

Pharmazeutische Biologie

Teil 3 – Der Acetatstoffwechsel

Lipide

Definition

- Lipide sind in Wasser kaum, in organischen Lösungsmitteln hingegen gut lösliche Verbindungen biologischen Ursprungs.

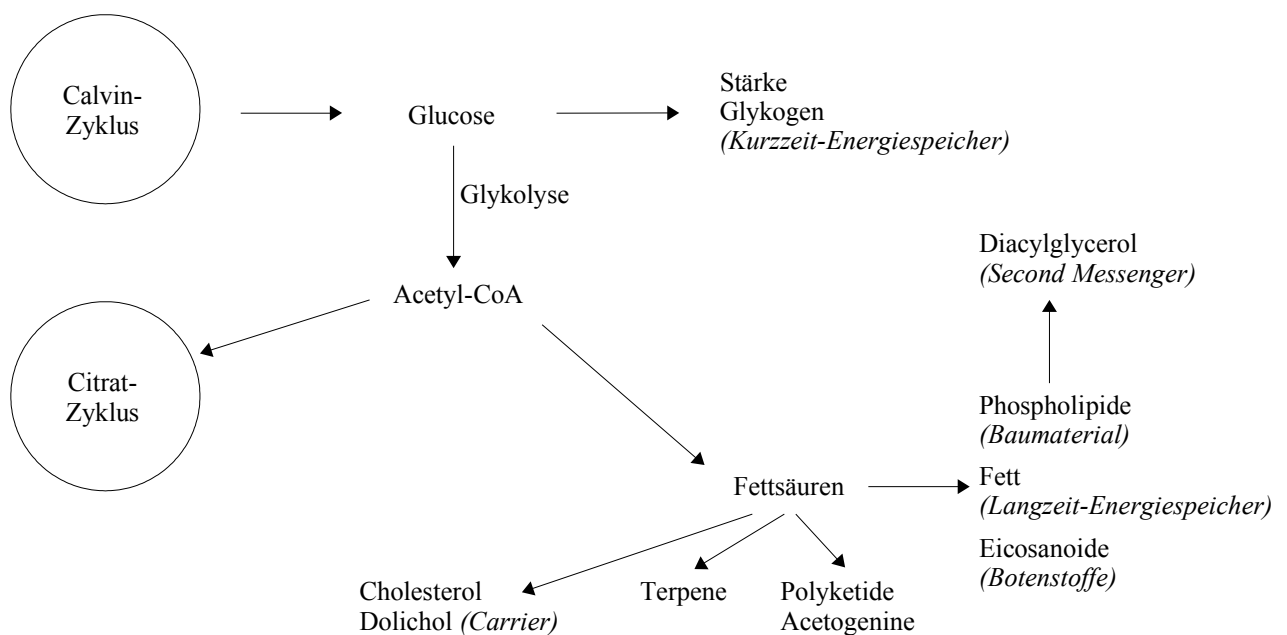
Einteilung nach Stoffklassen

- Botenstoffe (*Pharm. Chem.*)
 - Fettsäurederivate
 - Fettderivate
 - Sterole
- Baustoffe (*Pharm. Tech.*)
 - Phospholipide
 - Glykolipide
 - Triglyceride
- Kohlenwasserstoffe
- Langkettige Alkohole
- Speicherstoffe (*Pharm. Tech.*)
 - Wachse (Yoyoba)

Einteilung gemäß der chemischen Modifizierbarkeit

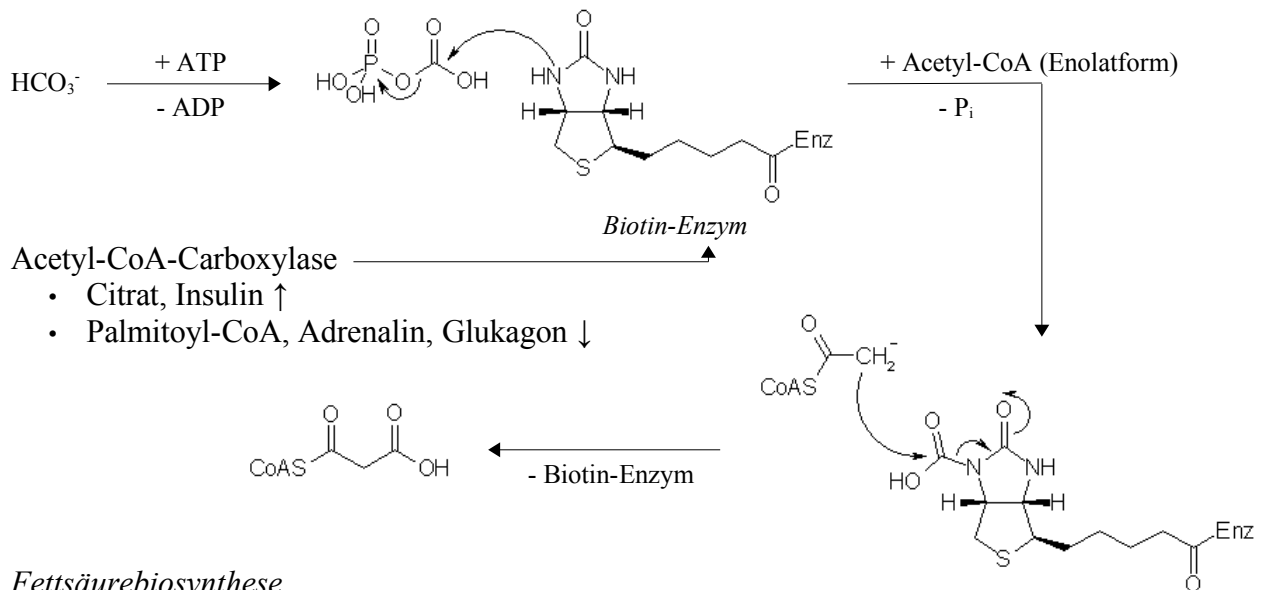
- Hydrolyisierbar
 - Triglyceride
 - Wachse
 - Phospholipide
 - Glykolipide
 - Fettsäurederivate
 - Fettderivate
- Nicht hydrolyisierbar
 - Kohlenwasserstoffe
 - Langkettige Alkohole
 - Sterole

Einbettung des Fettstoffwechsels in den Gesamtstoffwechsel



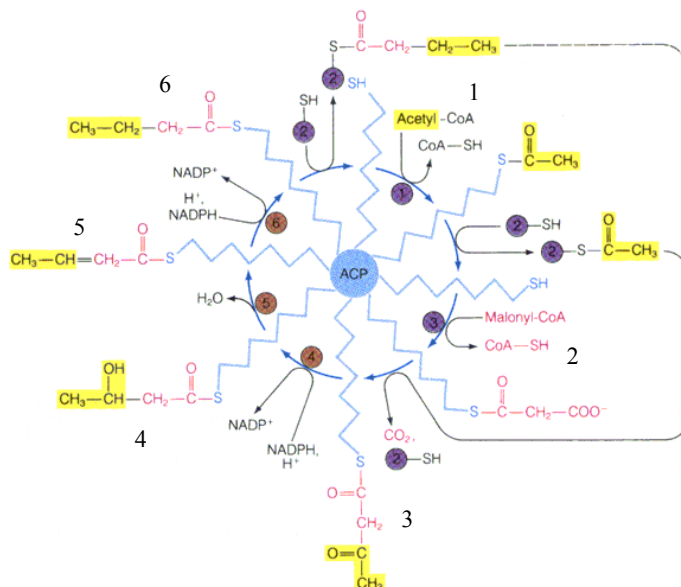
Fettsäuren

- Während bei Wirbeltieren die Synthese von Fettsäuren im Cytosol abläuft ist sie bei Pflanzen auf unterschiedliche Organellen verteilt. So findet die Palmitinsäuresynthese in den Chloroplasten statt, während die Elongation in Peroxisomen oder am ER und die Desaturierung gebunden als Phospholipide am ER geschieht. Palmitinsäure ist neben geringen Mengen Stearinsäure das Hauptprodukt der Fettsäurebiosynthese.
- Der Abbau der Fettsäuren erfolgt in den Mitochondrien. Das hier gewonnene Acetyl-CoA gelangt in Form von Citrat, das aus Oxalacetat und Acetyl-CoA gebildet wird, über einen speziellen Tricarboxylat-Carrier ins Cytosol.
- *Biosynthese von Malonyl-CoA*



