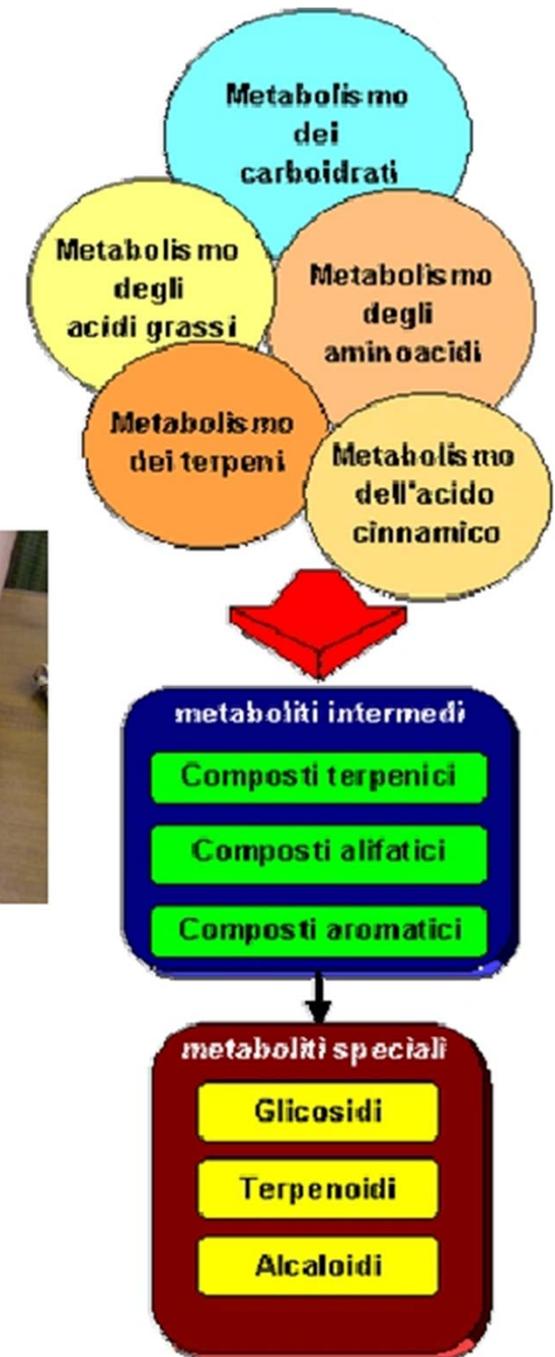
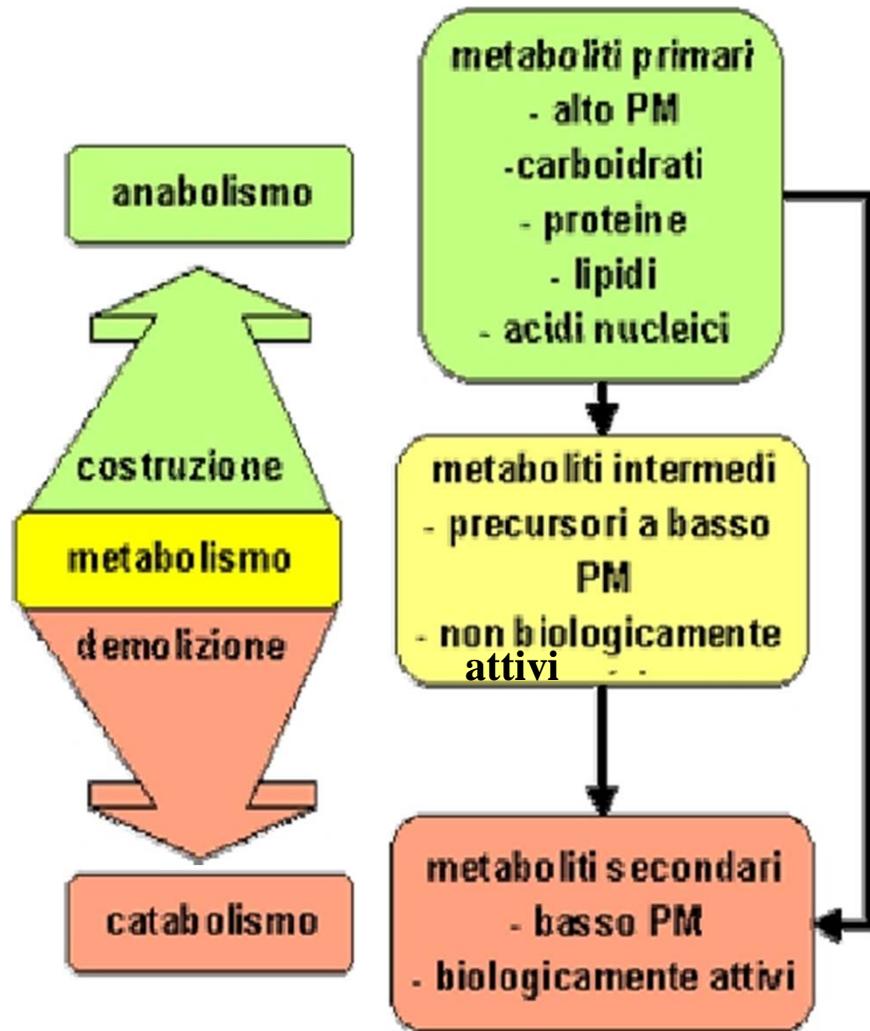
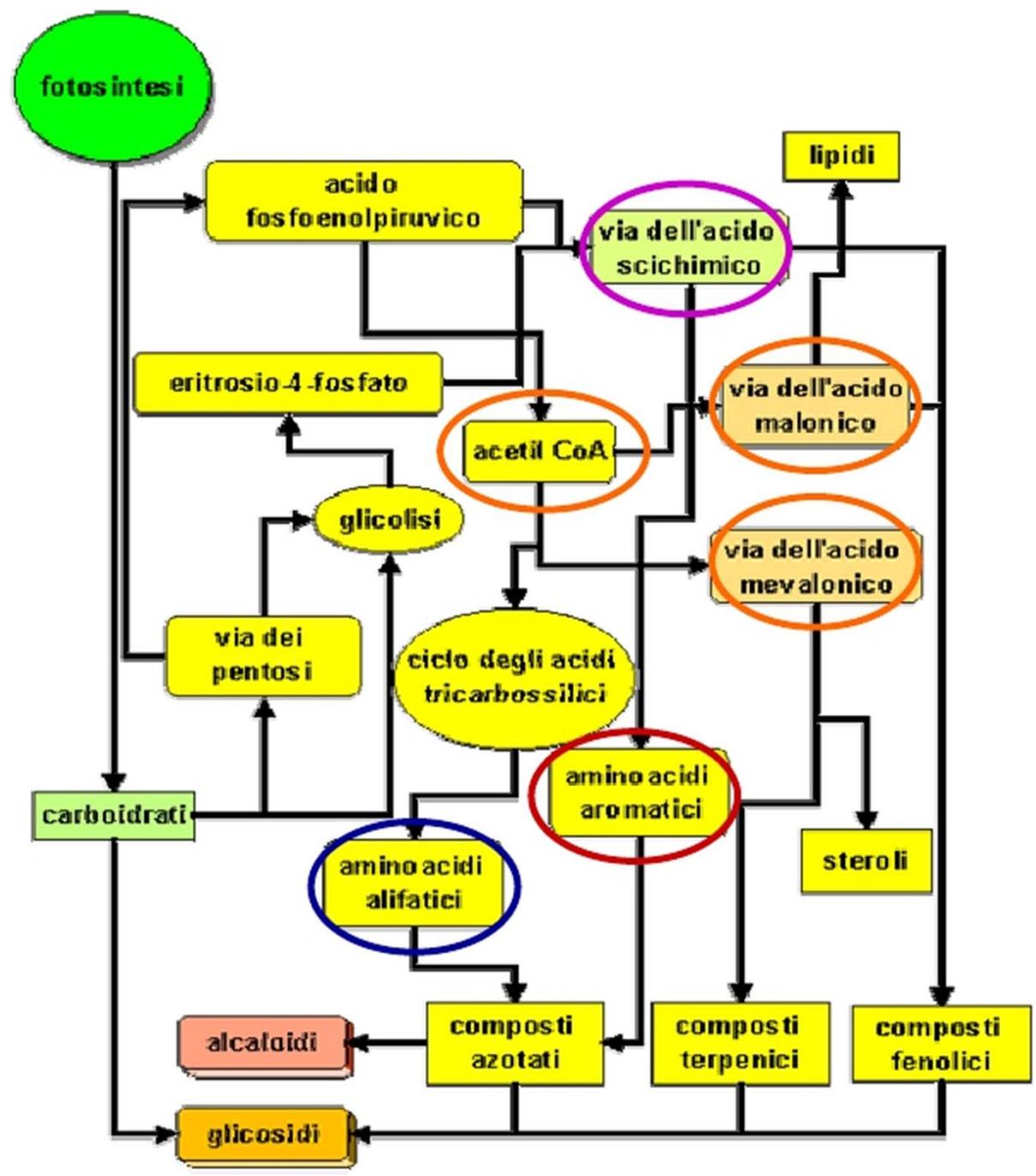


Biogenesi e caratteristiche dei principi attivi



Le vie metaboliche secondarie derivano solo e unicamente dal metabolismo primario e mai viceversa e si attivano se e solo se il primario possiede carburante sufficiente per svolgere le sue funzioni



Le principali vie biogenetiche dei principi attivi:

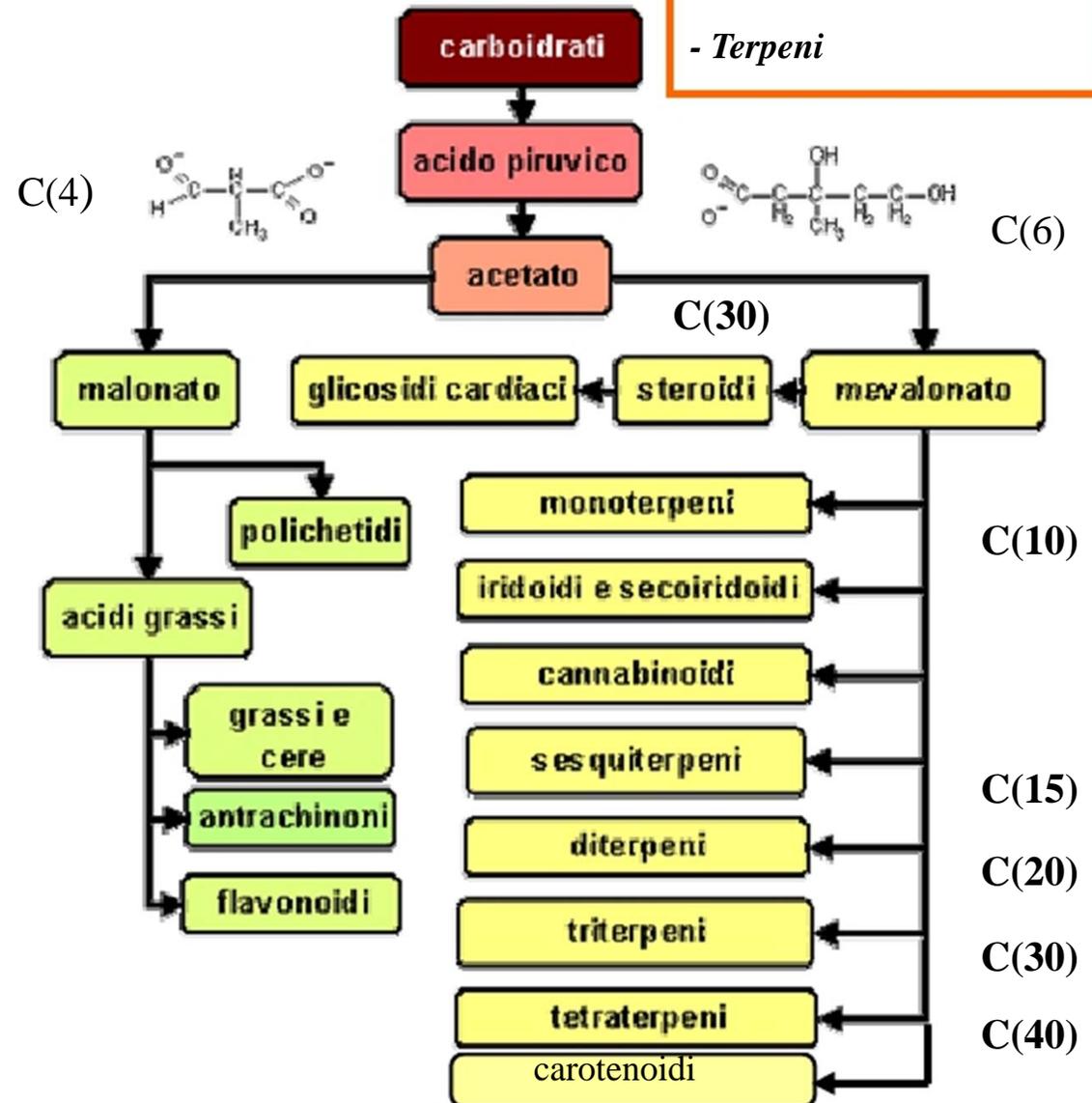
- via dell'acetato

- via dell'acido scichimico

- via degli aminoacidi

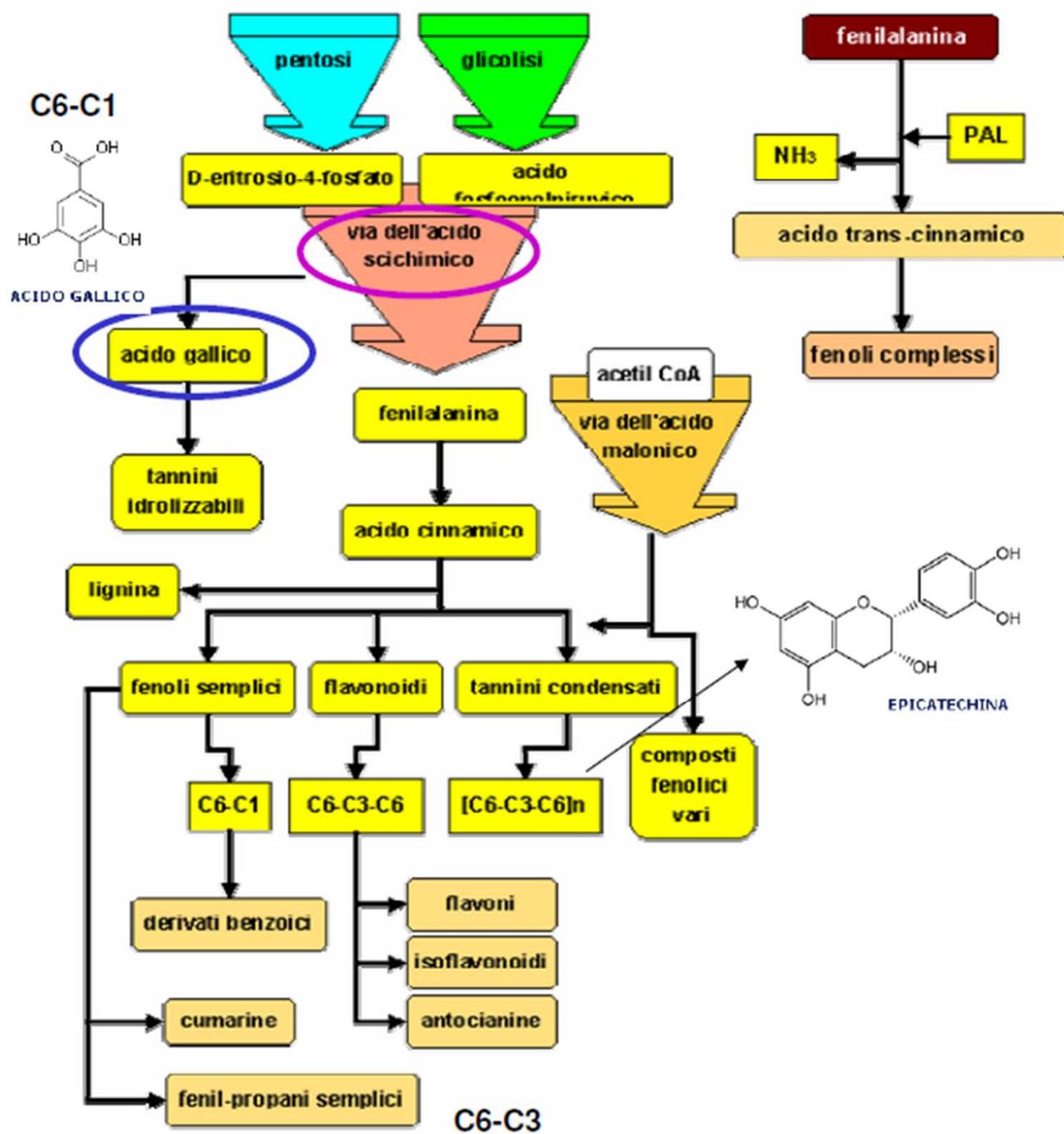
- Glicosidi cardiaci
- Antrachinoni
- Saponine (triterpeni)
- Iridoidi
- Terpeni

VIA DELL'ACETATO

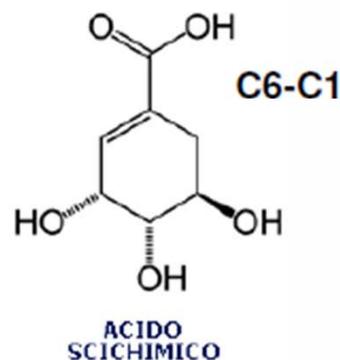


VIA DEGLI AMINOACIDI



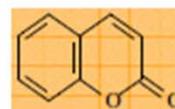


VIA DELL'ACIDO SCICHIMICO



glicosidi

- fenolici
- fenil-propanoidi
- cumarinici
- flavonoidi
- antocianidi
- tannini/catechine

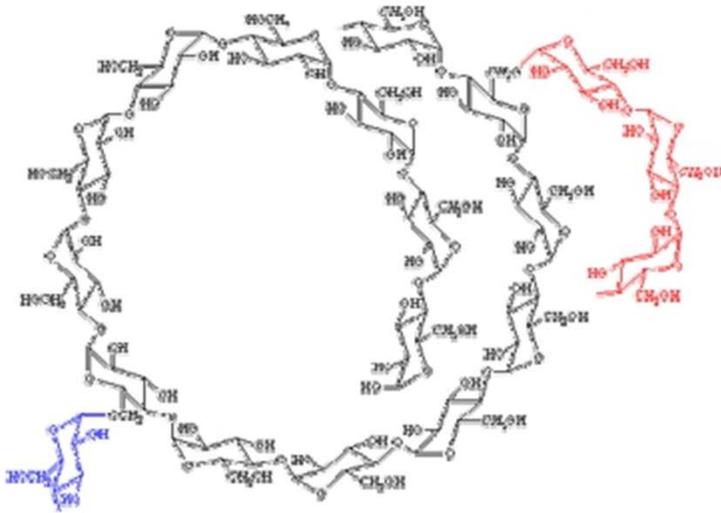


I metaboliti primari di interesse farmaceutico:

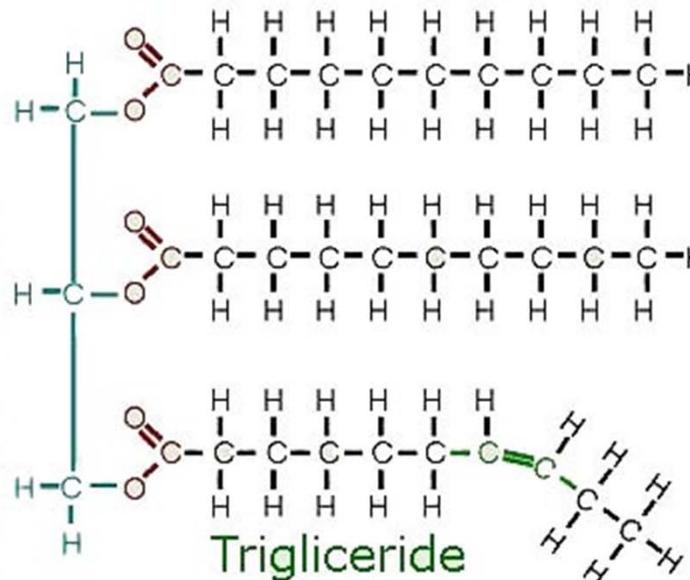
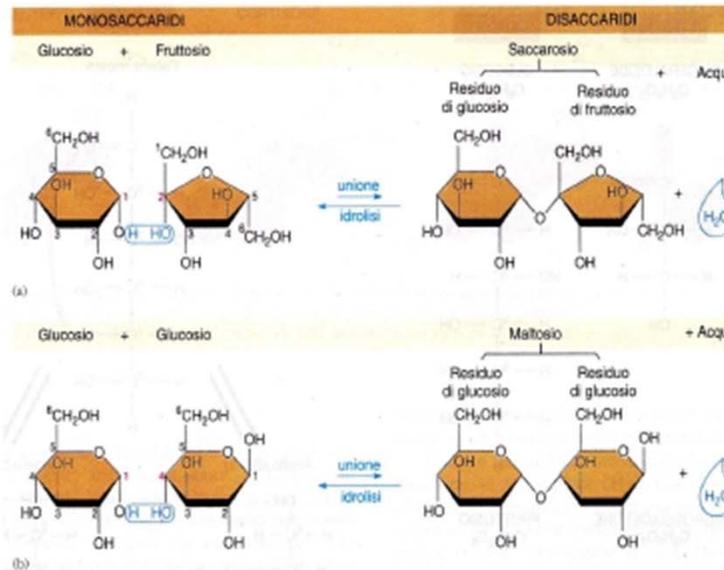
-carboidrati: amido e derivati, cellulosa e derivati, eteropolisaccaridi: mucillagini, gomme

-proteine: enzimi proteolitici

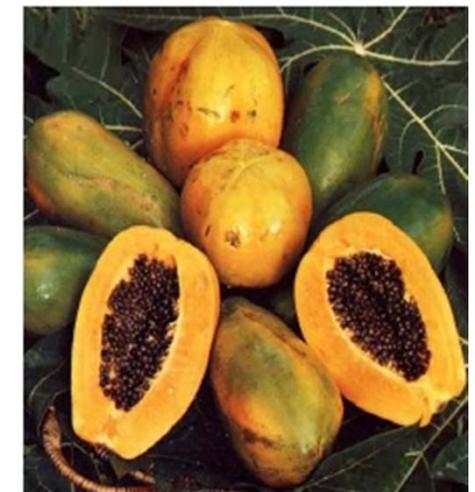
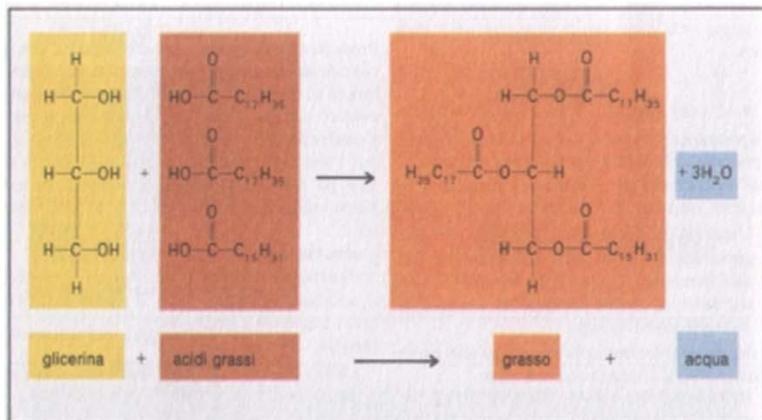
-lipidi: oli, grassi, cere



Amilopectina: un sub-polimero dell'amido



Trigliceride: un lipide semplice



Papaya: un frutto di papaina,

Polisaccaridi omogenei

AMIDO (amilosio, amilopectina): 99% α -D-gucosio (α -1,4; α -1,6); proteine, sali minerali

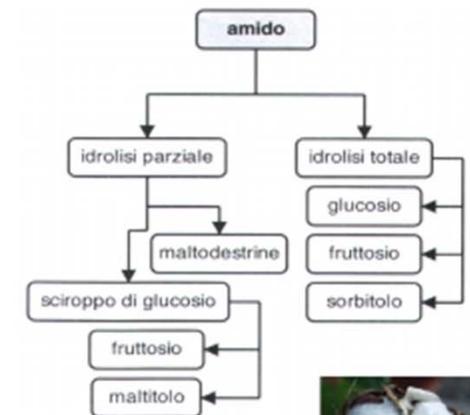
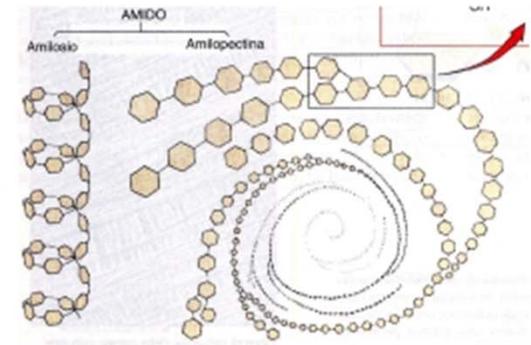
Fonti: Graminacee, leguminose, patate, castagne...

Proprietà: insolubile in H₂O, igroscopico; 50-60° C gel; 100-120° C amilosio solubilizza; raffreddamento: salda d'amido.

