

PROGRAMMI DEI CORSI

Corso di Laurea in Scienza del Farmaco**1° ANNO****MATEMATICA ED INFORMATICA****10 CFU**

Obiettivi: fornire le conoscenze di matematica, statistica e informatica necessarie per la comprensione e la presentazione sintetica di fenomeni fisici economici e biologici.

Programma

Teoria degli insiemi. Insiemi numerici, insiemi di eventi e operazioni con essi. Numeri complessi.

Algebra classica. Radici di un polinomio. Equazioni e disequazioni algebriche. Sistemi lineari.

Geometria analitica. Sistemi di riferimento, coordinate di un punto sul piano e nello spazio. Equazioni della retta e delle coniche loro rappresentazione sul piano cartesiano.

Funzioni. Relazioni e funzioni. Funzioni polinomiali, razionali e trascendenti. Limiti. Derivata e studio di una funzione. Primitiva. Integrale definito e indefinito..

Funzioni di due variabili. Derivate parziali, massimi, minimi e punti di sella.

Equazioni differenziali. Crescita di una popolazione. Diffusione di una infezione. Oscillazioni libere e smorzate.

Probabilità e statistica. Eventi. Probabilità di un evento. Distribuzioni di probabilità. Variabili aleatorie. Speranza matematica, media, varianza. La distribuzione normale.

Applicazioni statistiche. Test statistici. Teoria degli errori. Regressione e Correlazione.

Informatica. Impiego di fogli di calcolo. Uso di programmi per la soluzione di problemi matematici e statistici. Sviluppo di semplici programmi di calcolo e grafica.

Prerequisiti. Nozioni elementari di trigonometria e calcolo combinatorio.

Testi suggeriti.

Giorgio Poretti. "Appunti di Matematica per il Corso di Scienza del Farmaco", Edizioni Goliardiche, 2002.

Lamberti L., Mereu L. e Nanni A. "Corso di Matematica 3", Etas Libri

Murray R. Spiegel. "Statistica" McGraw-Hill

Modalità di esame: tema scritto seguito da prova orale.

CHIMICA GENERALE**5 CFU**

Obiettivi: fornire conoscenze elementari su atomi e molecole, su reazioni e su equilibri chimici e sulla stechiometria

Programma: atomi, isotopi, numero atomico, massa isotopica, numero di massa, elementi, peso atomico. Numero di Avogadro, mole. Molecole, formule chimiche, peso molecolare, massa molare.

Leggi dei gas, principio di Avogadro. Cenni di struttura elettronica degli atomi. Sistema periodico degli elementi. Composti ionici. Legami covalenti; rappresentazione di Lewis; regola dell'ottetto; mesomeri. Soluzioni, unità di concentrazione, proprietà colligative. Reazioni chimiche: equazioni chimiche, conservazione degli atomi, bilanciamento, calcoli stechiometrici. Reazioni di ossidazione in soluzione acquosa e loro bilanciamento. Acidi e basi forti e deboli; autodissociazione dell'acqua; pH.

Testo suggerito: (provvisorio) Kotz e Purcell "CHIMICA" Edizioni EDISES

PROGRAMMI DEI CORSI

**BIOLOGIA CELLULARE E BIOLOGIA ANIMALE (C.I.)
10 CFU**

Obiettivi: fornire allo studente una buona conoscenza biologica di base, affrontando temi relativi alla struttura ed al funzionamento delle cellule animali. Parallelamente nel corso vengono analizzati i temi dell'eredità, dello sviluppo embrionale, del differenziamento, della morfogenesi e della filogenesi. Durante la trattazione di tutti gli argomenti, verranno evidenziate le strutture che costituiscono i principali bersagli all'azione dei farmaci. Complessivamente, nel presente corso, viene fornita una preparazione biologica propedeutica ai successivi approfondimenti nel campo della fisiologia, della biochimica, della farmacologia e della patologia generale.

Programma

BIOLOGIA CELLULARE. La struttura delle cellule animali al microscopio. Linee cellulari primarie e stabilizzate. Organizzazione e compartimentalizzazione delle cellule. Trasporto vescicolare, secrezione, endocitosi. Mitocondri ed energia. Il citoscheletro, motilità cellulare. Comunicazione cellulare. Principi generali nella trasmissione cellulare dei segnali. La divisione cellulare. Mitosi e meiosi. Proliferazione, differenziamento e trasformazione della cellula. Controllo del ciclo cellulare. Apoptosi e necrosi. Matrice extracellulare. Giunzioni extracellulari. I tessuti: tipi cellulari e tissutali nel corpo umano. Manutenzione e ricambio dei tessuti. Cellule staminali pluripotenti. Le basi cellulari dell'immunità. Caratterizzazione di cellule mediante "selezione attivata da fluorescenza". Meccanismi genetici di base. Struttura dei cromosomi. Leggi di Mendel. Segregazione degli alleli. Caratteri dominanti e caratteri recessivi. Cromosomi ed ereditarietà. Ricombinazione ed interazione fra geni. Riproduzione sessuata e variabilità genetica della specie. Poliformismo, modelli di struttura genetica delle popolazioni. Fecondazione, embriogenesi, morfogenesi. Bersagli cellulari per farmaci.

BIOLOGIA ANIMALE Ontogenesi e filogenesi. Drosophila, echinodermi e nematodi (Caenorhabditis elegans) come organismi modello. I principali phyla animali.

Testi suggeriti: Biologia (Solomon, Berg, Martin, Villee) EdiSES Biologia e Genetica (Chieffi, Dolfini, Malcovati, Pierantoni, Poli, Tenchini) EdiSES; L'essenziale di Biologia molecolare della cellula (Alberts, Bray, Johnson, Lewis, Raff, Roberts, Walter) Zanichelli.

Modalità di svolgimento dell'esame: prova orale.

**FISICA
5 CFU**

Obiettivi: fornire le conoscenze minime di fisica per l'apprendimento delle discipline del corso ed in particolare per la comprensione di tutti i fenomeni connessi alla fisiologia.

Programma

Definizione delle grandezze fondamentali e derivate. Loro misura con metodi diretti ed indiretti. Principali leggi e principi della fluidostatica e della fluidodinamica. Fluidi ideali e reali. Definizione operativa di viscosità di un fluido. Fluidi newtoniani e non. Definizione di Campo elettrico e di Potenziale elettrico.

