

Indice

CAPITOLO 1

Oltre la cellula: il regno della biologia molecolare

1.1 Introduzione

1.2 Il ruolo chiave della microscopia nella biologia

Il microscopio ottico ha portato la prima rivoluzione nella biologia

BOX 1.1 Le radiazioni

BOX 1.2 I regni e i domini dei viventi

La biochimica ha portato alla scoperta dell'importanza delle macromolecole nei vari processi della vita

Il microscopio elettronico: un ulteriore ordine di risoluzione

1.3 La struttura interna di cellule e virus vista al microscopio

1.4 La biologia a livello molecolare: le tecniche ad alta risoluzione

Le tecniche in fluorescenza come primo passo verso l'alta risoluzione

Il microscopio confocale permette la localizzazione della fluorescenza emessa da una particolare sostanza all'interno della cellula

FIONA: la tecnica ultrasensibile più recente nel campo della fluorescenza

FRET: la tecnica che permette di misurare la distanza tra due molecole

La crio-microscopia elettronica per singola molecola è una tecnica nuova e potente

Il microscopio a forza atomica "accarezza" la superficie delle molecole

La diffrazione a raggi X e l'NMR hanno portato alla risoluzione a livello della struttura atomica

1.5 La genetica molecolare: l'altra faccia della biologia molecolare

Concetti chiave

Ulteriori letture

CAPITOLO 2

Dalla genetica classica alla genetica molecolare

2.1 Introduzione

2.2 La genetica classica e le leggi dell'ereditarietà

Gregor Mendel sviluppò le leggi della genetica

BOX 2.1 I due singolari scienziati che definirono le basi della genetica classica

BOX 2.2 Riproduzione sessuale, mitosi e meiosi

Le leggi di Mendel hanno estensioni ed eccezioni
I geni sono disposti linearmente sui cromosomi e possono essere mappati

La natura dei geni e il modo in cui essi possono determinare il fenotipo sono stati a lungo un mistero

BOX 2.3 L'anemia falciforme: la chiave per la genetica molecolare

2.3 Il grande passo avanti verso la genetica molecolare

I batteri e i batteriofagi hanno un comportamento genetico e sono utilizzabili come sistemi modello

La trasformazione e la trasduzione permettono il passaggio dell'informazione genetica

La struttura del DNA di Watson e Crick fornì la chiave finale per l'avvento della genetica molecolare

2.4 Organismi modello

BOX 2.4 Citofluorimetria per la separazione (sorting) e analisi cellulare

Concetti chiave

Ulteriori letture

CAPITOLO 3

Le proteine

3.1 Introduzione

Le proteine sono macromolecole con una grande varietà di dimensioni, strutture e funzioni

Le proteine sono componenti essenziali per la struttura e il funzionamento di tutti gli organismi

3.2 La struttura delle proteine

Gli amminoacidi sono i mattoni per la costruzione delle proteine

Nelle proteine gli amminoacidi sono legati covalentemente e formano polipeptidi

3.3 I livelli di struttura della catena polipeptidica

La struttura primaria di una proteina è una sequenza unica di amminoacidi

BOX 3.1 Svedberg, l'ultracentrifuga e le molecole proteiche giganti

BOX 3.2 Elettroforesi: principi generali

BOX 3.3 Elettroforesi: le tecniche per l'elettroforesi di proteine

BOX 3.4 Metodi immunologici

La struttura secondaria di una proteina è costituita da regioni con ripiegamenti regolari stabilizzati da legami idrogeno

BOX 3.5 Linus Pauling e la struttura delle proteine

Ogni proteina ha una struttura terziaria tridimensionale unica

BOX 3.6 Max Perutz, John Kendrew e la nascita della cristallografia delle proteine

BOX 3.7 Studi di risonanza magnetica nucleare dei biopolimeri

BOX 3.8 L'allosteria

La struttura terziaria della maggior parte delle proteine è divisa in distinti domini strutturali di ripiegamento

1
1
2
2
2
5
6
7
8
9
9
10
10
11
12
12
13
15
15
16
17
17
17
18
18
20
22
24
25

26
27
27
27
27
28
28
29
31
32
33
33
33
33
35
35
36
36
37
37
39
39
40
42
44
45
46
47
48
50
50

