

# Prefazione

**D**alla quinta edizione della *Biologia molecolare del gene*, pubblicata quattro anni fa, ci sono stati tre importanti cambiamenti nel mondo della biologia molecolare. Il primo ha riguardato la riduzione dei costi e la sempre maggior importanza del sequenziamento genomico; il secondo il fatto che la nostra comprensione dell'RNA come molecola regolatrice sia notevolmente cresciuta e il terzo la diffusione della biologia dei sistemi complessi che rappresenta il futuro del nostro campo nell'era postgenomica. L'influenza di questi tre cambiamenti è evidente in questa sesta edizione.

Di molte specie viventi – e con esse anche uno degli autori – negli ultimi quattro anni è stato sequenziato il genoma. E attualmente una sequenza genomica può essere ottenuta ad un costo circa 500 volte inferiore rispetto al 2003. Allora conoscevamo le sequenze dei sistemi modello – il lievito, il verme, *Arabidopsis*, il moscerino, il topo, l'uomo – e forse di altri due o tre animali. Ora abbiamo una rappresentazione molto più ampia dell'albero della vita: conosciamo il genoma dello scimpanzé, del ratto e dell'ape, del cane e del gatto, di molti insetti, del riso, dell'anemone marino, dell'opossum e di molti altri ancora. Inoltre per ogni gruppo abbiamo diversi elementi rappresentativi: per esempio, ad oggi sono state sequenziate 13 specie distinte di *Drosophila*. Infine, come precedentemente osservato, siamo entrati nell'era dei genomi umani individuali: così come il genoma di James Watson, anche quello di Craig Venter è stato interamente sequenziato.

Pur considerando questa veloce crescita dei dati di sequenziamento, è la loro *importanza* che diventa sempre più evidente così come il fatto che il loro uso sia sempre più di routine. In questa nuova edizione ci sono diversi casi in cui argomentazioni evoluzionistiche e meccanicistiche si fondano sulla capacità di comparare tra loro le sequenze genomiche, a volte tra specie molto vicine, altre volte tra specie più distanti.

Le sequenze genomiche hanno contribuito al secondo grande progresso, la sempre maggiore comprensione del ruolo rilevante svolto dall'RNA. La diffusione e l'importanza dello splicing alternativo e il grande uso di RNA regolatori sono due argomenti che hanno richiesto un'ampia revisione del testo.

La biologia dei sistemi complessi (*systems biology*) resta per ora un termine non univocamente definito, per il quale esistono differenti interpretazioni. Per alcuni, ad esempio, essa consiste in metodologie ad alta produttività (*high-throughput*), mentre per altri si tratta di modelli matematici per simulare sistemi biologici. In questa edizione esaminiamo un aspetto di questo campo emergente – quello con la più ovvia e immediata rilevanza rispetto agli argomenti trattati in questo libro – ovvero la rappresentazione e la simulazione dei network coinvolti nella regolazione genica.

## Organizzazione del volume

---

Sebbene molto sia cambiato, la maggior parte degli argomenti principali e lo schema organizzativo del libro non sono mutati. Pertanto, la nuova edizione mantiene la stessa struttura della precedente e rimane divisa in cinque parti.

La Parte 1 getta le fondamenta per la comprensione delle successive: riassume la storia della genetica e della biologia molecolare e spiega i principi chimici alla base della struttura e della funzione delle macromolecole.

La Parte 2 illustra l'organizzazione e il mantenimento del materiale genetico. Inizia con la descrizione della struttura del DNA e dell'RNA, per poi trattare l'organizzazione dei genomi in cromosomi e affrontare la replicazione del DNA, la ricombinazione e la riparazione.

La Parte 3 tratta l'espressione del genoma attraverso la trascrizione, lo splicing e la traduzione.

La Parte 4 si occupa di come avviene la regolazione dell'espressione genica nei genomi. Questa parte include i meccanismi di regolazione trascrizionale, il ruolo degli RNA regolatori nel controllo dell'espressione genica, la regolazione genica nel controllo dello sviluppo e come i cambiamenti nei sistemi di regolazione abbiano un ruolo importante nell'evoluzione.

La Parte 5 comprende due capitoli: il primo sulle tecniche della biologia molecolare, della genomica, della proteomica e della bioinformatica, e il secondo sugli organismi modello il cui studio ha portato all'identificazione dei principi alla base della biologia molecolare.

In questa edizione sono state introdotte importanti aggiunte, ed è stato rivisto ogni capitolo. È da rilevare inoltre l'introduzione di due nuovi capitoli e di una nuova serie di box di approfondimento.