Impieghi farmaceutici: eccipiente; lavorato per ottenere derivati

Amido modificato:

- Amilosio/amilopectina
- Amido pregelatinizzato
- trattamento con ipoclorito, anidridi e acidi
- Amido reticolato (55° C con epicloridrina)
- Amido idrolizzato



CELLULOSA: β -glucosio (α -, β -1,4); polimero (300-15000) lineare

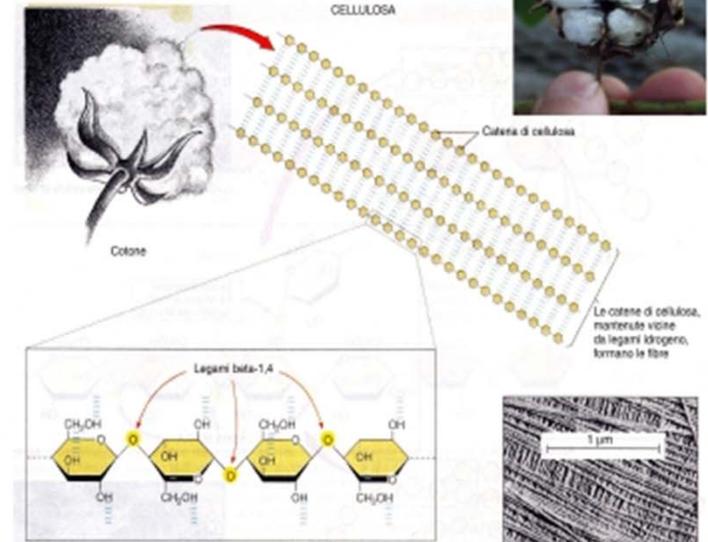
Fonti: cotone, lino, canapa, sisal, kapok e kenaf (tricomi e fibre, Malvacee), Conifere (esplosione del legno: soda metanolica a 250° C e P= 40 bar)

Proprietà: polimero polidrossilato lineare

Impieghi: le fibrille stimolano le cell intestinali a produrre muco

Cellulosa modificata:

- Esterificazione: (trattamento con nitrati, ftalati): acetofalato di cellulosa
Pellicolanti, film gastroresistenti (retard), filtri per dialisi, esplosivi, ecc.
- Eterificazione (soluzione alcalina e alogenuri alchilici): etil-, metil-, propil, carbossimetil-cellulosa, ...
Solubili in vario grado in acqua (pellicolanti, ispessenti, lubrificanti, creme, lozioni, colliri, ecc.)



Polisaccaridi eterogenei

MUCILLAGINI: eteropolisaccaridi, elaborati fisiologicamente per trasformazione dell'amido endocellulare e della cellulosa delle membrane cellulari. Hanno l'importante funzione di trattenere l'acqua ed inoltre giocano un ruolo nella germinazione dei semi. Si sciolgono in acqua dando luogo a soluzioni colloidali viscosi. Si estraggono con acqua calda o bollente. Poco stabili.

GOMME: sostanze di natura polisaccaridica affini alla cellulosa e all'amido. Sono prodotti dovuti alla degradazione dei tessuti in seguito ad attacco di agenti patogeni o a ferite inferte. Riversandosi all'esterno si rapprendono all'aria ostruendo eventuali lesioni impedendo la fuoriuscita di linfa e l'ingresso di parassiti

Gomma adragante: polisaccaridi essudati in seguito a rotture e degradazione dei tessuti corticali esterni e più interni del fusto di *Astragalus spp.* Miscela di tragacantina e bassorina (formazione di gel).

USI: limitati quello alimentare (costo elevato, ma ottimo addensante; E413).
Farmacia: Lubrificante per sonde di ispezione, addensante, stabilizzante di sospensioni ed emulsioni.

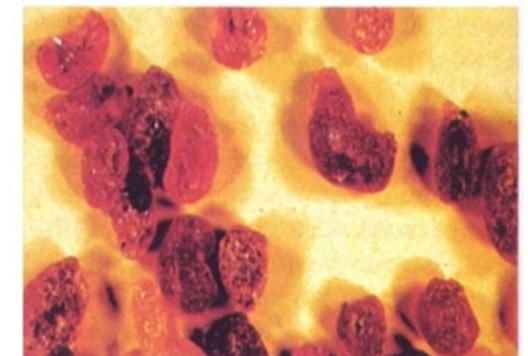
Gomma arabica: essudato secco e gommoso da tronchi di leguminose africane, *Acacia senegal*, *Acacia spp.* Le piante che vengono incise devono avere 6-8 anni di vita. Forma mucillagini in misura maggiore o minore anche in funzione della temperatura dell'acqua.

USI: ampi sia in cosmesi, sia nell'industria alimentare e cosmetica come addensante, emulsionante, gelificante. Tossicità assente, inodore e insapore. **Terapia:** irritazione delle mucose; emolliente e protettivo

Nome comune	Nome scientifico della specie
Gomma di Angola	<i>Acacia horrida</i>
Gomma arabica	<i>Acacia senegal</i>
Gomma ammoniac	<i>Dorema ammoniacum</i> , <i>Heracleum gummiferum</i>
Gomma di carrubo	<i>Ceratonia siliqua</i>
Gomma dragante	<i>Astragalus spp.</i>
Gomma ghatti	<i>Anogeissus latifolia</i>
Gomma guar	<i>Cyanopsis tetragonolobus</i>
Gomma gutta	<i>Garcinia hanburyi</i>
Gomma karaja	<i>Sterculia urens</i>
Gomma di sterculia	<i>Sterculia tomentosa</i>
Gomma di tamarindo	<i>Tamarindus indica</i>



Gomma adragante



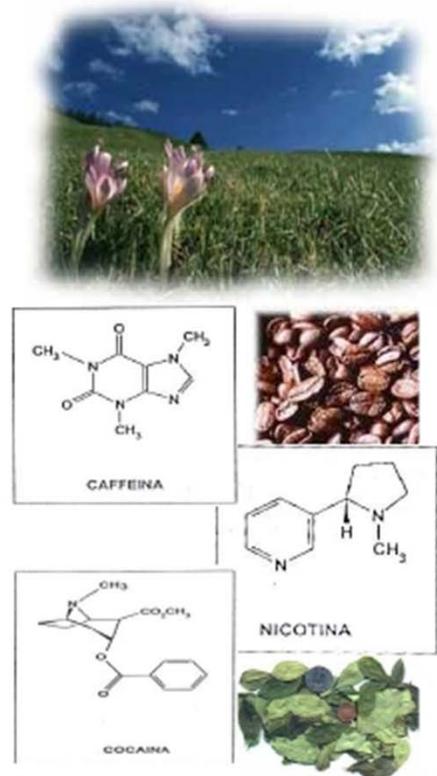
Gomma arabica

Alcaloidi – biogenesi diretta (*amminoacido*); biogenesi mista

Gli **ALCALOIDI** sono composti contenenti come composto base l'azoto, sintetizzati nella pianta attraverso vie metaboliche diverse; sono considerati la più importante risorsa di azoto per gli animali e giocano un ruolo importante nei **processi di protezione, germinazione e crescita della pianta**.

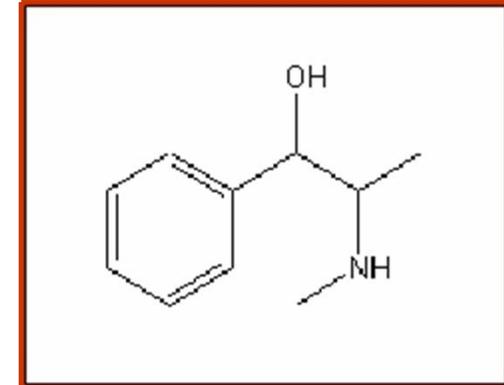
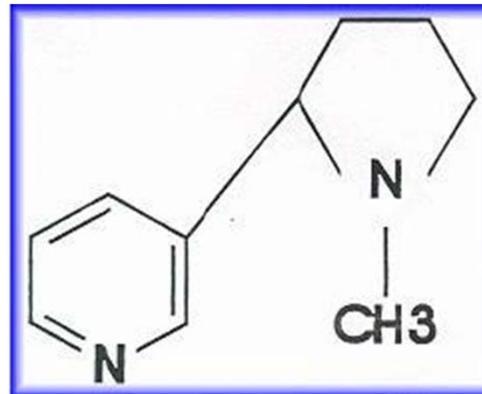
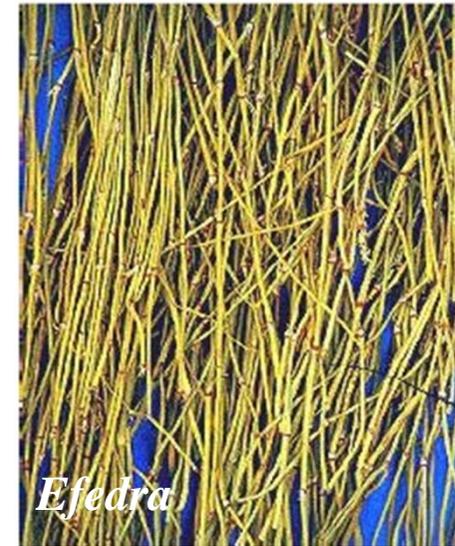
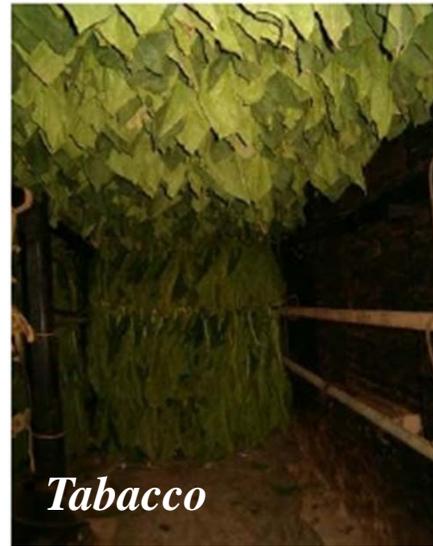
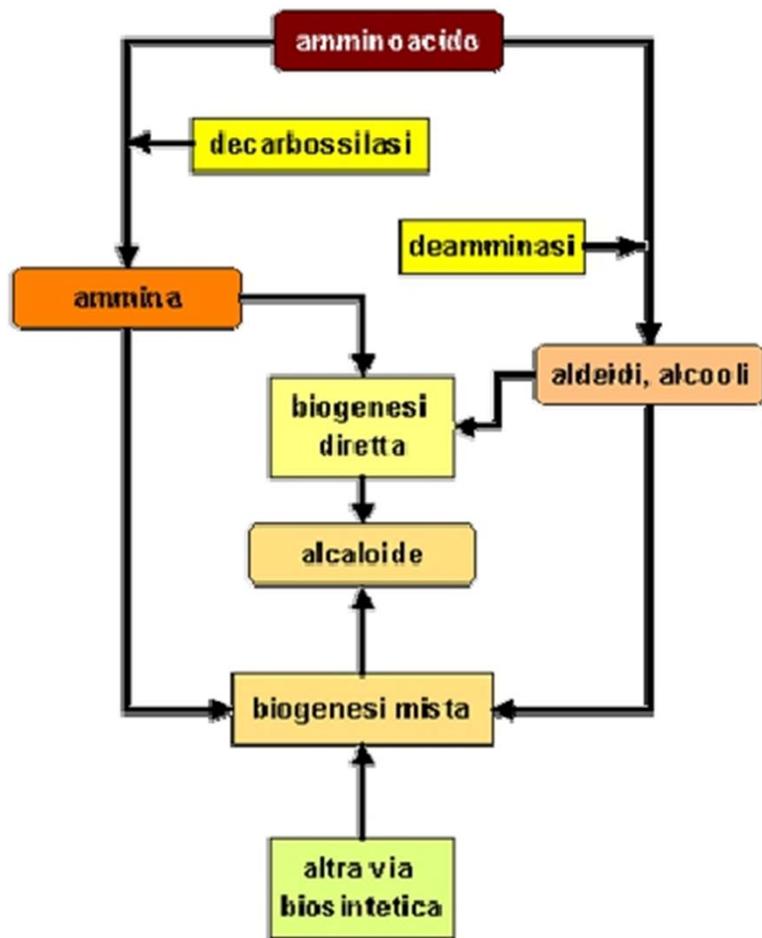
Tra i più noti alcaloidi anche di uso comune ricordiamo:

- **caffeina**, una tossina efficace contro gli insetti, trovata nei semi e nelle foglie di cacao, caffè, cola e tè;
- **nicotina**, sintetizzata nel tabacco (droga voluttuaria), uno dei più efficienti insetticidi usati dall'uomo;
- **cocaina**, stimolatore del sistema nervoso centrale, da *Erythroxylon coca*.



