

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y
AGROPECUARIAS
DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES



BIBLIOTECA CENTRAL

“TOXICOLOGÍA Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE
ALCALOIDES DE LOS Lupinos”

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
LICENCIADO EN BIOLÓGÍA
P R E S E N T A
ANGELICA DEL SAGRARIO VALENCIA VILLALVAZO
ZAPOPAN, JAL., NOVIEMBRE DEL 2001



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

COORDINACIÓN DE CARRERA DE LA LICENCIATURA EN BIOLOGÍA

COMITÉ DE TITULACIÓN

**C. ANGÉLICA DEL SAGRARIO VALENCIA VILLALVAZO
P R E S E N T E .**

Manifestamos a Usted que con esta fecha a sido aprobado su tema de titulación en la modalidad de TESIS con el título "TOXICOLOGÍA Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE ALCALOIDES DE LOS Lupinos", para obtener la Licenciatura en Biología

Al mismo tiempo le informamos que a sido aceptado como Director de dicho trabajo al M.C. MARIO ALBERTO RUIZ LÓPEZ y como asesores a los M.C. JUAN FRANCISCO ZAMORA NATERA Y JOSÉ ARMANDO ARIAS GARCÍA.

**A T E N T A M E N T E
" PIENSA Y TRABAJA "**

Las Agujas, Zapopan, Jal. 21 de agosto del 2000

**DRA. MÓNICA ELIZABETH RIOJAS LÓPEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE TITULACIÓN**

Alma Rosa Villalobos
**DRA. ALMA ROSA VILLALOBOS ARÁMBULA
SECRETARIO DEL COMITÉ DE TITULACIÓN**

c.c.p. M.C. MARIO ALBERTO RUIZ LÓPEZ .- Director del Trabajo.
c.c.p. M.C. JUAN FRANCISCO ZAMORA NATERA.- Asesor del Trabajo
c.c.p. M.C. JOSÉ ARMANDO ARIAS GARCÍA.- Asesor del Trabajo
c.c.p. Expediente del alumno

MERL/ARVA/mam*



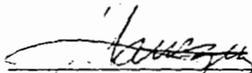
BIBLIOTECA CENTRAL

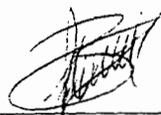
DRA. MÓNICA ELIZABETH RIOJAS LÓPEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE TITULACIÓN
DE LA DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES
DE LA UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA
P R E S E N T E

Por medio de la presente, nos permitimos informar a Usted, que habiendo revisado el trabajo de tesis que realiza la pasante Angélica del Sagrario Valencia Villalvazo, con código 091029855, con el título: "TOXICOLOGÍA Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE ALCALOIDES DE LOS LUPINOS". Consideramos que ha quedado debidamente concluido, por lo que ponemos a su consideración el escrito final para autorización de impresión y en su caso programación de fecha de exámenes de tesis y profesional respectivos.

Sin otro particular, agradecemos de antemano la atención que se sirva brindar a la presente y aprovechamos la ocasión para enviarle un cordial saludo.

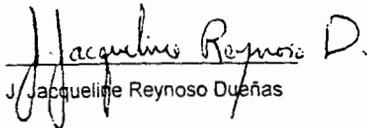
A T E N T A M E N T E
Las Agujas, Zapopan, Jal., a 25 de junio del 2000.

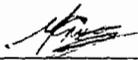

M. en C. Mario Ruiz López
Director de Tesis


M. en C. Juan Francisco Zamora Natera
Asesor


M. en C. José Armando Arias García
Asesor

Sinodales


J. Jacqueline Reynoso Dueñas


M. en C. Ma. Cruz Arriaga


M. en C. Juan Francisco Zamora Natera

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS y la Virgen por este logro y dejarme vivirlo.

Mis padres Francisco Valencia y Ana María Villafvazo por su apoyo incondicional y su cariño en todos los momentos de mi vida. "Gracias", los quiero mucho.

Mis hermanos Ana, Nora, Luz, José, Frank y Juan.

Al Director M. en C. Mario Ruiz por su ayuda, paciencia y profesionalismo para la realización de la tesis.

Al M. en C. Armando Arias (asesor), Jacqueline Reynoso Dueñas (sinodal) y M. en C. Ma. Cruz Arriaga (sinodal), por su ayuda y observaciones para la realización de la tesis.

Pero muy en Especial a mi maestro, asesor, sinodal y Amigo M. en C. Francisco Zamora Natera por su apoyo, paciencia, comprensión y sobre todo dedicación para la realización de la tesis. Muchas Gracias "PANCHO".

CONTENIDO

RESUMEN.....	1
I. INTRODUCCION.....	1
II. JUSTIFICACIÓN.....	3
III. OBJETIVO.....	3
VI .METODOLOGÍA.....	4
V. REVISIÓN DE LITERATURA.....	5
5.1. Generalidades sobre la familia Leguminosae.....	5
5.2. Antecedentes históricos y distribución geográfica del género <i>Lupinus</i> . 7	7
5.2.1. Clasificación botánica del género <i>Lupinus</i>	12
5.2.2. Descripción morfológica del género <i>Lupinus</i>	12
5.2.3. Importancia del género.....	16
5.2.4 Los lupinos del Viejo Mundo.....	16
5.3 Alcaloides.....	18
5.3.1 Alcaloides de los lupinos.....	19
5.3.2 Toxicidad de los alcaloides.....	23
5.3.3 Actividad biológica de los alcaloides.....	27
5.3.3.1 Actividad biológica de los alcaloides como insecticida.....	29
5.3.3.2 Actividad biológica de los alcaloides como Fungicida.....	30
5.3.3.3 Actividad biológica de los alcaloides como herbicida.....	31
5.3.3.4 Actividad biológica de los alcaloides como bactericida.....	32
5.4 Farmacología.....	33
VI. CONCLUSIONES.....	36
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	37

RESUMEN

El presente trabajo consistió en realizar una revisión bibliográfica sobre la actividad biológica y la toxicología de los alcaloides presentes en semillas de especies del género *Lupinus*. Para cumplir con el propósito del estudio se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de datos en los diferentes bancos de información. Asimismo se realizaron visitas a diversas bibliotecas especializadas tanto de la Universidad de Guadalajara como otras instituciones nacionales (UNAM, IPN). La información obtenida permitió evidenciar lo siguiente: a pesar del alto valor nutricional de las especies de *Lupinus* el contenido de alcaloides limitan su consumo tanto para la alimentación humana como animal. Las especies silvestres no se reportan como plantas forrajeras, ya que pueden ocasionar la muerte del ganado que las consumen debido principalmente a alto contenido de alcaloides. Las especies domesticadas como *L. albus*, *L. luteus* y *L. angustifolius* que contienen niveles de alcaloides $< 0.02\%$ son seguras tanto para el consumo humano como animal. La eliminación de alcaloides por diferentes métodos de extracción es común para reducir los niveles de éstos en las semillas. La recuperación de alcaloides y su evaluación sobre el efecto de diferentes organismos fue demostrada por diferentes investigadores, los cuales indicaron que éstos podrían ser utilizados para controlar diferentes organismos que atacan a los cultivos. Aunque el efecto farmacológico ha sido menos estudiado, la literatura sugiere que se continúen haciendo investigaciones con los alcaloides en el área. La información que se logró reunir en este trabajo puede ser de gran importancia para realizar investigaciones sistemáticas con los alcaloides de estos recursos vegetales que crecen en el estado de Jalisco, ya que existe la posibilidad de recuperar estos compuestos y buscar posibles vías de utilización tanto en la agricultura como en la farmacología.

I. INTRODUCCIÓN

En el Laboratorio de Biotecnología del Departamento de Botánica y Zoología del Centro Universitario Ciencias Biológicas y Agropecuarias se realizan investigaciones con el propósito de caracterizar nutricionalmente las semillas de las especies del género *Lupinus* (Leguminosae), que se encuentran ampliamente distribuidas en diferentes localidades del estado de Jalisco. Los resultados obtenidos han revelado, que estas semillas presentan un contenido de proteínas superior al 40%, casi el doble de la mayoría de esta familia, comparable a la soya y a las especies domesticadas de este mismo género. A pesar de las ventajas nutricionales de estas especies, la mayor limitante para ser consideradas como una fuente alternativa de alimento, son los altos niveles de alcaloides que contienen, principalmente en las semillas. Estas sustancias no solamente dan un sabor extremadamente amargo si no que pueden provocar toxicidad.

Debido a ésto, se requiere reducir la concentración de los alcaloides sobre todo los más tóxicos a niveles inocuos, por lo que se ha fijado un nivel de seguridad en los lupinos de 0.02% o inferior de alcaloides para emplearse en alimentación humana o animal (Sotelo y Lucas, 1995).

En este sentido se han realizado diversos estudios para la eliminación de dichas sustancias a través de diferentes métodos como son: el método tradicional de desamargado con agua que consiste en un proceso de remojo, cocción y lavado en agua corriente durante varios días, este método es empleado desde hace milenios por los productores de lupino del área andina y el mediterráneo.

Otra alternativa es por procesamientos tecnológicos, que consisten en extraer las sustancias amargas con el uso de diferentes solventes orgánicos. Otro método tecnológico que se practica actualmente, es la obtención de proteína en forma de concentrados y aislados proteicos, ya que el producto obtenido muestra una riqueza proteica mayor al 90% y una fuerte reducción de alcaloides (Muzquiz, 1982; Dávila *et al.*, 1998; García *et al.*, 1998).

Sin embargo, lo más práctico ha sido el mejoramiento genético, realizado por el genetista Alemán von Sengbusch en los años 1928-1930, el cual seleccionó como mutantes naturales las primeras plantas con bajos niveles de alcaloides (López-Bellido y Fuentes, 1991).

