



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

**SCUOLA DI SCIENZE**

**Bollettino Notiziario**

Anno Accademico 2016/2017

**Laurea magistrale in Biotecnologie  
Industriali (Ord. 2014)**

---

## Curriculum: Corsi comuni

---

### ANALISI DI MACROMOLECOLE

---

(Titolare: Prof. ROBERTO BATTISTUTTA)

**Periodo:** I anno, 1 semestre  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** 48A+32L; 8,00 CFU

**Prerequisiti :**

Nozioni di base dei corsi di matematica, fisica e biochimica.

**Conoscenze e abilita' da acquisire :**

Il corso fornisce gli elementi culturali di base per lâ€™indagine del rapporto struttura-funzione delle proteine, degli acidi nucleici e di loro complessi, alla comprensione dei processi naturali. Saranno illustrate le principali metodiche per la purificazione e caratterizzazione delle proteine, incluse tecniche spettroscopiche convenzionali ed avanzate.

**Attività di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :**

Lezioni frontali con ausilio di slides, fornite anche come materiale di studio.

Esperienza di laboratorio da individuare volta per volta

**Contenuti :**

Parte A

Il corso si articola nella descrizione di approcci e di tecniche biochimiche e biofisiche utilizzate nello studio di Proteine, sia solubili che di membrana, e di Acidi nucleici secondo lo schema seguente:

-Spettroscopie ottiche di assorbimento UV-Visibile e di emissione, applicate allo studio di proteine, cofattori, coenzimi, metalloproteine e nucleotidi.

Applicazioni in risoluzione temporale per lo studio di cinetiche enzimatiche, di reazioni a trasferimento elettronico in proteine re-dox e in particolare in fotosintesi.

- Tecniche che utilizzano sonde fluorescenti: Fluorescenza e quenching di fluorescenza, Anisotropia di fluorescenza, Energy transfer e FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer), imaging, immunofluorescenza; FRAP.

- Dicroismo circolare e sue applicazioni nello studio conformazionale di proteine. Determinazione della struttura proteica secondaria, determinazione di variazioni strutturali indotte (per ex. da pH, calore, solvente) nelle proteine; Studi di Folding/unfolding proteico; Studi di ligand binding; interazioni proteina-proteina; proteina acidi nucleici.

Parte B

-Introduzione ai concetti base della purificazione di proteine.

-Principi delle tecniche cromatografiche applicate alle proteine: equazione di van Deemter e concetti di efficienza, selettività e risoluzione.

-Tecniche di separazione basate sull'attività delle macromolecole: cromatografia di affinità .

-Tecniche di separazione basate sulle dimensioni: cromatografia ad esclusione dimensionale (SEC).

-Tecniche di separazione basate sulla carica: scambio anionico e cationico, scambiatori deboli e forti.

-Tecniche di separazione basate sulla idrofobicità : interazione idrofobica e fase inversa.

-Stabilità proteica: analisi della stabilità conformazionale delle proteine; forze che stabilizzano la struttura proteica; termodinamica dell'equilibrio nativo/denaturato per una struttura proteica.

-Metodi per la caratterizzazione termodinamica delle proteine: concetti base di biocalorimetria DSC e ITC. Studio delle proprietà idrodinamiche e dell'aggregazione in soluzione mediante Light Scattering statico e dinamico.

-Esempi significativi di purificazioni e caratterizzazioni mediante biocalorimetria e Light Scattering di proteine.

**Modalità di esame :**

Parte A

Esame Scritto con domande aperte ed esercizi numerici

Parte B

Esame Orale

Valutazione delle relazioni relative alle esperienze di laboratorio

**Criteri di valutazione :**

Capacità di individuare, ed impiegare in modo corretto, i metodi di indagine, tra quelli forniti nell'ambito del corso, adatti a risolvere problemi relativi alla purificazione e all'indagine strutturale e funzionale di macromolecole.

Capacità nel presentare, razionalizzare e discutere i dati relativi all'esperienza di laboratorio.

**Testi di riferimento :**

**Eventuali indicazioni sui materiali di studio :**

Materiale fornito dai docenti: slides di lezione, reviews, articoli scientifici pertinenti agli argomenti trattati, dispense di laboratorio.

## BIOINFORMATICA E STATISTICA

(Titolare: Prof. FRANCESCO FILIPPINI)

**Periodo:** 1 anno, 1 semestre  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** 24A+48L; 6,00 CFU

### Prerequisiti :

Per seguire bene le tematiche del corso, ci si attende che gli studenti siano in possesso di conoscenze di base in bioinformatica e statistica:

- (1) database e data mining;
- (2) allineamenti di sequenze e ricerche per omologia mediante BLAST ed altri programmi;
- (3) espressioni regolari (patterns) e profili di sequenza basati su matrici;
- (4) inferenza statistica (hypothesis testing, one and two samples t-test, analisi della varianza).

### Conoscenze e abilità da acquisire :

Lo studente acquisirà, oltre alla conoscenza di basi metodologiche e scientifiche della bioinformatica e della statistica, abilità applicative, spendibili in particolare nel campo delle biotecnologie, relative ai contenuti del corso (illustrati in dettaglio nella sezione "Contenuti").

### Attività di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :

Gli studenti acquisiscono le conoscenze e competenze specifiche sia attraverso la frequenza, le attività e l'interazione con i docenti (lezioni ed esercitazioni), sia attraverso lo studio del materiale didattico messo a disposizione dai docenti (dispense e contenuti su web). L'insegnamento prevede lezioni con esempi, interazione durante il corso con domande e risposte, simulazioni applicative problem solving, esercitazioni con fase training e successiva fase test, simulazioni pre esame con domande, risposte ed esempi di valutazione delle risposte.

### Contenuti :

Il corso è articolato in modo da tenere conto sia dell'attuale evoluzione del rapporto - nella ricerca biotecnologica, biomedica e biologica - tra sperimentazione in silico e "wet lab", sia delle aree scientifico-curricolari del corso di laurea. Pertanto la bioinformatica è trattata in correlazione con: (1) genomica, con la quale ha un rapporto "bidirezionale" (ne organizza e interpreta i dati, mentre il flusso di nuovi dati amplia i training dataset per ottimizzare i software); (2) biologia e biochimica strutturale (anche in questo caso i predittori sono migliorati dal flusso di nuove informazioni da progetti structural genomics); (3) biologia sintetica ed ingegneria proteica (biocatalisi, rationale design, biomimetics design); (4) biologia cellulare, i cui "compound problems" (predizione di localizzazione subcellulare, topologia, network d'interazione e di domini) sono stimolo per la bioinformatica di ultima generazione (approcci integrativi e software modulari); (5) immunologica e reverse vaccinology (tra i campi più produttivi nelle biotecnologie "computer-aided"); (6) biotecnologie ambientali (metagenomica, bioremediation e phytoremediation) e (7) trascrittomica e proteomica.

Ecco in dettaglio il programma per topic:

- (1) genomica e bioinformatica: assemblaggio di sequenze, predizione di geni e annotazione genomi, genome browsers (UCSC Genome Browser, Ensembl), ricerca di geni candidati.
- (2) structural biology e bioinformatica: predizione di struttura secondaria e supersecondaria, integrazione tra predizioni strutturali e analisi per omologia e marcatori (structure based alignment, validazione marcatori funzionali), visualizzazione/confronto di strutture, metodi predittivi strutture 3D (homology modeling, threading), dinamica molecolare, docking.
- (3) synthetic biology e bioinformatica: progettazione di geni sintetici, rationale design per l'ingegnerizzazione biotecnologica di geni e proteine, applicazioni (biocatalisi, sviluppo biomimetici, DARPins pseudoanticorpali...).
- (4) cell biology e bioinformatica: predizioni di topologia, regioni transmembrana, peptidi segnale; HMMtop, TMHMM e l'approccio generativo; predizione di localizzazione subcellulare come esempio di compound problem; la famiglia di software modulari PSORT; SVM e metodi discriminativi; interattomi e reti di nodi per elementi e per domini.
- (5) immunoinformatica e reverse vaccinology: design di anticorpi oligoclonali (predizione di specificità e immunogenicità, scelta e ottimizzazione delle regioni peptidiche da sintetizzare); predizione di epitopi, reverse vaccinology e biotecnologie.
- (6) bioinformatica per le biotecnologie ambientali: analisi metagenomica della variabilità ambientale (environmental samples) e di popolazioni di microorganismi associati a piante e animali, ingegnerizzazione di microorganismi e piante per bioremediation e phytoremediation.
- (7) trascrittomica, proteomica e bioinformatica: questa parte prevede l'approfondimento di problematiche legate all'analisi e all'utilizzo di dati provenienti da esperimenti di microarray e 2D-massa, nonché alla loro possibile integrazione attraverso metodiche statistiche di meta-analisi. Si prevede quindi un generale ripasso della parte di inferenza statistica, per poi introdurre nuovi modelli statistici applicabili ai dati genomici. In dettaglio:
  - Concetto di errore sistematico ed errore casuale (precisione e accuratezza);
  - Passaggio dai dati grezzi ai dati normalizzati;
  - Trasformazioni dei dati e normalizzazioni;
  - Ripasso generale dell'inferenza;
  - Test statistici moderati;
  - Approcci non parametrici permutazionali;
  - Problema dei confronti multipli e approcci di meta-analisi;
  - Analisi delle componenti principali e Analisi cluster.

