

## CAPITOLO 1

### Studiare le molecole della vita

**IL MOMENTO DELLA SCOPERTA** *Jack Szostak sulla sua scoperta di vescicole capaci di dividersi che simulano cellule in moltiplicazione* 1

#### 1.1 L'evoluzione della vita sulla Terra 2

Che cos'è la vita? 2

Alla base della biologia molecolare c'è l'evoluzione 4

Probabilmente la vita sulla Terra cominciò con l'RNA 5

**APPROFONDIMENTO 1.1 EVOLUZIONE** Osservare l'evoluzione in laboratorio 7

L'ultimo antenato comune universale è la radice dell'albero della vita 8

L'evoluzione per selezione naturale richiede varietà e competizione 10

#### 1.2 Come operano gli scienziati 12

La scienza è un percorso di comprensione dell'universo naturale 12

Il metodo scientifico è alla base del progresso scientifico 13

Il metodo scientifico è uno strumento di ricerca versatile 14

Il lavoro dello scienziato si svolge all'interno di una comunità di studiosi 16

**DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA** 18

#### COME È STATO SCOPERTO

- La chimica prebiotica poteva sintetizzare adenina 19
- L'argilla ebbe un ruolo nell'evoluzione prebiotica 20
- Darwin compose il suo puzzle sotto l'influenza di studiosi suoi contemporanei 21

**PAROLE CHIAVE** 22

**LETTURE** 22

## CAPITOLO 2

### Il DNA: il depositario dell'informazione biologica

**IL MOMENTO DELLA SCOPERTA** *James Berger, sulla sua scoperta della struttura e del meccanismo della topoisomerasi II* 23

#### 2.1 La genetica mendeliana 25

La prima legge di Mendel: coppie di alleli segregano durante la formazione dei gameti 25

La seconda legge di Mendel: differenti geni si distribuiscono in modo indipendente durante la formazione dei gameti 28

Eccezioni alle leggi di Mendel 29

#### 2.2 La citogenetica: i movimenti dei cromosomi durante la mitosi e la meiosi 31

Le cellule contengono cromosomi e altre strutture interne 32

Mitosi: le cellule ripartiscono equamente i cromosomi fra due nuove cellule 33

Meiosi: il numero dei cromosomi si dimezza durante la formazione dei gameti 34

#### 2.3 La teoria cromosomica dell'ereditarietà 38

I geni legati al sesso nel moscerino della frutta rivelano che i geni sono sui cromosomi 38

I geni associati non segregano in modo indipendente 39

La ricombinazione disaccoppia gli alleli 41

La frequenza di ricombinazione può essere usata per mappare i geni lungo i cromosomi 42

#### 2.4 La genetica molecolare 44

Il DNA è la chimica dell'ereditarietà 45

I geni codificano polipeptidi ed RNA funzionali 46

Il dogma centrale: l'informazione fluisce dal DNA alle proteine attraverso l'RNA 48

Mutazioni nel DNA producono un cambiamento a livello del fenotipo 50

**APPROFONDIMENTO 2.1 MEDICINA** *La biologia molecolare dell'anemia falciforme, una malattia genetica recessiva dell'emoglobina* 53

#### COME È STATO SCOPERTO

- Coppie di cromosomi segregano durante la formazione dei gameti secondo una modalità simile al comportamento mendeliano dei geni 56

- Il granturco rivela i meccanismi molecolari alla base della ricombinazione 57

- Hershey e Chase svelano il mistero: il DNA costituisce il materiale genetico 58

**PAROLE CHIAVE** 59

**PROBLEMI** 59

**LETTURE** 60

## CAPITOLO 3

### Le basi chimiche delle molecole dell'informazione

**IL MOMENTO DELLA SCOPERTA** *Judith Klinman, sulla sua scoperta dell'effetto tunnel per l'idrogeno nelle reazioni catalizzate da enzimi* 61

