



GLI ALCALOIDI



Una curiosità:

“**Alcaloide**” (termine inventato da un chimico tedesco nel 1819) deriva dalla parola araba *al-qali*, che indica la cenere ottenuta dalla pianta

Salsola kali, alofila (NaCl)

Da tali ceneri fu per la prima volta isolata la soda (Na_2CO_3) che in arabo è detta **alkali** e che sicuramente è una sostanza basica! Da non confondere con la soda caustica: NaOH



Non vi è un modo unico di chiamare gli alcaloidi.

Geralmente è comunque usato il suffisso “ina**” dopo il nome del genere, della specie o altro...**

- 1. From the generic name of the plant yielding them e.g., atropine from *Atropa belladonna*.
- 2. From the specific name of the plant yielding them e.g., cocaine.
- 3. From the common name of the drug yielding them e.g., ergotamine.
- 4. From their physiologic activity e.g., emetine.
- 5. From name of the discoverer e.g., pelletierine

Quando sono estratti dalla stessa specie, spesso sono distinti dalle varianti: "**idina**", "**anina**", "**alina**", "**inina**".

Il primo alcaloide ad essere stato «chimicamente» scoperto (uso molto pre-vedente!):

morfina (XIX secolo), nome dato da Gay-Lussac

Da Morfeo (morphium) ovviamente....

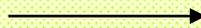
Il loro uso è «memorabile» fin dai tempi dei tempi....

Prima documentazione: 2000 a.C. in Mesopotamia

Odissea (VIII sec a.C): l'oppio

E numerosissime altre da tutte le culture.

Primo vero articolo sugli alcaloidi:
1819



II. Ueber ein neues Pflanzenalkali

(*Alkaloid*).

Vom

Dr. W. Meißner.

Die Reihe leicht zersetzbarer Pflanzenalkalien, zu welcher das Morphinum uns den Weg gebahnt hat, scheint sich mit jedem behutsamen Schritt der Pflanzenanalyse zu vermehren, wie dies noch neuerlich die Auffindung des Strychnin in der faba St. Ignatii und nux vomica durch Pelletier und Caventou bestätigt. Zu den schon bekannten kann ich nun noch ein neues hinzufügen, welches ich zu Anfang dieses Jahres in dem Sabadillsamen fand, und nicht ohne Schwierigkeiten für einen eigenthümlichen alkalischen Pflanzenkörper erkannte.

Man erhält ihn, indem man den Saamen mit mäßig starken Alkohol ausziehet, diesen bei gelinder Wärme verdampft, oder aus einer Retorte überdestillirt, den harzigen Rückstand mit Wasser behandelt, die braune Auflösung filtrirt, und solange mit kohlenstoffsäuerlichem Kali versetzt, als noch die geringste Trübung entsteht, den Niederschlag so oft mit Wasser auswäscht, bis dieses ungefärbt abläuft, und in gelinder Wärme trocknet.

Der auf diese Art erhaltene Stoff besitzt eine etwas schmutzig weisse Farbe; keinen bemerklichen Geruch, einen sehr brennenden Geschmack, wobei man noch eine sehr unangenehm kratzende Empfindung im Schlunde bemerkt, die auch entsteht, wenn man kaum

Isolati da sempre con una semplice estrazione (senza nemmeno sospettare la loro presenza, né sapere la loro struttura!)

1) La pianta dalla quale devono essere estratti gli alcaloidi, viene messa in **macerazione in acqua** per circa 15 giorni.

In questo modo si ottiene una fase acquosa contenente le **sostanze idrofile** come glucosidi, zuccheri, tannini, alcuni pigmenti, acidi organici ecc...

Rimane il residuo nel quale sono ancora presenti la maggior parte degli alcaloidi (poco solubili in acqua), e altre sostanze insolubili come proteine insolubili, grassi, alcuni pigmenti, cere ecc...

2) Dopo filtrazione per rimuovere la fase acquosa, **il residuo** viene messo a contatto con **un solvente organico** (in genere etere di petrolio) e si basifica la soluzione (con soda, se l'alcaloide è protonato, dissocia), al fine di renderla più affine agli alcaloidi. Si separa in questo modo la fase acquosa ancora presente da quella insolubile, resa ancora più affine agli alcaloidi grazie alla basificazione. Otteniamo quindi una fase organica contenente tutte le sostanze idrofobe, alcaloidi compresi.

3) Infine **si acidifica** (ac. acetico) la soluzione organica facilitando la separazione degli alcaloidi rendendoli più solubili in acqua (l'acidificazione li protona) e trasferendoli dunque in una fase acquosa.

Comunque si trovano metodi «casalinghi» di estrazione per ogni principio attivo secondo le sue caratteristiche...

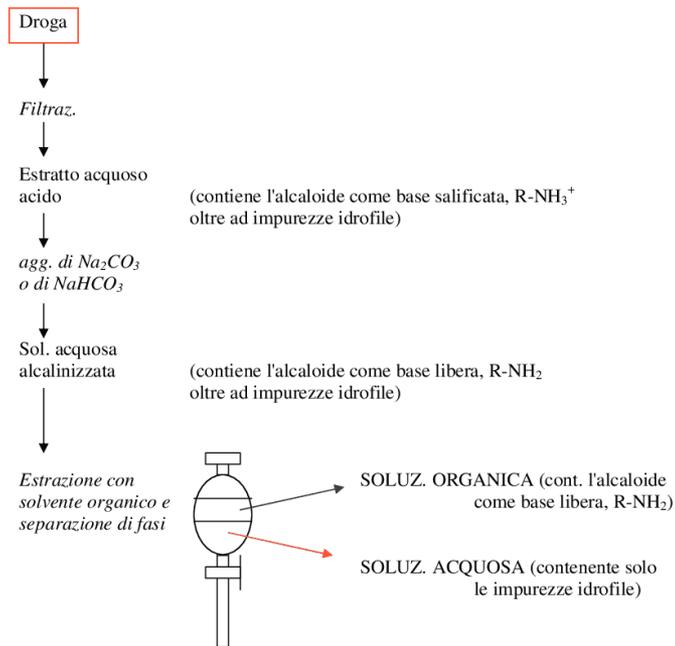
Solubilità di principi attivi e sostanze funzionali

Principio attivo / sostanza funzionale	Solubilità / solvente	Note
Alcaloidi	molto solubili in alcol (con percentuali medie 45%-60%) e poco in acqua (solitamente)	Acidificare il solvente aiuta l'estrazione degli alcaloidi.
Oli essenziali	molto solubili in alcol e nei grassi , poco in acqua e glicerina	Si estraggono meglio con percentuali medio-alte di alcol (50%-70%).
Glicosidi	solubili sia in alcol che in acqua	
Mucillagini e amidi	solubili solo in acqua o in tinturazioni a contenuto minimo in alcol (25%)	
Resine	solubili in alcol e olio caldo ma non in acqua	Si estraggono meglio con alte percentuali di alcol (85%-95%).
Saponine	solubili in acqua	La maggiorparte delle <i>saponine</i> si estraggono meglio con percentuali medie di alcol (45%-60%).
Tannini (flavonoidi / antocianine)	solubili in acqua e glicerina o in tinturazioni a contenuto minimo in alcol (25%)	Alcuni <i>flavonoidi</i> si estraggono meglio con percentuali medie di alcol (45%-60%).

Basta avere un imbuto separatore!

Similia similibus solvuntur!

Schema di estrazione



Funzione degli alcaloidi nella pianta.

Il ruolo di queste sostanze è probabilmente quello di sostanze allelochimiche destinate alla difesa dai predatori, anche se si sono aspetti non ancora chiariti.

Gli alcaloidi si accumulano preferenzialmente in semi, foglie e cortecce. Istologicamente, vengono accumulati nel vacuolo (in cui l'ambiente acido del succo vacuolare solubilizza gli alcaloidi in forma salificata). Questo meccanismo di salificazione permette di segregare composti pericolosi o tossici, trasformandoli nella forma attiva solo al momento dell'uscita dal vacuolo.

In alcuni casi particolari, gli alcaloidi sono prodotti in tessuti specializzati, come i vasi laticiferi di Euforbiacee e Papaveracee.

Gli alcaloidi finora isolati sono più di 5000, diffusi in circa 4000 specie vegetali, tutte Angiosperme (soprattutto dicotiledoni). Questi alcaloidi, assai eterogenei dal punto di vista chimico, possono essere classificati sulla base della derivazione biogenetica dagli aminoacidi. In ogni caso, essendo la variabilità delle strutture connessa ai gruppi biogenetici e quindi alle famiglie botaniche, alcuni tipi di classificazione adottano, insieme a quello chimico, anche un criterio chemo-tassonomico (es. alc. delle Solanacee, ecc.)

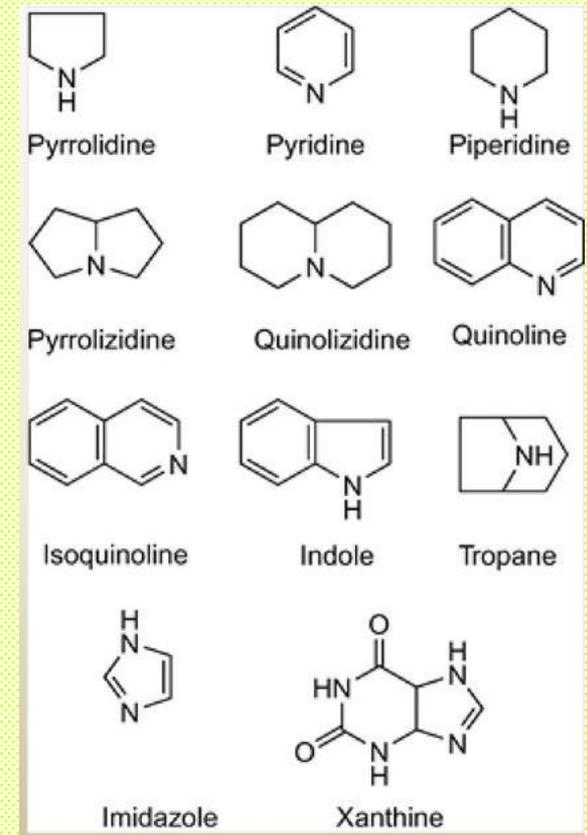
Quindi, classe di metaboliti secondari:

❄ a basso peso molecolare

❄ **BASICI** (sono ammine primarie, secondarie o terziarie, formano sali insolubili in acqua)

❄ **AMARI** (generalmente solidi bianchi, alcuni sono liquidi e volatili)

❄ contenenti uno o più N ETEROCICLICI



❄️ **derivati dagli AA (completamente o in parte, è l'atomo di azoto che hanno che deriva sempre dagli aa, il carbossile è quasi sempre perso per decarbossilazione)**

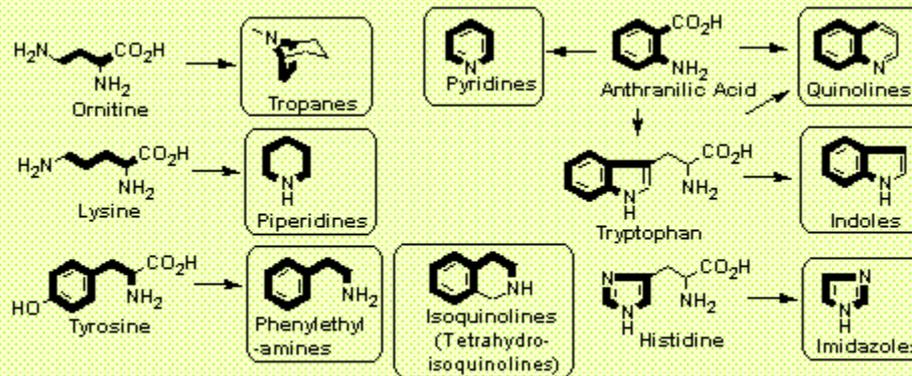
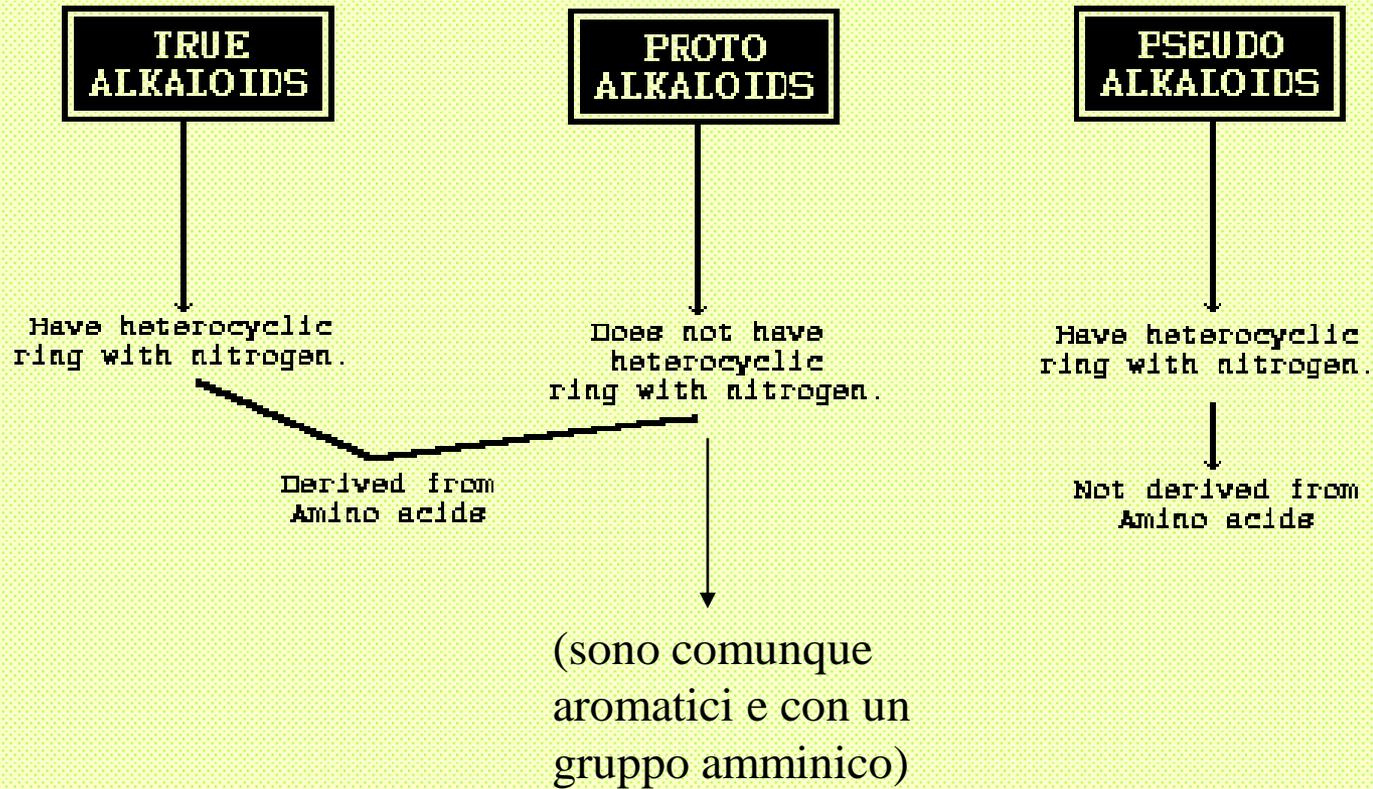


Fig.1 Alkaloid Biosynthesis and Basic Structures

❄️ **farmacologicamente attivi (veleni, narcotici, stimolanti, medicine...)!**

❄️ **circa il 20% delle piante è in grado di produrli, quindi distribuzione piuttosto limitata!**

Volendo essere più precisi:



La loro classificazione può essere fatta secondo vari aspetti, ma...

Alkaloids

- “Basic nitrogenous compound, contains one or more nitrogen in heterocyclic ring system having marked physiological action on human and animals when use in small quantities””.

Classification of alkaloids

- • 1. Chemical classification of alkaloids
- • 2. Taxonomical classification of alkaloids
- • 3. Pharmacological classification of alkaloids
- • 4. Biosynthetic classification of alkaloids

...più frequentemente sono classificati semplicemente secondo la loro basicità:

According to basicity Alkaloids are classified into:

- ▶ Weak bases e.g. **Caffeine**
- ▶ Strong bases e.g. **Atropine**
- ▶ Neutral alkaloids e.g. **Colchicine**



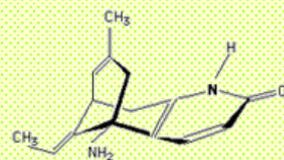
Sono tantissimi, solo alcuni esempi: morfina, chinino, stricnina... più di 16000 quelli attualmente conosciuti.

Gli alcaloidi hanno strutture **molto eterogenee** ma è comunque possibile classificarli a seconda della struttura dell'N eterociclico.

Classificazione chimica.

Esempi:

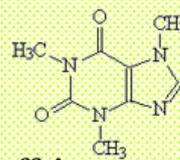
Pirrolidinici



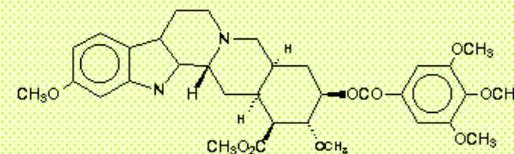
huperzine A
Chinese herbal medicine
nootropic

Piperidinici

An Assortment of Alkaloids

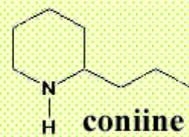


caffeine
Coffea arabica
study

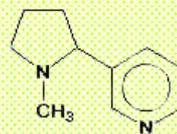


reserpine
Indian herbal medicine
antipsychotic

Chinolinici

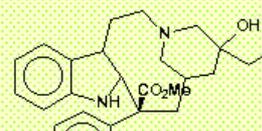


coniine
hemlock
ants, Socrates

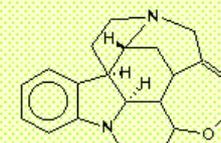


nicotine
tobacco
Black Leaf 40
insecticide

Isochinolinici

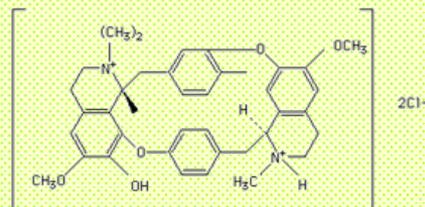


vinblastine
Madagascar periwinkle
antileukemic

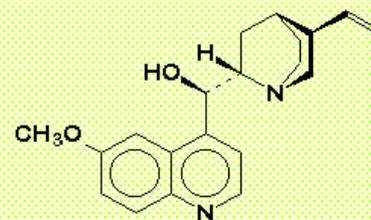


strychnine
Strychnos nux-vomica
rodenticide

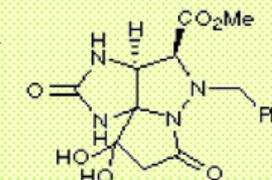
Indolici



D-tubocurarine
arrow poison, muscle relaxant for surgery



quinine
Cinchona tree, antimalarial



saxitoxin
deadly algal toxin
chemical warfare agent
CIA suicide pill

Ecc... ecc...

Gli alcaloidi sono prodotti da :

Batteri

Funghi

Piante

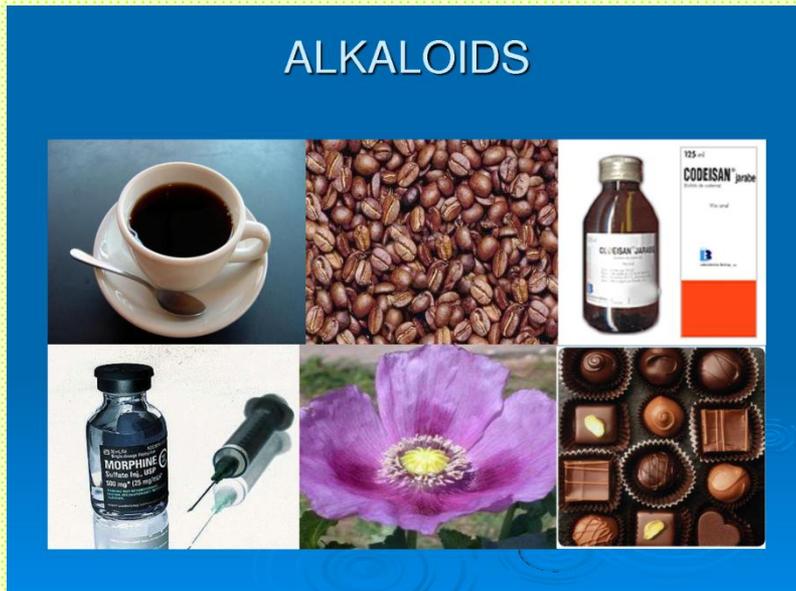
Animali

Alkaloid-related substances:

Serotonina, dopamina e istamina!

Per questo gli animali sono così sensibili! Perché usano sostanze di questo tipo per la neurotrasmissione, contrazione muscolare e simili...

E le piante hanno imparato ad imitarli!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!



Ci sono comunque animali capaci di sintetizzare alcaloidi veri (non tutti ovviamente, poche specie veramente note come alcune formiche).



Many insects are armed with venom, which they can inject into their enemies [via a sting](#). The African ant *Crematogaster striatula* is no exception, but its arsenal has a disturbing twist – its venom goes airborne: **volatile alkaloids!!!**. The ant can raise its sting and release its toxins as an aerosol spray. Its targets are termites, whose nests it raids. Even without making any contact, the ants can induce seizures in the termites, eventually paralysing them.

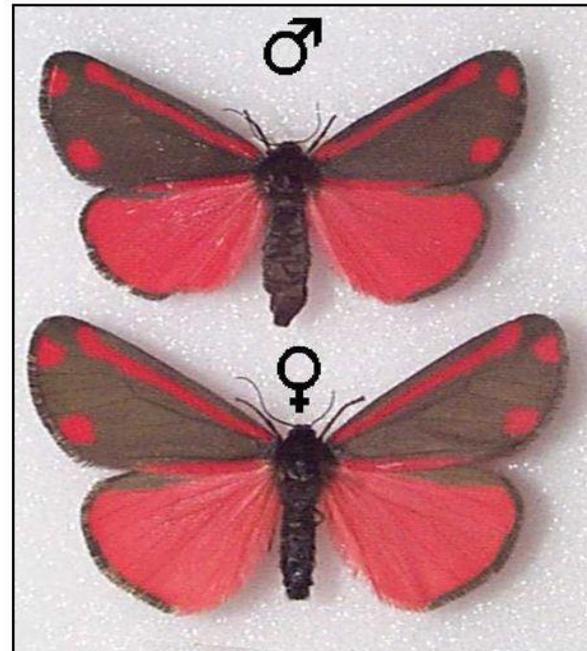
the chemicals released from *C.striatula*'s sting do three things: they rally other workers; they repel other ants; and they paralyse termites.

NATURAL INSECTICIDE!

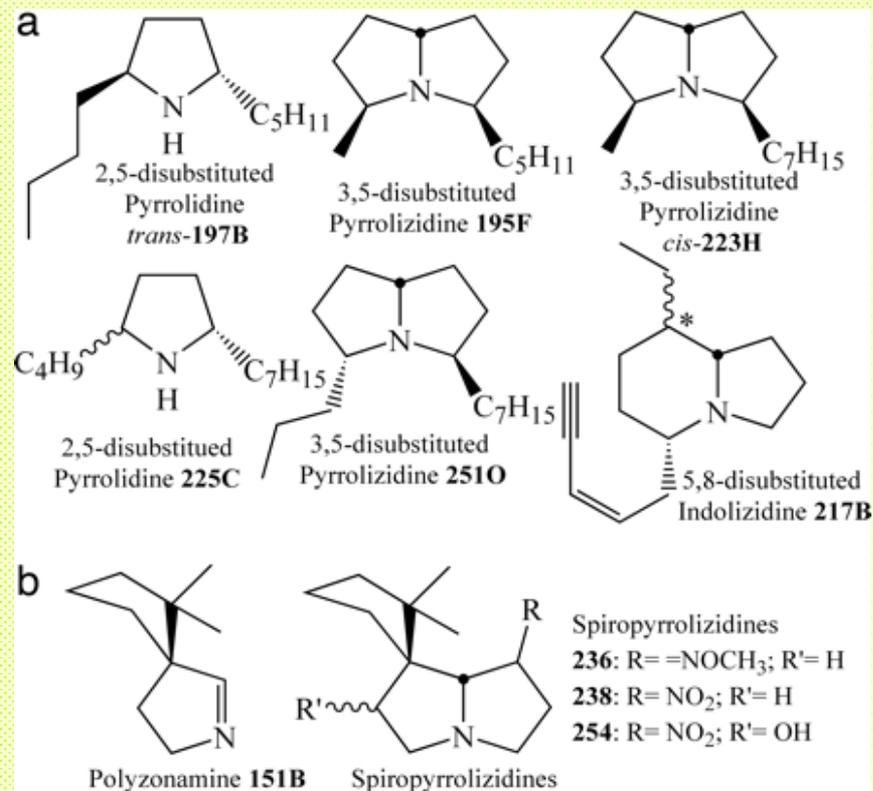
Alcuni animali hanno imparato ad accumularli (e detossificarli) attraverso la dieta, a base di piante che li contengono, come deterrenti!

