

# ALKALOIDI



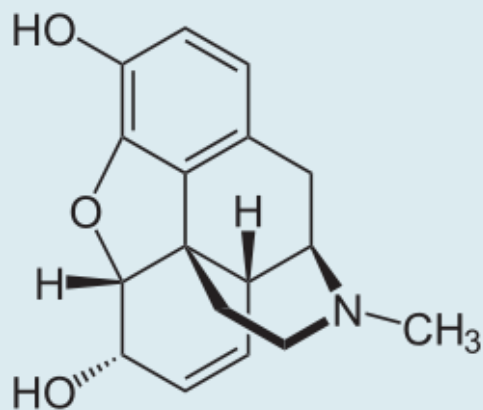
# ALKALOIDI

Najveća grupa sekundarnih metabolita kod biljaka.

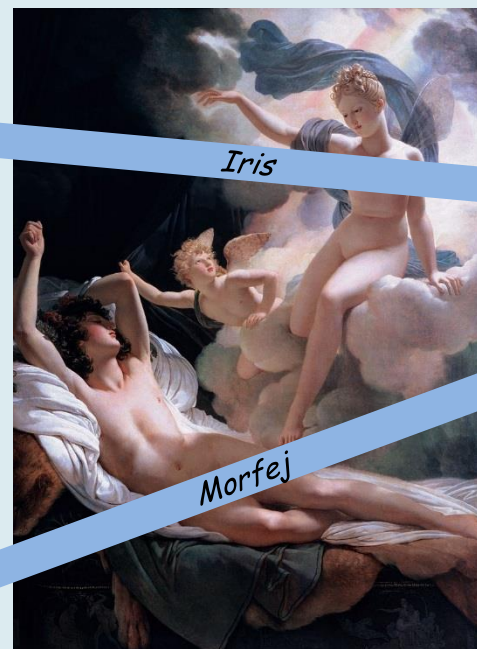
Prvi alkaloid otkriven je 1805. godine - nemački farmaceut Fridrich Sertürner otkrio je **Morfin**, a ime mu je dao po grčkom bogu sna Morfeju.

Međutim, ime **ALKALOIDI** prvi je upotrebio nemački apotekar Wilhelm Meissner 1819. godine.

**Morfin** je alkaloid koji je izolovan iz **opijuma** koji se dobija zasecanjem čaura maka.



**Morfin**



*Iris*

*Morfej*

Morfej i Iris, grčka boginja duge (na mestima gde je ona začinjala dugu, po predanju, rasle su perunike i one su po njoj dobile ime)

## Čaura maka (*Papaveris capita*)

Opijum se dobija zasecanjem čaure maka, iz koje curi mlečni sok, a zatim se suši na vazduhu sve dok ne dobije smeđu boju. Sadrži više od 20 alkaloida.



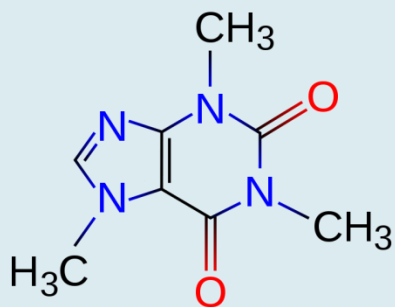
# ALKALOIDI

Alkaloidi su prirodni proizvodi uglavnom biljnog porekla, koji imaju izraženu fiziološku aktivnost na animalni i humani organizam.

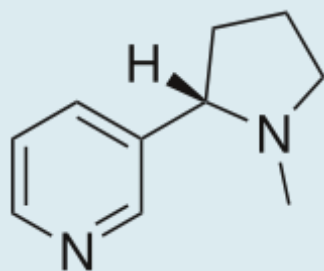
Hemijski i biosintetički su veoma raznovrsni - teško je dati zadovoljavajuću definiciju.

