



Ministerio de Cultura y Educación
Universidad Nacional de San Luis
Facultad de Química Bioquímica y Farmacia
Departamento: Química
Area: Qca Organica

(Programa del año 2011)

I - Oferta Académica

Materia	Carrera	Plan	Año	Período
(OPTATIVA (Farm.24/96)) PRODUCTOS NATURALES DE INTERES FARMACEUTICO	FARMACIA	4/04	2011	1° cuatrimestre

II - Equipo Docente

Docente	Función	Cargo	Dedicación
SAAD, JOSE ROBERTO	Prof. Responsable	P.Tit. Exc	40 Hs
KURINA SANZ, MARCELA BEATRIZ	Prof. Co-Responsable	P.Tit. Exc	40 Hs
TONN, CARLOS EUGENIO	Prof. Co-Responsable	P.Tit. Exc	40 Hs

III - Características del Curso

Credito Horario Semanal				
Teórico/Práctico	Teóricas	Prácticas de Aula	Práct. de lab/ camp/ Resid/ PIP, etc.	Total
Hs	3 Hs	2 Hs	Hs	5 Hs

Tipificación	Periodo
C - Teoría con prácticas de aula	1° Cuatrimestre

Duración			
Desde	Hasta	Cantidad de Semanas	Cantidad de Horas
18/04/2011	24/06/2011	10	50

IV - Fundamentación

Al ingresar a este curso, el alumno habrá recibido formación básica de química orgánica y farmacognosia. Esto supone que presentará manejo de formulaciones y estructuras orgánicas y comprenderá el planteamiento de los mecanismos de las reacciones orgánicas básicas y la utilidad y aplicación de los productos naturales en el desarrollo de la ciencia farmacéutica. El objetivo general del curso es, mediante el conocimiento de las rutas biosintéticas de los principales grupos de productos naturales, poder plantear estrategias metodológicas sencillas para la extracción de compuestos de interés a partir de sus fuentes naturales, la transformación de los mismos en una familia de compuestos relacionada para su estudio de bioactividad y la producción por métodos biotecnológicos.

V - Objetivos / Resultados de Aprendizaje

- Introducir al conocimiento de las principales rutas biosintéticas que conducen a la acumulación de metabolitos secundarios en microorganismos, plantas superiores y animales.
- Reconocer el origen biosintético de productos naturales bioactivos utilizados por la farmacología y la industria farmacéutica.
- Conocer técnicas de extracción, purificación, dilucidación estructural y transformaciones quimioenzimáticas aplicables para la obtención de compuestos bioactivos a partir de productos naturales.

Página 1

•Aplicar el conocimiento de las rutas biosintéticas del rol biológico de los metabolitos secundarios de interés al diseño de estrategias biotecnológicas de producción.

VI - Contenidos

Tema 1: El metabolismo secundario. Bloques de construcción. Mecanismos de reacción.

Presentación general de los diferentes grupos de metabolitos secundarios de plantas. Principales relaciones entre el metabolismo primario y secundario: Los bloques estructurales sobre los que se construyen los metabolitos secundarios. Los mecanismos de construcción: reacciones de alquilación (SN, AdE, Reordenamientos de Wagner-Meerwein). Reacciones aldólicas, de Claisen y Dieckmann. Bases de Schiff y reacción de Mannich. Reacciones de transaminación y descarboxilación

Tema 2: Ruta del acetato

La Ruta del Acetato. Mecanismos de reacción involucrados en la formación de ácidos grasos saturados e insaturados, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y policétidos aromáticos, macrólidos y poliéteres. Acción farmacológica de los principales términos.