No obstante, se tiene reportado que los alcaloides de *Lupinus* además de ser tóxicos presentan una actividad biológica como antiarrítmico y depresor del Sistema Nervioso Central además inhibidores o repelentes contra insectos, hongos y bacterias patógenas por lo que podrían ser utilizados en farmacología y como posible fuente de plaguicidas naturales (Wink, 1994).

Sin duda alguna la eliminación o reducción de alcaloides por cualquiera de los métodos referidos puede ser posible. Sin embargo, debido a sus propiedades es necesario aprovechar estos metabolitos una vez que son separados de las plantas, por lo que existe la inquietud en el Laboratorio de Biotecnología por explorar la posibilidad de recuperar estos compuestos y buscar posibles vías de utilización.

II. JUSTIFICACIÓN

Actualmente se ha desarrollado bastante información en relación a las propiedades farmacológicas y actividad biológica de los extractos alcaloideos y alcaloides puros de especies de lupinos nativos de Europa contra insectos, bacterias y hongos patógenos, por lo que es de gran importancia obtener, organizar y procesar dicha información que será de gran utilidad en el desarrollo de investigaciones con los alcaloides y extractos de los lupinos que crecen en el estado de Jalisco.

III. OBJETIVO

Elaborar un documento monográfico sobre la actividad biológica y toxicología de los alcaloides presentes en semillas de especies del género *Lupinus*.

IV. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda de información bibliográfica en los diferentes bancos de información como: Med-line, Agris, Current Contents, Biological Abstracts, Chemical Abstracts y Cabs Abstracts. Asimismo se realizaron visitas a diferentes bibliotecas especializadas tanto de la Universidad de Guadalajara como otras instituciones nacionales (UNAM, IPN), para consultar y obtener las diferentes fuentes: libros y revistas nacionales y del extranjero, resúmenes y memorias en extenso de congresos, reuniones, conferencias y simposia sobre temas relacionados con la importancia del género *Lupinus*, en particular, aspectos sobre la toxicología y la actividad biológica de los alcaloides.

Además se solicitaron sobretiros a diferentes instituciones que desarrollan investigaciones sobre alcaloides de lupinos como el Institut fur pharmazeutische Biologie de Alemania, Institute of Bioorganic Chemistry de Polonia y el Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias de España.

La información recopilada se integró en un documento el cual contiene en forma organizada los siguientes temas:

- ❖ Generalidades de las leguminosas
- ❖ Antecedentes históricos y distribución geográfica del género *Lupinus*
- ❖ Alcaloides del género *Lupinus*
- ❖ Actividad biológica de los alcaloides
- ❖ Toxicidad de los alcaloides
- ❖ Aspectos farmacológicos de los alcaloides

V. REVISIÓN DE LITERATURA

5.1. Generalidades sobre la familia leguminosae

Entre las plantas provistas de semillas, después de las compuestas, la familia de las leguminosas es de la más versátil en cuanto a cantidad de especies, con aproximadamente 20.000 (Martínez, 1991). Se les considera dentro de las especies con más amplia distribución natural o inducida ya que se encuentran, tanto en climas templados, el trópico húmedo, en las zonas áridas, en las montañas o a nivel del mar y hasta en el medio acuático. Pueden crecer como árboles de tamaño colosal, así como arbustos, hierbas, enredaderas ó rastreras.

Su potencial como alimento para el humano y sus animales domésticos, especialmente como fuente de proteínas y lípidos, ha sido probada en diversos estudios. El contenido de proteínas, oscila de un 17 al 20 % en los granos secos, mientras que en los cereales el contenido es de tan sólo del 6 al 14% (Aykroyd y Doughty, 1964; Bourges, 1987; Martínez, 1991).

Sin embargo, en la alimentación humana se aprovechan muy pocas de estas especies (alrededor de 20) en forma importante y menos de una docena de manera generalizada. Las especies más conocidas son el frijol (*Phaseolus vulgaris*), garbanzo (*Cicer arietinum*), lenteja (*Lens esculentum*), chícharo (*Pisum sativum*), haba (*Vicia faba*), cacahuete (*Arachys hipogaea*), ayocote (*Phaseolus coccineus*), alfalfa (*Medicago sativa*), soya (*Glycine max*) y en ciertas regiones de Sudamérica y costa del Mediterráneo el tarwi (*Lupinus mutabilis*). Según la especie, se pueden utilizar vainas inmaduras (ejotes), semillas maduras o inmaduras, hojas, tallos, flores y hasta raíces (jícamas) (Bourges, 1987).

La utilidad de las leguminosas no se restringe solo al terreno de la alimentación, existen especies que se utilizan como abono verde, para el control de la erosión, ornamentales, como insecticidas, maderables y muchas de ellas son excelentes fuentes de materia prima para colorantes, para obtener taninos, fenoles, gomas, ceras o bien como portadoras de materias primas para la industria química y farmacéutica (laxantes, esteroides y antioxidantes) (López-Bellido, 1993; Aykroyd y Doughty, 1964).

Otra peculiaridad menos aparente, pero de enorme importancia, es la capacidad que tienen muchas especies de asociarse con bacterias del género *Rhizobium* las cuales forman nódulos en las raíces de las plantas. Estas bacterias fijan nitrógeno atmosférico convirtiéndolo en amoníaco y así queda disponible para otros cultivos en un sistema de rotación de cultivos (López-Bellido, 1991; Cubero y Moreno, 1993).

Pese a que las leguminosas constituyen una de las principales fuentes de alimentos y otros productos naturales, es común que no se les aprecie como debiera ya que existe en general un profundo desconocimiento de sus características.

En este sentido, Martínez (1991) señaló que en México hay varios géneros de leguminosas que se deben estudiar e impulsar su utilización como son *Phaseolus*, *Centrosema*, *Desmodium*, *Acacia* y *Lupinus*.

5.2. Antecedentes históricos y distribución geográfica del género *Lupinus*.

Tournefort usó el nombre *Lupinus* para el género por primera vez en 1694, proviene del latín *Lupus*, que significa lobo, ya que estas plantas eran asociadas a los lugares salvajes y bosques donde habitan lobos. Posteriormente en 1753 Lineo incluyó al género en su obra *Species plantarum* (Planchuelo, 1994).

Dependiendo de la región, al género *Lupinus* se le conoce vulgarmente como: lupino, altramuz, Chocho o Tarwi.

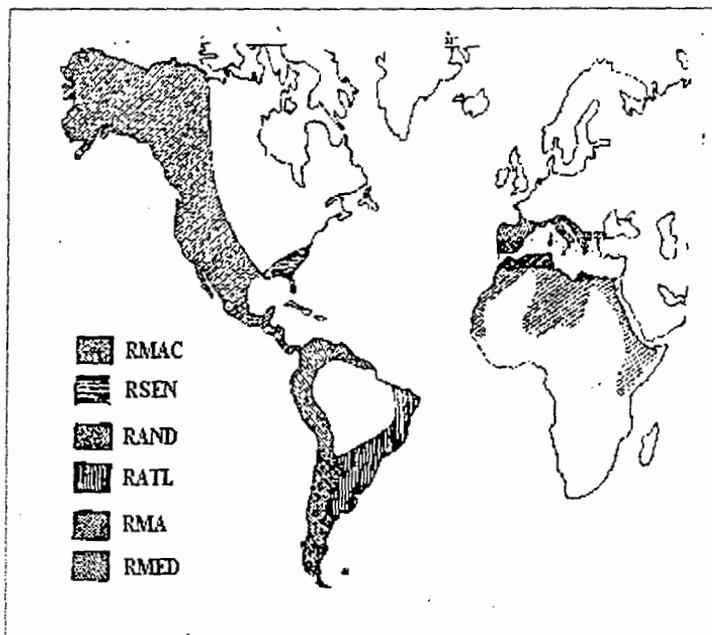
De acuerdo con Gladstones (1982) existen dos grandes regiones de origen para el género *Lupinus*, que son:

1. La cuenca Mediterránea, desde el sur de Europa hasta África central (incluyendo Grecia, Turquía, España, Portugal y terrenos montañosas de África).
2. El continente Americano (en las regiones montañosas del oeste de Norteamérica, desde Alaska hasta México; en las tierras altas de los Andes en Perú y regiones vecinas como Uruguay, Argentina y Brasil, exceptuando las húmedas llanuras tropicales y la cuenca del Amazonas).

Mientras que la región del mediterráneo comprende escasamente una docena de especies, de las que se cultivan comercialmente *L. albus*, *L. luteus* y *L. angustifolius*; en la región de América existen varios cientos de especies.

De acuerdo con Planchuelo (1994) deben haber entre 300 a 400 especies de lupinos en América, con una estrecha relación citogenética, lo que las hace morfológicamente más similares entre sí que las especies del viejo mundo, sin embargo, a pesar de esta gran diversidad de especies de América, solo se ha domesticado y cultivado a *L. mutabilis*.

Según Planchuelo (1994), existen tres centros de distribución: uno es la zona norte y centro de América, otra en Sudamérica y la última en la costa del Mediterráneo, éstos a su vez se dividen en dos regiones cada una, como se puede apreciar en la figura 1:



RMAC = Región Montañosa de Alaska a Centroamérica,

RSEN = Región Sur-Este de Norteamérica,

RAND = Región Andina,

RATL = Región del Atlántico,

RMA = Región del Mediterráneo y África,

RMED = Región del Mediterráneo.

