



# UNIVERSITÀ DI PISA

---

## BIOCHIMICA CELLULARE

**ROBERTA MOSCHINI**

Anno accademico	2019/20
CdS	BIOLOGIA MOLECOLARE E CELLULARE
Codice	177EE
CFU	9

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
BIOCHIMICA CELLULARE	BIO/10	LEZIONI	72	MARCELLA CAMICI ROBERTA MOSCHINI

### Obiettivi di apprendimento

#### *Conoscenze*

Lo studente, al termine del corso, sarà in grado di dimostrare una buona conoscenza delle principali problematiche legate alla biochimica cellulare. Avrà acquisito conoscenze sui principali ruoli e funzioni delle proteine nel contesto del sistema cellulare sia dal punto di vista strutturale che metabolico. Infine sarà a conoscenza delle più recenti ricerche sui principali meccanismi coinvolti nella regolazione cellulare sia in condizioni normali che patologiche.

#### *Modalità di verifica delle conoscenze*

La verifica delle conoscenze avverrà mediante un esame orale.

Lo studente verrà valutato sulla sua capacità di discutere i principali contenuti del corso utilizzando la terminologia appropriata. - Nel corso della prova orale lo studente deve essere in grado di dimostrare la sua conoscenza del materiale didattico evidenziando la capacità di discutere con proprietà di linguaggio gli argomenti trattati nel corso. Rilevante risulterà anche la capacità dello studente di creare eventuali collegamenti fra gli argomenti trattati, che evidenzierà la sua capacità di sviluppare un'ampia visione d'insieme su quella che è la biochimica della cellula.

#### *Capacità*

Al termine del corso lo studente sarà in grado di:

- acquisire conoscenze più approfondite sulla relazione, struttura e funzione delle proteine
- comprendere i meccanismi cellulari legati al folding e conoscere le condizioni patologiche che si realizzano quando questi sistemi non funzionano
- conoscenza più approfondita del metabolismo cellulare
- conoscenza più approfondita delle condizioni di stress ossidativo
- conoscenza più approfondita del ruolo e dell'azione di alcuni fattori di trascrizione es. Nrf2 e HIF coinvolti nel meccanismo di regolazione cellulare

#### *Modalità di verifica delle capacità*

Le capacità acquisite verranno valutate mediante esame orale

#### *Comportamenti*

Lo studente al termine del corso sarà in grado di

- presentare e discutere i principali processi del metabolismo e della regolazione cellulare sia in ambito fisiologico che patologico

#### *Modalità di verifica dei comportamenti*

Durante l'esame orale verrà valutata positivamente la capacità dello studente di correlare diversi argomenti trattati nel corso.

#### *Prerequisiti (conoscenze iniziali)*

Buone conoscenze di Biochimica generale

#### *Programma (contenuti dell'insegnamento)*

Cenni di classificazione delle proteine. Concetto di struttura supersecondaria e struttura superterziaria e presentazione dei principali modelli



