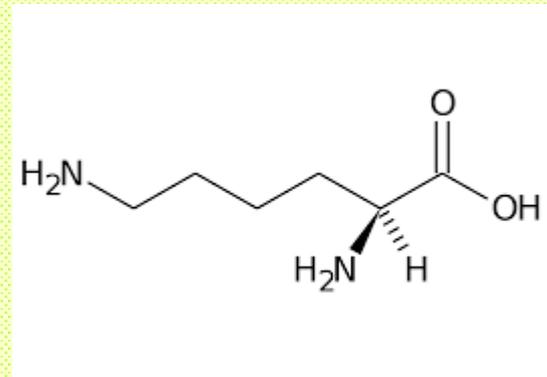


Alcaloidi derivati dalla lisina

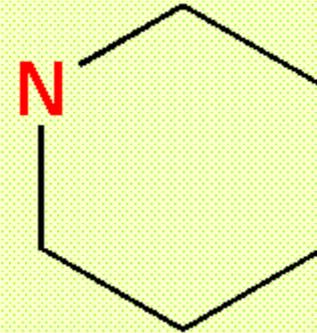
1) Alcaloidi piperidinici

2) Alcaloidi indolizidinici

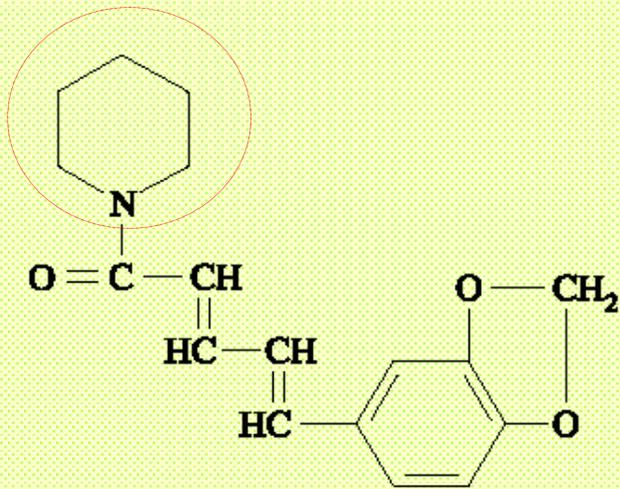


Alcaloidi derivati dalla lisina

1) Alcaloidi piperidinici

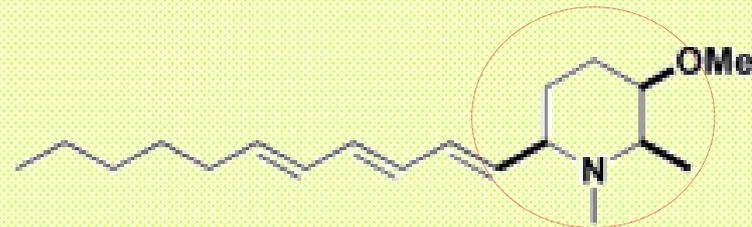


Piperidina



Piperina dal pepe nero
(sapore piccante)

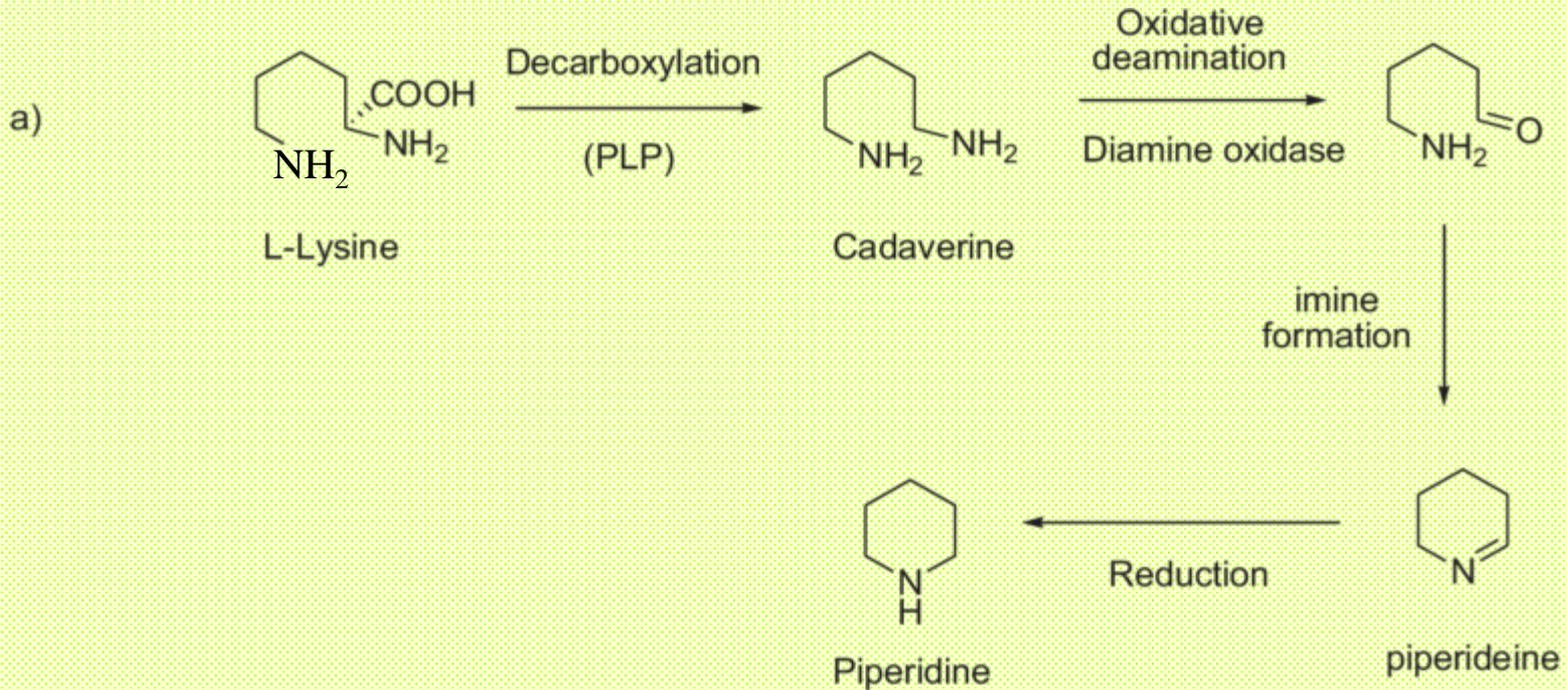
Repellente



Micropine

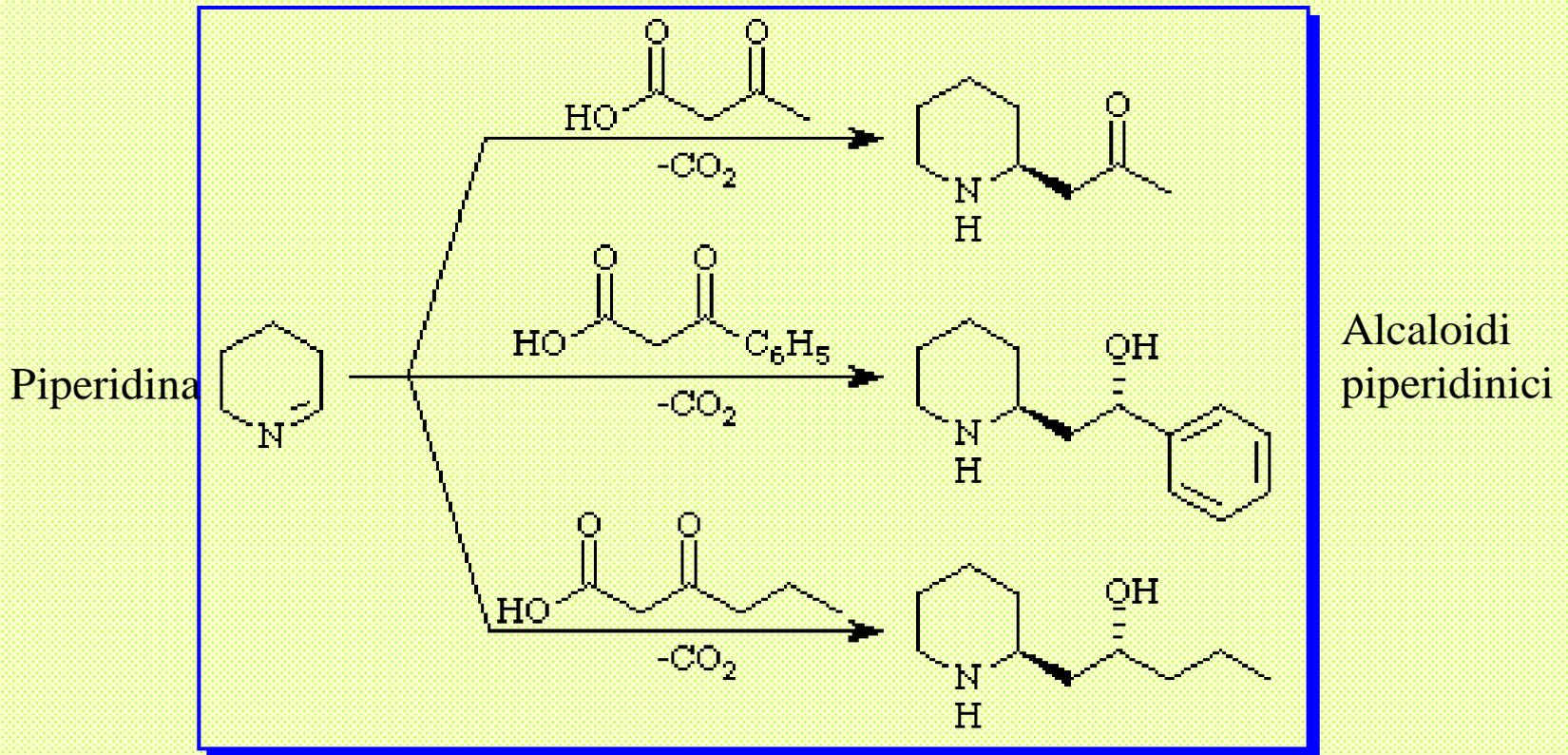
Insetticida

Biosintesi della piperidina: Ciclizzazione della lisina



Biosintesi degli alcaloidi piperidinici

questi alcaloidi derivano dalla reazione di un intermedio comune (la piperidina, appunto!) con un differente β -chetoacido in modo da sostituire variamente l'anello.



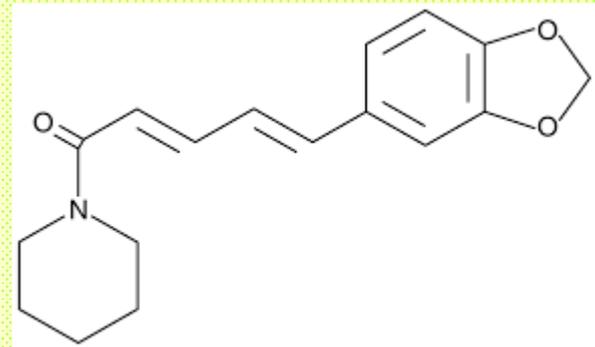
LA PIPERINA del pepe!!!

Deterrente alimentare!

La piperina risulta pungente (da qui l'effetto repellente sugli erbivori) perchè

si lega ed attiva particolari recettori, ovvero alcuni **canali ionici TRP (transient receptor potential)**, in modo specifico i **V1**,

per il sensing del **calore** e dell'**acidità**. Tali recettori si trovano sui **nocicettori** (cellule nervose che sentono il dolore).



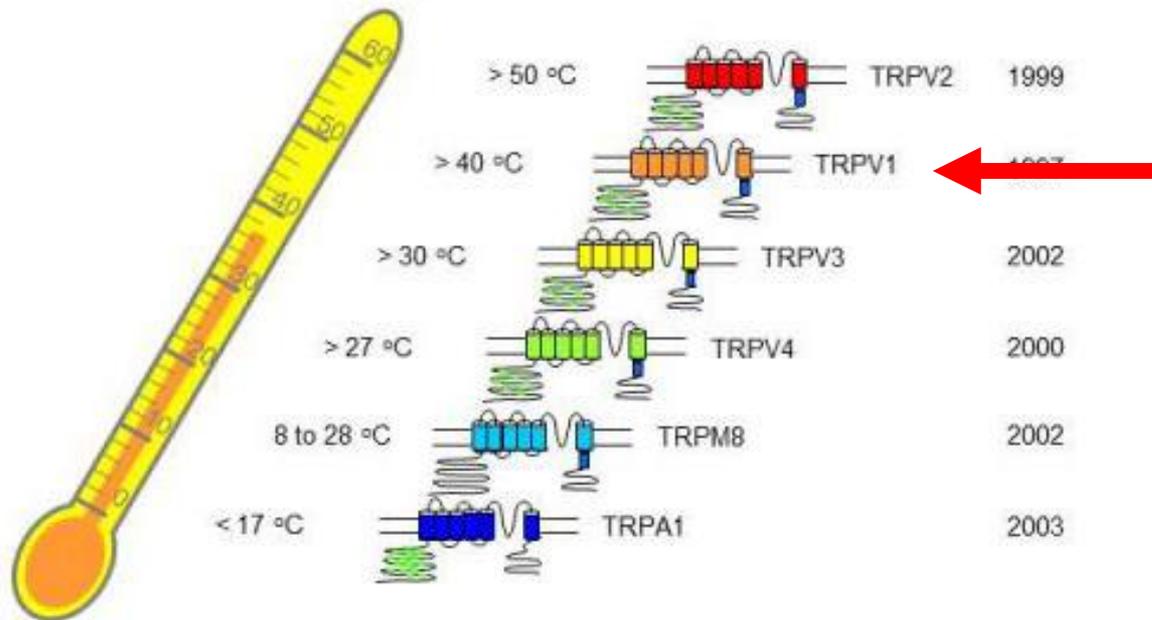
: *Piper nigrum* plant (Indian black pepper) with immature pepper corns.



fig. 3: Black and white peppercorns from *Piper nigrum*.

Ci sono vari TRP (li ritroveremo anche in seguito), differiscono per la temperatura che sentono e per i loro agonisti!

TRP channels as biological thermal sensors



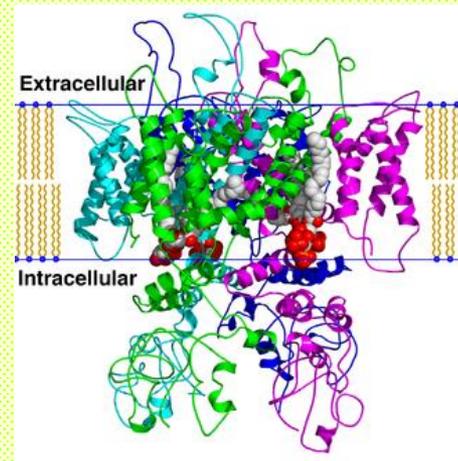
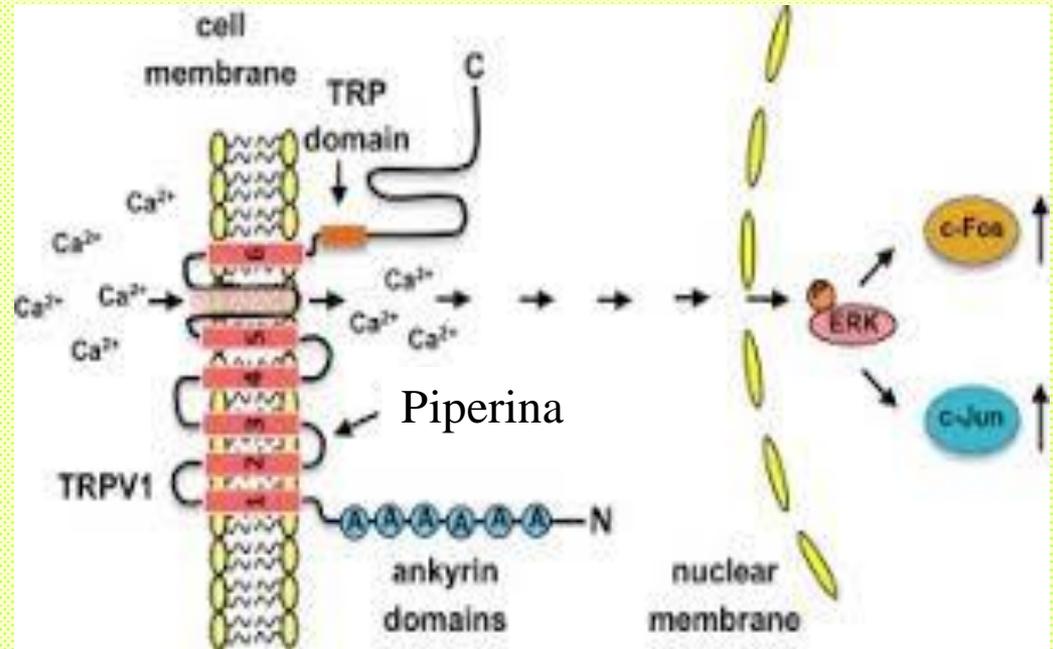
I TRP sono permeabili a **sodio, calcio e magnesio** e mediano un aumento transiente del potenziale di membrana (che si traduce in segnale). →

I TRPV1 sono permeabili al calcio (un pò anche al sodio) e hanno la funzione di sentire il calore per la termoregolazione.

Inoltre sentono anche il dolore.

Sono attivati da temperature superiori ai 43°C e da condizioni di acidità.

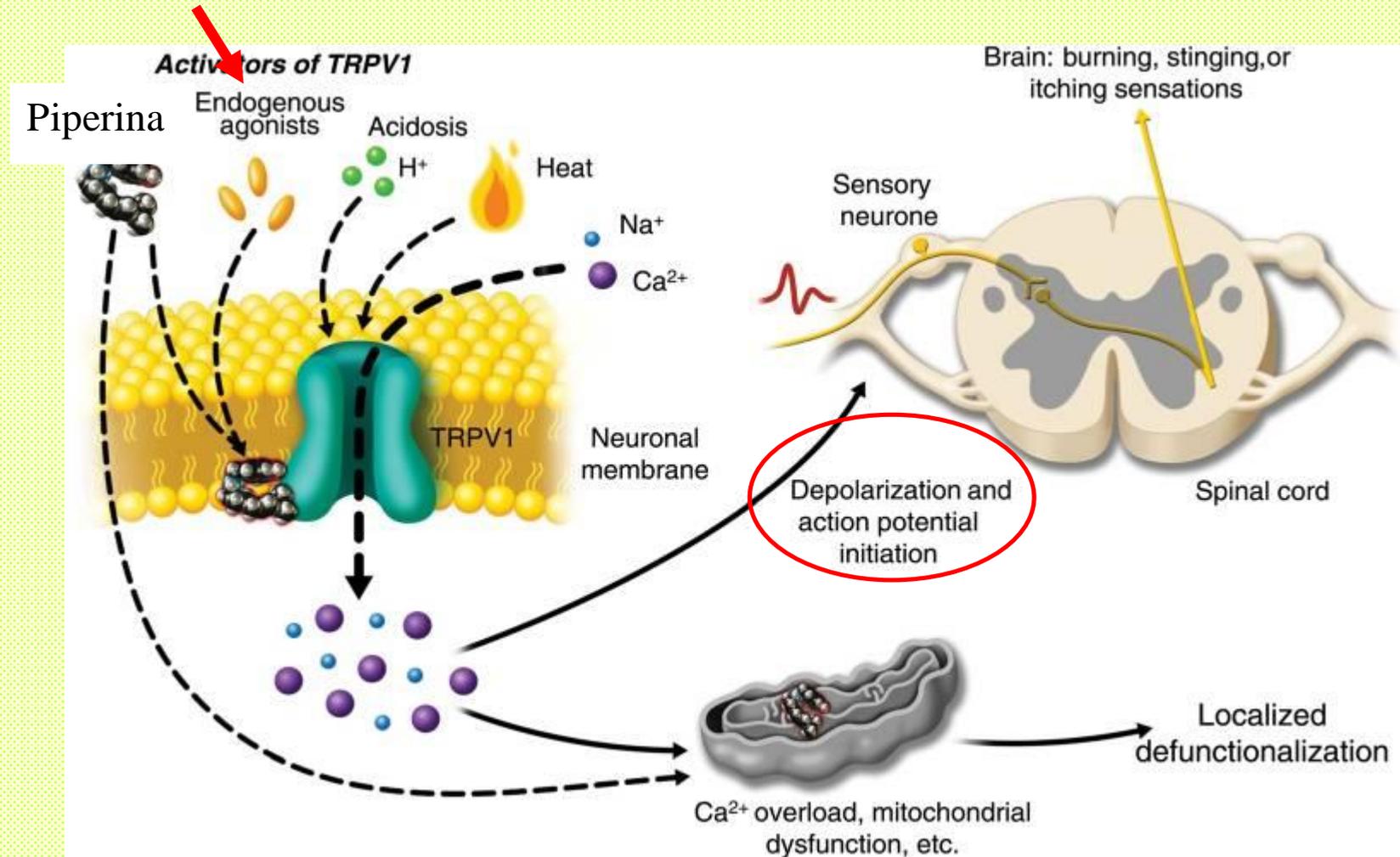
Si trovano nei neuroni nocicettivi ed anche nel SNC.



Transient receptor potential (TRP) ion channel

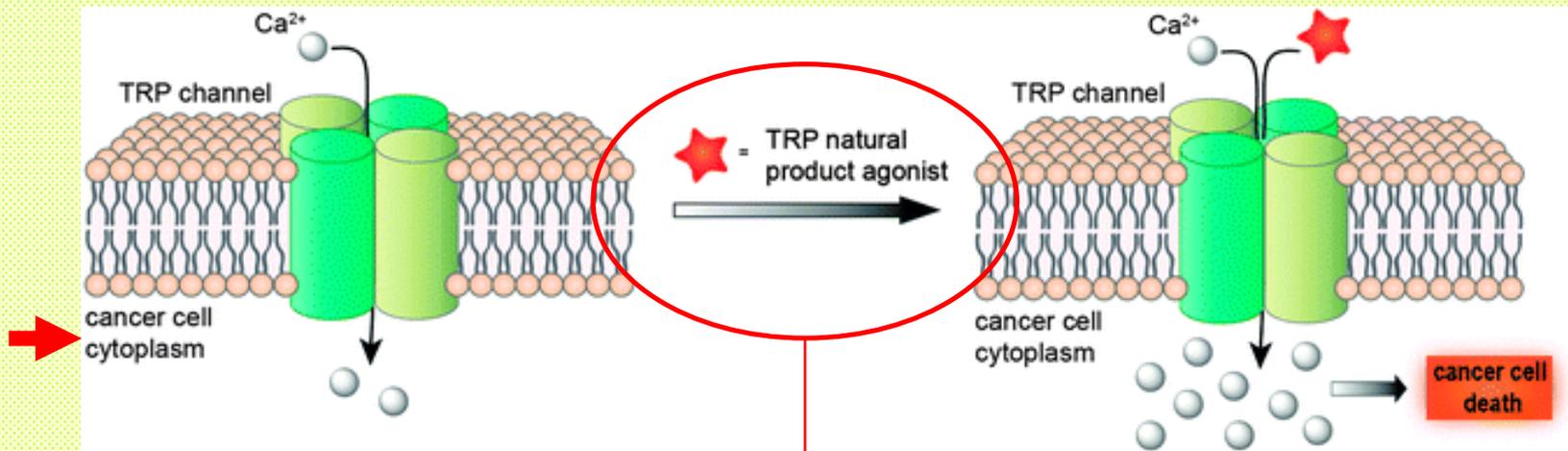
Diretti diretti fino al cervello.....

