

La cellula

Un approccio molecolare

GEOFFREY M. COOPER

La cellula

Un approccio molecolare

IV edizione italiana sull'VIII internazionale a cura di

Laura Amicone

Professoressa Associata di Biologia Applicata
Dipartimento di Medicina Molecolare
Sapienza Università di Roma

e

Raffaele Strippoli

Professore Associato di Biologia Applicata
Dipartimento di Medicina Molecolare
Sapienza Università di Roma

PICCIN

Titolo originale:
The Cell: A Molecular Approach, International Eighth Edition
by Geoffrey M. Cooper
Copyright © 2019 Oxford University Press

The Cell: A Molecular Approach, International Eighth Edition was originally published in English in 2019. This translation is published by arrangement with Oxford University Press. PICCIN NUOVA LIBRARIA S.p.A. is solely responsible for this translation from the original work and Oxford University Press shall have no liability for any errors, omissions or inaccuracies or ambiguities in such translation or for any losses caused by reliance thereon.

L'edizione originale in lingua inglese di *The Cell: A Molecular Approach*, International Eighth Edition è stata pubblicata nel 2019. Questa traduzione è stata pubblicata su licenza di Oxford University Press. PICCIN NUOVA LIBRARIA S.p.A. è responsabile della traduzione dall'opera originale e Oxford University Press non è responsabile per eventuali errori, omissioni, sviste o ambiguità della traduzione o per eventuali danni da essa derivanti.

Opera coperta dal diritto d'autore – Tutti i diritti sono riservati
Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'editore e dell'autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

Traduzione italiana di Elena Trapani e Calogero Trapani

ISBN 978-88-299-3260-3

Stampato in Italia

© 2023, Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova
www.piccin.it

Sommario

PARTE I **Principi di base** 1

- Capitolo 1 Introduzione alle cellule e alla ricerca sulle cellule 3
- Capitolo 2 Molecole e membrane 43
- Capitolo 3 Bioenergetica e metabolismo 77
- Capitolo 4 Fondamenti di biologia molecolare 107
- Capitolo 5 Genomica, proteomica e biologia dei sistemi 149

PARTE II **Il flusso di informazioni genetiche** 177

- Capitolo 6 Geni e genomi 179
- Capitolo 7 Replicazione, riparazione e riarrangiamenti del DNA genomico 207
- Capitolo 8 Sintesi e maturazione dell'RNA 243
- Capitolo 9 Regolazione trascrizionale ed epigenetica 273
- Capitolo 10 Sintesi, maturazione e regolazione delle proteine 301

PARTE III **Struttura e funzioni della cellula** 337

- Capitolo 11 Il nucleo 339
- Capitolo 12 Smistamento e trasporto delle proteine 365
- Capitolo 13 Mitocondri, cloroplasti e perossisomi 405
- Capitolo 14 Il citoscheletro e i movimenti cellulari 431
- Capitolo 15 La membrana plasmatica 477
- Capitolo 16 Pareti cellulari, matrice extracellulare e interazioni cellulari 513

PARTE IV **Regolazione cellulare** 535

- Capitolo 17 Segnalazione cellulare 537
- Capitolo 18 Il ciclo cellulare 573
- Capitolo 19 Morte e rinnovamento cellulare 605
- Capitolo 20 Il cancro 637

Indice generale

PARTE I Principi di base

1 Introduzione alle cellule e alla ricerca sulle cellule 3

1.1 Origine ed evoluzione delle cellule 4

- Come è nata la prima cellula? 4
- L'evoluzione del metabolismo 7
- Procarioti 8
- Cellule eucariotiche 9
- L'origine degli eucarioti 11
- Lo sviluppo di organismi multicellulari 13

1.2 Modelli sperimentali in biologia cellulare 17

- E. coli 18
- Lieviti 18
- Caenorhabditis elegans e Drosophila melanogaster 19
- Arabidopsis thaliana 20
- Vertebrati 21
- Coltura di cellule animali 22

Esperimento chiave Cellule HeLa: La prima linea cellulare umana 24

Virus 25

Medicina molecolare Virus e cancro 26

1.3 Gli strumenti della biologia cellulare: microscopia e frazionamento subcellulare 27

- Microscopia ottica 27
- Microscopia a fluorescenza e GFP (proteina fluorescente verde) 30
- Tecniche per seguire il movimento e le interazioni proteiche 31
- Miglioramento della messa a fuoco e visione delle cellule in tre dimensioni 32
- Microscopia a super risoluzione: rompere la barriera di diffrazione 33
- Microscopia elettronica 35
- Frazionamento subcellulare 36

PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 40

2 Molecole e membrane 43

2.1 Le molecole della cellula 43

- Legami chimici 44
- Carboidrati 47
- Lipidi 49
- Acidi nucleici 51
- Proteine 53
- Esperimento chiave** Il ripiegamento delle catene polipeptidiche 56

2.2 Gli enzimi come catalizzatori biologici 60

- L'attività catalitica degli enzimi 61
- Meccanismi di catalisi enzimatica 62
- Coenzimi 64
- Regolazione dell'attività enzimatica 66

2.3 Le membrane cellulari 67

- Lipidi di membrana 68

Proteine di membrana 69
Esperimento chiave La struttura delle membrane cellulari 71

Trasporto attraverso le membrane cellulari 72
PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 74

3 Bioenergetica e metabolismo 77

3.1 Energia metabolica e ATP 77
Le leggi della termodinamica 77
Il ruolo dell'ATP 79

3.2 Glicolisi e fosforilazione ossidativa 81
Glicolisi 81
Il ciclo dell'acido citrico 83
La derivazione dell'energia dai lipidi 84
Trasporto di elettroni e fosforilazione ossidativa 86
Accoppiamento chemiosmotico 88
Esperimento chiave La teoria chemiosmotica 89

3.3 Fotosintesi 92

Trasporto di elettroni 92
Sintesi di ATP 95
Sintesi del glucosio 96

3.4 La biosintesi dei costituenti cellulari 97
Carboidrati 97
Lipidi 98
Proteine 99
Acidi nucleici 101
Esperimento chiave Antimetaboliti, cancro e AIDS 102
PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 104

4 Fondamenti di biologia molecolare 107

4.1 Eredità, geni e DNA 107
Geni e cromosomi 108
Identificazione del DNA come materiale genetico 111
La struttura del DNA 111
La replicazione del DNA 113

4.2 Espressione dell'informazione genetica 115
La funzione dell'RNA messaggero 116
Il codice genetico 116
Virus a RNA e trascrizione inversa 119
Esperimento chiave L'ipotesi del provirus a DNA 120

4.3 DNA ricombinante 121
Endonucleasi di restrizione 122
Produzione di molecole di DNA ricombinante 124
Sequenziamento del DNA 127

Espressione di geni clonati 127

4.4 Identificazione di acidi nucleici e proteine 129
Amplificazione del DNA mediante la reazione a catena della polimerasi 129
Ibridazione degli acidi nucleici 131
Gli anticorpi come sonde per proteine 132

4.5 Funzione dei geni negli eucarioti 135
Trasferimento genico in vegetali e animali 136
Mutagenesi di DNA clonati 139
Inserimento di mutazioni in geni cellulari 139
Ingegneria genomica con il sistema CRISPR/Cas 141
Bersagliare l'RNA 141
Esperimento chiave Interferenza dell'RNA 143
PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 145

5 Genomica, proteomica e biologia dei sistemi 149

5.1 Genomi e trascrittomi 149
I genomi di batteri e lieviti 150
I genomi di *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster* e *Arabidopsis thaliana* 151
Il genoma umano 152

I genomi di altri vertebrati 153
Esperimento chiave Il genoma umano 155
Sequenziamento di nuova generazione e genomi personali 156
Analisi globale dell'espressione genica 158

- 5.2 Proteomica 160
 Identificazione delle proteine della cellula 160
 Analisi globale della localizzazione delle proteine 161
 Interazioni tra proteine 162
- 5.3 Biologia dei sistemi 165
 Saggi sistematici della funzione genica 166
- Regolazione dell'espressione genica 167
 Reti 169
 Biologia di sintesi 170
Medicina molecolare Malaria e biologia di sintesi 172
- PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 174

PARTE II Il flusso di informazioni genetiche

6 Geni e genomi 179

- 6.1 La struttura dei geni eucariotici 179
 Introni ed esoni 181
Esperimento chiave La scoperta degli introni 183
 Ruoli degli introni 185
- 6.2 Sequenze non codificanti 187
 RNA non codificanti 187
Esperimento chiave Il progetto ENCODE 188
- Sequenze ripetute 190
 Duplicazione genica e pseudogeni 193
- 6.3 Cromosomi e cromatina 196
 Cromatina 196
 Centromeri 199
 Telomeri 203
- PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 204

7 Replicazione, riparazione e riarrangiamenti del DNA genomico 207

- 7.1 Replicazione del DNA 207
 DNA polimerasi 208
 La forcella di replicazione 208
 L'accuratezza della replicazione 216
 Origini e fase di inizio della replicazione 217
 Telomeri e telomerasi: il mantenimento delle estremità dei cromosomi 220
Esperimento chiave La telomerasi è una trascrittasi inversa 221
- 7.2 Riparazione del DNA 223
 Reversione diretta del danno al DNA 224
- Riparazione per escissione 225
Medicina molecolare Cancro del colon e riparazione del DNA 229
 La sintesi trans-lesione del DNA 230
 Riparazione di rotture del doppio filamento 231
- 7.3 Riarrangiamenti del DNA e amplificazione genica 233
 I geni delle immunoglobuline 233
 Amplificazione genica 239
- PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 240