Ipak, poseduju i nešto zajedničko (ono što ih objedinjuje):

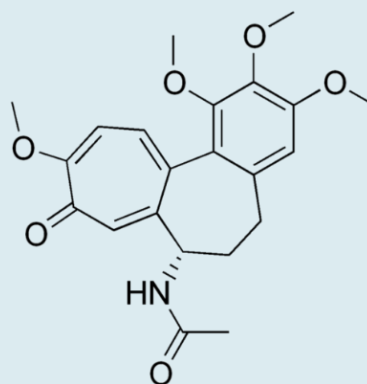
**SVI ALKALOIDI SADRŽE JEDAN ILI VIŠE ATOMA AZOTA**



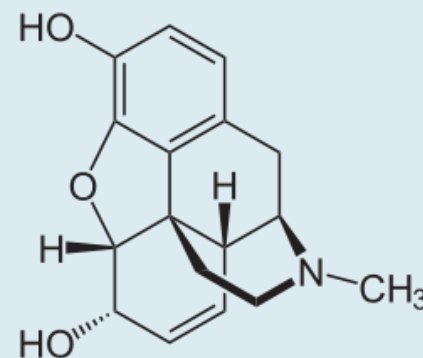
Kofein



Nikotin



Kolhicin



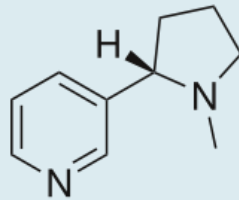
Morfin



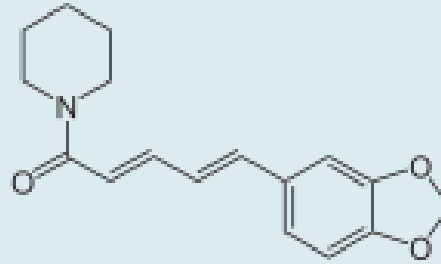
Mnogi alkaloidi su nazvani po biljnoj vrsti iz koje su prvi put izolovani



*Nicotiana tabacum*



Nikotin



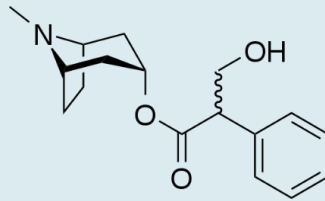
Piperin



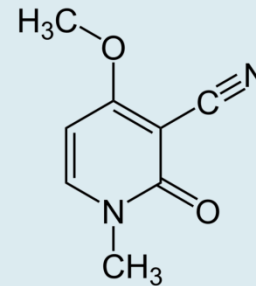
*Piper nigrum*



*Atropa belladonna*



Atropin



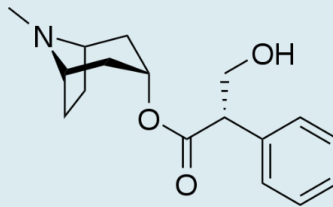
Ricinin



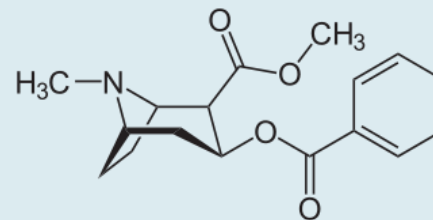
*Ricinus communis*



*Hyoscyamus niger*



Hiosciamin



Kokain



*Erythroxylon coca*



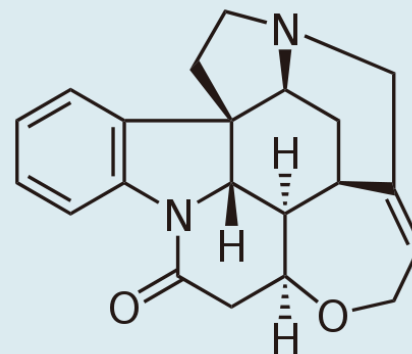
# Biosinteza i klasifikacija

PO BIOGENEZI SE MOGU PODELITI NA TRI OSNOVNE GRUPE:

## PRAVI

### ALKALOIDI -

imaju heterociklični atom azota i nastaju metabolizmom aminokiselina

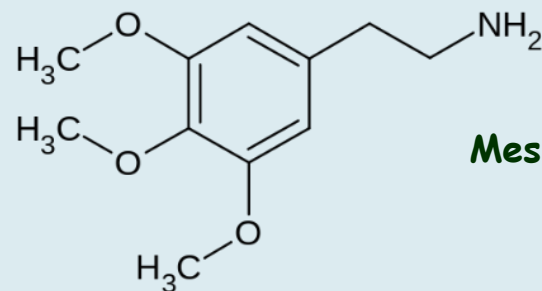


Strihnin

## PROTO

### ALKALOIDI -

jednostavni amini kod kojih azot nije deo heterociklusa, nastaju metabolizmom aminokiselina (meskalin, efedrin)

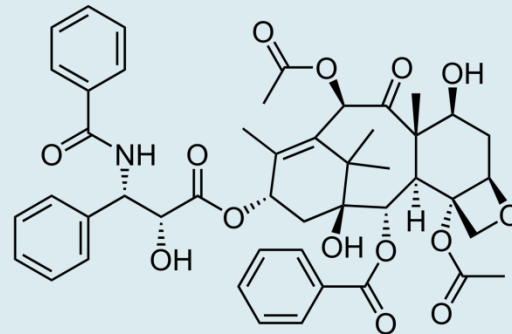


Meskalin

## PSEUDO

### ALKALOIDI -

nastaju od acetata (koniin) ili terpenoida (taksol, akonitin, solanin)



Taksol

# Funkcija u biljkama

Zašto biljka sintetizira alkaloide?



*Taxus baccata* -  
tisa



*Colchicum autumnale* -  
mrazovac



*Veratrum album*  
- čemerika

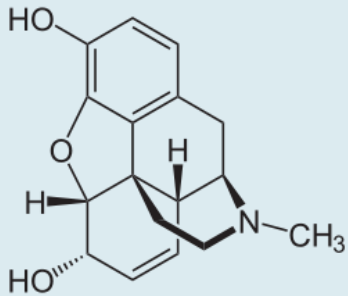
Štite biljku od:

1. herbivornih životinja
2. bakterijskih i gljivičnih infekcija (antimikrobna aktivnost)
3. vezuju slobodne kiseonične radikale koji oštećuju biljno tkivo

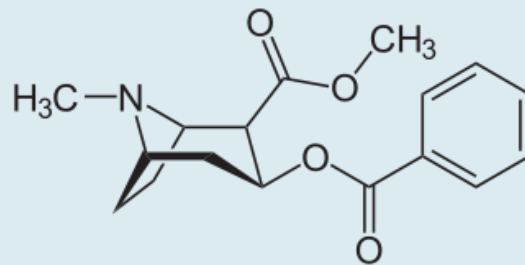


# Farmakološka aktivnost i primena

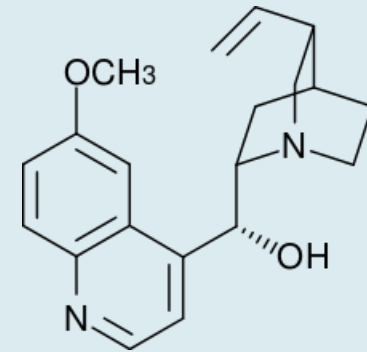
Struktura alkaloida je poslužila kao model za sintezu određenih grupa lekovitih supstanci:



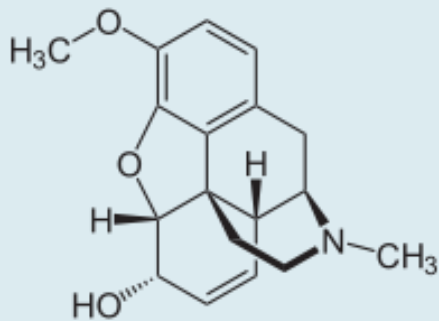
**Morfin = Analgetici**



**Kokain = Lokalni anestetici**



**Hinin = Antimalarici**



**Kodein = Antitusici**

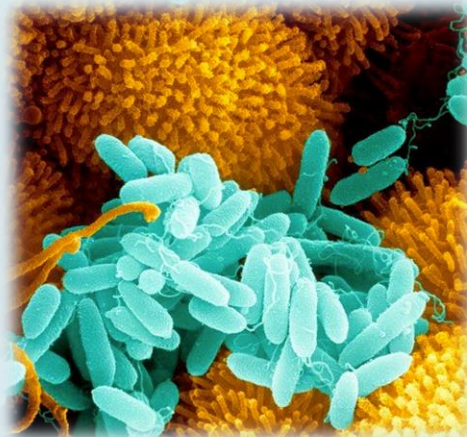
a jedan ograničeni broj se još uvek primenjuje u doziranim farmaceutskim oblicima.

