 156
Telomeri e complesso shelterin 156
Limitazioni della replicazione alle estremità cromosomiche e conseguenze biologiche 157
Telomerasi e replicazione dei telomeri 157
Meccanismi alternativi di replicazione dei telomeri (ALT e ricombinazione omologa) 158
11.9 Il DNA replicato costituisce una struttura pronta alla divisione cellulare 158
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 158
CONCETTI CHIAVE 160
RISORSE DIGITALI 161

CAPITOLO 12
Conservazione dell'informazione genetica: danni al DNA e riparazione 162

Obiettivi di apprendimento 162
VISIONE D'INSIEME 162
12.1 La conservazione dell'informazione genetica dipende da sistemi di controllo e riparazione del danno 163
12.2 I diversi tipi di mutazioni possono avere effetti differenti a seconda del gene e del contesto cellulare 163
12.3 I danni al DNA possono essere spontanei o indotti 165
12.4 La riparazione per escissione di basi (BER) corregge danni di piccola entità ma altamente mutageni 166
12.5 La riparazione per escissione di nucleotidi (NER) agisce su alterazioni che compromettono la struttura del DNA 169
12.6 Le rotture a doppio filamento (DSB) sono spesso letali e attivano sistemi complessi di riparazione 169
12.7 La giunzione delle estremità non omologhe (NHEJ) è un meccanismo di riparazione rapido delle DSB 170
12.8 La ricombinazione omologa (HR) è un meccanismo di riparazione molto accurato delle DSB 171
12.9 Alcune malattie genetiche sono associate a difetti di riparazione 172
SALUTE E MEDICINA 12.1 Deficit di riparazione e strategie terapeutiche nel cancro 172
SALUTE E MEDICINA 12.2 Esempi di malattie genetiche dovute ad alterazioni nei sistemi di riparazione 173
12.10 La stabilità del genoma deriva da un equilibrio tra riparazione del DNA e generazione di variabilità genetica 174
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 175
CONCETTI CHIAVE 177
RISORSE DIGITALI 177

CAPITOLO 13
Trascrizione e controllo dell'espressione genica 178

Obiettivi di apprendimento 178
VISIONE D'INSIEME 178
13.1 L'espressione genica traduce l'informazione contenuta nel DNA in funzione biologica 179
13.2 La cellula interpreta l'informazione genetica copiando specifiche regioni del DNA in molecole di RNA 180
13.3 I procarioti controllano l'espressione genica combinando regolazione trascrizionale e rapido turnover degli mRNA 182
Stabilità dell'mRNA 184
13.4 Gli eucarioti coordinano trascrizione, struttura cromatinica e regolazione complessa dell'espressione genica 185
Promotore ed RNA polimerasi II 185
13.5 La trascrizione negli eucarioti avviene in tre fasi principali 187

Inizio della trascrizione 187
Allungamento 187
Terminazione 189
13.6 L'operone è l'unità funzionale della regolazione nei procarioti 189
Controllo negativo: una logica binaria 189
Controllo positivo: da una variabile continua a una risposta biologica 190
Attenuazione dell'operone *trp*: misurare il tempo per prevedere il futuro 192
Regolazione globale e fattori σ alternativi 193
13.7 Negli eucarioti il controllo della trascrizione è un processo molto articolato 193
Elementi regolatori del DNA e organizzazione della trascrizione 194
Attivatori e repressori 195
Sinergia trascrizionale e controllo combinatorio 196
13.8 La regolazione della trascrizione è uno dei fondamenti della complessità biologica 198
SALUTE E MEDICINA 13.1 Dalla trascrizione alle terapie a RNA 199
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 200
CONCETTI CHIAVE 201
RISORSE DIGITALI 202

CAPITOLO 14
RNA: maturazione e regolazione 203

Obiettivi di apprendimento 203
VISIONE D'INSIEME 203
14.1 La maturazione dell'RNA trasforma il pre-mRNA in mRNA maturo attraverso modifiche cotrascrizionali e post-trascrizionali 204
14.2 Il capping al 5′ protegge il pre-mRNA e ne favorisce il riconoscimento da parte dei ribosomi 205
14.3 La poliadenilazione al 3′ aumenta la stabilità dell'mRNA e ne regola l'esportazione e la traduzione 206
14.4 Lo splicing rimuove gli introni e unisce gli esoni per generare una sequenza codificante continua 207
14.5 Spliceosoma, snRNA e ribozimi catalizzano e regolano le reazioni di splicing 211
14.6 Lo splicing alternativo e l'editing dell'RNA ampliano la diversità proteica 211
14.7 Il nucleo cellulare controlla la qualità dell'mRNA prima della sua esportazione nel citoplasma 213
Verifica del capping al 5′ 213
Sorveglianza dello splicing 213
Controllo della poliadenilazione 213
SALUTE E MEDICINA 14.1 Controllo di qualità nucleare e patologie 214
Meccanismi di sorveglianza integrata 214
Preparazione all'esportazione 214
14.8 I processi di deadenilazione e decapping citoplasmatici regolano la stabilità e la degradazione dell'mRNA 214
Deadenilazione 215
Decapping 215
Coordinazione dei due processi 215
14.9 I microRNA e l'interferenza a RNA modulano o silenziano l'espressione genica a livello post-trascrizionale 216
MicroRNA 216
Interferenza a RNA (RNAi) 217
SALUTE E MEDICINA 14.2 Il ruolo biologico e patologico dei miRNA e dell'RNAi 217
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 217
CONCETTI CHIAVE 219
RISORSE DIGITALI 220

CAPITOLO 15
Traduzione e destino delle proteine 221

Obiettivi di apprendimento 221
VISIONE D'INSIEME 221
15.1 L'informazione genetica viene trasferita dal DNA alle proteine tramite trascrizione e traduzione 222
15.2 Il codice genetico è un sistema di regole per interpretare l'informazione genetica 222
15.3 Il codice genetico è organizzato in triplette 223
L'ipotesi di George Gamow sull'esistenza delle triplette 223
Gli esperimenti di Marshall Nirenberg confermano l'ipotesi delle triplette 223
15.4 Il codice genetico è universale, ridondante e non ambiguo 224
15.5 Il tRNA è un adattatore tra mRNA e amminoacidi 226
15.6 Le amminoacil-tRNA sintetasi uniscono gli amminoacidi ai tRNA corrispondenti 226
15.7 Il ribosoma è la macchina molecolare in cui avviene la sintesi proteica 228
15.8 Lo spostamento dei tRNA attraverso i siti ribosomiali A, P ed E permette l'allungamento del polipeptide 229
15.9 Il complesso di inizio posiziona il tRNA iniziatore sul codone di inizio AUG 230
SALUTE E MEDICINA 15.1 Traduzione e meccanismo d'azione degli antibiotici 231
15.10 I fattori di allungamento assicurano la fedeltà della sintesi 232
15.11 La funzione catalitica dell'rRNA supporta l'ipotesi del mondo a RNA 233

15.12 I fattori di rilascio determinano la liberazione della proteina e il disassemblaggio del complesso ribosomiale 234
15.13 Il ripiegamento delle proteine è essenziale per la loro attività biologica 235
15.14 Le proteine chaperon favoriscono il corretto ripiegamento delle proteine 236
Le proteine da shock termico 236
Gli errori di ripiegamento compromettono la funzione delle proteine 237
SALUTE E MEDICINA 15.2 Il ripiegamento errato delle proteine ha un ruolo importante nelle malattie neurodegenerative 238
15.15 La degradazione regola l'attività e la qualità delle proteine 238
Il turnover proteico contribuisce al mantenimento dell'omeostasi cellulare 238
Il sistema ubiquitina-proteasoma permette la degradazione selettiva delle proteine 238
SALUTE E MEDICINA 15.3 Prioni e malattie prioniche 239
Le proteine simili all'ubiquitina svolgono funzioni regolatorie 240
SALUTE E MEDICINA 15.4 Il proteasoma come bersaglio terapeutico nel mieloma multiplo 241
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 241
CONCETTI CHIAVE 242
RISORSE DIGITALI 242

PARTE V
Membrane, compartimenti e organizzazione intracellulare

CAPITOLO 16
Le membrane biologiche come interfacce funzionali 243
Obiettivi di apprendimento 243
VISIONE D'INSIEME 243
16.1 Le membrane consentono la compartimentazione e regolano le funzioni cellulari 243
Le membrane delimitano compartimenti e presentano permeabilità selettiva 243
Le membrane regolano gli scambi tra compartimenti 244
Le membrane forniscono supporto per attività biochimiche 244
Le membrane mediano la ricezione e la trasduzione dei segnali 244
Le membrane permettono la generazione e la trasmissione di segnali elettrici 244
Le membrane mediano l'adesione e le interazioni tra cellule 244
16.2 La struttura delle membrane ne determina le proprietà funzionali 245
Il doppio strato lipidico costituisce la base strutturale delle membrane 245
Le membrane sono costituite da lipidi e proteine con funzioni specifiche 246
SALUTE E MEDICINA 16.1 La tossina colerica 249
16.3 Il doppio strato lipidico è asimmetrico 250
16.4 La fluidità della membrana ne determina la dinamica e la funzione 251
La membrana del globulo rosso rappresenta un modello di integrazione tra struttura e funzione 253
Il glicocalice contribuisce al riconoscimento e alle interazioni cellulari 253
SALUTE E MEDICINA 16.2 Gruppi sanguigni e leptine 254
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 256
CONCETTI CHIAVE 257
RISORSE DIGITALI 257

CAPITOLO 17
Trasporto di membrana ed eccitabilità cellulare 258
Obiettivi di apprendimento 258
VISIONE D'INSIEME 258
17.1 Non tutte le molecole possono attraversare la membrana cellulare per diffusione semplice 258
17.2 Proteine di trasporto specializzate mediano il passaggio di molecole polari attraverso le membrane cellulari 260
17.3 I trasportatori possono mediare il trasporto passivo o attivo 261
SALUTE E MEDICINA 17.1 La saturazione dei trasportatori 262
17.4 I gradienti ionici sostengono il trasporto attivo 263
17.5 Le pompe ATPasiche spostano le molecole contro gradiente chimico 263
17.6 La pompa Na^+/K^+ ATPasi è responsabile della formazione e del mantenimento del gradiente elettrochimico del sodio 264
17.7 Le pompe del calcio (Ca^{2+} ATPasi) sono coinvolte nell'omeostasi e nella segnalazione 266
SALUTE E MEDICINA 17.2 Implicazioni fisiopatologiche della pompa Na^+/K^+ ATPasi 266
17.8 La pompa protonica gastrica H^+/K^+ ATPasi mantiene il pH gastrico a 1,0–2,0 267

17.9 I trasportatori ABC proteggono l'organismo da sostanze nocive 267
17.10 I canali ionici permettono il passaggio selettivo di ioni e piccole molecole 268
17.11 Il potenziale di membrana dipende dalla concentrazione di ioni K^+ 270
17.12 Il potenziale d'azione permette il trasferimento di informazioni a lunga distanza 270
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 272
CONCETTI CHIAVE 274
RISORSE DIGITALI 274

PARTE VI
Smistamento, traffico e destino delle proteine

CAPITOLO 18
Compartimentazione cellulare e segnali di indirizzamento 275
Obiettivi di apprendimento 275
VISIONE D'INSIEME 275
18.1 La compartimentazione ha rappresentato un vantaggio evolutivo per la cellula eucariote 275
18.2 I compartimenti cellulari sono strutture distinte e dinamiche che comunicano tra loro 276
18.3 La funzionalità degli organuli è garantita dai processi di biogenesi 278
Smistamento delle proteine 278
Smistamento dei lipidi 282
SALUTE E MEDICINA 18.1 Quando il segnale fallisce: implicazioni cliniche 283
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 283
CONCETTI CHIAVE 284
RISORSE DIGITALI 284

CAPITOLO 19
La via secretoria e il controllo di qualità delle proteine 285
Obiettivi di apprendimento 285
VISIONE D'INSIEME 285
19.1 La via biosintetico-secretoria coordina le funzioni di reticolo endoplasmatico, apparato di Golgi, endolisosomi e membrana plasmatica 286
19.2 Le membrane del reticolo endoplasmatico sono organizzate in differenti domini funzionali 287
Distinzione funzionale RER/REL 288
Reticolo endoplasmatico liscio 288
Reticolo endoplasmatico ruvido 292
Domini specializzati dell'RE 294
19.3 Il controllo di qualità e le modifiche delle proteine nell'RE garantiscono le funzioni dei compartimenti della via secretoria 294
Ritenzione nell'RE e ruolo delle chaperon molecolari 295
19.4 Le proteine mal ripiegate sono destinate alla degradazione associata al reticolo endoplasmatico o ERAD 295
Origine dello stress del reticolo endoplasmatico 296
Meccanismo molecolare dell'UPR 297
SALUTE E MEDICINA 19.1 L'UPR nelle patologie umane 299
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 299
CONCETTI CHIAVE 300
RISORSE DIGITALI 300

CAPITOLO 20
Indipendenza e stabilità: la sfida di perossisomi, nucleo e mitocondri 301
Obiettivi di apprendimento 301
VISIONE D'INSIEME 301
20.1 Perossisomi, mitocondri e nucleo mantengono la propria identità molecolare 302
20.2 I perossisomi contribuiscono all'omeostasi cellulare e proteggono dallo stress ossidativo 302
Matrice perossisomiale 303
Plasticità dei perossisomi 303
I perossisomi governano il metabolismo tra demolizione e sintesi molecolare 303
La biogenesi dei perossisomi può avvenire secondo due modalità 304
Importazione delle proteine nei perossisomi 305
SALUTE E MEDICINA 20.1 Perossisomi e malattie umane 306
20.3 Il nucleo preserva la propria identità molecolare e regola gli scambi con il citosol 309
Citosol e nucleo hanno una propria identità molecolare e funzionale 309
Le proteine sono importate nel nucleo grazie a specifiche sequenze segnale 310
L'involucro nucleare è attraversato dai pori nucleari 310
Importine 312
Esportine 312
Le proteine possono essere importate nel nucleo in risposta a segnali specifici 312
20.4 I mitocondri sono delimitati da due membrane che creano microambienti funzionalmente distinti 315