8 Sintesi e maturazione dell'RNA 243

- 8.1 Trascrizione nei batteri 243
 RNA polimerasi 244
 Promotori batterici 244
 Allungamento e terminazione 245
- 8.2 RNA polimerasi eucariotiche e fattori di trascrizione generali 248
 RNA polimerasi eucariotiche 248
 Fattori di trascrizione generali e inizio della trascrizione da parte della RNA polimerasi II 249
 Trascrizione dipendente dalle RNA polimerasi I e III 252

8.3 Maturazione e turnover dell'RNA 254

Maturazione degli RNA ribosomiali e degli RNA di trasporto 255

Maturazione dell'mRNA negli eucarioti 258

Meccanismi dello splicing 260

Esperimento chiave La scoperta degli snRNP 263

Splicing alternativo 265

Medicina molecolare Lo splicing nella terapia della distrofia muscolare di Duchenne 267

Editing dell'RNA 268

Degradazione dell'RNA 269

PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 271

9 Regolazione trascrizionale ed epigenetica 273

9.1 Regolazione genica in E. coli 273

Il repressore lac 273

Il controllo positivo della trascrizione 275

9.2 Fattori di trascrizione negli eucarioti 276

Le sequenze regolatrici cis-agenti: promotori e enhancer 276

I siti di legame per i fattori trascrizionali 280

Proteine regolatrici della trascrizione 281

Esperimento chiave Isolamento di un fattore di trascrizione eucariotica 284

Regolazione dell'allungamento 285

9.3 Cromatina ed epigenetica 288

Modifiche degli istoni 288

Esperimento chiave Il ruolo della modifica dell'istone 290

Fattori di rimodellamento della cromatina 293

Istoni ed eredità epigenetica 294

Metilazione del DNA 295

RNA non codificanti 297

PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 298

10 Sintesi, maturazione e regolazione delle proteine 301

10.1 Traduzione dell'mRNA 301

tRNA 302

Il ribosoma 304

L'organizzazione degli mRNA e l'inizio della traduzione 306

Il processo di traduzione 308

Regolazione della traduzione 312

10.2 Ripiegamento e maturazione delle proteine 316

Chaperon e ripiegamento delle proteine 317

Malattie da misfolding proteico 319

Enzimi che catalizzano il ripiegamento delle proteine 321

Medicina molecolare Malattia di Alzheimer 322

Taglio delle proteine 323

Glicosilazione 324

10.3 Regolazione della funzione e della stabilità delle proteine 326

Regolazione da parte di piccole molecole 326

Fosforilazione delle proteine e altre modifiche 327

Esperimento chiave La scoperta delle tirosin-chinasi 330

Interazioni proteina-proteina 331

Degradazione delle proteine 331

PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 334

PARTE III Struttura e funzioni della cellula

11 Il nucleo 339

11.1 L'involucro nucleare e il traffico tra nucleo e citoplasma 339

Struttura dell'involucro nucleare 340

Il complesso del poro nucleare 342

MEDICINA MOLECOLARE Malattie della lamina nucleare 343

- Trasporto selettivo delle proteine da e verso il nucleo 346
- Esperimento chiave** Identificazione dei segnali di localizzazione nucleare 347
- Trasporto di RNA 350
- Regolazione dell'ingresso di proteine nel nucleo 351
- 11.2 Organizzazione della cromatina 352**
- Territori cromosomici 353
- Localizzazione della cromatina e attività trascrizionale 354
- Fabbriche di trascrizione e di replicazione 356
- 11.3 Corpi nucleari 358**
- Nucleolo e rRNA 359
- Corpi Polycomb: centri di repressione trascrizionale 361
- Corpi di Cajal e speckles: maturazione e conservazione degli snRNP 361
- PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 362**