### **Nuovi capitoli e box**

**Capitolo 18: Gli RNA regolatori** Uno dei maggiori progressi dalla quinta edizione consiste nella frequenza con cui gli RNA si sono rivelati elementi regolatori dell'espressione genica. In questo capitolo tratteremo ogni aspetto, dai *riboswitch*, ai piccoli RNA nei batteri, all'interferenza da RNA, ai microRNA negli eucarioti, al ruolo di RNA regolatori nell'inattivazione del cromosoma X. Descriveremo inoltre i dettagli meccanicistici utilizzati da questi regolatori, discuteremo come sono stati scoperti e come ci abbiano fornito nuovi metodi per manipolare artificialmente l'espressione genica.

**Capitolo 20: L'analisi dei genomi e la biologia dei sistemi** I genomi di molti animali sono stati sequenziati e si è trovato che sono incredibilmente simili. Questa scoperta mette in evidenza il fatto che il fenotipo è determinato prevalentemente da differenze nella regolazione dei geni piuttosto che dalla loro identità. Oggi abbiamo a disposizione tecniche per studiare i profili di espressione genica su scala genomica; discuteremo su come funzionano queste tecniche e che cosa hanno permesso di scoprire. Nella seconda metà del capitolo impareremo che i network della regolazione dell'espressione genica vengono rappresentati con i cosiddetti diagrammi a reticolo. Questi diagrammi indicano il flusso dell'informazione e i diversi passaggi decisionali inerenti a questi pathway.

**Box** La sesta edizione include una serie di nuovi box, a ciascuno dei quali è attribuita una delle quattro categorie di colori.

- **ESPERIMENTI CHIAVE:** descrivono gli esperimenti fondamentali in ciascun campo, a partire da quelli storici fino ai più recenti. Senza interrompere il flusso del testo principale viene fornita agli studenti un'idea di come i problemi scientifici vengano risolti.
- **TECNICHE:** descrivono le tecniche di particolare rilevanza per il capitolo in questione, approfondendo quelle più generali descritte negli ultimi due capitoli del libro.
- **RISVOLTI MEDICI:** sottolineano il legame esistente tra la biologia molecolare descritta e un gran numero di malattie umane. Questi box mostrano quanto la biologia molecolare contribuisca all'odierna conoscenza medica.

- **CONCETTI AVANZATI:** analizzano concetti selezionati in maggior dettaglio per permettere agli studenti di dare un rapido sguardo alle idee più avanzate.

**Icone multimediali** All'interno del testo, nuovi link web ed icone guideranno gli studenti ad esplorare le *Animazioni interattive*  e i *Tutorial strutturali*  presenti sul sito web di riferimento.

## Supplementi

---

Il sito web di riferimento [www.aw-bc.com/watson](http://www.aw-bc.com/watson) è un'utile risorsa per aiutare gli studenti a comprendere meglio le strutture complesse e le interazioni molecolari.

Le istruzioni e la password personale per accedere al sito sono riportate all'interno della copertina.

**Le fotografie del Laboratorio di Cold Spring Harbor** Come per la precedente edizione, l'introduzione di ciascuna parte contiene alcune fotografie, alcune nuove sono state aggiunte a questa edizione. Queste fotografie, selezionate dagli archivi del Laboratorio di Cold Spring Harbor, sono state tutte scattate presso il laboratorio, la maggior parte durante i Simposi che si sono svolti in questa sede pressoché tutte le estati dal 1993. Le didascalie indicano il soggetto di ogni fotografia e la data. Negli archivi online di CSHL (sito web: <http://archives.cshl.edu/>) si possono trovare molti altri esempi di queste foto storiche.

## Ringraziamenti

---

Alcune parti dell'attuale edizione devono la loro origine ad un corso introduttivo di biologia molecolare tenuto da uno di noi (RL) presso l'Università di Harvard; l'autore è grato a Steve Harrison e Jim Wang che hanno contribuito negli anni precedenti allo stesso corso e la cui influenza è evidente nel Capitolo 6 ed altrove. Siamo anche particolarmente grati a Craig Hunter, che ha scritto la sezione sul nematode del Capitolo 21 e a Rob Martienssen che nello stesso capitolo ha scritto la sezione sulla pianta *Arabidopsis*.

Abbiamo mostrato il manoscritto a vari colleghi e i loro commenti sono stati molto utili per garantire che il testo e le figure riflettessero gli attuali punti di vista e le odierne conoscenze. In particolare vogliamo ringraziare Katsura Asano, Jamie Cate, Amy Caudy, Richard Ebright, Mike Eisen, Chris Fromme, Brenton Graveley, Ann Hochschild, Jim Hu, Richard Jorgensen, David Jeruzalmi, Leemor Joshua-Tor, Sandy Johnson, Adrian Krainer, Karoline Luger, Julian Lewis, Sue Lovett, Rob Martienssen, Bill McGinnis, Matt Michael, Lily Mirels, Nipam Patel, Mark Ptashne, Danny Reinberg, e Bruce Stillman.

