

# 18. Gaia: ALKALOIDEAK

## SARRERA

Metabolismo sekundarioan ekoizturiko nitrogenodun konposatuak dira, gehienak aminoazidoetatik eratorriak. Nitrogeno molekulak gehienetan eratzun heterozikliko batean hartzen du parte.

Sailkapenerako irizpide gisa beren jatorria hartzen da kontuan, aminoazido aitzindariaren arabera eratzun eta egitura ezberdinak izaten baitituzte.

Kimikoki eta biologikoki oso talde heterogeneoa da. Hain dibertsoak direnez, zaila da alkaloideak definitzea, mugak oso lausoak dira. Hala ere, alkaloideek orokorrean ezaugarri hauek izaten dituzte:

- Molekula alkalinoak dira, basikoak, eta horregatik zitosolean (ph= 7,2) eta bakuoloan (ph=5-6) protonatuak egoten dira, hau da, positiboki kargatuak. Propietate honi esker, normalean uretan disolbagarriak dira.
- Alkaloideen nitrogeno molekula eratzun heteroziklikoan txertatuta egon ohi da.
- Aminoazidoetatik (lisina, fenilalanina, tirosina eta triptofanoa, batez ere) edo hauen eratorrietatik sintetizatzen dira.
- Nahiko molekula toxikoak dira eta normalean nerbio sistema zentrolean eragiten dute. Landareak defentsa moduan erabili ohi ditu, eta droga asko alkaloideen taldean sartzen dira.
- Askotan, talde taxonomiko zehatzetan bakarrik aurkitzen dira. Espezifikitate handia aurkezten dute; gerta daiteke alkaloide zehatz bat soilik espezie batek sintetizatzea.

## FUNTZIO OROKORRAK

Alkaloideek landareetan bi funtzio nagusi betetzen dituzte.

- DEFENTSA. Bai substantzia alelopatiko bezala zein patogeno edo harrapakarien aurka erabiltzen ditu landareak. Nerbio sistema zentrolean dute eragina.
- Nitrogeno ERRESERBA gisa funtzionatzen dute.

Erlazio zuzen bat dago alkaloideen egituraren konplexutasun kimiko eta alkaloide horrek landare erreinuan duen banaketaren artean. Kimikoki sinpleak diren alkaloideek banaketa zabalgoa daukate, kimikoki konplexuak diren alkaloideek espezifikotaun handiagoa aurkezten dutelarik.

## SAILKAPENA ETA BIOGENESIA

Alkaloideek duten egitura kimiko eta jatorri biosintetikoaren arabera, hau da, nitrogenoak molekulatan daukan kokapenaren eta nitrogeno molekula honen jatorriaren arabera, 3 talde nagusi sailkatzen dira:

- **BENETAKO ALKALOIDEAK.** Amina biogeno batetik sintetizatzen dira, aminoazido baten deskarboxilaziotik datorrena. Hortaz, nitrogeno atomoa, eraztun heteroziklikoaren parte da.

Herbiboro eta fitofagoetan efektu toxiko maximoa dutenak dira beste alkaloide motekin erkatuta. Gehienetan animaliek ez dituzte jaten alkaloide hauek produzitzen dituzten landareak, nahiko zapore mingotsa dutelako. Animalien nauseak eta aluzinazioak sortzen dituzte.

Fisiologikoki oso aktiboak dira gehienak, nerbio sistema zentrolean hartzaileen gain eragiten dute, mintzean zeharreko garraioan aldaketak sortaraziz. Proteinen sintesia ere aldaketak eragiten dituzte eta entzima batzuen aktibitatea eraldatu ere. Hala ere, espeziearen arabera alkaloide hauek sorturiko eraginak oso aldakorrak dira. Morfina esaterako, benetako alkaloidea da eta gizakiongan sedaziorako erabiltzen da, txakurrengan bezala. Aldiz, ktu eta zaldietan aktibatzaile gisa erabiltzen da (hipodromoetan zaldiak aktibatzeko morfina erabiltzen da).

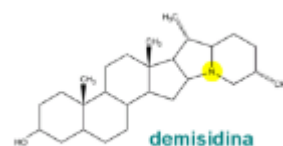
- **PROTOALKALOIDEAK.** Aminoazidoetatik eratorriak dira, baina beren nitrogenoa ez da eraztun heteroziklikoaren parte.