#### 3.1 I mattoni chimici degli acidi nucleici e delle proteine 62

Gli acidi nucleici sono lunghe catene di nucleotidi	62		
Le proteine sono lunghi polimeri di amminoacidi	64		
La composizione chimica aiuta a determinare la struttura di acidi nucleici e proteine	65		
La composizione chimica può essere modificata da cambiamenti postsintetici	65		
<b>3.2 I legami chimici</b>	68		
Nei legami covalenti gli elettroni vengono condivisi, nei legami ionici vengono trasferiti	68		
I legami chimici si possono spiegare in termini quanto-meccanici	70		
La formazione e la rottura di legami chimici comportano un trasferimento di energia	71		
La distribuzione degli elettroni tra due atomi legati determina il comportamento molecolare	72		
<b>3.3 Interazioni chimiche deboli</b>	73		
Le forze di van der Waals sono contatti aspecifici tra atomi	74		
Le interazioni idrofobiche fanno riavvicinare le molecole apolari	74		
I legami idrogeno sono un tipo particolare di interazione non covalente	76		
La struttura delle macromolecole è stabilizzata da effetti combinati di interazioni chimiche deboli	76		
I legami deboli facilitano anche le interazioni tra macromolecole	77		
<b>3.4 Stereochimica</b>	78		
La disposizione degli atomi nello spazio definisce una molecola	78		
Le molecole e i processi biologici utilizzano selettivamente uno stereoisomero	78		
Le proteine e gli acidi nucleici sono chirali	79		
<b>APPROFONDIMENTO 3.1 MEDICINA Il comportamento di un peptide costituito da D-amminoacidi</b>	80		
<b>3.5 Il ruolo del pH e della ionizzazione</b>	81		
Il pH esprime la concentrazione di ioni idrogeno di una soluzione	81		
I tamponi impediscono grandi cambiamenti del pH	82		
L'equazione di Henderson-Hasselbalch permette di stimare il pH di una soluzione tampone	83		
<b>3.6 Le reazioni chimiche in biologia</b>	84		
Una reazione chimica è definita dal suo meccanismo e dalla sua velocità	84		
I sistemi biologici seguono le leggi della termodinamica	86		
I catalizzatori fanno aumentare la velocità delle reazioni biologiche	87		
L'energia viene conservata e liberata mediante formazione e rottura di legami fosfodiesterici	87		
<b>APPROFONDIMENTO 3.2 EVOLUZIONE L'ATP, molecola cruciale per gli scambi energetici delle cellule</b>	88		
<b>COME È STATO SCOPERTO</b>			
• Singoli atomi di idrogeno fungono da rallentatori nelle reazioni catalizzate da enzimi	91		
		• I legami peptidici sono per lo più planari	92
		<b>PAROLE CHIAVE</b>	93
		<b>PROBLEMI</b>	93
		<b>LETTURE</b>	94
		<b>CAPITOLO 4</b>	
		<b>La struttura delle proteine</b>	
		<b>IL MOMENTO DELLA SCOPERTA</b> <i>Steve Mayo, sulla sua scoperta del primo metodo efficace per la progettazione computazionale di proteine</i>	95
		<b>4.1 Struttura primaria</b>	97
		Gli amminoacidi sono classificati in base alle proprietà chimiche	97
		Gli amminoacidi sono uniti in una catena polipeptidica	99
		<b>APPROFONDIMENTO 4.1 UNO SGUARDO DA VICINO Purificazione di proteine mediante cromatografia su colonna ed elettroforesi su gel di poliacrilammide con sodio dodecil solfato (SDS-PAGE)</b>	100
		Le relazioni evolutive possono essere determinate dalla comparazione della sequenza primaria	103
		<b>4.2 Struttura secondaria</b>	103
		L' $\alpha$ elica è una forma comune di struttura secondaria	104
		Il foglietto $\beta$ è composto di lunghi ed estesi filamenti di amminoacidi	105
		Le inversioni di direzione consentono alle strutture secondarie di ripiegarsi	106
		<b>4.3 Struttura terziaria e quaternaria</b>	107
		Le strutture terziarie e quaternarie possono essere rappresentate in modi differenti	107
		I domini sono unità di ripiegamento indipendenti all'interno di una proteina	107
		Gli elementi di struttura supersecondaria sono i mattoni costituenti dei domini	108
		Le strutture quaternarie variano da semplici a complesse	113
		<b>APPROFONDIMENTO 4.2 UNO SGUARDO DA VICINO Anche dati (database) di strutture proteiche</b>	114
		<b>4.4 Il ripiegamento delle proteine</b>	115
		Prevedere il ripiegamento delle proteine è un obiettivo della biologia computazionale	115
		I polipeptidi si ripiegano mediante la formazione di un intermedio chiamato globulo fuso	117
		<b>APPROFONDIMENTO 4.3 MEDICINA Malattie associate al ripiegamento scorretto dovuto a prioni</b>	118
		Chaperon e chaperonine possono favorire il ripiegamento delle proteine	120
		Le proteine isomerasi assistono il ripiegamento di alcune proteine	121
		<b>4.5 Determinazione della struttura atomica delle proteine</b>	121
		La maggior parte delle strutture proteiche è risolta dalla cristallografia a raggi X	122

Le strutture delle proteine più piccole possono essere determinate mediante NMR	125	Alcune proteine sono regolate dal taglio proteolitico	166
<b>DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA</b>	128	<b>APPROFONDIMENTO 5.2 MEDICINA</b> La proteasi dell'HIV: progettazione razionale di farmaci in funzione della struttura proteica	166
<b>COME È STATO SCOPERTO</b>		<b>DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA</b>	168
• Il confronto tra sequenze fornisce un percorso evolutivo dall'influenza aviaria all'influenza letale pandemica umana	129	<b>COME È STATO SCOPERTO</b>	
• Possiamo dire che una proteina lega l'ATP esaminandone la sequenza	130	• Il repressore lattosio è una delle principali leggende della biologia molecolare	169
• I legami disolfuro agiscono da tiranti per stabilizzare le proteine	131	• Il gene <i>lacI</i> codifica un repressore	170
<b>PAROLE CHIAVE</b>	132	• La scoperta del repressore del lattosio	171
<b>PROBLEMI</b>	132	<b>PAROLE CHIAVE</b>	172
<b>LETTURE</b>	134	<b>PROBLEMI</b>	172
		<b>LETTURE</b>	173

## CAPITOLO 5 Funzioni proteiche

<b>IL MOMENTO DELLA SCOPERTA</b> <i>Tim Lohman, sulla sua scoperta della capacità di SSB di legare il DNA in modi diversi</i>	135
<b>5.1 Interazioni proteina-ligando</b>	136
Molte proteine si legano reversibilmente ad altre molecole	136
Le interazioni proteina-ligando possono essere misurate	137
Le proteine che si legano al DNA regolano la struttura e la funzione del genoma	138
<b>5.2 Gli enzimi: i catalizzatori delle reazioni dei sistemi biologici</b>	144
Gli enzimi catalizzano reazioni biologiche specifiche	144
Gli enzimi aumentano la velocità di una reazione abbassando l'energia di attivazione	147
La velocità delle reazioni catalizzate dagli enzimi può essere misurata	149
<b>APPROFONDIMENTO 5.1 UNO SGUARDO DA VICINO</b> L'inibizione reversibile e irreversibile	151
L'attività della DNA ligasi chiarisce alcuni principi della catalisi	152
<b>5.3 Proteine motore</b>	156
Frequenti elicasi nel metabolismo del DNA e dell'RNA	156
I meccanismi dell'elicasi hanno parametri molecolari tipici	157
<b>5.4 Regolazione della funzionalità proteica</b>	160
Il legame di un modulatore determina cambiamenti conformazionali negli enzimi allosterici	161
Gli enzimi allosterici hanno distinte proprietà e/o cinetiche di legame	161
L'attività enzimatica può essere influenzata dall'autoinibizione	162
Alcune proteine sono regolate da una modificazione covalente reversibile	163
I gruppi fosfato influenzano la struttura e l'attività catalitica delle proteine	165

