

Corso di Laurea Magistrale a ciclo Unico in Medicina e Chirurgia

Insegnamento: **BIOCHIMICA**

Numero di CFU: **12**

Modulo di insegnamento: **Biochimica**

SSD Insegnamento: **BIO/10**

Numero di CFU: **8**

Nome docente: **Prof. Giacomo Lazzarino**

e-mail: giacomo.lazzarino@unicamillus.org

Prof. Barbara Tavazzi

e-mail: barbara.tavazzi@unicamillus.org

Modulo di insegnamento: **Biologia Molecolare**

SSD Insegnamento: **BIO/11**

Numero di CFU: **4**

Nome docente: **Prof. Maria Rosaria Capobianchi** e-mail: maria.capobianchi@unicamillus.org

Prof. Costanza Montagna

e-mail: costanza.montagna@unicamillus.org

PREREQUISITI

Per poter apprendere i contenuti di questo insegnamento, è necessario avere padronanza dei concetti fondamentali acquisiti nell'insegnamento di Chimica e Introduzione alla Biochimica, quali: legami chimici, cinetica chimica, equilibri acido-base in soluzione, pH, reazioni di ossido-riduzione e potenziali elettrochimici, ibridizzazione dell'atomo di carbonio, composti aromatici, proprietà dei principali gruppi funzionali (-OH, -SH, -COH, -C=O, -COOH, -CH₃, -NH₂), isomeria (conformazionale, geometrica, di posizione, di gruppo funzionale, stereoisomeria).

Inoltre, è necessario avere padronanza dei concetti fondamentali acquisiti nell'insegnamento di Biologia e Genetica. In particolare: Organizzazione della cellula procariota ed eucariota; Struttura e funzione del DNA e dell'RNA; Codice genetico e sue proprietà; Ciclo cellulare e sua regolazione; Mutazioni geniche (per sostituzione, inserzione o delezione di nucleotidi).

OBIETTIVI FORMATIVI

Acquisire le conoscenze sulla struttura, la funzione e la regolazione delle macromolecole biologiche. Acquisire le conoscenze dei meccanismi generali di regolazione del metabolismo. Acquisire le conoscenze sulle principali vie e cicli metabolici con particolare riguardo al metabolismo glucidico, lipidico e amminoacidico. Comprendere il significato delle alterazioni metaboliche in condizioni lontane dal fisiologico (digiuno prolungato, sforzo fisico).

Acquisire le conoscenze di base sui processi fondamentali della biologia molecolare e loro regolazione, indispensabili per comprendere:

- I meccanismi patogenetici delle malattie
- I meccanismi molecolari rilevanti per le applicazioni terapeutiche
- Le applicazioni biotecnologiche di interesse medico, compresi i principali metodi per lo studio degli acidi nucleici e le relative applicazioni a scopo diagnostico e di ricerca

RISULTATI DELL'APPRENDIMENTO ATTESI

Conoscenza e capacità di comprensione (knowledge and understanding)

Alla fine di questo insegnamento lo studente dovrà:

- Conoscere la struttura e la funzione delle principali macromolecole biologiche
- Conoscere i principi della catalisi enzimatica
- Conoscere i diversi cicli metabolici che si verificano nelle cellule eucariotiche
- Conoscere il ruolo dei differenti "combustibili" nella produzione di energia
- Conoscere il ruolo del mitocondrio come centrale energetica della cellula e le basi della

disfunzione mitocondriale

- Conoscere le vie biosintetiche delle principali molecole di interesse biochimico
- Comprendere le basi molecolari dei processi biologici alla base delle cellule eucariotiche e dei microrganismi
- Comprendere i meccanismi di regolazione della replicazione del genoma, della sua espressione
- Conoscere struttura e funzione degli acidi nucleici e delle proteine
- Conoscere le tecniche molecolari fondamentali e le principali applicazioni a scopo diagnostico e di studio

Capacità di applicare conoscenza e comprensione

Al termine dell'insegnamento lo studente sarà in grado di:

- Interpretare adeguatamente l'importanza delle alterazioni di processi biochimici come causa di vari stati patologici.
- Utilizzare le conoscenze acquisite per l'approfondimento autonomo di aspetti relativi al campo specifico al quale lo studente si dedicherà nell'ambito dell'attività professionale
- Comprendere le basi molecolari delle patologie umane
- Comprendere le applicazioni della medicina molecolare e della ricerca di trasferimento
- Comprendere le applicazioni delle tecniche molecolari a scopo diagnostico e di studio

Abilità comunicative

Alla fine dell'insegnamento lo studente dovrà:

- Essere in grado di comunicare i contenuti scientifici e applicativi in modo chiaro e inequivocabile, utilizzando un linguaggio tecnico appropriato.

