

Corso di laurea in Medicina
Corso integrato di Biochimica e Biologia Molecolare
Modulo di Biologia Molecolare 2015-16

Prof. Giuliana Pelicci

Libri di testo di riferimento:

Alberts et al. "Biologia Molecolare dell Cellula" V ed. Zanichelli
Lodish et al. "Biologia molecolare della cellula", IV ed. Zanichelli
Lewin "Il gene X", ed. Zanichelli
B. Lewin et al.: Il Gene 2°ed compatta (Zanichelli, 2011)
Amaldi et al. "Biologia Molecolare", seconda edizione (Ambrosiana)
Michael M Cox Biologia Molecolare (Zanichelli)

Programma

- Introduzione alla biologia molecolare. Le basi genomiche della complessità: il ruolo del controllo dell'espressione genica, cenni di genomica comparata.
- Mappatura del genoma umano e descrizione dei risultati principali.

Basi molecolari dell'epigenetica: struttura e regolazione della cromatina

- struttura dei nucleosomi e organizzazione della cromatina
- Gli istoni e le loro modificazioni (acetilazione, metilazione, fosforilazione).
- Meccanismi del rimodellamento istonico e delle modificazioni della cromatina e loro ruolo nella regolazione dell'espressione genica. Bromodomini e cromodomini. Ruolo e esempi di enzimi modificatori istonici: istone acetil transferasi (HAT), istone deacetilasi. Complessi di rimodellamento istonico.
- Esempi di terapia epigenetica e di malattie epigenetiche.
- Metilazione del DNA: significato biologico, ruolo di DNA metil-transferasi, meccanismi mediante cui la metilazione del DNA regola l'espressione genica. Inattivazione del cromosoma X, imprinting genetico.

Regolazione della trascrizione

- Trascrizione e regolazione negli eucarioti: RNA polimerasi II, struttura del promotore, fattori basali di Pol II e assemblaggio del complesso di inizio. Ruolo del Mediatore.
- Meccanismi di riconoscimento dei siti di avvio della trascrizione: TATA box e formazione dei complessi di avvio della trascrizione.
- Ruolo delle sequenze regolatrici della trascrizione e i fattori che regolano la trascrizione (fattori di trascrizione e loro organizzazione modulare e dimerica).
- Ruolo delle interazioni fra i fattori di trascrizione e i complessi di rimodellamento della cromatina e di modificazione degli istoni nella regolazione della trascrizione. Esempi.
- Meccanismi di repressione della trascrizione.
- Diverse strategie di regolazione della funzione degli attivatori della trascrizione. Esempi (NF- κ B)
- Le classi strutturali dei fattori di trascrizione: elica-ansa-elica (omeogeni), elica-giro-elica (Myc/MAX/Mad), Cerniera di leucine (Jun, Fos, CREB, NFAT), dita di zinco (recettori per glicocorticoidi, estrogeni, acido retinoico). Per ciascuna classe: elementi strutturali e meccanismi di interazione con il DNA, regolazione della funzione, cenni sulla funzione e sui geni regolati.

La maturazione dell'RNA e il controllo post-trascrizionale

- Significato di del capping e della poliadenilazione dei trascritti. Cenni sui meccanismi di capping, poliadenilazione e terminazione del mRNA.
- Generalità sulla natura discontinua dei geni e significato dello splicing.
- Lo spliceosoma e i meccanismi molecolari dello splicing. Lo splicing alternativo

- Regolazione del riconoscimento dei siti di splicing: le sequenze ESE/ISE e ESS/ISS. Le proteine SR (contenenti i domini RRS) e le proteine hRNPs nella regolazione dello splicing.
- Esempi di patologie causate da mutazioni che deregolano lo splicing.
- Meccanismi di editing del mRNA.
- Cenni sulla regolazione del trasporto e della localizzazione degli mRNA.

Non-coding RNAs

- micro-RNA: struttura genica, trascrizione e maturazione, ruolo delle proteine Dicer e RISC, diversi meccanismi di regolazione dell'espressione genica (trascrizione, stabilità mRNA e traduzione).
- impatto della scoperta dei microRNA nello studio della funzione dei geni, nei tumori e prospettive cliniche.
- short-interfering RNAs; utilizzo nella ricerca di base e nella clinica.
- ruolo dei microRNA nei tumori