Prerequisiti: elementi di trigonometria e di calcolo vettoriale. Conoscenza dei concetti fondamentali della cinematica e della dinamica. Elementi di calorimetria e di termodinamica. Concetti di temperatura e calore e loro misure.

Testi suggeriti: Mario Ladu - Lezioni di fisica ad indirizzo medico e biologico. E. Ragazzoni, M. Giordano, L. Milano - Fondamenti di Fisica – EdiSES A. H. Cromer - FISICA per Medicina, Farmacia e Scienze Biologiche.

PROGRAMMI DEI CORSI

Modalità di svolgimento dell' esame: prova scritta e orale

ANATOMIA UMANA**5 CFU**

Obiettivi: fornire conoscenze di istologia ed anatomia degli apparati del corpo umano basilari per le applicazioni biologiche e farmacologiche.

Programma

ISTOLOGIA: tessuti epiteliali, tessuti connettivi, tessuti muscolari, tessuto nervoso.

ANATOMIA

Apparato tegumentario

Apparato cardiovascolare

Apparato respiratorio

Apparato digerente e ghiandole annesse

Apparato urinario

Cenni apparati genitali

Cenni sistema nervoso centrale

FISIOLOGIA CELLULARE**5 CFU**

Obiettivi: fornire le conoscenze di base della fisiologia cellulare per comprendere il funzionamento dei sistemi ed apparati degli organismi viventi.

Programma

Biofisica di membrana. Fisiologia delle cellule eccitabili e non. Fisiologia della comunicazione tra le cellule.

Prerequisiti: conoscenze riguardanti la biologia, con particolare attenzione ai suoi aspetti chimici e fisici, e l'anatomia.

Testi suggeriti:

Elementi di Fisiologia e Biofisica della Cellula, V. Taglietti e C. Casella, La Goliardica Pavese.

Cell Physiology, N. Sperelakis, second edition, Academic Press.

Modalità di svolgimento dell'esame: orale

STRUTTURE E PROPRIETÀ MOLECOLARI & CHIMICA FISICA (C.I.)**10 CFU****STRUTTURA E PROPRIETÀ MOLECOLARI**

Obiettivi: Fornire su geometria, strutture elettroniche e proprietà molecolari e sulle interazioni inter ed intramolecolari nozioni indispensabili per la comprensione dell'azione dei farmaci.

Programma: distanze, angoli ed energie di legame. Elementi di teoria VSEPR e geometria di molecole costituite da atomi dei blocchi s e p. Coppie elettroniche di legame e solitarie. Basi ed Acidi di Lewis. Elementi di meccanica quantistica. Struttura di atomi idrogenoidi; orbitali atomici. Cenni sulla struttura degli atomi polielettronici; determinanti di Slater, principio di Pauli. Strutture elettroniche molecolari con il metodo "Valence Bond". Orbitali ibridi. Legami "sigma" e "pi greco". Legami covalenti polari. Dipoli elettrici permanenti di legame. Elettronegatività. Dipoli elettrici permanenti molecolari. Interazione ione-dipolo permanente e dipolo permanente-dipolo permanente; legame idrogeno; interazioni di van der Waals; idrofilicità ed idrofobicità. Interazioni intramolecolari e conformazioni.

PROGRAMMI DEI CORSI

Prerequisiti: Sufficienti conoscenza degli argomenti trattati nei corsi di Matematica ed Informatica e di Chimica Generale.

Testi suggeriti: P. W. Atkins “Chimica Fisica” Zanichelli

Modalità di svolgimento dell'esame: Prova orale

CHIMICA FISICA

Obiettivi: fornire conoscenze basilari finalizzate ad una descrizione efficace dell'energetica, delle situazioni di equilibrio e dei meccanismi di reazione in sistemi chimici e biochimici.

Programma: Sistemi termodinamici e variabili di stato termodinamiche. Considerazioni sui gas ideali; cenni di teoria cinetica; distribuzione di Maxwell. Distribuzione di Boltzmann. Primo principio della termodinamica; energia interna, entalpia, entalpie di transizione di fase, di ionizzazione, di dissoluzione, cicli di Born Haber, entalpie di reazione, legge di Hess. Entropia, secondo e terzo principio della termodinamica; entropie di reazione. Energie libere di Gibbs e di Helmholtz. Potenziali chimici; fugacità, attività. Condizioni di equilibrio termodinamico. Diagrammi di equilibrio di fase per sistemi ad uno, due e tre componenti. Equilibrio chimico. Velocità di reazione. Equazione cinetica differenziale, ordini di reazione. Costante cinetica; teoria delle collisioni. Meccanismi di reazione. Catalisi. Meccanismo di Henry Michaelis-Menten.

Prerequisiti: Sufficienti conoscenza degli argomenti trattati nei corsi di Matematica ed Informatica e di Chimica Generale.

Testi suggeriti: P. W. Atkins “Chimica Fisica” Zanichelli

Modalità di svolgimento dell'esame: Prova orale

INGLESE SCIENTIFICO

5 CFU

Obiettivi:

- Consolidare le conoscenze grammaticali e lessicali dell'inglese di base dello studente, in modo che sia in grado di comunicare sia per iscritto che oralmente.
- Preparare lo studente a diverse situazioni in cui potrebbe verificarsi un dialogo con qualcuno in inglese (es. in viaggio o per lavoro).
- Introdurre lo studente alle caratteristiche presentate da testi scientifici di tipologie diverse che potrà incontrare durante i suoi studi, e fornire le competenze necessarie per capire un tale testo. In particolare, si vedrà come riconoscere l'essenza di un testo, individuare gli elementi più importanti e capire strutture grammaticali difficili o ambigue.

Programma

Parte 1

- Analisi e comprensione di testi scientifici; approfondimento di lessico scientifico; esercizi di riassunto in inglese e traduzione in italiano.
- Approfondimento di lessico e strutture linguistiche per chiedere informazioni e aiuto in viaggio. Esercizio orale di roleplay.

Parte 2

- Consolidazione di grammatica e lessico di diversi temi.
- Sviluppo delle capacità orali; esercitazioni scritte.

Modalità d'esame

L'esame consiste in due prove, rispettivamente una scritta ed una orale. Il superamento della prova scritta è un requisito per l'accesso alla prova orale.

