

Biološki učinci i primjena odabranih alkaloida

Šimunec, Nika

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:050358>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

BIOLOŠKI UČINCI I PRIMJENA ODABRANIH ALKALOIDA

BIOLOGICAL EFFECTS AND USE OF CHOSEN ALKALOIDS

SEMINARSKI RAD

Nika Šimunec
Preddiplomski studij biologije
(Undergraduate Study of Biology)
Mentor: Doc. dr. sc. Ivana Šola

Zagreb, 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. BIOSINTEZA ALKALOIDA	2
3. BIOLOŠKI UČINCI I PRIMJENA ODABRANIH ALKALOIDA	7
3.1. Kofein.....	7
3.2. Nikotin.....	9
3.3. Morfin.....	11
3.4. Kokain	13
3.5. Kodein	14
3.6. Vinkristin i vinblastin.....	16
3.7. Skopolamin.....	17
4. ZAKLJUČAK.....	20
5. LITERATURA	20
6. SAŽETAK.....	30
7. SUMMARY.....	30

1. UVOD

Biljni bioaktivni spojevi tisućama se godina koriste kao lijekovi, antioksidansi, mirisi, okusi (začini), boje, feromoni i insekticidi, kao napitci i otrovi (Yang & Stöckigt, 2010). Biljke koje sadrže alkaloidne bile su čovjekova originalna „*materia medica*“, a mnoge se i danas koriste u medicinske svrhe, kao dodaci prehrani te kozmetički proizvodi. Jedan od najpoznatijih alkaloida koji se izdaje na recept je antitusivni i analgetski kodein iz opijumskog maka, *Papaver somniferum* (Buchanan i sur., 2000). Biljni alkaloidi služili su i kao modeli modernih sintetičkih lijekova, poput tropanskog alkaloida atropina za tropikamid koji se upotrebljava za širenje zjenice tijekom pregleda oka, te antimalarijskog alkaloida kinina za klorokin (Buchanan i sur., 2000.)

Naziv „alkaloid“, skovan 1819. godine u Halleu u Njemačkoj, doslovno znači tvar slična alkalijama (lužinama) zbog njegovog bazičnog karaktera (Encycloaedia Britannica, 2020), dok je sam latinski korijen riječi *alkali* (što pak potječe od arapskog imena *al-qalwī* što znači „pepeo biljaka“) (Meissner, 1819). Alkaloidi su izvorno definirani kao farmakološki aktivni osnovni spojevi biljnog podrijetla koji sadrže dušik. Nakon 200 godina istraživanja ovih spojeva, ova definicija više ne obuhvaća cijelu alkaloidnu skupinu spojeva, ali je u mnogim slučajevima još uvijek prikladno (Buchanan i sur., 2000). Preciznije bi se definirali kao niskomolekularni spojevi koji sadrže dušik te su uglavnom alkalni zbog prisustva heretocikličkog prstena koji sadrži dušikov atom (Yang & Stöckigt, 2010).

Alkaloidi nisu svojstveni samo biljkama, izolirani su i iz brojnih životinjskih vrsta. Na primjer, alkaloidni morfin otkriven je kod sisavaca i sintetizira se *de novo* u miša (Grobe i sur., 2010). Mnogi otkriveni alkaloidi nisu farmakološki aktivni kod sisavaca, a neki su neutralnog, a ne bazičnog karaktera, usprkos prisutnosti dušikovog atoma u molekuli. Alkaloidi predstavljaju jednu od najvećih grupa specijaliziranih metabolita jer su raznoliki po strukturi i biosintetskim putevima te sadrže više od 20 000 različitih molekula distribuiranih u oko 20% svih vaskularnih biljaka, a ove biljke se najčešće javljaju u rodovima koji pripadaju kritosjemenjačama (Yang & Stöckigt, 2010). Svaka biljna vrsta koja akumulira alkaloidne čini to na sebi specifičan način u jedinstvenom i definiranom obrascu. Neke vrste, poput katarantusa (*Catharanthus roseus*), sadrže više od 100 različitih monoterpenoidnih indolnih alkaloida. Određeni alkaloidi ograničeni su na jednu vrstu, poput (+)-tubokurarina u liane *Chondrodendron tomentosum*, dok su drugi alkaloidi šire rašireni među biljnim porodicama (Buchanan i sur., 2000). Kofein se npr. može naći čak u šest

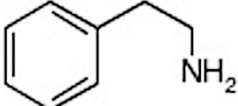
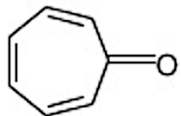
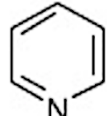
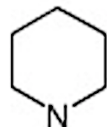
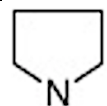
različitih porodica, a to su Rutaceae, Malvaceae, Rubiaceae, Sapindaceae, Aquifoliaceae i Theaceae.

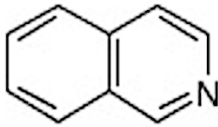
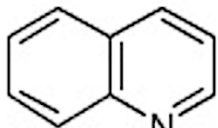
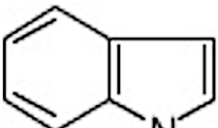
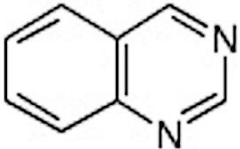
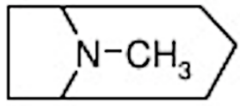
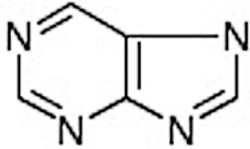
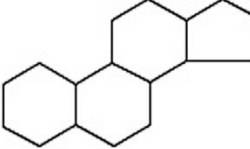
Alkaloidi su poznati po raznolikim farmakološkim učincima na kralježnjake. Ti se metaboliti mogu podijeliti u različite klase prema njihovom prekursoru, npr. indolni alkaloidi su alkaloidi dobiveni iz triptofana, koji obuhvaćaju više od 20 različitih skupina kao što su pirolidinalkaloidi, tropanalkaloidi, piperidinalkaloidi, piridin alkaloidi, kinolizidin alkaloidi, itd. (Yang & Stöckigt, 2010).

2. BIOSINTEZA ALKALOIDA

Mnogi alkaloidi imaju složene kemijske strukture i sadrže više asimetričnih centara (Tablica 1). To komplicira pojašnjenje strukture i otežava proučavanje biosinteze alkaloida. Primjerice, iako je nikotin otkriven 1828. godine, njegova struktura nije bila poznata sve dok nije bio sintetiziran 1904 (Buchanan i sur., 2000). Pored toga, struktura morfija nije razjašnjena sve do 1952. godine, gotovo 150 godina nakon izolacije. Razlog tomu je što biljke sintetiziraju prirodne proizvode relativno sporo, tako da koncentracije biosintetskih enzima alkaloida u stalnom stanju mogu biti niske. Uz to, velike količine tanina i drugih fenolnih spojeva koji se nakupljaju u biljkama ometaju ekstrakciju aktivnih enzima (Buchanan i sur., 2000). Čak i kada se biljke tretira radioaktivno obilježenim prekursorima, a rezultirajući radioaktivni alkaloidi kemijski se razgrađuju kako bi se odredio položaj oznake, niska stopa metabolizma prirodnih proizvoda može spriječiti visoke stope ugradnje potrebne za postizanje koncentracija dovoljno visokih za detekciju kemijskim analitičkim metodama (Buchanan i sur. 2000). Do sredine 20. stoljeća, razumijevanje biosinteze biljnih alkaloida temeljilo se na biogenim hipotezama. Ovi rani pokusi utvrdili su da alkaloidi u većini slučajeva nastaju iz L-aminokiselina (npr. triptofana, tirozina, fenilalanina, lizina i arginina) bilo pojedinačno ili u kombinaciji sa steroidnim sekoiridoidom (npr. sekologaninom) ili drugim jedinicama terpenoidnog tipa (Buchanan i sur., 2000).

