

## PROGRAMMA DEI CORSI

### **Analisi dei processi biologici con approccio bioinformatico\* (Prof.ssa Donatella Degl'Innocenti, prof. Matteo Ramazzotti)**

Sistemi di detossificazione. Metabolismo degli xenobiotici. Biochimica ecologica. Biosintesi e biotrasformazione di composti bioattivi nell'ambiente. Adattamenti metabolici. Sviluppo di biomarcatori e biomonitoraggio. Biochimica delle malattie metaboliche e delle loro complicanze. Analisi funzionale di dati high-throughput. Sistemi di integrazione dei dati. Estrazione informazioni da dati genomici, metagenomici, trascrittomici, proteomici e metabolomici. Anche dati sperimentali e funzionali. Analisi e identificazione di pathway metabolici e di regolazione. Network funzionali. Modelli metabolici globali e specifici. Analisi di sistema.

### **Biofisica (Prof. Massimo Reconditi)**

Grandezza delle forze a livello cellulare e molecolare. Elementi di fisiologia cellulare: la membrana cellulare; l'equilibrio elettrochimico; trasporto passivo e trasporto attivo attraverso la membrana cellulare; potenziale di membrana di riposo e potenziale d'azione; generazione, propagazione e trasmissione dell'impulso nervoso. Relazione struttura-funzione delle molecole biologiche: i canali ionici; motilità muscolare e motilità cellulare. Metodologie biofisiche: serie e trasformata di Fourier applicata all'analisi dei segnali biologici; studi strutturali tramite diffrazione a raggi X: cristallografia di proteine, diffrazione a basso angolo e diffrazione da fibre; polarizzazione di fluorescenza e trasferimento di energia per fluorescenza di risonanza (FRET) applicate allo studio dei movimenti intra ed intermolecolari ed in particolare ai motori molecolari.

### **Biotecnologie microbiche con laboratorio (Prof. Duccio Cavaliere)**

Descrizione delle caratteristiche dei principali microrganismi di interesse industriale/biotechologico. Valutazione dei parametri che collegano la produzione di molecole di interesse industriale al normale metabolismo della cellula. Aspetti salienti dei processi industriali che vedono l'utilizzo di batteri e i funghi come "cell factories". Microorganismi ricombinanti e geneticamente modificati per la produzione di antibiotici, antifungini, interferone, insulina, aminoacidi. Utilizzo di batteri in bioremediation e trattamento di episodi di inquinamento da idrocarburi e metalli pesanti. I batteri come farmaci, probiotici, prebiotici e trapianto fecale. Tecniche di metagenomica. Applicazioni biotechologiche della biologia sintetica e dei sistemi.

### **Drug discovery (Prof. Andrea Trabocchi, prof. Ernesto Occhiato)**

Il corso inquadra gli aspetti della ricerca e sviluppo di farmaci dal punto di vista della chimica organica. Introduzione e cenni storici. La ricerca e sviluppo nell'industria farmaceutica. Identificazione del lead: virtual screening, chimica combinatoria, Diversity-oriented synthesis, small molecule microarrays. Ottimizzazione del lead. Isosteria e bioisosteria. Gruppi funzionali in medicinal chemistry. Peptidomimetici: concetti di base e classi di molecole. Principi del QSAR, 3D-QSAR e COMFA. Principi di molecular modeling e di analisi conformazionale. Molecular docking e Autodock. PyMol nella visualizzazione di interazione farmaco-recettore. Metodi di analisi del chemical space. Caso-studio di analisi conformazionale di molecole col software Spartan. Caso-studio di molecular docking di inibitori enzimatici con Autodock-Pymol. Drug discovery nella terapia anti-HIV. Drug discovery in oncologia: angiogenesi. Principi di brevettazione.

### **Genomica (Prof. Alessio Mengoni)**

Tecniche e strategie per il mappaggio ed il sequenziamento dei genomi. Genomica comparata. Evoluzione dell'architettura dei genomi. Principi di analisi di genomica funzionale. Trascrittomica. Banche dati. Analisi mediante reti. Predizione computazionale delle reti geniche. Tecniche di indagine high throughput di fenotipi cellulari. Modellizzazione metabolica da dati genomici. Genomica di popolazione. Analisi statistica della variabilità genomica. Metagenomica. Tecniche bioinformatiche per lo studio della struttura e della funzione del genoma.

### **Immunologia e tecniche immunologiche (Prof.ssa Annarosa Arcangeli)**

La risposta immunitaria naturale e specifica. Le cellule del sistema immunitario e la loro funzione; la maturazione dei linfociti B e T; antigeni e anticorpi; i recettori linfocitari TCR e MHC; visione d'insieme della risposta immunitaria primaria e secondaria. Produzione e uso di anticorpi nella pratica di laboratorio. Le vaccinazioni. Fondamenti di immunopatologia: le ipersensibilità e le malattie autoimmuni. Cenni di immunoterapia dei tumori. I trapianti.