Prova scritta (3 ore)

1. **Grammar and Vocabulary** – esercizi su diversi aspetti di lessico e grammatica basilari.

PROGRAMMI DEI CORSI

2. **Written Composition** – stesura di una breve lettera o e-mail (80 – 150 parole).
3. **Reading Comprehension** – un breve testo a tema scientifico da tradurre in italiano.
 - Durante la prova agli studenti non è consentito l'uso di dizionari né di altre fonti scritte.
 - Alla "Reading Comprehension" verrà allegato un glossario dei termini tecnici.

Prova orale (10 -15 minuti)

1. **Summary of a text** – Riassunto orale di un articolo scientifico. Seguiranno eventualmente alcune domande per verificare la comprensione del testo da parte dello studente.
2. **Roleplay** – Seguendo una traccia, gli studenti simuleranno una interazione tra due interlocutori che potrebbe svolgersi durante un viaggio.
3. **General conversational skills** – un breve dialogo tra gli studenti, che potrebbe essere libero o guidato dagli esaminatori.
 - Per la prova orale, gli studenti saranno esaminati due alla volta, mentre saranno valutati separatamente.
 - Prima del colloquio, lo studente avrà 45 minuti di tempo di preparazione alla prova. Durante questo periodo, lo studente dovrà scegliere un testo (tra due proposti) e elaborarne un riassunto. Potrà anche prepararsi qualche idea per il roleplay.
 - Agli studenti sarà consentito l'uso di dizionari durante il tempo di preparazione.

Testi consigliati:

- *Ready for P.E.T.*, Nick Kenny Anne Kelly, Macmillan (***OBBLIGATORIO**)
- *Essential Grammar In Use*, R. Murphy, CUP. (* **OBBLIGATORIO**)
- *Medicina e Biologia: Dizionario enciclopedico di scienze mediche e biologiche e di biotecnologie, Italiano-Inglese, Inglese-Italiano*, Zanichelli.
- Inoltre è essenziale avere un buon dizionario Inglese-Italiano (es. Zanichelli o Collins).

2° ANNO

**FONDAMENTI DI CHIMICA ORGANICA
10 CFU**

Obiettivi: fornire le conoscenze dei composti organici tramite un approfondito studio dei gruppi funzionali e dei meccanismi di reazione.

Programma

Struttura elettronica delle molecole. Principali gruppi funzionali. Rappresentazione e geometria delle molecole. Uso di modelli molecolari e di strutture generate al computer. Isomeria strutturale. Nomenclatura sistematica. Stabilità delle molecole. Coniugazione. Risonanza. Introduzione ai meccanismi di reazione. Acidi e basi. Alcani, alcheni, alchini. Alogenoalcani. Alcanoli. Composti aromatici e derivati. Alcanali e alcanoni. Acidi carbossilici e derivati. Ammine.

Testo consigliato: W.H. Brown, C.S. Foote, "Chimica organica", II ed EDISES, 1999.

Prerequisiti: si consiglia di aver superato l'esame di Chimica generale

**LABORATORIO CHIMICO FARMACEUTICO
10 CFU**

Obiettivi: Fornire le nozioni teoriche e pratiche per l'analisi qualitativa di sostanze di natura inorganica di interesse farmaceutico e per l'applicazione di tecniche chimiche e cromatografiche di purificazione e separazione.

PROGRAMMI DEI CORSI

Programma

Sicurezza in laboratorio: sostanze chimiche pericolose, norme di sicurezza e comportamento nel laboratorio chimico.

Introduzione all'analisi farmaceutica: analisi semimicro, micro e in tracce; metodi ufficiali d'analisi; illustrazione F.U., BP, USP e Ph.Eur. Attrezzature e strumentazione di laboratorio. Tecniche ed operazioni di base. Analisi per via secca e saggio alla fiamma; analisi per via umida, analisi cromatografica.

Aspetti chimici, farmaco-tossicologici e reazioni analitiche dei principali anioni e cationi.

Introduzione ai principi, metodi e tecniche cromatografiche: cromatografia su strato sottile.

Metodi di separazione e purificazione: estrazione, filtrazione, cristallizzazione. Assorbimento atomico. Letteratura analitica.

Esercitazioni pratiche individuali.

Esecuzione delle principali reazioni analitico — qualitative delle specie chimiche studiate.

Riconoscimento di sostanze inorganiche di interesse farmaceutico. Applicazioni di cromatografia (TLC di ioni inorganici e di impurezze con vari metodi di rilevazione). Saggi limite. Estrazione solido-liquido. Estrazione e riconoscimento per via chimica e cromatografica di un composto inorganico da una preparazione farmaceutica.

MICROBIOLOGIA
5 CFU

Obiettivi. Acquisire le principali conoscenze sulla struttura e sui meccanismi molecolari di replica di batteri, virus, funghi e prioni; sui metodi di controllo della loro coltivazione e della loro uccisione; sui meccanismi molecolari della variabilità e degli scambi genetici; sui meccanismi molecolari della patogenicità di batteri, virus, funghi; sui principi della vaccinologia e le principali metodiche di preparazione dei vaccini.

Programma.

Morfologia e struttura della cellula procariota, metabolismo e modalità di replica, metodi di coltivazione e conta dei batteri. - Genetica batterica; test di Ames; sistemi di trasferimento di materiale genetico. - Morfologia e struttura, modalità di replica, coltivazione e conta di batteriofagi e virus animali; prioni. - Morfologia e struttura, modalità di replica e coltivazione dei miceti. - Sterilizzazione, metodiche ed impiego. - Disinfezione, parametri dell'attività dei disinfettanti, bersagli e dosaggio. - Farmaci antibiotici, antivirali ed antifungini, meccanismi molecolari d'azione, loro dosaggio e valutazione, antibiogramma. - Meccanismi fenotipici e genetici della resistenza ai farmaci. - Fattori di patogenicità di batteri, virus e funghi. - Tossine. - Principali infezioni batteriche, virali e fungine. - Profilassi delle malattie infettive: preparazione di sieri immuni, di vaccini e formulazione di nuovi vaccini.

