

**CORSO DI STUDIO : Biotecnologie Industriali e Farmaceutiche (BIF)**

**ANNO ACCADEMICO : 2023-24**

**DENOMINAZIONE DELL'INSEGNAMENTO : Ingegneria Metabolica – Metabolic Engineering**

Principali informazioni sull'insegnamento	
Anno di corso	<i>I anno</i>
Periodo di erogazione	<i>I semestre</i>
Crediti formativi universitari (CFU/ETCS):	<i>6</i>
SSD	<i>BIO/10</i>
Lingua di erogazione	<i>Italiano</i>
Modalità di frequenza	<i>Frequenza consigliata</i>

Docente	
Nome e cognome	<i>Gennaro Agrimi</i>
Indirizzo mail	<a href="mailto:gennaro.agrimi@uniba.it"><i>gennaro.agrimi@uniba.it</i></a>
Telefono	<i>0805442771</i>
Sede	<i>Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente</i>
Sede virtuale	<i>Codice Microsoft Teams u4uuk2z</i>
Ricevimento	<i>15-17.30 dal Lunedì al Venerdì (previo appuntamento)</i>

Organizzazione della didattica			
Ore			
Totali	Didattica frontale	Pratica (laboratorio, campo, esercitazione, altro)	Studio individuale
<i>150</i>	<i>40</i>	<i>12</i>	<i>90</i>
CFU/ETCS			
<i>6</i>	<i>5</i>	<i>1</i>	

<b>Obiettivi formativi</b>	<i>L'obiettivo principale del corso è fornire agli studenti i mezzi per comprendere, analizzare e modificare il metabolismo. Gli studenti acquisiranno conoscenze nella descrizione quantitativa dei processi di fermentazione microbica e acquisiranno la capacità di sviluppare strategie per manipolare in modo mirato il metabolismo cellulare. Gli studenti comprenderanno anche il processo di analisi dei flussi metabolici e l'impiego di modelli su scala genomica nell'ingegneria metabolica. La capacità di scegliere razionalmente i bersagli cellulari per l'ingegneria dei ceppi è un altro obiettivo di apprendimento chiave del corso.</i>
<b>Prerequisiti</b>	<i>Conoscenze approfondite del metabolismo cellulare e della cinetica enzimatica. Conoscenze di base di matematica e biotecnologie delle fermentazioni</i>

<p><b>Metodi didattici</b></p>	<p><i>Lezioni frontali accompagnate da esempi ed esercitazioni numeriche con l'utilizzo del computer. Gli studenti dovranno inoltre preparare una presentazione su un argomento inerente le tematiche del corso scelte con il docente. La presentazione sarà tenuta al termine del corso a tutti gli altri studenti. Sono previste anche esercitazioni in laboratorio inerenti la modificazione genetica di microrganismi e l'analisi dei ceppi ricombinanti ottenuti.</i></p>
<p><b>Risultati di apprendimento previsti</b></p> <p><i>Da indicare per ciascun Descrittore di Dublino (DD=</i></p> <p><b>DD1</b> Conoscenza e capacità di comprensione</p> <p><b>DD2</b> Conoscenza e capacità di comprensione applicate</p> <p><b>DD3-5</b> Competenze trasversali</p>	<p><i>Conoscenza e capacità di comprensione:</i> <i>Contenuti chiave da conoscere e comprendere:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>o Descrizione quantitativa di un processo di fermentazione</i></li> <li><i>o Analisi dei flussi metabolici</i></li> <li><i>o Modelli a scala genomica e loro utilizzo nell'ingegneria metabolica</i></li> <li><i>o Analisi del controllo del metabolismo</i></li> </ul> <p><i>Conoscenza e capacità di comprensione applicate.</i> <i>Lo studente acquisirà le seguenti capacità applicate:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>o Manipolare il metabolismo per aumentare la produzione di un prodotto biotecnologico</i></li> <li><i>o Utilizzo di un modello a scala genomica</i></li> <li><i>o Determinare i flussi metabolici</i></li> </ul> <p><i>Competenze trasversali</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Autonomia di giudizio</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Capacità di valutare in modo autonomo, qual è l'approccio di ingegneria metabolica più appropriato in termini di costi e risultati, per migliorare un processo biotecnologico</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Abilità comunicative</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Gli studenti del corso acquisiranno un linguaggio tecnico e potranno discutere approcci di ingegneria metabolica con esperti accademici o del settore anche di altre aree disciplinari</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Capacità di apprendere in modo autonomo</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Gli studenti svilupperanno capacità di apprendimento e di approfondimento che consentiranno loro di orientarsi nella letteratura internazionale della disciplina. Saranno in grado di valutare criticamente gli obiettivi, i costi, le difficoltà tecniche e il campo di applicazione dell'ingegneria metabolica.</i></li> </ul> </li> </ul>

