

ANGELIKA KOLIŃSKA, PAWEŁ MARCINIAK, ZBIGNIEW ADAMSKI, GRZEGORZ ROSIŃSKI

Zakład Fizjologii i Biologii Rozwoju Zwierząt  
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu  
Umultowska 89, 61-614 Poznań  
E-mail: kolinska.angelika@gmail.com

## ALKALOIDY – NATURALNE SUBSTANCJE KARDIOAKTYWNE

### WSTĘP

Alkaloidy to zasadowe związki organiczne, głównie pochodzenia roślinnego lub syntetycznego, zawierające atom lub atomy azotu zazwyczaj w pierścieniach heterocyklicznych, wykazujące szerokie spektrum działania fizjologicznego, od stymulującego, poprzez narkotyczne, do toksycznego. Substratami dla około pięciu tysięcy tego typu związków są trzy aminokwasy białkowe: fenyloalania, lizyna i tryptofan. Różnorodność budowy chemicznej alkaloidów świadczy o tym, iż nie posiadają one jednorodnego mechanizmu biosyntezy.

Alkaloidy wytwarzane są przez rośliny makowate (Papaveraceae), bobowate (*Fabaceae*), jaskrowate (Ranunculaceae), psiankowate (Solanaceae) oraz niektóre rośliny niższe, takie jak widłaki czy skrzypy. Gromadzone są najczęściej w liściach, owocach i nasionach, a także w kwiatach, korzeniach, bulwach oraz w korze. Ich zawartość waha się od ilości śladowych do 10%, jak to ma miejsce w przypadku chininy w korze chinowca. Zawartość alkaloidów w materiale roślinnym może w znacznym stopniu zależeć od okresu rozwojowego rośliny, pory roku, regionu, klimatu. Niekorzystne warunki pogodowe w okresie wegetacyjnym oraz niewłaściwe przechowywanie surowców, mogą przyczynić się do wzrostu zawartości poszczególnych alkaloidów w tkankach roślin (GELGER i współaut. 1988). W świecie zwierząt obecność alkaloidów stwierdzono u owadów, salamander, niektórych żab i wijów. U owadów są one zwykle pochodzenia wtórnego; pobierane

wraz z pokarmem stanowią ochronę przed drapieżnikami (KOŁODZIEJCZYK 2004).

Alkaloidy wykazują wysoką i różnicowaną aktywność biologiczną. Aktualnie w lecznictwie surowce roślinne zawierające alkaloidy stosowane są rzadko. Wykorzystywane są natomiast czyste alkaloidy, zarówno wyodrębnione z roślin, jak i uzyskane w sposób syntetyczny. W ostatnich latach intensywność badań nad właściwościami alkaloidów znacznie wzrosła. Stwierdzono, iż wiele związków stosowanych w dawnej medycynie ludowej, w leczeniu schorzeń układu sercowo-naczyniowego, wykazuje zdolność do blokowania kanałów wapniowych, podobnie jak odbywa się to za pomocą blokerów syntetycznych. Leki te, poprzez zahamowanie napływu jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego, zmniejszają jego kurczliwość, co skutkuje obniżeniem ciśnienia krwi, poprawą krążenia wieńcowego i obwodowego, efektem chrono- i inotropowym oraz działaniem antyarytmicznym (CHROBOT i MATKOWSKI 2007). Choroby kardiologiczne są główną przyczyną zgonów w Polsce i na świecie. Poznanie jak największej liczby substancji zarówno pochodzenia naturalnego, jak i syntetycznego, modyfikujących oraz normalizujących aktywność serca, stanowi podstawę do rozwoju badań nad sposobami leczenia chorób serca.

### KLASYFIKACJA ALKALOIDÓW

Bogactwo alkaloidów oraz ich różnorodność stworzyły potrzebę opracowania dla nich odpowiedniej klasyfikacji, którą można przeprowadzić w oparciu o kilka kryteriów.

## KLASYFIKACJA NA PODSTAWIE POCHODZENIA

Zanim poznano budowę alkaloidów, stosowano podział oparty na źródłach ich pozyskiwania. Nazwa rośliny, z której otrzymywano surowiec, stanowiła nazwę grupy, np. alkaloidy makowe, chinowe, alkaloidy szaleja itp. Zwykle w jednej roślinie występuje więcej niż jeden alkaloid, np. z mlecza makowego wydzielono ponad 20 alkaloidów, z kory chinowej 24, a z liści tytoniu 10 (KOHLMUNZER 2003).

## KLASYFIKACJA BIOGENETYCZNA

W klasyfikacji biogenetycznej podstawę segregacji stanowi sposób powstawania alkaloidów (NOWACKI i NOWACKA 1965). W oparciu o pogląd Hegnauera wyróżnia się trzy grupy alkaloidów: protoalkaloidy, pseudoalkaloidy oraz alkaloidy właściwe (KOHLMUNZER 2003).

W protoalkaloidach atom azotu znajduje się poza układem heterocyklicznym. Powstają z aminokwasów bądź amin biogennych. Należą do nich np. fenyloalkiloaminy (efedryna, kapsaicyna), indoloalkiloaminy (tryptamina, serotonina), betaniny (betaina).

Atom azotu pseudoalkaloidów nie pochodzi od aminokwasów, lecz jest wbudowany na drodze biosyntezy do już istniejącego szkieletu. Zalicza się do nich alkaloidy diterpenowe (akonityna, pakliteksel), pochodne steroidowe (solasodyna) oraz związki, w których fragment azotowy powstaje np. poprzez zastąpienie grupy hydroksylowej grupą aminową, jak w kolchicynie (MATŁAWSKA 2008).

W alkaloidach właściwych atom azotu znajduje się w pierścieniu heterocyklicznym. Według kategoryzacji biogennej stanowią największą grupę alkaloidów. Powstają w wyniku biosyntezy z aminokwasów, tj. ornityna (alkaloidy tropanowe, pirolizydynowe), lizyna (chinolizydynowe), histydyna (imidazolowe, purynowe), tyrozyna (izochinolinowe), tryptofan (indolowe) oraz amin biogennych (alkaloidy pirydynowe, piperydynowe, niektóre chinolinowe, pochodne benzazepiny).