Testi consigliati:

-Microbiologia, PR Murray, KS Rosenthal, GS Kobayashi, MA Pfaller - EdiSES s.r.l. Napoli

-Microbiologia Farmaceutica, WB Hugo, AD Russel – EMSI Roma

-Microbiologia Medica, G.Poli et al - UTET

-Microbiologia, Polsinelli et al – Bollati Boringhieri

-Microbiologia Generale e Applicata, G. Tempera, G. Renzini - Società Editrice Esculapio Bologna

-Microbiologia, LM Prescott, JP Harley, DA Klein – Zanichelli Ed, Bologna

e, per l'approfondimento

PROGRAMMI DEI CORSI

-Brock Biology of Microorganisms, MT Madigan, JM Martinko, J Parker - Prentice-Hall International Limited UK

PATOLOGIA GENERALE**5 CFU**

Obiettivi: fornire gli elementi utili per la comprensione delle cause e dei meccanismi molecolari dei principali processi patologici. Acquisizione delle nozioni di fisiopatologia generale e degli elementi di terminologia medica utili alla formazione professionale dei laureati in Farmacia a Farmacia Industriale.

Programma

Eziologia e patogenesi. Concetto di normalità e patologia. Cause di malattia endogene ed esogene Patologia molecolare e cellulare. Basi molecolari, morfologiche e funzionali delle alterazioni cellulari e subcellulari. Concetto di lesione biochimica. Morte cellulare e processi degenerativi. L'apoptosi.

Immunologia e Immunopatologia. Basi cellulari e molecolari della risposta immunitaria innata e adattativa. Anticorpi policlonali e monoclonali e loro applicazioni nella ricerca nella diagnostica. Linfociti T e B. Gli antigeni d'istocompatibilità e la regolazione della risposta immunitaria. Le citochine. Immunità e difesa contro gli agenti infettivi. Le vaccinazioni. Le reazioni di ipersensibilità. Le allergie ai farmaci.

Il processo infiammatorio. L'infiammazione acuta e cronica. Funzioni. Cause. Eventi vascolari e cellulari. Mediatori. Fenomeni degenerativi e riparativi nel corso del processo infiammatorio. Tipidi infiammazione acuta e cronica. Il controllo farmacologico del processo.

Effetti sistemici dell'infiammazione.

Oncologia generale. Trasformazione neoplastica e caratteristiche della proliferazione tumorale. Tumori benigni e maligni. Invasività e metastasi. Effetti clinici dei tumori. Basi molecolari della cancerogenesi.

Elementi di fisiopatologia generale. L'edema. La trombosi. Lo shock. L'infarto

Nell'ambito di ciascun capitolo verranno spiegati i termini medici di maggior rilevanza ed il significato di alcuni parametri chimico-clinici.

Testi consigliati:

Robbins. Pathologic Basis of Disease. 6th Ed. W.B.Saunders Co. 1999

Basic Pathology 7th Ed. W.B.Saunders Co. 2002

Cellule, tessuti e malattia. Principi di patologia generale Casa editrice Ambrosiana 2000

BIOCHIMICA**10 CFU**

Obiettivi: fornire adeguate informazioni sulla struttura e la funzione delle macromolecole biologiche, e sulle metodologie e le strumentazioni utilizzate per isolarle e caratterizzarle, nonché sul metabolismo di base e sulla sua regolazione ad opera di fattori intracellulari ed extracellulari

Programma

STRUTTURA E CARATTERIZZAZIONE DELLE PROTEINE

INTRODUZIONE ALLE MOLECOLE DI RILEVANZA BIOLOGICA

Le molecole biologiche - aminoacidi, acidi nucleici, zuccheri e composti lipidici; ATP e altri NTP, NAD/NADH, FAD/FADH, coenzima A. Interazioni reversibili ed irreversibili nelle macromolecole biologiche: legami covalenti, legami-H, legami elettrostatici, legami di VdW, interazioni idrofobiche e legami mediati da solvente.

LE PROTEINE - STRUTTURA e FUNZIONE

PROGRAMMI DEI CORSI

Gerarchie di struttura - concetti di dimensione, forma e massa. Il concetto di conformazione e configurazione- definizione (angoli di torsione), plot di Ramachandran. Esempi al computer di conformazioni (alfa-elica, b-foglietto, random coil, ripiegamenti. poli-prolina)

Analisi della struttura primaria: idrolisi acida, degradazione di Edman, elettroforesi, spettrometria di massa. Analisi della struttura secondaria: Dicroismo circolare, effetto di conformazione e configurazione, determinazione della struttura secondaria, altre applicazioni (studi di denaturazione e degradazione). Analisi della struttura terziaria e quaternaria: cristallografia raggi-X, NMR e SEM Folding delle proteine: modelli per il folding - chaperonine, isomerasi; utilizzo di CD e fluorescenza nello studio di folding, le chaperonine. La Bioinformatica: analisi di sequenze, previsione di strutture, modelling molecolare.

PURIFICAZIONE, ANALISI E SINTESI CHIMICA DI PROTEINE E PEPTIDI

Lisi cellulare, centrifugazione e salting out. Gel elettroforesi - SDS, isoelectric focusing e bidimensional. Metodi cromatografici (supporti, metodi e tecniche). Spettrometria di massa - il concetto, ES-MS e MALDI-TOF. Determinazione della concentrazione. Saggi spettrofotometrici Sintesi chimica e applicazioni nella ricerca e commerciali di peptici. Gli isotopi e le loro applicazioni biologiche

RUOLI BIOLOGICI DELLE PROTEINE:

PROTEINE STRUTTURALI: collagene, cheratine, elastina

GLI ENZIMI

Concetto di catalisi e specificità, Formazione di complesso con il substrato. Concetto di stato di transizione, concetto di energia libera e di energia di transizione; costante di equilibrio e velocità

CATALISI ENZIMATICA

Cinetica Michaelis-Menten, Significato di Km e Vmax. Enzimi allosterici e regolazione dell'attività Coenzimi e vitamine. Classificazione degli enzimi. Inibizione enzimatica; inibitori come farmaci; design di inibitori; cinetica di inibizione. Esempi di purificazione (enzimi - attività specifica e rese)

REAZIONI ENZIMATICHE:

Strategie catalitiche: lisozima, RNAsi, proteasi (serina, cisteina, aspartico e metallo). Strategie regolatori e inibitori di enzimi come farmaci. Inibitori dell'aspartico proteasi di HIV .

