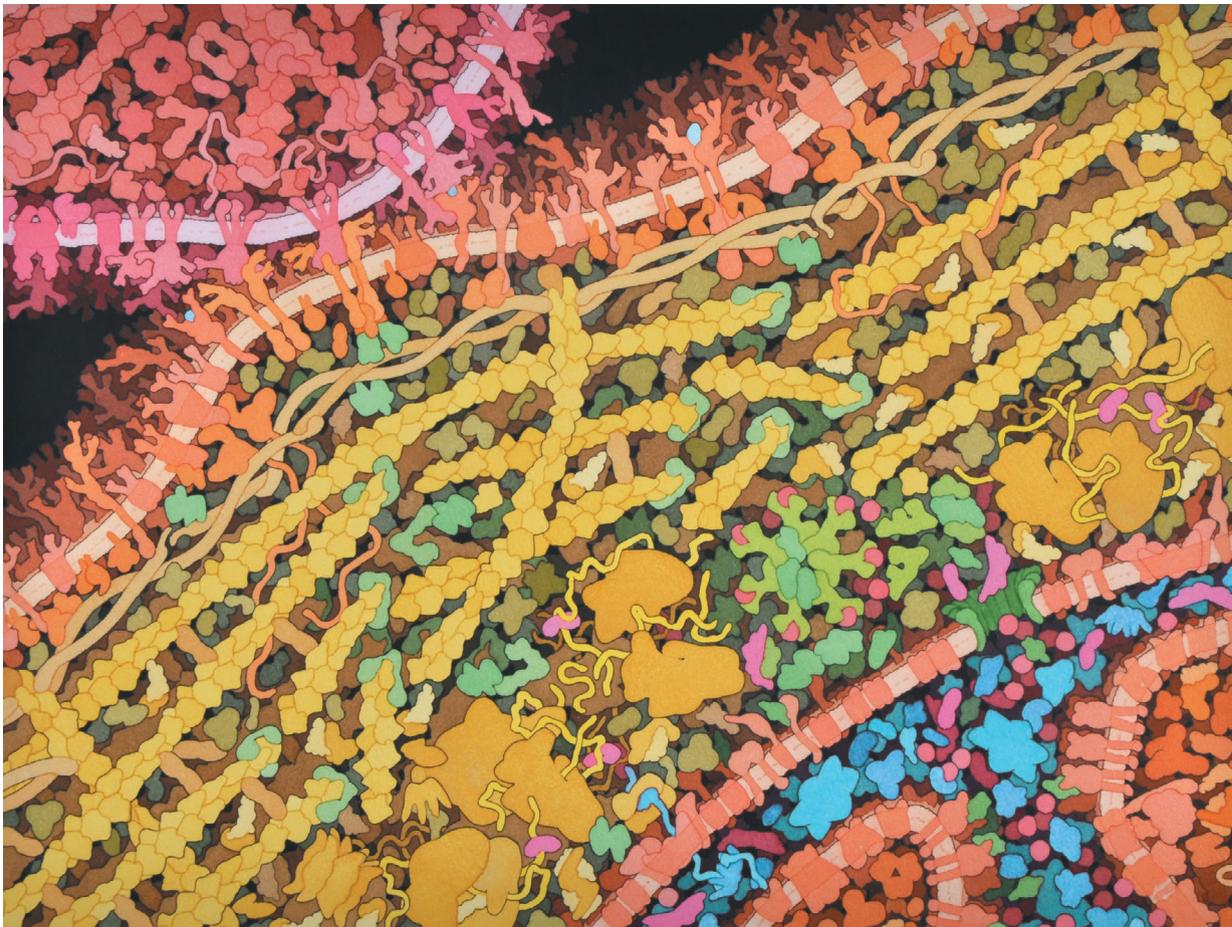


Geoffrey M. Cooper • Robert E. Hausman
Boston University

FONDAMENTI DI CITOLOGIA



Edizione italiana
a cura di

Antonio Filippini, Elio Ziparo

PICCIN

Edizione italiana ridotta del volume

Abridged translation of

The Cell: A Molecular Approach, Sixth Edition

by Geoffrey M. Cooper and Robert E. Hausman

Copyright © 2013 by Geoffrey M. Cooper

Original Publisher: Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Massachusetts

In copertina

Dipinto ad acquarello che illustra gli eventi più rilevanti dell'apoptosi (discussa nel Capitolo 9).