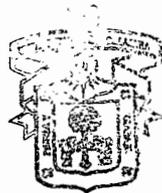
Figura 1. Regiones de distribución geográfica de las especies de *Lupinus* (Planchuelo, 1994).

Algunos estudios señalan a la parte central de México y California como el centro de diversidad de los lupinos del Nuevo Mundo (Simmonds, 1976).

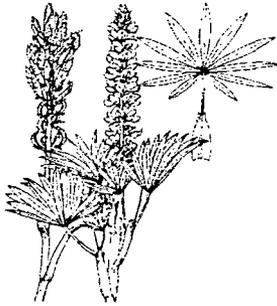
Estas especies son muy dinámicas y ocupan hábitat desde el nivel del mar hasta tundra alpina arriba de los 4000 msnm (Gross, 1986; Planchuelo, 1994).

México se caracteriza por tener una riqueza extraordinaria de especies nativas del género *Lupinus*, particularmente en el estado de Jalisco crecen aproximadamente 15 especies (Ruiz 1999). En la figura 2 se muestra la distribución geográfica de tres especies silvestres del estado de Jalisco.

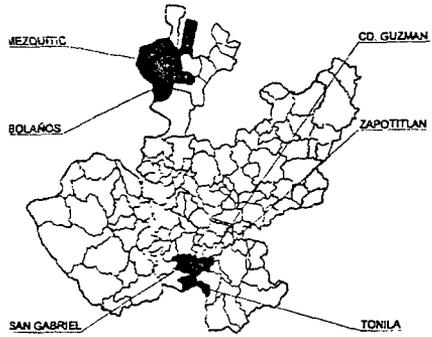
CONACIBAS



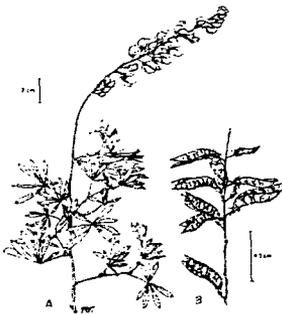
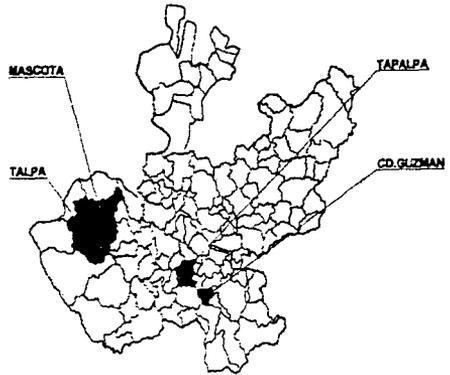
BIBLIOTECA CENTRAL



L. montanus



L. rotundiflorus



L. splendens

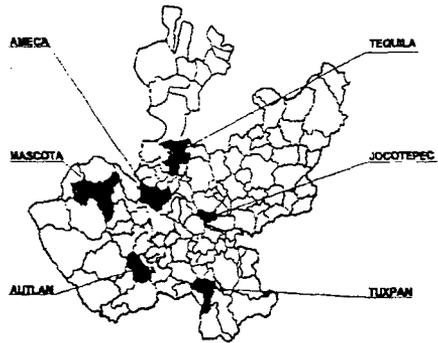


Figura. 2 Distribución geográfica de tres especies de *Lupinus* en el estado de Jalisco.

La especie más antigua cultivada es *Lupinus albus* L. (Lupino blanco), el cual era conocido por los antiguos griegos y romanos. Gladstones (1974) señaló que los lupinos se mencionaban en las tablas cuneiformes asirias y que probablemente habían sido importados de Babilonia. La referencia más antigua y extensa es la del físico griego Hipócrates (400-356 antes de Cristo) quien habla de los lupinos en la alimentación humana en relación con lentejas, habas y guisantes.

De acuerdo con Muzquiz (1988) el cultivo de lupino blanco se llevó a cabo a través de todo el Imperio Romano y fue descrito extensamente por tratadistas agrícolas romanos. Según Hanelt, citado por Muzquiz (1988) se tiene conocimientos de haberse encontrado semillas de *L. albus* en tumbas egipcias de la dinastía duodécima (alrededor de 2,000 años antes de Cristo), aunque la especie no se encontraba en Egipto hasta comienzos de la Era Cristiana. Algunos tratadistas contemporáneos de Hipócrates señalan el uso de lociones preparadas a partir de las harinas de semilla como aplicación cosmética (Muzquiz, 1988). Las semillas de *L. albus* tuvieron también en la Antigua Roma una importancia social grande y fueron utilizados como unidad de cuenta o moneda (Gladstones, 1974).

5.2.1. Clasificación botánica del género *Lupinus*.

Takhtajan (1987), ubica a los lupinos en las siguientes categorías sistemáticas:

División	Magnoliophyta (Angiospermae)
Clase	Magnoliopsida (Dicotyledone)
Subclase	Rosidae
Superorden	Fabanae
Orden	Fabales
Suborden	Leguminosinae
Familia	Leguminosae (Fabaceae)
Subfamilia	Papilionaceae
Tribu	Genisteae
Subtribu	Genistinae
Género	<i>Lupinus</i>
Especie	spp.

5.2.2. Descripción morfológica del género *Lupinus*.

Los integrantes de este género son plantas herbáceas o arbustivas, anuales o perennes; tallos solitarios, cespitosos o abundantemente ramificados de 0.5 a 3.0 m de altura; hojas alternas, estipuladas, palmadamente compuestas, rara vez simples, de 4 a 12 folíolos; flores en racimos terminales pedunculados que normalmente sobresalen del follaje, racimos de 0.3 a 0.5 m o más largos; brácteas florales caducas o persistentes, usualmente deciduas en anthesis, de largo variable, flores con pedicelos de 2 a 12 mm de largo; bractéolas comúnmente presentes, adnadas a la base del cáliz, linear-subuladas; cáliz fuertemente bilabiado, labios

enteros o dentados, el superior (adaxial) bifido, el inferior (abaxial), tridentado; corolas zigomorfas, generalmente azules o azul-moradas con una mancha blanca a amarilla en el centro del estandarte por encima del ángulo producido por su mitad exterior que es refleja, ocasionalmente las flores son rosadas, rojas, blancas o amarillas; corolas glabras, excepto en la quilla; quilla glabra o ciliada a lo largo de los bordes superiores, falcadas o bien el margen superior casi recto, ángulo del margen inferior de 80° a 120°; estambres 10, monadelfos, anteras dimórficas, alternando las más largas con las más cortas; fruto dehiscente más o menos compreso lateralmente, con diversos tipos de pubescencia, a menudo torulosa entre las semillas; óvulos de 4 a 12; semillas de tamaño y color variable (figuras 3, 4, 5 y 6), generalmente semejan el color del suelo del área en que viven (Rzedowski, 1979).

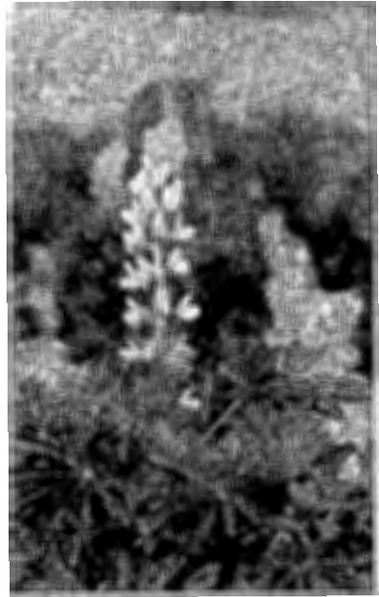
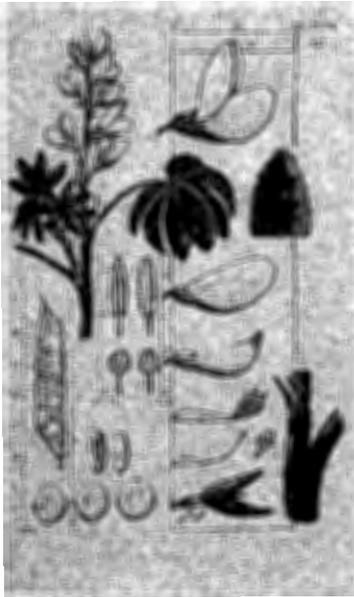


Figura. 3 Inflorescencias, vaina y semillas de *L. albus*.

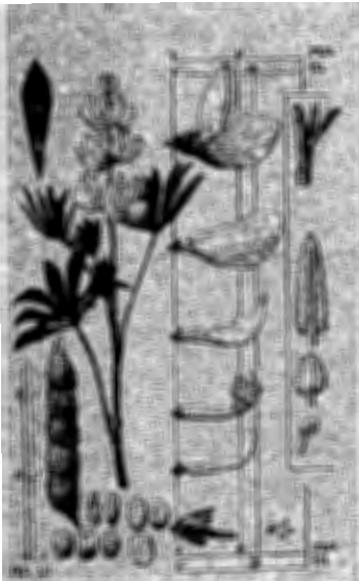


Figura. 4 Inflorescencias, vaina y semillas de *L. luteus*

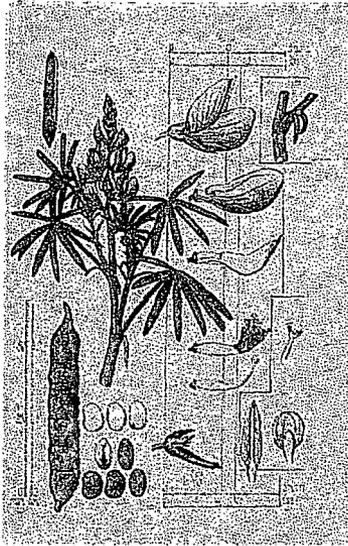


Figura. 5 Inflorescencia, vaina y semillas de *L. angustifolius*.