DNA E GLI ENZIMI COINVOLTI NELLA CONSERVAZIONE, TRASMISSIONE ED ESPRESSIONE DELL'INFORMAZIONE GENETICA: breve cenno sulla struttura del DNA, mRNA, tRNA, rRNA; Struttura della cromatina: nucleosomi; Espressione genica nei procarioti ed eucarioti; concetto di esone ed introne. Il codice genetico, trasferimento di informazione da DNA a mRNA. DNA polimerasi e forcelle di replicazione. Ribosomi, tRNA e biosintesi di polipeptidi Regolazione dell'espressione. estrazione e purificazione del DNA ed RNA.

PROTEINE DEL SISTEMA IMMUNITARIO:

Le immunoglobuline - struttura e funzione, Cenni sui recettori in linfociti e le proteine MHC I e II ed i ruoli delle citochine. Produzione di anticorpi policlonali (Immunizzazione e adiuvanti), applicazioni di antisieri (titolo anticorpale, immunodiffusione ed ELISA, Western Blotting

LE MEMBRANE BIOLOGICHE E LE PROTEINE DI MEMBRANA:

Brevi cenni sulla struttura della membrane: membrane artificiali e naturali. Fosfolipidi, glicolipidi, lipopolisaccaridi, proteine e glicoproteine di membrana. Pompe e canali. Recettori - modulati da G proteine o con attività tirosina chinasi.

METABOLISMO: Introduzione al metabolismo; catabolismo ed anabolismo; Glicolisi; Ciclo di Krebs; Respirazione e fosforilazione ossidativa; Gluconeogenesi; Sintesi e degradazione del glicogeno; Vie del pentosio fosfato; Sintesi e degradazione degli acidi grassi.

BIOLOGIA VEGETALE & FARMACOGNOSIA (C.I.)**10 CFU**

PROGRAMMI DEI CORSI

BIOLOGIA VEGETALE

Obiettivi: fornire le conoscenze di base sulla cellula vegetale, con particolare attenzione alle differenze con la cellula animale, sui principali tessuti, sulla morfologia, anatomia e funzionalità dei vari organi delle piante superiori e sui loro fondamentali processi metabolici. Cenni di tassonomia ed evoluzione.

Programma

La cellula vegetale. Organuli cellulari. Tessuti vegetali. Organografia: radice, fusto, foglia, fiore, frutto, seme. Tassonomia e concetto di specie. Le principali famiglie di interesse farmaceutico: Conifere, Rosacee, Leguminose, Ombrellifere, Labiate, Composite, Liliacee, Graminacee.

Piante come contenitori di farmaci. Struttura delle sostanze naturali: lipofilia ed idrofilia. Metabolismo nelle piante: le vie biosintetiche. Biosintesi di fenilpropani, mono- sesqui- e triterpeni, flavonoidi ed antranoidi. Fattori naturali di variabilità, genetici ed ambientali. Radicali: radical scavenger e membrane.

FARMACOGNOSIA

Obiettivi: fornire le conoscenze di base sulle droghe vegetali intese come materia prima per la realizzazione industriale di prodotti fitoterapici, liquoristici e simili (preparazione, conservazione, utilizzazione).

Programma

Le droghe vegetali. Le alterazioni: biotiche, enzimatiche e spontanee; alterazioni complesse. Preparazione delle droghe. Produzione industriale di molecole naturali. Teoria dell'estrazione. Percolazione. Preparati estrattivi. Distillazione e distillazione in corrente di vapore. Produzione industriale delle essenze. I costituenti delle essenze: fenilpropani, monoterpeni e sesquiterpeni. Droghe essenzifere: anici, finocchi, chiodo di garofano, menta. Resine. Droghe a iridoidi: arpagofito, genziana. Droghe a sesquiterpani: arnica, valeriana. Zuccheri e legame glucosidico. Livelli strutturali dei polisaccaridi e proprietà chimico-fisiche: altea, psillio. Trigliceridi: ricino. Triterpeni e saponine: struttura e proprietà. Poligala, ippocastano, liquirizia, ginseng. Glucosidi cardioattivi: le digitali. I polifenoli: flavonoidi, tannini ed antranoidi. Camomilla, cardo mariano, biancospino. Droghe antrachinoniche.

**CHIMICA ORGANICA AVANZATA & CHIMICA DEI COMPOSTI ETEROCICLICI
(C.I.)****10 CFU**

Obiettivi: fornire i principi di sintesi organica con particolare riguardo ai composti di interesse biologico e agli aspetti metodologici più moderni (chimica combinatoriale, catalisi, enzimatica, biotecnologie chimiche).

CHIMICA ORGANICA AVANZATA**Programma**

Composti polifunzionali. Ossidazioni e riduzioni. Glicoli, glicerolo e polialcoli. Grassi e detergenti. Acidi dicarbossilici alifatici e aromatici. Anidridi ed immidi cicliche. Estere malonico e sintesi maloniche. Chetoacidi. Estere acetacetico e sintesi acetetiche. Composti dicarbonilici e composti carbonilici alfa-beta insaturi. Ossiacidi alifatici e aromatici. Struttura e principali proprietà dei carboidrati. Esempi di mono-, di- e poli-saccaridi. Aminoacidi e polipeptidi. Teoria dei gruppi protettori. Sintesi asimmetrica (uso di enzimi, ausiliari chirali, catalisi asimmetrica). Sistemi polinucleari (naftalene, antracene e fenantrene).

PROGRAMMI DEI CORSI

Testi consigliati:

Brown-Foote, Chimica Organica, EdiSES.

Streitwieser-Heathcock-Kosower, Chimica Organica, EdiSES.

Seyhan Ege, Chimica Organica, Sorbona.

CHIMICA DEI COMPOSTI ETEROCICLICI**Programma**

Composti eterociclici e loro derivati (nomenclatura, principali composti eterociclici con uno e con due eteroatomi, pirrolo, furano, tiofene, diazoli, piridina, diazine, chinolina e isochinolina, indolo, purina). Nucleosidi e nucleotidi. Elementi di chimica combinatoriale. Composti di origine naturale.