### **Interazioni biomolecolari: metodi in silico ed in vitro:**

#### **Modulo Interattomica, struttura, termodinamica e cinetica (Prof.ssa Paola Turano)**

Definizione di interattomica. Principali classi di interazioni che coinvolgono proteine: proteina-ione metallico, proteina-proteina, proteina-piccola molecola, proteina-acido nucleico, proteina-membrana biologica. Metodi per l'individuazione di partner biologici *in vivo* e *in vitro*. Metodi strutturali per lo studio di complessi di proteine con partner biologici. Aspetti cinetici e termodinamici del riconoscimento molecolare.

#### **Modulo Proteine e loro interazioni con laboratorio (Prof.ssa Francesca Cantini)**

Metodi per il clonaggio, l'espressione e la purificazione di proteine, anche in forma arricchita isotopicamente. Caratterizzazione delle proteine prodotte durante il corso e di alcune loro interazioni attraverso calorimetria, dicroismo circolare, NMR e programmi di *data-driven docking*.

#### **Metodi ottici in biologia con laboratorio (Prof. Marco Capitanio, prof. Riccardo Cicchi)**

Luce e sue proprietà. Fondamenti di ottica: propagazione, riflessione e rifrazione, diottra, lente sottile, sistemi di imaging. Molecole e interazione radiazione-materia. Microscopia ottica tradizionale: microscopia in luce bianca e in campo largo, microscopia in fluorescenza. Manipolazione ottica. Metodi di marcatura mediante sonde fluorescenti. Microscopia a scansione laser: microscopia a due fotoni, microscopia a generazione di seconda armonica. Microscopia vibrazionale. Super-risoluzione. Applicazioni biologiche: manipolazione ottica di molecole biologiche, imaging di cellule, imaging di tessuti.

#### **Metodologie di sintesi di molecole bioattive (Prof.ssa Gloria Menchi)**

Stereochimica e chiralità: approfondimento dei concetti e della nomenclatura stereochimica. Unità stereogeniche e prostereogeniche. Importanza della chiralità nei sistemi biologici. Perché sintetizzare un peptide. Struttura e proprietà di amminoacidi e peptidi. Gruppi protettori dell'azoto: inserimento e rimozione. Possibili reazioni secondarie. Gruppi protettori del gruppo carbossilico e dei gruppi reattivi presenti sulle catene laterali. Metodi di attivazione e di coniugazione. Possibili fenomeni di racemizzazione. Metodi di sintesi su fase solida. Resine e condizioni di distacco. Strategie di sintesi peptidica combinatoriale. Preparazione di librerie di composti organici e metodi di screening biologico. Tecniche di bioconiugazione. Creazione di gruppi funzionali specifici. Reagenti di bioconiugazione.

### **Modellistica applicata a molecole di interesse biologico (Prof. Piero Procacci)**

Corso teorico: Basi termodinamico-stratistiche dell'interazione farmaco-proteina. Parametrizzazione energetica, forze fields e trasferibilita'. Insieme canonico. Funzione di partizione molecolare. Calcolo delle costanti di affinita' farmaco-proteina attraverso la fattorizzazione della funzione partizione. Entalpia ed entropia di binding. Laboratorio informatico: Esercitazione individuale su piattaforma linux. Accesso ed uso dei database pubblici per strutture di proteine (PDB) e farmaci (PUBCHEM). Set up del sistema farmaco-proteina con s/w di visualizzazione grafica (vmd). Calcolo delle energie libere delle strutture (pose) elaborate e visualizzate mediante applicativi s/w di meccanica molecolare.

### **Organismi modello in biologia con laboratorio (Prof.ssa Elisabetta Meacci)**

Organismi modello nello studio di processi biologici di base. L'importanza dell'uso di eucarioti unicellulari (lievito), degli invertebrati: *C. elegans* (per studi sull'invecchiamento cellulare e studi sulla gravità), *Aplysia* (modello di studio per le basi cellulari e molecolari dell'apprendimento e della memoria). Introduzione ai modelli di *Drosophila* e *Zebrafish* (per studi sull'autismo e patologie neurodegenerative). Uso del modello "topo" per studi di ricerca in campo biomedico o biotecnologico (oncologia e medicina rigenerativa). Tecniche di knock out e knock in. Analisi dei vantaggi e svantaggi.

### **Proteomica (Prof.ssa Luigia Pazzagli, prof.ssa Anna Caselli)**

Richiamo alle relazioni struttura funzione delle proteine. Tecniche di analisi di enzimi. Tecniche di studio del proteoma: elettroforesi bidimensionale (principi di allestimento e ottimizzazione), spettrometria di massa (sorgenti, analizzatori e loro applicazioni in proteomica e nell'analisi di metaboliti), cromatografia bidimensionale (principali tecniche); elaborazione dei risultati e uso di banche dati proteiche per l'identificazione di proteine. Metodi per l'analisi proteomica differenziale. Analisi quantitativa di proteine mediante tecniche di spettrometria di massa. Modificazioni post-traduzionali delle proteine e loro analisi. Analisi dei complessi proteici. Applicazioni della fluorescenza in proteomica.