<b>Contenuti di insegnamento (Programma)</b>	<i>Introduzione all'ingegneria metabolica e al metabolismo cellulare. Modelli matematici delle reazioni cellulari, stechiometria delle reazioni cellulari, velocità di reazione, bilancio di massa dinamico, coefficienti di resa ed equazioni per il calcolo delle velocità di consumo dei substrati e produzione di metaboliti. Modello "black-box" di colture batch e chemostatiche; bilancio elementare, redox ed energetico. Regolazione dell'attività enzimatica, regolazione del metabolismo cellulare. Classificazione dei nodi del metabolismo. Principali obiettivi dell'ingegneria metabolica: miglioramento della resa e della produttività, estensione della gamma di substrati, estensione dello spettro dei prodotti e nuovi prodotti, miglioramento delle proprietà cellulari. Analisi dei flussi metabolici. Esperimenti metabolici isotopici allo stato stazionario. Modelli metabolici stechiometrici a scala genomica. Uso di modelli su scala genomica per la progettazione di strategie di ingegneria metabolica. Analisi del controllo metabolico. "Adaptive laboratory evolution" e ingegneria metabolica inversa. Casi di studio di ingegneria metabolica.</i>
<b>Testi di riferimento</b>	<i>Metabolic Engineering - Stephanopoulos, Aristidou, Nielsen Metabolic Engineering Handbook - Christina Smolke Metabolic Engineering, Concepts and Applications - Lee, Nielsen and Stephanopoulos Bioreaction Engineering Principles - Villadsen, Nielsen, Liden</i>
<b>Note ai testi di riferimento</b>	<i>Slides delle lezioni e letteratura scientifica indicata e fornita dal docente</i>
<b>Materiali didattici</b>	<i>Il materiale didattico è disponibile nel canale Microsoft Teams dell'insegnamento</i>

<b>Valutazione</b>	
Modalità di verifica dell'apprendimento	<i>Esame scritto (domande a risposta chiusa e aperta) della durata di 2 ore seguito da una discussione del compito e di casi-studio di ingegneria metabolica. L'esame scritto conterrà esercizi su argomenti trattati a lezione. Durante l'esame lo studente potrà utilizzare materiali didattici, libri di testo e computer per effettuare i calcoli. Il progetto di gruppo, costituito dalla presentazione di casi-studio in ingegneria metabolica potrà determinare un incremento della valutazione conseguita in seguito al compito scritto di 1-3 punti. I risultati saranno comunicati sul canale Microsoft teams del corso e a richiesta degli studenti sarà effettuata una discussione pubblica del compito ed eventualmente una prova orale.</i>

Criteri di valutazione	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Conoscenza e capacità di comprensione:</i> <i>Capacità di padroneggiare i principali approcci di ingegneria metabolica impiegati per migliorare i processi biotecnologici</i></li><li>• <i>Conoscenza e capacità di comprensione applicate:</i> <i>Capacità di scegliere l'approccio migliore per migliorare un ceppo produttivo</i></li><li>• <i>Autonomia di giudizio:</i> <i>Capacità di scegliere l'approccio migliore per migliorare un ceppo impiegato in un processo biotecnologico</i></li><li>• <i>Abilità comunicative:</i> <i>Capacità di progettare autonomamente strategie di ingegneria razionale di cellule coinvolte in processi biotecnologici valutando i possibili vantaggi e svantaggi degli approcci scelti.</i></li><li>• <i>Capacità di apprendere:</i> <i>Capacità di selezionare, valutare e capire a fondo articoli scientifici nel campo dell'ingegneria metabolica utili a comprendere il processo biotecnologico di interesse.</i></li></ul>
Criteri di misurazione dell'apprendimento e di attribuzione del voto finale	<p><i>Il voto finale è attribuito in trentesimi. L'esame si intende superato quando il voto è maggiore o uguale a 18.</i></p> <p><i>Nella prova scritta ogni quesito (5-8) sarà valutato con un punteggio proporzionale al suo livello di difficoltà.</i></p>

	.
<b>Altro</b>	
	.

**COURSE OF STUDY: Industrial and Pharmaceutical Biotechnology**
**ACADEMIC YEAR : 2023-24**
**ACADEMIC SUBJECT : Metabolic Engineering**

General information	
Year of the course	I
Academic calendar (starting and ending date)	I semester
Credits (CFU/ETCS):	6
SSD	BIO/10
Language	Italian
Mode of attendance	Suggested

Professor/ Lecturer	
Name and Surname	Gennaro Agrimi
E-mail	<a href="mailto:gennaro.agrimi@uniba.it">gennaro.agrimi@uniba.it</a>
Telephone	+390805442771
Department and address	Department of Biosciences, Biotechnology and Environment
Virtual room	Microsoft Teams u4uuk2z
Office Hours (and modalities: e.g., by appointment, on line, etc.)	Monday-Thursday 15-17:30 (by appointment)

Work schedule			
Hours			
Total	Lectures	Hands-on (laboratory, workshops, working groups, seminars, field trips)	Out-of-class study hours/ Self-study hours
<i>Es. 150</i>	<i>40</i>	<i>12</i>	<i>90</i>
CFU/ETCS			
<i>Es. 6</i>	<i>5</i>	<i>1</i>	