3° ANNO

**CHIMICA ANALITICA FARMACEUTICA
10 CFU**

Obiettivi: fornire le nozioni fondamentali di chimica analitica utili all'espletamento ed alla valutazione dei controlli dei medicinali. Fornire le conoscenze per la determinazione quantitativa di sostanze la cui identità è nota e per la determinazione di parametri significativi per l'attività di un farmaco. (Analisi quantitativa classica e strumentale)

Programma:

Metodi volumetrici. Titolazioni acido-base; diagrammi di distribuzione; calcolo di pH di sistemi semplici e complessi. Titolazioni di precipitazione; effetto ione a comune; effetto del pH e della formazione di complessi sulla solubilità. Titolazioni redox; equilibri redox, K_{eq} e potenziale d'elettrodo. Titolazioni in solventi non acquosi.

Metodi elettrochimici. Potenzimetria e conduttometria; elaborazione e trattamento dei dati.

Metodi spettroscopici. Spettroscopia UV-visibile, spettroscopia in derivata; determinazione quantitativa di analiti in miscele complesse.

Determinazione di parametri chimico-fisici. Introduzione alle correlazioni quantitative struttura-reattività e struttura-attività.

Metodi matematici e statistici. Precisione, accuratezza, linearizzazione, regressione, utilizzo di fogli di calcolo.

Prerequisiti: conoscenze di base di chimica generale, chimica organica e matematica.

Testi consigliati: Fondamenti di Chimica Analitica; VII Edizione; Skoog, West, Holler; EdiSES, Napoli, 1998.

Modalità di svolgimento dell'esame: scritto o orale.

**CHIMICA FARMACEUTICA 1
10 CFU**

Obiettivi: fornire una conoscenza di base sui rapporti tra struttura, proprietà ed attività biologica delle principali classi di farmaci di origine naturale, sintetica e biotecnologia, con particolare riferimento ai farmaci chemioterapici.

Programma

1. Introduzione.

I bersagli macromolecolari dei farmaci (recettori, enzimi, trasportatori di membrana, ribosomi e acidi nucleici). I legami del complesso farmaco-bersaglio. Relazioni fra struttura ed attività

PROGRAMMI DEI CORSI

(isomeria, isosteria, semplificazione molecolare, complicazione molecolare, omologia, vinilogia, raddoppiamento molecolare, ibridazione molecolare).

2. Farmaci antimicrobici.

2.1 Antibatterici.

Inibitori della sintesi degli acidi nucleici: inibitori della sintesi dei precursori (sulfamidici), inibitori della replicazione del DNA (chinoloni), inibitori della RNA-polimerasi (ansamicine). Inibitori della sintesi proteica ribosomiale (cloramfenicolo, tetracicline, aminoglicosidi, spectinomycin, lincosamidi, macrolidi, acido fusidico. Inibizione della sintesi della parete batterica: beta-lattami (penam, penem, carbapenem, clavam, cefem, oxacefem, carbacefem, monobactam e composti strutturalmente correlati), cicloserina, fosfomicina, bacitracina, glicopeptidi. Inibitori delle funzioni della parete batterica: polipeptidi.

2.2. Antimicotici.

Farmaci a struttura azolica. Farmaci a struttura allilaminica. Antibiotici. Altri farmaci antimicotici.

2.3. Antivirali.

Virus a DNA: *Herpes virus*: - herpes simplex virus, varicella-zoster virus, cytomegalovirus e farmaci correlati. Virus a RNA: *Orthomyxovirus* - virus influenzali ed inibitori della proteina M2, inibitori della fusione di membrana, inibitori della neuraminidasi; *Picornavirus* – rhinovirus ed inibitori dell'attaccamento virale, inibitori della funzione del capsido, inibitori della sintesi delle proteine virali. Retrovirus - virus dell'immunodeficienza umana acquisita (HIV) ed inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa, inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, inibitori della proteasi aspartica. Virus dell'epatite B e C; interferoni (cenni), lamivudina, cidofovir, ribarivina.

2.4. Protozoi.

Protozoi intestinali: amebiasi, giardiasi, coccidiosi, microsporidiosi e farmaci correlati. Protozoi extraintestinali: malaria, tripanosomiasi, babesiosi, leishmaniosi, toxoplasmosi, trichomoniasi, PCP e farmaci correlati.

3. Antineoplastici.

Sostanze alchilanti: mostarde, alchilsulfonati, etilenimine, altre sostanze alchilanti. Antimetaboliti: analoghi dell'acido folico, analoghi della purina, analoghi della pirimidina. Alcaloidi: derivati della vinca, derivati della podofillotossina, taxani. Antibiotici citotossici: actinomicine, antracicline, altri antibiotici citotossici (bleomicina, mitomicina) Composti del platino. Altri antineoplastici: idroxicarbamide, lonidamina, pentostatina, estramustina, tretinoina, topotecan, irinotecan. Terapia endocrina: progestinici (megestrol, medrossiprogesterone, gestonorone), analoghi LH-RH (buserelina, leuprorelina, goserelina, triptorelina), antiestrogeni (tamoxifene, toremifene), antiandrogeni: (flutamide, bicalutamide), inibitori dell'aromatasi (aminoglutetimide, anastrozolo, letrozolo, formestano, exemestano).

4. Antiparassitari.

CESTODI: Teniasi, botriocefalosi, echinococcosi e farmaci correlati. TREMATODI: schistosomiasi, distomatosi intestinale (fasciolopsiasi), distomatosi polmonare (paragonimiasi), distomatosi epatiche (clonorchiasi, opisthorchiasi, fascioliasi) e farmaci correlati. NEMATODI: ascaridiosi, trichiuriasi (tricocefalosi), anchilostomiasi (a. cutanea serpeggiante), toxocariasi (larva migrans viscerale o oculare), strongiloidosi, trichinosi, enterobiasi – ossiuriasi, filariosi (filariosi linfatiche, dracunculosi, oncocercosi, loaiasi) e farmaci correlati.

PROGRAMMI DEI CORSI

Obiettivi: fornire una conoscenza di base sui rapporti tra struttura, proprietà ed attività biologica delle principali classi di farmaci di origine naturale, sintetica e biotecnologia, con particolare riferimento ai farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e periferico.