## KLASYFIKACJA CHEMICZNA

Preferowaną i jednocześnie najczęściej przedstawianą w literaturze jest klasyfikacja wykorzystująca strukturę chemiczną (KOŁODZIEJCZYK 2004). Opierając się na budowie układu heterocyklicznego, podzielono alkaloidy na następujące grupy: alkaloidy pozbawione układów heterocyklicznych, alkaloidy będące pochodnymi pirolu, alkaloidy będące pochodnymi 1-metylopirolizydyny, alkaloidy będące pochodnymi pirydyny i piperydyny, alkaloidy zawierające nieskondensowane pierścienie pięcio- lub/i sześciocłonowe, alkaloidy zawierające skondensowane pierścienie pięcio-, sze-

ścio- lub siedmiocłonowe z atomem azotu w pierścieniu, alkaloidy zawierające dwa skondensowane pierścienie piperydynowe, alkaloidy pochodne chinoliny lub izochinoliny, alkaloidy pochodne indolu, alkaloidy pochodne imidazolu, alkaloidy purynowe, alkaloidy terpenoidowe, alkaloidy steroidowe oraz alkaloidy peptydowe.

## ALKALOIDY WYKORZYSTYWANE W FARMACJI

Alkaloidy wykazują wysoką i zróżnicowaną aktywność biologiczną. Część z nich z powodzeniem wykorzystywana jest w lecznictwie. Wykazują one działanie: cuczące (kofeina, lobelina, strychnina), obkurczające macicę (ergotamina), rozkurczające mięśnie gładkie (papaweryna, chelidonina, efedryna), rozszerzające źrenicę (atropina, skopolamina), miejscowo znieczulające (kokaina), obniżające ciśnienie (rezerpina), moczopędne (alkaloidy purynowe, głównie teobromina), przeciwarytmiczne (chinidyna, ajmalina, sparteina), przeciwastmatyczne (teofilina, efedryna), przeciwbólowe (morfina), przeciwkaszlowe (głaucyna, kodeina, narkotyna), przeciwnowotworowe (winblastyna, winkrystyna, taksol), przeciwreumatyczne (kapsaicyna), tonizujące układ mięśniowy (galantamina, fizostygmina), żółciopędne i żółciotwórcze (boldyna) (MATŁAWSKA 2008).

## KOKAINA

Kokaina otrzymywana jest z liści krasnodrzewu pospolitego (*Erythroxylum coca* Lam.). Pierwotnie porastał on wschodnie stoki Andów, później przeniesiono jego uprawę do Brazylii, Paragwaju, Afryki, Azji, Australii oraz na wyspy Oceanu Indyjskiego (KOŁODZIEJCZYK 2004).

Kokaina odznacza się wysokim potencjałem uzależniającym. Hamując zwrotny wychwytywanie noradrenaliny powoduje wyraźny skurcz naczyń krwionośnych, wzrost ciśnienia tętniczego, rozszerzenie źrenic, skurcz mięśniówki oskrzeli, zahamowanie wydzielania śliny przez gruczoły ślinowe oraz zahamowanie perystaltyki przewodu pokarmowego (DOBROWOLSKA i współaut. 2002). Ponadto, podana w mniejszych dawkach wywołuje pobudzenie psychoruchowe oraz poczucie euforii, hamując zwrotny wychwytywanie dopaminy. Jednakże przy dłuższym stosowaniu powoduje depresję, wyczerpanie organizmu, naprzemienną wzmoczoną senność i bezsenność, a także omamy wzrokowe, słuchowe oraz węchowe. W pracy serca poprzez pobudzenie  $\beta$ -receptorów wywołuje dodatni efekt chrono-, dromo- i inotropowy (VONGPATANASIN i współaut. 1999).

W drugiej połowie XIX w. kokaina wykorzystywana była w leczeniu melancholii, hysterii, depresji, astmy oraz kataru sienne- go. Była dostępna nie tylko w aptekach, ale także w drogeriach i barach (KOŁODZIEJCZYK 2004). We współczesnej medycynie stosuje się 1-20% roztwór chlorowodoru kokainy w zabiegach okulistycznych i laryngologicznych. Powoduje on rozszerzenie źrenic oraz obkurczenie naczyń błony śluzowej, zmniejszając przy tym krwawienie, co ułatwia prowadzenie zabiegów na oku. Na rynku zagranicznym chlorowodorek kokainy jest dostępny w sprzedaży, ale w Polsce lek ten nie został dopuszczony do obrotu (TITTENBRUN 2009).

#### ATROPINA

Alkaloid ten występuje w niektórych gatunkach roślin z rodziny Solanaceae, np. w pokrzyku wilczej jagodzie (*Atropa belladonna*), bieluniu dziędzierzawie (*Datura stramonium*) czy w lulku czarnym (*Hyoscyamus niger*) (KOŁODZIEJCZYK 2004). Jest silną trucizną, dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego oraz przenika przez barierę krew-mózg. Porażając parasympatyczny układ nerwowy powoduje rozkurcz dróg moczowych, żółciowych, oskrzeli oraz mięśni gładkich przewodu pokarmowego, hamuje odruch wymiotny, zmniejsza aktywność gruczołów trawiennych, redukuje wydzielanie śluzu w oskrzelach, rozszerza źrenice, przyspiesza akcję serca (dodatni efekt chrono- i dromotropowy) (MATEŁAWSKA 2008).