Inoltre siamo grati a tutti coloro che ci hanno fornito delle figure o i mezzi per crearle: Sean Carroll, Seth Darst, Richard Ebright, Brenton Graveley, Ann Hochschild, Julian Lewis, Bill McGinnis, Phoebe Rice, Dan Rokhsar, Nori Satoh, Matt Scott, Peter Sorger, Tom Steitz, Andrzej Stasiak, Dan Voytas e Steve West.

Siamo debitori a Leemor Joshua-Tor che è stata capace di rendere così piacevole la grafica di ogni figura. Le sue capacità e la sua pazienza sono state molto apprezzate. Siamo anche grati a coloro che ci hanno fornito i loro

software<sup>1</sup>: Per Kraulis, Robert Esnouf, Ethan Merrit, Barry Honig e Warren Delano. Le coordinate sono state ottenute dalla Protein Data Bank ([www.rcsb.org/pdb/](http://www.rcsb.org/pdb/)) e coloro che hanno risolto ciascuna struttura sono citati nelle didascalie delle figure.

Anche la grafica è stata curata da una squadra di gran talento del Dragonfly Media Group, guidata da Craig Durant e assistita da Helen Wortham. Ringraziamo Clare Clark e gli Archivi di CSHL per averci procurato le foto di apertura delle sezioni e per il grande aiuto fornitoci nella fase di ricerca iconografica.

Ringraziamo Susan Winslow della Benjamin Cummings che ha molto contribuito all'uscita di questa nuova edizione e ancor più per aver fatto sì che ogni cosa si risolvesse nel modo più semplice possibile ogni volta che si presentavano delle difficoltà. Gary Carlson è subentrato nel lavoro in seguito, e gli siamo grati perché ha mantenuto le stesse procedure. Nel supervisionare lo sviluppo del libro, Jan Argentine è sempre riuscita ad accogliere le nostre richieste, riorganizzando i nostri compiti così da darci il tempo e il supporto di cui avevamo bisogno, pur continuando a rispettare le scadenze stabilite. Kaaren Janssen ha curato il testo e ha riscritto le nostre bozze disordinate, dandoci energia con il suo inesauribile senso di cooperazione; Inez Sialiano ha riorganizzato le risultanti bozze e le correzioni e Carol Brown si è occupata dei permessi. In fase di stampa, la pazienza di Kathleen Bubbeo e Susan Schaefer è stata encomiabile, anche nell'accogliere i continui cambiamenti che apportavamo perfino quando dovevamo avere già terminato. Siamo anche grati a Denise Weiss che non solo ha curato la stampa ma ha anche fatto di tutto affinché il libro risultasse così bello sia come impaginazione che come grafica. John Inglis ha sempre seguito con attenzione i progressi, fornendo utili consigli quando necessario.

Infine ringraziamo le nostre famiglie e i nostri amici per avere ancora una volta fornito un grande sostegno, nonostante abbiano dovuto sopportare le esigenze di questo progetto tanto quanto noi.

JAMES D. WATSON  
TANIA A. BAKER  
STEPHEN P. BELL  
ALEXANDER GANN  
MICHAEL LEVINE  
RICHARD LOSICK

<sup>1</sup>Per Kraulis ci ha consentito di usare MolScript (Kraulis P.J. 1991. MOLSCRIPT: un programma per produrre dettagliati e schematici grafici della struttura delle proteine. *J. Appl. Crystallog.* 24: 946-950). Robert Esnouf ci ha consentito l'uso di BobScript (Esnouf R.M. 1997. Una versione modificata di MolScript che ha capacità di colorazione significativamente maggiori. *J. Mol. Graph. Model.* 15: 132-134). Inoltre, Ethan Merritt ci ha fornito Raster3D (Merritt E.A. e Bacon D.J. 1997. Raster3D: Photorealistic molecular graphics. *Methods Enzymol.* 277: 505-524), e Barry Honig ci ha consentito l'uso di GRASP (Nicholls A., Sharp K.A., e Honig B. 1991. Protein folding and association: Insights from the interfacial and thermodynamic properties of hydrocarbons. *Proteins* 11: 281-296). Warren DeLano ha permesso l'uso di PyMOL (DeLano W.L. 2002. *The PyMOL Molecular Graphics System*. DeLano Scientific, Palo Alto, California).