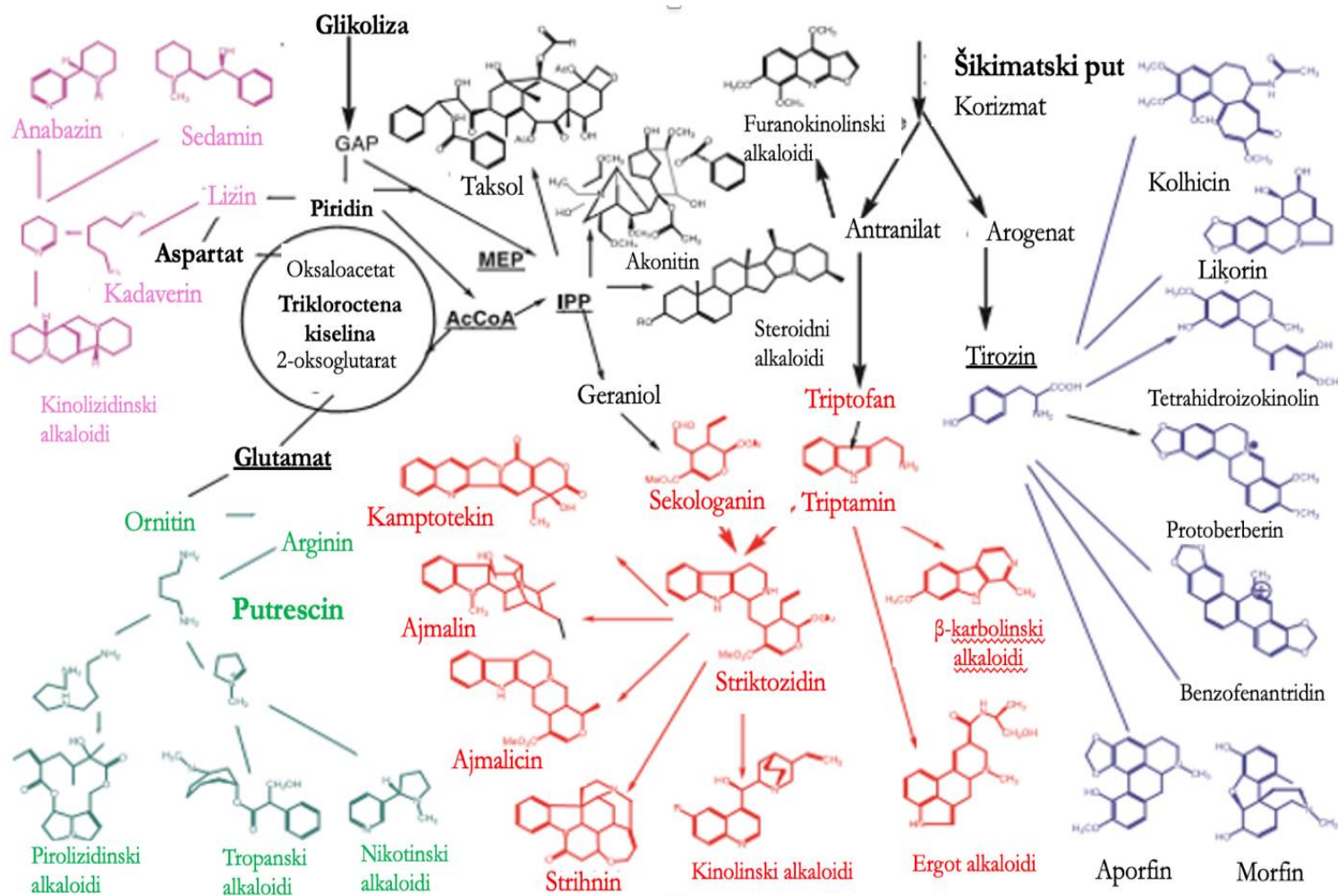
Tablica 1. Glavne skupine alkaloida. Prilagođeno prema Ahmad (2007).

Grupa	Primjer	Izvor	Kemijska struktura	Primjena
1. Neheterociklički alkaloidi				
feniletilamin alkaloidi	efedrin, meskalin, hordenin	<i>Ephedra sp.</i> , <i>Lophophora williamsii</i>		astma
tropolonski alkaloidi	kolhicin	<i>Colchicum sp.</i>		giht
modificirani diterpeni	taksol	<i>Taxus sp.</i>		antikancerogeno djelovanje
2. Heterociklički alkaloidi				
a. Jednojezgreni heterociklički alkaloidi				
piridinski alkaloidi	lobelin	<i>Lobelia sp.</i>		astma
piperidinski alkaloidi	piperin	<i>Piper sp.</i>		gonoreja, antioksidans
pirolski alkaloidi	higrin	Koka		stimulans središnjeg živčanog sustava (SŽS-a)
pirolidinski alkaloidi	nikotin	<i>Nicotiana tabacum</i>		stimulans SŽS-a
imidazolski alkaloidi	pilokarpin	<i>Pilocarpus sp.</i>		kontrakcija zjenica
b. Višejezgreni heterociklički alkaloidi				

izokinolinski alkaloidi	morfin, papaverin	Opium		narkotički analgetik
kinolinski alkaloidi	kinidin	<i>Cinchona sp.</i>		antimalarijsko djelovanje
indolski alkaloidi	ergotamin, rezerpin, vinkristin, stihnin	<i>Ergot</i> , <i>Rauwolfia sp.</i> , <i>Vinca sp.</i> , <i>Nux</i> <i>vomica</i>		oksitocit, anti- HT, antikancerogen, stimulant SŽS-a
kinazolininski alkaloidi	vazicin	Vasaka		antitusik
tropanski alkaloidi	atropin, hioscin	<i>Datura sp.</i> , <i>Atropa sp.</i>		parasimpatolitik
purinski alkaloidi	kofein, tein	kava, čaj		stimulans SŽS-a
steroidi	solasodin	<i>Solanum sp.</i>		steroidni prekursor
terpenoidi	akonitin	<i>Aconite sp.</i>		SŽS

Prvi biosintetski enzim alkaloida kojem je otkrivena atomska struktura bio je striktozidin sintaza koja je aktivna u stvaranju monoterpenoidnog indolnog alkaloida i pokreće biosintetske puteve koji vode do oko 2000 različitih biljnih spojeva (Buchanan i sur., 2000). Biosinteza specijaliziranih metabolita je visoko koordiniran proces, koji uključuje formiranje metabolona i metaboličko usmjeravanje. Povezivanje može uključivati različite vrste biljnih stanica i staničnih odjeljaka (Wink, 2011). Neki specijalizirani metaboliti nastaju u svim biljnim tkivima, ali njihovo oblikovanje uglavnom je specifično za organ, tkivo, stanicu i često stadij razvoja. Dok se većina

biosintetskih putova odvija, barem djelomično, u citoplazmi, postoje dokazi da su neki alkaloidi poput koniina, kinolizidina i kofeinabsintetizirani u kloroplastu (Wink, 2011). Općenito, tkiva i organi koji su važni za preživljavanje i razmnožavanje biljke, poput epidermalnog tkiva i tkiva kore, plodovi i sjemenke, imaju karakteristične procese biosinteze sekundarnih metabolita i oni su u njima pohranjeni u velikim količinama. Većina alkaloida sintetizirana je dekarboksilacijom prekursora (aminokiselina) da bi se dobili njihovi amini, ili iz antranilne ili nikotinske kiseline (De Luca & Laflamme, 2001). Biljke vežu amine s različitim kemijskim spojevima stvarajući različite međuprodukte iz kojih će nastati različiti alkaloidi. Na primjer, molekule poput striktozidina, norkoklaurina, 1,3-dihidroksi-*N*-metilakridona i homospermidina središnji su međuprodukti u sintezi monoterpenoidnih indola, izokinolina, akridina i pirolizidinskih alkaloida, (slika 5), (De Luca & Laflamme, 2001). Ključnu reakciju u biosintezi svih akridonskih alkaloida, koji su ograničeni na neke rodove Rutaceae, katalizira akridon sintaza. Većina od 360 poznatih pirolizidinskih alkaloida nalaze se unutar vrsta iz porodica Asteraceae, Boraginaceae, Fabaceae i Orchidaceae (Hartman, 1999). Pirolizidinski alkaloidi vrlo su toksični za većinu biljojeda i kralježnjake kojima oštećuju jetru (De Luca & Laflamme, 2001)



Slika 1. Pregled biosintetskih puteva glavnih skupina alkaloida. Preuzeto i prilagođeno prema Wink (2011).

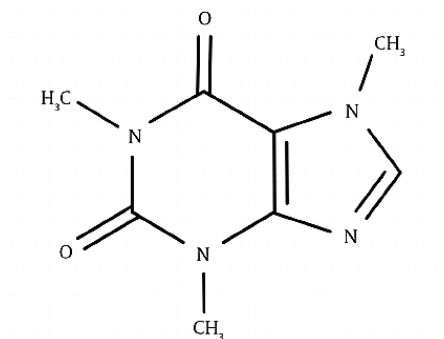
3. BIOLOŠKI UČINCI I PRIMJENA ODABRANIH ALKALOIDA

3.1. Kofein

Alkaloid kofein je najzastupljenija psihostimulativna droga, a prosječna potrošnja u svijetu iznosi 76 mg/osobi dnevno. Ovaj alkaloid se nalazi u kavi (*Coffea arabica*), čaju (*Camellia sinensis*), kakaovcu (*Theobroma cacao*), a industrijski se dodaje i u proizvodnju nekih bezalkoholnih pića. Može se kupiti i u kapsulama ili u obliku tableta u lijekovima bez recepta za liječenje astme, začepljenosti nosa, glavobolje ili za poboljšanje atletske izdržljivosti i olakšavanje gubitka kilograma (Cauli i sur., 2005). Dobiva se iz zrna kave, listova čaja ili zrna kakaa (Ashihara i sur., 2004). Kofein ostvaruje pozitivne učinke na ljudski organizam povećavajući koncentraciju, ublažavajući umor i povećavajući budnost. Nagli prekid uobičajene uporabe kofeina ima karakteristične simptome poput glavobolje, letargije i tjeskobe, pospanosti, razdražljivosti i depresije te se brzo očituju kao posljedica fizičke ovisnosti (Cauli i sur., 2005). Oblikovano je nekoliko hipoteza o mogućim mehanizmima djelovanja kofeina na staničnom nivou. Opisana su tri glavna mehanizma djelovanja koja uključuju unutarstaničnu mobilizaciju kalcija, inhibiciju fosfodiesteraze i antagonizam na adenozijskim receptorima (Nehling, 1992). Mehanizam unutarstanične mobilizacije kalcija prvo se istraživao kod skeletnog mišića. Kofein u koncentracijama od 1-2 mM snižava prag podražaja i produžuje aktivni period mišićne kontrakcije tako da potiče premještanje kalcija kroz plazmatsku membranu i sarkoplazmatski retikulum (Bianchi, 1961, 1968, 1975). Sinaptička transmisija u središnjem i perifernom živčanom sustavu zahtjeva kontrolirano otpuštanje neurotransmitera što ovisi o ulasku kalcija u živčane završetke. U simpatičkom živcu žabe, prisutnost kofeina inducira ritmičke hiperpolarizacije kojima su razlog povišene koncentracije unutarstaničnog kalcija (Kuba, 1976, 1980). U stanicama glatkih mišića u uhu zeca kofein blokira naponom ovisne kalcijeve kanale tako da direktno djeluje na njih (Hughes, 1990). Kofein ima dvostruki učinak na razine kalcija u izoliranom moždanom endoplazmatskom retikulumu. Male i srednje koncentracije kofeina stimuliraju endoplazmatski retikulum i na otpuštanje i uzimanje kalcija (Mekhail-Isak i sur., 1987). Butcher i Sutherland (1962) su u svojem istraživanju regulacije metabolizma glikogena i periferne lipolize otkrili inhibitorne učinke kofeina i teofilina na fosfodiesterazu. Nakon što su objasnili glavnu ulogu cikličkog adenozina monofosfata (cAMP) u regulaciji navedenih procesa, otkrili su da kofein sprječava enzimatsku