| | | | |
|--|----|--|-----|
| Attualmente si usano algoritmi informatici per identificare e classificare i domini delle proteine a sequenza nota | 52 | 4.6 I metodi utilizzati per studiare gli acidi nucleici | 92 |
| Alcuni domini e proteine sono intrinsecamente disordinati | 54 | BOX 4.6 L'elettroforesi su gel di molecole di DNA lineare | 92 |
| La struttura quaternaria deriva da associazioni tra molecole proteiche per formare una struttura aggregata | 56 | BOX 4.7 L'elettroforesi su gel di molecole di DNA circolare superavvolto | 93 |
| 3.4 Come si ripiegano le proteine? | 58 | BOX 4.8 La centrifugazione in gradiente | 95 |
| Il ripiegamento può essere un problema | 58 | BOX 4.9 L'ibridazione degli acidi nucleici | 96 |
| BOX 3.9 La spettrometria di massa | 60 | BOX 4.10 Sequenziamento del DNA | 98 |
| Gli chaperoni aiutano o permettono il ripiegamento delle proteine | 61 | Concetti chiave | 99 |
| 3.5 Come vengono degradate le proteine? | 63 | Ulteriori letture | 100 |
| Il proteasoma è il sistema generale per la degradazione delle proteine | 63 | | |
| 3.6 Il proteoma e le reti di interazioni fra le proteine | 66 | CAPITOLO 5 | |
| Nuove tecnologie consentono il censimento delle proteine di un organismo e delle loro interazioni | 66 | Il DNA ricombinante: principi e applicazioni | 101 |
| Concetti chiave | 69 | 5.1 Introduzione | 101 |
| Ulteriori letture | 69 | Il clonaggio del DNA prevede diversi passaggi fondamentali | 102 |
| | | 5.2 La costruzione di molecole di DNA ricombinante | 103 |
| | | Le endonucleasi di restrizione e le ligasi sono strumenti essenziali per il clonaggio | 103 |
| | | BOX 5.1 La scoperta delle endonucleasi di restrizione: la ricerca di base ha implicazioni che vanno ben oltre di essa | 104 |
| | | BOX 5.2 Le prime molecole di DNA ricombinante | 109 |
| | | 5.3 Vettori di clonaggio | 110 |
| | | Durante la costruzione dei vettori vengono inseriti geni che codificano marcatori di selezione | 110 |
| | | I plasmidi batterici sono stati i primi vettori di clonaggio | 111 |
| | | Anche i batteriofagi ricombinanti possono svolgere la funzione dei vettori batterici | 111 |
| | | Cosmidi e fagemidi aumentano il repertorio dei vettori di clonaggio | 115 |
| | | 5.4 I cromosomi artificiali come vettori | 115 |
| | | I cromosomi artificiali batterici sono stati sviluppati per permettere il clonaggio nei batteri di frammenti di DNA molto grandi | 115 |
| | | I cromosomi artificiali eucariotici consentono il mantenimento corretto e l'espressione di enormi frammenti di DNA nelle cellule eucariotiche | 116 |
| | | 5.5 L'espressione dei geni ricombinanti | 117 |
| | | I vettori di espressione permettono l'espressione controllata ed efficiente dei geni clonati | 117 |
| | | I vettori navetta (<i>shuttle</i>) possono replicarsi in più di un organismo | 118 |
| | | 5.6 L'introduzione del DNA ricombinante nelle cellule ospiti | 119 |
| | | Per introdurre le molecole di DNA ricombinante in cellule vitali vengono utilizzati metodi diversi e specifici in base al tipo di cellula ospite | 119 |
| | | 5.7 La reazione a catena della polimerasi (PCR) e la mutagenesi sito-specifica | 120 |
| | | BOX 5.3 La reazione a catena della polimerasi | 120 |
| | | BOX 5.4 La mutagenesi sito-specifica: un metodo universale per modificare qualunque sequenza di DNA in modo mirato | 122 |

| | | | |
|--|-----|---|-----|
| BOX 7.4 I microsattelliti e l'identificazione del DNA (DNA fingerprinting) | 176 | Aspetti della trascrizione comuni a tutti gli organismi | 211 |
| Concetti chiave | 177 | La trascrizione richiede la partecipazione di molte proteine | 212 |
| Ulteriori letture | 177 | | |
| CAPITOLO 8 | | | |
| La struttura fisica del genoma | | | |
| 8.1 Introduzione | 179 | BOX 9.1 I movimenti molecolari e la seconda legge della termodinamica | 213 |
| 8.2 I cromosomi di virus e batteri | 180 | La trascrizione è rapida ma spesso è interrotta da pause | 216 |
| I virus sono forniti di genomi minimi | 180 | La trascrizione può essere visualizzata al microscopio elettronico | 217 |
| I cromosomi batterici sono strutture organizzate che si trovano nel citoplasma | 181 | BOX 9.2 La trascrizione studiata con tecniche a singola molecola | 218 |
| Le proteine che piegano il DNA e le proteine che formano ponti nel DNA contribuiscono all'impacchettamento del DNA batterico | 182 | 9.3 Le RNA polimerasi e gli eventi catalitici della trascrizione | 220 |
| 8.3 La cromatina eucariotica | 185 | Le RNA polimerasi sono una grande famiglia di enzimi che sintetizzano trascritti di RNA a partire da stampi polinucleotidici | 220 |
| I cromosomi eucariotici sono complessi costituiti da DNA e proteine altamente condensati e segregati nel nucleo | 185 | BOX 9.3 La scoperta della RNA polimerasi | 221 |
| Il nucleosoma è l'unità ripetitiva di base della cromatina eucariotica | 185 | 9.4 Il meccanismo della trascrizione nei batteri | 223 |
| BOX 8.1 La scoperta della cromatina | 186 | L'inizio della trascrizione richiede il complesso della polimerasi a subunità multiple, detto oloenzima | 223 |
| BOX 8.2 La scoperta della struttura nucleosomale della cromatina | 187 | La fase d'inizio della trascrizione batterica abortisce di frequente | 226 |
| BOX 8.3 Vari metodi per studiare la struttura fisica della cromatina | 189 | L'allungamento della trascrizione nei batteri deve superare problemi topologici | 227 |
| Le varianti non alleliche degli istoni e le modificazioni postsintetiche creano un insieme eterogeneo di nucleosomi | 191 | Nei batteri ci sono due meccanismi di terminazione della trascrizione | 230 |
| La famiglia dei nucleosomi è dinamica | 194 | La comprensione della trascrizione nei batteri è utile nella pratica clinica | 232 |
| In vivo l'assemblaggio dei nucleosomi utilizza gli chaperoni degli istoni | 195 | BOX 9.4 Gli antibiotici che inibiscono la trascrizione batterica | 232 |
| 8.4 La struttura di ordine superiore della cromatina | 196 | Concetti chiave | 233 |
| I nucleosomi lungo il DNA formano una fibra di cromatina | 196 | Ulteriori letture | 233 |
| La fibra di cromatina è ripiegata ma la sua struttura rimane controversa | 196 | | |
| L'organizzazione dei cromosomi nel nucleo in interfase è ancora sconosciuta | 199 | CAPITOLO 10 | |
| 8.5 I cromosomi mitotici | 201 | La trascrizione negli eucarioti | |
| I cromosomi si condensano e si separano durante la mitosi | 201 | 10.1 Introduzione | 235 |
| Per la formazione e il mantenimento dei cromosomi mitotici sono necessarie alcune proteine specifiche | 202 | La trascrizione negli eucarioti è un processo complesso e altamente regolato | 235 |
| I centromeri e i telomeri sono regioni del cromosoma con funzioni speciali | 203 | Le cellule eucariotiche contengono diverse RNA polimerasi, ciascuna specifica per distinti gruppi funzionali di geni | 236 |
| Esistono diversi modelli della struttura del cromosoma mitotico | 206 | 10.2 La trascrizione operata dalla polimerasi II | 237 |
| BOX 8.4 Il cromosoma mitotico: il lavoro di Ulrich Laemmli | 207 | La struttura della Pol II di lievito fornisce informazioni sui meccanismi della trascrizione | 237 |
| Concetti chiave | 209 | BOX 10.1 La scoperta delle basi molecolari della trascrizione negli eucarioti: la storia della RNA polimerasi II di lievito | 238 |
| Ulteriori letture | 210 | Nel corso dell'evoluzione la struttura della Pol II si è conservata più della sua sequenza | 239 |
| | | L'aggiunta dei nucleotidi durante l'allungamento della trascrizione avviene ciclicamente | 241 |
| | | L'inizio della trascrizione dipende da complessi proteici contenenti molte subunità che si assemblano sulla sequenza core del promotore | 243 |
| | | Per collegare la Pol II alle proteine regolatrici è necessario un complesso aggiuntivo di proteine | 246 |