### Modalità di esame :

L'esame prevede accertamenti sia sulla parte pratica (svolta nelle esercitazioni di test), che sulle nozioni di teoria, attraverso accertamenti sia in forma orale che scritta.

### Criteri di valutazione :

Coerentemente con l'attesa acquisizione da parte degli studenti sia di conoscenze teoriche che di competenze applicative, la valutazione tiene conto sia della conoscenza delle basi scientifiche degli argomenti trattati nel corso che delle capacità mostrate nell'applicazione pratica.

### Testi di riferimento :

## CONTENUTO NON PRESENTE

### Eventuali indicazioni sui materiali di studio :

I docenti forniscono agli studenti il materiale didattico, che viene aggiornato annualmente (dispense del corso).

Gli studenti possono inoltre - attraverso apposite pagine web - accedere alla guida on line alle esercitazioni, scaricare i materiali didattici, visualizzare il calendario di lezioni ed esercitazioni, avvisi ecc., nonché collegarsi ad utili risorse remote (siti web di server con database e tools pubblici per analisi bioinformatiche e statistiche).

## BIOLOGIA MOLECOLARE DELLE PIANTE

(Titolare: Prof.ssa MICHELA ZOTTINI)

**Periodo:** I anno, 1 semestre  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** 40A+16L; 6,00 CFU

### Prerequisiti :

Al fine di poter comprendere gli argomenti sviluppati durante le lezioni è necessario che gli studenti abbiano conoscenze di biologia cellulare e fisiologia delle piante; conoscenze approfondite dei meccanismi molecolari di trascrizione e traduzione dell'informazione genetica; conoscenze approfondite sulla struttura del DNA e dell'RNA.

### Conoscenze e abilità da acquisire :

Il corso intende dare informazioni approfondite sui meccanismi molecolari di regolazione dello sviluppo e della risposta a stimoli esterni (ambientali/di stress) specifici delle piante con particolare attenzione all'aspetto applicativo e biotecnologico.

Nel corso delle esercitazioni pratiche proposte lo studente apprenderà alcune tecniche e approcci per lo studio della biologia molecolare e fisiologia delle piante utilizzando sia *Arabidopsis* che piante di interesse agrario (vite, riso).

### Attività di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :

Lezioni frontali, studio di articoli scientifici pertinenti gli argomenti di lezione, attività di laboratorio.

### Contenuti :

*Arabidopsis thaliana*: sistema modello per lo studio della biologia molecolare e della fisiologia delle piante. Lo studio della trasduzione del segnale in pianta: strumenti e nuove tecnologie.

Origine ed evoluzione delle piante coltivate.

Anatomia dei genomi delle piante: peculiarità dei genomi nucleari delle piante; genomi degli organelli: struttura e regolazione dell'espressione. La poliploidia. Apomissia.

Riproduzione sessuale e propagazione. Meccanismi molecolari che controllano la maschio sterilità e l'auto-incompatibilità.

Meccanismi epigenetici di regolazione dell'espressione genica. Silenziamento genico trascrizionale e post-trascrizionale. La vernalizzazione come esempio di regolazione epigenetica dello sviluppo nelle piante.

La morte cellulare programmata nelle piante. La senescenza. Attacco patogeno e risposte di difesa.

### Modalità di esame :

Esame orale

### Criteri di valutazione :

Per la valutazione dello studente si tiene conto della partecipazione attiva alle lezioni (interventi, domande, commenti), della preparazione, della proprietà di linguaggio, della correttezza ed esattezza nell'esposizione orale e della capacità logica di ragionamento.

### Testi di riferimento :

Buchanan et al., *Biochimica e Biologia molecolare dei vegetali*. : Editore Zanichelli, 2004

MJ Chrispeels, DE Sadava, *Genetica, biotecnologie ed agricoltura sostenibile*. : Editore Idelson-Gnocchi, 2005

Smith et al., *Biologia delle piante*. : Editore Zanichelli, 2011

### Eventuali indicazioni sui materiali di studio :

Testi suggeriti, dispense per attività di laboratorio, slides powerpoint delle lezioni presentate.

## BIOLOGIA MOLECOLARE E CELLULARE

(Titolare: Prof.ssa ELISABETTA BERGANTINO)

**Periodo:** I anno, 1 semestre  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** 48A; 6,00 CFU

### Prerequisiti :

Conoscenze di base della biologia molecolare e cellulare acquisite nella laurea triennale.

### Conoscenze e abilità da acquisire :

Fornire gli elementi culturali per comprendere le relazioni tra organizzazione e funzione delle molecole - acidi nucleici e proteine - presenti nel nucleo. Fornire i mezzi per un approccio molecolare alla comprensione della risposta cellulare ai segnali extracellulari.

### Attività di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :

Lezioni frontali e journal club su argomenti specifici.

Gli studenti sono tenuti a sostenere un seminario completo di powerpoint sull'argomento assegnato.

### Contenuti :

Organizzazione del cromosoma eucariotico, organizzazione dei geni nei cromosomi. Impacchettamento della cromatina nel nucleo, eterocromatina, silenziamento genico. Organizzazione della cromatina durante la replicazione, la trascrizione, la riparazione. Subdomini nucleari, il nucleolo, involucro nucleare. Fattori di trascrizione, modificazioni della cromatina; regolazione della trascrizione a livello della formazione del complesso aperto in risposta ad uno stimolo esterno o a fasi dello sviluppo e a controlli epigenetici. Segnali: fattori di crescita, Ca<sup>2+</sup>, TNF; recettori e canali ionici; attivazione della risposta cellulare; tipi di RNA pol e funzioni; struttura dei geni e regioni regolatrici; regolazione della trascrizione durante l'allungamento e suo sincronismo con lo splicing regolare e alternativo. Regolazione post-trascrizionale e ruolo dei microRNA. Riprogrammazione del nucleo. Il genoma eucariote come una macchina a RNA. Trasporto dei messaggeri nel citoplasma; regolazione della sintesi proteica; modificazioni post-traduzionali delle proteine; segnali di destinazione delle

proteine. Proteine chaperones; Heat Shock Proteins; controllo di qualità delle proteine; degradazione delle proteine nei proteasomi; attivazione delle proteine; regolazione dell'attività delle proteine.

**Modalità di esame :**

Esame orale finale. Gli studenti sono tenuti a sostenere durante la seconda parte del corso un seminario, completo di powerpoint, sull'argomento assegnato che sarà valutato nel giudizio finale.

**Criteri di valutazione :**

Verifica dell'acquisizione di un linguaggio appropriato e specifico sulle tematiche proposte. Verifica della comprensione dei livelli di regolazione complessa della cellula eucariotica con capacità analitica e sintetica.

**Testi di riferimento :**

Petsko, Struttura e funzione delle proteine.. Bologna: Zanichelli, 2006

Pollard e Earnshaw, Biologia Cellulare. : Elsevier, 2008

Amaldi, Francesco, Biologia molecolare Francesco Amaldi ... [et al.]. Rozzano (MI): Casa Editrice Ambrosiana, 2014

**Eventuali indicazioni sui materiali di studio :**

Articoli e reviews sui principali argomenti trattati e testi di riferimento.

## BIOTECNOLOGIE CHIMICHE

(Titolare: Dott. ANDREA CALDERAN)

**Periodo:** I anno, 1 semestre  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** 40A+16L; 6,00 CFU

**Prerequisiti :**

Nessuno.