Autore batzuek, talde honetan sartzen dituzte aurrerago ikusiko ditugun glukosido zianogenikoak eta glukosinolatoak, landareak dituen beste konposatu alkaloide batzuk. Bi hauek ere nitrogeno molekula daukate eta nitrogenoa aminoazidoen eratorriak dira, horregatik dago eztabaida.

- **PSEUDOALKALOIDEAK.** Konposatu hauen nitrogenoa eraztun heteroziklikoaren parte izan arren nitrogenoa ez da aminoazido baten eratorria. Amonioa eta nitrogeno askea zuzenean lotzen dira egitura terpeniko batera. Base pirimidinikoetan dauka jatorria askotan nitrogeno molekulak. Arrazoi honengatik ez dira benetako alkaloide kontsideratzen.

Pseudoalkaloideen adibide batzuk honakoak dira:

- Alfa-solanina, solanidina (esteroidea): patatan agertzen da. Kontzentrazio altuetan efektu teratogenikoak izan ditzake (minbizi sorrarazlea). Patatak kolore berdexka hartzen duenean, bertan garatzen da alfa solanina.
- Demisidina: patatan ere agertzen da, eta intsektizida gisa erabili izan da kakalardoaren aurka.



Terpenoideetan dauden egiturak eta egitura alkaloideak konbinatu egiten dira.

➤ Cicutoxina

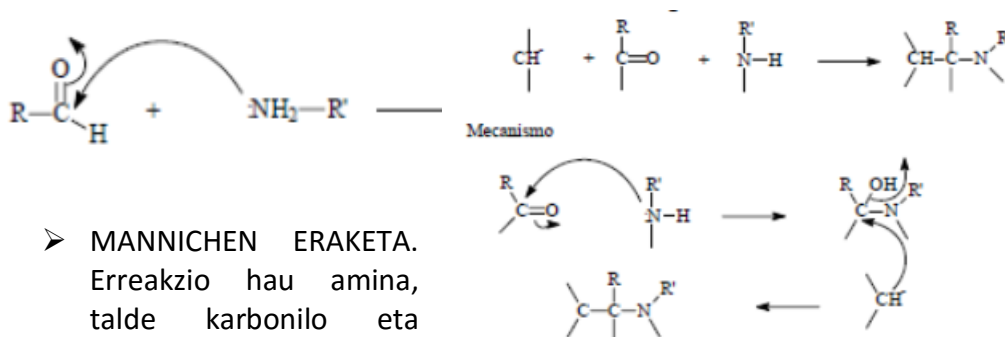
- Kafeina, teofilina, teobromina: kafeina kafean agertzen da eta beste biak kakaoan. Estimulatzailerak izan arren, benetako alkaloideekin alderatuta ez dute horrenbeste indarrik. Nitrogenoak adenina eta guanina base purikoetatik datoz.

- Akotinina. Oso egitura konplexua. Hemen ere bereiz daiteke diterpenoetan agertzen den egitura.



Nahiz eta alkaloide mota bakoitza bidezidor metaboliko ezberdin batetik eratorri, N-heterozikliko egituraren eraketa modu amankomunean ematen da alkaloide guztietan:

- SCHIFFEN BASEEN ERAKETA. Aldehido edo zetona taldea aminarekin lotzen da C-N lotura bikoitza sortuz (C=N). Espontaneoki edo aktibitate entzimatikoz eratu daiteke, talde karbonilo (aldehido/zetona) eta amina primario edo sekundario baten artean.



- MANNICHEN ERAKETA. Erreakzio hau amina, talde karbonilo eta hidrogeno azidikoa (CH taldea) duen molekula baten artean ematen da. Kasu honetan lortzen dena C-C-N lotura da.

Behin oinarrizko egitura eratu dela, hurrengo pausu biosintetikoak alkaloide motaren araberakoak dira. Alkaloideen konplexutasuna dela eta, ez da alkaloide guztien biosintesi prozesua ezagutzen.

Alkaloideen biosintesia organo edo ehun espezifikoaren zeluletan soilik ematen da. Adbibidez, nikotina sustraiaren gune meristematikokoetan soilik sintetizatzen da, eta opioaren alkaloideak latex hodian eskusiboki.

Honez gain, alkaloide batzuk sintetizatzen diren ehun edo organo berean metatzen dira, baina beste batzuk beste organoetara garraiatzen dira beste eraldaketa batzuk jasateko. Esaterako, *Datura stramonium* espeziean, sustraietan **hiosziamina** ekoizten da eta hostoetara garraiatzen da, bertan **eskolopamina** bihurtzeko.