| | | | |
|---|-----|--|--|
| La terminazione della trascrizione negli eucarioti è associata alla poliadenilazione del trascritto | 247 | | |
| 10.3 La trascrizione effettuata dalla polimerasi I | 247 | | |
| 10.4 La trascrizione effettuata dalla RNA polimerasi III | 250 | | |
| La RNA polimerasi III è specializzata nella trascrizione di geni piccoli | 250 | | |
| 10.5 La trascrizione negli eucarioti è generalizzata e organizzata spazialmente | 251 | | |
| La maggior parte del genoma eucariotico è trascritta | 251 | | |
| BOX 10.2 Che cosa abbiamo imparato sul funzionamento del genoma umano dal progetto ENCODE | 252 | | |
| La trascrizione negli eucarioti non avviene in modo uniforme nel nucleo | 254 | | |
| Nel nucleo geni attivi e inattivi sono spazialmente separati | 255 | | |
| 10.6 I metodi per lo studio della trascrizione negli eucarioti | 256 | | |
| Una vasta gamma di metodiche è disponibile per lo studio della trascrizione | 256 | | |
| BOX 10.3 I metodi utilizzati per mappare i siti d'inizio della trascrizione | 257 | | |
| BOX 10.4 I metodi utilizzati per identificare le estremità 5' e 3' dei geni eucariotici | 258 | | |
| BOX 10.5 L'analisi del trascrittoma di tutto il genoma: mappatura dei trascritti di RNA su scala genomica | 260 | | |
| Concetti chiave | 261 | | |
| Ulteriori letture | 262 | | |
| CAPITOLO 11 | | | |
| La regolazione della trascrizione nei batteri | | | |
| 11.1 Introduzione | 265 | | |
| 11.2 Modelli generali di regolazione della trascrizione | 266 | | |
| La regolazione può avvenire mediante l'uso di promotori di forza differente o di fattori σ alternativi | 266 | | |
| La regolazione attraverso il legame di un ligando alla polimerasi viene definita controllo stringente | 267 | | |
| 11.3 La regolazione specifica della trascrizione | 268 | | |
| La regolazione di geni specifici si ottiene mediante interazioni <i>cis-trans</i> con i fattori di trascrizione | 268 | | |
| I fattori di trascrizione sono attivatori o repressori la cui attività è regolata in molti modi | 268 | | |
| Diversi fattori di trascrizione possono agire di concerto o in opposizione per attivare o reprimere la trascrizione | 269 | | |
| 11.4 La regolazione trascrizionale di operoni importanti nella fisiologia batterica | 271 | | |
| L'operone del lattosio <i>lac</i> è controllato da un repressore dissociabile e da un attivatore | 271 | | |
| BOX 11.1 La scoperta del repressore del lattosio: l'importanza di risultati inaspettati | 272 | | |
| BOX 11.2 Logotipi (o loghi) di sequenza | 276 | | |
| Il controllo dell'operone del triptofano (<i>trp</i>) coinvolge sia la repressione che l'attenuazione | 276 | | |
| La stessa proteina può funzionare sia come attivatore che come repressore: l'operone dell'arabinosio <i>ara</i> | 278 | | |
| 11.5 Le altre modalità di regolazione genica nei batteri | 280 | | |
| Il superavvolgimento del DNA è coinvolto sia nella regolazione globale che in quella locale della trascrizione | 280 | | |
| La metilazione del DNA può essere utilizzata per una regolazione specifica | 281 | | |
| 11.6 Il coordinamento dell'espressione genica nei batteri | 282 | | |
| BOX 11.3 La regolazione della patogenicità batterica dovuta a variazione di fase | 283 | | |
| I network di fattori di trascrizione costituiscono la base per il coordinamento dell'espressione genica | 283 | | |
| Concetti chiave | 284 | | |
| Ulteriori letture | 285 | | |
| CAPITOLO 12 | | | |
| La regolazione della trascrizione negli eucarioti | | | |
| 12.1 Introduzione | 287 | | |
| 12.2 La regolazione dell'inizio della trascrizione: regioni di regolazione e fattori di trascrizione | 288 | | |
| Il nucleo del promotore e il promotore prossimale sono indispensabili sia per la trascrizione basale che per quella regolata | 288 | | |
| Enhancer, silenziatori, isolatori e sequenze di controllo del locus sono elementi di regolazione distali | 289 | | |
| Alcuni fattori di trascrizione eucariotici sono attivatori, altri repressori e altri entrambe le cose, a seconda del contesto | 292 | | |
| La regolazione può usare componenti alternativi del macchinario di trascrizione basale | 294 | | |
| Mutazioni nelle regioni di regolazione dei geni e nei componenti dell'apparato di trascrizione provocano malattie nell'uomo | 294 | | |
| 12.3 La regolazione dell'allungamento della trascrizione | 295 | | |
| La polimerasi può andare in stallo nei pressi del promotore | 295 | | |
| La velocità di allungamento della trascrizione può essere regolata da fattori di allungamento | 296 | | |
| 12.4 La regolazione della trascrizione e la struttura della cromatina | 296 | | |
| Che cosa succede ai nucleosomi durante la trascrizione? | 296 | | |
| 12.5 La regolazione della trascrizione dovuta a modificazioni istoniche e a sue varianti | 298 | | |

