

Lect. univ. dr. farm. pr. **Mona Luciana GĂLĂȚANU**

Asist. univ. dr. farm. sp. **Mariana PANȚUROIU**

Lect. univ. dr. farm. pr. **Elena TRUȚĂ**

Toxicitatea compușilor chimici vegetali

EDITURA UNIVERSITĂȚII „TITU MAIORESCU” • EDITURA HAMANGIU

București, 2023

3. Principii active vegetale cu potențial toxic

3.1. Heterozide cianogenetice

Glicozidele cianogenetice, denumite și heterozide cianogene sunt fitotoxine naturale produse de peste 2000 de specii de plante, dintre care multe sunt consumate de om. Structural sunt compuși 2-hidroxi-nitril-O-glicozidați care prin hidroliză enzimatică sau în mediu slab acid eliberează o moleculă de acid cianhidric, un compus carbonilic (aldehidă sau cetonă) și una sau mai multe oze.

Glicozidele cianogenetice sunt comune în anumite familii, ca: *Fabaceae*, *Rosaceae* (genurile *Prunus*, *Malus*, *Pyrus*, *Cydonia*), *Linaceae*, *Asteraceae*, *Euphorbiaceae*, *Passifloraceae*, *Scrophulariaceae*, etc.

Multe specii de plante consumate de om conțin glicozide cianogenice inclusiv manioc (*Manihot esculenta* Crantz.), sorg (*Sorghum bicolor* (L.) Moench.), cocoyam (*Colocasia esculenta* L. și *Xanthosoma sagittifolium* L.), bambus (*Bambusa vulgaris* Schrad. ex J.C.Wendl.), măr (*Malus dosmética* Borkkh.) și cais (*Prunus ameniaca* L.).

Glicozidele cianogenetice sunt metaboliți secundari, cu structură diversificată și cu rol fiziologic de apărare a plantei împotriva bacteriilor, ciupercilor, insectelor și prădătorilor. Sunt derivați a cinci aminoacizi (vanilina, izoleucina, leucina, fenilalanina și tirozina) și ai aminoacidului neproteino-gen, ciclopentil glicina.

Linamarina (din specii de *Linum usitatissimum* L. și *Phaseolus lunatus* L.) și lotaustralina (*Lotus australis* L. și *Trifolium repens* L.) sunt derivate din vanilină, izoleucină și leucină, în timp ce amigdalina și prunasina sunt derivate de fenilalanină.

Calea biosintetică generică pentru producerea glicozidelor cianogenetice din aminoacizi prin intermediul aldoximelor este prezentată în Figura 6.

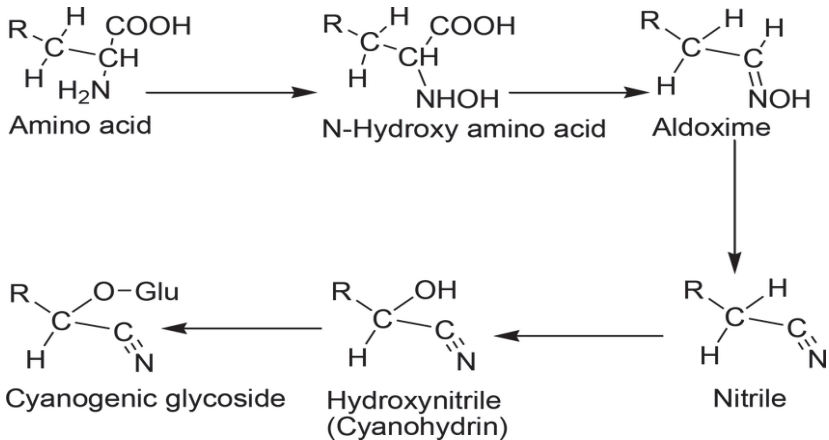


Fig. 6. Biosinteza heterozidelor cianogenice
(www.researchgate.net)

Hidroliza glicozidelor cianogenetice este realizată de enzimele β -glucozidaze, care facilitează scindarea fragmentului de carbohidrat al heterozidei pentru a produce acid cianhidric și o aldehydă sau cetonă, așa cum este ilustrat în Figura 7. Etapa finală care produce compusul toxic, HCN, este catalizată de enzima hidroxinitril-liaza, care este prezentă în plantele cianogenetice.

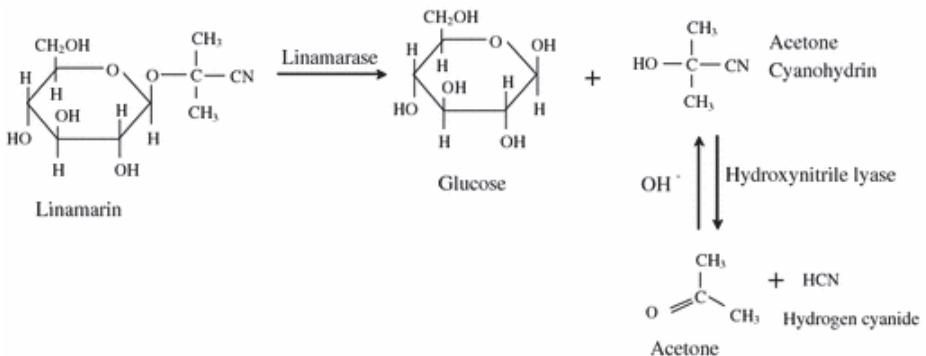


Fig. 7. Hidroliza enzimatică a compușilor cianogenici (linamarina)
(www.researchgate.net)