Anandamide (vedi terpenofenoli) e derivati della dopamina



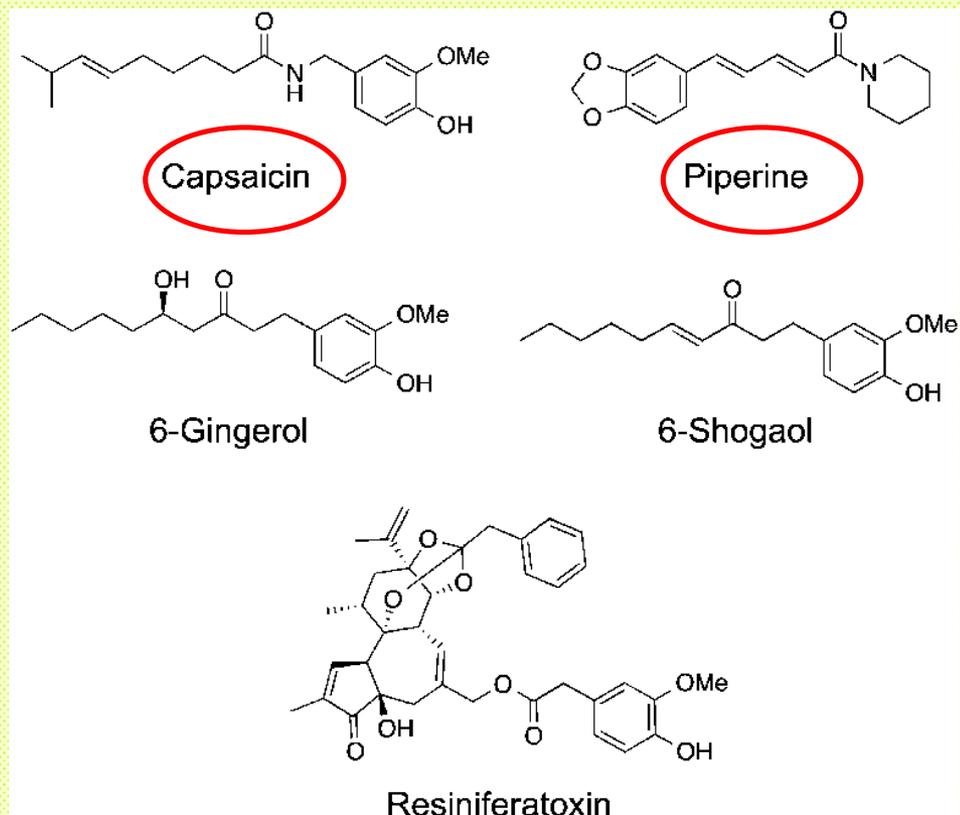
Attività anticancro degli agonisti dei TRP:

nelle cellule tumorali la modulazione dei canali TRP con gli agonisti induce entrata massiva di calcio e seguente morte cellulare



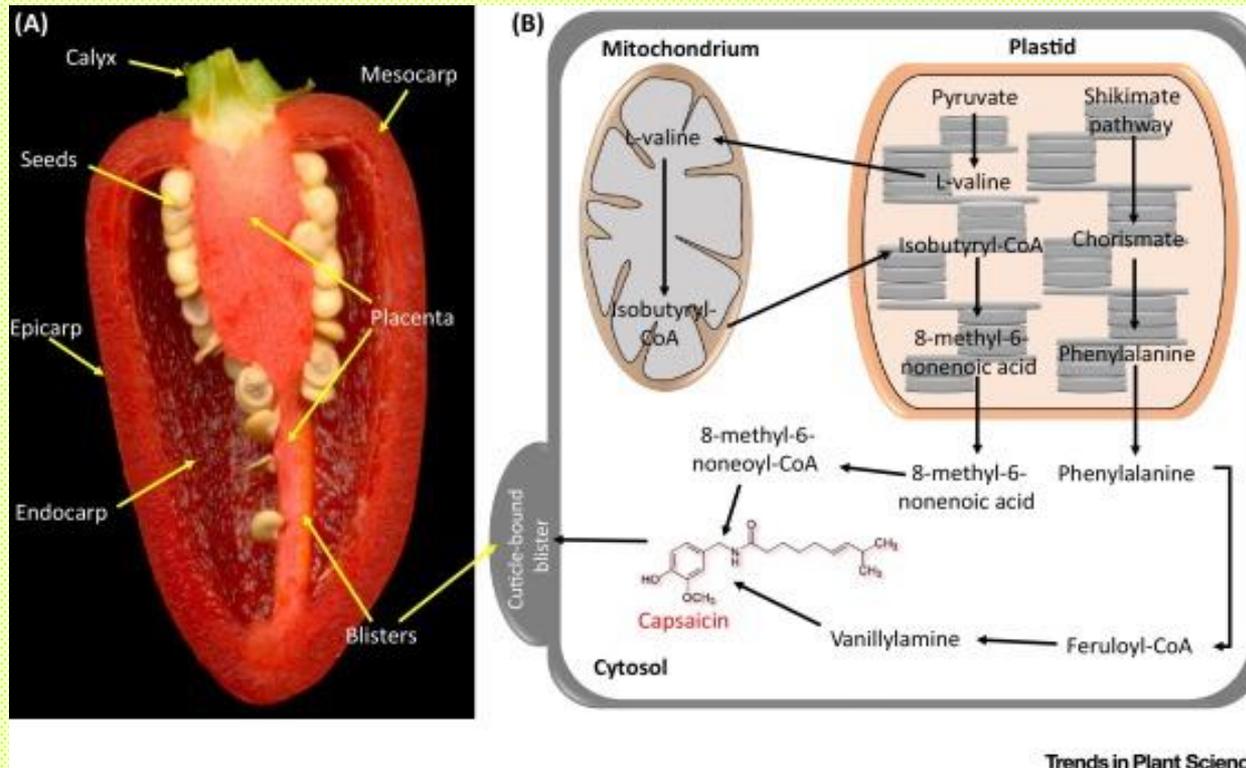
Tra questi non c'è solo la piperina!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

Chemical structure of selected TRPV1 natural product agonists with anticancer activity.



Anche la **capsaicina** (alcaloide feniletilamminico con attività simile alla piperina... e struttura abbastanza simile)! Dove si trova?????

La **capsaicina** è presente in grandi quantità nel **tessuto placentare** (il tessuto che sorregge i semi), nelle **membrane interne** e, in misura minore, nelle parti carnose dei frutti delle piante del genere *Capsicum*.

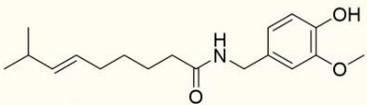


I semi non producono capsaicina, che si trova in alta concentrazione solo nella parete interna bianca, dove sono attaccati i semi.

I semi delle piante di *Capsicum* sono dispersi prevalentemente dagli uccelli, che non sono sensibili alla capsaicina in quanto non masticano il frutto.

I semi di peperoncino consumati dagli uccelli passano attraverso il tubo digerente intatti, mentre la dentatura dei mammiferi è in grado di distruggere i semi impedendo loro di germogliare: il frutto è inappetibile proprio per quegli animali che lo masticherebbero!!!

Capsaicin, the painfully hot feeding deterrent...that we love adding to our food



CAPSAICIN

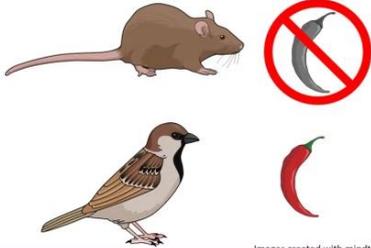
The compound that, interacting with the TRPV1 receptor, is responsible for the pungency of hot chili peppers and related species and varieties

Produced by *Capsicum* species

- ✓ Found only in the fruits
- ✓ Abundant in the placental tissue
- ✓ Highest concentration in ripe fruits

Functions in pepper fruits

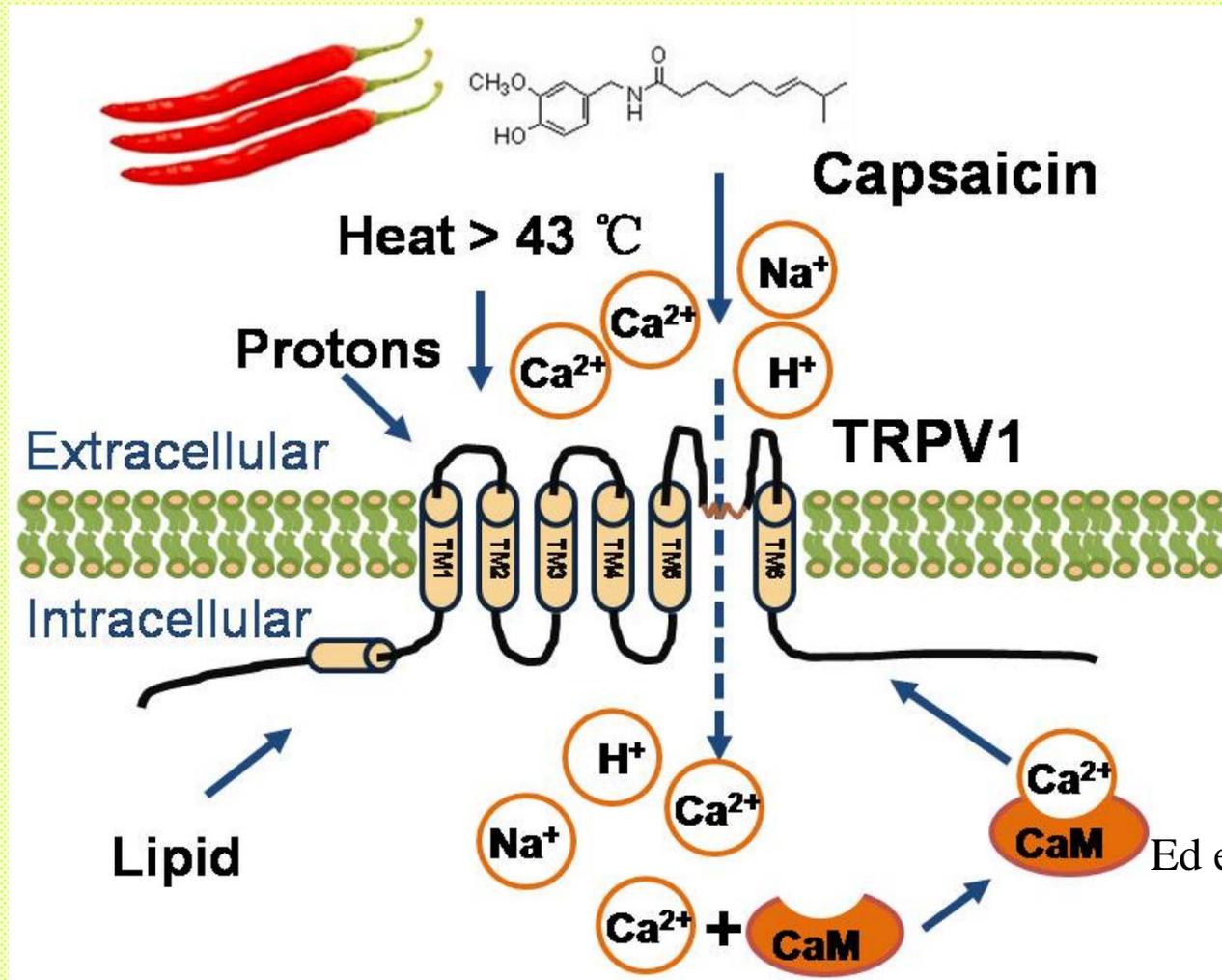
- ✓ Protection from microbial infections and from the attack of several invertebrates
- ✓ Selectively discourages seed predators, while avoiding deterring beneficial dispersers (in accordance with the directed-deterrence hypothesis)



Images created with mindthegraph

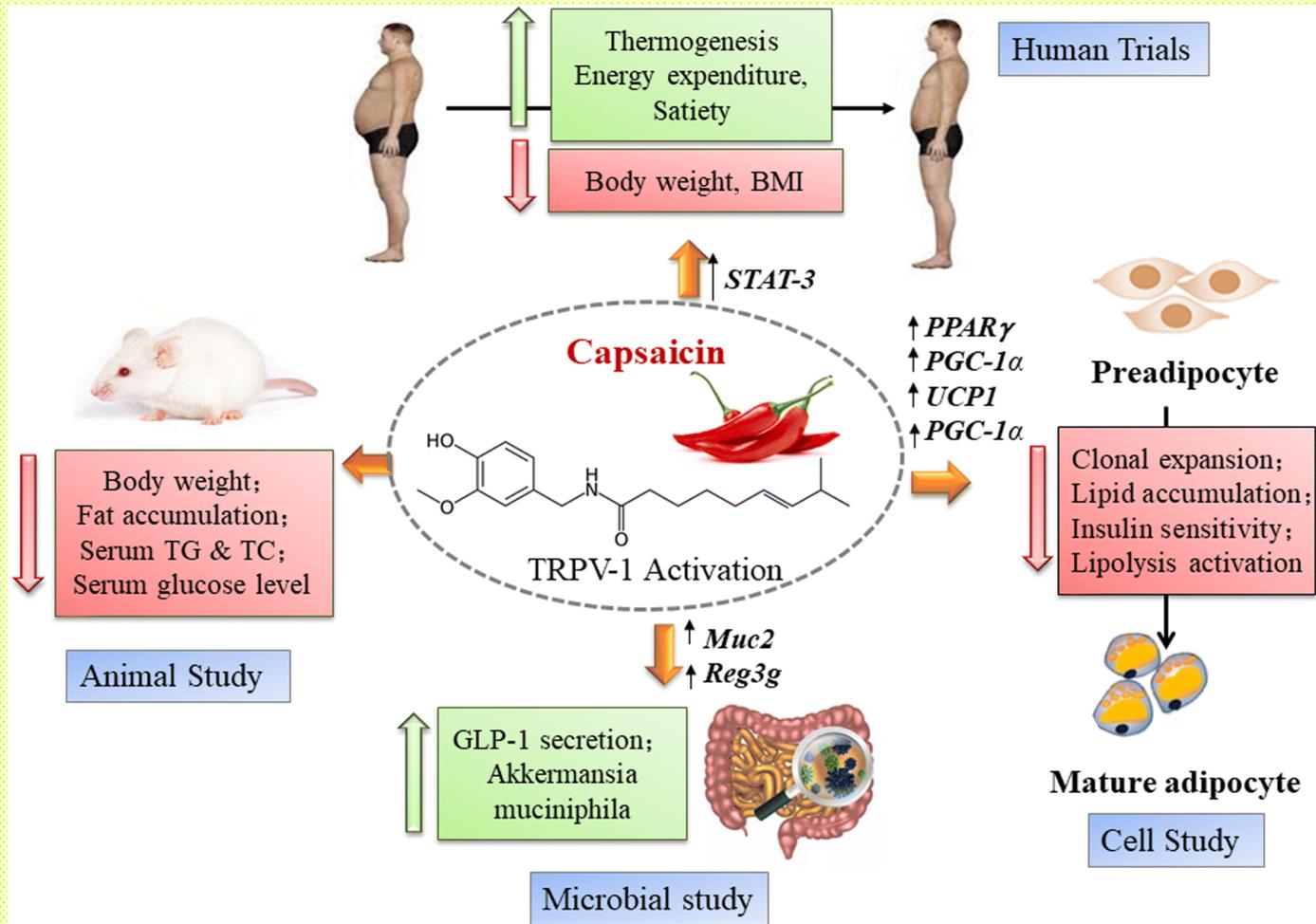
Inoltre, la capsaicina potrebbe essersi evoluta anche come **agente antifungino**. Il patogeno fungino *Fusarium*, che infetta i peperoncini selvatici e riduce la vitalità dei semi, viene inibito dalla capsaicina

Ecco la capsaicina ed il TRPV1



Ed ecco il segnale!!!

Numerosi effetti benefici in studio....



Torniamo però alla piperina adesso....

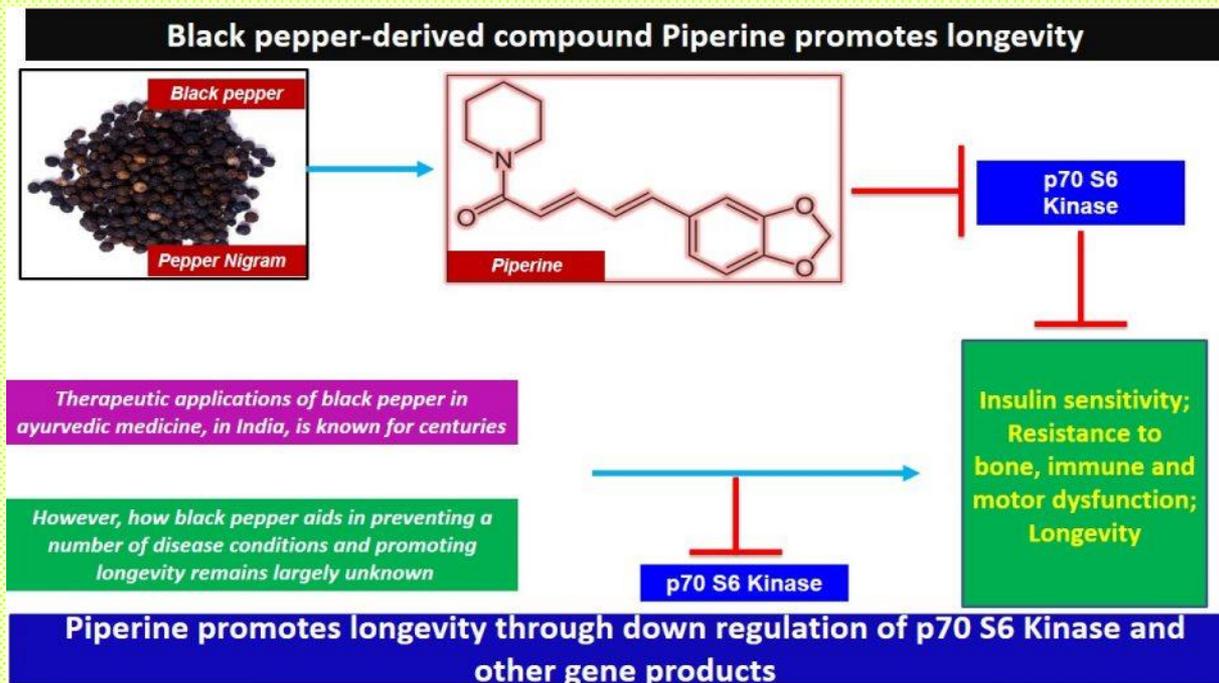
La piperina in medicina:

la piperina **inibisce** la Ribosomal protein S6 kinase beta-1 (S6K1), also known as p70S6 kinase (p70S6K, p70-S6K).

Serina/treonina chinasi. Fosforila la proteina ribosomale S6 ed **induce la proteosintesi**.

S6 è una subunità del ribosoma 40S, ha funzione regolativa di crescita cellulare, proliferazione, omeostasi del glucosio.

Se la chinasi viene inibita: **autofagia!** Quindi longevità cellulare...

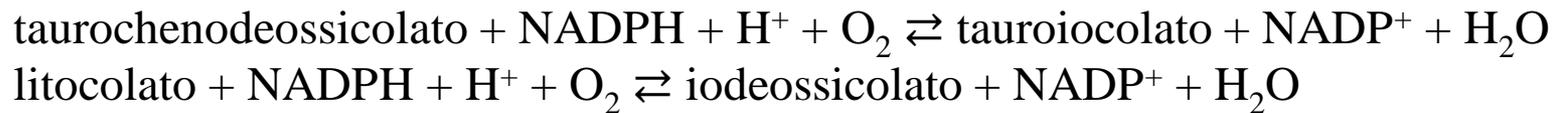
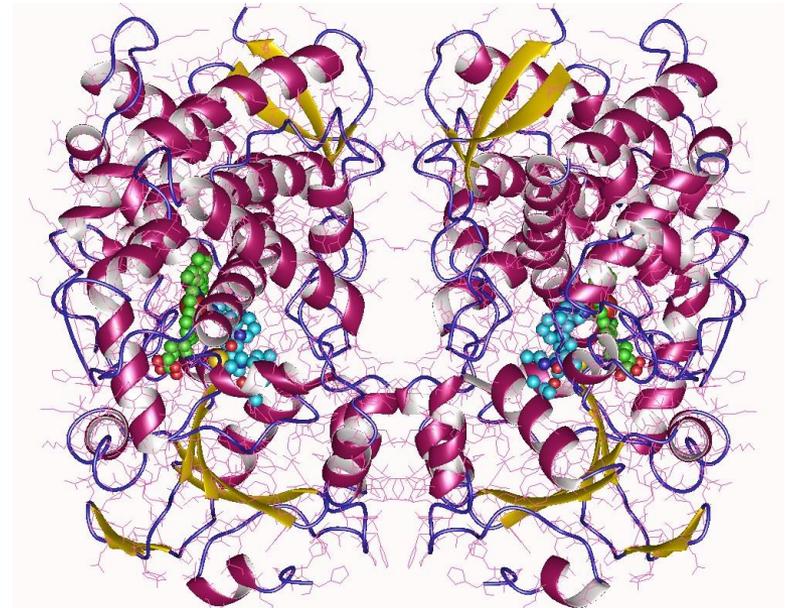


Inoltre, la piperina **inibisce due enzimi umani** importanti per il metabolismo e il trasporto degli **xenobiotici**

1) inibizione di CYP3A4

taurochenodeossicolato 6alfa-idrossilasi

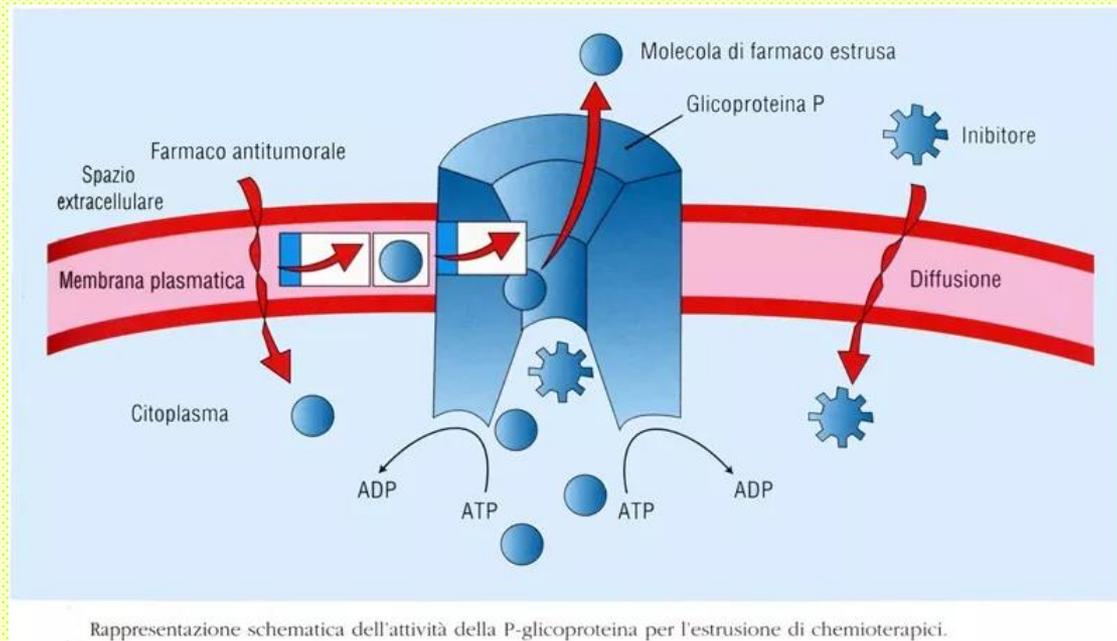
Si tratta dell'enzima maggiormente coinvolto nella **degradazione dei farmaci** che è responsabile della farmaco resistenza in sede tumorale (è una ossidasi)



2) Inibizione della P-glicoproteina 1

La **P-glicoproteina 1** (glicoproteina di permeabilità, **P-gp** o **Pgp**) anche nota come **proteina di resistenza multifarmaco 1** o **ATP-binding cassette sotto-famiglia B membro 1** o **cluster di differenziazione 243**

è una glicoproteina di membrana con funzione di **pompa** la cui attività è quella di estrarre dal citoplasma sostanze anfipatiche neutre o debolmente basiche penetrate nella cellula. **E' quindi coinvolta nella resistenza ai farmaci** (che ovviamente sono xenobiotici!)



Inibendo la degradazione e l'esporto di farmaci, la piperina può aumentare la biodisponibilità di vari composti.

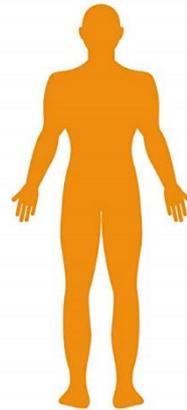
La piperina può renderlo più disponibile per la sua funzione, oppure se **il farmaco agisce solo dopo metabolizzazione**, può renderlo indisponibile.

ATTENZIONE al pepe, in caso! Durante le cure farmacologiche

ENHANCED BIOAVAILABILITY

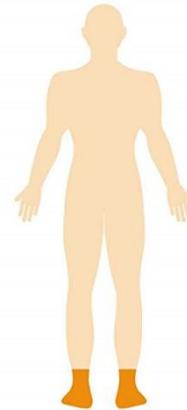
Piperine (Black Pepper Extract)
can increase the body's Curcumin Absorption by

2000%



KEY NUTRITION
TURMERIC CURCUMIN

VS



NON-PIPERINE
FORMULAS

Nell'uomo la piperina può aumentare del 2000% la biodisponibilità della **curcumina**.

