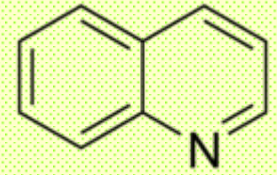
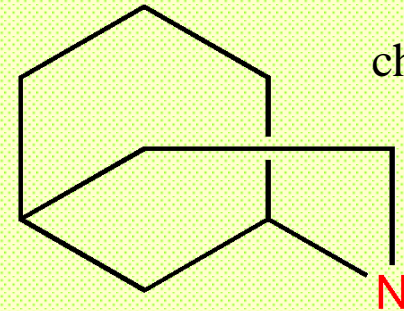


Dalla tirosina derivano anche gli



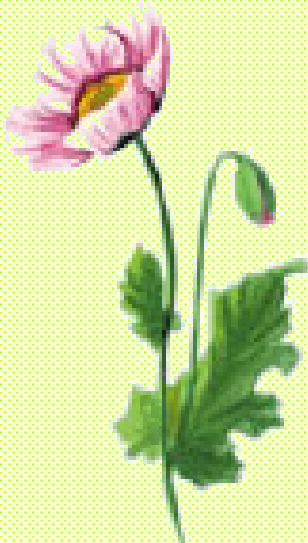
chinolina

2) Alcaloidi isochinolinici

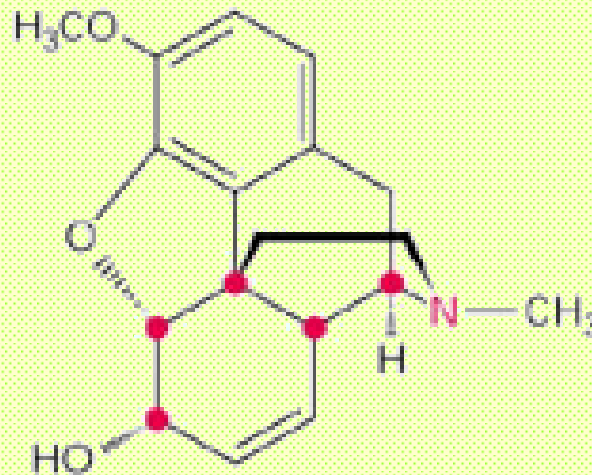


Isochinolina

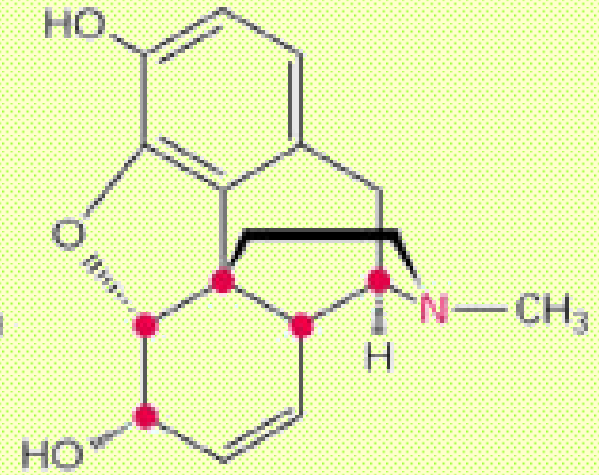
(A)



Papaver somniferum



Codeine



Morphine

Variamente diffusi in alcuni generi...

ISOQUINOLINE ALKALOIDS

- contain the isoquinoline ring structure

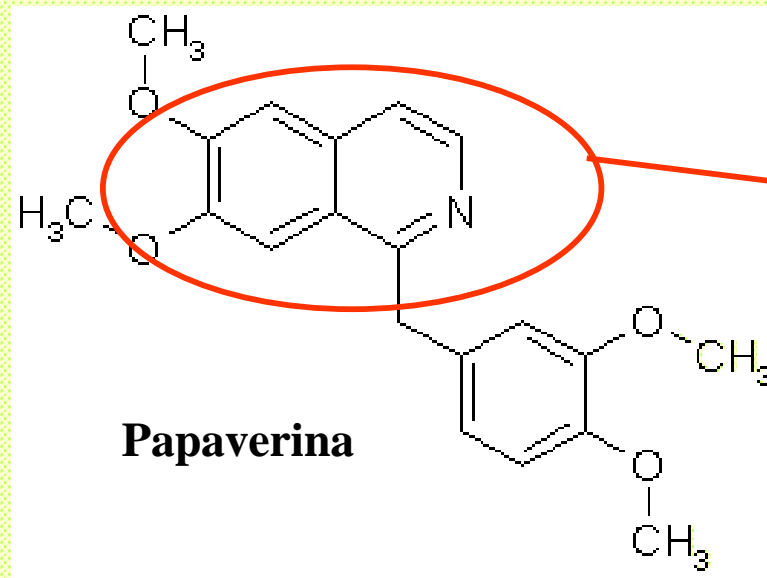
Vulgar names:

Sources:	Alkaloid(s)
Ipecac	emetine
hydrastis	berberine, hydrastine
sanguinaria	sanguinarine
curare	tubocurarine
opium	morphine, codeine, thebaine

Sicuramente ne contengono molti i papaveri.....

Costituenti principali del latice nel papavero da oppio:

1. **morfinina** (da Morfeo = re del sonno! Se acetilata è l'eroina) 9-14%, narcotico e analgesico
2. **noscapina** (narcotina), 6-11%, agente antitosse
3. **tebaina** 1.5-0.3%, anticonvulsivo
4. **papaverina** 1%, rilassante muscolare
5. **codeina** 0.5%, narcotico e analgesico



Papaverina

Nucleo dell'isochinolina

Ma cosa è il lattice????

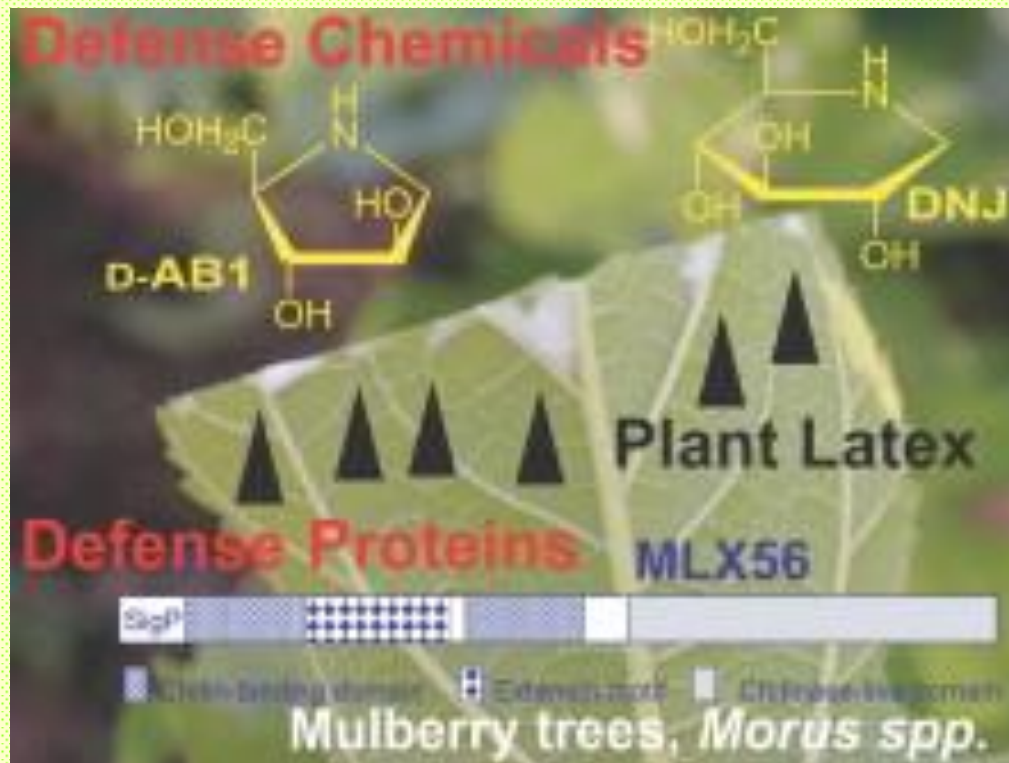
Composizione chimica estremamente complessa e variabile.

Emulsione contenente quasi sempre **più del 50% di acqua** con:

- * **sostanze lipofile** (**idrocarburi**, come le resine e i polimeri isoprenici, cere, steroli... costituenti del caucciù e della guttaperca)
- * **sostanze proteiche** (**enzimi**, imbrunimento in presenza dell'aria, ossidasi tipo laccasi) che possono anche avere azione proteolitica (es. papaina di *Carica papaya*)
- * **frequenti alcaloidi.**

Il ruolo fisiologico del lattice per la pianta non è ancora del tutto chiarito:

poiché vi prevalgono sostanze la cui biosintesi rappresenta un risultato terminale (per es. i terpeni), molti pensano che il lattice sia un prodotto di escrezione.... **Ma è più probabile che serva come deterrente!!!**



Dove è contenuto?

Cellule laticifere, dette anche idioblasti, talvolta organizzate in tubuli...

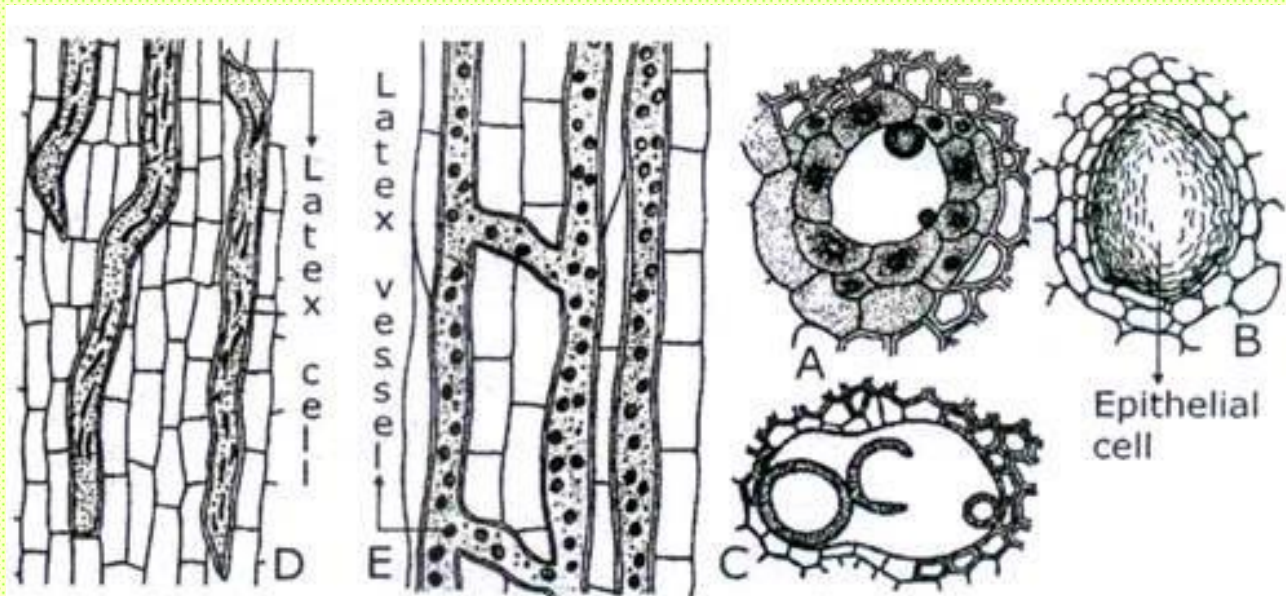
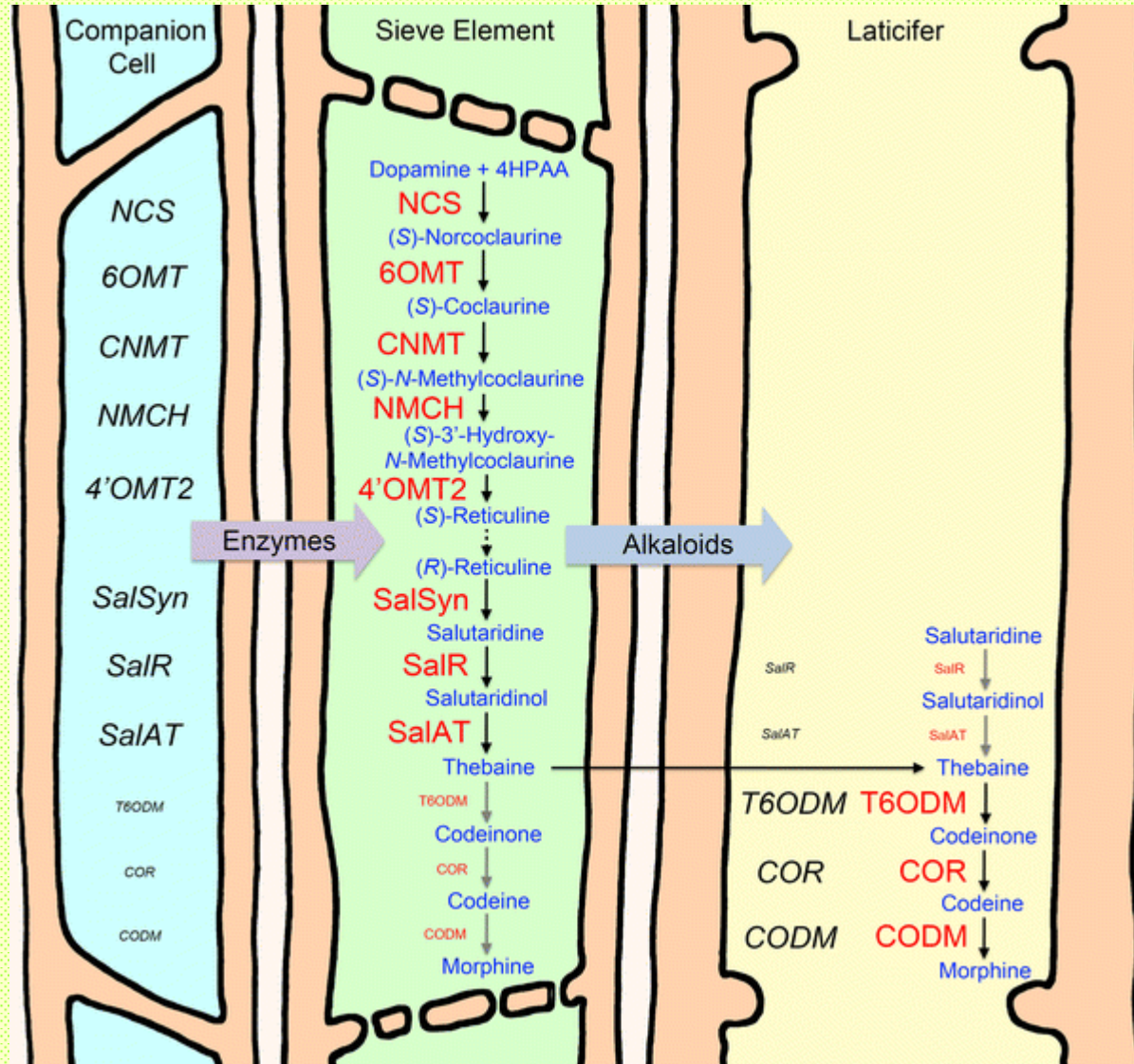


Figure 11.3

Diagrams showing D. latex cell of *Euphorbia pilulifera* (non-articulate), E. latex vessel of *Carica papaya* (articulate) and intercellular spaces : A. Resin duct of *Pinus* (schizogenous), B. oil-cavity of *Citrus* fruit (Lysigenous) and C. Protoxylem lacuna of maize (schizo-lysigenous).

Gli alcaloidi vengono accumulati nei tubuli laticiferi, per la loro biosintesi collaborano cellule compagne e cellule cribrose.



Vari esempi.....

Plant Latex



Hevea brasiliensis
(Rubber)



Carica papaya
(Papaya)



Papaver somniferum
(Poppy)



Albero della gomma



Euphorbia tirucalli

Nei papaveri....

- Capsule releasing latex when wounded

- Latex contains the alkaloids morphine and related alkaloids such as codeine

**Come mai il lattice
abbonda proprio
nella capsula????**



Il lattice viene raccolto ed utilizzato!

Vi sono diversi modi di consumare questa sostanza.

Il più diffuso nei paesi occidentali è quello di scaldarne una pallina su pietra o su una stagnola e di inalarne il fumo.

Per poterlo consumare nel modo tradizionale, deve essere prima preparato facendolo fermentare e aggiungendovi nella fermentazione un **fungo**, l'*Aspergillus niger*.

Dopodiché è pronto per essere consumato, in genere fumato in apposite **pipe**.



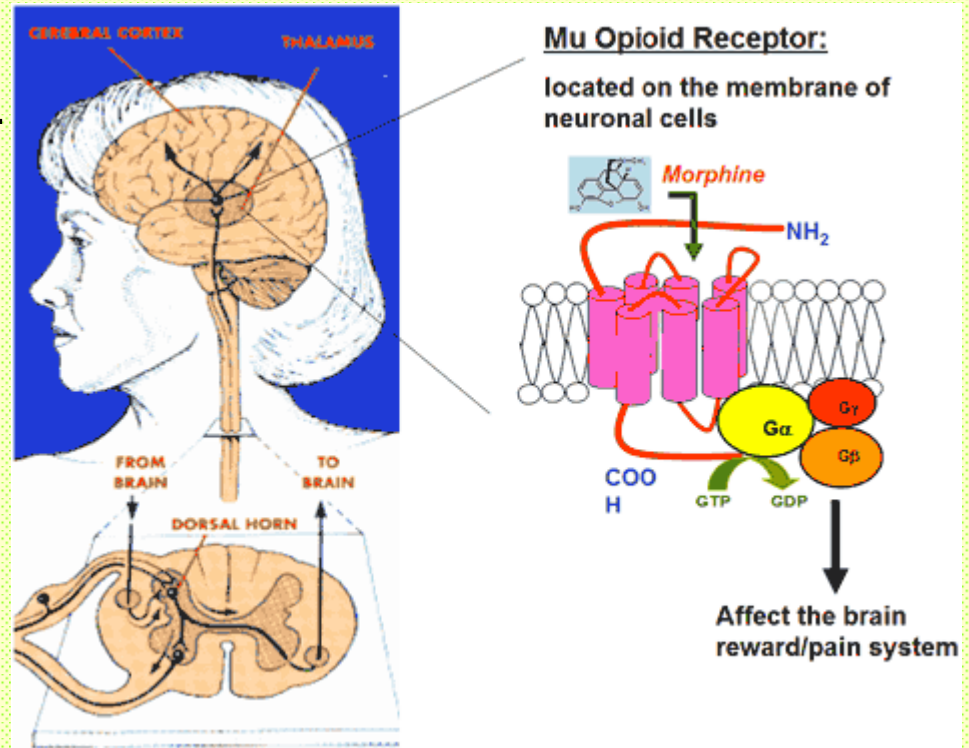
Sicuramente la **morfina** è l'alcaloide più tipico e rappresentativo di questo gruppo, abbondante nei papaveri da oppio.

E' farmacologicamente attiva perchè mima l'azione delle **endorfine**.