Membrana esterna 316
Spazio intermembrana 316
Membrana interna 316
Matrice mitocondriale 318
Massa e dinamica mitocondriale 319
Funzioni dei mitocondri 321
SALUTE E MEDICINA 20.2 L'impatto delle alterazioni della dinamica mitocondriale sulla salute 322
Ruolo bioenergetico dei mitocondri 323
Mitocondri e omeostasi del calcio 326
Mitocondri e bilancio redox della cellula 327
Semiautonomia dei mitocondri 328
Biogenesi mitocondriale 328
SALUTE E MEDICINA 20.3 Eteroplasmia e malattie mitocondriali umane 330
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 333
CONCETTI CHIAVE 334
RISORSE DIGITALI 334

CAPITOLO 21
Traffico vescicolare: esocitosi ed endocitosi 335
Obiettivi di apprendimento 335
VISIONE D'INSIEME 335
21.1 L'identità molecolare e funzionale dei compartimenti è garantita dai meccanismi di trasporto di membrana 336
Diversi tipi di proteine formano uno specifico rivestimento intorno alla vescicola 337
Fattori proteici e lipidici contribuiscono alla formazione delle vescicole 337
Le proteine citosoliche con attività GTPasica sono fondamentali per gestire il distacco della vescicola 337
Le proteine Rab GTPasi garantiscono l'elevata specificità del traffico guidando l'ancoraggio e indirizzando le vescicole 338
v-SNARE e t-SNARE sono elementi chiave per la fusione delle vescicole 339
I fosfoinositidi modulano il traffico di membrana 340
21.2 La prima tappa del traffico vescicolare parte dal reticolo endoplasmatico e arriva all'apparato di Golgi 340
Le GTPasi controllano l'assemblaggio e il disassemblaggio dei rivestimenti vescicolari 341
Le vescicole secretorie si formano attraverso gli ERES: i siti di uscita dall'RE 342
I gruppi vescicolari/tubulari mediano il trasporto dall'RE al Golgi 342
Il trasporto retrogrado dipende da specifiche sequenze proteiche 343
L'apparato di Golgi svolge funzioni di sintesi dei carboidrati e di smistamento delle proteine 343
21.3 La seconda tappa del trasporto vescicolare va dal TGN all'esterno della cellula e agli endosomi 346
Dal reticolo *trans* del Golgi gemmano le vescicole secretorie 347
Il traffico vescicolare nelle cellule polarizzate richiede sistemi di smistamento altamente specifici a livello del TGN 347
La via endosomiale è una modalità di smistamento alternativa alla via secretoria che parte dal TGN 348
21.4 L'endocitosi è la via di trasporto dalla membrana plasmatica all'interno della cellula 350
SALUTE E MEDICINA 21.1 Malattie da accumulo lisosomiale 351
L'endocitosi si esplica mediante meccanismi molecolari diversificati in base al materiale internalizzato 352
L'endocitosi del colesterolo e della transferrina avviene tramite recettori di membrana 353
SALUTE E MEDICINA 21.2 L'ipercolesterolemia familiare 354
La transcitosi consiste nel trasporto vescicolare combinato tra endocitosi ed esocitosi 355
Le invaginazioni della membrana e le vescicole pinocitiche possono essere indipendenti dalla clatrina 356
L'endocitosi dei fattori di crescita regola la down-regolazione del recettore mediante i corpi multivescicolari 356
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 357
CONCETTI CHIAVE 358
RISORSE DIGITALI 359

CAPITOLO 22
Autofagia e riciclo intracellulare 360
Obiettivi di apprendimento 360
VISIONE D'INSIEME 360
22.1 Il processo autofagico è un processo fisiologico 360
22.2 La macroautofagia sequestra e degrada porzioni del citoplasma attraverso autofagosomi 361
SALUTE E MEDICINA 22.1 I difetti dell'autofagia compromettono l'omeostasi cellulare 364
22.3 La microautofagia internalizza direttamente il materiale citoplasmatico attraverso la membrana lisosomiale 365
22.4 L'autofagia mediata da chaperon trasferisce selettivamente proteine solubili nel lisosoma 365

22.5 La mitofagia elimina selettivamente i mitocondri danneggiati 366
22.6 L'autofagia selettiva può essere indirizzata verso diversi componenti cellulari 367
SALUTE E MEDICINA 22.2 Malattie da accumulo lisosomiale 367
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 368
CONCETTI CHIAVE 369
RISORSE DIGITALI 370

PARTE VII
Citoscheletro e adesione, forma e movimento e interazioni meccaniche

CAPITOLO 23
Citoscheletro e adesione: organizzazione dinamica, forza meccanica e adattamento cellulare 371

Obiettivi di apprendimento 371
VISIONE D'INSIEME 371
23.1 Il citoscheletro crea stabilità dinamica 372
23.2 I sistemi citoscheletrici sono strutture filamentose regolate in grado di autoassemblarsi e interagire con altre proteine 372
Autoassemblaggio 372
Struttura filamentosa 373
Interazione con proteine accessorie 373
Controllo spaziale e temporale 373
L'autoassemblaggio dei filamenti dipende da concentrazione critica e nucleazione ed è caratterizzato da polarità e reversibilità 373
23.3 I microfilamenti di actina modellano l'architettura cellulare 374
Funzioni dell'actina nel nucleo 375
La polarità strutturale e il ciclo dell'ATP guidano il treadmilling dell'actina 376
Formina e complesso Arp2/3 governano la nucleazione dell'actina e ne modellano l'architettura 377
Le proteine leganti l'actina (ABP) regolano la dinamica e l'architettura dei microfilamenti 377
L'interazione actina-miosina trasforma l'energia chimica in lavoro meccanico 379
Le GTPasi della famiglia Rho governano l'architettura dell'actina e la meccanotrasduzione 381
Il citoscheletro di actina converte gli stimoli ambientali in movimento direzionale 382
23.4 I microtubuli organizzano lo spazio intracellulare, il trasporto e il movimento 384
Centrosoma e complesso γ-TuRC cooperano nei processi di nucleazione, accrescimento e depolimerizzazione dei microtubuli 385
L'idrolisi del GTP governa l'instabilità dinamica dei microtubuli 387
Le proteine associate ai microtubuli (MAP) sono coinvolte nell'organizzazione e nel trasporto intracellulare 387
L'organizzazione dell'assonema di ciglia e flagelli permette il movimento 388
23.5 I filamenti intermedi garantiscono stabilità strutturale, resistenza meccanica e specializzazione tissutale 390
La struttura dei filamenti intermedi determina assenza di polarità e robustezza meccanica 391
Proprietà meccaniche dei filamenti intermedi: flessibilità, resistenza e distribuzione delle forze 391
Funzioni dei filamenti intermedi nella coesione cellulare, nella resistenza meccanica e nella stabilità del nucleo 392
SALUTE E MEDICINA 23.1 Filamenti intermedi e patologie 393
23.6 Nucleoscheletro e citoscheletro sono in continuità citoarchitettonica, per meccanotrasduzione e regolazione funzionale 394
23.7 Le giunzioni svolgono funzioni diverse a seconda dei tessuti 394
23.8 Le giunzioni occludenti controllano gli scambi e mantengono la polarità cellulare 395
23.9 Le giunzioni di ancoraggio trasmettono forza e conferiscono resistenza ai tessuti 396
23.10 Le giunzioni comunicanti permettono comunicazione rapida e attività sincronizzate 397
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 399
CONCETTI CHIAVE 400
RISORSE DIGITALI 401

CAPITOLO 24
Matrice extracellulare e adesione cellulare 402

Obiettivi di apprendimento 402
VISIONE D'INSIEME 402
24.1 Le macromolecole della matrice extracellulare svolgono molte funzioni oltre a quella strutturale 402
Composizione e organizzazione della membrana basale 403
Proteine fibrose 404
SALUTE E MEDICINA 24.1 Quando il collagene non si forma correttamente 404
Sostanza fondamentale 406

SALUTE E MEDICINA 24.2 Danni all'elastina possono far insorgere patologie gravi 406
24.2 La matrice subisce degradazione e continui rimodellamenti 407
24.3 Le cellule si ancorano alla matrice tramite le integrine 408
Fibronectina: un ponte molecolare tra MEC e cellule 410
24.4 Le adesioni cellula-matrice rispondono alle forze meccaniche 411
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 412
CONCETTI CHIAVE 413
RISORSE DIGITALI 413

PARTE VIII
Interazioni cellulari e comunicazione

CAPITOLO 25
Principi generali della comunicazione cellulare 414

Obiettivi di apprendimento 414
VISIONE D'INSIEME 414
25.1 La segnalazione cellulare si basa su ligandi e recettori specifici 415
25.2 La segnalazione cellulare può essere autocrina, da contatto, paracrina, endocrina e sinaptica 415
Segnalazione autocrina 415
Segnalazione da contatto 416
Segnalazione paracrina 416
Segnalazione endocrina 417
Segnalazione sinaptica 417
25.3 I ligandi interagiscono con i recettori sulle cellule bersaglio 417
25.4 Le vie di trasduzione del segnale possono generare due tipi di risposte cellulari: rapide e transitorie, oppure lente e durature 418
25.5 Interazione da contatto diretto: l'esempio di Delta e Notch 419
25.6 La segnalazione cellulare è un evento complesso a cui concorrono più fattori 419
25.7 La trasduzione del segnale dei recettori di superficie utilizza cascate di segnalazione e amplificazione del segnale 419
25.8 I secondi messaggeri amplificano il segnale 420
25.9 L'affinità con cui i recettori interagiscono con i ligandi controlla l'efficacia della segnalazione 421
25.10 Gli ormoni lipidici e i recettori intracellulari controllano direttamente l'espressione genica 423
25.11 L'esempio del monossido di azoto 424
SALUTE E MEDICINA 25.1 Il trattamento per la disfunzione erettile 424
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 425
CONCETTI CHIAVE 426
RISORSE DIGITALI 427

CAPITOLO 26
Trasduzione del segnale e recettori di membrana 428

Obiettivi di apprendimento 428
VISIONE D'INSIEME 428
26.1 Le cellule espongono sulla superficie molti recettori di tipo diverso 429
26.2 I recettori accoppiati a proteine G sono i recettori più numerosi nella specie umana 429
26.3 I GPCR agiscono tramite proteine G eterotrimeriche, proteine effettrici e secondi messaggeri 430
SALUTE E MEDICINA 26.1 Il ruolo di diversi GPCR e proteine G nella risposta di attacco o fuga 432
26.4 La durata e l'entità della segnalazione mediata dai GPCR sono controllate mediante desensitizzazione recettoriale 433
26.5 I recettori associati a un'attività enzimatica attivano diverse chinasi intracellulari 433
SALUTE E MEDICINA 26.2 Agonisti e antagonisti 433
26.6 Gli RTK trasducono i segnali tramite autofosforilazione 434
Proteine adattatrici 436
26.7 Gli RTK attivano diverse vie di segnalazione 437
Via Ras-MAP chinasi 437
Via della PLCγ e i fosfoinositidi 438
Via della PI3K-Akt e sopravvivenza cellulare 438
26.8 La famiglia del recettore dell'EGF è un esempio di evoluzione divergente 439
Integrazione, specificità del ligando e del recettore 440
SALUTE E MEDICINA 26.3 Rilevanza clinica e patologica degli RTK 440
Spegnimento del segnale 441
26.9 Il recettore dell'insulina è un RTK che regola il metabolismo del glucosio 441
26.10 I recettori associati a enzimi tirosina chinasi trasducono il segnale grazie alle chinasi JAK 442

26.11 I recettori dei TGFβ hanno attività serina/treonina chinasica intrinseca 443
26.12 I recettori associati a canali ionici permettono un'attivazione molto rapida del segnale 444
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 446
CONCETTI CHIAVE 448
RISORSE DIGITALI 449

PARTE IX
Ciclo cellulare, differenziamento e morte

CAPITOLO 27
Divisione cellulare: mitosi e meiosi 450

Obiettivi di apprendimento 450
VISIONE D'INSIEME 450
27.1 La mitosi distribuisce in modo ordinato e fedele il materiale genetico durante la divisione nucleare 451
Durante profase e prometafase i cromosomi si condensano e stabiliscono le connessioni con il fuso mitotico 451
Nella metafase i cromosomi si allineano lungo il piano equatoriale della cellula 452
Nell'anafase i cromatidi fratelli si separano e migrano verso poli opposti 452
Nella telofase si riformano i nuclei e i cromosomi tornano a uno stato meno condensato 452
27.2 La corretta segregazione dei cromosomi è garantita da un processo coordinato 452
27.3 Il fuso mitotico organizza e genera le forze necessarie alla separazione dei cromosomi 453
27.4 L'interazione tra cromosomi e fuso consente l'allineamento e il movimento dei cromosomi verso i poli 454
27.5 La citochinesi completa la divisione cellulare separando il citoplasma e ricostituendo cellule funzionali 455
27.6 La divisione cellulare assicura continuità genetica ma richiede elevata precisione per evitare errori 457
27.7 La divisione cellulare può generare diversità cellulare attraverso processi di divisione asimmetrica 457
SALUTE E MEDICINA 27.1 I farmaci antimitotici nel trattamento dei tumori 458
27.8 La meiosi introduce la riproduzione sessuata e richiede la presenza di cromosomi omologhi 459
Riproduzione sessuata e asessuata 459
27.9 La meiosi si articola in due divisioni successive con caratteristiche distinte 461
Prima divisione meiotica, o meiosi I, e sue tappe principali 461
Sottofasi della profase I 462
Seconda divisione meiotica, o meiosi II 462
27.10 Il complesso sinaptonemale consente l'appaiamento e la stabilizzazione dei cromosomi omologhi 463
Struttura e funzione del complesso sinaptonemale 463
27.11 Il crossing over collega i cromosomi omologhi e permette la loro corretta segregazione 464
Meccanismo del crossing over 464
27.12 La meiosi riorganizza i cromosomi e genera variabilità genetica tra gli individui 464
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 466
CONCETTI CHIAVE 468
RISORSE DIGITALI 468

CAPITOLO 28
Controllo del ciclo cellulare, oncogeni, oncosoppressori e stabilità genomica 469