Insects can sequester compounds to use in their own defense

- Larvae of the cinnabar moth, *Tyria jacobea*, accumulate alkaloids and become distasteful to predators. All stages of the moths have warning coloration.



Alcuni animali hanno imparato ad accumularli attraverso la dieta, a base di animali che li sintetizzano come le formiche, come deterrenti!



Poison frog alkaloids

Alkaloids in the skin glands of poison frogs:
A chemical defense against predation

Le più note sono sicuramente le rane velenose dell'America Centrale
(alcune specie sono usate a scopo ricreativo!)

THE CHEMISTRY OF POISONOUS FROGS

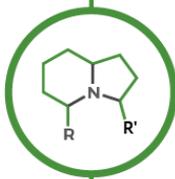
There are many different species of poisonous frogs. Where does their poison come from, and how do they avoid poisoning themselves?

POISONOUS FROGS



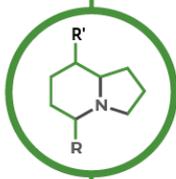
There are several families of poisonous frogs. The most well known are poison dart frogs, which are native to Central and South America. There are over 170 species of poison frogs, which vary in their toxicity.

UNBRANCHED ALKALOIDS



LIKELY SOURCE: ANTS

BRANCHED ALKALOIDS

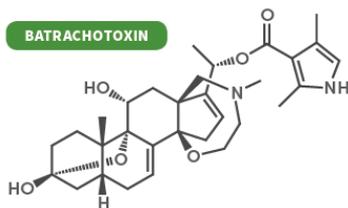


LIKELY SOURCE: MITES

For many years it was thought that poison frogs synthesised poisonous alkaloid compounds themselves. It was later discovered that they derive their poisons from their diet of ants, mites, and termites

DIFFERENT FROGS, DIFFERENT POISONS

BATRACHOTOXIN



GOLDEN POISON FROG



KOKOE POISON FROG



BLACK-LEGGED POISON FROG

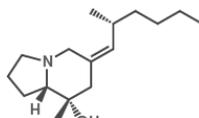
Batrachotoxin is one of the most potent alkaloid poisons known, found at high levels in the three frog species above. The highest levels are found in the golden poison frog; it's estimated that the average frog of this species contains enough batrachotoxin to kill 20,000 mice.



ONE GOLDEN POISON FROG HAS ENOUGH POISON TO KILL AT LEAST TEN ADULT HUMANS

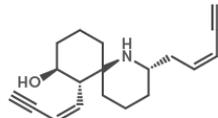


Over 800 alkaloids have been identified in various species of poison frogs. Any one species commonly contains a mixture of many of these compounds. More examples are shown below.



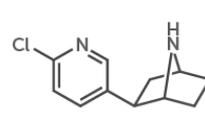
PUMILIOTOXIN 251D

Pumiliotoxins are much less toxic than batrachotoxins.



HISTRIÓNICO TOXIN 283A

Less toxic than other poison frog alkaloids.

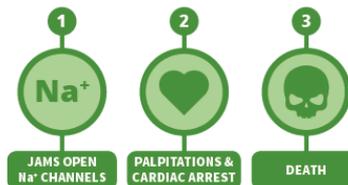


EPIBATIDINE

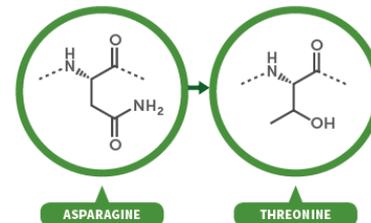
Toxic, but also has painkilling effects at low doses.

AVOIDING SELF-POISONING

Frog poisons can work in a number of ways. Batrachotoxin is a neurotoxin which works by binding irreversibly to sodium ion channels in nerve and muscle cells. This interferes with nerve signals to the muscles, resulting in paralysis and death.



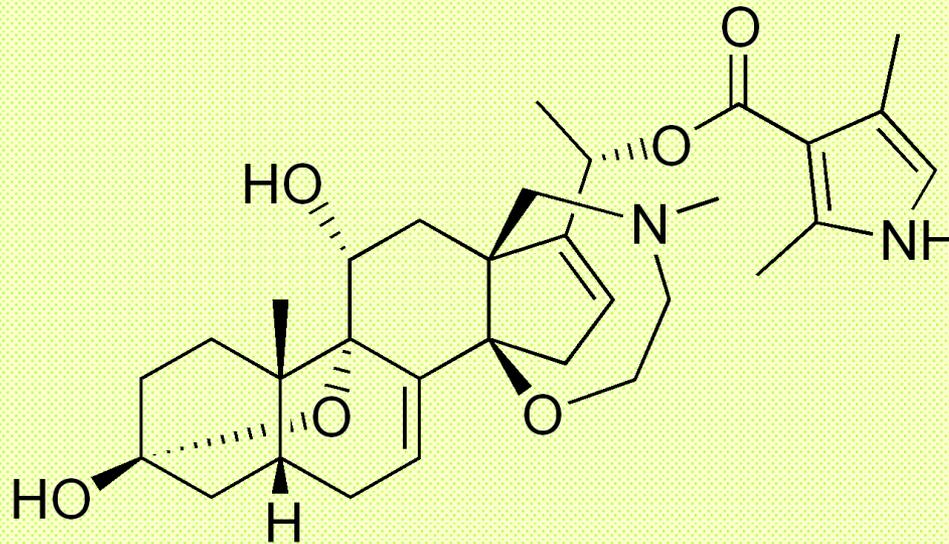
How do poisonous frogs that have batrachotoxin in their skin avoid poisoning themselves? Recent research has found that they are protected from the toxin by a single amino acid mutation in their version of the sodium ion channel protein.



Dashed lines = continuing protein structure.



La **batracotossina** della rana dorata è sicuramente la più pericolosa....



Toxicity

Lipophilic alkaloid toxins through their skin .

-as a chemical defense against predation.

In the past, their poison were used as the poison of arrow
(That is why they are also called *poison arrow frog* .)

People will be dead with 20 µg their poison.



←The most degerous frog
[Golden poison frog](#)
-their poison (batrachotoxin) is enough
to kill between 10 and 20 humans.

Quindi: somiglianza con sostanze endogene e...veramente molti usi farmacologici!

Alkaloid

Ajmaline

Atropine, scopolamine,
hyoscyamine

Vinblastine, vincristine

Vincamine

Codeine

Cocaine

Colchicine

Morphine

Reserpine

Tubocurarine

Physostigmine

Quinidine

Quinine

Emetine

Ergot alkaloids

Action

antiarrhythmic

anticholinergic

antitumor

vasodilating, antihypertensive

cough medicine

anesthetic

remedy for gout

analgesic

antihypertensive

Muscle relaxant

inhibitor of acetylcholinesterase

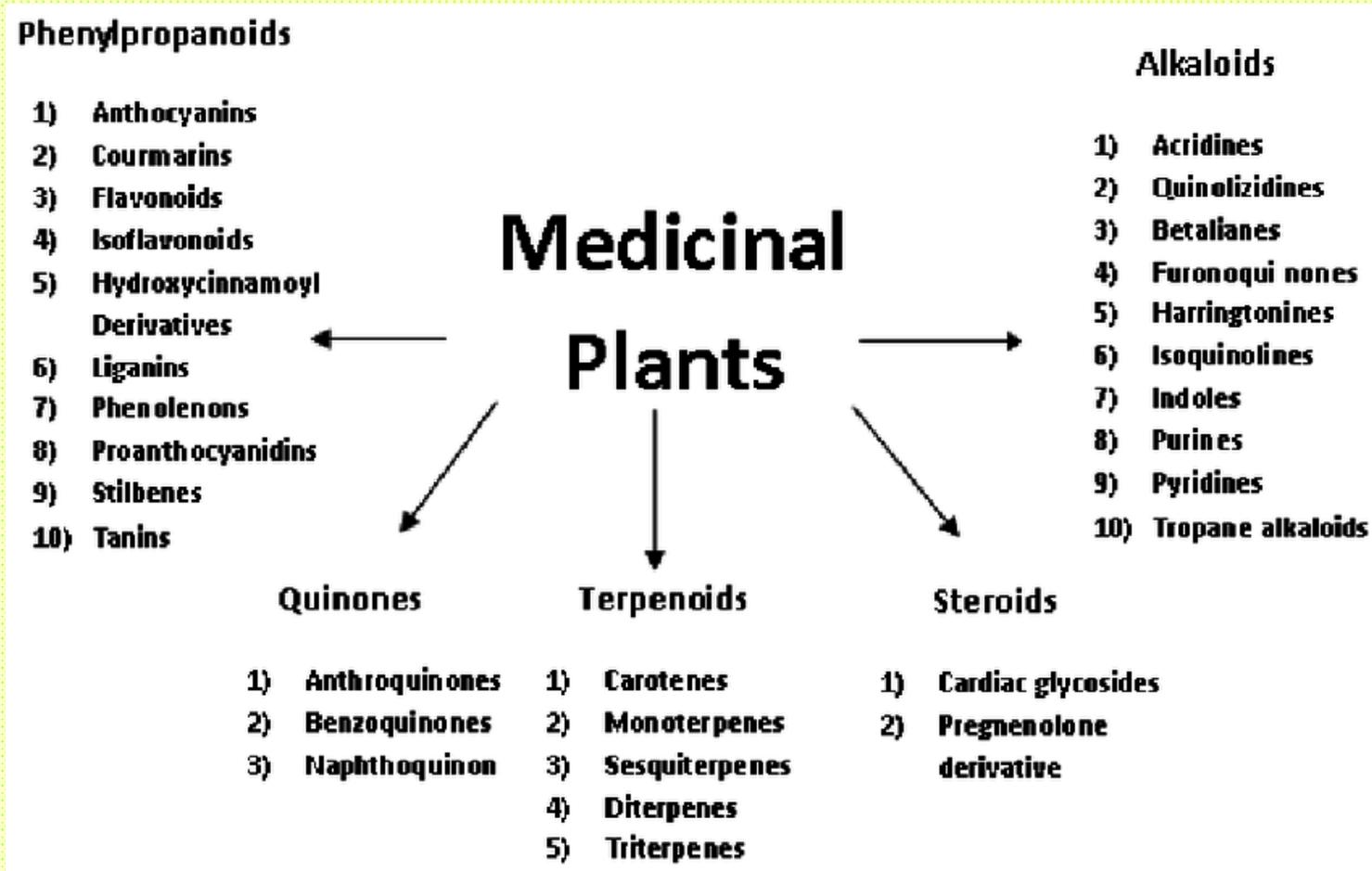
antiarrhythmic

antipyretics, antimalarial

antiprotozoal agent

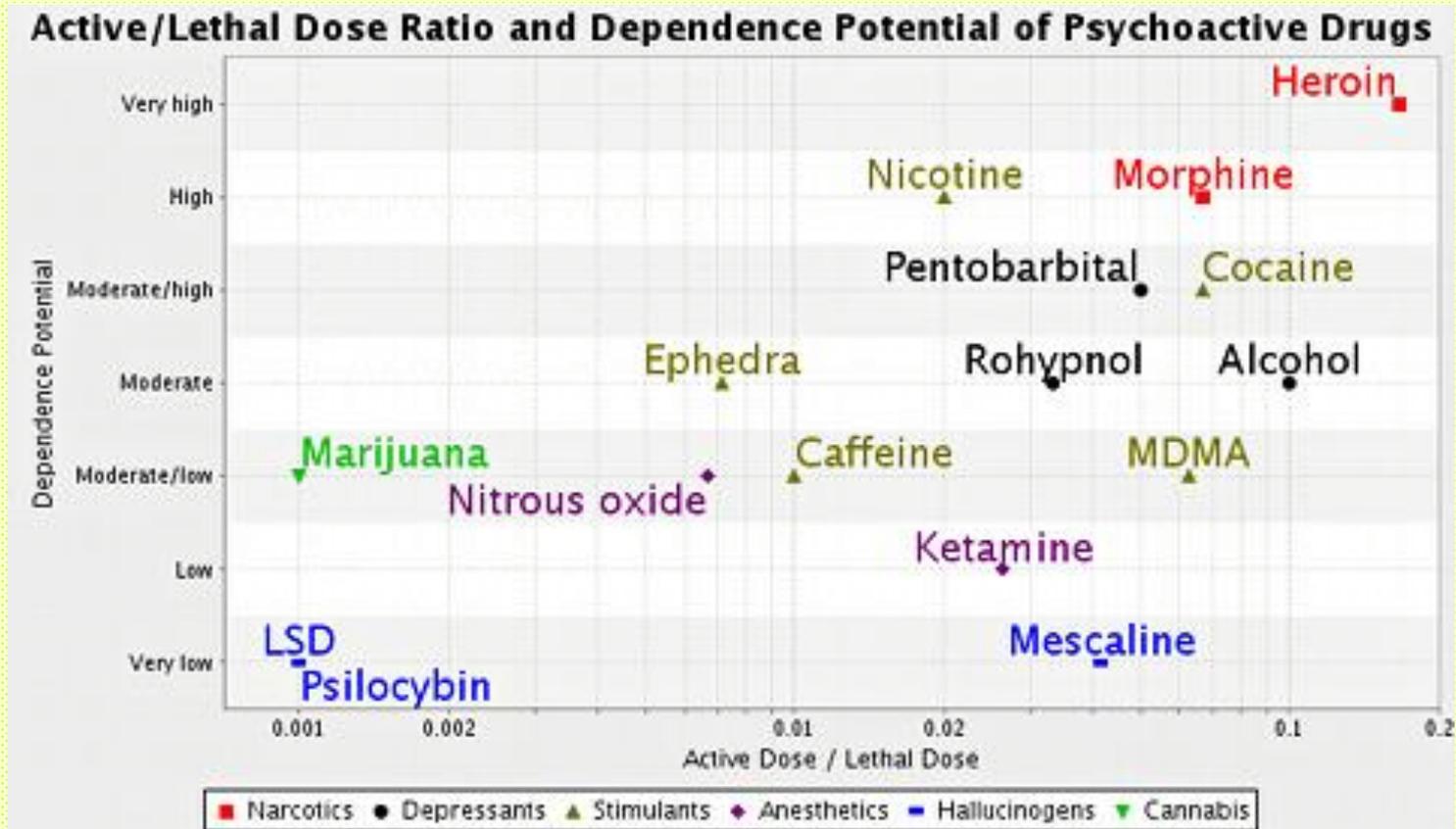
sympathomimetic, vasodilator,
antihypertensive

Insieme ai fenilpropanoidi sono i composti bioattivi (farmaci) più «diversi» e più usati... però...



...attenzione però alla dipendenza.... Uso improprio!

Quelli più efficaci sono anche quelli a più alto rischio di dipendenza.



RUOLO degli ALCALOIDI

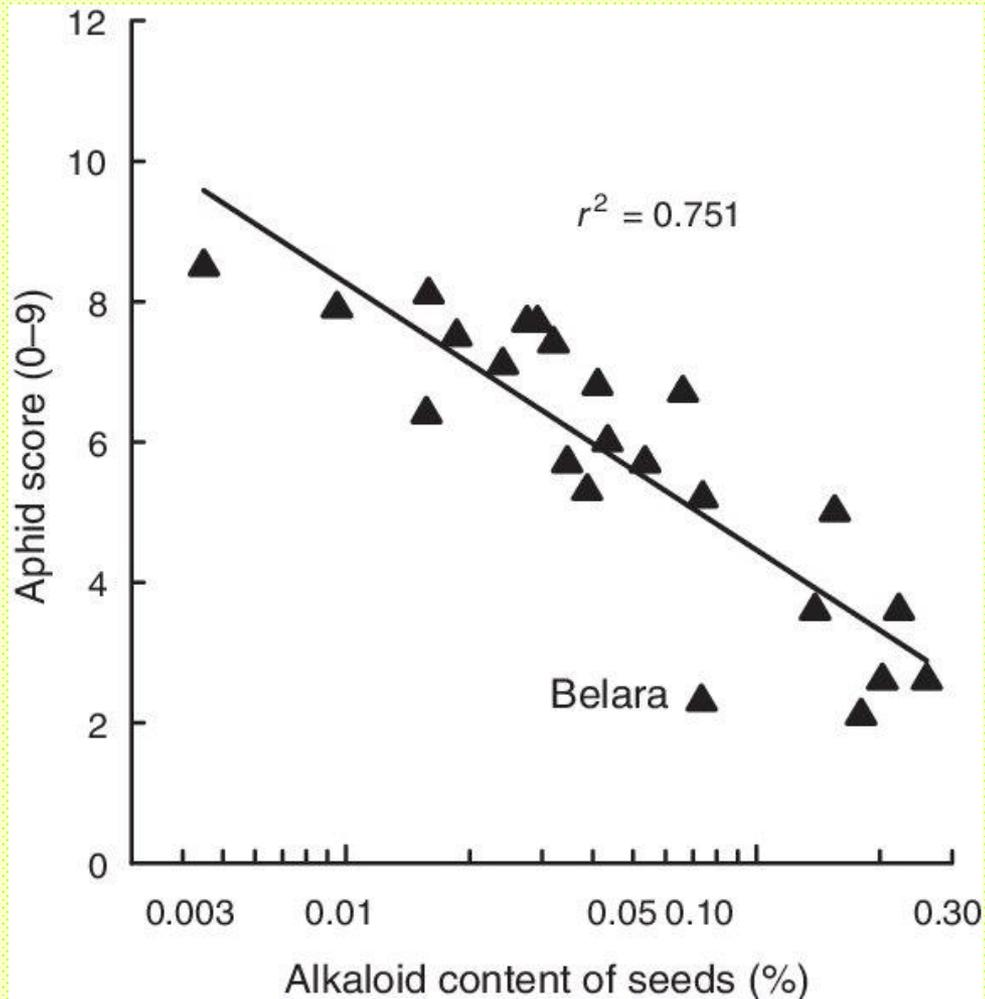


**Grande investimento in N ridotto!
Come compenso:
difesa
da patogeni ed erbivori!**

**Ampio range di effetti fisiologici sugli animali.
Antibiotici.
Insetticidi.
Deterrenti alimentari.**

Esempio:

Concentrazione degli alcaloidi nei semi e resistenza agli afidi....



Es: la nicotina ed i suoi derivati sono fra i primi (e più potenti) insetticidi scoperti.



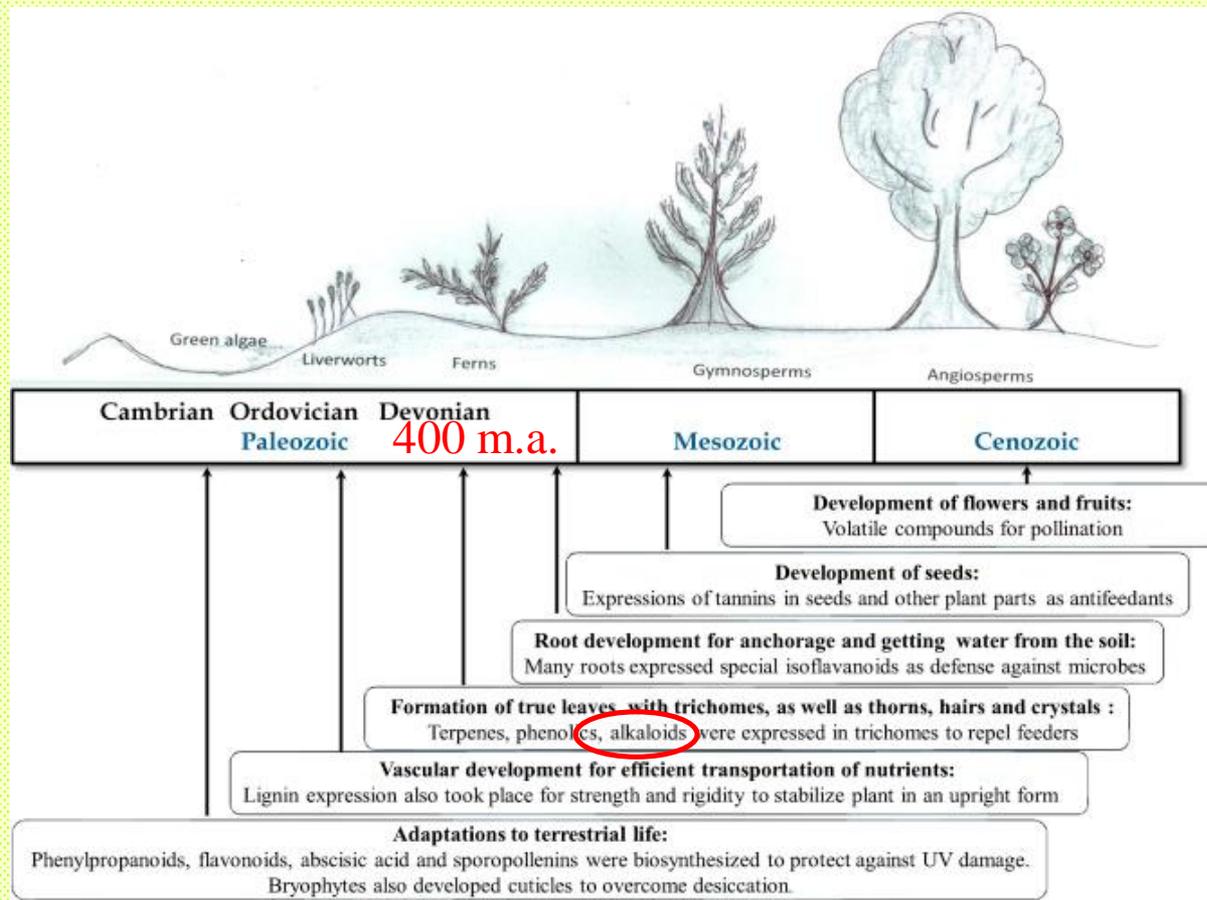
L'erbivoria induce produzione di nicotina!

Però, probabilmente anche prodotti del **catabolismo dell'azoto (per l'escrezione!), un po' come l'urea e l'acido urico per gli animali.**

Evoluzione del metabolismo degli alcaloidi.

All'inizio dell'evoluzione delle Angiosperme, alcune piante già sintetizzavano gli alcaloidi: ~200 milioni di anni fa.

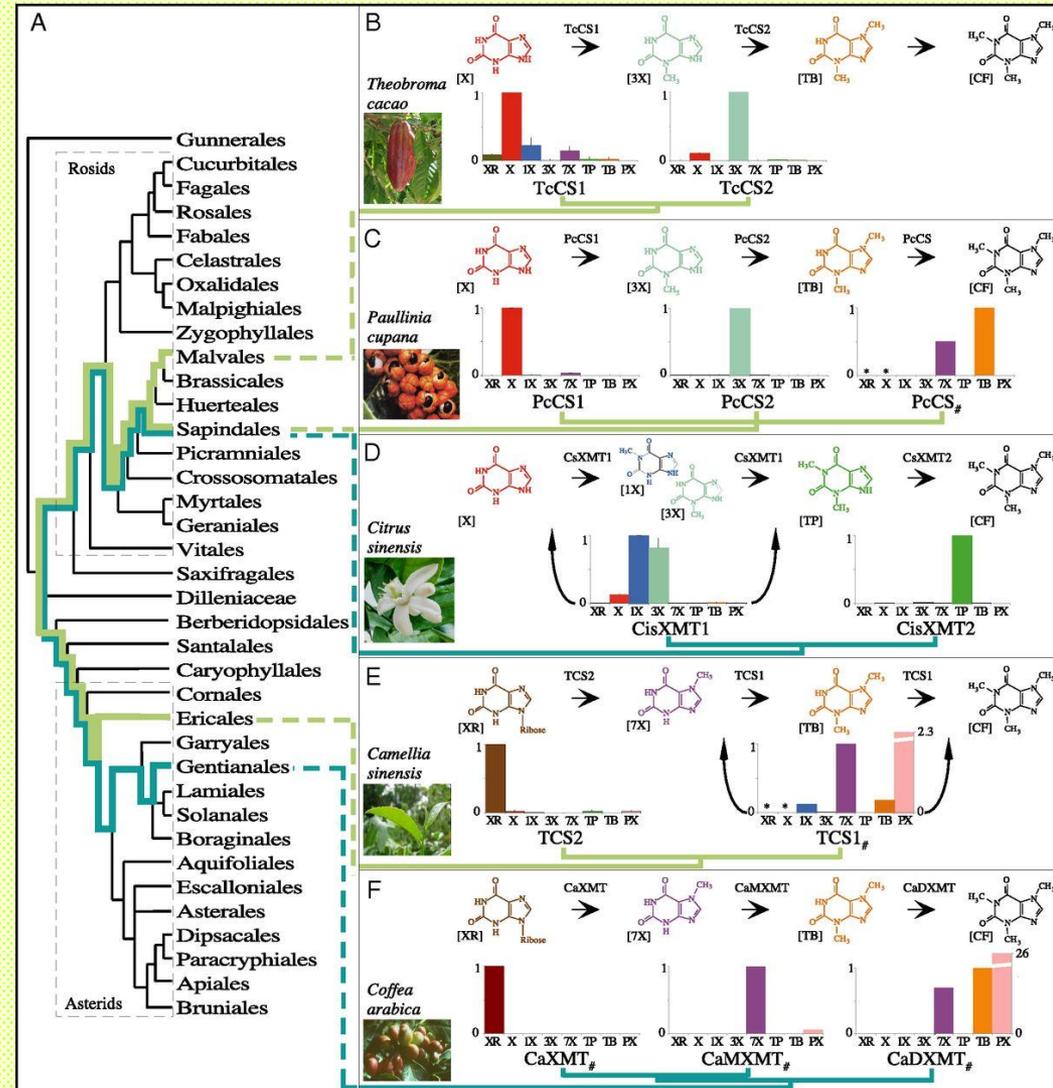
Quindi l'inizio è stato molto prima... circa 400 m.a. fa!!!!