Glicozidele cianogene linamarina (α -hidroxibutironitril- β -d-gluco-piranozid) și lotaustralina (etil-linamarina) sunt distribuite în vacuolele celulare, în timp ce enzima linamaraza se găsește în peretele celular. Procesul de conversie a glicozidelor cianogenetice în acid cianhidric (HCN) este inițiat prin ruperea celulelor vegetale care are loc în timpul zdrobirii materialului vegetal, fie în timpul consumului, fie în timpul procesării plantei alimentare. Cianogenele reziduale din produsele alimentare sunt sursa primară de toxicitate pentru a forma cianura. În general, cantități mici de cianură sunt detoxificate în mod natural de enzimele celulare și tiosulfații prezenți în țesuturi.

La plantele comestibile, nivelurile de cianură sunt reduse semnificativ în timpul procesării la un nivel acceptat de Organizația pentru Alimentație și Agricultură (OAA) / Organizația Mondială a Sănătății (OMS) de 10 mg/kg greutate uscată. Cu toate acestea, atunci când sunt procesate slab, concentrații letale ale cianogenilor pot apărea în produsele comestibile finale [23].

Intoxicația acută cu cianură atribuită efectelor toxice ale glicozidelor cianogene apare atunci când nivelul de cianură depășește limita pe care o poate detoxifica organismul. La om, ionul de cianură (CN⁻) are afinitate puternică pentru fierul trivalent (Fe³⁺) al citocrom-oxidazei și este ușor absorbit din tractul intestinal și respirator. Astfel, cianura inhibă citocrom-oxidaza împiedicând utilizarea oxigenului și conducând la hipoxie citotoxică. Acest lucru determină o scădere a utilizării oxigenului în țesuturi. În plus, se observă creșteri ale nivelului de glucoză și acid lactic din sânge și o scădere a raportului adenosin trifosfat/adenosin difosfat ATP/ADP. Expunerea acută la cianură afectează negativ în principal sistemul nervos central și sistemele cardiovascular, endocrin și respirator. Semnele clinice ale intoxicației acute cu cianură pot include respirație accelerată, scăderea tensiunii arteriale, amețeli, cefalee, dureri de stomac, vărsături, diaree, confuzie, cianoză și convulsii urmate de comă și moarte.

Doza letală medie de cianură pe cale orală la adulți este estimată a fi în intervalul de 50-200 mg.

Intoxicația cronică

Expunerea prelungită la niveluri scăzute de cianură este asociată cu mai multe afecțiuni, mai ales în rândul populațiilor care consumă manioc.

Malnutriția, malformațiile congenitale, tulburările neurologice și mielopatia au fost atribuite toxicității cronice cu cianuri. Expunerea cronică la cianură a fost studiată în regiunile africane în care populațiile consumă cantități mari de rădăcină de manioc. Manifestările neurologice în rândul indivizilor afectați includ hiperreflexia simetrică a membrelor superioare, pareza spastică simetrică a membrelor inferioare, diminuarea acuității vizuale, neuropatia periferică, semne cerebeloase și surditate.

Konzo Konzo, care înseamnă picioare „legate” în limba Yaka din regiunea Kwango din Republica Congo, este o boală neurologică cu afectare selectivă a neuronului motor superior, asociată în mare parte cu un consum ridicat de cianogene din rădăcinile slab procesate de manioc, combinat cu o dietă deficitară în proteine. Populațiile care depind exclusiv de manioc au o incidență mare de gușă endemică și cretinism. Efectul endocrin se poate datora formării de tiocianat, un metabolit mai puțin toxic al cianurii [24].

Există două mecanisme primare de detoxifiere a cianurii ingerate în organism. Calea principală decurge din conversia cianurii într-un tiocianat mai puțin toxic pentru sistemul nervos central. Acest proces este catalizat de enzima rodaneza prezentă în majoritatea țesuturilor. Alt mecanism include legarea hidroxicobalaminei (vitamina B12) de cianură pentru a forma ciancobalamina.

Tratamentul pacienților intoxicați cu cianhidrine constă în spălături gastrice, oxigenoterapie, chelarea ionilor cian cu hidroxicobalamina în perfuzie și stimularea proceselor de dezintoxicare cu tiosulfat de sodiu.

3.2. Heterozide cardiotonice

Glicozidele cardiotonice sunt substanțe larg răspândite în natură, sintetizate de diferite specii de plante și amfibieni. Se găsesc în numeroase genuri din familiile *Apocynaceae*, *Asclepiadaceae*, mai restrâns în genuri ale familiilor *Scrophulariaceae*, *Ranunculaceae*, *Fabaceae*, *Liliaceae*.