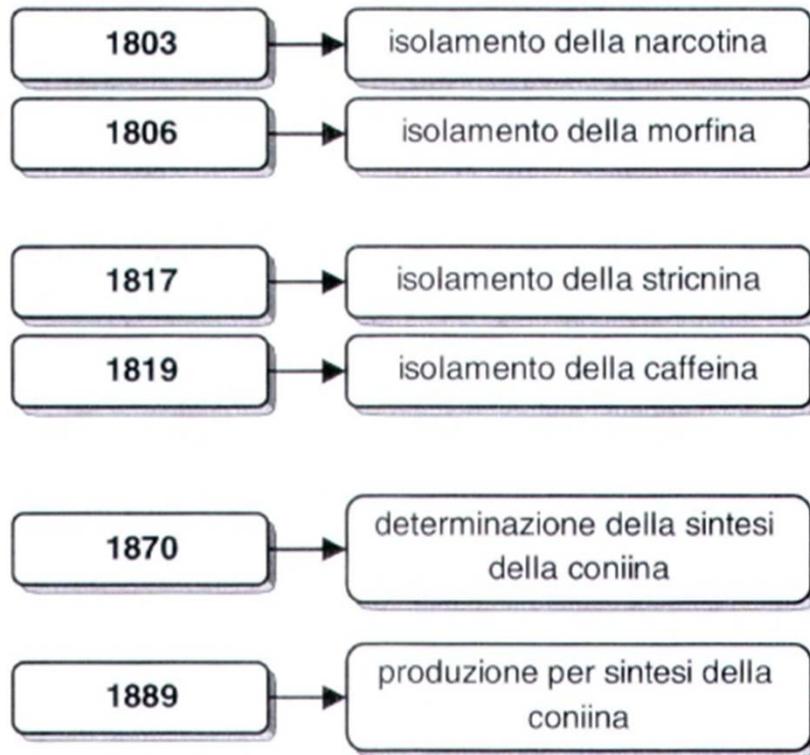
**COMPOSTI VEGETALI MOLTO ATTIVI CONTENENTI UN ATOMO DI AZOTO (C H O N),
NUMERO AMPIO DI SOSTANZE ETEROGENEE CARATTERIZZATE DA REATTIVITA' BASICA**

- 1. Contengono un gruppo funzionalizzato Azotato**
- 2. Biogenesi principale da amminoacidi o mista**
- 3. Reattività alcalina: solubilità in acidi diluiti, formazione di ammidi con acidi organici, formazione di sali cristallini per reazione con idrocloruri**
- 4. Sono presenti prevalentemente nelle piante (Papaveracee, Solanacee, Rubiacee)**
- 5. Inducono - anche a bassissime dosi - azioni biologiche molto importanti**
- 6. Sapore amaro, bruciante**

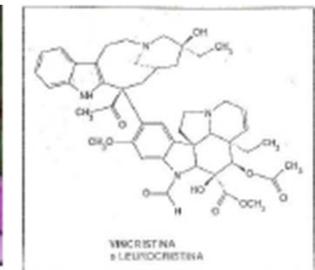
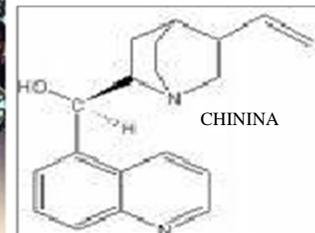
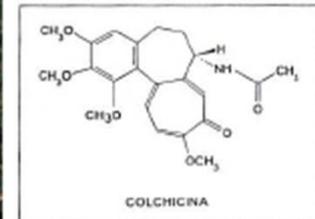


Sono tuttavia presenti molte eccezioni

1. Composti correlati strutturalmente agli alcaloidi che hanno perso la loro basicità a causa della scarsa disponibilità del doppietto elettronico dell'azoto
2. Composti con gruppo azotato esociclico (alcaloidi non eterociclici: ordeina, efedrina, galangina) derivati direttamente da aminoacidi (proto-alcaloidi) o a struttura molecolare lievemente più complessa (tassolo, colchicina: pseudo-alcaloidi)
3. Alcaloidi formati da composti terpenici a cui si è aggiunto un N



Le piante contenenti alcaloidi furono la prima “**materia medica**” del genere umano e molte di queste molecole sono ancora oggi utilizzati come farmaci.

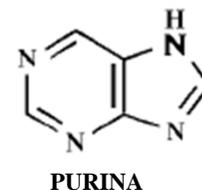
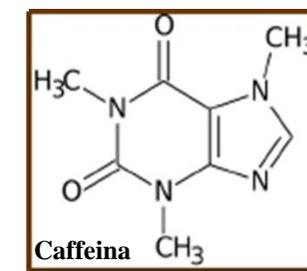
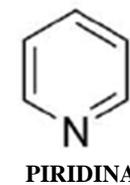
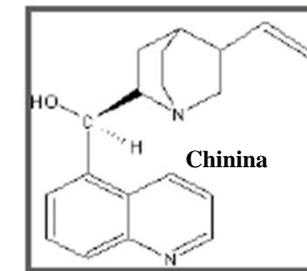
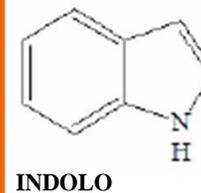
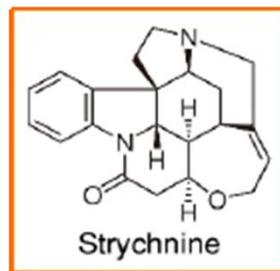
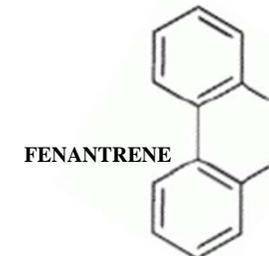
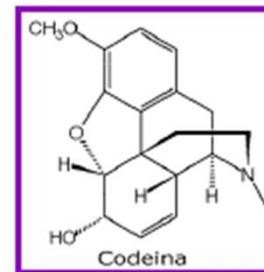
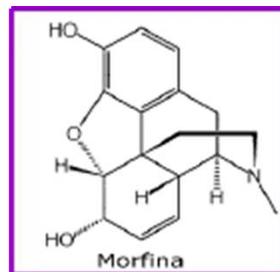
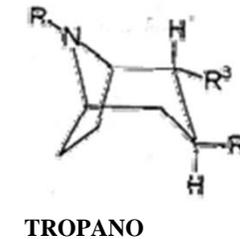
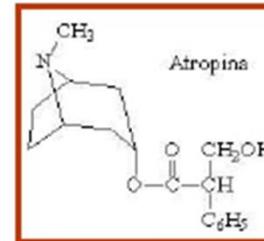
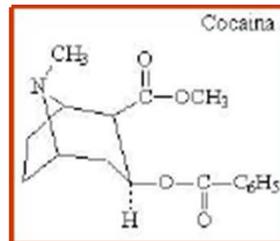
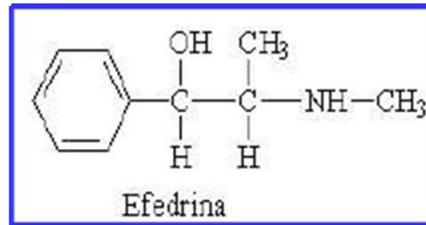
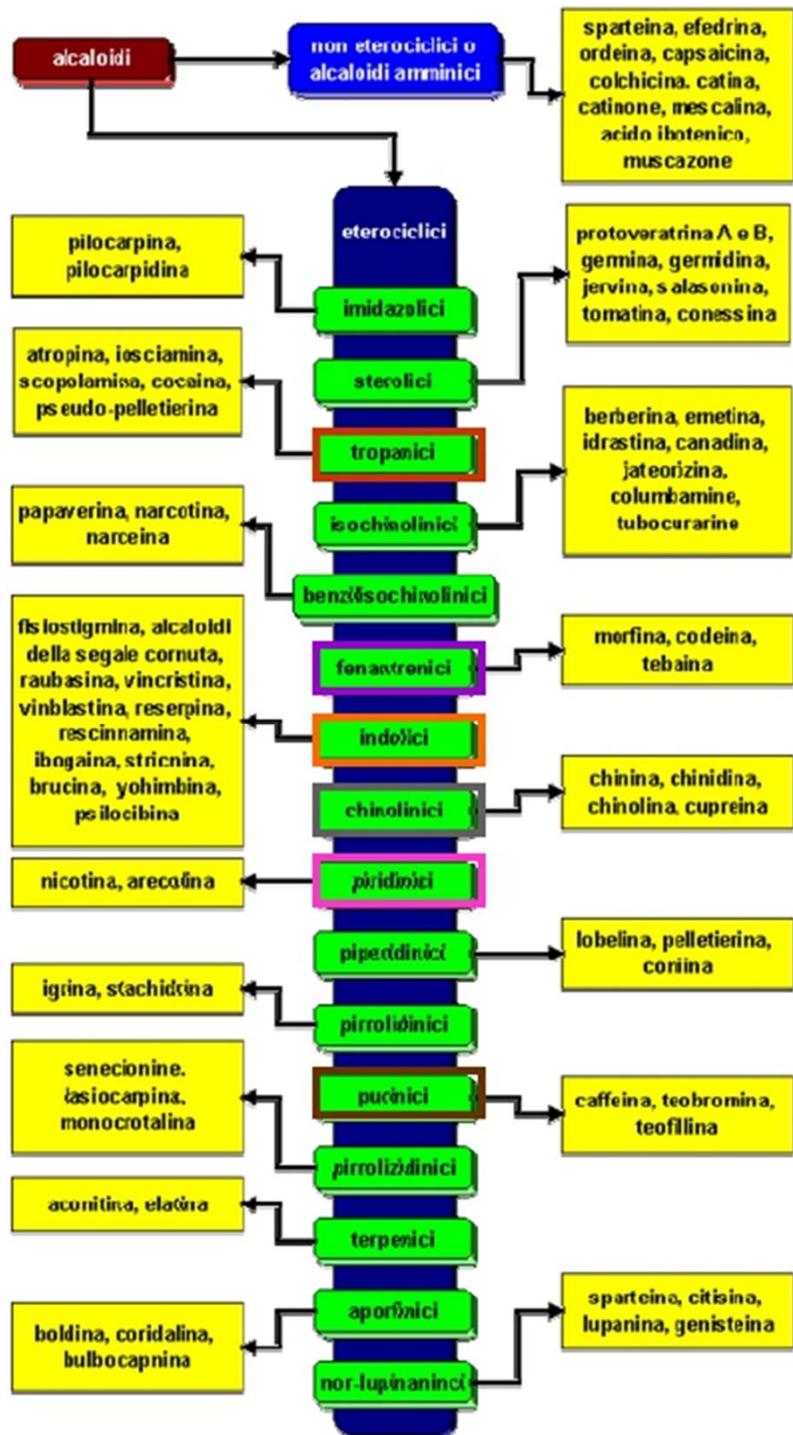


Codeina: un antitosse e analgesico, ricavata dal papavero da oppio (*Papaver somniferum*);

Chinina: un alcaloide antimalarico, sintetizzata in *Chincona officinalis*;

Camptotechina: un potente agente anticancro, da *Camptotheca acuminata*;

Vinblastina: da *Catharanthus roseus*, usata nel trattamento della malattia di Hodgkin e di altri linfomi

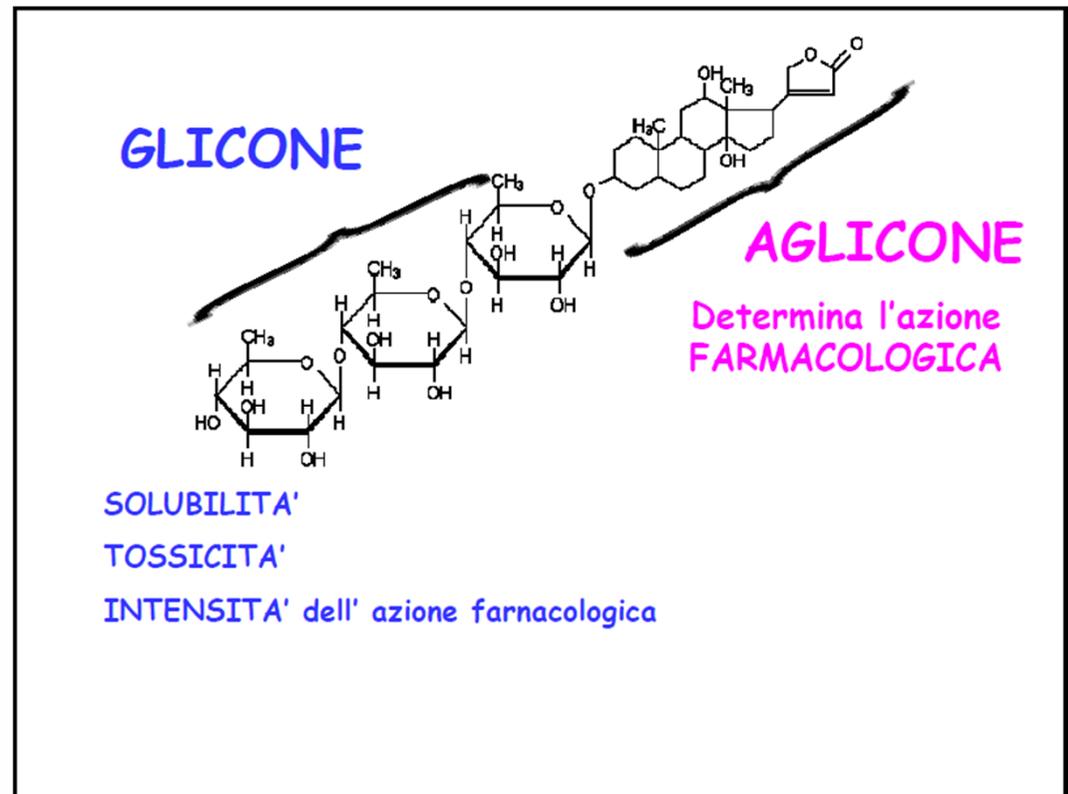


GLICOSIDI (ETEROSIDI)