Distribuzione e specie-specificità.

Le famiglie con le concentrazioni tissutali più alte di alcaloidi sono:

Papaveraceae (i papaveri!),
 Berberidaceae,
 Leguminosae (i lupini!),
 Boraginaceae,
 Apocynaceae,
 Asclepiadaceae, Liliaceae,
 Gnetaceae, Ranunculaceae,
 Rubiaceae (the e caffè!),
 Solanaceae (il tabacco ma anche le patate!),
 Rutaceae
 Malvaceae (il cacao).

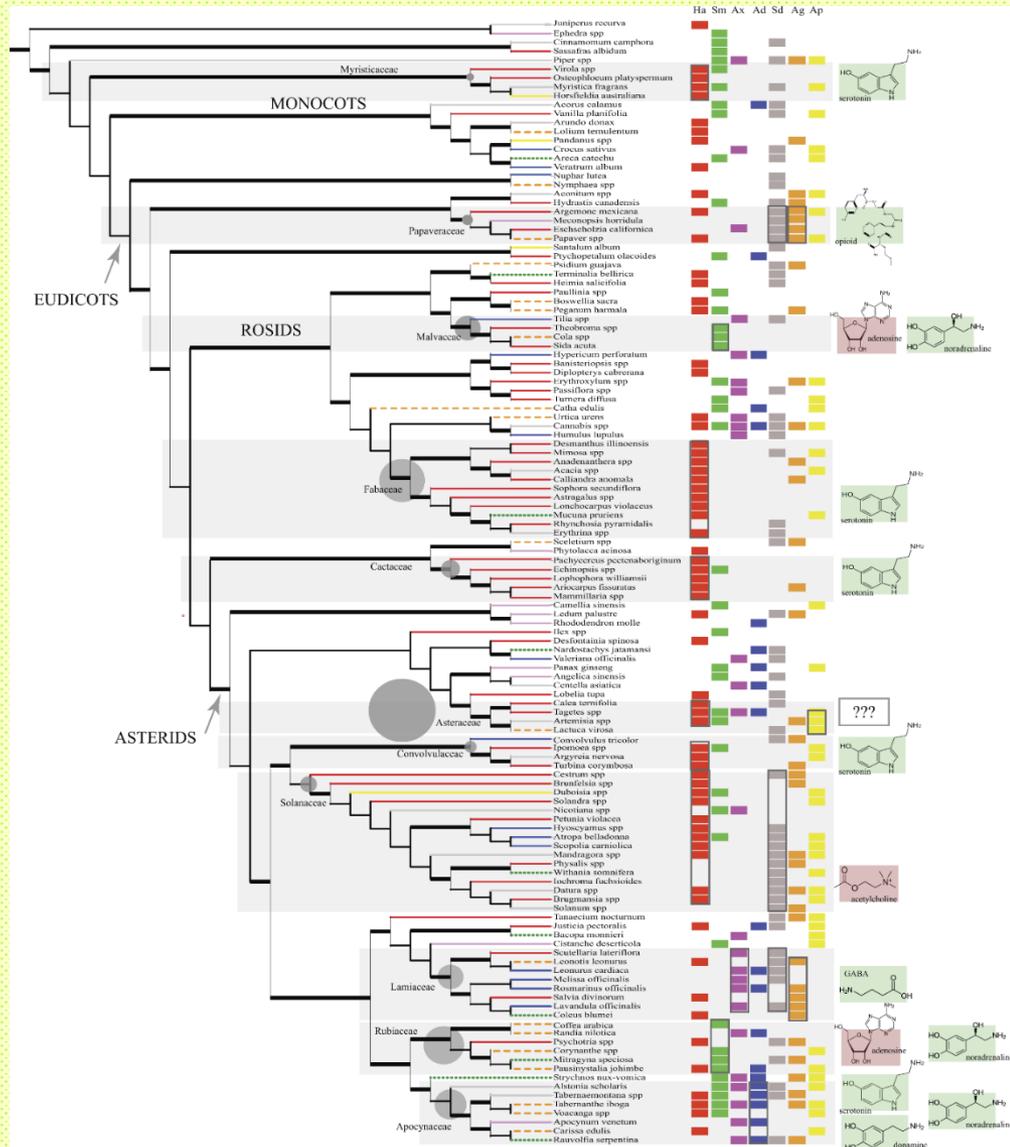


Distribuzione e specie-specificità.

Origini polifiletiche.

The phylogeny (cladogram) of traditionally used psychoactive plant taxa.

11 main plant families:
 Myristicaceae,
 Papaveraceae, Malvaceae,
 Fabaceae, Cactaceae,
 Asteraceae,
 Solanaceae,
 Lamiaceae,
 Rubiaceae, Apocynaceae



Distribuzione e specie-specificità. Variazioni sia quali- che quanti-tative.

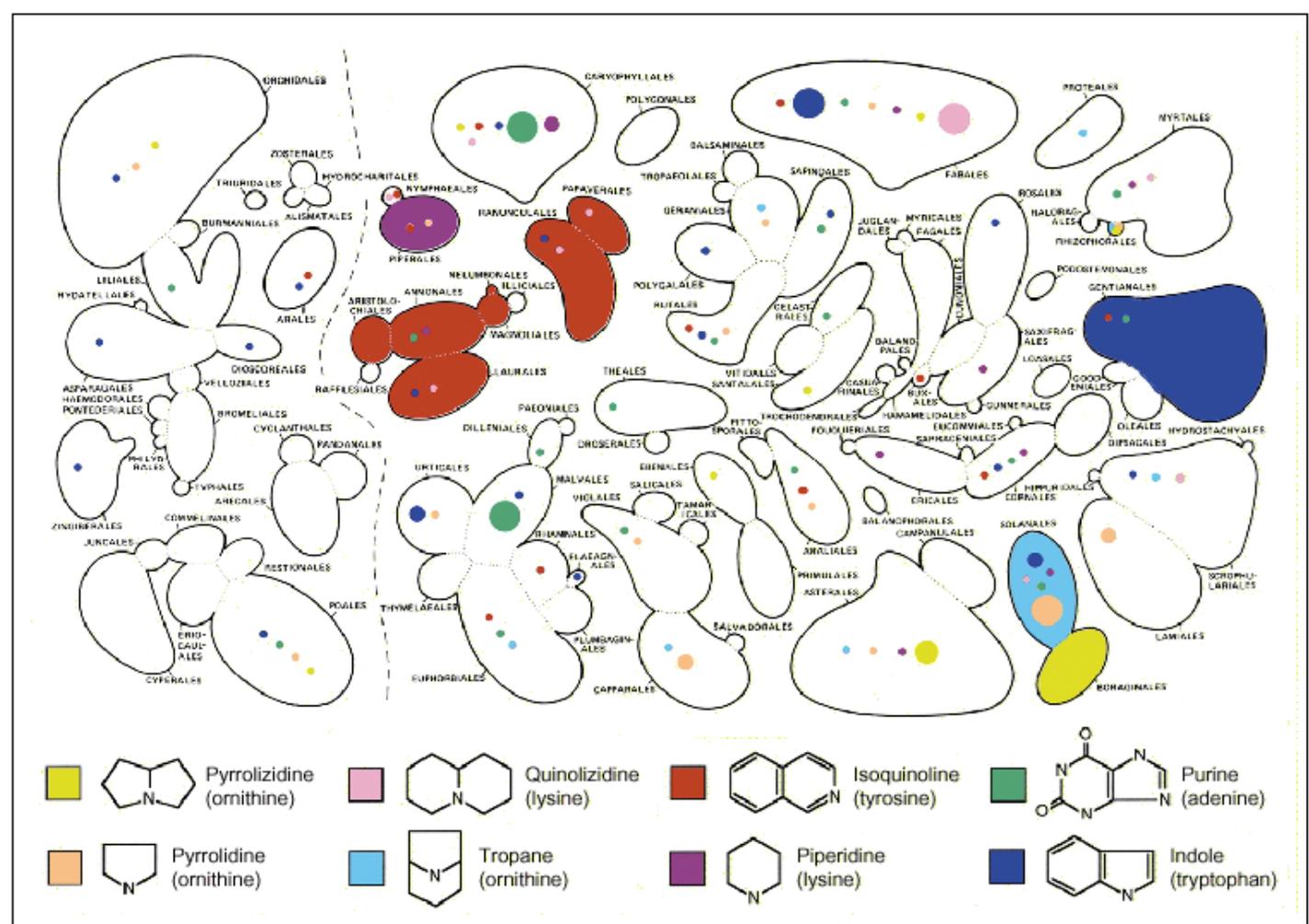
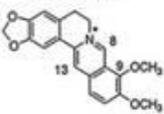
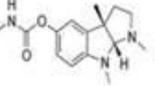
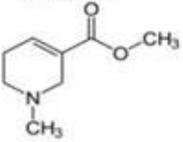
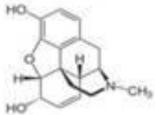
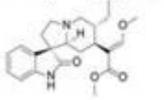
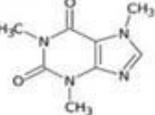
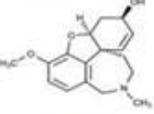
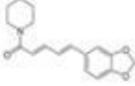
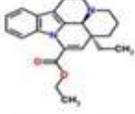
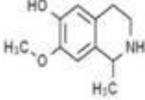
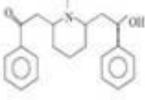
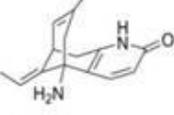
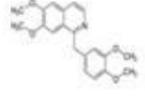
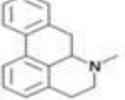
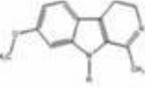
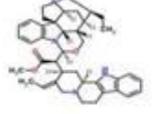
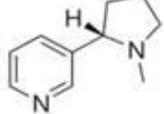
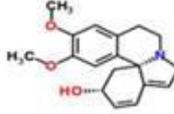


Figure 4. Distribution of selected alkaloids in the angiosperms. Adapted, with permission, from Ref. [43], the figure depicts a phylogenetic tree in transection, with each order represented by a different branch. The thickness of the branch is roughly proportional to the number of species in the order, with the relative position of the orders defined through a consideration of multiple parameters. The distribution of eight major classes of alkaloids is shown. The extent to which an alkaloid type is found in each order is represented as follows: small dots, one to three genera or isolated cases; medium dots, up to 10% of the genera; large dots, up to 25% of the genera; entirely filled, >25% of the genera.

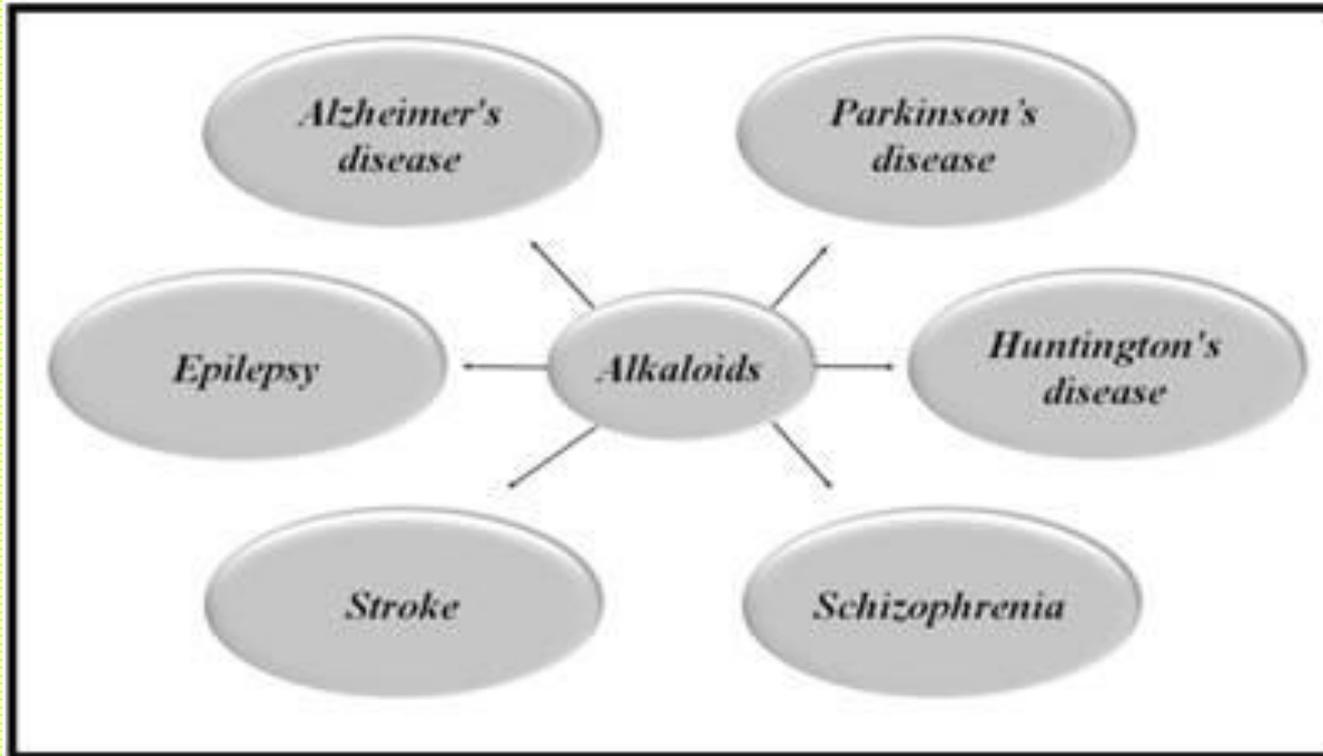
Distribuzione e specie-specificità.

Dove trovare gli alcaloidi.... **Ad ognuno il suo**

<i>Berberis vulgaris</i> 	Berberine 	<i>Physostigmine venosum</i> 	Physostigmine 	<i>Areca catchu</i> 	Arecoline 
<i>Papaver somniferum</i> 	Morphine 	<i>Uncaria rhynchophylla</i> 	Isorhynchophylline 	<i>Coffea arabica</i> 	Caffeine 
<i>Galanthus nivalis</i> 	Galantamine 	<i>Piper nigrum</i> 	Piperine 	<i>Vicia Minor</i> 	Vinopectine 
<i>Salsola oppositifolia</i> 	Salsoline 	<i>Lobelia inflata</i> 	Lobeline 	<i>Huperzia serrate</i> 	Huperzine A 
<i>Hippeastrum vittatum</i> 	Montanine 	<i>Nandina domestica</i> 	Nantenine 	<i>Pegnum harmala</i> 	Harmine 
<i>Geissospermum vellosii</i> 	Geissospermine 	<i>Nicotiana tobaccum</i> 	Nicotine 	<i>Erythrina mulungu</i> 	(+)-erythravine 

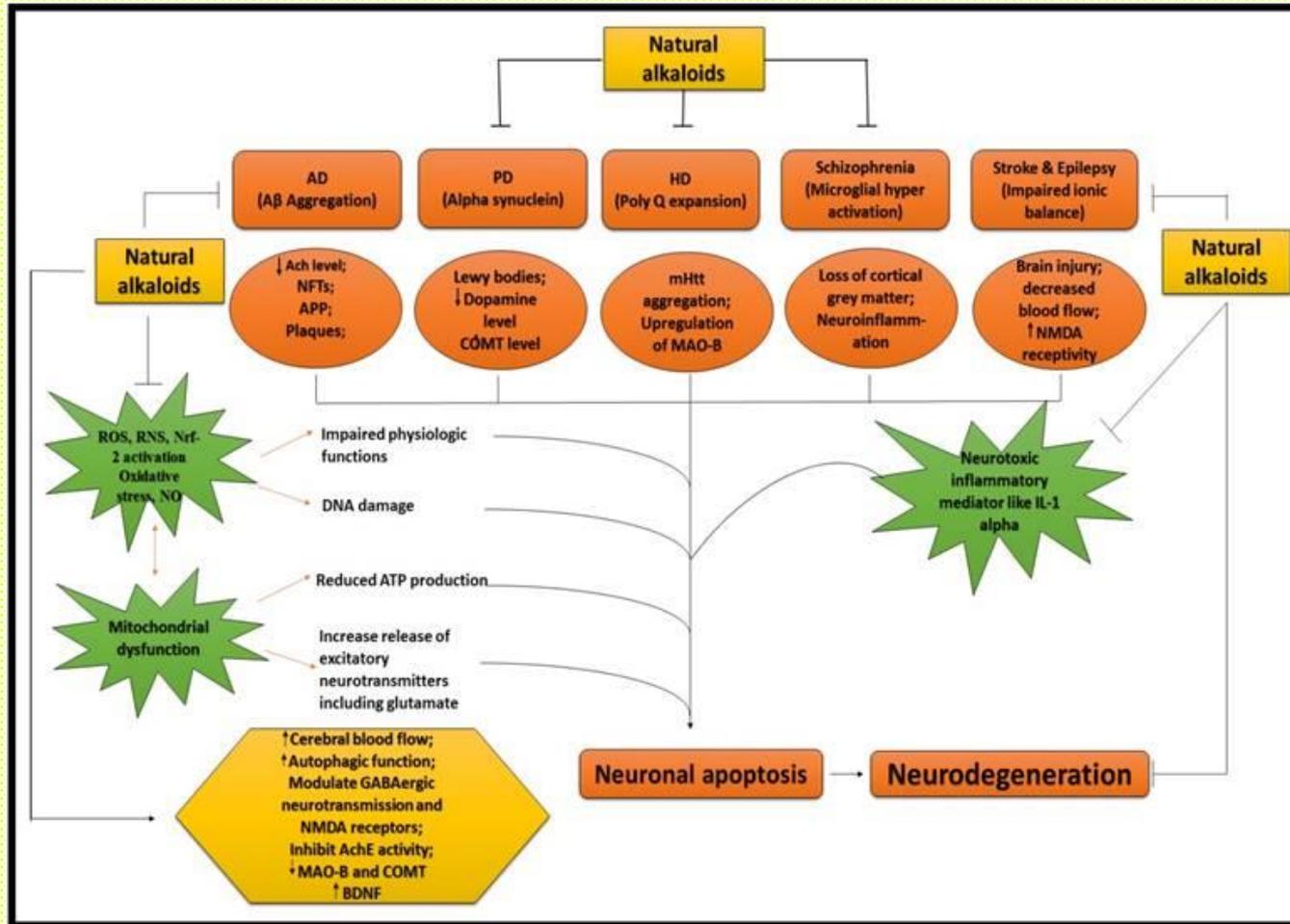
...in caso di necessità, ovviamente!

Trattamento specifico delle malattie neurodegenerative



Infatti: **NEUROPROTECTIVE EFFICACY OF ALKALOIDS**

Nelle giuste dosi bloccano l'apoptosi neuronale (da infiammazione e stress ossidativo) e quindi la neurodegenerazione



Ach = Acetylcholine; **AchE** = Acetylcholinesterase; **APP** = Amyloid precursor protein; **COMT** = Catechol-O-methyltransferase; **MAO-B** = Monoamine oxidase B; **NMDA** = N-methyl-D-aspartate; **IL-1** = Interleukin 1; **ROS** = Reactive oxygen species; **RNS** = Reactive nitrogen species; **NO** = Nitric oxide; **Nrf** = Nuclear factor erythroid; **BDNF** = Brain derived neurotrophic factor

The dietary intake of small doses have therapeutic effect as muscle relaxants, tranquillizers, pain killers, antimicrobials in human beings.



PLANT ALKALOIDS

HEALTH BENEFITS

Curative drugs are either purified natural alkaloids or chemically modified alkaloids.

Alkaloids have been used widely in folk medicine or home remedies.

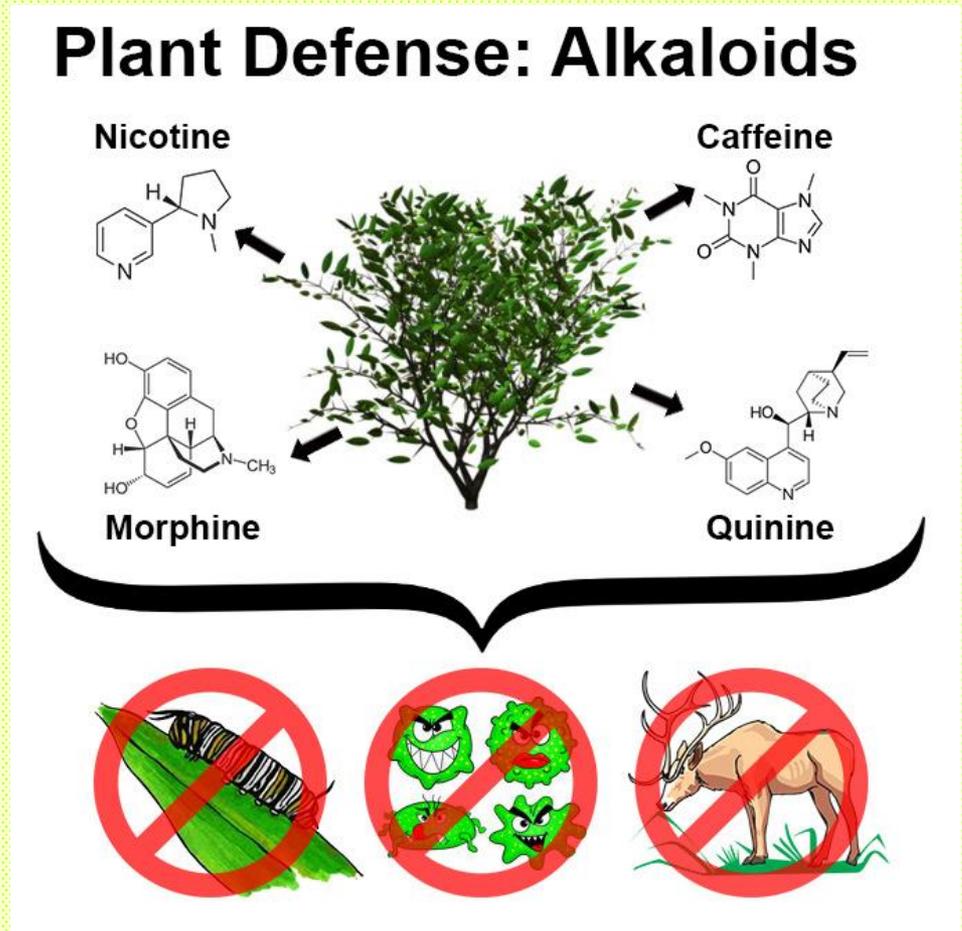
bonvictor.blogspot.com

The dietary intake of small doses of alkaloids have therapeutic effect as muscle relaxants, tranquillizers, pain killers, and antimicrobials in human beings.