Programma

Rapporti struttura-attività, meccanismi d'azione, recettori e sottotipi recettoriali, modelli recettoriali, interazioni agonista-recettore e trasduzione del segnale, domini transmembrana, recettori accoppiati a proteina G (GPCR), recettori ionotropi, secondi messaggeri, sintesi, nomenclatura chimica, nell'ambito delle seguenti classi di farmaci. Agonisti ed antagonisti muscarinici, nicotinici, adrenergici. Antiipertensivi: vasodilatatori diretti, α_1 -bloccanti, α_2 -agonisti centrali e recettori imidazolinici I, β -bloccanti, inibitori del rilascio di renina, ACE-inibitori, antagonisti AT_1 selettivi, antagonisti dell'aldosterone, potassium channels openers (KCOs). Antiaritmici: bloccanti del canale del sodio, β -bloccanti, amiodarone, calcio-antagonisti. Antianginosi. Inibitori della TxA_2 -sintasi. Eterosidi cardioattivi. Inotropi positivi. α_1 -agonisti. Inibitori della PDE III. Diuretici. Antiistaminici. H_2 -antagonisti. Inibitori della H^+/K^+ -ATPasi. H_3 -antagonisti. Antiparkinsoniani. Ipnocici e sedativi. Miorilassanti. Ansiolitici. Antiepilettici. Aminoacidi eccitatori. Antipsicotici. Antidepressivi.

ANALISI DEI FARMACI 1**10 CFU**

Obiettivi: Fornire le basi per il riconoscimento dei farmaci iscritti nella Farmacopea Ufficiale italiana, con particolare riguardo ai criteri di identità e purezza, fonti di contaminazione.

Programma

Introduzione ai metodi di analisi dei farmaci contemplati dalla Farmacopea Ufficiale Italiana, X Edizione (F.U.). Caratterizzazione dello stato solido e dello stato liquido. Distillazione. Solubilità. Caratteristiche dell'analita: sostanze inorganiche, organometalliche e organiche; determinazione della presenza di azoto, zolfo e alogeni. Illustrazione delle principali reazioni di riconoscimento di sostanze inorganiche e di gruppi funzionali. Riconoscimento chimico di classi di composti di interesse farmaceutico. Rifrattometria, polarimetria, applicazione di spettroscopia infrarosso, 1H -NMR e ^{13}C -NMR. Metodi di purificazione e separazione: cristallizzazione, sublimazione, distillazione, estrazione con solventi, metodi cromatografici. Illustrazione dei principali processi che regolano la separazione cromatografica: adsorbimento., ripartizione, scambio ionico, esclusione, affinità. Esperienze pratiche individuali di tutte le tecniche strumentali descritte.

Testi consigliati: Farmacopea Ufficiale Italiana, X Edizione; V. Cavrini. Guida al riconoscimento di composti di interesse farmaceutico. Soc. Ed. Esculapio, Bologna 1995; F. Chimenti. Identificazione sistematica di composti organici. E. G. Bologna 1981.

Prerequisiti: si consiglia di aver già sostenuto l'esame dell'insegnamento di Metodi Fisici in Chimica Organica.

METODI CHIMICO-FISICI IN CHIMICA ORGANICA**10 CFU**

Obiettivi: fornire le basi di modellistica molecolare per la progettazione di farmaci e per la comprensione del loro meccanismo d'azione; fornire gli strumenti per l'identificazione e per lo studio strutturale e conformazionale di composti organici mediante tecniche di spettroscopia NMR, IR e spettrometria di massa.

Programma

Spettroscopia 1H -nmr e ^{13}C -nmr.

PROGRAMMI DEI CORSI

Processi di assorbimento e di rilassamento. Chemical shift. Accoppiamento spin-spin e costanti di accoppiamento. Intensità. Strumentazione. Preparazione del campione. Chemical shift e correlazioni strutturali. Anisotropia magnetica. Processi di scambio. Disaccoppiamento selettivo. Reagenti di shift. Spettroscopia bidimensionale: COSY, HECTOR, INADEQUATE. Tecniche DEPT. NOE e NOESY. Spettroscopia nmr di altri nuclei

Spettroscopia IR

Cenni principi fondamentali. Vibrazioni caratteristiche. Interpretazioni dello spettro.

Spettrometria di massa

Strumentazione. Ione molecolare. Determinazione formula molecolare. Interpretazione degli spettri di massa di alcune specie chimiche.

Modellismo molecolare

Modellismo di piccole molecole: metodi computazionali di ottimizzazione della geometria, (coordinate, campi di forze, cariche, procedure di minimizzazione), analisi conformazionale, determinazione dei potenziali elettrostatici.

Modellismo di proteine: elementi strutturali, predizione della struttura (procedure di allineamento delle sequenze, catene laterali), procedure di ottimizzazione, dinamica molecolare, ottimizzazione della geometria, validazione dei modelli.

Modalità di svolgimento dell'esame: prova pratica di riconoscimento di interpretazione di spettri nmr. Prova orale.

Testi consigliati:

R.M. Silverstain, F.X. Webster "Identificazione Spettroscopica di Composti Organici", CEA, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1999.

BIOCHIMICA APPLICATA**10 CFU**

Obiettivi: il corso si propone di fornire le basi biochimiche per la comprensione dei meccanismi fondamentali che regolano il metabolismo e le risposte cellulari agli stimoli esterni. Si prefigge di chiarire i principi fondamentali che regolano la maturazione e il trasporto delle proteine cellulari, evidenziandone le principali problematiche ancora aperte. Infine, attraverso la descrizione delle principali tecniche moderne di biologia cellulare e molecolare, si ripromette di fornire gli strumenti attraverso i quali realizzare un nuovo, mirato, approccio farmacologico.

PARTE I: LA TRASDUZIONE DEL SEGNALE:

INTEGRAZIONE E REGOLAZIONE DEL METABOLISMO CELLULARE.

La fosforilazione delle proteine come segnale biochimico universale: cambiamenti conformazionali e funzionali di proteine strutturali, enzimi, attivatori e repressori genici.

I segnali extracellulari.

segnali chimici (ormoni, fattori di crescita, citochine)

segnali fisici (potenziale di membrana, radiazione elettromagnetica, onde sonore, stimoli meccanici).

La recezione del segnale

Canali ionici: struttura e meccanismi di attivazione. Canali voltaggio dipendenti: i canali per il Na⁺, per il K⁺ e per il Ca²⁺. Canali voltaggio indipendenti a controllo di ligando: il recettore per l'acetilcolina, i recettori per il glutammato.

Patologie dei canali ionici e nuovi farmaci.

Recettori: classificazione, strutture, meccanismi di attivazione e di desensitizzazione.

PROGRAMMI DEI CORSI

I recettori ad attività tirosino chinasi. I recettori legati alle proteine G. I recettori per la matrice extracellulare. Patologie dei recettori e nuovi farmaci.

