

ACTIVIDAD BIOLÓGICO DE ALCALOIDES TROPANO

1.- INTRODUCCIÓN

Los organismos interactúan con su medio ambiente físico y al mismo tiempo, interactúan entre sí de diferentes formas. Los efectos de dicha interacción pueden ser benéficos, neutrales o dañinos. Además, los efectos de las interacciones pueden variar con las condiciones ambientales, físicas y biológicas y según la dinámica de las mismas poblaciones involucradas

Las plantas constituyen una importante fuente de recursos para muchos animales. Las diversas características defensivas de las plantas son producto de la evolución de las respuestas a sus diferentes depredadores, los cuales tienden a ser especialistas y han logrado superar sus defensas para así poder alimentarse de ellas

Existen varios mecanismos por medio de los cuales las plantas disminuyen el ataque de depredadores (principalmente insectos y herbívoros): la protección por medios químicos, por lo general de compuestos secundarios (saben de forma desagradable, inhiben la ingestión o la asimilación, son venenosos, o son pegajosos) la protección mecánica de frutos y semillas la disminución del tamaño de las flores y semillas e incremento en su número el escape temporal el escape espacial los animales defensores La alelopatía se ocupa de las interacciones químicas planta-planta y planta-organismo, ya sean estas perjudiciales o benéficas. Implica la liberación al entorno, por parte de una planta, de un compuesto químico que ocasiona un efecto sobre otra

Existen 4 vías principales de liberación al entorno de los aleloquímicos que son volatilización, lixiviación, descomposición de residuos vegetales y por medio de exudados radiculares

2.- COMPUESTOS SECUNDARIOS

Los metabolitos secundarios son compuestos producidos por plantas y microorganismos, cuya función en el metabolismo es en muchos casos aún desconocida. Como se ha dicho anteriormente, se ha propuesto que estos compuestos le sirven a las plantas superiores como metabolitos de defensa al ataque de depredadores o son la respuesta a condiciones ambientales de estrés (Luckner, 1984)

Los compuestos secundarios usados para la protección química pueden ser:

- Compuestos alifáticos: Comprende varios ácidos y alcoholes solubles en agua, que son constituyentes comunes presentes en plantas y suelo.
- Lactonas no saturadas
- Lípidos y ácidos grasos
- Terpenoides: Los monoterpenos son los principales componentes de los aceites esenciales de los vegetales y son los terpenoides inhibidores de crecimiento más abundantes que han sido identificados en las plantas superiores. Un sesquiterpeno destacado es el ácido abscísico una importante hormona vegetal y también agente alelopático
- Glicósidos cianogénicos
- Compuestos aromáticos: Incluye fenoles, derivados del ácido benzoico, derivados del ácido cinámico, quinonas, cumarinas, flavonoides y taninos.
- Alcaloides: Algunos como la cocaína, cafeína, cinconina, fisostigmina, quinina, cinconidina, estriquina son reconocidos inhibidores de la

germinación. La cafeína mata ciertas hierbas sin afectar algunas especies cultivadas como, por ejemplo, el poroto.

3.- ALCALOIDES

Etimológicamente, alcaloide es lo que tiene algo del álcali o que se parece a los álcalis. En realidad son sustancias que se comportan como aquéllos en relación con los ácidos y que además, contienen cierta parte de nitrógeno y que actúan sobre el organismo humano con gran energía. Es decir, son sustancias venenosas que cuando se emplean en dosis muy pequeñas, actúan como remedios curativos.

En las plantas con alcaloides, el nitrógeno disponible no se transforma totalmente en prótidos vegetales, sino que continúa su circulación en la savia o se fija en algunas partes de la planta. Asimismo puede combinarse con el azufre y dar heterósidos sulfurados, o con el cianuro y dar heterósidos cianogenéticos

Algunos son líquidos o amorfos, pero la mayoría son cristalizables. La morfina fue el primer alcaloide descubierto y aislado en estado de pureza. Pero más o menos rápidamente se fueron hallando otros: en el café, la cafeína; en la corteza de los quinos, la quinina, en la belladona, la atropina, en las hojas de la coca del Perú, la cocaína... En la actualidad, la lista de los alcaloides debe de acercarse al millar. Algunos de estos alcaloides son Tropano, Teobromina, Pilocarpina, Estricnina, Papaverina, Serotonina, Reserpina, Higrina, Gramina, Piperina y Codeína