Obiettivi di apprendimento 469
VISIONE D'INSIEME 469
28.1 La divisione cellulare ha significati diversi negli organismi unicellulari e pluricellulari, ma garantisce in tutti i casi la continuità della vita 470
28.2 Il ciclo cellulare è una sequenza ordinata di eventi 471
28.3 Le fasi G_1, S, G_2 e M del ciclo cellulare coordinano crescita, duplicazione del DNA e divisione 472
28.4 Il sistema di controllo del ciclo cellulare integra segnali intracellulari ed extracellulari e regola le transizioni tra le fasi 473
28.5 Le cicline e le chinasi ciclina-dipendenti (CDK) regolano in modo ciclico la progressione del ciclo cellulare 473
28.6 I checkpoint del ciclo cellulare controllano le principali transizioni e garantiscono l'integrità del genoma 476
28.7 Le proteine p53 ed RB regolano il ciclo cellulare in risposta a segnali di danno e controllano la proliferazione 477
28.8 Oncogeni e geni oncosoppressori regolano la proliferazione cellulare: la loro alterazione contribuisce allo sviluppo dei tumori 479
28.9 La necrosi è una morte cellulare accidentale che provoca infiammazione 481

SALUTE E MEDICINA 28.1 Farmaci che agiscono sul ciclo cellulare: dalla biologia alla terapia oncologica 481
28.10 L'apoptosi è una morte cellulare programmata mediata dalle caspasi 482
28.11 La stabilità genomica è essenziale per prevenire l'accumulo di mutazioni e lo sviluppo dei tumori 483
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 485
CONCETTI CHIAVE 486
RISORSE DIGITALI 486

PARTE X
Ereditarietà, variabilità e malattia

CAPITOLO 29
Come si ereditano le caratteristiche genetiche 487

Obiettivi di apprendimento 487
VISIONE D'INSIEME 487
29.1 L'ereditarietà può essere studiata scientificamente 488
29.2 Le tre leggi di Mendel costituiscono un modello predittivo 489
Introduzione del modello 489
Primo esperimento e prima legge di Mendel 489
Secondo esperimento e seconda legge di Mendel 489
Terzo esperimento e terza legge di Mendel 490
Modello mendeliano come sistema predittivo 491
29.3 Il test del reincrocio permette di dedurre il genotipo a partire dal fenotipo 491
29.4 La teoria cromosomica dell'ereditarietà spiega il modello di Mendel 492
29.5 Le frequenze previste dal modello mendeliano si osservano per grandi numeri e in determinate condizioni biologiche 493
29.6 Le relazioni tra alleli possono modificare il rapporto tra genotipo e fenotipo 494
Serie alleliche 494
Relazioni di dominanza tra alleli 494
29.7 La posizione dei geni nel genoma influenza la loro trasmissione 495
Geni associati 496
Mappe genetiche 496
29.8 Non tutte le informazioni genetiche vengono trasmesse con lo stesso meccanismo 497
Geni localizzati nei cromosomi sessuali 497
SALUTE E MEDICINA 29.1 La distrofia muscolare di Duchenne 498
Ereditarietà mitocondriale 498
Imprinting genomico 498
29.9 Un singolo carattere non dipende sempre dall'attività di un singolo gene 499
Un carattere può dipendere da molti geni 499
I geni possono semplicemente concorrere oppure interagire 499
Complementazione 499
Epistasi 500
Alleli letali 500
NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 501
CONCETTI CHIAVE 501
RISORSE DIGITALI 502

CAPITOLO 30
Mutazioni, anomalie cromosomiche e variabilità genetica 503

Obiettivi di apprendimento 503
VISIONE D'INSIEME 503
30.1 La stabilità dell'informazione genetica convive con la variabilità del genoma 504
30.2 Le mutazioni che coinvolgono una o poche basi possono alterare l'informazione genetica 504
Mutazioni puntiformi 504
Inserzioni, delezioni e frameshift 505
Mutazioni dinamiche 505
SALUTE E MEDICINA 30.1 Screening mutazionale neonatale: diagnosi precoce e cure tempestive migliorano la qualità della vita 505
30.3 Le mutazioni puntiformi derivano dalla fissazione di alterazioni del DNA 506
Danni al DNA e origine delle mutazioni 506
Fissazione delle mutazioni 506
Agenti mutageni 506
30.4 L'organizzazione dei cromosomi contribuisce alla stabilità e alla segregazione del genoma 508
Cromosomi e corredo cromosomico 508
Centromeri, telomeri e segregazione cromosomica 508
Cariotipo umano 508
30.5 Le alterazioni del numero dei cromosomi modificano il dosaggio dell'informazione genetica 509
Aneuploidie 509
Poliploidie 510
30.6 Rotture e riarrangiamenti del DNA possono alterare la struttura dei cromosomi 510
Origine dei riarrangiamenti cromosomici 510
Conseguenze dei riarrangiamenti cromosomici 512

30.7 Le alterazioni del genoma possono produrre conseguenze funzionali molto diverse 514

30.8 Tecniche diverse permettono di osservare il genoma a differenti livelli di risoluzione 514

SALUTE E MEDICINA 30.2 Analisi cromosomiche e medicina personalizzata: la genetica guida le cure oncologiche 515

NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 515

CONCETTI CHIAVE 516

RISORSE DIGITALI 516

CAPITOLO 31

I fenotipi complessi: genetica quantitativa e relazione con l'ambiente 517

Obiettivi di apprendimento 517

VISIONE D'INSIEME 517

31.1 La costruzione di un fenotipo complesso richiede l'integrazione di molteplici livelli di organizzazione biologica 518

31.2 La crescente complessità del rapporto genotipo-fenotipo rende necessaria la genetica quantitativa 520

31.3 Genetica e ambiente contribuiscono alla costruzione del fenotipo 521

31.4 La medicina interpreta molte malattie come il risultato dell'interazione tra genetica e ambiente 523

SALUTE E MEDICINA 31.1 Oltre il singolo gene: eterogeneità genetica e sfide diagnostiche nei disturbi del neurosviluppo 524

NUCLEI FONDANTI Approfondire il senso biologico 525

CONCETTI CHIAVE 527

RISORSE DIGITALI 528

Indice analitico 529

Le risorse digitali

A questo indirizzo sono disponibili le risorse digitali di complemento al libro:

universita.zanichelli.it/ceccarellidefilippi

Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su **my.zanichelli.it** inserendo il codice di attivazione personale che si trova sull'etichetta adesiva nella prima pagina del libro.
Le risorse accessibili dal sito del libro sono:

- la **Guida allo studio interattiva**;
- il **Glossario del syllabus** in formato interattivo;
- le **Mappe concettuali**, le **Sintesi visuali** e gli **Errori da evitare** per ogni capitolo;
- **oltre 100 video** per capire meglio strutture e processi;
- numerosi **Approfondimenti**;
- **Esercizi interattivi** per ogni capitolo;
- un **Simulatore interattivo** con prove trasversali al programma e analoghe a quelle previste per l'esame finale;
- **Flashcard**;
- **laZ Ebook**, il libro in versione digitale.

Per maggiori informazioni sulle risorse si veda **Come usare questo libro**.
Le risorse sono visualizzabili direttamente anche sullo smartphone scaricando l'app **laZ Guarda!**.
Le risorse digitali sono disponibili per chi acquista il libro nuovo. L'accesso all'Ebook e alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

L'app laZ Guarda!

Con l'app **laZ Guarda!** si può accedere ai contenuti digitali in modo immediato usando un device portatile, come lo smartphone o il tablet. Inquadrando le icone simili a quella qui a lato, a inizio di ogni capitolo, si può accedere alle risorse digitali del libro.
L'app **laZ Guarda!** si scarica da App Store (sistemi operativi Apple) o da Google Play (sistemi operativi Android).

Prefazione

Studiare la biologia significa molto più che imparare il nome delle molecole, riconoscere le strutture di una cellula o descrivere il funzionamento di un organo. Significa acquisire un modo di osservare e interpretare i sistemi viventi, imparando a riconoscere i principi generali che ne guidano l'organizzazione e il funzionamento. Le conoscenze specifiche sono indispensabili, ma acquistano pieno significato solo quando vengono ricondotte a un quadro concettuale che permetta di collegarle tra loro e di utilizzarle per comprendere fenomeni nuovi.

Con questo obiettivo, il volume è stato progettato per accompagnare studenti e studentesse lungo un percorso che procede dai singoli elementi ai principi che li accomunano. I diversi argomenti sono organizzati in capitoli autonomi, ma non costituiscono percorsi concettualmente isolati. Ciascun capitolo sviluppa uno specifico tema della biologia e, allo stesso tempo, contribuisce a far emergere principi generali che ricorrono anche negli altri capitoli del volume. Tra questi, uno dei più importanti è il rapporto tra struttura e funzione.

Nel corso della lettura, infatti, questo principio ricorre continuamente. La funzione di una proteina dipende dalla sua struttura tridimensionale; quella di una membrana dalla sua organizzazione molecolare; quella di un organulo dalla disposizione dei suoi compartimenti; quella di una cellula dall'integrazione delle strutture che la costituiscono; quella di un organismo dall'organizzazione coordinata dei suoi tessuti e dei suoi organi. A ogni livello della gerarchia biologica, la funzione non nasce dagli elementi considerati singolarmente, ma dal modo in cui essi sono organizzati e interagiscono.

Riconoscere questa relazione significa andare oltre la semplice descrizione dei fenomeni. Significa comprendere che la forma, l'organizzazione e le relazioni tra le parti non rappresentano aspetti accessori, ma costituiscono il presupposto stesso della funzione. Questo modo di ragionare permette di interpretare non solo il funzionamento normale dei sistemi biologici, ma anche le conseguenze delle loro alterazioni, offrendo una chiave di lettura utile per comprendere molti processi fisiologici e patologici.

L'obiettivo di questo libro è, quindi, favorire l'acquisizione di principi che siano riutilizzabili in contesti diversi. Un concetto è realmente appreso quando non rimane confinato all'esempio attraverso il quale è stato introdotto, ma diventa uno strumento per interpretare situazioni nuove. La comprensione di un principio si manifesta nella capacità di riconoscerlo anche quando cambia il contesto nel quale esso opera.

Per questa ragione, abbiamo scelto di fare in modo che il principio di struttura e funzione non fosse soltanto uno dei temi affrontati nelle pagine che seguono, ma guidasse anche la progettazione del volume stesso.

Come ogni sistema organizzato, anche un libro possiede una struttura pensata in funzione dello scopo che deve svolgere. Testo, figure, mappe concettuali, riflessioni sui nuclei fondanti, schede di approfondimento e risorse digitali non sono elementi indipendenti né semplici strumenti accessori: ciascuno è stato progettato per contribuire, con modalità diverse ma complementari, alla costruzione di conoscenza e comprensione.

La funzione didattica del volume nasce perciò dall'organizzazione e dall'integrazione di tutte queste componenti, così come la funzione di una cellula emerge dalla cooperazione delle sue parti.

 978-88-08-99903-0

Il libro è esso stesso un'applicazione del principio che propone. Se, al termine dello studio, sarà possibile riconoscere la relazione tra struttura e funzione non solo nei sistemi biologici, ma anche nell'organizzazione di strumenti, processi o sistemi appartenenti ad altri ambiti della conoscenza, allora quel principio sarà diventato parte del proprio modo di ragionare e non soltanto un argomento di biologia.

L'augurio è che questo volume, oltre ad ampliare il patrimonio di conoscenze biologiche di studentesse e studenti, offra loro anche una prospettiva dalla quale osservare e interpretare la complessità dei sistemi organizzati. Perché le conoscenze possono essere ricordate e poi dimenticate, mentre i principi, una volta compresi, costituiscono una comprensione durevole capace di essere trasferita e utilizzata ogni volta che ci si trovi di fronte a un problema nuovo.

Presentazione

Chi apre un capitolo di questo libro probabilmente noterà una caratteristica insolita. Dopo una prima parte in cui sono enunciati gli **Obiettivi di apprendimento** e si susseguono i paragrafi che spiegano strutture e processi biologici, il capitolo prosegue con una seconda parte contenente la sezione dal titolo **Nuclei fondanti – Approfondire il senso biologico**, nella quale compaiono **Domande chiave**, **Comprensioni durevoli**, **Affermazioni di senso**, e sono argomentati dei "nuclei di riflessione". Dopo un riepilogo dei **Concetti chiave**, si trova una terza parte che elenca le **Risorse digitali** disponibili per ciascun capitolo. A una prima lettura questi tre strumenti didattici potrebbero apparire indipendenti o addirittura appartenere a due modi diversi di fare didattica. In realtà sono stati progettati per svolgere funzioni complementari all'interno di un unico processo di insegnamento-apprendimento.

La prima parte accompagna chi legge nella costruzione dei modelli meccanicistici che descrivono il funzionamento dei sistemi biologici. Comprendere come una proteina svolga la propria funzione, come una cellula utilizzi energia, come venga regolata l'espressione di un gene o come un tessuto mantenga la propria organizzazione è un passaggio indispensabile per comprendere la materia. La biologia, infatti, è una disciplina fondata sui meccanismi, e nessuna riflessione sui principi che governano i sistemi viventi può prescindere dalla loro comprensione.
La seconda parte del capitolo nasce però da domande diverse:

- una volta compresi i meccanismi, quali sono i nuclei fondanti della disciplina che è indispensabile comprendere?
- è sufficiente ricordare una successione di eventi molecolari oppure esiste qualcosa di più generale che valga la pena conservare nel tempo?

Queste due domande hanno guidato la progettazione del volume.

Nella preparazione di un viaggio, la prima decisione non riguarda il mezzo di trasporto o le tappe intermedie, ma la destinazione. Solo dopo aver stabilito con chiarezza dove si vuole arrivare è possibile scegliere il percorso più adatto. Allo stesso modo, questo libro è stato progettato secondo il principio della **progettazione a ritroso**. Prima ancora di decidere quali argomenti affrontare e come organizzarli, abbiamo cercato di definire quale comprensione durevole desideriamo che studenti e studentesse costruiscano al termine dello studio. Gli obiettivi didattici formativi sono quindi la destinazione del percorso, mentre i capitoli costituiscono l'itinerario attraverso il quale raggiungerla.

Questa scelta spiega la funzione della seconda parte di ciascun capitolo. Essa non aggiunge nuovi contenuti ai meccanismi appena studiati, ma aiuta a trasformarli in strumenti di ragionamento. L'obiettivo non è ripetere ciò che è stato letto, bensì accompagnare in un processo di progressiva astrazione, nel quale i singoli esempi vengono ricondotti a principi più generali.