razgradnju cAMP-a tako da inhibira cikličku nukleotidnu fosfodiesterazu (Buthcher & Sutherland, 1962).

Glavni mehanizam djelovanja kofeina u organizmu sisavaca temelji se na blokadi receptora za adenzin A1 i A2A (Baratloo i sur., 2016). Adenzin inhibira aktivnost neurona u središnjem i perifernom živčanom sustavu. U ljudskom tijelu postoje četiri tipa adenzinskih receptora, A1, A2A, A2B i A3. Receptori endogenog adenzina su uključeni u antinocicepciju (Zylka, 2001) te u brojne fiziološke funkcije tako da ili inhibira (A1 receptori) ili stimulira (A2 receptori) adenilat ciklazu (Nehling, 1992). Struktura kofeina je slična strukturi adenzina, zato se kofein kompetitivno veže za A2A receptore za adenzin što rezultira inhibicijom adenzinskog živčanog puta (Zylka, 2001) te je on njegov kompetitivni antagonist (Nehling, 1992). Učinci adenzina uglavnom su suprotni onima od kofeina i teofilina i odnose se na suzbijanje spontane električne aktivnosti neurona, inhibiciji sinaptičkog prijenosa te otpuštanje neurotransmitera (Nehling, 1992).



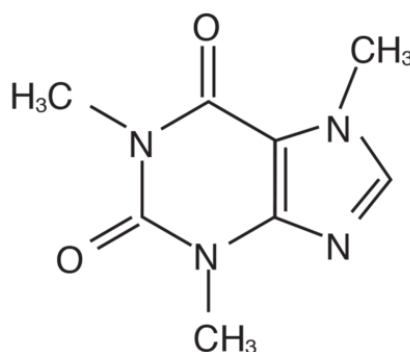
Slika 2. Strukturna formula kofeina

(Izvor: Baratloo i sur., 2016)

Kofein (1,3,7-trimetilksantin) i teobromin (3,7-dimetilksantin), koji je neposredni prekursor u biosintezi kofeina, pronađeni su u više od 60 suptropskih biljnih vrsta (Ashihara i sur., 1996). Iako su rana istraživanja podrazumijevala uključivanje nukleinskih kiselina kao prekursora u biosintezi kofeina, novija istraživanja na čaju i kavi sugeriraju da se kofein proizvodi iz purinskih nukleotida adenzin monofosfata (AMP), gvanozin monofosfata (GMP) i/ili inozin monofosfata (IMP) koji su pretvoreni u ksantozin, prvi intermedijer na putu biosinteze kofeina (Ashihara i sur., 2008). Dakle, kofein je član skupine spojeva poznatih pod nazivom purinski alkaloidi.

3.2. Nikotin

Nikotin je piridinski alkaloid iz roda *Nicotiana* (Solanaceae), te je odgovoran za ovisnost o duhanu, a ujedno djeluje i kao obrambeni neurotoksin kojim se biljka brani od biljojeda (Xu i sur., 2017). Nikotin je zasigurno jedan od najučinkovitijih metabolita obrane s neurotoksičnim djelovanjem (Xu i sur., 2017). Terenske studije na genetički modificiranoj vrsti *Nicotiana attenuata* pokazale su da ovaj toksin ispunjava višestruke ekološke funkcije koje pridonose otpornosti biljaka (Kessler i sur., 2004, Steppuhn i sur., 2004). Snažna transkripcijska regulacija biosintetskih mehanizama nikotina u korijenu kao odgovor na pokušaj kemijskog uklanjanja toksina, omogućava biljkama *N. attenuata* inducibilni zaštitni mehanizam protiv širokog spektra biljojeda (Steppuhn i sur., 2004).



Slika 3. Strukturna formula nikotina

(Izvor: Kimbrough, 2019).

Nikotin se sintetizira u kortikalnim stanicama korijena i treba ga transportirati u listove, gdje se nakuplja i koristi kao obrana protiv biljojeda. Put nikotina od korijena do listova podrazumijeva prijenos na duge udaljenosti kroz ksilem i trebao bi uključivati nekoliko transportera (Zenker i sur., 2019). Iako se najveći dio nikotina koji se proizvodi u korijenu prenosi i akumulira u nadzemnim tkivima, dio nikotina može ostati i u korijenskim stanicama. Visoka razina nikotina u korijenu može potaknuti povratnu inhibiciju gena uključenih u njegovu sintezu. Stoga je održavanje niskih koncentracija nikotina u citoplazmi korijenskih stanica možda važno za osiguravanje njegove kontinuirane biosinteze (Zenker i sur., 2019).

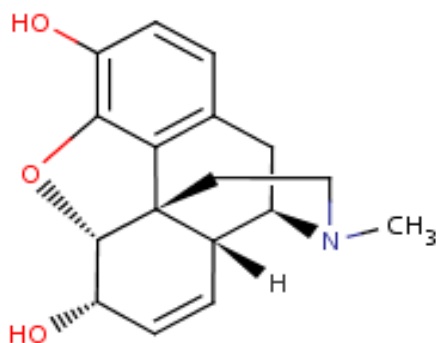
Apsorpcija nikotina u ljudskom tijelu može se postići kroz usnu šupljinu, kožu, pluća, mokraćni mjehur i probavni sustav (Schevelbein i sur., 1973). Nakon apsorpcije, nikotin ulazi u

krvotok te se prenosi u tkiva. Najdominantniji učinci nikotina kod životinja i čovjeka podrazumijevaju povećanje brzine pulsa, krvnog tlaka, koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi, kateholamina u krvi, te također mobilizaciju glukoze u krv (Benowitz, 1988). Na temelju uzoraka tkiva pušača preuzetih nakon obdukcije, najviši afinitet za nikotin je u jetri, bubregu, slezeni i plućima, a najniži u masnom tkivu. Nikotin se visokim afinitetom veže na moždano tkivo i kapacitet vezanja na receptore je povišen kod pušača za razliku od nepušača (Breese i sur., 1997, Perry i sur., 1999). Uzrok povećanog stupnja vezivanja nikotina na receptore je veći broj nikotinskih kolinergičnih receptora u mozgu pušača (Benowitz i sur., 2009). Nikotin djeluje na raspoloženje, kognitivne sposobnosti i tjelesne funkcije tako da se veže i aktivira nikotinske acetilkolinske receptore (nAChR) koji se nalaze na neuronima u mozgu. Kada ga nikotin ili endogeni neurotransmitter acetilkolin aktivira, nAChR otvori kanale koji omogućе ionima da uđu u stanicu kroz neuronsku membranu i pokrenu promjene koje aktiviraju stanicu. Nikotin izaziva osjećaj ugone tako da djeluje na nAChR receptore na neuronima u mezolimbicko-dopaminskom sustavu u mozgu. Ovaj sustav sadrži dopaminergičke neurone koji potječu iz ventralnog tegmentalnog područja i otpuštaju neurotransmitter dopamin u područjima uključenim u procesuiranje informacija, memoriju i emocije kao što su nucleus accumbens, hipokampus, amigdala i prefrontalni korteks. Povišene koncentracije dopamina u mezolimbickom sustavu izazivaju osjećaj ugone. Nikotin direktno povišuje koncentracije dopamina u mezolimbickom sustavu tako da djeluje na nAChR na dopaminergičnim neuronima te oni otpuštaju više neurotransmitera (Balfour, 2009; Barrett i sur., 2004; Koob i sur., 2010). Nikotin također indirektno modulira otpuštanje dopamina tako da se veže na nAChR koji se nalazi na ekscitacijskim glutamatergičnim i inhibitornim GABA (gama-aminomaslačna kiselina) neuronima u ventralnom tegmentalnom području (Markou, 2008). Sposobnost nikotina da aktivira određene nChR ovisi o podjedinicama koje ga grade. Podjedinice nikotinskih kolinergičnih receptora postoje u 12 izoformi, označene $\alpha 2$ – $\alpha 10$ i $\gamma \beta 2$ – $\beta 4$ (Dani i Bertrand, 2007). Svaki receptor sadrži 5 podjedinica uređenih u prsten oko središnjeg kanala koji se otvara kako bi primio ione kada se receptor aktivira. Kod homomernih nChR svih 5 podjedinica je jednako dok heteromerni sadrže različite podjedinice. Kombinacije različitih podjedinica u pojedinačnom receptoru omogućava tom receptoru njegovu posebnu farmakološku ulogu uključujući njegov odgovor na nikotin. Klinička istraživanja su dokazala da receptori koji sadrže $\beta 2$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ i $\alpha 7$ podjedinicu posreduju u pojačivačkim i bihevioralnim učincima nikotina. (Fowler i sur., 2008; Markou, 2008).