| | | | |
|--|-----|--|-----|
| Le modificazioni istoniche permettono il controllo epigenetico della trascrizione | 298 | | |
| L'espressione genica è spesso regolata da modificazioni post-traduzionali degli istoni | 299 | | |
| L'effetto delle modificazioni istoniche post-traduzionali richiede il coinvolgimento di molecole proteiche specializzate | 299 | | |
| Le modificazioni istoniche post-traduzionali distinguono regioni cromatiniche trascrizionalmente attive o inattive | 302 | | |
| In alcune linee cellulari sono stati scoperti geni silenziati in modo specifico da modificazioni post-traduzionali | 303 | | |
| I complessi delle proteine polycomb silenziano i geni mediante la trimetilazione di H3K27 e l'ubiquitinazione di H2AK119 | 304 | | |
| La formazione dell'eterocromatina a livello dei telomeri di lievito silenzia i geni mediante la deacetilazione di H4K16 | 305 | | |
| La repressione genica mediata da HP-1 coinvolge la metilazione di H3K9 nella maggioranza degli organismi eucariotici | 306 | | |
| La poli(ADP)ribosilazione delle proteine è coinvolta nella regolazione trascrizionale | 306 | | |
| Le varianti istoniche H2A.Z, H3.3 e H2A.Bbd sono presenti nella cromatina attiva | 308 | | |
| macroH2A è una variante istonica prevalente nella cromatina inattiva | 310 | | |
| I problemi causati dalla struttura della cromatina possono essere superati dal rimodellamento | 310 | | |
| I metaboliti endogeni possono fungere da reostati della trascrizione | 312 | | |
| 12.6 La metilazione del DNA | 313 | | |
| I profili di metilazione del DNA a livello genomico possono partecipare alla regolazione della trascrizione | 315 | | |
| La carcinogenesi altera il profilo di metilazione delle CpG | 316 | | |
| La metilazione del DNA varia durante lo sviluppo embrionale | 317 | | |
| La metilazione del DNA è governata da un complesso macchinario enzimatico | 317 | | |
| Ci sono proteine che leggono il segnale della metilazione del DNA | 318 | | |
| BOX 12.1 La proteina MeCP2 (metil-CpG-binding protein 2) e la sindrome di Rett | 319 | | |
| 12.7 Gli RNA lunghi non codificanti nella regolazione della trascrizione | 320 | | |
| Gli RNA non codificanti svolgono ruoli sorprendenti nella regolazione della trascrizione | 320 | | |
| Le dimensioni e le localizzazioni genomiche dei trascritti non codificanti sono notevolmente diverse tra loro | 322 | | |
| 12.8 I metodi per misurare l'attività trascrizionale degli elementi di regolazione | 322 | | |
| BOX 12.2 La misurazione dell'attività degli elementi di regolazione trascrizionale in vivo | 323 | | |
| Concetti chiave | 323 | | |
| Ulteriori letture | 324 | | |
| | | CAPITOLO 13 | |
| | | La regolazione della trascrizione nel genoma umano | 327 |
| | | 13.1 Introduzione | 327 |
| | | I metodi di sequenziamento rapido dell'intero genoma permettono di eseguirne l'analisi in profondità | 328 |
| | | 13.2 I concetti base di ENCODE | 328 |
| | | ENCODE si basa sul sequenziamento massivo ad alta produttività e sull'analisi dei dati con sofisticati algoritmi informatici | 328 |
| | | Il progetto ENCODE integra dati diversi, rilevanti per la trascrizione del genoma umano | 328 |
| | | BOX 13.1 Uno sguardo da vicino: FAIRE, una procedura per isolare gli elementi regolatori su tutto il genoma | 329 |
| | | 13.3 Elementi di sequenza di DNA con attività di regolazione | 330 |
| | | Il profilo trascrizionale è costituito da sette classi di elementi di sequenza di DNA con funzione regolatoria | 330 |
| | | 13.4 Alcune scoperte specifiche sulla struttura della cromatina ottenute da ENCODE | 331 |
| | | Milioni di siti di ipersensibilità alla DNasi I definiscono le regioni accessibili della cromatina | 331 |
| | | Le firme, ovvero le aree di sensibilità alla DNasi I a livello dei promotori sono asimmetriche e stereotipate | 332 |
| | | Il posizionamento dei nucleosomi a livello dei promotori e intorno ai siti di legame dei TF è altamente eterogeneo | 334 |
| | | La cromatina è eterogenea e asimmetrica anche a livello degli elementi di regolazione e nel corpo dei geni | 335 |
| | | 13.5 Le nuove conoscenze sulla regolazione genica ottenute con ENCODE | 337 |
| | | Gli elementi di controllo distali sono connessi ai promotori in una rete complessa | 337 |
| | | BOX 13.2 Uno sguardo da vicino: la tecnologia 5C, una metodologia massiva parallela per mappare le interazioni tra elementi genomici di tutto il genoma | 338 |
| | | Il legame dei fattori di trascrizione definisce la struttura e la funzione delle regioni di regolazione | 340 |
| | | BOX 13.3 Uno sguardo da vicino: come si studiano i profili di metilazione su scala genomica? | 341 |
| | | I fattori di trascrizione interagiscono formando un enorme network | 342 |
| | | I siti di legame e la struttura dei corrispondenti fattori di trascrizione coevolvono | 343 |
| | | I profili di metilazione del DNA mostrano una complessa relazione con la trascrizione | 345 |
| | | 13.6 Una panoramica del progetto ENCODE | 347 |
| | | Che cosa abbiamo imparato dal progetto ENCODE e dove ci sta portando? | 347 |
| | | I metodi essenziali per gli studi del progetto ENCODE | 347 |
| | | Concetti chiave | 348 |
| | | Ulteriori letture | 349 |