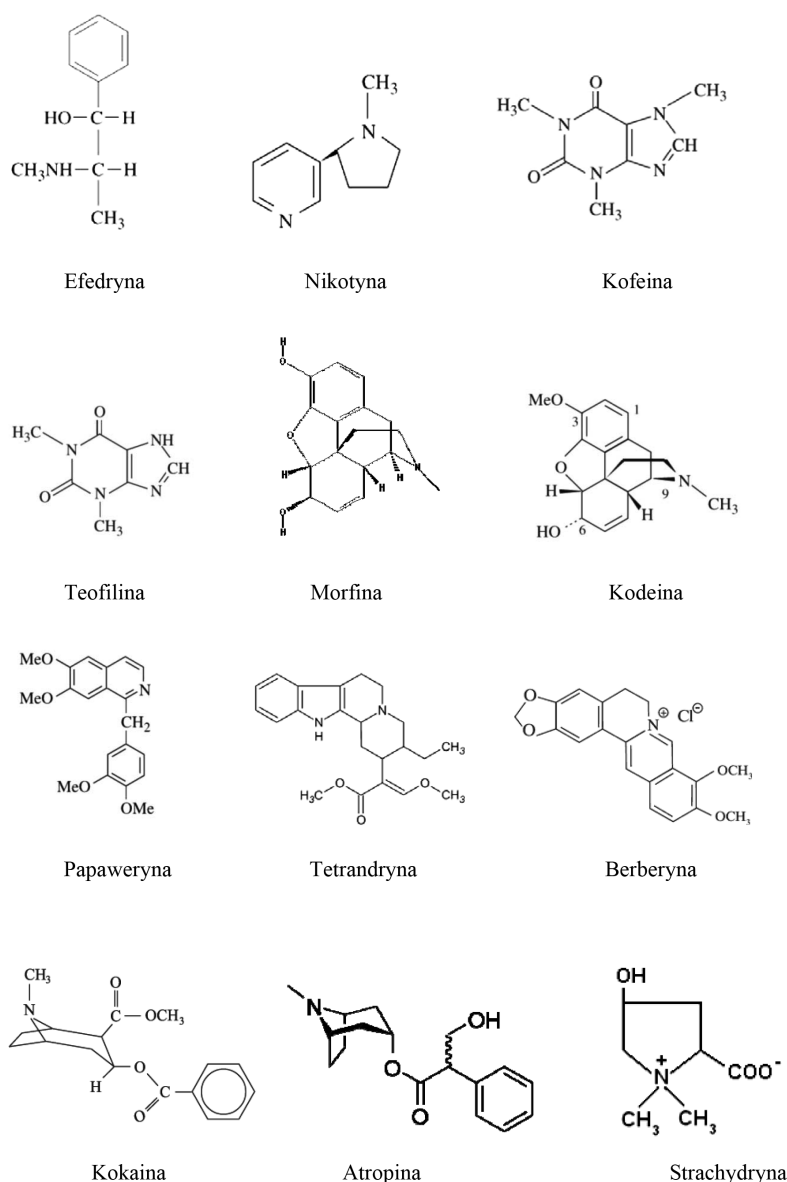
W medycynie atropina stosowana jest w leczeniu astmy oskrzelowej, zwalczaniu skurczów przewodu pokarmowego, występujących np. przy chorobie wrzodowej, kolce jelitowej oraz skurczów układu moczowego obecnych np. podczas kolki nerkowej. Ponadto znalazła zastosowanie w zwalczaniu objawów choroby lokomocyjnej, dzięki działaniu przeciwwymiotnemu. W okulistyce atropina powoduje rozluźnienie mięśni okężnych oka. Znajduje to zastosowanie w leczeniu stanów zapalnych naczyń i tęczówki. Jest również aplikowana pacjentom po operacjach okulistycznych, w celu uniknięcia zrośnięcia tęczówki z soczewką, a także wykorzystywana w diagnostyce, w celu długotrwałego rozszerzenia źrenic (AGATA i współaut. 2010). Atropina stosowana jest ponadto przy bradykardii, w celu przywrócenia prawidłowej akcji serca. Do 2010 r. atropina stosowana była w reanimacji oddechowo-krażeniowej (w asystolii, blokach serca, rozkojarzeniu elektromechanicznym), jednak według najnowszych wytycznych przy zatrzymaniu krążenia nie jest ona zalecana (POLSKA RADA RESUSCYTACJI 2010). W leczeniu atropina stosowana jest zazwyczaj w postaci siarczanu atropiny.

#### EFEDRYNA

Efedryna wytwarzana jest między innymi przez rośliny z rodzaju prześl (*Ephedra*) rosnące na stepowych i półpustynnych rejonach Eurazji i Ameryki. W swej budowie zawiera dwa chiralne atomy węgla, występuje zatem w postaci czterech izomerów (Ryc. 1). Pod względem budowy zbliżona jest do katecholamin: adrenaliny, noradrenaliny i dopaminy, związków pełniących funkcję neuroprzekazników. Działa na receptory adrenergiczne zarówno bezpośrednio, poprzez pobudzenie  $\alpha$ - i  $\beta$ -receptorów, jak i pośrednio, poprzez zwiększenie uwalniania noradrenaliny oraz hamowanie jej zwrotnego wchłaniania. Efektem działania efedryny jest przyspieszenie akcji serca, wzrost ciśnienia krwi, rozszerzenie oskrzeli, pogłębianie ruchów oddechowych oraz pobudzenie układu nerwowego (SZUMNY i współaut. 2007). Efedryna zwiększa zdolność koncentracji, usuwa objawy zmęczenia i senności. Znacznie słabiej od adrenaliny zwęża naczynia krwionośne, lecz jej działanie jest dziesięciokrotnie dłuższe (JANIEC i współaut. 2008). Efedryna znalazła szerokie zastosowanie w leczeniu, stosowana jest w niewydolności krążenia, zapaściach, dychawicy oskrzelowej oraz rozedmię płuc. Ponadto efedryna zmniejsza apetyt, w związku z czym dodawana była do niektórych preparatów odchudzających, jednak ze względu na skutki uboczne od 2004 r. została zakazana, a na jej miejsce wprowadzono bezpieczniejszą pseudofedrynę (GALEK i ORTYL 2013). W leczeniu stosowana jest zazwyczaj w postaci chlorowodoru efedryny, w schorzeniach górnych i dolnych dróg oddechowych, omdleniach spowodowanych niskim ciśnieniem tętniczym oraz w celach diagnostycznych w okulistyce, jako preparat rozszerzający źrenice.

#### NIKOTYNA

Wśród substancji toksycznych rozpozszechnionych na skalę światową czołowe miejsce zajmuje nikotyna (Ryc. 1). Występuje ona w tytoniu szlachetnym *Nicotiana tabacum* i tytoniu bakun (machorce) *Nicotiana rustica*. Oba gatunki pochodzą z Ameryki, a obecnie uprawiane są na całym globie w wielu odmianach hodowlanych. Biosynteza tego alkaloidu odbywa się głównie w korzeniach, skąd jest transportowany do innych części rośliny. Nikotyna dobrze wchłaniana jest przez błony śluzowe jamy ustnej i płuc. W organizmie człowieka pobudza centralny i obwodowy układ nerwowy, podnosi tętno, podwyższa ciśnienie tętnicze oraz przyspiesza akcję serca (KOŁODZIEJCZYK 2004). Ponadto powoduje rozluźnienie mięśni szkieletowych, drażni przewód pokarmowy i przyspiesza jego perystaltykę (KOTUŁA i współaut.