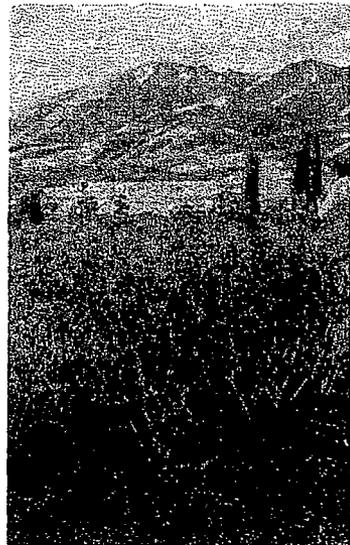


Figura. 6 Inflorescencia y ramificaciones *L. mutabilis*

5.2.3. Importancia del género *Lupinus*.

Las semillas de los lupinos, contienen según la especie, entre 30 y 45 % de proteínas y de 7-18 % de grasa, valores superiores a los que se encuentran en la mayoría de leguminosas cultivadas. Por lo anterior, los lupinos han sido cultivados y utilizados como alimento por civilizaciones de Europa y América.

5.2.4. Los *Lupinus* del Viejo Mundo.

Todos los tratadistas romanos consideraban de importancia la semilla del lupino desamargada. Los antiguos pobladores del área del mediterráneo cultivaron *L. albus* extensamente que además de ser utilizada para la alimentación del ganado, también podía utilizarse en gran medida para el consumo humano, aunque únicamente por las clases más pobres y en caso de extrema necesidad (Gladstones, 1974).

Un comentario general dentro de los escritores griegos y romanos es que siempre al hablar del *Lupinus* se refiere al crecimiento o cultivo en terrenos pobres. Únicamente en Australia *L. angustifolius* tiene éxito dentro de terrenos con suelos relativamente fértiles, equivalentes seguramente a los terrenos más pobres cultivados por los romanos (Gladstones, 1974).

Las especies del viejo mundo son: *L. albus* (lupino blanco, llamado así por el color de su flor), *L. luteus* (lupino amarillo), *L. angustifolius* (lupino de hoja angosta), *L. atlanticus*, *L. pilosus*, *L. micranthus*, *L. palestinus*, *L. digitatus*, *L. princei*, *L. somaliensis* *L. consentinii* y *L. hispanicus* (Gladstones, 1974).

La historia moderna del cultivo de los lupinos amargos (llamados así por el sabor característico de estas plantas el cual es debido a su contenido de alcaloides, en oposición a las especies dulces o con baja proporción alcaloidea) en el norte de Europa pudo haber empezado en 1781 cuando el rey Federico II de Prusia, también conocido como Federico el Grande. Este rey mandó, a manera de experimento, semillas de *L. albus* de Italia con el objeto de mejorar los suelos pobres del norte de Alemania, donde persistió el cultivo durante las seis décadas siguientes, sin embargo, el cultivo no fue exitoso debido a la maduración tardía de las plantas y a la pobreza de los suelos (Hondelman, 1996).

Mas tarde en 1841 un granjero llamado Brochard cultivó exitosamente lupino amarillo (*L. luteus*, el cual tuvo una mejor adaptación que *L. albus* en esta zona de Alemania) y lo mostró por primera vez en el mercado de Brademburgo en ese mismo año, de tal manera que veinte años mas tarde *L. luteus* se convirtió en una parte esencial de la agricultura de la zona costera Báltica, siendo utilizado en los suelos ácidos y arenosos (Hondelman, 1996; Gladstones, 1974).

Un desarrollo paralelo a los *Lupinus* del viejo mundo fue el que aconteció en América, la especie con mayor importancia agrícola y cultural es *L. mutabilis* que crece en las tierras altas Andinas de Sudamérica. De igual forma que en el viejo mundo, en el continente americano el grano de *L. mutabilis* jugó un papel importante en la alimentación de los pueblos del imperio incaico (Gross, 1982), en donde el cultivo se expandió desde Venezuela hasta el norte de Argentina. Actualmente se encuentran parcelas de *L. mutabilis*, conocido con el nombre de "chocho" (español) o "tarwi" (Quechua), esta especie se cultiva entre los 2,500 a 4,000 metros, o de manera silvestre en las orillas de los caminos.

El agricultor andino lo cultiva bajo un sistema de rotación papa-cebada-lupino (Gross y Baer, 1977). Se usaba con fines religiosos en ritos y festivales y se conocía el uso medicinal de los alcaloides para tratar enfermedades del corazón, reumatismo, malaria y parasitosis (Gross, 1982). Sin embargo, la llegada de los conquistadores españoles provocó una pérdida progresiva de la agricultura tradicional andina, la cual no retomó interés hasta hace un par de décadas (Gladstones, 1974).

A pesar de sus características nutricionales, la utilización de lupinos en la alimentación tanto humana como animal, puede verse limitada por el sabor amargo y la toxicidad que les confieren la presencia de diversos alcaloides en sus semillas.

5.3. Alcaloides.

Los vegetales son la fuente de compuestos químicos orgánicos más importante que existe (Jacobs, 1982). Los productos finales del metabolismo secundario no son ni esenciales ni de universal presencia en las plantas. Sus funciones son diversas, como estrategias de defensa, de adaptación al estrés ambiental, como agentes colorantes, medicinales, reguladores del crecimiento, atrayentes o repelentes de insectos y causantes de toxicidad (Wink, 1983; Villalobos, 1996).

De acuerdo con Jacobs (1982) los compuestos del metabolismo secundario, también denominados productos naturales normalmente se acumulan en pequeñas cantidades y aunque se conocen 30,000 se estima que pueden existir cerca de 400, 000.

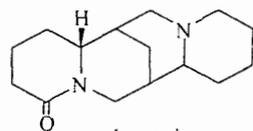
Harborne y Baxter citados por Villalobos (1996) recopilaron cerca de 3000 compuestos naturales de origen vegetal que son bioactivos y los agruparon en:

- 1.-Compuestos nitrogenados (alcaloides, glicósidos cianogénicos)
- 2.-Compuestos fenólicos (flavonoides, coumarinas, glucosinolatos)
- 3.-Terpenoides.

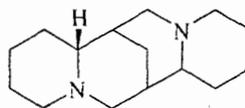
Los alcaloides en las plantas superiores, son productos terminales del metabolismo del nitrógeno considerados como metabolitos secundarios que en sus rutas metabólicas están implicados los aminoácidos.

5.3.1. Alcaloides de los lupinos

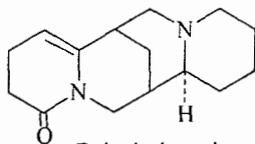
Según Wink (1983) los alcaloides que se presentan en el género *Lupinus* son los llamados quinolizidinicos (AQ) de variable complejidad, aunque la mayoría son bicíclicos o tetracíclicos y se encuentran como base terciaria y como N-óxidos (figura 6).



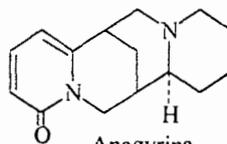
Lupanina



Esparteina



Dehydrolupanina



Anagyryna

Figura 6. Estructura química de algunos alcaloides quinolizidinicos que se encuentran en los lupinos.

Los alcaloides que se encuentran en mayor porcentaje en los lupinos son la lupanina, 13-hidroxiilupanina, esparteina, gramina y angustifolina. Sin embargo, algunos investigadores indican que la concentración y el tipo de alcaloide puede variar en función de la especie, la variedad, la localidad, etapa fenológica de la planta, el órgano de la planta (hojas, tallos, flores, semillas) así como de las fluctuaciones climáticas (Allen, 1998; Muzquiz, 1988).

La presencia de los AQ en cada especie de lupinos es muy particular y aunque se presentan varios de ellos en una misma especie, uno de ellos suele ser mayoritario. En este sentido el que se encontró en mayor concentración en las especies domesticadas tanto del viejo mundo como de América fue la lupanina (Muzquiz, 1988).

En un estudio realizado en 56 especies de EUA, Canadá, Sudamérica y Europa se detectaron más de 100 alcaloides quinolizidínicos y piperidínicos. Asimismo se observó que los alcaloides tetracíclicos (lupanina, esparteina e hidroxiilupanina) se encontraron en todas la especies analizadas; los bicíclicos, como la lupinina, multiflorina y los derivados de ambos, son especialmente abundantes en los lupinos del Viejo Mundo, lo que hace suponer que tienen una estrecha relación genética y probablemente tuvieron un ancestro común. La generación de estos datos puede ayudar a resolver problemas de tipo taxonómico, sobre todo en los lupinos americanos, ya que presentan una estrecha relación citogenética por lo que morfológicamente son muy similares (Wink *et al*; 1995).

Tabla 1. Distribución natural de los principales alcaloides quinolizidínicos dentro de la familia de las leguminosas (Wink, 1993).