Nikotin se nakuplja i u želučanom soku i slini (Lindell i sur., 1996) te majčinom mlijeku (Dahlstrom i sur., 1990). Ovaj alkaloid lako prolazi barijeru posteljice, što je dokazano mjerenjem koncentracije nikotina u fetalnom serumu i plodnoj vodi koja je bila malo viša nego u krvnom serumu majke (Dempsey i Benowitz, 2001).

3.3. Morfin

Morfin pripada alkaloidima s izokinolinskim prstenovima. Morfin se dobiva iz maka (*Papaver somniferum*). Pripada porodici lijekova nazvanih opijati koji su poznati po širokom spektru učinaka, od sedacije do blagotvornih učinaka poput anestezije i olakšavanja proljeva. Morfin je ujedno i jedan od glavnih sastojaka opijuma, droge koja je do sada bila jedna od najutjecajnijih, najpopularnijih i najčešće korištenih i zlorabljanih tvari u ljudskoj povijesti (Busse, 2006). Morfin je izolirao farmaceut Sertürner 1805. godine.



Slika 4. Strukturna formula morfina

(Izvor: <https://www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:17303>)

Komercijalna proizvodnja morfina započela je sredinom 19. stoljeća. Morfin nije samo alternativa opijumu, već se koristi kao lijek za ovisnost o opijumu i drugim drogama (Busse, 2006). Najčešće se koristi za upravljanje post-operativnom i kroničnom boli. Procjenjuje se da se oko 130 do 140 tona morfina godišnje uvozi u SAD, dok se 85% zaliha morfina pretvara u popularne lijekove na bazi morfina, poput hidromortelfona (Dilaudid®), oksimorфона (Numorphan®), metadona (Dolophine®) i drugih (Busse, 2006). Morfin djeluje izravno na središnji živčani sustav kako bi ublažio bol, ali izaziva snažnu ovisnost s time da se tolerancija, fizička i psihička ovisnost

brzo razvijaju. Biosinteza morfina gotovo je u potpunosti razjašnjena te biosintetski put morfina u biljke maka (*Papaver somniferum*) kreće od tirozina te se redom preko norlaudanozolina, retikulina, salutaridina, salutaridinola-1, tebaina dolazi do kodeina te u konačnici do morfina (Kirby, 1967).

Nedavna istraživanja pokazala su da se morfin i spojevi koji se odvođe od njega proizvode ne samo u biljkama (*Papaver somniferum*), već i u organizmima sisavaca u osnovi analognim putevima (Novak i sur., 2000). Do sada je najučinkovitija sinteza morfina koju je otkrio Rice (Rice, 1980) s ukupnim prinosom od 29% (Novak i sur., 2000). Morfin se unosi direktno u krvožilni sustav kako bi se dovoljna koncentracija morfina dovela do centra za bol u mozgu. Tako se smanje utjecaji želučanih kiselina, tkivne barijere te enzimatske razgradnje (Busse, 2006). Opioidi se mogu kategorizirati s obzirom na tip receptora na kojem izazivaju svoje učinke. Postoje tri tipa opioidnih receptora koji su svi G-protein vezajući receptori i originalno su nazvani μ (MOP), δ (DOP) i κ (KOP) opioidni receptori (Pathan, 2012). Agonisti koji se vežu za MOP receptore mogu izazvati analgeziju, ali i sedaciju, depresiju dišnog sustava, bradikardiju, mučninu i povraćanje te smanjenu pokretljivost želučanih mišića. Aktivacija DOP receptora može izazvati kralježničku analgeziju te također smanjiti pokretljivost želučanih mišića, dok stimulacija KOP receptora izaziva kralježničku analgeziju, diurezu te disforiju.

Vezanje opioidnog agonista na transmembranski dio opioidnog receptora dovodi do inhibicije adenilil ciklaze što rezultira smanjenim koncentracijama unutarstaničnog cikličkog adenozina monofosfata (cAMP). Također, ovi kompleksi djeluju na brojne ionske kanale tako da povećavaju provodljivost kalija te smanjuju provodljivost kalcija. Krajnji rezultat ovih promjena dovodi do smanjenih koncentracija unutarstaničnog cAMP-a, hiperpolarizacije stanice, te otpuštanje neurotransmitera (Corbett i sur., 2006; Harrison i sur., 1998).

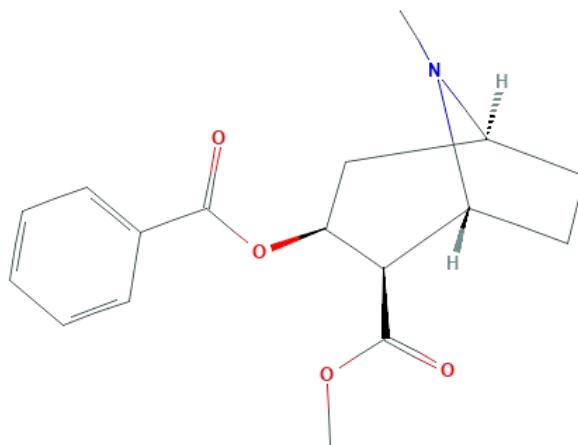
U središnjem živčanom sustavu aktivacija MOP receptora u srednjem mozgu predstavlja glavni mehanizam opioidne analgezije. Morfin se smatra arhetipom MOP agonista, ali djeluje i na DOP i KOP receptore. Iako agonisti na MOP receptorima uzrokuju većinu analgetskih učinaka oni su također i uzrok brojnih nuspojava.

Morfin može uzrokovati smanjenje razine svijesti i euforije, što uzrokuje njegovu zloupotrebu. Također djeluje na dišni sustav, usporavajući ritam disanja te sprječavajući reflekse u respiratornom putu, što ima prednost tijekom anestezije. Ostale nuspojave odnose se na

konstipaciju, mučninu, povraćanje, zadržavanje mokraće, miozu, ukočenost mišića te disforiju kod nekih pojedinaca (Pathan, 2012).

3.4. Kokain

Kokain je primarni alkaloid proizveden u kultiviranim vrstama koke, poput *Erythroxylum coca* i *Erythroxylum novogranatense*, a čini se da je ograničen na članove ovog roda. Postoji oko 230 vrsta opisanih unutar ovog roda (porodica *Erythroxylaceae*) koje nastanjuju tropske krajeve, uključujući Južnu Ameriku i Madagaskar. Sadržaj kokaina u kultiviranim vrstama koke kreće se od 0,2 do 1% suhe težine listova, dok usko povezane divlje vrste ne sadrže više od 0,01% (Docimo i sur., 2012). Čisti kokain prvi put se koristio 80-ih godina 19. stoljeća tijekom operacija oka, nosa i grla jer djeluje na aktivnost središnjeg živčanog sustava kao lokalni anestetik. Međutim, mnoge njegove terapijske primjene sada su zamijenjene sigurnijim lijekovima. Najmoćniji je stimulator ovisnosti živčanog sustava i širom svijeta koristi se kao ilegalna droga.



Slika 5. Strukturna formula kokaina

(Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cocaine#section=2D-Structure>)

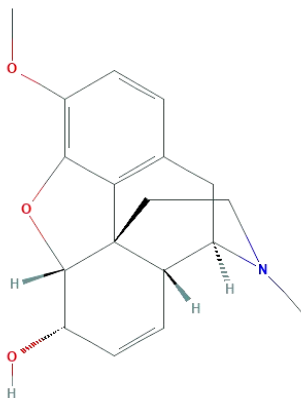
Kokain djeluje na neuronski sustav koji se nalazi na regiji mozga poznatoj kao ventralno tegmentalno područje. To područje je jedno od regija zaduženih za osjećaj ugone. Droga djeluje tako da sprječava napuštanje dopamina iz sinapse te njegovo nakupljanje u sinapsi koje posljedično uzrokuje neprekidno podraživanje neurona. Međutim, kada dopamin napusti sinapsu, signal za ugonu polako nestaje te se proces neuronske komunikacije nastavlja (Wagner, 2003).

Kao i mnoge druge droge koje se zlouporabe, kokain djeluje na mozak mijenjajući signalni put endogenih neurotransmitera. Kokain blokira unos monoaminskih neurotransmitera, dopamina, serotonina i noradrenalina (Carroll i sur., 1992; Lewin i sur., 1992). Ima sličan afinitet prema svakom od ovih monoaminskih transportera (Jayanthi i Ramamoorthy, 2005), međutim, pokazalo se da učinak izvanstaničnog dopamina proizvodi većinu bihevioralnih učinaka koji su povezani s ovisnošću (Trifilieff, 2014).