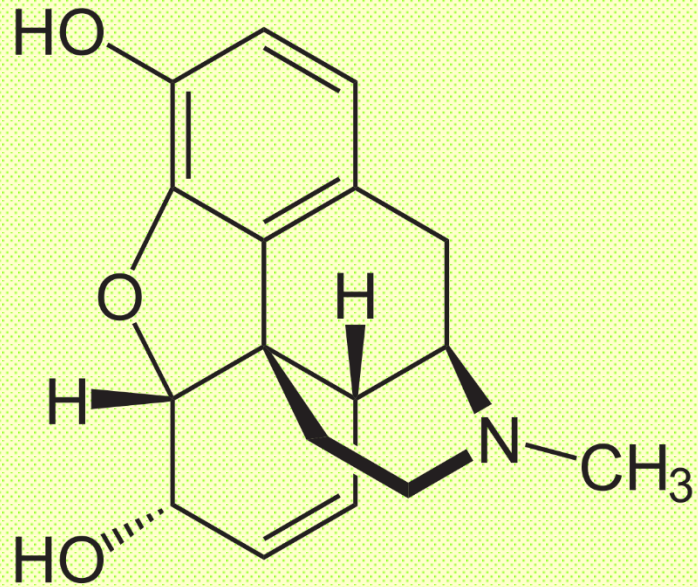
Ha simile struttura chimica sebbene le endorfine siano di natura peptidica...

Oppioidi endogeni: endorfine, encefaline, dinorfine, ecc...

Neurotrasmettitori prodotti dal cervello, nel lobo anteriore dell'ipofisi.

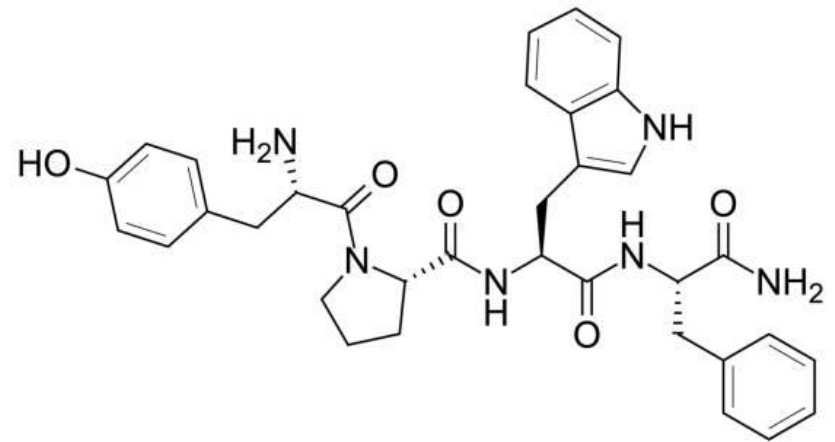


Morfina



Generica endorfina

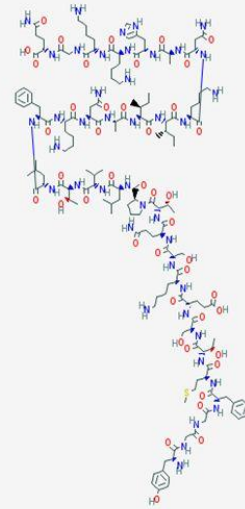
Endomorphin



Oppioidi esogeni.....Oppioidi endogeni!!!!

Le **endorfine** hanno azione analgesica (sonnolenza e piacere), sono rilasciate in seguito a dolore, intenso esercizio fisico, eccitazione....

β -endorfina

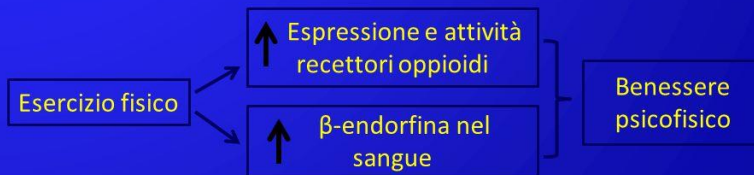


Nome	Beta-endorfina (1-31)
Formula molecolare	C ₁₅₅ H ₂₅₀ N ₁₂ O ₄₄ S
Peso molecolare	3437,9635 g/mol
Sequenza amminoacidi	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Gln-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Val-Lys-Asn-Ala-His-Lys-Gly-Gln

- β -endorfina (1-31)
- più potente peptide oppioide endogeno prodotto dall'organismo in risposta a fattori di stress di varia natura

β -endorfina e attività fisica

- L'esercizio fisico aumenta il rilascio di β -endorfina.
- Condizioni di esercizio, intensità del lavoro e stato fisico dell'organismo.



E dovrebbero mettere l'organismo in grado di "sorpassare lo stress".

Modalità di azione di morfina e simili (gli oppiacei, comprese le endorfine!)

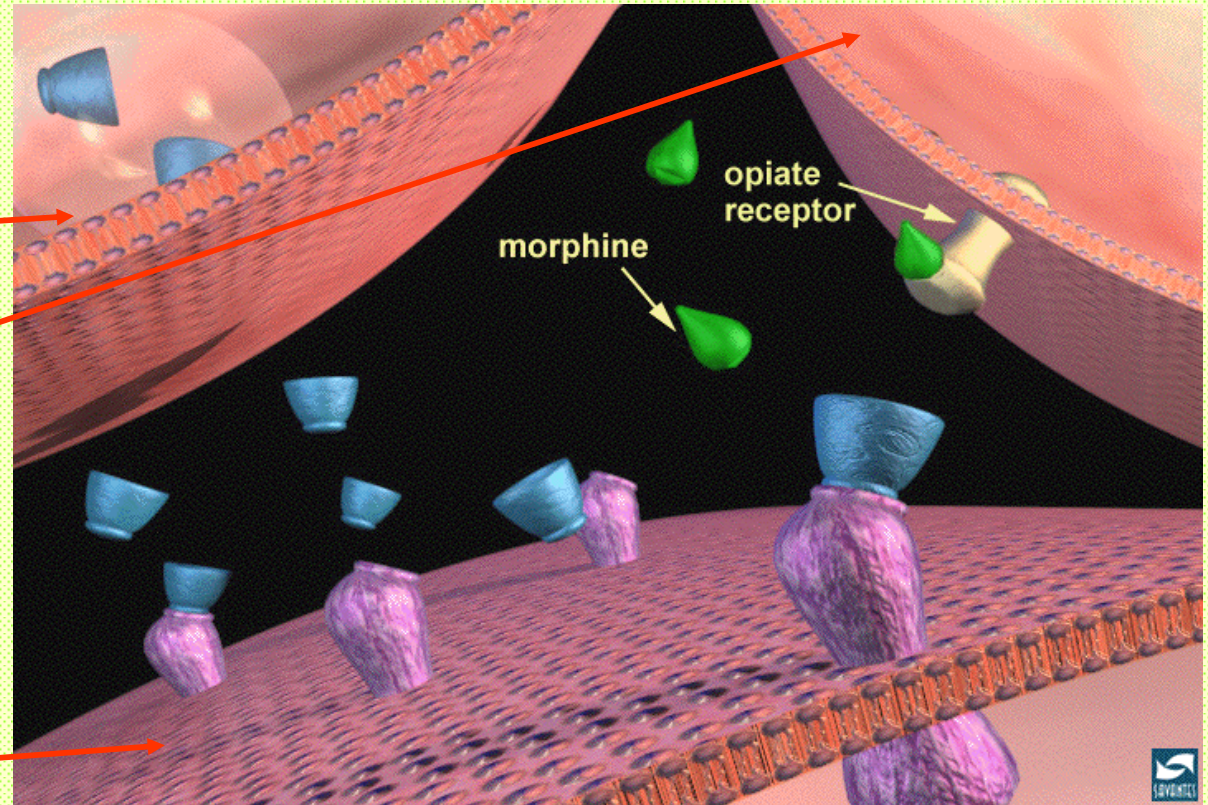
Sinapsi a livello del nucleo accumbens

Neurone presinaptico
che rilascia
dopamina

Terminale inibitore
a **GABA**

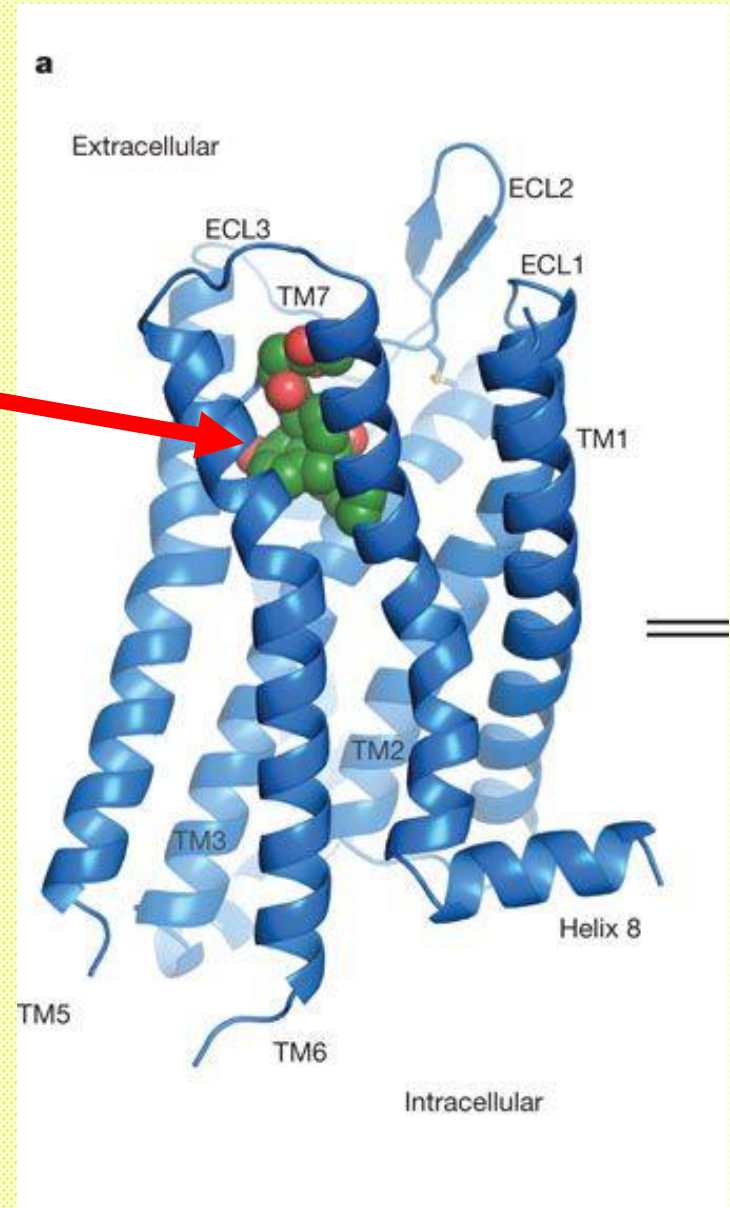
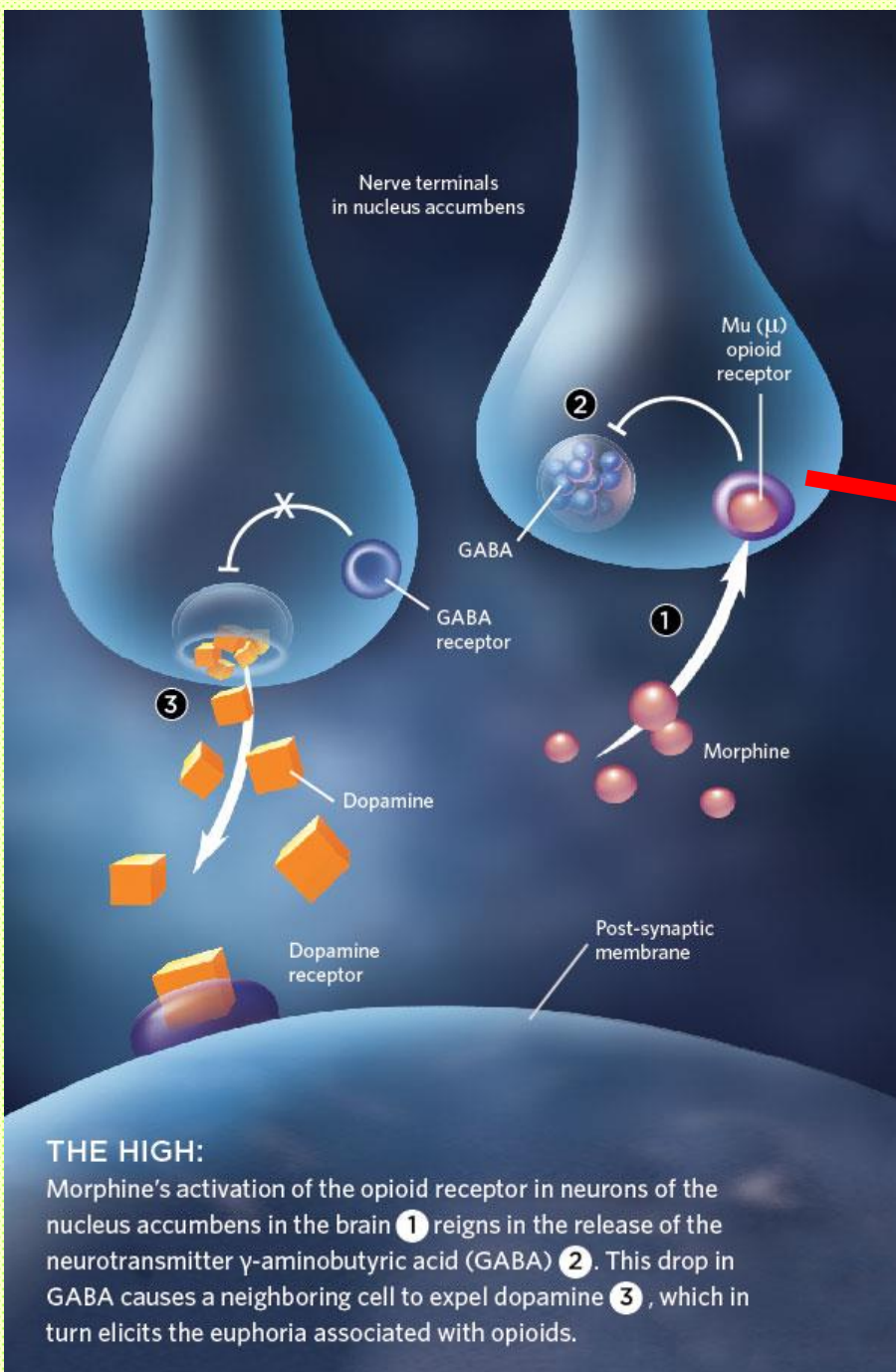
(il GABA inibisce il
rilascio dei
neurotrasmettitori come
la dopamina!)

Neurone postsinaptico



E' il terzo terminale che segnala al primo di rilasciare più dopamina quando lega gli oppiacei. **Il segnale sembra essere un diminuito rilascio di GABA, molecola che inibisce il rilascio di dopamina.**

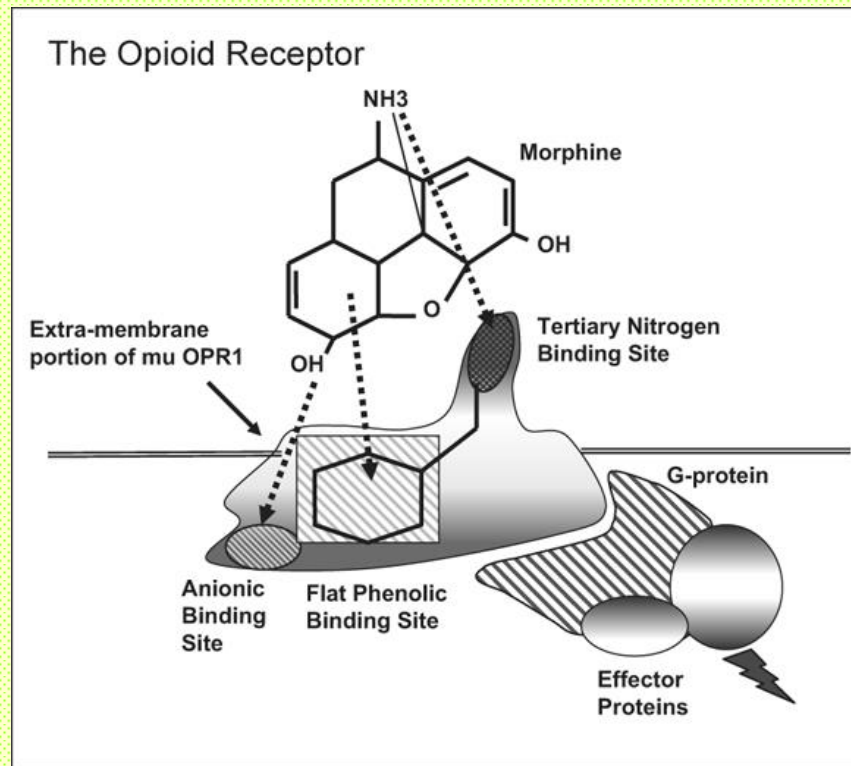
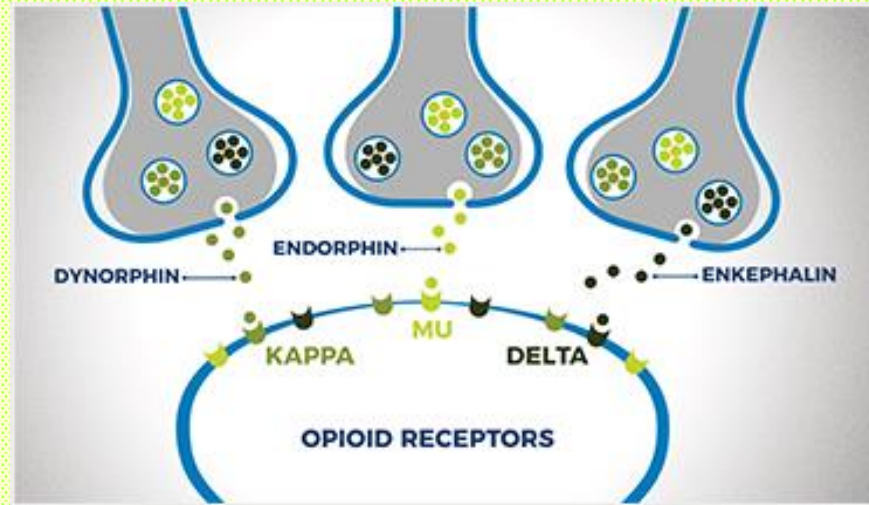
Recettore degli oppioidi con morfina legata



Recettore degli oppioidi:

Famiglia di recettori accoppiati a
proteine G inibitrici (**inibizione del
rilascio del GABA**).

Ogni endorfina ha il suo....