12 Smistamento e trasporto delle proteine

Reticolo endoplasmatico, apparato di Golgi e lisosomi 365

- 12.1 Il reticolo endoplasmatico 365**
- Il reticolo endoplasmatico e la secrezione delle proteine 366
- Indirizzamento delle proteine al reticolo endoplasmatico 367
- Esperimento chiave** L'ipotesi del segnale 369
- Inserimento di proteine nella membrana del RE 372
- Ripiegamento e modificazioni delle proteine nel RE 377
- Controllo di qualità nel RE 380
- Il RE liscio e la sintesi dei lipidi 382
- Esportazione di proteine e lipidi dal RE 384
- 12.2 L'apparato di Golgi 385**
- Organizzazione del Golgi 386
- Glicosilazione delle proteine nel Golgi 386
- Metabolismo dei lipidi e dei polisaccaridi nel Golgi 388
- Smistamento ed esportazione delle proteine dall'apparato di Golgi 390
- 12.3 Il meccanismo di trasporto vescicolare 393**
- Selezione del cargo, proteine di rivestimento e gemmazione delle vescicole 393
- Fusione delle vescicole 395
- 12.4 I lisosomi 397**
- Idrolasi acide lisosomiali 397
- Medicina molecolare** La malattia di Gaucher 398
- Endocitosi e formazione dei lisosomi 399
- Autofagia 401
- PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 402**

13 Mitocondri, cloroplasti e perossisomi 405

- 13.1 Mitocondri 405**
- Organizzazione e funzione dei mitocondri 406
- Il sistema genetico dei mitocondri 408
- Importazione di proteine e assemblaggio mitocondriale 410
- Medicina molecolare** Terapia sostitutiva mitocondriale 410
- Lipidi mitocondriali 414
- Trasporto di metaboliti attraverso la membrana interna 415
- 13.2 Cloroplasti ed altri plastidi 416**
- Struttura e funzione dei cloroplasti 417
- Il genoma del cloroplasto 419
- Importazione e distribuzione di proteine nel cloroplasto 419
- Altri plastidi 422
- 13.3 Perossisomi 423**
- Funzioni dei perossisomi 424
- Assemblaggio dei perossisomi 425
- Medicina molecolare** Difetti della biogenesi dei perossisomi 426
- PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 429**

14 Il citoscheletro e i movimenti cellulari 431

14.1 Struttura e organizzazione dei filamenti di actina 431

Assemblaggio e disassemblaggio dei filamenti di actina 432

Associazione dei filamenti di actina con la membrana plasmatica 436

Microvilli 439

Estroflessioni della superficie cellulare e movimento cellulare 440

14.2 Motori della miosina 443

Contrazione muscolare 443

Assemblaggi contrattili di actina e miosina in cellule non muscolari 447

Miosine non muscolari 448

14.3 Microtubuli 450

Struttura e organizzazione dinamica dei microtubuli 450

Assemblaggio dei microtubuli 453

MAP e organizzazione dei microtubuli 455

14.4 Motori dei microtubuli e loro movimenti 456

Proteine motrici dei microtubuli 457

Esperimento chiave L'isolamento della chinesina 458

Trasporto del cargo molecolare e organizzazione intracellulare 460

Ciglia e flagelli 462

Riorganizzazione dei microtubuli durante la mitosi 464

14.5 Filamenti intermedi 467

Proteine dei filamenti intermedi 467

Assemblaggio dei filamenti intermedi 468

Organizzazione intracellulare dei filamenti intermedi 469

Esperimento chiave Funzione dei filamenti intermedi 471

PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 473

15 La membrana plasmatica 477

15.1 Struttura della membrana plasmatica 477

Il doppio strato lipidico 478

Proteine della membrana plasmatica 481

Domini della membrana plasmatica 486

15.2 Trasporto di piccole molecole 489

Diffusione facilitata e proteine carrier 489

Canali ionici 491

Trasporto attivo dipendente dall'idrolisi dell'ATP 497

Medicina molecolare La fibrosi cistica 500

Trasporto attivo dipendente da gradienti ionici 501

15.3 Endocitosi 502

Fagocitosi 502

Endocitosi mediata da clatrina 504

Esperimento chiave Il recettore per LDL 506

Trasporto ai lisosomi e riciclo dei recettori 508

PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 509

16 Pareti cellulari, matrice extracellulare e interazioni cellulari 513

16.1 Pareti cellulari 513

Pareti cellulari dei batteri 514

Pareti cellulari degli eucarioti 515

16.2 Matrice extracellulare e interazioni cellula-matrice 518

Proteine strutturali della matrice 518

Polisaccaridi della matrice 520

Proteine di adesione 521

Interazioni cellula-matrice 522

Esperimento chiave Caratterizzazione delle integrine 524

16.3 Interazioni cellula-cellula 526

Giunzioni di adesione 526

Giunzioni serrate 528

Giunzioni comunicanti 530

Plasmodesmi 530

Medicina molecolare Malattie legate alle giunzioni comunicanti (giunzioni gap) 531

PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 533

PARTE IV Regolazione cellulare

17 Segnalazione cellulare 537

17.1 Molecole segnale e loro recettori 537

Modalità di segnalazione cellula-cellula 538

Ormoni steroidei e superfamiglia dei recettori nucleari 539

Segnalazione da parte di altre piccole molecole 541

Ormoni peptidici e fattori di crescita 542

17.2 Proteine G e AMP ciclico (cAMP) 544

Proteine G e recettori accoppiati alle proteine G 544

Esperimento chiave Recettori accoppiati alle proteine G e individuazione degli odori 545