Mehanizam djelovanja kojim kokain djeluje kao lokalni anestetik je vezanje na i blokiranje natrijevih kanala u staničnoj membrani neurona. Stabilizirajući neuronske membrane, kokain inhibira pokretanje i provođenje živčanih impulsa i stvara reverzibilni gubitak osjeta (PubChem Substance and Compound databases - NCBI - NIH, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cocaine>). Učinak protiv bolova ostvaruje blokiranjem prijenosa impulsa boli iz živaca u mozak, omogućujući mu da se koristi kao lokalni anestetik. U većim dozama može čak blokirati živčane impulse iz mozga u pluća, tako da prestaje disanje što rezultira komom. Suprotno tome, njegovo stimulatorno djelovanje služi za povećanje brzine otkucaja srca, a može dovesti i do kardiovaskularnih komplikacija poput srčane ishemije, infarkta miokarda, miokarditisa, kardiomiopatije, aritmije i disekcije aorte. Klinička upotreba kokaina u moderno doba je primarno u kirurškim zahvatima sluznice gornjeg dišnog sustava i endoskopije (Verlander & Johns 1981).

3.5. Kodein

Kodein pripada izokinolinskim alkaloidima, a nalazi se u manjim količinama u opijumskim glavama maka, iako se sintetizira iz morfina (Kane i sur., 2007). Prvo je identificiran kao poseban spoj u opijumu (osušeni mliječni sok iz nezrelih tobolaca maka), a otkrio ga je 1832. godine francuski kemičar Pierre-Jean Robiquet.



Slika 6. Strukturna formula kodeina

(Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284371#section=Structures>)

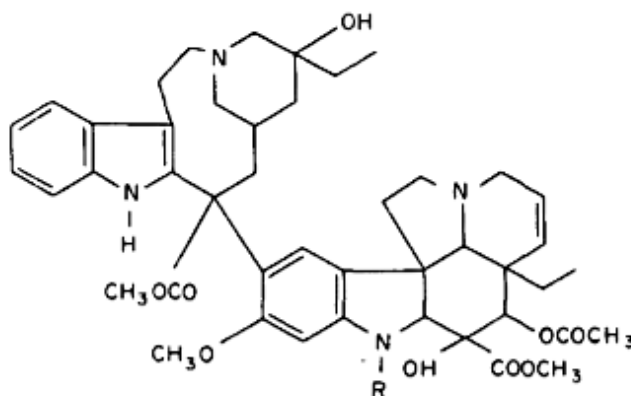
Danas se zbog niske koncentracije kodeina u opijumu lijek za komercijalnu upotrebu proizvodi od morfija (Kane i sur., 2007). Kodein se najčešće daje oralno, u obliku tableta, kapsula, sirupa ili tekuće otopine za ublažavanje boli, suzbijanje kašlja i za kontrolu dijareje (Kane i sur., 2007). Također, kodein se često zloupotrebljava i kao rekreativna droga jer uzrokuje visoko stanje euforije. Da bi kodein djelovao u tijelu, lijek mora dobiti pristup u krvotok nakon gutanja ili ubrizgavanja tako da može biti dopremljen na svoje ciljano mjesto djelovanja. Nakon apsorpiranja, krv transportira kodein na različite dijelove tijela. Kodein suzbija refleks kašlja djelujući na centar za kašalj u mozgu koji se nalazi na produženoj moždini (Kane i sur., 2007).

Dostupni dokazi ukazuju na to da opojni antitusici djeluju na opioidne receptore (Hennies i sur., 1988; Mignat i sur., 1995; Schmidt i sur., 2002). Istraživanja na receptorima za opioide zamorčica i čovjeka pokazale su da su kodein i dihidrokodin selektivniji za μ -opioidni (MOP) receptor od ostalih κ -(KOP) ili δ -(DOP) opioidnih receptora (Mignat i sur., 1995; Kotzer i sur., 2000).

Kodein ublažava bol djelujući na opiodine μ -receptore koji se nalaze na takozvanim putevima boli u središnjem živčanom sustavu. Kodein prigušuje signale boli od leđne moždine koji se prenose do amigdale u mozgu te nastavljaju prema različitim područjima velikog mozga gdje se „prevode“. Protiv dijareje djeluje na način da smanjuje kontraktilne aktivnosti tankog i debelog crijeva te povećava apsorpciju vode iz sadržaja crijeva (Kane i sur., 2007). Kodein je derivat morfina sa slabijim analgetskim i sedacijskim učinkom od morfina. Kodein se metabolizira u morfin pomoću citokrom P450 enzima (CYP) 2D6 (Malm i sur., 2015).

3.6. Vinkristin i vinblastin

Vinkristin i vinblastin, dva alkaloida u kliničkoj primjeni, ekstrahiraju se iz katarantusa, *Catharanthus roseus* (Thirumaran i sur., 2007). Ovi spojevi inhibiraju polimerizaciju tubulina i sprečavaju stvaranje diobenog vretena. Na taj način induciraju zastoj mitoze koji u konačnici vodi do stanične smrti (Thirumaran i sur., 2007). Glavna mjesta toksičnosti vinkristina i vinblastina u čovjeka su živčani i hematopoetski sustav (Thirumaran i sur., 2007). Uz vinkristin i vinblastin, još su dva vinka alkaloida u kliničkoj upotrebi, vinorelbin i vindesin.



Slika 7. Strukturna formula vinblastina ($R = \text{CH}_3$) i vinkristina ($R = \text{CHO}$)

(Izvor: Gout, Wijick & Beer, 1978)

Vinka alkaloide otkrili su pedesetih godina prošlog stoljeća kanadski znanstvenici, Robert Noble i Charles Beer (Noble i sur., 1958). Ovi alkaloidi izolirani su iz lista, korijena i cvijeta. Procjenjuje se da je sadržaj aktivnog alkaloida u listovima vrlo nizak - potrebne su 2 tone listova za izolaciju i pročišćavanje 1 g vinkristina. Vinblastin i vinkristin snažni su kemoterapeutici (Aslam i sur., 2010; Acosta i Rodriguez, 2002; Alor i sur., 2012; Schlaepfer i Mendoza-Espinoza, 2010), inhibiraju leukemiju (Gomes de Moraes i sur., 2011), limfosarkom, limfogranulomatoze i druge zloćudne tumore. Vinblastin se koristi i u liječenju Hodgkinove bolesti.

Glavni mehanizmi citotoksičnosti vinka alkaloida temelje se na njihovoj interakciji s tubulinom i poremećajem funkcije mikrotubula, posebno mikrotubula koji grade mitotički vretenasti aparat, što izravno izaziva zaustavljanje metafaze (Owellen i sur., 1976, Owellen i sur. 1972). Vinka alkaloidi vežu se na tubulin na mjesta različita od mjesta vezivanja taksana, kolhicina, podofilotoksina i gvanozin-5-trifosfata (Downing, 2000). Vezivanje nastaje brzo i može biti obrnuto (Correia & Lobert, 2001). Vezivanje vinka alkaloida na ta mjesta prekida sakupljanje

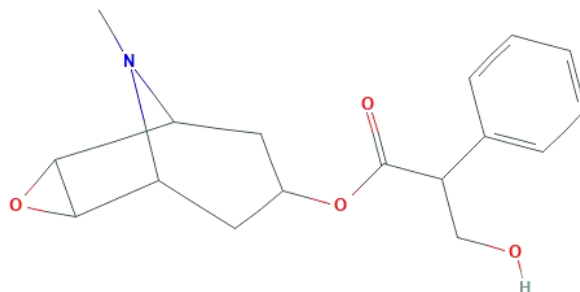
mikrotubula (Jordan i sur., 1992). Vinkristin se veže na β -podjedinicu tubulina koja predstavlja prekusorski protein mikrotubula zaduženih za mitozu i ostale važne stanične funkcije poput transporta supstrata, stanične mobilnosti i strukturnog integriteta te inhibira već spomenutu formaciju mikrotubula (Starobova i Vetter, 2017).

Antiproliferativno djelovanje vinblastina pri niskim koncentracijama proizlazi iz njegove mogućnosti da utječe na dinamiku polimerizacije vretenastih mikrotubula, a ne iz depolarizacije mikrotubula (Toso i sur., 1993). Naime, smatra se da visoke koncentracije vinblastina inhibiraju mitozu tako da depolimeriziraju vretenaste mikrotubule, no pokazalo se da su vrlo niske koncentracije vinblastina snažno inhibirale i dodavanje i gubitak tubulina na rastućim krajevima mikrotubula bez da su značajno depolimerizirale mikrotubule (Jordan & Wilson, 1990). Ovi rezultati pokazuju da niske koncentracije vinblastina djeluju supresivno na dinamiku rasta i skraćivanja specifičnih mitotičkih mikrotubula i da takva supresija vjerojatno interferira s mehanizmima kretanja kromosoma (Toso i sur., 1993).

Vinka alkaloida unosi se intravenskom infuzijom, brzo se prenose u tkiva i polako se uklanjaju primarno metabolizmom jetre i izlučivanjem žuči dok je stopa izlučivanja mokraćom relativno niska. Vinblastin i vinkristin se razlikuju po svojoj toksičnosti. Vinkristin je manje mijelosupresivan, ali uzrokuje veći periferni neurotoksični učinak i djeluje na probavni sustav, uključujući značajan prekid crijevne peristaltike (Gustafson, 2013).

