

**DENOMINAZIONE INSEGNAMENTO / ATTIVITÀ FORMATIVA**

**FONDAMENTI DI BIOINFORMATICA**

*FUNDAMENTALS OF BIOINFORMATICS*

**INFORMAZIONI INSEGNAMENTO / ATTIVITÀ FORMATIVA**

|        |           |        |                |
|--------|-----------|--------|----------------|
| A.A.   | 2026-2027 | CdS    | BIOINFORMATICA |
| Codice | 8066361   | Canale | Unico          |
| CFU    | 6         | Lingua | Italiano       |

**DOCENTE RESPONSABILE DELL'INSEGNAMENTO / ATTIVITÀ FORMATIVA**

**Fabrizio Ferrè**

**CODOCENTE**

-

**OBIETTIVI FORMATIVI E RISULTATI DI APPRENDIMENTO ATTESI**

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Italiano | <p><b>OBIETTIVI FORMATIVI:</b> acquisizione delle conoscenze della bioinformatica di base: concetti, banche dati (sequenze nucleotidiche e proteiche, motivi funzionali, strutture 3D), algoritmi della bioinformatica (ricerca di sequenze simili con metodi esaustivi ed euristici)</p> <p><b>CONOSCENZA E CAPACITÀ DI COMPrensIONE:</b> acquisizione di conoscenze di bioinformatica di base e comprensione dei problemi e delle tematiche proprie della disciplina</p> <p><b>CAPACITÀ DI APPLICARE CONOSCENZA E COMPrensIONE:</b> l'acquisizione della capacità di applicare le conoscenze impartite nel corso delle lezioni frontali verrà sviluppata nel corso di esercitazioni pratiche di laboratorio</p> <p><b>AUTONOMIA DI GIUDIZIO:</b> sviluppo delle competenze necessarie a definire un'autonomia di giudizio</p> <p><b>ABILITÀ COMUNICATIVE:</b> sviluppo di capacità di comunicazione delle tematiche proprie della bioinformatica</p> <p><b>CAPACITÀ DI APPRENDIMENTO:</b> sviluppo delle capacità di apprendimento di conoscenze bioinformatiche attraverso le lezioni, le esercitazioni pratiche, i libri di testo, i materiali didattici forniti e la letteratura scientifica di argomento bioinformatico.</p> |
| English  | <p><b>LEARNING OBJECTIVES:</b> acquisition of basic bioinformatics knowledge, including concepts, databases of nucleotide and protein sequences, functional motifs, 3D structures,</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>and bioinformatics algorithms, with particular reference to the search for similar sequences using exhaustive and heuristic methods.</p> <p><b>KNOWLEDGE AND UNDERSTANDING:</b> acquisition of basic bioinformatics knowledge and understanding of the main problems and topics of the discipline.</p> <p><b>APPLYING KNOWLEDGE AND UNDERSTANDING:</b> development of the ability to apply the knowledge acquired during lectures through practical laboratory/computer-based sessions.</p> <p><b>MAKING JUDGEMENTS:</b> development of the skills needed to achieve independent judgement in the analysis and interpretation of bioinformatics problems.</p> <p><b>COMMUNICATION SKILLS:</b> development of the ability to communicate topics related to bioinformatics using appropriate scientific terminology.</p> <p><b>LEARNING SKILLS:</b> development of the ability to acquire bioinformatics knowledge through lectures, practical sessions, textbooks, teaching materials and scientific literature in the field of bioinformatics.</p> |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### PREREQUISITI

|                 |             |
|-----------------|-------------|
| <b>Italiano</b> | nessuno     |
| <i>English</i>  | <i>none</i> |