La via dell'AMP ciclico: secondi messaggeri e fosforilazione delle proteine 548

17.3 Tirosin-chinasi e segnalazione da parte delle vie MAP chinasi e PI 3-chinasi 551

Tirosin-chinasi recettoriali 551

Tirosin-chinasi non recettoriali 553

Vie di trasduzione del segnale delle MAP chinasi 555

Medicina molecolare Cancro: la trasduzione del segnale e gli oncogeni ras 557

Vie di segnalazione di PI 3-chinasi/Akt e di mTOR 560

17.4 Recettori accoppiati a fattori di trascrizione 564

La via di segnalazione TGF- β /Smad 564

Via di segnalazione NF- κ B 565

Vie di segnalazione Wnt e Notch 565

17.5 Dinamiche e reti di segnalazione 567

Loop di feedback e dinamiche di segnalazione 567

Reti e crosstalk 568

PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 569

18 Il ciclo cellulare 573

18.1 Il ciclo cellulare degli eucarioti 573

Fasi del ciclo cellulare 574

Regolazione del ciclo cellulare da parte della crescita cellulare e dei segnali extracellulari 576

Punti di controllo del ciclo cellulare 578

18.2 Regolatori della progressione del ciclo cellulare 579

Protein-chinasi e regolazione del ciclo cellulare 580

Esperimento chiave La scoperta di MPF 581

Esperimento chiave L'identificazione della ciclina 583

Famiglie di cicline e chinasi ciclina-dipendenti 585

Fattori di crescita e regolazione della fase G₁ ad opera delle CdK 587

Fase S e regolazione della replicazione del DNA 588

Punti di controllo del danno al DNA 590

18.3 Gli eventi della fase M 592

Stadi della mitosi 592

Entrata nella mitosi 594

Il checkpoint dell'assemblaggio del fuso e la progressione all'anafase 598

Citochinesi 600

PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 601

19 Morte e rinnovamento cellulare 605

19.1 Cellule staminali e mantenimento dei tessuti adulti 605

Proliferazione delle cellule differenziate 606

Cellule staminali 608

Applicazioni cliniche delle cellule staminali adulte 613

19.2 Cellule staminali embrionali pluripotenti, riprogrammazione cellulare e medicina rigenerativa 615

- Cellule staminali embrionali 615
 - Esperimento chiave** Colture di cellule staminali embrionali 617
 - Trasferimento nucleare da cellule somatiche 618
 - Cellule staminali pluripotenti indotte 620
 - Transdifferenziamento delle cellule somatiche 622
 - 19.3 Morte cellulare programmata 622**
 - Gli eventi dell'apoptosi 623
 - Caspasi: le esecutrici dell'apoptosi 625
 - Esperimento chiave** Identificazione dei geni necessari per la morte cellulare programmata 626
 - Principali regolatori dell'apoptosi: la famiglia di proteine Bcl-2 628
 - Vie di segnalazione che regolano l'apoptosi 629
 - Vie alternative della morte cellulare programmata 632
 - PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 634**
-

20 Il cancro 637

- 20.1 Lo sviluppo e le cause del cancro 637**
 - Tipi di cancro 638
 - Lo sviluppo del cancro 639
 - Proprietà delle cellule cancerose 640
 - Cause del cancro 643
 - 20.2 Oncogeni 645**
 - Oncogeni retrovirali 645
 - Proto-oncogeni 646
 - Gli oncogeni nel cancro umano 648
 - Esperimento chiave** La scoperta dei proto-oncogeni 649
 - Funzioni dei prodotti degli oncogeni 652
 - 20.3 Geni oncosoppressori 658**
 - Identificazione di geni oncosoppressori 658
 - Funzioni dei prodotti dei geni oncosoppressori 661
 - Genomica dei tumori 665
 - 20.4 Approcci molecolari alla terapia del cancro 666**
 - Prevenzione e diagnosi precoce 667
 - Farmaci mirati contro gli oncogeni 668
 - Medicina molecolare** Imatinib: terapia antitumorale mirata contro l'oncogene bcr/abl 671
 - Immunoterapia 672
 - PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI 674**
-