Il problema è che la piperina stessa è poco disponibile e solubile solo in benzina, cloroformio, etanolo, etere etilico e piridina....

Quindi, per bypassare la scarsa solubilità della piperina: somministrazioni alternative (ad esempio vettori lipidici tipo liposomi) per i vari effetti positivi della piperina stessa sulla salute

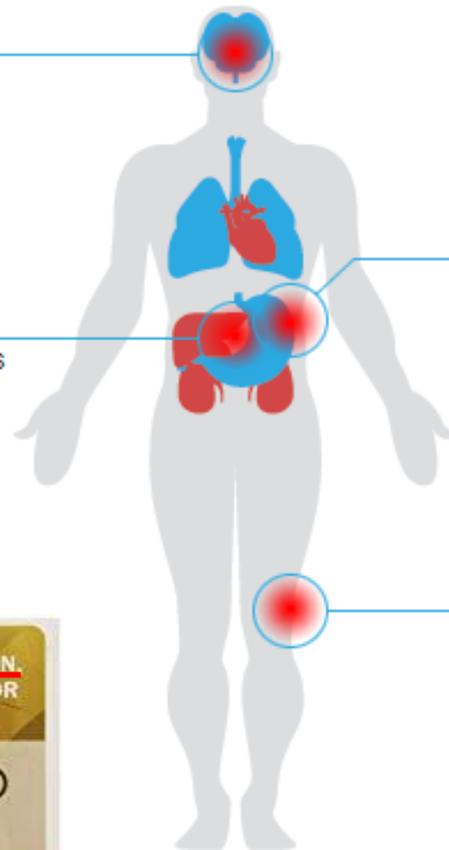


Stress management support

Piperine increases the production of adrenalin and other catecholamines, which could make it useful for managing temporary stress. This use of piperine is often combined with buffered vitamin C.

Weight management support

Piperine may have thermogenic properties that increase the body's basal metabolic rate. These properties may be useful in helping you to maintain a healthy weight.



Increase bioavailability

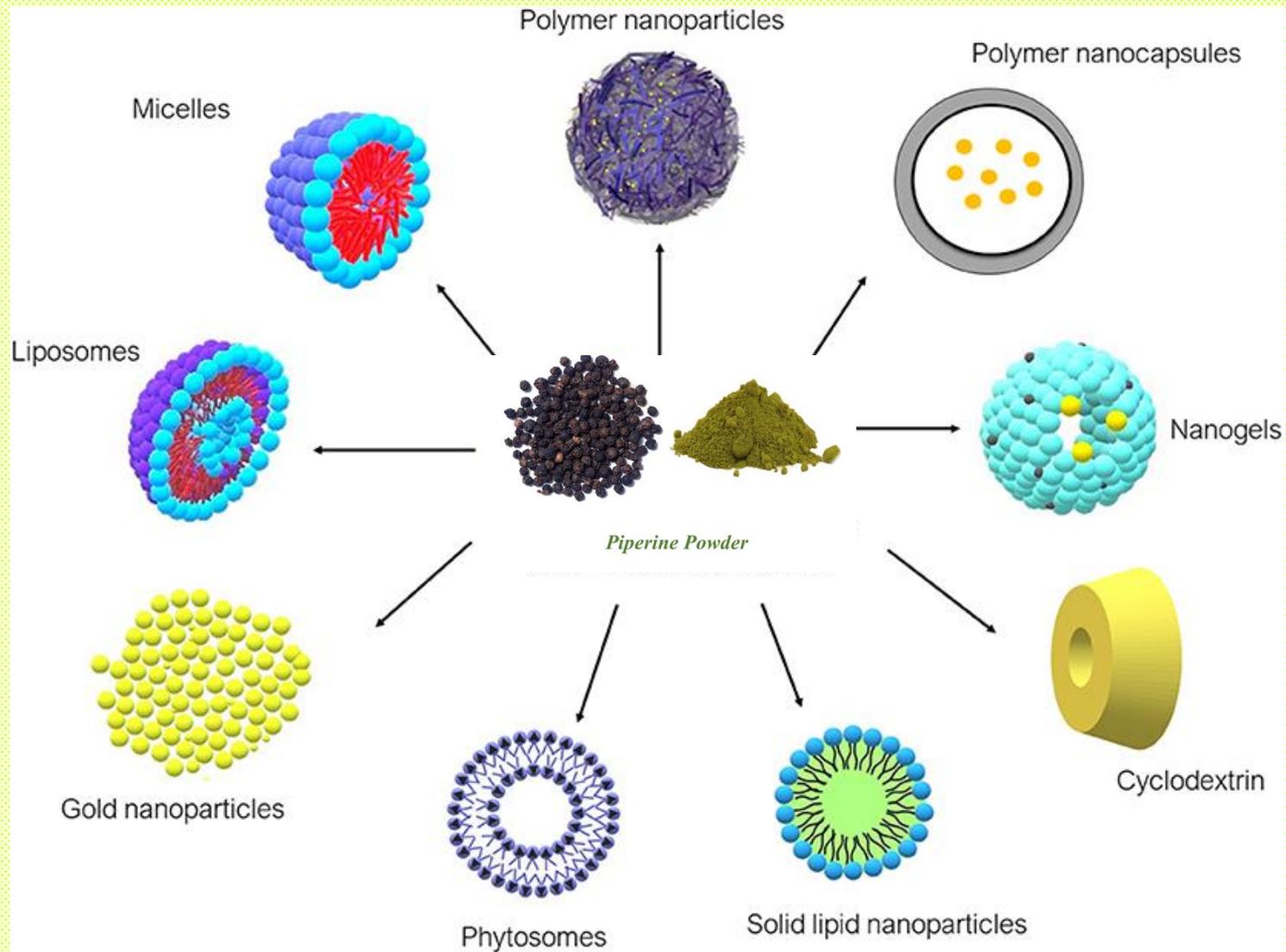
Key nutrients that piperine may make easier to assimilate include beta-carotene, curcumin, selenium and vitamin B6. It may also enhance the assimilation of amino acids.

Additional benefits

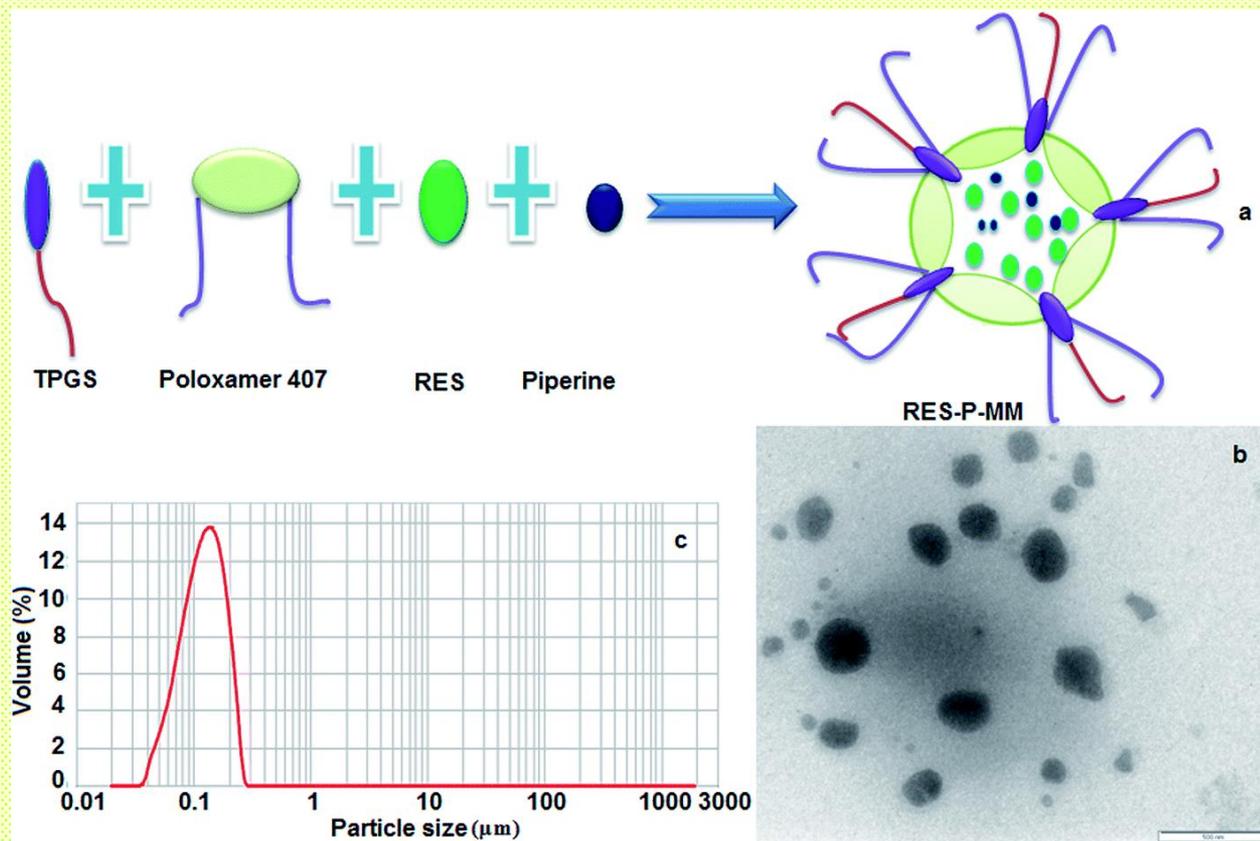
Piperine may provide other benefits such as supporting the digestive system and maintaining healthy breathing patterns. It may also help to manage joint conditions and stomach ulcers.



Nanoformulazioni varie...

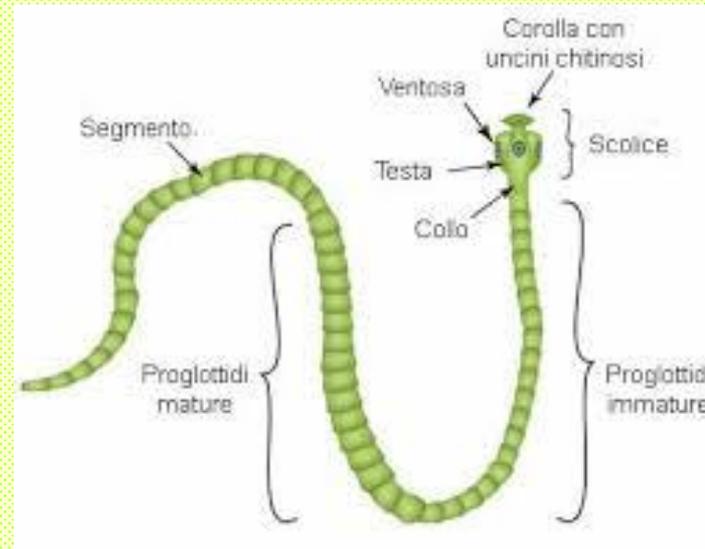


Anche nanoformulazioni miste con resveratrolo o curcumina stessa...



Concludiamo la classe degli alcaloidi piperidinici con uno dei pochi antielmintici (tenifughi) conosciuti...

...isolata nella corteccia della radice del melograno e dedicata al farmacista e chimico francese Joseph Pelletier ,

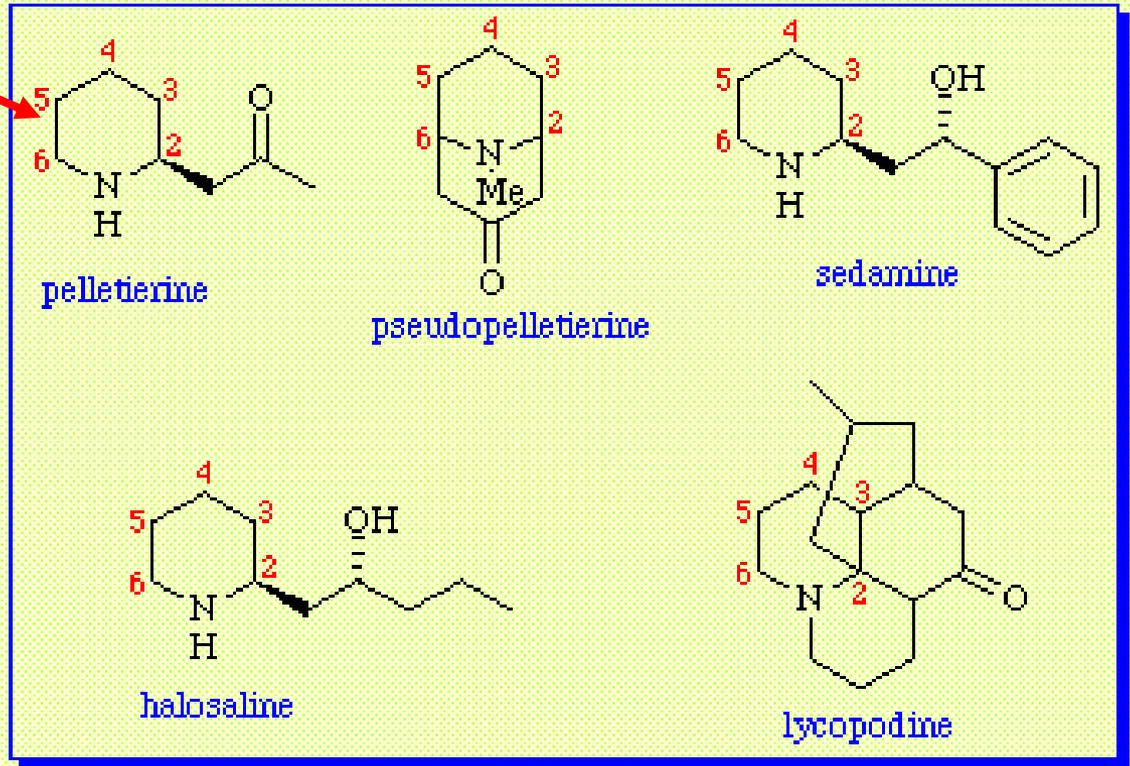


Punica granatum

Pelletierina!

Ve ne sarebbero anche di simili, ma sono meno potenti.

Ad esempio pseudopelletierina, sedamina, alosalina e licopodina.



Sedamina dal sedum

Alosalina dalla salicornia

Lycopodina dal licopodio

Sono usati come tenifughi perché provocano paralisi del parassita (?). It often causes nausea and vomiting, and possibly purging.

Blanda tossicità e deterrenza

Foods that Help Get Rid of Parasites



*Pumpkin & Sunflower Seeds

remove the seeds from your pumpkin and expose them to air for a few days to dry them out and eat them raw first thing each morning.



*Coconut

drink the juice and eat the flesh of one fresh coconut first thing each morning then fast for 4 hours.

Infatti!!!!!!!!!!!!!!!



*Pomegranates

destroying worms in the intestinal tract.



*Garlic

eat a garlic bud first thing every morning.



*Thyme

cleanse the system of worms.



*Papaya

destroy worms, including most intestinal worms and tapeworm.



*Cayenne Pepper

Help to repel parasites.



2) Alcaloidi indolizidinici

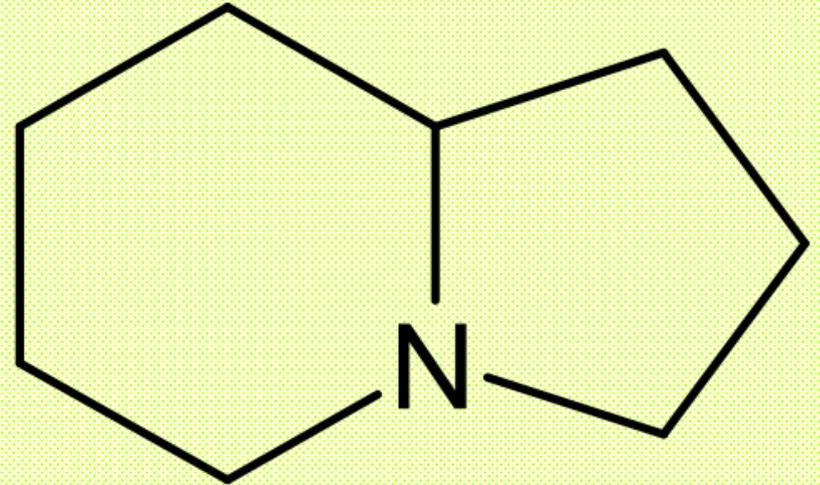
Anche questi derivano dalla lisina.
Anelli a 5 e 6 termini fusi fra loro con un N in un punto di giunzione

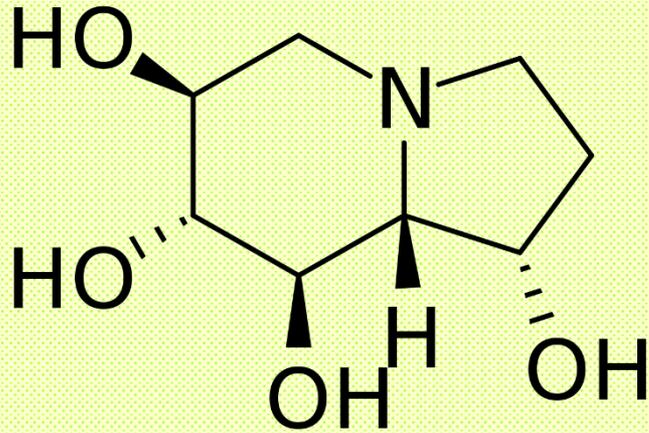
Assomigliano a zuccheri:

Pensiamoli con qualche -OH come
sostituente...

Inibiscono le glucosidasi (sembrano
zuccheri, vi si legano ma non possono
essere processati).... E quindi hanno
attività antivirale!

**Le glucosidasi sono essenziali per la
biosintesi delle proteine del capside**



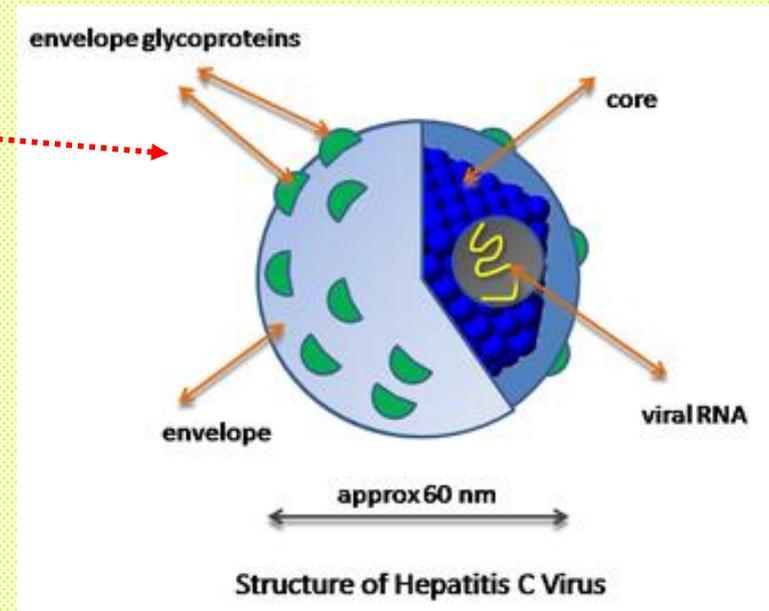


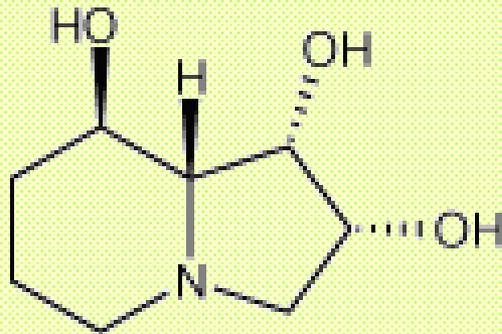
Castanospermina

Isolata nei semi di *Castanospermum australe*
(Leguminosae)

E' un potente inibitore di alcune glucosidasi e
presenta attività antivirale
(celgosivir per il trattamento dell'epatite C)

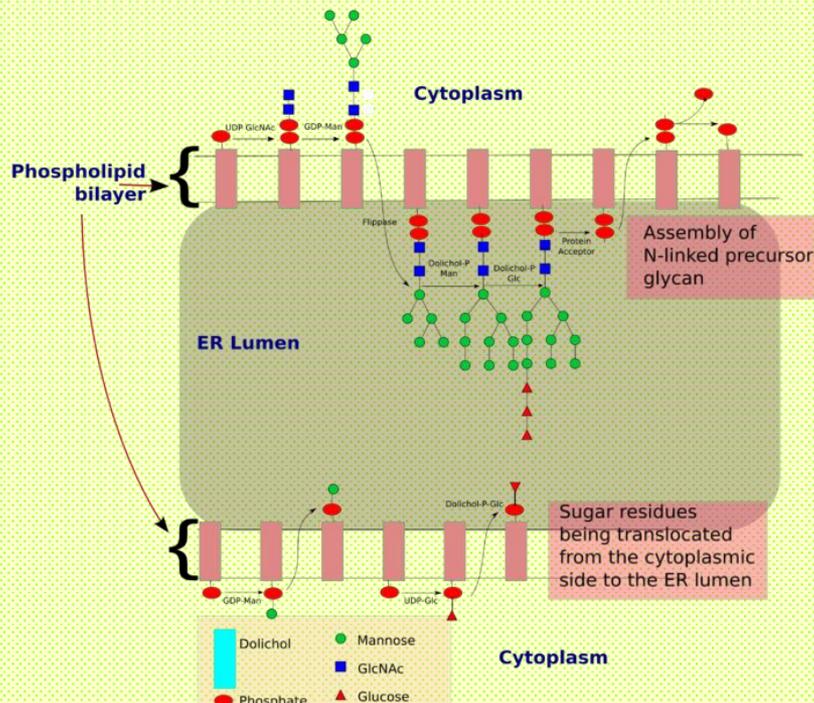
E' impedita la glicosilazione delle proteine
dell'envelope





Swainsonina

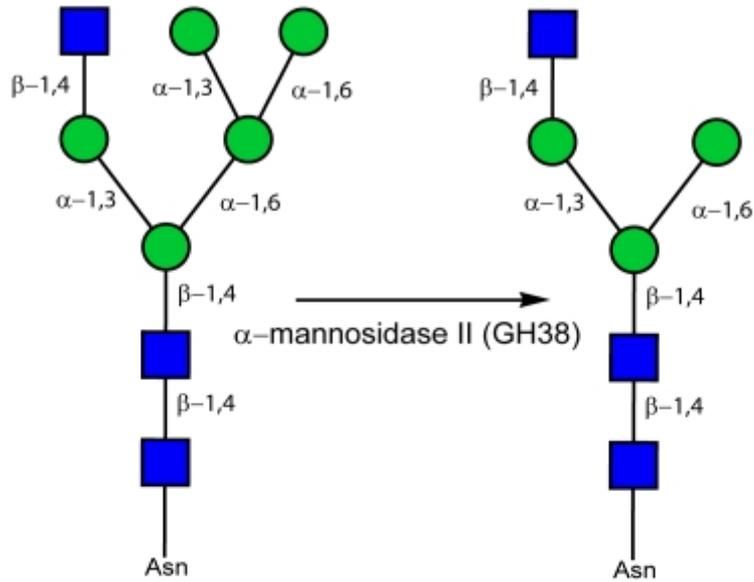
Isoata per la prima volta nella Swainsonia (Leguminosae).