Le domande chiave orientano l'attenzione verso i problemi fondamentali affrontati dal capitolo e invitano a distinguere le questioni essenziali dai dettagli descrittivi. Le comprensioni durevoli esplicitano ciò che dovrebbe restare come competenza di comprensione applicabile in senso generale anche quando molti dettagli studiati nel capitolo saranno stati dimenticati. Non rappresentano quindi informazioni aggiunti-

ve, ma i principi che si desidera rimangano stabilmente disponibili come strumenti di interpretazione. Le affermazioni di senso sintetizzano il significato più generale delle conoscenze acquisite, mostrando quale interpretazione dei fenomeni biologici emerge dallo studio dei meccanismi. Le riflessioni proposte all'interno dei **Nuclei fondanti** invitano a verificare se i principi appena costruiti possano essere riconosciuti anche in altri contesti biologici, trasformando progressivamente conoscenze puntuali in strumenti generali di ragionamento.

La seconda parte del capitolo non sostituisce quindi la prima, né rappresenta un semplice riassunto. Le due sezioni svolgono funzioni differenti ma inseparabili. La prima aiuta a comprendere come funzionano i sistemi biologici; la seconda invita a riflettere su che cosa quei meccanismi insegnino riguardo ai principi che organizzano la materia vivente. La comprensione dei meccanismi costituisce il punto di partenza; la comprensione dei principi rappresenta il punto di arrivo.

I materiali digitali completano questo percorso. Da un lato estendono il contenuto del capitolo attraverso **Video** e **Approfondimenti** testuali; dall'altro offrono strumenti dedicati allo studio autonomo. Le **Sintesi visuali** e le **Mappe concettuali**, per esempio, aiutano a consolidare l'organizzazione delle relazione in una rete coerente e a facilitare una memorizzazione visiva dei contenuti, mentre gli **Esercizi interattivi di autovalutazione** e il **Simulatore interattivo** per la preparazione all'esame consentono di verificare il raggiungimento degli obiettivi di apprendimento e di individuare eventuali aspetti da approfondire.

Nel loro insieme, queste tre componenti accompagnano lungo un percorso che conduce dalla comprensione dei meccanismi alla comprensione dei principi e, da questa, allo sviluppo di un metodo di studio sempre più autonomo.

Questa organizzazione riflette anche uno dei concetti che attraversano l'intero volume, come anticipato nella *Prefazione*: il **rapporto tra struttura e funzione**. Nel corso del libro si incontreranno numerosi esempi nei quali una determinata funzione biologica dipende dall'organizzazione delle strutture che la rendono possibile. Lo stesso principio è stato applicato alla progettazione del volume. La sua struttura non è il risultato dell'accostamento di strumenti didattici differenti, ma della funzione che ciascuno di essi è chiamato a svolgere all'interno del processo di insegnamento-apprendimento. Come nei sistemi biologici, anche qui la funzione emerge dall'organizzazione delle parti e dalle relazioni che esse instaurano tra loro.

L'auspicio è che, procedendo nello studio, studenti e studentesse imparino progressivamente a svolgere in modo autonomo le operazioni che inizialmente il libro rende esplicite: individuare gli obiettivi di un percorso di studio, distinguere i principi dai dettagli, riconoscere relazioni tra argomenti diversi e trasferire quanto appreso a problemi nuovi. Quando questo accade, gli strumenti proposti dal libro cessano di appartenere al libro stesso e diventano strumenti del pensiero. È questo il significato più profondo di una comprensione durevole e il traguardo al quale questo progetto editoriale aspira.

Autrici e autori

[in ordine alfabetico]

Ugo Ala
Dipartimento di Scienze veterinarie
Università degli Studi di Torino
Capitoli 1 e 13

Mara Brancaccio
Dipartimento di Biotecnologie molecolari
e Scienze per la salute
Università degli Studi di Torino
Capitoli 15, 16 e 20

Adriano Ceccarelli*
Dipartimento di Scienze cliniche e biologiche
Università degli Studi di Torino
Capitoli 4, 5, 8 e 11

Andrea Conte
Dipartimento di Medicina molecolare
e Biotecnologie mediche
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Capitoli 9 e 10

Paola Defilippi*
Dipartimento di Biotecnologie molecolari
e Scienze per la salute
Università degli Studi di Torino
Capitoli 6, 20, 25, 26 e 28

Sharmila Fagoonee
Institute of Biostructure and Bioimaging
Consiglio Nazionale delle Ricerche
Capitoli 6, 14 e 15

Federico Gulluni
Dipartimento di Biotecnologie molecolari
e Scienze per la salute
Università degli Studi di Torino
Capitoli 27 e 28

Emilio Hirsch
Dipartimento di Biotecnologie molecolari
e Scienze per la salute
Università degli Studi di Torino
Capitoli 2, 12 e 15

Miriam Martini
Dipartimento di Biotecnologie molecolari
e Scienze per la salute
Università degli Studi di Torino
Capitoli 3 e 7

Giorgio Roberto Merlo
Dipartimento di Biotecnologie molecolari
e Scienze per la salute
Università degli Studi di Torino
Capitoli 27, 29 e 31

Simona Paladino
Dipartimento di Medicina molecolare
e Biotecnologie mediche
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Capitoli 18 e 20

Barbara Pergolizzi
Dipartimento di Scienze cliniche e biologiche
Università degli Studi di Torino
Capitoli 23 e 24

Paolo Remondelli
Dipartimento di Medicina, Chirurgia
e Odontoiatria
Università degli Studi di Salerno
Capitolo 19

Paola Vanda Riva
Dipartimento di Biotecnologie mediche
e Medicina traslazionale
Università degli Studi di Milano
Capitolo 30

Daniela Sarnataro
Dipartimento di Medicina molecolare
e Biotecnologie mediche
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Capitolo 21

Rossella Venditti
Dipartimento di Medicina molecolare
e Biotecnologie mediche
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
Capitoli 17 e 22

*Adriano Ceccarelli e Paola Defilippi hanno contribuito in egual misura alla curatela dell'intera opera.

Come usare questo libro

La struttura dei capitoli

Il libro è composto da 31 capitoli raggruppati in 10 parti tematiche che, nel complesso, affrontano tutti i contenuti disciplinari previsti dal **syllabus ministeriale per il semestre aperto di Medicina, Odontoiatria e Veterinaria**.

Ogni capitolo si apre con un elenco degli **Obiettivi di apprendimento** mentre alla loro destra un'icona inquadrabile con lo smartphone mediante l'app **laZ Guarda!** consente di accedere direttamente alle numerose risorse digitali che corredano l'opera.

Segue la **Visione d'insieme**, un breve paragrafo che permette, in poche righe, di capire quali saranno i concetti e i contenuti più importanti affrontati nel testo e come sono collegati tra loro. In questo modo, prima di iniziare, chi studia avrà già una visione chiara e ampia dei fenomeni da imparare, in cui incasellare durante lo studio i vari dettagli meccanicistici e descrittivi che saranno spiegati nei paragrafi che seguono.

Il testo contiene oltre 350 figure, strumenti di studio fondamentali per comprendere strutture, processi e meccanismi biologici, utili anche per facilitare la memorizzazione dei contenuti durante il processo di studio.

CAPITOLO 17

Trasporto di membrana ed eccitabilità cellulare

laZ Guarda!

guida allo studio video e mappe test interattivi sintesi visuali flashcard e altre risorse

Obiettivi di apprendimento

Al termine di questo capitolo sarai in grado di:

- comprendere la struttura della membrana in funzione della permeabilità
- distinguere le modalità di trasporto passivo e attivo (energetica e cinetica)
- analizzare i principali meccanismi di trasporto passivo e attivo primario/secondario
- spiegare come le proprietà strutturali e funzionali dei canali ionici contribuiscano alla permeabilità selettiva della membrana e alla regolazione dei flussi ionici
- comprendere come si genera e mantiene il potenziale di membrana a riposo
- comprendere che cosa è e come funziona il potenziale d'azione

VISIONE D'INSIEME

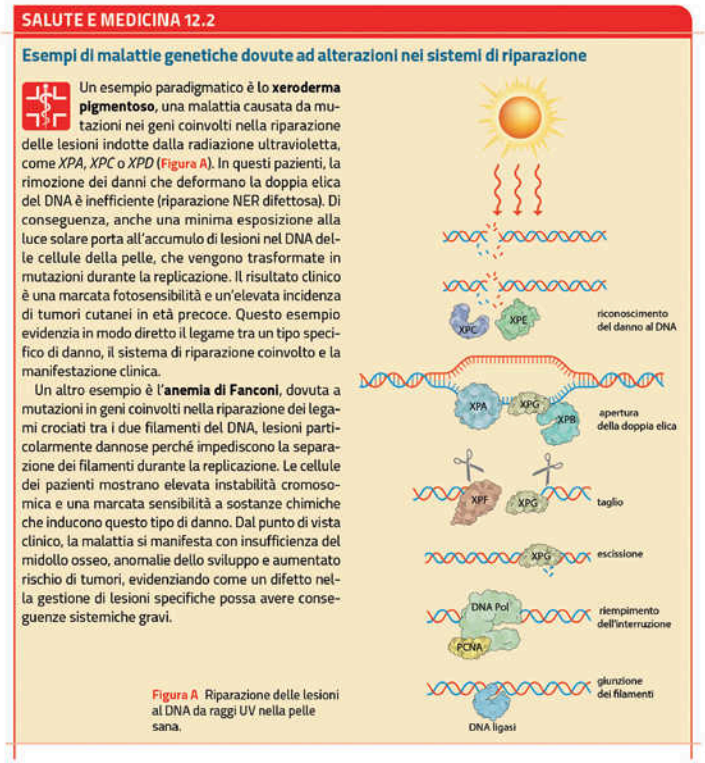
Il trasporto di membrana consente il controllo dei flussi di materia ed energia ed è alla base dell'eccitabilità cellulare

Come descritto nel Capitolo 16, la vita, per come la conosciamo, è stata possibile grazie alla formazione di **membrane**: le membrane sono interfacce funzionali che fungono da barriera, permettono la **compartimentazione** e la segregazione di funzioni specifiche nei diversi organuli delle cellule eucariote e sono responsabili di mediare la comunicazione con l'ambiente esterno. Per poter svolgere al meglio tutte queste funzioni le membrane sono, pertanto, estremamente dinamiche e selettivamente permeabili. La **permeabilità selettiva** determina quali sostanze attraversano le membrane autonomamente (senza aiuto e senza dispendio di energia) e quali invece richiedono sistemi di trasporto specifici e, spesso, dispendio di energia.

Essendo formate da un doppio strato fosfolipidico, le membrane risultano pressoché impermeabili a tutte le molecole polari, inclusi piccoli ioni, rendendo difficile la comunicazione con l'ambiente extracellulare. Allo scopo di superare questo problema, le cellule hanno sviluppato diversi sistemi di trasporto. Proteine di membrana quali **canali**, **pompe** e **trasportatori** (o **carrier**) che si trovano immerse nel doppio strato lipidico delle membrane sono responsabili del passaggio di queste molecole. La ragione biologica di questa permeabilità selettiva risiede nel fatto che in questo modo la cellula può mantenere la differenza di concentrazione di ioni (come Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-) e di molecole organiche (glucosio, amminoacidi) tra l'ambiente citosolico e quello extracellulare. Inoltre, attraverso il rigido controllo nel passaggio dei soluti, la cellula regola il **flusso osmotico** dell'acqua e, di conseguenza, il volume cellulare. Un altro importante risvolto di questa selettività di membrana è la distribuzione asimmetrica delle cariche che è alla base dell'esistenza del **potenziale elettrico di membrana**, fondamentale per la generazione di segnali.

17.1 Non tutte le molecole possono attraversare la membrana cellulare per diffusione semplice

La capacità di una sostanza di attraversare il doppio strato lipidico dipende dalla sua natura chimico-fisica. Una sostanza potrà attraversare le membrane più o meno facilmente a seconda della sua idrofobicità, cioè la sua liposolubilità. Il doppio strato fosfolipidico crea un ambiente fatto dalle code idrofobe dei fosfolipidi. Quindi, una molecola idrofoba non polare riesce ad attraversare la membrana per diffu-



SALUTE E MEDICINA 12.2

Esempi di malattie genetiche dovute ad alterazioni nei sistemi di riparazione

Un esempio paradigmatico è lo **xeroderma pigmentoso**, una malattia causata da mutazioni nei geni coinvolti nella riparazione delle lesioni indotte dalla radiazione ultravioletta, come *XPA*, *XPC* o *XPD* (Figura A). In questi pazienti, la rimozione dei danni che deformano la doppia elica del DNA è inefficiente (riparazione NER difettosa). Di conseguenza, anche una minima esposizione alla luce solare porta all'accumulo di lesioni nel DNA delle cellule della pelle, che vengono trasformate in mutazioni durante la replicazione. Il risultato clinico è una marcata fotosensibilità e un'elevata incidenza di tumori cutanei in età precoce. Questo esempio evidenzia in modo diretto il legame tra un tipo specifico di danno, il sistema di riparazione coinvolto e la manifestazione clinica.

Un altro esempio è l'**anemia di Fanconi**, dovuta a mutazioni in geni coinvolti nella riparazione dei legami crociati tra i due filamenti del DNA, lesioni particolarmente dannose perché impediscono la separazione dei filamenti durante la replicazione. Le cellule dei pazienti mostrano elevata instabilità cromosomica e una marcata sensibilità a sostanze chimiche che inducono questo tipo di danno. Dal punto di vista clinico, la malattia si manifesta con insufficienza del midollo osseo, anomalie dello sviluppo e aumentato rischio di tumori, evidenziando come un difetto nella gestione di lesioni specifiche possa avere conseguenze sistemiche gravi.

Figura A Riparazione delle lesioni al DNA da raggi UV nella pelle sana.

Il **collegamento con la medicina e la salute** è messo in evidenza dalla presenza dell'icona del caduceo:

Si può incontrare l'icona lungo il testo, dove viene affrontata una tematica disciplinare con una ricaduta diretta sull'ambito della salute umana, e nelle schede **Salute e medicina**, dedicate ad alcuni aspetti applicativi che rendono evidente l'importanza dei processi biologici studiati per la professione medica.

