

Obiettivi e Programmi

ORGANIZZAZIONE GENERALE DEL CORSO INTEGRATO DI BIOCHIMICA (15 CFU)

*Si tratta di un corso che intende integrare le conoscenze di Biochimica con quelle di Biologia Molecolare. Il corso è biennale e, nel vigente regolamento, è collocato in parte al primo ed in parte al secondo anno. Nel 2° semestre del primo anno gli studenti frequentano il corso di **Biochimica-I** (che richiede un impegno per 7 CFU), mentre nel 1° semestre del secondo anno frequentano il corso di **Biochimica-II**, che richiede un impegno per 8 CFU.*

BIOCHIMICA-I

Nel vigente ordinamento del CLS in Medicina e Chirurgia, il corso di Biochimica-I rappresenta un modulo del corso integrato di Biochimica, corso biennale che comprende anche il corso di Biochimica-II. Il corso di Biochimica-I si svolge nel secondo semestre del 1° anno, consiste in 60 ore di didattica frontale e prevede che lo studente acquisisca obiettivi formativi di Biochimica generale, di Biologia molecolare e di elementi di applicazioni biotecnologiche di interesse medico. Lo studente che supera la prova scritta di Biochimica-I in uno degli appelli programmati a partire dal mese di giugno di ogni anno acquisisce una **idoneità certificativa**, insieme ad un totale di 7 CFU.

Si ritiene che la collocazione del corso di Biochimica-I al secondo semestre del 1° anno sia ottimale, in quanto nel 1° semestre lo studente ha già frequentato i corsi di Chimica e di Biologia applicata e sta frequentando il primo corso di Genetica (che presenta argomenti complementari alla Biologia molecolare), acquisendo conoscenze essenziali per affrontare lo studio della Biochimica e della Biologia molecolare.

Obiettivi formativi:

Il corso di Biochimica-I persegue due obiettivi formativi principali, che hanno lo scopo di fornire le basi teoriche per la comprensione qualitativa e quantitativa dei fenomeni fisiologici:

- a) quello di far acquisire allo studente le conoscenze di base sulla struttura e sulla funzione fisiologica delle biomolecole, che sono indispensabili per la ottimale comprensione dei processi vitali delle cellule e degli organismi, con particolare riferimento ai processi metabolici ed ai meccanismi di regolazione degli stessi;
- b) quello di portare lo studente alla comprensione dei meccanismi che permettono alle informazioni presenti nel DNA di tradursi in funzioni cellulari, con particolare riferimento all'approfondimento delle conoscenze a livello molecolare e meccanicistico sulle funzioni biologiche degli acidi nucleici.

Per perseguire il primo obiettivo del corso di Biochimica-I lo studente deve:

- Acquisire una buona conoscenza della composizione chimica delle cellule e dei fluidi fisiologici.
- Acquisire la capacità di riconoscere, classificare e saper descrivere la struttura chimica delle principali classi di carboidrati (monosaccaridi, disaccaridi, degli omo- e etero-polisaccaridi), compresa la capacità di valutare le proprietà connesse con la presenza, in tali biomolecole, di gruppi funzionali, le proprietà chimico-fisiche e le caratteristiche molecolari che sono alla base delle loro proprietà biologiche.