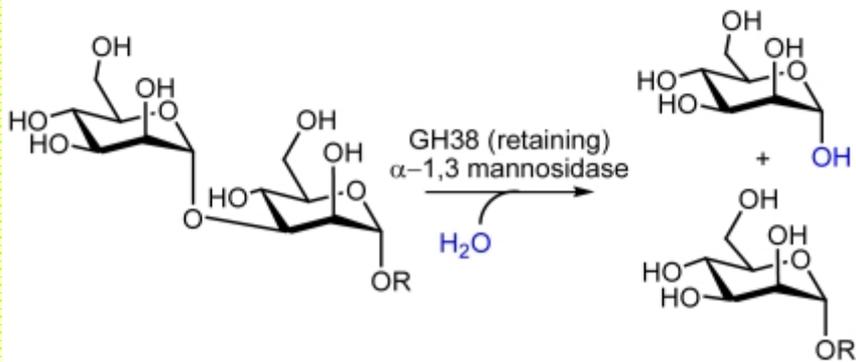
Alcune leguminose contenenti swansonina

Molto tossica in quanto potente inibitore della golgi **alfa-mannosidasi II** (per la sintesi dei glicani ancorati ai lipidi del reticolo endoplasmatico, **glicolipidi**).

a

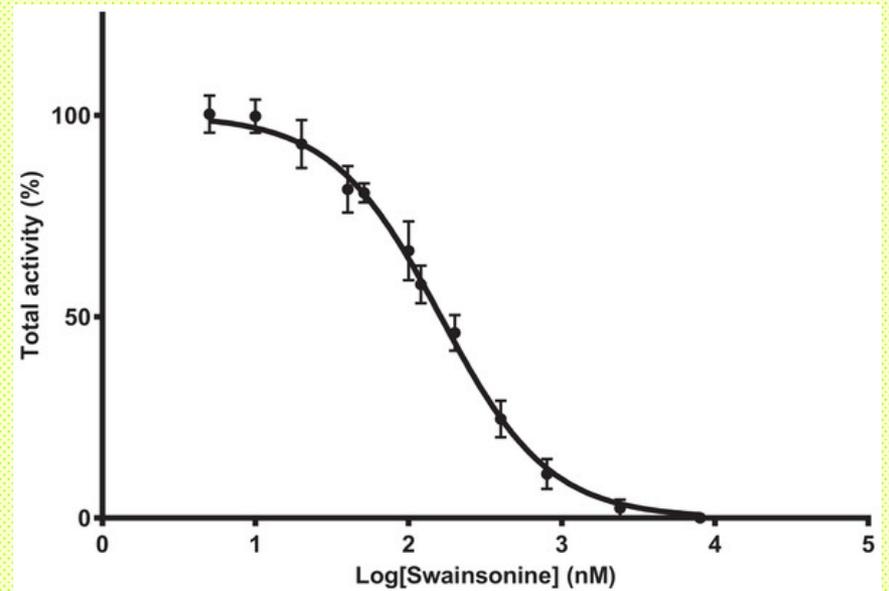


b



Attività della mannosidasi

Notare le dosi!



La Swainsonina ha anche effetti neurologici (ancora da caratterizzare).

Responsabile del **locoismo**, una forma di tossicodipendenza degli animali



E' una delle maggiori cause delle perdite di bestiame: gli animali smettono di mangiare se non trovano le locoweed.

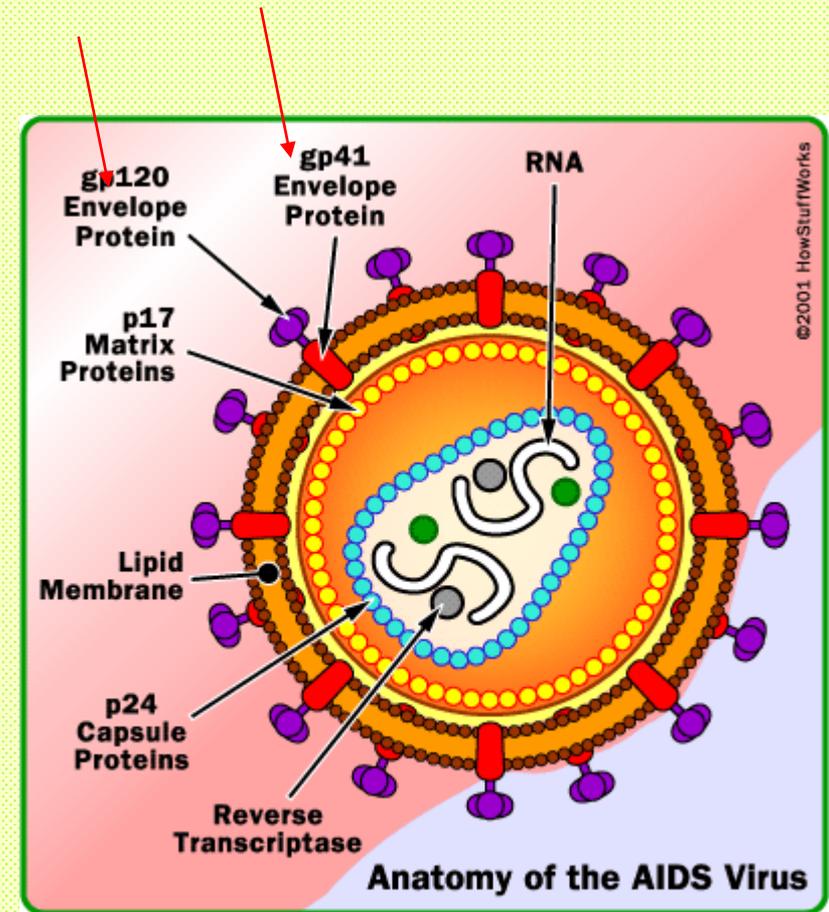
Tra le erbe considerate locoweed sono state descritte l'Astragalus lambertii, l'Astragalus molissimus, il Cystium diphysum e il Dioon edule.

Swansonina e HIV

Inibizione degli enzimi glicosidasi impiegati nella biosintesi delle glicoproteine:

Assomiglia agli zuccheri!

Senza glicoproteine funzionanti il virus non è più attivo...



Interferenza con le idrolasi intestinali:

disturbi vari e malnutrizione.

Altro effetto. Stimola l'attività dei macrofagi e del midollo osseo: adiuvante nella chemioterapia

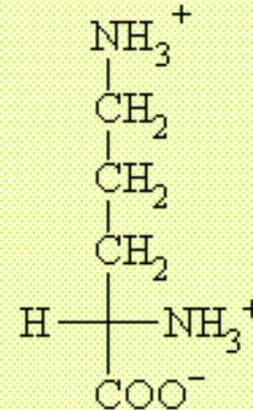
Alcaloidi derivati dalla ornitina

1) Alcaloidi pirrolidinici e tropanici

2) Alcaloidi pirrolizidinici

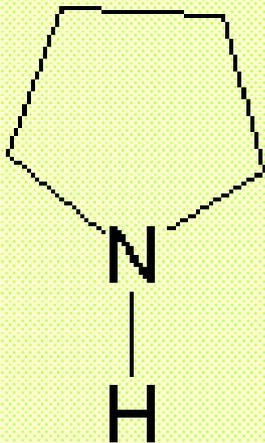
Alcaloidi derivati dalla **ornitina**

AA non proteico (deriva dal Glu)

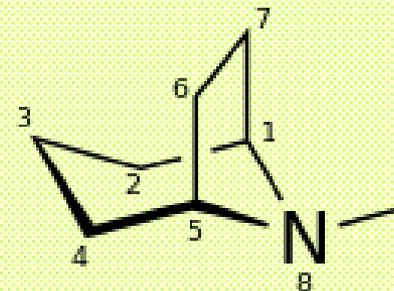
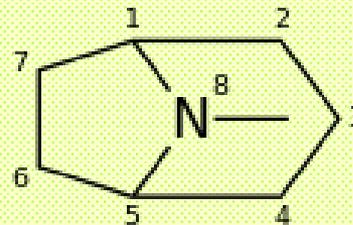


1) **Alcaloidi pirrolidinici e tropanici**

Caratteristici delle Solanaceae



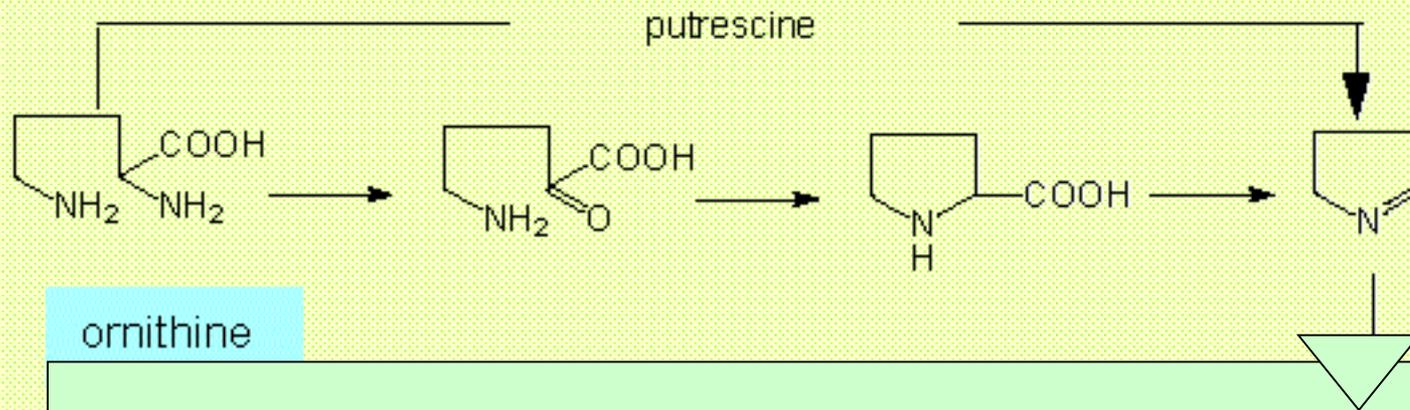
Pirrolidina



Tropano

Biosintesi degli Alcaloidi pirrolidinici

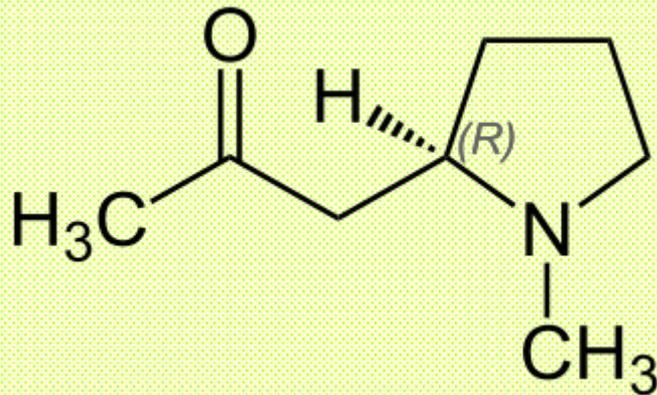
Dall'ornitina alla pirrolidina (omologo inferiore della lisina, dalla ciclizzazione si formerà un ciclo con un C di meno...)



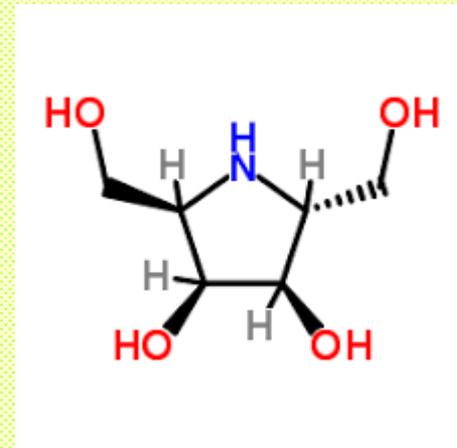
Tutti gli altri alcaloidi pirrolidinici
Sostituzioni varie dell'anello con chetoacidi

Alcaloidi pirrolidinici

IGRINA, presente nelle foglie della coca...



(2R,3R,4R,5R)-2,5-bis(hydroxymethyl)pyrrolidine-3,4-diol detto DMDP

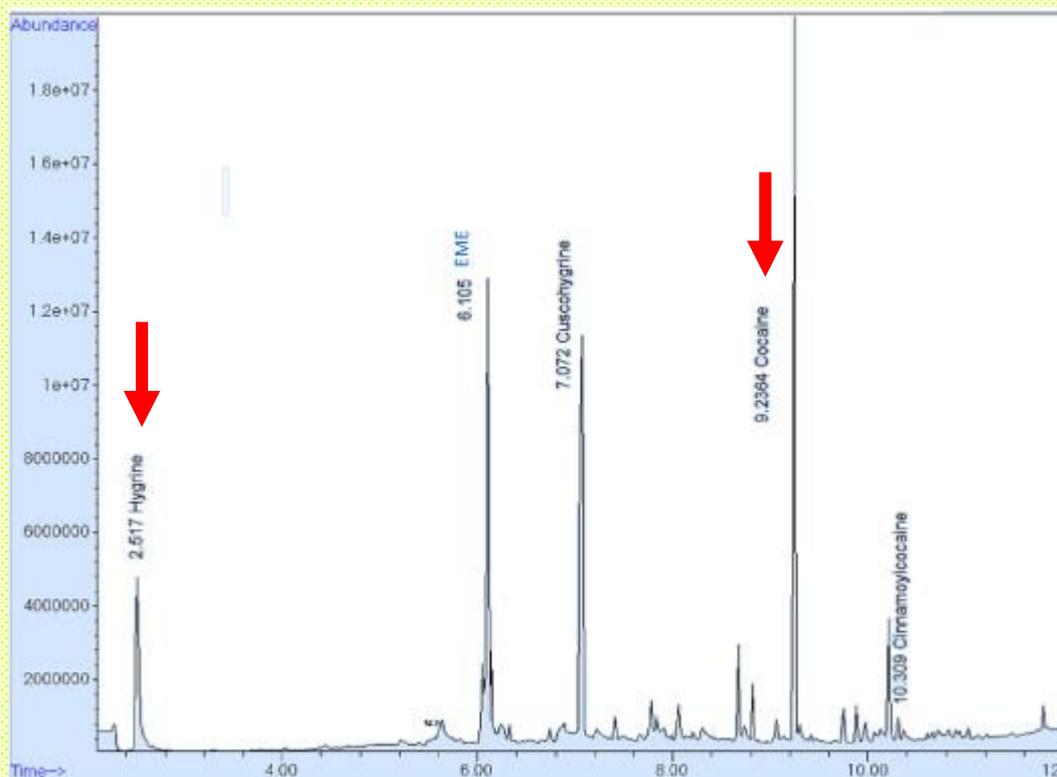


Sono repellenti vari, ma ancora il meccanismo d'azione non è noto...
Usati come sedativi, ipnotici, lassativi e diuretici

L'igrina è famosa come **marker** per distinguere il tipo di consumatore di cocaina.

Ovvero, si trova nelle foglie dell'albero della coca (vedi dopo), ma durante la purificazione della cocaina è perduta.

Se il consumatore ha igrina nelle urine è un masticatore di foglie o bevitore del tè, altrimenti fa uso diretto....



Traditional method of chewing coca leaf ('acullico'):

50g di foglie più piccola quantità di una sostanza alcalina (ashes of the quinoa plant or sodium bicarbonate) and keeping a saliva-soaked ball of coca leaves in the mouth.

La sostanza alcalina aiuta a rendere le foglie più morbide ed ad estrarre gli alcaloidi dalle foglie stesse

Il tè di coca (mate de coca) è preparato immergendo le foglie (e.g. 1 g per cup) in acqua bollente.

Effetti:

Anestetizzante di bocca, gola e lingua

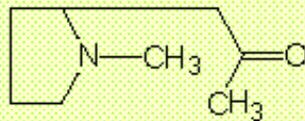
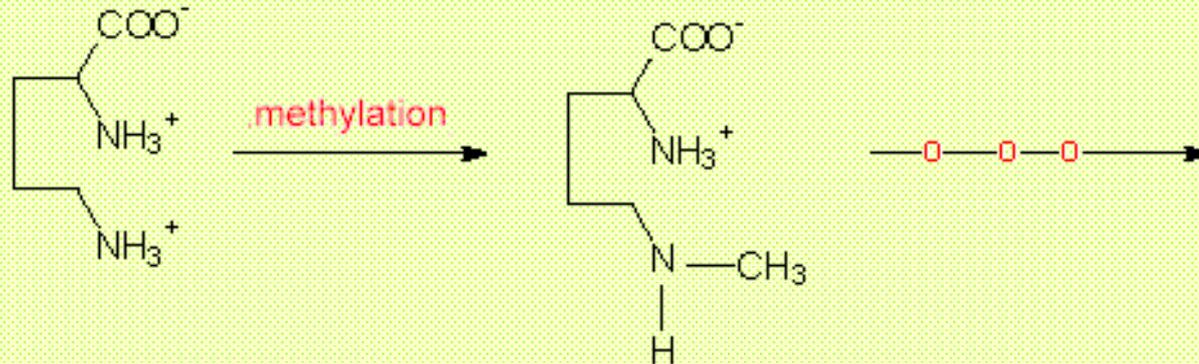
Stimolante (un pò come il caffè) per combattere la fatica e sopprimere la sensazione di fame e di sete

Comunque la cocaina è un tropanico (sembra una pirrolidina con innestato un ciclo a 6, vedi dopo)....

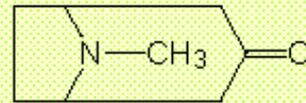


Biosintesi degli alcaloidi tropanici

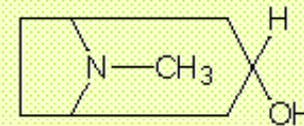
Dall'ornitina ai vari alcaloidi tropanici



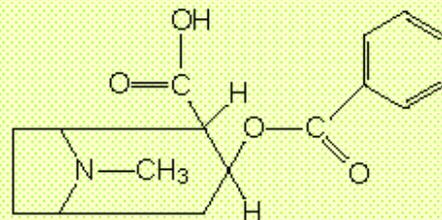
hygrine



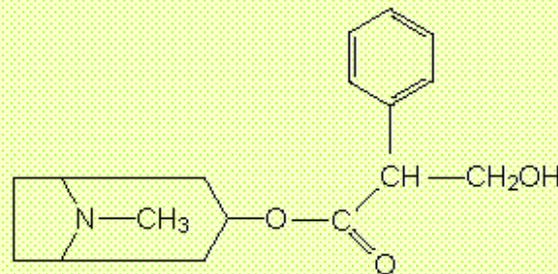
tropinone



tropine



cocaine

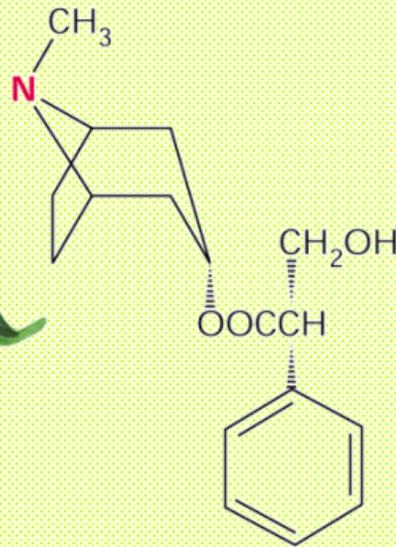


hyoscyamine

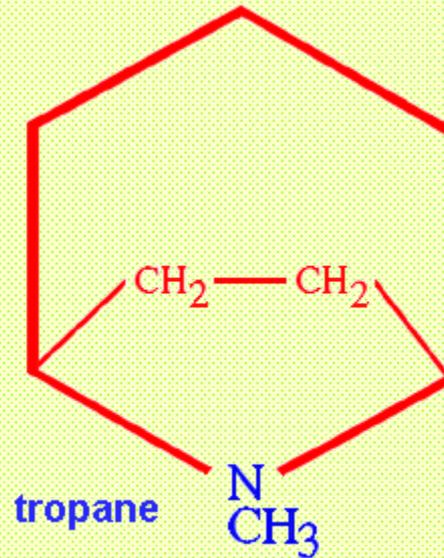
Gli alcaloidi tropanici sono i più utilizzati in campo medico



Hyoscyamus niger



Atropine



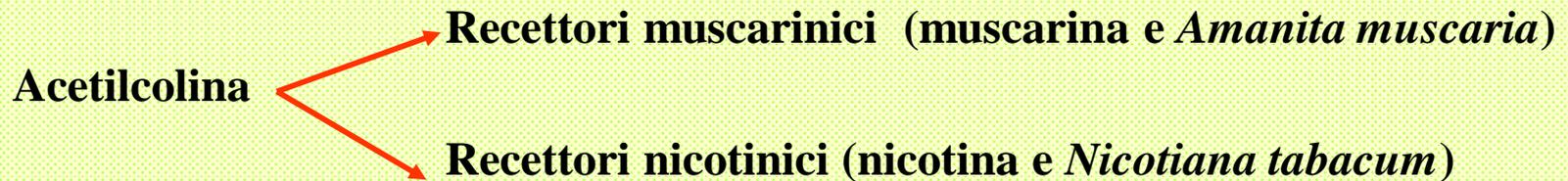
tropane

Sono presenti in molte specie di piante velenose, come specie del genere **Datura** (*D. stramonium*, *D. inoxia*, ecc...), il giusquiamo (**Hyoscyamus niger**), il pituri (**Duboisia** spp.), la mandragora (**Mandragora officinarum**), e la belladonna (**Atropa belladonna**).

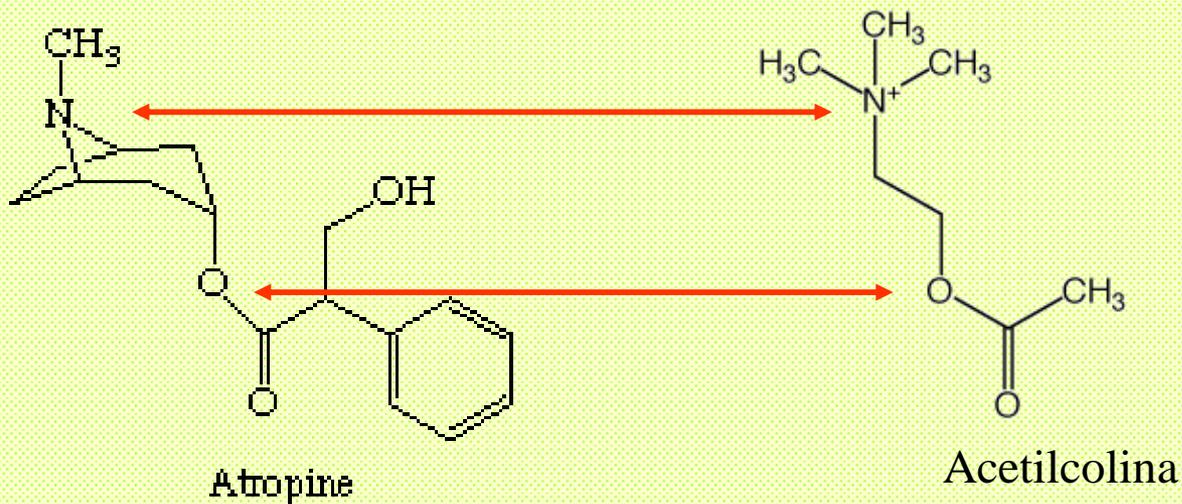
In medicina sono usati come anestetici locali, sedativi e “farmaci della verità”.

Hanno effetto sulla trasmissione nervosa in quanto la loro azione può essere ricondotta alla loro interferenza con l'acetilcolina.

Competizione per il recettore muscarinico e blocco degli impulsi nervosi: composti anticolinergici (legano il recettore e lo bloccano disattivandolo).



Gli alcaloidi tropanici hanno la distanza tra l'atomo di azoto ed il legame estereo uguale a quella dell'acetilcolina: **antagonisti non idrolizzabili!!!**

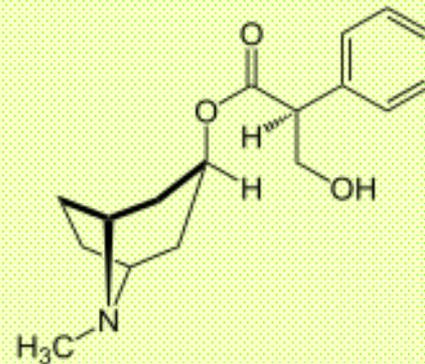
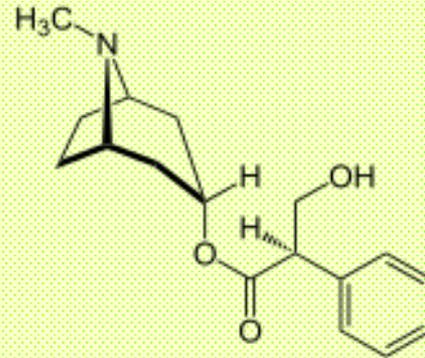


Atropa belladonna (Solanaceae)

Atropos: la parca che taglia il filo della vita (Mitologia greca)

Contiene principalmente **iosciamina** in tutti i suoi organi.