| | | |
|---|-----|--|
| CAPITOLO 14 | | |
| Il processamento dell'RNA | 351 | |
| 14.1 Introduzione | 351 | |
| La maggior parte delle molecole di RNA subisce un processamento post-trascrizionale | 351 | |
| Ci sono quattro categorie generali di processamento | 351 | |
| Gli RNA eucariotici sono processati in modo molto più esteso degli RNA batterici | 351 | |
| 14.2 Il processamento dei tRNA e degli rRNA | 352 | |
| Il processamento del tRNA è simile in tutti gli organismi | 352 | |
| Tutte e tre le molecole di RNA ribosomiale maturo derivano da un singolo, lungo RNA precursore da cui sono via via liberate | 353 | |
| BOX 14.1 I ribozimi | 353 | |
| 14.3 Il processamento dell'mRNA eucariotico: le modificazioni terminali | 355 | |
| Il capping eucariotico degli mRNA avviene cotrascrizionalmente | 355 | |
| La poliadenilazione all'estremità 3' svolge diverse funzioni | 356 | |
| 14.4 Il processamento dell'mRNA eucariotico: la rimozione degli introni o splicing | 357 | |
| Il processo di splicing è complesso e richiede molta precisione | 357 | |
| Lo splicing è effettuato dagli spliceosomi | 358 | |
| Lo splicing può produrre mRNA alternativi | 360 | |
| BOX 14.2 Lo splicing alternativo e l'evoluzione | 361 | |
| BOX 14.3 Uno sguardo da vicino: alcuni esempi di meccanismi ed esiti dello splicing alternativo | 362 | |
| BOX 14.4 Collegamenti tra splicing alternativo e cancro | 363 | |
| Il chimerismo in tandem unisce esoni di geni differenti | 365 | |
| Il trans-splicing combina esoni che si trovano in due filamenti complementari di DNA | 366 | |
| 14.5 La regolazione dello splicing e dello splicing alternativo | 366 | |
| I siti di splicing differiscono nella loro propensione al processo | 366 | |
| L'architettura esone-introne influenza l'utilizzazione del sito di splicing | 366 | |
| Le interazioni cis-trans possono stimolare o inibire lo splicing | 367 | |
| BOX 14.5 Stress cellulare, splicing dell'RNA e ruolo delle modificazioni post-traduzionali delle proteine SR | 369 | |
| La struttura secondaria dell'mRNA può regolare lo splicing alternativo | 369 | |
| Talvolta la regolazione dello splicing alternativo non richiede regolatori ausiliari | 370 | |
| La velocità di trascrizione e la struttura della cromatina possono contribuire alla regolazione dello splicing | 370 | |
| 14.6 Autosplicing: introni e ribozimi | 371 | |
| Una parte degli introni viene escissa tramite autosplicing dell'RNA | 371 | |
| Ci sono due classi di introni autocatalitici | 372 | |
| 14.7 Una visione d'insieme: la storia di una molecola di mRNA | 373 | |
| La trasformazione del trascritto primario in un mRNA funzionale richiede un certo numero di fasi | 373 | |
| L'mRNA è trasportato dal nucleo nel citoplasma attraverso i complessi del poro nucleare | 374 | |
| BOX 14.6 I complessi dei pori nucleari | 375 | |
| La sequenza dell'RNA può subire editing enzimatico anche dopo la trascrizione | 377 | |
| 14.8 Il controllo di qualità dell'RNA e la sua degradazione | 378 | |
| Batteri, archea ed eucarioti dispongono di meccanismi per il controllo di qualità dell'RNA | 378 | |
| Gli archea e gli eucarioti utilizzano specifiche vie per correggere i differenti errori degli RNA | 380 | |
| 14.9 La biogenesi e le funzioni dei piccoli RNA silenziatori | 380 | |
| Tutti gli ssRNA derivano dal processamento di precursori più lunghi | 380 | |
| Concetti chiave | 383 | |
| Ulteriori letture | 385 | |
| CAPITOLO 15 | | |
| La traduzione: i protagonisti | 387 | |
| 15.1 Introduzione | 387 | |
| 15.2 Una visione d'insieme della traduzione | 387 | |
| Sono necessari tre diversi partecipanti per effettuare la traduzione | 387 | |
| 15.3 L'RNA transfer (o di trasferimento o adattatore) | 389 | |
| Le molecole di tRNA si ripiegano in una struttura con quattro bracci, simile a un trifoglio | 389 | |
| BOX 15.1 L'RNA Tie Club e l'ipotesi dell'adattatore | 390 | |
| I tRNA vengono amminoacilati da un gruppo di enzimi specifici chiamati amminoacil-tRNA sintetasi | 392 | |
| L'amminoacilazione del tRNA è un processo in due passaggi | 392 | |
| Il controllo di qualità, o correzione delle bozze, durante la reazione di amminoacilazione | 395 | |
| BOX 15.2 Il meccanismo del doppio setaccio per la correzione delle bozze effettuata dalle amminoacil-tRNA sintetasi: una storia in continua evoluzione | 395 | |
| L'inserimento di amminoacidi non canonici nella catena polipeptidica è guidato dai codoni di stop | 398 | |
| BOX 15.3 Uno sguardo da vicino: l'attività di correzione di bozze dell'amminoacil-tRNA sintetasi, la fedeltà della traduzione e le patologie umane | 399 | |
| BOX 15.4 L'introduzione di amminoacidi non naturali nelle proteine: l'espansione del codice genetico | 400 | |
| 15.4 L'RNA messaggero | 401 | |
| La sequenza di Shine-Dalgarno dell'mRNA batterico allinea il messaggero al ribosoma | 402 | |
| Gli mRNA eucariotici non hanno le sequenze Shine-Dalgarno ma regioni 5' e 3' non tradotte più complesse | 402 | |