- Acquisire la capacità di riconoscere, classificare e saper descrivere la struttura chimica delle principali classi di lipidi (acidi grassi, esteri del glicerolo, fosfolipidi, colesterolo) compresa la capacità di valutare le proprietà connesse con la presenza, in tali biomolecole, di gruppi funzionali, le proprietà chimico-fisiche e le caratteristiche molecolari che sono alla base delle loro proprietà biologiche.
- Acquisire la capacità di riconoscere, classificare e saper descrivere la struttura chimica dei venti amino acidi che costituiscono le proteine, compresa la capacità di valutare le proprietà connesse con la presenza, in tali biomolecole, di gruppi funzionali, le proprietà chimico-fisiche e le caratteristiche molecolari che sono alla base delle loro proprietà biologiche.
- Comprendere le basi della struttura e delle proprietà del legame peptidico, della struttura delle proteine, delle loro funzioni fisiologiche e dei rapporti tra struttura e funzione. In particolare lo studente deve saper descrivere la struttura primaria delle proteine, le principali strutture secondarie (alfa-elica, foglietto-beta, ripiegamenti-beta), la struttura terziaria, i domini strutturali e la loro classificazione, ed infine la struttura quaternaria. Deve conoscere e discutere le forze che stabilizzano la struttura tridimensionale delle proteine. Deve saper riconoscere le basi chimico-fisiche che determinano la strutturazione delle proteine globulari, delle proteine fibrose e delle proteine di membrana.
- Conoscere i fattori chimico-fisici che determinano la strutturazione nativa delle proteine (folding), il ruolo svolto dalle chaperonine, il processo di denaturazione (unfolding). Le basi teoriche del misfolding delle proteine e dell'aggregazione proteica, con formazione di fibrille amiloidi, e saper discutere sulle basi molecolari di malattie degenerative umane caratterizzate dalla deposizione di fibrille amiloidi.
- Conoscere le biomolecole della matrice extracellulare con particolare riferimento al collagene, alla sua struttura (comprese le modificazioni post-traduzionali) e alle sue funzioni. Saper descrivere la sua biosintesi e maturazione, il suo coinvolgimento in patologie umane. Conoscere la struttura e la funzione dell'elastina e dei proteoglicani.
- Conoscere e discutere la struttura, la funzione ed i rapporti struttura funzione delle proteine trasportatrici di ossigeno (mioglobina ed emoglobina). Saper discutere sui fenomeni cooperativi e allosterici che regolano la funzione dell'emoglobina. Conoscere le basi delle patologie molecolari dell'emoglobina nell'uomo.
- Conoscere la struttura chimica delle vitamine, la loro classificazione, le basi della loro funzione fisiologica, con particolare riferimento alle relazioni tra vitamine e coenzimi. Conoscere il fabbisogno giornaliero delle vitamine e le conseguenze patologiche di diete carenti delle varie vitamine.
- Acquisire le basi teoriche che consentiranno allo studente di conoscere la funzione biologica della catalisi. In particolare è indispensabile che lo studente conosca gli enzimi e i meccanismi della catalisi enzimatica, la funzione di cofattori e gruppi prostetici, le basi della definizione dell'attività catalitica, il significato del modello di cinetica enzimatica di Michaelis-Menten, il significato delle costanti K_m e V_{max} , i fattori che regolano l'attività enzimatica, le basi dell'inibizione competitiva, non competitiva, dell'inibizione irreversibile, e della regolazione allosterica. Conoscere le relazioni tra inibizione enzimatica ed alcune tipologie di farmaci. Conoscere la classificazione degli enzimi e le reazioni delle principali sottoclassi. Conoscere i principi e le tecniche dei dosaggi enzimatici ed esempi delle loro applicazioni in campo biomedico.
- Comprendere le basi della struttura e delle proprietà delle membrane cellulari e del trasporto transmembrana (i fosfolipidi e le proteine di membrana. Asimmetria del plasmalemma. La membrana eritrocitaria. Spettina e glicoforina. Trasporto passivo e trasporto attivo. Le ATPasi. Modello molecolare della Na^+/K^+ -ATPasi. Trasporto attivo del glucosio. Ciclo del glutatione. Termodinamica e cinetica del trasporto trans-membrana.

Per perseguire il secondo obiettivo del corso di Biochimica-I lo studente deve:

Conoscere le basi molecolari dell'informazione ereditaria (struttura dei nucleotidi e degli acidi nucleici. DNAsi. Endonucleasi di restrizione. Struttura e superstruttura della doppia elica del DNA).

- Conoscere il ruolo e le proprietà delle DNA polimerasi (attività enzimatiche. Meccanismo della replicazione del DNA e di controllo della fedeltà di copia. Il "proof reading" e meccanismi di correzione degli errori. Correlazioni con patologie umane, con l'invecchiamento e con le neoplasie) e della telomerasi.
- Conoscere le cause delle mutazioni nella struttura del DNA (forme tautomeriche delle basi, mutageni che modificano chimicamente il DNA, intercalanti, analoghi di basi).
- Conoscere i processi di trascrizione e maturazione degli RNA nei procarioti e negli eucarioti (RNA polimerasi: meccanismo della trascrizione e della terminazione. Modificazioni post-trascrizionali dell'RNA e splicing alternativo.
- Conoscere i meccanismi del controllo della espressione genica (struttura dei promotori procariotici ed eucariotici, con esempi di regolazione sia per procarioti che per eucarioti.
- Conoscere il meccanismo del processo traduzionale (codice genetico e sue proprietà; gli RNA transferti gli RNA ribosomali. Le aminoacil-tRNA sintetasi. Formazione del complesso di inizio. Le fasi di allungamento e terminazione. La fedeltà della traduzione. Meccanismi di correzione degli errori. Modificazioni post-traduzionali delle proteine).
- Conoscere la struttura, le funzioni e le relazioni struttura-funzione degli anticorpi (struttura delle immunoglobuline e caratteristiche delle varie porzioni. Origine della diversità anticorpale). Acquisire le basi teoriche e metodologiche per la comprensione delle **applicazioni biotecnologiche** alla Biologia e alla Medicina.