## CAPITOLO 6 Struttura del DNA e dell'RNA

<b>IL MOMENTO DELLA SCOPERTA</b> <i>Jamie Cate, sulla determinazione della struttura molecolare del ribosoma batterico</i>	175
<b>6.1 Struttura e proprietà dei nucleotidi</b>	177
I nucleotidi sono formati da basi, zuccheri e fosfati caratteristici	177
I legami fosfodiesterici uniscono le unità nucleotidiche negli acidi nucleici	178
Le basi nucleotidiche influenzano la struttura tridimensionale degli acidi nucleici	181
I nucleotidi hanno altri ruoli nelle cellule	182
<b>6.2 Struttura del DNA</b>	185
Le molecole di DNA hanno una tipica composizione in basi	185
Solitamente il DNA è una doppia elica destrorsa	185
Il DNA adotta diverse forme di elica	187
<b>APPROFONDIMENTO 6.1 TECNOLOGIA</b> Informatica del DNA	188
Alcune sequenze di DNA assumono strutture insolite	190
<b>APPROFONDIMENTO 6.2 TECNOLOGIA</b> Progettazione di un DNA ottaedrico	193
<b>6.3 Struttura dell'RNA</b>	195
Gli RNA formano diverse strutture tridimensionali stabili	196
<b>6.4 Proprietà chimiche e termodinamiche degli acidi nucleici</b>	198
<b>APPROFONDIMENTO 6.3 MEDICINA</b> Struttura dell'RNA coinvolta nella regolazione dell'espressione genica di HIV	199
Le doppie eliche del DNA e dell'RNA possono essere denaturate	200
Gli acidi nucleici derivati da specie diverse possono ibridare	201
I nucleotidi e gli acidi nucleici vanno incontro a trasformazioni chimiche non catalizzate	204
La metilazione delle basi del DNA ha un ruolo importante nella regolazione dell'espressione genica	204



Il viaggio dell'uomo è cominciato in Africa	288	<b>CAPITOLO 10</b>	
Le migrazioni umane sono registrate negli aplotipi	288	<b>Nucleosomi, cromatina e struttura cromosomica</b>	
<b>DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA</b>	291		
<b>COME È STATO SCOPERTO</b>		<b>IL MOMENTO DELLA SCOPERTA</b> <i>Jonathan Widom, sulla sua scoperta del codice per l'organizzazione del nucleosoma nel genoma</i>	331
• Il batterio <i>Haemophilus influenzae</i> inaugura l'era delle sequenze genomiche	292	<b>10.1 I nucleosomi: le unità di base della condensazione del DNA</b>	332
<b>PAROLE CHIAVE</b>	293	L'ottamero istonico organizza il DNA in unità ripetute	332
<b>PROBLEMI</b>	293	Il DNA si avvolge circa due volte attorno a un singolo ottamero istonico	334
<b>Problema di analisi dei dati</b>	294	Le code istoniche mediano le connessioni tra i nucleosomi che regolano l'accessibilità del DNA	336
<b>LETTURE</b>	296	<b>10.2 L'ordine superiore della struttura cromatinica</b>	338
		L'istone H1 lega i nucleosomi per formare il cromatosoma	338
<b>CAPITOLO 9</b>		I cromosomi si condensano in un filamento di cromatina compatto	339
<b>Topologia: le deformazioni funzionali del DNA</b>		Una struttura cromosomica di ordine superiore comprende anse e ripiegamenti	341
		Il DNA batterico, come quello eucariotico, è altamente organizzato	341
<b>IL MOMENTO DELLA SCOPERTA</b> <i>Carlos Bustamante, sulla determinazione dell'elasticità del DNA</i>	297	<b>10.3 La regolazione della struttura del cromosoma</b>	343
<b>9.1 Come ridurre grandi molecole di DNA in piccoli pacchetti</b>	298	I nucleosomi sono intrinsecamente dinamici	344
Il funzionamento dei cromosomi si basa su sequenze genomiche specializzate	298	Complessi di modellamento ATP-dipendenti possono riposizionare i nucleosomi	344
I cromosomi sono più lunghi degli involucri cellulari o virali che li contengono	300	Le varianti istoniche alterano l'affinità del legame al DNA degli istoni wild-type	346
<b>APPROFONDIMENTO 9.1 MEDICINA</b> <i>Il lato oscuro degli antibiotici</i>	303	<b>APPROFONDIMENTO 10.1 UNO SGUARDO DA VICINO</b> <i>L'utilizzo di una variante istonica nell'inattivazione del cromosoma X</i>	349
<b>9.2 Superavvolgimento del DNA</b>	305	L'assemblaggio dei nucleosomi richiede le chaperonine	350
La maggior parte del DNA cellulare ha un grado di avvolgimento minore	306	Le modificazioni delle code istoniche alterano l'accessibilità del DNA	350
L'entità dell'avvolgimento è descritta da una proprietà topologica detta numero di legame	308	Le modificazioni istoniche e i complessi di rimodellamento potrebbero leggere un codice istonico	353
La compattazione del DNA richiede un particolare tipo di superavvolgimento	310	Gli enzimi che modificano gli istoni mantengono i cambiamenti epigenetici durante la divisione cellulare	354
<b>9.3 Gli enzimi che favoriscono la compattazione del DNA</b>	312	<b>APPROFONDIMENTO 10.2 MEDICINA</b> <i>Difetti nelle proteine coinvolte nel mantenimento dell'epigenetica sono associati al cancro</i>	355
Le topoisomerasi catalizzano variazioni del numero di legame del DNA	312	<b>DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA</b>	358
Le due topoisomerasi di tipo II dei batteri hanno funzioni diverse	313	<b>COME È STATO SCOPERTO</b>	
Le topoisomerasi eucariotiche hanno funzioni specifiche nel metabolismo del DNA	315	• Kornberg focalizzò la sua attenzione sull'ottamero istonico	359
<b>APPROFONDIMENTO 9.2 MEDICINA</b> <i>L'inibizione delle topoisomerasi a scopo terapeutico</i>	317	• Un fattore di trascrizione può acetilare gli istoni	360
Le proteine SMC facilitano la condensazione della cromatina	318	<b>PAROLE CHIAVE</b>	361
<b>DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA</b>	322	<b>PROBLEMI</b>	361
<b>COME È STATO SCOPERTO</b>		<b>Problema di analisi dei dati</b>	362
• La scoperta del DNA superavvolto: torsioni e avvolgimenti	323	<b>LETTURE</b>	362
• La prima DNA topoisomerasi scioglie qualche mistero	324		
• La DNA girasi supera il test del filamento	325		
<b>PAROLE CHIAVE</b>	327		
<b>PROBLEMI</b>	327		
<b>Problema di analisi dei dati</b>	329		
<b>LETTURE</b>	330		