Al termine dei capitoli si incontra la sezione **Nuclei fondanti – Approfondire il senso biologico**, che aiuta a sviluppare una comprensione più profonda e trasferibile ad altri contesti rispetto ai contenuti illustrati. La sezione è composta da uno o più "nuclei di riflessione", ciascuno corredato di **Domanda chiave**, **Comprensione durevole**, **Affermazione di senso** e un testo di approfondimento. Si veda la *Presentazione* del libro per maggiori informazioni su questa sezione.

NUCLEI FONDANTI
Approfondire il senso biologico

NUCLEO 1

Flusso, discontinuità e vita

Domanda chiave

In che modo il fluire spontaneo e discontinuo dell'energia rende possibile l'emergere e la selezione di strutture capaci di costruire e mantenere ordine?

Comprensione durevole

È la combinazione di spontaneità e discontinuità del fluire dell'energia nell'universo che rende possibile la formazione, il mantenimento e la propagazione di strutture organizzate come i sistemi viventi.

Affermazione di senso

Il fluire spontaneo dell'energia tende alla dispersione, ma la struttura della materia lo rende discontinuo, creando le condizioni perché possa essere intercettato e utilizzato per costruire ordine.

Il fluire dell'energia nell'universo è una proprietà generale dei sistemi fisici: l'energia tende spontaneamente a distribuirsi verso stati più dispersi. Questo comportamento, descritto dalle leggi della termodinamica, non dipende dalla presenza di sistemi viventi, ma caratterizza ogni sistema materiale.

Tuttavia, questa affermazione solleva immediatamente una domanda: se l'energia tende spontaneamente a fluire e a liberarsi, perché molte trasformazioni energeticamente favorevoli non avvengono continuamente intorno a noi? Per esempio, la combustione della carta libera energia ed è quindi una trasformazione spontanea. Eppure, la carta non prende fuoco da sola in condizioni normali, né tutta la carta del mondo è già bruciata.

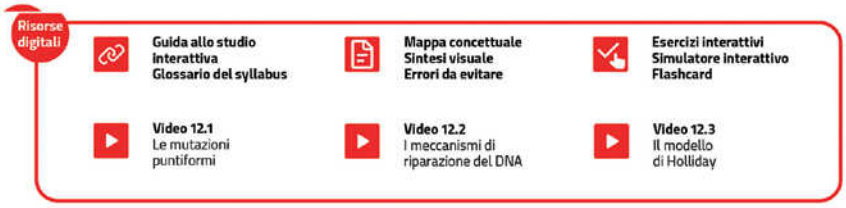
La ragione è che il fluire dell'energia, pur essendo spontaneo, è vincolato dalla struttura della materia. La carta può bruciare, ma solo se viene superata una soglia energetica iniziale: la barriera di attivazione. In assenza di questa barriera, la combustione avverrebbe immediatamente e senza controllo; grazie alla sua presenza, invece, è possibile decidere quando innescare la reazione e quindi quando liberare energia.

Segue una scheda che riepiloga i **Concetti chiave** del capitolo, per favorire il ripasso e il collegamento tra i vari contenuti appresi.

CONCETTI CHIAVE

- La cellula procariote dimostra che la semplicità strutturale non equivale a semplicità biologica: anche **in assenza di nucleo** e **organuli**, i procarioti sono altamente efficienti e adattabili.
- L'organizzazione dei procarioti si basa su un numero limitato di strutture (**membrana plasmatica**, **parete cellulare**, strutture superficiali e materiale genetico), che svolgono funzioni integrate essenziali per la sopravvivenza e l'interazione con l'ambiente.
- La struttura della parete cellulare è un elemento fondamentale sia per la classificazione dei batteri (**Gram positivi** e **Gram negativi**), sia per le implicazioni cliniche, in particolare nella risposta immunitaria e nella **terapia antibiotica**.
- Il materiale genetico dei procarioti è organizzato in modo compatto e dinamico e, insieme ai meccanismi di **trasferimento genico orizzontale**, consente un'elevata capacità di adattamento e di evoluzione.
- I procarioti possono acquisire rapidamente nuove caratteristiche, come la **resistenza agli antibiotici** o **fattori di virulenza**, grazie alla combinazione di mutazioni e scambio di materiale genetico.
- I procarioti svolgono un ruolo fondamentale nei sistemi biologici: possono essere **agenti patogeni**, ma anche componenti essenziali del **microbiota**, contribuendo all'equilibrio fisiologico dell'organismo.
- La loro capacità di adattamento ha importanti implicazioni per la salute, in particolare per la diffusione delle **infezioni** e della resistenza antimicrobica.

Ogni capitolo si conclude con l'elenco delle **Risorse digitali disponibili**, che comprende numerosi supporti allo studio e approfondimenti.



Risorse digitali

Guida allo studio interattiva
Glossario del syllabus

Mappa concettuale
Sintesi visuale
Errori da evitare

Esercizi interattivi
Simulatore interattivo
Flashcard

Video 12.1
Le mutazioni puntiformi

Video 12.2
I meccanismi di riparazione del DNA

Video 12.3
Il modello di Holliday

Le risorse digitali

Le risorse digitali sono accessibili dal **sito del libro**, dalla versione **laZ Ebook** e mediante l'app **laZ Guarda!**.
Tra i contenuti disponibili segnaliamo per tutti i capitoli:

- la **Guida allo studio interattiva**, un sito che indica dove trovare nel libro i contenuti del syllabus ministeriale e permette di tenere traccia nel progresso dello studio mediante una checklist;
- le **Mappe concettuali**, costruite sulla base degli obiettivi didattici, mettono in relazione i concetti chiave;
- le **Sintesi visuali**, che riassumono visivamente i contenuti e le relazioni tra essi;
- gli **Esercizi interattivi di autovalutazione**, test sui contenuti del capitolo per allenarsi man mano ad affrontare la prova d'esame;
- il **Glossario del syllabus**, con le definizioni di tutti i termini tecnici citati nei programmi ministeriali;
- le **Flashcard**, per un ripasso rapido;
- gli **Errori da evitare**, un elenco che permette di evitare fraintendimenti e misconcezioni.

Inoltre, sono disponibili più di un **centinaio di Video**, per comprendere meglio strutture e processi biologici, e numerosi **Approfondimenti** testuali.

Infine, dal sito del libro è possibile accedere al **Simulatore interattivo**, uno strumento di autovalutazione strutturato come l'esame finale del semestre aperto e trasversale ai contenuti del syllabus, per allenarsi e arrivare più preparati alla prova di selezione per l'ammissione a Medicina, Odontoiatria o Veterinaria.

Le risorse sono accessibili anche mediante l'app **laZ Guarda!**.

Maggiori informazioni per l'accesso alle risorse digitali e all'app **laZ Guarda!** si trovano al fondo dell'*Indice generale*.

laZ Ebook

Il libro è disponibile in versione digitale attraverso l'app **laZ Ebook**, che permette di leggere gli ebook online e offline su computer, tablet e smartphone.

All'interno di **laZ Ebook** è possibile:

- **scrivere**, **sottolineare** e inserire **note**;
- usare il **formato liquido** e gli strumenti per l'inclusione e lo studio come la **sintesi vocale**, la **traduzione** e **laZ mappe**;
- **personalizzare la lettura**: cambiare il colore del testo e della pagina, i margini e l'interlinea;
- accedere a tutte **le risorse digitali** del libro.

CAPITOLO

14 RNA: maturazione e regolazione

Obiettivi di apprendimento

Al termine di questo capitolo sarai in grado di:

- spiegare che cosa vuol dire maturazione dell'RNA e come l'RNA cambia da pre-mRNA a mRNA maturo
- descrivere le parti più importanti del processo, come capping al 5′, poliadenilazione al 3′ e splicing, e a che cosa servono
- illustrare che cosa fanno lo spliceosoma, gli snRNA e i ribozimi nello splicing
- comprendere perché lo splicing alternativo e l'editing dell'RNA sono utili per produrre tante proteine diverse
- analizzare come viene controllata la qualità e la vita dell'mRNA (deadenilazione e decapping)
- spiegare la regolazione dell'RNA mediata da microRNA e l'interferenza a RNA dopo la trascrizione, e le implicazioni nella patogenesi
- descrivere le principali differenze tra mRNA di procarioti ed eucarioti, in particolare per la stabilità dei trascritti, il rapido turnover degli mRNA procarioti e la diversa organizzazione della maturazione e della regolazione dell'RNA

laZ Guarda!

guida allo studio
video e mappe
test interattivi
sintesi visuali
flashcard
e altre risorse

VISIONE D'INSIEME

La maturazione dell'RNA è un processo essenziale per la produzione di mRNA funzionali

La **maturazione** dell'RNA consente di trasformare il **trascritto primario** degli eucarioti, o **pre-mRNA**, in un mRNA maturo, esportabile dal nucleo e utilizzabile per la conversione in proteine durante il processo di **traduzione**. La maturazione dell'RNA comprende modifiche cotrascrizionali e post-trascrizionali come il **capping al 5′**, la **poliadenilazione al 3′** e lo **splicing**. Il **cap** protegge l'mRNA e ne favorisce il riconoscimento; la **coda poli(A)** contribuisce alla stabilità, all'esportazione e alla traduzione, pur con eccezioni importanti, in quanto esistono alcuni mRNA che ne sono privi; lo splicing rimuove gli **introni** e unisce gli **esoni**, generando una sequenza codificante continua.

Lo splicing mostra anche il ruolo attivo dell'RNA come molecola catalitica: alcuni introni sono capaci di self-splicing e i cosiddetti **introni del gruppo II** rappresentano un importante riferimento evolutivo per comprendere l'origine dello **spliceosoma**, che opera lo splicing nei sistemi eucarioti complessi. Lo spliceosoma è un complesso ribonucleoproteico in cui piccoli RNA, detti **snRNA**, e alcune proteine cooperano per riconoscere i siti di splicing, catalizzare le reazioni e regolare l'uso di **siti alternativi di splicing**.

Questa organizzazione modulare rende possibile lo **splicing alternativo**, attraverso cui uno stesso gene può generare più **isoforme** di mRNA e, quindi, proteine diverse. Anche l'**editing dell'RNA** contribuisce ad ampliare la varietà dei prodotti genici. Dopo la maturazione, il destino dell'mRNA continua a essere regolato dal controllo di qualità nucleare, dalla **deadenilazione**, dal **decapping** e dall'azione di piccoli RNA, come **miRNA** e **siRNA**. Nei procarioti, invece, la regolazione della stabilità si basa soprattutto sul rapido turnover degli mRNA, che consente di spegnere rapidamente l'espressione di geni non più necessari.

Nel complesso, la cellula non si limita a trascrivere l'informazione genetica, ma controlla in modo dinamico quali trascritti vengono utilizzati, per quanto tempo e con quali conseguenze funzionali.

14.1 La maturazione dell'RNA trasforma il pre-mRNA in mRNA maturo attraverso modifiche cotrascrizionali e post-trascrizionali

Per trasformare l'informazione genetica in proteine funzionanti, la cellula deve prima elaborare con precisione l'RNA appena trascritto, proprio come un testo che viene revisionato prima della pubblicazione. Negli eucarioti, l'mRNA appena prodotto non è subito pronto per essere utilizzato. Prima di poter guidare la sintesi delle proteine, deve essere "rifinito" attraverso un processo chiamato **maturazione**. Questo passaggio è fondamentale perché trasforma il **pre-mRNA**, cioè il trascritto iniziale prodotto dalla RNA polimerasi II, in una molecola stabile, riconoscibile e adatta alla traduzione. La maturazione dell'RNA avviene attraverso tre passaggi principali, che permettono di ottenere un mRNA pronto per svolgere il suo ruolo (Figura 14.1A):

1. il **capping al 5′**: l'aggiunta all'estremità 5′ del trascritto di un cappuccio costituito da una guanosina metilata;
2. la **poliadenilazione al 3′**: l'aggiunta all'estremità 3′ dell'mRNA di una coda di adenine, detta **poli(A)**;
3. lo **splicing**: la rimozione degli introni dal pre-mRNA e l'unione degli esoni per formare un mRNA maturo pronto per la traduzione.

L'mRNA degli eucarioti maturo codifica per un solo tipo di proteina (**mRNA monocistronico**; Figura 14.1B).

La struttura e il destino dell'mRNA sono molto diversi tra procarioti ed eucarioti. Nei procarioti, come batteri e archei, l'mRNA è generalmente più semplice: di solito non contiene introni, può codificare più proteine diverse contemporaneamente (**mRNA policistronico**) ed è spesso tradotto dai ribosomi mentre viene ancora sintetizzato nel citoplasma (Figura 14.1C e D). Questa organizzazione permette una risposta rapida ai cambiamenti dell'ambiente, ma comporta anche un controllo meno articolato rispetto a quello degli eucarioti (→ Capitolo 15).