Opioid Receptors

- Mainly 3 (three) types of receptors - μ (mu), κ (kappa) and δ (delta)
- Subtypes: μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 and δ_2
- Location: Peripheral Nerve endings, SG in spinal chord, Periaqueductal gray (PAG) in midbrain and Brain stem (medulla, hypothalamus and also amygdala)
- Opioids are - agonists, partial agonist or competitive antagonists of these receptors
- Overall effect depends on nature of interaction and affinity to these
- Morphine is agonist of all but affinity is higher for mu

Table 1

OPIOID RECEPTORS

Opioid Receptor Class	Effects
Mu ₁	Euphoria, supraspinal analgesia, confusion, dizziness, nausea, low addiction potential
Mu ₂	Respiratory depression, cardiovascular and gastrointestinal effects, miosis, urinary retention
Delta	Spinal analgesia, cardiovascular depression, decreased brain and myocardial oxygen demand
Kappa	Spinal analgesia, dysphoria, psychomimetic effects, feedback inhibition of endorphin system

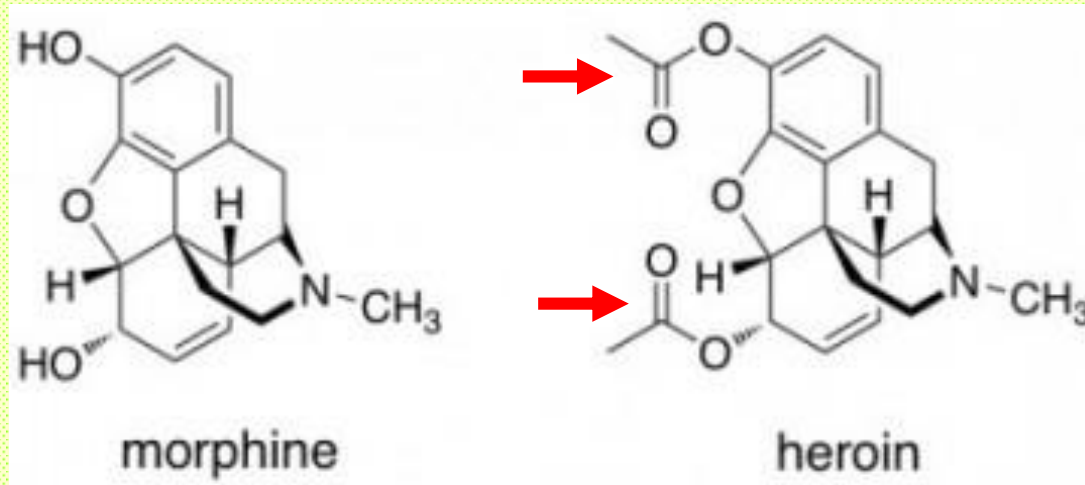
Adapted from references 2 and 3.

La morfina ha alta affinità per questi!

← Blocco della respirazione !!!

Se la morfina è doppiamente acetilata (per sintesi, non in natura):

Diacetilmorfina o Eroina



La doppia acetilazione favorisce la **liposolubilità: maggiore facilità nel passaggio della barriera ematoencefalica!!!**

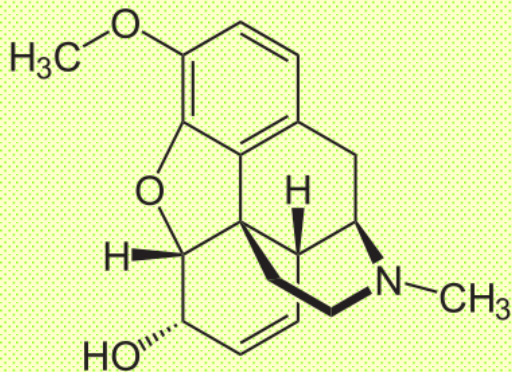
Comunque, per agire deve essere deacetilata, processo che inizia una volta somministrata... azione più lunga!

1 mg di eroina può equivalere da 2,5 mg a 4,9 mg di morfina.

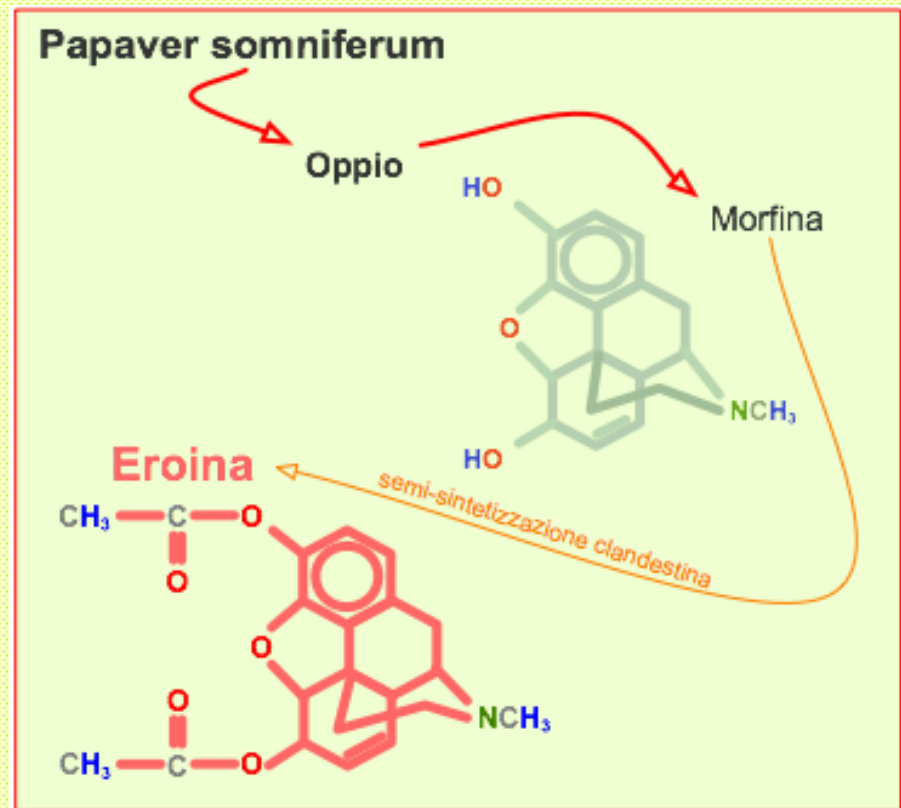
La dose letale è di circa 100 mg endovena nei soggetti non assuefatti; una dose per consumo voluttuario ne contiene da 3 a 10 mg

L'eroina, derivata per acetilazione della morfina per **rendere la molecola più lipofila**, fu sintetizzata la prima volta nel 1874.

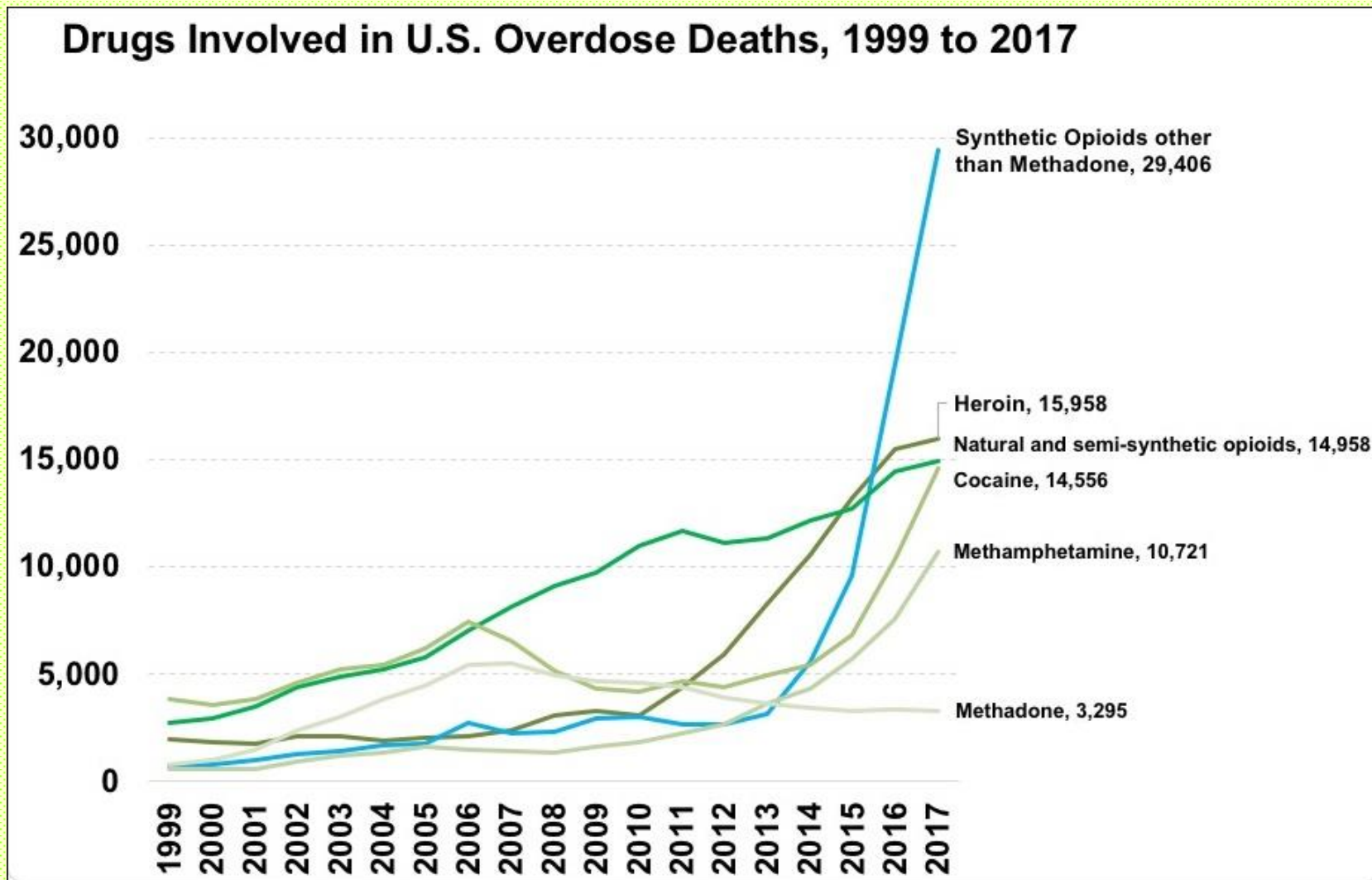
L'intento era quello di ottenere **una molecola più efficace della codeina (più difficile da acetilare) nel sedare la tosse, la tubercolosi e le patologie respiratorie**, supponendo erroneamente che la riduzione del ritmo respiratorio dipendesse da una migliorata efficienza respiratoria, invece che dalle sue proprietà sedative sul centro del respiro. Ops, un errore di valutazione...



Codeina, sempre estratta dal papavero. Analgesico, antitussivo e antidiarroico. Molto meno potente della morfina.

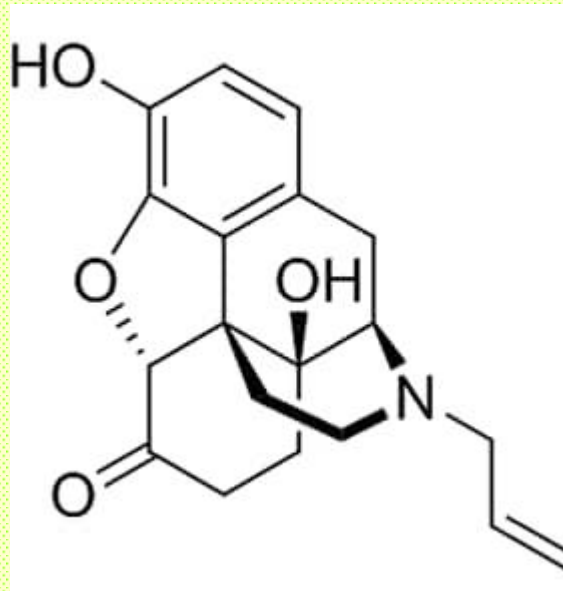


E' stata sintetizzata pensando inoltre che fosse diminuito **l'effetto di dipendenza** della morfina (effetto eroico!) ed invece..... Ne ha di ancora maggiori!!! Ed è l'oppioide responsabile della maggior parte dei decessi....



TRATTAMENTO DELL'OVERDOSE DA OPPIOIDI

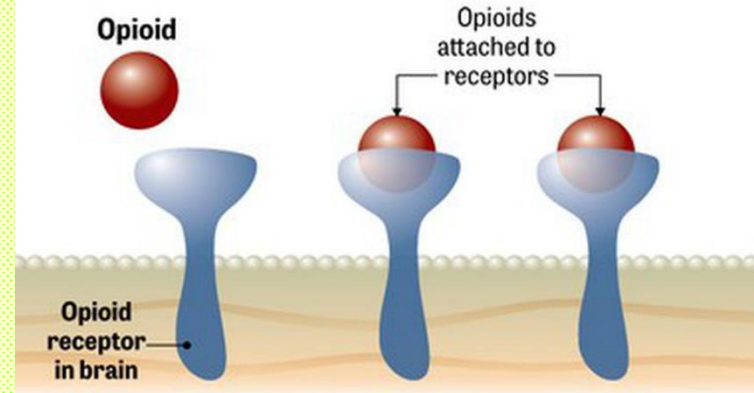
Naloxone (commercializzato con il nome di Narcan)



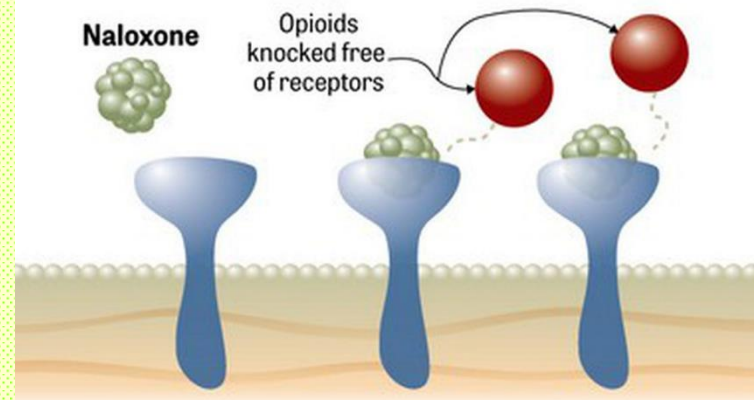
Reverte l'effetto sedativo sui centri respiratori, principale causa di morte.

OPIOID OVERDOSE

The brain has many receptors for opioids. An overdose occurs when too much of an opioid (heroin, OxyContin, Percocet) fits in too many receptors, stopping the person's breathing.



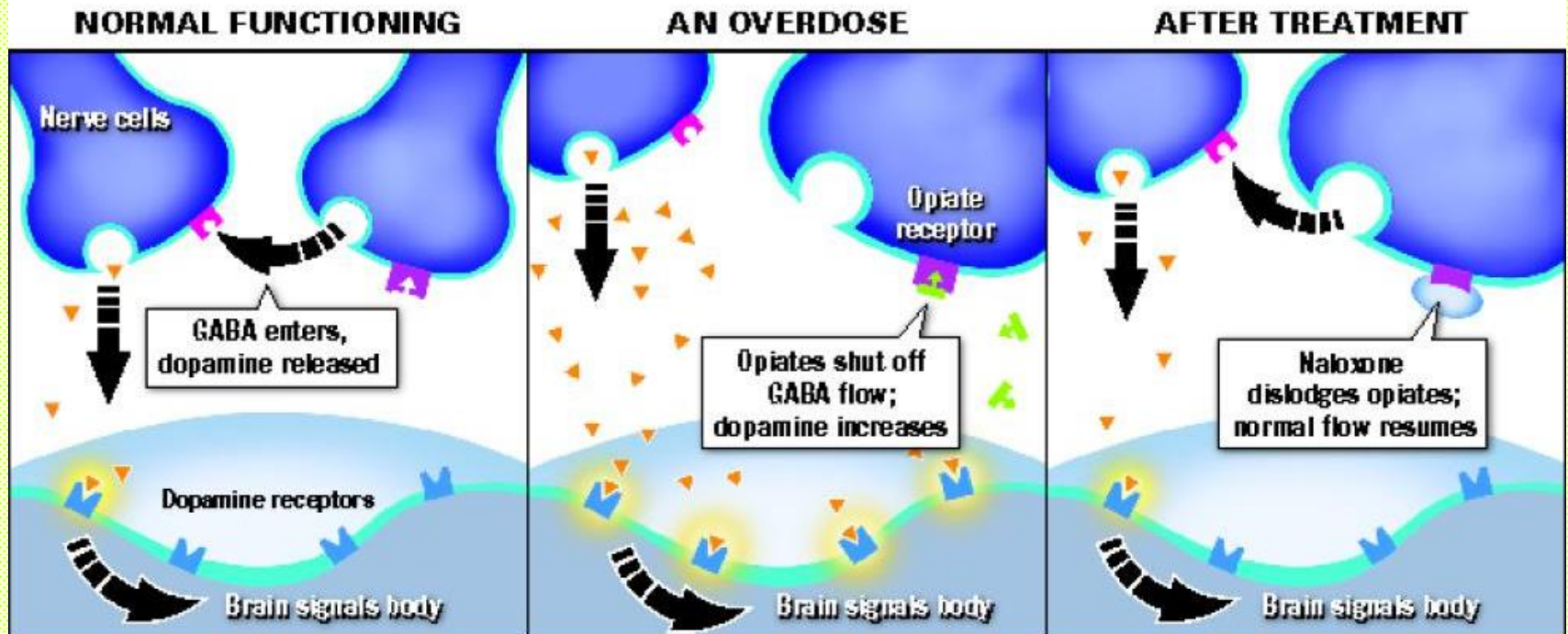
Naloxone has a stronger affinity to the opioid receptors than opioid drugs, so it knocks the opioids off the receptors for a short time. This allows the person to breathe again and reverses the overdose.



E' un antagonista degli oppioidi per il recettore con il quale **ha alta affinità**, quindi si lega lui al posto dell'oppioide, non attiva il recettore e ne blocca l'accesso!

Riassumendo...

Naloxone, known by the brand name Narcan, has emerged as a powerful tool to quickly reverse the heroin-induced symptoms that can often be fatal. Below, dopamine is shown as triangles while heroin is shown as the key shapes that fit into the opiate receptor.



A neurotransmitter called GABA regulates how much dopamine is released by nerve cells. Dopamine regulates everything from muscle movement to feelings of pleasure.

Source: The Lundbeck Institute

Heroin locks into receptors, which disrupts the flow of GABA molecules. This causes a flood of dopamine, and can slow or potentially stop breathing.

When administered, naloxone knocks heroin out of the "lock." It doesn't engage the receptor so the nerve cells resume normal GABA and dopamine production.

CHARLOTTE THIBAUT / Monitor staff

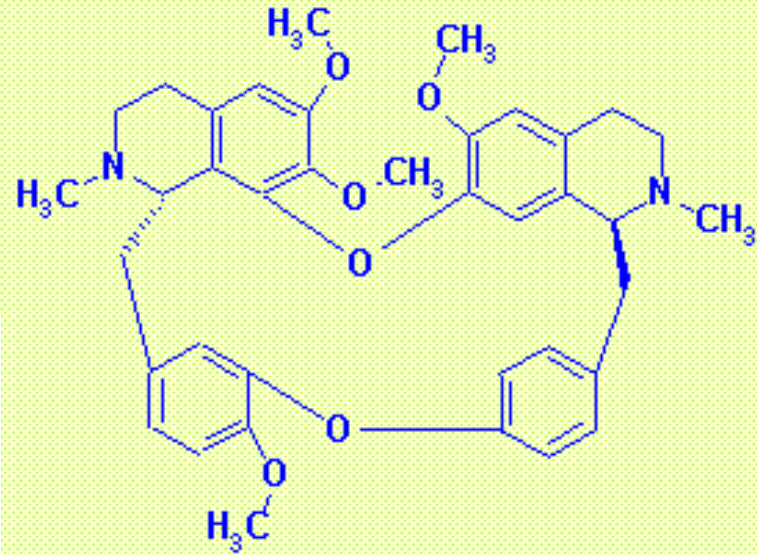
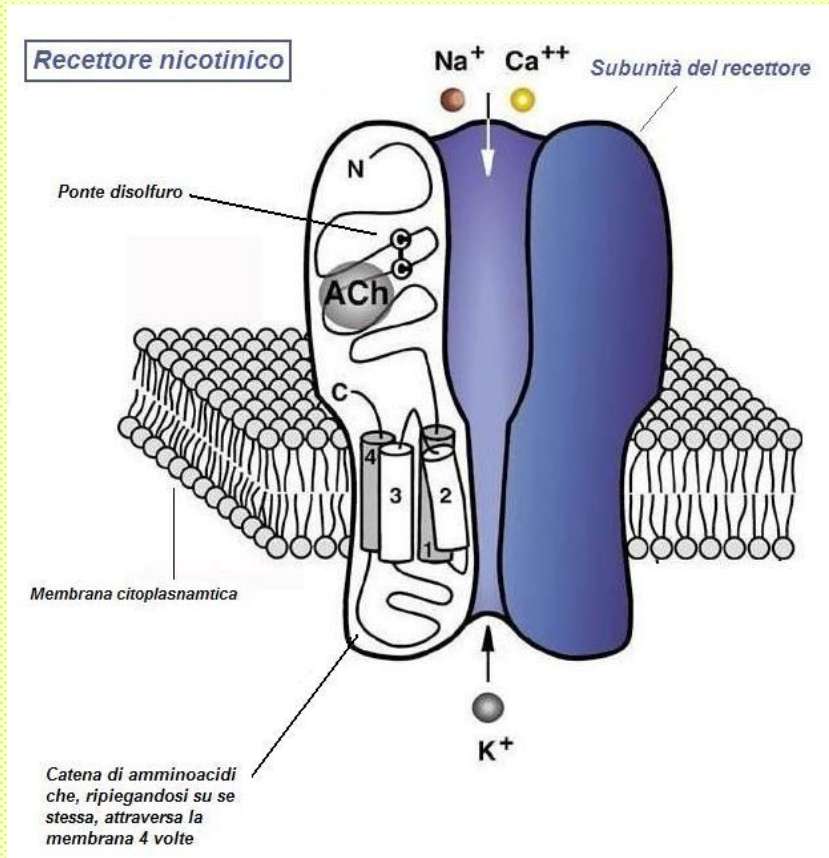
Comunque, resta l'aspetto «positivo» dell'uso di tali alcaloidi nella terapia del dolore.