## CAPITOLO 11

## La replicazione del DNA

**IL MOMENTO DELLA SCOPERTA** Robert Lehman, sulla scoperta della DNA ligasi 363

### 11.1 Le transizioni del DNA durante la replicazione 364

La replicazione del DNA è semiconservativa 364

La replicazione inizia dalle origini e procede bidirezionalmente 366

La replicazione è semidiscontinua 367

### 11.2 La chimica della DNA polimerasi 369

Le DNA polimerasi allungano il DNA in direzione 5' → 3' 369

La maggior parte delle polimerasi contiene un'attività esonucleasica 371

Cinque DNA polimerasi di *E. coli* sono coinvolte nella replicazione e nella riparazione del DNA 373

Nella struttura della DNA polimerasi sta il segreto della sua accuratezza 373

La processività aumenta l'efficienza dell'attività della DNA polimerasi 376

### 11.3 La meccanica della forza replicativa del DNA 377

La DNA polimerasi III è la polimerasi replicativa in *E. coli* 377

La pinza scorrevole aumenta la velocità e la processività della replicazione cromosomica 379

Molte proteine differenti fanno avanzare la forza replicativa 380

L'attività dell'elicasi è stimolata dalla sua associazione con la DNA polimerasi 384

Le anse di DNA crescono e collasano ripetutamente sul filamento veloce 384

I frammenti di Okazaki richiedono la rimozione dell'RNA e l'unione dei frammenti di DNA mediante ligasi 387

La forza replicativa è più complessa negli eucarioti che nei batteri 387

### 11.4 L'inizio della replicazione del DNA 390

L'assemblaggio della forza replicativa segue un'ordinata sequenza di eventi 391

L'inizio della replicazione in *E. coli* è controllato a diversi stadi 393

Le origini degli eucarioti si attivano una sola volta per ciclo cellulare 394

**APPROFONDIMENTO 11.1 TECNOLOGIA** Analisi mediante gel bidimensionale delle origini di replicazione 396

### 11.5 La terminazione della replicazione del DNA 396

La replicazione del cromosoma di *E. coli* termina al sito opposto rispetto all'origine 396

La telomerasi risolve il problema della fine della replicazione negli eucarioti 398

Le proteine legano i telomeri per proteggere l'estremità dei cromosomi 399

La lunghezza dei telomeri è associata all'immortalità e al cancro 401

**DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA** 402

### COME È STATO SCOPERTO

• La DNA polimerasi usa uno stampo e un correttore di bozze: il controllo ortografico della natura 403

• La processività della polimerasi dipende dalla proteina circolare che scivola lungo il DNA 404

• La replicazione richiede un'origine 405

**PAROLE CHIAVE** 406

**PROBLEMI** 406

**Problema di analisi dei dati** 407

**LETTURE** 407

## CAPITOLO 12

## Mutazione e riparazione del DNA

**IL MOMENTO DELLA SCOPERTA** Myron Goodman sulla scoperta della DNA polimerasi V 409

### 12.1 Tipi di mutazione del DNA 411

Una mutazione puntiforme può alterare un singolo amminoacido 411

Piccole inserzioni e delezioni modificano la lunghezza delle proteine 412

Alcune mutazioni sono di grandi dimensioni e generano cromosomi anormali 414

### 12.2 Alterazioni del DNA che causano mutazioni 416

Il danno spontaneo al DNA causato dall'acqua può determinare mutazioni puntiformi 416

Lo stress ossidativo e gli agenti alchilanti possono causare mutazioni puntiformi e rotture sul DNA 418

Il test di Ames identifica sostanze chimiche che danneggiano il DNA 420

Gli agenti che danneggiano il DNA sono utilizzati in chemioterapia 421

La radiazione solare causa cross-link tra basi e rotture sui filamenti 422

Errori di replicazione e ricombinazione portano a un danno del DNA 424

### 12.3 Meccanismi di riparazione del DNA 424

Il sistema di riparazione del mismatch corregge nucleotidi male appaiati introdotti da errori di replicazione 425

**APPROFONDIMENTO 12.1 MEDICINA** Il sistema di riparazione del mismatch e il cancro del colon 428

La riparazione diretta corregge una base nucleotidica danneggiata in un solo passaggio 429

La riparazione per escissione di basi corregge piccole alterazioni delle coppie nucleotidiche 430

La riparazione per escissione di nucleotidi rimuove basi danneggiate voluminose 433