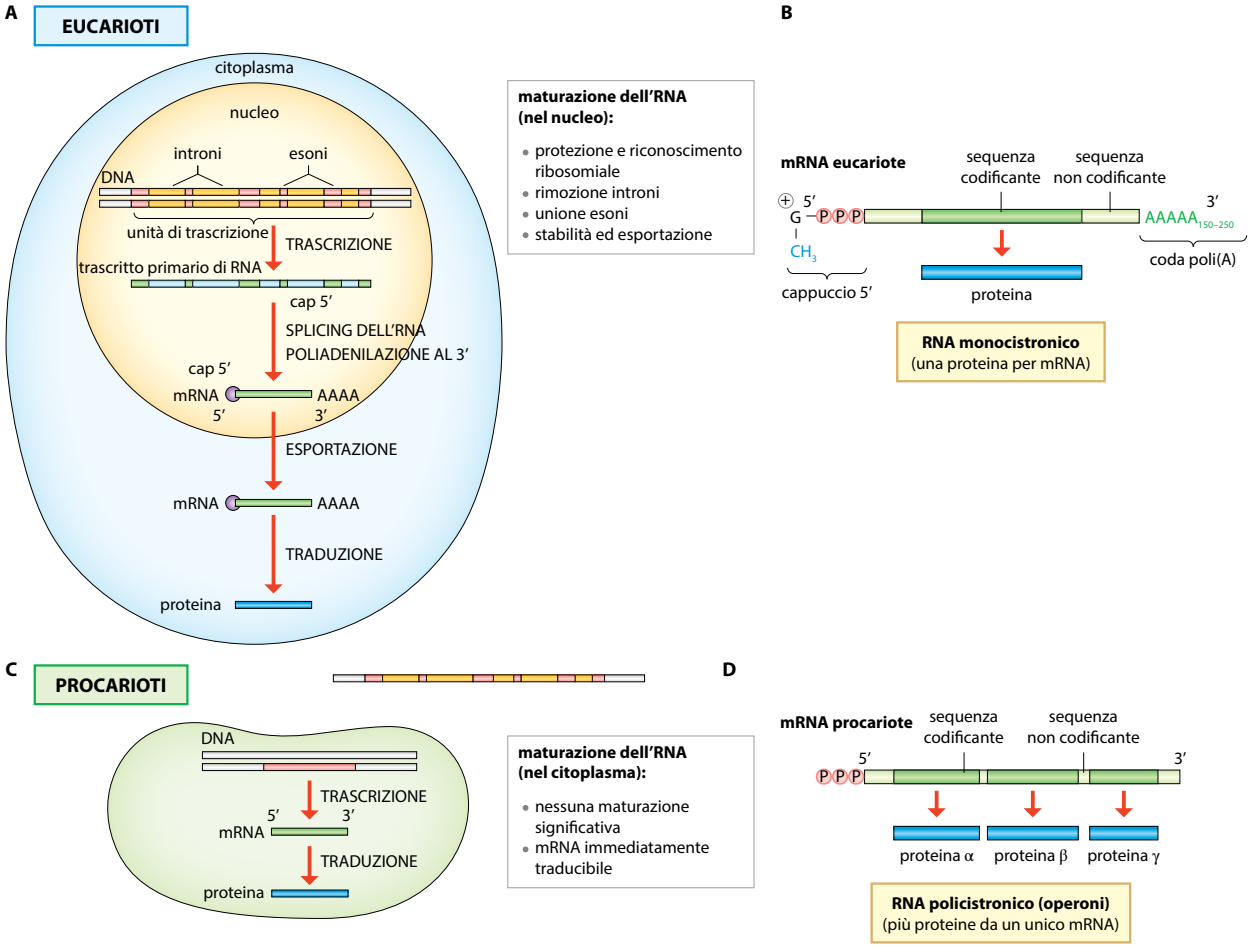


Figura 14.1 Maturazione e regolazione dell'RNA messaggero negli eucarioti e nei procarioti. (**A**) L'mRNA degli eucarioti va incontro a diverse modifiche post-trascrizionali e (**B**) codifica generalmente per un solo tipo di proteina. (**C**) Invece, le estremità 5′ e 3′ di un mRNA batterico non vengono modificate. (**D**) Gli mRNA batterici possono contenere le istruzioni per molte proteine diverse.

14.2 Il capping al 5′ protegge il pre-mRNA e ne favorisce il riconoscimento da parte dei ribosomi

Il capping del pre-mRNA è il primo passaggio della maturazione e avviene già mentre l'RNA viene prodotto. Quando il trascritto ha raggiunto la lunghezza di circa 20–30 nucleotidi, viene aggiunta una struttura speciale all'estremità 5′ che protegge la molecola e la prepara alle fasi successive della sua maturazione.

Questa modifica, chiamata **cap 5′** (o **cappuccio al 5′**), consiste in una guanosina modificata detta **7-metilguanosina** (**7-mG**) collegata al primo nucleotide dell'RNA tramite un **legame 5′–5′ trifosfato**. Questo legame è insolito perché unisce le due estremità 5′ dei nucleotidi in modo "invertito" rispetto ai normali legami fosfodiestere dell'RNA (**Figura 14.2A**). Si forma così una struttura particolare che rende il cap facilmente riconoscibile dalle proteine cellulari coinvolte nel controllo della stabilità, del trasporto e dell'utilizzo dell'mRNA.

La formazione del cap 5′ avviene grazie all'azione coordinata di enzimi che operano in sequenza. Per prima cosa, una **RNA 5′-trifosfatasi** rimuove un fosfato dall'estremità 5′ del trascritto, successivamente una **guanililtrasferasi** aggiunge una guanosina monofosfato (GMP) formando così il legame 5′–5′ trifosfato. A questo punto interviene la fase di **metilazione**, in cui la guanina aggiunta viene modificata da una **guanina 7-metiltrasferasi**, che trasferisce un gruppo metile sul carbonio in posizione 7. Si forma così la 7-metilguanosina, che costituisce il cap 5′ "maturo". (**Figura 14.2B**).

Il cap 5′ svolge diverse funzioni fondamentali:

- protegge l'mRNA dalla degradazione, impedendo l'azione delle esonucleasi, che degradano l'RNA in direzione 5′→3′, aumentando così la stabilità della molecola;
- favorisce il trasporto dell'mRNA dal nucleo al citoplasma, perché viene riconosciuto dal **complesso CBC** (*Cap-Binding Complex*);
- rappresenta un punto di inizio per il riconoscimento da parte dei fattori di inizio della traduzione, come **eIF4E** (→ Capitolo 15);
- aumenta l'efficienza della traduzione, contribuendo insieme alla **coda poli(A)** alla circolarizzazione dell'mRNA e al riutilizzo del trascritto da parte dei ribosomi;
- permette alla cellula di distinguere gli RNA propri da quelli estranei, infatti le molecole di RNA prive di cap 5′ o con strutture anomale possono attivare risposte di difesa cellulare.

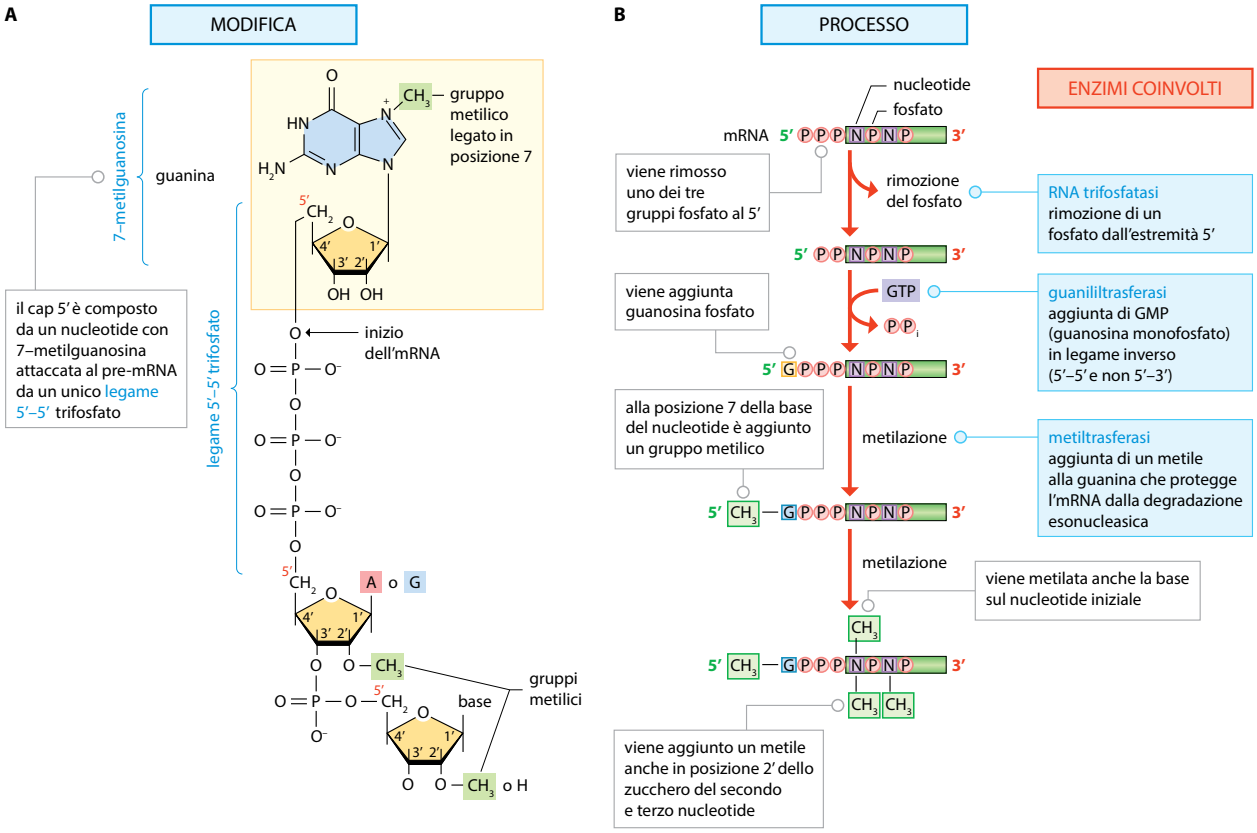


Figura 14.2 Maturazione dell'RNA: capping al 5′. (**A**) Cap 5′ e (**B**) processo con cui viene aggiunto.

Nel complesso, il cap 5′ è una modifica essenziale che consente all'mRNA di essere stabile, correttamente trasportato e riconosciuto dal sistema di traduzione. Senza di esso, l'efficienza dell'espressione genica sarebbe fortemente compromessa.

14.3 La poliadenilazione al 3′ aumenta la stabilità dell'mRNA e ne regola l'esportazione e la traduzione

La poliadenilazione è un passaggio fondamentale nella maturazione dell'mRNA e consiste nell'aggiunta di una lunga "coda" di adenine all'estremità 3′ del trascritto, chiamata **poli(A)**, la cui lunghezza varia tra le specie ma che nei vertebrati è di circa 200–250 nucleotidi (**Figura 14.3A**). Questa sequenza non codifica la proteina, ma è essenziale per la stabilità e l'utilizzo dell'mRNA. In particolare, la coda poli(A):

- protegge l'mRNA dalla degradazione;
- ne facilita il trasporto dal nucleo al citoplasma;
- rende più efficiente la traduzione proteica.

La poliadenilazione è un processo altamente regolato che avviene in due fasi principali, strettamente coordinate e controllate tra loro. La prima fase consiste nel riconoscimento di specifiche sequenze segnale presenti nel pre-mRNA. Tra queste, la più importante è la sequenza **AAUAAA**, seguita da una regione ricca in GU; in alcuni casi può essere presente una variante, **AUUAAA**. Questi segnali vengono riconosciuti da un complesso proteico chiamato **CPSF** (*Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor*) che si lega direttamente alla sequenza AAUAAA e stabilizza il pre-RNA (**Figura 14.3B**, **Video 14.1**). Allo stesso tempo, **CstF** (*Cleavage stimulation Factor*) si associa alla regione ricca di GU o U presente più a valle, contribuendo a definire con precisione il punto di intervento sul pre-mRNA.

Una volta assemblato il complesso, gli enzimi o fattori di taglio, come **CF I** e **II** (*Cleavage Factor I and II*), tagliano il pre-mRNA tra i segnali di riconoscimento, generando una nuova estremità 3′. Dopo il taglio, inizia la seconda fase: la sintesi della coda poli(A). L'enzima **poli(A) polimerasi** aggiunge progressivamente nucleotidi di adenina, mentre proteine specifiche, come **PABP** (*Poly(A)-Binding Protein*), si associano alla coda in crescita e ne regolano la lunghezza. Questo controllo è fondamentale perché la coda deve raggiungere una dimensione ottimale, generalmente intorno alle 200–250 adenine nei vertebrati. Se è troppo corta, l'mRNA diventa instabile e si degrada facilmente; se è troppo lunga, possono verificarsi problemi nella sua regolazione.

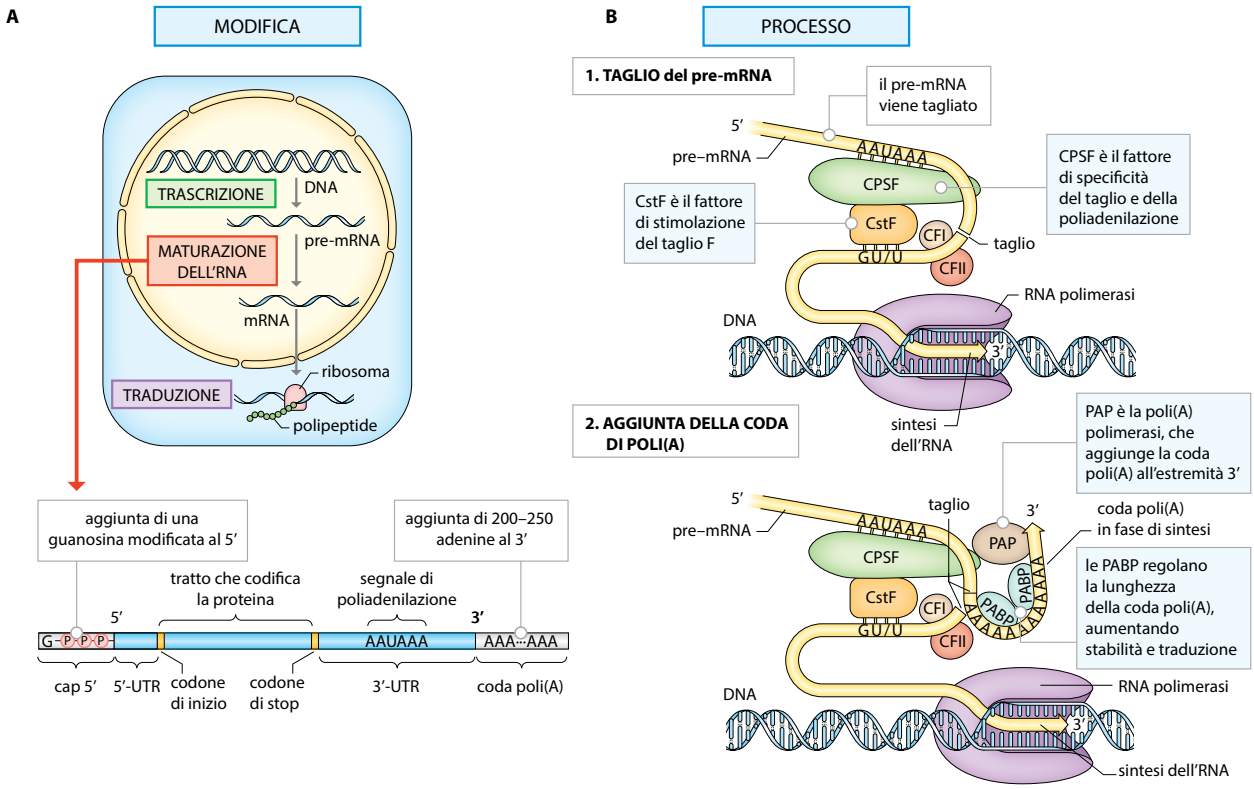


Figura 14.3 Maturazione dell'RNA: aggiunta della coda poli(A). (**A**) Come viene modificato il pre-mRNA e (**B**) processo con cui viene aggiunta la coda poli(A).

continuo turnover dei trascritti consente una risposta rapida ai cambiamenti ambientali, perché la cessazione della trascrizione di un gene porta in tempi brevi alla scomparsa del suo prodotto.