3.7. Skopolamin

Skopolamin, poznat i kao hioscin, tropanski je alkaloid koji je otkrio A. Schmidt. Skopolamin je halucinogeni alkaloid ekstrahiran iz porodice Solanaceae, odnosno roda *Scopolia*, a nalazimo ga i u vrstama *Datura stramonium* i *Hyoscyamus niger* (Alizadeh i sur., 2014). Najviše ga nalazimo u kori i listovima, ali ga ima i u drugim dijelovima biljke (Alizadeh i sur., 2014). Skopolamin se koristi za prevenciju kinetoze, suzbijanje mučnine i povraćanja tijekom operacije te za oporavak od djelovanja anestezije (Jacoby, 2017). Također pomaže u kontroli ili liječenju morske bolesti, pa ga nautičari i ronionci često koriste. Svjetska zdravstvena organizacija (*World Health Organization*) prepoznala je skopolamin kao jedan od osnovnih lijekova koji se koristi oralno, dermalno, intravenski, intramuskularno, te u obliku kapi za oči (Jacoby, 2017).



Slika 8. Strukturna formula skopolamina

(Izvor: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5184#section=Structures>)

Skopolamin je vrlo moćan psihoaktivni lijek koji se koristi kao standardni/referentni lijek za izazivanje amnezije kod sisavaca. Karakteristika ovog alkaloida jest da se subjekti ne sjećaju vremena u kojem su bili pod utjecajem lijeka i gube svaki osjećaj za stvarnost. Učinci se obično tumače kao kolinergični deficit i povezani su s činjenicom da je acetilkolin uključen u memorijske funkcije (Bartus i sur., 1982).

Butilskopolamin (ili hioscin-butilbromid) blokira djelovanje acetilkolina na parasimpatičkim mjestima u glatkim mišićima i sekretornim žlijezdama. Na tome se temelje i njegovi primarni terapijski učinci i nuspojave (Samuels, 2009). Butilskopolamin uzrokuje smanjenu pokretljivost gastrointestinalnog trakta i urogenitalnih putova, koristan je u liječenju grčeva u tim regijama, kod gastroenteritisa, kolitisa, upalne bolesti crijeva, divertikulitisa, bilijarne kolike, cistitisa, ureterne kolike i primarne dismenoreje. Također se koristi za sprečavanje grčeva u gastrointestinalnom traktu prije invazivnih radioloških i dijagnostičkih postupaka kolonoskopije. Inhibicijsko djelovanje na žlijezde u usnoj šupljini, gastrointestinalnom traktu i respiratornom traktu uzrokuje smanjenje njihove aktivnosti, a posljedično smanjenje sekreta. To čini lijek korisnim prije uvođenja u opću anesteziju (Samuels, 2009).

Postoje dokazi koji potkrepljuju njegovu uporabu u liječenju nespecifičnih bolova u trbuhu, sindroma iritabilnog crijeva, rađanja i trudova, dismenoreje, kao dodatak u terapiji bolesnika koji imaju kasni stadij karcinoma crijeva koja se ne mogu operirati i kako bi se olakšala poboljšana razlučivost u određenim tehnikama snimanja.

Štetni učinci tipični su za parasimpatički sustav i uključuju pospanost, proširene zjenice, ubrzan rad srca i suhu kožu, usta i dišne prolaze. Predoziranje skopolaminom može uzrokovati simptome delirija, izgubljenosti, poremećaje pamćenja, paralizu i ukočenost. Kada se skopolamin

prestane uzimati nakon duže uporabe zabilježeni simptomi uključuju vrtoglavicu, mučninu, glavobolju i povraćanje (Spinks, 2011).

4. ZAKLJUČAK

Alkaloidi su vrlo važni spojevi i za biljke i za ljude. Godinama se koriste kao lijekovi za raznovrsne bolesti, poput morfija, kodeina, vinkristina i vinblastina. Alkaloidi imaju širok spektar djelovanja, koriste se kao stimulansi (primjerice nikotin), za potrebe liječenja raka i kinezoza, a nalaze se i u mnogim prehrambenim proizvodima i napitcima (primjerice kofein). Neki alkaloidi poput nikotina koriste i samoj biljci u borbi protiv biljojeda. U tablici 2 nalazi se popis alkaloida opisanih u sklopu u ovog rada, biljne vrste iz kojih su ekstrahirani te njihovi glavni učinci na organizam čovjeka.

Tablica 2. Sumirani prikaz odabranih alkaloida i njihovih pripadajućih karakteristika (prilagođeno na temelju Buchanan i sur., 2000).

Alkaloid	Biljna vrsta	Upotreba
Kofein	<i>Coffea arabica</i>	stimulans za središnji živčani sustav
Nikotin	<i>Nicotiana tabacum</i>	stimulans
Morfin	<i>Papaver somniferum</i>	vrlo otrovan stimulans, analgetik, uzrok respiratornoj paralizi i raku, legalna droga
Kokain	<i>Erythroxylon coca</i>	stimulans za centralni živčani sustav, anestetik, sredstvo za blokiranje adrenergika, droga
Kodein	<i>Papaver somniferum</i>	analgetik i lijek protiv kašlja
Vinkristin i vinblastin	<i>Catharanthus roseus</i>	lijekovi za liječenje leukemije i drugih rakova
Skopolamin	<i>Hyoscyamus niger</i>	antikolinergik, lijek protiv mučnine i morske bolesti

5. LITERATURA

- Acosta, L.L., Rodríguez, F.C. (2002). Instructivo técnico para el cultivo de *Catharanthus roseus* (L.) G. Don Vicaria. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 7, 96-99.
- Ahmad S. (2007). Pharmacology: Introduction of plant constituents and their tests. Department of Pharmacognosy and Phytochemistry, Faculty of Pharmacy, New Delhi, India. https://www.slideshare.net/harish_kakrani/plant-constituents-pharmacognosy-drahmad
- Alizadeh, A., Moshiri, M., Alizadeh, J., Balali-Mood, M. (2014). Black henbane and its toxicity – a descriptive review. *Avicenna journal of phytomedicine*, 4, 297.
- Alor, C.M.J., Gómez, A.R., Huerta, L.E., Pat, F.J.M., González, C.M., De la Cruz, G.C. (2012). Nutrición y crecimiento en fase de vivero de *Catharanthus roseus* (L.) G. Don, *Mimordica charantia* L. y *Azadirachta indica* A. Juss, en el Municipio Centro, Tabasco–México. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de. Plantas Medicinales y Aromáticas*, 11, 163-171.
- Ashihara, H., & Crozier, A. (2001). Caffeine: a well known but little mentioned compound in plant science. *Trends in Plant Science*, 6(9), 407-413.
- Ashihara, H., Monteiro, A. M., Gillies, F. M., Crozier, A. (1996). Biosynthesis of caffeine in leaves of coffee. *Plant Physiology*, 111, 747-753.
- Ashihara, H., Sano, H., & Crozier, A. (2008). Caffeine and related purine alkaloids: biosynthesis, catabolism, function and genetic engineering. *Phytochemistry*, 69, 841-856.
- Aslam, J., Khan, S.H., Siddiqui, Z.H., Zohra, F., Maqsood, M., Bhat, M.A., i sur. (2010). *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. An important drug: It's applications and production. *Pharmacie Globale*, 1, 1-17.
- Balfour, D.J.K. (2009). The neuronal pathways mediating the behavioral and addictive properties of nicotine. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 192, 209–233.
- Baratloo, A., Rouhipour, A., Forouzanfar, M. M., Safari, S., Amiri, M., Negida, A. (2016). The role of caffeine in pain management: a brief literature review. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 6(3), e33193.
- Barrett, S.P.(2004). The hedonic response to cigarette smoking is proportional to dopamine release in the human striatum as measured by positron emission tomography and [11C]raclopride. *Synapse*, 54, 65–71.

- Bartus, R. T., Dean, R., Beer, B., Lippa, A. S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217, 408-414.
- Belvisi, M.G., Stretton, C.D., Barnes, P.J. (1990). Modulation of cholinergic neurotransmission in guinea-pig airways by opioids. *British Journal of Pharmacology*, 100, 131-137.
- Belvisi, M.G., Stretton, C.D., Verleden, G.M., Ledingham, S.J., Yacoub, M.H., Barnes, P.J. (1992). Inhibition of cholinergic neurotransmission in human airways by opioids. *Journal of Applied Physiology*, 72, 1096-1100.
- Benowitz, N. L., Hukkanen, J., & Jacob, P., 3rd (2009). Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 192, 29–60.
- Benowitz, N.L. (1988). Nicotine and smokeless tobacco. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 38, 244–247.
- Benowitz, N. L., Jacob, P., 3rd, Jones, R. T., & Rosenberg, J. (1982). Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 221, 368–372.
- Bianchi, C.P. (1961). The effect of caffeine on radiocalcium movement in frog sartorius. *Journal of General Physiology*, 44, 845-858.
- Bianchi, C.P. (1968). Pharmacological action on excitation-contraction coupling in muscle. Introduction: statement of the problem, *Federation Proceedings*, 28, 1624- 1627.
- Bianchi, C.P. (1975). Cellular pharmacology of contraction of skeletal muscle. In T. Narahashi (Ed.), *Cellular Pharmacology of Excitable Tissues*, Charles C. Thomas, Springfield, 485-519.
- Bradberry, C.W. (2000). Acute and chronic dopamine dynamics in a nonhuman primate model of recreational cocaine use. *Journal of Neuroscience*, 20, 7109–7115.
- Bradberry, C.W., Roth, R.H., (1989). Cocaine increases extracellular dopamine in rat nucleus accumbens and ventral tegmental area as shown by in vivo microdialysis. *Neuroscience Letters*, 103, 97–102.
- Breese, C. R., Marks, M. J., Logel, J., Adams, C. E., Sullivan, B., Collins, A. C., & Leonard, S. (1997). Effect of smoking history on [3H]nicotine binding in human postmortem brain. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 282, 7–13.
- Buchanan, B. B., Gruissem, W., & Jones, R. L. (2000). Biochemistry & molecular biology of plants. *Rockville, Md.: American Society of Plant Physiologists*. 1159-1178.