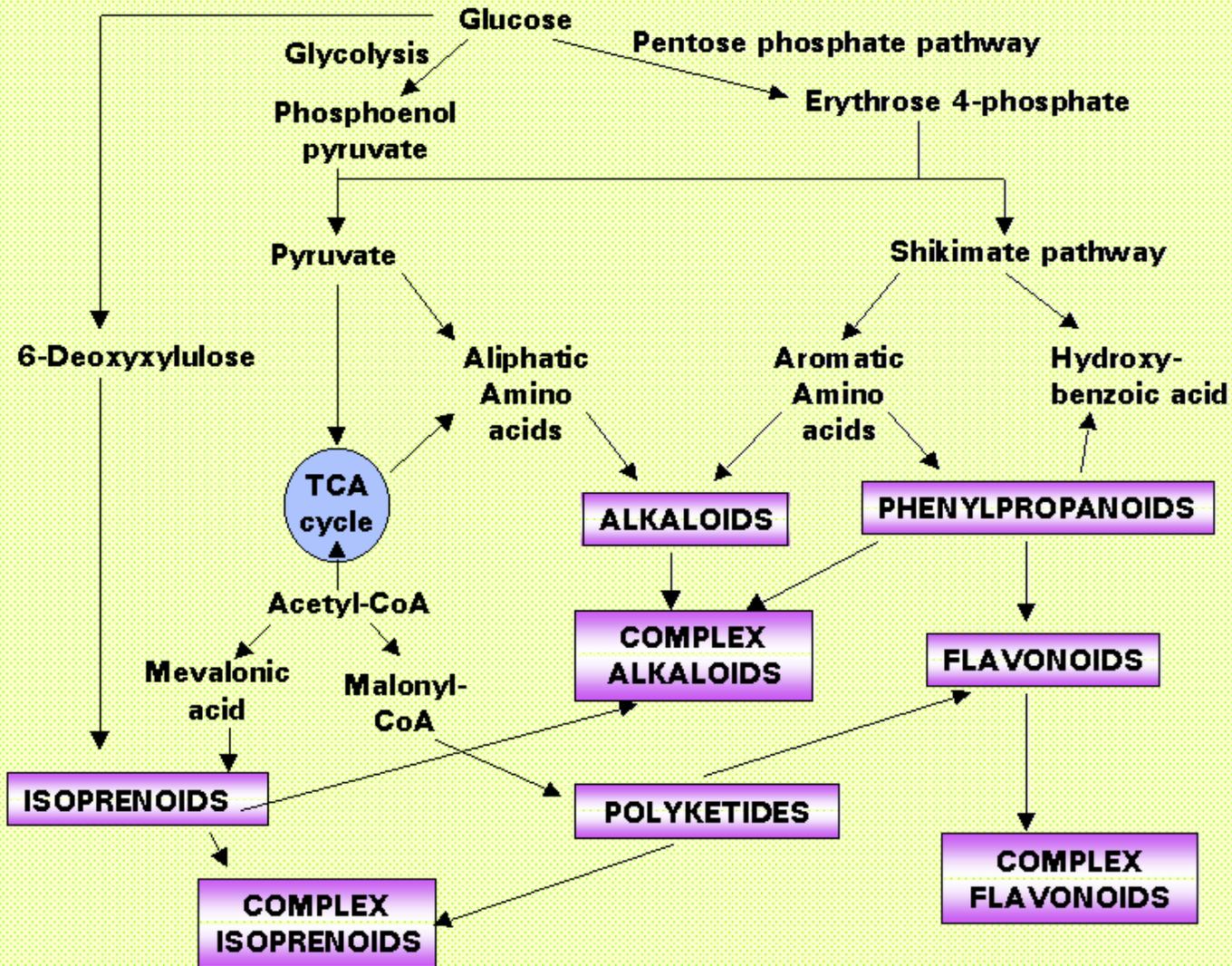
Intake of large doses may result in toxaemia or fatal.

Ma torniamo a vederli dalla parte della pianta.....

Cominciando dalla biosintesi.

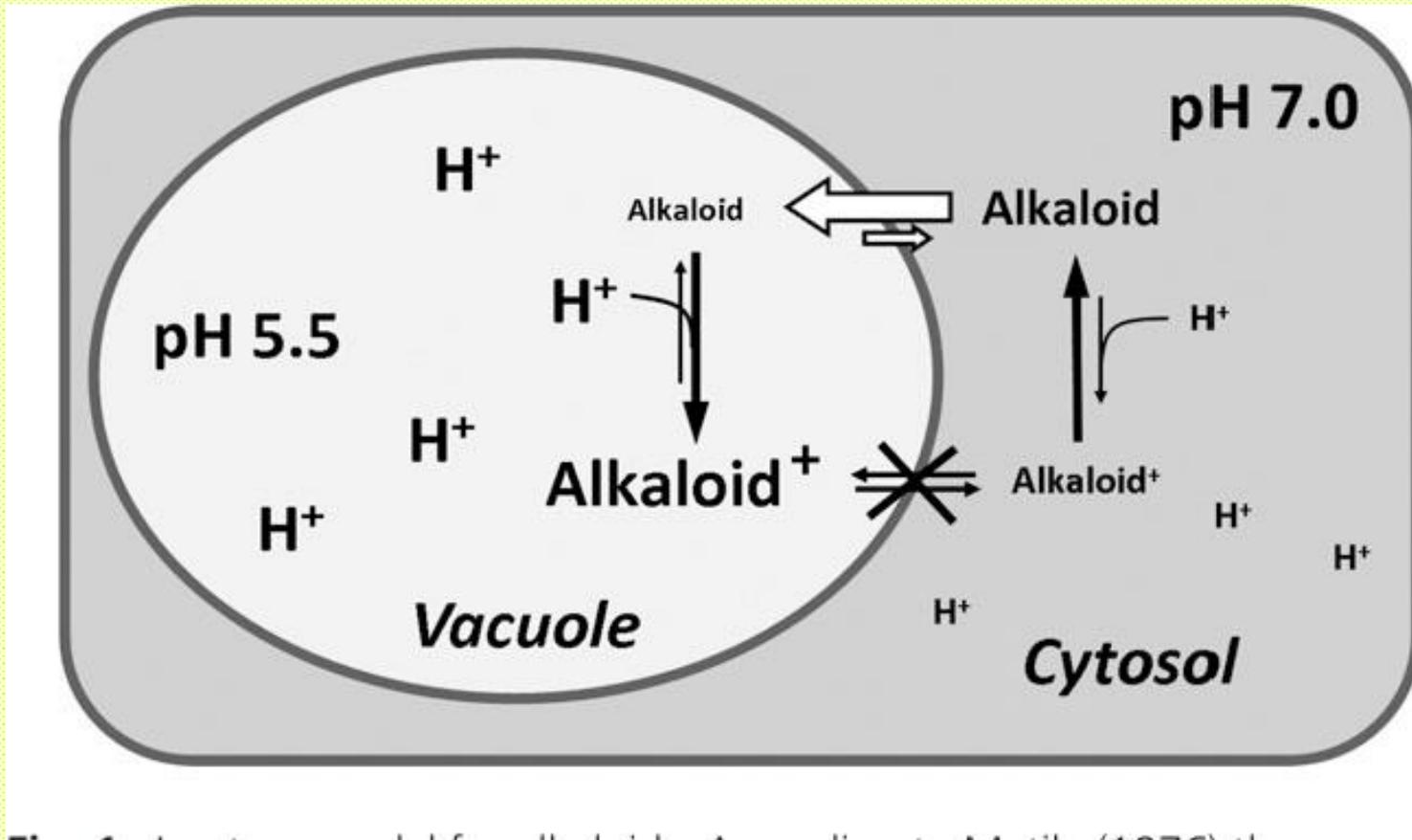


Biosintesi degli alcaloidi e relazioni con gli altri pathways biosintetici delle piante.

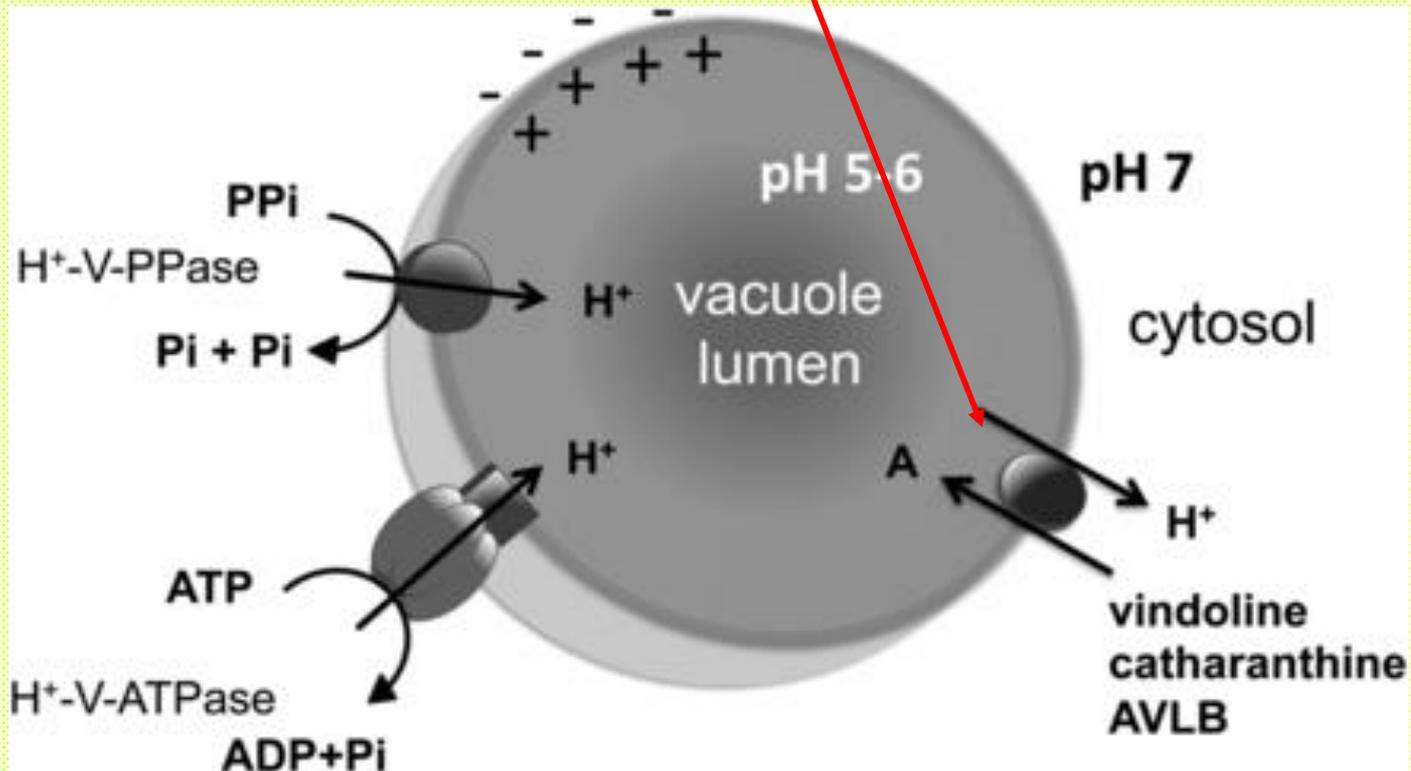


Anche vie biosintetiche miste (es, vie dello scichimato e del mevalonato)

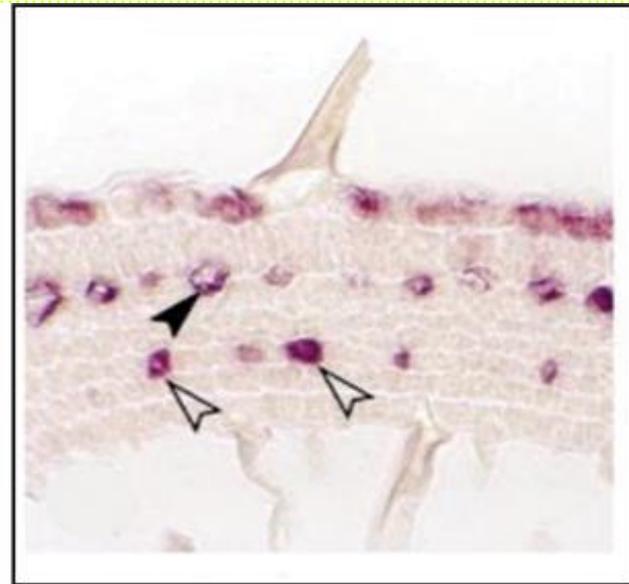
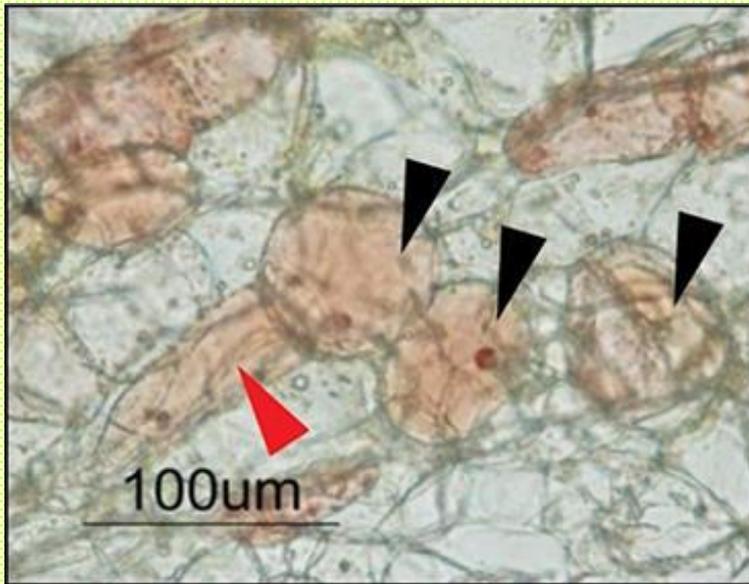
Gli alcaloidi sono «spontaneamente» accumulati nei vacuoli!!!
...il pH



Alcuni alcaloidi, sebbene deprotonati ma di grandi dimensioni, non passano ugualmente le membrane: antiporto con H^+ !

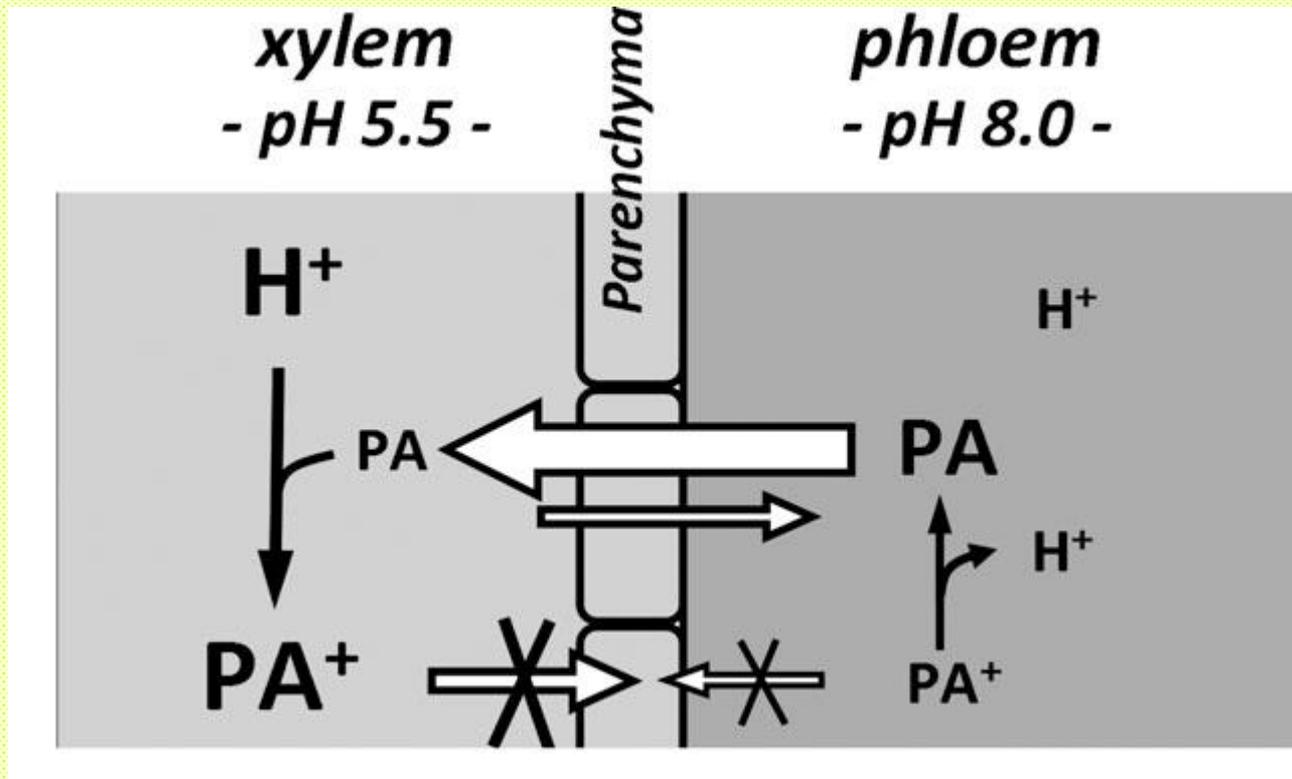


Alcaloidi nei vacuoli!!!



Possono arrivare al floema dalle cellule compagne e da questo possono passivamente raggiungere lo xilema per la loro **redistribuzione all'interno della pianta**,

(es: Passive transfer of pyrrolizidine alkaloids from the slightly alkaline phloem into the acidic xylem).



Per quanto riguarda la distribuzione nella pianta:

Alta eterogeneità!



Distribution in Plant:

- All Parts e.g. **Datura**.
- Barks e.g. **Cinchona**
- Seeds e.g. **Nux vomica**
- Fruits e.g. **Black pepper**
- Latex e.g. **Opium**
- Leaves e.g. **Tobacco**

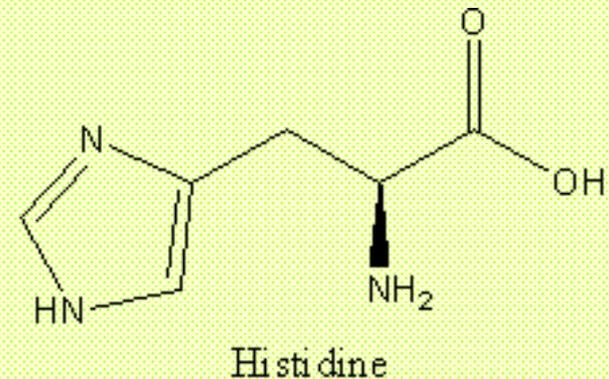
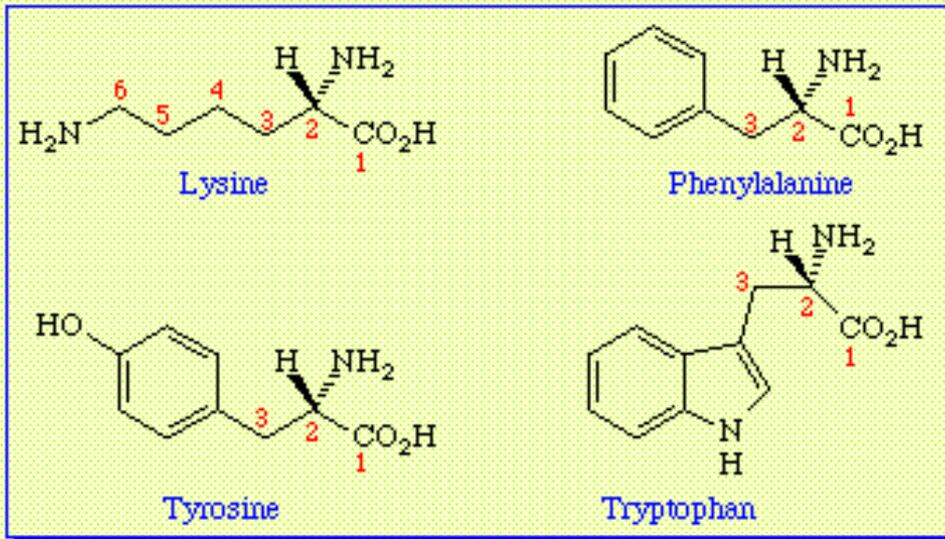


Le reazioni biosintetiche che producono gli alcaloidi riguardano il **metabolismo secondario degli AA**.

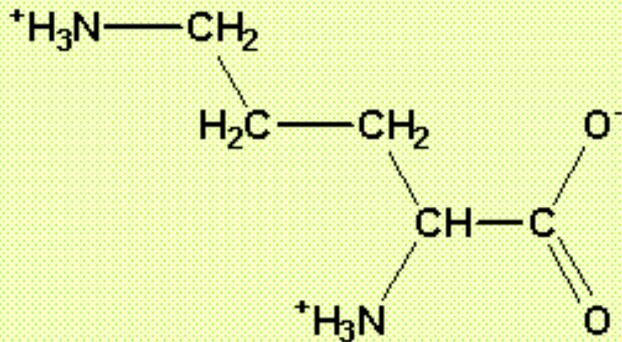
La maggior parte degli alcaloidi deriva da:

decarbossilazione e modificazioni varie

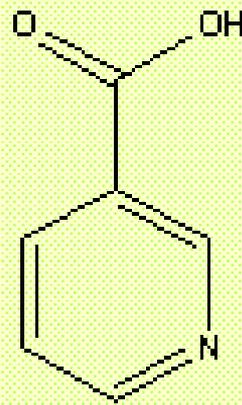
di **lisina, fenilalanina, tirosina, triptofano ed istidina**.



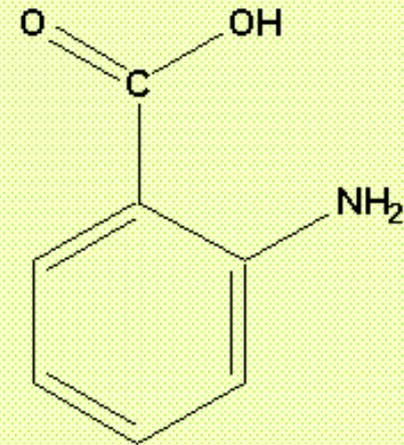
In più, alcuni alcaloidi derivano dall'AA non proteico **ornitina**, ed anche dall'**acido nicotnico** (vitamina B3) e dall'**acido antranilico** (dalla via dell'acido scichimico).



L-Ornithine



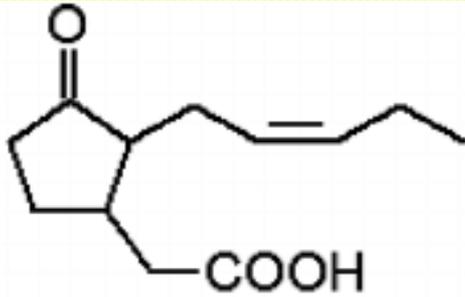
Acido nicotnico



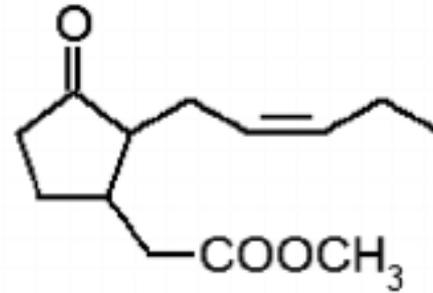
Anthranilic Acid (Anthranilate)

Regolazione della sintesi degli alcaloidi

Jasmonato e metiljasmonato



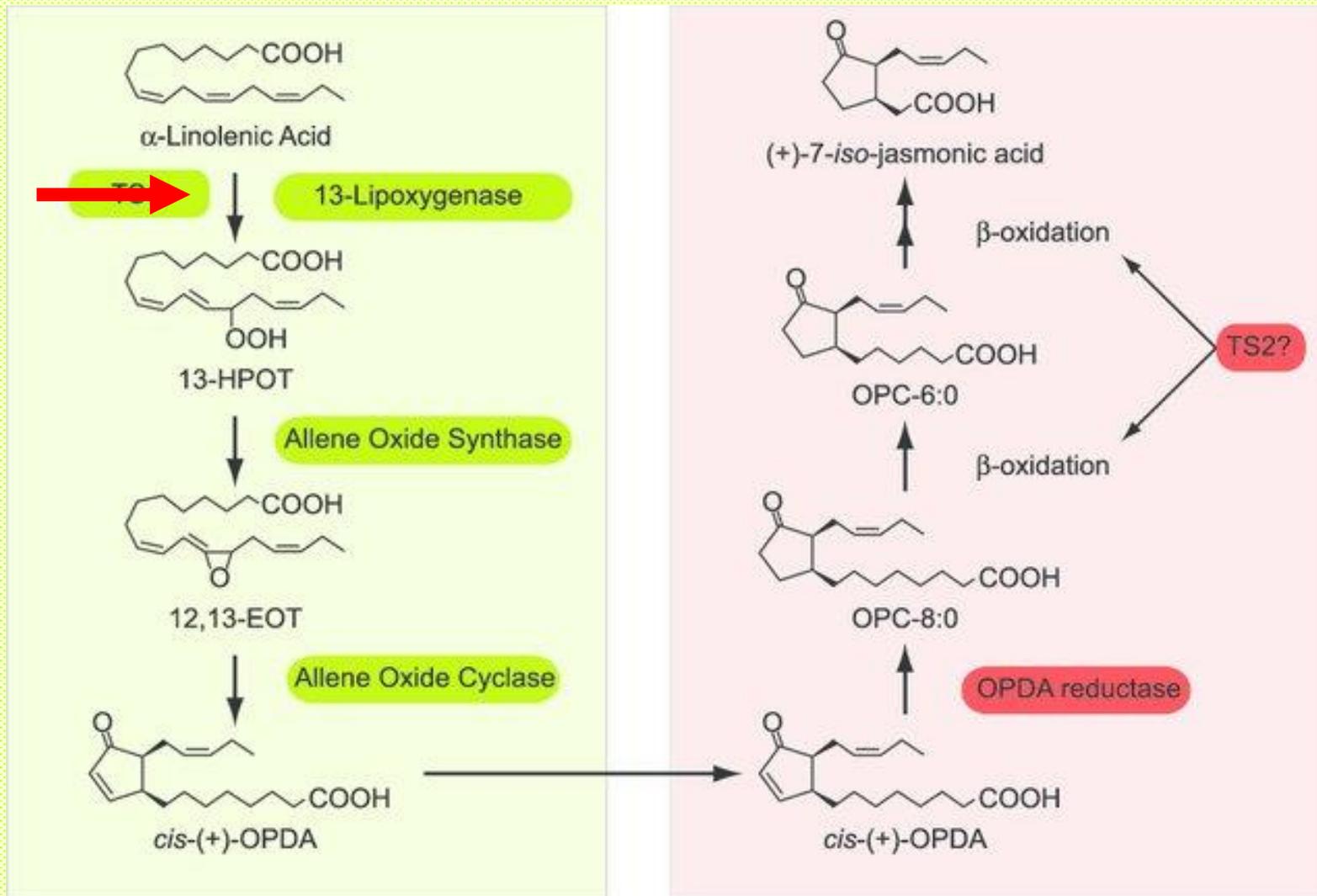
Jasmonic acid (JA)