Inoltre, alcuni alcaloidi isochinolinici sono usati in farmacologia come bloccanti della contrazione muscolare.

Farmaci miorilassanti!

Vediamoli:

Tetrandrina (miorilassante)



Competizione con il recettore nicotinic dell'acetilcolina. Tali recettori sono canali ionici per Ca, K e Na...

Lo lega, non lo stimola ed impedisce l'azione dell'acetilcolina

E quindi impedisce la contrazione muscolare e favorisce la vasodilatazione.

Molto più famosa per altro però:

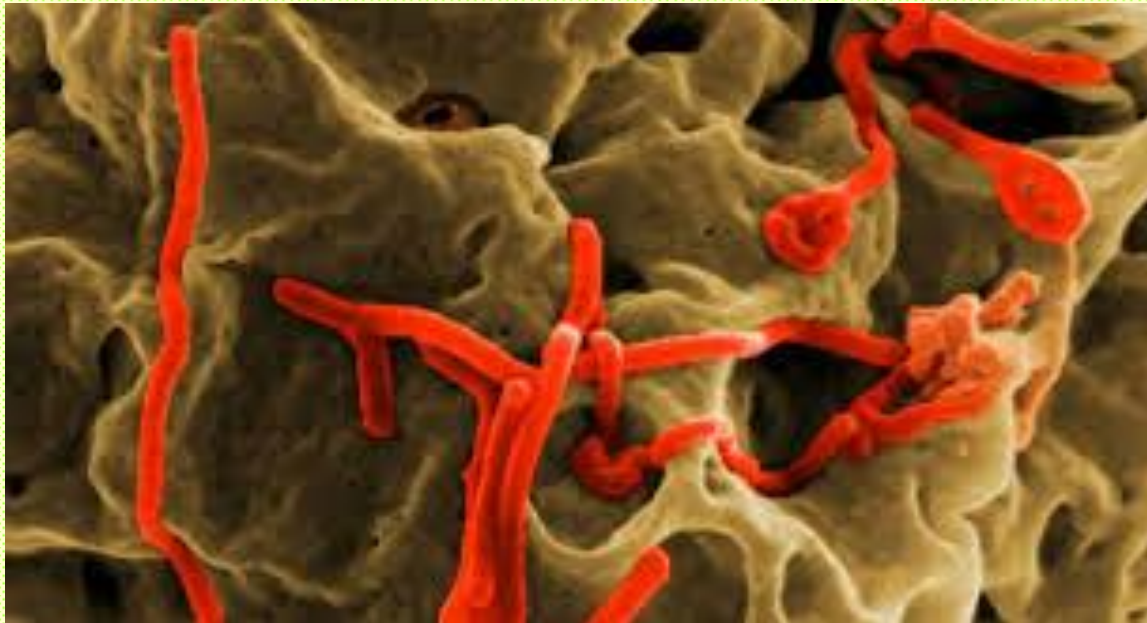
ha attività anti-infiammatoria, immunostimolante, e antiallergica (inibisce la degranulazione delle mast cells).

Anticancro!



It has been isolated from *Stephania tetrandra* and other Chinese and Japanese herbs

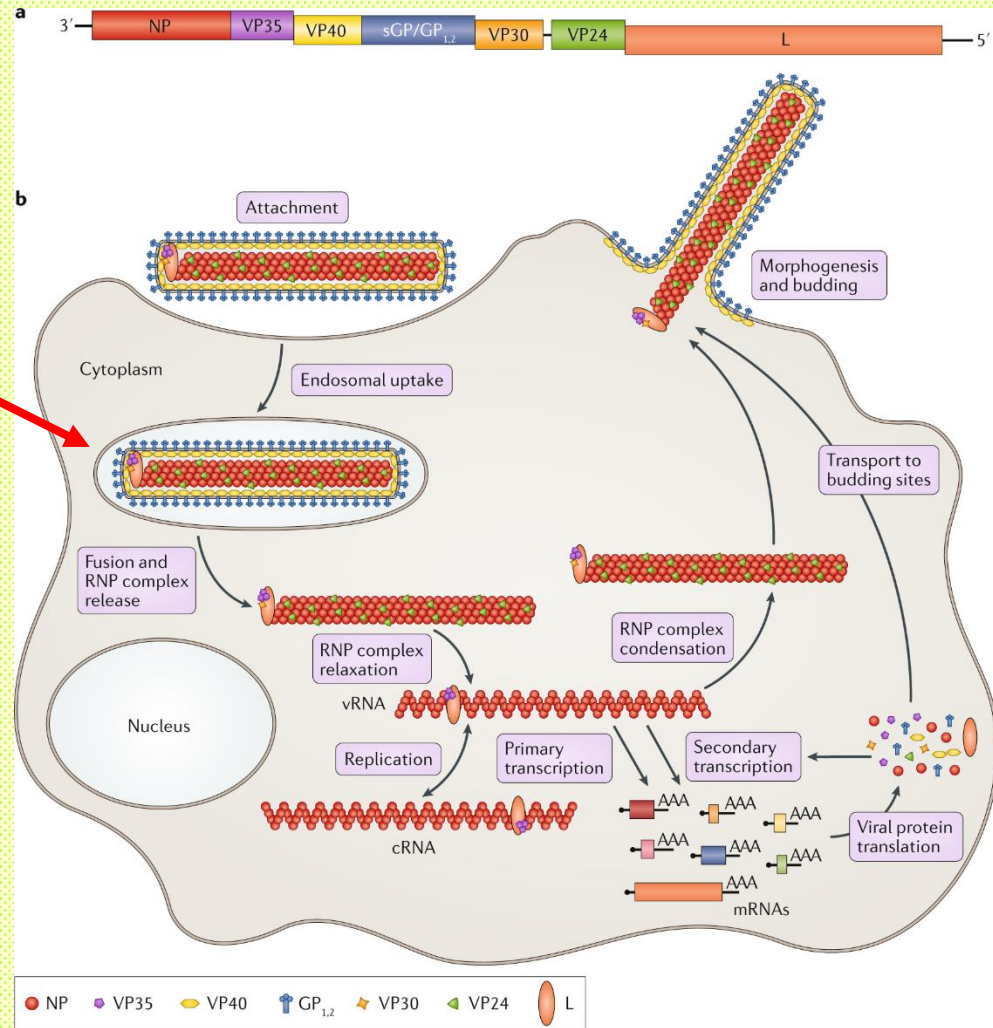
Dopo aver scoperto che per l'entrata del virus EBOLA nelle cellule attraverso endocitosi sono fondamentali alcuni canali del calcio plasmalemmatici, **la tetrandrina è stata utilizzata come unico farmaco efficace contro l'infezione!**



Virus Ebola mentre entra nelle cellule...

I canali del **calcio** presenti sugli **endosomi** sono fondamentali infatti perché questi (e i loro *carichi*) vengano traghettati correttamente attraverso la **cellula** e alla fine il materiale virale venga rilasciato.

Questi canali servono perché il virus porti a termine la sua **infezione**.

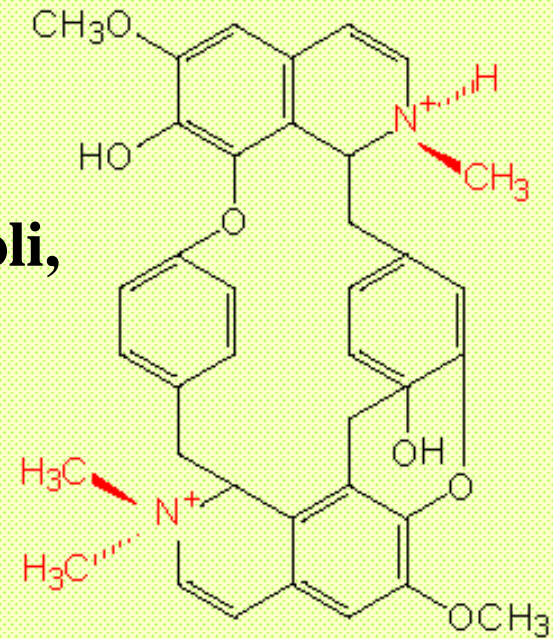


Altro miorelaxante famoso:

Tubocurarina

(paralizzante, blocco della respirazione, rilassante dei muscoli, blocco delle convulsioni)

Chondodendron tomentosum



Tubocurarina

Principale componente attivo del **curaro**, estratto dal sughero della specie *Chondodendron tomentosum*

Veleno paralizzante per la punta delle frecce degli indiani.

Emivita compresa tra gli 80 e i 120 minuti, effetto in 4-6 minuti.

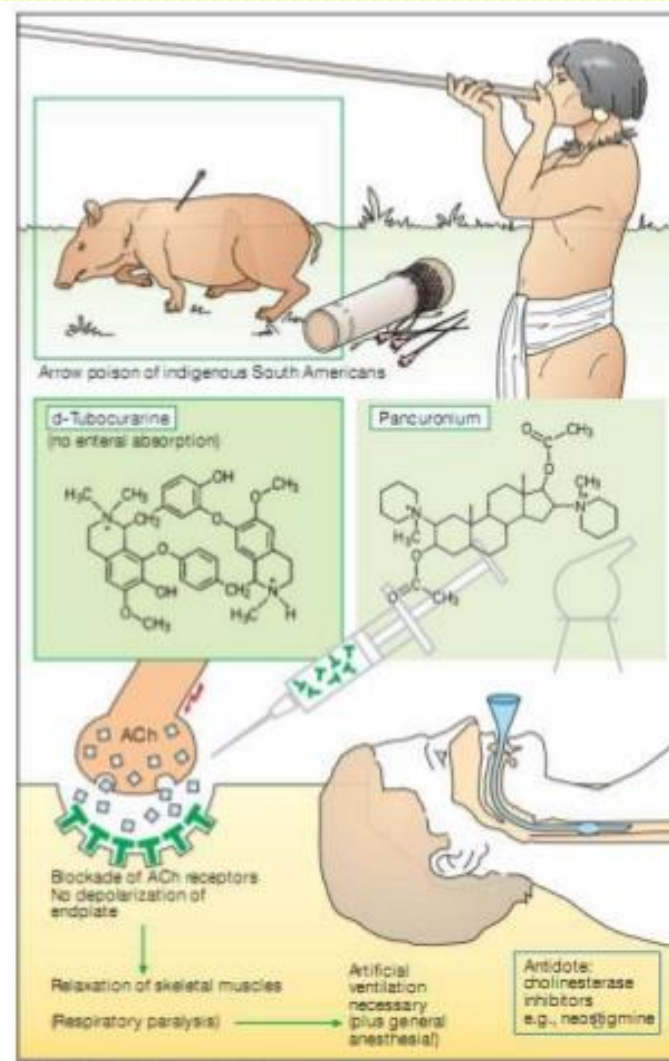
La tubocurarina è efficiente solo se somministrata per via parenterale, quindi le prede avvelenate (e morte per paralisi dei muscoli scheletrici e seguente blocco della respirazione) possono essere mangiate...



Infatti «ourare» significa veleno da freccia in sudamericano...



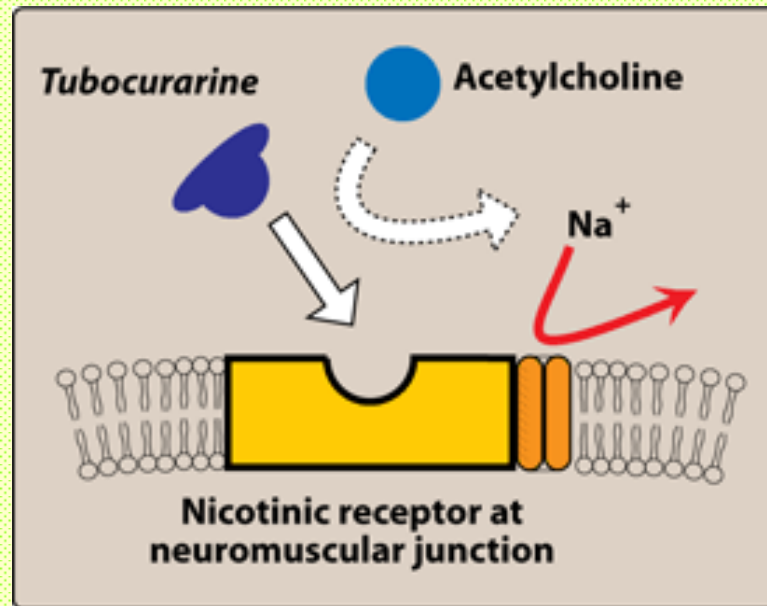
Curare is plant extract from *Chondrodendron tomentosum*, *Strychnos toxifera* etc. It is used by South America tribals as arrow poison for game hunting. The animals got paralysed but not killed by the arrow. Muscle paralyzing active principles of curare are **alkaloids tubocurarine, toxiferine** etc.



Agonista dei recettori nicotinici dell'acetilcolina a livello delle giunzioni neuromuscolari.

Compete con l'acetilcolina ma non stimola il recettore.

La membrana non può più depolarizzarsi e la contrazione muscolare si blocca....

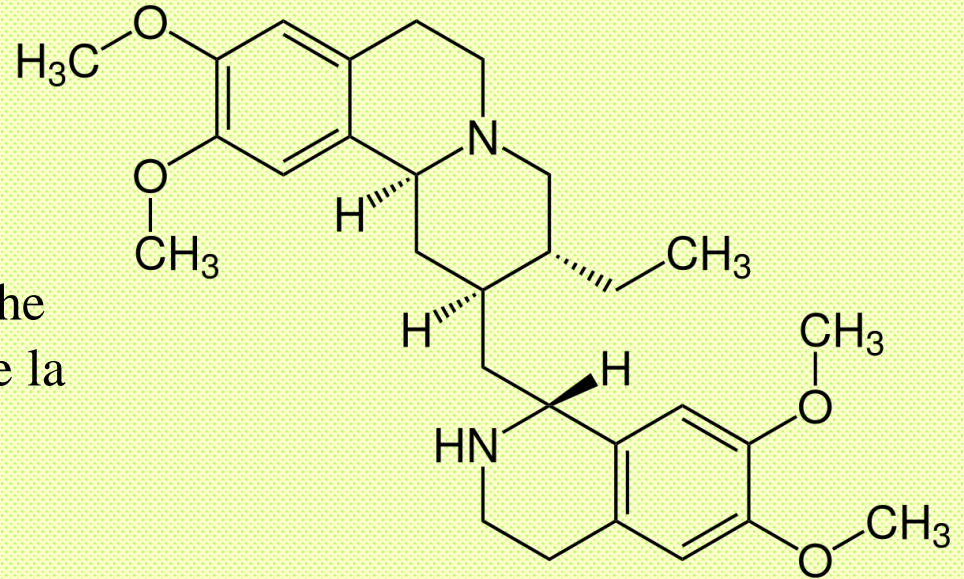


Bloccando i **recettori nicotinici** muscolari dell'**acetilcolina**, la trasmissione dell'impulso nervoso dal **nervo** al **muscolo** è **impedita: paralisi**.

Un altro aspetto «medico»:

L'EMETINA

Psychotria ipecacuanha... che contiene anche altri alcaloidi come la psicotrina...



Sciroppo di ipecac:

Preparato dalla radice della
pianta. Importata in Europa dal
1600 per...

...Per provocare il vomito dopo
gli avvelenamenti!