La ricombinazione ripara lesioni che creano rotture sul DNA 434

<b>APPROFONDIMENTO 12.2 MEDICINA</b> Il sistema di riparazione per escissione di nucleotidi e lo xeroderma pigmentoso	435	Anche la ricombinazione mitotica ha inizio a livello delle rotture a doppia elica	468
DNA polimerasi translesione specializzate sintetizzano il DNA oltre la lesione	436	Eventi programmati di conversione genica possono incidere sulla funzione e sulla regolazione genica	470
<b>DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA</b>	438	Alcuni introni si spostano mediante ricombinazione omologa	471
<b>COME È STATO SCOPERTO</b>		<b>13.4 Saldatura delle estremità non omologhe</b>	472
• La riparazione del mismatch in <i>E. coli</i> richiede la metilazione del DNA	439	La saldatura delle estremità non omologhe ripara le rotture a doppia elica	472
• La luce UV innesca il meccanismo di riparazione del danno al DNA	440	La saldatura delle estremità non omologhe è promossa da un gruppo di enzimi conservati	473
• Le DNA polimerasi translesione generano mutazioni del DNA	441	<b>DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA</b>	474
<b>PAROLE CHIAVE</b>	442	<b>COME È STATO SCOPERTO</b>	
<b>PROBLEMI</b>	442	• Una motivata studentessa determina la scoperta dei geni della ricombinazione nei batteri	476
Problema di analisi dei dati	443	• Un capolavoro della biochimica: la cattura di una proteina della ricombinazione in azione	477
<b>LETTURE</b>	444	<b>PAROLE CHIAVE</b>	478
		<b>PROBLEMI</b>	478
		Problema di analisi dei dati	479
		<b>LETTURE</b>	480
<b>CAPITOLO 13</b>		<b>CAPITOLO 14</b>	
<b>Riparazione per ricombinazione del DNA e ricombinazione omologa</b>		<b>Ricombinazione sito-specifica e trasposizione</b>	
<b>IL MOMENTO DELLA SCOPERTA</b> Lorraine Symington, sulla scoperta di come le estremità del DNA sono processate per avviare la ricombinazione	445	<b>IL MOMENTO DELLA SCOPERTA</b> Wei Yang, sulla ricerca sulla struttura e sui meccanismi molecolari della resolvasi $\gamma\delta$	481
<b>13.1 La ricombinazione come processo di riparazione del DNA</b>	447	<b>14.1 Meccanismi di ricombinazione sito-specifica</b>	482
Le rotture a doppia elica sono riparate mediante ricombinazione	447	Precise riorganizzazioni del DNA sono promosse da ricombinasi sito-specifiche	483
Le forche replicative collasate sono ristabilite dalla riparazione delle rotture a doppia elica	449	La ricombinazione sito-specifica può rappresentare uno stadio della replicazione	485
La regressione della forza replicativa in stallo	451	La ricombinazione sito-specifica può rappresentare uno stadio del ciclo virale di infezione	485
Regioni di DNA a singolo filamento sono riempite mediante riparazione dell'interruzione	452	L'espressione genica può essere regolata dalla ricombinazione sito-specifica	487
<b>13.2 Macchinari enzimatici della riparazione per ricombinazione del DNA nei batteri</b>	454	Le reazioni della ricombinazione sito-specifica possono essere guidate da proteine ausiliarie	488
RecBCD e RecFOR danno inizio alla riparazione per ricombinazione	454	<b>14.2 Meccanismi di trasposizione</b>	489
RecA è la ricombinasi batterica	456	<b>APPROFONDIMENTO 14.1 TECNOLOGIA</b> L'uso della ricombinazione sito-specifica per individuare i neuroni	490
La proteina RecA è soggetta a regolazione	457	La trasposizione avviene attraverso tre meccanismi principali	492
Numerosi enzimi trasformano gli intermedi di DNA creati da RecA	459	I batteri hanno tre classi comuni di trasposoni	496
<b>APPROFONDIMENTO 13.1 EVOLUZIONE</b> Un organismo tenace in un ambiente difficile: <i>Deinococcus radiodurans</i>	460	I retrotrasposoni sono diffusi soprattutto negli eucarioti	497
La riparazione della forza replicativa nei batteri può generare cromosomi dimerici	462	<b>APPROFONDIMENTO 14.2 EVOLUZIONE</b> Il risveglio della bella addormentata	499
<b>13.3 Ricombinazione omologa negli eucarioti</b>	463	I retrotrasposoni e i retrovirus sono strettamente correlati	500
<b>APPROFONDIMENTO 13.2 MEDICINA</b> Perché è importante la corretta segregazione cromosomica	464	Un retrovirus causa l'AIDS	502
La ricombinazione meiotica inizia con rotture a doppia elica	466		
La ricombinazione meiotica è completata da un classico processo DSBR	467		
La ricombinazione meiotica contribuisce alla diversità genetica	468		