Respecto a la zona de elaboración, de una o de otra manera toda la planta sintetiza alcaloides. El tabaco, por ejemplo, no produce la nicotina ni en las hojas ni en el tallo, sino en la raíz, y una vez existente en ésta, la circulación de la savia la acarrea a los vástagos

En la adormidera ocurre lo mismo. Los alcaloides del opio se encuentran en la raíz de esta planta, en los tallos, en las hojas, y se acumulan en gran cantidad en las cabezas del Papaver. Pero los alcaloides del opio, lo mismo que la nicotina del tabaco, no llegan a las semillas. Estas contienen sólo aceite y son inocuas

4.- ALCALOIDES "TROPANO"

Los alcaloides derivados del tropano son metabolitos secundarios que contienen en la estructura de sus moléculas átomos de nitrógeno secundario, terciario y cuaternario. Algunos de estos alcaloides funcionan como fitoalexinas o en la interacción planta-insecto, si bien también han sido utilizados como estimulantes, drogas, narcóticos y venenos (Hashimoto y Yamada, 1994)

Actualmente se conoce la estructura química de aproximadamente 100.000 alcaloides, los cuales son sintetizados por diferentes rutas biosintéticas que han sido estudiadas desde hace 30 años. Estos estudios han incrementado substancialmente el conocimiento de la variedad de estructuras químicas conocidas y recientemente de la biosíntesis de los alcaloides indólicos, de los cuales actualmente se conocen 1500 (De Luca, 1993)

Son producidos por diferentes especies pertenecientes a la familia de las solanáceas. Dicha familia, cuenta con unos 90 géneros y más de 2,000 especies distribuidos en zonas templadas y tropicales de la tierra. Muchas son originarias de Sudamérica y de México, en donde se encuentran ampliamente distribuidas (Strassburger y Noll, 1969; Bye, 1981)

Entre las solanáceas se encuentran varias especies que son al mismo tiempo tóxicas y medicinales, como la belladona (*Atropa belladonna*), el estramonio o

toloache (*Datura stramonium*), la mandrágora (*Mandragora officinarum*) y el beleño negro (*Hyoscyamus niger*), especies que se han utilizado desde la más remota antigüedad como medicinales, pero que contienen alcaloides del grupo del tropano lo que las hace altamente tóxicas si no se utilizan debidamente.

5.- LOS DERIVADOS DEL TROPANO EN LA INDUSTRIA FARMACEÚTICA

Las plantas superiores son una fuente importante de diversos productos para la industria química, tales como los saborizantes, las fragancias, los pesticidas y los fármacos; tanto que en la actualidad el 25% de las formulaciones farmacéuticas comerciales en los Estados Unidos contienen por lo menos un producto obtenido a partir de plantas. Un caso particular es la adquisición de los alcaloides derivados del tropano tales como la atropina, hiosciamina y escopolamina, los cuales se usan en más de 75 presentaciones farmacéuticas

Un aspecto muy atractivo en las investigaciones sobre la producción de metabolitos secundarios, y en especial el relativo a los alcaloides con aplicaciones terapéuticas, es su elevado costo en el mercado internacional

5.1.- Obtención de alcaloides a nivel industrial

En la actualidad, existen dos alternativas a nivel industrial para la obtención de alcaloides derivados del tropano

1.- La primera de ellas, es la extracción de estos compuestos a partir de diversas plantas pertenecientes a la familia de las solanaceas, principalmente de *Datura stramonium* (estramonio) que contiene de 0.2 a 0.7% y de *Atropa belladonna* (belladonna) que contiene de 0.3 a 0.4% en base seca de alcaloides totales. Estos compuestos, deben su gran rango de empleo en la industria farmacéutica a su actividad anticolinérgica y a su acción sobre el sistema nervioso central, estimulando o deprimiendo según sea el caso (Font, 1969). Otros géneros empleados son *Mandragora autumnalis* (mandrágora) y *Hyoscyamus niger* (beleño negro), todos ellos con alcaloides tropano

2.- La segunda, es la síntesis química propuesta por Fudor en 1961 y para el caso de la escopolamina la lograda a nivel laboratorio por el mismo autor en el año de 1956. Esta segunda alternativa tiene la desventaja de ser muy costosa debido a la complejidad de la molécula además de no obtenerse en forma pura (Evans, 1983)