Mio e cardio-tossico

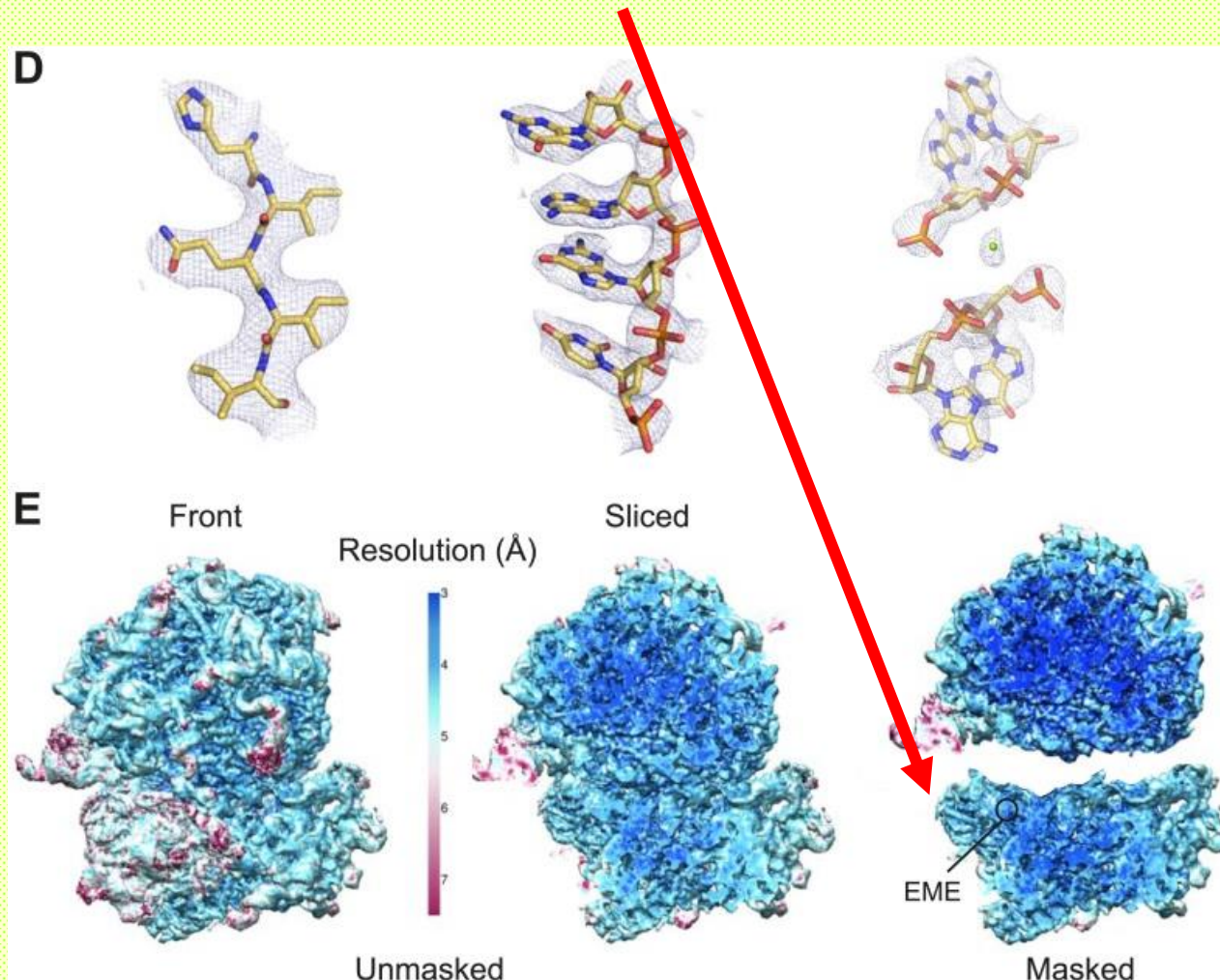
**È uno dei pochissimi farmaci
contro i protozoi!**



INIBISCE LA PROTEOSINTESI

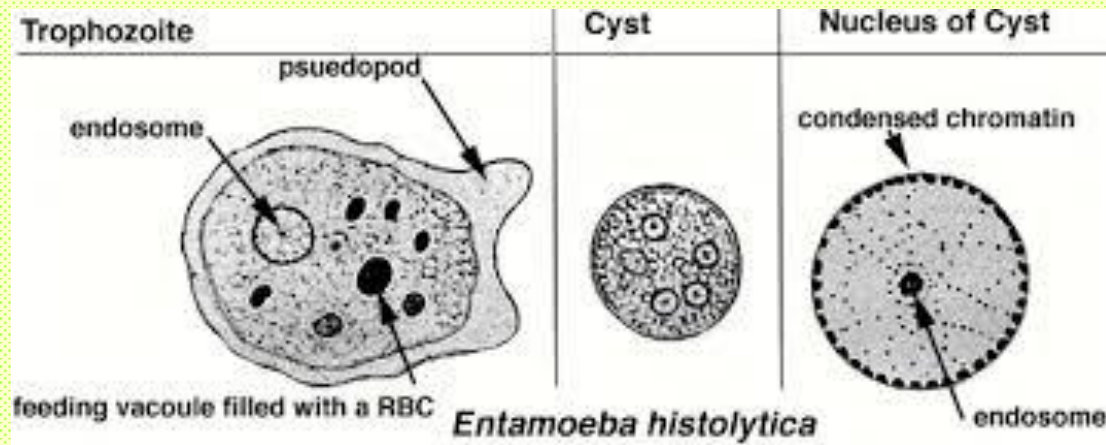
sia citosolica che mitocondriale

Blocca il movimento dei ribosomi sul mRNA



Svolge attività **amebicida**, principalmente nelle pareti intestinali e a livello epatico.

Il suo spettro d'azione è diretto ai **protozoi**, specialmente all'**Entamoeba histolytica**. Il farmaco agisce sui **trofozoiti** del parassita, mentre non è efficace contro le forme incistate



Ovviamente è un po' tossico:

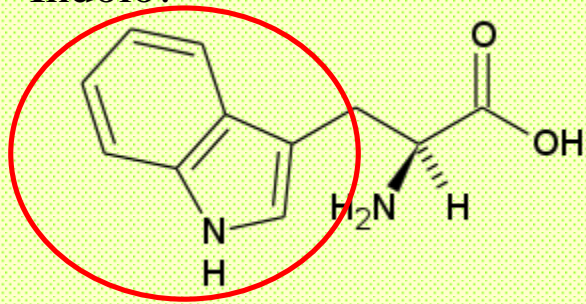
Nell'uomo la dose letale minima è di 150 mg!

Alcaloidi derivati dal triptofano

1) Alcaloidi indolici

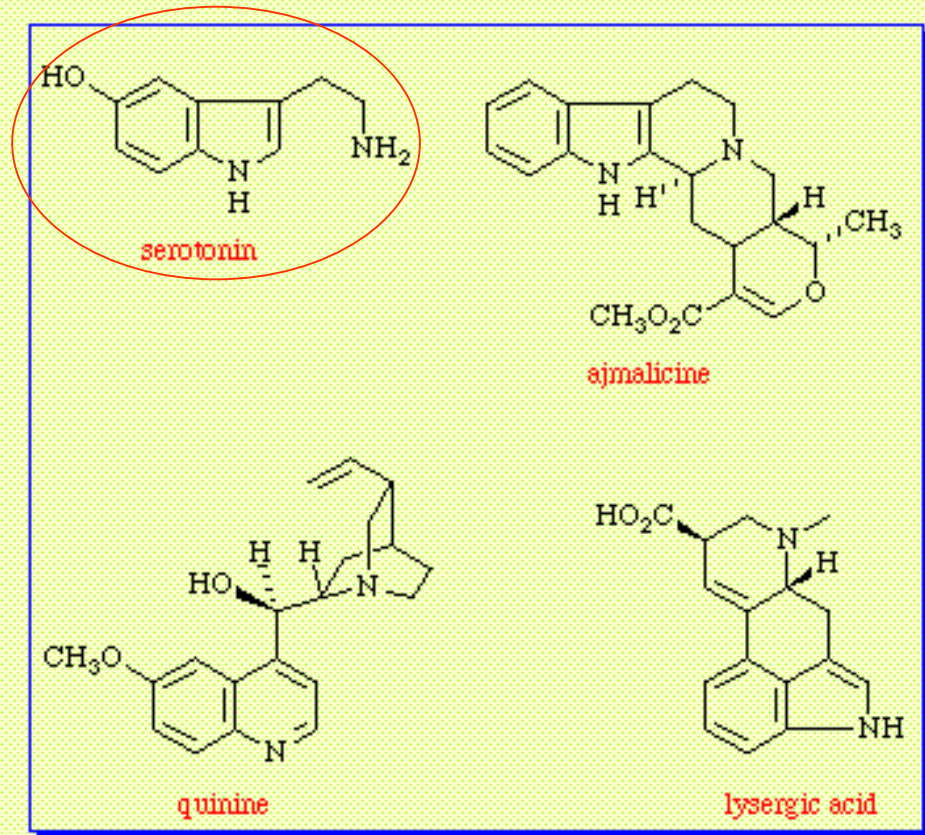
2) Alcaloidi chinolinici

Indolo!

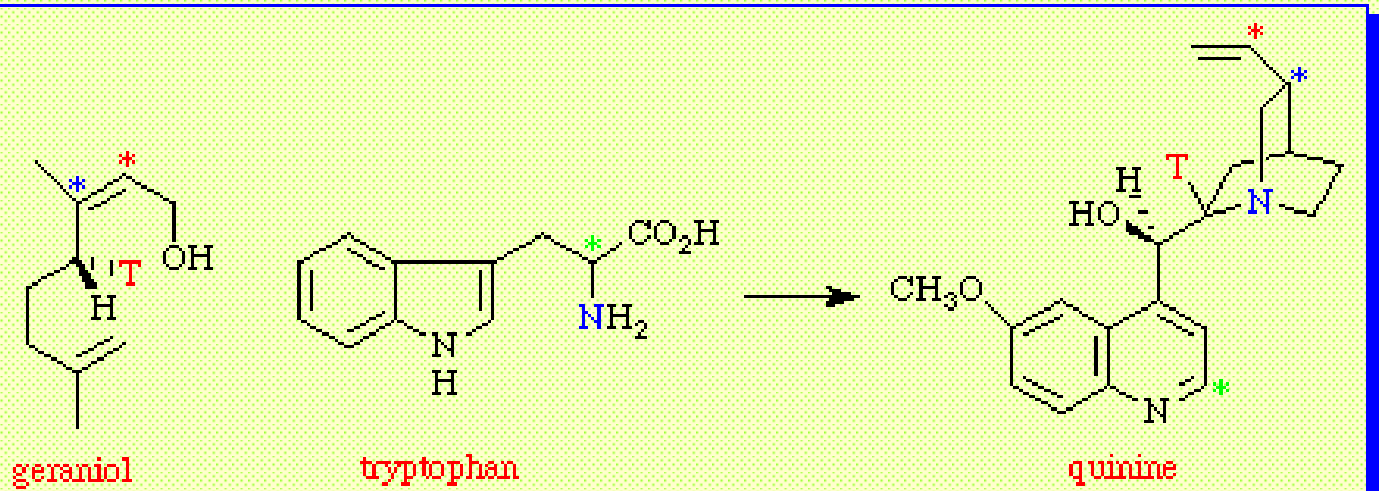


Alcaloidi derivati

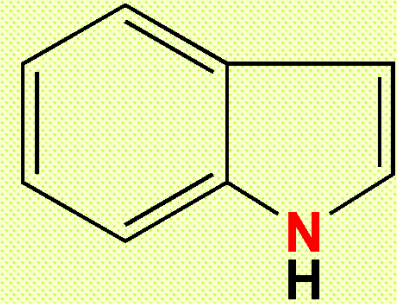
dal triptofano



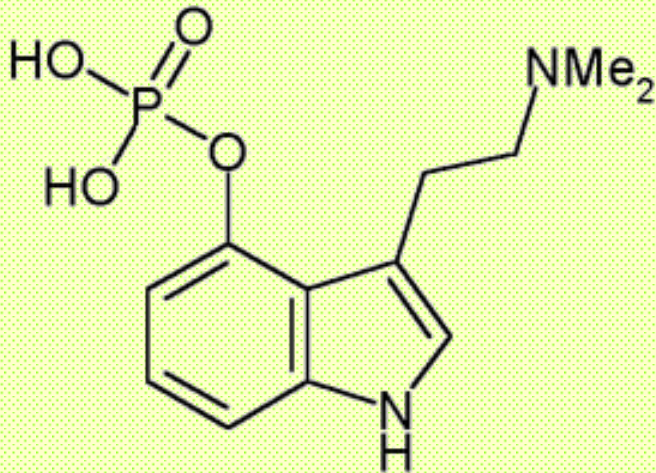
Il chinino ha **natura mista**, in parte deriva dal geraniolo (un terpene)



1) Alcaloidi indolici



Indolo



Psilocibina:
caratteristica dei funghi allucinogeni!



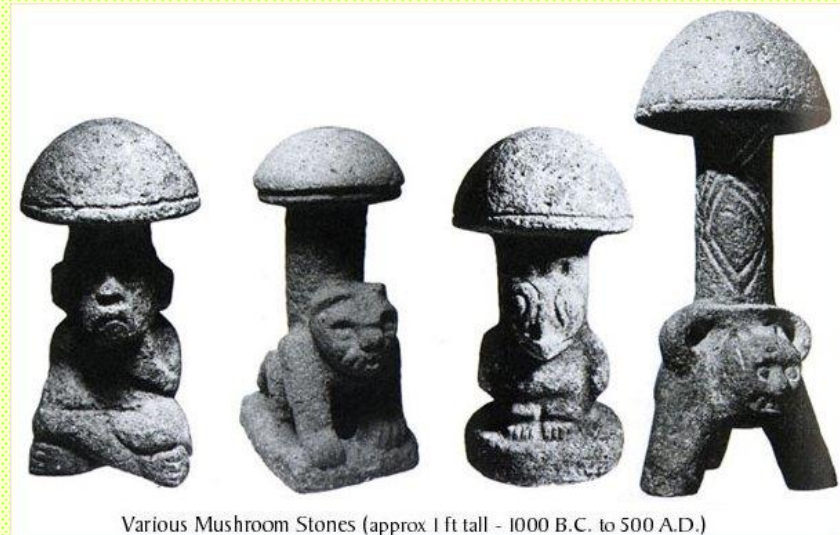
Psilocybe mexicana

utilizzata già nell'antichità dalle civiltà **dell'America latina** nei riti sciamani ritrovandosi infatti nella formulazione delle **bevande rituali**. *Già dal 2000 A.C.!*
Usata per la cura di patologie psichiatriche (in particolare ansia e depressione)

Global distribution of over 100 psychoactive species of genus *Psilocybe* mushrooms



Comunque i funghi allucinogeni sono distribuiti ovunque, fuorchè negli ambienti estremi (deserti, ghiacciai...)....



Various Mushroom Stones (approx 1 ft tall - 1000 B.C. to 500 A.D.)

Statuette precolombiane!

In Italia la specie più diffusa, più nota e più potente è *Psilocybe semilanceata*, che cresce in habitat erbosi sulle Alpi e sull'Appennino tosco-emiliano; è presente anche sui massicci montuosi dell'Italia centrale.

Quasi tutti i funghi che contengono significativa quantità di psilocibina e psilocina, sono caratterizzati da un fenomeno di **bluificazione del gambo, o anche del cappello**, che si presenta alcuni minuti dopo la raccolta.



Il contenuto in psilocibina è generalmente intorno a 0.5–2.0% del peso secco del fungo

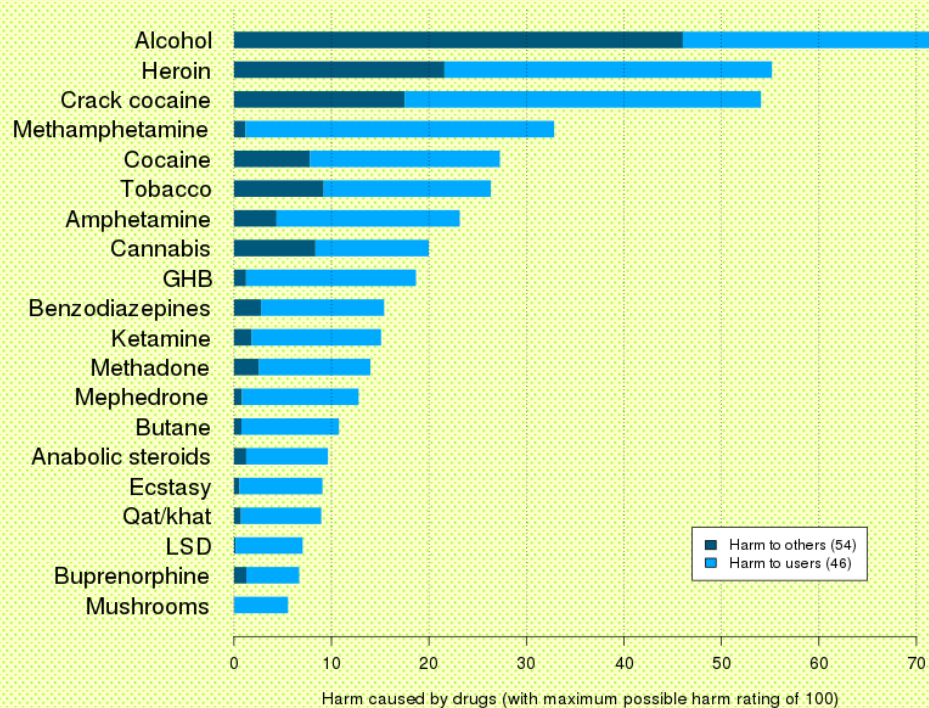
Dose bassa: about 1.0 to 2.5 g,

Dose forte: about 2.5 to 5.0 g

“Heroic dose”: above 5 g



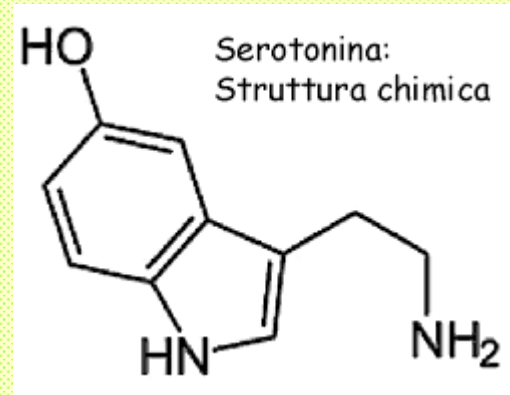
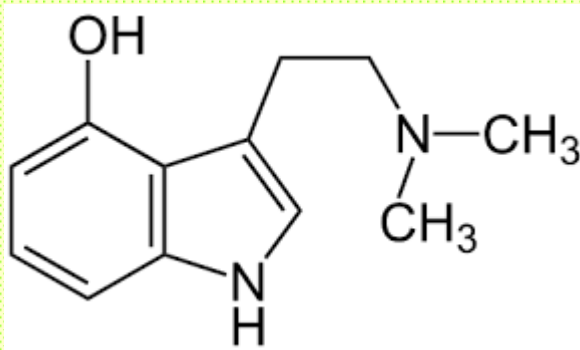
A bag of 1.5 grams of dried *Psilocybe cubensis* mushrooms



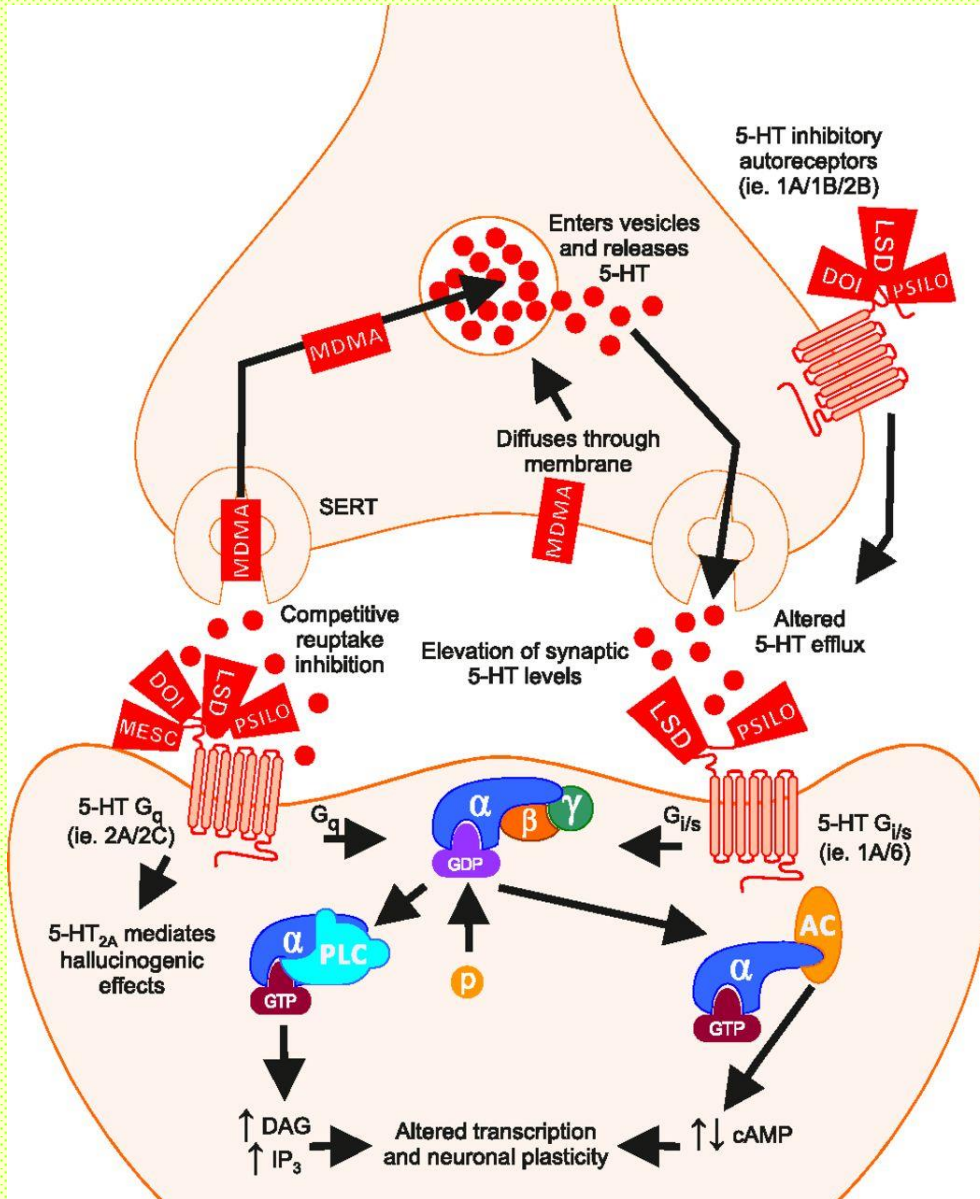
Despite risks, mushrooms do much less damage in the UK than other recreational drugs.