Tutti quei prodotti con struttura più o meno complessa, caratterizzati da una parte zuccherina, detta glicone, legata ad una non zuccherina, detta aglicone o genina

Possono essere classificati riferendosi alle 4 caratteristiche chimiche delle molecole

- PARTE ZUCCHERINA
- L'AGLICONE
- IL TIPO DI LEGAME GLICONE-AGLICONE
- PROPRIETA' FISICHE E FARMACOLOGICHE



I GLICOSIDI

Sono composti derivati dall'unione di:

- una molecola: aglicone
- con una unità saccaridica: glicone

Nel caso in cui il glicone sia glucosio, l'unità zuccherina prende il nome di *glucone* e la parte non zuccherina di *aglucone*

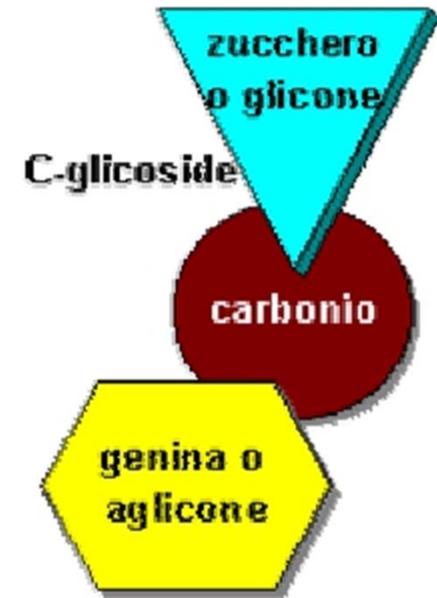
Sono ampiamente diffusi nel mondo vegetale dove rappresentano fonti di immagazzinamento degli zuccheri.

La formazione di un glicoside determina una maggiore biodisponibilità di sostanze a carattere lipofilo, permettendo da esempio la compartimentazione nel vacuolo e la traslocazione nel citoplasma cellulare.

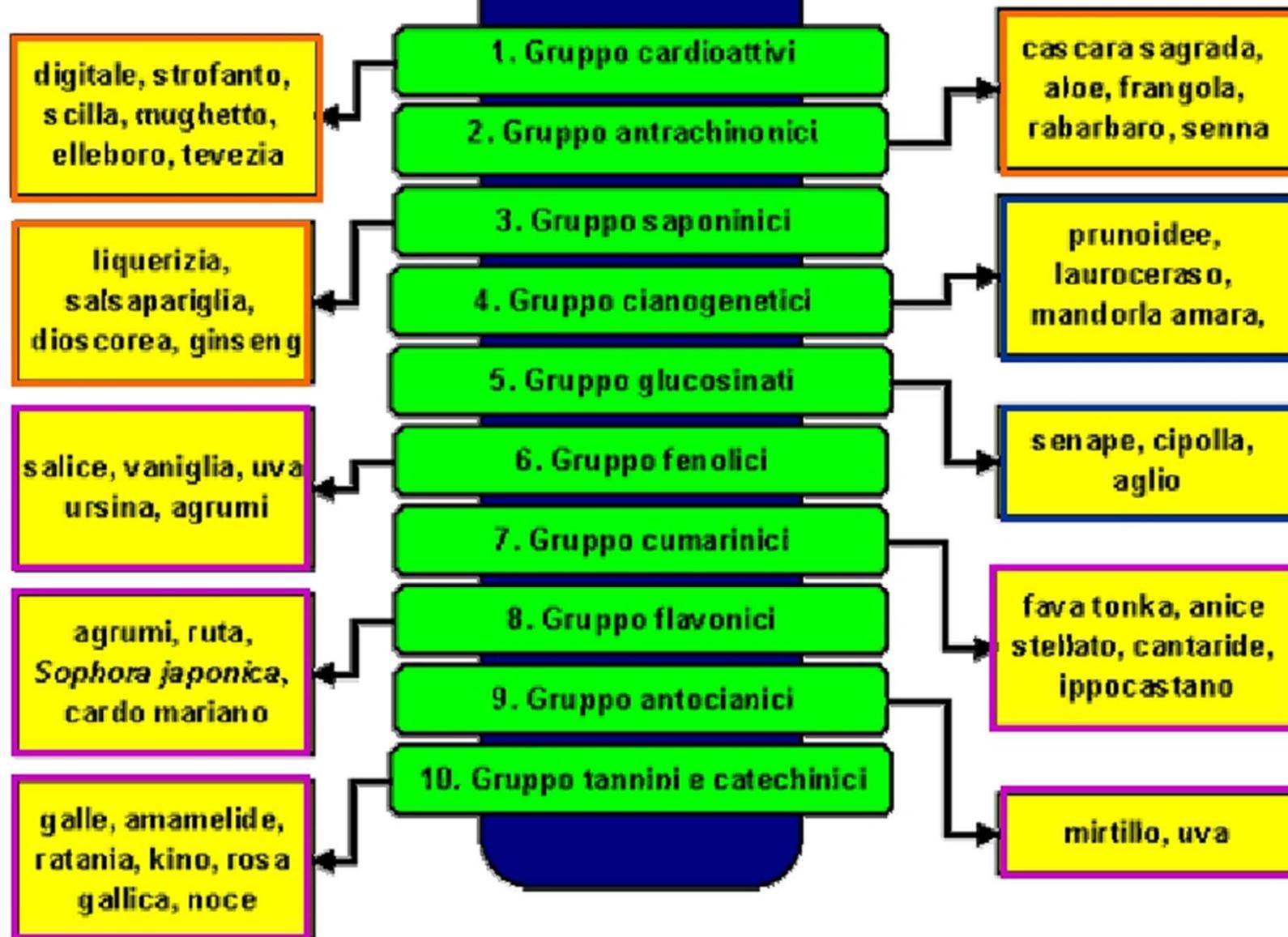
L'azione farmacologica dipende dall'aglicone, mentre la parte zuccherina interviene modificando l'intensità dell'azione, la solubilità e la tossicità dell'intera molecola.

Attività biologiche:

- Sapore amaro
- Effetto purgante/lassativo
- Azione cardioattiva



Classificazione dei glicosidi

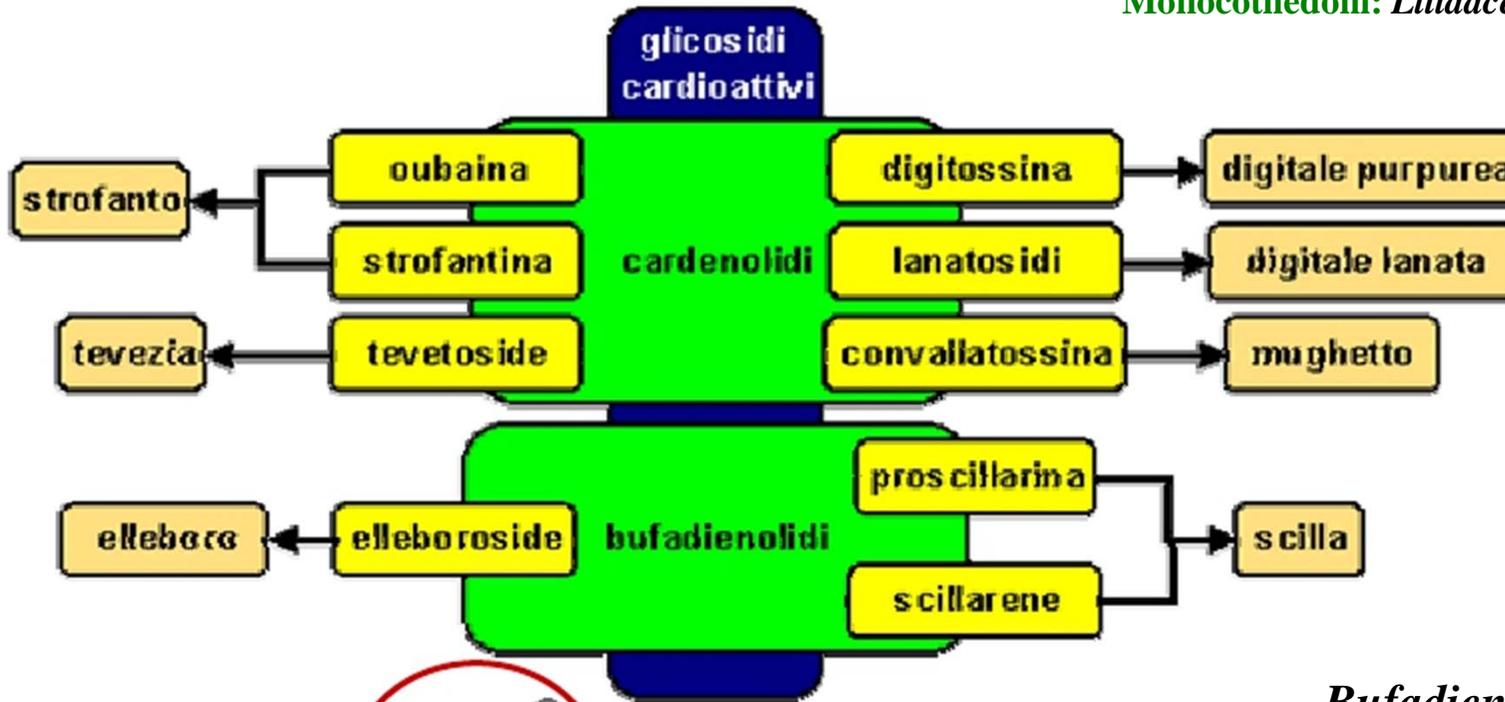


Glicosidi cardioattivi

Biogenesi: Ac-CoA-Mevalonato [C6]

Dicotiledoni: Apocynaceae, Asclepidiaceae, Celastraceae, Moraceae, Cruciferae, Leguminosae, Scrophulariaceae, Ranunculaceae

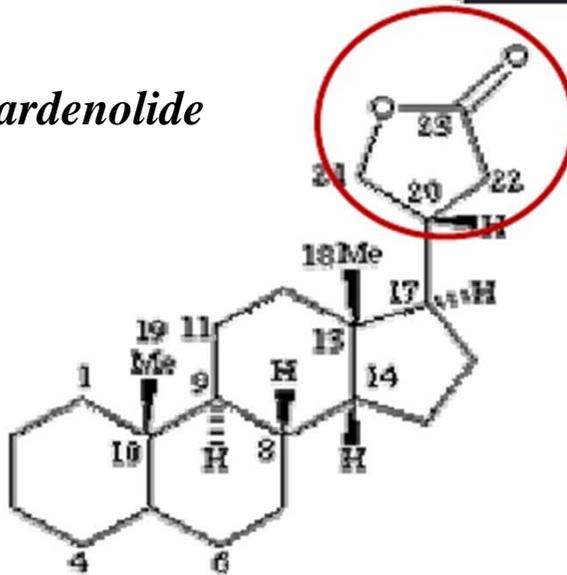
Monocotiledoni: Liliaaceae



Fitocostituenti glicosidici usati come medicinali per il cuore.