Biljne droge danas, uglavnom, predstavljaju samo sirovinu za ekstrakciju alkaloida; ređe se koriste u obliku galenskih preparata.



# Raspodobljenost u prirodi

Alkaloidi su široko zastupljeni u prirodi, ali najčešće predstavljaju sekundarne proizvode metabolizma biljaka. Oni su ređe prisutni i kod bakterija, protista (pre svega kod nekih algi), gljiva i životinja.



*Pseudomonas aeruginosa*



*Serratia marcescens*

Kod bakterija se retko javljaju. Polovinom 20. veka otkriveni su u ćelijama 30 vrsta, a do tada su bili poznati samo za *Pseudomonas aeruginosa* i *Serratia marcescens*.

Određene alge takođe sadrže alkaloidne.

Indolski alkaloidi **kaulerpin** i **kaulerpicin** se javljaju kod zelenih algi iz roda *Caulerpa*.

Feniletilaminski alkaloidi se javljaju kod određenih mrkih algi, kao što je *Delesseria sanguinea*, crvenih i, ređe, zelenih algi (*Scenedesmus*).



*Caulerpa* sp.



*Delesseria sanguinea*





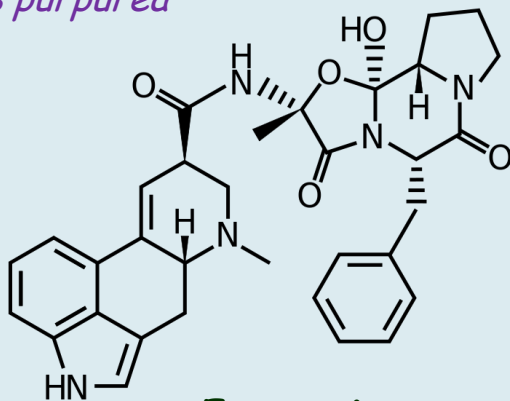
# Alkaloidi gljive

Alkaloidi su zastupljeni i kod određenih vrsta gljiva.

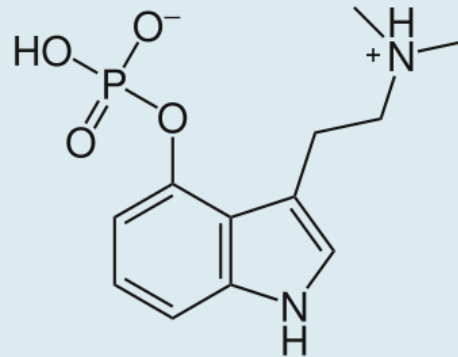
Najpoznatiji su alkaloidi ražene glavice (*Claviceps purpurea*) - **ERGOT alkaloidi**. **Ergometrin** je vazokonstriktor, koristi se za zaustavljanje krvarenja posle porođaja ili nekih intervencija. **Ergotamin** i polusintetski derivati se koriste kao specifični analgetici u terapiji migrene. Polusintetski derivat, dietilamid lizergne kiseline (**LSD**) - psihoaktivna supstanca koja za sada nema terapijsku primenu.



*Claviceps purpurea*



**Ergotamin**



**Psilocibin**

Gljive iz roda *Psilocybe* (magične gljive) sadrže psihodelični alkaloid **PSILOCIBIN**. Britanski naučnici su istraživali mogućnost korišćenja psilocibina u borbi protiv pojedinih teških oblika depresije kod ljudi koji ne reaguju na postojeće lekove i dobili su pozitivne rezultate



*Psilocybe semilanceata*



# Alkaloidi životinja

Iako su alkaloidi karakteristični za biljke, neki neobični alkaloidi nađeni su i kod životinja.