**Conoscenze e abilità da acquisire :**

Il corso intende presentare il contributo chimico alla produzione di molecole di interesse biotecnologico in diversi settori industriali. Verranno trattati sia argomenti generali che applicazioni specifiche in diversi ambiti produttivi. Le esperienze di laboratorio mostreranno alcuni esempi dei processi discussi in aula.

Il corso sarà arricchito da alcune testimonianze industriali.

**Attività di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :**

Lezioni d'aula ed esercitazioni di laboratorio.

**Contenuti :**

- Biotrasformazioni: produzione e ottimizzazione di enzimi e loro impiego nei processi industriali.
- Il legame peptidico: sintesi chimica di peptidi. Esempi di sintesi biotecnologica di peptidi.
- Produzione di amminoacidi per via biotecnologica (Glu, Lys, Thr, Phe, Trp, Met, Asp...)
- Produzione di  $\alpha$ - $\omega$  fine chemicals per via biotecnologica: acidi organici (citrico, gluconico, itaconico, lattico, ascorbico ...) e loro impiego.
- Biomateriali polimerici rinnovabili e a basso impatto ambientale: proprietà, ottenimento, applicazioni, decomposizione. Polisaccaridi naturali e modificati; Poliesteri (PLA, PHA); blends con polimeri di origine fossile.
- Food and beverage biotechnology: esempi di moderne applicazioni della fermentazione per l'arricchimento di alimenti in vitamine, molecole con proprietà antiossidanti (licopene), probiotici, peptidi con attività antifungina. Produzione per via biotecnologica delle vitamine B12, B2, B9, K.
- Biosensori: principi di funzionamento di biosensori per applicazioni nei campi medicale, alimentare e ambientale.

**Modalità di esame :**

Scritto.

L'esame verterà sugli argomenti trattati in aula. Andrà a comporre il voto finale anche la valutazione dell'attività svolta in laboratorio (risultati analitici e relazioni sugli esperimenti).

**Criteri di valutazione :**

Sarà valutata l'acquisizione delle conoscenze e delle abilità più sopra descritte.

**Testi di riferimento :**

CONTENUTO NON PRESENTE

**Eventuali indicazioni sui materiali di studio :**

Dispense ed appunti di lezione.

## BIOTECNOLOGIE IMMUNOLOGICHE

(Titolare: Prof. EMANUELE PAPINI)

**Periodo:** Il anno, 1 semestre  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** 40A+48L; 8,00 CFU

**Prerequisiti :**

Lo studente deve possedere una buona preparazione di Immunologia generale

**Conoscenze e abilità da acquisire :**

Lezioni frontali: Conoscere la vaccinologia nei termini medici essenziali, avere una conoscenza generale degli approcci microbiologici, biologici molecolari e chimici utili per progettare un vaccino moderno. Capire l'adiuvanza e come si può progettare in modo empirico e razionale. Comprendere i rapporti tra progettazione di vaccini e la nanomedicina.

Laboratorio: essere capaci di isolare e manipolare cellule immunitarie primarie umane in condizioni di sterilità e essere in grado di valutare le loro risposte in vitro. Eseguire complessi protocolli sperimentali in campo immunologico, analizzare i dati e trarre le corrette conclusioni.

**Attività di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :**

Lezioni in aula e attività di laboratorio (con cellule dendritiche)

**Contenuti :**

- Vaccinologia classica
- principali problemi nello sviluppo di vaccini
- produzione di vaccini ricombinanti
- modelli micorbici, animali e vegetali per la produzione di vaccini.
- Vaccinologia inversa: individuazione genomica di antigeni (in silico). Produzione, controllo di qualità.
- Principali vaccini per la prevenzione pediatrica in Italy.
- Adjuvanti- adjuvanti mucosali. Micro e nano adjuvanti di nuova generazione.
- L'uso delle cellule dendritiche in terapia: prospettive.

**Modalità di esame :**

Esame orale e valutazione di una tesina centrata sulla attività di laboratorio

**Criteri di valutazione :**

La valutazione dello studente riguarda la sua padronanza degli argomenti trattati nel corso. Particolare attenzione sarà posta alla abilità dello studente di capire le procedure sperimentali eseguite e di trarre conclusioni corrette in modo autonomo.

**Testi di riferimento :**

CONTENUTO NON PRESENTE

**Eventuali indicazioni sui materiali di studio :**

Un testo di base di Immunologia in aggiunta al materiale e alle slides fornite dal docente. I protocolli forniti. Appunti di lezione.

## BIOTECNOLOGIE PER L'AMBIENTE E PRODUZIONE DI BIOENERGIA

(Titolare: Prof.ssa FIORELLA LO SCHIAVO)

**Periodo:** Il anno, 1 semestre  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** 64A; 8,00 CFU

**Prerequisiti :**

Nessuna propedeuticità

**Conoscenze e abilità da acquisire :**

Biotecnologie per l'Ambiente: il corso si propone di fornire agli studenti delle conoscenze approfondite su come le piante rispondono agli stress ambientali, in particolare in vista dei nuovi cambiamenti climatici.

Biotecnologie per la produzione di energia: Il corso si propone di fornire agli studenti una panoramica degli attuali sistemi di produzione di biocombustibili e di identificare le sfide per la futura ricerca biotecnologica in questo campo.

Gli studenti avranno anche la possibilità di fare esperienza di rielaborazione critica della più recente letteratura scientifica

**Attività di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :**

Nella prima parte del corso il docente fornirà una panoramica dei contenuti. Nella seconda parte aspetti più specifici saranno discussi analizzando lavori recenti della letteratura scientifica.

**Contenuti :**

Biotecnologie per l'ambiente:

Risposte delle piante agli stress ambientali:

-Stress indotti da carenza di acqua, stress osmotico e suo ruolo nella tolleranza alla siccità e alla salinità dei suoli, impatto della carenza di acqua e salinità sul sistema di trasporto di soluti attraverso le membrane cellulari vegetali.

-Stress da congelamento

-Stress da allagamento e da carenza di ossigeno

-Stress ossidativo

-Stress termici

Risposte delle piante a inquinanti tossici.

-Fisiologia molecolare dei nutrienti minerali, loro assorbimento, trasporto e utilizzazione

-Tossicità da Alluminio

-Tossicità da metalli pesanti

Tecniche di Fitorimediazione per rimuovere contaminanti dai suoli o dalle acque.

Biotecnologie per la produzione di energia:

Introduzione: il panorama della produzione di energia e la necessità di fonti rinnovabili.

La produzione di bioetanolo da biomasse ligno-cellulosiche.

La produzione di biodiesel da semi oleosi.

Le alghe come produttori di biocombustibili. Valutazione di vantaggi e svantaggi rispetto alle piante.

Produzione biologica di idrogeno da alghe e batteri.

Le frontiere biotecnologiche nella produzione di biocombustibili: ottimizzazione della conversione dell'energia luminosa in energia chimica. Esempi di miglioramento genetico per incrementare la produzione di biocombustibili.

Utilizzo di alghe unicellulari per trattamento di acque reflue e bioremediation.

**Modalità di esame :**

Orale, discussione dei temi del corso e analisi critica di alcuni lavori di letteratura.

**Criteri di valutazione :**

Gli studenti saranno valutati per le loro conoscenze dei meccanismi molecolari di risposta delle piante a stress ambientali e dei problemi principali della produzione biologica di energia ma anche per la capacità di rielaborare in modo critico i lavori di letteratura analizzati.

**Testi di riferimento :**

CONTENUTO NON PRESENTE

**Eventuali indicazioni sui materiali di studio :**

Il principale materiale di studio saranno lavori di letteratura scientifica indicati dal docente.

## FARE IMPRESA NELLE SCIENZE DELLA VITA

(Titolare: Prof. PAOLO GUBITTA)

**Periodo:** I anno, 1 semestre  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** 48A; 6,00 CFU

### Prerequisiti :

Nessuno.

### Conoscenze e abilità da acquisire :

Il corso spiega cosa sono e come agiscono le organizzazioni economiche, come si relazionano nell'ambiente economico e sociale e come prendono le decisioni per sviluppare la strategia e realizzare gli obiettivi.

Gli argomenti saranno sviluppati con frequenti riferimenti a pratiche manageriali e casi aziendali e al termine del corso gli studenti avranno acquisito le conoscenze per comprendere il funzionamento e la gestione delle imprese ad elevato contenuto di conoscenza e innovazione, con particolare riferimento a quelle che operano nei settori life science.