Vedi p. IV per una descrizione dettagliata del dipinto.

L'artista

David S. Goodsell è un Professore Associato di Biologia Molecolare dello Scripps Research Institute.

I suoi libri illustrati *The Machinery of Life* e *Our Molecular Nature* esplorano le molecole biologiche ed i loro ruoli diversi all'interno delle cellule viventi, mentre il suo nuovo libro, *Bionanotechnology: Lessons from Nature*, presenta le crescenti connessioni tra la biologia e la nanotecnologia.

Per maggiori informazioni consultare: <http://mgl.scripps.edu/people/goodsell>

Tutti i diritti sono riservati.

È VIETATA PER LEGGE LA RIPRODUZIONE IN FOTOCOPIA
E IN QUALSIASI ALTRA FORMA

È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere
sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro,
qualsiasi parte di questa pubblicazione
senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

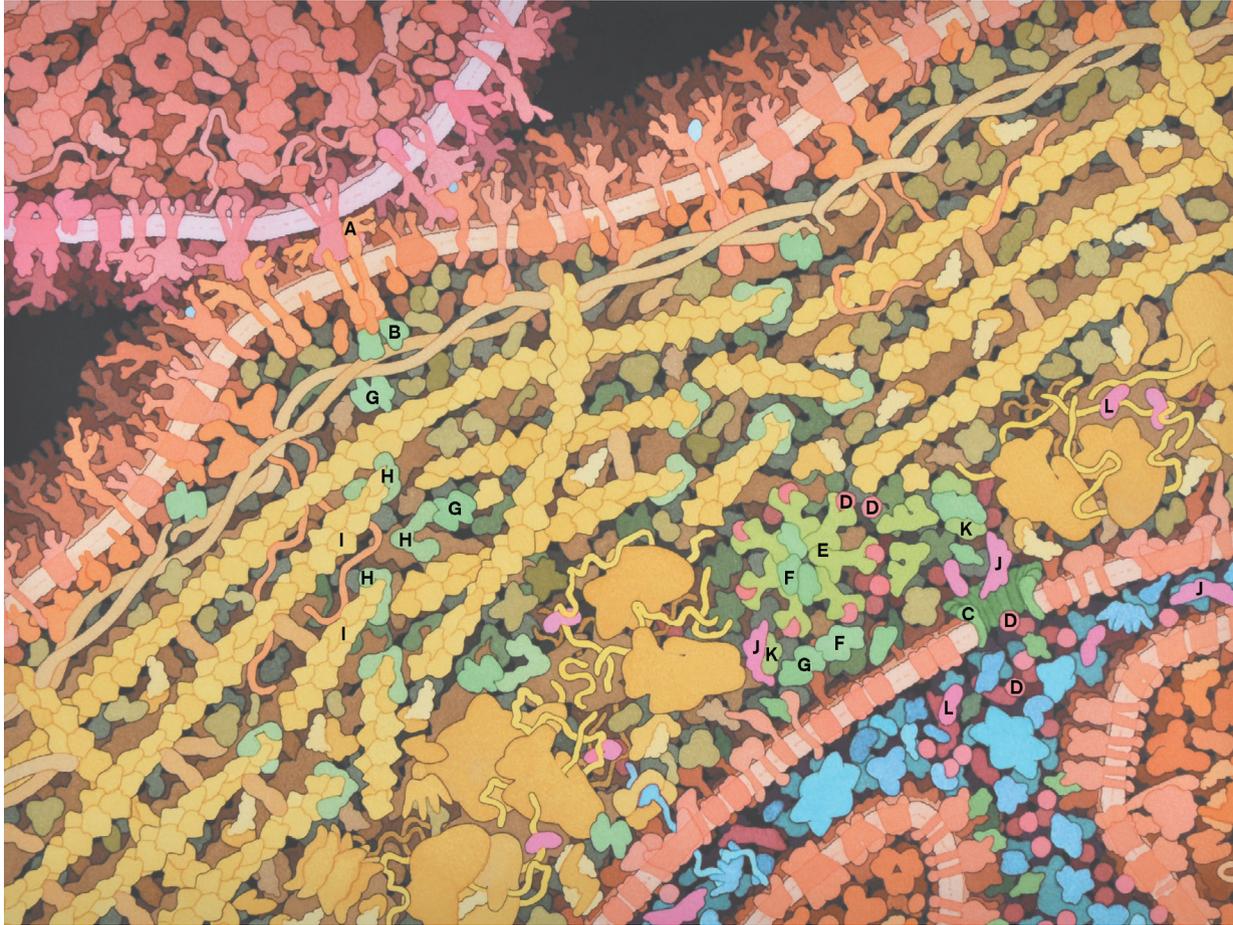
Ogni violazione sarà perseguita secondo le leggi civili e penali.