*Coccinella septempunctata*

Kod **bubamare** (*Coccinella septempunctata*) izolovan je toksični alkaloid **kokcinelin**, koji učestvuje u njenom odbrambenom mehanizmu.



*Salamandra salamandra*

Kičmenjaci uglavnom sadrže **androstanske alkaloide**, koji pripadaju grupi steroidnih alkaloida.

**Daždvenjak** (*Salamandra salamandra*) u svojim kožnim žlezdama sadrži veoma otrovan alkaloid **salamandarin**.

**Mošusni jelen** (*Moschus moschiferus*) u svojim polnim žlezdama sadrži androstanske alkaloide.



*Moschus moschiferus*



# Alkaloidi kopnenih biljaka (Equisetopsida)

Alkaloidi su zastupljeni u različitim potklasama kopnenih biljaka: Lycopodiidae, Equisetidae, Polypodiidae, Pinidae, Gnetidae, i Magnoliidae

## Alkaloidi golosemenica (potklasa Pinidae)

**Biljka:** zimzeleni dvodomi žbun do 20 m visine. Listovi igličasti, spiralno raspoređeni i raščešljani u dva reda.

**Nalazište:** skoro cela Evropa, prednja Azija i sevna Afrika

**Koristi se:** svi delovi biljke, a najčešće kora.

**Berba:** Kora se skida u periodu od maja do avgusta sa stabala koja su stara do 100 godina.

**Sastojci:** diterpenski alkaloidi poznati pod nazivom **taksini** (taksin A, taksin B, taksol). Farmakološki najaktivnije jedinjenje je **taksol**.

**Delovanje:** Taksol poseduje antikancerogenu aktivnost. Inhibira orijentaciju mikrotubula u tubulinu. Tako, prekida deobu ćelija u G2 i M fazi.

**Upotreba:** Nekoliko registrovanih lekova na bazi taksola se koristi u terapiji karcinoma jajnika, kao i kod metastaza karcinoma dojke. Primena kod drugih malignih oboljenja je u fazi ispitivanja.

*Ordo: Cupresales*

*Familia: Taxaceae*

*Taxus baccata (tisa)*



# Alkaloidi golosemenica (potklasa Gnetidae)

**Biljka:** dvodoma žbunasta biljka. Ima formu grma da dugim ogrnacima koji se penju uz druge drvenaste biljke ili vise sa stena.

**Nalazište:** južni i zapadni delovi Balkanskog poluostrva, Mala Azija, Sirija, severna Afrika. U Srbiji ne raste

**Koristi se:** herba (*Ephedrae herba*)

**Sastojci:** protoalkaloidi - **efedrin** i **psuedoefedrin**

**Primena:** U obliku kapi, koristi se kao nazalni dekognesit za ublažavanje simptoma prehlade (sužava krvne sudove u sluzokoži nosa i na taj način redukuje nazalnu kongestiju).

Ređe se koristi u terapiji astme, bronhitisa i kod grozničavih stanja kao bronhodilatator (opušta glatke mišiće bronhija).

*Ordo: Ephedrales*  
*Familia: Ephedraceae*  
*Ephedra foeminea*



# Alkaloidi skrivenosemenica (Magnolidae)

Alkaloidi se pojavljuju kod skrivenosemenica na svim nivoima evolutivnog razvoja.

## Nadred Magnoliales (bazalne drvenaste cvjetnice)

**Biljka:** višegodišnja zeljasta lijana. Plod je koštunica, koja tokom zrenja menja boju od zelene do crvene.

**Nalazište:** poreklom je iz jugozapadne Indije. Gaji se u Indiji, Indoneziji, Maleziji na Cejlonu i u Brazilu.

**Koristi se:** plod (*Piperis fructus*)

**Berba:** nedozreo plod (crni biber) ili zreo plod s koga je posle fermentacije skinut deo perikarpa (beli biber)

**Sastojci:** najzastupljeniji je alkaloid **piperin** (do 9%), ali ljutina potiče od **kavicina** (do 0.8%). Plod bibera sadrži i etarsko ulje, što je značajno za njegovu primenu kao začina.