Methyl Jasmonate (MJ)

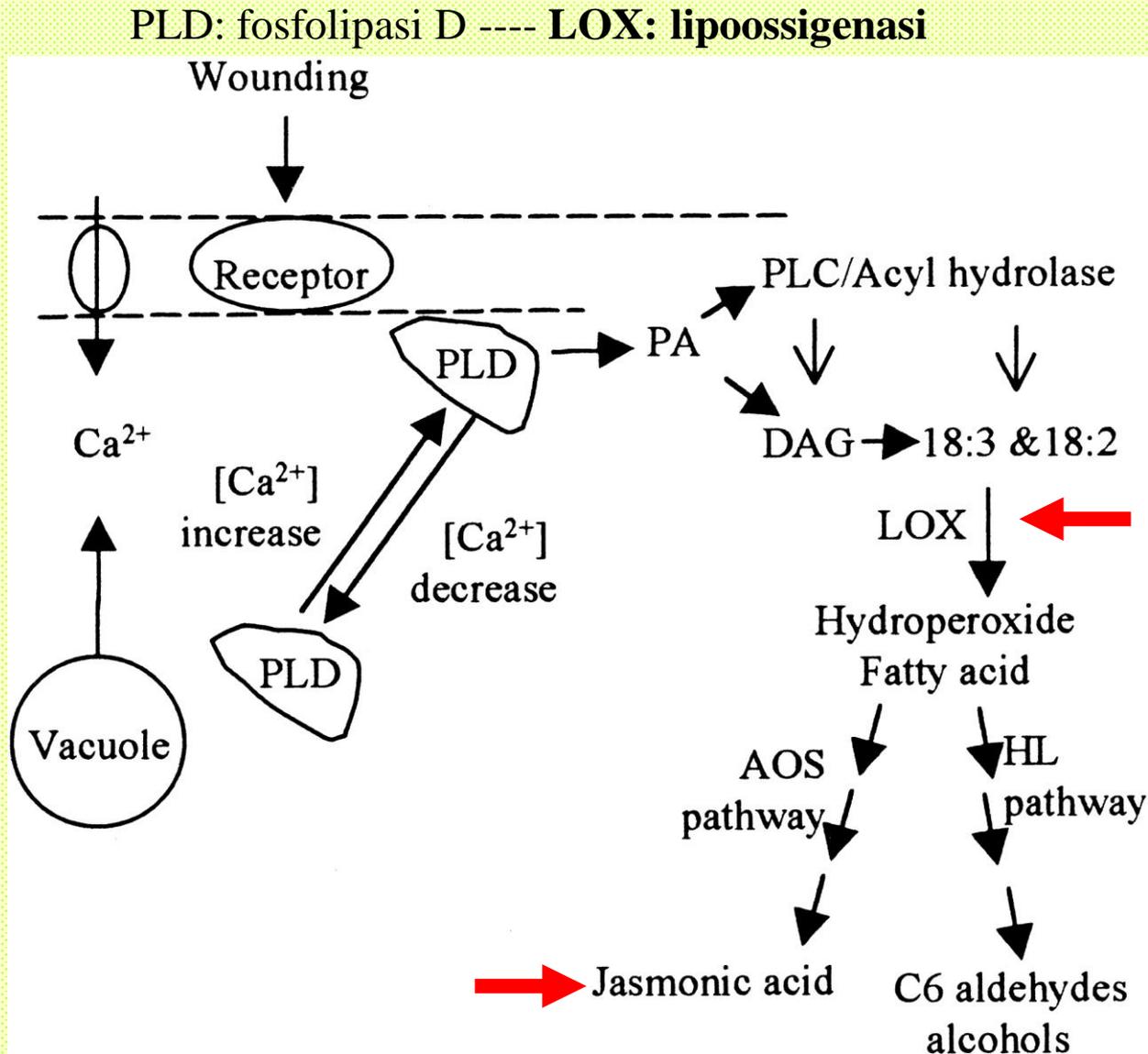
**Ormoni delle piante (sembrano prostaglandine!!!)
derivati dagli acidi grassi e coinvolti nelle regolazioni
delle risposte di difesa come la produzione dei
metaboliti secondari!**

Via biosintetica del jasmonato: dall'acido linolenico via lipoossigenasi



Dalle ferite alla produzione di alcaloidi attraverso il jasmonato....

Recettore, via del calcio, attivazione di enzimi vari (fosfolipasi ed altri) fino alla produzione del linolenico per idrolisi dei fosfolipidi di membrana.



Metaboliti secondari indotti dal jasmonato

Sintesi in presenza di un **ELICITORE**

(qualsiasi molecola che induce nella pianta una risposta di difesa, da molecole derivate dai microrganismi a frammenti della parete della pianta, a metalli pesanti....)

L'elicitore fa scattare la sintesi del jasmonato che induce le vie biosintetiche di vari metaboliti secondari

Esempio: alcaloidi ed estratto di lievito

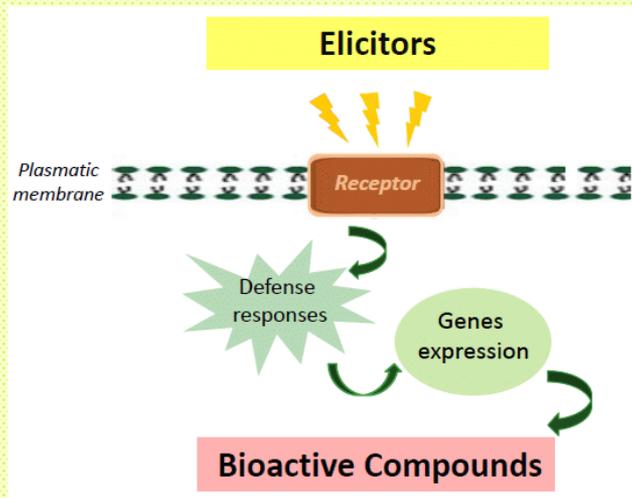


Table 1. Examples of plant secondary metabolites induced by jasmonates

Metabolite class and subclass	Plant species
Polyamines	<i>Hyoscyamus muticus</i>
Coumaroyl-conjugated polyamines	<i>Hordeum vulgare</i>
Antraquinones	<i>Rubia tinctorum</i>
Naphthoquinones	<i>Lithospermum erythrorhizon</i>
Gum (polysaccharide)	<i>Prunus persica</i> <i>Tulipa gesneriana</i>
Terpenoids	
Diterpenes (taxol)	<i>Taxus spp.</i>
Sesquiterpenes	<i>Lactuca sativa</i> <i>Phaseolus lunatus</i> <i>Zea mays</i>
Triterpenes	<i>Scutellaria baicalensis</i>
Alkaloids	
Acridone	<i>Ruta chalepensis</i>
Nicotine	<i>Nicotiana spp.</i>
Tropane	<i>Datura stramonium</i>
Benzylisoquinoline	<i>Eschscholzia californica</i> <i>Papaver somniferum</i> <i>Thalictrum tuberosum</i>
Terpenoid indole	<i>Catharanthus roseus</i> <i>Cinchona ledgeriana</i> <i>Rauwolfia spp.</i>
Phenylpropanoids	
Rosmarinic acid	<i>Coleus blumei</i> <i>Lithospermum erythrorhizon</i>
Coumarins	<i>Nicotiana tabacum</i>
Furanocoumarins	<i>Petroselinum crispum</i>
Flavonoids	<i>Arabidopsis thaliana</i> <i>Crotalaria cobalticola</i> <i>Glycine max</i> <i>Oryza sativa</i> <i>Petroselinum crispum</i> <i>Prunus persica</i> <i>Tulipa gesneriana</i>

Le ferite producono elicitori!!!!!!! Quindi...

Elicitore



Aumento del calcio
citoplasmatico

Attivazione di una lipasi
che libera acido
linolenico



Aumento della sintesi di
jasmonato

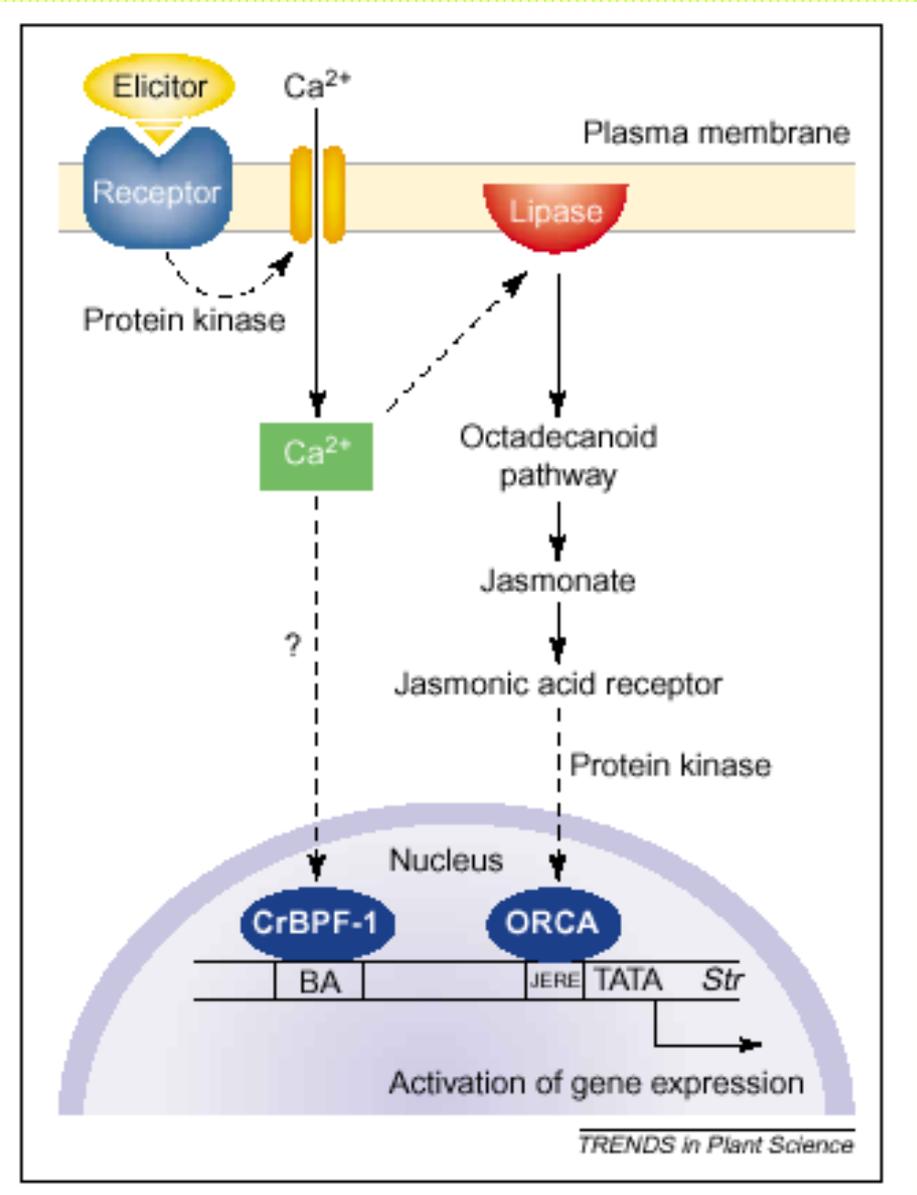


Cascata di fosforilazioni

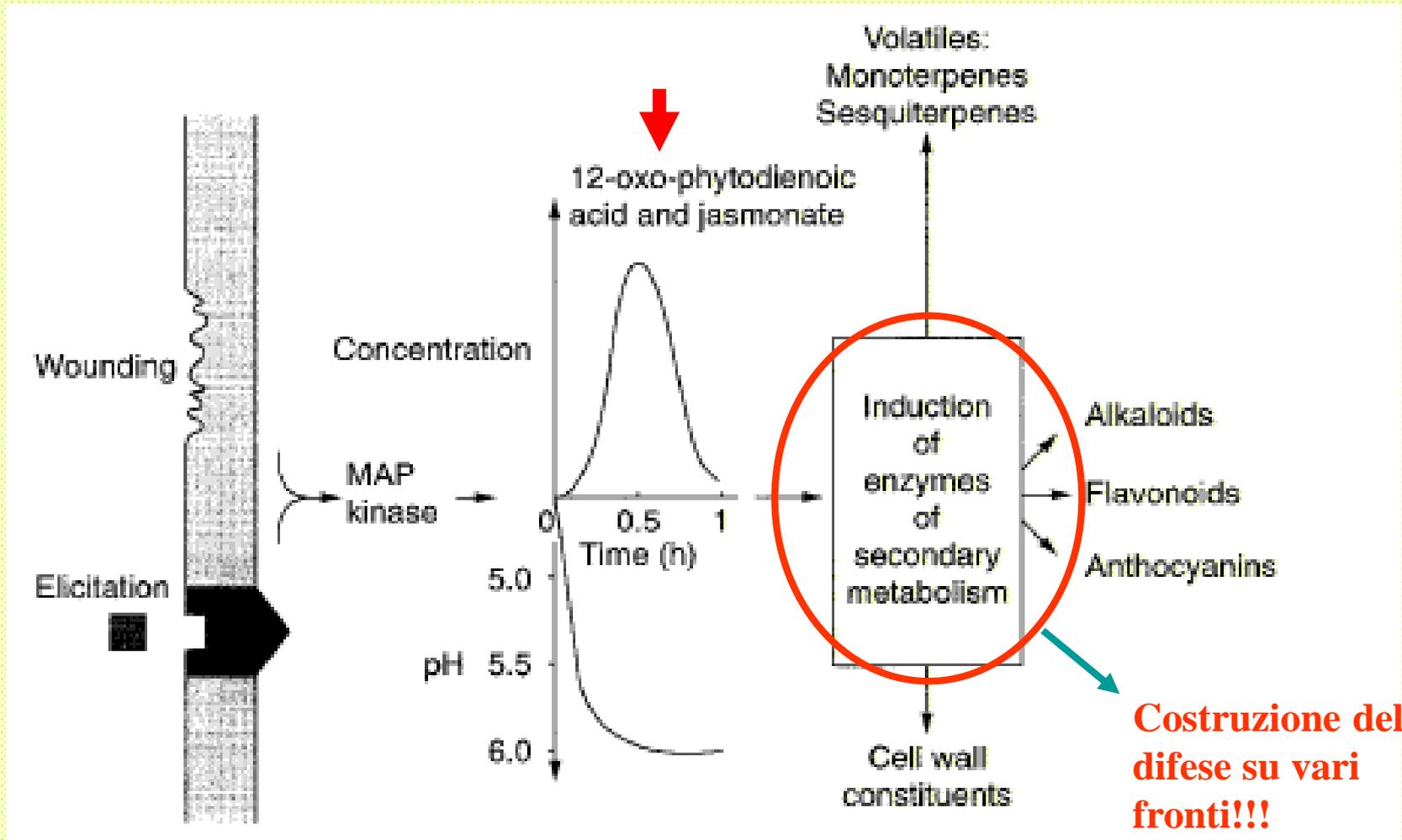


Risposta «multipurpose» verso
i nemici naturali

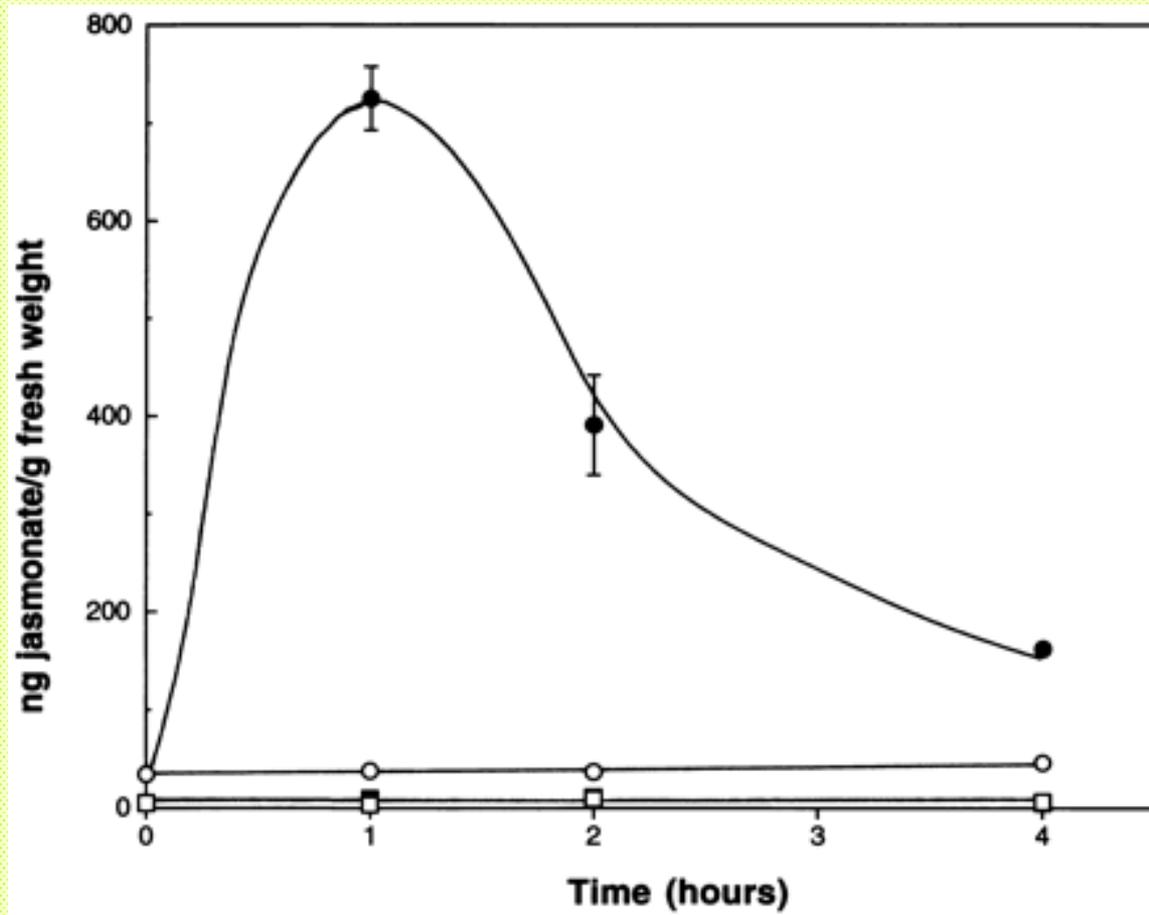
ORCA octadecanoid-derivative responsive catharanthus AP2-domain protein



Dallo stress biotico allo spike di jasmonato in soli 30min.....

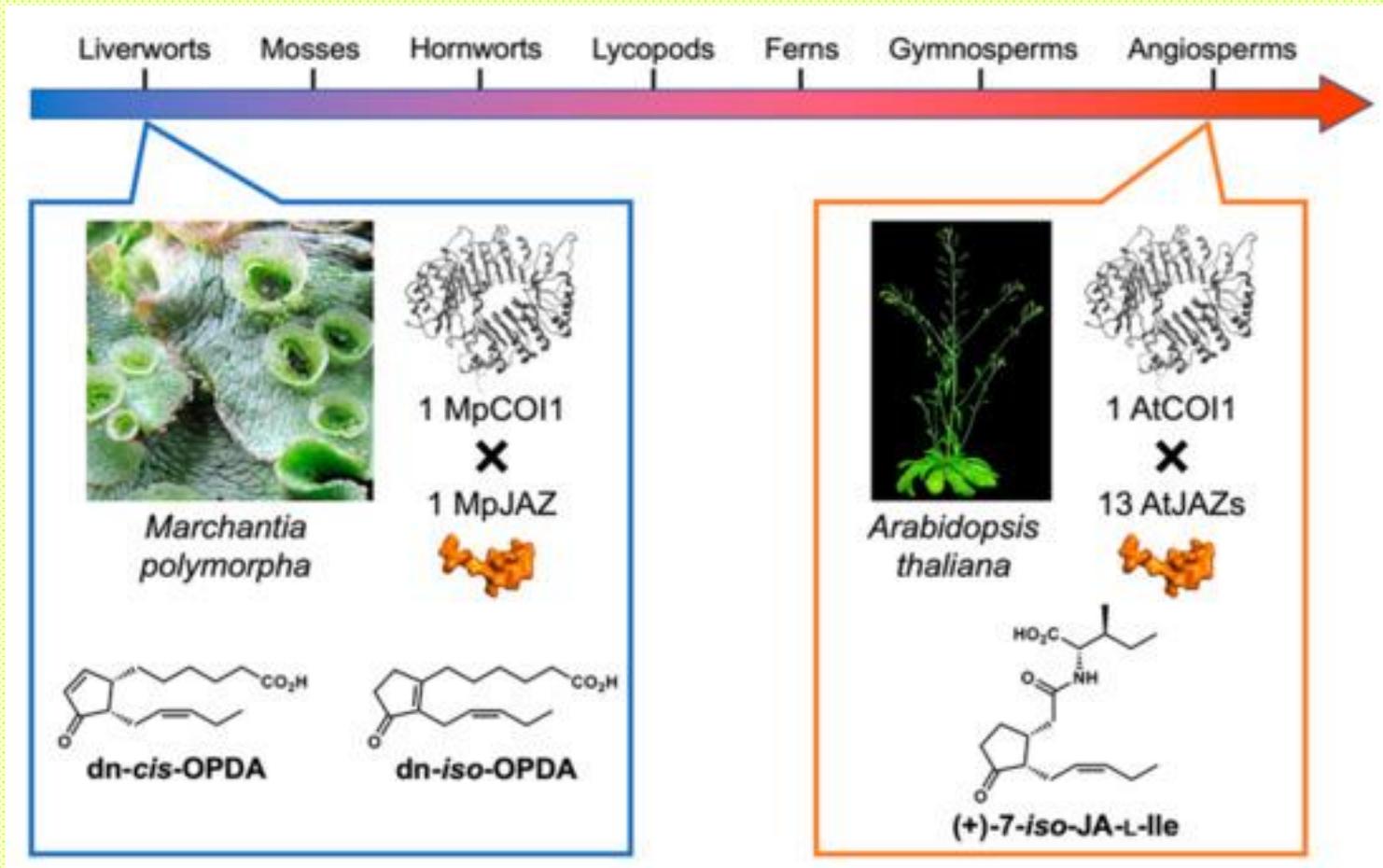


Foglie di *Arabidopsis thaliana* brucate da larve.... Quasi un milligrammo a grammo di peso nel giro di una ora!!!



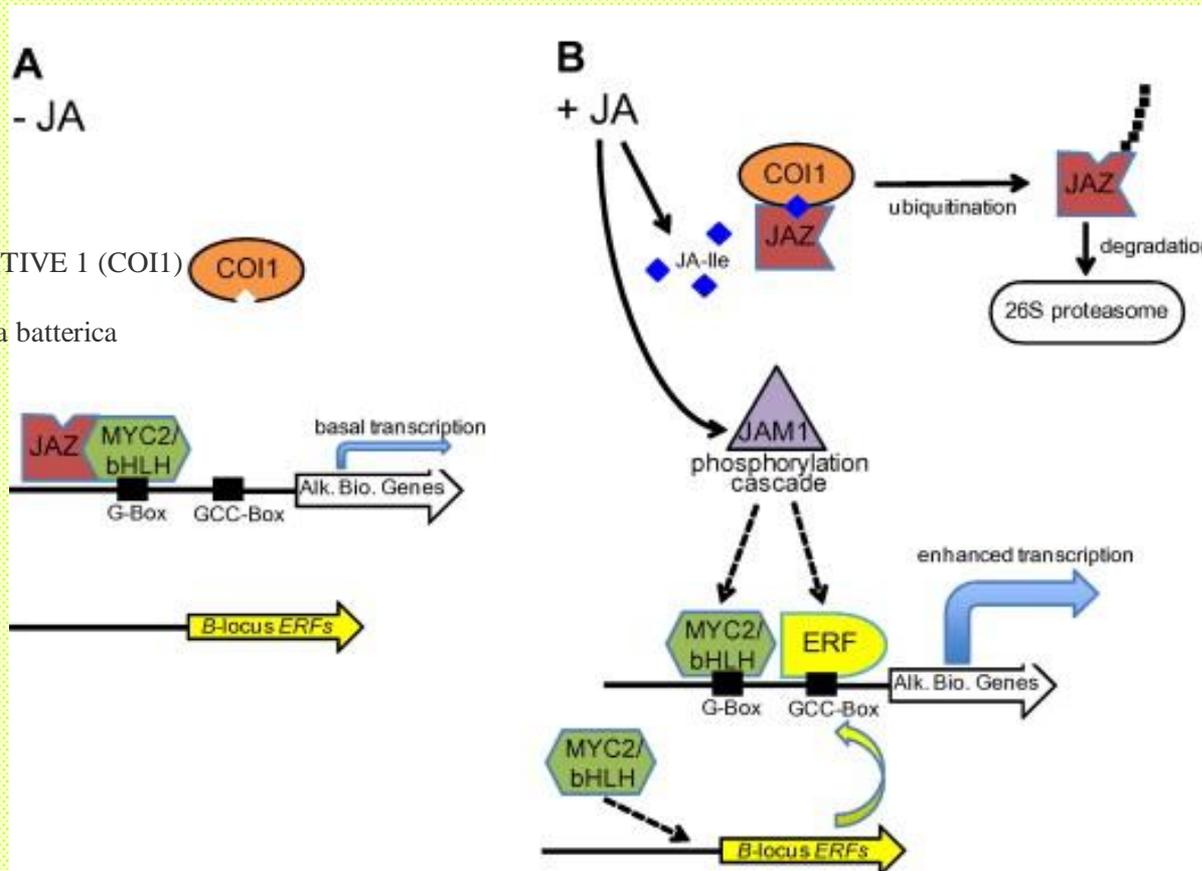
Ligand-receptor coevolution in jasmonate signaling.