- Busse, G. D. (2006). Morphine In: *Drugs: The Straight Facts*, (Ed. Triggle, D. J.). Infobase Publishing, New York. 23-52.
- Butcher, R.W., Sutherland, E.W. (1962). Adenosine 3',5'-mono-phosphate in biological materials. I. Purification and properties of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase and use of this enzyme to characterize adenosine 3',5'-phosphate in human urine, *The Journal of Biological Chemistry*, 237, 1244-1250.
- Callaway, J.K., King, R.G., Boura, A.L. (1991). Evidence for peripheral mechanisms mediating the antitussive actions of opioids in the guinea pig. *General Pharmacology*, 22, 1103-1108.
- Carroll, F.I., Lewin, A.H., Boja, J.W., Kuhar, M.J. (1992). Cocaine receptor: biochemical characterization and structure-activity relationships of cocaine analogues at the dopamine transporter. *Journal of Medicinal Chemistry*, 35, 969-981.
- Cauli, O. & Morelli, M.. (2005). Caffeine and the dopaminergic system. *Behavioural Pharmacology*, 16, 63-77.
- Corbett, A.D., Henderson, G., McKnight, A.T., Paterson S.J. (2006). 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. *British Journal of Pharmacology* 147, 153-162.
- Correia, J. J., & Lobert, S. (2001). Physiochemical aspects of tubulin-interacting antimetabolic drugs. *Current Pharmaceutical Design*, 7, 1213-1228.
- Dahlström, A., Lundell, B., Curvall, M., & Thapper, L. (1990). Nicotine and cotinine concentrations in the nursing mother and her infant. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 79, 142-147.
- Dani, J.A., Bertrand, D. (2007). Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 699-729.
- De Luca, V., & Laflamme, P. (2001). The expanding universe of alkaloid biosynthesis. *Current Opinion in Plant Biology*, 4, 225-233.
- Dempsey, D. A., & Benowitz, N. L. (2001). Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Safety*, 24, 277-322.

- Di Chiara, G., Imperato, A., (1988). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 85, 5274–5278.
- Docimo, T., Reichelt, M., Schneider, B., Kai, M., Kunert, G., Gershenzon, J., & D'Auria, J. C. (2012). The first step in the biosynthesis of cocaine in *Erythroxylum coca*: the characterization of arginine and ornithine decarboxylases. *Plant Molecular Biology*, 78, 599-615.
- Downing, K. H. (2000). Structural basis for the interaction of tubulin with proteins and drugs that affect microtubule dynamics. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 16, 89-111.
- Encyclopædia Britannica. *Alkaloid*. Preuzeto 22.09.2020. s <https://www.britannica.com/science/alkaloid>
- Fowler, C.D., Arends, M.A., Kenny, P.J. (2008). Subtypes of nicotinic acetylcholine receptors in nicotine reward, dependence, and withdrawal: Evidence from genetically modified mice. *Behavioral Pharmacology*, 19, 461–484.
- Gobbi, G.P., Ferreri, J.M.A., Ponzoni, M., Levis, A. (2013). Hodgkin lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 85, 216-237.
- Gomes de Moraes, L., Alonso, A.M., Oliveira-Filho, E.C. (2011). Plantas medicinais no tratamento do câncer: Uma breve revisão de literatura. *Universitas: Ciências da Saúde*, Brasília, 9, 77-99.
- Gout, P. W., Wijcik, L. L., & Beer, C. T. (1978). Differences between vinblastine and vincristine in distribution in the blood of rats and binding by platelets and malignant cells. *European Journal of Cancer* (1965), 14, 1167-1178.
- Grobe, N., Lamshöft, M., Orth, R. G., Dräger, B., Kutchan, T. M., Zenk, M. H., Spiteller, M. (2010). Urinary excretion of morphine and biosynthetic precursors in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107, 8147–8152.
- Gustafson, D.L., Page, R.L. (2013). Cancer Chemotherapy. In *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (Fifth Edition)*(Ed. Vail, D.), St. Louis,157-179.
- Harrison, C., Smart, D., Lambert D.G. (1998). Stimulatory effects of opioids. *British Journal of Anaesthesia*, 81, 20–28.
- Hartmann, T. (1999). Chemical ecology of pyrrolizidine alkaloids. *Planta*, 207, 483-495.

- Hennies, H.H., Friderichs, E., Schneider, J.(1988). Receptor binding, analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids. *Arzneimittelforschung* 38, 877-880.
- Hughes, A.D., Hering, S., Bolton, T.B. (1990). The action of caffeine on inward barium current through voltage-dependent calcium channels in single rabbit ear artery cells, *Pflügers Archiv*, 416, 462-466.
- Jacoby, H. I. (2017). Gastric Emptying. *Reference Module in Biomedical Sciences*. 15.
- Jayanthi, L.D., Ramamoorthy, S., (2005). Regulation of monoamine transporters: influence of psychostimulants and therapeutic antidepressants. *Journal of The American Association of Pharmaceutical Scientists*, 7, 728–738.
- Johansson, I.G., Grundstrom, N., Andersson, R.G. (1989). Both the cholinergic and non-cholinergic components of airway excitation are inhibited by morphine in the guinea pig. *Acta Physiologica Scandinavica*, 135, 411-415.
- Johnson, I.S., Wrigh, H.F., Svoboda, G.H., Vlantis, J. (1960). Antitumor principles derived from Vinca rosea Linn I. Vincal leukoblastine and Leurosine. *Cancer Research*, 20, 1017-1022
- Jordan, M. A., Thrower, D., & Wilson, L. (1992). Effects of vinblastine, podophyllotoxin and nocodazole on mitotic spindles. Implications for the role of microtubule dynamics in mitosis. *Journal of Cell Science*, 102, 401-416.
- Jordan, M. A., & Wilson, L. (1990). *Biochemistry* 29, 2730- 2739.
- Kane, B. M. (2007). *Codeine*. In: *Drugs: The Straight Facts*, (Ed. Triggler, D. J.). Infobase Publishing. New York. 15-48
- Karlsson, J.A., Lanner, A.S., Persson, C.G. (1990). Airway opioid receptors mediate inhibition of cough and reflex bronchoconstriction in guinea pigs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 252, 863-868.
- Kessler A., Halitschke R., Baldwin I.T. (2004) Silencing the jasmonate cascade: Induced plant defenses and insect populations. *Science*, 305, 665–668.
- Kimbrough, D. (2019). Vaping: What You Need To Know, *ChemMatters*.
<https://www.acs.org/content/acs/en/education/resources/highschool/chemmatters/past-issues/2019-2020/dec-2019/vaping.html>
- Kirby, G.M. (1967). Biosynthesis of the Morphine Alkaloids. *Science* 155(3759), 170-173.
- Koob, G.F., Volkow, N.D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35, 217–238.

- Kotzer, C.J., Hay, D.W., Dondio, G., Giardina, G., Petrillo, P., Underwood, D.C. (2000). The antitussive activity of delta-opioid receptor stimulation in guinea pigs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 292, 803-809.
- Kuba, K. (1980). Release of calcium ions linked to the activation of potassium conductance in a caffeine treated sympathetic neurone, *The Journal of Physiology*, 298, 251-269.
- Kuba, K., Nishi, S. (1976). Rhythmic hyperpolarization and depolarization of sympathetic ganglion induced by caffeine, *Journal of Neurophysiology*, 39, 547-563.
- Lewin, A.H., Gao, Y.G., Abraham, P., Boja, J.W., Kuhar, M.J., Carroll, F.I., (1992). 2 β -Substituted analogues of cocaine. Synthesis and inhibition of binding to the cocaine receptor. *Journal of Medicinal Chemistry* 35, 135–140.
- Lindell, G., Lunell, E., & Graffner, H. (1996). Transdermally administered nicotine accumulates in gastric juice. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 51, 315–318.
- Loyola-Vargas, V.M., Sánchez-Iturbe, P., Canto-Canché, B., Gutiérrez-Pacheco, L., Gálaz-Ávalos, R., Moreno-Valenzuela, O. (2004). Biosíntesis de los alcaloides indólicos. Una revisión crítica. *Revista de la Sociedad Química de México*, 48, 67-94.
- Markou, A. (2008). Neurobiology of nicotine dependence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 363, 3159–3168.
- Meissner, C.F.W. (1819). Über Pflanzenalkalien: II. Über ein neues Pflanzenalkali (Alkaloid), *Journal für Chemie und Physik*, 25, 379–381.
- Mekhail-Ishak, K., Lavoie, P.A., Sharkawi, M. (1987). Effects of caffeine and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate on adenosine triphosphate-dependent calcium uptake by lysed brain synaptosomes, *Brain Research*, 426, 62-68.
- Mignat, C., Wille, U., Ziegler, A. (1995). Affinity profiles of morphine, codeine, dihydrocodeine and their glucuronides at opioid receptor subtypes. *Life Science* 56, 793-799.
- Moudi, M., Go, R., Yien, C. Y. S., & Nazre, M. (2013). Vinca alkaloids. *International Journal of Preventive Medicine*, 4, 1231.
- Neumann B, Hu W, Nigro K, Gilliam AC. (2007). Aggressive histiocytic disorders that can involve the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 56, 302-316.
- Noble, R.L., Beer, C.T., Cutts, J.H. (1958). Role of chance observations in chemotherapy: *Vinca rosea*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 76, 882–894.