ISBN 978-88-299-2695-4

Stampato in Italia

Copyright © 2015 by Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova
www.piccin.it

*Questo libro è dedicato a Spenser,
con gratitudine per i molti anni
di amicizia e sostegno.
G.M.C.*



Dipinto in copertina

Una cellula T citotossica (in alto a sinistra, in rosso) dà inizio all'apoptosi. Le proteine sulla superficie della cellula T sono riconosciute dai recettori della morte (A) sulla superficie della cellula, attivando quindi le caspasi (B). Le caspasi sono proteasi coinvolte in una cascata che amplifica questo segnale, e provocano anche dei tagli proteici che disassemblano la cellula. Nell'ambito di questo processo la proteina BAX (C) forma un poro nella superficie dei mitocondri, rilasciando il citocroma *c* (D) nel citoplasma. Questo è il segnale per l'assemblaggio dell'apoptosoma (E), che a sua volta attiva le caspasi iniziatrici (F). Queste poi attivano ulteriori caspasi (G), lanciando un disassemblaggio ordinato delle proteine in tutta la cellula. Ad esempio, le caspasi attivano la gelsolina (H), che disassembla i filamenti di actina (I). Altri processi mostrati nel dipinto comprendono: il rilascio di Smac (J) dai mitocondri, che si associa con XIAP (K), un inibitore delle caspasi e il rilascio di EndoG (L), un enzima che scinde il DNA e l'RNA.

Presentazione dell'edizione italiana

Questo testo, derivato dal trattato "The Cell: A Molecular Approach" di G.M. Cooper e R.E. Hausman, nasce dall'esigenza di rendere disponibile un manuale di Citologia aggiornato ed adeguato alle esigenze dei Corsi di Laurea in Scienze Biologiche, Biotecnologie e Medicina e Chirurgia.

In quest'ottica la versione originale è stata tradotta e snellita, ponendo maggiore attenzione alla descrizione e all'analisi degli aspetti strutturali della cellula, inclusa un'esauriente descrizione degli aspetti morfologici e funzionali del nucleo, degli organelli citoplasmatici, del citoscheletro, della membrana plasmatica e della matrice extracellulare, nonché del ciclo cellulare, della morte cellulare programmata e delle cellule staminali. Sono stati altresì evidenziati gli aspetti molecolari innovativi alla base della morfologia e della fisiologia cellulare.

Nello scenario editoriale italiano, che vede presenti da una parte trattati di Biologia cellulare eccessivamente estesi e complessi e dall'altra testi troppo stringati, riteniamo che quest'opera rappresenti un raro caso di equilibrata trattazione dei vari aspetti della citologia con una chiara e agile impostazione morfo-funzionale. La complementarità tra i contenuti del presente manuale di Citologia e quelli trattati nei testi di Istologia costituisce un valore aggiunto di questa opera che risulta pertanto un prezioso strumento di lavoro per docenti e studenti.