**Upotreba:** Zbog ljutog ukusa i specifičnog mirisa koristi se kao srdstvo za poboljšanje apetita i varenje hrane. U Kini se neki derivati piperina koriste kao antiepileptici. Biber je jedan od najznačajnijih začina i najveće količine ove droge se proizvode u ovakve svrhe

*Ordo: Piperales*  
*Familia: Piperaceae*  
*Piper nigrum (biber)*



# Nadred Liliaceae (monokotile)

**Biljka:** višegodišnja zeljasta biljka. U jesen se iz pupoljka na mladoj krtoli, razvija ljubičasti cvet. Sledećeg proleća se razvijaju dugi, lancetasti listovi, celog oboda i paralelne nervature. Iz oplodnog plodnika, u proleće se razvija i plod, trostrana čaura koja izraste između listova.

**Nalazište:** u Srbiji široko rasprostranjena

**Koristi se:** seme (*Colchici semen*) i krtola (*C. tuber*).

**Berba i sastojci:** seme se sakuplja tokom leta; **sadrži 0.6-1.2% ukupnih alkaloida (najvažniji je kolhicin)**. Krtola se vadi u jesen, kada biljka cveta. **Sadrži manje (do 0.25%) alkaloida.**

**Delovanje:** Vezuje tubulin i onemogućava nastanak mikrotubula. Na taj način zaustavlja deobu ćelije u metafazi, jer onemogućava formiranje deobnog vretena.

**Primena:** zbog velikog broja neželjenih efekata ne koristi se u terapiji kancera. Ipak, neki derivati kolhicina (kolhamin), koriste se u terapiji početnih formi karcinoma kože.

Kolhicin se primenjuje oralno kod akutnih napada gihta (ne duže od 7 dana). Koristi se kao reagens za brojanje hromozoma i u hortikulturi (za izazivanje poliploidije kod ukrasnih biljaka).

**Toksičnost:** **kolhicin je veoma toksičan**. Simptomi trovanja nastupaju već posle 10 mg kolhicina, a uzimanje 40 mg *per os* ima fatalni ishod u roku od 3 dana.

*Ordo: Liliales*

*Familia: Liliaceae*

*Colchicum autumnale (mrazovac)*



# Nadred Liliaceae (monokotile)

**Biljka:** višegodišnja zeljasta. Listovi krupni, elipitični, naizmenično raspoređeni, paralelne nervature. Cvetovi belozelene boje, sakupljeni u metličasti cvast na vrhu stabljike.

**Nalazište:** u Srbiji široko rasprostranjena

**Koristi se:** rizom sa korenjem (*Veratri radix et rhizoma*)

**Berba i sastojci:** posle cvetanja, krajem leta vade se podzemni organi. Droga sadrži do 2% ukupnih steroidnih alkaloida (najvažniji **veratridin**)

**Delovanje:** alkaloidi usporavaju ritam rada srca i dovode do sniženja povišenog krvnog pritiska.

**Upotreba:** droga se retko se koristi u terapijske svrhe. Koristi se kao sirovina za ekstrakciju alkaloida koji su uvedeni u terapiju hipertenzije.

Čemerika se koristila u veterinarskoj praksi kao emetik kod svinja.

**Toksičnost:** jedna od naših najtoksičnijih vrsta

*Ordo: Liliales*

*Familia: Liliaceae*

*Veratrum album (čemerika)*



# Eudikotile (prave dikotile)

## Nadred Ranunculaceae

**Biljka:** višegodišnja zeljasta biljka, uspravne stabljike koja izraste preko 1 m. Cvetovi su specifično građeni u obliku kacige, ljubičasti.

**Nalazište:** u Srbiji široko rasprostranjena

**Koristi se:** krtola (*Acconiti tuber*)

**Berba:** u jesen ili rano proleće

**Sastojci:** diterpenski alkaloidi - **akonitin**

**Delovanje:** izazivaju paralizu završetaka perifernih nerava

**Upotreba:** zbog izuzetne toksičnosti, droga se gotovo i ne koristi. Iz nje se ekstrahuju alkaloidi. Akonitin se koristio u nekim preparatima protiv neuralgija, naročito kod facijalnih neuralgija.

