

PROF. DIANA FIORENTINI
PROGRAMMA "MODULO BIOCHIMICA I" (7CFU) - A.A. 2011-2012
(la conoscenza di questi argomenti sarà accertata mediante prova orale)

La logica molecolare della vita: Biomolecole. Legami deboli. Richiami di termodinamica.

Amminoacidi e proteine: Struttura, proprietà e classificazione in base al gruppo R degli amminoacidi. I quattro livelli di organizzazione strutturale delle proteine. Caratteristiche del legame peptidico e struttura primaria. Struttura secondaria: alfa-elica, struttura beta, ripiegamenti beta. Proteine fibrose: α e β cheratine e collagene. Motivi della struttura proteica. Struttura terziaria e domini, ripiegamento delle proteine, denaturazione. Struttura quaternaria.

Funzione delle proteine: mioglobina ed emoglobina: Struttura dell'eme. Struttura e funzione di mioglobina (Mb) ed emoglobina (Hb). Curve di saturazione di Mb e Hb con l'ossigeno. Cooperatività di legame. Stati T ed R. Modulatori allosterici di Hb: effetto di pH, CO₂ e 2,3-BPG. Cenni a Hb fetale, Hb patologiche, anemia falciforme e talassemie.

Catalisi enzimatica: Caratteristiche degli enzimi. Delta G, delta G zero standard e costante di equilibrio. Equilibrio e velocità di reazione. Energia di attivazione. Meccanismo d'azione degli enzimi. Complesso ES. Effetto del pH e della T. Principali meccanismi di catalisi

Cinetica enzimatica, inibizione e regolazione: Velocità di reazione ed attività enzimatica. Cinetica di Michaelis e Menten. Significato di V_{max}, K_m, k_{cat}, k_{cat}/K_m. Cenni al grafico degli inversi. Inibizione enzimatica reversibile competitiva e non competitiva: descrizione, valutazioni cinetiche. Inibizione enzimatica e sviluppo di farmaci. Enzimi allosterici e cinetica sigmoidale. Stati T ed R. Effetti omotropici ed eterotropici dei modulatori allosterici. Modificazioni covalenti reversibili (chinasi e fosfatasi) e irreversibili (zimogeni). Isoenzimi.

Emostasi: Ruolo delle piastrine. Vie estrinseca ed intrinseca. Cascata della coagulazione. Serina proteasi. Carbossilazione dei residui di glutammato e legame con il Calcio. Ruolo della vitamina K. Trasformazione del fibrinogeno in fibrina. Farmaci anticoagulanti. Cenni ai difetti dell'emostasi.

Carboidrati: Monosaccaridi: ribosio, desossiribosio, glucosio, fruttosio, galattosio. Disaccaridi: legame glicosidico, strutture di maltosio, lattosio, cellobiosio, saccarosio e specifici enzimi idrolitici. Omopolisaccaridi: struttura e funzioni di amido, glicogeno e cellulosa. Eteropolisaccaridi: cenni agli eteropolisaccaridi della matrice extracellulare, acido ialuronico, eparina.

Nucleosidi e nucleotidi: Costituenti dei nucleotidi: zuccheri, basi azotate e gruppo fosfato. Legame N-glicosidico e formazione di nucleosidi. Legame estereo e formazione di nucleotidi. Nomenclatura. Legami esterei e legami anidridici. Nucleosidi mono, di- e trifosfati. Struttura e idrolisi dell'ATP. Funzioni dei nucleotidi. Struttura, formazione e degradazione di AMPc e GMPc.

Lipidi: Struttura di acidi grassi, triacilgliceroli, dei glicerofosfolipidi e degli sfingofosfolipidi. Generalità sulle loro funzioni. Struttura dei glicolipidi e gangliosidi. Struttura e funzioni del colesterolo. Cenni alle lipoproteine plasmatiche. Lipidi come segnali: eicosanoidi serie omega 3 e omega 6.

Specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto: Definizioni. Descrizione della molecola di O₂. Formazione e reattività di radicale anione superossido, perossido di idrogeno, radicale ossidrilico e ossido nitrico. Reazioni di Fenton e di Haber-Weiss. Effetti fisiologici delle ROS/RNS: biosegnalazione. Effetti dannosi di ROS/RNS. Definizione di stress ossidativo e di antiossidante. Meccanismi d'azione degli antiossidanti. Tocoferolo e chain breakers; SOD, catalasi, glutatione perossidasi e glutatione reduttasi. Cenni a proteine di sequestro dei metalli.

Membrane biologiche: Funzioni, struttura, composizione relativa. Proteine integrali e periferiche. Fluidità: ruolo della temperatura, della presenza di acidi grassi insaturi e del colesterolo. Modello a mosaico fluido, movimento di proteine e lipidi, asimmetria del doppio strato. Descrizione di lipid rafts e caveole e loro significato funzionale. Glicolipidi: descrizione dei gruppi sanguigni secondo il sistema AB0.

Trasporto di membrana: Permeabilità selettiva delle membrane. Concetto di diffusione semplice e diffusione facilitata. Cinetica e termodinamica del trasporto. Meccanismo d'azione delle proteine di trasporto. Classificazione dei vari tipi di trasporto. Diffusione facilitata o trasporto passivo. Il trasporto passivo di glucosio e la famiglia GLUT. Sistemi di cotrasporto: uniporto, simporto e antiporto. Trasporto attivo primario e secondario. Na⁺-K⁺-ATPasi. Trasporto attivo intestinale del glucosio. Pori e canali. Acquaporine.

Introduzione al metabolismo: Introduzione al metabolismo: catabolismo ed anabolismo. Reazioni redox e coenzimi che partecipano alle reazioni ossido-riduttive. Struttura di NAD⁺/NADH e NADP⁺/NADPH e loro diverso significato fisiologico. Esempio: lattico deidrogenasi. Struttura di FMN/FMNH₂ e FAD/FADH₂. Esempio: succinato deidrogenasi. Liberazione di energia a tappe. Reazioni accoppiate. Idrolisi dell'ATP e trasferimento di gruppi fosforici. Composti ad alto potenziale di trasferimento del fosfato. Controllo delle vie metaboliche.

Glicolisi: Inquadramento metabolico. Le dieci reazioni: descrizione, considerazioni chimiche, termodinamiche, enzimatiche. Destino anaerobico del piruvato: fermentazione lattica ed alcolica. Regolazione allosterica della glicolisi. Enzima tandem e ruolo del fruttosio-2,6-bisfosfato. Esocinasi e glucochinasi. Cenni all'ingresso di altri monosaccaridi nella via glicolitica. Cenni alla glicolisi nelle cellule tumorali.

Gluconeogenesi: Inquadramento metabolico. Gluconeogenesi da piruvato: descrizione delle reazioni che aggirano le tappe irreversibili della glicolisi. Considerazioni energetiche. Regolazione allosterica di piruvato carbossilasi e piruvato deidrogenasi ad opera dell'acetil-CoA. Esportazione di ossalacetato dal mitocondrio come malato o come aspartato. Gluconeogenesi da lattato. Ciclo di Cori. Regolazione allosterica della gluconeogenesi. Regolazione concertata di glicolisi e gluconeogenesi e ruolo di insulina e glucagone. Precursori della gluconeogenesi: glicerolo e amminoacidi.

Via del pentosio fosfato: Inquadramento metabolico. Reazioni della fase ossidativa. Descrizione sommaria della fase non ossidativa. Versatilità della via metabolica. Ruolo del NADPH nella regolazione della via. Utilizzo del NADPH negli eritrociti. Carezza di glucosio-6P-deidrogenasi e favismo.

Trasduzione del segnale: Molecole segnale, recettori, specificità ed amplificazione, vari tipi di risposte cellulari. Recettori accoppiati a proteine G. Il sistema recettoriale beta-adrenergico, l'adenilato ciclasi e la proteina chinasi A. La via del fosfoinositolo 3 fosfato. Ruolo dei secondi messaggeri IP₃ e DAG. Ruolo del Ca come secondo messaggero. Ruolo della proteina chinasi C. Recettori tirosina chinasi. Recettore dell'insulina. Recettori dei fattori di crescita. La via della fosfoinositide 3 chinasi e Akt. Ruolo di Akt. Recettori tirosina chinasi difettosi. Recettori di morte e cenni all'apoptosi.