Risposte alle domande 677

Glossario 691

Crediti delle figure 713

Indice analitico 715

L'Autore



Geoffrey M. Cooper è Professore di Biologia alla Boston University. Dopo aver conseguito il Ph.D. (Dottorato di ricerca) in Biochimica presso la University of Miami nel 1973, ha proseguito il lavoro di ricerca con Howard Temin presso la University of Wisconsin, dove ha sviluppato saggi di trasferimento genico per caratterizzare il DNA provirale del virus del sarcoma di Rous e di retrovirus correlati. In seguito, nel 1975, ha prestato la sua opera presso il Dana-Farber Cancer Institute e la Harvard Medical School, dove ha aperto la strada alla scoperta degli oncogeni nelle neoplasie dell'uomo. Nel 1998 è passato alla Boston University, dove ha ricoperto la Cattedra di Biologia e, in seguito, il ruolo di Associate Dean della Facoltà di Scienze Naturali, continuando a insegnare Biologia cellulare e proseguendo la sua ricerca sul ruolo degli oncogeni nelle vie di segnalazione che regolano la proliferazione cellulare e la morte cellulare programmata. È autore di oltre 100 articoli di ricerca, due libri di testo sul cancro e un thriller pluripremiato, *The Prize*, sul tema delle frodi nella ricerca medica.

Prefazione

Lo studio della biologia cellulare è un compito arduo perché il campo è molto vasto e in rapida evoluzione, caratterizzato dalla continua esplosione di nuove informazioni. La sfida è padroneggiare i concetti fondamentali senza impantanarsi nei dettagli. Gli studenti devono comprendere i principi della biologia cellulare ed essere in grado di apprezzare i nuovi progressi, piuttosto che limitarsi a memorizzare “i fatti” come li vediamo oggi. Allo stesso tempo, il materiale deve essere presentato in modo sufficientemente approfondito da coinvolgere gli studenti in modo serio e fornire loro una solida base per ulteriori studi. Oltre a sottolineare i concetti fondamentali della biologia cellulare, l’ottava edizione di *La cellula* presenta nuove caratteristiche per soddisfare le esigenze degli studenti di oggi e dei loro docenti.

Rimane immutato l’obiettivo di aiutare gli studenti a comprendere i principi e i concetti della biologia cellulare, nel contempo apprezzando l’entusiasmo e l’importanza della ricerca in atto in questo campo in rapida evoluzione. Gli importanti progressi compiuti negli ultimi anni hanno migliorato significativamente la nostra comprensione della biologia cellulare e molecolare e, pertanto, sono stati tutti considerati nell’edizione attuale. Alcuni dei progressi più notevoli sono correlati alla genomica e alla comprensione dei complessi meccanismi di regolazione genica negli eucarioti superiori. Un nuovo capitolo della presente edizione (Regolazione trascrizionale ed epigenetica) mette in evidenza queste aree in rapido avanzamento. Altri importanti progressi trattati in questa edizione riguardano la proteomica, la biologia di sintesi, la terapia sostitutiva mitocondriale, lo splicing nella terapia della distrofia muscolare di Duchenne e l’immunoterapia oncologica.

Oltre a incorporare nuovo materiale, l’ottava edizione di *La cellula* è stata ampiamente rivista per migliorare la sua utilità come testo didattico per gli studenti di oggi. È ormai ben evidente che l’insegnamento delle scienze è più efficace quando ha come focus il coinvolgimento attivo degli studenti. Per facilitare questo ed evitare di sovraccaricare gli studenti con troppe informazioni, ho ridotto al minimo i dettagli non necessari, focalizzandomi sui concetti e accorciando il testo per renderlo più agile. Inoltre, considerando che la biologia cellulare è una materia che interessa studenti con background diversi, ho aggiunto ulteriore materiale introduttivo sulla natura dei legami chimici e della termodinamica. Anche queste aggiunte non hanno influito sulla lunghezza del testo, garantendone comunque l’accessibilità e la leggibilità per gli studenti universitari alla loro prima esperienza di studio della biologia cellulare e molecolare.

La riorganizzazione di questa edizione comprende la divisione di ogni capitolo in paragrafi autonomi, che consentono ai docenti di cambiare facilmente l’ordine in cui il materiale è trattato. Per ottimizzare il coinvolgimento degli studenti, ogni paragrafo inizia con Obiettivi di apprendimento e include note a margine che mettono in evidenza i concetti

chiave. Ogni capitolo si conclude con una sintesi e un'ampia serie di domande per paragrafo. Le domande in questa edizione sono improntate a diversi livelli della tassonomia di Bloom, che vanno dalla conoscenza e comprensione all'analisi e alla sintesi.