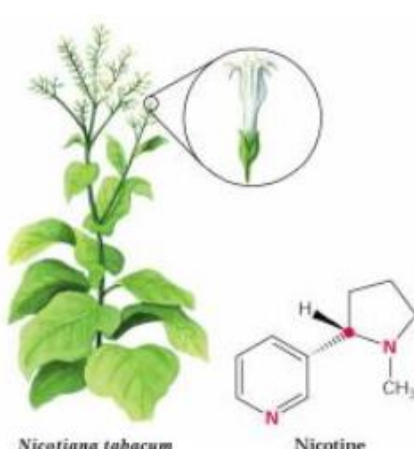
Benetako alkaloide mota nagusiak bost talde nagusitan sailkatzen dira, eratortzen diren aminoazidoaren arabera.


## ❖ ORNITINATIK ERATORTZEN DIREN ALKALOIDEAK.

Ornitina aminoazidotik hiru eraztun heterozikliko mota ezberdin sintetizatu daitezke:

- Pirrolidina eraztuna. Ornitina aminoazidoak Schiffen eraketa pairatzen du eta eraztun pirrolitikoa sortzen da.

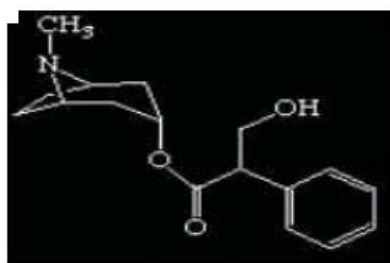
Nikotinak esaterako, bi eraztun ditu, eta beraz, bi bide beharko ditu eraztunak eratzeko. Eraztun bat ornitinatik eratorritako eraztun pirrolitikoa izango da, eta bestea aspartiko eta glizeraldehido 3-fosfatoaren baturatik sortzen den azido kinolinikoaren (eraztunduna) deribatu batetik. Nikotina intsektizida gisa erabiltzen da, intsektuei kalte letala sortzen baitie. Kontzentrazio oso altuetan gizakiarentzat ere letala izan daiteke.



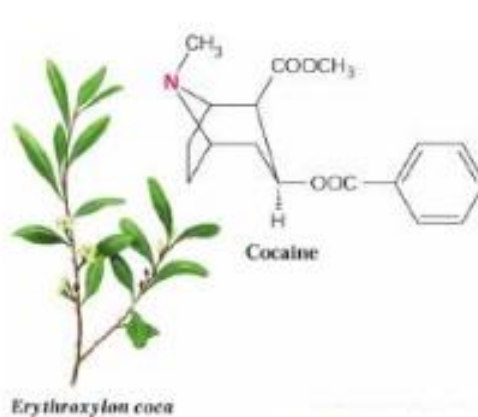
Núcleo	
PIRROLIDINA	
Precursor	<b>Ornitina</b>
Ejemplos	nicotina

- Tropano eraztuna. *Solanaceae* familian agertzen da batez ere. *Atropa belladonna* **atropina** alkaloida eratzen duen landarea da, eta bihotz arazoak dituzten pazienteetan edota pupilak dilatatzea beharrezkoa den prozeduretan erabiltzen da.

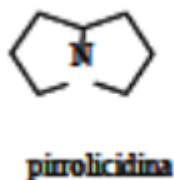
*Erythroxylon coca* landaretik sortzen den **kokainak** eta *Datura stramonium* landaretik ekoizten den **eskopolaminak** ere tropano eraztuna daukate.



**Atropina**



*Erythroxylon coca*

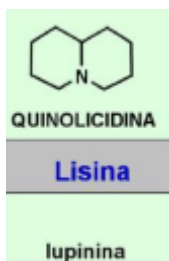


- Pirrolizidina eraztuna. Nitrogenoa konpartitzen duen eraztun bikoitza da. Ikuspuntu farmakologikotik ez dira horren ezagunak. Erretrostsina alkaloidea, *Senecio* eta *Heliotropium* espezieetan agertzen da.

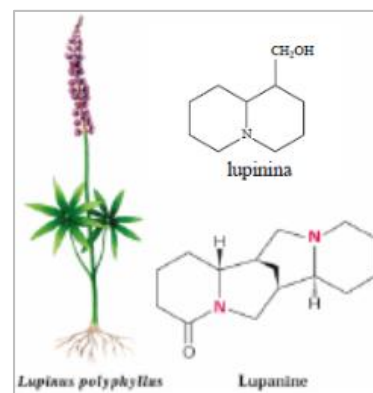
## ❖ LISINATIK ERATORTZEN DIREN ALKALOIDEAK.