Ryc. 1. Wzory chemiczne alkaloidów opisanych w artykule.

2004). W lecznictwie nikotyna stosowana jest rzadko, ze względu na silne właściwości toksyczne. Wykorzystywana jest w objawowym leczeniu schizofrenii, poprawiając zdolność rozumowania oraz pomocniczo w odzwyczajaniu się od palenia, w celu łagodzenia abstynencji tytoniowej.

#### ALKALOIDY PURYNOWE

Alkaloidy purynowe są pochodnymi puryny. W naturze została ona odkryta dopiero w 1953 r., jako składnik nebularyny znajdującej się w lejówce szarawej (*Agaricus nebularis*), grzybie z rodziny gąbkowatych (Tricholomataceae) (KOŁODZIEJCZYK 2004). Puryna zbudowana jest z członu pirymidynowego skoniugowanego z członem imidazolowym (KOHLMUNZER 2003). Do alkaloidów puryno-

wych zaliczamy kofeinę, teofilinę oraz teobrominę. Charakteryzują się one działaniem ośrodkowym, polegającym na nieselektywnym blokowaniu receptorów adenozynowych  $A_1$  i  $A_2$ , czego efektem jest działanie analeptyczne, bronchospazmolityczne, diuretyczne oraz aktywność inotropowa dodatnia w akcji serca (MATŁAWSKA 2008).

#### Kofeina

Kofeina występuje w ziarnach kawy, liściach herbaty oraz w orzeszkach *Cola* sp. (SEŃCZUK 2002) (Ryc. 1). Z przewodu pokarmowego wchłaniana jest niezwykle szybko, niemal całkowicie. Przenika przez barierę krew-mózg. Powinowactwo kofeiny do tkanek zależy od ich stopnia uwodnienia oraz stę-

żenia tego alkaloidu we krwi (BOJAROWICZ i PRZYGODA 2012).

Najsilniejszy wpływ kofeina wywiera na ośrodkowy układ nerwowy i korę mózgową. Wzmaga koncentrację, przyspiesza procesy myślowe, przemianę materii, rozszerza naczynia mózgowe i wieńcowe, działa antyoksydacyjnie. W cyklu pracy serca wykazuje działanie chronotropowo i inotropowo dodatnie (SZCZOTOWSKA i współaut. 2013). Aktualnie należy do najbardziej rozpowszechnionych substancji psychoaktywnych na świecie. Wchodzi w skład wielu leków oraz napojów typu energy drink i tzw. soft drink (Coca-Cola, Pepsi) (BOJAROWICZ i PRZYGODA 2012).

Kofeina wykazuje zróżnicowane właściwości lecznicze. Jest ona składnikiem wielu preparatów przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Ponadto stosowana jest w zaburzeniach pracy serca, w stanach ogólnego przemęczenia, senności, trudnościach w zapamiętywaniu oraz problemach związanych z nadwagą (KOWALSKI 1995).

#### Teofilina

Teofilina (Ryc. 1) występuje wraz z kofeiną w liściach herbaty. Od początków ubiegłego stulecia stosowana była w leczeniu stanów skurczowych oskrzeli. Mechanizm jej działania, podobnie jak innych metyloksantyn, polega na hamowaniu fosfodiesterazy, co zwiększa wewnątrzkomórkowe stężenie cAMP *w mięśniach gładkich i skutkuje rozszerzeniem oskrzeli oraz naczyń tętniczych i żylnych. W aktywności serca teofilina powoduje dodatni efekt chrono- i inotropowy.* Ponadto działa moczopędnie, zwiększając filtrację kłębuszkową (MAGDALAN 2005). Teofilina wchodzi w skład preparatów zalecanych w leczeniu astmy oskrzelowej (TITTENBRUN 2009).

#### Alkaloidy opium

W soku pochodzącym z niedojrzałych owoców różnych gatunków maku (*Papaver* sp.) występują alkaloidy opium zwane opioidami. Opium to substancja otrzymywana poprzez wysuszenie mlecza wypływającego z naciętych, niedojrzałych makówek. Około 20% masy opium stanowią alkaloidy, wśród których w największym stężeniu występuje morfina (10-15%), narkotyna (2-8%), kodeina (0,5-4%) oraz papaweryna (0,5-1%) (KOŁODZIEJCZYK 2004).

#### Morfina

Morfina (Ryc. 1) jest pierwszym alkaloidem jaki został wyodrębniony w stanie czystym, krystalicznym w 1804 r (KOŁODZIEJCZYK 2004). Wykazuje silne działanie przeciwbólowe, na skutek bezpośredniej reakcji z ośrodkami bólu zlokalizowanymi w korze mózgowej. Ponadto wpływa na czynności mo-

toryczne, spowalnia perystaltykę jelit, działa spazmolitycznie na mięśnie gładkie oraz depresyjnie na ośrodek oddechowy i kaszlowy w rdzeniu przedłużonym (MATŁAWSKA 2008).

W medycynie stosowana jest głównie w postaci chlorowodoru bądź siarczanu morfiny. Wskazana jest w leczeniu bólu w okresie okołoperacyjnym, zwalczaniu bólu pourazowego, nowotworowego oraz zawałowego (BUSS i współaut. 2003).

#### Kodeina

Kodeina jest metylową pochodną morfiny (Ryc. 1). Według schematu stosowania leków przeciwbólowych (drabiny analgetycznej) należy do słabych opioidów. Działanie fizjologiczne kodeiny polega na hamowaniu kaszlu, na skutek obniżenia wrażliwości ośrodka oddechowego (KOŁODZIEJCZYK 2004). Ponadto wykazuje słabe działanie przeciwbólowe, uspokajające i spazmolityczne (MATŁAWSKA 2008). W lecznictwie stosowany jest łatwo wchłaniany z przewodu pokarmowego fosforan kodeiny. Wchodzi on w skład wielu leków złożonych, głównie z paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym, ibuprofenem i kofeiną. Wskazania do stosowania tych leków to różnego pochodzenia bóle o średnim i dużym nasileniu, stany gorączkowe, przeziębienie, grypa, zapalenia górnych dróg oddechowych, którym towarzyszy suchy kaszel (KOWALSKI 1995).