<b>Learning Objectives</b>	<i>The main objective of the course is to give to the students the means to understand, analyse and modify the metabolism. The students will gain knowledge in quantitative description of the microbial fermentation processes and will acquire the ability to develop strategies for purposely manipulating cellular metabolism. The students will also understand metabolic flux analysis process and the employment of genome scale models in metabolic engineering. The ability to rationally choose cellular targets for strain engineering is another key learning objective of the course</i>
<b>Course prerequisites</b>	<i>Solid knowledge of metabolism and enzyme kinetics. Basic knowledge of fermentation biotechnology and mathematics</i>

<b>Teaching strategie</b>	<i>Lectures with slides projection; numerical and computational exercises</i>
<b>Expected learning outcomes in terms of</b>	
<b>Knowledge and understanding on:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Quantitative description of a fermentation process</li> <li>○ Metabolic flux analysis</li> <li>○ Genome Scale Models and their use in Metabolic Engineering</li> <li>○ Principles of metabolic control analysis</li> </ul>
<b>Applying knowledge and understanding on:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Manipulate metabolism to increase the production of a biotechnological product</li> <li>○ Handle and use a genome scale model</li> <li>○ Determine metabolic fluxes</li> </ul>

<b>Soft skills</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Making informed judgments and choices</i><ul style="list-style-type: none"><li>○ Capacity to evaluate in an autonomous way, what is the metabolic engineering approach more appropriate in terms of costs and results, to improve a biotechnological process</li></ul></li><li>• <i>Communicating knowledge and understanding</i><ul style="list-style-type: none"><li>○ The students of the course will acquire a technical language and will be able to discuss issues related to metabolic engineering with academic or industry experts also from other disciplinary areas</li></ul></li><li>• <i>Capacities to continue learning</i><p>The students will develop learning and in-depth skills that will enable them to orient in the specific international literature. They will be able to critically evaluate the objectives, costs, technical difficulties, the applicability of specific metabolic engineering approaches.</p></li></ul>
--------------------	---

<b>Syllabus</b>	
<b>Content knowledge</b>	Introduction to metabolic engineering and cellular metabolism. Comprehensive models for cellular reactions, stoichiometry of cellular reactions, reaction rates, dynamic mass balance, yield coefficients and linear rate equations. Black box model of batch and chemostat cultures; elementary, redox, and energy balance, identification of gross measurement errors. Regulation of enzyme activity, regulation of cellular metabolism. Branch point classification, enhancement of product yield and productivity, extension of substrate range, extension of product spectrum and novel products, improvement of cellular properties. Metabolic flux analysis. Metabolic isotopic steady state experiments. Genome-scale stoichiometric metabolic models. Use of genome-scale models for designing metabolic engineering strategies. Inclusion of thermodynamic constraints in genome-scale stoichiometric models. Genome-scale modelling combining stoichiometry and proteomics. Kinetic models of metabolism. De Novo Design of Metabolic Pathways. Metabolic control analysis. Metabolomic and statistical analysis of the data. Adaptive laboratory evolution and reverse metabolic engineering. Metabolic engineering case studies.
<b>Texts and readings</b>	Metabolic Engineering by Stephanopoulos, by Aristidou, Nielsen Metabolic Engineering Handbook by Christina Smolke Metabolic Engineering, Concepts and Applications by Lee, Nielsen and Stephanopoulos Bioreaction Engineering Principles by Villadsen, Nielsen, Liden
<b>Notes, additional materials</b>	Lectures slides and relevant literature indicated during the lectures.
<b>Repository</b>	Microsoft Teams channel

<b>Assessment</b>	
<b>Assessment methods</b>	Written exam (closed and open questions) lasting 2 hours followed by a discussion of the group project on metabolic engineering case studies. The written exam will contain exercises on topics covered in class. During the exam the student is allowed to use teaching materials, textbooks and computers to carry out the calculations. The group project, consisting of the presentation of case studies in metabolic engineering, will determine an increase in the evaluation achieved following the written assignment of 1-3 points. The results will be communicated on the Microsoft Teams channel of the course and at the request of the students there will be a public discussion of the assignment and possibly an oral exam.
<b>Assessment criteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Knowledge and understanding</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ability to master of the main metabolic engineering approaches employed to improve the biotechnological processes</li> </ul> </li> <li>• <i>Applying knowledge and understanding</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ability to choose the best approach to improve a production strain</li> </ul> </li> <li>• <i>Autonomy of judgment</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ability to formulate autonomously strategy of rational strain engineering evaluating the possible advantages and disadvantages of the chose approaches.</li> </ul> </li> <li>• <i>Communicating knowledge and understanding</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Evaluation of the ability of the student to clearly report the course content using an appropriate terminology</li> </ul> </li> <li>• <i>Communication skills</i></li> </ul>
<b>Final exam and grading criteria</b>	<i>The knowledge of the main contents of the course, the ability to apply them solving problems and proposing the most suitable approaches, and the ability to communicate them using an appropriate terminology will be evaluated.</i>
<b>Further information</b>	.