Il corso fornisce gli strumenti di base sia per avviare un progetto imprenditoriale sia per intraprendere la carriera tecnica o la carriera manageriale all'interno di un'impresa.

### Attività di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :

Lezioni frontali e discussione di casi aziendali.

### Contenuti :

Il corso è diviso in 4 aree decisionali.

Organizzazione e funzionamento dell'impresa [Creation: Visioning an Opportunity] (12 ore)

- Cosa sono e come funzionano le organizzazioni economiche (4 ore)
- Le relazioni tra le organizzazioni e l'ambiente di riferimento (4 ore)
- Le dinamiche economico-finanziarie dell'impresa (4 ore)

Pianificazione della strategia [Planning: Designing the Strategy] (12 ore)

- Come si analizzano gli scenari economici e tecnologici nel life science (4 ore)
- Approcci alla strategia per le imprese del life science (4 ore)
- Tra competizione e collaborazione nel life science (4 ore)

Mercati e tecnologie nel life science [Execution: Running the Business] (16 ore)

- Approcci e strumenti per stimare un mercato nel life science (4 ore)
- Tecniche per la segmentazione nel life science (4 ore)
- Scelte di posizionamento competitivo nel life science (4 ore)
- Dinamiche tecnologiche e valorizzazione della conoscenza nel life science (4 ore)

Persone nelle imprese del life science [Career & Personal Growth] (8 ore)

- Tecniche e strumenti di reclutamento e selezione (4 ore)
- La pianificazione di carriera nelle imprese del life science (4 ore)

### Modalità di esame :

L'esame si compone di due parti: prova scritta e colloquio.

Prova scritta della durata di 60 minuti con 5 domande aperte.

Il colloquio è obbligatorio o facoltativo in relazione al punteggio ottenuto alla prova scritta:

- Punteggio pari o inferiore a 20/30: colloquio obbligatorio. Se non sostieni il colloquio, perdi il voto e devi rifare la prova.
- Punteggio compreso tra 21/30 e 27/30: colloquio facoltativo. Puoi decidere se sostenere o meno il colloquio. Se non lo sostieni, registri il voto della prova scritta. Se lo sostieni, registri il punteggio finale (prova e colloquio).
- Punteggio pari o superiore a 27/30: colloquio facoltativo. Ma attenzione: se hai ottenuto un punteggio superiore a 27/30 (cioè, almeno 28/30), ma non sostieni il colloquio, registri 27/30 (anche se nello scritto avevi ottenuto un punteggio superiore).

### Criteri di valutazione :

La valutazione della preparazione dello studente si baserà sulla comprensione degli argomenti svolti a lezione, sulla partecipazione alle discussioni in classe e sulla capacità di sviluppare in autonomia soluzioni a problemi di gestione.

### Testi di riferimento :

CONTENUTO NON PRESENTE

### Eventuali indicazioni sui materiali di studio :

I lucidi delle lezioni saranno resi disponibili nella pagina web del corso, in formato pdf. Tali materiali integrano e non sostituiscono lo studio del libro di testo.

## GENOMICA STRUTTURALE E FUNZIONALE

(Titolare: Dott. STEFANO CAGNIN)

**Periodo:** I anno, 2 semestre  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** 40A+16L; 6,00 CFU

### Prerequisiti :

Per la comprensione dei contenuti dell'insegnamento sono necessarie le conoscenze di base fornite dagli insegnamenti di 'Introduzione alle discipline omiche', 'Bioninformatica e statistica', 'Biologia molecolare e cellulare' e 'Ingegneria genetica'.

### Conoscenze e abilità da acquisire :

L'insegnamento ha l'obiettivo di presentare le strategie sviluppate per il sequenziamento di genomi interi, dai più semplici (batteri) ai più complessi (eucarioti: *D. melanogaster*, *C. elegans*, *A. thaliana*), con enfasi particolare sul genoma umano. Il concetto tradizionale di gene sarà rivisto alla luce delle scoperte più recenti. Si passa poi a descrivere in modo approfondito le tecnologie più aggiornate per l'analisi del trascrittoma, quali l'allestimento di librerie specializzate per next generation sequencing, l'analisi di profili di espressione mediante microarray e la qRT-PCR. Infine verranno descritte le principali tecniche impiegate per l'analisi dell'epigenoma. Lo studente avrà la possibilità di applicare in laboratorio una delle tecnologie affrontate ed interpretare in maniera critica i risultati ottenuti.

### Attività di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :

Lezioni frontali in aula e attività sperimentali nei laboratori didattici.

Per quanto riguarda le esercitazioni pratiche, lo studente allestirà un esperimento di qRT-PCR per determinare l'espressione genica di specifici geni target.

### **Contenuti :**

#### **GENOMICA STRUTTURALE (20 ore):**

Definizione di Genomica.

Ripasso sulle strategie di sequenziamento di un Genoma e tecniche di Next Generation Sequencing (NGS).

Organizzazione del genoma di alcuni organismi modello: *S. cerevisiae*, *D. melanogaster*, *A. thaliana*, *M. musculus*.

Organizzazione del Genoma Umano:

a. Il mitocondrio e il suo genoma.

b. Il genoma NUCLEARE:

I geni codificanti proteine: geni sovrapposti e interni, famiglie geniche, pseudogeni.

I geni per RNA: rRNA e tRNA; snRNA e snoRNA; snRNA dei corpi di Cajal; miRNA e piwiRNA; lncRNA e circularRNA.

Gli ELEMENTI TRASPONIBILI del Genoma Umano:

a. Elementi trasponibili nei PROCARIOTI: Trasposoni semplici (Tn3) e Trasposoni composti (Tn10).

b. Elementi trasponibili negli EUCARIOTI:

Classe 1: Retrotrasposoni LTR e Retrotrasposoni non LTR (LINE, SINE, Alu).

Classe 2: Trasposoni a DNA.

c. Come sono stati scoperti gli elementi P?

d. Spiegazione molecolare della disgenesi degli ibridi in *Drosophila*. Il sistema UAS-GAL4 in *D. melanogaster*.

Farmacogenetica e Farmacogenomica:

a. Concetti di base di farmacologia: Farmacocinetica e Farmacodinamica.

b. La Farmacocinetica: Reazioni di Fase 1 e Reazioni di Fase 2.

c. La Farmacodinamica: Esempio dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE).

d. La Medicina Personalizzata: esempio della Warfarina e di alcuni farmaci genotipo-specifici.

e. Profili di espressione genica e medicina personalizzata: esempio della classificazione del tumore al seno.

La METAGENOMICA

#### **GENOMICA FUNZIONALE (20 ore):**

Introduzione all'espressione genica: lo studio del trascrittoma: approccio statico e dinamico. In che modo le tecniche di NGS hanno rivoluzionato l'analisi del trascrittoma?

Quantificazione dei livelli di espressione di singolo gene (qRT-PCR):

a. Il Northern blot.

b. La PCR semi-quantitativa.

c. la tecnologia della Real Time Quantitative PCR: il ciclo soglia Ct; sistema di rilevazione della fluorescenza; estrazione dell'RNA totale; sintesi del cDNA; disegno dei primer per qRT-PCR.

d. Metodi di marcatura e rilevazione della fluorescenza: SYBR Green; Sonde TaqMan; Molecular Beacons; Scorpion probes; Hybridization primers.

e. qRT-PCR dei miRNA.

f. Applicazioni della qRT-PCR.

g. Analisi dei dati ottenuti mediante qRT-PCR: Determinazione del ciclo soglia (Ct). Quantificazione assoluta e relativa. Determinazione dell'efficienza di reazione. Metodo del  $2^{-\Delta\Delta Ct}$

Microarray e chip di DNA

a. Introduzione alla tecnologia dei microarray.

b. Piattaforme microarray disponibili: I macroarray; Microarray a deposizione; Fotolitografia (Affymetrix e Nimblegen); Inkjet technology; Combimatrix.

c. Descrizione delle varie fasi di un esperimento di microarray:

1. Produzione del target marcato: descrizione dei vari metodi di marcatura.

2. Ibridazione del target marcato.

3. I lavaggi.

4. Scansione e analisi dell'immagine.

5. Normalizzazione dei dati di espressione.

d. Rappresentazione dei dati di espressione e analisi dei geni differenzialmente espressi;

e. Confronto: microarray vs. next generation sequencing.

f. Descrizione di alcuni studi di microarray tratti dalla letteratura.