Fettsäurebiosynthese

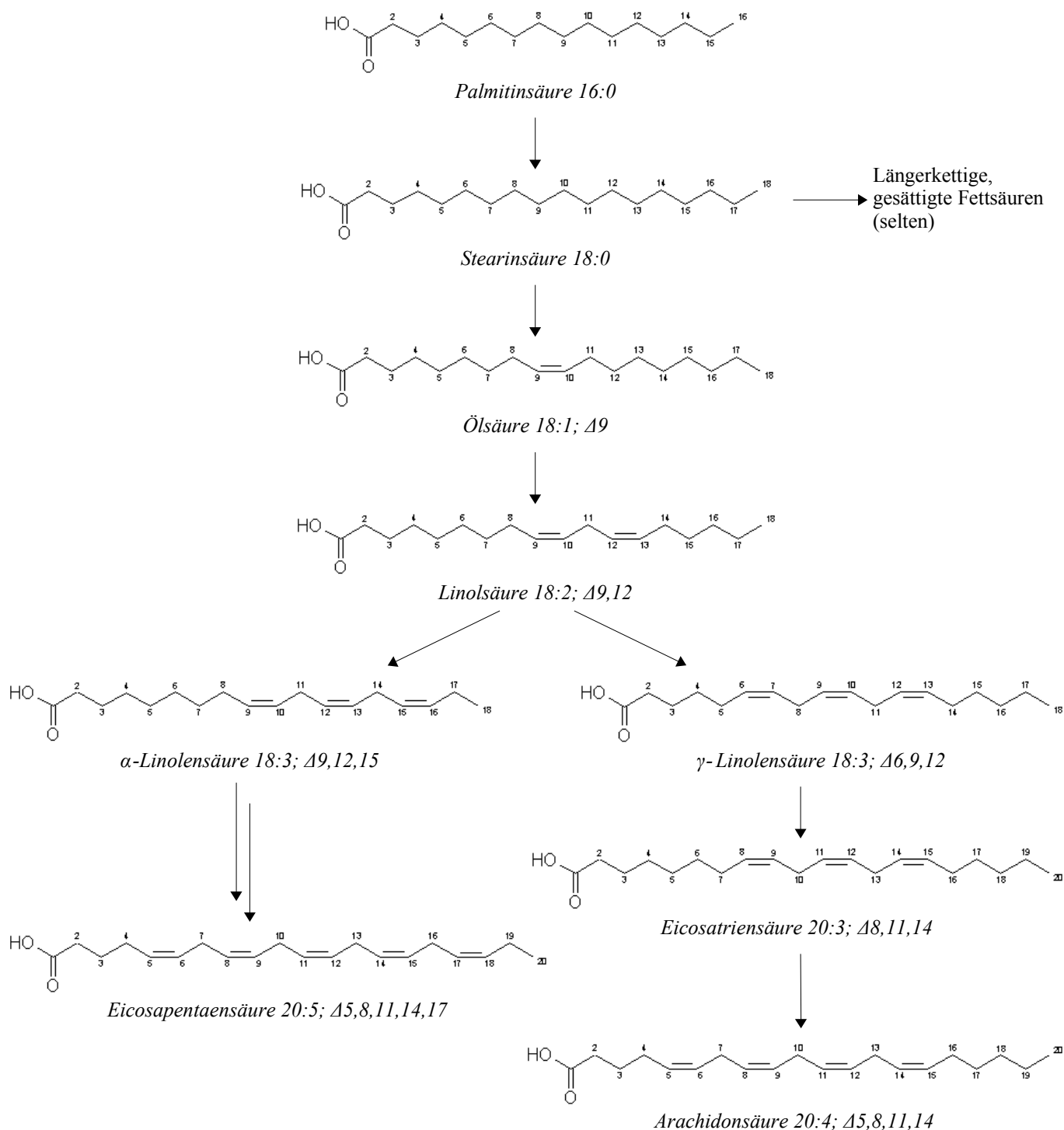
- Während die Enzyme der Fettsäurebiosynthese in Bakterien und Pilzen noch einzeln vorliegen, sind sie in Hefen bereits zu einem Komplex aus zwei Untereinheiten kombiniert. In höheren Organismen findet man schließlich einen einzelnen als Dimer vorliegenden Multienzymkomplex, der alle benötigten Enzyme vereint: die Fettsäuresynthase, kurz FAS.



- Acylcarrierprotein *ACP*
- Acetyl-CoA-ACP Transacylase *1*
- Malonyl-CoA-ACP Transacylase *2*
- β -Ketoacyl-ACP Synthase *3*
- β -Ketoacyl-ACP Reduktase *4*
- β -Hydroxyacyl-ACP Dehydratase *5*
- Enoyl-ACP Reduktase *6*
- Palmitoyl Thioesterase

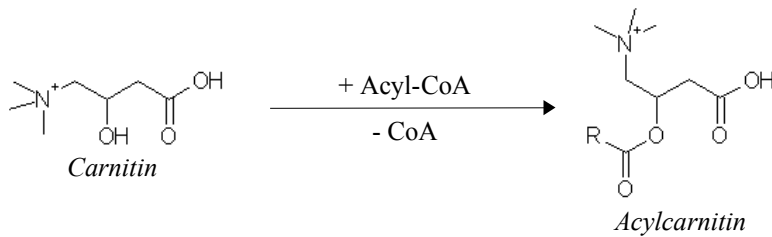
- Die Verlängerung der Fettsäurekette während der Biosynthese erfolgt immer am Carboxylende der wachsenden Kette; so wird in jedem Zyklus eine neue β -Ketoverbindung erzeugt, die anschließend zur Alkylkette reduziert wird. Nach acht Zyklen spaltet die Palmitoyl Thioesterase den entstandenen Palmitoylrest vom ACP ab und Palmitinsäure wird frei.
- Die Elongation der auf diesem Weg erhaltenen Palmitinsäure erfolgt in den Peroxisomen unter Verwendung von Malonyl-CoA, während in den Mitochondrien Acetyl-CoA in einer Art Umkehr der β -Oxidation eingesetzt wird.
- Die Einführung von Doppelbindungen durch spezielle Desaturasen kann in Tieren in den Positionen $\Delta 9,6,5,4$ und in Pflanzen in den Positionen $\Delta 15,12,9,6,5,4$ erfolgen.

- *Elongation und Desaturierung*



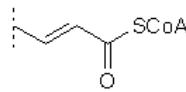
- β -Oxidation der Fettsäuren

- Formal handelt es sich bei der β -Oxidation von Fettsäuren um eine Umkehr der Fettsäurebiosynthese. Ort der β -Oxidation sind die Mitochondrien, in die die Fettsäuren über ein spezielles Carriersystem eingeschleust werden: der *Carnitincarrier*.

