

# Insegnamento: Chimica Bioorganica

## BioOrganic Chemistry

<b>Docente</b>	Prof. Brigida D'Abrosca
<b>Anno</b>	1° anno
<b>Corso di studi</b>	Corso di laurea magistrale in Biologia
<b>Tipologia</b>	Attività affine
<b>Crediti</b>	7
<b>SSD</b>	CHIM/06
<b>Anno Accademico</b>	2018/2019
<b>Periodo didattico</b>	Secondo semestre
<b>Propedeuticità</b>	Nessuna
<b>Frequenza</b>	Non obbligatoria
<b>Modalità di esame</b>	prova scritta e/o orale
<b>Sede</b>	Polo Scientifico, Via Vivaldi 43 – Caserta – DISTABIF

**Organizzazione della didattica** Lezioni frontali ed esercitazioni

**Prerequisiti:** Buone conoscenze della struttura e della reattività dei composti organici monofunzionali

Good knowledges of the structure and the reactivity of monofunctional organic compounds

**Obiettivi formativi** Acquisire i principi chimico-fisici ed i meccanismi molecolari che governano le interazioni e le reazioni nei sistemi biologici; apprendere le conoscenze necessarie alla comprensione degli aspetti meccanicistici dei processi enzimatici coinvolti nella biosintesi e nel metabolismo di molecole di interesse biologico, farmaceutico ed industriale. Acquisire i principi base delle tecniche spettroscopiche utilizzate in chimica bioorganica per la caratterizzazione strutturale delle biomolecole.

The purpose of this course is to make students aware of physicochemical principles and molecular mechanisms that govern interactions and reactions in biological systems. To acquire knowledges useful to the comprehension of mechanistic aspects of enzymatic processes involved in the biosynthesis and in the metabolism of molecules of biological, pharmaceuticals and industrial significance. To learn basic principles of spectroscopic techniques used in bioorganic chemistry for the structural elucidation of biomolecules

**Contenuti del corso** Gruppi funzionali, meccanismi e aspetti stereochimici delle molecole organiche. Tipi di sostanze naturali di interesse farmaceutico, derivati semisintetici e analoghi sintetici basati su modelli di sostanze naturali. Carboidrati: monosaccaridi, oligosaccaridi polisaccaridi. Lipidi: Acidi grassi, prostaglandine, trombossani, leucotrieni, polichetidi aromatici. Terpeni: monoterpeni, sesquiterpeni, diterpeni, triterpeni e tetraterpeni; steroidi: acidi biliari, ormoni adrenocorticali, progestinici, estrogeni, androgeni, glicosidi cardioattivi, saponine steroidee. Peptidi, proteine e derivati amminoacidici: ormoni peptidici, interferoni, peptidi oppioidi, penicilline e cefalosporine. Derivati dell'acido shikimico: fenilpropani, cumarina, flavoni. Alcaloidi.

Principi chimico-fisici che sono alla base delle interazioni molecolari nei sistemi biologici. Meccanismi molecolari delle reazioni biologiche in cui sono coinvolti coenzimi e vitamine. Meccanismi d'azione di alcuni rilevanti sistemi enzimatici. Aspetti meccanicistici della biosintesi e del metabolismo di acidi grassi e derivati, terpeni e steroidi, carboidrati, amminoacidi, nucleotidi, metaboliti aromatici ed altri metaboliti secondari di interesse biologico.

Functional groups, mechanisms and stereochemistry of organic compounds. Natural products of pharmaceutical significance, semisynthetic derivatives and analogues based on natural products. Carbohydrates: monosaccharides, oligosaccharides, polysaccharides. Lipids: fatty acids, prostaglandins, thromboxane, and leukotrienes, aromatic polyketides. Terpenes: monoterpenes, sesquiterpenes, diterpenes, triterpenes and tetraterpenes; steroids; cholic acids, adrenocortical, progestin, oestrogenic androgens hormones, cardioactive glycosides, steroid saponins. Peptides, proteins and amino acid derivatives: peptide hormones, interferons, opioid hormones, penicillin and cephalosporin. Shikimic acid derivatives: phenylpropanoids, coumarin, flavones. Alkaloids.

Physico-chemical principles at the base of interactions in biological systems. Molecular mechanisms of biological reactions. Action mechanisms of fundamental enzyme systems. Mechanistic aspects of biosynthesis and metabolism of fatty acids and their derivatives, terpenes and steroids, carbohydrates, amino acids, nucleotides, aromatics and other biologically active secondary metabolites.