EPIGENOMICA:

a. Struttura e funzione dei cromosomi;

b. Associazione tra modificazioni istoniche e struttura della cromatina;

c. Il rimodellamento della cromatina;

d. La metilazione del DNA;

e. Tecniche per l'analisi della metilazione del DNA: bisolfito di sodio; MS-PCR; meDIP; Methyl-MAPS; Methyl-Seq; microarray.

f. Immunoprecipitazione della cromatina: Formaldeide cross-linking; ChIP-chip & ChIP-Seq.

g. Chromosome Conformation Capture: ChIP-loop protocol of 3C; 4C e 5C.

h. L'importanza della PATHWAY ANALYSIS per comprendere i fenomeni biologici.

### **Modalità di esame :**

Colloquio ORALE.

### **Criteri di valutazione :**

La prova d'esame sarà valutata in base alle risposte date per ciascuna domanda, in termini di correttezza e completezza dell'informazione fornita in ogni risposta e, soprattutto, di capacità di collegamento fra concetti diversi (conseguenzialità logica). Inoltre, lo studente dovrà dimostrare di essere in grado di progettare semplici disegni sperimentali. Durante il colloquio verrà anche valutata la comprensione delle esercitazioni pratiche.

### **Testi di riferimento :**

Gibson G., Muse S.V., *Introduzione alla genomica*. : Zanichelli, 2004

Strachan T., Read A.P., *Genetica Umana Molecolare*. : Zanichelli, 2012

Meneely P., *Analisi genetica avanzata*. : McGraw-Hill, 2012



Brown T.A., *Genomi 3.* : EdiSES, 2008

Watson J.D., . *DNA Ricombinante*: Zanichelli, 2008

**Eventuali indicazioni sui materiali di studio :**

Le diapositive utilizzate dal docente e gli articoli scientifici utili per la comprensione dei vari argomenti verranno resi disponibili sull'€™e-learning di Ateneo.

## LINGUA INGLESE - B2

(Titolare: Prof. STEFANO MAMMI)

**Periodo:** I anno, annuale  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** ; 2,00 CFU

## NANOBIOTECNOLOGIE

(Titolare: Prof. EMANUELE PAPINI)

**Periodo:** Il anno, 1 semestre  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** 40A+48L; 8,00 CFU

### Prerequisiti :

Conoscenze di base di chimica e chimica organica acquisite nei corsi caratterizzanti precedenti. Conoscenze di base riguardo formazione e propriet  delle nanoparticelle. Nozioni basilari di anatomia/fisiologia, biologia cellulare e biochimica delle proteine. E' consigliata la frequenza del corso "Nanosistemi" nel semestre precedente.

### Conoscenze e abilita' da acquisire :

Al termine del corso lo studente sar  in grado di comprendere i principi base dell'interazione di un nanomateriale con gli organismi biologici e di eseguire le essenziali metodologie necessarie alla sintesi, alla caratterizzazione chimico-fisica e alla valutazione della biocompatibilit  in vitro di mirati nanosistemi.

Sapr  quindi prevedere le possibili reazioni di un organismo all'esposizione ad un nanomateriale e conoscer  le strategie per incrementare la biocompatibilit  dello stesso.

Lo studente inoltre avr  compreso le caratteristiche fondamentali di un nanosistema progettato per uso biomedico, in particolare le propriet  dei principali nanomateriali e come possono essere fruttate, le strategie di funzionalizzazione, targeting, rilascio.

### Attivit  di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :

Il corso   organizzato in 40 ore di lezioni teoriche (5 CFU) effettuate con il supporto di diapositive e 48 ore di laboratorio (3 CFU) (32 in un laboratorio chimico e 16 in un laboratorio biologico).

Viene sollecitata la massima partecipazione degli studenti con inviti al dibattito e momenti di discussione.

### Contenuti :

I. Lezioni introduttive riassuntive delle caratteristiche generali di nanoassemblati intese a riprendere i contenuti del precedente corso di Nanosistemi, per chi lo avesse gi  frequentato o a fornire una base conoscitiva a chi non la avesse precedentemente ottenuta. Cenni sulle caratteristiche essenziali dei costrutti nano-strutturali. La nano struttura ideale: componenti. Nanostrutture "naturali" modificate (Outer Membrane Vesicles batteriche, virus). Nanoparticelle artificiali: inorganiche (silice, oro), organiche (nanoformulati, polimeri), liposomi e nanoparticelle lipidiche, quantum dots. Derivatizzazione con piccole molecole organiche (coniugazione, bioconiugazione ortogonale), con proteine o anticorpi per il direccionamento a cellule specifiche.

### II. Lezioni frontali di nano-biomedicina e nanotossicologia.

Caratteristiche fisio-strutturali dell'€™organismo che entrano primariamente in gioco nella interazione con nano-preparati. Circolazione sanguigna, endoteli, filtro renale. Sistema reticolo endoteliale (RES): macrofagi residenti-tessutali. Fagociti professionali: PMN, monociti-macrofagi, APCs. Accessibilit  a tessuti e sistemi: permeabilit  endoteliale fisiologica e patologica (nella flogosi cronica e nelle neoplasie); Permeabilisation Retention Effect (sistema linfatico);  œSantuari •, barriera ematoencefalica: struttura e sua alterazione. Reazioni cellulari e umorali ai nano-materiali, aspetti tossicologici e farmacocinetici. Le basi chimiche dell'interazione tra nanomateriali e biomolecole: multivalenza e cooperativit . Danno cellulare acuto citotossico. Meccanismi tossici, principi, misura. Conoscenze attuali sulla tossicit  di nano strutture inorganiche (silice, oro) e organiche (microgels, liposomi, nano tubi, polimeri). Captazione-clearance, endocitosi e fagocitosi. Opsonizzazione: opsonine plasmatiche. Complemento. Concetto di corona. Concetto di propriet  Stealth (o  œinvisibilit   •) di una nano-struttura. PEGilazione. Attivit  proinfiammatoire, pro immuni, pro coagulanti: induzione di citochine, produzioni radicali, attivazione leucocitaria ed endoteliale. Cascata coagulativa e del complemento indotta da bio-materiali nanoscopici o macroscopici. Reazione immunitaria. Misure in vitro. Biodegradabilit  ed eliminazione dal corpo (rene, bile).

### III. Parte bio-attiva e applicazioni: farmaci, immuno stimolanti, DNA. Azione diretta intrinseca, foto attivabile, attivata da campi magnetici.

Applicazioni: Marcatura biologica fluorescente di tessuti e cellule, imaging in vivo, diagnosi. Drug and gene delivery. Vaccini. Adjuvanti immunologici. Rilevamento di patogeni. Rilevamento di proteine. Probing della struttura del DNA. Ingegneria dei tessuti. Terapie iper-termica. Separazione e purificazione di molecole biologiche e di cellule. Aumento del contrasto nella visualizzazione con risonanza magnetica (MRI). Studi farmacocinetici.

IV. Laboratorio. La parte pratica, preceduta da lezioni teoriche preparative consister  nella sintesi di nanosistemi tra quali, nanoparticelle (organiche ed inorganiche/metalliche) ricoperte da leganti organici (recanti cariche), liposomi (alcune molecole fluorofore verranno incapsulate e rilasciate sotto opportuni stimoli), ed hydrogel basati su sistemi amminoacidici o peptidici. Questi nanosistemi verranno caratterizzati con tecniche spettroscopiche, quali l'€™UV-vis, la fluorescenza ed il dynamic light scattering. Nella fase successiva lo studente tester  in modelli biologici a-cellulari (plasma) o cellulari (linee cellulari umane stabilizzate) la biocompatibilit  dei nanosistemi prodotti (alcuni esempi di possibile caratterizzazione: test di coagulazione sanguigna, attivazione del complemento, citotossicit , captazione cellulare).

**Modalita' di esame :**

La valutazione si baser  in parte su un report scritto relativo alla parte sperimentale, da consegnare al docente alla fine del corso, e su un esame. L'esame   scritto e si compone di quattro domande a risposta aperta su argomenti trattati sia nella parte pratica che in quella teorica del corso.

Lo studente ha due ore a disposizione per sviluppare la trattazione degli argomenti proposti.

**Criteri di valutazione :**

Lo scopo della valutazione   verificare l'acquisizione da parte dello studente delle conoscenze ed abilit  descritte in precedenza.