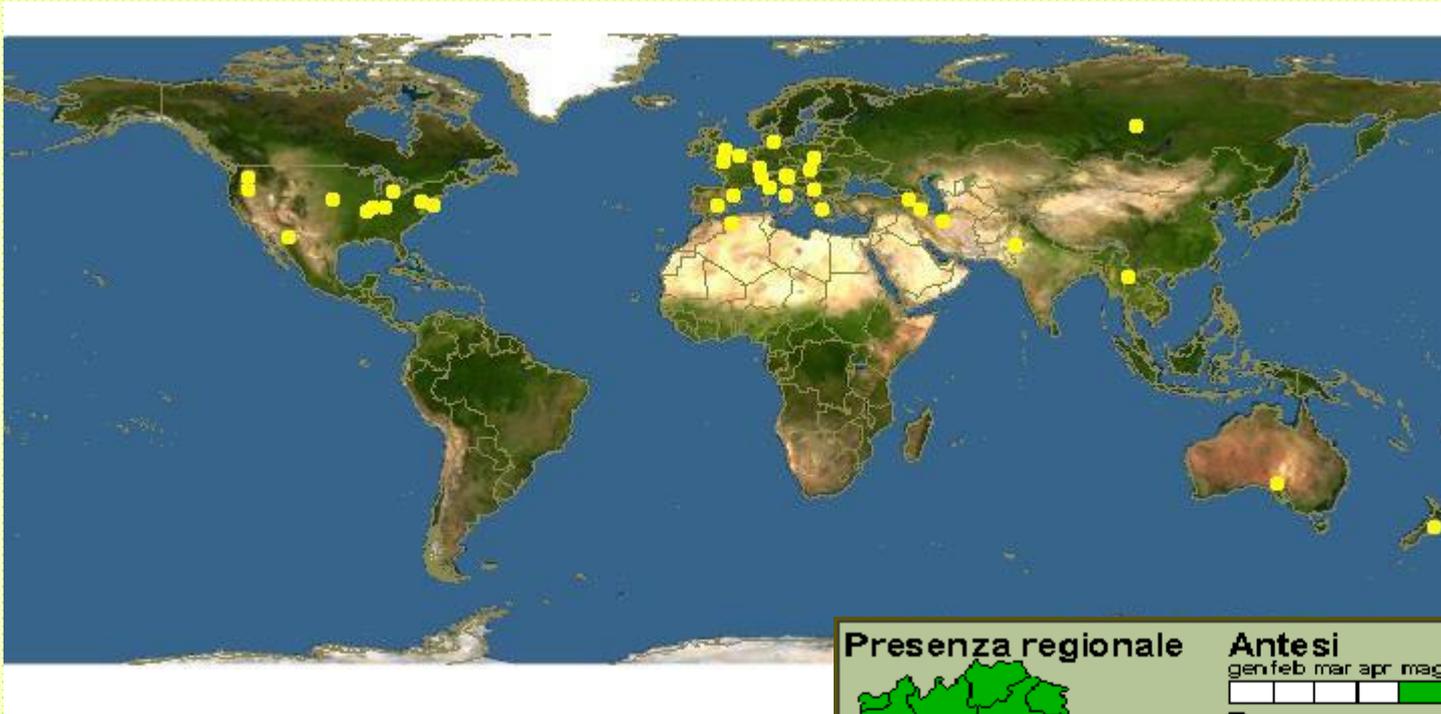
la forma naturale è quella levogira, che ha l'attività biologica maggiore, la forma racemica è detta **atropina**



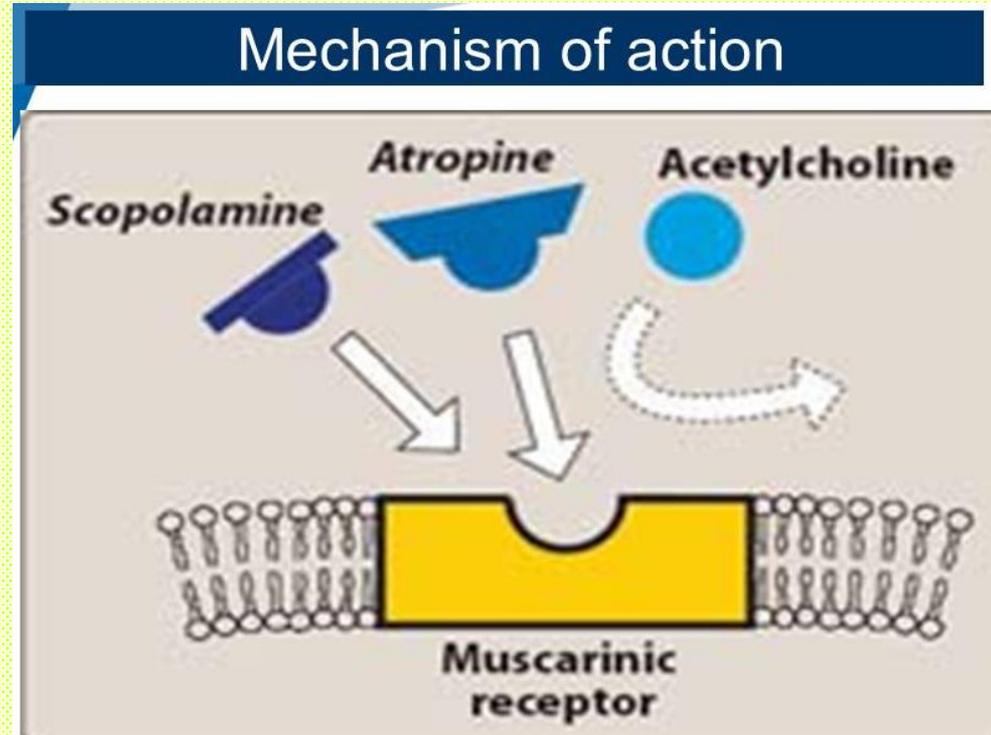
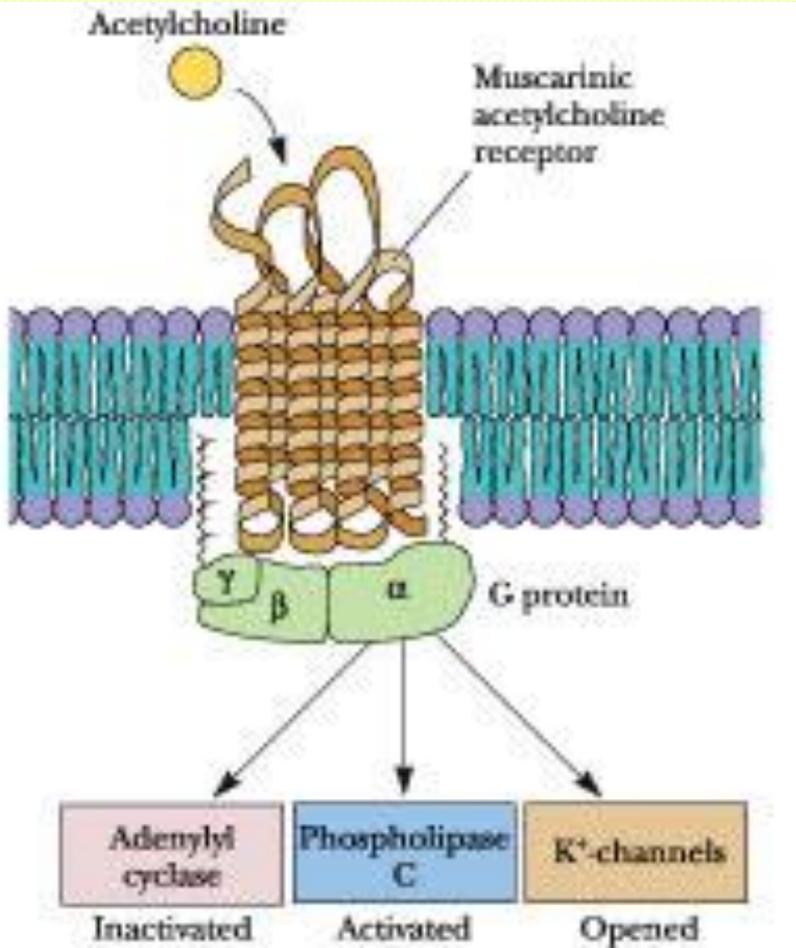
Joël Reynaud



Distribuzione dell'*Atropa belladonna*!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!



L'atropina si lega al recettore e lo blocca

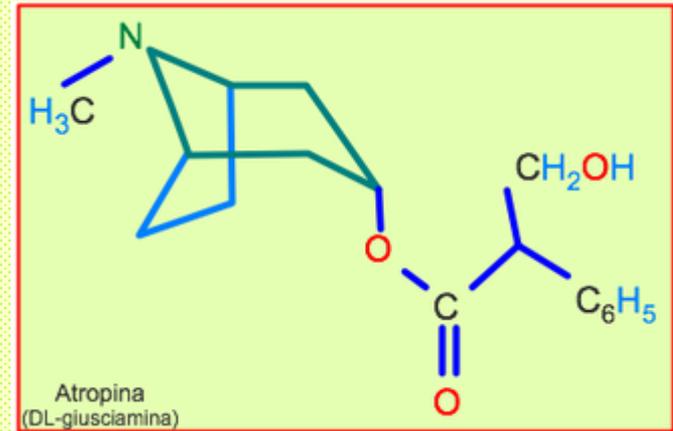


Depolarizzazione e contrazione muscolare: **l'atropina blocca quindi la contrazione muscolare stessa!!**

In fitoterapia la belladonna è usata da tempo immemorabile dai medici per le sue **doti spasmolitiche**:

l'estratto della pianta è utilizzato come anestetico locale e sistemico.

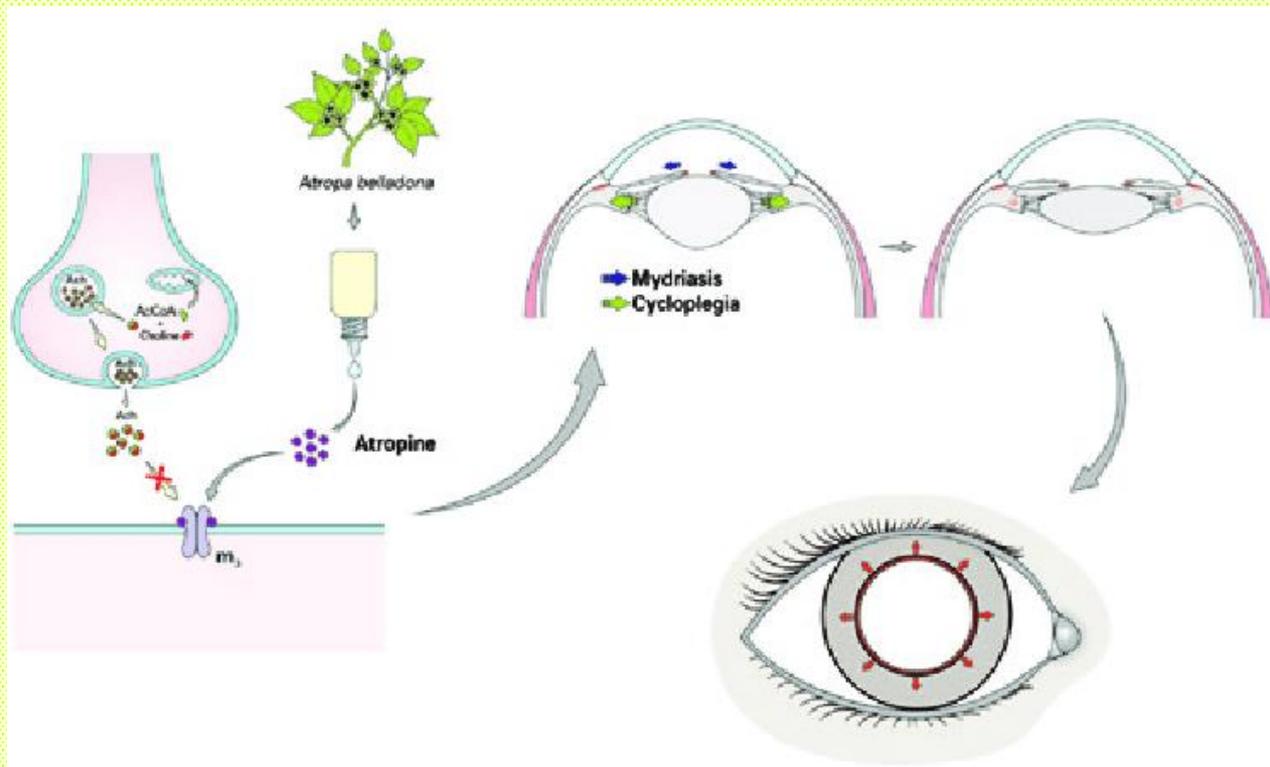
In **medicina accademica** l'atropina isolata viene ancora usata come **miorilassante p. e. prima di interventi chirurgici**



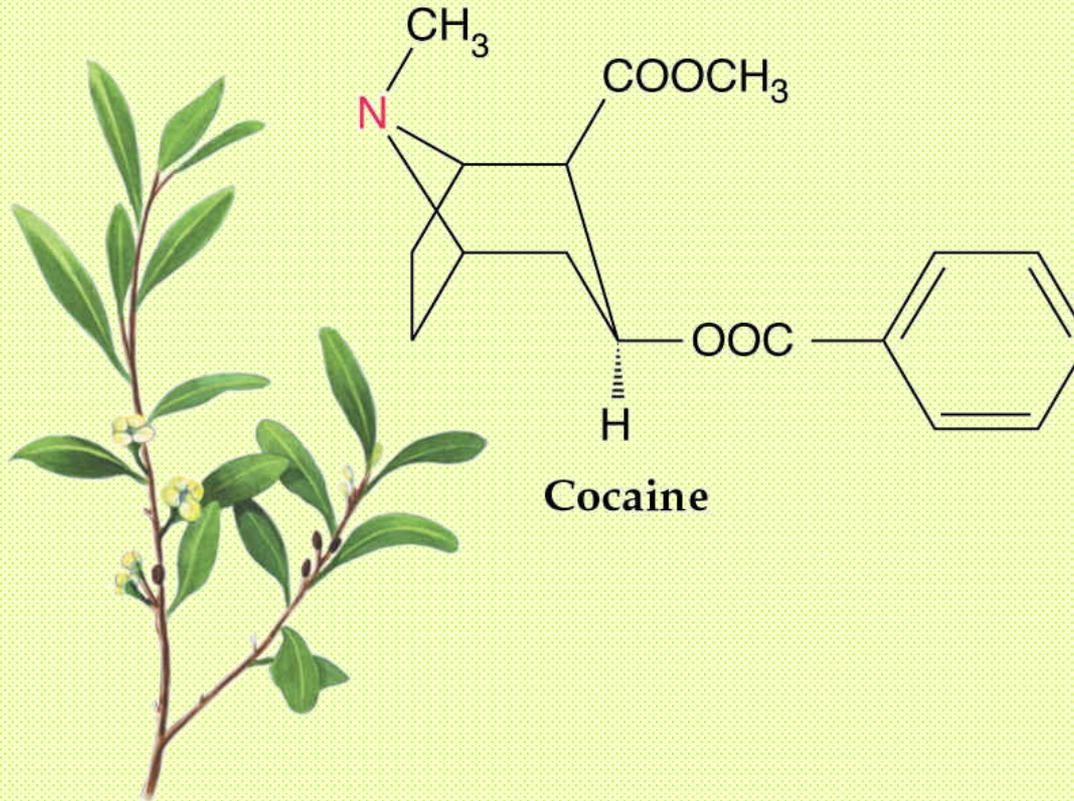
Uso oftalmologico come **dilatatore di pupille**

Blocco del recettore muscarinico e rilascio dei muscoli dell'occhio

Dilatazione delle pupille (azione midriatica) e belladonna!



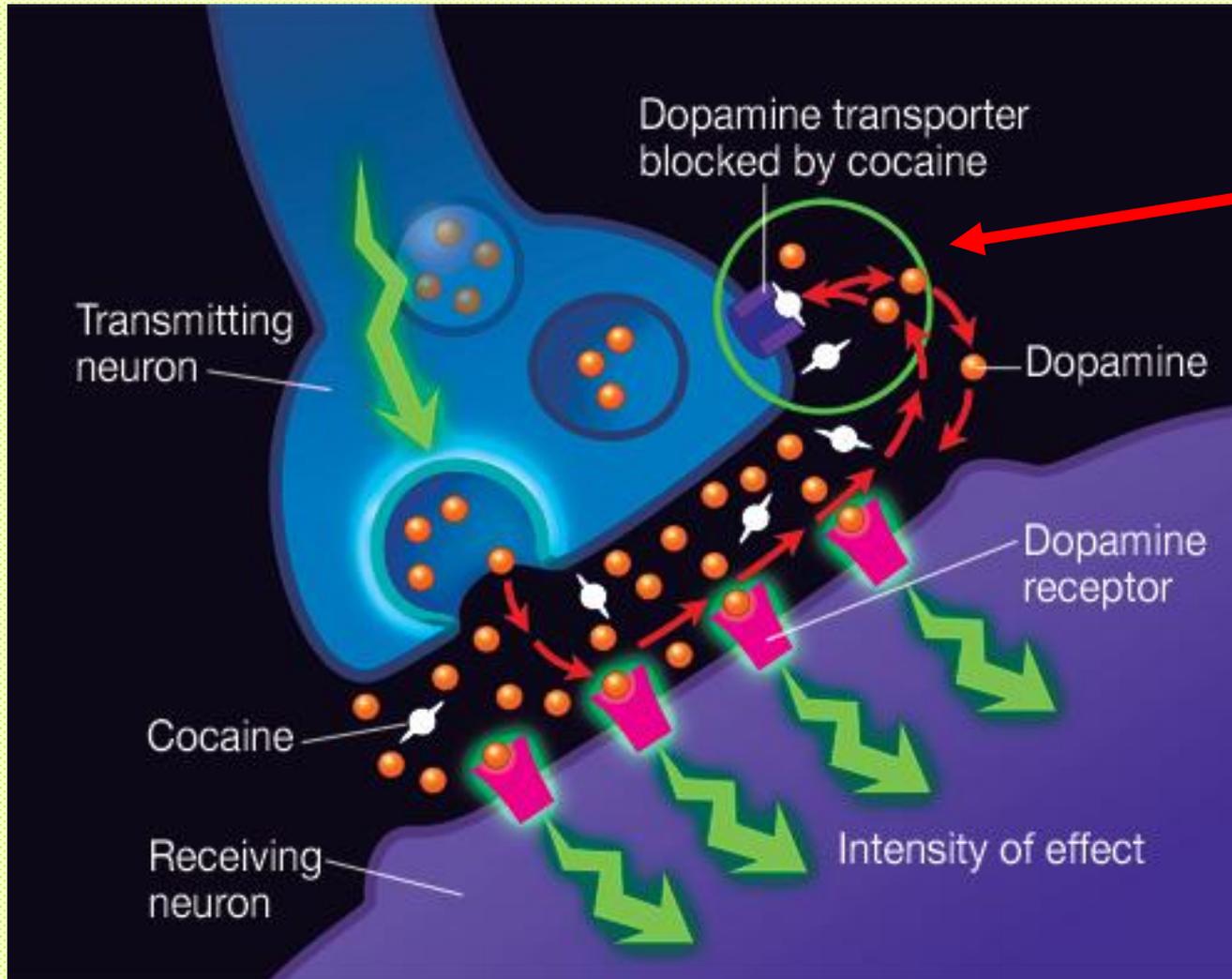
Altro alcaloide tropanico famosissimo: la **cocaina**
(stimolante del sistema nervoso, usato anche come anestetico locale)



Erythroxylon coca

Le foglie di coca sono state usate per secoli dalle popolazioni del Sud America come tonico, contro della fame e come anestetico: **tracce in mummia di 3000A.C.!**

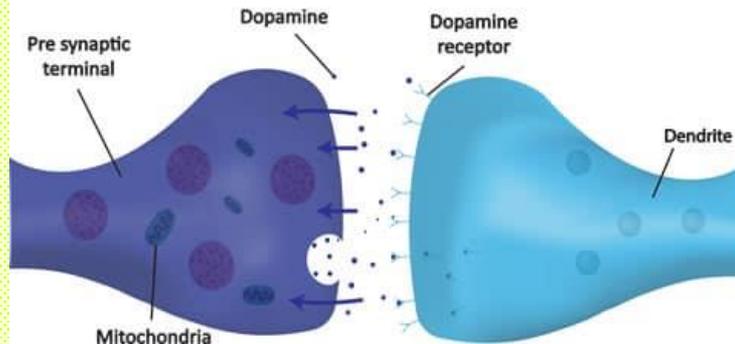
In modo specifico, potenzia l'effetto di trasmettitori quali la **dopamina** perché ne inibisce il re-uptake



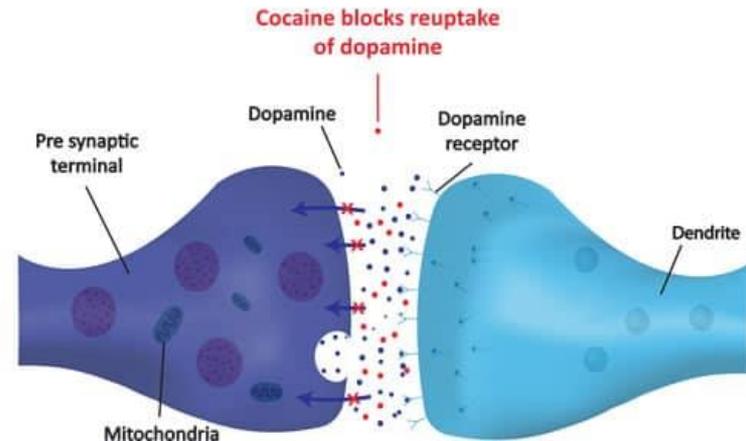
La cocaina agisce principalmente come **inibitore del recupero delle monoammine** (**dopamina** in primis ma anche **serotonina** e **noradrenalina**), ciò provoca un loro aumento di concentrazione a livello cerebrale che è causa dei suoi effetti psicoattivi

The Action of Cocaine

Normal Synapse



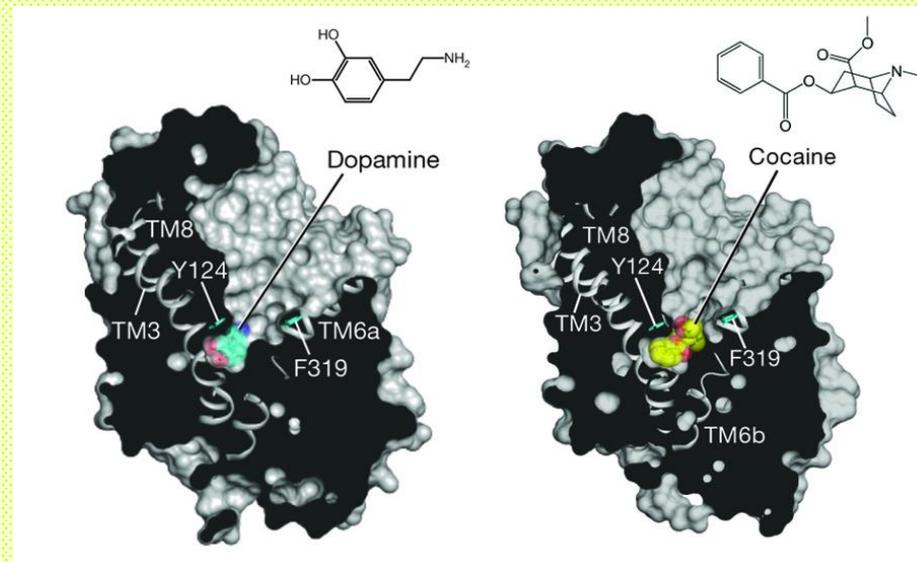
Synapse with Cocaine



LEGAME SPECIFICO DELLA COCAINA AL DAT:

I sintomi principali sono **perdita di contatto con la realtà** e sensazioni di **felicità** o agitazione.