Alcaloide	Género
Lupanina	<i>Cytisus, Genista, Lupinus, Diplotropis, Thermopsis, Baptisia, Sophora, etc.</i>
Esparteina	<i>Cytisus, Genista, Lupinus, Thermopsis, Sophora, Baptisia, Rafnia, Cadia, etc.</i>
Lupinina	<i>Lupinus, Thermopsis, Genista, Calpurnia, Thermopsis, Virgilia y Goebelia</i>
13-hidroxilupanina	<i>Cytisus, Lupinus, Genista, Baptisia, Ormosia, Rothia, Calpurnia, Virgilia, Cadia y Thermopsis</i>
Angustifolina	<i>Lupinus, Diplotropis, Cytisus y Ormosia</i>
Anagirina	<i>Genista, Lupinus, Sophora, Thermopsis, Baptisia, Anagyris, Cytisus, Ormosia, Pericopsis, etc.</i>
Albina, Multiflorina	<i>Lupinus</i>

Estudios recientes muestran que los alcaloides quinolizidínicos no son exclusivos del género *Lupinus* ya que éstos se han encontrado en otras tribus de leguminosas, tales como Sophoreae, Dalbergieae, Euchresteeae, Thermopsidae, Genisteeae, Bossiaeeae, Brongniartieae, Podalyrieae, Liparieae y Crotalarieae, todas estas consideradas como primitivas. Sin embargo, se han reportado también en otras familias no relacionadas con las leguminosas, como Berberidaceae, Solanaceae, Ranunculaceae, Chenopodiaceae y Rubiaceae (Wink, 1993).

Los alcaloides quinolizidínicos en el género *Lupinus* pueden encontrarse en concentraciones que varían desde 0.01% niveles indetectables en variedades dulces genéticamente desarrolladas, hasta un 4% en especies amargas principalmente silvestres (Swiecicki y Jach, 1980). Ruiz (1995) determinó el contenido de alcaloides totales en especies silvestres del estado de Jalisco (tabla 2).

Tabla 2. Contenido de alcaloides totales en semillas de tres especies de *Lupinus* silvestres en el estado de Jalisco.

ESPECIE	DE ALCALOIDES (%)
<i>L. montanus</i>	5.98
<i>L. rotundiflorus</i>	2.31
<i>L. splendens</i>	2.11

Wink y Hartmann (1982) evaluaron la distribución de alcaloides en varios órganos de plantas en floración de *Lupinus polophyllus* y encontraron que la más alta proporción se encontró en las raíces con 38-45%, en relación al total de alcaloides, mientras que en hojas fue de 27-31%.

Con relación a lo anterior, Wink (1993) señaló que los alcaloides se encuentran distribuidos en toda la planta, pero el sitio de mayor síntesis de alcaloides en los lupinos son las raíces y principalmente las hojas (en los cloroplastos), ya que son los órganos de mayor actividad fisiológica, de ahí son transportados vía floema a otras partes de la planta especialmente a las semillas.

Se sabe que los alcaloides no son importantes en el metabolismo primario de las plantas que los sintetizan. En el caso de las especies del género *Lupinus* aunque no son consideradas como sustancias indispensables para las funciones vitales, sí son importantes para que las plantas puedan sobrevivir en un medio natural, ya que generalmente son considerados como mecanismos de defensa que la planta usa contra el ataque de sus depredadores herbívoros, vertebrados e invertebrados, así como microorganismos patógenos como hongos, bacterias y virus (Wink, 1994).

5.3.2. Toxicidad de los alcaloides.

Los alcaloides aparte de conferir un sabor amargo, algunos de ellos pueden ser sumamente tóxicos

El consumo de lupino amargo con un alto contenido de alcaloides puede causar daños en el sistema nervioso, manifestándose por un caminar vacilante, sudor repentino, perturbaciones del equilibrio, molestias del estómago e intestino, midriasis, debilidad progresiva, pudiendo llegar hasta estado de coma. Un exceso en el consumo llegaría a producir la muerte por medio de la paralización de la respiración y fallo cardiaco (Keeler, 1980).

Smoleski *et al.*, (1981) señalaron que la lupanina y esparteína, son alcaloides que en altas concentraciones pueden provocar toxicidad aguda o crónica en el sistema nervioso central (SNC), la cual se manifiesta con temblores, convulsiones, fallo respiratorio y coma, lo que puede conducir a la muerte del animal.

Los efectos tóxicos de los lupinos no son acumulativos ya que los alcaloides son rápidamente excretados del cuerpo por el riñón. Por lo tanto, se pueden ingerir grandes cantidades de semilla de lupino, siempre que la cantidad total de alcaloides presentes no exceda de un nivel determinado. Por lo tanto, es importante conocer la cantidad de alcaloides presentes y los niveles tóxicos de los alcaloides individuales.

Se han realizado diversos estudios sobre la toxicidad de los alcaloides, en ratones se ha encontrado que siguiente: la dosis máxima no letal (DL_0) de esparteína y lupanina es de 30.7 mg/kg, por vía intraperitoneal. La DL_{100} (dosis mínima a la cual muere el 100% de los animales) es de 150 mg/kg, para esparteína y 225 mg/kg, para lupanina (Yovo, 1982). La DL_{50} (dosis que mata a la mitad de los animales de prueba) para esparteína y lupanina es de 36 y 175 mg/kg, vía intraperitoneal, y de 220 y 410 mg/kg respectivamente, mediante administración oral de peso corporal para esparteína y lupanina (Yovo *et al.*, 1984).

Se ha propuesto que el mecanismo de acción de los alcaloides quinolizidínicos es el siguiente (Schmeller *et al.*, 1994).

- (a) Se unen a receptores acetilcolínicos-nicotínicos (específicamente lupanina)
- (b) Se unen a receptores acetilcolínicos-muscarínicos (específicamente esparteína)
- (c) Inhiben los canales de sodio-potasio

En humanos se han reportado casos de intoxicación accidental por ingerir el agua utilizada para el desamargado de las semillas de lupinos, manifestando el síndrome anticolinérgico por 48 h, desapareciendo espontáneamente estos síntomas (Marquez *et al.*, 1991).

Existe un informe de que un individuo presentó un daño teratogénico, cuando su madre había consumido leche de cabras que estuvieron pastando en campos donde se localizó *L. latifolius*, especie que contenía anagirina la cual presentaba el 86% de los alcaloides totales.

En E.U.A. los lupinos son considerados tóxicos y son responsables junto con otras plantas de pérdidas económicas por intoxicación del ganado que las consume (James *et al.*, 1992). Aunque algunos autores sugieren que no todas las especies americanas de lupinos son tóxicas, la mayoría de ellas son aceptadas como forraje bajo ciertas condiciones de manejo (Coburn, 1983).

La enfermedad de los terneros denominada "mal de cadera" o "encorvamiento de los becerros" en el oeste de E.U.A., es debida a la ingestión de ciertos tipos de lupinos silvestres, entre los que se encuentra *L. serecius*, *L. caudatus*, *L. latifolius* y *L. laxiflorus*, ya que en ensayos de alimentación estas especies han mostrado evidencias epidemiológicas de ser causantes de la enfermedad. Aparentemente la enfermedad es causada por la anagirina, alcaloide quinolizidínico identificado en estas especies. Este alcaloide no se encuentra entre los alcaloides típicos de los lupinos utilizados en la alimentación humana, pero es común encontrarlo como componente de los lupinos forrajeros de Norte América, aunque no es frecuentemente consumido por el ganado (Keeler, 1982; Meeker y Wendell, 1987).



Por otra parte, también puede producirse una intoxicación por "Lupinosis" enfermedad producida por una micotoxina que puede ser mortal para ovejas que consumen *Lupinus* como forraje (Allen *et al.*, 1979).

La "Lupinosis es una contaminación secundaria de la planta, ocasionada por el hongo *Phomopsis leptostromiformis*. Esta toxina fue descrita por primera vez en la segunda mitad del siglo pasado (Muzquiz, 1988).

La micosis secundaria fue observada principalmente en el tallo y ocasionalmente en las hojas. Hasta la fecha no se ha descrito micosis en la semilla (Gross y Baer, 1977).

Los síntomas de la lupinosis varían bastante, ocasionando con ello confusiones. Mientras que en Europa, la enfermedad se desarrolla en el ganado (de forma generalmente repentina y aguda), después de pastar en terrenos con lupino; por el contrario, en Australia la intoxicación parece ser de naturaleza lenta y crónica (López-Bellido y Fuentes, 1991).

Estos mismos autores señalaron que durante largo tiempo se relacionó la lupinosis con el contenido de alcaloides en plantas, sin embargo, se presentaba después del pastoreo del lupino dulce.

Como ya se ha señalado, el principal obstáculo que impide la amplia utilización de los lupinos es su contenido de alcaloides. Estos le confieren un sabor amargo y algunos son muy tóxicos para el hombre y animales. En este sentido Muzquiz, (1988) indicó que para hacer posible el aprovechamiento de los *Lupinus* se ha optado por dos estrategias:

- 1.-Selección genética de variedades con muy bajo contenido de alcaloides, llamadas dulces (< 0.05 %).

Esta se inició a partir de que el alemán von Sengbusch en los años treinta seleccionó las primeras plantas con bajos niveles de alcaloide en *L. lutes*, *L. angustifolius* y posteriormente de *L. albus*.

2.- Reducción del contenido de alcaloides por procesos tecnológicos de desamargado.

Para un adecuado aprovechamiento de las semillas de lupinos, los antiguos pobladores del área del Mediterráneo y de la región de Los Andes aprendieron a eliminar los alcaloides por medio de lavados en agua corriente, calentamiento y secado.

En los últimos años se han desarrollado varios procesos tecnológicos de desamargado. Algunos de ellos incluyen la extracción con solventes de alcaloides de la harina de lupinos, otros como los aislados y concentrados proteicos que como su nombre lo indica permiten obtener componentes de interés (proteínas) y a su vez reducir los niveles de alcaloides hasta 0.02% (Sotelo y Lucas, 1995).

5.3.3. Actividad biológica de los alcaloides

Es evidente que cualquiera de los métodos señalados anteriormente contribuyen a reducir el contenido de alcaloides en las semillas. Sin embargo, en los últimos años ha surgido la inquietud por buscar un aprovechamiento a los alcaloides, ya sea en actividades agrícolas, como pesticida de origen natural o en farmacología.