Presenta agliconi principalmente steroidei

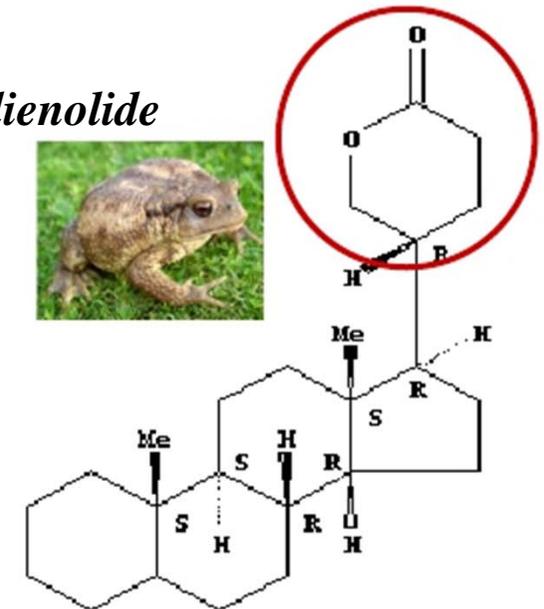
Cardenolide



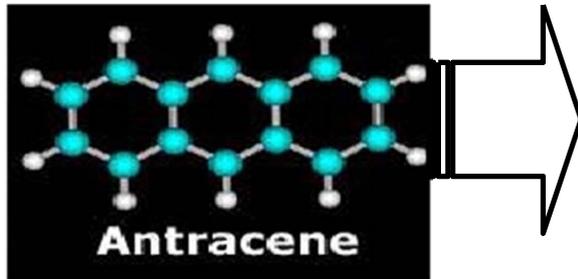
Attività:

- **Inotropia positiva:** aumento della forza contrattile
- **Cronotropia negativa:** diminuzione della frequenza
- **Batmotropia negativa:** diminuzione della conduzione

Bufadienolide



Glicosidi antrachinonici:



**SISTEMA AROMATICO LINEARE TRICICLICO
DERIVATO DALL'OSSIDAZIONE
NELL'ANELLO CENTRALE ANTRACENE**

**Insolubili in H₂O come molecole semplici.
La presenza di uno zucchero aumenta
notevolmente la disponibilità.**

**Forti variazioni stagionali nell'accumulo e
nelle trasformazioni biogenetiche:**

- **Rabarbaro** in primavera/ estate = A. semplici;
autunno = antroni derivati.

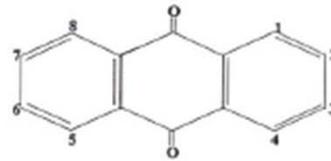
- **Senna** giovane prevalgono A. semplici,
nella pianta adulta i derivati glicosidici



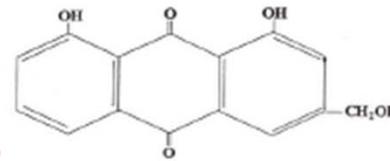
Rheum sp



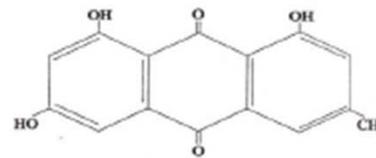
Cassia senna



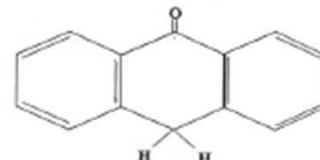
Antrachinone



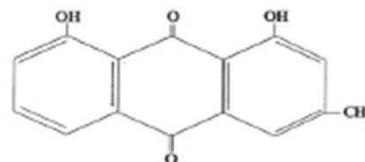
Aloe - emodina



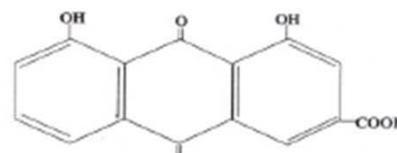
Frangula - emodina



Antrone



Crisofanolo



Reina

Biogenesi via Ac-CoA-Malonato [C4]

**Condizioni determinanti l'azione
purgativa (manifestazione e intensità)
della molecola agliconica:**

- C9 : -OH; CO
- C1, C8 : -OH
- C6 : -OH; -CH₂OH
- C3 : -CH₃, -COOH, -CH₂OH

Classificazione degli agliconi:

- antrachinoni (aloe-emodina)
- antroni (2H in C10)
- antranoli (H in C10 e -OH in C9)
- diantranoli/diantroni: condensazione di 2 antranoli; omo-D.; etero-D.

NB: Nei vegetali freschi gli agliconi sono in forma di antranoli (forma ridotta); la loro ossidazione è determinata dall'essiccazione e dalla conservazione. Gli antranoli sono estremamente irritanti delle mucose intestinali

Glicosilazione: C10

Le Fonti e le droghe ad Antrachinoni

IMPORTANZA FARMACEUTICA

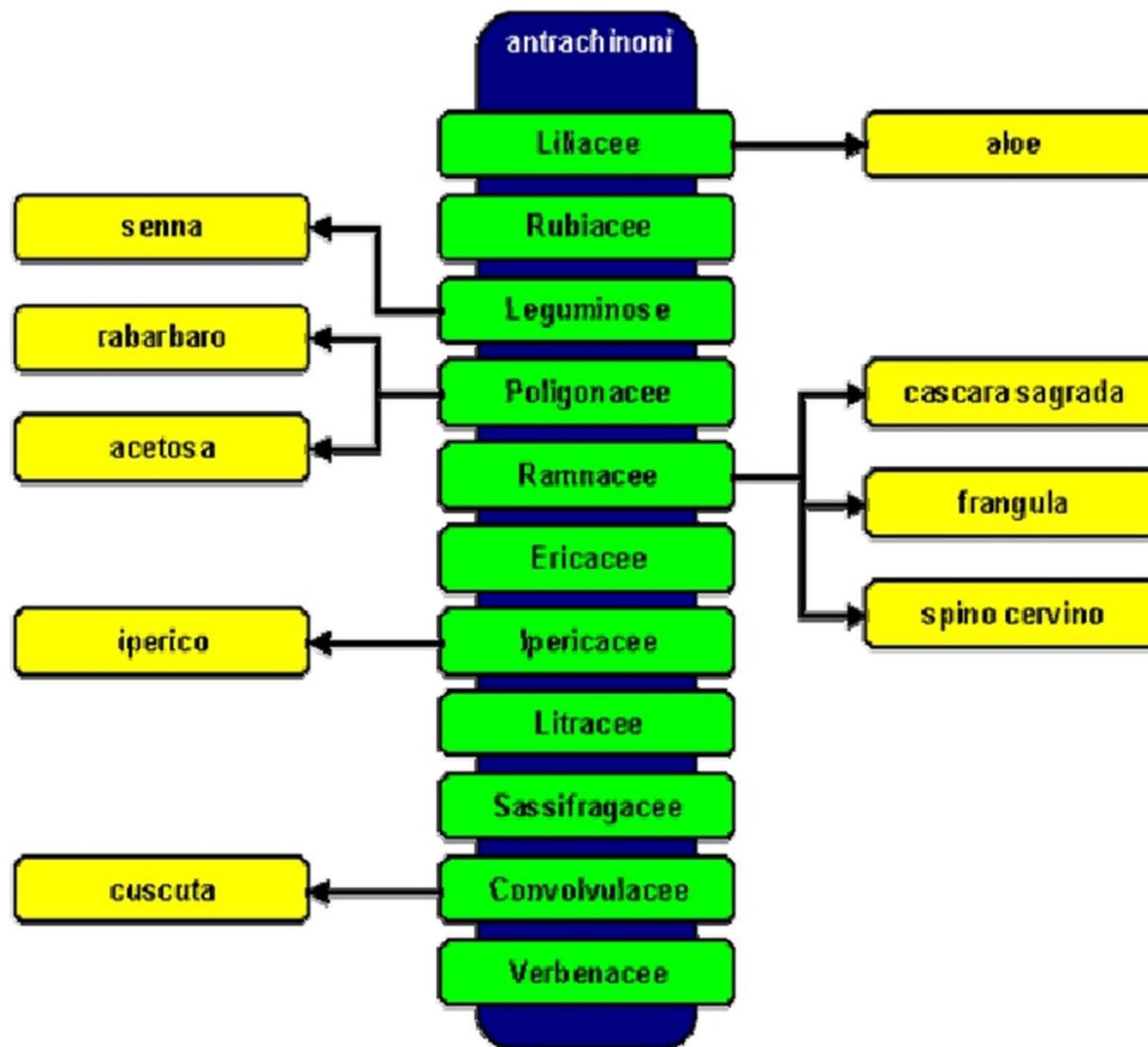
bevande amaro-digestive;

attraversano intatte l'intestino (azione tardiva dopo 6-8 ore)

fino al tenue dove la microflora libera le gine antrachinoniche che hanno azione sul crasso

=> **stimolazione della motilità intestinale (peristalsi):**

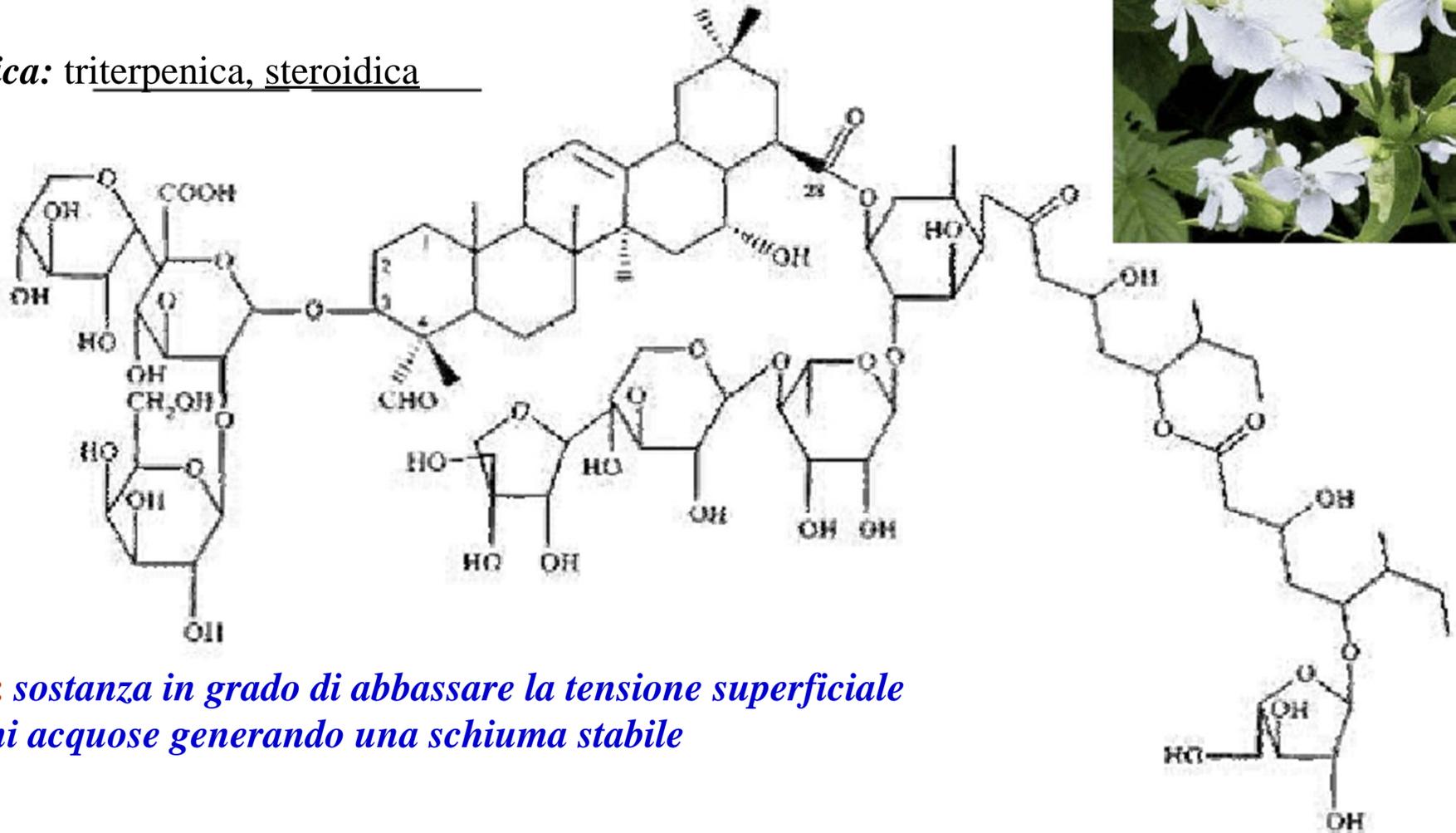
- rapida eliminazione delle feci
- successivo rilassamento della muscolatura



Glicosidi saponinici:

Biogenesi via Ac-CoA-Mevalonato [C6]

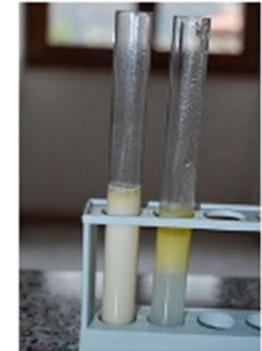
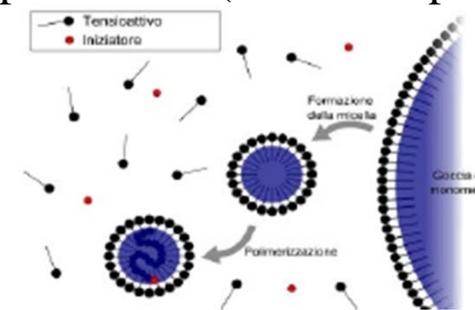
Natura chimica: triterpenica, steroidica