<b>APPROFONDIMENTO 14.3 MEDICINA</b> Combattere l'AIDS con gli inibitori della trascrittasi inversa dell'HIV	502	La trascrizione della Pol II ricalca la trascrizione dell'RNA nei batteri	536
<b>14.3 L'interazione evolutiva dei trasposoni e dei loro ospiti</b>	503	I fattori di trascrizione svolgono compiti specifici nel processo di trascrizione	537
I virus, i trasposoni e gli introni hanno una storia evolutiva intrecciata	503	L'avvio della trascrizione <i>in vivo</i> richiede il complesso del Mediatore	538
Un processo di ricombinazione ibrida assembla i geni delle immunoglobuline	505	I meccanismi di terminazione variano a seconda della polimerasi	539
<b>DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA</b>	507	La trascrizione è accoppiata alla riparazione del DNA, alla maturazione dell'RNA e al trasporto dell'mRNA	540
<b>COME È STATO SCOPERTO</b>		<b>DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA</b>	541
• Il batteriofago $\lambda$ ha fornito il primo esempio di ricombinazione sito-specifica	509	<b>COME È STATO SCOPERTO</b>	
• Se si elimina l'alcol polivinilico, la trasposizione si blocca	510	• La RNA polimerasi viene attratta sulle sequenze promotrici	542
<b>PAROLE CHIAVE</b>	512	• Le RNA polimerasi possono essere veloci e lente	543
<b>PROBLEMI</b>	512	<b>PAROLE CHIAVE</b>	544
Problema di analisi dei dati	513	<b>PROBLEMI</b>	544
<b>LETTURE</b>	514	Problema di analisi dei dati	544
		<b>LETTURE</b>	546
<b>CAPITOLO 15</b>			
<b>La sintesi di RNA dipendente dal DNA</b>			
<b>IL MOMENTO DELLA SCOPERTA</b> Robert Tjian, sulla scoperta del primo fattore di trascrizione specifico negli eucarioti	515	<b>CAPITOLO 16</b>	
<b>APPROFONDIMENTO 15.1 UNO SGUARDO DA VICINO</b> Guida rapida all'RNA: la complessità del trascrittoma	516	<b>Processamento dell'RNA</b>	
<b>15.1 Le RNA polimerasi e gli aspetti fondamentali della trascrizione</b>	517	<b>IL MOMENTO DELLA SCOPERTA</b> Melissa Juricas, sulla prima acquisizione al microscopio elettronico della struttura degli spliceosomi	547
Le RNA polimerasi, pur essendo diverse, condividono molte caratteristiche	517	<b>16.1 Capping e poliadenilazione degli RNA messaggeri (mRNA)</b>	549
L'inizio della trascrizione, l'allungamento e la terminazione constano ciascuno di vari stadi	521	Gli mRNA eucariotici sono incappucciati all'estremità 5'	549
Esistono inibitori specifici delle RNA polimerasi dipendenti da DNA	521	Gli mRNA eucariotici hanno una specifica struttura all'estremità 3'	550
La regolazione della trascrizione è un dispositivo fondamentale nel controllo dell'espressione genica	522	<b>APPROFONDIMENTO 16.1 EVOLUZIONE</b> mRNA eucariotici con inusuali code al 3'	552
<b>15.2 La trascrizione nei batteri</b>	523	mRNA capping, poliadenilazione e splicing sono regolati in modo coordinato durante la trascrizione	552
Le sequenze promotore modificano la stabilità del complesso di inizio e la frequenza della trascrizione	523	<b>16.2 Splicing del pre-mRNA</b>	554
I fattori sigma sono responsabili della specificità con cui la polimerasi si lega a particolari promotori	525	Gli mRNA eucariotici sono sintetizzati come precursori che contengono introni	554
Cambiamenti strutturali portano alla formazione del complesso aperto capace di trascrivere	527	Un gene può dare origine a molteplici prodotti attraverso lo splicing alternativo dell'RNA	555
La fase di inizio non dipende da un innesco e genera brevi trascritti abortivi	528	Lo spliceosoma catalizza lo splicing della maggior parte dei pre-mRNA	557
L'allungamento del trascritto procede con continuità fino alla fine	529	Alcuni introni hanno capacità di autosplicing senza l'aiuto dello spliceosoma o di altre proteine	559
Il filamento stampo contiene sequenze specifiche che fanno arrestare la trascrizione	530	<b>APPROFONDIMENTO 16.2 EVOLUZIONE</b> L'origine degli introni	564
<b>15.3 La trascrizione negli eucarioti</b>	532	Esoni provenienti da molecole di RNA diverse possono essere fusi insieme attraverso il processo di <i>trans</i> -splicing	565
Le polimerasi eucariotiche riconoscono promotori caratteristici	532	<b>16.3 Modificazione dell'RNA</b>	565
<b>APPROFONDIMENTO 15.2 MEDICINA</b> Come utilizzare i fattori di trascrizione per riprogrammare le cellule	533	L'editing dell'RNA può coinvolgere l'inserzione o la delezione di basi	566





<b>18.2 L'attivazione degli amminoacidi per la sintesi proteica</b>	624	Alcune proteine assumono la propria conformazione spontaneamente, altre necessitano dell'aiuto di chaperon molecolari	653
Gli amminoacidi sono attivati e legati a specifici tRNA	625	Le modificazioni covalenti sono comuni nelle proteine di nuova sintesi	653
Le amminoacil-tRNA sintetasi attaccano l'amminoacido corretto ai loro tRNA	625	Le proteine sono indirizzate nelle posizioni corrette durante o dopo la sintesi	654
La struttura del tRNA permette un riconoscimento accurato da parte delle tRNA sintetasi	625	La modificazione post-traduzionale di molte proteine eucariotiche inizia nel reticolo endoplasmatico	654
La correzione di bozze garantisce la fedeltà delle amminoacil-tRNA sintetasi	627	La glicosilazione ha un ruolo fondamentale nell'indirizzamento delle proteine eucariotiche	656
<b>APPROFONDIMENTO 18.2 TECNOLOGIA Incorporazione genetica di amminoacidi sintetici nelle proteine</b>	629	Le sequenze segnale per il trasporto nucleare non vengono rimosse	657
<b>18.3 L'inizio della sintesi proteica</b>	630	Anche i batteri utilizzano sequenze segnale per indirizzare le proteine	657
L'appaiamento delle basi media il reclutamento della subunità ribosomiale piccola sugli mRNA batterici	631	<b>DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA</b>	658
Gli mRNA eucariotici reclutano la subunità ribosomiale piccola in modo indiretto	632	<b>COME È STATO SCOPERTO</b>	
Un amminoacido specifico inizia la sintesi proteica	632	• <b>Il ribosoma è un ribozima</b>	660
L'inizio nelle cellule batteriche richiede tre fattori d'inizio	633	• <b>I ribosomi controllano l'accuratezza dell'appaiamento codone-anticodone ma non l'identità dell'amminoacido</b>	661
L'inizio nelle cellule eucariotiche richiede altri fattori d'inizio	635	<b>PAROLE CHIAVE</b>	662
Alcuni mRNA si avvalgono di meccanismi d'inizio indipendenti dall'estremità 5'	636	<b>PROBLEMI</b>	662
		<b>Problemi di analisi dei dati</b>	662
		<b>LETTURE</b>	664
<b>18.4 Allungamento di una catena polipeptidica</b>	638	<b>CAPITOLO 19</b>	
I legami peptidici vengono formati nella fase di allungamento della traduzione	638	<b>Regolazione del flusso d'informazione</b>	
Il posizionamento del substrato e il tRNA in ingresso contribuiscono alla formazione del legame peptidico	639	<b>IL MOMENTO DELLA SCOPERTA</b> <i>Lin He, sulla scoperta del fatto che la sovraespressione di microRNA accelera lo sviluppo del tumore</i>	665
La GTPasi EF-G guida la traslocazione spostando il tRNA del sito A	640	<b>19.1 Regolazione dell'inizio della trascrizione</b>	667
Il legame del GTP e la sua idrolisi regolano i successivi cicli di allungamento	642	Gli attivatori e i repressori controllano l'attività dell'RNA polimerasi sul promotore	667
<b>18.5 Terminazione della sintesi proteica e riciclo dell'apparato di sintesi</b>	642	I fattori di trascrizione possono agire formando un'ansa di DNA	668
La terminazione di una catena polipeptidica è segnalata da un codone di stop nell'mRNA	642	Spesso i regolatori lavorano assieme per integrare i segnali	670
Il fattore di riciclo del ribosoma prepara i ribosomi per nuovi cicli di traduzione	644	L'espressione genica è regolata attraverso circuiti retroattivi	672
Una sintesi proteica veloce e accurata richiede energia	644	Gruppi di geni correlati sono spesso regolati insieme	673
Spesso gli antibiotici e le tossine hanno come bersaglio il ciclo della sintesi proteica	644	I promotori eucariotici si avvalgono di più regolatori rispetto ai promotori batterici	674
<b>APPROFONDIMENTO 18.3 MEDICINA Tossine che agiscono sul ribosoma</b>	647	Molteplici regolatori garantiscono un controllo combinatorio	675
<b>18.6 Rimozione degli mRNA difettosi accoppiata alla traduzione</b>	650	La regolazione dei nucleosomi è propria degli eucarioti	675
I ribosomi bloccati sugli mRNA tronchi sono recuperati dai tmRNA	650	<b>19.2 La base strutturale della regolazione trascrizionale</b>	676
Gli eucarioti hanno altri meccanismi per rilevare gli mRNA difettosi	651	I fattori di trascrizione interagiscono con il DNA e le proteine mediante motivi strutturali	677
<b>18.7 Ripiegamento proteico, modificazione covalente e localizzazione</b>	653	Gli attivatori trascrizionali hanno distinti domini di legame al DNA e di regolazione	680