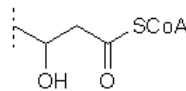


- Die Reaktionschritte der β -Oxidation

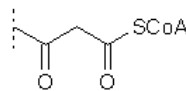
1. Dehydrierung



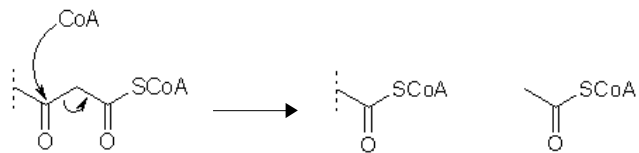
2. Hydratisierung



3. Dehydrierung

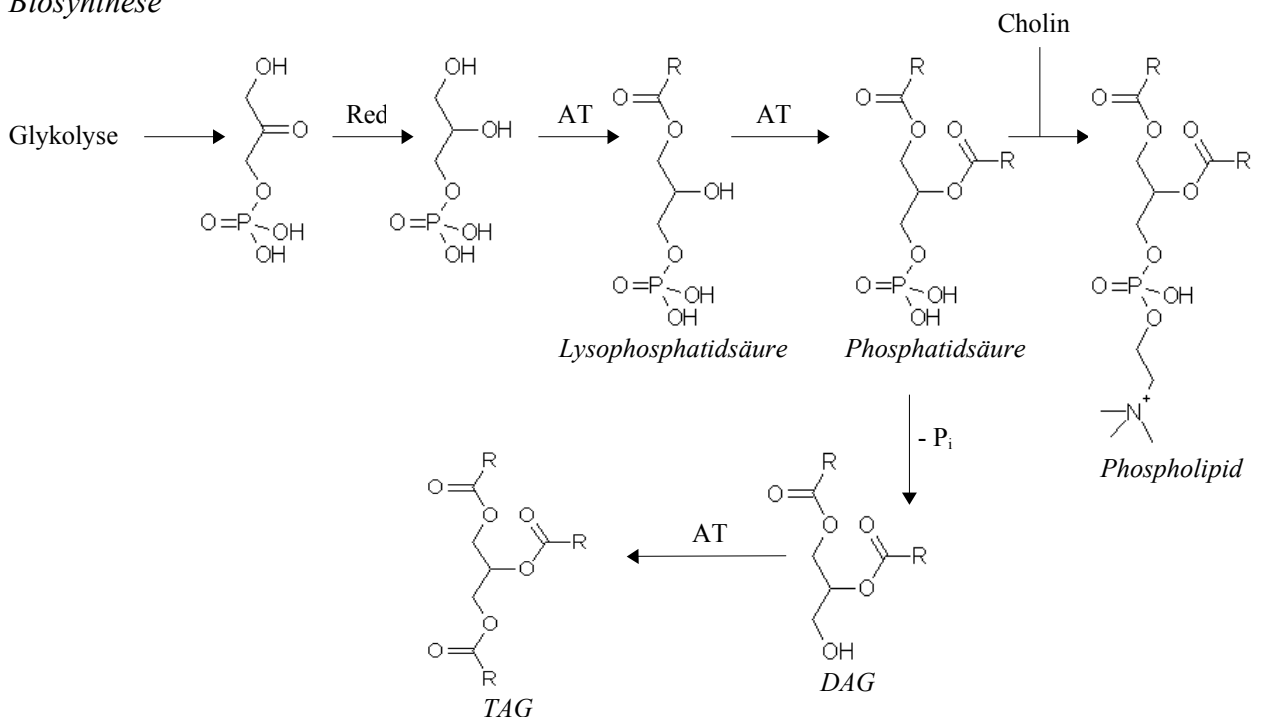


4. Thioklastische Spaltung

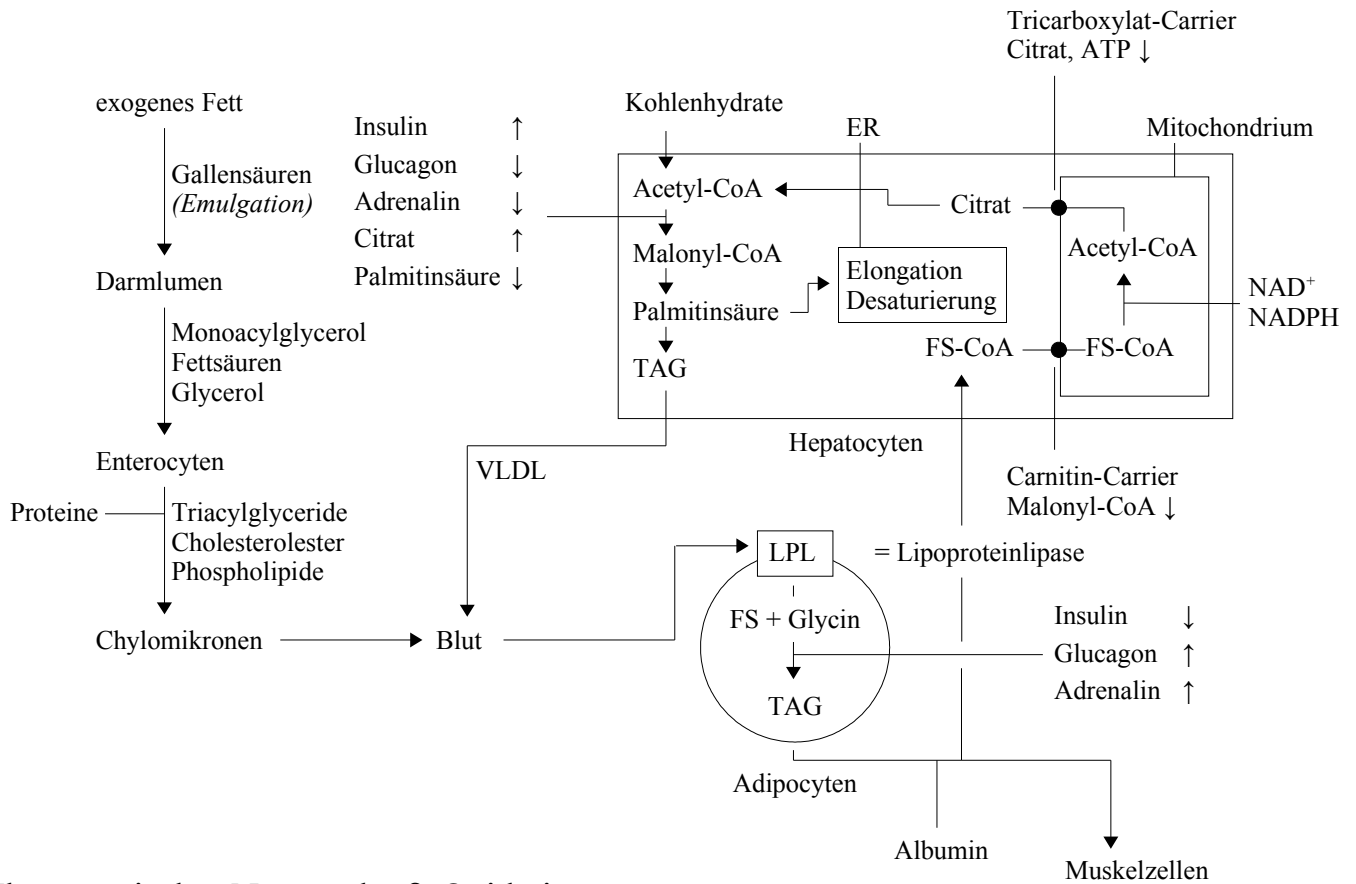


Phospholipide, Triacylglyceride

- *Biosynthese*

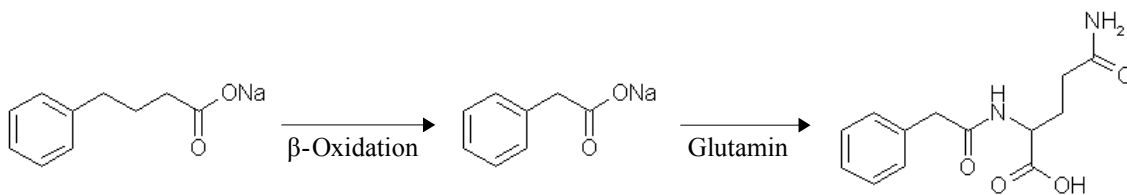


Schematische Darstellung des Fettstoffwechsels



Therapeutischer Nutzen der β -Oxidation

- Man nutzt den Vorgang der β -Oxidation um den Arzneistoff Natrium-4-phenylbutyrat in seine Wirkform Phenylessigsäure zu überführen. Phenylessigsäure ist in der Lage Glutamin und damit Stickstoff zu fixieren. Patienten mit einem gestörten Harnstoff-Kreislauf verfügen über hohe Mengen an Ammonium das in der Form von Glutamin an Phenylessigsäure gebunden und anschließend ausgeschieden werden kann.

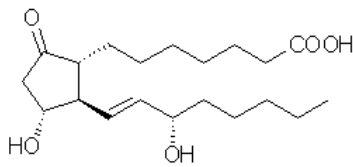


Eicosanoide

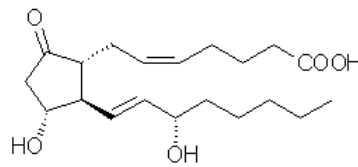
- Je nachdem welche Polyensäure als Ausgangsverbindung genutzt wird erhält man monoische, bis-, tri-, tetra- oder pentaenoische Eicosanoide
 - Eicosatriensäure C20:3 Monoische Prostaglandine, Thromboxane
 - Eicosatetraensäure C20:4 Bisenoische Prostaglandine, Thromboxane
Tetraenoische Leukotriene
 - Eicosapentaensäure C20:5 Trienoische Prostaglandine, Thromboxane
Pentaenoische Leukotriene

- *Prostaglandine*

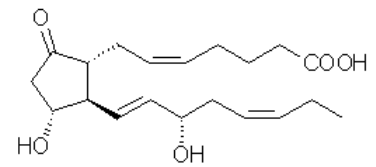
- Die Prostaglandine erhalten durch Cyclooxygenasen einen Cyclopentanring und werden je nach Substitutionsmuster am Cyclopentanring in fünf Gruppen unterteilt.
- Prostaglandine haben wichtige Funktionen bei der Uteruskontraktion, der Ulcuserstehung und allgemein bei Entzündungsprozessen.



PGE₁, Δ13 (Alprostadiol)
Erektile Dysfunktion
Durchblutungsstörungen

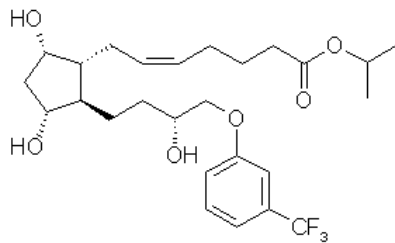


PGE₂, Δ5,13 (Dinoprostan)
Geburtseinleitung

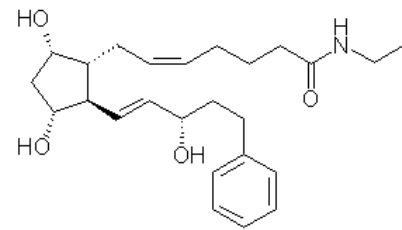


PGE₃, Δ5,13,17

- Synthetische Derivate zur Glaukombehandlung



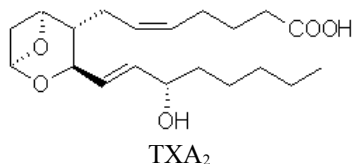
Travoprost (PGF-Analogon)



Bimatoprost (PGF-Analogon)

- *Thromboxane*

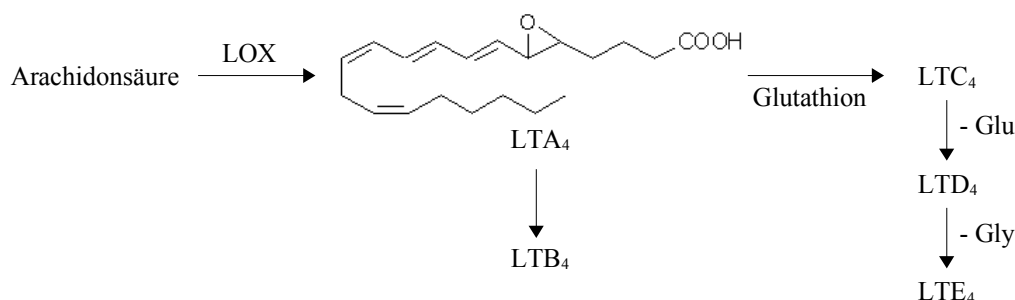
- Thromboxane besitzen anstelle des Cyclopentanringes ein Oxetan-Tetrahydropyran-Ringsystem. Diese relativ kurzlebigen Substanzen spielen eine entscheidende Rolle bei der Blutgerinnung.