SAPONINA: *sostanza in grado di abbassare la tensione superficiale delle soluzioni acquose generando una schiuma stabile*

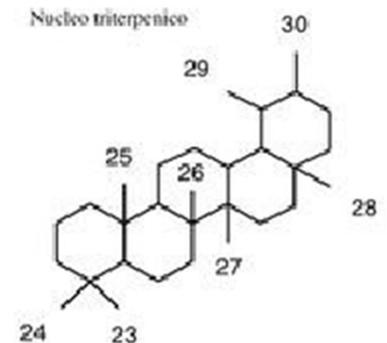
Proprietà fisico-chimiche:

- Azione tensioattiva : soluzioni colloidali in acqua e schiuma persistente (veleno da pesca)
- Solubilizzazione (veicolazione) dei grassi
- Stabilizzazione emulsioni olio/acqua
- S. triterpeniche maggiormente solubili in acqua;
tutte le S. solubili in alcol 80° (solvente di estrazione)
- purificate: sostanze amorphe, inodori, sapore acre, proprietà starnutatorie



Azione farmacodinamica:

- Irritanti di tutte le mucose sia in forma libera sia glicosilata;
- per os: azione irritante della mucosa gastrica con aumento della fluidificazione del muco bronchiale per via riflessa (espettorante)
- Aumento della permeabilità delle membrane: veicolazione di altri PA
- Vasocostrittori sulla tonaca muscolare liscia del microcircolo
- Modulatrici della resistenza e della permeabilità capillare



Attività:

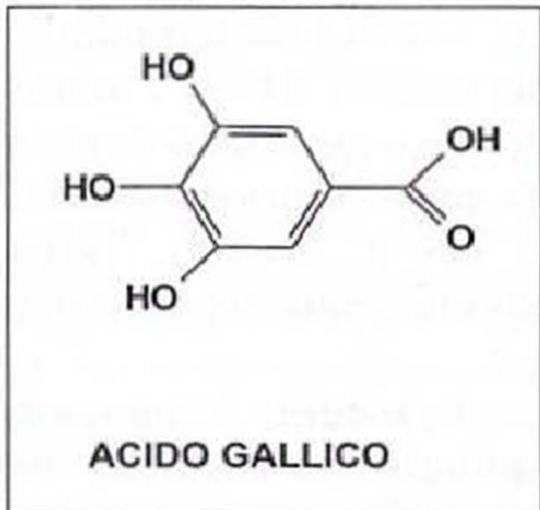
- **antinfiammatoria, antiedemigena**
- **capillarotropica, vasocostrittrice,**
- **espettorante,**
- **antiulcerogena, cicatrizzante**
- **antifungina, molluscicida**



Glucosidi Fenolici

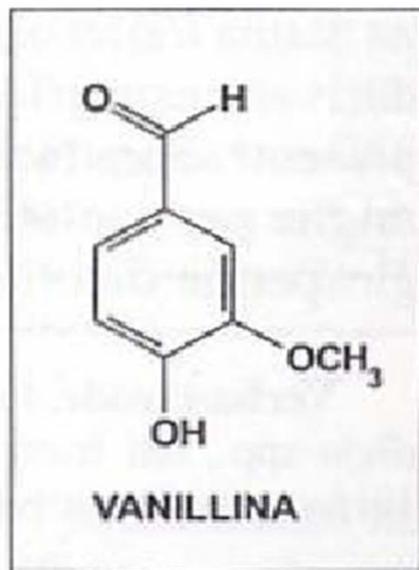
PRESENZA DI ALMENO UNA FUNZIONE FENOLICA: GRUPPO OSSIDRILICO LEGATO AD UN ANELLO BENZENICO O AD UNA STRUTTURA AROMATICA

Biogenesi via acido scichimico / parziale via Ac-CoA (struttura aromatica C6 + OH)



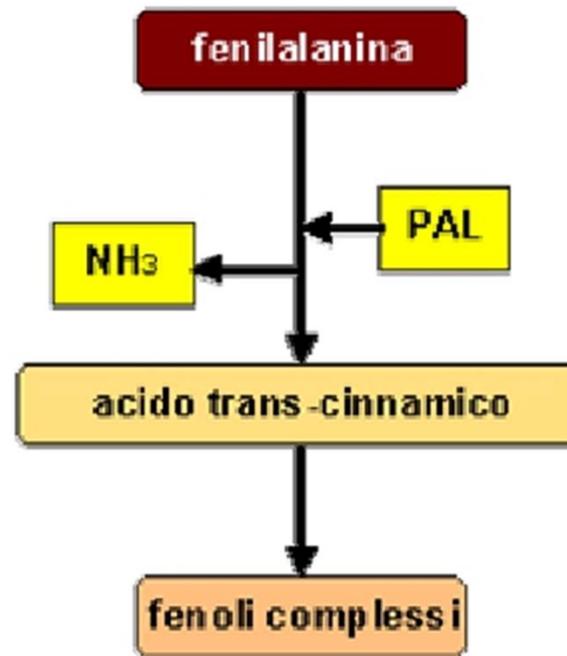
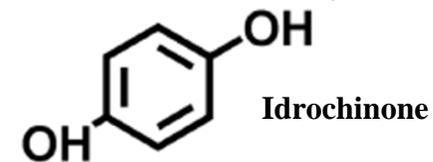
Ubiquitario nei vegetali;
precursore dei galletannini.

Proprietà antinfiammatorie,
coleretiche, broncodilatatorie,
astringente.



Nei frutti di vaniglia, faggio,
castagno, papavero.

Usata come coleretico ma
anche come profumo,
stimolante aromatico.

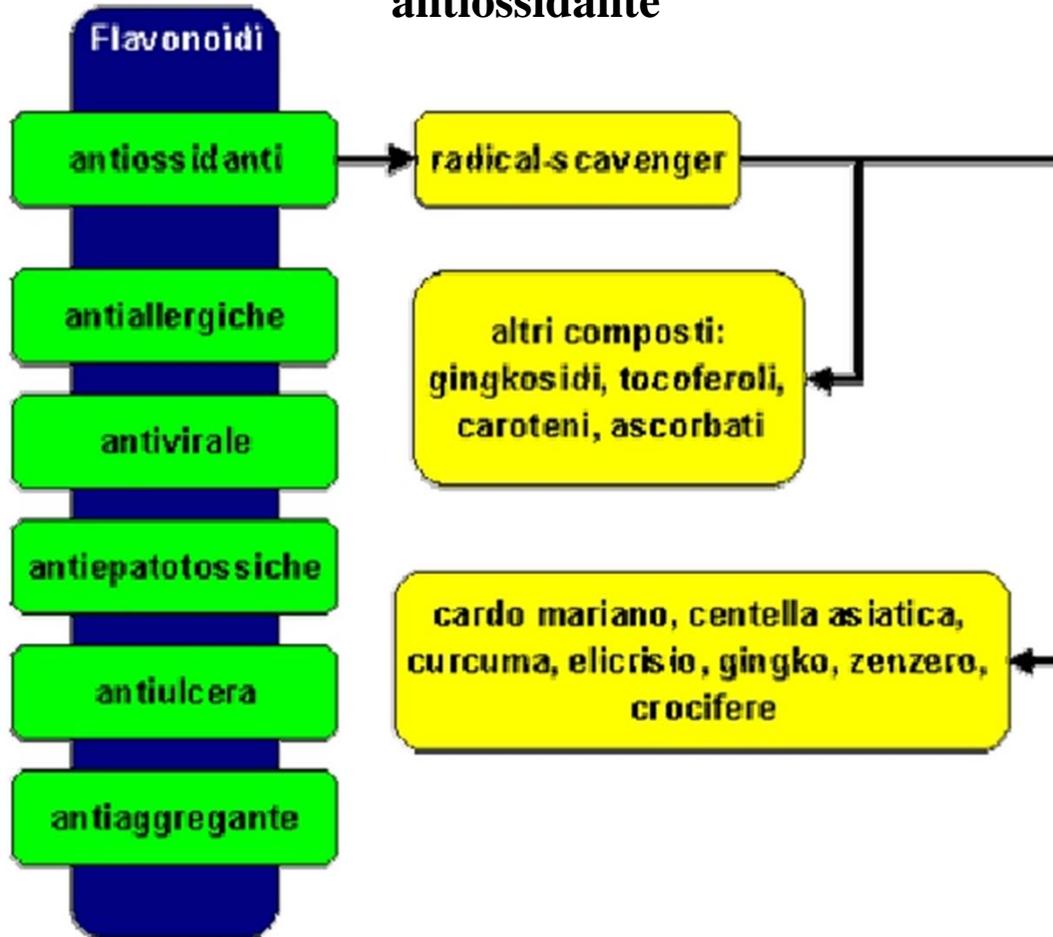


La biogenesi dei fenoli nelle piante avviene per deaminazione della fenilalanina ad acido trans-cinnamico, mattone fondamentale per la costruzione di composti fenolici complessi (PAL: Fenilalanina Ammonio Liasi)

Glicosidi flavonoidici [C6C3C6] Biogenesi via acido scichimico

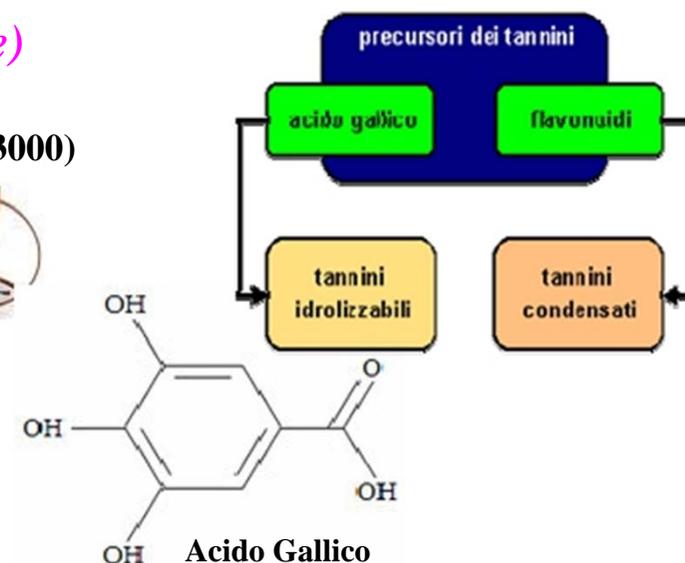
Diffusione: Rutacee, Rosacee, Poligonacee, Equisetacee, Mirtacee, *ubiquitari*
si accumulano nel vacuolo e plastidi,

Farmacodinamica: proprietà vitaminiche (resistenza capillare: capillarotropa)
azione diuretica
azione antispasmodica
antiossidante



Tannini – Biogenesi via acido schichimico (ac. gallico / catechine)

- composti aromatici di natura polifenolica, non azotati, sapore astringente (PM 500-3000)
- proprietà di trasformare le pelli in cuoio precipitando le proteine
- solubili in acqua (soluzioni colloidali)
- precipitano proteine ed alcaloidi; sono precipitati da sali di metalli pesanti
- si ossidano facilmente formando prodotti colorati in rosso-bruno (flobafeni)

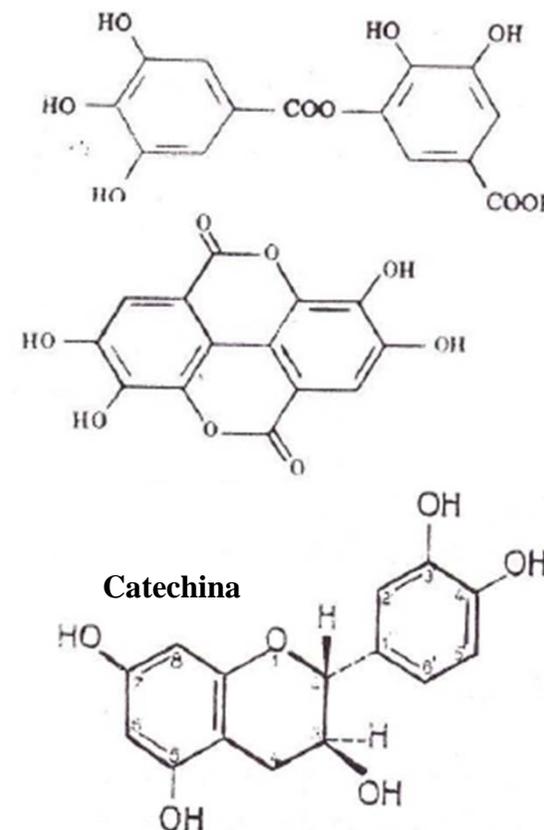


Classificazione :