JA e simili si sono evoluti in fretta e tutte le piante li fanno, devono funzionare proprio bene...



Via di segnalazione JA dipendente per la biosintesi degli alcaloidi

Rimozione del repressore JAZ (JASMONATE ZIM DOMAIN) più cascata di fosforilazioni

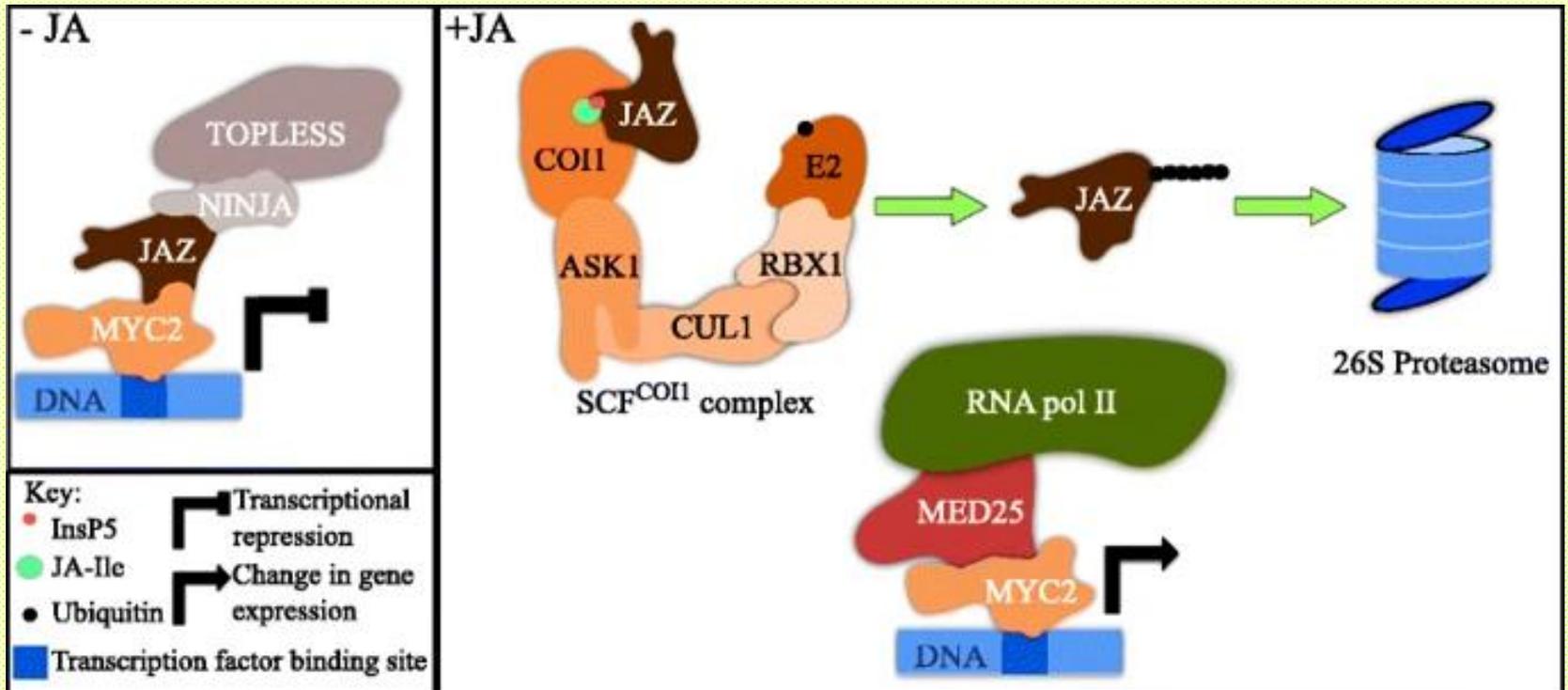


CORONATINE INSENSITIVE 1 (COI1)

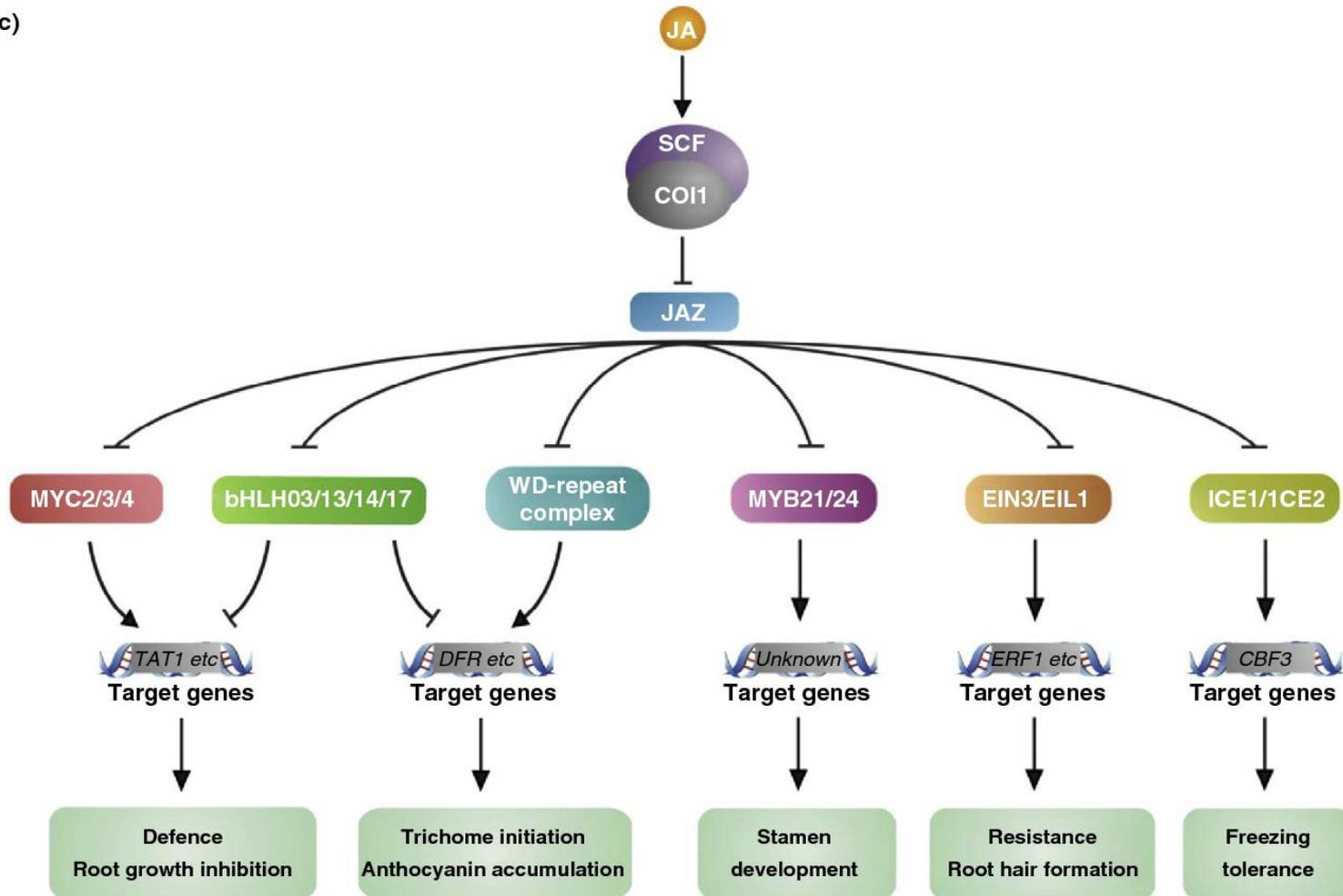
La coronatina è una tossina batterica

- (A) In the absence of JA, MYC2/bHLH is bound by JAZ, which inhibits the ability of MYC/bHLH to activate transcription of alkaloid biosynthetic genes.
- (B) In the presence of JA (JA-Ile), COI1 binds to JAZ and mediates its degradation through the 26S proteasome complex. In the absence of JAZ, MYC2/bHLH binding to the G-box motif results in the activation of gene transcription. MYC2/bHLH also induces the transcription of the B-associated *ERF* genes, enabling further stimulation of alkaloid biosynthetic gene transcription via the binding of the ERF proteins to the GCC-box. JA also stimulates this process through initiating a JAM1-mediated phosphorylation cascade.

Una bella immagine di come sia possibile mandare al proteasoma un inibitore....



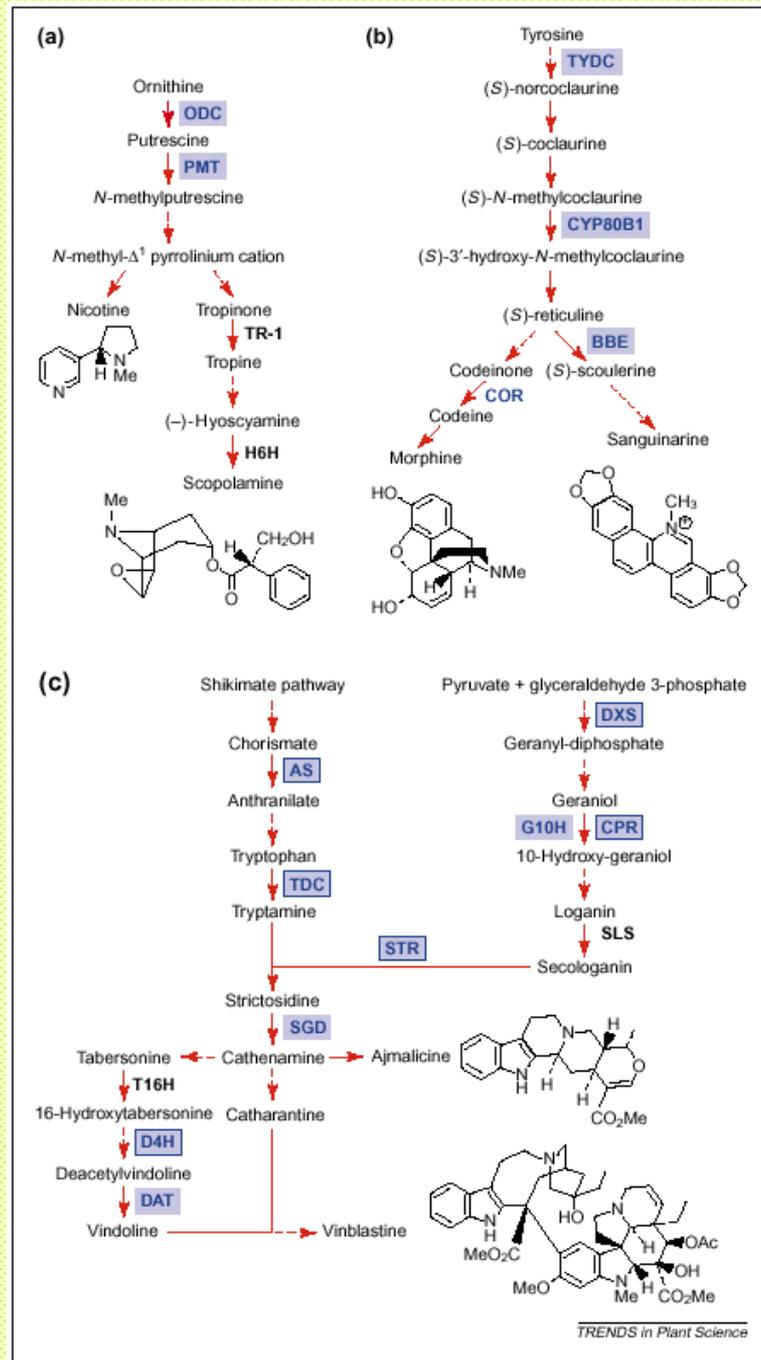
(c)



Current Opinion in Plant Biology

Il JA innesca tante risposte diverse perché JAZ inibisce tanti geni diversi...

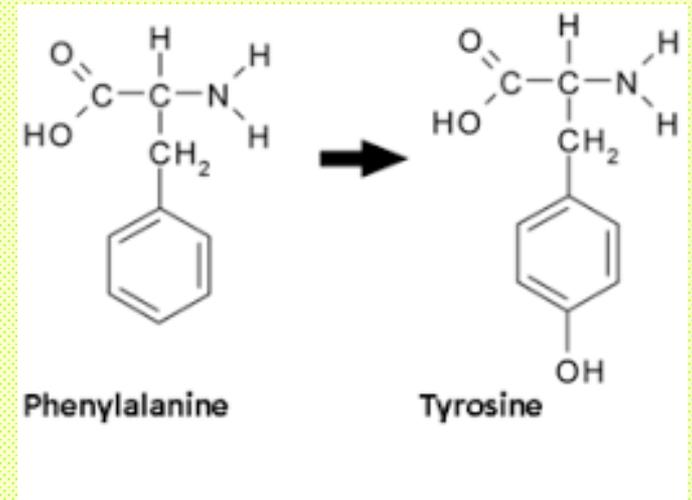
Alcuni enzimi della via degli alcaloidi noti per essere indotti dal jasmonato



Alcaloidi derivati dalla **fenilalanina** e dalla **tirosina**

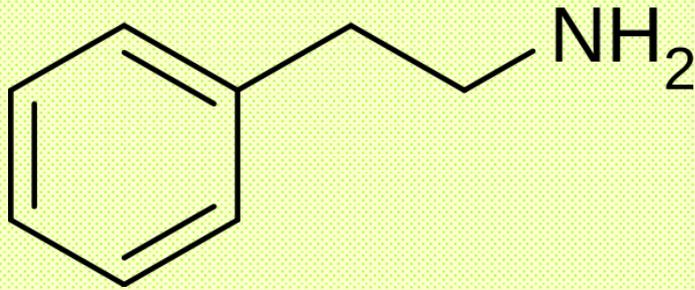
1) Alcaloidi feniletilamminici

2) Alcaloidi isochinolinici

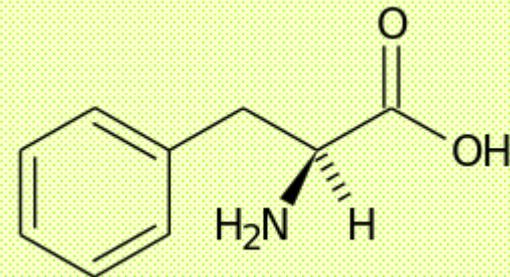


The recommended daily intake of phenylalanine and tyrosine is 25mg per kilogram

1) Alcaloidi feniletilamminici: Scheletro comune della feniletilammina



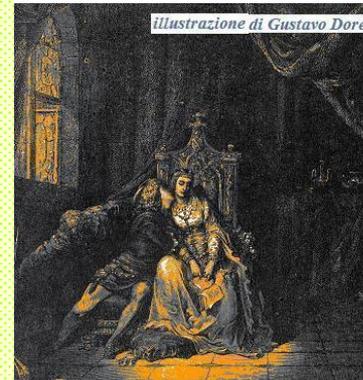
E' sintetizzata dalla Phe per decarbossilazione



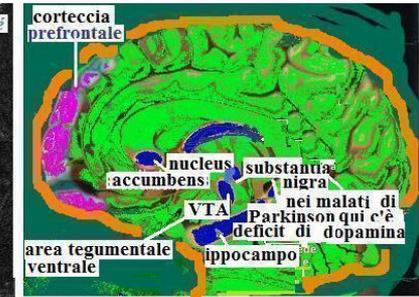
le piante la usano come **partenza per una intera classe di alcaloidi.**
ha comunque anche azione antimicrobica anche così come è (meccanismo ?).

E' un neurotrasmettitore vero e proprio sintetizzato dai mammiferi...

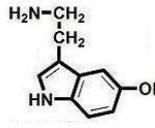
le molecole che ci fanno innamorare



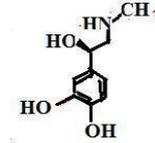
Quel giorno più non vi leggemmo avante
PAOLO E FRANCESCA (Inferno V)



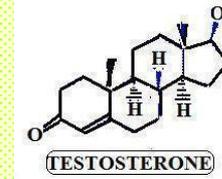
ZONE DEL CERVELLO DOVE SI ACCUMULA LA DOPAMINA (IN BLU), CHE TRASMETTONO ALLA CORTECCIA PREFRONTALE (IN VIOLETTO). ESSA DIVIENE LA FONTE DEL PIACERE



SEROTONINA



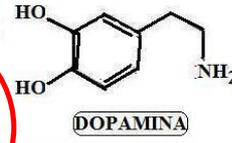
ADRENALINA



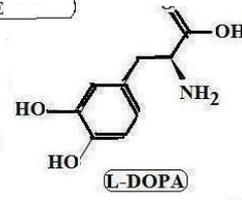
TESTOSTERONE



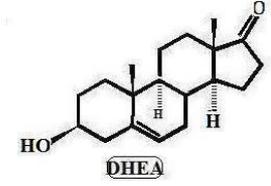
FENILETILAMMINA



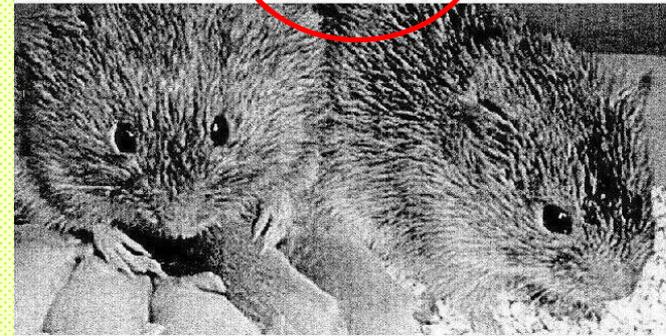
DOPAMINA



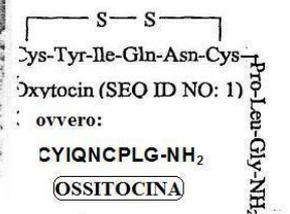
L-DOPA



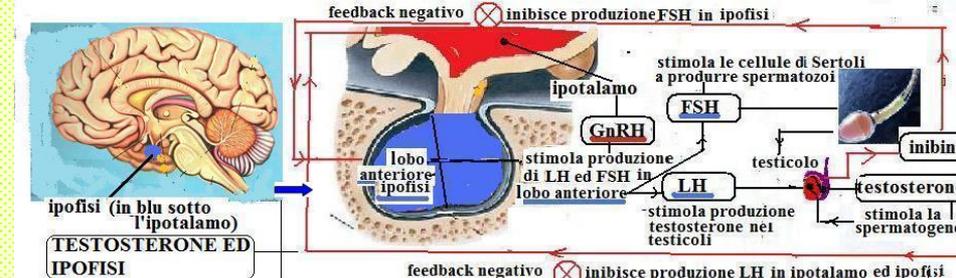
DHEA



TOPI DELLE PRATERIE CARICHI DI OSSITOCINA



OSSITOCINA



E' uno dei mediatori biochimici che ricoprono un ruolo importante nell'innamoramento (mantiene lo stato di attenzione e quindi mima la chimica dell'innamoramento).

E' contenuta in diversi alimenti: cioccolato, vini

alimenti che subiscono fermentazione microbica come i formaggi.

Nello stomaco la feniletilammina viene degradata dall'enzima MAO-B, per cui non si ritiene che, assunta per via alimentare, possa avere effetti psicoattivi.

Alti dosaggi per raggiungere il cervello.

Venduta come integratore dietetico per: Curare la depressione Favorire la perdita di peso

Agisce in modo simile alle anfetamine:

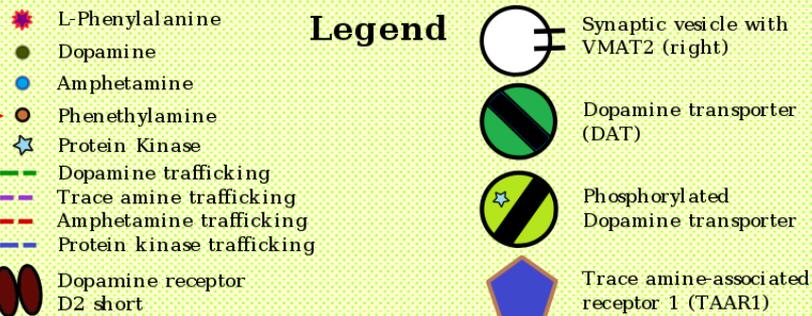
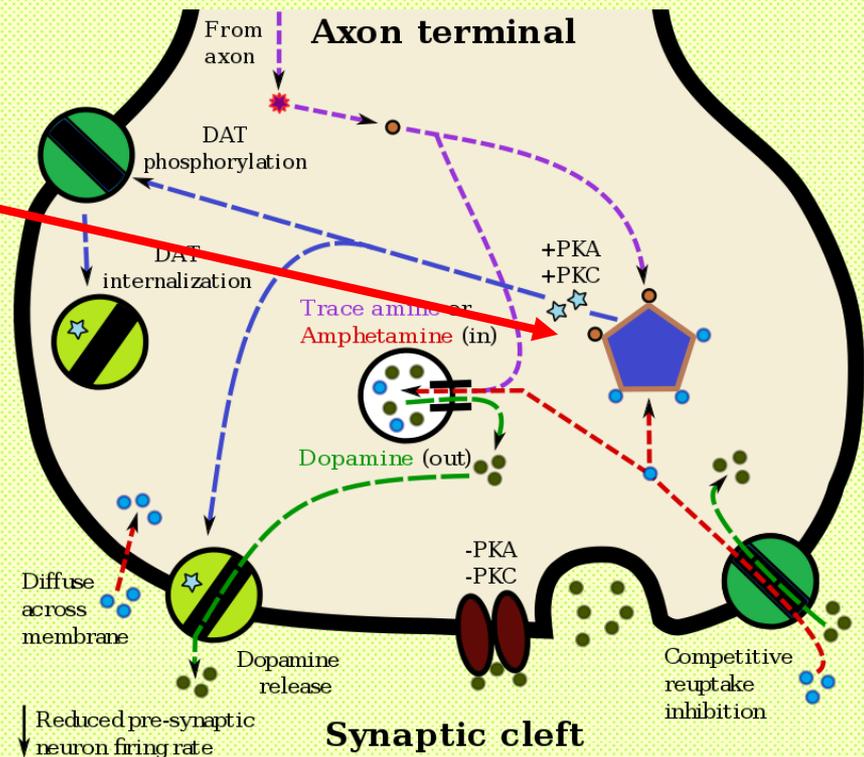
Permea le membrane per diffusione e si lega al

Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1)

È un recettore intracellulare accoppiato alle proteine G

Media il rilascio di neurotrasmettitori vari:

Norepinefrina
Serotonina
Dopamina
Acetilcolina



Cibi ricchi in feniletilamina: buoni per l'umore!!!!