<b>19.3 Regolazione post-trascrizionale dell'espressione genica</b>	682	La propagazione del fago può avvenire in due modi	719
Alcuni meccanismi di regolazione agiscono sul trascritto nascente	682	L'attivazione differenziale dei promotori regola l'infezione del batteriofago $\lambda$	720
La stabilità dell'mRNA a volte è influenzata da piccoli RNA	683	Il repressore $\lambda$ funziona sia da attivatore che da repressore	721
Alcuni geni sono regolati a livello della traduzione	684	Nel ciclo vitale del batteriofago $\lambda$ sono coinvolti più livelli di regolazione	723
Alcune modificazioni covalenti regolano l'attività proteica	684	<b>DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA</b>	724
L'espressione genica può essere regolata dalla localizzazione intracellulare	685	<b>COME È STATO SCOPERTO</b>	
<b>APPROFONDIMENTO 19.1 MEDICINA</b> La regolazione dell'insulina: un controllo mediato dalla fosforilazione	686	• L'RNA TRAP inibisce l'espressione dei geni biosintetici del triptofano in <i>Bacillus subtilis</i>	726
La degradazione proteica mediata dall'ubiquitinazione influenza l'espressione genica	688	• L'analisi dell'autoinduttore rivela delle possibilità per bloccare l'infezione del colera	727
<b>DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA</b>	690	<b>PAROLE CHIAVE</b>	728
<b>COME È STATO SCOPERTO</b>		<b>PROBLEMI</b>	728
• I plasmidi hanno la capacità di rispondere all'azione dell'enhancer	691	Problema di analisi dei dati	729
<b>PAROLE CHIAVE</b>	692	<b>LETTURE</b>	730
<b>PROBLEMI</b>	692		
Problema di analisi dei dati	693		
<b>LETTURE</b>	694		
		<b>CAPITOLO 21</b>	
		<b>La regolazione della trascrizione nell'espressione genica degli eucarioti</b>	
		<b>IL MOMENTO DELLA SCOPERTA</b> Tracy Johnson, sulla scoperta di come lo splicing del pre-mRNA richieda una specifica acetilazione degli istoni	731
		<b>21.1 Meccanismi di base dell'attivazione trascrizionale eucariotica</b>	732
		La trascrizione eucariotica è regolata dalla struttura della cromatina	733
		La regolazione positiva dei promotori eucariotici coinvolge molteplici attivatori proteici	734
		<b>APPROFONDIMENTO 21.1 UNO SGUARDO DA VICINO</b> Il legame tra la trascrizione e lo splicing dell'mRNA	735
		Gli attivatori trascrizionali e i coattivatori favoriscono l'assemblaggio dei fattori generali di trascrizione	738
		<b>21.2 Controllo combinatorio dell'espressione genica</b>	741
		Il controllo combinatorio dei geni GAL di lievito coinvolge una regolazione positiva e una negativa	741
		<b>APPROFONDIMENTO 21.2 TECNOLOGIA</b> Scoperta e analisi di proteine che legano il DNA	742
		Nel lievito il cambiamento o del tipo sessuale deriva da un controllo combinatorio della trascrizione	745
		Una miscela combinata di eterodimeri regola la trascrizione	745
		Il differenziamento necessita di un ampio uso del controllo combinatorio	747
		<b>21.3 Meccanismi di regolazione trascrizionale specifici degli eucarioti</b>	749
		Gli isolatori separano i geni adiacenti in un cromosoma	749
		Alcuni attivatori si assemblano in un enanosoma	750
<b>CAPITOLO 20</b>			
<b>La regolazione dell'espressione genica nei batteri</b>			
<b>IL MOMENTO DELLA SCOPERTA</b> Bonnie Bassler, sulla scoperta del "quorum sensing" tra specie	695		
<b>20.1 La regolazione trascrizionale</b>	696		
L'operone <i>lac</i> è regolato negativamente	696		
<b>APPROFONDIMENTO 20.1 TECNOLOGIA</b> Tecniche classiche per l'analisi della regolazione genica	701		
L'operone <i>lac</i> è regolato anche in modo positivo	703		
Il CRP controlla la trascrizione genica insieme agli attivatori o ai repressori	705		
L'attenuazione della trascrizione spesso controlla la biosintesi degli amminoacidi	706		
La risposta SOS porta a una trascrizione coordinata di molti geni	708		
<b>20.2 Oltre la trascrizione: il controllo di altri passaggi lungo il percorso dell'espressione genica</b>	710		
Sequenze o strutture di RNA possono regolare i livelli di espressione genica	710		
<b>APPROFONDIMENTO 20.2 UNO SGUARDO DA VICINO</b> I riboswitch T box	715		
La traduzione delle proteine ribosomiali è coordinata con la sintesi dell'rRNA	716		
<b>20.3 Il controllo dell'espressione genica nei batteriofagi</b>	718		