Quando ingerita, la psilocibina viene defosforilata a **PSILOCINA** nel fegato... molto simile alla **serotonina**!

psilocina



Usata per il trattamento del dolore cronico e delle patologie psichiatriche (!!!), vediamo perché:



La psilocina ha alta affinità per il **recettore 5-HT_{2A} della serotonina**, localizzato in varie parti del cervello coinvolte nella regolazione dell'umore: **la corteccia prefrontale!**

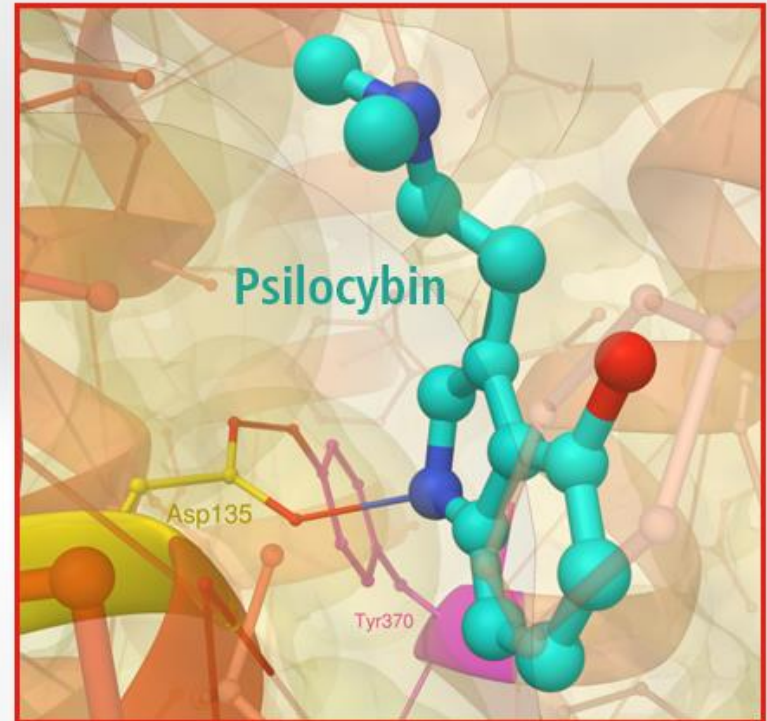
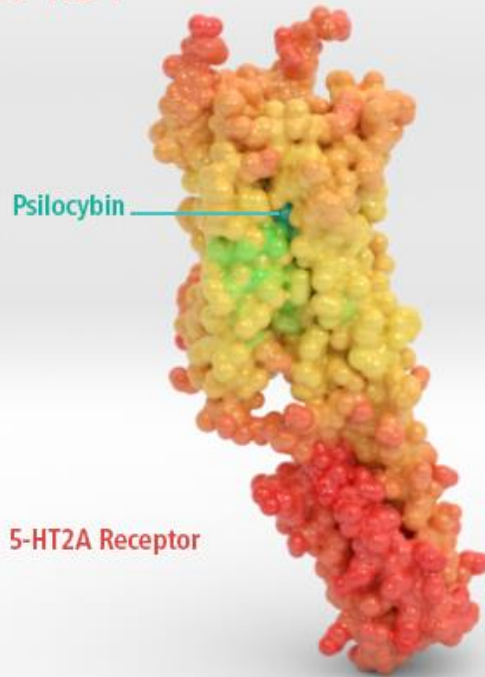
E' un agonista della serotonina.

Emivita 1-3 ore.

Euforia, allucinazioni, dissociazionee dalla realtà.

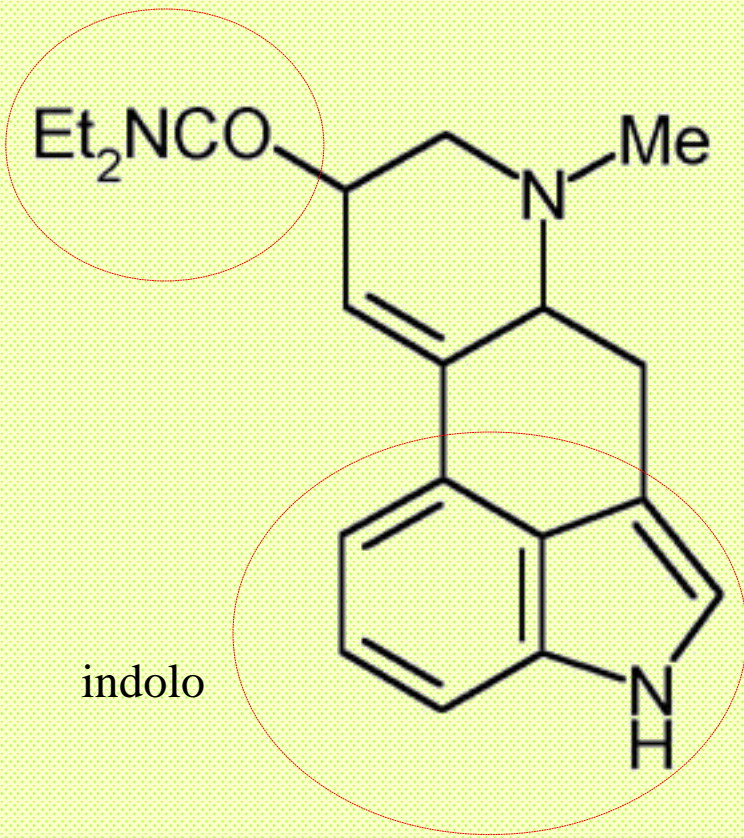
Psilocybin bound to Serotonin (5-HT2A) Receptor

PDB ID: 4IB4



 BIOLOGIC MODELS

Un effetto simile è dato da un alcaloide simile sempre prodotto dai funghi e parecchio commercializzato:



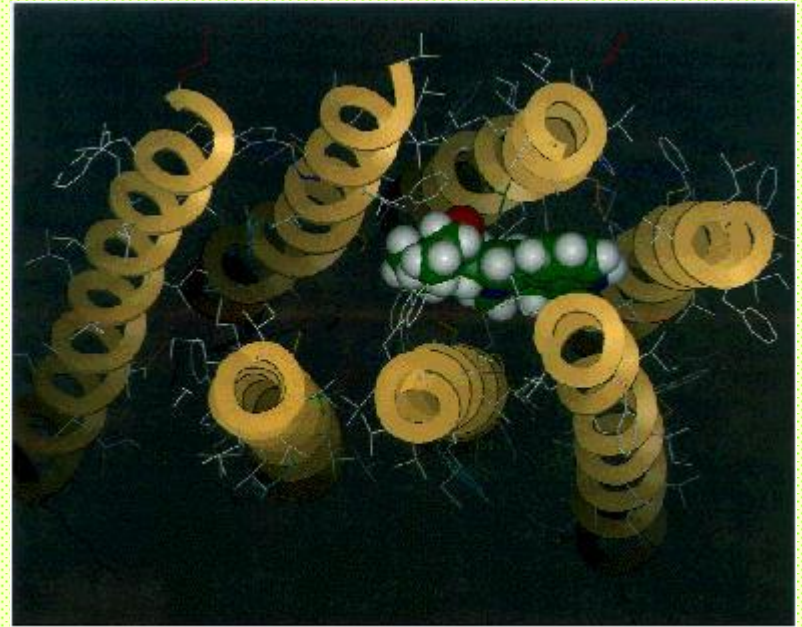
LSD

(D-lysergic acid diethylamide)

Derivato semisintetico dell'**acido lisergico**,
isolato per la prima volta da funghi del
genere *Claviceps* (**Ergot fungi**)

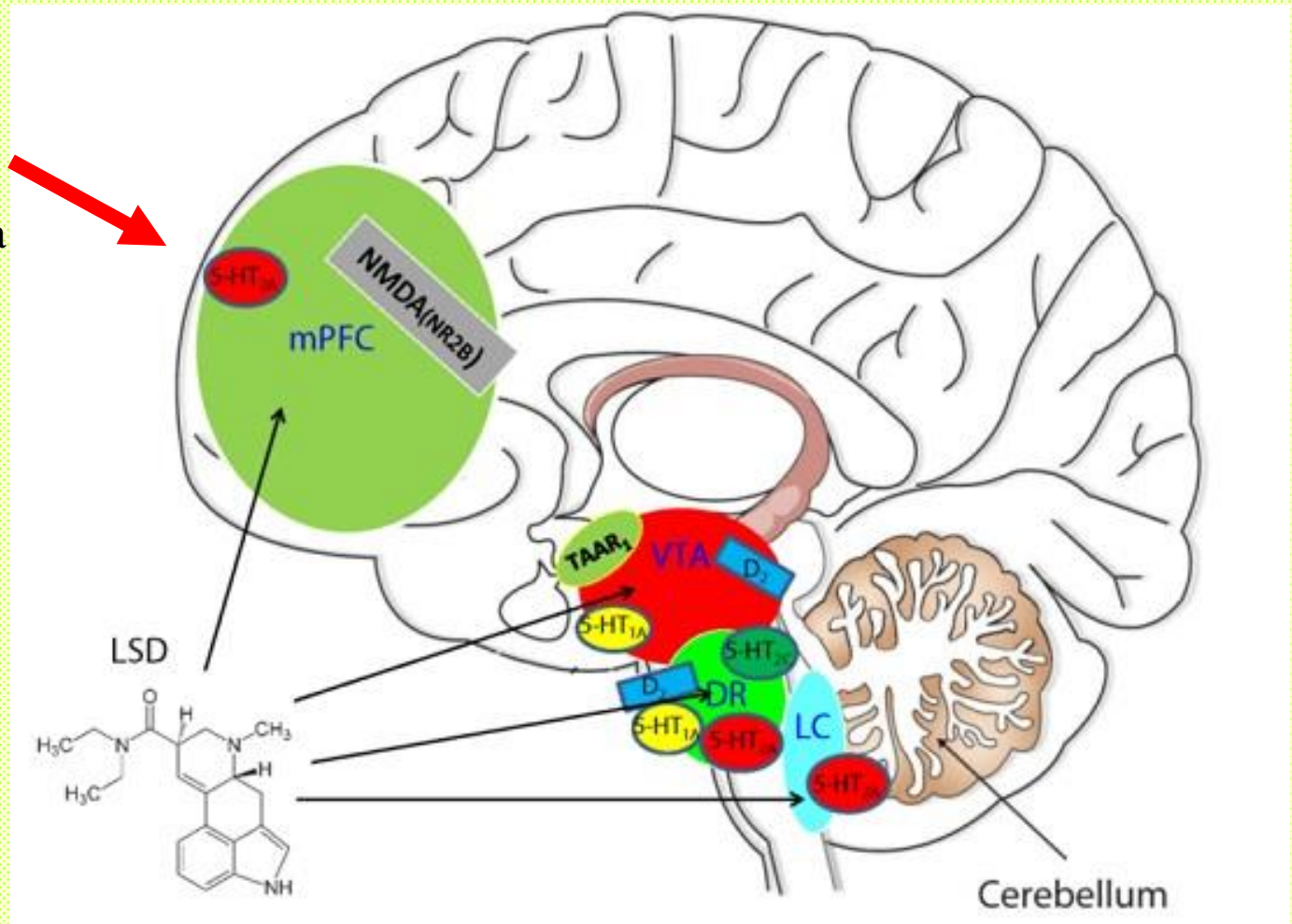
In francese: ergot = sperone

Ha affinità per i recettori di
serotonina, dopamina,
acetilcolina, istamina,
epinefrina e norepinefrina....



Complesso lsd-recettore

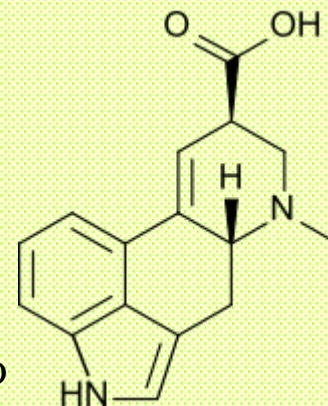
recettore 5-HT_{2A} della serotonina, nella corteccia prefrontale.



È un derivato dietilammidico semisintetico, ottenuto casualmente nell'ambito delle numerose modifiche strutturali effettuate sull'acido lisergico.

La sigla è un'abbreviazione del nome tedesco del composto, Lysergsäurediethylamid

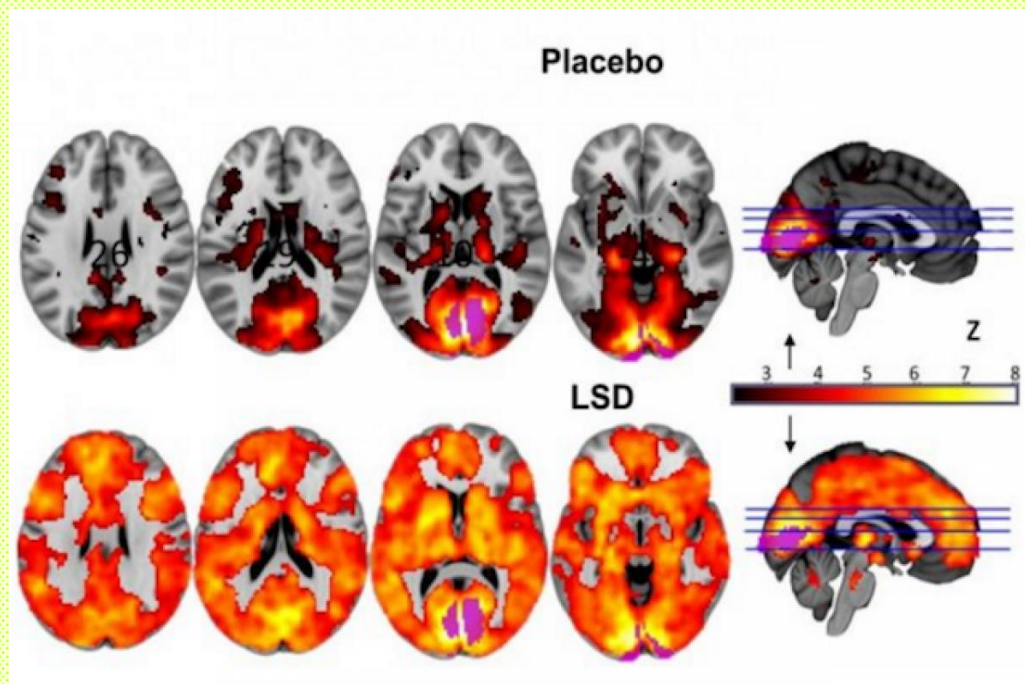
Acido lisergico



L'LSD (dietilamide dell'acido lisergico) è **una fra le più potenti sostanze psichedeliche conosciute.**

Una dose di appena 25 µg può causare minime alterazioni della percezione e dell'umore per più di 10 ore.

Una mole di LSD è 100 volte più potente di una mole di psilocibina e circa 4 000 volte più potente di una mole di mescalina



Tipicamente non causa semplicemente allucinazioni, ma anche:

amplificazione emotiva,
esperienze mistiche e spirituali,
cambiamenti nella percezione di sé e della realtà

Spesso è venduto in piccole tavolette, su cubetti di zucchero, in cubetti di gelatina o, più comunemente, in **pezzi di cartoncino** (di solito coperti da disegni colorati e spesso perforati in quadratini per indicare le singole dosi e chiamati blotter) sui quali è stato versato un quantitativo minimo della sostanza in forma liquida.

È noto in gergo come *acido*, *trip*, *cartone*.



Claviceps purpurea

In genere patogeno delle graminacee, specialmente della segale
Produttore di **acido lisergico** ed **ergotamine** varie



Cosa è la «Segale cornuta»?

E' lo **sclerozio**

(struttura con la capacità di sopravvivere per diverso tempo come corpo indipendente dall'organismo che l'ha prodotto) essiccato di *Claviceps purpurea* (*ergot*), fungo che parassita la segale (*Secale cereale*) ed altre Graminaceae



Ergotismo: in passato, farine contaminate da ergot provocavano un **avvelenamento mortale** (**vasocostrizione periferica**) denominato ergotismo o fuoco di Sant'Antonio (da non confondere con l'infezione da *Herpes zoster*, alcuni sintomi sono uguali). Dal nord al sud. I poveri mangiavano la segale, i ricchi il grano...



L'intossicazione da ergot era detta anche «fuoco sacro» o «male degli ardenti» e poteva presentarsi in due forme:

ergotismus convulsivus, caratterizzato da sintomi neuroconvulsivi di natura epilettica,

ergotismus gangraenosus, che provocava gangrena alle estremità fino alla loro mummificazione per vasocostrizione periferica.

Tra gli effetti dell'ergotismo figurano anche le **allucinazioni** che, in passato, portavano la gente a mettere in relazione la malattia con immaginarie forze demoniache o soprannaturali, non essendone conosciuta la causa.

Pare, ad esempio, riconducibile a ergotismo l'ondata di fenomeni registrati a fine Seicento a Salem, nel Massachusetts, che diedero origine alla più grande **caccia alle streghe** sul suolo americano:



La *Claviceps purpurea* è ad oggi la specie più studiata e conosciuta per i suoi importanti effetti nella **contaminazione di alimenti confezionati con cereali da essa attaccati.**

Gli alcaloidi della segale cornuta, infatti, sono **resistenti anche alle alte temperature** dei forni di cottura del pane.