TXA₂

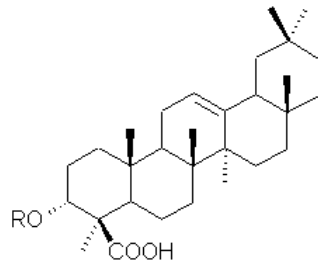
- *Leukotriene*

- Die Leukotriene entstehen nicht wie Prostaglandine und Thromboxane durch Cyclooxygenasen, sondern durch Lipoxygenasen. Die zunächst eingeführte Epoxyfunktion kann anschließend nucleophil durch den Glutathionschwefel angegriffen werden und führt zu den sogenannten Peptidoleukotrienen, die auch als SRS-A, *slow reacting substance of anaphylaxis*, bezeichnet werden.

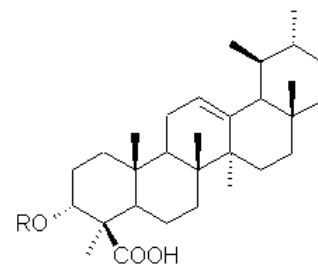


- *5-Lipoxygenase-Inhibitoren*

- Die aus *Boswellia serrata*, dem Weihrauch-Harz, gewonnenen sogenannten Boswelliasäuren haben sich als in vivo selektiv antiphlogistische Therapeutika erwiesen. Einige Derivate befinden sich zur Zeit in klinischer Prüfung.



α-Boswelliasäuren



β-Boswelliasäuren

- *C20-Fettsäuren als Precursor von Gewebshormonen unterschiedlichster Funktion*

Arachidonsäure C20:4 n-6	Eicosapentaensäure C20:5 n-3
<ul style="list-style-type: none"> • Prostaglandine der 2er-Reihe <i>PGI₂ antithrombotisch</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Prostaglandine der 3er-Reihe <i>PGI₃ antiaggregatorisch, vasodilatativ</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Thromboxane der 2er-Reihe <i>TXA₂ proaggregatorisch</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Thromboxane der 3er-Reihe <i>TXA₃ „inaktiv“</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Leuktriene der 4er-Reihe <i>LTB₄ proinflammatorisch</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Leuktriene der 5er-Reihe <i>LTB₅ gering proinflammatorisch</i>

- Eicosapentaensäure hat eine höhere Affinität zu Cyclooxygenasen und Lipoxygenasen als Arachidonsäure. Sie verdrängt diese und führt zu einer Verschiebung des Lipidmediatorenverhältnisses.

Omega-3-Fettsäuren

- Monographie nach Pharm. Eur. 4

- Omega-3-Fettsäuren werden semisynthetisch aus Fischöl gewonnen. Die wichtigsten, so gewonnen Fettsäuren sind:

- | | |
|--|-----------|
| • <i>α</i> -Linolensäure | C18:3 n-3 |
| • Stearidonsäure | C18:4 n-3 |
| • Timnodonsäure (Eicosapentaensäure EPA) | C20:5 n-3 |
| • Cervonsäure (Docosahexaensäure DHA) | C20:6 n-3 |

- Der hohe Anteil an Vitamin A und D in manchen Diätetika oder Arzneimitteln erscheint problematisch, da bei einer ausreichenden Dosierung der Omega-3-Fettsäuren die Tagesdosis an Vitamin A und D zum Teil erheblich überschritten wird.

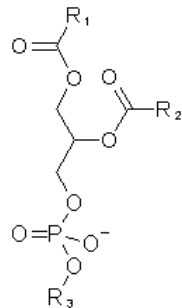
γ -Linolensäure

- γ -Linolensäure wird aus den Samen der Nachtkerze *Oenothera biennis*, *Oenotheraceae* oder aus Boretsch *Borago officinalis*, *Boraginacea* gewonnen. Die verhältnismäßig teure Therapie für deren positiven Effekt keine klinischen Beweise vorliegen erfolgt bei Patienten, deren $\Delta 6$ -Desaturase durch einen Gendefekt in ihrer Funktion eingeschränkt ist und die somit einen Mangel an Arachidonsäure zeigen.

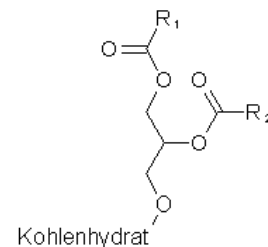
Lipide

- Je nach enthaltenem Lipid unterscheidet man Glycero- und Sphingolipide, die wiederum je nach Substitution in Phospho- und Glykolipide unterteilt werden.

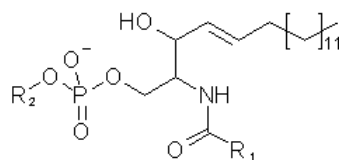
- *Glycerophospholipide*



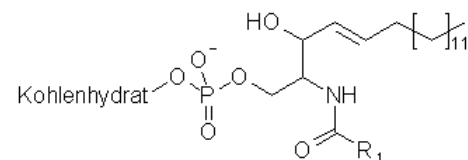
- *Glyceroglykolipide*



- *Sphingophospholipide*

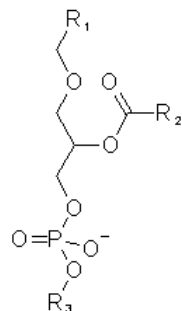


- *Sphingoglykolipide*

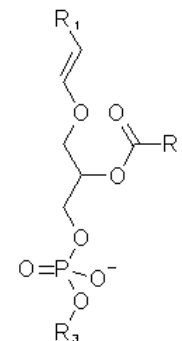


- Ersetzt man eine Acylsubstitution durch eine Veretherung so kommt man zu den sogenannten Plasman- und Plasmensäuren (Alkoxy- oder Alkenoxyphospholipide).

- *Plasmansäuren*

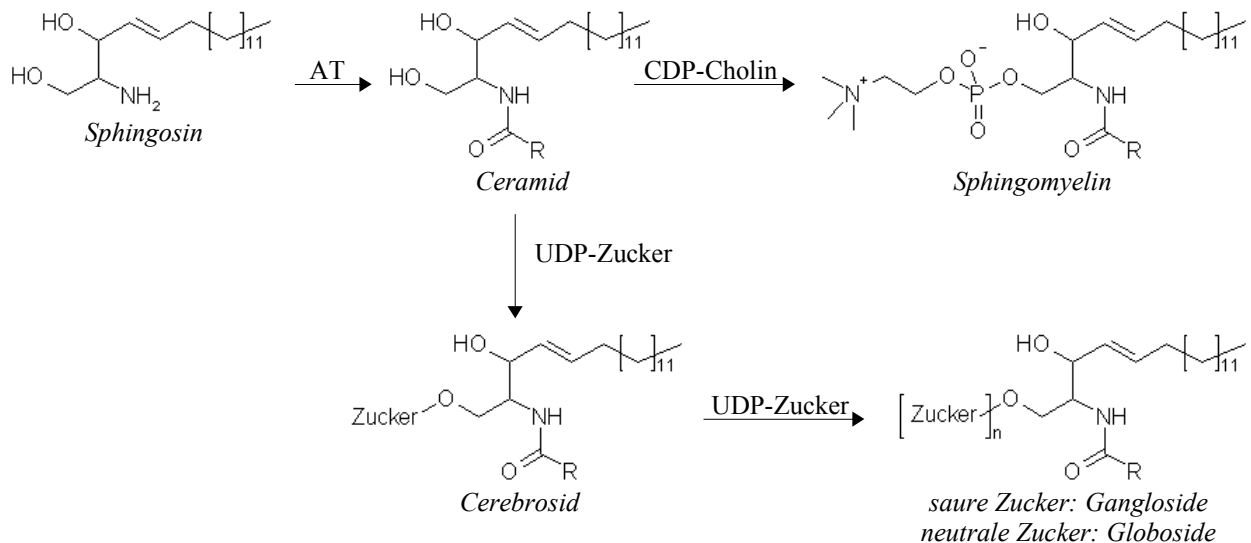


- *Plasmensäuren*



- **Colfosceritpalmitat**, Dipalmitoylphosphatidylcholin, wirkt als pulmonales Surfactant bei Neugeborenen, deren Lungen zusammenzufallen drohen.

- Synthese der Sphingolipid-Derivate



- *Morbus Gaucher* beschreibt die Symptome von Patienten, denen die Glucocerebrosidase fehlt und die infolgedessen intrazelluläres Glucocerebrosid nicht zu Ceramid abbauen können. Es kommt dabei zu enormen Vergrößerungen von Milz und Leber, sowie zu Knochenfunktionsstörungen.
- Die sogenannte *Tay-Sachs-Krankheit* ist ebenfalls auf ein nicht funktionierendes Abbauenzym zurückzuführen: die Hexaminidase, die N-Acetylgalactose von Gangliosiden des Typs GM₂ abspaltet. Durch Akkumulation der GM₂-Ganglioside kommt es starken neurodegenerativen Störungen.