Ogni capitolo è caratterizzato da articoli di *Medicina molecolare* e schede di *Esperimento chiave*, che evidenziano – rispettivamente - le applicazioni cliniche e i lavori di ricerca che ne sono alla base. A queste schede sono state aggiunte ulteriori domande, mirate a focalizzare l'attenzione sugli aspetti chiave del materiale presentato e dare agli studenti un'idea dei progressi nel nostro campo. Una caratteristica di questa nuova edizione è l'aggiunta della scheda *Problemi correlati all'analisi dei dati*, alla fine di ogni capitolo, con domande aperte sugli argomenti trattati in quello stesso capitolo (*Sintesi*). Questi quesiti, basati su dati tratti da ricerche originali, hanno lo scopo di coinvolgere gli studenti impegnandoli nell'analisi dei metodi sperimentali e dei risultati correlati. A conclusione del libro, dopo il Capitolo 20, è riportata una sezione (Risposte alle domande) in cui sono fornite le risposte alle domande. Come le schede *Esperimento chiave* e *Medicina molecolare*, la scheda *Problemi correlati all'analisi dei dati* fornisce materiale eccellente per stimolare gli studenti alla discussione e offrire loro ulteriori opportunità per partecipare all'apprendimento attivo.

La mia speranza è che l'impostazione di questa nuova edizione del libro stimoli gli studenti e trasmetta loro l'entusiasmo per le sfide della biologia cellulare e molecolare contemporanea. Le opportunità nel nostro campo sono più grandi che mai e gli studenti di oggi saranno responsabili dei progressi di domani.

Ringraziamenti

Sono particolarmente grato a Marianna Pap e Jozsef Szeberenyi per aver fornito i problemi di analisi dei dati.

Il libro ha anche beneficiato dei commenti e dei suggerimenti di revisori, colleghi e docenti che hanno utilizzato l'edizione precedente. Ho il piacere di ringraziare i seguenti revisori per i loro commenti e consigli appropriati:

Nancy Bae	<i>Midwestern University</i>
Esther Biswas-Fiss	<i>University of Delaware</i>
Paula Bubulya	<i>Wright State University</i>
Jason Bush	<i>California State University, Fresno</i>
Lucinda Carnell	<i>Central Washington University</i>
Amanda Charlesworth	<i>University of Colorado Denver</i>
Gary S. Coombs	<i>Waldorf University</i>
David P. Gardner	<i>Marian University</i>
Karl R. Fath	<i>Queens College, City University of New York</i>
Laura Francis	<i>University of Massachusetts Amherst</i>
Jennifer L. Freytag	<i>The Sage Colleges</i>
Neil C. Haave	<i>University of Alberta</i>
Jennifer Hackney Price	<i>Arizona State University</i>
Philip L. Hertzler	<i>Central Michigan University</i>
Nathan Jebbett	<i>University of Vermont</i>
Cheryl Jorcyk	<i>Boise State University</i>
Ondra M. Kielbasa	<i>Alvernia University</i>
Faith L. W. Liebl	<i>Southern Illinois University Edwardsville</i>
Jeroen Roelofs	<i>Kansas State University</i>
Germán Rosas-Acosta	<i>The University of Texas at El Paso</i>
Ryan A. Shanks	<i>University of North Georgia</i>

John W. Steele	<i>Humboldt State University</i>
Shannon Stevenson	<i>University of Minnesota Duluth</i>
Geoffrey Toner	<i>Thomas Jefferson University</i>
Tricia A. Van Laar	<i>California State University Fresno</i>
Leticia Vega	<i>Barry University</i>
Liu Zhiming	<i>Eastern New Mexico University</i>

Ho anche il piacere di ringraziare Andy Sinauer per il suo continuo supporto a questo progetto negli ultimi vent'anni. Andy e i suoi colleghi, Dean Scudder e Chris Small, sono stati – come sempre – pieni di entusiasmo e idee che hanno reso piacevole la collaborazione. Ann Chiara ha fatto un bellissimo lavoro sull'impaginazione del design di Donna DiCarlo. Tracy Marton ha svolto il suo ruolo di editor di produzione in maniera straordinaria e competente, assistita nei suoi sforzi da Kathaleen Emerson. Le ringrazio per il loro lavoro paziente e attento, così come per quello dei loro colleghi della Sinauer Associates.

Geoffrey M. Cooper
Luglio, 2018

Organizzazione e caratteristiche de *La cellula*, ottava edizione

La cellula è strutturato per coprire un singolo semestre e consentire agli studenti di acquisirne l'intero contenuto agevolmente. Per raggiungere questo obiettivo è sufficiente che gli studenti abbiano già frequentato corsi introduttivi di biologia e chimica generale, ma non di chimica organica, biochimica o biologia molecolare. L'organizzazione e le caratteristiche del libro sono tali da facilitare l'approccio degli studenti alla comprensione della materia.

Organizzazione

La cellula è diviso in quattro parti, ognuna delle quali è a sé stante, per cui l'ordine degli argomenti può essere cambiato a piacere in base alle esigenze dei singoli corsi.