Aminoazido honetatik 2 eraztun heterozikliko mota sintetizatzen dira:

- Piperidina eraztuna. 6 aldetako eraztuna da, hexagonala. Fisiologikoki nahiko aktiboak izaten dira, eta **koniina** eta **pinidina** dira eraztun hau daukaten konposatuen adibideak. **Isopeletierina** konposatua adibidez, *Pinuca granatum* granadan agertzen da.



- Kinolizidina eraztuna. *Lupinus* espezieetako hazietan agertzen da batez ere. Hazi hauek jan baino lehen, uretan egon behar dira konposatu alkaloide hauek disolbatzeko, nahiko erreakzio gogorak sortzen dituztelako kontzentrazio altutan, nauseak eta bomitoak, besteak beste.

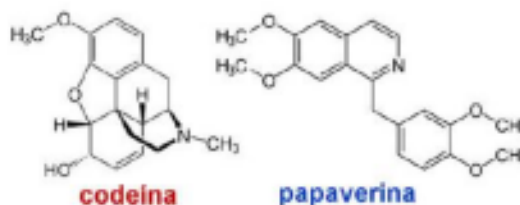


## ❖ TIROSINATIK ERATORTZEN DIREN ALKALOIDEAK.

Tirosina aminoazidotik, isokinolina eraztuna sintetizatu daiteke, eta bi eraztunez osatua dago. **Morfinaren** eta **opioaren** alkaloideak talde honetan sartzen dira. Isokinolinadun alkaloideak batez ere *Papaver* generoetako landareek eraten dituzte, eta nahiko konposatu adiktiboak dira (Bayer enpresa saiatu zen bere garaian konposatu hauek eraldatzen, horren adiktiboak ez izateko, baina morfina azetilatzuz heroína sintetizatu zuen, askoz ere adiktiboagoa dena).



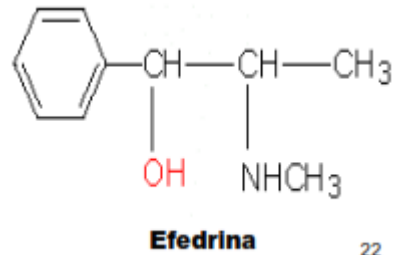
*Papaver somniferum* espezieetik **kodeina** eraten da, sukarra daukagunean erabiltzen duguna, adibidez. **Papaberina** beste molekula bat da, espezie beretik sortua, eta erlaxatzaile muskular gisa erabiltzen da. Mota honetako beste konposatu alkaloide



bat **etorfina** da, gizaiarekin kontaktu hutsa hilkorra dena, baina albaitaritzan tamaina handiko animaliak sedatzeko erabiltzen dena.

#### ❖ FENILALANINATIK ERATORTZEN DIREN ALKALOIDEAK.

Autore batzuek ez dituzte benetako alkaloide gisa kontsideratzen fenilalaninatik eratorritako alkaloideak, protoalkaloide gisa deskribatzen dituzte. Nahiz eta nitrogenoa aminoazidoetatik eratorria izan, N molekula ez dago eratzun heterozikliko batean (protoalkaloideen ezaugarria). **Efedrina** eta **meskalina** adibideak dira, eta fisiologikoki funtzio aktibatzailea izaten dute, baina N eratzunaren barruan ez egoteagatik, ez dute horrenbesteko indarra.

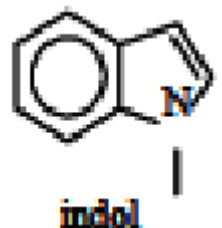
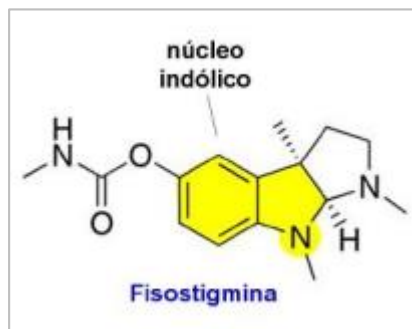


22

#### ❖ TRIPTOFANOTIK ERATORTZEN DIREN ALKALOIDEAK.

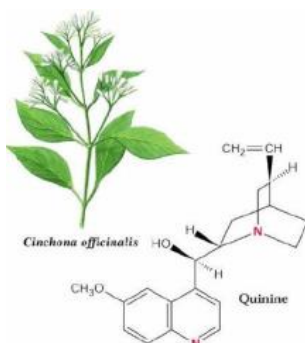
Triptofano aminoazidotik bi eratzun heterozikliko mota sintetizatzen dira:

- Indolaren eratzuna (orokorrean nahiko toxikoak): bi eratzunez osatua dago. *Physostigma venenosum* espezieak **fisostigmina**

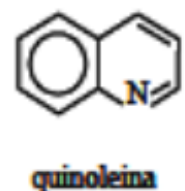


alkaloidea ekoizten du eta honek hipersekrezioa eragiten du animalietan, deshidratazioa pairatzeko arrisku handia sorraziz. Beste eratzun indolikodun alkaloide mota bat **toxiferinak** dira, nerbio sistema zentrolean eragiten dutenak, baina hala ere, dosi txikiagoetan farmakologian erabiltzen direnak. **Estriknina** beste adibide bat da.

- Kinoleinaren eratzuna. Hau ere bi eratzunez osatua dago. *Cinchona officinalis*



espezietik **kinina** alkaloidea sintetizatzen da, malariaren kontra erabiltzen dena. Malaria sortarazten duena *Plasmodium falciparum* protozoa da, eta eltxo batek garraiatzen du. Kininak protozoaren hazkuntza inhibitzen du, honen heriotza sortaraziz. Hala ere, gaur egun protozoak erresistentzia garatu egin duenez, ez da horren erabilgarria.

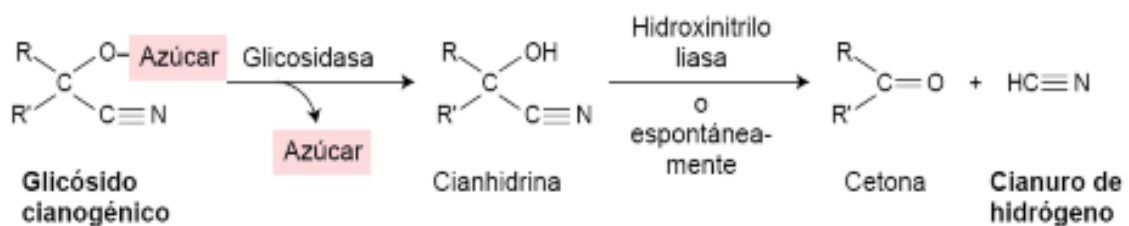


**ALDATU AKTIBATZAILE → ESTIMULANTE**

## Beste nitrogenodun konposatu batzuk.

### GLUKOSIDO ZIANOGENIKOAK

Glukosido zianogenikoak nitrogenodun konposatuak ere badira, nahiz eta ez izan alkaloideak. Karbono talde bat daukate, bi erradikal askeri, zianuro talde bateri eta O glukosidiko lotura bidez glukosa bati lotuta. Hori da oinarritzko egitura, eta gero erradikalen arabera desberdintzen dira, erradikal batzuk kate linealak, hidrogenoak edo metilo taldeak eta beste batzuk ziklikoak izanik. Berez ez dute toxikotasunik, baina glukosidasa entzimak hidrolizatzen dituenean, zianidrina molekula eratzen da eta honek espontaneoki edo aktibitate entzimatiakoaren ondorioz zianuroa eratzen du. Zianuroak zitokromo oxidasa eta katalasa entzimak inhibitzen ditu, arnasketa egiteko beharrezkoak direnak, eta beraz, hilkorra izan daiteke.



Glukosido zianogenikoak hostoen zelula epidermikoen bakuoloetan agertzen dira eta glukosidasa zelula mesofiloko zeluletan; espazialki oso bananduak daude. Belarjale batek landarea jatean ordea, konposatua eta entzima nahastuko zaizkio organismoan eta liseritzean zianuroa eratzeko arrisku handia daukanez, animalia hil daiteke arnasketa inhibitzen zaiolako. Hau da landarearen estrategia, bi konposatuak espazialki banatuta izatea landarearentzat kaltegarria ez izateko, baina animaliaarentzat bai.

*Trifolium* generoko espezieetan ugariak, larreetan bizi direlako animaliekin batera.