Fette Öle und Wachse

- Öle

- | | |
|---------------|--|
| • Olivenöl | <i>Olea europea, Oleaceae</i> |
| • Sesamöl* | <i>Sesamum indicum, Pedaliaceae</i> |
| • Ricinusöl | <i>Ricinus communis, Euphorbiaceae</i> |
| • Erdnußöl* | <i>Arachis hypogaea, Fabaceae</i> |
| • Mandelöl | <i>Prunus dulcis var. dulcis/amare, Rosaceae</i> |
| • Sojaöl† | <i>Glycine max, Fabaceae</i> |
| • Kakaobutter | <i>Theobroma cacao, Sterculiaceae</i> |

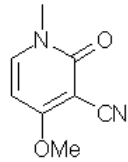
* halbtrocknende Öle (Verharzungsgrad durch Autoxidation)

† trocknende Öle

- *Ricinus communis*

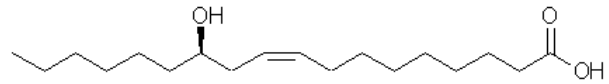
- Das wegen seiner abführenden Wirkung genutzte Ricinusöl enthält in seinen Samen das äußerst toxische Ricin. Es handelt sich hierbei um ein RIP *ribosome inhibiting protein*, das sich aus zwei Ketten zusammensetzt. Die A-Kette ist für die Endocytose verantwortlich, während die B-Kette die eigentliche toxische Komponente ist und durch Schneiden der ribosomalen RNA die Proteinbiosynthese stoppt.

- Ricinin



geringfügig toxisches Alkaloid

- Ricinolsäure



12-Hydroxyölsäure, Laxans

- Wachse

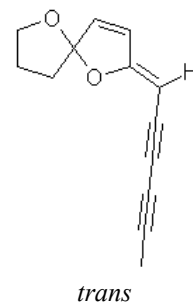
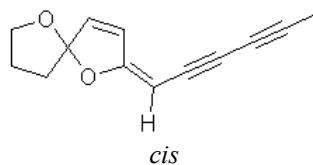
- | | | |
|----------------|------------------------------|--|
| • Canaubawachs | | <i>Copernicia prunifera, Arecaceae</i> |
| • Bienenwachs | <i>Cera flava, Cera alba</i> | <i>Apis mellifera</i> |
| • Yoyobaöl | | <i>Simmondsia chinensis, Buxaceae</i> |
| • Wollwachs | <i>Adeps lanae</i> | <i>Ovis aries</i> |

- Die Konsistenz der Wachse wird durch ihren Anteil an ungesättigten und/oder verzweigten Alkylketten bestimmt. Desto kürzer die Alkylketten, desto höher der Grad an ungesättigten Ketten, desto höher der Verzweigungsgrad und desto höher der Anteil an freien Alkanen oder Alkoholen (Sterole), umso weicher oder flüssiger ist das Wachs.

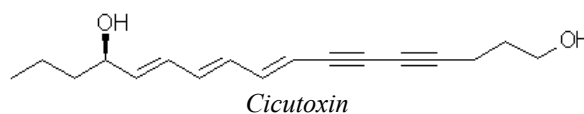
Polyine

- Polyine werden in der Regel aus C₁₈ Fettsäuren gebildet.
- Vorkommen
 - Pilzen
 - Rotalgen, Schwämme
 - Pflanzen

- Asteraceae *Matricaria recutita*
Echinaceae purpurea



- Apiaceae *Cicuta virosa*



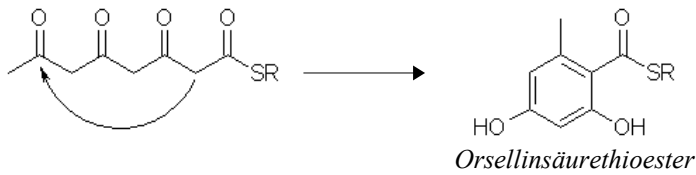
- Araliaceae *Hedera helix*

Acetogenine, Polyketide

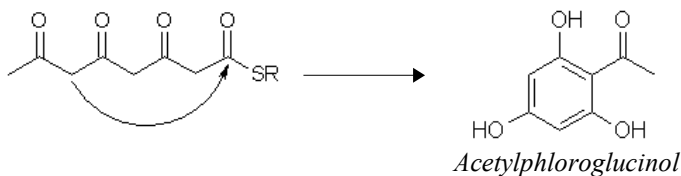
- **Acetogenine** sind Substanzen einheitlichen Bauprinzips, die biogenetisch nur aus Acetyl-CoA resultieren.
 - Anthranoide
 - Flechtensäuren
- **Polyketide** hingegen können variable Carbonsäuren als „Starter“ haben und enthalten infolgedessen Strukturen, die nicht von Acetyl-CoA abgeleitet werden können. Hinzukommt, dass die Verlängerung neben Acetyl-CoA auch mit Propionyl-CoA respektive Malonyl-CoA oder Methylmalonyl-CoA erfolgen kann.
 - Flavonoide *Cumaryl-CoA*
 - Makrolide *Butyryl-CoA*
 - Polyanthibiotika

Biosynthese – Kondensationstypen

- Aldolkondensation *Angriff an beliebigem Carbonylkohlenstoff*

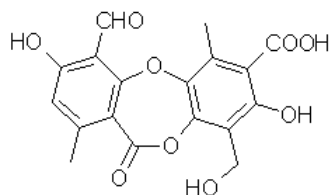


- Claisenkondensation *Angriff am Estercarbonylkohlenstoff*



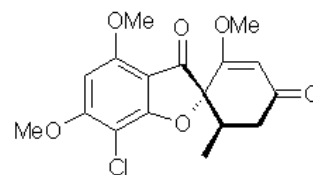
Beispiele

- *Protocetrarsäure*
(*Cetraria islandica*)



Kondensationsprodukt aus zweimal Orsellinsäure

- *Griseofulvin*
(*Penicillium griseofulvum*)



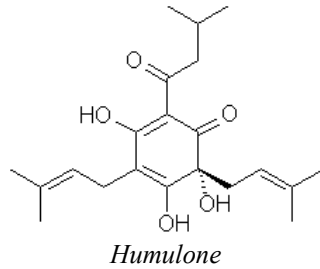
Enthält eine Orsellinsäure- und Acetylphloroglucinolstruktur, entsteht jedoch aus einem Precursor

Gemischte Polyketide

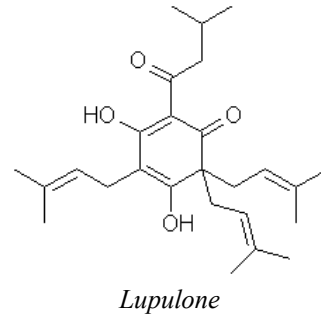
- **Hopfen** *Humulus lupulus, Cannabinaceae*

- Hopfenbitterstoffe

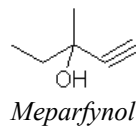
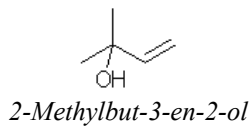
- α -Säuren



- β -Säuren

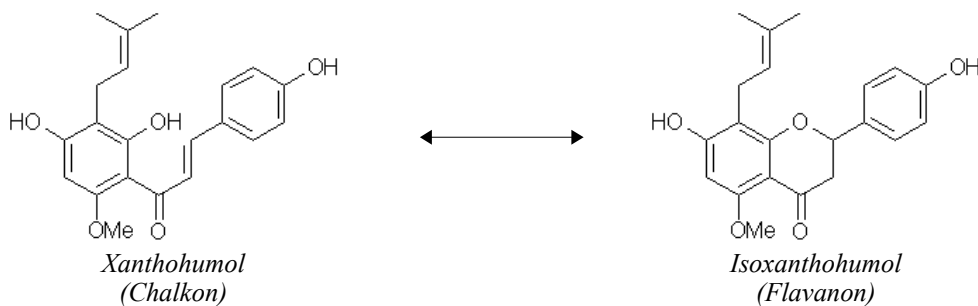


- Diese stark oxidationsempfindlichen Substanzen entstehen durch sukzessive Acetylierung von Isovaleriansäure und anschließende Isoprenylierung.
- Ein Abbauprodukt der Isoprenseitenketten ist 2-Methylbut-3-en-2-ol, das in seiner Struktur dem Meparfynol ähnelt, dessen Konzentration für eine narkotische Wirkung aber nicht ausreichen sollte. Hopfen wird als sedierendes Phytopharmakon daher meist in Kombination mit Passiflora eingesetzt.



- Flavonoide

- Hopfen besitzt aufgrund des darin enthaltenen Flavonoids *Xanthohumol* eine leichte estrogene Wirkung.

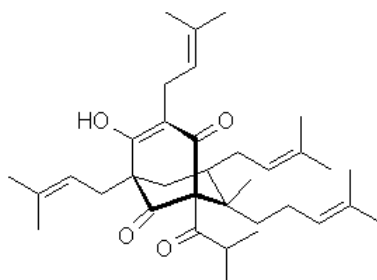


- Sesquiterpene

- Das ätherische Öl in den Drüsen der weiblichen Blüten enthält verschiedenen Sesquiterpene, insbesondere *Myrcen*, *Humulen* und *Caryophyllen*.

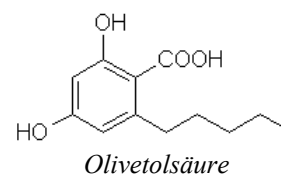
• **Johanniskraut** *Hypericum perforatum, Hypericaceae*

- Bei dem für die antidepressive Wirkung verantwortlich gemachten *Hyperforin* handelt es sich um ein gemischtes Polyketid, das neben dem Phloroglucin der Isovaleriansäure fünf Isopren-einheiten enthält.