Verr  valutato il rigore scientifico delle risposte, la capacit  di sintesi, la correttezza formale, l'acquisizione dei contenuti proposti nel corso e la capacit  di elaborarli e organizzarli in una discussione organica.

**Testi di riferimento :**

CONTENUTO NON PRESENTE

**Eventuali indicazioni sui materiali di studio :**

A tutt'oggi non esistono testi organici che trattino la materia del corso.

Il materiale didattico   costituito dalle copie delle diapositive messe a disposizione dai docenti, dagli appunti di lezione e da articoli scientifici a carattere di review segnalati dai docenti.

## NANOSISTEMI

(Titolare: Prof.ssa SABRINA ANTONELLO)

**Periodo:** I anno, 2 semestre

**Indirizzo formativo:** Corsi comuni

**Tipologie didattiche:** 64A; 8,00 CFU

**Prerequisiti :**

Conoscenze di base di Chimica Fisica e Chimica Organica.

**Conoscenze e abilita' da acquisire :**

Il corso   diviso in due parti. Parte A: Fornire gli elementi base per la comprensione di: i) forze responsabili per la formazione e dimensionalit  dei nanosistemi; ii) propriet  dei nanosistemi rispetto a molecole e sistemi massivi; iii) principali metodologie di caratterizzazione dei nanosistemi. Parte B: Fornire gli elementi utili a comprendere: i) come si preparano i vari tipi di nanosistemi; ii) come le propriet  di questi sistemi dipendano da struttura, forma, dimensioni, condizioni ambientali; iii) come essi possano essere utilizzati per applicazioni industriali e nel settore biomedico.

**Attivit  di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :**

Lezioni d'aula.

**Contenuti :**

Parte A. Chimica fisica dei nanosistemi e loro caratterizzazione.

Importanza della dimensione: la dimensione nanometrica ed il confinamento quantico.

Forze intermolecolari: forze elettrostatiche, forze di dispersione, legami ad idrogeno.

Chimica fisica delle interfacce.

Termodinamica di autoassemblaggio ed autoorganizzazione.

Molecole anfifiliche: termodinamica dell'aggregazione di micelle, bistrati, vescicole, membrane biologiche.

Monostrati auto-assemblati e film Langmuir-Blodgett.

Trasferimento elettronico e di carica.

Tecniche elettrochimiche.

Microscopie a scansione di sonda.

Microscopie ottiche ed altri metodi di studio delle superfici.

Parte B. Propriet  dei nanosistemi e loro preparazione.

Nanosistemi artificiali e nanosistemi naturali.

Tecniche di nanofabbricazione.

Approcci bottom-up alla produzione di nanosistemi.

Aggregati di molecole anfifiliche, nano-emulsioni e nanoparticelle organiche.

Nanoparticelle polimeriche e dendrimeri.

Nanosistemi "stimuli-responsive".

Nanostrutture di carbonio (fullereni, nanotubi, grafene)

Nanoparticelle metalliche, nanoshells e nanorods.

Nanoparticelle di materiali semiconduttori: quantum dots.

Nanoparticelle di ossidi: silice, titania.

Nanoparticelle magnetiche.

**Modalita' di esame :**

Esame scritto basato su una serie di test intermedi, da sostenere durante il semestre, uno finale, da sostenere in corrispondenza del primo appello utile.

**Criteri di valutazione :**

Esami scritti, nonch  partecipazione attiva al corso.

Nei test scritti si valuter  la preparazione di singole parti del programma, in modo da favorire un apprendimento immediato e progressivo dei contenuti delle lezioni.

**Testi di riferimento :**

CONTENUTO NON PRESENTE

**Eventuali indicazioni sui materiali di studio :**

Appunti di lezione.

Ulteriore materiale, come dispense e copia di diapositive, sar  fornito dal docente.

# PRODUZIONI INDUSTRIALI DI CELLULE E BIOMOLECOLE

(Titolare: Prof.ssa CHIARA RAMPAZZO)

**Periodo:** 1 anno, 2 semestre  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** 64A; 8,00 CFU

## Prerequisiti :

È necessario che gli studenti abbiano le conoscenze di biologia cellulare, biologia molecolare e di biochimica per poter comprendere i vari aspetti legati alle colture di cellule di mammifero in larga scala nelle fasi di upstream e di downstream del processo di produzione industriale.

## Conoscenze e abilità da acquisire :

Lo studente al termine del corso dovrà conoscere: - le procedure industriali per la preparazione di una linea di cellule di mammifero per la produzione di una particolare biomolecola, - quali sono i bioreattori più indicati per la produzione industriale sulla base delle caratteristiche della biomolecola da produrre, - le possibili strategie da adottare per migliorare la vitalità cellulare in un bioreattore, - come migliorare la produzione ottimizzando medium e metabolismo cellulare, - quali sono le caratteristiche di alcune biomolecole di interesse industriale e clinico che possono essere prodotte in colture di cellule in larga scala e - come manipolare cellule staminali adulte ed embrionali per possibili applicazioni in terapia cellulare.

## Attività di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :

L'insegnamento si compone di lezioni frontali che verranno integrate con seminari da parte di esperti provenienti anche da realtà industriali.

## Contenuti :

Organizzazione dell'industria biofarmaceutica. Processi di upstream e downstream. Norme GLP/GMP nella produzione di biofarmaci. Scaling up per il trasferimento dei processi da scala laboratorio a impianto Pilota fino alla produzione. Consistenza e robustezza di un processo di fermentazione.

Colture cellulari di mammifero in larga scala: selezione della linea cellulare e strategie di coltura, modelli di crescita cellulare e di produzione (batch, fed-batch, perfusion, continuous), selezione del tipo di bioreattore per cellule di mammifero (spinner flasks, stirred tank bioreactor). Sistemi di superficie di crescita per cellule che crescono adese (capsule, roller bottle, and stacked plate system), packed bed bioreactor, microcarriers, fluidized bed bioreactor, hollow-fiber bioreactor, wave bioreactor). Metodi di separazione cellulare per permettere la crescita in perfusione (hollow fibers, spin filter, acoustic cell separation, alternating tangential flow (ATF) system). Adattamento delle colture cellulari a medium senza siero e a basso contenuto di proteine. Scaffold e matrici nei bioreattori. Come calibrare ossigeno, pH, nutrienti e metaboliti nei bioreattori, Determinazione della crescita e della vitalità cellulare nei bioreattori. Sviluppo di un processo di fermentazione per colture cellulari di mammifero. Strategie per migliorare la vitalità cellulare nella produzione. Produzione di alcune proteine ricombinanti come interferone e insulina. Applicazioni delle colture cellulari di mammifero nell'industria per la produzione di anticorpi monoclonali. Produzione di vaccini tramite colture di cellule di mammifero. Espansione di cellule staminali embrionali e adulte in larga scala e applicazioni in terapia cellulare.

Prodotti di interesse farmaceutico a base di biomolecole. Citochine: interleuchine e interferoni. Ormoni: insulina e ormone della crescita. Enzimi: attivatore tissutale del plasminogeno e DNasi. Eritropoietina. Eparine. Anticorpi monoclonali: caratteristiche dei prodotti farmaceutici a base di anticorpi monoclonali e potenzialità terapeutiche. Farmaci a base di anticorpi monoclonali per la terapia antitumorale, immunosoppressiva, antitrombotica, antivirale, antiastmatica e antiangiogenica. Oligonucleotidi antisense in terapia e in sperimentazione clinica

## Modalità di esame :

L'esame di fine corso è orale. Lo studente verrà valutato contestualmente da entrambi i docenti.

## Criteri di valutazione :

La prova orale ha l'obiettivo di verificare l'acquisizione delle conoscenze previste secondo quanto dettagliato negli obiettivi del corso.

## Testi di riferimento :

Butler M, CELL CULTURE AND UPSTREAM PROCESSING. : TAYLOR AND FRANCIS, 2007

G. Walsh, BIOPHARMACEUTICALS-BIOCHEMISTRY AND BIOTECHNOLOGY. : WILEY,

Ozturk S.S. AND Hu W.S., CELL CULTURE TECHNOLOGY FOR PHARMACEUTICAL AND CELL-BASED THERAPIES. : Taylor and Francis, 2006

D.J.A. Crommelin, R.D. Sindelar, B. Meibohm., PHARMACEUTICAL BIOTECHNOLOGY FUNDAMENTAL AND APPLICATIONS. : INFORMA HEALTHCARE,

## Eventuali indicazioni sui materiali di studio :

Come supporto allo studio verranno fornite le slides in power point usate a lezione nel sito <https://elearning.unipd.it/biologia/>. Verranno inoltre indicate pubblicazioni recenti su riviste internazionali per l'approfondimento degli argomenti trattati durante il corso. Per scaricare il materiale didattico è necessario iscriversi al corso.