La prevenzione dell'ergotismo consiste nell'uso di sementi di grano indenni da sclerozi o frammenti di sclerozi del fungo. Inoltre vi sono severi controlli prima della macinazione del grano, con l'eliminazione dei chicchi contaminati; queste misure ostacolano il verificarsi di casi di ergotismo a danno degli esseri umani. **Non infrequenti invece le intossicazioni di animali, essendo i foraggi meno controllati.**

Funghi di questo genere (produttori di **psilobicina** e molecole simili alle **anfetamine**) sono responsabili della cosiddetta:

NEURO-PARASSITOLOGIA

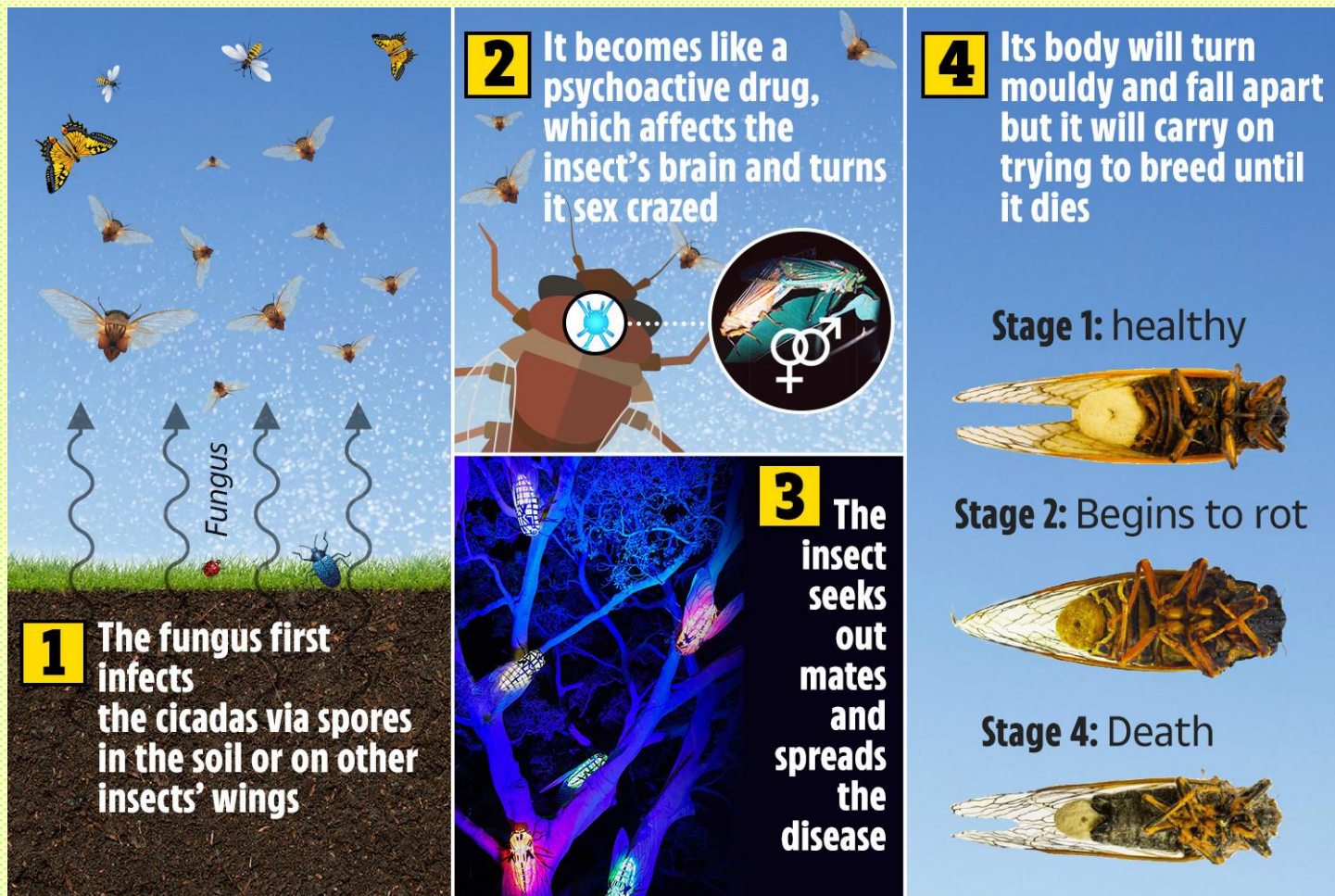
Studio dei parassiti che controllano il sistema nervoso.

Un esempio:

Massospora cicadina parassita del genere *Magicada*



Il fungo costringe l'insetto ad intensa attività riproduttiva, per contagiare altri individui, tralasciando perfino la ricerca del cibo fino alla morte.



Per fare questo, il fungo produce **psilocibina** ed un alcaloide simile alle **anfetamine**, il

CATINONE

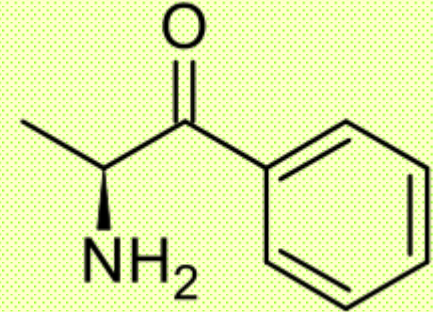
Stimola il rilascio di dopamina ed inibisce il re-uptake di epinefrina, norepinefrina e serotonina

Lo sanno fare anche le piante, infatti il nome deriva dalla prima pianta in cui è stato identificato:

Catha edulis



Distribuita principalmente in Etiopia, le sue foglie sono masticate come stimolante (eccitazione, euforia e dipendenza!)



Altro esempio:

Ophiocordyceps unilateralis è un fungo parassitoide che infetta le formiche, in particolare quelle della specie *Camponotus leonardi*.

Funghi del genere *Ophiocordyceps* infettano le formiche e producono alcaloidi (ancora poco caratterizzati) che **incrementano i livelli di dopamina e serotonina.**



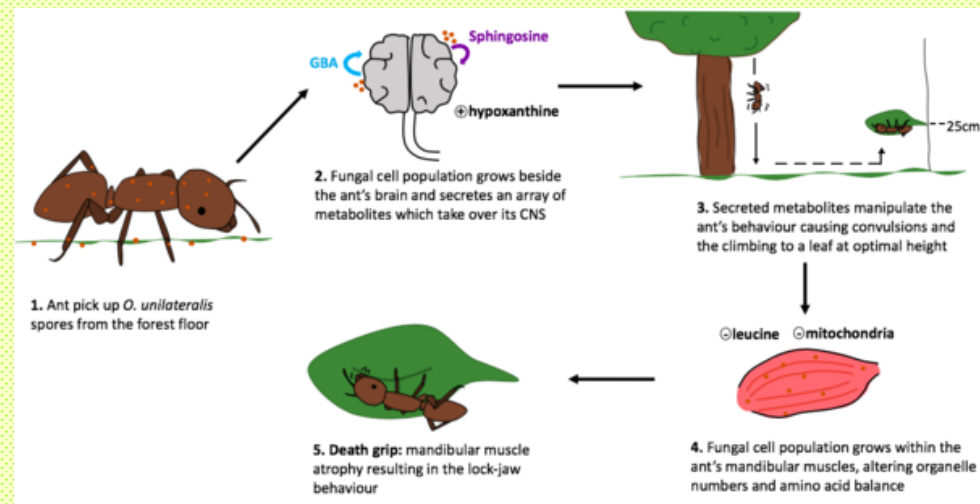
Le spore entrano nelle formiche tramite gli spiracoli e cominciano a germinare e produrre alcaloidi.

La formica lascia il nido e si arrampica sulla vegetazione.

In genere, viene raggiunta una foglia posta a circa 25 cm di altezza dal suolo, dal lato della pianta rivolto a nord, posta in un ambiente con il 94-95% di umidità e tra i 20 e i 30 °C - condizioni adatte alla riproduzione del fungo.

La formica morde la foglia, ancorandosi a questa ed il fungo comincia a crescere fino a rompere l'esoscheletro:

dispersione delle spore del parassita.

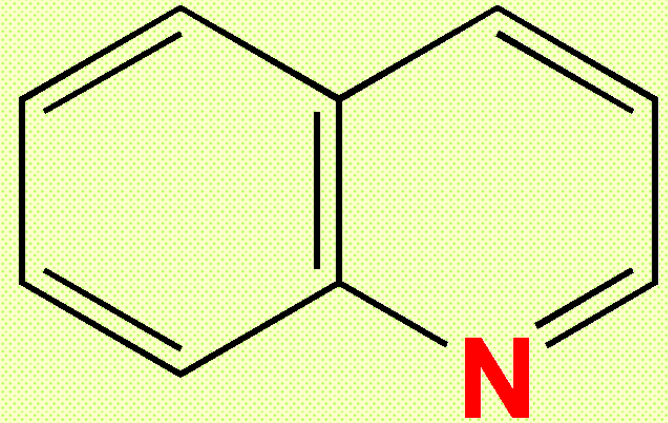
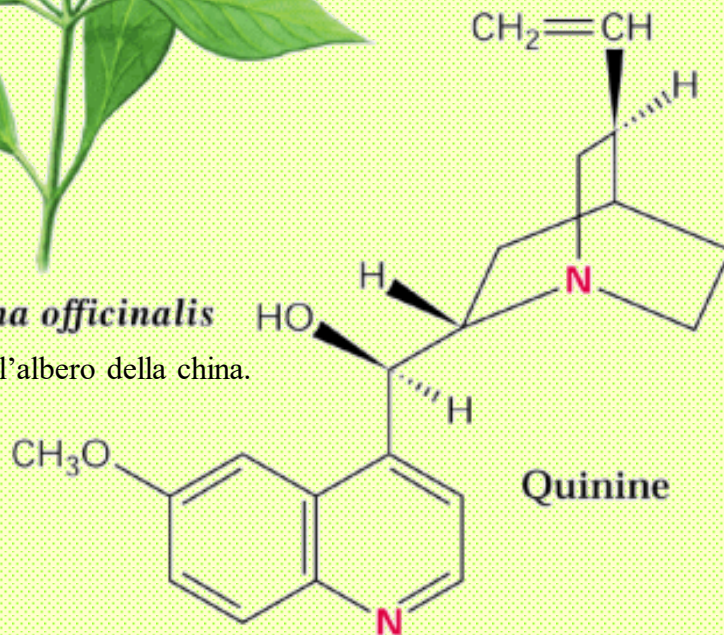


2) Alcaloidi chinolinici



Cinchona officinalis

Genere a cui appartiene l'albero della china.



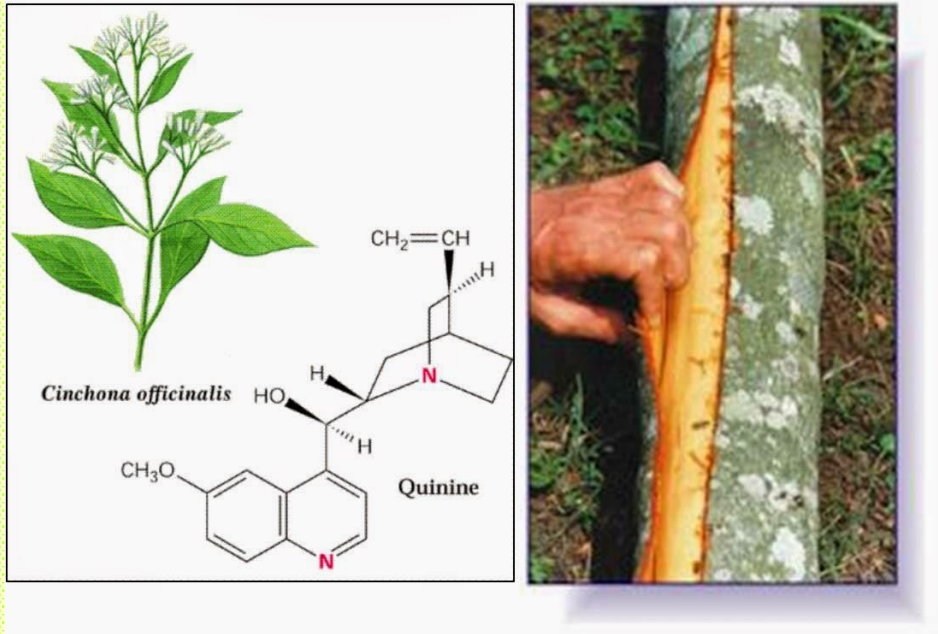
Chinolina

Il chinino!

Ha sapore amaro...

Azione: antifebbrile,
antimalarica, analgesica,
antinfiammatoria.

Il chinino si trova nel sughero di *Cinchona officinalis*.... Deterrente!!!!

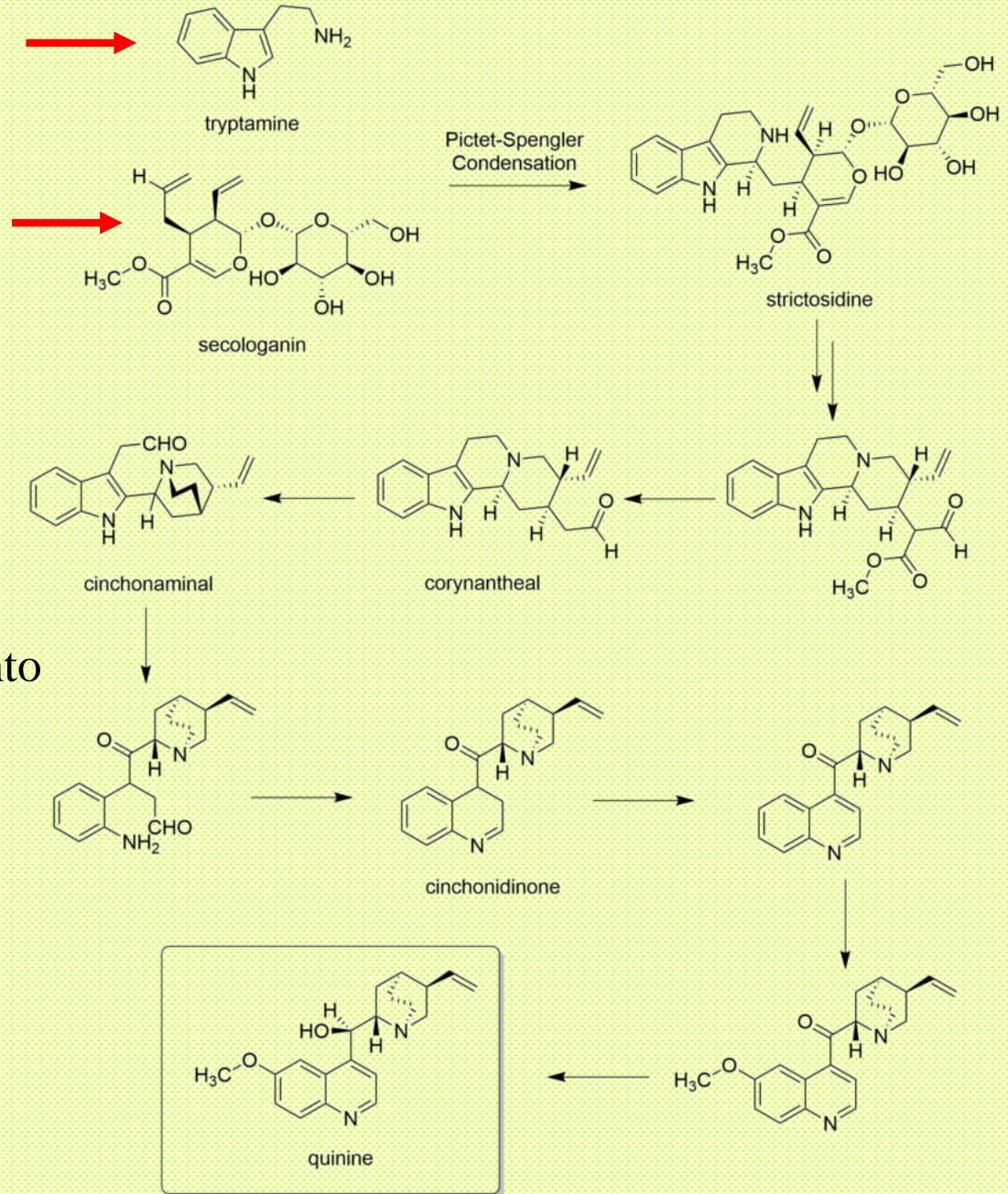


Distribuzione naturale, ad oggi molto coltivata in tutta la fascia tropicale.

VIA BIOSINTETICA A NATURA MISTA

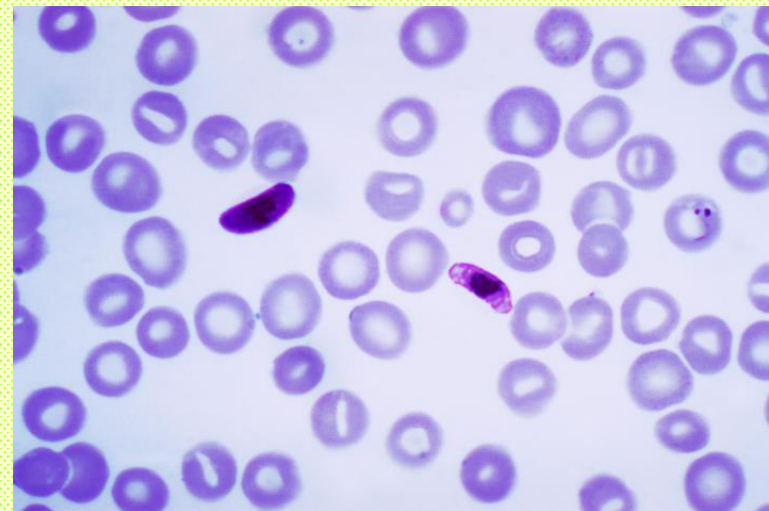
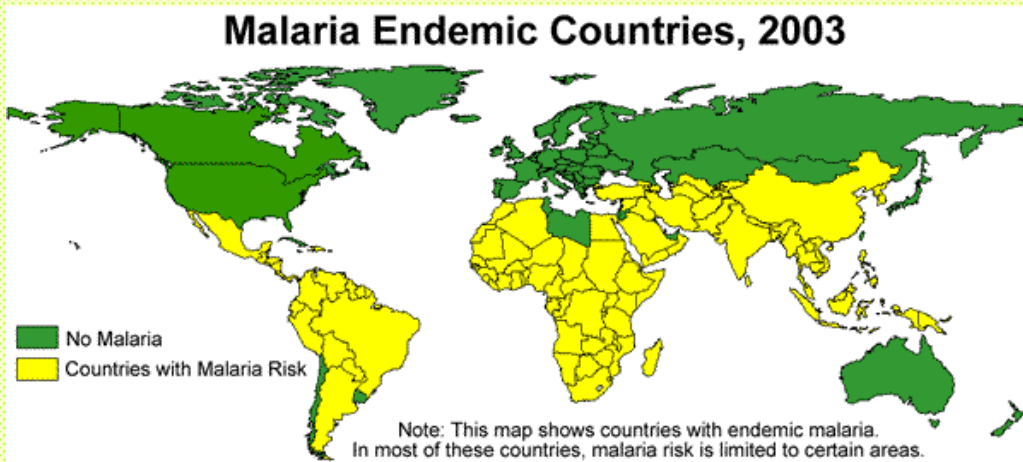
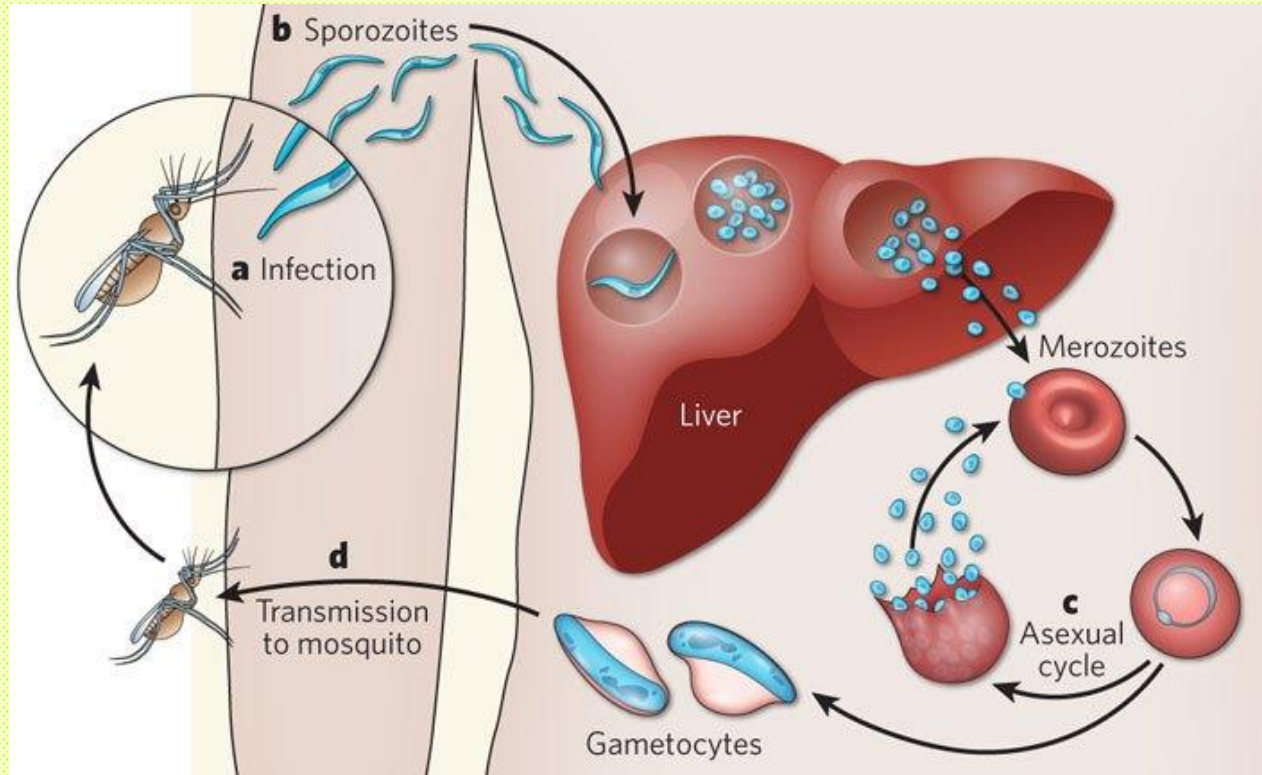
Aminoacidi aromatici +
terpeni