| | | | |
|--|-----|--|-----|
| L'efficienza della traduzione dipende, nel complesso, da diversi fattori | 403 | Le strutture dei fattori di allungamento batterici forniscono informazioni utili per la comprensione dei meccanismi | 431 |
| 15.5 I ribosomi | 404 | Nel ribosoma c'è un tunnel di uscita per la catena polipeptidica | 432 |
| BOX 15.5 La lunga storia del ribosoma | 404 | Negli eucarioti la fase di allungamento della traduzione coinvolge ancora più fattori | 433 |
| Il ribosoma è una struttura a due subunità costituita da rRNA e numerose proteine ribosomiali | 405 | 16.6 La terminazione della traduzione | 433 |
| I ribosomi funzionali richiedono la presenza di entrambe le subunità, con l'aggiunta di specifiche molecole di RNA e di proteine | 406 | RF3 contribuisce a rimuovere RF1 e RF2 | 434 |
| La subunità minore può legare l'mRNA ma deve associarsi a quella maggiore affinché avvenga la sintesi proteica | 407 | Alla fine della traduzione i ribosomi vengono riciclati | 434 |
| L'assemblaggio del ribosoma è stato studiato sia <i>in vivo</i> che <i>in vitro</i> | 408 | La ricostruzione della sintesi proteica è in continua evoluzione | 436 |
| Concetti chiave | 411 | Concetti chiave | 437 |
| Ulteriori letture | 412 | Ulteriori letture | 438 |
| CAPITOLO 16 | | | |
| La traduzione: il processo | | | |
| 16.1 Introduzione | 413 | 17.1 Introduzione | 439 |
| 16.2 Una panoramica della traduzione: quanto è veloce e accurata? | 413 | 17.2 La regolazione della traduzione tramite il controllo del numero dei ribosomi | 439 |
| BOX 16.1 I fattori di inizio e di allungamento della traduzione sono potenziali oncoproteine | 414 | Il numero dei ribosomi nei batteri varia in risposta ai segnali ambientali | 439 |
| 16.3 Metodologie avanzate per l'analisi della traduzione | 415 | Nei batteri la sintesi delle componenti ribosomiali è coordinata | 440 |
| La crio-EM consente la visualizzazione di stati cinetici discreti dei ribosomi | 416 | Negli eucarioti la regolazione della sintesi delle proteine ribosomiali coinvolge la struttura della cromatina | 441 |
| BOX 16.2 La funzione del ribosoma e gli antibiotici | 417 | BOX 17.1 I legami crociati psoralenici e la struttura cromatinica dell'rDNA | 442 |
| La cristallografia a raggi X fornisce dati alla risoluzione più alta | 418 | BOX 17.2 La metilazione del dinucleotide CpG nelle regioni dei promotori dei geni degli rRNA: il suo collegamento con la trascrizione | 443 |
| Il trasferimento di energia per risonanza a singola coppia permette gli studi di dinamica a livello delle singole particelle | 418 | 17.3 La regolazione dell'inizio della traduzione | 444 |
| 16.4 L'inizio della traduzione | 419 | La regolazione dell'inizio della traduzione è ubiquitaria e varia notevolmente | 444 |
| L'inizio della traduzione prende il via dalla subunità ribosomiale minore libera | 419 | La regolazione potrebbe dipendere da fattori proteici che legano le estremità 3' o 5' dell'mRNA | 444 |
| La crio-EM ha fornito i dettagli dei complessi d'inizio | 420 | La regolazione dipendente dal Cap è la modalità di controllo della fase d'inizio più utilizzata | 445 |
| La selezione del sito d'inizio negli eucarioti è un processo complesso | 421 | L'inizio può utilizzare siti di ingresso interni ai ribosomi | 446 |
| BOX 16.3 Toeprinting: l'inibizione dell'estensione del primer da parte del complesso ribosoma-mRNA | 424 | Negli eucarioti le interazioni 5'-3'-UTR costituiscono un nuovo meccanismo per regolare la fase d'inizio | 448 |
| 16.5 La fase di allungamento nella traduzione | 424 | I riboswitch sono elementi di sequenza dell'RNA che regolano la fase di inizio in risposta a determinati stimoli | 448 |
| La decodifica è il processo con cui il codone si appaia all'anticodone dell'amminoacil-tRNA corrispondente | 424 | I microRNA possono legarsi all'mRNA e in tal modo regolare la traduzione | 451 |
| L'accomodazione indica un rilassamento del tRNA distorto per permettere la formazione del legame peptidico | 426 | BOX 17.3 MicroRNA e diabete | 454 |
| La formazione del legame peptidico è accelerata dal ribosoma | 426 | 17.4 La stabilità e la degradazione degli mRNA negli eucarioti | 456 |
| La formazione degli stati ibridi è parte essenziale della traslocazione | 429 | Le due vie principali di degradazione degli mRNA non difettosi iniziano con la deadenilazione | 456 |
| BOX 16.4 Uno sguardo da vicino: studi dettagliati della fase di allungamento, il meccanismo browniano a scatto | 430 | La via di degradazione 5'→3' è iniziata dalla rimozione del Cap da parte dell'enzima Dcp2 | 457 |