Autonomia di giudizio

Alla fine dell'insegnamento lo studente dovrà sapere:

- Effettuare delle valutazioni di massima relative agli argomenti trattati.

PROGRAMMA

Biochimica

Richiami di chimica inorganica e organica - Legami chimici. Carboidrati: struttura e funzione. Lipidi - struttura e funzione. Purine, pirimidine, nucleosidi e nucleotidi, - struttura e funzione. Aminoacidi - struttura e funzione. Legame peptidico e sue caratteristiche. Peptidi di rilevanza biologica. Proteine - struttura e funzione. Classificazione. Struttura primaria. Struttura secondaria: alfa-elica, beta-foglietto, elica di collagene. Struttura terziaria. Struttura quaternaria. Relazione tra struttura primaria e conformazione. Denaturazione e rinaturazione. Folding proteico. Misfolding proteico e patologie correlate - β -amiloide, morbo di Alzheimer. Proteine fibrose. Proteine globulari. Emoproteine coinvolte nel trasporto dei gas (O_2 , CO_2). Il gruppo eme. Strutture tridimensionali di mioglobina ed emoglobina. Meccanismo di legame dell'ossigeno a mioglobina ed emoglobina. Affinità dell'ossigeno. Curve di saturazione, effetto Bohr, cooperatività, diagramma di Hill, interazioni omotropiche ed eterotrope. L'effetto di 2,3-DPG. Il modello Monod-Wyman e Changeux (MWC) e il modello sequenziale. Stati T e R. Eterogeneità dell'emoglobina circolante.

Ossidazione dell'emoglobina e metaemoglobina riduttasi, glutatione ridotto (GSH) e NADPH per il mantenimento delle funzioni dell'emoglobina. Deficit di G-6-PDH, malaria. Emoglobinopatie. Coenzimi e vitamine. Avitaminosi e patologie correlate. Enzimi – Classificazione. Catalisi enzimatica e regolazione. L'equazione di Michaelis-Menten. K_m , V_{max} , numero di turnover, K_{cat} / K_m . Inibizione reversibile e irreversibile. Enzimi multimerici e regolazione allosterica. Complessi multi-enzimatici. Regolazione dell'attività enzimatica. Isoenzimi. Introduzione al metabolismo - organizzazione generale. Comprensione di percorsi e mappe metaboliche. Catabolismo e anabolismo. Bioenergetica. Molecole energeticamente rilevanti. Uso di energia all'interno della cellula. Esempi di regolazione dei processi metabolici. Glucosio come combustibile per la produzione di energia. La famiglia dei trasportatori di glucosio - GLUT. Controllo ormonale del metabolismo del glucosio. Le reazioni biochimiche della glicolisi - Regolazione della glicolisi. Glicolisi e cancro - Effetto Warburg. Reazioni della via dei pentoso fosfati e sua importanza biochimica. Degradazione del glicogeno - glicogeno fosforilasi e suo controllo ormonale. Gluconeogenesi e altre vie biosintetiche dei carboidrati. Fermentazione lattica e fermentazione alcolica. Metabolismo anaerobico. Meccanismo di ossidazione del piruvato - il complesso della piruvato deidrogenasi. Reazioni del ciclo dell'acido citrico – Regolazione del ciclo. Fosforilazione ossidativa - Il mitocondrio come centrale energetica della cellula. La scala del potenziale redox di molecole biologicamente rilevanti. Il macchinario per il trasporto di elettroni: struttura e funzione dei complessi I, II, III e IV. I centri di ferro-zolfo. Il ciclo Q nel complesso III. Il potenziale elettrochimico nel trasporto di elettroni. Utilizzo dell'ossigeno. L'ATP sintasi: struttura e meccanismo d'azione. La stechiometria del trasporto di elettroni, trasporto di protoni, consumo di ossigeno e produzione di ATP. Breve introduzione alla disfunzione mitocondriale: il network di controllo della qualità mitocondriale (fusione, fissione e mitofagia); i mitocondri come generatori di specie reattive dell'ossigeno (ROS). La via intrinseca dell'apoptosi. ROS, stress ossidativo, antiossidanti e nutrizione. Assorbimento e trasporto di lipidi alimentari. Attivazione della lipolisi e trasporto di acidi grassi liberi. Attivazione e trasporto di acidi grassi liberi nei mitocondri. Il ruolo della carnitina. Le reazioni di beta-ossidazione. Chetogenesi. Sintesi di acidi grassi - Regolazione del metabolismo degli acidi grassi. La biosintesi dei fosfolipidi. Metabolismo del colesterolo Transaminazione e transdeaminazione degli aminoacidi. Esempi selezionati di bio-trasformazioni di aminoacidi: produzione di dopamina, adrenalina e noradrenalina da tirosina; arginina come fonte di ossido nitrico. Il ciclo dell'urea. Degradazione dei nucleotidi. Catabolismo di purine e pirimidine e patologie correlate - Sindrome di Lesch-Nyhan, deficit di adenosina deaminasi. Degradazione dell'eme: struttura e funzione dei sali biliari. Bioenergetica e regolazione del metabolismo energetico - disturbi del metabolismo energetico.