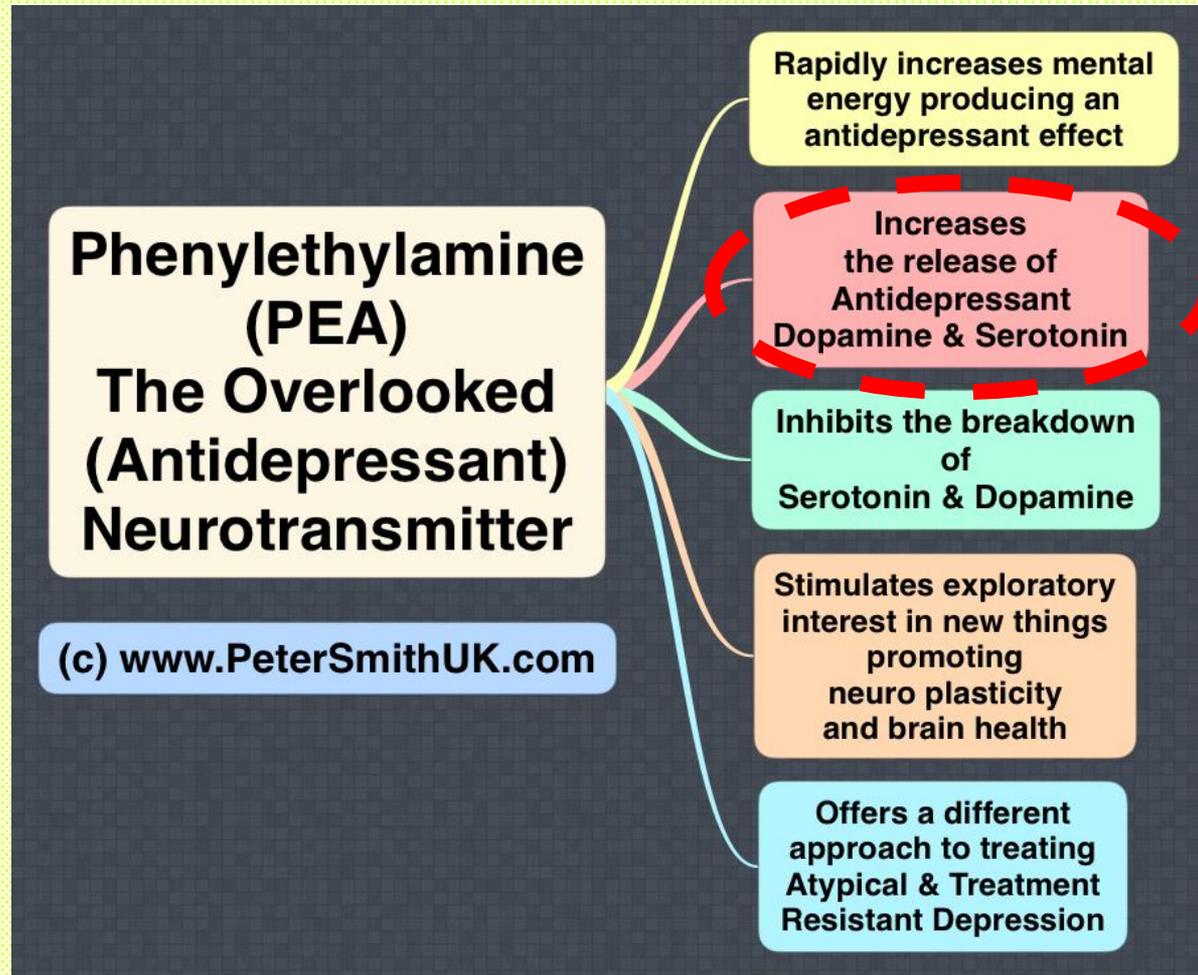
FOODS for MOODS

Asparagus
Stay Calm
Folate and other B vitamins make this a top food for keeping your cool. Blanch for crisp enjoyment as a side dish or enjoy raw in a salad.

Berries
Stay Calm
Three cheers for vitamin C. Researchers found that despite stressful encounters, people who consumed foods rich in vitamin C, had lower blood pressure than those that did not. Berries are packed with vitamin C and taste delicious alone or in salads and yogurt.

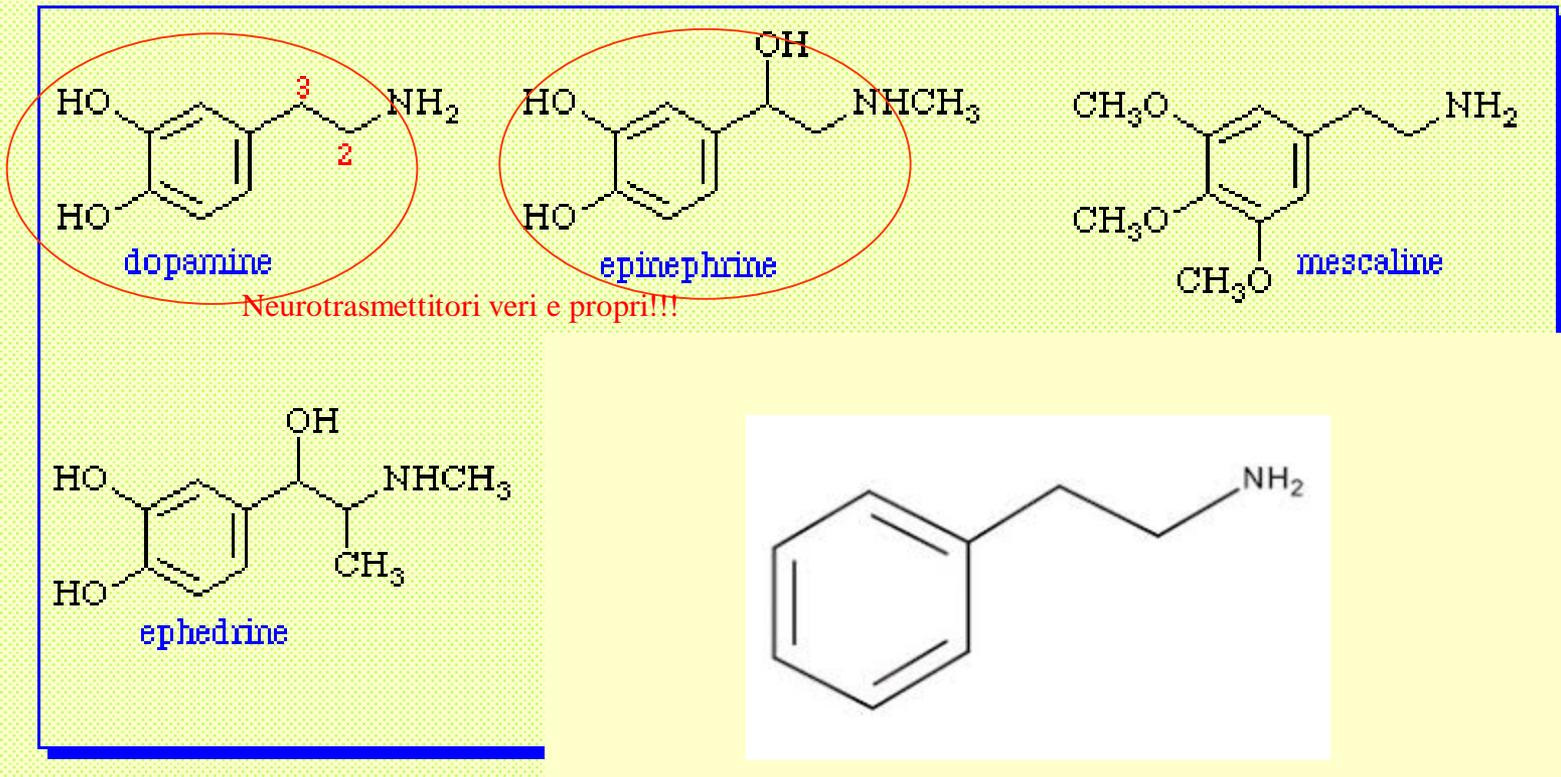
Watermelon
Boosts Libido
This summer favorite is loaded with an amino acid, known as citrulline, which is used by the body to synthesize arginine, another amino acid, essential to vascular health. Guys and gals can benefit from biting into the juicy melon – for men, it means a healthy erection and for the ladies, studies have shown a boost in desire.

Chocolate
Boosts Libido
A chocolate a day ensures desire will stay... or something like that. Researchers have found countless benefits linked to the consumption of chocolate, in moderate portions, including their high PEA (phenylethylamine) content. PEA fuels the release of endorphins and serotonin – natural mood-boosters – that will improve your longing for a little one-on-one time with your lover.



Dalla feniletilammina sono poi sintetizzate molte altre molecole....

Dopamina ed epinefrina a confronto con alcuni esempi di questa classe di alcaloidi con la feniletilammina come molecola di partenza:



Vediamone alcune...

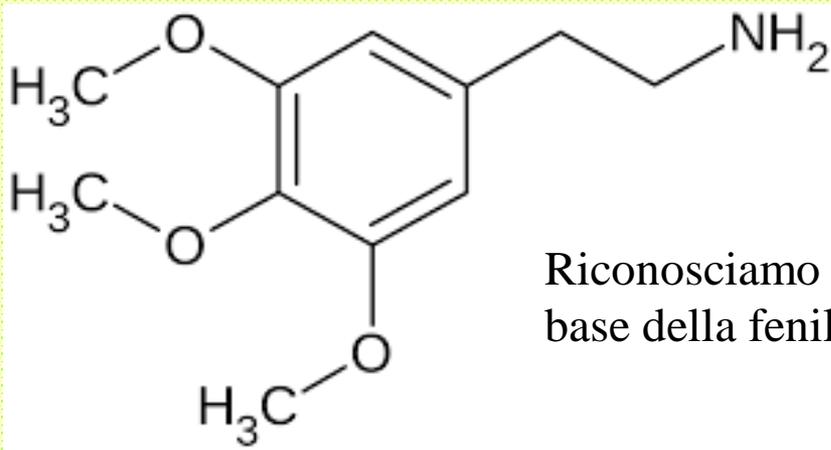
L'esempio di alcaloide feniletilamminico
più famoso:
la **mescalina**,
allucinogeno presente nel cactus peyote
Lophophora williamsii, psicotropo ed
allucinogeno, originario del Messico.



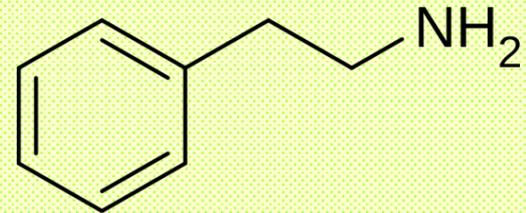
Essiccato (mescal buttons), tagliato a fettine, masticato (però è parecchio amaro..) o bollito per fare tisane



Struttura della mescalina



Riconosciamo molto bene la struttura base della feniletilammina



La prima analisi metodica del peyote fu pubblicata, nel 1886, dal farmacologo tedesco Louis Lewin.

È usato spesso come enteogeno (psichedelico) e come componente essenziale per alcuni riti religiosi o altre pratiche tra le quali meditazione, psiconautica, onironautica, psicoterapia psichedelica.

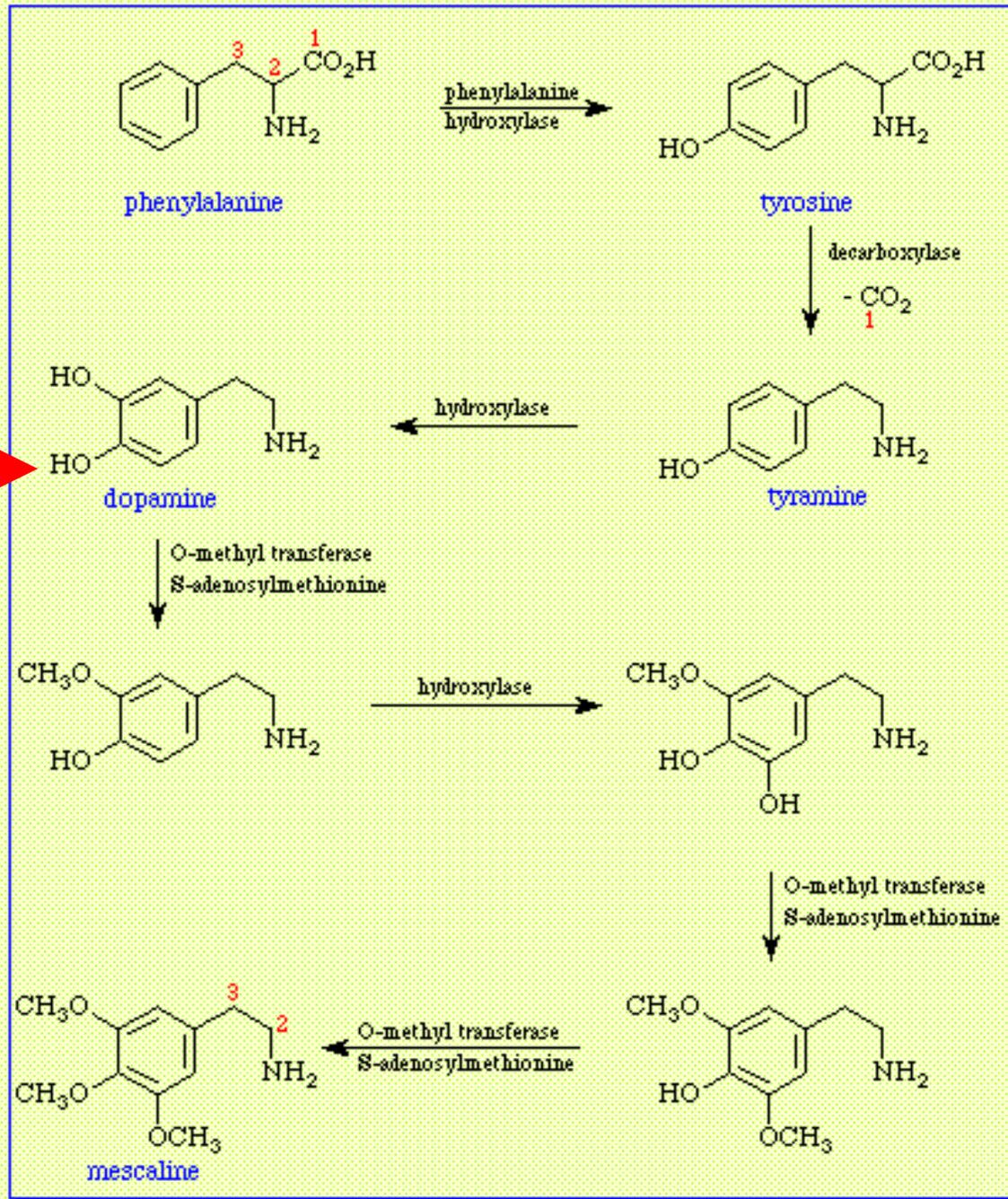
I nativi americani lo usavano anche come farmaco (già dal 4000 AC); fuori dall'uso tradizionale è sovente utilizzato in ambito occidentale quale allucinogeno ricreativo.

Via biosintetica della mescalina.

Da Phe o Tyr attraverso la dopamina...

Quindi la pianta stessa è capace di sintetizzare anche la dopamina vera e propria!!!

Non accumula dopamina perché meno efficiente della mescalina!



Effetti della mescalina

(usata nei riti sciamanici dai nativi americani)

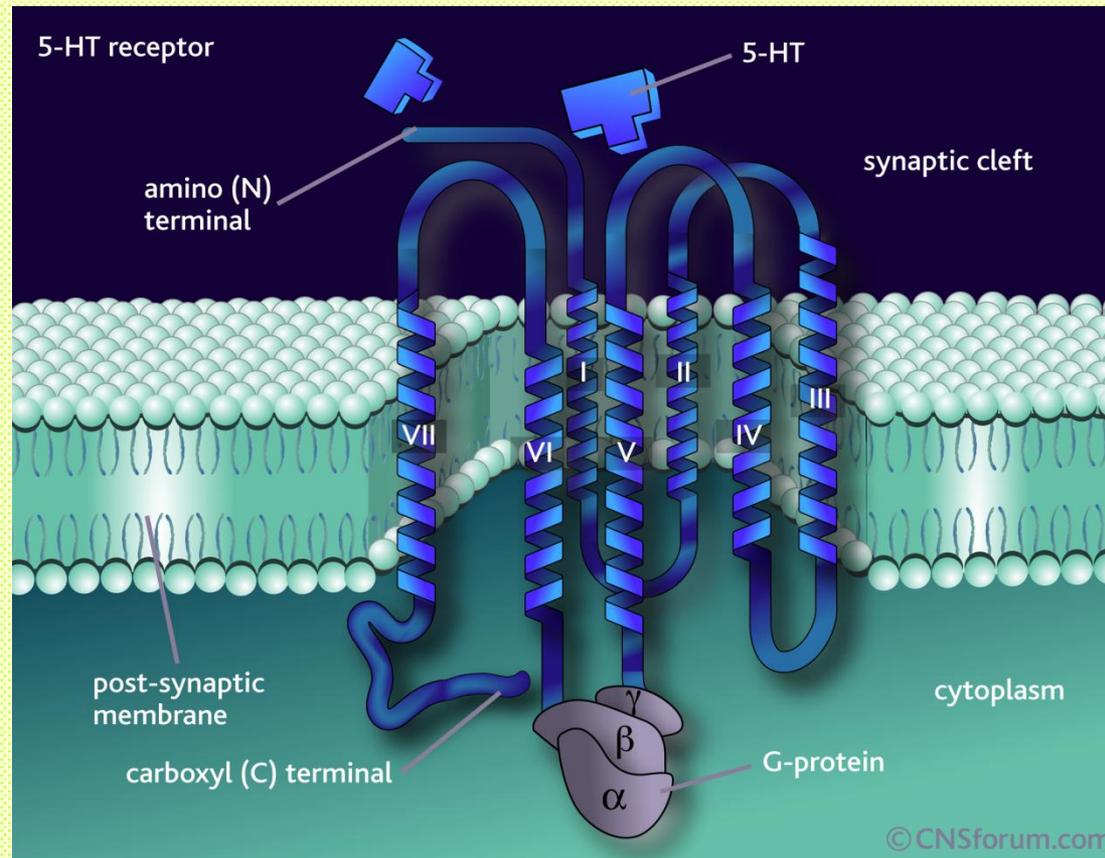
Agente psichedelico.

Molto usata negli anni 60 è stata poi soppiantata dall'LSD (vedi dopo, più economica, più efficace e più duratura!)

La mescalina agisce come **agonista** di quasi tutti i **recettori serotoninergici**. Lega particolarmente bene ed attiva agonisticamente il:

recettore 5-HT_{2A} per la serotonina

con seguente eccitazione dei neuroni della **corteccia prefrontale**.



La **corteccia prefrontale** è implicata:

nella pianificazione dei **comportamenti cognitivi complessi**,
nell'espressione della **personalità**,
nella presa delle decisioni e nella moderazione della condotta
sociale.



L'attività basilare di questa regione è considerata la guida dei
pensieri e delle azioni in accordo ai propri obiettivi

Mechanism of Hallucinogens at 5HT_{2A} receptors

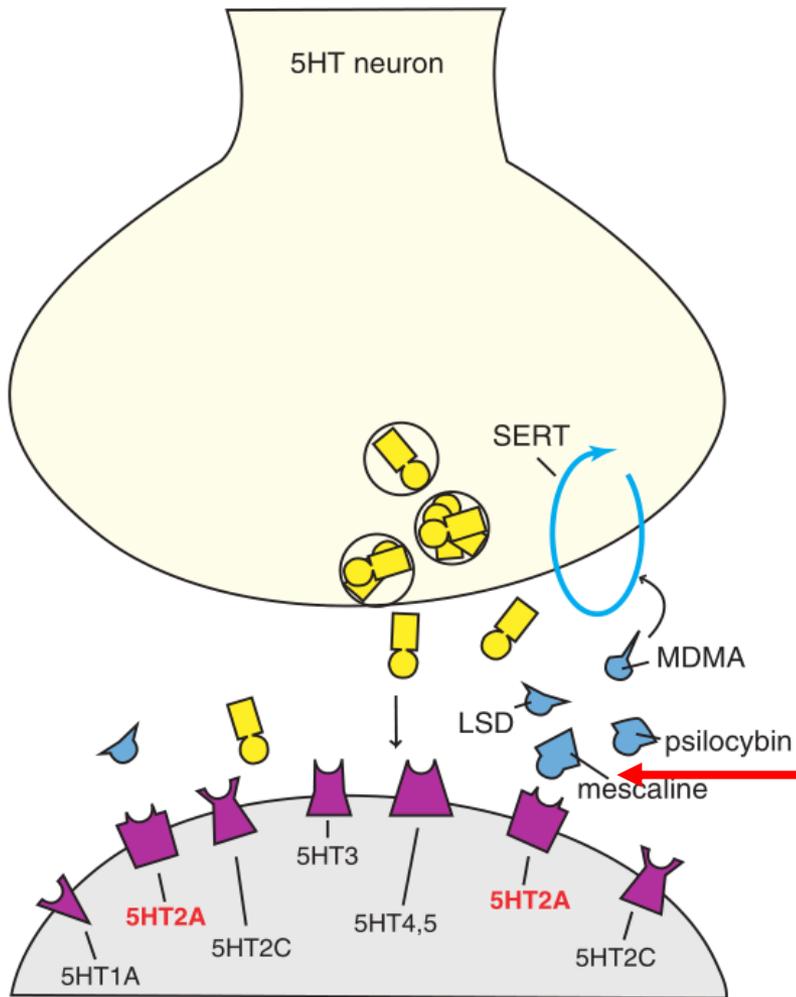


Figure 14-19. Mechanism of hallucinogens at 5HT_{2A} receptors. The primary action of hallucinogenic drugs such as LSD, mescaline, psilocybin, and MDMA are shown here: namely, agonism of 5HT_{2A} receptors. Hallucinogens may have additional actions at other serotonin receptors (particularly 5HT_{1A} and 5HT_{2C}) and at other neurotransmitter systems, and MDMA in particular also blocks the serotonin transporter (SERT).

Binding Sites	Mescaline Binding Affinity Ki (μM)
5-HT _{1A}	4.6
5-HT_{2A}	6.3
5-HT _{2C}	17
α _{1A}	>15
α _{2A}	1.4
TAAR ₁	3.3

Legame al recettore della serotonina e sua continua «accensione»

Per questo ha effetti psichedelici!!!

Allucinazioni

Meccanismo comune a tutte le droghe allucinogene varie

Stimola anche i **recettori della dopamina**, ma non è noto se abbia attività agonista o ne favorisca il rilascio.

La dose media va da 300 a 500 mg, una dose forte va da 500 a 700 (e più) mg

Elimination half time: 6 ore

La mescalina, come tutti gli allucinogeni, **non crea dipendenza né, quindi, ha sintomi di astinenza**

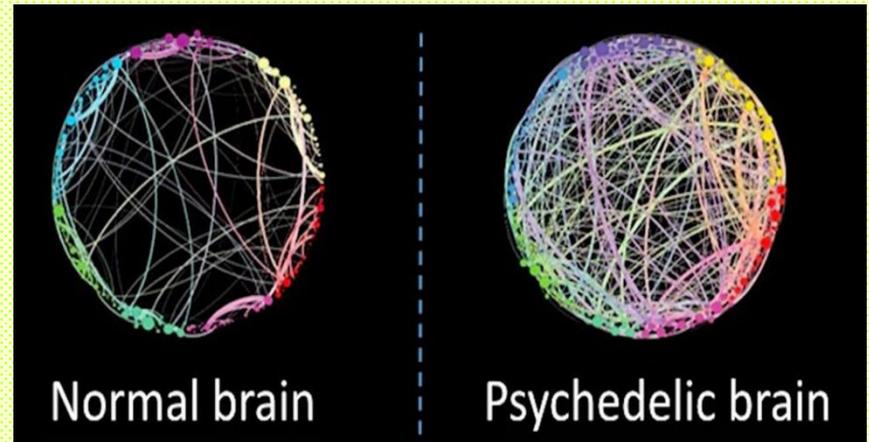


what are other words for mescaline?