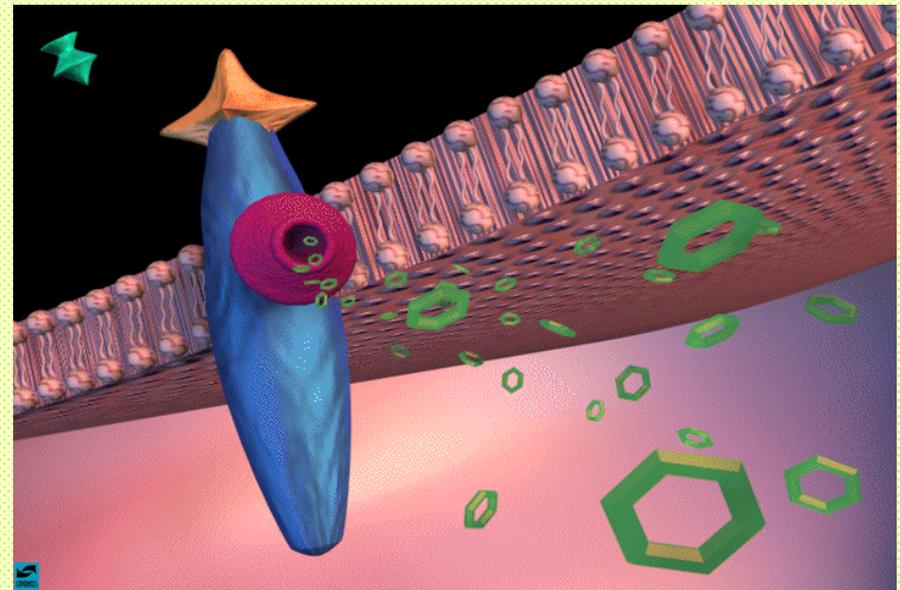
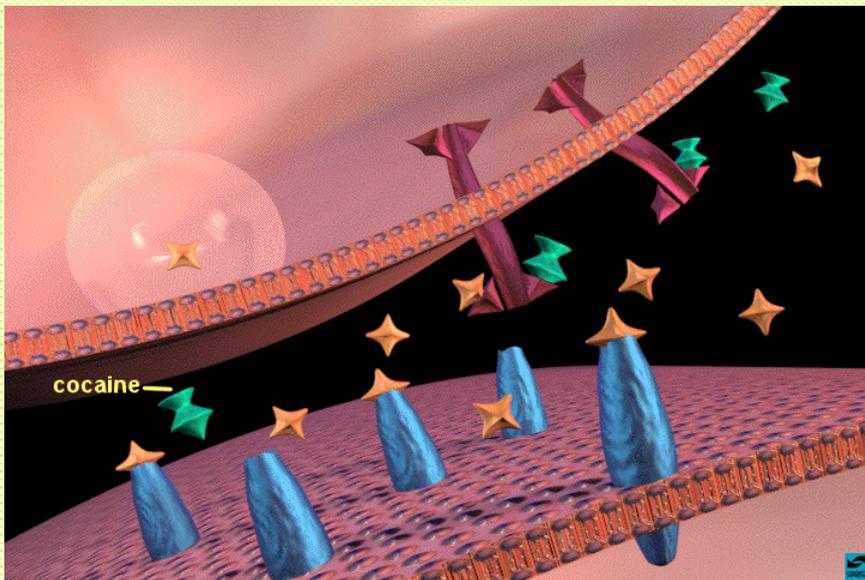
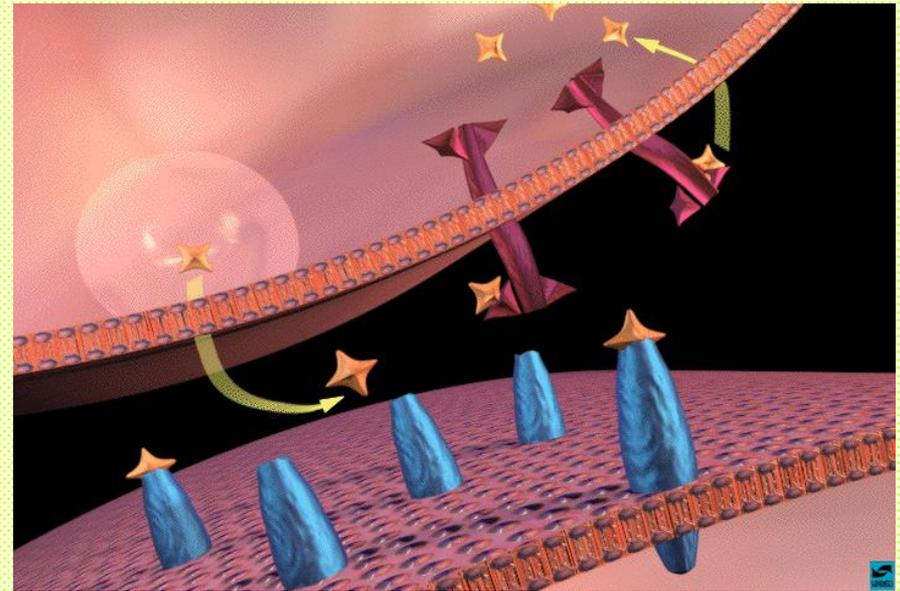
I sintomi fisici possono includere battito cardiaco accelerato, sudorazione aumentata e dilatazione delle pupille.



Sinapsi con dopamina

Inibizione del re-uptake della dopamina

Aumento anomalo di AMP ciclico
nella cellula post-sinaptica



Side effects of chronic use of

Cocaine

Brain:

- Increased risk of strokes
- Reduced attention
- Insatiable hunger
- Insomnia/Hypersomnia
- Lethargy

Systemic:

- Fever
- Eosinophilia

Nose:

- Rhinorrhea (discharge)

Throat:

- Soreness
- Hoarse voice

Teeth:

- Bruxism (abrasion)

Lungs:

- Hemoptysis
- Bronchospasm
- Dyspnea
- Infiltrates
- Eosinophilia
- Chest pain
- Asthma

Heart:

- Increased risk of infarction

Skin:

- Pruritus

Cocaine Addiction

**Smoking, Snorting, and Injecting Cocaine
Have Been Known to Cause the Following:**

Footprints
to recovery.



Nasal Perforations



Lung Cancer

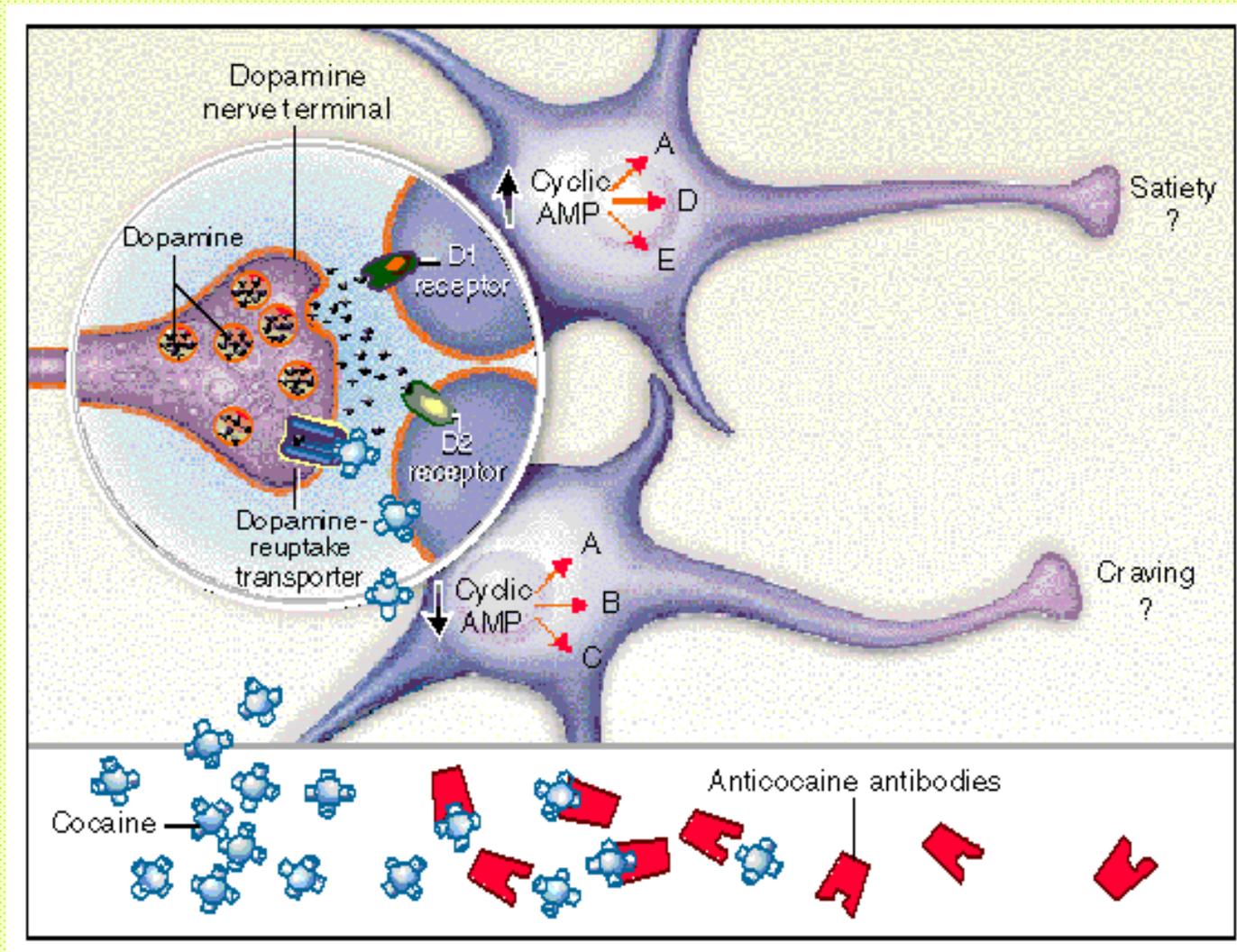


Heart Damage

1.5 million
people over 12 years
old abuse cocaine
every day



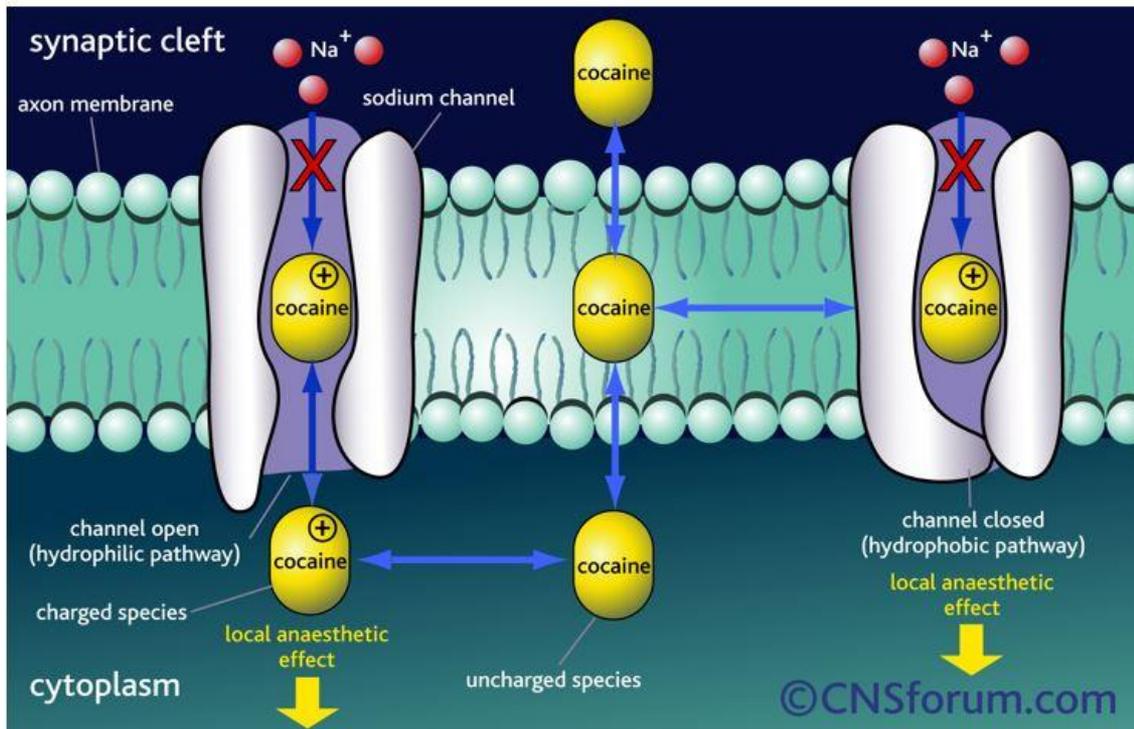
Trattamento delle overdose.....



Anticorpi contro la cocaina: la legano e ne prevengono l'azione

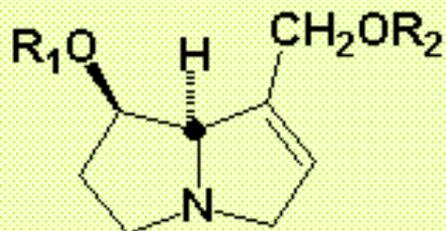
Agisce inoltre come **antagonista dei canali del sodio** (in analogia ad altri anestetici tropanici) ed a ciò sono dovute le sue proprietà anestetiche

On surface of tissue, cocaine blocks sodium channels, affecting voltage of cells and therefore the transmission of signals.

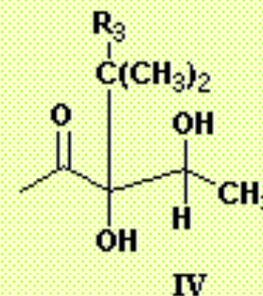
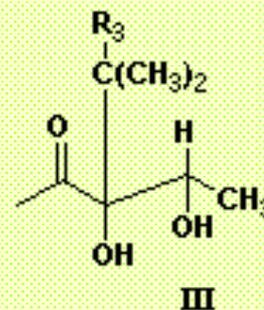
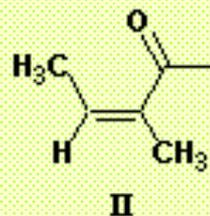
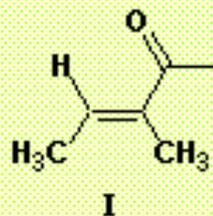


©CNSforum.com

Se le ornitine sono due....



2) Alcaloidi pirrolizidini



Name	R ₁	R ₂	R ₃
retronecine	H	H	H
lycopsamine	H	III	H
intermedine	H	IV	H
7-acetyllycopsamine	CH ₃ CO	III	H
7-acetylintermedine	CH ₃ CO	IV	H
symphytine	I	III	H
symlandine	II	III	H
echimidine	II	III or IV	OH
uplandicine	CH ₃ CO	III or IV	OH

Caratteristici delle Boraginaceae, delle Compositae e delle Leguminose

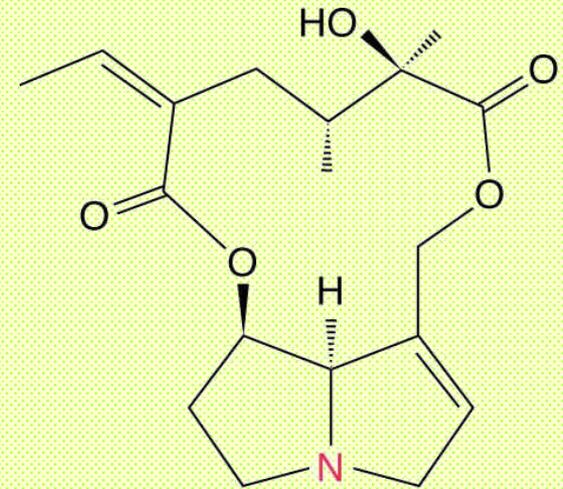
Sono prodotti come
meccanismo di difesa contro
insetti fitofagi e animali
erbivori.

Tossicità epatica
(avvelenamento del bestiame)

Sono potenti **agenti alchilanti**
e quindi reagiscono con una
serie di nucleofili presenti
nella cellula (es. acidi nucleici
e proteine).



Senecio jacobaea



Senecionine

Alle dosi elevate è fortemente tossico per il **fegato**
ed è stato dimostrato in laboratorio che può essere
cancerogeno per certe specie di mammiferi

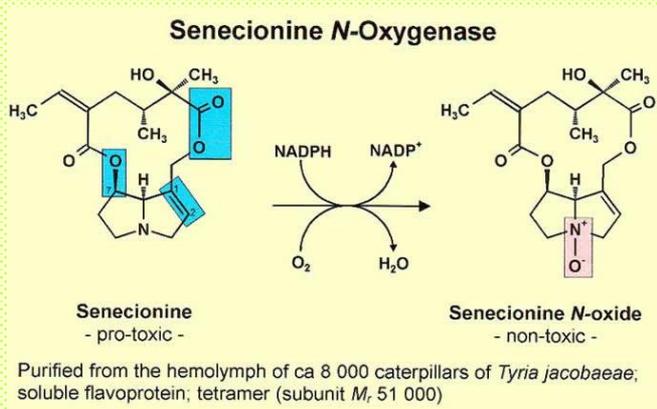


Erba di San Giacomo

È stato stimato che il 3% delle piante da fiore del mondo contengono alcaloidi pirrolizidinici.
Preparazioni erboristiche antinfiammatorie e danni epatici!

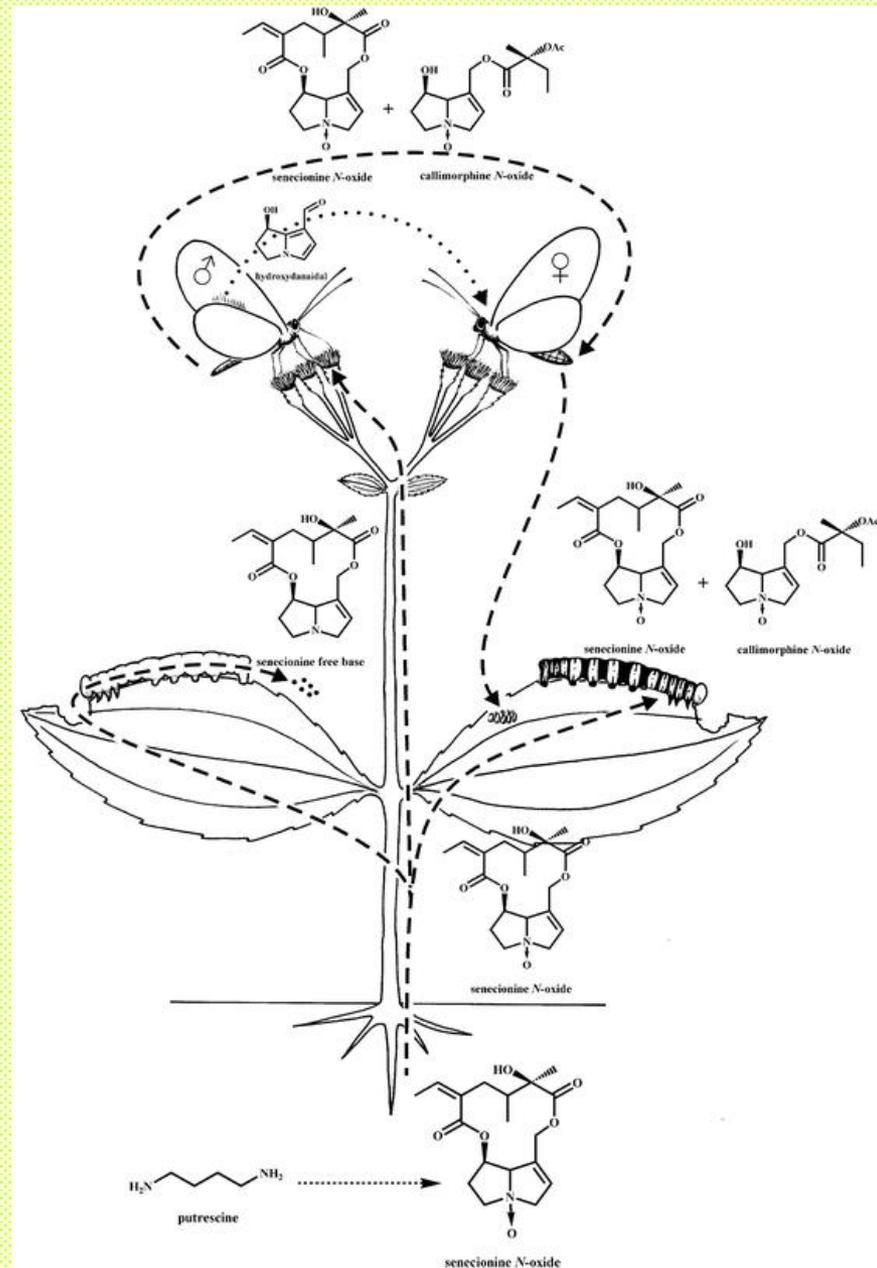
Alcuni bruchi di falene si cibano di tali piante (resistenza) per aumentare la [alcaloidi] nel loro corpo e proteggersi dai predatori.

I maschi di alcune farfalle danaidi riescono a metabolizzare la senecionina e utilizzano il prodotto che ottengono come feromone per l'accoppiamento.



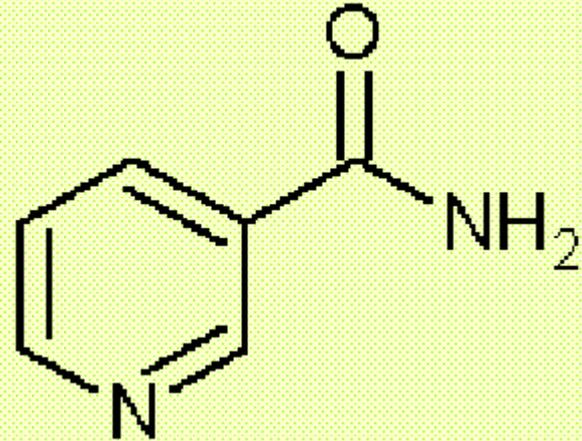
Schematic flux of pyrrolizidine alkaloids (PAs) in a generalized plant–insect interaction.

PAs are biosynthesized as *N*-oxides (senecionine) in roots and are transported through the phloem to leaves and flowers. PAs are sequestered as *N*-oxides by specialist butterfly larvae (*right*) as well as by the adults (males in general), and sometimes converted into insect-PAs (callimorphine). The alkaloids are transferred from males to females during the mating, which is mediated by dihydropyrrolizines (hydroxydanaidal) produced by males. In turn, females transfer PAs to eggs. For clarity the pupal phase is omitted. Non-specialist butterfly larvae (*left*) feed on PA plants and excrete PAs, sometimes as free base



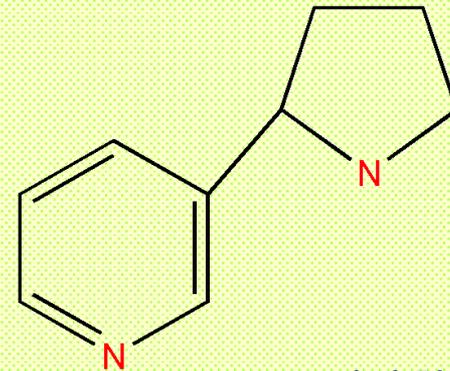
Alcaloidi derivanti dall'**acido nicotinic**

L'acido nicotinic deriva da gliceraldeide 3 fosfato e aspartato.



Quando all'anello nicotinic viene legato un anello pirrolidinico derivante dall'ornitina:

Alcaloidi piridinici



piridina

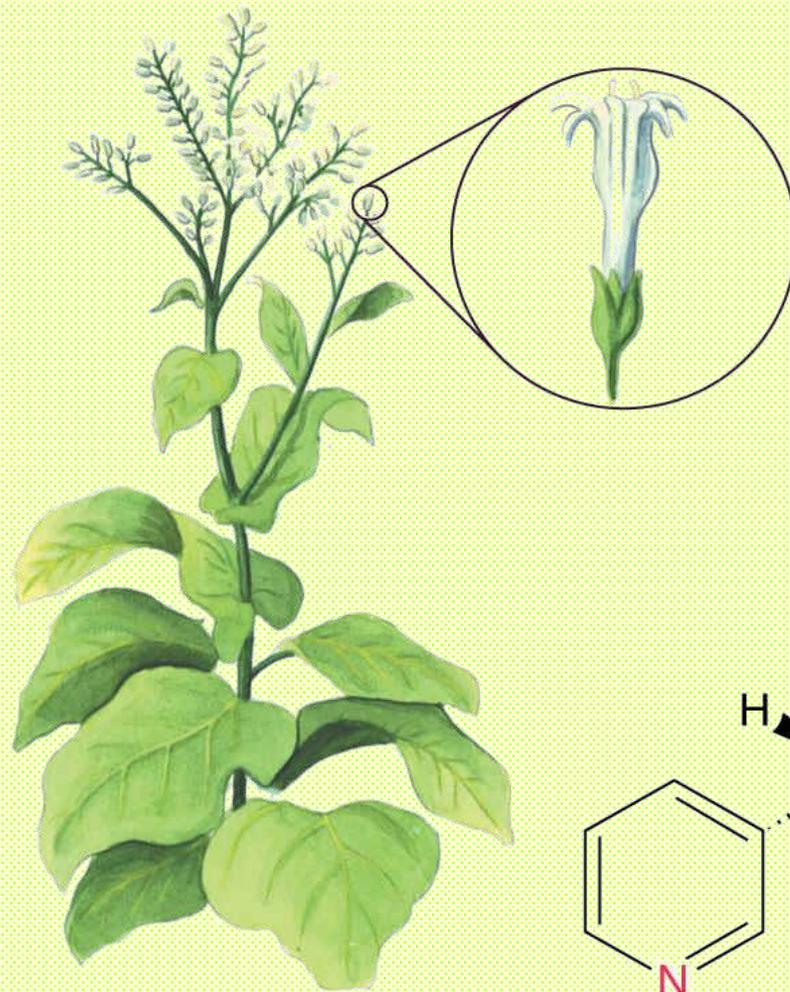
Il più famoso.....

