

## **BIOLOGIA MOLECOLARE** **corso integrato di Biochimica**

<b>Codice Disciplina : MC017</b> <b>Codice Corso integrato : MC008</b>	<b>Settore : BIO/11</b>	<b>N° CFU: 2,00</b>
<b>Docente:</b> <b>Graziani Andrea</b>	<b>Ore : 24</b>	<b>Corso di Laurea :</b> Medicina e Chirurgia Anno : II Semestre : I

### Obiettivo del modulo

Il modulo ha l'obiettivo di permettere l'apprendimento delle principali tecnologie biologico molecolari, delle strategie gnomiche per lo studio della funzione dei geni e della regolazione della trascrizione.

### Conoscenze ed abilità attese

Lo studente deve essere in possesso delle indispensabili nozioni di Biochimica, Genetica e Biologia Cellulare.

### Programma del corso

#### Meccanismi molecolari dell'apoptosi

- la trasduzione del segnale pro-apoptotico (ruolo dei recettori pro-apoptotici, adattatori, caspasi regolatorie)
- l'esecuzione del programma apoptotico (caspasi effettrici e i loro substrati più rilevanti, il fenotipo apoptotico, fagocitosi)
- i meccanismi inibitori dell'apoptosi
- ruolo del mitocondrio nell'attivazione del programma apoptotico (ruolo delle diverse classi delle proteine della famiglia Bcl2 )
- la trasduzione del segnale anti-apoptotico

#### Meccanismi della risposta allo stress

- meccanismi molecolari della risposta allo stress (ruolo delle proteine JNK), con particolare attenzione ai meccanismi della risposta al danno del DNA (riconoscimento del danno, ruolo delle proteine RAD, ATM, p53 ecc...)
- ruolo e regolazione della proteina p53 nella regolazione dell'apoptosi

#### Ciclo cellulare

- le diverse fasi del ciclo cellulare
- meccanismi molecolari che garantiscono la progressione del ciclo cellulare
- concetto di checkpoint
- ruolo e regolazione (trascrizione e post-traduzionale, positiva e negativa) dei diversi complessi ciclica/cdk
- meccanismi molecolari mediante i quali i fattori di crescita promuovono la proliferazione cellulare
- nesso fra meccanismi che regolano la proliferazione e meccanismi apoptotici
- ruolo e regolazione della proteina p53 nella regolazione del ciclo cellulare

#### Oncogeni

- definizioni operative di cellula trasformata tumoralmente. Significato delle mutazioni somatiche e dell'instabilità genomica nell'oncogenesi
- ruolo dello studio dei virus oncogeni nell'identificazione degli oncogeni e quindi dei meccanismi oncogenici. Cenni di oncologia molecolare
- definizioni di oncogene/proto-oncogene e significato di mutazione dominante attivatoria
- classi di oncogeni, secondo categorie funzionali. Esempi di meccanismi molecolari di "attivazione oncogenica" di proto-oncogeni

- ruolo delle mutazioni perdita/riduzione di funzione in geni con funzione inibitoria (anti-oncogeni)
- ruolo delle mutazioni di p53 nella tumorigenesi
- concetto di progressione tumorale
- nesso fra trasduzione del segnale dei fattori di crescita, regolazione del ciclo cellulare, regolazione dell'apoptosi e tumorigenesi

#### Gnomica Comparata

- basi genomiche della complessità
- concetto di "pattern genes", geni la cui funzione regola in modo coordinato la funzione di altri geni. Poche mutazioni nei pattern genes sono in grado di modificare grandemente il fenotipo. Esempi dai geni omeotici
- significato della duplicazione genica nell'evoluzione degli organismi
- significato della regolazione della trascrizione genica nel generare strutture e fenotipi complessi. Esempi e argomentazioni

#### Regolazione della trascrizione

- definizione di gene, di sequenze promotore, sequenze enhancer, sequenze isolatore
- definizione di attivatore, coattivatore e repressore trascrizionale
- organizzazione modulare degli attivatori trascrizionali in domini indipendenti
- concetto della combinatorialità dell'attivazione/repressione trascrizionale: numerosi esempi di attivatori trascrizionali regolati da segnali extracellulari
- le 4 classi di attivatori trascrizionali: H-L-H, H-T-H, a dita di Zinco, a cerniera di leucina: per ciascuno di questi particolarità strutturali, regolazione della funzione, ruolo funzionale e regolativi di omo- e eterodimeri. Esempi.

#### Meccanismi molecolari dell'attivazione dei recettori per ormoni steroidei, tiroideo, retinoidi, etc.

- organizzazione strutturale. Domini conservati e domini divergenti. Significato di omo- e eterodimeri.
- basi molecolari del riconoscimento delle sequenze promotore/enhancer
- diverse strategie di regolazione trascrizionale da parte di recettori steroidei e recettore dell'ormone tiroideo

#### Regolazione cromatinica dell'espressione genica

- cenni sulla struttura e organizzazione strutturale della cromatina (nucleosomi, ruolo e funzione degli istoni nell'assemblaggio dei nucleosomi, ecc...)
- necessità sterica della "apertura" della struttura cromatinica perché la RNA polimerasi possa accedere al gene. Ruolo del rimodellamento cromatinico
- metilazione del DNA: sequenze maggiormente metilate, isole CpG
- implicazioni biochimiche e biologiche della metilazione del DNA. Esempi dei meccanismi molecolari mediante i quali la metilazione interferisce con la regolazione trascrizionale di un gene.
- modificazioni post-traduzionali degli istoni: acetilazione, metilazione e fosforilazione. Significato funzionale e sue basi molecolari. Il codice istonico. Reversibilità/irreversibilità
- i coattivatori sono frequentemente enzimi con attività acetil-transferasica. Esempi.
- esempi di proteine con attività deacetilasica
- esempi di regolazione dell'espressione genica mediante regolazione istonica
- basi molecolari del silenziamento genico
- meccanismi epigenetici: basi molecolari della trasmissione del pattern di silenziamento genico alle cellule figlie
- basi molecolari dell'imprinting

#### Cenni sulle Tecniche di Biologia molecolare

#### Esercitazioni

non previste

Attività a scelta dello studente

A partire dal II anno gli studenti hanno la possibilità di partecipare all'attività del laboratorio di Biochimica.

Supporti alla didattica in uso alla docenza

Videoproiettore e computer con collegamento Internet in dotazione all'aula.

Strumenti didattici

Presentazioni in formato MS-Power Point, CD-ROM interattivi e siti internet didattici.

Materiali di consumo previsti

Agli studenti verrà consegnata una copia elettronica delle immagini proiettate.

Eventuale bibliografia

Libri di testo consigliati:

- |                            |                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|
| - Amaldi, Benedetti, et al | Biologia Molecolare (Ambrosiana) 2010               |
| - Alberts, Watson, et al.: | Biologia Molecolare della Cellula (Zanichelli) 2009 |
| - Lodish, Darnell,         | Biologia Molecolare della cellula (Zanichelli) 2009 |
| - J. Watson                | Biologia Molecolare del Gene (Zanichelli) 2009      |
| - Lewin:                   | Il Gene X (solo inglese)                            |

Verifica dell'apprendimento

L'esame finale costituisce parte di una prova scritta volta a verificare la preparazione di base dello studente; la preparazione di un elaborato scritto ed una breve esposizione, eventualmente in lingua inglese, di un argomento libero scelto dallo studente (lavoro sviluppato nell'ambito delle attività didattiche interattive); un colloquio coi Docenti, tendente a verificare il livello di preparazione e la capacità dello studente di integrare le informazioni acquisite.