Antonio Filippini, Elio Ziparo
*Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche,
Medico Legali e dell'Apparato Locomotore
Sezione di Istologia ed Embriologia Medica
Sapienza Università di Roma*

Prefazione

Lo scopo principale della sesta edizione di *La Cellula*, come delle edizioni precedenti, è aiutare gli studenti a capire i principi ed i concetti della biologia cellulare contemporanea e a rendersi conto di quanto importante ed entusiasmante possa essere la ricerca in questo campo in rapida evoluzione. Rispetto a quattro anni addietro, la nostra comprensione della biologia molecolare e cellulare ha fatto notevoli passi avanti e questi importanti progressi sono stati inseriti nell'edizione attuale. Alcuni dei passi avanti più eclatanti sono stati fatti grazie al continuo miglioramento della tecnologia di sequenziamento ad alto rendimento del DNA, che ha consentito, ad esempio, di capire meglio la funzionalità del nostro genoma e il vasto ruolo degli RNA non codificanti nella regolazione genica. I progressi tecnologici hanno portato al sequenziamento dei genomi di molte diverse specie vegetali e animali e al sequenziamento di molti genomi umani individuali, consentendo quindi una migliore comprensione delle basi genetiche delle malattie. Il sequenziamento dei genomi delle cellule tumorali, ad esempio, ha permesso di conoscere le mutazioni che portano allo sviluppo di molti tipi di cancro e consentendo così l'uso selettivo di farmaci che hanno come target specifico le cellule tumorali con determinate anomalie genetiche.

La ricerca sulle cellule staminali e la medicina rigenerativa è un'altra area che è progredita rapidamente. La scoperta sorprendente che le cellule somatiche adulte possono essere riprogrammate e funzionare come cellule staminali pluripotenti, semplicemente aggiungendo un numero limitato di fattori di trascrizione, ha aperto dei nuovi approcci per la comprensione del circuito di regolazione che controlla la pluripotenzialità e la differenziazione. Sono stati sviluppati dei metodi migliori per indurre la pluripotenzialità delle cellule staminali e lo studio costante della differenziazione programmata ci sta portando più vicini ad un potenziale uso clinico di queste cellule per la terapia di trapianto.

Questi ed altri progressi della biologia cellulare e molecolare sono stati inseriti nella sesta edizione di *La Cellula* per fornire non solo informazioni più aggiornate, ma soprattutto per trasmettere anche agli studenti l'entusiasmo e il desiderio di vincere le sfide che la ricerca nel nostro campo si ritrova ad affrontare. Allo stesso tempo abbiamo cercato di ridurre al minimo i dettagli non essenziali e di concentrarci invece sui concetti importanti, per essere sicuri che *La Cellula* rimanga un testo accessibile e leggibile per gli studenti che preparano il loro primo esame di biologia cellulare e molecolare. Tra le caratteristiche distintive del testo ci sono delle schede dedicate alla Medicina Molecolare e agli Esperimenti Chiave, che mettono in risalto le applicazioni cliniche e descrivono dei classici nel campo della ricerca. Assieme ad altri esperimenti discussi nel testo, queste schede forniscono allo studente il senso di come vengano realizzati i progressi nel nostro campo e di come si debbano formulare le ipotesi e interpretare i risultati. Come nell'edizione precedente, tutti i capitoli comprendono anche vari riquadri a margine che hanno lo scopo di mettere in risalto le aree di interesse o di rilevanza medica, come

pure un insieme di domande alla fine del capitolo, con le risposte alla fine del libro. Dato che l'obiettivo principale di *La Cellula* è l'analisi sperimentale, molti di questi quesiti chiedono allo studente di progettare degli esperimenti o di interpretare dei risultati, oltre a fornire un ripasso della materia.

Il nostro scopo principale nello scrivere il testo è stato quello di trasmettere l'entusiasmo e le sfide della ricerca in biologia molecolare e cellulare contemporanea. Le opportunità nel nostro campo non sono mai state così grandi e noi speriamo che *La Cellula* possa stimolare gli studenti di oggi a contribuire domani alla ricerca sulla quale si baseranno i libri di testo del futuro.

RINGRAZIAMENTI

La Sesta Edizione di *La Cellula* è stata realizzata anche grazie ai commenti e i suggerimenti di revisori, colleghi, docenti e studenti che hanno usato l'edizione precedente. Siamo riconoscenti per le revisioni dell'edizione attuale a:

Stephen Adam, *Northwestern University*
 Esther Biswas-Fiss, *Thomas Jefferson University*
 Gary Brouhard, *McGill University*
 Anthony Brown, *The Ohio State University*
 Jason Bush, *California State University, Fresno*
 Xiao-Wen Cheng, *Miami University, Ohio*
 Helen Cronenberger, *The University of Texas at San Antonio*
 Gerhard Dahl, *University of Miami*
 Paul Davis, *University of Nebraska, Omaha*
 Francois Fagotto, *McGill University*
 Joyce J. Fernandes, *Miami University, Ohio*
 Sheldon Gordon, *Oakland University*
 Karen Guzman, *Campbell University*
 Geri Kreitzer, *Cornell University*
 Junjun Liu, *California State University, Pomona*
 Brad Mehrrens, *University of Illinois at Urbana Champaign*
 Christopher Nicchitta, *Duke University*
 Markus Pauly, *University of California, Berkeley*
 Heather Rhodes, *Denison University*
 German Rosas-Acosta, *The University of Texas at El Paso*
 Kaz Shiozaki, *Nara Institute of Science and Technology, Japan*
 Dan Starr, *University of California, Davis*
 Jim Vigoreaux, *University of Vermont*
 Andre Walther, *Cedar Crest College*
 Tom Wolkow, *University of Colorado, Colorado Springs*
 Jesse Woodson, *Salk Institute for Biological Studies*

Siamo anche lieti di ringraziare il nostro editore e i redattori per il loro sostegno continuo. Come sempre, è stato un piacere lavorare con Andy Sinauer, Dean Scudder e Christopher Small. Jen Basil-Whitaker ha fatto un ottimo lavoro col design e l'impaginazione del libro e Chelsea Holabird merita un ringraziamento particolare per la sua attenzione, pazienza e buon umore nel corso della lavorazione del testo.

Geoffrey M. Cooper e Robert E. Hausman

Traduzione italiana delle precedenti edizioni a cura di:

Francesca Anderson

CEL di Lingua Inglese
Università Cattolica del Sacro Cuore
Sede di Piacenza
(Capitolo 2)

Gabriella Augusti-Tocco

Professore Ordinario
Dipartimento di Biologia Cellulare e dello Sviluppo
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
(Capitolo 3)

Giuseppina Barsacchi

Professore Ordinario
Dipartimento di Biologia
Laboratorio di Biologia Cellulare e dello Sviluppo
Università degli Studi di Pisa
(Capitolo 2)

Marina Camatini

Professore Ordinario
Dipartimento di Scienze dell'Ambiente e del Territorio
Università degli Studi di Milano-Bicocca
(Capitolo 5)

Chiara Campanella

Professore Ordinario
Dipartimento di Biologia Strutturale e Funzionale
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
(Capitolo 8)

Michele De Bortoli

Professore Ordinario
Dipartimento di Scienze Oncologiche
Università degli Studi di Torino
(Glossario)

Raffaele Gallerani

Professore Ordinario
Dipartimento di Biochimica e Biologia Molecolare
"Ernesto Quagliariello"
Università degli Studi di Bari
(Capitolo 4)

Giovanna Gamberotta

Ricercatore
Dipartimento di Biologia Animale e dell'Uomo
Laboratorio di Biologia Molecolare e Cellulare
Università degli Studi di Torino
(Capitolo 9)

Fabrizio Gianguzza

Professore Associato
Dipartimento di Biologia Cellulare e dello Sviluppo
Università degli Studi di Palermo
(Capitolo 1)

Paola Iacopetti

Dipartimento di Patologia Sperimentale, Biotecnologie
Mediche, Infettivologia ed Epidemiologia
Università degli Studi di Pisa
(Capitolo 2)

Nadia Menini

Dipartimento di Scienze Oncologiche
Università degli Studi di Torino
(Glossario)

Isabelle Perroteau

Professore Ordinario
Dipartimento di Biologia Animale e dell'Uomo
Laboratorio di Biologia Molecolare e Cellulare
Università degli Studi di Torino
(Capitolo 9)

Marina Piscopo

Ricercatore Confermato
Dipartimento di Biologia Strutturale e Funzionale
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
(Capitolo 8)

Anna Testa, PhD

Trieste
(Capitoli 3, 4, 6, 7, 9, Glossario)

Maria Carmela Vaccaro

Dipartimento di Biologia Strutturale e Funzionale
Università degli Studi di Napoli "Federico II"
(Capitolo 8)