#### PROGRAMMA E CRONOPROGRAMMA

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Italiano</b> | <p>Banche dati di acidi nucleici, proteine e letteratura scientifica; principali risorse per sequenze nucleotidiche, sequenze proteiche, strutture e pubblicazioni scientifiche. Materiali di riferimento: Fondamenti di Bioinformatica, capitoli/paragrafi corrispondenti; pacchetto slide 1 "Banche dati bioinformatiche" — circa 3 ore.</p> <p>Metodi esaustivi ed euristici di allineamento e ricerca di biosequenze in banche dati; allineamento locale e globale; ricerca di similarità; principali strumenti per la ricerca in banca dati. Materiali di riferimento: Fondamenti di Bioinformatica, capitoli/paragrafi corrispondenti; pacchetto slide 2 "Allineamento di sequenze e ricerca in banca dati" — circa 4 ore.</p> <p>Matrici di sostituzione, allineamenti multipli, profili e Hidden Markov Models; uso di profili e HMM per l'analisi di famiglie di sequenze. Materiali di riferimento: Fondamenti di Bioinformatica, capitoli/paragrafi corrispondenti; pacchetto slide 3 "Matrici, allineamenti multipli, profili e HMM" — circa 4 ore.</p> <p>Motivi funzionali e cenni di trascrittomica; identificazione e interpretazione di motivi funzionali; introduzione ai dati di espressione genica e alle principali risorse per la loro analisi. Materiali di riferimento: Fondamenti di Bioinformatica, capitoli/paragrafi corrispondenti; pacchetto slide 4 "Motivi funzionali e trascrittomica" — circa 3 ore.</p> <p>Browser genomici e annotazione funzionale di geni e genomi; consultazione di risorse genomiche e interpretazione delle annotazioni funzionali. Materiali di riferimento: Fondamenti di Bioinformatica, capitoli/paragrafi corrispondenti; pacchetto slide 5 "Browser genomici e annotazione funzionale" — circa 3 ore.</p> <p>Predizione della struttura secondaria e terziaria delle proteine: modelling per omologia, threading, metodi ab initio e metodi basati su intelligenza artificiale. Materiali di riferimento:</p> |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | <p>Fondamenti di Bioinformatica, capitoli/paragrafi corrispondenti; pacchetto slide 6 "Predizione della struttura delle proteine" — circa 4 ore.</p> <p>Metodi per l'inferenza delle interazioni molecolari e funzionali. Materiali di riferimento: Fondamenti di Bioinformatica, capitoli/paragrafi corrispondenti; pacchetto slide 7 "Interazioni molecolari e funzionali" — circa 3 ore.</p> <p>Le esercitazioni pratiche avranno una durata complessiva di 12 ore e riguarderanno gli argomenti trattati nelle lezioni precedenti. Per ciascuna esercitazione saranno forniti dati, istruzioni operative e materiali di supporto. Le esercitazioni sono finalizzate all'applicazione pratica dei metodi descritti nel programma.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>English</i> | <p>Nucleic acid, protein and scientific literature databases; main resources for nucleotide sequences, protein sequences, structures and scientific publications. Reference materials: Fondamenti di Bioinformatica, corresponding chapters/sections; slide package 1 "Bioinformatics databases" - approximately 3 hours.</p> <p>Exhaustive and heuristic methods for biosequence alignment and database searches; local and global alignment; similarity searches; main tools for database searching. Reference materials: Fondamenti di Bioinformatica, corresponding chapters/sections; slide package 2 "Sequence alignment and database searching" - approximately 4 hours.</p> <p>Substitution matrices, multiple sequence alignments, profiles and Hidden Markov Models; use of profiles and HMMs for the analysis of sequence families. Reference materials: Fondamenti di Bioinformatica, corresponding chapters/sections; slide package 3 "Substitution matrices, multiple alignments, profiles and HMMs" - approximately 4 hours.</p> <p>Functional motifs and introduction to transcriptomics; identification and interpretation of functional motifs; introduction to gene expression data and to the main resources for their analysis. Reference materials: Fondamenti di Bioinformatica, corresponding chapters/sections; slide package 4 "Functional motifs and transcriptomics" - approximately 3 hours.</p> <p>Genome browsers and functional annotation of genes and genomes; use of genomic resources and interpretation of functional annotations. Reference materials: Fondamenti di Bioinformatica, corresponding chapters/sections; slide package 5 "Genome browsers and functional annotation" - approximately 3 hours.</p> <p>Prediction of protein secondary and tertiary structure: homology modelling, threading, ab initio methods and artificial intelligence-based methods. Reference materials: Fondamenti di Bioinformatica, corresponding chapters/sections; slide package 6 "Protein structure prediction" - approximately 4 hours.</p> <p>Methods for the inference of molecular and functional interactions. Reference materials: Fondamenti di Bioinformatica, corresponding chapters/sections; slide package 7 "Molecular and functional interactions" - approximately 3 hours.</p> <p>Practical sessions will last 12 hours in total and will cover the topics addressed in the previous lectures. For each practical session, data, instructions and supporting materials will be provided. The practical sessions are aimed at the application of the methods described in the programme.</p> |