**Programma dettagliato** Richiami ad argomenti di base di chimica organica: nomenclatura, gruppi funzionali, stereochimica. Struttura e reattività degli intermedi organici: carbocationi, radicali e carbanioni. Meccanismi di sostituzione, eliminazione ed addizione. Aspetti termodinamici e cinetici delle reazioni. Centri asimmetrici diversi dal carbonio. Prochiralità. Le biomolecole.

**Amminoacidi e Peptidi** Stereochimica e proprietà acido-basiche. Curve di titolazione di amminoacidi acidi e basici. Struttura e reattività di amminoacidi e peptidi bioattivi: ormoni tiroidei, ormoni ipotalamici, ormoni ipofisari, ormoni pancreatici, interferoni, peptidi oppioidi, antibiotici peptidici, tossine peptidiche; penicilline e cefalosporine.

**Carboidrati** Classificazione, nomenclatura e stereochimica. Monosaccaridi: strutture cicliche, conformazioni, muta rotazione, effetto anomero, Zuccheri riducenti: isomerizzazione in ambiente basico. Desossizuccheri. Amminozuccheri. Esteri fosforici. N-glicosidi e C-glicosidi. Disaccaridi: cellobiosio, maltosio, lattosio, saccarosio. Oligosaccaridi. Omopolisaccaridi: amido, cellulosa, chitina, pectine, glicogeno, destrani. Eteropolisaccaridi: glicosamminoglicani, peptidoglicano.

**Lipidi.** Lipidi idrolizzabili, trigliceridi, fosfolipidi, sfingolipidi e cere. Digestione e trasporto dei trigliceridi. Steroidi. Classificazione dei terpeni. Regola isoprenica. Monoterpeni: oli essenziali, piretrine, valpatriati (valeriana). Sesquiterpeni: partenolidi, bisaboloni (camomilla), artemisinina, acido abscissico. Diterpeni: taxolo, giberelline, ginkgolidi (Gingko biloba). Triterpeni: liquirizia. Tetraterpeni: carotenoidi, vitamina A. Saponine steroidee: glicosidi cardioattivi (Digitale). Fitosteroli. Vitamine del gruppo D. Ecdisoni. Acidi biliari. Corticosteroidi. Progestinici. Androgeni. Estrogeni.

**Polichetidi aromatici ed eterocicli aromatici** Flavonoidi, aflatossine, cannabinoidi, antibiotici macrolidici, tetracicline. Eterocicli insaturi a cinque termini: struttura e reattività del pirrolo, tiofene, furano, imidazolo – Piridina: struttura e reattività – Eterocicli ad anelli condensati – Acidi nucleici e nucleotidi.

**Alcaloidi** Nomenclatura e classificazione – Alcaloidi pirrolidinici e tropanici (iosciamina, ioscina ed atropina, cocaina), piridinici (nicotina), derivanti dalla tirosina (mescalina), tetraidroisochinolinici (tubocurarina, morfina), fenetilisochinolinici (colchicina), indolici (reserpina, vinblastina e vincristina, stricnina, brucina), chinolinici (chinina e chinidina, camptotecina), alcaloidi dell'ergot (ergotina ed acido lisergico), alcaloidi purinici (caffeine, teobromina e teofillina).

#### **Metabolismo dei lipidi**

Meccanismo di azione della lipasi pancreatica. Risintesi dei triacilgliceroli. Il destino del glicerolo. Acidi grassi: struttura e nomenclatura. Biosintesi degli acidi grassi: ACP.  $\beta$ -Ossidazione degli acidi grassi. Acidi grassi essenziali. Ecosanoidi: prostaglandine, trombossani e leucotrieni. Biosintesi delle prostaglandine. Biosintesi delle prostacicline. Biosintesi dei trombossani. Via biosintetica del mevalonato. Isomerizzazione dell'IPP in DMAPP. Reazione di accoppiamento dell'IPP con il DMAPP. Biosintesi del lanosterolo: ciclizzazione dello squalene, catione proto sterile, lanosterolo e cicloartenolo. Biosintesi del colesterolo.

#### **Metabolismo dei carboidrati**

Digestione e idrolisi di carboidrati complessi. Il catabolismo del glucosio: la glicolisi. Le trasformazioni del piruvato, conversione in lattato, in etanolo ed in acetil CoA. Il ciclo

dell'acido citrico. Glicolisi. Gluconeogenesi. Ciclo di Krebs. Via del pentoso fosfato.