#### Papaweryna

Papaweryna (Ryc. 1) należy do głównych alkaloidów opium, jednak przez wzgląd na wysokie zapotrzebowania na nią w lecznictwie, głównie pozyskiwana jest syntetycznie, np. z homowatryloaminy i chlorku kwasu homowatrowego (KOŁODZIEJCZYK 2004). Mechanizm jej działania polega na hamowaniu fosfodiesterazy, w wyniku czego papaweryna wykazuje bezpośrednie działanie spazmolityczne na mięśnie gładkie układu moczowego, przewodu pokarmowego oraz naczyń krwionośnych. W medycynie stosowana jest w postaci chlorowodoru papaweryny, w stanach nadmiernej kurczliwości mięśni gładkich przewodu pokarmowego (kolka jelitowa, kolka żółciowa, skurcze dróg żółciowych) oraz dróg moczowych (kolka nerkowa).

#### TETRANDRYNA

Głównym składnikiem wyciągu z korzenia *Stephania tetrandra*, stosowanego od wieków w medycynie chińskiej jako środek przeciwwrzędny, przeciwnadciśnieniowy, przeciwbólowy i przeciwgorączkowy jest tetrandryna (Ryc. 1). Należy ona do alkaloidów bis-benzylzochinolinowych. Zbudowana jest z dwóch jednostek benzylzochinolinowych połączonych dwoma mostkami eterowymi

(CHROBOT i MATKOWSKI 2007). Badania farmakologiczne i toksykologiczne tetrandryny dowiodły, że wykazuje ona właściwości kardiodepresyjne, hipotensyjne, wywołuje ujemny efekt chrono- i ionotropowy oraz posiada aktywność antyarytmiczną. U podstawy jej działania leży zdolność do hamowania uwalniania jonów wapnia zmagazynowanych w siateczce śródplazmatycznej oraz blokowania kanałów wapniowych typu L i T (YUAN i JING 2011). Efektywność tetrandryny w blokowaniu kanałów wapniowych jest zróżnicowana: mniejsza w przedsionku, a większa w aorcji. Dzięki temu stosowana w dawce terapeutycznej ma zdolność do obniżania ciśnienia krwi, nie wpływając na rytm pracy serca. W większych dawkach może być stosowana w łagodzeniu choroby wieńcowej, gdyż spowalnia rytm pracy serca, obniżając tym samym jego zapotrzebowanie na tlen. Ponadto tetrandryna wykazuje zdolność do zmniejszania obszaru niedokrwienia serca, np. po zawale mięśnia sercowego (YUAN i JING 2011).

#### BERBERYNA

W korzeniach i lodygach takich roślin, jak berberys pospolity (*Berberis vulgaris*) czy glistnik jaskółcze ziele (*Chelidonium majus*) występuje izochinolinowy alkaloid berberyna (Ryc. 1). Wykazuje on silną aktywność biologiczną poprzez działanie przeciwnadciśnieniowe, przeciwcukrzycowe, przeciwbakteryjne, przeciwpierwotniakowe, przeciwbiegunkowe, przeciwrakowe, antydepresyjne oraz przeciwzapalne. Badania przeprowadzane na zwierzętach, jak i badania kliniczne dowiodły, że berberyna powoduje dodatni efekt inotropowy, zapobiega epizodom niedokrwieniom serca, mogącym prowadzić do tachyarytmii komorowej, stabilizuje błony komórkowe oraz poprawia funkcjonowanie serca z niewydolnością (MIGAS i HEYKA 2011).

#### STRACHYDRYNA

Strachydryna należy do alkaloidów pirlolidinowych. Występuje między innymi w roślinach z rodziny *Lamiaceae*, takich jak *Leonurus japonicus* czy *L. cardiaca*. Badania dowiodły bezpośredni wpływ strachydryny na serce, objawiacjący się działaniem  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergicznym oraz ujemnym efektem chronotropowym. Ponadto alkaloid ten pomaga przy nadciśnieniu, łagodzi kołatania serca, arytmie oraz wzmacnia mięsień sercowy.

Jedną z przyczyn chorób niedokrwienych serca jest stres oksydacyjny. Dowiedziono, że *L. japonicus* wykazuje działanie obronne, skierowane przeciwko reaktywnym formom tlenu. Badania przeprowadzane na szczurach, którym wstrzykiwano ekstrakt pozyskany z *L. japonicus*, wykazały zwią-

zenie aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (enzymu chroniaccego komórkę przed szkodliwym działaniem reaktywnych form tlenu), przy jednoczesnym obnizonym stężeniu dialdehydu malonowego (produktu peroksydacji lipidów, modyfikujacego właściwości błon komórkowych). Ponadto zauważono spadek poziomu kinazy fosfokreatynowej, której podwyższony poziom świadczy o uszkodzeniu tkanek, głównie mięśni (YUAN i JING 2011).

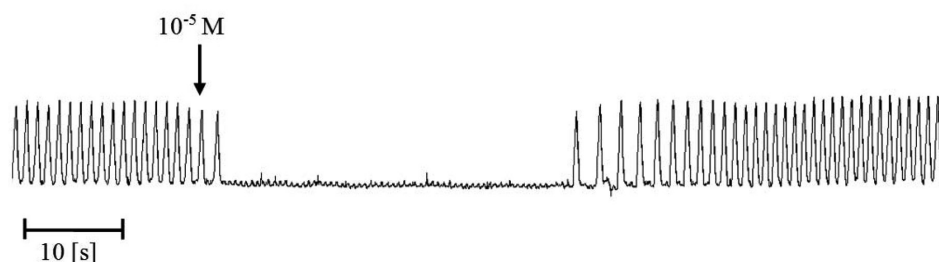
### ALKALOIDY O NOWYCH WŁAŚCIWOŚCIACH KARDIOTROPOWYCH

Choroby kardiologiczne należą do najbardziej rozpowszechnionych schorzeń, dlatego też poznanie jak najszerszej palety substancji zarówno pochodzenia naturalnego, jak i syntetycznego, modyfikujacych oraz normalizujacych aktywność serca, stanowi podstawę do poszukiwania nowych substancji możliwych do zastosowania w leczeniu chorób serca. Jednym ze źródeł tego typu związków mogą być alkaloidy pochodzące z roślin z rodziny *Solanaceae*.