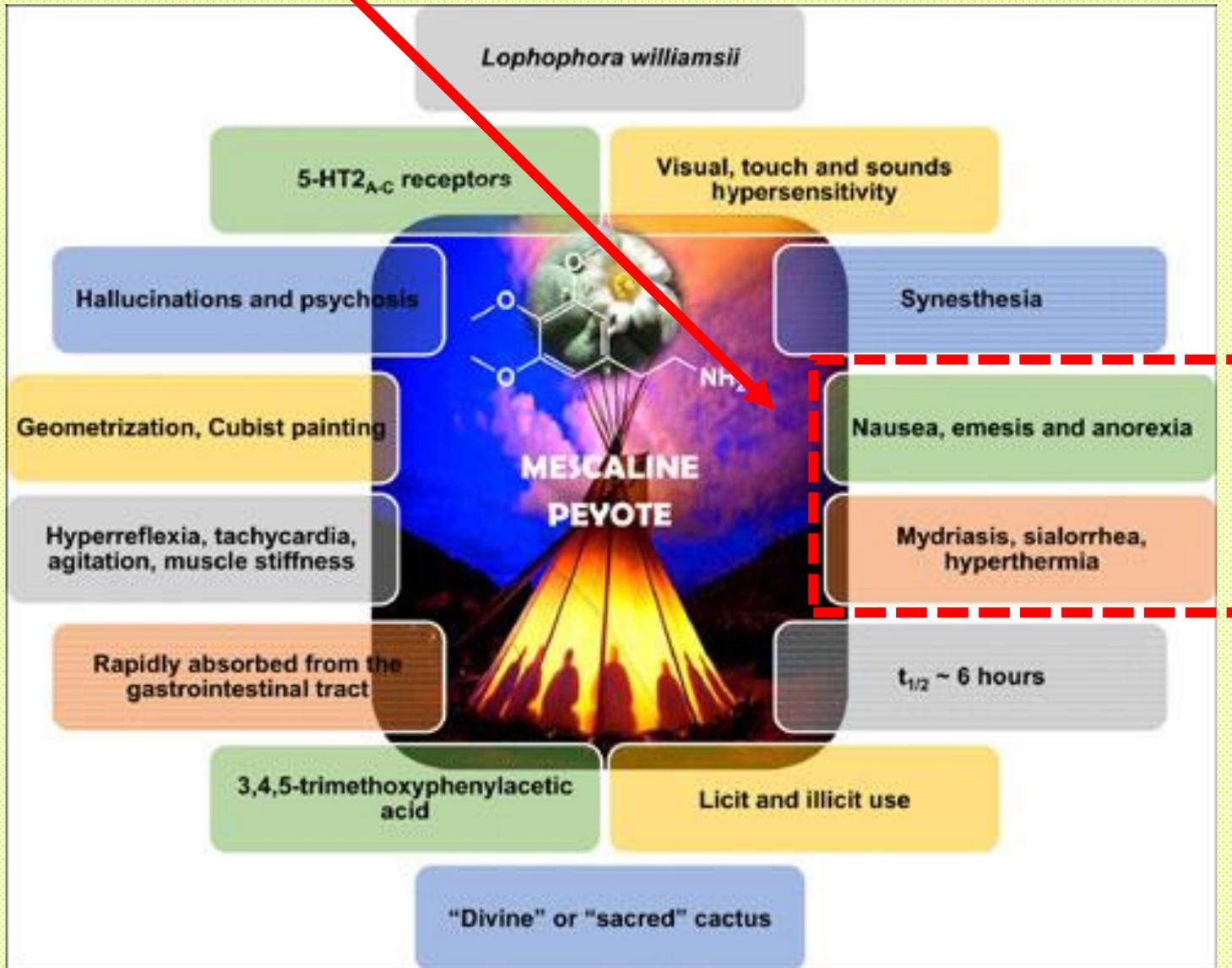
peyote, hallucinogen, hallucinogenic drug, mescal, psychedelic drug, psychodelic drug



 Thesaurus.plus

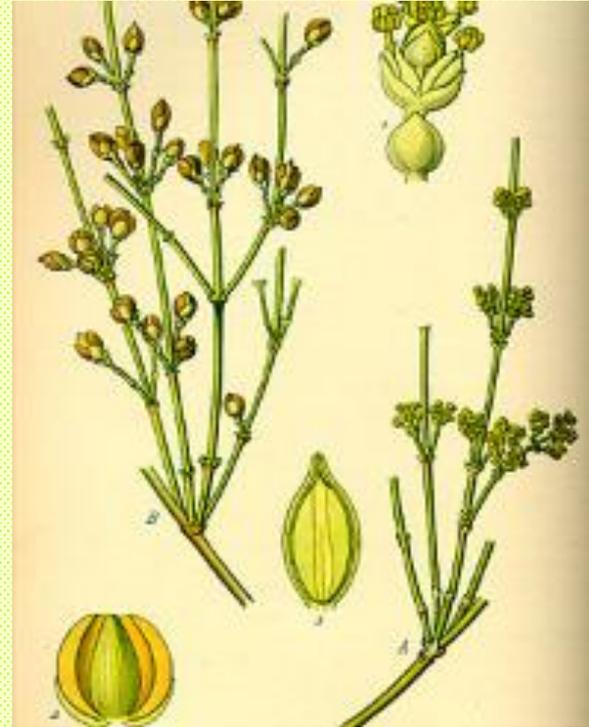
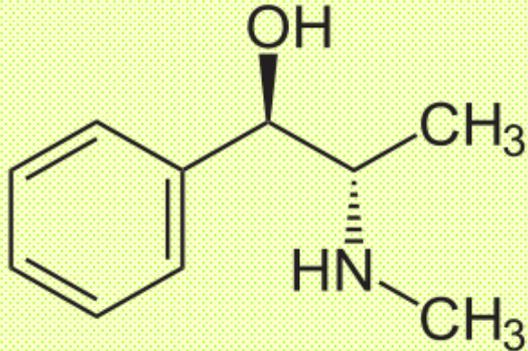


Qualche effetto collaterale...



Altra feniletilammina molto nota....

L'efedrina!



Presente nel genere Ephedra
(le Gnetofite!)

Le piante del genere Ephedra sono state usate tradizionalmente dai popoli indigeni per scopi medicinali come antiasmatici, diuretici e sudoriferi.

Vasto uso di Ephedra in: [naturopatia](#), [medicina popolare](#) e [fitomedicina](#),

Meccanismo d'azione dell'efedrina:

Stimolazione indiretta dei recettori delle catecolammine (**adrenalina, noradrenalina e dopamina**)

aumentandone il rilascio

(**inibizione del re-uptake!**)

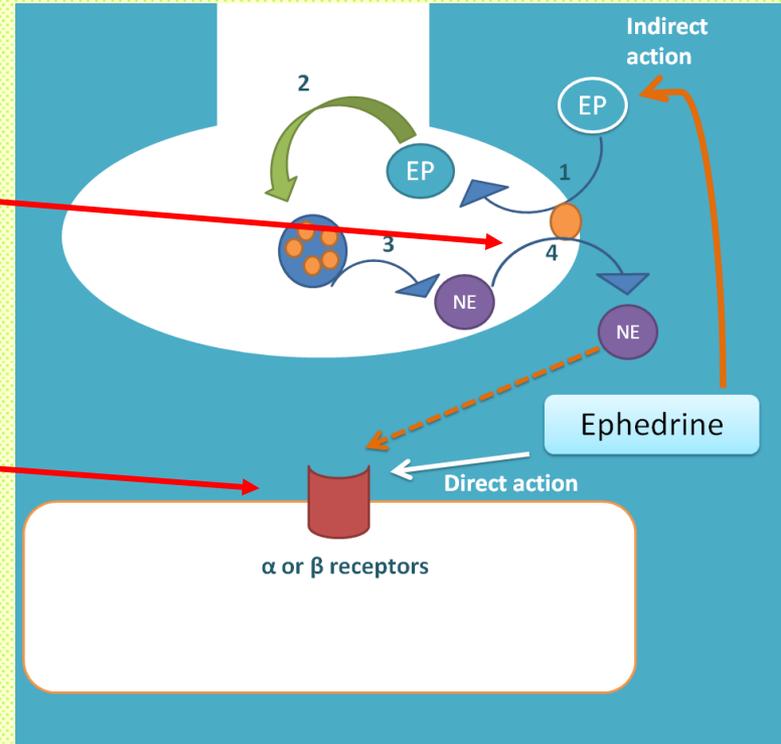
Facendo funzionare al contrario il trasportatore).

Inoltre, si lega anche ai recettori alfa e beta adrenergici direttamente.

Aumento del battito cardiaco e della pressione, broncodilatazione.

Per questo viene utilizzata nel doping... migliora le capacità respiratorie.

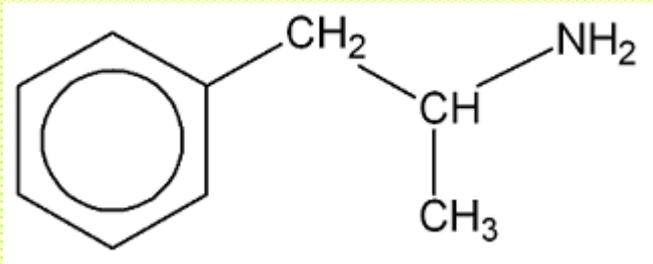
Attraversa la barriera ematoencefalica.... Ops!!!
L'argotone....



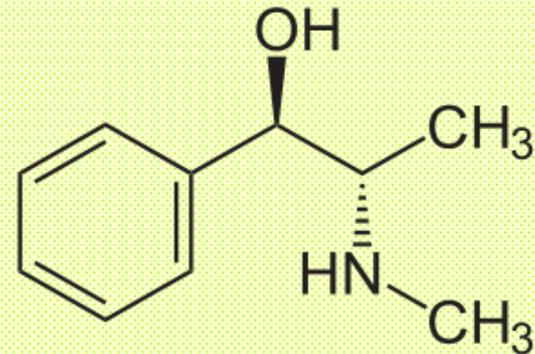
NE: noradrenalina (detta anche norepinefrina)

L'efedrina ha struttura simile alle **anfetamine**, **farmaci sintetici** con proprietà **anoressizzanti, psicostimolanti e antidepressive** (**aumentano il rilascio di catecolammine con lo stesso meccanismo**).

Struttura delle anfetamina:



Efedrina



L'abuso dell'anfetamina causa una grave dipendenza fisica e psicologica.

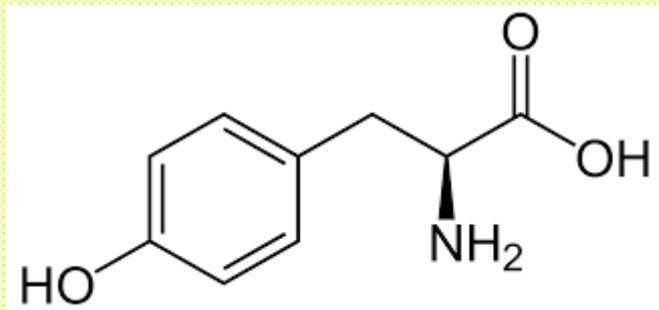
L'abuso di lunga durata provoca esaurimento fisico e malnutrizione/denutrizione estrema fino alla cachessia e alla morte.

Attenzione: alcuni di questi alcaloidi feniletilamminici possono formarsi in molti cibi anche da reazioni spontanee non enzimatiche

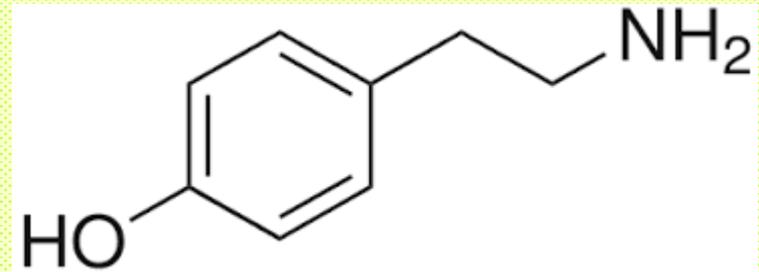
Esempio:

formazione della tiramina dalla tirosina

TIROSINA



TIRAMINA



Formazione spontanea della tiramina dalla tirosina

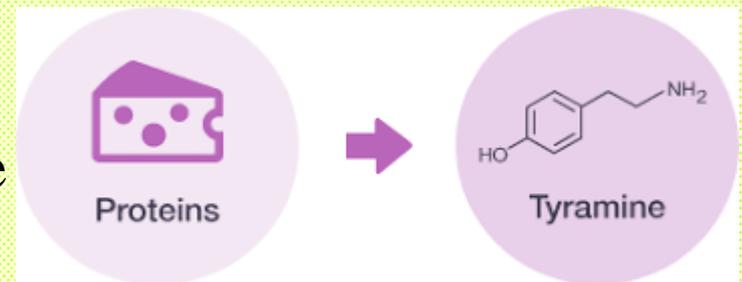
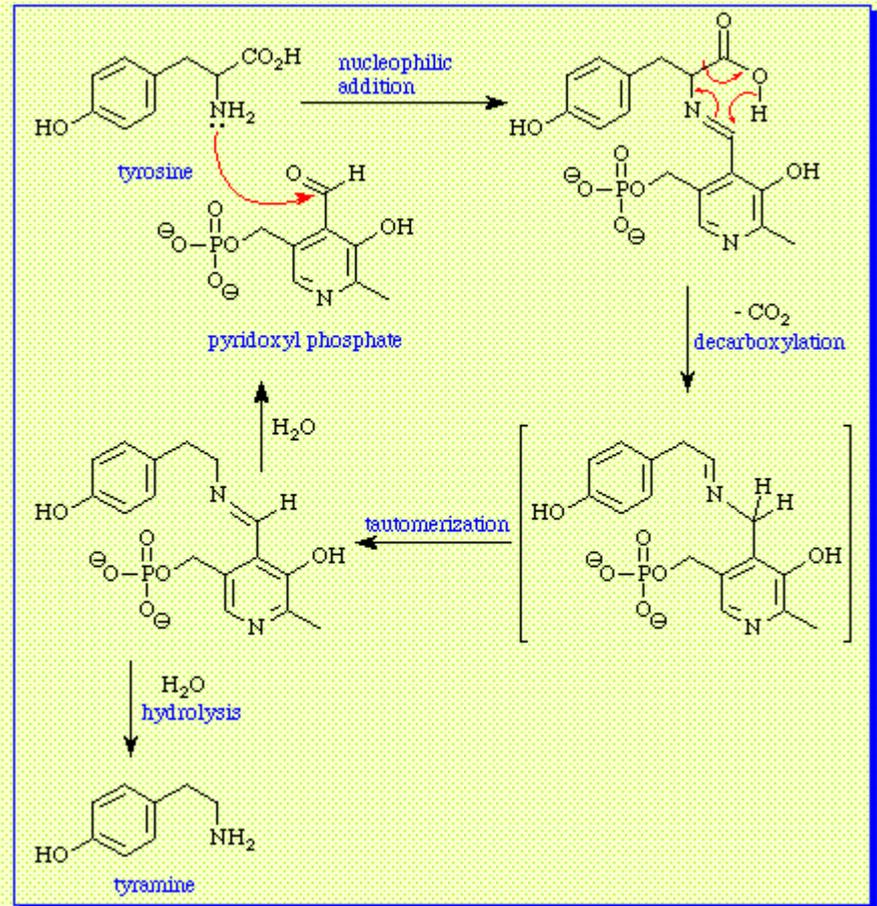
La tiramina si trova in cibi tipo:

aringhe affumicate, formaggi stagionati, yogurt, carni lavorate (fegato di pollo, salumi e insaccati), salsa di soia, vino rosso invecchiato, pesce, cioccolato, avocado, fichi, fave, minestre in busta o in scatola, banane raccolte mature caffè, lievito di birra, bevande alcoliche.

Fermentazione e decomposizione batterica ne aumentano le concentrazioni nel tempo

Causa costrizione delle vene ed aumento della pressione: sospetta concausa dell'**emicrania** e dell'**insonnia!**

non abusarne prima di andare a dormire
Non accoppiare mai i cibi conservati!



La tiramina è un simpaticomimetico:

stimola il rilascio di noradrenalina dalle vescicole neuronali causando vasocostrizione, con aumento dei battiti cardiaci e della pressione sanguigna.

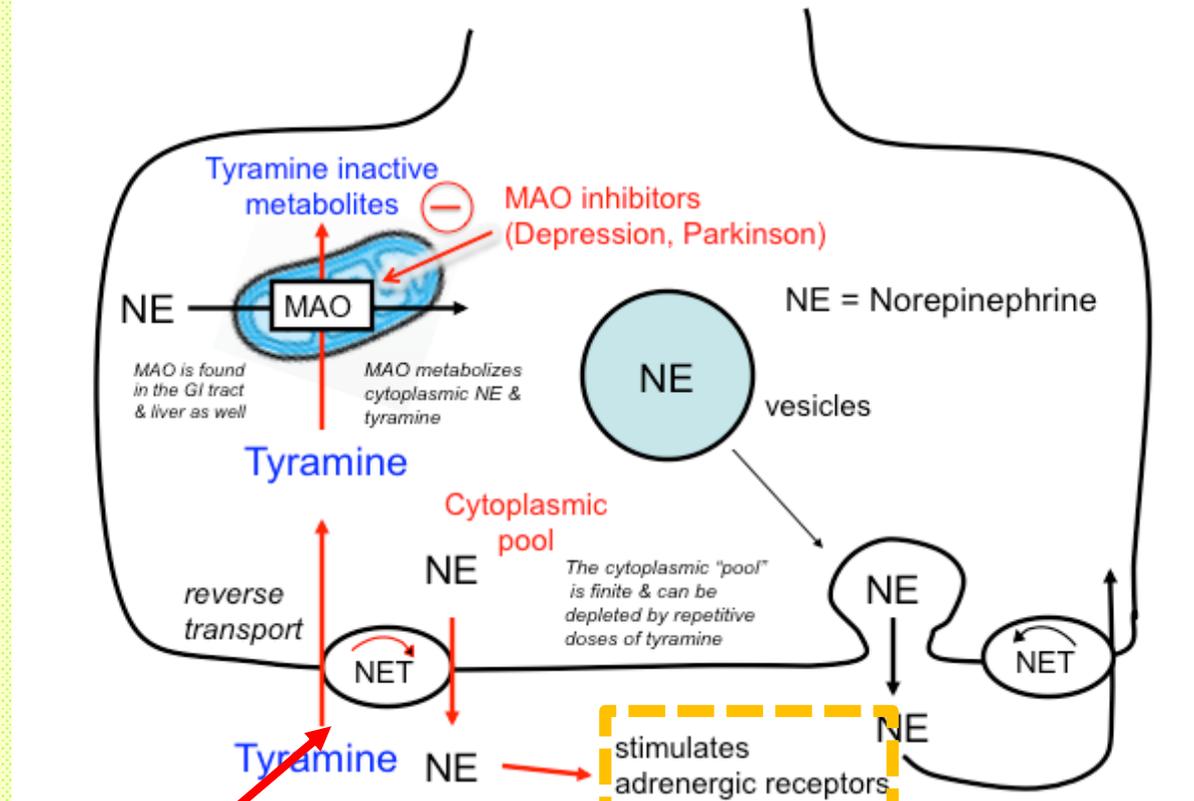
200-800mg: Crisi ipertensiva!

Mal di testa dopo l'ubriachezza

Intolleranze alimentari

ALIMENTO	CONTENUTO MEDIO IN TIRAMINA (per 100 g di alimento)
Aringhe	303 mg
Estratto di lievito 150 mg	
Cheddar	146 mg
Patate	84 mg
Uva	69 mg
Cavolo	67 mg
Tonno	57 mg
Emmenthal	51 mg
Cavolfiore	40 mg
Grana	29 mg
Spinaci	25 mg
Pomodoro	25 mg
Pecorino	24 mg
Camembert	20 mg
Brie	18 mg

Tyramine Mechanism



Trasportatore per il re-uptake della norepinefrina

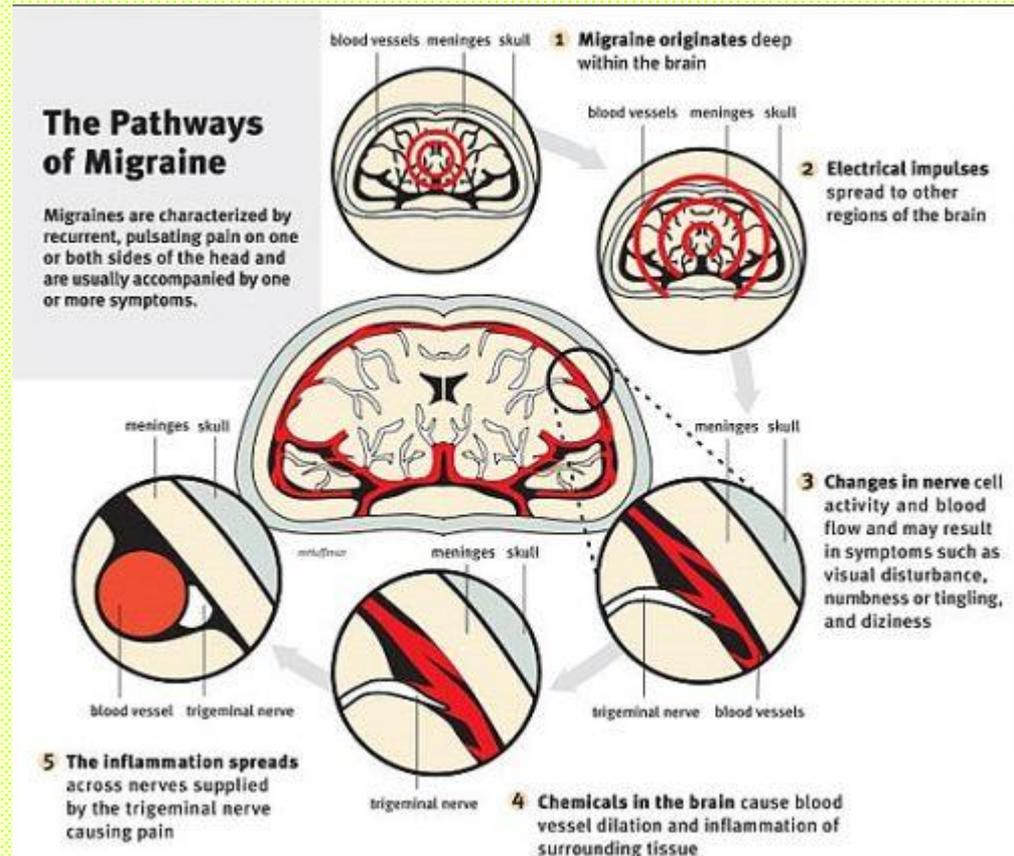
La tiramina si lega a tale trasportatore e causa il trasporto inverso della norepinefrina

È infatti noto a chi soffre di **emicrania** di stare lontano dai cibi ricchi di tiramina.

Rilascio di **catecolammine** come la norepinefrina (e anche della **serotonina**):

vasodilatatori cerebrali, con aumento della permeabilità capillare ed edema perivasale.

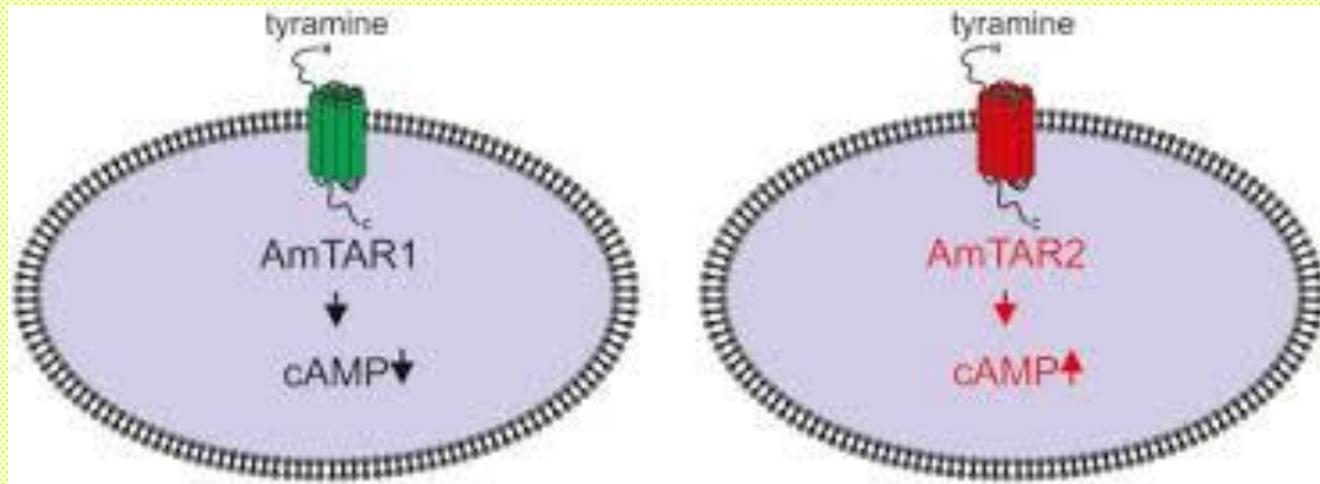
L'edema, stirando le terminazioni nervose perivasali causerebbe mal di testa, irritabilità, fotofobia e nausea, tutti sintomi alla base della patologia emicranica.



Comunque, la tiramina agisce anche da neurotrasmettitore vero e proprio:

recettore con alta affinità per la tiramina, appartenente alla famiglia dei **recettori per le ammine in "traccia"** (**Trace Amine Receptor 1 e simili, TAR1 e TAR2**), distribuito nel **cervello** e in tessuti periferici quali i **reni**.

Work in progress



Attenzione alle ammine biogene in generale...

Ammine biogene, effetti farmacologici e presenza negli alimenti		
<i>BAs</i>	<i>Effetti farmacologici</i>	<i>Alimenti a rischio</i>
Istamina	Libera adrenalina e noradrenalina; stimola i neuroni motori e sensoriali; controlla la secrezione gastrica	Estratti di lieviti, formaggi, pesce in scatola, vini rossi, spinaci, pomodori
Tiramina	Vasocostrittore (aumenta il battito cardiaco); causa lacrimazione e salivazione, aumento della glicemia ed emicrania	Cioccolato, arance, avocado, banane, crauti, formaggi, lamponi, estratti di lieviti, pesce, pomodori, prugne, salsicce
Putrescina – cadaverina Spermina – spermidina	Ipotensione; bradicardia; potenziano l'azione tossica delle altre ammine	Alimenti proteici in fase di decomposizione avanzata (carne e pesce)
Feniletilamina	Rilascia noradrenalina; aumenta la pressione sanguigna; causa emicrania	Cioccolato, vini rossi, alimenti fermentati