#### TESTI ADOTTATI E BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Italiano</b> | <p>Helmer Citterich M. et al., Fondamenti di Bioinformatica, Zanichelli. Pacchetti di slide forniti durante il corso. Per ciascun argomento del programma, i capitoli/paragrafi pertinenti del testo e/o il pacchetto di slide corrispondente sono indicati nella sezione Programma. Ulteriori</p> |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                | articoli scientifici o risorse online potranno essere indicati durante il corso come materiali di approfondimento.                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>English</i> | Helmer Citterich M. et al., Fondamenti di Bioinformatica, Zanichelli. Slide packages provided during the course. For each topic of the programme, the relevant chapters/sections of the textbook and/or the corresponding slide package are indicated in the Programme section. Additional scientific articles or online resources may be indicated during the course as supplementary materials. |

### DESCRIZIONE DELLE MODALITÀ DI SVOLGIMENTO E METODI DIDATTICI ADOTTATI

☒ In presenza ☐ A distanza

|                 |                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Italiano</b> | Il corso si svolge attraverso lezioni frontali ed esercitazioni pratiche al computer sugli argomenti trattati a lezione. Le esercitazioni hanno lo scopo di favorire l'applicazione dei metodi bioinformatici a dati e problemi concreti. |
| <i>English</i>  | The course consists of lectures and computer-based practical sessions on the topics covered in class. The practical sessions are designed to support the application of bioinformatics methods to concrete data and problems.             |

### MODALITÀ DI FREQUENZA

☐ frequenza obbligatoria ☒ frequenza facoltativa

### DESCRIZIONE DELLE MODALITÀ DI FREQUENZA

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Italiano</b> | La frequenza è facoltativa. Le lezioni si svolgono in presenza. Le esercitazioni pratiche al computer sono fortemente consigliate perché favoriscono l'applicazione dei concetti trattati a lezione, ma la mancata frequenza non comporta penalizzazioni nella valutazione. Studentesse e studenti frequentanti e non frequentanti sono valutati con le stesse modalità e sugli stessi contenuti. I materiali didattici messi a disposizione, inclusi i pacchetti di slide e le indicazioni bibliografiche, consentono anche a chi non frequenta di preparare l'esame sull'intero programma. |
| <i>English</i>  | Attendance is optional. Lectures are delivered in person. Computer-based practical sessions are strongly recommended because they support the application of the concepts covered in class, but non-attendance does not result in any penalty in the assessment. Attending and non-attending students are assessed in the same way and on the same contents. The teaching materials provided, including slide packages and bibliographic references, allow non-attending students to prepare for the exam on the entire programme.                                                           |

### MODALITÀ DI VALUTAZIONE

☒ Prova scritta ☒ Prova orale ☐ Prova di laboratorio ☒ Prova pratica  
☐ Valutazione in itinere ☐ Valutazione di progetto ☐ Valutazione di tirocinio