| | | | |
|---|-----|---|-----|
| La via di degradazione 3'→5' usa l'esosoma, seguito da differenti enzimi per il taglio del Cap, DcpS | 458 | La proteolisi controllata viene anche utilizzata per distruggere proteine non più necessarie | 483 |
| Ulteriori vie per la degradazione dell'mRNA | 458 | BOX 18.2 L'apoptosi: prospettive fisiologiche, cellulari e molecolari | 483 |
| BOX 17.4 Le proteine Sm e le loro simili: la connessione con il lupus eritematoso sistemico | 459 | 18.5 Le modificazioni chimiche post-traduzionali delle catene laterali degli amminoacidi | 486 |
| BOX 17.5 Uno sguardo da vicino: l'eliminazione del Cap, il ritardo mentale legato al cromosoma X e l'atrofia muscolare spinale | 460 | La modificazione delle catene laterali può influenzare la struttura e la funzione proteica | 486 |
| Gli mRNA non utilizzati sono sequestrati nei corpuscoli P e nei granuli da stress | 461 | La fosforilazione svolge un ruolo centrale nella segnalazione | 487 |
| Le cellule utilizzano molti meccanismi per distruggere le molecole di mRNA difettose | 462 | BOX 18.3 La scoperta della fosforilazione delle proteine e delle cascate di fosforilazione: il lavoro di Edmond Fischer e di Edwin Krebs | 487 |
| Le molecole di mRNA che contengono codoni di stop prematuri sono degradate con la degradazione mediata da codoni non senso o NMD (<i>nonsense-mediated decay</i>) | 463 | L'acetilazione modifica in particolare le interazioni tra le macromolecole | 489 |
| La degradazione NGD (<i>no-go decay</i>) avviene quando il ribosoma si arresta durante la fase di allungamento | 463 | Varie classi di proteine glicosilate contengono zuccheri aggiunti | 490 |
| La degradazione dipendente dall'assenza del codone di stop o NSD (<i>non-stop decay</i>) avviene quando l'mRNA non contiene un codone di stop | 463 | I meccanismi della glicosilazione dipendono dal tipo di modificazione | 492 |
| 17.5 I meccanismi della traduzione | 464 | BOX 18.4 La glicosilazione delle proteine, i gruppi sanguigni e le trasfusioni di sangue | 493 |
| Concetti chiave | 465 | L'ubiquitinazione attacca una o più molecole di ubiquitina alle proteine grazie a una cascata enzimatica | 494 |
| Ulteriori letture | 465 | BOX 18.5 La scoperta del sistema ubiquitina-proteasoma | 494 |
| CAPITOLO 18 | | La specificità della marcatura con ubiquitina è dovuta a una peculiare classe di enzimi | 496 |
| Il processamento e le modificazioni post-traduzionali delle proteine | | BOX 18.6 Uno sguardo da vicino: le ligasi E3 e le patologie umane | 498 |
| 18.1 Introduzione | 467 | La struttura dei coniugati proteina-ubiquitina determina il ruolo biologico della modificazione | 501 |
| 18.2 La struttura delle membrane biologiche | 467 | La poliubiquitina marca le proteine per la degradazione da parte del proteasoma | 501 |
| Le membrane biologiche sono doppi strati lipidici ricchi di proteine | 468 | La sumoilazione aggiunge molecole singole o multiple di SUMO alle proteine | 503 |
| Numerose proteine sono associate alle biomembrane | 469 | 18.6 L'origine genomica delle proteine | 505 |
| 18.3 Il trasporto delle proteine attraverso le membrane biologiche | 470 | Concetti chiave | 505 |
| Il trasporto delle proteine può avvenire durante o dopo la traduzione | 470 | Ulteriori letture | 506 |
| Nei batteri e negli archea la traslocazione attraverso la membrana avviene principalmente tramite secrezione | 472 | CAPITOLO 19 | |
| Negli eucarioti la traslocazione attraverso le membrane viene utilizzata per molteplici funzioni | 472 | La replicazione del DNA nei batteri | |
| BOX 18.1 Uno sguardo da vicino: il complesso di Golgi, un enigma ancora aperto | 473 | 19.1 Introduzione | 507 |
| Le proteine integrali di membrana usano dei meccanismi particolari per l'inserzione nella membrana | 476 | 19.2 Le caratteristiche della replicazione del DNA condivise da tutti gli organismi | 507 |
| Le vescicole trasportano le proteine tra i compartimenti delle cellule eucariotiche | 477 | La replicazione su entrambi i filamenti crea una forca di replicazione | 507 |
| 18.4 Il processamento proteolitico delle proteine: taglio, splicing e degradazione | 479 | BOX 19.1 L'esperimento di Meselson-Stahl | 508 |
| In alcuni casi viene usato un taglio proteolitico per produrre le proteine mature a partire dai precursori | 479 | Il meccanismo della sintesi delle nuove catene di DNA richiede uno stampo, una polimerasi e un primer | 509 |
| Alcune proteasi possono catalizzare lo splicing delle proteine | 480 | La replicazione del DNA richiede l'azione simultanea di due DNA polimerasi | 510 |
| | | BOX 19.2 I frammenti di Okazaki e la replicazione del DNA | 510 |
| | | Per il funzionamento della forca di replicazione sono necessarie proteine aggiuntive | 511 |
| | | 19.3 La replicazione del DNA nei batteri | 512 |