Do oceny działania kardiotropowego różnych substancji czynnych, a także do analizy podłoża i przebiegu niektórych schorzeń serca, coraz częściej wykorzystuje się owady. Oprócz aspektów ekonomicznych, takich jak niskie koszty hodowli oraz krótki cykl rozwojowy, argumentem przemawiającym za wykorzystywaniem owadów w doświadczeniach, jest podobieństwo molekularne i fizjologiczne jakie wykazuje miokardium tych zwierząt do serca ssaków (SZYMCZAK i współaut 2014). Zastosowanie szybkich i czułych biotestów wykorzystujacych miokardium owada jako model fizjologiczno-farmakologiczny może być alternatywą dla innych systemów badawczych stosowanych przy ocenie aktywności różnych substancji czynnych (WALKOWIAK i współaut 2015).

### KARDIOTROPOWE DZIAŁANIE ALKALOIDÓW ZIEMNIAKA U OWADA

Solanina wraz z czakoniną (ang. chaconine, w niektórych źródłach polskich chakonina) stanowią główne alkaloidy występujące w ziemniaku (*Solanum tuberosum*). Ze względu na podobną budowę i właściwości określa się je mianem całkowitych glikoalkaloidów (ang. total glycoalkaloids, TGA). Związki te posiadają identyczny aglikon – steroidowy szkielet solanidyny, różnią się natomiast w części cukrowej. Najlepiej poznana forma solaniny jest  $\alpha$ -solanina występująca w połączeniu z solatriozą, natomiast czakoniny,



Ryc. 2. Miokardiogram akcji serca 4-tygodniowego chrząszcza *T. molitor* po aplikacji ekstraktu z ziemniaka odmiany Spunta w stężeniu  $10^{-5}$  M.

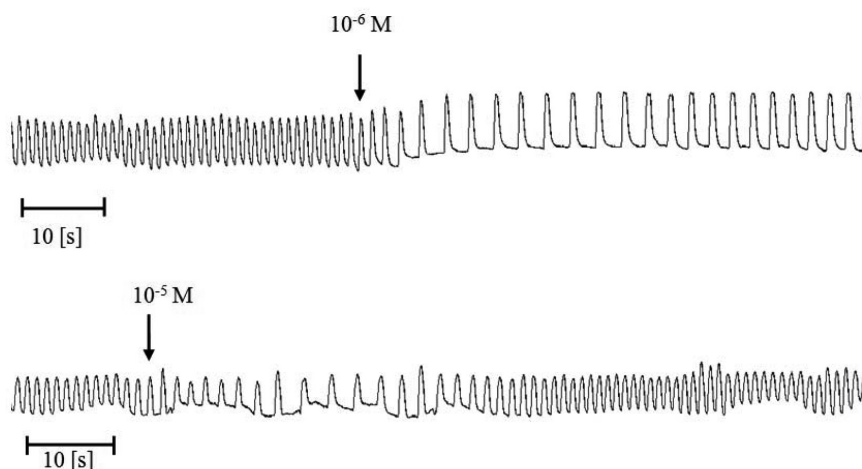
$\alpha$ -czakonina składająca się z dwóch cząsteczek ramnozy i jednej cząsteczki glukozy.

Solanina i czakonina wykazują właściwości toksyczne. Opisano 3 postacie zatrucia spowodowane glikoalkaloidami ziemniaków: (i) nerwowa, objawiająca się osłabieniem, apatią i depresją, (ii) gastryczna, objawiająca się ogólnymi objawami zatrucia pokarmowego, takimi jak wymioty, biegunka czy ślinotok oraz (iii) wysypkowa, objawiająca się owrzodzeniem żołądka, zapaleniem spojówek, łuszczącą się egzemą nóg (BADOWSKI i URBA-NEK- KARŁOWSKA 1999).

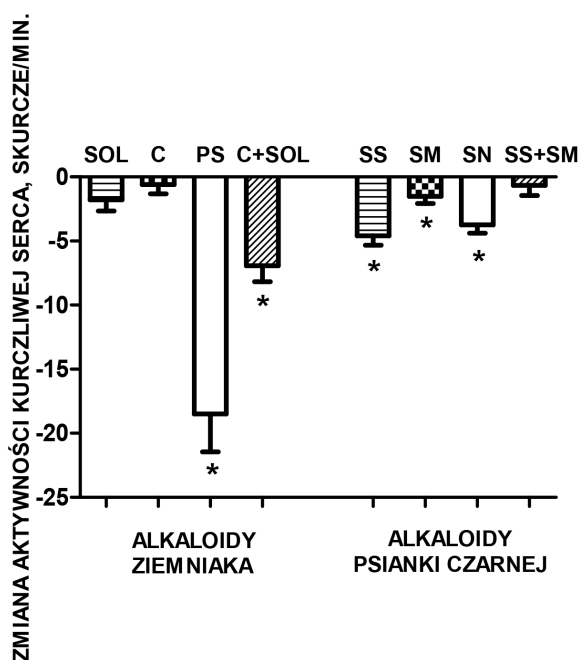
Badania na modelu owadów wykazały dodatkowe aktywności fizjologiczne tych alkaloidów. Na podstawie badań przeprowadzonych na *miocardium* chrząszcza *Tenebrio molitor* stwierdzono, że  $\alpha$ -solanina i  $\alpha$ -czakonina wykazują słabe działanie kardioinhibicyjne. Jeszcze większe zmiany w aktywności serca obserwowano po zastosowaniu ekstraktów z trzech różnych odmian ziemniaka Nicola, Désirée i Spunta (Ryc. 2, 3). Największy wpływ na częstotliwość skurczów serca wywierał ekstrakt z ziemniaka

odmiany Spunta. Powodował on bimodalne, stężeniowo-zależne zmiany w częstotliwości skurczów serca. W stężeniu  $10^{-12}$  M oraz  $10^{-10}$  M (stężenie określone w oparciu o zawartość głównego alkaloidu  $\alpha$ -czakoniny) wywoływał dodatni efekt chronotropowy, natomiast w stężeniach  $10^{-9}$  M,  $10^{-6}$  M i  $10^{-5}$  M powodował zmniejszenie częstotliwości skurczów. Po podaniu najwyższego stężenia ( $10^{-5}$  M) dochodziło do odwracalnego, wyraźnego spowolnienia akcji serca lub jego zatrzymania na pewien czas.