## UNIVERSITÀ DI PISA

proteici: esempi. Proteine che legano i nucleotidi: il Rossmann fold. I motivi Walker A e Walker B nelle proteine che legano NTP. Nuove tecniche di targeting delle proteine. Il protein folding in vivo; enzimi che assistono il folding: la peptidil prolil isomerasi e la proteina disolfuro isomerasi. Introduzione agli chaperone molecolari le Hsp100 e le Hsp70. I cochaperone che ne regolano l'attività. Hsp60 esempio il sistema GroEL/GroES; small heat shock proteins esempio le alfa cristalline; le Hsp90. Ruolo delle heat shock proteins nei diversi stadi della patologia tumorale. Protein misfolding. La struttura beta amiloide: principali caratteristiche. Principali patologia legate al misfolding: serpinopatie; morbo di Alzheimer. La proteina prionica cellulare e principali differenze con la sua forma malata. Cenni sulla digestione di proteine della dieta. Turnover proteico. Il sistema ubiquitina-proteasoma. Attivazione ubiquitina (E1, E2, E3). Struttura e funzione proteasoma: core e cappuccio. Degradazione proteica associata a reticolo endoplasmatico (ERAD). Ubiquitinazione, patogenesi e cancro. Cenni su ubiquitina e processi proteasoma-indipendenti: attivazione NF- $\kappa$ B e internalizzazione di recettori di membrana. Sistema lisosomiale: autofagia e eterofagia, sistema calpaina/calpastatina. Metabolismo amminoacidi. Metabolismo di neurotrasmettitori. Acetilcolina: colina acetiltransferasi e acetilcolinesterasi: inibitori (gas nervini). Catecolammine: dopamina, noradrenalina e adrenalina: sintesi e degradazione. Serotonina: sintesi e degradazione. Istamina: sintesi e degradazione. Il gruppo eme: sintesi e degradazione. Generalità su nucleotidi purinici e pirimidinici. Sintesi di PRPP via PRPS. La via di biosintesi "de novo" delle purine. IMP: un importante punto di diramazione. Regolazione della biosintesi "de novo" delle purine. La biosintesi "de novo" delle pirimidine e sua regolazione. Ribonucleotide reductasi: meccanismo di reazione radicalico. Regolazione. Timidilato sintasi e diidrofolato reductasi: bersaglio per agenti chemioterapici. Come funziona Fluoro-uracile. Catabolimo di purine e pirimidine. Xantina ossidasi e gotta. Recupero di purine e pirimidine. Sindromi neurologiche legate a errori del metabolismo purinico: cenni. Sindrome di Lesch-Nyhan e SCID. Sintesi di HMGCoA e HMGCoA riduttasi. Sistema di regolazione di HMG-CoA riduttasi: fosforilazione e SREBP. Lipoproteine. Internalizzazione LDL recettore-dipendente. Cenni su acidi biliari e ormoni steroidei. Prostaglandine, trombossani e leucotrieni: cenni di sintesi. Importanza di arachidonato e acidi grassi essenziali. COX e antinfiammatori non steroidei. Membrane: glicerofosfolipidi e sfingolipidi: cenni sulla sintesi. Proteine di membrana. Glicoforina. Proteine prenilate, acilate e con ancora GPI. Fluidità e asimmetria delle membrane. Zattere lipidiche e caveole. La via del fosfoinositide: Gq, PLC, PIP2, IP3, Calcio, PKC. Proteine canali: canale del potassio (selettività), acquaporine. Trasportatori passivi: GLUT. Trasporto attivo primario: pompa Na/K e pompa del Ca. Trasportatori ABC: MDR e CFTR. Trasporto attivo secondario: simporto Na-Glucosio. Smistamento delle proteine alle varie strutture di membrana. La via secretoria. Traslocazione co-traduzionale e post-traduzionale nel reticolo endoplasmatico. SPR e SR. Attività GTPasica. Il Traslocone. Inserimento delle proteine transmembrana nel doppio strato lipidico. Sintesi della coda di GPI ed aggiunta alla proteina. Processo di N-glicosilazione nel RE: oligosaccaride transferasi. Sistema calnessina/calreticolina e UGGT. Controllo di qualità nel RE. UPR in lievito e nei mammiferi. Smistamento a mitocondrio: funzioni di TOM e TIM. Metabolismo tumorale. Basi molecolare dell'effetto Warburg. Importanza di PKM2. Metabolismo del NAD: sintesi. Signalling NAD-dipendente: MonoADP ribosilazione, PoliADP ribosilazione, sirtuine, CD38. Lo stress ossidativo: definizione; formazione delle specie reattive dell'ossigeno. Danni ossidativi sulle proteine: rottura del legame peptidico. Modifiche ossidative reversibili ed irreversibili. La perossidazione lipidica. Prodotti della perossidazione lipidica: malondialdeide e idrossinonenale. Reattività dell'idrossinonenale. I principali sistemi di difesa antiossidante. Redox signaling: approfondimento del ruolo delle specie reattive dell'ossigeno, delle specie reattive dell'azoto e del 4-idrossinonenale come secondi messaggeri. Esempi di modifiche posttraduzionali: ADP ribosilazione di istoni; N-acetilazione di proteine. Correlazione fra autofagia, stress ossidativo e mitocondri: la mitofagia. mTOR come molecola coinvolta nel controllo della crescita cellulare e nelle patologie: cancro, obesità, diabete di tipi II e patologie neurodegenerative. HIF1, Hypoxia-Inducibile Factor-1: regolazione, geni target, coinvolgimento nelle principali patologie. Il fattore di trascrizione Nrf2: descrizione dei principali meccanismi che ne attivano il segnale; principali geni regolati da Nrf2. Caratteristiche strutturali di Nrf2 e regolazione dell'attività. Ruolo di Nrf2 nella regolazione del metabolismo cellulare. Struttura e regolazione di Nf-Kb. Meccanismi di attivazione e espressione genica regolata da questo fattore di trascrizione.

### Bibliografia e materiale didattico

Libri di testo: "Biochimica" Autori Voet and Voet Editore Zanichelli e "Cellule" Autori Pratt Autors Lewin, Cassimeris, Lingappa, Plopper Editore Zanichelli.  
Articoli scientifici su temi specifici quali la struttura delle proteine, e il metabolismo cellulare  
Slides relative alle lezioni.  
Ulteriore bibliografia sarà indicata

### Modalità d'esame

Esame Orale

Ultimo aggiornamento 20/01/2020 14:41