Regolazione della glicemia: Iperglicemia e ipoglicemia. Glicogenosintesi e glicogeno sintasi. Regolazione covalente ed allosterica della glicogeno sintasi. Glicogenolisi. Regolazione covalente ed allosterica della glicogeno fosforilasi. Glicemia ematica e regolazione ormonale: meccanismo d'azione di insulina e glucagone. Glicogenolisi nel muscolo ed azione dell'adrenalina.

Piruvato deidrogenasi: Struttura del mitocondrio. Destino aerobico del piruvato. Piruvato deidrogenasi: struttura, descrizione dei coenzimi coinvolti, meccanismo d'azione e regolazione allosterica e covalente. Struttura del Coenzima A e formazione di tioesteri.

Ciclo degli acidi tricarbossilici: Inquadramento metabolico. Descrizione delle reazioni, destino dei coenzimi ridotti, regolazione. Bilancio energetico della completa ossidazione del glucosio. Ciclo di Krebs come processo anfibolico. Reazioni cataplerotiche e anaplerotiche.

Trasporto di elettroni e fosforilazione ossidativa: Catena di trasferimento elettronico mitocondriale. I complessi della catena respiratoria: descrizione, flavoproteine, centri Fe-S, citocromi. Struttura e funzione del Coenzima Q. Potenziale di riduzione delle coppie redox della catena. Relazione tra variazione di potenziale di riduzione e variazione di energia libera. Ipotesi chemiosmotica e forza proton motrice. Struttura e funzionamento di F₀-F₁-ATP sintasi. Termogenina come esempio di proteina disaccoppiante. Sistema navetta ossalacetato-malato-aspartato. Esportazione di ATP, ingresso di ADP e fosfato. Controllo della fosforilazione ossidativa. Inibitori e disaccoppianti.

Catabolismo lipidico: Demolizione di trigliceridi dietetici o di deposito. Segnale ormonale e lipolisi. Formazione di Acil-CoA. Beta-ossidazione dell'acido palmitico: reazioni, resa energetica e regolazione. Beta-ossidazione degli acidi grassi insaturi, polinsaturi e a numero dispari di atomi di C. Utilizzo del glicerolo. Destino dei prodotti della beta-ossidazione. Corpi chetonici: considerazioni metaboliche e reazioni della chetogenesi. Utilizzo dei corpi chetonici da parte di tessuti extraepatici.

Biosintesi di acidi grassi: Inquadramento metabolico. Fonti di NADPH. Uscita di citrato dal mitocondrio. Formazione di malonil-CoA. Complesso acido grasso sintasi di E.Coli. Reazioni di biosintesi del butirril-CoA. Regolazione allosterica ed ormonale dell'acetil-CoA carbossilasi.

Regolazione reciproca di sintesi e degradazione degli acidi grassi. Allungamento e desaturazione di acidi grassi, acidi grassi essenziali. Famiglie omega 6 e omega 3. Formazione e funzioni degli eicosanoidi. Eicosanoidi e farmaci FANS. Cenni alla sintesi di trigliceridi e fosfolipidi.

Biosintesi del colesterolo: Considerazioni generali e funzioni. Reazioni fino alla formazione di unità isopreniche attivate. Controllo della HMG-CoA reduttasi: allosterico, covalente, sull'espressione (proteine SREBP). Inibitori della HMG-CoA reduttasi come farmaci. Generalità sulle funzioni di LDL e HDL, endocitosi delle LDL. Escrezione del colesterolo.

Catabolismo degli amminoacidi: Generalità, turnover delle proteine, cenni alla ubiquitinazione. Modalità di escrezione dell'azoto. Reazioni di transaminazione e loro significato fisiologico. Ruolo del piridossale-5 fosfato. Glutammato deidrogenasi. Destino dell'ammoniaca prodotta nei tessuti extraepatici e nei muscoli. Formazione di carbamil-fosfato. Descrizione delle reazioni del ciclo dell'urea e sua regolazione. Catabolismo dello scheletro carbonioso degli amminoacidi.