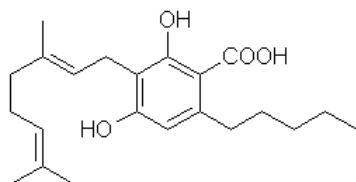


• **Hanf** *Cannabis sativa, Cannabinaceae*

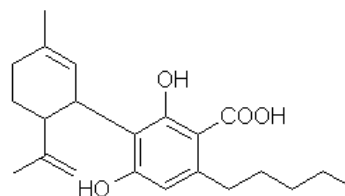
- Insgesamt sind etwa 60 Cannabinoide beschrieben. Bemerkenswert ist, dass diese Naturstoffgruppe ausschließlich in *Cannabis*-Arten, nicht aber in anderen verwandten Cannabinaceen vorkommt.
- Die im Folgenden aufgeführten von der Orsellinsäure analogen Olivetolsäure abgeleiteten Inhaltsstoffe des Hanfes liegen neben den dargestellten Carbonsäuren immer auch als durch Decarboxylierung entstandene Alkohole vor.



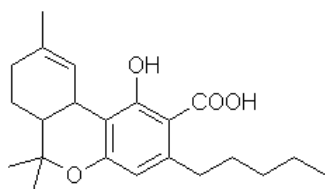
• *Cannabigerolsäure*



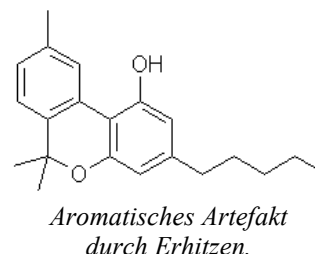
• *Cannabidiolsäure*



• *Δ9-Tetrahydrocannabidiolsäure*



• *Cannabinol*



- Der Gehalt an $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabidiolsäure respektive $\Delta 9$ -Tetrahydrocannabinol, der eigentlichen Wirkform unterscheidet sich zwischen den verschiedenen Zubereitungen recht deutlich.

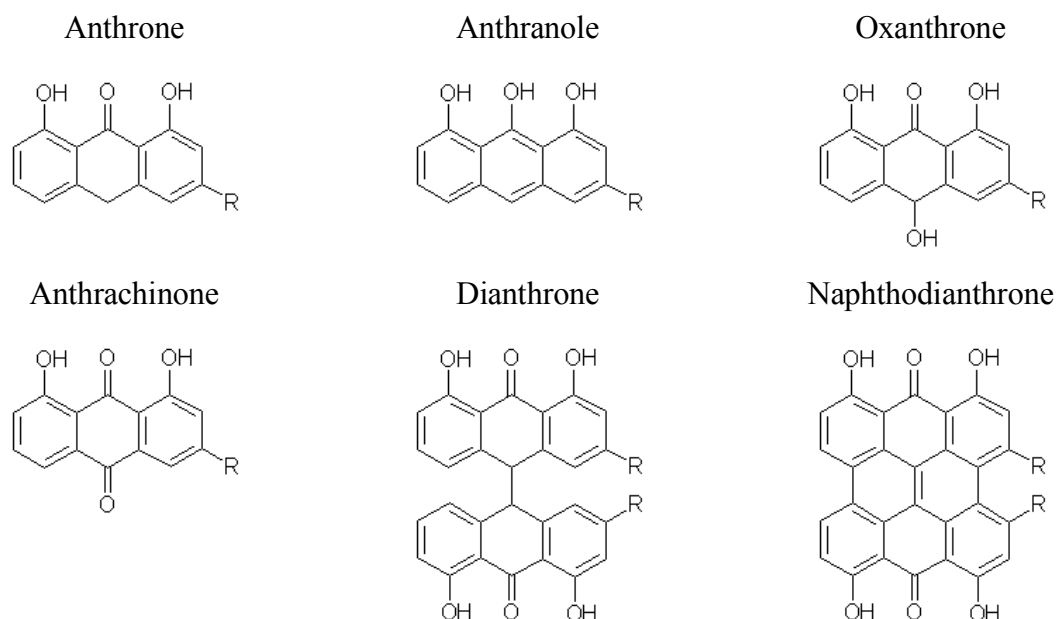
- Marihuana (getrocknete ♀ Triebspitzen): 1 – 2%
- Haschisch (Harz der Triebspitzen): 2 – 7%
- Haschischöl (Ethanloischer Harzextrakt): 10 – 30%

- Neben seiner Verwendung als illegales Rauschmittel findet Δ^9 -Tetrahydrocannabinidiol in Form seiner Reinsubstanz Verwendung in der Rezeptur bei zytostatikainduziertem Ebrechen oder anorexen HIV-Patienten. THC entfaltet seine Wirkung über sogenannte Cannabinoidrezeptoren, bei denen ein zentraler vor allem an Interneuronen lokalisierter CB_1 - und ein peripherer CB_2 -Subtyp unterschieden werden. In beiden Fällen handelt es sich um GPCR.
- Man gewinnt THC durch Cyclisierung des aus Faserhanf gewonnenen Cannabidiols. Der, da in Deutschland nicht zugelassen, über England vertriebene standartisierte Cannabisextrakt *Sativex*[®] der Firma Bayer dient bei oraler Applikation zur Therapie der multiplen Sklerose oder schwerer Myopathien.
- Bei den Nebenwirkungen des Δ^9 -Tetrahydrocannabinidiols ist neben Letargie und einer möglichen psychischen Abhängigkeit vor allem die Teratogenität zu nennen.

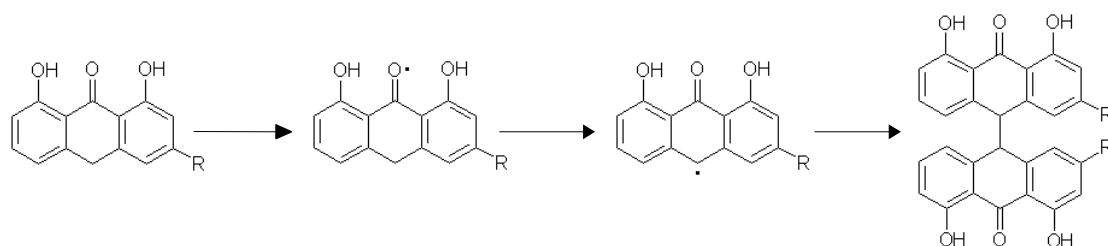
Anthranoide

- *Unterscheidungskriterien der Trivialnomenklatur*

- Oxidationsstufen an C_{10}

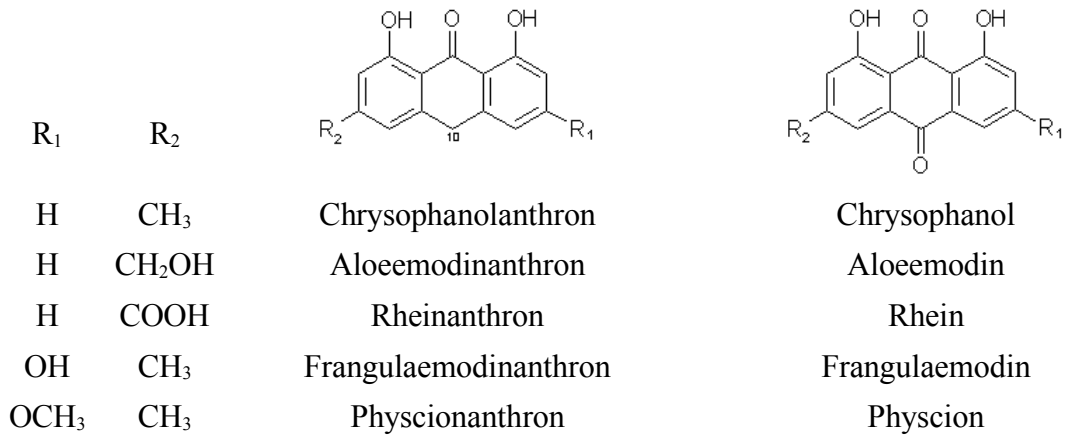


- Die Tautomerie zwischen Anthronen und Anthranolen ermöglicht bei Monosubstitution an C_{10} eine Inversion der Stereochemie. Sowohl die Dianthrone, als auch die Naphthodianthrone entstehen durch radikalische Kupplung aus zwei Anthronmonomeren.



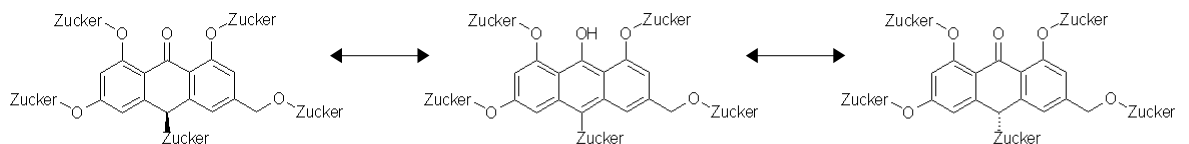
- Substitutionsmuster

- Je nach Substitutionsmuster tragen die Anthranoide einen speziellen Trivialnamen. Durch den Namenszusatz ...*anthron* unterscheidet man ferner zwischen den Anthron- und Anthrachinonformen.