La nicotina

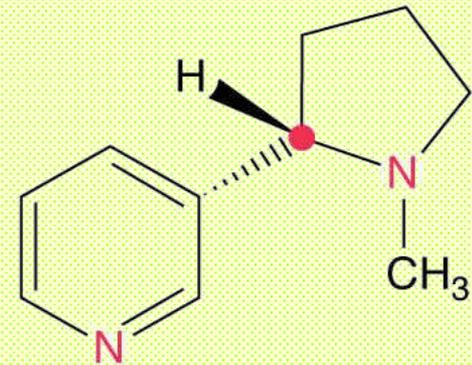
Particolarmente volatile!

Usata anche come insetticida

In più, agente allelopatico rilasciato dalle radici.

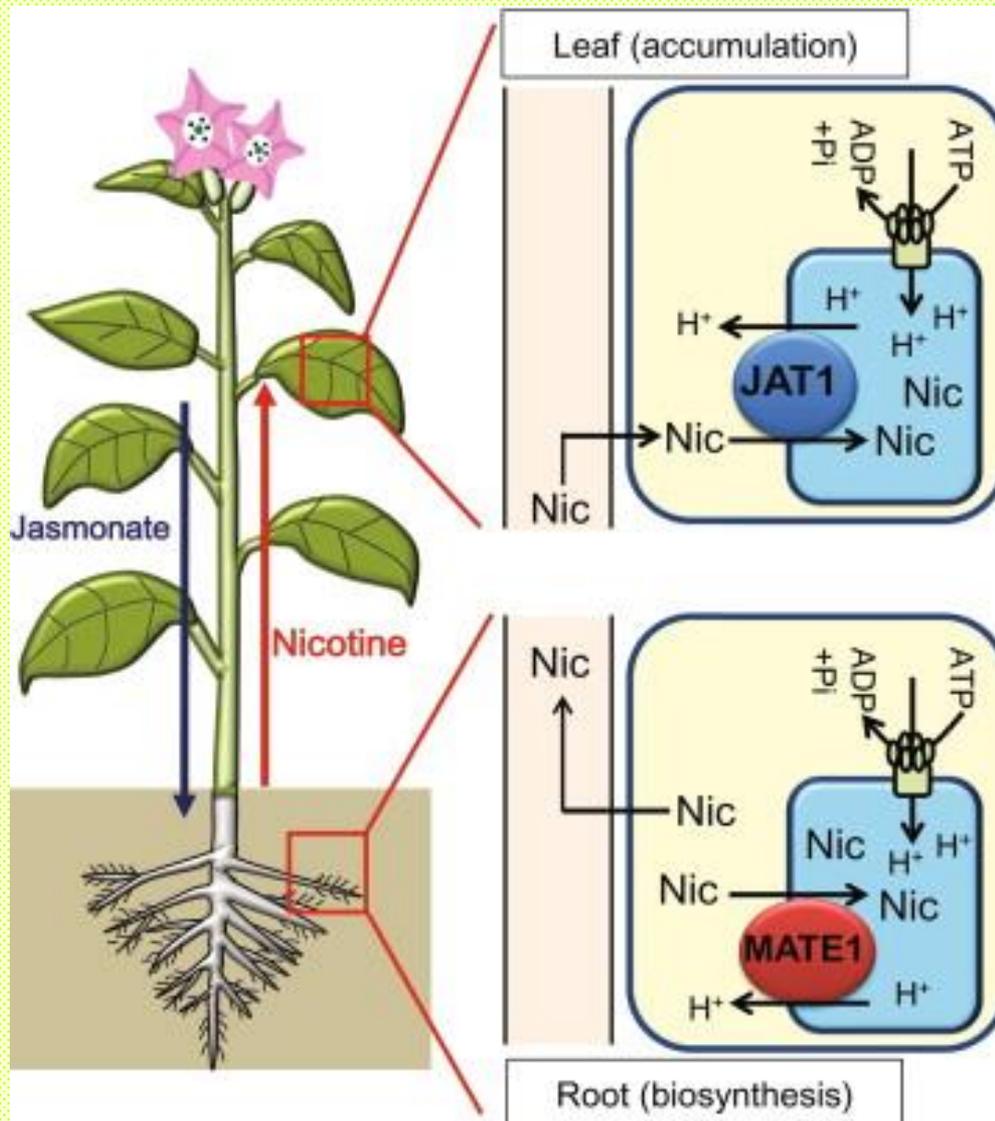


Nicotiana tabacum

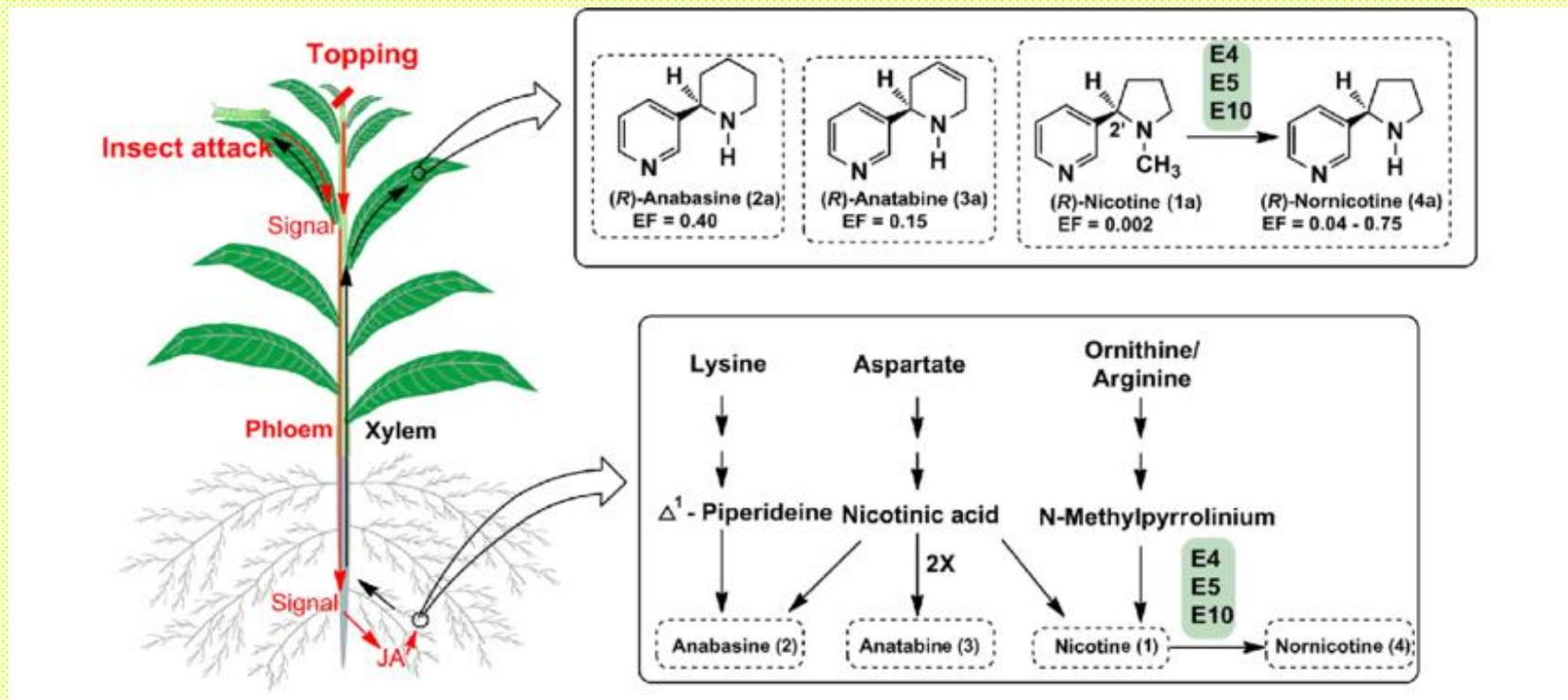


Nicotine

La nicotina è sintetizzata nelle radici, traslocata ed allocata nelle foglie (opportuni trasportatori!).

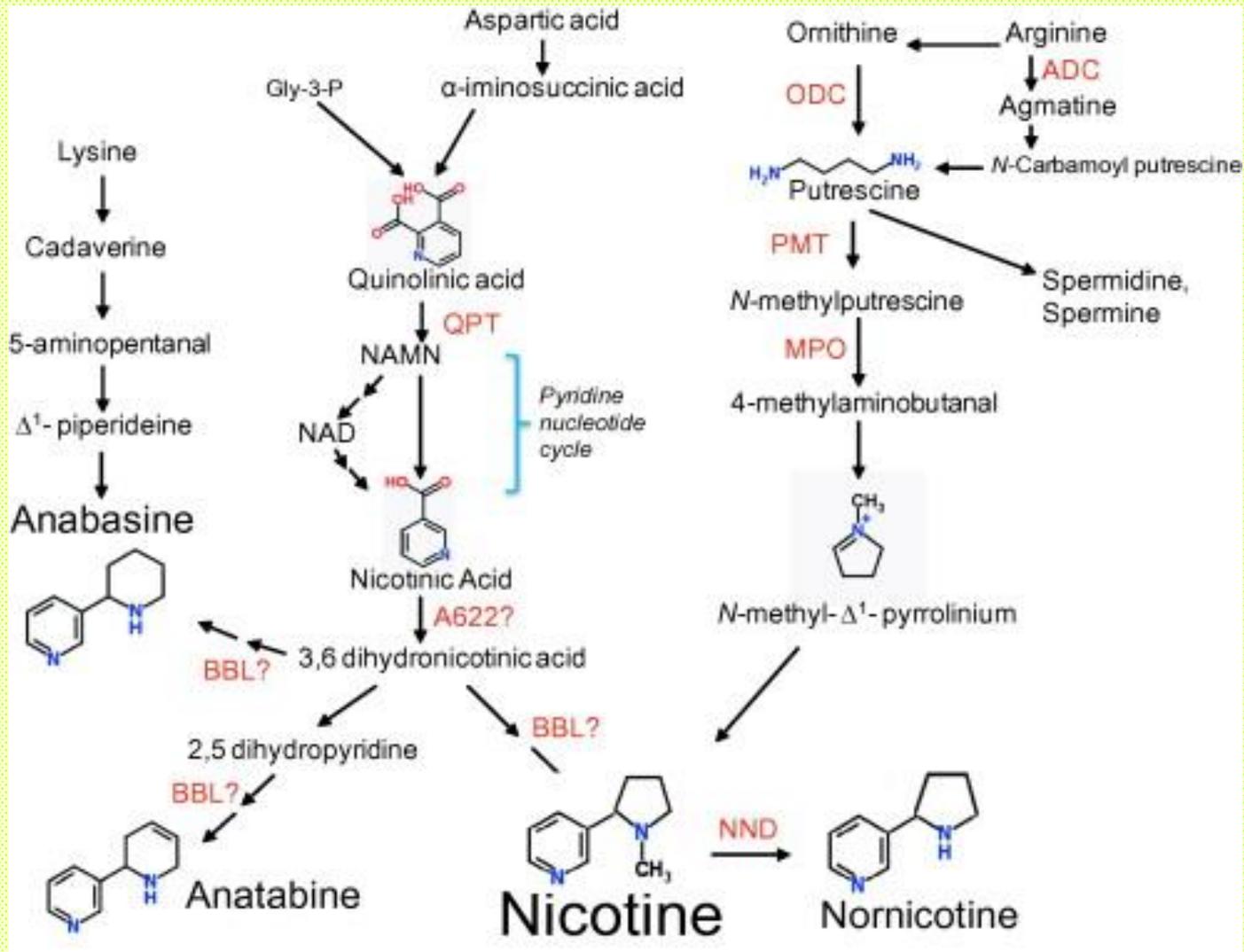


Aumento della sintesi della nicotina in seguito ad attacco da insetti o a taglio della cima:
Il jasmonato....

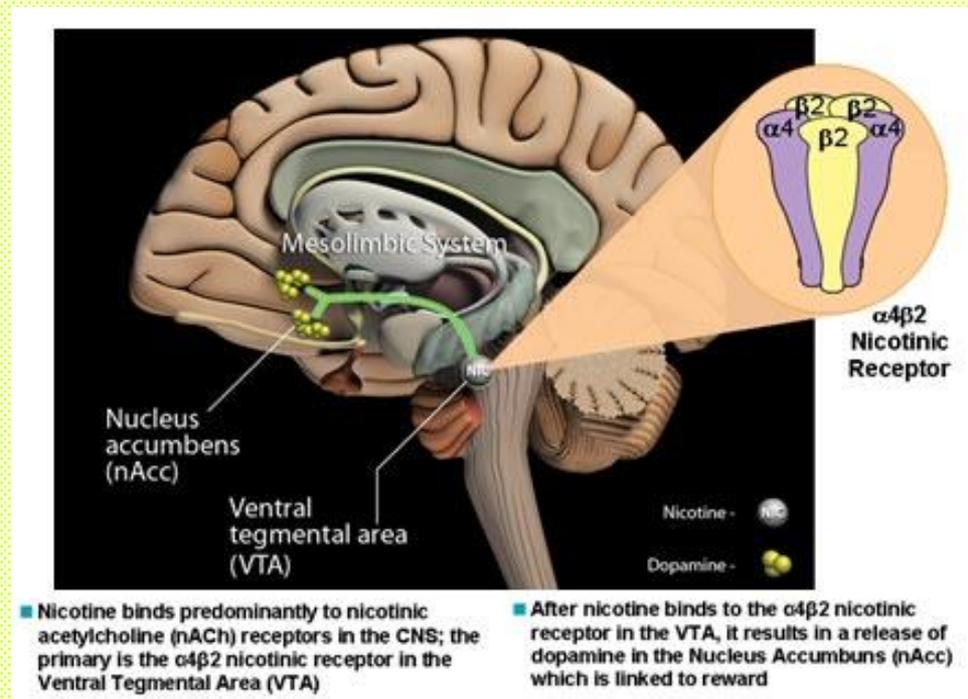
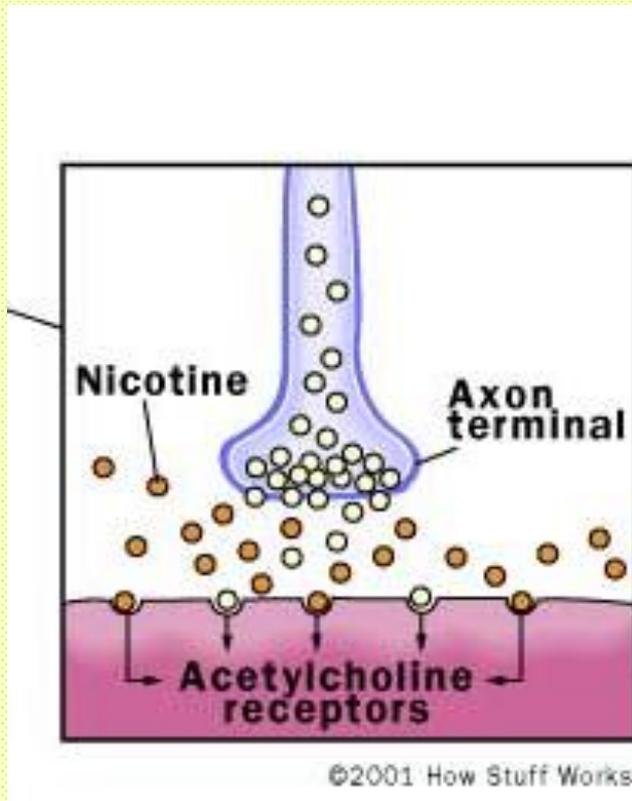


difesa delle piante dagli organismi **erbivori**, presente nella pianta del **tabacco** (costituisce circa lo 0,3 - 5% del peso secco) e in altre **solanacee** (pomodoro, patata, melanzana e peperone).

Biosintesi della nicotina: vari punti di partenza ed acido nicotinico come intermedio!



La nicotina è un agonista colinergico, agisce stimolando i **recettori nicotinici dell'acetilcolina**.



Piuttosto tossico, 30–60 mg (0,5-1,0 mg/kg) possono essere fatali per l'uomo

Non appena la nicotina entra in circolo, essa viene rapidamente diffusa dalla **circolazione sanguigna**, tramite la quale arriva al sistema nervoso, data la sua capacità di attraversare la **barriera ematoencefalica**.

Giunge al **cervello**, dove agisce sui neuro-recettori dell'**acetilcolina**.

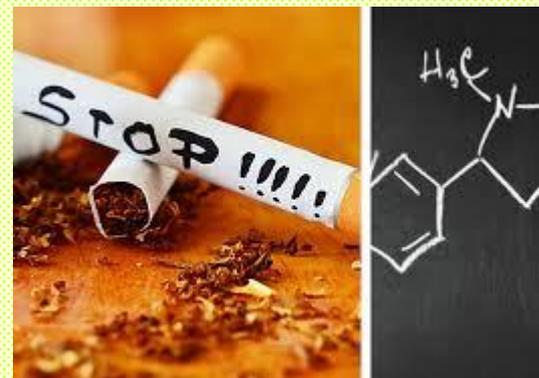
A basse concentrazioni aumenta l'attività di questi recettori.

La dipendenza!!!!

attiva la via mesolimbica, il circuito all'interno del cervello che regola le sensazioni di **euforia**

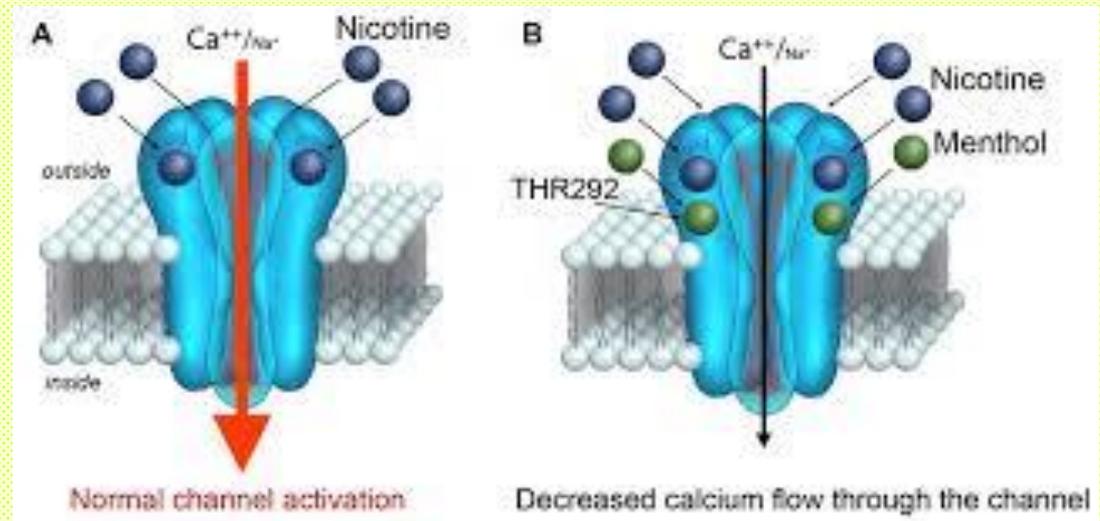
I sintomi dell'astinenza comprendono una sensazione di vuoto, irritabilità e talvolta **stipsi**, ma può causare anche dolore alle ossa (schiena, gambe e braccia). Il loro picco è raggiunto spesso tra le 48 e le 72 ore

Il tabacco...



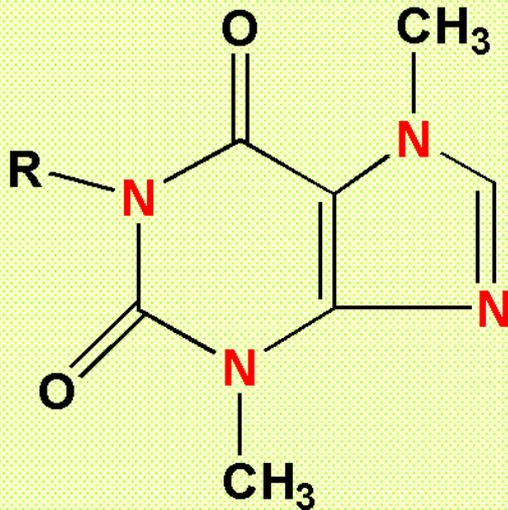
A concentrazioni elevate la nicotina **blocca** i recettori nicotinici dell'**acetilcolina**, causando paralisi dei muscoli scheletrici, tra i quali anche quelli respiratori.

Questa è la ragione della sua tossicità e del suo impiego come insetticida.



Derivati purinici dall'**aspartato**, dalla **glicina** e dalla **glutammina**

Alcaloidi purinici



Es. **caffeina** (stimolante cardiaco e respiratorio e diuretico) e **teobromina** (diuretico, rilassante muscolare, stimolante cardiaco, vasodilatatore).

Presente nelle piante di caffè, cacao, tè, cola, guaranà e mate e nelle bevande da esse ottenute.

Nel caffè, nel the e nella cioccolata

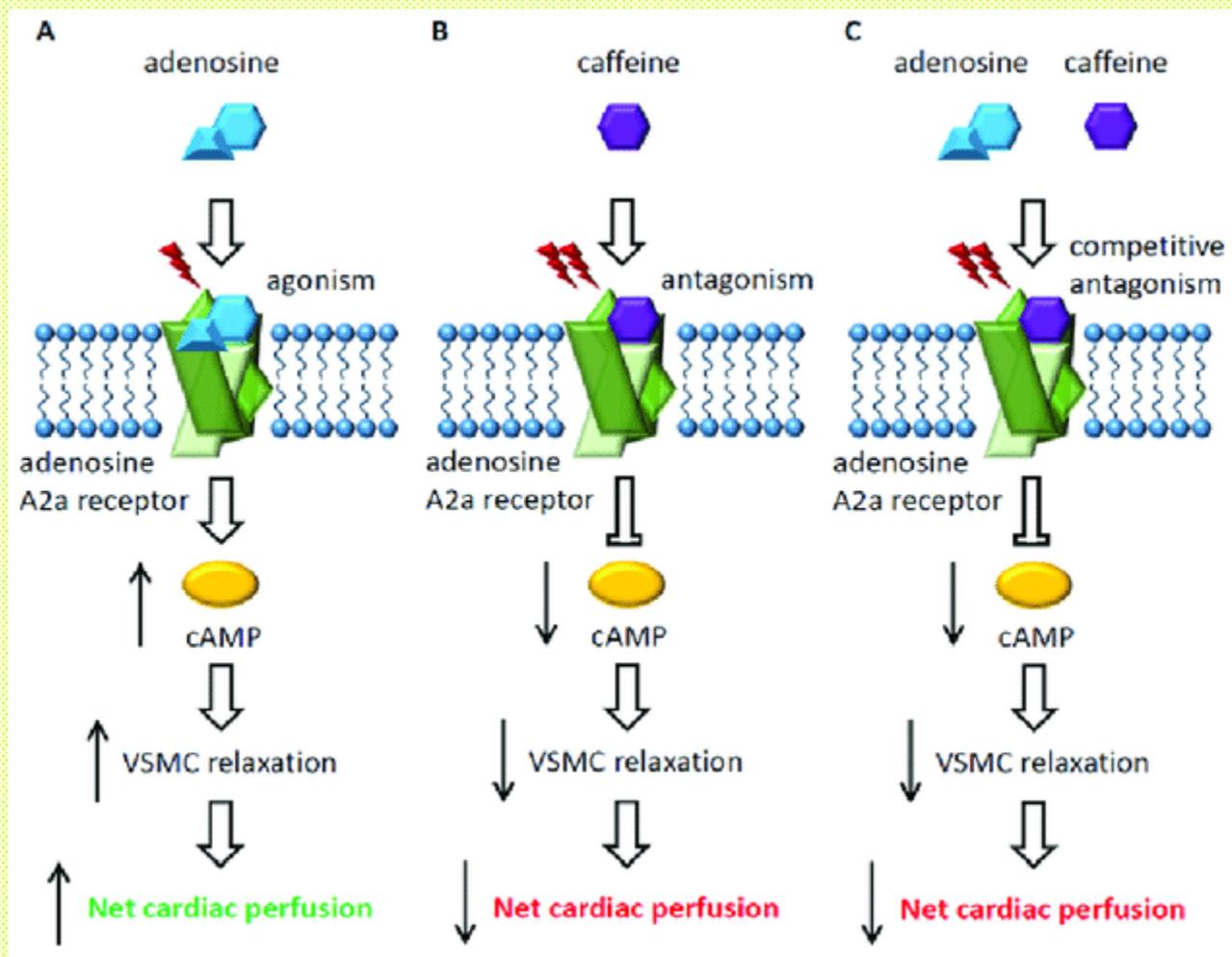


La CAFFEINA

La molecola della **caffeina** è strutturalmente simile all'**adenina** (la base azotata dell'**adenosina**) e si lega ai **recettori dell'adenosina** sulle **membrane cellulari**.