Biologia Molecolare

Struttura e replicazione del DNA; genoma ed esoma; organizzazione del materiale genetico: virus, batteri e cellule eucariotiche; alterazioni del genoma e meccanismi evolutivi; meccanismi di riparazione del DNA; controllo dell'espressione genica: promotori ed enhancer. Struttura e funzione dei vari tipi di RNA; maturazione dell'mRNA.

Editing del genoma e il concetto di terapia genica, sviluppo e applicazioni della tecnica CRISPR/Cas9. Cenni sulla sintesi delle proteine: inizio, allungamento e terminazione della traduzione; modifiche post-traduzionali.

Metodi di studio del DNA e dell'RNA: amplificazione enzimatica e rilevazione degli acidi nucleici; sequenziamento del DNA e metodi di sequenziamento massivo di nuova generazione (NGS); applicazioni dell'analisi di sequenza in contesti diagnostici, epidemiologici e forensi.

MODALITÀ DI INSEGNAMENTO

L'insegnamento è strutturato in 120 ore di didattica frontale (80 di biochimica e 40 di biologia

molecolare), suddivise in lezioni da 2 ore in base al calendario accademico. La didattica frontale prevede lezioni teoriche sugli argomenti del programma.

MODALITÀ DI VERIFICA DELL'APPRENDIMENTO

L'esame finale consisterà di una prova scritta seguita da una prova orale. Il test scritto sarà composto da 30 domande con risposte sia a scelta multipla sia a risposta aperta (20 domande di biochimica e 10 di biologia molecolare); per ogni risposta esatta verrà assegnato un punto. Per ogni risposta errata o mancante verranno assegnati 0 punti. Il punteggio finale della prova scritta sarà dato dalla somma dei punteggi delle risposte corrette. Per accedere all'esame orale lo studente dovrà totalizzare almeno 18 punti. Durante la prova orale la Commissione esaminatrice valuterà la capacità da parte dello studente di esporre correttamente le conoscenze acquisite durante l'insegnamento integrato della biochimica e della biologia molecolare, e la capacità di applicarle in ambito medico. Saranno inoltre valutati: autonomia di giudizio (making judgements), abilità comunicative (communication skills) e capacità di apprendimento (learning skills) secondo quanto indicato nei descrittori di Dublino.

ATTIVITÀ DI SUPPORTO

Oltre all'attività di didattica frontale, gli studenti potranno usufruire di 2 ore di ricevimento con il docente di biochimica (Prof. Lazzarino dalle 10:00 alle 11:30 di ogni martedì), e con i docenti di biologia molecolare (Prof.ssa Capobianchi e Prof.ssa Montagna, il ricevimento studenti avviene previo appuntamento scrivendo via email).

TESTI CONSIGLIATI E BIBLIOGRAFIA

Biochimica

- David L. Nelson; Michael M. Cox. "Lehninger Principles of Biochemistry" Seventh Edition – 2017. W. H. Freeman
- Voet D, Voet JG, Pratt CW. "Principles of Biochemistry (international student version)" IV edition – John Wiley and Sons Inc.
- Christopher K. Mathews , Van Holde, K. E. "Biochemistry" IV edition –2012. Pearson.

Biologia molecolare

- WATSON James D , BAKER Tania A , BELL Stephen P , GANN Alexander , LEVINE Michael , LOSICK Richard. Biologia molecolare del gene (Edizione 7) Zanichelli 2015;
- Michael M. Cox, Jennifer Doudna, Michael O'Donnell. Biologia Molecolare. Principi e tecniche, Zanichelli 2013
- Amaldi, Benedetti, Pesole, Plevani, Biologia Molecolare (Edizione 3), 2018