Respecto a la obtención de metabolitos secundarios a partir de plantas, cabe decir que es un proceso que presenta algunas desventajas. Entre las más importantes se encuentran: el sacrificio de la planta completa los problemas asociados con el suministro, heterogeneidad, transporte y almacenamiento de la materia prima. Estos inconvenientes han provocado la búsqueda de nuevas alternativas para obtener metabolitos secundarios de interés comercial a gran escala

En este sentido, se ha sugerido al cultivo de tejidos vegetales como una estrategia importante para la producción de metabolitos secundarios. Se ha logrado el cultivo de callos y células en suspensión de una gran variedad de especies productoras de alcaloides derivados del tropano; sin embargo, en todos los casos, los rendimientos han sido mucho menores que los obtenidos en la planta completa

La presencia de este problema ha hecho necesario el uso de varias estrategias para aumentar la productividad: empleo de dos medios de cultivo, uno para crecimiento y otro para la producción de los compuestos de interés; uso de

diferentes concentraciones de fitorreguladores y diferentes condiciones de cultivo, tales como luz, temperatura, etc..., lográndose, en algunos casos, aumentar un poco la producción de hiosciamina y sin lugar a la producción de escopolamina (Hiraoka y Tabata, 1974; Robinson, 1981; Lindsey y Yeoman, 1983; Yamada y Endo, 1984; Kitamura et al., 1985; Hartman et al., 1986; Hashimoto et al., 1986; Oksman-Caldentey y Strauss, 1986; Ke-Di et al., 1986; Oksman-Caldentey et al., 1987; Yamada y Hashimoto, 1988)

Sin embargo, estos cultivos son genéticamente inestables regresando a la producción original de dichos compuestos o perdiéndola definitivamente después de algunos subcultivos

Dado que estos compuestos son sintetizados en las raíces de las especies productoras, se pensó en utilizar el cultivo de órganos, en este caso de raíces, para tratar de obtener líneas productoras de alcaloides tropánicos. A la fecha, los cultivos de tejidos diferenciados de algunas Solanaceae, producen alcaloides tropánicos a concentraciones similares o en mayor proporción que la planta (Hiraoka y Tabata, 1974; Yamada y Endo, 1984; Kitamura et al., 1985; Hashimoto et al., 1986) y ofrecen otra alternativa para la producción de estos compuestos.

Actualmente, se ha logrado el cultivo de raíces provenientes directamente de la planta o de callos que son diferenciados en estos órganos (Endo y Yamada, 1985; Hartmann et al., 1986; Hashimoto et al., 1986)

Sin embargo, el cultivo de raíces convencional, presenta grandes desventajas:

- La velocidad de producción de biomasa es lenta
- Requiere de auxinas para su crecimiento, lo cual provoca una disminución en el contenido de alcaloides
- La baja estabilidad para mantenerse en cultivo
- La baja estabilidad en la producción de metabolitos secundarios

Recientemente, se ha reconocido el potencial que representa el cultivo de raíces transformadas para la obtención de productos vegetales que son sintetizados en la raíz (Flores y Filner, 1985; Hamill et al., 1986; Kamada et al., 1986; Rodees et al., 1986)

Esta transformación se logra al infectar una planta con la bacteria *Agrobacterium rhizogenes*. En el proceso de infección se transfiere al genoma de la planta un segmento del plásmido Ri (Root inducing) contenido en la bacteria, de manera que esta transformación origina la formación de raíces en el sitio de la infección (Chilton et al., 1982; White et al., 1982; Willmitzer et al., 1982)

Este fenotipo de raíces peludas (hairy roots) es estable en cultivo y crecen mucho más rápido que las raíces normales. Reportes previos demuestran que los cultivos de raíces transformadas de *Nicotiana* spp., *Beta vulgaris* (Hamill et al., 1986), *Atropa belladonna* (Kamada et al., 1986), *Hyoscyamus muticus* (Flores y Filner, 1985) y *Panax ginseng* (Yoshikawa y Furuya, 1987), producen alcaloides cualitativa y cuantitativamente semejantes al patrón de la planta de la que provienen (Flores y Filner, 1985), aunque no se puede generalizar para todas las raíces peludas de otras especies

Según Loyola-Vargas y Flores, (1990), en este tipo de cultivo:

- no se requiere del empleo de fitorreguladores
- se posee una gran capacidad de producción de biomasa
- se logra una mayor estabilidad del cultivo, y la producción de biomasa
- la producción de alcaloides es más alta