Tema 3: Vía del mevalonato

Clasificación. Propiedades generales. Biosíntesis de Isoprenoides La regla biogenética del isopreno. Hemiterpenos. Monoterpenos: acíclicos, monocíclicos, bicíclicos y compuestos relacionados. Monoterpenos irregulares: piretrinas. Iridoides: Rol biológico, propiedades. Principales componentes de los aceites esenciales de *Eucalyptus* sp., *Lavandula* sp., *Matricaria chamomilla*, *Citrus* sp., *Mentha* sp., *Pinus* sp., *Rosa* sp., *Rosmarinus* sp., *Salvia* sp., *Thymus* sp., *Coriandrum* sp. *Origanum* sp. Sesquiterpenos: Compuestos monocíclicos, bicíclicos, sesquiterpenoides con función oxigenada. Germacranos y germacrenos, eudesmanos, eremofilanos, bisabolenos, guaianólidos y pseudoguaianólidos. Lactonas sesquiterpénicas: su rol biológico. Aspectos estereoquímicos. Diterpenoides: Bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos. Phorbol y derivados, labdanos, kaurenos, clerodanos, abietanos. Diterpenos en *Baccharis* officinales. Aspectos estereoquímicos. Triterpenoides: Distintos tipos de derivados de las diversas ciclizaciones del escualeno todo-trans. Cicloartanos, dammaranos, lupanos, oleananos. Esteroides: Estereoisomería. Análisis conformacional. Distintas series: colestano, coprostano, colano, pregnano, androstano, estrano y gonano. Esteroles C-29: colesterol, sitosterol y estigmasterol. Saponinas esteroidales. Carotenoides. Biosíntesis. Métodos generales de extracción, aislamiento y dilucidación estructural de derivados de la vía del mevalonato.

Tema 4: Vía del Shikimato

Biosíntesis de los ácidos shikímico, protocatechuico y gálico. Taninos. Biosíntesis de L-tirosina y L-fenilalanina. Sistemas C-6-C-3: Ácidos p-cumárico, cafeico y ferúlico. Alcoholes relacionados. Cumarinas. Lignanos y ligninas. Sistemas C-6-C-3 de interés comercial: cinamaldehído, anetol, estragol, eugenol, miristicina. Principales fuentes naturales: *Pimpinella* sp., *Cinnamomum* sp., *Syzygium* sp.. Biosíntesis de compuestos flavonoides. Análisis estructural por espectroscopía UV-Visible. Antocianinas: Caracteres generales. Antocianidinas. Sales de flavilio. Aplicación de métodos cromatográficos y espectroscópicos.

Tema 5: Alcaloides

Alcaloides. Rutas biosintéticas de los grupos principales a partir de aminoácidos. Alcaloides derivados de : ornitina, lisina, ac. nicotínico, tirosina, triptófano, ac. antranílico, histidina y purinas. Acción farmacológica de los principales términos.

Tema 6: Metabolitos secundarios relacionados con el metabolismo fúngico y bacteriano.

Productos naturales sintetizados por hongos filamentosos: Péptidos no ribosomales y compuestos derivados de aminoácidos. Polipéptido sintetasa no ribosómica. Penicilinas, cefalosporinas, ciclosporinas, alcaloides del ergot, dicetopiperacinas, etc. Producción de antibióticos de origen fúngico. Policétidos y derivados de ácidos grasos: Aflatoxinas, ocratoxina, pigmentos, lovastatina, escualestamina, metilsalicilato y compuestos relacionados, etc. Terpenos: Giberelinas, diterpenos indólicos, tricotecenos (toxina T2), carotenoides, etc.

Metabolitos producidos por actinobacterias del género *Streptomyces*. Geosmina. Antibióticos antifúngicos: nistatina, anfotericina B, pimamicina. Antibióticos antibacterianos: eritromicina, neomicina, estreptomycin, tetraciclina, vancomicina, cloranfenicol, etc. Inmunosupresores: tacrolimus, sirolimus.