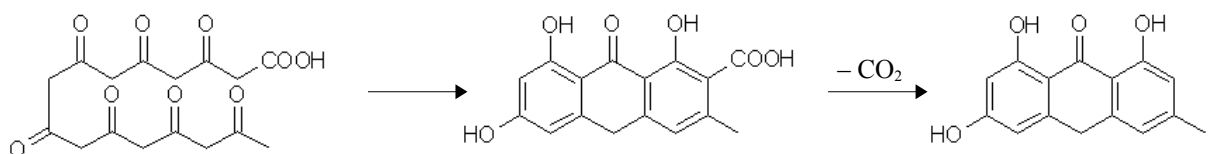
- Glykosidierungsmuster

- Mögliche Glykosidierungen sind an C₁, C₈, C₆, C₁₀ und C₁₁. Durch C-Glykosidierung an C₁₀ erhält man Stereoisomere, die durch die Anthron-Anthranol-Tautomerie ineinander übergehen können.

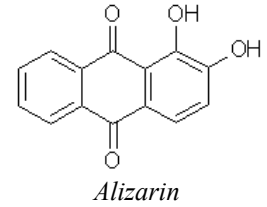
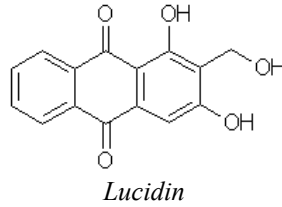


- *Biogenese der Anthranoide*

- Die Anthranoide sind in ihrer Biogenese den Fettsäuren vergleichbar. Durch Kondensation der entsprechenden Polyketosäure kommt man in einem Schritt zum hydroxylierten Anthracengrundgerüst, das durch Decarboxylierung und nachfolgende Oxidation in die unterschiedlichsten Anthranoide umgewandelt werden kann.



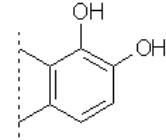
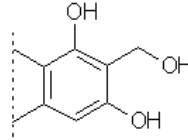
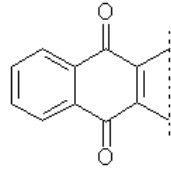
- Eine Ausnahme bilden die cancerogenen Anthrachinone der Rubiaceen, bei denen es sich um prenylierte Derivate des Shikimatweges handelt. Aufgrund der fehlende Hydroxysubstitution an C₁ und C₈ besitzen diese Verbindungen keine laxierende Wirkung.



Derivat des Shikimatweges

Hemiterpenanteil

Hemiterpenanteil



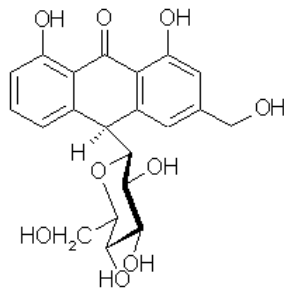
• *Anthranoiddrogen*

- **Aloe capensis, Aloe barbadensis** Aloe

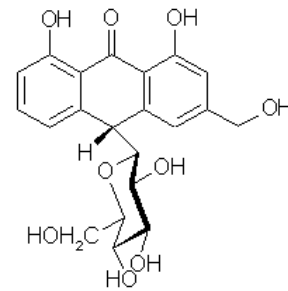
- *Aloe ferox, Asphodelaceae*
- *Aloe barbadensis, Asphodelaceae*

- Der Gehalt an Hydroxyanthracenderivaten liegt zwischen 28% bei *Aloe barbadensis* und 18% bei *Aloe ferox*.

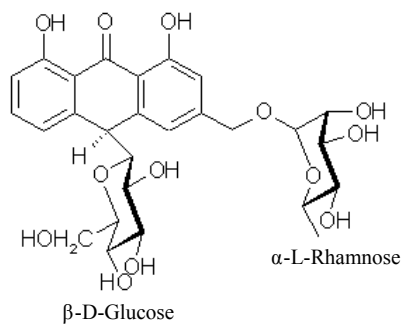
Aloin A



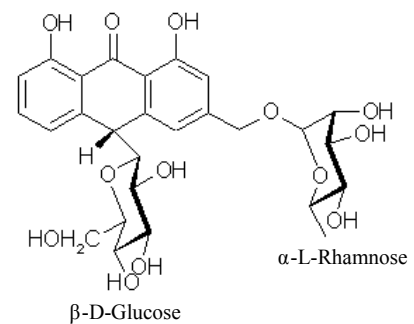
Aloin B



Aloinosid A



Aloinosid B

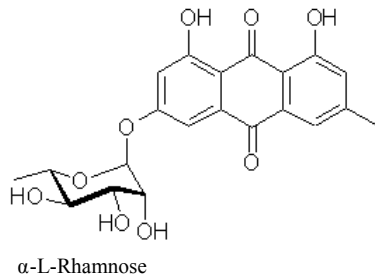


• **Frangulae cortex**

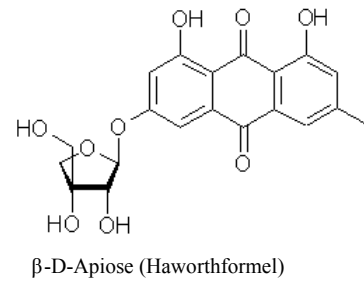
Faulbaumrinde

- *Rhamnus frangula*, *Rhamnaceae*
- Die frische Droge enthält im Wesentlichen Anthronglykoside, weshalb sie zunächst ein Jahr gelagert oder durch Erhitzen künstlich gealtert werden muss um die weniger magenschleimhautreizenden Anthrachinonglykoside zu erhalten.