El desarrollo de variedades dulces ha implicado una reducción en la concentración de AQ y por lo tanto en su defensa química natural contra sus depredadores.

Así, las variedades dulces de *L. albus* y *L. angustifolius* cultivados extensivamente en Alemania y Australia son muy susceptibles al ataque de *Colletotrichum gloeosporioides*, agente causal de la enfermedad denominada antracnosis que hace necesario el uso de pesticidas químicos para su protección lo cual representa problemas económicos y ambientales (López-Bellido y Fuentes, 1991).

Villalobos (1996) considera que la defensa es una importante adaptación fitoquímica de las plantas y por lo tanto, es razonable pensar que de ellas se podrán aislar compuestos biocidas.

El uso de los alcaloides en farmacología se inició en los antiguos pobladores después de practicar el desamargado tradicional, en donde utilizaban el agua remanente posterior a la cocción de la semilla para uso farmacológico y pesticida (Gross, 1982).

Lo anterior ha sido comprobado en diversos estudios (De la Cuadra *et al.*, 1992; Stobiecki *et al.*, 1992, Peretiatkowics *et al.*, 1994), en donde se ha reportado que los alcaloides presentan las siguientes propiedades biológicas:

- a) Son tóxicos para varias especies de insectos.
- b) Inhiben: la multiplicación viral, el crecimiento de bacterias y hongos patógenos.
- c) Presentan propiedades amebicidas.
- d) Tienen actividad alelopática.
- e) Incrementan el rendimiento de otros cultivos

Asimismo se ha detectado una actividad farmacológica como antiarrítmicas, depresoras del sistema nervioso central, hipotensivas, hipoglicémicas y antiinflamatorias. (Szcawinska *et al.*, 1993; Muzquiz *et al.*, 1994; Wink, 1992, 1994).

Stobiecki *et al.* (1992) indicaron que los métodos de separación y extracción de alcaloides de las especies amargas de *Lupinus* son interesantes, ya que simultáneamente durante el proceso de extracción se generan fracciones ricas en proteínas, carbohidratos estructurales (fibra dietética), aminoácidos y alcaloides que por sus propiedades farmacológicas y estimulantes del crecimiento, constituyen subproductos utilizables en la industria farmacéutica y agrícola.

5.3.3.1. Actividad biológica como insecticida.

Gross y Baer (1977) reportaron que los campesinos de la región andina utilizaban el agua del desamargado de las semillas de *L. mutabilis* para controlar ectoparásitos de animales lanados, como son las llamas, las alpacas y las ovejas.

Por su parte, Jiménez (1982) señaló que con el agua obtenida después de reducir la concentración de alcaloides en las semillas de *L. mutabilis*, más la adición de keroseno y jabón se controlaba en un 90% el parasitismo externo de la falsa garrapata del ovino (*Melpaghus ovinus*), así como entre 70 y 100 % la piojera del ganado vacuno (*Bosophilus spp*).

Salustio y Troncoso (1982) en condiciones de laboratorio evaluaron extractos acuosos crudos de *L. mutabilis* como pesticidas para controlar parásitos en cerdos, bovinos, ovinos y alpacas.

De acuerdo con los resultados obtenidos recomendaron la siguiente emulsión: 1% de alcaloides totales, 10% de keroseno, 2% de jabón y 87% de agua.

Peretiatkowicz *et al.* (1994) evaluaron el efecto insecticida de un extracto obtenido de semillas de lupino (*Lupinus angustifolius* var. Mirela). Para llevar a cabo el estudio, se colocaron 20 larvas del escarabajo de la papa en fase L₂ en vasos durante cuatro días.

Estas se alimentaron con hojas a las cuales se les adicionaron los extractos por aspersión. Al finalizar el experimento se observó un menor número de hojas consumidas y un mayor número de larvas muertas en el tratamiento con las hojas que recibieron el extracto.

Stobiecki *et al.* (1992) aplicaron extractos de alcaloides en forma de aspersión sobre el follaje de diferentes especies cultivadas y encontraron que las plantas que no recibieron el extracto fueron más susceptibles al ataque de insectos en comparación a las plantas que si lo recibieron y concluyeron que los alcaloides mostraron efecto repelente contra insectos. También encontraron que un extracto obtenido de semillas amargas de *L. angustifolius* var. Mirela fue efectivo hasta un 75% contra afidos que parasitaban a crisantemos reduciendo el número de insectos.

5.3.3.2. Actividad biológica como fungicida.

De la Cuadra *et al.* (1992) y De la Cuadra (1994) evaluaron *in vitro* la capacidad inhibidora de esparteína, lupanina y gramina sobre el desarrollo de cuatro especies de hongos patógenos en cultivos agrícolas, *Fusarium avenaceum*, *Fusarium solani*, *Pythium aphanidermatum* y *Botrytis cinerea*).

Los alcaloides se incluyeron en un medio de cultivo comercial (PDA). El estudio incluyó un rango de concentraciones de alcaloides entre 0 y 40 mM. Se encontró que la gramina es el alcaloide con una mayor inhibición del desarrollo de los hongos patógenos estudiados, principalmente en *Pythium aphanidermatum* y *Botrytis cinerea*.

Por su parte, Arias *et al* (1999), aislaron alcaloides de *L. montanus* y *L. exaltatus*, con los que se evaluó la capacidad inhibidora sobre el desarrollo del hongo *Fusarium* sp., aislado en una planta de *Agave tequilana* con síntomas de marchitez. Los extractos alcaloideos obtenidos de *L. montanus* a una concentración de 20 mM mostraron un mayor efecto inhibitorio en el desarrollo de *Fusarium*.

Sin embargo, otros estudios han demostrado que los extractos de lupino como es el caso de *L. angustifolius* var. Mirela y adicionados a medios de cultivo, favorecieron el crecimiento y desarrollo del hongo *Fusarium moniliforme*. Estos datos concuerdan con los obtenidos por Arias *et al* (1999), donde reportan que los alcaloides de *L. montanus* favorecen el crecimiento de *Fusarium* en relación al testigo sin alcaloides.

5.3.3.3. Actividad biológica como herbicida.

Los alcaloides quinolizidínicos que se encuentran en los lupinos y otras fabáceas han mostrado tener efecto alelopático contra plantas.

Wink (1983) encontró que una mezcla de alcaloides de *Lupinus* sp. inhiben la germinación de semillas de lechuga (*Lactuca sativa*) y pastos.

Muzquiz y De la Cuadra (1988) obtuvieron extractos de *L. albus* y *L. hispánicus*. En *L. albus* se determinó un contenido de alcaloides del 3.6% siendo el alcaloide mayoritario la lupanina; mientras que en *L. hispánicus*, con un contenido de alcaloide de 1.5%, la lupinina resultó ser mayoritario. También obtuvieron en forma pura lupanina y lupinina. Considerando lo anterior y con el objetivo de evaluar el efecto antigerminativo de los alcaloides en semillas de diferentes especies vegetales, se ensayaron los siguientes tratamientos (T):

T1=5,10 y 14 mM de extractos alcaloideos de *L. albus*.

T2=5,10 y 14 mM de extractos alcaloideos de *L. hispánicus*.

T3=10 y 14 mM de Lupanina pura.

T4=10 y 14 mM de Lupinina pura.

Las semillas utilizadas en los ensayos fueron de tres especies silvestres, *Vicia villosa* Kunth, *Avena sterillis* L. y *Chenopodium* sp. y de tres cultivadas, *Pisum sativum* L., *Triticum aestivum* L. y *Lycopersicum sculentum* Mill.

Se encontró un alto efecto antigerminativo cuando utilizaban la lupanina sobre las semillas de *Avena sterillis*, pero fue mayor el efecto por el extracto alcaloideo, a una dosis de 14 mM con lupanina como alcaloide mayoritario.

Muzquiz *et al.* (1994) evaluaron alcaloides comerciales como esparteína y gramina en dosis de 5, 10 y 15 mM y confirmaron que los extractos alcaloideos, donde la lupanina es el alcaloide mayoritario, mostraron un efecto antigerminativo de las semillas de *A. sterillis*, considerada una maleza importante en cultivos de España. En el caso de la esparteina y gramina no mostraron efecto antigerminativo, pero se detectó una inhibición del crecimiento de plántulas en estado de post-emergencia.

Por su parte Peretiatkowicz *et al.* (1994) observaron que los extractos de *Lupinus angustifolius* var. Mirela estimulan o inhiben el desarrollo vegetativo de especies vegetales cultivadas.

Stobiecki *et al.* (1992) incorporó extractos de lupinos por aspersión sobre el follaje de especies cultivadas y encontraron un claro incremento en el rendimiento de los cultivos. Por lo que la utilización de los extractos de lupinos amargos podrían ser considerados como una fuente de valor importante de productos naturales.

5.3.3.4. Actividad biológica como bactericida.

En Polonia Tyski *et al.* (1988) evaluaron el efecto bacteriostático de los alcaloides de *L. angustifolius*. Para ello aislaron la 13-OH-lupanina, la angustifolina y la esparteina y evaluaron el efecto sobre *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* y *Bacillus thuringiensis*. Se encontró un efecto bacteriostático de los alcaloides de lupino pero fue menor en comparación con los antibióticos comerciales.

Posteriormente Muzquiz *et al.* (1996) estudiaron el efecto bactericida de extractos crudos de *L. albus* y *L. luteus*, los cuales contenían principalmente Lupanina y Lupinina, y fueron utilizados en diferentes concentraciones contra *Pseudomonas syringae*, *Phaseolicola*; *Pseudomonas tomato*; *Pseudomonas putida* y *Erwinia carotovora* var. *carotovora*. Los resultados indicaron que lupinina tuvo un mayor efecto bactericida sobre las cuatro especies de bacterias estudiadas.