In particolare, lo studente deve:

- Conoscere le modalità di estrazione del mRNA, della preparazione del cDNA e dell'analisi di una libreria di cDNA tramite oligonucleotidi degenerati.
- Conoscere le tecniche di Southern blot e Northern blot.
- Conoscere le modalità di utilizzazione di vettori di espressione batterici e eucariotici, le tecniche di purificazione di proteine e di proteine ricombinanti (anche di fusione) espresse in batteri.
- Saper discutere sulla utilità della espressione di proteine eterologhe in microrganismi e suoi vantaggi. Saper descrivere alcuni esempi di espressione in batteri di proteine semplici (insulina, ormone della crescita, attivatore del plasminogeno, vaccino contro la meningite).
- Conoscere le tecniche di mutagenesi *in vitro* e l'esempio del vaccino per la pertosse. Conoscere i vettori shuttle per espressione in cellule di mammifero in coltura. Saper descrivere le tecniche di trasfezione ed espressione di proteine complesse in cellule di mammifero in coltura.
- Conoscere le tecniche di preparazione degli anticorpi monoclonali, comprese le modalità di selezione degli ibridomi.
- Saper discutere sull'importanza della umanizzazione degli anticorpi e sulla loro utilizzazione nella terapia antitumorale.
- Conoscere la tecnica della PCR e alcuni esempi di applicazione nella diagnosi di malattie infettive, di tumori e di malattie genetiche.
- Infine si ritiene necessario che lo studente conosca i lineamenti degli approcci metodologici di base generalmente usati per lo studio delle macromolecole e dei processi biologici, e discutere sulle loro principali applicazioni nei campi biologico e medico (**tecniche cromatografiche, elettroforetiche, spettroscopia di assorbimento** etc.).

BIOCHIMICA-II

Nel vigente ordinamento del CLS in Medicina e Chirurgia, il corso di Biochimica-II rappresenta un modulo del corso integrato di Biochimica, corso biennale che comprende anche il corso di Biochimica-I. Il corso di Biochimica-II si svolge nel primo semestre del 2° anno, consiste in 90 ore di didattica frontale.

Obiettivi formativi:

Il corso di Biochimica-II persegue tre obiettivi formativi principali che hanno lo scopo di far acquisire allo studente conoscenze di **Biochimica metabolica**, **Biochimica del sistema endocrino e sistemi di traduzione del segnale** e di **Biochimica sistematica umana**.

Per perseguire il primo obiettivo del corso di Biochimica-II, lo studente deve:

- Comprendere l'importanza degli alimenti come vettori di nutrienti, conoscere i meccanismi dei processi digestivi dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine alimentari, nonché conoscere i meccanismi di assorbimento dei prodotti della digestione. In particolare lo studente deve conoscere a) i principi alimentari compreso il valore biologico delle proteine alimentari; b) i livelli di assunzione raccomandati dei vari nutrienti; c) il ruolo delle sostanze essenziali e dei sali minerali; d) i regimi alimentari in alcune condizioni patologiche: diabete mellito, iperlipoproteinemia, insufficienza renale cronica; e) i fondamenti delle intolleranze alimentari.
- Acquisire una dettagliata conoscenza del metabolismo, sviluppando la capacità di descrivere le reazioni delle vie metaboliche sotto citate, di discutere la funzione fisiologica delle stesse inquadrando all'intermo del catabolismo o dell'anabolismo, di saper valutare i ricavi o i costi energetici connessi con le varie vie e di saper cogliere il significato fisiologico delle relazioni tra le vie metaboliche dei carboidrati, dei lipidi e dei composti azotati. In particolare, lo studente deve focalizzare il suo studio sulle seguenti vie metaboliche dei carboidrati, dei lipidi e dei composti azotati, nonché sul catabolismo terminale e la biosintesi dell'ATP:
- **CARBOIDRATI:** glicolisi, gluconeogenesi, glicogeno sintesi, glicogeno lisi, shunt dell'esosomono fosfato, destini metabolici del piruvato in condizioni aerobiche e anaerobiche. Metabolismo del fruttosio e del galattosio. Regolazione metabolica ed ormonale del metabolismo dei carboidrati. Basi metaboliche delle patologie correlate.
- **LIPIDI:** Biosintesi e degradazione (β -ossidazione) degli acidi grassi, dei trigliceridi e dei fosfolipidi. Processi di allungamento della catena carboniosa degli acidi grassi. Metabolismo degli acidi grassi insaturi, a numero dispari di atomi di carbonio, e ramificati. Metabolismo dei corpi chetonici e del colesterolo. Regolazione metabolica ed ormonale del metabolismo lipidico. La struttura ed il ruolo delle lipoproteine plasmatiche. Basi metaboliche delle patologie correlate.
- **COMPOSTI AZOTATI:** Metabolismo degli aminoacidi: deaminazione ossidativa e non ossidativa, transaminazione, ruoli della glutammato-deidrogenasi, biosintesi dell'urea. Metabolismo degli scheletri carboniosi degli aminoacidi glicogenici e chetogenici. Decarbossilazione degli aminoacidi: generazione di ammine biogene e loro metabolismo. Biosintesi e degradazione delle catecolammine. Biosintesi degli aminoacidi non essenziali. - Metabolismo delle basi azotate. Biosintesi e degradazione dei nucleotidi purinici e sua regolazione. Vie di recupero. Biosintesi dei deossiribonucleotidi. Catabolismo purinico, acido urico. Cenni sulle cause di iperuricemia. Cenni sulla gotta e sulla sindrome di Lesh-Nyhan. ADA. Biosintesi dei nucleotidi pirimidinici e sua regolazione. Uricemia orotica. Sintesi della timina. Cenni sugli antifolici e antimetaboliti: esempi di molecole antitumorali e antivirali. Sulfamidici. Metabolismo dell'EME: biosintesi e degradazione dell'EME, regolazione. Cenni sulle malattie metaboliche connesse al metabolismo dell'EME (porfirie). Pigmenti biliari. Metabolismo del ferro. Basi metaboliche delle patologie correlate.

- **CATABOLISMO TERMINALE:** il complesso della piruvato deidrogenasi. Il ciclo del citrato (ciclo di Krebs). Regolazione del complesso PDH e del ciclo di Krebs.
- **RESPIRAZIONE CELLULARE:** catena respiratoria: il processo in generale, i complessi mitocondriali, i trasportatori di elettroni e, in particolare, ogni singola tappa. Richiami di Bioenergetica: relazione tra variazione del potenziale di ossidoriduzione ed energia libera. Meccanismo chemio-osmotico della fosforilazione ossidativa. I trasportatori della membrana mitocondriale interna. Regolazione della respirazione. Effetto Pasteur.

Per perseguire il secondo obiettivo del corso di Biochimica-II (BIOCHIMICA DEL SISTEMA ENDOCRINO E SISTEMI DI TRASDUZIONE DEL SEGNALE), **lo studente deve:**