Silniejsze działanie ekstraktów w porównaniu z czystymi alkaloidami, może sugerować, że ich aktywność biologiczna zależy od obecnych w ekstraktach substancji dodatkowych bądź synergistycznego działania poszczególnych glikoalkaloidów składowych. W celu sprawdzenia czy  $\alpha$ -solanina i  $\alpha$ -czakonina współdziałają kardiotropowo analizowano aktywność mieszaniny obu tych alkaloidów. Najsilniejszy ujemny efekt chronotropowy odnotowano w przypadku połączenia  $\alpha$ -solaniny i  $\alpha$ -czakoniny w stosunku objętościowym 1:1 (Ryc. 4).



Ryc. 3. Miokardiogram akcji serca 4-tygodniowego chrząszcza *T. molitor* po aplikacji ekstraktu z ziemniaka odmiany Nicola w stężeniach  $10^{-6}$  M i  $10^{-5}$  M.



Ryc. 4. Zmiany aktywności kurczliwej serca 4-tygodniowego chrząszcza *Tenebrio molitor* w stosunku do kontroli (roztwór fizjologiczny) po aplikacji  $\alpha$ -solaniny w stężeniu  $10^{-5}$  M (SOL),  $\alpha$ -chakoniny w stężeniu  $10^{-5}$  M (C), ekstraktu z ziemniaka odmiany Spunta w stężeniu  $10^{-5}$  M (PS), mieszanki  $\alpha$ -solaniny i  $\alpha$ -chakoniny w stosunku objętościowym 1:1, w stężeniu  $10^{-5}$  M (C+SOL), solasoniny w stężeniu  $10^{-5}$  M (SS), solamargininy w stężeniu  $10^{-5}$  M (SM), ekstraktu z psianki czarnej w stężeniu  $10^{-5}$  M (SN) oraz mieszanki solasoniny i solamargininy w stosunku objętościowym 1:1, w stężeniu  $10^{-5}$  M (SS+SM). Różnice istotne statystycznie ( $p < 0,05$ ; test *t*-Studenta) w porównaniu do kontroli oznaczono gwiazdką.

#### KARDIOAKTYWNE WŁAŚCIWOŚCI PSIANKI CZARNEJ

Inne rośliny z rodzaju *Solanum*, takie jak psianka czarna (*S. nigrum*) syntetyzują między innymi alkaloidy solasodynowe, do których należą np. solasonina i solamarginina. Solasonina w części cukrowej zbudowana jest z glukozy, galaktozy i ramnozy, natomiast solamarginina z glukozy i dwóch cząsteczek ramnozy (WOJCIECHOWSKA i PAŚCIAK 1973). Solasonina w niektórych krajach europejskich stanowi materiał wyjściowy do półsyntezy kortykosteroidów i hormonów płciowych. Według niektórych autorów wykazuje właściwości zbliżone do kortyzonu (KOHLMUNZER 2003).

Solasonina, solamarginina oraz ekstrakt pozyskany z psianki czarnej w stężeniu  $10^{-5}$  M (stężenie określone w oparciu o zawartość głównego alkaloidu ekstraktu, solamargi-

ny) wywołały w warunkach *in vitro* ujemny efekt chronotropowy w aktywności kurczliwej serca chrząszcza *T. molitor* (Ryc. 2). Najsilniejsze działanie spośród tych substancji wykazała solasonina. W celu sprawdzenia czy solasonina i solamarginina współdziała kardiotropowo zbadano wpływ mieszaniny tych alkaloidów na aktywność kurczliwą serca. Najsilniejszy efekt chronotropowy odnotowano w przypadku mieszaniny solasoniny i solamargininy w stosunku 1:1. Badana mieszanina tylko w tym stężeniu powodowała wyraźny dodatni efekt chronotropowy. Podobne działanie punktowe mieszaniny solasoniny i solamargininy w stosunku 1:1 wykazali VENTRELLA i współaut. (2015) badając jej wpływ na kurczliwość serca chrząszcza *Zophobas atratus*.

#### PODSUMOWANIE

W ostatnich latach znacznie wzrosła intensywność badań nad właściwościami alkaloidów oraz innych naturalnych substancji czynnych. Dowiedziono, że wiele związków pochodzenia roślinnego charakteryzuje zdolność blokowania kanałów wapniowych, podobnie jak odbywa się to za pomocą blokerów syntetycznych. Substancje te hamując napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego, zmniejszają jego kurczliwość, co skutkuje obniżeniem ciśnienia krwi, poprawą krążenia wieńcowego i obwodowego, efektem chrono- i inotropowym oraz działaniem antyarytmicznym. Często właściwości kardioaktywne wykazują również alkaloidy. Najnowsze badania modelowe, wykorzystujące bezkręgowce wskazują, że alkaloidy do tej pory uznawane za nieaktywne nasercowo, mogą wpływać na akcję kurczliwą tego narządu i mogą być potencjalnym źródłem nowych substancji o właściwościach leczniczych. Ponadto alkaloidy wykazują działanie cucące, miejscowo znieczulające, moczopędne, przeciwbólowe, przeciwkaszlowe, przeciwnowotworowe, przeciwreumatyczne, żółciopędne etc., przez co znalazły zastosowanie w leczeniu wielu innych schorzeń.

#### Streszczenie

Choroby kardiologiczne należą do najbardziej rozpowszechnionych schorzeń. Poznanie i opisanie jak największej liczby substancji modyfikujących oraz normalizujących aktywność serca, stanowi zatem podstawę rozwoju wiedzy dotyczącej profilaktyki i leczenia chorób serca. Do substancji takich należą alkaloidy. Wykazują one szerokie spektrum aktywności fizjologicznej. Przewodzone do tej pory badania pozwoliły scharakteryzować ponad 10 000 różnych rodzajów surowców zawierających alkaloidy, z których ponad sto znalazło zastosowanie w farmacji jako substancje przeciwbólowe, pobudzające, rozluźniające, analeptyczne, czy wreszcie wpływające na pracę serca. W artykule przedstawiono najważniejsze z



medycznego punktu widzenia alkaloidy oraz ich działanie na organizm człowieka. Przedstawiono także wynik badań nad działaniem wybranych alkaloidów i ich mieszanin na miokardium owada, jako modelu w badaniach nad farmakologicznym działaniem testowanych substancji.