La Parte I contiene capitoli introduttivi circa l'evoluzione delle cellule, i metodi per lo studio cellulare, la chimica delle cellule (compresi i legami chimici e la termodinamica), le basi della moderna biologia molecolare, la genomica e la biologia dei sistemi. Gli studenti che hanno già delle valide basi perché hanno frequentato un corso introduttivo di biologia o di biologia molecolare possono saltare varie parti di questi capitoli o leggerli come ripasso.

La Parte II tratta la biologia molecolare delle cellule e comprende capitoli riguardanti l'organizzazione e le sequenze del genoma, la replicazione, la riparazione e la ricombinazione del DNA, la trascrizione e la maturazione dell'RNA e la sintesi, il processamento e la regolazione delle proteine.

La Parte III si occupa della struttura e delle funzioni della cellula e comprende anche i capitoli sul nucleo, gli organelli citoplasmatici, il citoscheletro, la membrana plasmatica e la matrice extracellulare. Questa parte del libro inizia con la trattazione del nucleo, che pone la biologia molecolare della Parte II nel contesto della cellula eucariotica, e poi prosegue con gli organelli citoplasmatici e il citoscheletro fino alla membrana plasmatica e all'esterno della cellula. Questi capitoli sono comunque relativamente a sé stanti e potrebbero essere usati in ordine diverso se ciò fosse necessario per un corso particolare.

Infine, la Parte IV si concentra sul campo, entusiasmante e in continua evoluzione, della regolazione cellulare, con argomenti quali la segnalazione cellulare, il ciclo cellulare, la morte cellulare programmata e le cellule staminali. Questa parte del libro si conclude con un capitolo sul cancro, che sintetizza le conseguenze dei difetti dei meccanismi di base della regolazione cellulare.

Caratteristiche

Per aiutare gli studenti ad acquisire e rielaborare meglio il contenuto del libro *La cellula*, abbiamo utilizzato in ogni capitolo le seguenti strategie didattiche come guida all'apprendimento della materia:

ORGANIZZAZIONE DEL CAPITOLO Ogni capitolo comprende da tre a cinque paragrafi principali che, a loro volta, sono suddivisi in sottoparagrafi. Un riquadro che elenca i paragrafi principali all'inizio di ogni capitolo fornisce una breve panoramica dei suoi contenuti. I paragrafi principali sono numerati e a sé stanti per facilitare il loro utilizzo in maniera autonoma.

OBIETTIVI DI APPRENDIMENTO Ogni paragrafo inizia con Obiettivi di apprendimento, che aiutano a organizzare e a focalizzare l'attenzione del lettore sul materiale di studio.

SINTESI E DOMANDE I capitoli si concludono con una revisione, che include un riassunto per paragrafo e domande, con le risposte riportate alla fine del libro. Le domande abbracciano diversi livelli della tassonomia di Bloom, che vanno dalla conoscenza e comprensione all'analisi e alla sintesi.

NOTE A MARGINE I punti salienti trattati in ogni paragrafo sono sempre riassunti e riportati sotto forma di note a margine della pagina, come guida d'orientamento.

TERMINI CHIAVE E GLOSSARIO I termini chiave sono identificati e riportati in grassetto quando sono introdotti in ogni capitolo, e quindi definiti nel glossario alla fine del libro.

ILLUSTRAZIONI E MICROFOTOGRAFIE Il testo è riccamente corredato di illustrazioni e microfotografie a quattro colori per facilitare visivamente l'apprendimento del lettore.

SCHEDE DI ESPERIMENTO CHIAVE E DI MEDICINA MOLECOLARE Ogni capitolo contiene due schede di Esperimento chiave o un Esperimento chiave e una scheda di Medicina molecolare. Lo scopo è spiegare agli studenti il senso delle basi sperimentali della biologia cellulare e molecolare e aiutarli a capirne l'applicazione alla medicina moderna. A queste schede sono state aggiunte altre domande, progettate per focalizzare l'attenzione su aspetti chiave del materiale d'interesse. Queste schede sono anche un punto di partenza utile per i gruppi di discussione tra studenti, essendo un valido e serio riassunto del testo originale da cui esse sono state ricavate.

PROBLEMI CORRELATI ALL'ANALISI DEI DATI Ogni capitolo si conclude con un paragrafo dedicato ai problemi di analisi dei dati che emergono da documenti di ricerca originali e con domande che coinvolgono gli studenti nell'analisi di metodi e risultati sperimentali (con le risposte riportate alla fine del libro). Come le schede di Esperimento chiave e di Medicina molecolare, il paragrafo Problemi correlati all'analisi dei dati fornisce materiale prezioso per stimolare la discussione e opportunità per la partecipazione degli studenti all'apprendimento attivo.