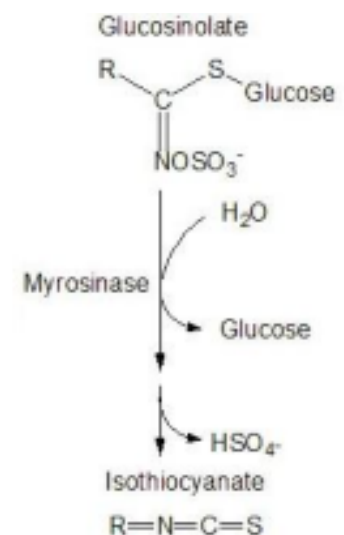
**Durrina**, basartoan agertzen den glukosido zianogenikoa da. Zehazki, epidermiseko zelulen bakuoloetan agertzen da, eta glukosidasa entzima soilik mesofiloko zeluletan.

### GLUKOSINOLATOAK

Batez ere *Brassicaceae* familiako espezieek sortzen dituzte, hala nola, azak edo brokoliak. Elikagaiak sukaltzean, usain bereizgarriak sortzen dira glukosinatoen ondorioz. Oinarria glukosido zianogenikoen antzekoa da.

Bi sufre talde, nitrogeno atomoa, glukosa (sulfato bati lotuta) eta R taldea daukaten molekulak dira. Erradikal hau aldakorra da: kate alifatikoa, eratzuna,...izan daiteke.

Glukosinatoak bere, ez dira hegazkorrak eta ez dute usain txarrik. Hala ere, mirosinasa entzimak sufreak eta glukosaren arteko lotura hidrolizatu egiten du, eta sortutako molekula hau tolestu eta eraldatzean, sulfato taldea galdu egiten du. Molekula berriari isotiozianato deitzen zaio.







Oinarrian, isotiozianatoek honako egitura daukate:  $R=N=C=S$ . R erradikala, esan bezala, aldakorra da. Isotiozianatoak konposatu hegazkorak izan daitezke eta usain txarra ematen diote landareari. Landare askotan, entzima eta glukosinolatoak zelula ezberdinetan gordetzen dira, espazialki banatuta. Glukosido zianogenikoen antzeko mekanismoa daukate.

## AMINOAZIDO EZ-PROTEIKOAK

Aminoazido ez-proteikoak, izenak dioen bezala, proteinak ekoizteko erabiltzen ez diren aminoazidoak dira. Forma askean agertzen dira eta normalean defentsa mekanismoa daukate. Aminoazido proteikoetatik bereizten dituen ezaugarri bakarra,  $CH_2$  baten ordez oxigeno taldea izatea da.

Aminoazido ez-proteikoek bi erataratu funtzionatu dezakete:

- Aminoazido proteikoen gehitzea edo batzea inhibitzen dute proteinak sintetizatzen diren bitartean.
- Landareak gai dira aminoazido proteiko eta ez-proteikoen artean desberdintzen, baina animaliak ez. Landareek, beren proteinen sintesian aminoazido ez-proteikoren bat agertzen bazaio gaitasuna dute aldatzeko. Animaliek ordea, aminoazido hauek ingeritzean, beren proteinen sintesian akoplatzen dituzte aminoazido proteikoak balira bezala, eta ondorioz, proteina ez-funtzionalak sintetizatzen dituzte.

## → ZENBAIT PROTEINEK BELARJALEEN LISERIKETA INHIBITZEN DUTE.

Zenbait leguminosek, alfa-amilasaren inhibitzaileak diren entzimak ekoizten dituzte. Leguminosak orokorrean larretan aurkitzen dira, eta etengabeko estrespean daude, animaliak ere larreetan ibiltzen direlako. Amilasa, almidoiaren hidrolisiaz arduratzen den entzima da. Animaliek leguminosen entzima berezi hau digeritzen dutenean, almidoia liserigaitz bihurtzen dute, hidrolizatzeko beharrezkoa den amilasa inhibitzen dutelako.

Beste zenbait espeziek, lektinak ekoizten dituzte. Lektina proteinak karbohidratoei eta karbohidratodun molekulei lotzen zaizkie. Lektina atxikitua daukaten konposatuak ezin dira xurgatuak izan, eta gainera, hesteetako zelula epitelialetara lotzen direnez, mantenugaien xurgapena oztopatzen dute.

Beste leguminosa batzuek, tomatearekin eta beste zenbait landareekin batera, proteasen inhibitzaileak sintetizatzen dituzte. Animalien liseri hodian, tripsina edo kimotripsina entzimek lotzen zaizkie eta hortaz, proteinen liseriketa inhibitzen dute. Proteinak ezin direnez hidrolizatu, ez dute aminoazidorik izango beren proteina propioak ekoiztu ahal izateko.

Proteina berezi hauek esker, landareen balio nutrizionala murriztu egiten da, belarjaleek jaten dutenaren zati handi bat ezin dutelako degradatu.