| | | | |
|--|-----|---|-----|
| La riduzione delle estremità avviene grazie al complesso RecBCD | 577 | 22.2 I tipi di lesione del DNA | 613 |
| Sia l'invasione del filamento che lo scambio del filamento dipendono da RecA | 578 | Agenti naturali, sia interni che esterni alla cellula, possono modificare l'informazione contenuta nel DNA | 613 |
| Ci sono molti aspetti della ricombinazione omologa non ancora compresi | 579 | BOX 22.2 I difetti nei meccanismi di risposta ai danni al DNA contribuiscono all'invecchiamento? | 614 |
| BOX 21.2 L'organizzazione di livello superiore del nucleo in interfase: può essere d'aiuto a trovare un ago nel pagliaio? | 580 | 22.3 Le vie e i meccanismi di riparazione del DNA | 615 |
| Le giunzioni di Holliday sono le strutture intermedie della ricombinazione omologa | 583 | Numerosi meccanismi di riparazione contrastano le lesioni al DNA | 615 |
| BOX 21.3 Che cos'è la giunzione di Holliday e come avviene la sua risoluzione? | 583 | I dimeri di timina sono riparati direttamente dalla DNA fotoliasi | 617 |
| 21.4 La ricombinazione omologa negli eucarioti | 585 | L'enzima O ⁶ -alchilguanina alchiltransferasi è coinvolto nella riparazione delle basi alchilate | 618 |
| Le proteine eucariotiche coinvolte nella ricombinazione ricordano le controparti batteriche | 585 | La riparazione per escissione del nucleotide è attiva sulle lesioni che distorcono l'elica | 619 |
| Il malfunzionamento della ricombinazione omologa è collegato a molte patologie umane | 588 | La riparazione per escissione della base corregge le basi danneggiate | 622 |
| BOX 21.4 L'emofilia A e la ricombinazione genetica | 588 | La riparazione del mismatch corregge gli errori dell'accoppiamento delle basi | 623 |
| La ricombinazione meiotica permette lo scambio di informazioni genetiche fra i cromosomi omologhi in meiosi | 590 | Nei batteri la riparazione del mismatch diretta dalla metilazione utilizza come guida la metilazione delle adenine | 623 |
| 21.5 La ricombinazione non omologa | 593 | Negli eucarioti le vie di riparazione del mismatch possono essere guidate dalle rotture del filamento durante la replicazione del DNA | 625 |
| Gli elementi trasponibili o trasposoni sono sequenze mobili di DNA che cambiano posizione nel genoma | 593 | La riparazione delle rotture a doppio filamento può essere priva di errore o soggetta a errore | 626 |
| BOX 21.5 Barbara McClintock e i geni saltatori | 594 | La ricombinazione omologa ripara fedelmente le rotture del doppio filamento | 628 |
| Molti trasposoni sono trascritti ma soltanto alcuni di essi hanno funzioni conosciute | 595 | BOX 22.3 Uno sguardo da vicino: le mutazioni nei geni del complesso MRE11-RAD50-NBS1 sono associate a malattie genetiche | 628 |
| Esistono vari tipi di trasposoni | 596 | La giunzione delle estremità a doppio filamento non omologhe, NHEJ, ripristina l'integrità della doppia elica del DNA con un processo soggetto a errore | 630 |
| I trasposoni a DNA di classe II possono usare due meccanismi alternativi per trasporre | 599 | 22.4 La sintesi translesione | 633 |
| I retrotrasposoni, o trasposoni di classe I, richiedono un intermedio a RNA | 600 | Molte vie di riparazione utilizzano le elicasi RecQ | 636 |
| 21.6 La ricombinazione sito-specifica | 601 | BOX 22.4 Le elicasi RecQ, la riparazione del DNA e le patologie umane | 637 |
| Il batteriofago λ si integra nel genoma batterico mediante la ricombinazione sito-specifica | 601 | BOX 22.5 Le patologie umane dovute a mutazioni nella elicasi RecQ | 639 |
| Anche il riarrangiamento dei geni delle immunoglobuline avviene grazie a eventi di ricombinazione sito-specifica | 603 | 22.5 La cromatina svolge un ruolo attivo nella riparazione del DNA | 639 |
| BOX 21.6 Uno sguardo da vicino: le immunoglobuline e gli anticorpi policlonali e monoclonali | 603 | Alcune varianti istoniche e le loro modificazioni post-traduzionali sono coinvolte in modo specifico nella riparazione del DNA | 640 |
| BOX 21.7 Uno sguardo da vicino: le variazioni antigeniche nei parassiti e la malattia del sonno nell'uomo | 607 | BOX 22.6 Il monitoraggio dei foci γH2A.X nella pratica clinica | 644 |
| Concetti chiave | 608 | 22.6 Il ruolo della riparazione del DNA nella vita: una panoramica | 644 |
| Ulteriori letture | 609 | Concetti chiave | 645 |
| CAPITOLO 22 | | Ulteriori letture | 646 |
| La riparazione del DNA | 611 | Indice analitico | 647 |
| 22.1 Introduzione | 611 | | |
| BOX 22.1 Una breve storia dei primi studi della riparazione del DNA | 612 | | |