### COMPOSIZIONE DELLA COMMISSIONE VALUTATRICE

**Fabrizio Ferrè, Manuela Helmer Citterich, Gerardo Pepe, Gabriele Ausiello, Daniele Peluso**

**DESCRIZIONE DELLE MODALITÀ E DEI CRITERI DI VERIFICA DELL'APPRENDIMENTO**

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Italiano | <p>L'esame del modulo prevede una prova pratica e una prova teorica.</p> <p>La prova pratica consiste nello svolgimento di esercizi al computer analoghi a quelli affrontati durante le esercitazioni, ma applicati a dati nuovi. La prova ha una durata indicativa di 15-20 minuti ed è finalizzata a verificare la capacità di applicare strumenti e metodi bioinformatici a problemi concreti di analisi di sequenze, banche dati e annotazione funzionale.</p> <p>La prova teorica consiste in un esame scritto composto da domande a risposta multipla e domande aperte, volte a verificare la conoscenza e la comprensione dei concetti fondamentali della disciplina, la capacità di collegare tra loro i diversi argomenti del programma e l'uso appropriato del linguaggio scientifico. La prova teorica ha una durata media indicativa di 1 ora.</p> <p>Per superare l'esame del modulo è necessario conseguire una valutazione sufficiente, pari ad almeno 18/30, nel punteggio totale calcolato sulla somma dei punteggi della prova pratica e dell'esame scritto.</p> <p>Opzionalmente, è possibile svolgere un esame orale per migliorare il voto, che partirà dagli errori commessi nell'esame scritto e nella prova pratica.</p> <p>Non sono previste prove in itinere, esoneri parziali o valutazioni di progetto.</p> <p>I criteri di valutazione sono gli stessi per studentesse e studenti frequentanti e non frequentanti. Tutte le studentesse e tutti gli studenti sono valutati sui contenuti del programma e sui materiali didattici indicati nella scheda dell'insegnamento.</p> <p>Possibile graduazione del voto:</p> <p>18–21: la studentessa o lo studente ha acquisito i concetti di base della disciplina ed è in grado di applicarli a problemi semplici.</p> <p>22–25: la studentessa o lo studente ha acquisito in modo adeguato i concetti di base della disciplina, sa descriverli con linguaggio appropriato ed è in grado di applicarli correttamente agli esercizi proposti.</p> <p>26–29: la studentessa o lo studente possiede conoscenze complete e ben strutturate, risponde in modo accurato alle domande, applica correttamente i metodi bioinformatici a casi concreti e mostra buone capacità logico-analitiche.</p> <p>30 e lode: la studentessa o lo studente possiede conoscenze complete, approfondite e integrate, risponde con precisione a tutte le domande, applica le conoscenze a casi complessi e mostra autonomia di giudizio, capacità di collegamento tra gli argomenti e riferimenti scientifici aggiornati.</p> |
| English  | <p>The module exam consists of a practical test and a theoretical test.</p> <p>The practical test consists of computer-based exercises similar to those carried out during the practical sessions, but applied to new data. The test lasts approximately 15-20 minutes and is intended to assess the ability to apply bioinformatics tools and methods to concrete problems involving sequence analysis, databases and functional annotation.</p> <p>The theoretical test consists of a written exam, including multiple choice questions and open questions, aimed at assessing knowledge and understanding of the fundamental concepts of the discipline, the ability to connect the different topics of the programme, and the appropriate use of scientific terminology. The theoretical test lasts on average approximately 1 hour.</p> <p>To pass the module exam, students must obtain a passing grade, corresponding to at least 18/30, computed as the sum of the grading of the practical test and the written test.</p> <p>Optionally, students can give an oral exam to improve their grade, with questions that will aim at correcting the errors made in the practical and written tests.</p> <p>No mid-term tests, partial exemptions or project assessments are planned.</p> <p>The assessment criteria are the same for attending and non-attending students. All students are assessed on the contents of the programme and on the teaching materials listed in the course description.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |



|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>Possible grading criteria:</p> <p>18–21: the student has acquired the basic concepts of the discipline and is able to apply them to simple problems.</p> <p>22–25: the student has adequately acquired the basic concepts of the discipline, can describe them using appropriate terminology and is able to apply them correctly to the proposed exercises.</p> <p>26–29: the student has complete and well-structured knowledge, answers questions accurately, correctly applies bioinformatics methods to concrete cases and shows good logical and analytical skills.</p> <p>30 and 30 cum laude: the student has complete, in-depth and integrated knowledge, answers all questions precisely, applies knowledge to complex cases and shows independent judgement, the ability to connect topics, and up-to-date scientific references.</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|