**Toksičnost:** 10 g krtole ili 2-5 mg akonitina je letalna doza za odraslu osobu. Smrt nastupa zbog prestanka disanja. Naši preci su koristili jedić za spravljanje otrova za strele.

*Ordo: Ranunculales*

*Familia: Ranunculaceae*

*Aconitum divergens (jedić)*







## Eudikotile (prave dikotile)

### Nadred Ranunculaceae



**Biljka:** jednogošnja zeljasta. Cvetovi krupni, pojedinačni na vrhu stabljike. Plod je loptasta čaura, sadrži brojna, sitna semena. Svi delovi biljke sadrže beli mlečni sok u kome su koncentrisani alkaloidi. Samo seme ne sadrži alkaloida i može se koristiti u ishrani.

**Nalazište:** gaji se radi dobijanja semena (kod nas najviše u Vojvodini)

**Koristi se:** sirovi opijum (*Opium crudum*), suve makove čaure bez semena (*Papaveris capita*), makova slama (*P. stramentum*), seme (*P. semen*) i masno ulje iz semena (*P. oleum*).

*Opium crudum* je na vazduhu osušen mlečni sok dobijen zarezivanjem zelenih čaura. To je tvrda, smolasta masa, mrkocrvene boje. Predstavlja sirovinu za ekstarkciju alkaloida. Ipak, danas se najveća količina alkaloida se dobija ekstrakcijom iz suvih čaura (*Papaveris capita*) i makove slame (*P. stramentum*)

**Sastojci:** Najvažniji sastojci sirovog opijuma su **morfinanski alkaloidi** (morfin, kodein, tebain, papaverin, noskapin itd.).

Godišnje svetske potrebe za morfinanima su oko 190 tona; 80% ove količine predstavlja kodein.

*Ordo: Ranunculales*  
*Familia: Papaveraceae*  
*Papaver somniferum (mak)*



## Delovanje i primena:

**Morfin** - koristi se *parenteralno* ili *per os* kao **analgetik**. Zbog opasnosti od zavisnosti samo kod akutnih, najtežih bolova

**Kodein** - soli kodeina se koriste kao **antitusici**, U kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom ili paracetamolom, deluje kao **analgetik**

**Noskapin (narkotin)**- **antitusik** u terapiji neproduktivnog kašlja, nema analgetično dejstvo

**Papaverin** - u terapiji senilnosti, problema sa orijentacijom i ravnotežom

**Zloupotreba:** U Kini je najrasprostranjeniji vid zloupotrebe, pušenje opijuma. Za ove svrhe se priprema specijalno obrađen i fermentisan opijum "čandu".



*Papaveris capita et semen*



# Eudikotile (prave dikotile)

## Nadred Ranunculaceae

**Biljka:** višegodišnja zeljasta biljka. Svi delovi biljke sadrže narandžasti mlečni sok.

**Nalazište:** : u Srbiji široko rasprostranjena

**Koristi se:** herba (*Chelidonii herba*), ređe se koristi i koren (*Ch. radix*)

**Berba i sastojci:** herba se bere u proleće, a koren se prikuplja u jesen. Najvažniji sastojci su alkaloidi: helidonin, heleritrin, sangvinarin, a berberin je prisutan u manjoj količini.

**Delovanje:** Alkaloidi deluju kao antibakterijski i antivirusni agensi. Potvrđeno je i njihovo delovanje na deobu ćelija (citostatici).

**Upotreba:** Herba ruse se koristi u terapiji oboljenja digestivnog trakta kao spazmolitik, holeretik i holagog. Svež sok se primenjuje spolja kao keratolitik (stari narodni lek za skidanje bradavica i lečenje kožnih bolesti). Postoje pokušaji primene ovih alkaloida kao citostatika, u terapiji nekih tumora.

*Ordo: Ranunculales*

*Familia: Papaveraceae*

*Chelidonium majus (rusa)*

