

**Anno Accademico 2011-2012**

**Laurea magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche (Classe LM-13)**

**Insegnamento: Biologia Strutturale 4° anno**

**4 Crediti (38 ore), semestrale, didattica frontale**

## **PROGRAMMA DELL'INSEGNAMENTO**

- Tecniche di Cristallizzazione di Macromolecole Biologiche.
- Diffrazione dei raggiX (Il Sincrotrone).
- Come si risolve una struttura tridimensionale di una Macromolecola Biologica.
- Banche dati: il file formato PDB.
- Visualizzazione ed analisi di strutture tridimensionali attraverso computer grafica.
- Dalla sequenza alla struttura (Folding).

*Piccoli corsi monografici (3 ore per argomento):*

Contesto biologico e Relazione STRUTTURA-FUNZIONE:

-Miosina/Actina

-ATP-Sintetasi

-RNA-Polimerasi

-Ribosoma

-Virus

-Interazione struttura-funzione farmaci anti-HIV

### ***Testi di riferimento***

Gregori A. Petsko & Dagmar Ringe

“STRUTTURA E FUNZIONE DELLE PROTEINE”, Zannichelli.

Andreas Liljas, Lars Liljas, Jure Piskur, Goran Lindblom, Poul Nissen & Morten Kjeldgaard

“STRUCTURAL BIOLOGY”, World Scientific.

### ***Risultati di apprendimento previsti***

Conoscenza dei principi fondamentali della bio-cristallografia con enfasi sulle potenzialità ed i limiti. Classificazione strutturale ed analisi di strutture proteiche. Conoscenza delle relazioni struttura-funzione nella serie di proteine trattate nel corso. Capacità di analisi critica di una struttura proteica determinata attraverso cristallografia a raggi-X e capacità di analisi di strutture ed estrazioni di informazioni strutturali.

### ***Propedeuticità***

Nessuna propedeuticità obbligatoria. Si consiglia il superamento dell'esame di Biochimica.

## **REQUISITI DI TRASPARENZA**

**Curriculum della Dott.ssa Silvia GARAVAGLIA, Ricercatore Universitario di Biochimica (ssd BIO/10) Ottobre 1999:** Laurea in Scienze biologiche conseguita presso L'Università degli studi di Pavia. Votazione 110/110 “summa cum laude”. Gennaio 2003:

Conseguimento del titolo di “Dottore di ricerca” in “Scienze genetiche e Molecolari” presso L’Università degli studi di Pavia. L’attività di ricerca è stata svolta presso il laboratorio di ricerca di bio-cristallografia del professor Coda. 2003-2010: Attività di ricerca in qualità di assegnista/borsista presso il il laboratorio di Biochimica Strutturale del DiSCAFF all’Università del Piemonte Orientale (UPO). 2006: Visiting scientist/Post-Doc presso il Department of Molecular Biology dell’Università di Bergen, Norvegia. Dal dicembre 2010 ad oggi ricercatore universitario della Facoltà di Farmacia dell’UPO, afferisce al laboratorio di Biochimica strutturale diretto dal Prof. Menico Rizzi al DiSCAFF di Novara. **Attività di ricerca della Dott.ssa Silvia GARAVAGLIA, Ricercatore Universitario di Biochimica (ssd BIO/10)** Il tema comune di tutte le ricerche del nostro laboratorio è l’analisi della relazione tra struttura e funzione degli enzimi coinvolti nell’omeostasi del NAD (P) in differenti organismi. La biologia strutturale rappresenta il cuore delle nostre ricerche insieme ad una approfondita analisi biochimica e della cinetica enzimatica dei singoli enzimi che vengono studiati. Uno dei nostri principali obiettivi è capire la biochimica e l’enzimologia dell’omeostasi del NAD in un quadro evolutivo. Inoltre tutte le nostre ricerche sono anche concentrate allo scopo di mettere a punto procedure per “l’high-throughput screenings” *in vitro* e per il disegno razionale, basato sulla struttura, di eventuali inibitori enzimatici. Infatti molti nostri progetti sono concentrati come elencato di seguito, sullo studio di questa importante via biosintetica in organismi patogeni:

- enzimi coinvolti nell’omeostasi del NAD(P) in batteri in particolare in *Haemophilus influenzae* e in *Mycobacterium tuberculosis*;
- enzimi coinvolti nell’omeostasi del NAD(P) in eucarioti incluso l’uomo e in *Plasmodium falciparum*, l’agente eziologico della malaria;
- ectoenzimi presenti nelle cellule umane in grado di processare il NAD.