I trasduttori del segnale

Le tirosino chinasi.

Gli adattatori molecolari (domini intramolecolari SH2, SH3).

La cascata delle MAP chinasi. Alterazioni patologiche e nuovi farmaci antitumorali.

Le proteine G: meccanismi di attivazione e deattivazione. Modificazioni post-traduzionali e modulazione dell'attività.

Gli effettori e i secondi messaggeri

Adenilato ciclasi. AMP ciclico: sintesi e degradazione. Protein chinasi A. Bersagli della PKA. Modulazione farmacologica della cascata del cAMP.

Vantaggi funzionali dei secondi messaggeri: amplificazione a cascata e punti multipli di controllo.

Fosfolipasi C. 1-2 diacilglicerolo, inositolo 1,4,5 trisfosfato, ioni Ca^{2+} . Protein chinasi C e suoi bersagli. Calmodulina, chinasi Ca^{2+} -dipendenti e loro bersagli. Alterazioni patologiche e nuove prospettive farmacologiche.

NO sintasi. NO e cGMP ciclico. Contrazione e dilatazione dei vasi sanguigni. Applicazioni farmacologiche.

Dalla membrana al nucleo: i bersagli finali dell'attivazione cellulare.

Regolazione dell'espressione genica da parte delle diverse cascate di trasduzione: meccanismi e specificità.

Esempi di attivazione cellulare: attivazione di una o più cascate di trasduzione.

Adrenalina e glucagone: similitudini e differenze nel controllo del metabolismo glucidico. La secrezione di insulina, il suo meccanismo d'azione e i suoi effetti sul metabolismo glucidico.

La contrazione muscolare. Il meccanismo della visione.

La comunicazione intercellulare.

Vantaggi della multicellularità. I canali intercellulari: accoppiamento diretto cellula-cellula. Le connesine: struttura, analogie e diversità. Gating e permeabilità. Tecniche di indagine per lo studio delle connesine. Accoppiamento elettrico: l'esempio del miocardio e del miometrio uterino.

Accoppiamento metabolico: diffusione intercellulare di metaboliti e secondi messaggeri. Malattie genetiche e potenziali nuovi approcci farmacologici.

Attivazione recettoriale da segnali autocrini e/o paracrini. Tipi di segnali. L'ATP come segnale universale nel coordinamento delle attività cellulari.

Parte II SINTESI, MATURAZIONE E TRASPORTO DELLE PROTEINE CELLULARI

Struttura del ribosoma; classi di ribosomi, sedi di sintesi delle proteine e loro indirizzamento e maturazione post-traduzionale; sequenze segnale e di localizzazione;

reticolo endoplasmatico (ER): sintesi cell-free di proteine; signal recognition particle; glicosilazioni co-traduzionali e post-traduzionali, chaperonine dell'ER;

apparato del Golgi; lisosomi: enzimi lisosomiali, mannosio-6-fosfato e suo recettore;

membrana plasmatica:

nuclei: nuclear pore complex, importine ed esportine, Ran-GDP/GTP;

mitocondri: complessi TOM e TIM, hsp70.

Parte III: TECNOLOGIE IMPIEGATE IN BIOLOGIA CELLULARE E MOLECOLARE.

Biochimica e ricerche di nuove bersagli per farmaci (drug targets) e di nuove terapie molecolari e cellulari. Processi e prodotti cellulari; flussi di informazione.

Tecnologia del DNA ricombinante; frammenti di restrizione, cDNA, clonaggio; plasmidi, fagi e cosmidi; genoteche; vaglio di genoteche con sonde nucleotidiche; polymerase chain reaction, PCR;

PROGRAMMI DEI CORSI

vettori di espressione e proteine ricombinanti; traslocazione di proteine attraverso membrane batteriche, fattori Sec. Proteine ricombinanti come "biofarmaci": enzimi; ormoni; citochine; proteine plasmatiche; anticorpi; vaccini.

Colture cellulari, linee cellulari continue; utilizzo di cellule, piante o animali transgenici quali bioreattori per la produzione di biofarmaci.

Lo studio dei genomi; metodologie di sequenziamento del DNA, organizzazione dei dati di sequenza, bioinformatica e banche dati; la ricerca genomica dagli organismi microbici all'uomo; genomica "funzionale"; diversità genetica e farmacogenetica; genomica "strutturale", proteomica. Oligonucleotidi antisenso e nuovi farmaci.

BIBLIOGRAFIA

- Darnell et al. "Molecular Cell Biology"
- Alberts et al. "Molecular biology of the cell"
- E. Kandel : "Principles of neural science" (in biblioteca di Fisiologia)
- E.E. Baulieu & P.A. Kelly : "Hormones - From molecules to disease" (in biblioteca BBCM)

Si consiglia, inoltre, la lettura di alcune reviews su argomenti specifici:

- Meldolesi J. & Pozzan T (1987) Pathways of Ca^{2+} influx at the plasma membrane: voltage-receptor- and second messenger-operated channels. *Exp. Cell Res.* **171** 271-283.
- Schlessinger J & Ullrich A (1992) Growth factor signaling by receptor tyrosine kinases. *Neuron* **9** 383-391.
- Schlessinger J (2000) Cell signalling by receptor tyrosine kinases. *Cell* **103** 211-225.
- Mayer BJ & Baltimore D (1993) Signalling through SH2 and SH3 domains. *Trends Cell Biol.* **3** 8-13.
- Horwitz AF (1997) Integrins and health. *Scientific American*, may, 68-75.
- Hepler JR & Gilman AG (1992) G proteins. *TIBS* **17**, 383-387.
- Marx J (1993) Two major signal pathways linked. *Science* **262**, 988-990.
- Clapham DE (1995) Calcium signaling. *Cell* **80**, 259-269.
- Schmidt HHHW et al (1994) NO at work. *Cell* **78**, 919-925.
- Knowles RG et al. (1992) Nitric oxide as a signal in blood vessels. *TIBS* **17**, 399-402.
- Alessi DR et al (1998) The role of PI3-kinase in insulin action. *Biochim. Biophys. Acta* **1436**, 151-164.
- Holz GG et al (1992) Signal transduction crosstalk in the endocrine system: pancreatic β -cells and the glucose competence concept. *TIBS* **17**, 388-393.