- Novak, B. H., Hudlicky, T., Reed, J. W., Mulzer, J., & Trauner, D. (2000). Morphine synthesis and biosynthesis-an update. *Current Organic Chemistry*, 4, 343-362.
- Owellen, R. J., Hartke, C. A., Dickerson, R. M., Hains, F. O. (1976). Inhibition of tubulin-microtubule polymerization by drugs of the *Vinca* alkaloid class, *Cancer Research*, 36, 1499-1592.
- Owellen, R. J., Owens, A. H. Jr., Donigian, D. W. (1972). The binding of vincristine, vinblastine, and colchicine to tubulin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 47, 685-691.
- Pathan, H., & Williams, J. (2012). Basic opioid pharmacology: an update. *British Journal of Pain*, 6, 11–16.
- Perry, D. C., Dávila-García, M. I., Stockmeier, C. A., & Kellar, K. J. (1999). Increased nicotinic receptors in brains from smokers: membrane binding and autoradiography studies. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 289, 1545–1552.
- Pubchem. *Cocaine*. Preuzeto 20.07.2020. s <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cocaine>
- Rice, K.C. (1980). Synthetic opium alkaloids and derivatives. A short total synthesis of (+-)-dihydrothebainone, (+-)-dihydrocodeinone, and (+-)-nordihydrocodeinone as an approach to a practical synthesis of morphine, codeine, and congeners. *The Journal of Organic Chemistry*, 45, 3135–3137
- Rinner, U., Hudlicky, T. (2011). Synthesis of morphine alkaloids and derivatives. In *Alkaloid Synthesis* (Ed. Springer), Berlin, Heidelberg. 33-66.
- Saunders, J. W., & Bush, L. P. (1979). Nicotine biosynthetic enzyme activities in *Nicotiana tabacum* L. genotypes with different alkaloid levels. *Plant Physiology*, 64, 236-240.
- Samuels, L.A. (2009). Pharmacotherapy Update: Hyoscine Butylbromide in the Treatment of Abdominal Spasms. *Clinical Medicine: Therapeutics*, 3, 648-655.
- Schevelbein, H., Eberhardt, R., Loeschenkohl, K., Rahlfs, J., Bedall, J.K., (1973) Absorbtion of nicotine through the oral mucosa-Imeasurement of nicotine concentration in the blood after application of nicotine and total particulate matter. *Agents and actions* 3, 259–264.
- Schlaepfer, L., Mendoza-Espinoza, J.A. (2010). Las plantas medicinales en la lucha contra el cáncer, relevancia para México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 41, 18-27.

- Schmidt, H., Vormfelde, S., Klinder, K., Gundert-Remy, U., Gleiter, C.H., Skopp, G., Aderjan, R., Fuhr, U. (2002). Affinities of dihydrocodeine and its metabolites to opioid receptors. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 91, 57-63.
- Smith, H., Qualls, C., Prairie, B., Padilla, L.A., Rayburn, W.F., Key, C.R. (2003). Trends in gestational choriocarcinoma: A 27 year perspective. *Obstetrics and Gynecology*, 102, 978-987.
- Sorg, B.A., Davidson, D.L., Kalivas, P.W., Prasad, B.M., (1997). Repeated daily cocaine alters subsequent cocaine-induced increase of extracellular dopamine in the medial prefrontal cortex. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 281, 54–61.
- Spinks, A., & Wasiak, J. (2011). Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. *The Cochrane database of systematic reviews* 6, CD002851. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002851.pub4>
- Starobova, H., Vetter, I. (2017). Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 31, 174.
- Steppuhn A., Gase K., Krock B, Halitschke R., Baldwin I.T. (2004) Nicotine's defensive function in nature. *PLoS Biology*, 2:E217. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0020217>
- Thirumaran, R., Prendergast, G. C., & Gilman, P. B. (2007). Chapter 7 - Cytotoxic Chemotherapy in Clinical Treatment of Cancer, In *Cancer immunotherapy* (Ed. George C. Prendergast, G.C., Jaffee, E.M.), *Academic Press*. 101-116.
- Toso, R. J., Jordan, M. A., Farrell, K. W., Matsumoto, B., & Wilson, L. (1993). Kinetic stabilization of microtubule dynamic instability *in vitro* by vinblastine. *Biochemistry*, 32, 1285-1293.
- Trifilieff, P., Martinez, D. (2014). Chapter 5 - Cocaine: Mechanism and Effects in the Human Brain. In: *The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System*, (Ed.: Madras, B., Kuhar, M.), *Academic Press*, 103-133.
- Verlander, J.M., Johns, M.E. (1981). The clinical use of cocaine. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 14, 521-531.
- Wagner, H.L. (2003). Cocaine. In: *Drugs: The Straight Facts* (Ed. Triggle, D.J.), *Infobase publishing*. New York, 36-48.

- Warwick, O.H., Dart, J.M.M., Brown, T.C. (1960). Some biological effects of vincalkeboblamine, an alkaloid in *Vinca rosea* Linn in patients with malignant disease. *Cancer Research*, 20, 1032-1040.
- Wink, M. (2011). Annual plant reviews, biochemistry of plant secondary metabolism (Ed. Wink, M.) *Blackwell Publishing*, 40, 1983
- Xu, S., Brockmüller, T., Navarro-Quezada, A., Kuhl, H., Gase, K., Ling, Z., ... & Lyons, E. (2017). Wild tobacco genomes reveal the evolution of nicotine biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114, 6133-6138.
- Yang, L., & Stöckigt J. (2010). Trends for diverse production strategies of plant medicinal alkaloids. *Natural Product Reports*, 27, 1469-1479.
- Zenkner, F. F., Margis-Pinheiro, M., & Cagliari, A. (2019). Nicotine biosynthesis in nicotiana: a metabolic overview. *Tobacco Science*, 56, 1-9.
- Ziegler, J., & Facchini, P. J. (2008). Alkaloid biosynthesis: metabolism and trafficking. *Annual Review of Plant Biology*, 59, 735-769.
- Zylka, M.J. (2001). Pain-relieving prospects for adenosine receptors and ectonucleotidases. *Trends in Molecular Medicine*, 17, 188–196.
- Chemical Entities of Biological Interest. *Morphine*. Preuzeto 20.07.2020. s www.ebi.ac.uk/chebi/searchId.do?chebiId=CHEBI:17303
- Pubchem. *Cocaine*. Preuzeto 20.07.2020. s <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cocaine#section=2D-Structure>
- Pubchem. *Codeine*. Preuzeto 20.07.2020. s <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284371#section=Structures>
- Pubchem. *Scopolamine*. Preuzeto 20.07.2020. s <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5184#section=Structures>

6. SAŽETAK

Alkaloidi su jedna od najvećih skupina biljnih specijaliziranih metabolita zbog svoje raznolikosti struktura i biosintetskih puteva. Morfij je prvi alkaloid izoliran 1804. godine u kristalnom obliku iz opijumskog maka. Više od 20 000 alkaloida izolirano je od otkrića morfija. Niskomolekularni su spojevi koji su alkalni zbog prisustva heterocikličkog prstena koji sadrži dušikov atom. Te spojeve proizvode uglavnom cvjetnice i neke životinje. Neke biljne porodice kao Papaveraceae, Ranunculaceae, Amaryllidaceae, Solanaceae, Apocynaceae, Asteraceae, Berberidaceae, Boraginaceae, Fabaceae vrlo su bogate alkaloidima. Alkaloidi su zanimljiva skupina spojeva širokog spektra djelovanja, nepoželjnih i poželjnih učinaka na životinjske i ljudski organizam. Djeluju antibakterijski, antimitotički, protuupalno, analgetski, lokalno anestetski, hipnotički, psihotropno i protiv tumora. Obuhvaćaju neuroaktivne molekule, poput kofeina i nikotina, te djeluju kao stimulansi i lijekovi, primjerice kodein, morfij, vinblastin i vinkristin.

7. SUMMARY

Alkaloids are basically one of the largest groups of plant-specialized metabolites as a result of their diversity of structures and biosynthetic pathways. In 1804, morphine was the first alkaloid to be isolated in crystalline form from opium poppy. Since the discovery of morphine, more than 20,000 alkaloids have been isolated. Low molecular weight compounds are alkaline due to the presence of a heterocyclic ring containing a nitrogen atom. These compounds are mostly produced by flowering plants and some animals. Some plant families like Papaveraceae, Ranunculaceae, Amaryllidaceae, Solanaceae, Apocynaceae, Asteraceae, Berberidaceae, Boraginaceae, Fabaceae are very rich in alkaloids. Alkaloids as such are an interesting group of compounds with a broad spectrum of overall effectiveness, and undesirable and desirable effects on animal and human organisms. They have antibacterial, antimitotic, anti-inflammatory, analgesic, local anesthetic, hypnotic, psychotropic and antitumor effects. Finally, alkaloids also include neuroactive molecules, such as caffeine and nicotine, and act as stimulants and drugs, some of which include codeine, morphine, vinblastine and vincristine.