Alla triptamina (triptofano decarbossilato) viene aggiunto un derivato della via dei terpeni (la secologanina, un monoterpene)

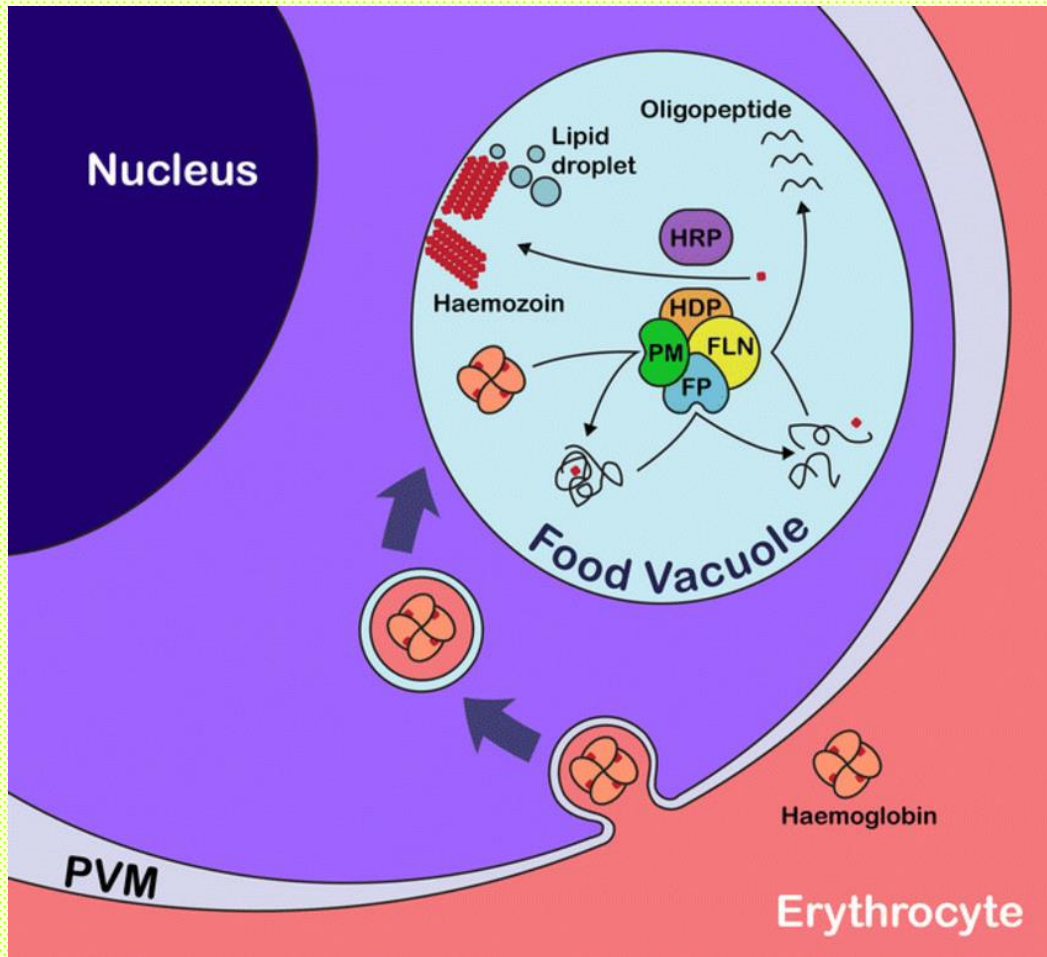


Il chinino è un antimalarico!

Ciclo del *Plasmodium falciparum* →



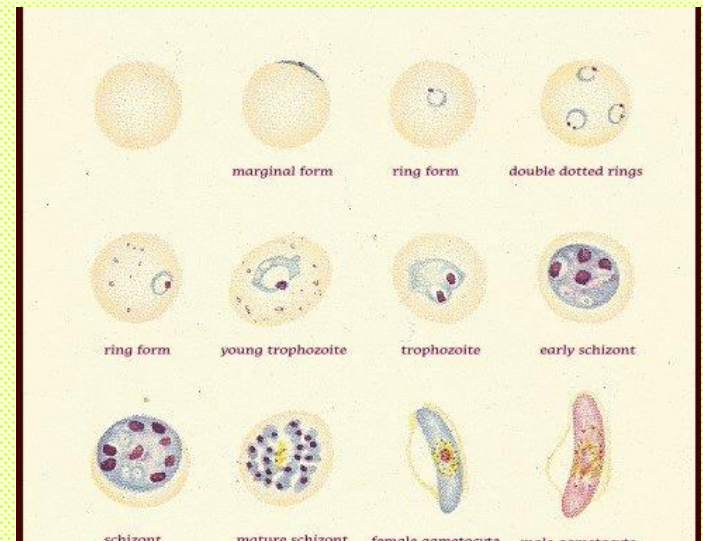
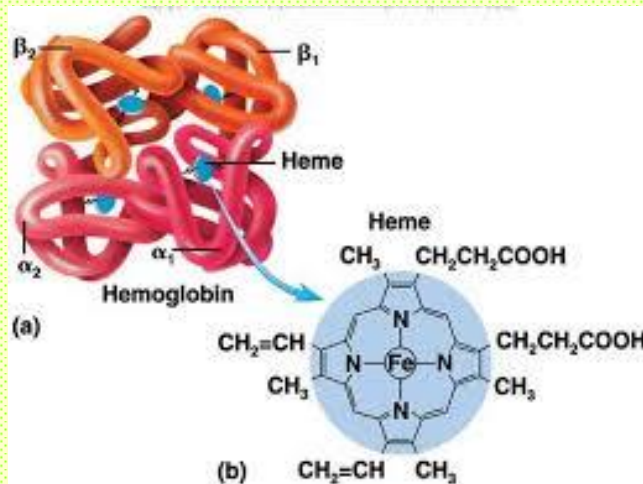
Il plasmodio «digerisce» i globuli rossi....



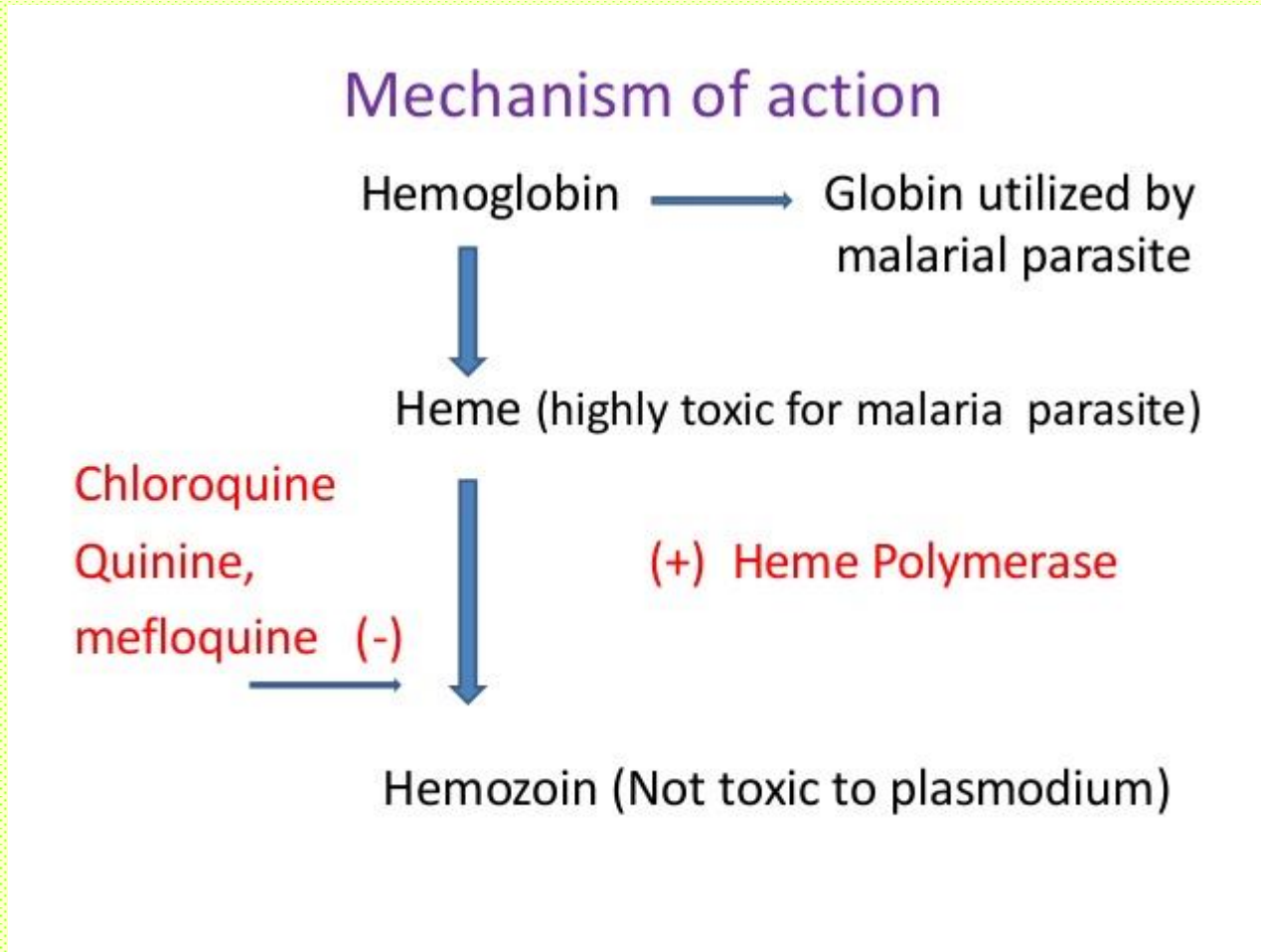
Distrugge l'emoglobina, scarta e detossifica i gruppi eme e riutilizza gli aminoacidi della globina...

Il chinino sembra interferire, all'interno del parassita, con il metabolismo dell'emoglobina.

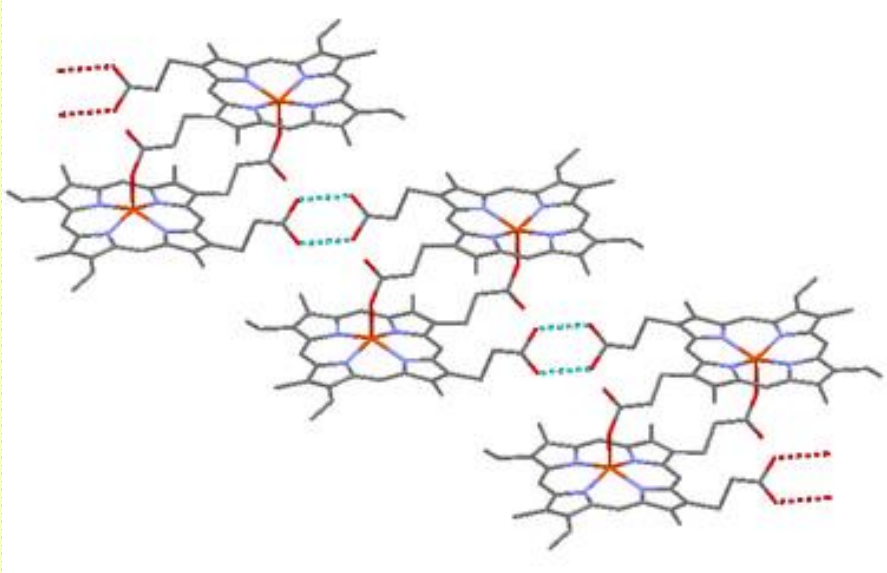
I gruppi eme liberi si accumulano fino a diventare citotossici per il parassita...



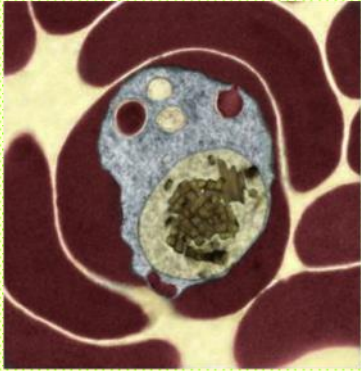
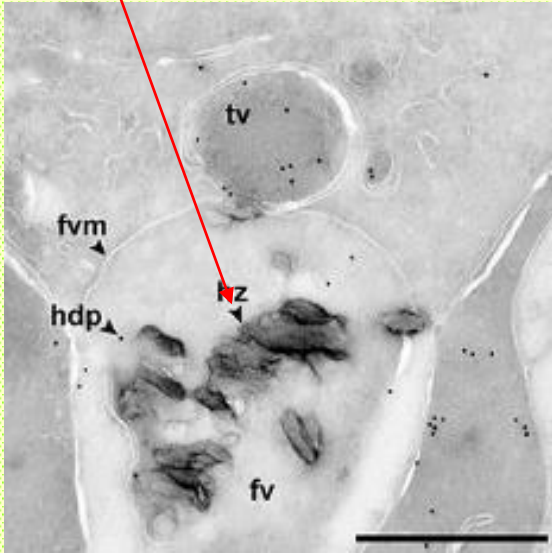
Il chinino (e derivati sintetici simili) inibiscono la EME-POLIMERASI.
Non si forma più l'**emozoina**, che è la forma non tossica dei gruppi eme.



Struttura della emozoina (un biocristallo)



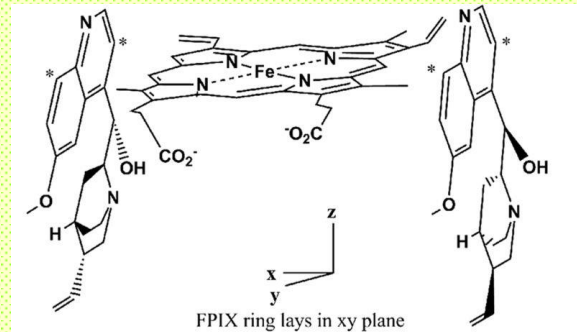
Emozoina nei vacuoli digestivi



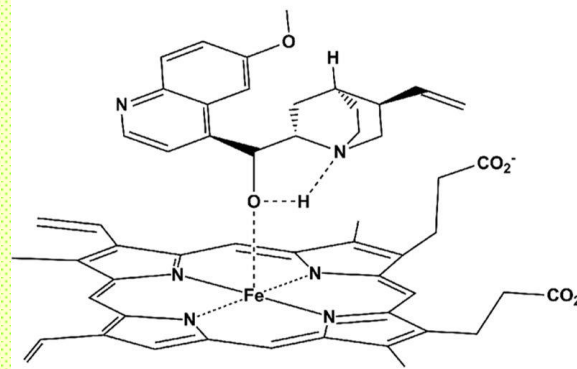
Hemozoin crystals in food vacuole of parasite

Il chinino (e simili) non inibiscono direttamente l'enzima, ma ne sequestrano il substrato.

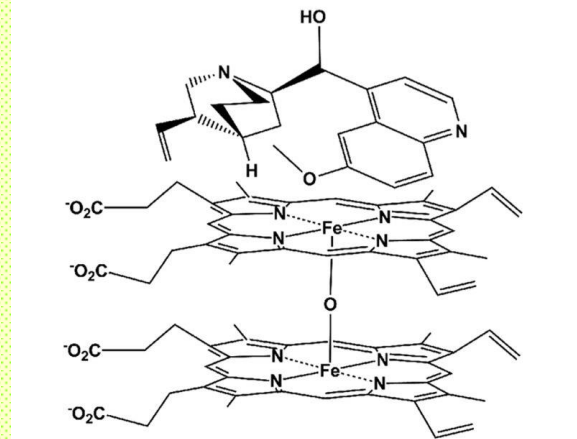
Si legano all'eme libero od al cristallo nascente di emozoina.



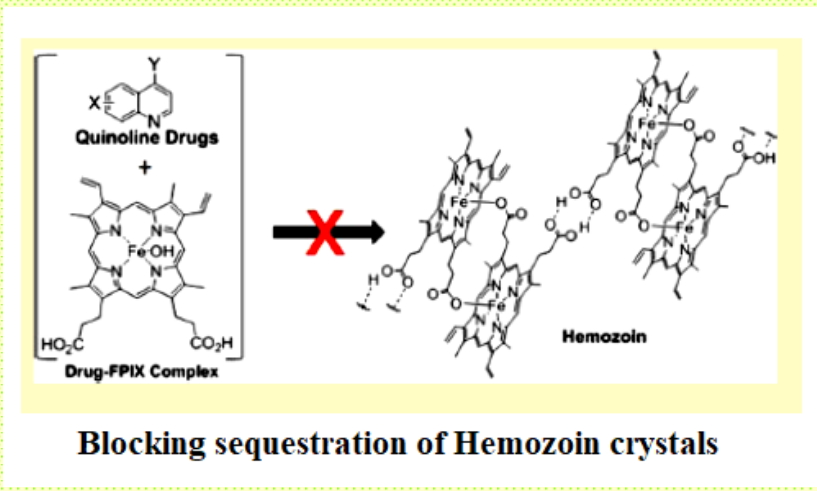
eQN-FPIX Monomer



QN-FPIX Monomer



QN-FPIX μ-Oxo Dimer



Blocking sequestration of Hemozoin crystals

Effetti collaterali: vomito, diarrea e disturbi visivi e auditivi.

Nel settore alimentare viene utilizzato come aromatizzante principalmente nelle bevande come il limone amaro, aranciata amara, crodino e acqua tonica (20mg al bicchiere, 324mg nelle capsule antimalaria!).

Sconsigliato:

Gravidanza

Aritmie

Anemie

Trombocitopenia

Farmaci anticoagulanti



Il chinino può anche causare ipoglicemia, confusione, rash, convulsioni, nausea, disturbi dell'udito, alterazioni della vista, dolore al torace o sanguinamento

La storia di come il chinino sia finito nelle bibite è semplice:

in dosi molto più massicce veniva mescolato ad acqua ed assunto dai soldati inglesi come rimedio per la malaria.

La necessità di rendere meno indigesta la pozione ha spinto all'uso dell'acqua gassata ed alla mescolanza con altro, fino all'adozione del celebre long-drink 'gin tonic'.

L'acqua tonica è quindi detta tonica come richiamo all'originario uso di farmaco