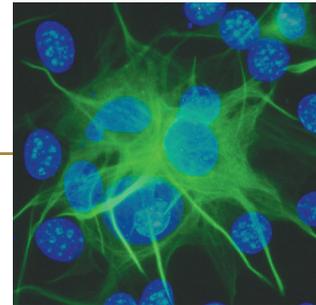
Giovanna Zaniolo

Professore Ordinario
Dipartimento di Biologia
Università degli Studi di Padova
(Capitolo 7)

Indice generale

CAPITOLO 1

Le cellule e le metodologie sperimentali per il loro studio 1



L'origine e l'evoluzione delle cellule 2

- La cellula primordiale 3
- L'evoluzione del metabolismo 5
- Gli attuali procarioti 7
- Le cellule eucariotiche 8
- L'origine degli eucarioti 10
- Lo sviluppo degli organismi multicellulari 12

Cellule come modelli sperimentali 16

- E. coli* 16
- Lieviti 17
- Caenorhabditis elegans* 18
- Drosophila melanogaster* 18
- Arabidopsis thaliana* 19
- Vertebrati 19

Gli strumenti della biologia cellulare 22

- Microscopia ottica 22
- Microscopia elettronica 29
- Frazionamento subcellulare 32
- Crescita di cellule animali in coltura 35
- Colture di cellule vegetali 39
- Virus 39

ESPERIMENTO CHIAVE

- Colture di cellule animali 36

MEDICINA MOLECOLARE

- Virus e cancro 40

Riassunto e parole chiave 42

Domande 44

Bibliografia e letture consigliate 44

CAPITOLO 2

Il nucleo 47

L'involucro nucleare e il traffico tra nucleo e citoplasma 47

- Struttura dell'involucro nucleare 48
- Il complesso del poro nucleare 53
- Trasporto selettivo delle proteine da e verso il nucleo 54
- Regolazione dell'ingresso di proteine nel nucleo 59
- Trasporto di RNA 60

Organizzazione interna del nucleo 62

- Organizzazione dei cromosomi e espressione genica 62
- Sub-compartmenti all'interno del nucleo 66

Il nucleolo e la produzione di rRNA 68

- Geni per l'RNA ribosomiale e organizzazione del nucleolo 68
- Trascrizione e maturazione dell'rRNA 69
- Assemblaggio dei ribosomi 71
- Ulteriori funzioni del nucleolo 72

MEDICINA MOLECOLARE

- Patologie della lamina nucleare 51

ESPERIMENTO CHIAVE

- Identificazione dei segnali di localizzazione nucleare 55

Riassunto e parole chiave 73

Domande 74

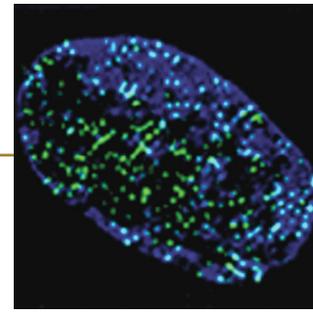
Bibliografia e letture consigliate 75

CAPITOLO 3

Smistamento e trasporto delle proteine *Il reticolo endoplasmatico, l'apparato di Golgi e i lisosomi* 77

Il reticolo endoplasmatico 78

- Il reticolo endoplasmatico e la secrezione delle proteine 78
- Indirizzamento delle proteine al reticolo endoplasmatico 80
- Inserimento di proteine nella membrana del RE 86
- Ripiegamento e modificazioni delle proteine nel RE 90
- Controllo di qualità delle proteine nel RE 93
- Il RE liscio e la sintesi dei lipidi 96
- Esportazione di proteine e lipidi dal RE 100



L'apparato di Golgi 102

Organizzazione del Golgi 102

Glicosilazione delle proteine nel Golgi 104

Metabolismo dei lipidi e dei polisaccaridi nel Golgi 106

Selezione ed uscita delle proteine dall'apparato di Golgi 107

Il meccanismo del trasporto vescicolare 111

Approcci sperimentali allo studio del trasporto vescicolare 111

Selezione del contenuto, proteine di rivestimento e gemmazione delle vescicole 113