Tema 7: Estrategias biotecnológicas para la producción y transformación de productos naturales

Producción in-vitro de metabolitos secundarios de plantas: Cultivo in-vitro de tejidos vegetales. Fundamentos y aplicaciones. Iniciación de cultivos vegetales in-vitro. Mantenimiento y desarrollo de cultivos indiferenciados. Cultivos sumergidos. Producción de metabolitos secundarios. Elicitación. Recuperación de metabolitos. Permeabilización e inmovilización. Estrategias para la producción de metabolitos secundarios en cultivos diferenciados.

Biotransformación y biocatálisis como herramienta para la transformación de compuestos bioactivos: Estrategias para

Página 2

metabolizar xenobióticos: Oxidaciones, reducciones, hidrólisis, glicosidaciones. Enzimas aisladas frente a sistemas a célula

entera Biotransformaciones con microorganismos utilizando células en crecimiento y en reposo. Biotransformaciones con células vegetales indiferenciadas, diferenciadas y cultivos de órganos. Anticuerpos biocatalíticos. Modelo microbiano para el metabolismo de drogas.

VII - Plan de Trabajos Prácticos

Trabajos Prácticos 1, 2 y 3: Resolución de problemas de aplicación de las diferentes rutas metabólicas.

Trabajos Prácticos 4, 5 y 6: Descripción de los mecanismos de reacción involucrados.

Trabajos Prácticos 7, 8 y 9: Aplicación de métodos de separación y técnicas espectroscópicas.

Trabajos Prácticos 10: Presentación de seminarios.

VIII - Regimen de Aprobación

Resolución de problemas de aplicación. Régimen de promoción con evaluación continua. Presentación de seminarios.

IX - Bibliografía Básica

[1] -Medicinal Natural Products- A biosynthetic approach. Paul M Dewick 2ª Ed. John Wiley & Sons, Ltd, 2002

[2] -Plant Cell Culture. R. Dixon and R. Gonzales. 2ª Ed. IRL Press. 1994.

[3] - Plant Biotechnology. M. Flower and G. Warver. De. Pergamon Press. 1991.

[4] - Chemistry of Plant Hormone. N. Takahashi. De. CRC Press Inc. Boca Ratón 1986.

[5] -"Plant Tissue as Source of Biochemicals" D. Dougall. Editorial CRC Press, Boca Raton 1980.

[6] -"Secondary Products from Plant Tissue Cultures" H. Becker and M. Saverwein. Editorial Clarendon Press, Oxford, [7] 1990.

[8] - "Organic Chemistry Of Secondary Plant Metabolism". T.A. Geisman, D.H.G. Crout Freeman, Cooper.

[9] - "The Biosynthesis Of Secondary Metabolites". Richard B. Herbert. 2nd. Edition. Chapman And Hall

[10] -"Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology". JJ Zhong Ed. Springer. Año 2001. ISSN 1616-8542

X - Bibliografía Complementaria

[1] Revistas especializadas en la temática por ejemplo: Phytochemistry, Journal Of Natural Products, Plant Cell, Tissue and Organ Culture, Planta Medica, Journal of Ethnopharmacology, Plant Cell, Journal of Biotechnology, Natural Product Research, etc.

XI - Resumen de Objetivos

Mediante el conocimiento de las rutas biosintéticas de los principales grupos de productos naturales, poder plantear estrategias metodológicas sencillas para la extracción de compuestos de interés a partir de sus fuentes naturales, la transformación de los mismos en una familia de compuestos relacionada para su estudio de bioactividad y la producción por métodos biotecnológicos.

XII - Resumen del Programa

Tema 1: El metabolismo secundario. Bloques de construcción. Mecanismos de reacción.

Tema 2: Ruta del acetato

Tema 3: Vía del mevalonato

Tema 4: Vía del Shikimato

Tema 5: Biosíntesis de Alcaloides

Tema 6: Metabolitos secundarios relacionados con el metabolismo fúngico y bacteriano.

Tema 7: Estrategias biotecnológicas para la producción y transformación de productos naturales

XIII - Imprevistos

XIV - Otros

--