### **Metabolismo degli amminoacidi**

Reazione di deamminazione: amminotransferasi. Riconversione della piridossamina fosfato in piridossal fosfato. Deamminazione ossidativa del glutammato. Ciclo dell'urea. Biosintesi della fenilalanina e della tirosina: via dell'acido shikimico. Biosintesi del triptofano. Decarbossilazione degli amminoacidi. Metilazione mediante SAM. Catecolammine. Deamminazione mediante PAL. Acidi cinnamici. Alcoli cinnamoilici. Lignani: podofillotossina. Fenilpropani. Acidi benzoici. Cumarine: proprietà farmacologiche del dicumarolo e derivati. Psoraleni. Chinoni terpenoidici: vitamina E e vitamina K.

### **Metabolomica**

Metabolomica. Preparazione del campione, acquisizione e processing degli spettri. Analisi multivariata

**Metodi spettroscopici** La radiazione elettromagnetica – Interazione energia radiante-materia – Energia atomica e molecolare – Stati fondamentali ed eccitati.

**Spettroscopia nell'ultravioletto** Spettri elettronici e di assorbimento – Orbitali molecolari e transizioni permesse e osservabili spettroscopicamente – Legge di Lambert-Beer – Gruppi cromofori e auxocromi – Effetti ipocromici e ipercromici – Effetti batocromici ed ipocromici – Transizioni  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ ,  $\pi \rightarrow \pi^*$ ,  $n \rightarrow \pi^*$  - Sistemi coniugati – Fluorescenza.

**Spettroscopia nell'Infrarosso** Energia vibrazionale – Vibrazioni molecolari: stretching, bending – Legge di Hooke dell'oscillatore armonico semplice – Gradi di libertà - Fattori che modificano il numero teorico delle vibrazioni fondamentali – Intensità di un assorbimento IR – Fattori che influenzano la frequenza di assorbimento – Regole di selezione – Principali assorbimenti IR.

**Spettroscopia di Risonanza Magnetica Nucleare** Nuclei attivi all'NMR – Numero quantico di spin – rapporto giromagnetico – Stati di spin in un campo magnetico – Fenomeno della risonanza magnetica nucleare – Rilassamento spin-spin e spin- reticolo – Strumentazione: spettrometro a onda continua – spettrometro a trasformata di Fourier – Spettrometria  $^1\text{H}$ -NMR – Chemical shift – Anisotropia diamagnetica – Accoppiamento spin-spin – Costante di accoppiamento: equazione di Karplus-Conroy – Disaccoppiamento – Effetto nucleare Overhauser – Intensità del segnale e integrazione – Protoni su eteroatomi – Spettrometria  $^{13}\text{C}$ -NMR – Costante di accoppiamento – Spettro  $^{13}\text{C}$ -NMR disaccoppiato - DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer) – Cenni di NMR bidimensionale: COSY, TOCSY, NOESY, ROESY, HETCOR, HMQC, HMBC.

**Spettrometria di massa** Spettrometro di massa – Sorgenti ioniche a ionizzazione elettronica – Ionizzazione chimica – Desorbimento di campo: *fast atom bombardment (FAB)*, *secondari ion mass spectrometry (SIMS)*, *plasma desorption (PD)*, *matrix assisted laser desorption ionization (MALDI)*, *electrospray ionization (ESI)* – Analizzatori: *analizzatori a settori elettrostatico e magnetico*, *analizzatore a quadrupolo*, *trappola ionica*, *risonanza ionica ciclotronica a trasformata di Fourier (ICR)*, *tempo di volo (TOF)* – Principali frammentazioni osservate nei composti organici – HPLC-MS – GC-MS – Spettrometria di massa-spettrometria di massa (MS-MS).

### **Testi di riferimento**

Appunti delle Lezioni

Dewick "Chimica, biosintesi e bioattività delle sostanze naturali" Ed. Piccin

Qualsiasi testo universitario di Chimica Organica

M. Hesse - H. Meier - B. Zeeh- Metodi spettroscopici in chimica organica- Ed. EdiSES

Sternhell – Kalman "Organic Structures from Spectra

Per consultazione : McMurry-Begley "The organic Chemistry of Biological Pathways"

### **Attuale posizione ricoperta**

La dott.ssa Brigida D'Abrosca attualmente ricopre il ruolo di Ricercatore confermato di Chimica Organica (SSD CHIM/06) presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Ambientali Biologiche e Farmaceutiche (DiSTABIF) dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

### **Carriera accademica**

Nel 2002 ha svolto attività di ricerca presso il Dipartimento di Chimica Organica della Facoltà di Scienze dell'Università di Cadiz (Spagna) con la supervisione del prof. Francisco A. Macias. Nel 2003 ha conseguito il titolo di Dottore di ricerca in "Processi Biologici e Biomolecole", presso la SUN.