La degradazione degli mRNA è mediata da **ribonucleasi** (**RNasi**), organizzate in complessi come il **degradosoma**, che combina enzimi con attività endonucleasica ed esonucleasica, elicasi e proteine accessorie. Questi sistemi permettono lo smantellamento rapido degli mRNA non più necessari.

La stabilità dei trascritti negli eucarioti può essere modulata da diversi fattori:

- brevi code poli(A) possono accelerarne la degradazione;
- modifiche all'estremità 5′ possono offrire una protezione temporanea;
- strutture secondarie dell'RNA, come le **forcine** (*hairpin*), possono influenzarne la resistenza all'azione delle nucleasi.

Nel loro insieme, questi meccanismi non mirano tanto a stabilizzare i trascritti quanto a regolarne rapidamente la presenza, permettendo un controllo dell'espressione genica basato sul rinnovo continuo degli mRNA invece che sulla loro lunga durata. Una volta esportato nel citoplasma, l'mRNA continua a essere sottoposto a un controllo dinamico che ne determina la stabilità e quindi la durata funzionale. La cellula modula in questo modo la quantità di proteina prodotta da ciascun trascritto, adattando rapidamente l'espressione genica alle condizioni fisiologiche.

Due meccanismi chiave di questo controllo sono la **deadenilazione** e il **decapping**, a cui si aggiunge il processo di **degradazione** (Figura 14.11). Questi processi sono fondamentali per:

- assicurare la qualità dell'informazione genica nel citoplasma;
- permettere risposte rapide alle variazioni cellulari e ambientali;
- integrare la regolazione dell'espressione genica con segnali post-trascrizionali e degradativi.

Deadenilazione

La coda poli(A) all'estremità 3′ contribuisce alla stabilità dell'mRNA e ne favorisce la traduzione. Nel tempo, però, questa coda viene progressivamente accorciata durante il processo di deadenilazione. I complessi enzimatici come **PAN2-PAN3** e **CCR4-NOT** rimuovono le adenine in modo sequenziale: PAN2-PAN3 avvia il processo, mentre CCR4-NOT lo completa, rendendo l'mRNA instabile. L'efficienza della deadenilazione dipende da diversi fattori, tra cui le sequenze presenti nella regione 3′-UTR, le proteine e i microRNA (miRNA, *vedi oltre*) che si legano all'mRNA, oltre che dallo stato fisiologico della cellula. La riduzione della lunghezza della coda poli(A) diminuisce la stabilità del trascritto.

La deadenilazione non è solo un passaggio terminale della vita dell'mRNA, ma avviene anche mentre il trascritto è ancora attivamente tradotto. In questo modo, la lunghezza della coda poli(A) riflette, almeno in parte, la "storia funzionale" dell'mRNA: i trascritti più utilizzati tendono a perdere progressivamente la loro stabilità.

Poiché la traduzione avviene su una popolazione di mRNA continuamente rinnovata, questo meccanismo contribuisce a selezionare ed eliminare in modo preferenziale i trascritti più "vecchi", cioè quelli che sono stati maggiormente sfruttati. In questo modo, un singolo meccanismo molecolare consente di integrare l'attivazione funzionale del trascritto con il controllo della sua durata, coordinando esigenze logistiche e regolative della cellula.

Decapping

Il cap 5′ è essenziale per la stabilità dell'mRNA e per l'inizio della traduzione. La sua rimozione, nel processo di decapping, espone l'mRNA all'azione delle nucleasi citoplasmatiche e impedisce l'avvio della sua traduzione.

Coordinazione dei due processi

Nella maggior parte dei casi la deadenilazione avviene per prima: l'accorciamento della coda poli(A)

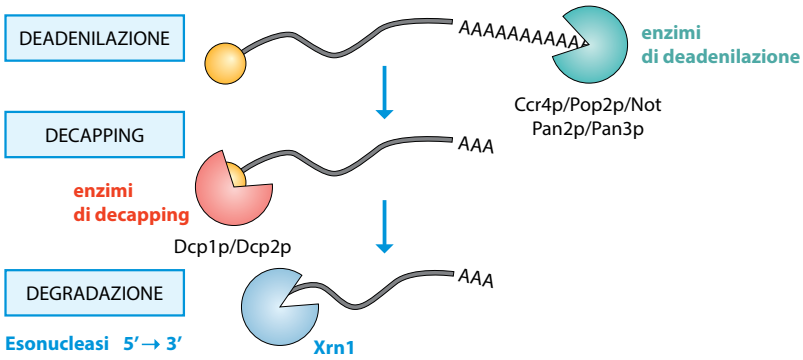


Figura 14.11 Deadenilazione, decapping e degradazione dell'mRNA.

rende l'mRNA più suscettibile al decapping favorendone la degradazione. In alcuni casi, però, i trascritti possono essere temporaneamente immagazzinati nei **corpi P** (*P-bodies*, *Processing bodies*; strutture citoplasmatiche dinamiche che funzionano come siti di immagazzinamento, repressione traduzionale e degradazione). In questi complessi, deadenilazione e decapping possono essere regolati in modo reversibile. Dopo il decapping, la degradazione è veloce e irreversibile.

In sintesi, deadenilazione e decapping costituiscono un sistema integrato e dinamico che controlla la durata funzionale dell'mRNA e di conseguenza la quantità di proteina prodotta.

14.9 I microRNA e l'interferenza a RNA modulano o silenziano l'espressione genica a livello post-trascrizionale

Oltre ai meccanismi che controllano la stabilità e la traduzione degli mRNA, la cellula utilizza piccoli RNA non codificanti per regolare in modo specifico l'espressione genica. Tra questi, i **microRNA** (**miRNA**) svolgono un ruolo centrale: si legano a mRNA bersaglio e ne modulano la traduzione o ne promuovono la degradazione. Questo insieme di processi rientra nel sistema di **interferenza a RNA** (**RNAi**).

MicroRNA

I miRNA sono piccoli RNA di circa 20–24 nucleotidi che riconoscono sequenze complementari sugli mRNA bersaglio, generalmente localizzate nella regione 3′-UTR (**Figura 14.12**). La loro formazione avviene in più passaggi: sono trascritti nel nucleo come precursori più lunghi, i **pri-miRNA**, che vengono poi processati dall'enzima **Drosha** in **pre-miRNA**. Questi vengono esportati nel citoplasma, dove l'enzima **Dicer** li trasforma in miRNA maturi a doppio filamento. Uno dei due filamenti viene incorporato nel complesso **RISC** (*RNA-Induced Silencing Complex*) che utilizza il miRNA come guida per riconoscere l'mRNA bersaglio. Se l'appaiamento è perfetto, l'mRNA viene degradato; se è parziale, la traduzione viene inibita. In questo modo, i miRNA contribuiscono a regolare finemente l'espressione genica,

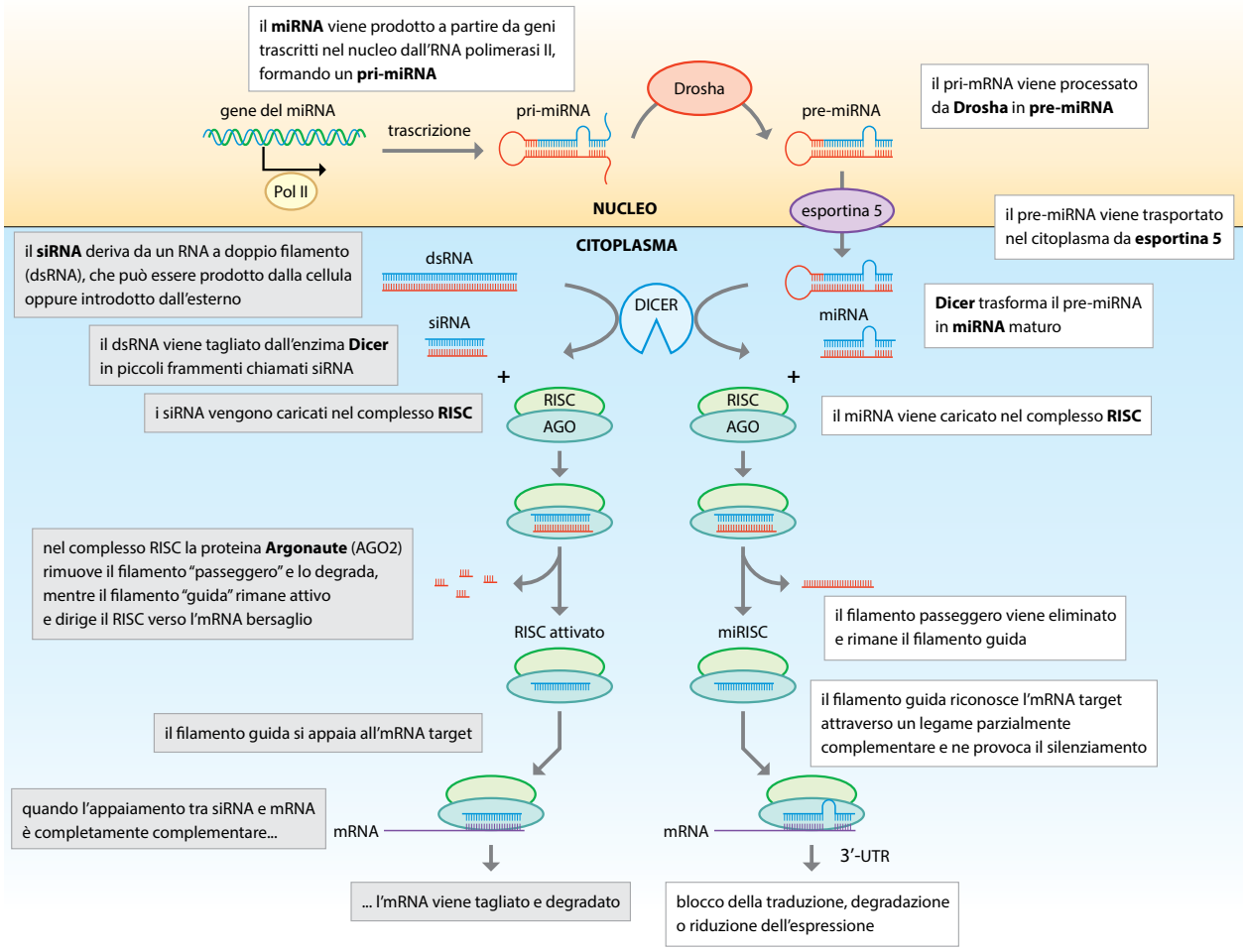


Figura 14.12 Meccanismi di silenziamento genico di siRNA e miRNA.

controllando processi fondamentali come la crescita, il differenziamento e la morte cellulare.

Interferenza a RNA (RNAi)

L'interferenza a RNA si svolge attraverso diversi meccanismi mediante i quali piccoli RNA reprimono l'espressione genica. Anche in questo caso, l'RNA a doppio filamento viene processato dall'enzima Dicer, per essere poi incorporato nel RISC e utilizzato come guida per modulare l'mRNA bersaglio (Figura 14.12). Tra questi i **siRNA** (*small interfering RNA*) derivano da RNA a doppio filamento e promuovono la degradazione di trascritti completamente complementari. I **piRNA** (*piwi-interacting RNA*), invece, sono particolarmente importanti nelle cellule germinali, dove contribuiscono al controllo dei **trasposoni** e alla stabilità del genoma. In tutti questi casi, piccoli RNA guidano complessi proteici verso mRNA specifici, determinandone la repressione o la degradazione (→ **Salute e medicina 14.2**).

SALUTE E MEDICINA 14.2

Ruolo biologico e patologico dei miRNA e dell'RNAi

I miRNA e i meccanismi di RNAi permettono una regolazione rapida e reversibile dell'espressione genica. Alterazioni di questi sistemi possono compromettere l'equilibrio cellulare e contribuire allo sviluppo di patologie. Nei tumori, una regolazione sbagliata può portare ad attivazione eccessiva di geni che promuovono la proliferazione cellulare oppure alla repressione di geni oncosoppressori. Nelle malattie neurodegenerative, le alterazioni nella regolazione dei geni neuronali compromettono la funzione e la comunicazione cellulari. Durante le infezioni virali, alcuni virus interferiscono con questi meccanismi per favorire la propria replicazione.

Nel loro insieme, questi meccanismi mostrano come la regolazione dell'RNA non sia un passaggio accessorio dell'espressione genica, ma un livello fondamentale di controllo che determina il destino dei trascritti e, di conseguenza, la funzione cellulare. Alterazioni in uno qualsiasi di questi processi possono compromettere l'equilibrio del sistema e contribuire allo sviluppo di patologie (→**Salute e medicina 14.1**, Tabella A).

NUCLEI FONDANTI
Approfondire il senso biologico

NUCLEO 1

L'informazione genetica richiede un formato per essere utilizzabile

Domanda chiave

Quante informazioni sono necessarie, oltre a quella genetica, perché un messaggio biologico possa essere utilizzato?

Comprensione durevole

L'informazione biologica è definita a più livelli (contenuto, formato e contesto), la cui combinazione consente un suo riconoscimento e utilizzo.

Affermazione di senso

Un trascritto non è utilizzabile solo perché contiene informazione genetica, ma perché è presentato in una forma riconoscibile dal sistema cellulare.

La sequenza nucleotidica dell'RNA contiene l'informazione genetica, ma non è sufficiente, da sola, a garantirne l'utilizzo. Per essere interpretata correttamente, l'informazione deve essere inserita in un contesto strutturale e molecolare che la renda riconoscibile ai sistemi cellulari. Solo in questo modo si evita di considerare come informazione anche materiale genetico che non svolge tale funzione, come gli RNA strutturali o sequenze provenienti dall'esterno della cellula.