Structura lor chimică este foarte asemănătoare constând dintr-un inel steroidic (ciclopentanperhidrofenantren) cu inelele A/B, B/C și C/D legate cis-trans-cis, care prezintă la C17 o lactonă nesaturată, orientată β , cu cinci sau

șase atomi de carbon și o parte glucidică formată din una sau mai multe oze, legate eteric de obicei la gruparea hidroxil din poziția 3 a nucleului de bază.

În funcție de structura lactonei nesaturate se deosebesc: cardenolide-compuși cu lactona pentaatomică și bufadienolide – compuși cu lactona hexaatomică, conform structurilor prezentate în Figura 8.

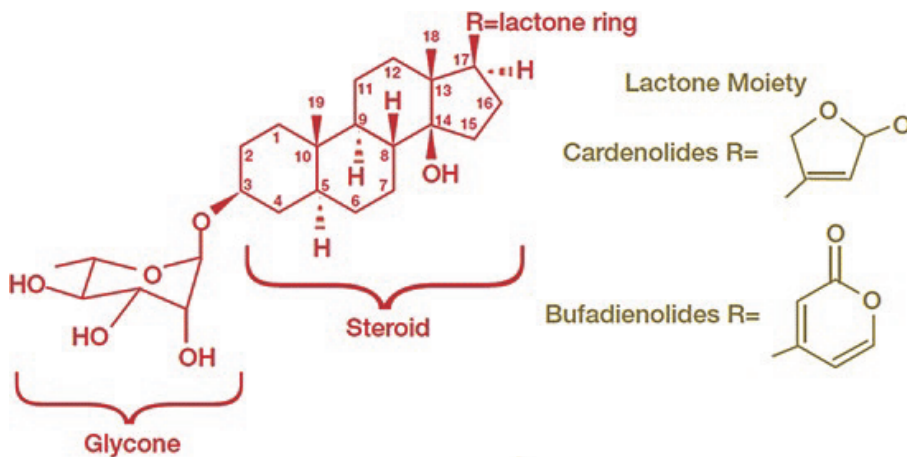
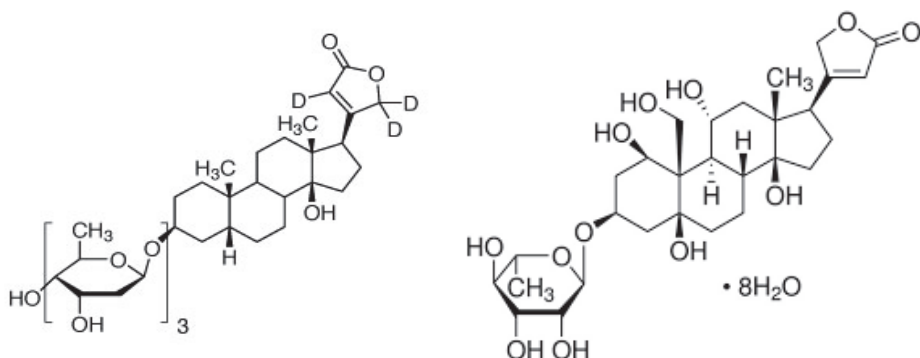


Fig. 8. Structura chimică generală a glicozidelor cardiotonice
(www.researchgate.net)

Unele din cele mai cunoscute glicozide cardiotonice sunt: digoxina, oleandrina, G-strofantidina (ouabaina), K-strofantidina și bufalina, prezentate în Figura 9.

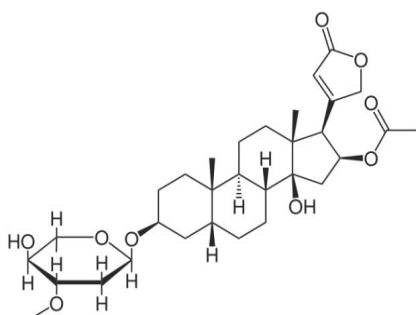
Glicozidele cardiotonice sunt compuși naturali identificați în diverse specii de plante; unele dintre ele sunt prezentate în tabelul II.

A acțiune cardi tonică prezintă doar compușii lactonici cu radicalii de la C3, C10, C14 și hidrogenul de la C5 orientați β [20].

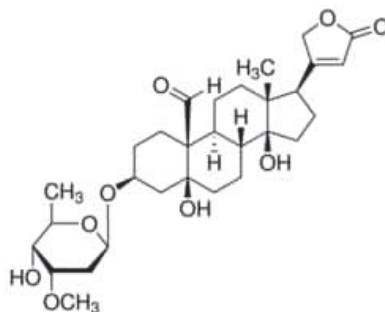


digoxina

ouabaina



oleandrina



K-strofantidina

Fig. 9. Structura chimică a unor glicozidelor cardiotonice

Tabelul II. Surse de glicozide cardiotonice

Denumire științifică	Denumire comună	Glicozide cardiotonice (GC)	Tip GC
<i>Adonis vernalis</i>	rușcuța de primăvară	adonitoxigenol, strofantigenol, strofandogenol	cardenolide
<i>Convallaria majalis</i>	mărgăritar	convalozida, convalotoxozida, convalataxol	cardenolide