Agisce come **antagonista non selettivo sui recettori A1 e A2A** sia nel **cuore** che nell'**encefalo**, determinando un **effetto stimolante e tachicardia**.

Vediamo perché:



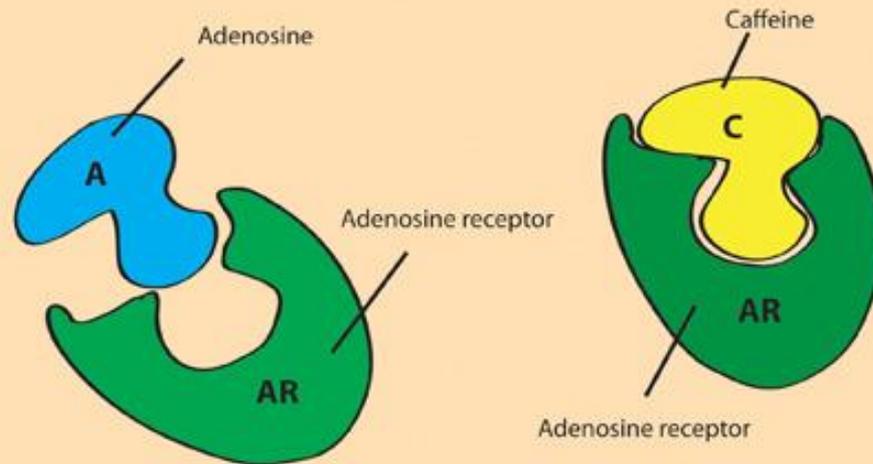
Diminuisce il cAMP

La caffeina permea agevolmente la barriera ematoencefalica.

Il blocco del recettore per l'adenosina fa abbassare l'attività neuronale e... le ghiandole surrenali iniziano a produrre **adrenalina!!!**

Quindi diminuisce la sensazione di stanchezza!!! Ed aumenta la capacità di attenzione...

Caffeine binding



Adenosine is a chemical in the brain that binds to specific receptors. Its job is to make humans feel tired.

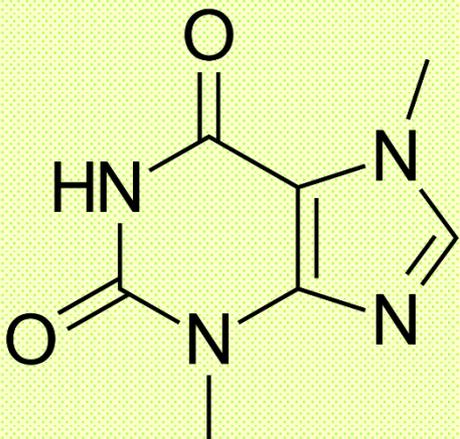
Caffeine, which has a similar shape to adenosine, can also bind to these receptors when introduced to the brain. Caffeine blocks the binding of adenosine and stops the feeling of tiredness.

E' presente in foglie, semi e frutti, dove agisce come insetticida naturale paralizzante (tetanizzante) o con effetto comunque tossico per insetti e altri artropodi che le mangiano.

‘Chemical defence theory’: nelle foglie giovani, nei frutti e nei bocci la caffeina protegge i tessuti soft dai predatori (insetti, larve, ecc...)

‘Allelopathic theory’: la caffeina presente nel rivestimento dei semi è rilasciata nel suolo e inibisce la germinazione di altri semi

La **teobromina** (o **3,7-dimetilxantina**) è presente nelle piante di **cacao** e nei suoi derivati. È anche presente in piccole quantità nelle foglie di **tè**.



Item	Mean theobromine content ratio (10^{-3})
Cocoa powder	20.3
Cocoa cereals	0.695
Chocolate bakery products	1.47
Chocolate toppings	1.95
Cocoa beverages	2.66
Chocolate ice creams	0.621
Chocolate milks	0.226
Carob products	0.000–0.504

Chimicamente è una **xantina** (*3,7-dimetilxantina*) e come tale svolge azione stimolante del **sistema nervoso centrale** intervenendo sulle **sinapsi**, possiede una lieve azione diuretica ed esibisce un modesto effetto **vasodilatatore**.

Ha lo stesso effetto della caffeina, sebbene ad intensità minore.

Analoghi delle basi e quindi mutageni.....



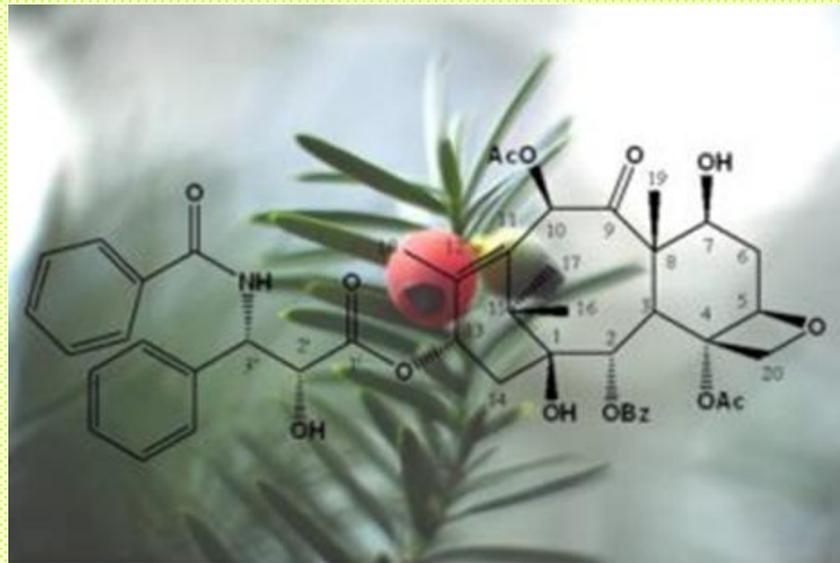
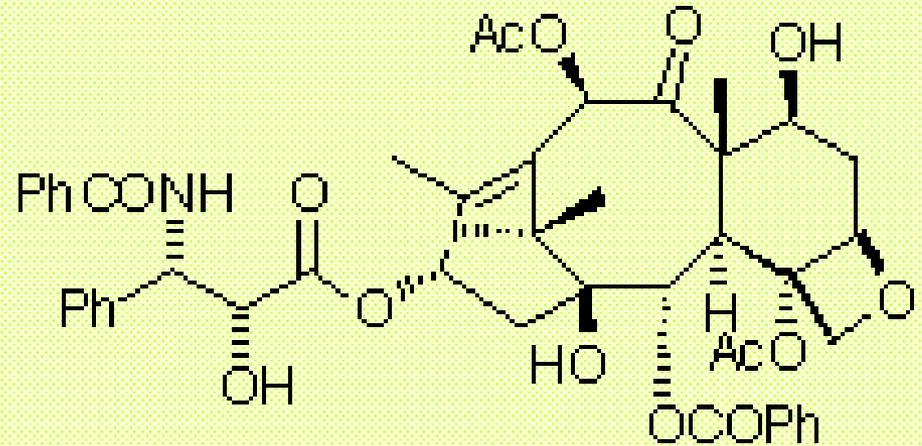
Attenzione!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!1

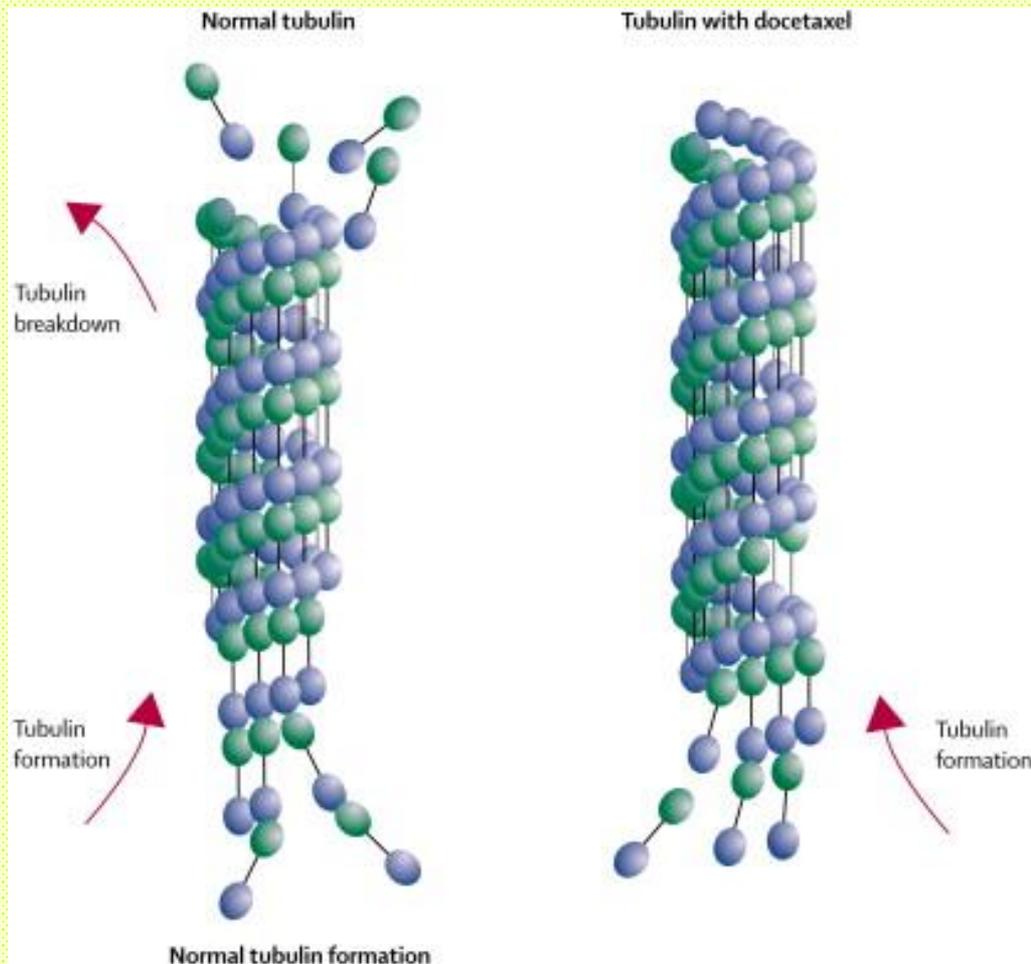
Alcaloidi a biosintesi mista

Gli alcaloidi terpenici

Il taxolo (dal *Taxus baccata*)

Induce l'assemblaggio della tubulina in microtubuli e li **stabilizza** fino a bloccare la mitosi.





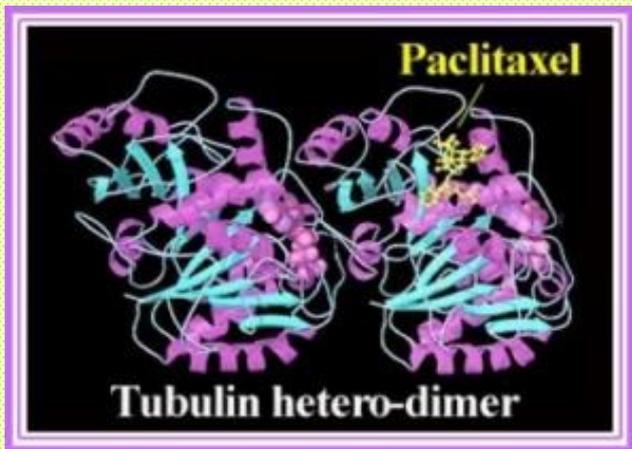
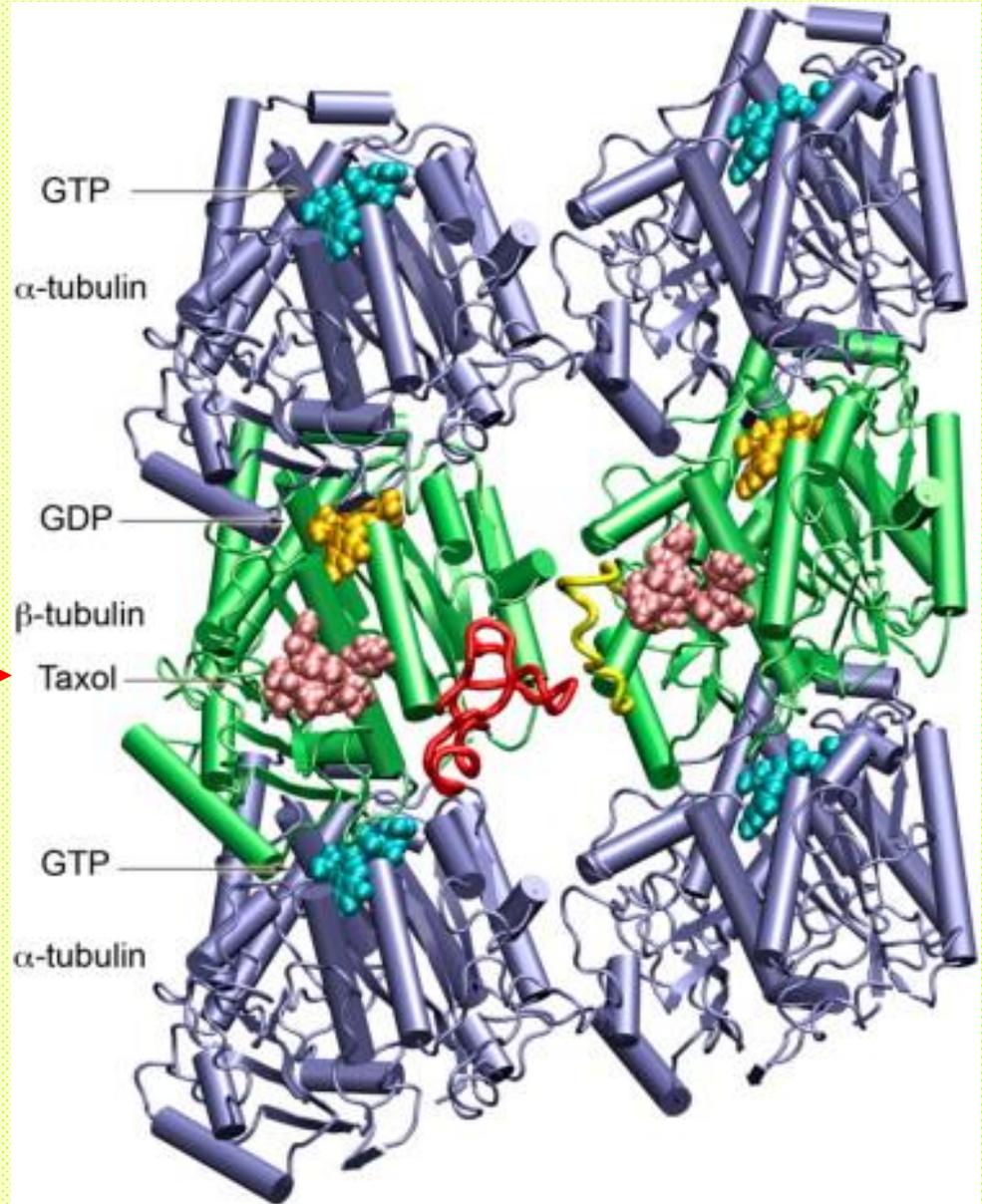
In pratica il microtubulo si forma ma non si disassembla...



Potente agente anticancro!

Il Paclitaxel

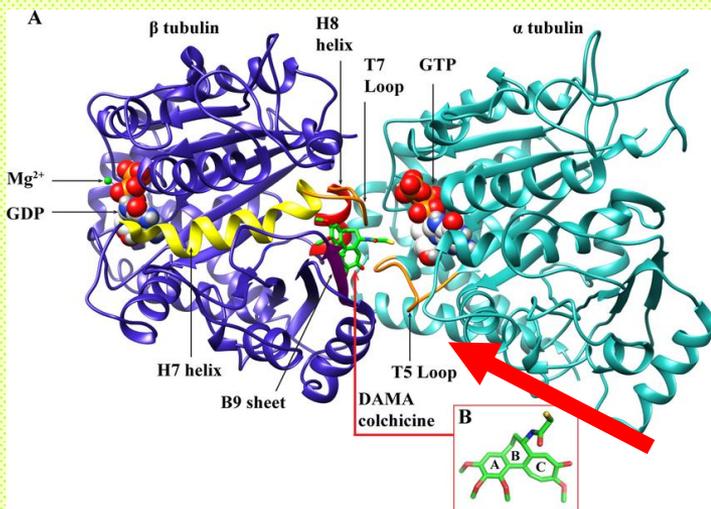
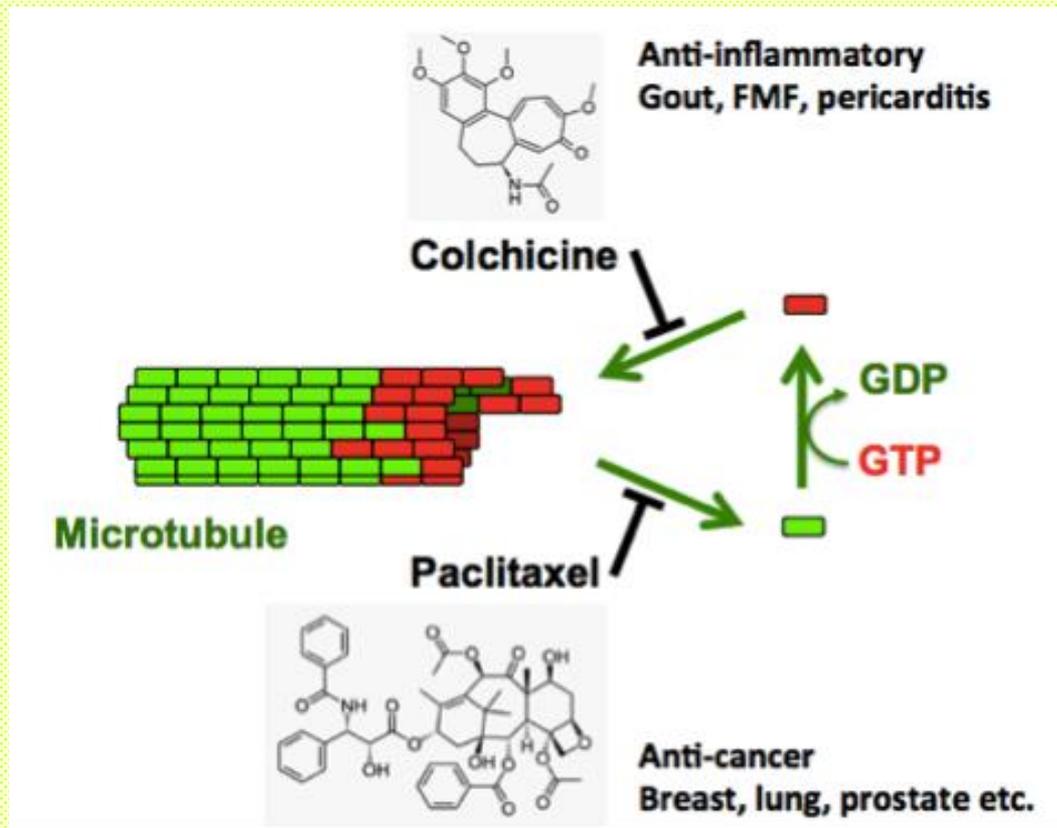
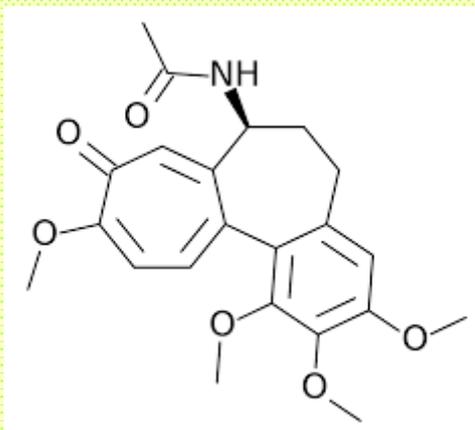
il suo meccanismo d'azione è legato alla capacità di interagire con i microtubuli, alterandone l'equilibrio di polimerizzazione/depimerizzazione. Ciò provoca la formazione di **strutture microtubulari altamente stabili**, con conseguente **inibizione della mitosi della cellula** (che richiede la dissoluzione dei microtubuli per la successiva formazione del fuso mitotico)



Un alcaloide simile è la **colchicina**, utilizzata come rilassante muscolare (il **muscoril**).

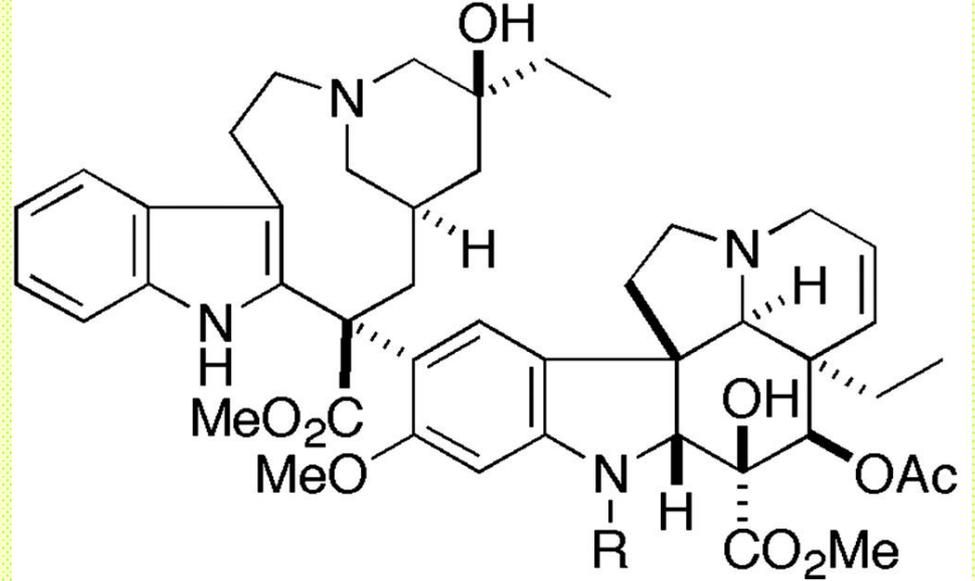
Si lega alla tubulina e causa depolimerizzazione dei microtubuli.

Blocco delle cellule in metafase.



Vinblastina e vincristina

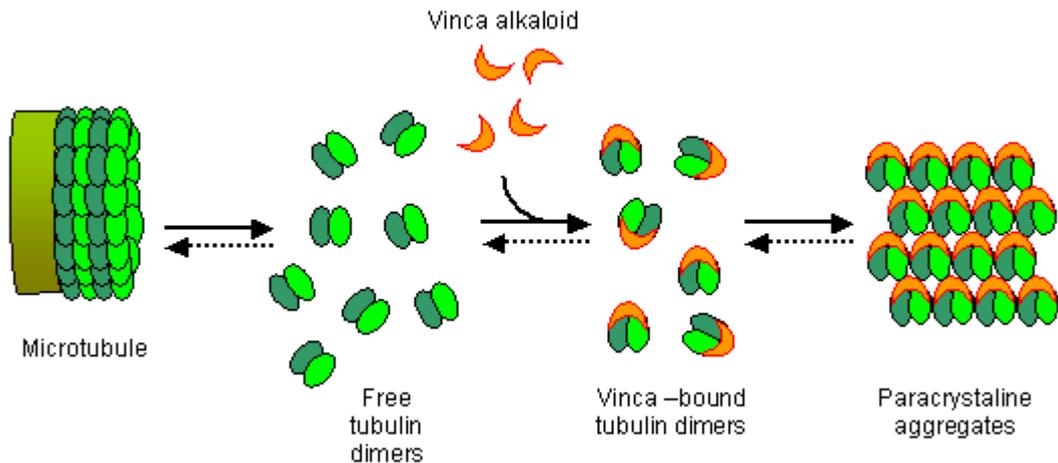
(dal *Catharanthus roseus* / vinka)



R = Me: (+)-vinblastine (1)
R = CHO: (+)-vincristine (2)

Microtubuli
e azione anticancro!

**Arrestano la divisione
cellulare alla metafase**



Comunque gli alcaloidi rimangono i metaboliti secondari farmacologicamente più studiati....

Berberine, evodiamine, matrine, piperine, sanguinarine, and tetrandrine restrain cancer by modulating multiple signaling pathways, resulting in the inhibition of the initiation of carcinogenesis, induction of cell cycle arrest, apoptosis, autophagy, or differentiation, and inhibition of metastasis, angiogenesis, and so forth