5.4. Farmacología

Los primeros informes de la utilización en medicina de los alcaloides del lupino fueron descritas por Dioscorides y ha sido citado ampliamente por los botánicos del siglo XVI y del XVII (Hondelmann, 1984).

En este trabajo se afirma que la cocción de lupino por infusión, tomada con miel y vinagre mata lombrices del intestino y evita la obstrucción del hígado y la depresión emocional. Además desprende costras, escamas, y quita toda clase de granos y bultos (Gladstones. 1974). Otros autores se refieren al lupino como medio para curar inflamaciones del oído medio y también para ciática (Muzquiz, 1988).

Gross (1982) señaló que las sustancias amargas de *Lupinus* se utilizaban en baños calientes para el reumatismo, y mezclados con quinina sirven para combatir la malaria.

Esparteína es un alcaloide presente en los lupinos que se usa en cardiología debido a su capacidad antiarrítmica en obstétrica (Cawley, 1955; Hatzold *et al.* 1983) ya que induce las contracciones del útero y acelera el parto por mantener la síntesis de prostaglandina-F (Wink, 1993).

El sulfato de esparteína es recomendado en el tratamiento de la inercia uterina. La dosis usual intramuscular es de 150 mg., conocido comercialmente como Tocosamine (Claus y Tylor, 1968).

Existen otros alcaloides en los lupinos como lupanina, angustifolina, gramina, etc. que no han sido empleados medicinalmente, pero estudios recientes muestran el enorme interés que se tiene en los alcaloides para investigaciones farmacológicas.

Se ha demostrado que la esparteína, lupanina, y 13-hidroxilupanina pueden ser utilizados en dosis bajas como anticonvulsivantes, antipiréticos, antiinflamatorios, hipoglicemiantes y depresores del sistema nervioso central (Hatzold *et al.*, 1983).

La esparteína y lupanina y otros alcaloides quinolizidínicos tienen propiedades antiarrítmicas. Sin embargo, solo la esparteína esta disponible comercialmente y es explotada en medicina como una droga antiarrítmica.

Por otro lado, se ha observado que en algunos pacientes son capaces de sufrir daño por intoxicación de esparteína (Wink, 1993).

Szczawinska *et al.* (1994) estudiaron la actividad farmacológica de un extracto de lupino amargo que corresponde a *Lupinus angustifolius* var. Mirela. Los extractos fueron administrados por vía oral e intraperitoneal en ratas Wistar y ratones Swiss y se observó una reducción de la presión arterial sanguínea.

Además se encontró una influencia de los extractos sobre la actividad bioeléctrica del corazón, en donde el número de pulsaciones del corazón disminuyó en un periodo de tiempo de 30-60 minutos. También se observó una disminución en la actividad motora en ratas.

Muzquiz, (1988) señaló que los alcaloides extraídos durante el proceso de desamargado podrían ser concentrados y utilizados para fines farmacológicos.

VI. CONCLUSIONES

- 1.-Las especies silvestres del género *Lupinus* tienen en sus semillas altas concentraciones de alcaloides, los cuales pueden ser tóxicos para el hombre y el ganado que las consume.
- 2.-Las especies domesticadas como *L. albus*, *L. luteus* y *L. angustifolius* que contienen niveles de alcaloides < 0.02% son seguras tanto para el consumo humano como animal.
- 3.-A pesar de una alta concentración de alcaloides, *L. mutabilis* es una especie que se cultiva para consumo humano en la región andina, previa eliminación de alcaloides por diferentes métodos de extracción.
- 4.-Las variadas técnicas de extracción de alcaloides y el mejoramiento genético permiten obtener semillas libres o con bajos contenidos de alcaloides en las especies de lupinos.
- 5.-Los alcaloides presentes en semillas de los lupinos han demostrado tener actividad biológica, la cual se ha manifestado por su efecto plaguicida.
- 6.-Durante el proceso de extracción, los alcaloides son eliminados de las semillas, por lo que la recuperación y utilización de éstos como plaguicidas orgánicos puede ser una alternativa más para su aprovechamiento.
- 7.-Aunque el efecto farmacológico de los alcaloides de los lupinos ha sido menos estudiado, diferentes investigadores sugieren realizar más estudios para su utilización en la elaboración de fármacos.
- 8.-La información que se logró reunir en este estudio apoyará las investigaciones sobre el género *Lupinus* que se realizan en el Departamento de Botánica y Zoología sobre todo, para caracterizar y evaluar la actividad biológica así como la toxicidad de los alcaloides presentes en semillas de las diferentes especies silvestres en el estado de Jalisco.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Allen, J. G., H. G., Master, and S. R. Wallace, The effect of lupinosis on liver copper, selenium and zinc concentrations in merino sheep. *Vet. Rec.* 105: 434-436.
- Allen, J. G. 1998. Toxins and lupinosis. Chap. 14. Lupins as crop plants. Biology, production and utilization. Edited by Gladstones J.S., C. Atkins and J. Hamblin. CAB International. UK. 456 p.
- Arias, G. A., P. G. López., M. R. López., J. B. Pineda, and J. A. Monteon. 1999. Fungicide effect of Mexican alkaloid lupin extracts. In: Abstract 9th International. Lupin Conference. Klink/Müritz. Alemania. pp.11-12
- Aykoryd, W. R. y J. Doughty .1964. Las leguminosas en la alimentación humana. Organización de las Naciones Unidas Para la Agricultura y la AlimentaciónFAO. ROMA. pp. 9-14
- Bourges, R. H. 1987. Las leguminosas en la alimentación humana. (Parte 1). Cuadernos de Nutrición. 10 (1) 17-32.
- Bouthelier, V., M. Muzquiz., C. Burbano., M. Guillen, C. Garcia y A. Rodriguez-Marin. 1982. Aislados y concentrados proteicos de *Lupinus albus* L. y *Lupinus mutabilis* (Sweet). En: Actas. II Conferencia Internacional del Lupino. Madrid, España. pp.182-186.
- Cawley, Mc. E. L. 1955. Cardioactive alkaloids. In: The alkaloids, Chemistry and Physiology. Ed. Manske, R.F.H., Academic Press, New York. U.S.A.

- Coburn, W. M. 1983. Poisonous plants. Part III. Poisonous alkaloid in plants. Weeds today 14: 6-7.
- Cubero, J. I. y T. Moreno. 1983. Leguminosas de grano. Ed. Mundi-Prensa. Madrid, España. pp.12-19
- Claus E. P. and E. Tylor . 1968. Farmacognosia. Edit. Ateneo. 16-21.
- Dávila, O. G., G. Sepúlveda, S. L. Rodríguez y K. Bermúdez. 1995. Lupino ¿Para qué domesticarlo?. Plantas. Biotecnología, Agronomía, Nutrición. En: libro de Memorias. VI Semana del Conocimiento. Cuautla, Morelos, México 59-65.
- Dávila, O. G., A. Martínez, A. López, S. Rodríguez and A. González. 1998. Functional properties of unmodified and modified *Lupinus campestris* protein isolates. In: Proceedings. 3er. European Conference on Grain Legumes. Valladolid-España. pp.242-243
- De la Cuadra, C. T., M. Muzquiz and R. Calvo.1992. Antifungal effect of Quinolizidine alkaloids from *Lupinus* spp. In: Proceedings 1er. European Conference on Grain Legumes. Francia.
- De la Cuadra C. T., M. Muzquiz y R. Calvo 1994. Poder fungicida <<In Vitro>> de Esparteína y Gramina, Alcaloides del Lupino Amargo. Studia Botánica. 13: 99-101.
- García, L. P., A. Caro, M. A. López, J. Bañuelos., J. F. Zamora F. and J. Ruiz. 1999. Functional Properties of a Protein Isolate Obtained From *Lupinus exaltatus* Zucc. In: Proceedings 3er. European Conference on Grain Legumes. Valladolid-España. 80.

- Gladstones J. S. C. 1974. The Mediterranean white lupin. Dep. Agric. West Aust. Tech. Bull. No. 26,70-74.
- Gladstones J. S., Atkins and J. Hamblin. 1998. *Lupinus* as crop plants biology, Production and Utilization. CAB INTERNATIONAL. Australia. 456 p.
- Gross R. y E. V. Baer. 1977. Posibilidad del *Lupinus mutabilis* y *Lupinus albus* en los países andinos. **Arch. Latinoam Nutr.** 2: 451-467.
- Gross R. 1982. El cultivo y utilización del tarwi *Lupinus mutabilis* Sweet. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Roma. 141-197.
- Gross R. 1986. Lupins in the old and new world. A biological culture coevolution. Proceedings. IV International. Lupine Conference. Geraldton, Western Australia. Pp. 244-277.
- Hatzold, T., I. Elmedfa, R. Gross, M. Wink. T. Hartmann and L. Witte. 1983. Quinolizidine alkaloids in seeds of *Lupinus mutabilis*. **J. Agric. Food Chem.** 31: 934-938.
- Hondelmann, W. 1984. The lupin ancient and modern crop. **Plant. Theor. Appl. Genet.** 68:1-9.
- Hondelmann W. 1996. Die lupine: Geschichte und Evolution einer Kulturpflanze. Bundesforschungsanstalt für Landwirtschaft Braunschweig-Völkenrode (FAL), *Landbauforschung Völkenrode, Sonderheft*, pp. 162-247.
- Jacobson, M. 1982. Plants, insects, and man - their interrelationships. **Economic Botany** 36 (3): 346-354.
- James, L.F., B. Nielsen and E. Panter. 1992. Impact of poisonous plants on the livestock industry. **J. Range Management** 45: 1, 3-8.