- Conoscere i dettagli della organizzazione gerarchica del sistema di ghiandole endocrine e la biosintesi degli ormoni: il sistema ipotalamo-ipofisario i fattori di rilascio, i fattori inibenti il rilascio, le somatotropine GH, PRL, lattogeno placentare. Ormoni glicoproteici, TSH, FSH, LH, HCG. Ormoni tiroidei. Eicosanoidi. Insulina, glucagone. Adrenalina e noradrenalina. Ormoni corcosurrenali. Ormoni sessuali maschili e femminili.
- Conoscere i recettori di membrana e citoplasmatici. RTK, GCPR, recettori accoppiati a tirosina chinasi, recettori enzimatici, recettori serino-treonina chinasi. Loro adattatori e trasduttori del segnale citoplasmatici.
- Conoscere i secondi messaggeri. cAMP, cGMP, ROS, NO, fosfatidilinositolo-3-fosfato, calcio, inositolo-3,4,5-trisfosfato. Via di trasduzione del segnale attivate a valle dei secondi messaggeri.
- In generale, conoscere gli ormoni, la loro classificazione, la loro funzione fisiologica ed i meccanismi della loro azione. In particolare lo studente deve conoscere i tipi di recettore, la loro classificazione in superfamiglie, la desensibilizzazione e la down-regulation.
- Conoscere i meccanismi di trasduzione del glucagone e dei recettori alfa e beta adrenergici. Conoscere la funzione ed il meccanismo di azione delle proteine che legano il GTP, e dei secondi messaggeri correlati. ADP-ribosilazione: le tossine del colera e della pertosse. La PKA ed i suoi substrati. La fosforilasi chinasi. Le fosfo(Ser/Thr) e Tyr protein fosfatasi. - Conoscere il meccanismo di segnalazione degli ormoni steroidei e tiroidei. Biosintesi degli ormoni steroidei e regolazione. I minerali-corticoidi. I glicocorticoidi. Gli ormoni ad azione anti-infiammatoria. Gli steroidi sessuali. I progestinici. Gli ormoni della tiroide: T3 e T4. Biosintesi e ruolo. Omeostasi del Calcio: paratormone, calcitonina e vitamina D. - Conoscere la funzione dell'acido arachidonico come precursore degli eicosanoidi.
- Conoscere la funzione delle fosfolipasi: il fosfoinositide di membrana, la fosfolipasi C, la segnalazione legata allo ione calcio, le proteine leganti il calcio, la calmodulina, la protein chinasi C. Il fosfatidilinositolo 3-fosfato e la segnalazione di PKB.
- Conoscere il concetto di protooncogene e di oncogene e le relative funzioni fisiologiche e patologiche. La p21-Ras. La pp60 Src. Il reclutamento di proteine e la cascata di segnalazione. L'insulina: sintesi, maturazione e rilascio. Il recettore insulinico. Effetti dell'insulina sul metabolismo. Il recettore delle cellule T. Le fosfotirosina protein fosfatasi. I recettori ad attività GTPasica. La NO sintasi.

Per perseguire il terzo obiettivo del corso di Biochimica-II (BIOCHIMICA SISTEMATICA UMANA: METABOLISMO DI ALCUNI ORGANI E TESSUTI E LORO CORRELAZIONI ED INTEGRAZIONI), **lo studente deve:**

- Saper discutere sulla specializzazione metabolica del tessuto epatico: ed in particolare del ruolo del fegato nella regolazione della glicemia, conoscere la biosintesi ed il ruolo dei sali e

dei pigmenti biliari (cenni sui vari tipi di ittero), conoscere la biosintesi il ruolo degli acidi uronici, ed i meccanismi della detossificazione degli xenobiotici.

- Saper discutere sulla specializzazione metabolica del tessuto renale: regolazione della glicemia. Regolazione dell'equilibrio idro-salino. Sistema renina-angiotensina. Aldosterone. ADH. Eritropoietina. Sintesi e metabolismo della creatina. Glutaminasi. Composizione dell'urina.
- Saper discutere sulla Biochimica del sangue. Composizione del plasma. Lipoproteine. Glicolisi eritrocitaria: biosintesi e ruolo del 2,3-bisfosfoglicerato. Emoglobina fetale ed emoglobine patologiche. Metabolismo degli eritrociti, globuli bianchi e piastrine. I principi biochimici della coagulazione del sangue.
- Saper discutere sulla specializzazione metabolica del tessuto nervoso. Metabolismo del tessuto nervoso. Proteine dei canali ionici. Neurotrasmettitori e neuromodulatori. Diabete di tipo III. Meccanismo biochimico della visione.
- Saper discutere sulla specializzazione metabolica del tessuto adiposo. Tessuto bianco e tessuto bruno, differenze e similitudini. Metabolismi correlati. Termogenesi. Browning e whitening e loro regolazione trascrizionale da catecolammine, temperatura ed esercizio fisico. Tessuto adiposo come ghiandola endocrina.
- Saper discutere sulla specializzazione metabolica dei tumori. Metabolismo Warburg e reverse Warburg. Deregolazione del ciclo di Krebs. Specie reattive dell'ossigeno e cancro. Stabilizzazione del fattore trascrizionale HIF. Le relazioni con il microambiente tumorale. Acidità peritumorale.