Fusione delle vescicole 116

Lisosomi 118

Idrolasi acide lisosomiali 119

Endocitosi e formazione dei lisosomi 121

Fagocitosi e autofagia 121

ESPERIMENTO CHIAVE

L'ipotesi del segnale 82

MEDICINA MOLECOLARE

La malattia di Gaucher 120

*Riassunto e parole chiave 124**Domande 126**Bibliografia e letture consigliate 126***CAPITOLO 4****Bioenergetica e metabolismo***Mitocondri, cloroplasti e perossisomi 129***Mitocondri 129**

Organizzazione e funzione dei mitocondri 130

Il sistema genetico dei mitocondri 132

Import di proteine e assemblaggio mitocondriale 135

Il meccanismo della fosforilazione ossidativa 140

La catena di trasporto elettronico 140

Accoppiamento chemiosmotico 142

Trasporto di metaboliti attraverso la membrana interna 146

Cloroplasti ed altri plastidi 148

Struttura e funzione dei cloroplasti 148

Il genoma del cloroplasto 150

Import e distribuzione di proteine nel cloroplasto 151

Altri plastidi 154

Fotosintesi 156

Flusso di elettroni attraverso i fotosistemi I e II 156

Sintesi di ATP 161



xii Indice generale

Perossisomi 161

Funzioni dei perossisomi 162

Assemblaggio dei perossisomi 165

MEDICINA MOLECOLARE

Malattie dei mitocondri: neuropatia ottica ereditaria di Leber 134

ESPERIMENTO CHIAVE

La teoria chemiosmotica 144

Riassunto e parole chiave 166

Domande 168

Bibliografia e letture consigliate 169

CAPITOLO 5

Il citoscheletro e i movimenti cellulari 171



Struttura e organizzazione dei filamenti di actina 171

Assemblaggio e disassemblaggio dei filamenti di actina 172

Organizzazione dei filamenti di actina 178

Associazione dei filamenti di actina con la membrana plasmatica 180

Estroflessioni della superficie cellulare 184

Actina, miosina e movimenti cellulari 185

Contrazione muscolare 186

Assemblaggi contrattili di actina e miosina in cellule non muscolari 190

Miosine non convenzionali 192

Formazione di estroflessioni e movimento delle cellule 193

Microtubuli 196

Struttura e organizzazione dinamica dei microtubuli 196

Assemblaggio dei microtubuli 200

Organizzazione dei microtubuli all'interno delle cellule 202

I motori dei microtubuli e il loro movimento 203

Identificazione delle proteine motrici dei microtubuli 203

Trasporto e organizzazione intracellulare 207

Ciglia e flagelli 210

Riorganizzazione dei microtubuli durante la mitosi 212

Movimento dei cromosomi 213

Filamenti intermedi 215

- Proteine dei filamenti intermedi 215
- Assemblaggio dei filamenti intermedi 217
- Organizzazione intracellulare dei filamenti intermedi 218
- Funzioni delle cheratine e dei neurofilamenti: malattie della pelle e del sistema nervoso 220

ESPERIMENTO CHIAVE

L'isolamento della chinesina 205

ESPERIMENTO CHIAVE

L'espressione di cheratina mutante causa uno sviluppo anormale della pelle 221

Riassunto e parole chiave 223

Domande 226

Bibliografia e letture consigliate 226

CAPITOLO 6**La membrana plasmatica 229****Struttura della membrana plasmatica 229**

- Il doppio strato fosfolipidico 230
- Proteine di membrana 233
- Mobilità delle proteine di membrana 238
- Il glicocalice 240

Trasporto di piccole molecole 241

- Diffusione passiva 241
- Diffusione facilitata e proteine vettore 242
- Canali ionici 244
- Trasporto attivo pilotato dall'idrolisi dell'ATP 252
- Trasporto attivo pilotato da gradienti ionici 255

Endocitosi 258

- Fagocitosi 259
- Endocitosi mediata da recettore 259
- Traffico di proteine nell'endocitosi 264