# PROVA FINALE

(Titolare: da definire)

**Periodo:** Il anno, annuale  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** ; 38,00 CFU

# REATTORI BIOCHIMICI

(Titolare: Prof. ALBERTO BERTUCCO)

**Periodo:** Il anno, 1 semestre  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** 40A+16L; 6,00 CFU

**Prerequisiti :**

Nessuno.

**Conoscenze e abilita' da acquisire :**

Il corso si propone di fornire agli studenti gli elementi fondamentali per comprendere il funzionamento di diverse tipologie di fermentatori e di reattori biologici industriali, sia dal punto di vista qualitativo sia quantitativo.

**Attivita' di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :**

Lezioni d'aula e esercitazioni di laboratorio.

**Contenuti :**

Fondamenti sui bilanci di conservazione di materia e di energia e sulla loro applicazione a schemi di processo industriali.

Elementi di bioreattistica e schemi di bioreattori per processi enzimatici e biologici.

Valutazione della cinetica di reazioni enzimatiche e biologiche: modelli di riferimento, misure sperimentali e determinazione dei valori dei parametri cinetici.

Immobilizzazione di enzimi e cellule e suo effetto sulle cinetiche di reazione.

Metodi per la modellazione matematica e la simulazione del funzionamento di reattori biochimici: Batch Reactor, Continuous Stirred Tank Reactor (CSTR), Plug Flow Reactor (PFR), Dispersed Flow Reactor, Recycle Reactor, Attached growth reactor, Bubble reactor, Trickle-bed reactor.

Processi con concentrazione e riciclo di biomassa.

Servizi ed elementi di controllo dei bioreattori.

Esempi industriali: impianto di produzione di bioetanolo da amido, impianti di trattamento biologico di acque reflue a fanghi attivi, coltivazione di microalghe su larga scala.

Esercitazione di calcolo: simulazione in Excel del comportamento di reattori e fermentatori.

Esercitazione di laboratorio: fermentazione di batteri *E. coli* su scala pilota. Misura e confronto di produttività di biomassa in reattore batch e in reattore continuo perfettamente mescolato. Il reattore a disposizione per l'esercitazione è dotato di sistemi di misurazione e di controllo di temperatura e pH, sistemi automatici di immissione di alimentazione liquida e di gas a composizione controllata. Gli studenti seguiranno e contribuiranno attivamente, impostando le variabili operative, alle fasi di avvio dell'apparecchiatura, di inoculo batterico e di misura della quantità di biomassa prodotta.

**Modalita' di esame :**

Orale, che può essere sostenuto solo dopo il superamento delle esercitazioni di laboratorio.

**Criteri di valutazione :**

Sarà valutata l'acquisizione delle conoscenze e delle abilità sopra descritte.

**Testi di riferimento :**

O. Levenspiel, *The Chemical Reactor Omnibook*. Corvallis (USA): OSU Book Stores, 1979

Blanch, D.S. Clark, *Biochemical Engineering*. New York: Marcel Dekker Inc., 1996

**Eventuali indicazioni sui materiali di studio :**

dispense distribuite dal docente

## STRUTTURA DI PROTEINE

(Titolare: Prof. STEFANO MAMMI)

**Periodo:** I anno, 2 semestre  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** 56A+16L; 8,00 CFU

**Prerequisiti :**

Nessuno

**Conoscenze e abilita' da acquisire :**

Il corso descrive le moderne metodologie per la determinazione della struttura atomica tridimensionale delle piccole molecole, organiche ed inorganiche, e delle macromolecole biologiche mediante diffrazione di raggi X su cristallo singolo. Oltre ai concetti base della diffrazione e della risoluzione della struttura molecolare, particolare rilievo verrà dato ai più recenti ed avanzati sviluppi delle tecniche cristallografiche, applicate principalmente allo studio delle macromolecole biologiche. Il corso sarà arricchito con esempi di determinazione di strutture di particolare interesse e con la presentazione ed analisi di articoli recenti su aspetti avanzati della cristallografia.

NMR: Questa parte dell'insegnamento illustra i metodi sperimentali e le applicazioni pratiche della spettroscopia NMR per determinare la struttura in soluzione di peptidi e proteine. Saranno anche trattati i metodi di calcolo utili per l'interpretazione dei dati sperimentali.

Durante il laboratorio sperimentale gli studenti utilizzeranno programmi per l'analisi di spettri bi- e tri-dimensionali.

**Attivita' di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :**

NMR: Lezioni d'aula (3 CFU) e Esercitazioni di Laboratorio (1 CFU).

Cristallografia: Lezioni d'aula.

**Contenuti :**

NMR:

1. Richiami ai principi di base dell'NMR: chemical shift, accoppiamento scalare, accoppiamento dipolare, effetto nucleare Overhauser. Aspetti pratici: strumentazione, acquisizione e trattamento del FID.

2. Introduzione alla spettroscopia NMR bidimensionale.

3. Esperimenti 2D omonucleari: COSY, TOCSY, NOESY.

4. Utilizzo dei parametri NMR per la risoluzione della struttura di peptidi e proteine. Pattern caratteristici di particolari strutture secondarie.

5. Metodi di calcolo: distance geometry, molecular dynamics.

6. Spettroscopia di correlazione eteronucleare inversa.

7. Esperimenti 3D omonucleari ed eteronucleari.

8. Metodologie avanzate (cenni): interazioni proteina-proteina e proteina-piccola molecola.

Lab NMR:

1. Assegnazione degli spettri 2D di un piccolo peptide.

2. Assegnazione dello spettro HSQC di una piccola proteina usando spettri 3D.

### 3. Identificazione del sito di legame fra due proteine mediante chemical shift mapping.

Cristallografia di biomolecole:

Panoramica della cristallografia di proteine: i cristalli, la diffrazione di raggi-X e la matematica della cristallografia.

Cristallizzazione di proteine: proprietà, crescita e qualità dei cristalli; tecniche e strategie di cristallizzazione.

Geometria dei cristalli: reticoli periodici e simmetrie in 3D; gruppi spaziali; il reticolo reciproco e le simmetrie nello spazio reciproco; assenze sistematiche.

Le basi della diffrazione: diffusione e diffrazione di raggi-X; fattori di diffusione atomici; fattore di struttura e fattore B; principi geometrici della diffrazione, legge di Bragg, sfera di Ewald e coppie di Friedel; diffusione anomala e coppie di Bijvoet.

Strumentazione e tecniche di raccolta dei dati di diffrazione: panoramica, elaborazione dei dati (data reduction).

Dai dati di diffrazione alla densità elettronica: introduzione; somma e trasformata di Fourier, matematica della trasformata e diffrazione, significato delle equazioni di Fourier; il problema della fase; funzione di Patterson e mappe di Patterson.

Metodi per l'ottenimento delle fasi: come si risolve il problema della fase; metodi basati sulla sottostruttura di atomi marcatori;

sostituzione isomorfa (MIR, SIR), diffusione anomala (SAD, MAD), SIRAS, metodi diretti, sostituzione molecolare; miglioramento delle fasi, tecniche di density modification.

Costruzione e affinamento del modello: principi e aspetti pratici.

Validazione e analisi del modello: valutazione critica del modello molecolare, accuratezza e valutazione critica della sua qualità.

Esempi di ottenimento della struttura di proteine attraverso la cristallografia di macromolecole.

Guida alla lettura di un articolo di cristallografia.

#### Modalità di esame :

Prova scritta e prova orale

#### Criteri di valutazione :

Sarà valutata l'acquisizione delle conoscenze e delle abilità sopra descritte.

#### Testi di riferimento :

J. Cavanagh, Protein NMR spectroscopy: principles and practice. Amsterdam: Elsevier, 2007

T. D. W. Claridge, High-Resolution NMR Techniques in Organic Chemistry. Amsterdam: Pergamon Press, 1999

A. E. Derome, Modern NMR Techniques for Chemistry Research. Oxford: Pergamon Press, 1987

Bernhard Rupp, Biomolecular crystallography. : Garland Sciences,

Gale Rhodes, Crystallography made crystal clear. : Academic Press,

#### Eventuali indicazioni sui materiali di studio :

<http://www.cis.rit.edu/htbooks/nmr>

<http://www.chem.queensu.ca/FACILITIES/NMR/nmr/webcourse>

Parte del materiale verrà fornito a lezione.