## LITERATURA

- AGATA K., KUSIAK J., STEPIEŃ B., BERGIER K., KUŹNIAK E., 2010. *Bioaktywne metabolity wtórne roślin z rodzaju Physalis*. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej 64, 665-673.
- BADOWSKI P., URBANEK-KARŁOWSKA B., 1999. *Solanina i chakonina - występowanie, właściwości, metody oznaczania*. Roczniki Państwowego Zakładu Higieny 50, 69-75.
- BOJAROWICZ H., PRZYGODA M., 2012. *Kofeina. Część I. Powszechność stosowania kofeiny oraz jej działanie na organizm*. Problemy Higieny i Epidemiologii 93, 8-13.
- BUSS T., MODLIŃSKA A., JANISZEWSKA J., 2003. *Morfina a funkcje poznawcze*. Polska Medycyna Paliatywna 4, 235-240.
- CHROBOT A., MATKOWSKI A., 2007. *Roślinne produkty naturalne jako blokery kanałów wapniowych układu sercowo-naczyniowego*. Postępy Fitoterapii 2, 95-108.
- DOBROWOLSKA E., TRZOS E., PLEWKA M., 2002. *Czynniki ryzyka zawału serca u młodych osób*. Forum Kardiologów 7, 79-81.
- GALEK M., ORTYL J. 2013. *O środkach odchudzających*. Chemia w Szkole 6, 19-22.
- GELGER VAN W. M. J., WINKE J. H., SCHEFFER J. J. C. 1988. *Steroidalkaloidal glycoalkaloids in tubers and leaves of Solanum species used in potato breeding*. Euphytica S, 147-158.
- JANIEC A., CEGIELKA U., FOLWARCZNA J., 2008. *Kompendium farmakologii*. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa.
- KOHLMUNZER S., 2003. *Farmakognozja*. PZWL. Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa.
- KOŁODZIEJCZYK A., 2004. *Naturalne związki organiczne*. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa.
- KOTUŁA I., KASICKA- JONDERKO A., JONDERKO K., 2004. *Nienowotworowe następstwa oddziaływania palenia papierosów na czynność układu trawiennego*. Wiadomości Lekarskie 57, 473-479.
- KOWALSKI K., 1995. *Encyklopedia o lekach dla pacjenta*. MAKmed s.c., Gdańsk
- MAGDALAN J., 2005. *Zatrucie teofiliną*. Adv, Clin, Exp, Med. 14, 1319-1326.
- MATLAWSKA I., 2008. *Farmakognozja*. Wydawnictwo UM, Poznań.
- MIGAS P., HEYKA M., 2011. *Glistnik jaskółcze ziele (Chelidonium majus L.) we współczesnej terapii – wskazania i bezpieczeństwo stosowania*. Postępy Fitoterapii 3, 208-218.
- NOWACKI E., NOWACKA D., 1965. *Biogenetyczna klasyfikacja alkaloidów*. Wiadomości Botaniczne 9, 2007-2016.
- POLSKA RADA RESUSCYTACJI, 2010. *Wytyczne resuscytacji 2010*. Polska Rada Resuscytacji, Kraków.
- SEŃCZUK W., 2002. *Toksykologia*. PZWL, Warszawa.
- SZCZOTOWSKA M., BARTMAŃSKA M., WYSKIDA K., BABA M., TARSKI M., ADAMCZAK M., WIĄCEK A., 2013. *Wpływ jednorazowej dawki tak zwanego napoju energetyzującego na ciśnienie tętnicze i częstość tętna u młodych, zdrowych osób dorosłych*. Nadciśnienie Tętnicze 17, 169-174.
- SZUMNY D., SZYPUŁA E., SZYDŁOWSKI M., CHLEBDA E., SKRZYPIEC-SPRING M., SZUMNY A., 2007. *Leki roślinne stosowane w chorobach układu oddechowego*. Dent. Med. Probl. 44, 507-515.
- SZYMCAK M., MARCINIAK P., ROSIŃSKI G., 2014. *Miokardium owada – model do badań biomedycznych*. Post. Biol. Kom. 41, 56-78.
- TITTENBRUN K., 2009 *Popularna encyklopedia leków*. Kastor, Warszawa.
- VENTRELLA E., MARCINIAK P., ADAMSKI Z., ROSIŃSKI G., CHOWAŃSKI SZ., FALABELLA P., SCRANO L., BUFO S., 2015. *Cardioactive properties of Solanaceae plant extracts and pure glycoalkaloids on Zophobas atratus*. Insect Sci. 22, 251-262.
- VONGPATANASIN W., MANSOUR Y., CHAVOSHAN B., ARBIQUE D., VICTOR RG., 1999. *Cocaine stimulates the human cardiovascular system via a central mechanism of action*. Circul. Clin. Invest. Rep. 100, 497-502.
- WALKOWIAK K., PACHOLSKA-BOGALSKA J., SZYMCAK M., ROSIŃSKI G. 2015. *Owady – alternatywne organizmy modelowe do badań chorób człowieka*. Kosmos 306, 11-20.
- WOJCIECHOWSKA B., PAŚCIAK A. 1973. *Glikoalkaloidy rodziny psiankowatych Solanaceae*. Wiadomości Botaniczne 17, 23-32.
- YUAN S., JING H., 2011. *Insights into the monomers and single drugs of Chinese herbal medicine on myocardial preservation*. Afr. J. Tradit. Compl. Altern. Med. 8, 104-127.

**KOSMOS Vol. 65, 2, 247–256, 2016**

ALKALOIDS – NATURAL CARDIOACTIVE SUBSTANCES

ANGELIKA KOLIŃSKA, PAWEŁ MARCINIAK, ZBIGNIEW ADAMSKI, GRZEGORZ ROSIŃSKI

*Department of Animal Physiology and Development, Adam Mickiewicz University in Poznan, Umultowska 89, 61-614 Poznań,  
E-mail: kolinska.angelika@gmail.com*

Summary

Cardiovascular diseases belong to the most common ones in humans. Therefore, broad knowledge of substances able to modify and standardize activity of the heart, both of the natural and synthetic origin, provides the basis for the development of prophylaxis and treatment of cardiac ailments. In this regard, alkaloids seem to be of a great importance, as they exhibit a wide range of physiological activity. Investigations carried out until now, have led to identification of over 10000 different types of materials containing alkaloids, of which more than one hundred were used in pharmacy as analgetics, stimulants, relaxants, analeptics and influencing heart activity.

The paper describes the most important alkaloids from the medical point of view and their effects on the human body. Also results of experimental studies on the effects exerted by selected alkaloids and mixtures thereof on the insect's myocardium are presented, as a model in studies on the pharmacological effects of the tested substances.