Vincitrice della valutazione comparativa per la copertura di n 1 posto di ricercatore (SSD CHIM/06), il 1 ottobre 2008 è stata chiamata a ricoprire il ruolo di ricercatrice di Chimica Organica presso la Facoltà di Scienze MM. FF. NN. della SUN.

Nel mese di aprile 2017 ha conseguito l'abilitazione nazionale al ruolo di professore di seconda fascia nel settore concorsuale 03/C1 (Chimica organica).

### **Attività didattica**

La dott.ssa D'Abrosca fin dall'immissione nel ruolo di Ricercatore (A.A. 2008/09) ha ricoperto vari insegnamenti del S.S.D. CHIM/06 presso il corso di Laurea Triennale in *Scienze Biologiche* e presso i corsi di Laurea Magistrale in *Bioteecnologie industriali ed alimentari* e Scienze degli Alimenti e della Nutrizione Umana. Attualmente è titolare degli insegnamenti di *Chimica Bioorganica* per il corso di laurea magistrale in Biologia e di quello di Chimica Organica per il corso di laurea triennale in *Scienze Biologiche*. La dott.ssa D'Abrosca è co-autrice della seconda edizione in italiano del testo didattico: *Chimica Organica* di P. Y. Bruice, EDISES. Nell'ambito della Mobilità per attività di docenza (programma Erasmus+ 2016 /2017- D.R. 524 del 04/08/2016), ha svolto un ciclo di seminari presso il Department of Organic Chemistry, University of Cadiz (Spagna), dal 20/06/2017 al 26/06/2017.

### **Incarichi accademici**

Dal 2008 fino al 2013 è stata componente del collegio dei Docenti del Dottorato di Ricerca in "Biologia Computazionale" della Facoltà di Scienze MM.FF.NN. della Seconda Università degli Studi di Napoli. Attualmente è membro del collegio dei docenti del *Dottorato di Ricerca* in "*Scienze Biomolecolari*". Nel 2017 è Membro della Commissione di Dottorato Internazionale per l'assegnazione del titolo di Dottore di Ricerca presso il Department of Organic Chemistry, University of Cadiz.

Membro della Commissione Preposta alla prova di ammissione ai corsi di Laurea a numero programmato per gli anni accademici: 2014/15, 2015/16 (D.R. 466 del 14/07/2016) 2016/17 (D.R. 466 del 14/07/2016).

### **Attività di ricerca**

L'attività di ricerca della Dott.ssa D'Abrosca, svolta nell'ambito della chimica delle sostanze organiche naturali, e diretta alla caratterizzazione spettroscopica ed alla valutazione della bioattività di metaboliti secondari isolati da organismi vegetali, si è concretizzata in di 95 pubblicazioni su riviste internazionali con impact factor, 4 capitoli su libro e a 60 comunicazioni a congressi nazionali e internazionali.

Le principali linee di ricerca della dott.ssa D'Abrosca riguardano:

i) la caratterizzazione strutturale mediante spettroscopia di risonanza magnetica nucleare di prodotti naturali da fonti vegetali; ii) lo studio delle interazioni allelopatiche tra piante presenti nell'area Mediterranea; iii) metabolic profiling di piante di interesse alimentare e la valutazione delle potenziali azioni nutraceutiche dei componenti principali dei loro estratti; iv) la valutazione dell'attività antiproliferativa e pro-apoptotica di metaboliti secondari su differenti linee cellulari mediante saggi di vitalità cellulare v) la valutazione della capacità di composti naturali, isolati da piante mediterranee, di contrastare la formazione di biofilm prodotto dai microrganismi responsabili di infezioni nosocomiali. Componente dell'*editorial board* delle seguenti riviste scientifiche: *Food Research International* (Elsevier ISSN 0963-9969), *Chemistry & Biodiversity* (Wiley-VHCA AG ISSN 1612-1872), *Austin Chromatography* ISSN: 2379-7975.

Referee di oltre 25 riviste scientifiche a diffusione internazionale.

La dott.ssa D'Abrosca ha partecipato ai seguenti progetti: 1) "Fate and effects of cytostatic pharmaceuticals in the environment and the identification of biomarkers for and improved risk assessment on environmental exposure" Seventh Framework Programme, Theme [ENV.2010.1.2.2-2], Grant agreement no: 265264. 2) "Caratterizzazione metabolomica e valorizzazione delle cultivar di olivo del PNCDV". 3) Progetto PON Ricerca e Competitività 2007-2013. Titolo del progetto Dal nutraceutico al farmaco per strategie integrate "NUTRAFAST" Cod. PON01\_01226 . 4) Progetto POR FESR 2007-2013. Titolo del progetto " BIP- Bio Industrial Process". CUP 25C13000290007.