## TECNOLOGIE RICOMBINANTI AVANZATE

(Titolare: Prof.ssa ELISABETTA BERGANTINO)

**Periodo:** 1 anno, 2 semestre

**Indirizzo formativo:** Corsi comuni

**Tipologie didattiche:** 48A; 6,00 CFU

#### Prerequisiti :

Biologia molecolare (1 e 2, ovvero Biologia Molecolare degli organismi procarioti ed eucarioti); principi di Ingegneria Genetica.

#### Conoscenze e abilità da acquisire :

Principi e tecniche della manipolazione genica, con particolare riferimento alla produzione di proteine ricombinanti in sistemi di espressione eucariotici, sia consolidati che innovativi, utilizzati in scala di laboratorio ed estendibili all'applicazione industriale.

Principi, tecniche di produzione e applicazioni di anticorpi e frammenti anticorpali.

#### Attività di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :

Lezioni d'aula.

#### Contenuti :

Prima parte (Tecnologie Ricombinanti)

Espressione di proteine in *E.coli*: analisi, pianificazione e modificazione dei fattori che influenzano sull'espressione dei geni clonati.

Sistemi di espressione in lievito: *Saccharomyces cerevisiae* vs *Pichia pastoris*, similitudini e peculiarità. Il problema della glicosilazione proteica.

Espressione in cellule insetto: elementi di biologia molecolare del baculovirus, ingegnerizzazione del suo genoma, bacmidi. Cellule insetto umanizzate.

Espressione in cellule di eucarioti superiori.

(i) Cellule animali: premesse al disegno sperimentale e allo schema di produzione; scelta del tipo cellulare e della modalità transiente o stabile di espressione. Vettori plasmidici, virali e retrovirali. Ingegnerizzazione della cellula ospite.

(ii) Cellule vegetali: espressione in *Chlamydomonas reinhardtii*, il lievito verde.

Animali transgenici come bioreattori. Transgenesi negli ovini; cenni alla transgenesi in altre specie.

Piante transgeniche come bioreattori. Elementi di biologia molecolare dei vettori virali utilizzabili nelle piante. Transgenesi nel genoma del cloroplasto.

Sintesi di proteine con sistemi cell-free: applicazioni alle proteine di membrana e alla proteomica. Ingegneria proteica.

Per ciascun sistema di espressione illustrato saranno esaminate applicazioni paradigmatiche, già omologate sul mercato o tratte dalla letteratura scientifica più recente.

Seconda parte (Anticorpi ricombinanti)

-Produzione di anticorpi monoclonali, chimerici, iperchimerici e umani. Applicazioni.

-Produzione di frammenti anticorpali.

-La tecnica del phage display applicata alla selezione di frammenti anticorpali.

-Progettazione di derivati ad uso terapeutico diretto (anticorpi coniugati a tossine proteiche, farmaci antitumorali).

#### Modalità di esame :

Accertamenti scritti a domande aperte.

**Criteri di valutazione :**

Il voto finale risulterà dalla media delle votazioni ottenute nelle risposte dell'accertamento scritto (dovranno essere superate, con punteggio uguale o maggiore di 18, entrambe le parti del corso).

**Testi di riferimento :**

Glick, Pasternak, Patten, *Molecular Biotechnology* "principles and applications of recombinant DNA - 4th edition. : ASM press,

**Eventuali indicazioni sui materiali di studio :**

Contenuti, articoli scientifici e reviews specifiche saranno forniti in: <http://elearning.scienze.unipd.it>

## **TOSSICOLOGIA AMBIENTALE: ASPETTI CHIMICI, GENETICI E GENOMICI**

(Titolare: Prof.ssa PAOLA VENIER)

**Periodo:** 1 anno, 2 semestre  
**Indirizzo formativo:** Corsi comuni  
**Tipologie didattiche:** 56A+16L; 8,00 CFU

**Prerequisiti :**

Chimica Generale ed inorganica, Chimica Organica, fondamenti di Scienze della vita e Genetica

**Conoscenze e abilità da acquisire :**

Una volta introdotti i concetti fondamentali della tossicologia, il corso tratterà processi e reazioni chimiche importanti per l'azione degli inquinanti nei vari comparti ambientali, la varietà degli agenti tossici e loro possibili effetti a diversi livelli di organizzazione biologica. Lo studente dovrebbe acquisire conoscenze e competenze su i) principi della chimica ambientale e della tossicologia, ii) agenti tossici di origine naturale o antropica, iii) meccanismi di tossicità con particolare riferimento ad alterazioni strutturali e funzionali del materiale genetico, iv) misure e saggi per individuare esposizione e risposte indotte da agenti tossici nell'uomo e altri organismi. In termini interdisciplinari, lo studente dovrebbe migliorare la propria capacità di indagine e di valutazione critica su problemi posti dagli agenti tossici.

**Attività di apprendimento previste e metodologie di insegnamento :**

Presentazione interattiva dei contenuti del corso; uso di specifiche banche dati, risorse documentali in remoto, articoli scientifici; esperienza pratica in laboratorio (potenzialmente, seminari e visite esterne a tema specifico).

**Contenuti :**

I seguenti contenuti verranno trattati in maggior o minor dettaglio secondo abilità specifiche e interesse degli studenti.

Parte A (CHIM). Introduzione alla chimica ambientale e ai cicli chimici. Valutazione della distribuzione e trasferimento degli inquinanti in atmosfera, idrosfera, geosfera. Radioattività: origine, principi ed aspetti chimici delle radiazioni, radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.

Tipologie di decadimenti radioattivi. Atmosfera: chimica degli inquinanti atmosferici; smog fotochimico, ruolo delle sostanze chimiche nell'assottigliamento dello strato di ozono, effetto serra, inquinanti gassosi inorganici, inquinanti organici, particolati. Idrosfera: proprietà e comportamento chimico di inquinanti inorganici ed organici, contaminazione, inquinamento di acque naturali, metalli 'pesanti' e loro trasporto, colloidali. Geosfera: composizione e chimica del suolo, approfondimenti su pesticidi, erbicidi, metalli 'pesanti'.

Parte B (BIO). Varietà degli agenti tossici e possibili effetti avversi ai diversi livelli di organizzazione biologica, con esempi e cenni di tossicocinetica e tossicodinamica per agenti chimici. Bersagli biologici, misure di esposizione, effetto e suscettibilità. Relazioni dose-risposta e tempo-risposta, ormesi. Database tossicologici e criteri per l'identificazione di agenti tossici e loro caratterizzazione, inclusi prodotti biotecnologici e nanoparticelle/nanomateriali. Agenti fisici: unità di dose, effetti molecolari e risposte indotte da radiazioni non ionizzanti e ionizzanti, risposta adattiva, effetti bystander, meccanismi genetici/epigenetici di instabilità genomica. Agenti genotossici, mutageni e cancerogeni: profili di attività genetica, meccanismi d'azione, spettri mutazionali, strategie di mutagenesi. Altri casi (es. tossicità riproduttiva, neurotossicità, attività antimicrobica/antivirale). Metodi della tossicologia e tossicogenomica (esperienza pratica, esempi).

**Modalità di esame :**

Esame orale o scritto, a seconda del numero di studenti. L'esame includerà anche l'esposizione di un argomento (agente tossico o processo biologico inteso come funzione/disfunzione o metodo di indagine) scelto in accordo con il docente e fondato sulla letteratura scientifica. L'illustrazione efficace di aspetti biotecnologici sarà considerata positivamente.

**Criteri di valutazione :**

Verranno valutati i) apprendimento di concetti generali ed argomenti specificamente illustrati, ii) capacità di indagine e analisi critica di fatti, problemi e idee relativi ad agenti tossici, iii) interattività positiva durante il corso.

**Testi di riferimento :**

S. E. Mahan, *Environmental Chemistry*. Boca Raton: CRC Press, 2009

C. Klaassen, Casarett and Doull's *Toxicology: the basic science of poisons*. New York: McGraw Hill, 2013

**Eventuali indicazioni sui materiali di studio :**

Testi di tossicologia, riviste scientifiche correnti, appunti di lezione e file forniti dai docenti.