## PUBBLICAZIONI

1. **Garavaglia S**, Bruzzone S, Cassani C, Canella L, Allegrone G, Sturla L, Mannino E, Millo E, De Flora A, Rizzi M. *The high-resolution crystal structure of periplasmic Haemophilus influenzae NAD nucleotidase reveals a novel enzymatic function of human CD73 related to NAD metabolism*. Biochem J. 2011 [Sep 20](#). [Epub ahead of print].
2. Franca Rossi, Casazza Valentina, **Silvia Garavaglia**, Korrapati V. Sathyasaikumar, Robert Schwarcz, Shin-ichi Kojima Keisuke Okuwaki, Shin-ichiro Ono, Yasushi Kajii, Menico Rizzi. *Crystal Structure-Based Selective Targeting of the Pyridoxal 50-Phosphate Dependent Enzyme Kynurenine Aminotransferase II for Cognitive Enhancement*. J. Med. Chem. 2010 [Aug 12](#); 53(15): 5684-9.
3. Cambria MT, Di Marino D, Falconi M, **Garavaglia S**, Cambria A. *Docking simulation and competitive experiments validate the interaction between the 2,5-xylidine inhibitor and Rigidoporus lignosus laccase* J Biomol Struct Dyn. 2010 [Feb](#); 27(4): 501-10.
4. **Garavaglia S**, Perozzi S, Galeazzi L, Raffaelli N, Rizzi M. *The crystal structure of human alpha-amino-beta-carboxymuconate-epsilon-semialdehyde decarboxylase in complex with 1,3-dihydroxyacetonephosphate suggests a regulatory link between NAD synthesis and glycolysis*. FEBS J. 2009 Nov; 276(22): 6615-23. DOI 10.1111/J. 17742-4658.2009.07372.
5. Zhai RG, Rizzi M, **Garavaglia S**. *Nicotinamide/nicotinic acid mononucleotide adenylyltransferase, new insights into an ancient enzyme*. Cell Mol Life Sci. 2009 [May 16](#). 2009 Sep; 66(17):2805-18.
6. Hegyemegi-Barakonyi B, Székely R, Varga Z, Kiss R, Borbély G, Németh G, Bánhegyi P, Pató J, Greff Z, Horváth Z, Mészáros G, Marosfalvi J, Erős D, Szántai-Kis C, Breza N, **Garavaglia S**, Perozzi S, Rizzi M, Hafenbradl D, Ko M, Av-Gay Y, Klebl BM, Orfi L, Kéri G. *Signalling inhibitors against Mycobacterium tuberculosis-early days of a new therapeutic concept in tuberculosis*. Curr Med Chem. 2008;15 (26): 2760-70929-8673.
7. Rossi F\*, **Garavaglia S\***, Montalbano V, Walsh MA, Rizzi M. *Crystal structure of human kynurenine aminotransferase II, a drug target for the treatment of schizophrenia.\*these authors made an equal contribution to the work*. J Biol Chem. 2008 [Feb 8](#); 283(6):3559-66.
8. Rossi F, **Garavaglia S**, Giovenzana GB, Arcà B, Li J, Rizzi M. *Crystal structure of the Anopheles gambiae 3-hydroxykynurenine transaminase*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 [Apr 11](#); 103(15): 5711-6.
9. **Garavaglia S**, Cambria MT, Miglio M, Ragusa S, Iacobazzi V, Palmieri F, D'Ambrosio C, Scaloni A, Rizzi M. *The structure of Rigidoporus lignosus Laccase containing a full complement of copper ions, reveals an asymmetrical arrangement for the T3 copper pair*. J Mol Biol. 2004 [Oct 1](#);342 (5):1519-31

10. **Garavaglia S**, Raffaelli N, Finaurini L, Magni G, Rizzi M. *A novel fold revealed by Mycobacterium tuberculosis NAD kinase, a key allosteric enzyme in NADP biosynthesis*. J Biol Chem. 2004 Sep 24; 279(39): 40980-6
11. **Garavaglia S**, Galizzi A, Rizzi M. *Allosteric regulation of Bacillus subtilis NAD kinase by quinolinic acid*. J Bacteriol. 2003 Aug; 185 (16): 4844-50.
12. **Garavaglia S**, D'Angelo I, Emanuelli M, Carnevali F, Pierella F, Magni G, Rizzi M. *Structure of human NMN adenylyltransferase. A key nuclear enzyme for NAD homeostasis*. J Biol Chem. 2002 Mar 8;277(10):8524-30.

### ***Modalità di erogazione del corso***

Tradizionale

### ***Sede del corso***

Facoltà di Farmacia, Largo Donegani 2, Novara

### ***Modalità di frequenza***

Obbligatoria

### ***Metodi di valutazione***

Prova orale

### ***Calendario delle attività didattiche***

Le lezioni saranno tenute nei periodi di 4 Ottobre - 22 Dicembre

### ***Attività di supporto alla didattica***

Le lezioni saranno accompagnate da qualche ore di attività di esercitazione alla computer grafica. Il corso potrebbe prevedere la visita al Sincrotrone di Trieste, secondo le disponibilità degli studenti e le modalità organizzative sia dell'Università del Piemonte Orientale sia del Sincrotrone stesso.

### ***Orario ricevimento studenti***

Il Docente riceve gli studenti nel suo studio, sito al 1° piano del Dipartimento in Via Bovio 6, dalle 14:00 alle 17:00 ogni VENERDI' previo appuntamento da concordare telefonicamente (0321-375812) o tramite messaggio di posta elettronica [silvia.garavaglia@pharm.unipmn.it](mailto:silvia.garavaglia@pharm.unipmn.it)

### ***Calendario delle prove di esame***

Di norma gli esami si tengono nelle sessioni di febbraio, giugno/luglio settembre con almeno due appelli per sessione. Appelli straordinari potranno essere concessi a richiesta agli studenti dell'ultimo anno o a quelli ripetenti che non hanno insegnamenti da frequentare.