- James, E. M. and K. Wendell. 1987. Identification and quantitation of the Alkaloids of *Lupinus latifolius*. **J. Agric. Food Chem.** **35**: 431-433.
- Jiménez, S. 1982. Formas de utilización del tarwi. En: Memorias del Tercer Congreso Internacional de Cultivos Andinos, IBTA, CIID. La Paz, Bolivia.
- Juárez, S. 1982. Formas de utilización del tarwi. En: Memorias del Tercer Congreso Internacional de Cultivos Andinos, IBTA, CIID. La Paz, Bolivia.
- Keeler R.F. and R. Gross. 1980. The total alkaloid and anagryrine contents of some bitter and sweet selections of lupin species used as food. **J. Environmental pathology and toxicology** **3** (333-340).
- Keeler, R. F. 1982. Teratogenicity studies on non-food lupins in livestock and laboratory animals. En: Actas. II Conferencia Internacional del Lupino. Madrid, España. pp.301-304.
- Keeler, R.F. 1982. Relationship of teratogenic alkaloids from *Lupinus*, *Conium*, and *Nicotiana*. In: Agricultural and nutritional Aspects of lupines. Proceedings of the First International Lupine Workshop. Lima-Cuzco Perú. 535-551.
- López-Bellido, L. and M. Fuentes 1986. Lupin crop as an alternative source of protein. **Advances in Agronomy** **40**:239-295.
- López-Bellido, L. y M. Fuentes. 1991. El altramuz. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Córdoba, España. 48-57
- Majak, W., D. Z. Keller, M. Derek, A. Smith, M. Davis and R. Ogilvie. 1994. Alkaloid distribution in two species of *Lupinus* in Central British Columbia. **Phytochemistry**, **36**:(4) 883-885.

- Márquez, R. L., M. Gutiérrez and I. Miranda. 1991. Acute [human] poisoning by lupin [*Lupinus*] seed debittering water. **Veterinary and Human Toxicology**. **33**: (3) 265-267.
- Martínez, A. M. 1991. Cinco familias de plantas con potencial económico y genético para México. En: Avances en el estudio de los recursos fitogenéticos de México. Sociedad Mexicana de Fitogenética, A. C. Chapingo, México. pp. 53-62.
- Meeker, J.E. and W. Kilgore. 1987. Identification and Cuantitation of the Alkaloids of *Lupinus Latifolius*. **J. Agric. Food Chem.** **35**: 311-320.
- Muzquiz, M., I. Rodenas, J. Villaverde y M. Casinello. 1982. Valoración cuantitativa de los alcaloides en semillas del género *Lupinus*. L. En: Actas. II Conferencia Internacional del Lupino. Madrid, España. pp.191-195.
- Muzquiz, M. and C. De la Cuadra. 1988. Antigermination capacity of *Lupinus* (L.) alkaloids. In: Proceedings 5th International Lupin Conference. Poznan, Poland.
- Muzquiz, M. 1988. Factores antinutritivos y tóxicos que afectan a la utilización de las semillas del *Lupinus hispanicus* Boiss et Reut para uso Alimentario. Tesis Doctoral. Madrid, España. 333 p.
- Muzquiz, M., C. De la Cuadra, C. Cuadrado. C. Burbano y R. Calvo. 1994. Herbicide-like effect of *Lupinus* alkaloids. **Industria Crops and Products** **2**: 273-280.
- Muzquiz, M., R. de la Vega., P. Gutiérrez. M., Calvo., M. Robredo and C. De la Cuadra 1996. Bactericide Effect of alkaloids present in *Lupinus*. Proceedings 8th International Lupin Conference. U.S.A. pp. 540-544.

- Mc Vaughn, R. 1987. Flora novógaliciana. V. leguminosae. A descriptive account of the vascular plants of western Mexico. *Ann Arbor the University of Michigan Press*. USA.
- Nowacki, E. and G. Waller. 1975. Use of the metabolic grid to explain the metabolism of quinolizidine alkaloids in leguminosae. *Phytochem.* 14:165-171.
- Pertiatkowicz, M., D. Ciesiolka, M. Stobiecki and M. Gulewicz. 1994. Biological activity of extract from bitter lupin seeds. In: *Advances in Lupin Research. Proceedings 7th Inter. Lupin Conf. Evora, Portugal.* pp. 197-200
- Planchuelo, A. M. 1994. Wild lupins distribution and its implication as germoplasm resources. In: *Advances in Lupin Research. Proceedings 7th Inter. Lupin Conf. Evora, Portugal.* pp. 65-68.
- Ruiz, M. J. 1995. Composición y Determinación de Alcaloides en tres especies silvestres de *Lupinus* L. (Leguminosae) de Jalisco. Tesis Profesional. Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias. Universidad de Guadalajara. pp. 39- 40
- Ruiz, M. J., M. Ruiz and J. F. Zamora. 1999. Taxonomy and Distribution of Lupins in Jalisco, México. *Proceedings of the 9th internacional Lupin Conference Klink/Muritz.* pp. 296-298
- Rzedowski, J. y G. Calderón. 1979. Flora fanerogámica del Valle de México. Vol. I. Editorial C.E.C.S.A. México. pp. 326-338.
- Salustio, J y A. Troncoso. 1982. Alcaloides del *Lupinus mutabilis* como pesticida. . En: *Actas II Conferencia Internacional del Lupino. Madrid, España.* pp. 258-260.

- Simmonds, N. W. 1976. Evolution of crop plants. Published by Longman Inc. New York. EUA. pp. 15-19
- Sotelo, L. A. y F. Lucas. 1995. Aspectos toxicológicos de Lupinos. Plantas. Biotecnología, Agronomía. Nutrición. En: libro de Memorias. VI Semana del Conocimiento. Cuautla, Morelos, México. pp.31-40
- Schmeller T., M. Mauerwein, F. Sporer, E. Muller and M. Wink. 1994. Binding of quinolizidine alkaloids to nicotinic and muscarinic receptor **J. Nat. Prod.** **57**: 1316-1319.
- Smolecki S. J., D. Kinhorn, and F. Balandrin. 1981. Toxic Constituents of Legume forage plants. **Econ. Bot.** **35** 322-327.
- Stobiecki, M., M. Markiewicz, M. Zbigniew, K. Gulewicz. 1992. New concept of bitter lupin seeds utilization. In: Proceedings. 1er. European Conference on Grain Legumes. Francia. pp. 423-424.
- Stobiecki, M., D. Ciesiolka, M. Peretiatkovicz, and K. Gulewicz. 1993. Phenolic compounds isolated from bitter lupine seeds and their Inhibitory effects on germination and seedling growth of lettuce. **J. Chem. Ecol.** **19** (2).
- Swiecicki, W. and K. Jach. 1980. Variation and evolution of alkaloid complex in yellow lupine (*Lupinus luteus* L.) during domestication. **Act. Bot.** **33**: 177-195.
- Szczawinska, K., K. Bobkiewicz, K. Kozaryn, M. Peretiatkovicz and K. Gulewicz. 1994. Some pharmacological properties of an extract from bitter Lupin (*L. angustifolius*) seeds. In: Advances in Lupin Research. Proceedings. VII International Lupin Conference. Evora, Portugal 18-23 april 1993. pp 201-203.

- Takhtajan, A. 1987. *Systema magnoliophytorum*. Officina editora Nauka. Sectio Leninopolitana. Leninopoli, Russia
- Tyski, S., M. Markiewicz., K. Gulewicz. and T. Twardowski. 1988. The effect of lupin alkaloids and ethanol extracts from seeds of *Lupinus angustifolius* on Selected Bacterial Strains. **J. Plants Physiol.** **133**: 240-242.
- Villalobos, P. M. 1996. Plaguicidas naturales de origen vegetal: Estado actual de la investigación. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentación (INIA). Madrid, España. 37 p.
- Wink, M., and T. Hartmann 1982. Localization of the enzymes of quinolizidine alkaloid biosynthesis in leaf chloroplasts of *Lupinus polyphyllus*, **Plant Physiol.** **70**: 767-775.
- Wink, M. 1993. Quinolizidine alkaloids. In *Methods in plant biochemistry*. Ed. Academic press. Vol. 8:197-239.
- Wink, M. 1994. Biological activities and potential applications of lupin alkaloids. In: *Advances in Lupin Research*. Proc. VII Inter. Lupin-Conf. 161-178 Evora, Portugal 18-23 april 1993.
- Wink, M. and Carey D.B. 1994. Variability of quinolizidine alkaloid profiles of *Lupinus argenteus* (Fabaceae) from North America. **Biochemical Systematics and Ecology** **22**: (7): 663-669.
- Wink M., C. Meißner. and L. Witte. 1995. Patterns of quinolizidine alkaloids in 56 species of the genus *Lupinus*. **Phytochem.** **1** : 139-153

Wink, M. 1998. Modes of action of alkaloids. In: Alkaloids. Biochemistry, Ecology and Medicinal Applications. Edited by Roberts M.F. and Wink M. Plenum Press, New York.

Yovo, K. S. (1982). Thèse Doct. 3^{ème} cycle. Ed. Pharmacochimie. 47-58.

Yovo, K., F. Huguet, J. Pothier, M. Duran, M. Breteau and G. Narcisse. 1984. Comparative Pharmacological study of sparteine and its ketonic derivative lupanine from seeds of *Lupinus albus*. *Planta Medica*. 5: 420-424.