Il silenziamento genico può inattivare ampie regioni cromosomiche	750	Alcuni gruppi di geni sono regolati dallo splicing del pre-mRNA nel nucleo	777
<b>APPROFONDIMENTO 21.3 UNO SGUARDO DA VICINO</b>		<b>APPROFONDIMENTO 22.1 EVOLUZIONE</b> Regolazione dello splicing in risposta allo stress	777
Il silenziamento genico mediato dai piccoli RNA	751	I 5'UTR e i 3'UTR coordinano la traduzione di più mRNA	778
L'imprinting permette l'espressione genica selettiva di un solo allele	752	Gli elementi ricchi di AU e conservati nei 3'UTR controllano la stabilità generale dell'mRNA di alcuni geni	778
La compensazione del dosaggio bilancia l'espressione genica dei cromosomi sessuali	753	<b>22.4 Interferenza dell'RNA</b>	781
Gli ormoni steroidei legano i recettori nucleari che regolano l'espressione genica	755	I microRNA codificati dai genomi eucariotici agiscono sugli mRNA per il silenziamento genico	781
Gli ormoni non steroidei controllano l'espressione genica inducendo la fosforilazione proteica	757	I piccoli RNA interferenti indirizzano gli mRNA alla degradazione	783
<b>DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA</b>	758	Le vie dell'RNAi regolano l'espressione genica virale	784
<b>COME È STATO SCOPERTO</b>		<b>APPROFONDIMENTO 22.2 MEDICINA</b> Controllo del virus grazie a un miRNA specifico per un tipo cellulare	785
• I fattori trascrizionali legano migliaia di siti nel genoma del moscerino della frutta	760	L'RNAi fornisce uno strumento utile ai biologi molecolari	786
• Il differenziamento del tessuto muscolare mostra una sorprendente plasticità nell'apparato trascrizionale basale	761	<b>22.5 Ricapitolando: regolazione genica nello sviluppo</b>	787
<b>PAROLE CHIAVE</b>	762	Lo sviluppo dipende dalle divisioni cellulari asimmetriche e dallo scambio di segnali tra cellule	788
<b>PROBLEMI</b>	762	Lo sviluppo precoce è mediato dai geni materni	791
Problema di analisi dei dati	762	I geni della segmentazione specificano lo sviluppo dei segmenti del corpo e dei tessuti	793
<b>LETTURE</b>	764	I geni omeotici controllano lo sviluppo di organi e appendici	794
		Le cellule staminali hanno un potenziale di sviluppo che può essere controllato	795
<b>CAPITOLO 22</b>		<b>22.6 Conclusioni: biologia molecolare, biologia dello sviluppo ed evoluzione</b>	799
<b>Regolazione post-trascrizionale dell'espressione genica negli eucarioti</b>		L'interfaccia tra la biologia evolutiva e la biologia dello sviluppo definisce un nuovo campo	799
<b>IL MOMENTO DELLA SCOPERTA</b> <i>Judith Kimble, sulla scoperta del fatto che le regioni non codificanti dell'mRNA regolano il destino cellulare</i>	765	Piccole differenze genetiche possono portare a grandi cambiamenti fenotipici	800
<b>22.1 Il controllo post-trascrizionale nel nucleo</b>	766	<b>DOMANDE IN ATTESA DI UNA RISPOSTA</b>	801
Lo splicing alternativo controlla la determinazione del sesso nei moscerini della frutta	767	<b>COME È STATO SCOPERTO</b>	
Molteplici siti di taglio dell'mRNA permettono la produzione di diverse proteine	769	• Una collaborazione naturale porta a scoprire una proteina di legame del 3'UTR	802
Il trasporto nucleare regola quali mRNA sono selezionati per la traduzione	770	• I piccoli RNA hanno un ruolo importante nel controllo dell'espressione genica	803
<b>22.2 Il controllo della traduzione nel citoplasma</b>	771	• Ogni cosa vecchia ritorna nuova: la bellezza a livello di un interruttore dello sviluppo	804
L'inizio può essere regolato negativamente fosforilando eIF2	772	<b>PAROLE CHIAVE</b>	805
Il 3' UTR di alcuni mRNA controlla l'efficienza della traduzione	772	<b>PROBLEMI</b>	805
Cornici di lettura aperte a monte controllano la traduzione dell'mRNA di <i>GCN4</i>	775	Problema di analisi dei dati	805
L'efficienza di traduzione può essere controllata dalle velocità di degradazione dell'mRNA	775	<b>LETTURE</b>	806
<b>22.3 La regolazione su ampia scala di gruppi di geni</b>	777	<b>Indice analitico</b>	809