Nel caso del pre-mRNA, modifiche come il capping al 5′ e la poliadenilazione al 3′ non alterano il contenuto informativo della sequenza, ma ne definiscono il "formato", permettendo al trascritto di essere identificato, trasportato e utilizzato. Queste modifiche costituiscono un livello aggiuntivo di informazione che non riguarda che cosa viene codificato, ma come il messaggio viene presentato e reso accessibile. Questo principio non è specifico dell'RNA: in molti sistemi biologici, l'informazione è inseparabile dal supporto che la veicola. Una stessa sequenza può essere presente ma non utilizzata se mancano i segnali che ne permettono

il riconoscimento da parte del sistema cellulare; allo stesso modo, un trascritto privo delle modifiche appropriate può non essere riconosciuto come utilizzabile, indipendentemente dal suo contenuto. Allo stesso tempo, il fatto che il formato sia acquisibile implica anche che possa essere rimosso, inserendo quindi un ulteriore livello di regolabilità dell'utilizzo dell'informazione stessa.

L'aggiunta di questo livello informativo rende il sistema più complesso, ma ne aumenta l'efficienza: invece di dover analizzare ogni volta il contenuto della sequenza, la cellula può utilizzare segnali strutturali e molecolari per riconoscere rapidamente i trascritti idonei.

NUCLEO 2

Perché i geni sono organizzati in moduli

Domanda chiave

Perché l'informazione genetica è organizzata in moduli invece che in blocchi unici e continui?

Comprensione durevole

L'innovazione biologica può avvenire creando nuove strutture, ma il riassemblaggio di moduli preesistenti consente cambiamenti più rapidi e ampi sul piano funzionale.

Affermazione di senso

Un gene non codifica un singolo prodotto, ma un insieme di possibilità, definite dal modo in cui i suoi moduli vengono selezionati e combinati durante la maturazione dell'RNA.

La diversità proteica negli eucarioti non dipende soltanto dal numero di geni presenti nel genoma, ma dall'organizzazione modulare dell'informazione genetica e dai meccanismi che agiscono sull'RNA dopo la trascrizione. La presenza di esoni separati da introni rende possibile combinare le diverse parti di un gene in modi alternativi. Processi come lo splicing alternativo e l'editing dell'RNA permettono di modificare e modulare il trascritto, generando proteine diverse a partire dallo stesso precursore.

In molti casi, regioni corrispondenti a domini funzionali delle proteine sono codificate da uno o al massimo due esoni. Questa corrispondenza tra domini proteici e regioni esoniche, che possono essere assemblate in modo relativamente indipendente, rende gli mRNA maturi vere e proprie strutture modulari, costituite da parti distinte.

Già alla fine degli anni Settanta del Novecento venne proposto che questa organizzazione potesse avere un potenziale evolutivo molto elevato: invece di essere limitato da modifiche puntiformi che alterano singoli amminoacidi, il sistema può generare nuove combinazioni funzionali attraverso il riarrangiamento di moduli preesistenti. La novità non deriva quindi tanto dalla funzione di un singolo modulo, quanto dal modo in cui moduli diversi vengono combinati.

Questa organizzazione, tuttavia, non si limita a favorire la ricombinazione di moduli esistenti. La sensibilità del sistema a variazioni anche minime – come mutazioni che alterano i siti di splicing o i segnali regolatori – può portare all'inclusione o all'esclusione di intere porzioni di sequenza, o all'utilizzo di regioni precedentemente non coinvolte nella traduzione. In questo modo, è possibile generare cambiamenti funzionali significativi, non solo attraverso nuove combinazioni, ma anche attraverso l'introduzione di elementi strutturali inediti.

Per tutti questi motivi, la struttura "a pezzi" dei geni non rappresenta un limite, ma una risorsa: consente il riuso e la ricombinazione di moduli funzionali, oltre alla generazione di nuove funzionalità, favorendo la varietà e l'innovazione senza richiedere la costruzione *ex novo* di geni completamente diversi.

NUCLEO 3

Piattaforme operative e integrazione tra trascrizione e maturazione dell'RNA

Domanda chiave

Che cosa rende possibile la coordinazione tra processi molecolari diversi nella cellula?

Comprensione durevole

Una stessa struttura molecolare può assumere ruoli diversi, fungendo da punto di integrazione tra processi distinti.

Affermazione di senso

Trascrizione e maturazione dell'RNA sono processi distinti, ma la loro integrazione evita la necessità di gestire e reinterpretare un trascritto completo, rendendo possibile un processamento efficiente e accurato dell'informazione.

Nel caso dell'espressione genica, l'RNA polimerasi II non si limita a sintetizzare l'RNA, ma attraverso la sua coda *C*-terminale (CTD) funge da piattaforma per il reclutamento di fattori coinvolti nel capping, nello splicing e nella poliadenilazione. Le modifiche della coda CTD, in particolare la sua fosforilazione, regolano in modo dinamico queste interazioni

e modulano anche la velocità di polimerizzazione (incluse le pause), coordinando la disponibilità del trascritto nascente con i processi della sua maturazione.

Se i processi di maturazione avvenissero solo dopo il completamento della trascrizione, la cellula dovrebbe affrontare problemi rilevanti sia sul piano meccanico sia su quello informazionale. Da un lato, dovrebbe gestire molecole di RNA spesso gigantesche e complesse; dall'altro, dovrebbe disporre di sistemi in grado di riconoscere nuovamente, su un trascritto completo, i siti di splicing e le altre sequenze funzionali, mantenendo al tempo stesso il pre-mRNA in un assetto lineare a singolo filamento, essenziale per queste operazioni.

Questo solleva ulteriori questioni: come garantire l'ordine corretto degli esoni durante lo splicing? Come selezionare, su una molecola già completamente sintetizzata, quali regioni includere o escludere nei casi di splicing alternativo?

L'integrazione tra trascrizione e maturazione rappresenta una soluzione a questi problemi. Il processamento avviene mentre l'RNA viene sintetizzato, quando una parte dell'informazione necessaria non è di tipo molecolare, ma è rappresentata dalla sequenzialità temporale con cui le diverse regioni del pre-mRNA emergono e diventano localmente accessibili e organizzate. In questo modo si evita la necessità di reinterpretare il trascritto nella sua interezza.

CONCETTI CHIAVE

- La **maturazione** trasforma il **pre-mRNA** eucariote in mRNA maturo attraverso modifiche cotrascrizionali e post-trascrizionali. **Capping**, **poliadenilazione** e **splicing** rendono il trascritto stabile, riconoscibile, esportabile e adatto alla traduzione.
- Il **cap 5′** è costituito da una **7-metilguanosina** collegata all'estremità 5′ dell'mRNA. Protegge il trascritto dalla degradazione, contribuisce all'esportazione nucleare e favorisce il riconoscimento da parte dei fattori di inizio della traduzione.
- La **poliadenilazione al 3′** aumenta la stabilità dell'mRNA, ne favorisce l'esportazione e contribuisce all'efficienza della traduzione. Alcuni mRNA, come quelli degli istoni, rappresentano eccezioni importanti perché sono privi di **coda poli(A)**, ma vengono comunque esportati, tradotti e regolati attraverso elementi strutturali alternativi.
- La **poliadenilazione alternativa** permette a uno stesso gene di produrre mRNA con regioni **3′-UTR** diverse. Questo modifica stabilità, localizzazione ed efficienza di traduzione dei trascritti, contribuendo alla regolazione fine dell'espressione genica.
- Lo **splicing** rimuove gli introni e unisce gli esoni per generare una sequenza codificante continua. In alcuni casi, **introni del gruppo I** e **II** possono realizzare **self-splicing** grazie alla capacità catalitica dell'RNA, spesso assistita *in vivo* da proteine che ne favoriscono il corretto ripiegamento.
- Gli introni del gruppo II sono considerati precursori evolutivi dello spliceosoma. Il passaggio da introni in grado di fare self-splicing a complessi ribonucleoproteici mostra come funzioni inizialmente concentrate in una singola molecola di RNA siano state distribuite tra piccoli RNA nucleari (**snRNA**) e proteine.
- Lo **spliceosoma** è un complesso ribonucleoproteico dinamico formato da snRNA e proteine. Gli snRNA riconoscono i **siti di splicing** e contribuiscono alla catalisi, mentre le proteine organizzano, stabilizzano e regolano il processo.
- Il riconoscimento dei siti di splicing dipende da **sequenze consenso** e segnali regolatori. Piccole variazioni nella sequenza possono spostare l'uso dei siti di splicing e produrre cambiamenti rilevanti nel prodotto proteico, rendendo lo splicing un potente meccanismo di innovazione e adattabilità.
- Lo **splicing alternativo** consente a un singolo gene di generare più **isoforme di mRNA** e proteine diverse. L'editing dell'RNA modifica ulteriormente i trascritti dopo la trascrizione, contribuendo alla plasticità dell'espressione genica.
- Il controllo di qualità nucleare seleziona gli mRNA correttamente maturati prima dell'esportazione. Trascritti incompleti o difettosi vengono trattenuti e degradati, riducendo il rischio di produrre proteine non funzionali o dannose.
- La stabilità dell'mRNA è regolata da processi come **deadenilazione** e **decapping**. Questi meccanismi determinano la durata funzionale del trascritto e quindi la quantità di proteina prodotta.

 978-88-08-99903-0

- Nei procarioti, la breve durata degli mRNA e il loro rapido turnover costituiscono una strategia di regolazione: quando la trascrizione si interrompe, il trascritto scompare rapidamente e l'espressione del gene viene spenta in tempi brevi.
- I **microRNA** e l'**interferenza a RNA** (**RNAi**) modulano o silenziano l'espressione genica legandosi a specifici mRNA bersaglio. Possono bloccare la traduzione o favorire la degradazione del trascritto, aggiungendo un ulteriore livello di controllo post-trascrizionale.
- I processi di maturazione, controllo qualità, stabilità e regolazione post-trascrizionale cooperano nel definire il destino funzionale degli mRNA. Le alterazioni di questi meccanismi possono contribuire a malattie genetiche, tumori, patologie degenerative e infezioni virali.

Risorse digitali

Guida allo studio interattiva
Glossario del syllabus

Mappa concettuale
Sintesi visuale
Errori da evitare

Esercizi interattivi
Simulatore interattivo
Flashcard

Video 14.1
La terminazione della trascrizione negli eucarioti

Video 14.2
Splicing

Video 14.3
Gli introni del gruppo I

Video 14.4
Lo spliceosoma e gli introni del gruppo II

Approfondimento 14.1
Maturazione e regolazione dell'RNA nella tecnologia dei vaccini a mRNA

Podcast 14.1
Katalin Karikò e i vaccini a mRNA

A cura di

Adriano Ceccarelli Paola Defilippi

Capire la Biologia

Dalla struttura alle funzioni cellulari

Inquadra e scopri i contenuti

Capire la Biologia. Dalla struttura alle funzioni cellulari permette di acquisire un metodo per interpretare la complessità dei sistemi viventi, fornendo una chiave di lettura fondamentale per comprendere i processi fisiologici e patologici alla base della medicina. Superando il semplice nozionismo, il testo costruisce un sistema di ragionamento duraturo, indispensabile per affrontare problemi biologici e clinici nuovi lungo tutto il percorso di studio e la professione medica.

Il volume tratta tutti i contenuti disciplinari previsti dal **syllabus ministeriale** per il semestre aperto di Medicina, Odontoiatria e Veterinaria, organizzati in un percorso organico e strutturato per obiettivi didattici.

Ogni capitolo propone un percorso che comprende:

- gli **Obiettivi di apprendimento** e la **Visione d'insieme**, due rubriche che aprono ogni capitolo e offrono una panoramica immediata dei concetti da imparare e dei loro collegamenti
- le schede **Salute e medicina**, approfondimenti che mostrano i legami diretti e le ricadute applicative dei processi biologici sulla salute umana e sulla pratica clinica
- la sezione **Nuclei fondanti. Approfondire il senso biologico**, a fine capitolo, per andare oltre il dettaglio meccanicistico e trasformare le nozioni in saldi strumenti di ragionamento, utili anche per gli studi successivi
- la sintesi per **Concetti chiave**, per riordinare le idee e facilitare il ripasso.

Completa il progetto una vasta dotazione di risorse digitali, accessibili tramite il sito del libro, **laZ Ebook** e l'app **laZ Guarda!**, che permette di fruire i contenuti direttamente sullo smartphone inquadrando le icone all'inizio di ogni capitolo. Tra le risorse a disposizione:

- una **Guida allo studio interattiva**, per tenere traccia dei progressi nello studio dei contenuti previsti dal syllabus ministeriale
- le **Mappe concettuali** e le **Sintesi visuali**, per memorizzare e collegare visivamente i nuclei teorici
- gli **Esercizi interattivi di autovalutazione** di capitolo, per allenarsi sui singoli argomenti
- il **Glossario del syllabus** e le **Flashcard**, per un ripasso rapido dei termini da conoscere
- l'elenco degli **Errori da evitare**, per superare le misconcezioni più frequenti
- oltre un centinaio di **video** esplicativi e numerosi **Approfondimenti** digitali
- il **Simulatore interattivo**, che propone prove trasversali al programma con la stessa struttura dell'esame finale.

Gli autori e le autrici di *Capire la biologia. Dalla struttura alle funzioni cellulari*, curato da Adriano Ceccarelli e Paola Defilippi, sono: Ugo Ala, Mara Brancaccio, Adriano Ceccarelli, Andrea Conte, Paola Defilippi, Sharmila Fagoonee, Federico Gulluni, Emilio Hirsch, Miriam Martini, Giorgio Roberto Merlo, Simona Paladino, Barbara Pergolizzi, Paolo Remondelli, Paola Vanda Riva, Daniela Sarnataro, Rossella Venditti.

Le risorse digitali

universita.zanichelli.it/ceccarellidefilippi

A questo indirizzo sono disponibili le risorse digitali di complemento al libro.

Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su **my.zanichelli.it** inserendo il codice di attivazione personale contenuto nel libro.

Libro con Ebook

Chi acquista il libro nuovo può accedere gratuitamente all'Ebook, seguendo le istruzioni presenti nel sito.

L'accesso all'Ebook e alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

Questo libro è stampato su carta proveniente da cartiere
che rispettano gli standard di sostenibilità ambientale
www.zanichelli.it/footer/chi-siamo/obiettivo-10-in-sostenibilita/carta/

CECCARELLI*CAPIRE LA BIOLOGIA LUM

ISBN 978-88-08-99903-0

9 788808 999030

7 8 9 0 1 2 3 4 5 (60H)