



UNIVERSITÀ DI PISA

GENETICA MOLECOLARE

ROBERTO SCARPATO

Academic year 2018/19
Course BIOLOGIA MOLECOLARE E
CELLULARE
Code 188EE
Credits 6

Modules	Area	Type	Hours	Teacher(s)
GENETICA MOLECOLARE	BIO/18	LEZIONI	48	ROBERTO SCARPATO

Obiettivi di apprendimento

Conoscenze

Approfondimento degli aspetti molecolari relativi a mutazione, ricombinazione, espressione genica, riparazione del DNA e genetica del cancro.

Programma (contenuti dell'insegnamento)

Introduzione al corso. Richiami dei concetti principali sulle sequenze del DNA, replicazione ed espressione genica.

Tetrad di guanina. Organizzazione delle tetrad e loro impatto su replicazione, trascrizione ed espressione genica. Le tetrad come possibile target terapeutico.

Organizzazione tridimensionale del nucleo interfascio. Proteine strutturali non istoniche e loro funzione.

Basi molecolari delle mutazioni puntiformi. Alcuni esempi. Le mutazioni dinamiche. Espansione di STR e fenotipi patologici. Il fenomeno dell'anticipazione. Meccanismi patogenetici e molecolari delle mutazioni dinamiche: il ruolo dell'enzima multifunzione FEN1.

Meccanismi molecolari delle mutazioni cromosomiche strutturali.

Variazioni del numero di sequenze genomiche: aneuploidie e CNV. Effetti gene-specifici e non gene-specifici delle CNV. Aneuploidia e proteotossicità.

Elementi trasponibili. Retrotrasposizione: LINE, HERV e SINE (Alu). Meccanismi ed effetti della retrotrasposizione: determinazione di fenotipi patologici. I trasposoni a DNA. Mutagenesi inserzionale e il sistema di Sleeping Beauty nel modello murino per lo studio dei geni del cancro. Aneuploidia e gametogenesi femminile (non-disgiunzione). Controllo della transizione metafase-anafase in meiosi I e II: ruolo di coesine, APC e SAC. Meccanismi e cause di aneuploidia in relazione all'età materna.

La ricombinazione omologa: crossing-over con e senza scambio marcatori. Riparazione dei DSB mediante ricombinazione omologa: meccanismi molecolari e proteine coinvolte. Il modello SDSA. Le giunzioni di Holliday e le resolvasi BTR, Mus-SLX e GEN1. Ricombinazione omologa e replicazione del DNA. Conversione genica. Effetti genetici della ricombinazione omologa. Altri meccanismi coinvolti nella riparazione dei DSB: Non Homologous End Joining classico e alternativo (A-EJ). La risposta al danno al DNA (DDR). Regolazione fra HR, NHEJ e A-EJ nella riparazione dei DSB. Sindromi correlate a difetti nei geni della riparazione dei DSB: Atassia teleangectasia, Sindrome di Bloom e di Nijmegen.

I sistemi di riparazione MMR e BER. Meccanismi molecolari regolazione e sindromi genetiche ad essi associate. Il sistema di riparazione NER. Meccanismi molecolari e sindromi genetiche associate. Xeroderma pigmentosum, Sindrome di Cockaine e Tricotiodistrofia.

Il processo della cancerogenesi alla luce della teoria evolutiva. I geni del cancro: protooncogeni, oncosoppressori e geni mutatori. Esempi di attivazione di protooncogeni: K-ras, BCR-ABL, c-Myc e ERB-2. Caratteristiche dei geni oncosoppressori TP53, RB1 e APC. Mutazioni inattivanti e ruolo delle 3 proteine nel promuovere l'instabilità genomica. La Sindrome di Li-Fraumeni, il modello "two hits" del retinoblastoma e il modello di Vogelstein nel cancro al colon-retto di tipo poliposico.

Bibliografia e materiale didattico

Genetica molecolare umana – Strachan, Read (Ed. Zanichelli, 2012) – Genetica. Un approccio molecolare (Russell, 2014) – Lezioni del docente.

Modalità d'esame

Orale

Ultimo aggiornamento 31/12/2018 15:35