MEDICINA MOLECOLARE

La fibrosi cistica 256

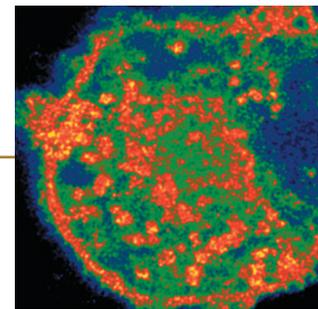
ESPERIMENTO CHIAVE

Il recettore LDL 263

Riassunto e parole chiave 268

Domande 269

Bibliografia e letture consigliate 270



CAPITOLO 7

Pareti cellulari, matrice extracellulare e interazioni cellula-cellula 273

Le pareti cellulari 273

- Le pareti cellulari dei batteri 274
- Le pareti cellulari degli eucarioti 275

La matrice extracellulare e le interazioni cellula-matrice 280

- Le proteine strutturali della matrice 281
- I polisaccaridi della matrice 284
- Le proteine di adesione della matrice 285
- Interazioni cellula-matrice 286

Interazioni cellula-cellula 291

- Giunzioni di adesione 291
- Giunzioni tight 295
- Giunzioni gap (comunicanti) 296
- Plasmodesmi 299

ESPERIMENTO CHIAVE

- La caratterizzazione delle integrine 288

MEDICINA MOLECOLARE

- Le malattie legate alle giunzioni gap 298

Riassunto e parole chiave 300

Domande 301

Bibliografia e letture consigliate 302

CAPITOLO 8

Il ciclo cellulare 305

Il ciclo cellulare degli eucarioti 305

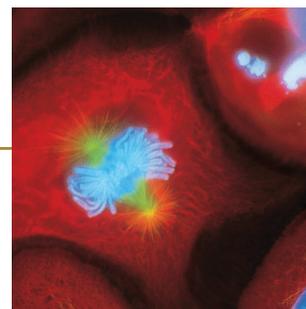
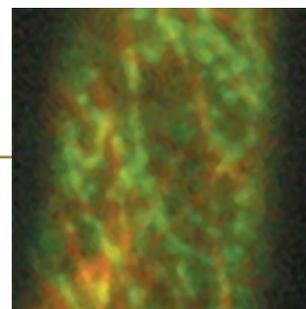
- Fasi del ciclo cellulare 306
- Regolazione del ciclo cellulare mediante crescita cellulare e segnali extracellulari 308
- Punti di controllo del ciclo cellulare 310
- Restrizione della duplicazione del DNA ad una sola volta per ciclo cellulare 311

Regolatori della progressione del ciclo cellulare 313

- Proteina chinasi e regolazione del ciclo cellulare 313
- Famiglie di cicline e chinasi ciclina-dipendenti 319
- Fattori di crescita e regolazione della fase G_1 ad opera delle Cdk 322
- Punti di controllo del danno al DNA 325

Gli eventi della fase M 326

- Stadi della mitosi 326
- Inizio della mitosi 329



Il controllo dell'assemblaggio del fuso e la progressione all'anafase 333
 Citocinesi 334

Meiosi e fecondazione 336

Il processo di meiosi 336
 Regolazione della meiosi negli ovociti 339
 Fecondazione 341

ESPERIMENTO CHIAVE

La scoperta di MPF 314

ESPERIMENTO CHIAVE

L'identificazione della ciclina 318

Riassunto e parole chiave 342

Domande 344

Bibliografia e letture consigliate 345

CAPITOLO 9

Morte e rinnovamento cellulare 347

La morte cellulare programmata 348

Gli eventi dell'apoptosi 348
 Le caspasi: gli esecutori dell'apoptosi 352
 I principali regolatori dell'apoptosi: la famiglia di proteine Bcl-2 353
 Vie di segnalazione che regolano l'apoptosi 356
 Vie alternative della morte cellulare programmata 360

Le cellule staminali e il mantenimento dei tessuti adulti 360

La proliferazione delle cellule differenziate 361
 Le cellule staminali 363
 Applicazioni mediche delle cellule staminali adulte 369

Cellule staminali pluripotenti, riprogrammazione cellulare e medicina rigenerativa 372

Cellule staminali embrionali 372
 Trasferimento nucleare da cellule somatiche 374
 Cellule staminali pluripotenti indotte 376
 Transdifferenziamento delle cellule somatiche 377

ESPERIMENTO CHIAVE

L'identificazione dei geni implicati nella morte cellulare programmata 351

ESPERIMENTO CHIAVE

Colture di cellule staminali embrionali 370

Riassunto e parole chiave 378

Domande 380

Bibliografia e letture consigliate 380

Risposte alle domande 383

Glossario 391

Indice analitico 415