T. idrolizzabili: hanno come unità fondamentale l'acido gallico

T. non idrolizzabili o condensati o catechinici:

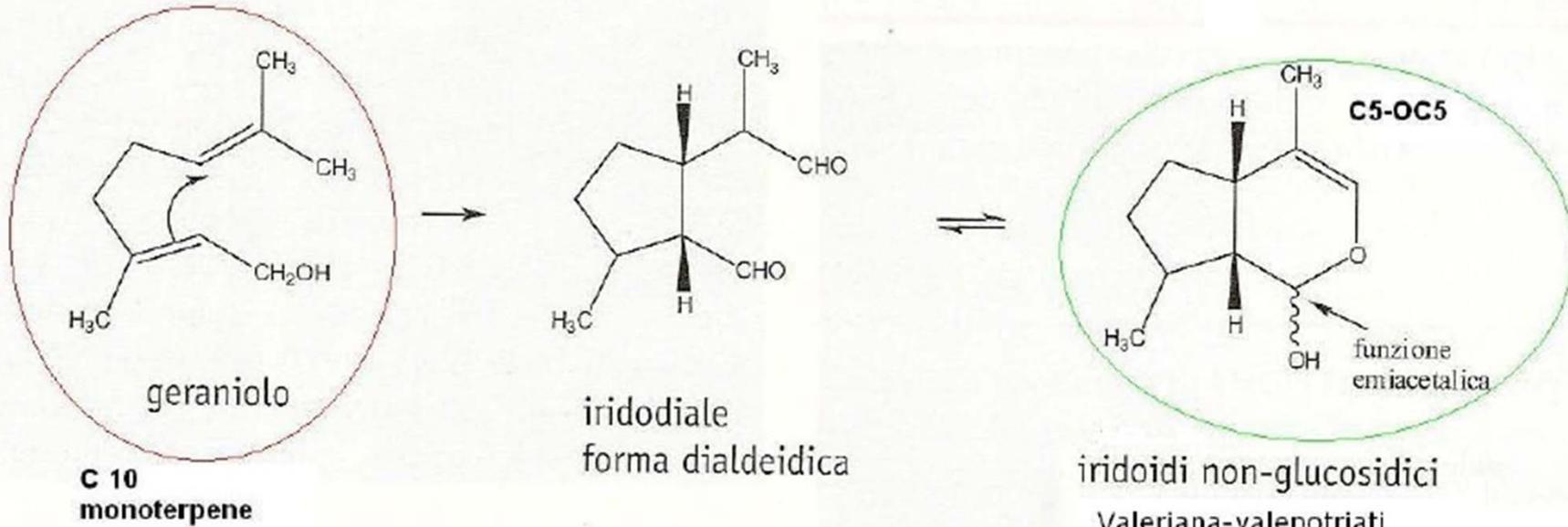
strutturalmente correlati con i flavonoidi (C6-C3-C6)



Glicosidi iridoidi

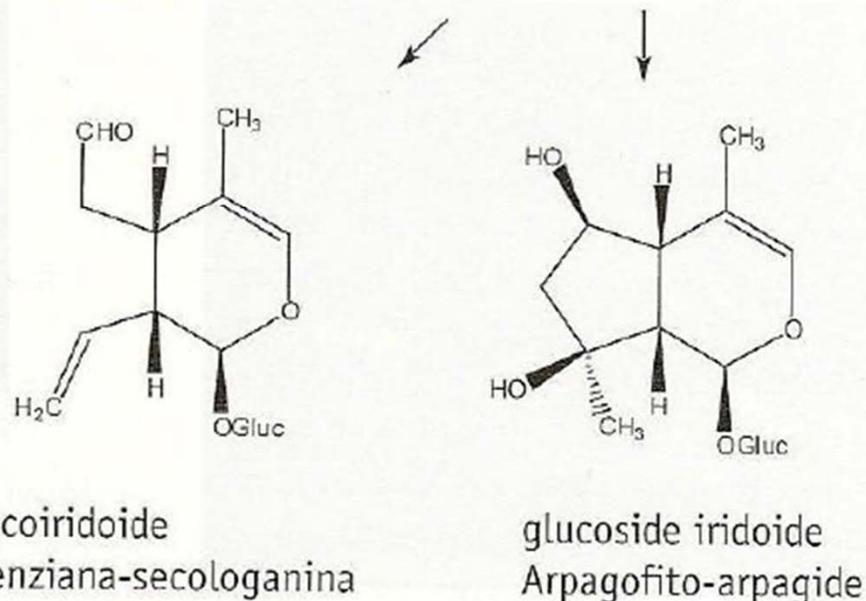
Biogenesi AcCoA-Mevalonato

Sono derivati monoterpenei (geraniolo), formati da 10C e da un anello lattonico.



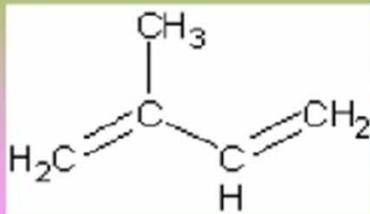
Gli Iridoidi sono sostanze derivate dalla ossidazione e ciclizzazione del geraniolo (natura isoprenica).

Sono stati isolati più di 400 molecole, molti delle quali sono glicosilate.



Terpeni e terpenoidi

L'appartenenza alla classe dei terpeni è determinata dalla condizione di avere una struttura formata da più unità di isoprene (metilbutadiene, C-5) legate normalmente tra loro testa-coda.



**CLASSE DI METABOLITI MOLTO VASTA
CON CIRCA 30.000 MOLECOLE**

HANNO IN COMUNE L'ORIGINE BIOSINTETICA

**UNIONE DI ELEMENTI A 5 CARBONI
(unità ISOPRENICHE) - (CH₃)₂-CH-CH₂CH₃**

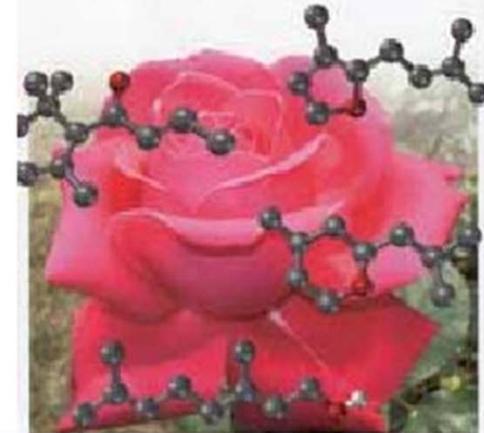
OGNI UNITA' 5C RICHIEDE 3 MOLECOLE AcCo-A

Regola Isoprenica (Wallach)

appartengono alla classe dei terpeni i composti la cui struttura è scomponibile in unità C5 ramificate denominate isopreniche.

Terpenes

Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones



Metaboliti secondari caratterizzati dalla presenza nella loro molecola, di più unità a cinque atomi di carbonio correlate all'isoprene. Appartengono a questa classe:

- composti che sono multipli interi di unità C5 e che si definiscono **terpeni e/o terpenoidi**
- sostanze che in genere non hanno molecole costituite da multipli interi di unità isopreniche, come gli steroidi, che sono strettamente legate, da un punto di vista biogenetico, ai terpeni e ai terpenoidi.

Questi composti si classificano in base al numero di atomi di carbonio, multipli di 5, da cui sono costituiti:

unità C5	Totale atomi C	denominazione
1	5	emiterpeni
2	10	monoterpeni
3	15	sesquiterpeni
4	20	diterpeni
5	25	sesterterpeni
6	30	triterpeni
8	40	caroteni

Monoterpeni C₁₀: responsabili del profumo di numerose piante (**mentolo** della menta);

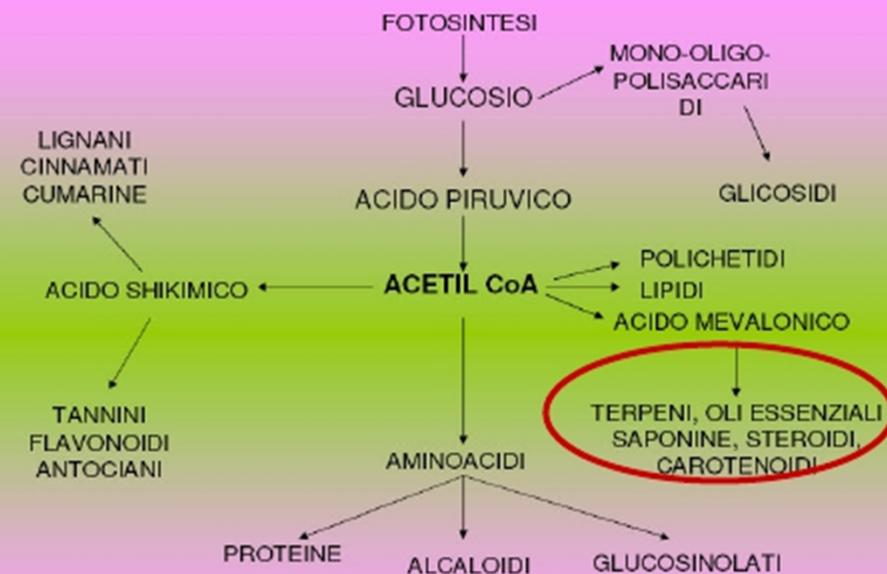
Sesquiterpeni C₁₅: deterrenti alimentari (**gossipolo**) o molecole aromatiche (il **bisabololo** della camomilla);

Diterpeni C₂₀: fitoalessine (il **casbene** del ricino) e precursori degli ormoni **Gibberelline**;

Triterpeni C₃₀: deterrenti alimentari (l'**azodiractina**, che inibisce il senso di fame e il **lupeolo**, precursore delle **Saponine**);

Tetraterpeni C₄₀: precursori di **licopene**, **carotenoidi** e **xantofille**.

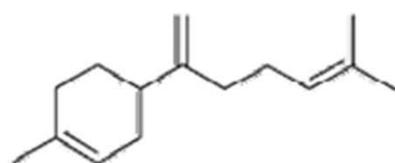
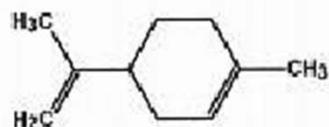
**DERIVAZIONE BIOSINTETICA DALLA
POLIMERIZZAZIONE DI UNITA' ISOPRENICHE**
PREVALENZA DI STRUTTURA IDROCARBURICA
**AMPIA VARIAZIONE DEL PESO MOLECOLARE:
DA MOLECOLE MOLTO PICCOLE E SEMPLICI A
MOLECOLE MOLTO GRANDI**
PRESENTI IN MOLTE FORMI VIVENTI



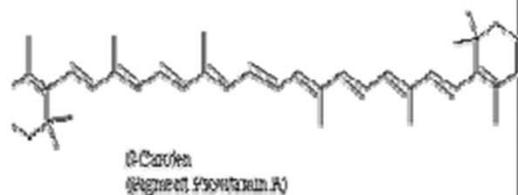
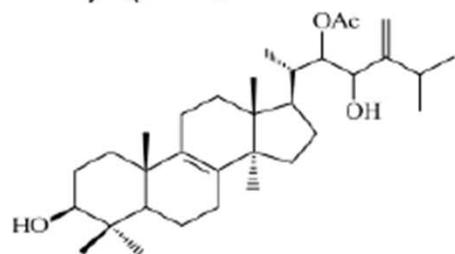
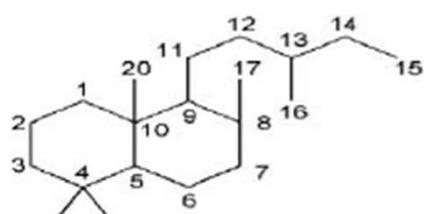
Biogenesi via Acetil CoA-Mevalonato



Proprietà biologiche dei terpeni



β -Bisabolene



Monoterpeni: sono composti citotossici per piante e giocano un importante ruolo nell'interazione pianta-pianta. Per esempio α e β -pinene, limonene e citronello inibiscono la crescita di *Amaranthus retroflexus* vicino al *Citrus aurantium* (arancio). Possiedono attività antimicrobica e gli oli essenziali hanno attività terapeutica.

Sesquiterpeni: sono composti con un ampio spettro di attività biologiche che includono sostanze insetticide, ormone JH, feromoni, fitoalessine, micotossine, antibiotici e regolatori della crescita delle piante (esempio l'ormone vegetale ABA).

Diterpeni: principalmente sono regolatori della crescita delle piante (esempio Gibberelline) ed alcune resine delle gimnosperme.

Triterpeni: i fitosteroli giocano nelle membrane delle cellule vegetali un ruolo strutturale simile al colesterolo nelle cellule animali. Il ruolo delle saponine non è ancora ben chiaro, si pensa che possano agire come composti attivi contro gli attacchi dei funghi fitopatogeni. I cardenolidi sono importanti nell'evoluzione in quanto rendono gli insetti (prede) molto sgradevoli ai rispettivi predatori.

Tetraterpeni: funzioni tipiche dei carotenoidi nella fotoprotezione e nel complesso antenna dei fotosistemi I e II. Possibile ruolo nella sintesi di ABA