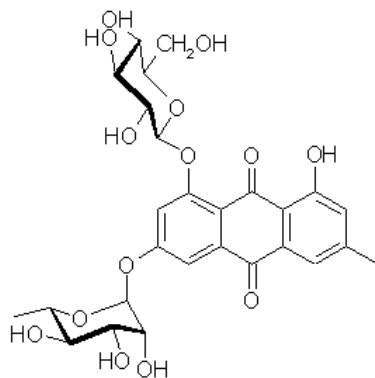
Frangulin A



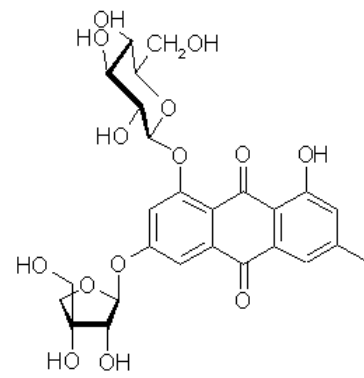
Frangulin B



Glucofrangulin A



Glucofrangulin B

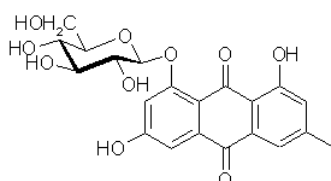


• **Rhamni purshiani cortex**

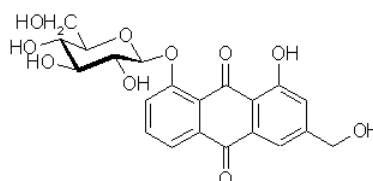
Cascararinde

- *Rhamnus purshiana*, *Rhamnaceae*
- 10 – 20% O-Glykoside

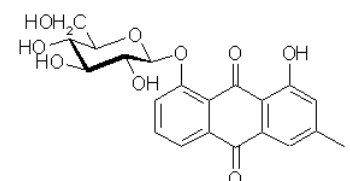
Frangulaemodiglucosid



Aloeemodiglucosid

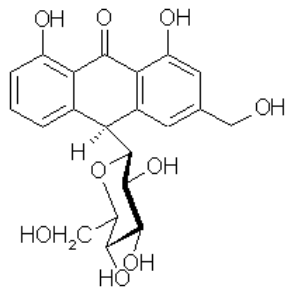


Chrysophanolglucosid

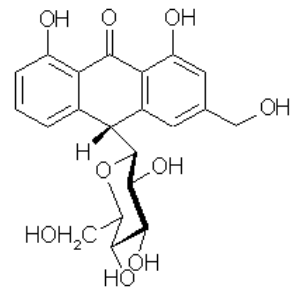


- 80 – 90% C-Glykoside

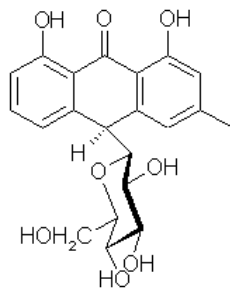
Aloin A



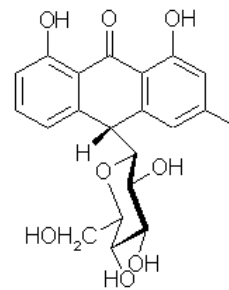
Aloin B



11-Desoxyaloin A

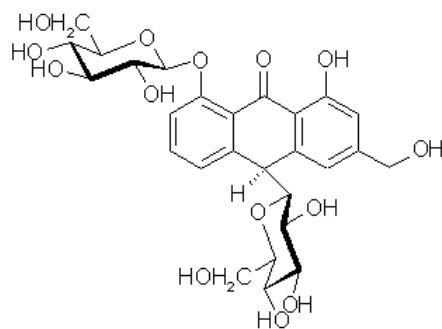


11-Desoxyaloin B

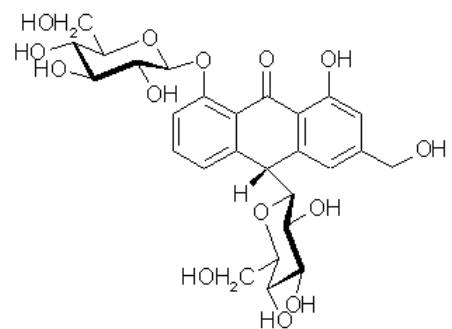


- 80 – 90% C,O-Glykoside

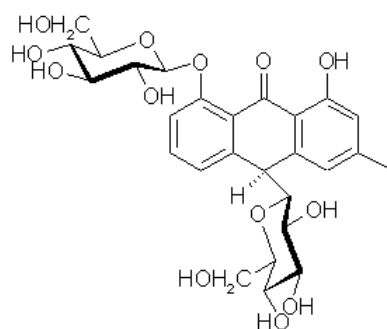
Cascarosid A



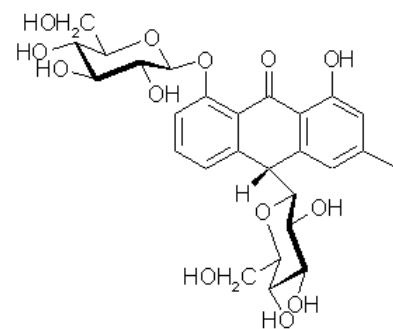
Cascarosid B



Cascarosid C



Cascarosid D

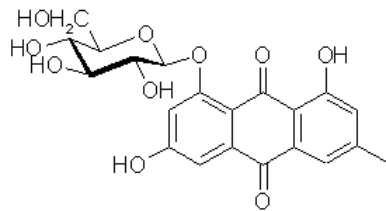


• **Rhei radix**

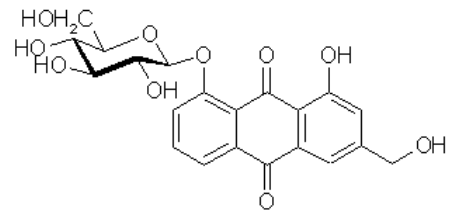
Rhabarberwurzel

- *Rheum officinale*, *Polygonaceae*
- *Rheum palmatum*, *Polygonaceae*
- 0,5 – 0,8% Aglyka
- Die vorhandenen Aglyka sind infolge ihrer planaren Struktur möglicherweise mutagen und haben, da sie bereits im Dünndarm resorbiert werden, keine laxierende Wirkung.
- 60 – 80% Anthrachinonglykoside

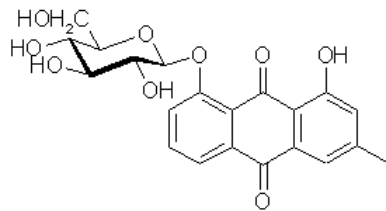
Frangulaemodiglucosid



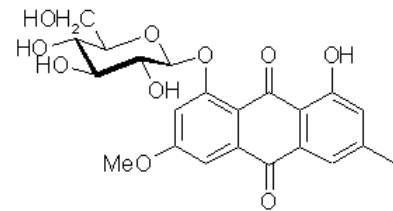
Aloeemodiglucosid



Chrysophanolglucosid

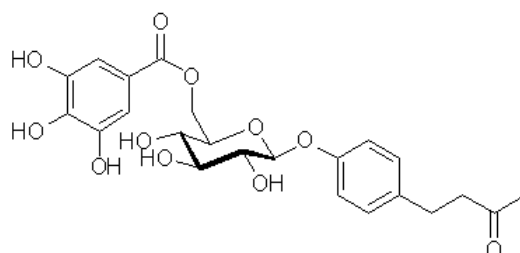


Physcionglucosid

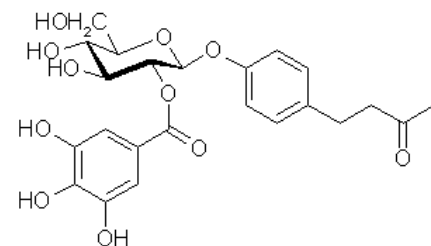


- 10 – 25% Dianthronglykoside
- Bei den in Rhabarberwurzel enthaltenen Dianthronglykosiden handelt es sich in erster Linie um die hauptsächlich in Sennesdrogen vertretenen Sennoside A,C und E, wobei letzteres ein Monoacetylderivat des Sennosids A darstellt.
- Phenylbutanonderivate
- Den in Rhei radix enthaltenen Phenylbutanonderivaten Lindleyin und Isolindleyin werden antiphlogistische Eigenschaften zugesprochen.

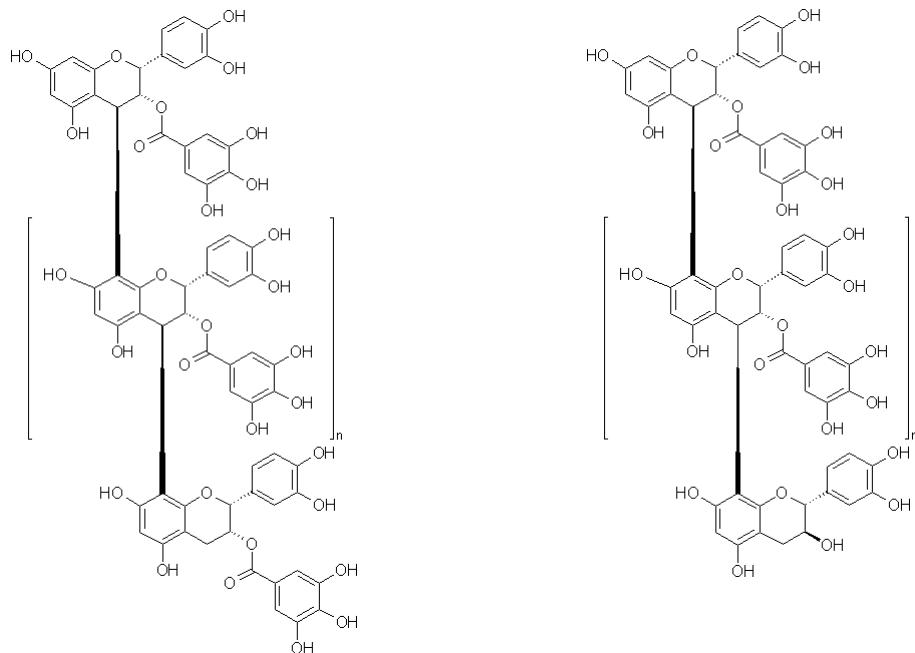
Lindleyin



Isolindleyin



- 5 – 10% Gerbstoffe
 - Hydrolysierbare Gerbstoffe
 - Gallo catechine, die auch als Rhatannine bezeichnet werden.



- Während Rhabarberwurzel in geringen Konzentrationen aufgrund ihres Gerbstoffgehaltes als Adstringens bei Schleimhautentzündungen oder Durchfall genutzt wird, kommt sie bei zehnfach höherer Dosis als Laxans zum Einsatz.

- **Sennae folium, Sennae fructus**

Sennesblätter, Sennesfrüchte

- *Cassia acutifolia*, *Caesalpinaceae*
- *Cassia angustifolia*, *Caesalpinaceae*

Alexandrinersennes
Tinnevalley-Sennes

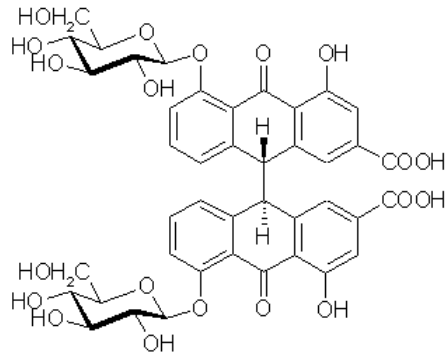
- Je nach Droge ergeben sich unterschiedliche Anforderungen des Arzneibuches an den Gehalt an Hydroxyanthracenderivaten.

- | | |
|-------------------------------|------|
| • Sennae folium | 2,5% |
| • Sennae fructus acutifoliae | 3,4% |
| • Sennae fructus angustifolia | 2,2% |

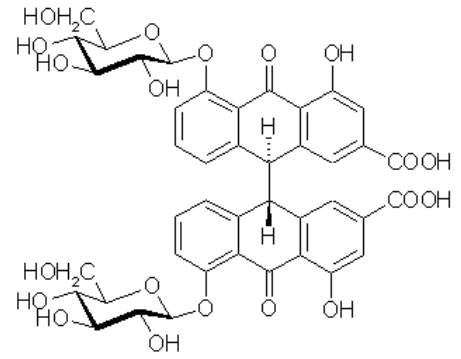
- 80% Dianthronglykoside

- Bei den in Sennes enthaltenen Dianthronglykosiden unterscheidet man zwischen Homo- und Heterodianthronglykosiden. Bei den Homodianthronen handelt es sich um Rheinanthron-Dimere, bei den Heterodianthronen um Aloeemodinanthron-Rheinanthron-Dimere.

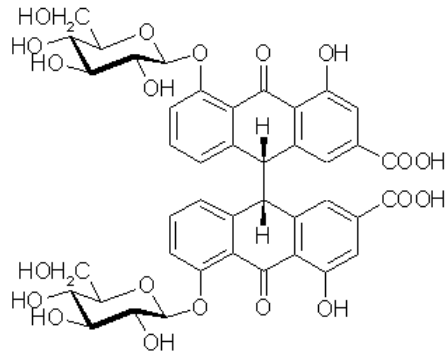
Sennosid A



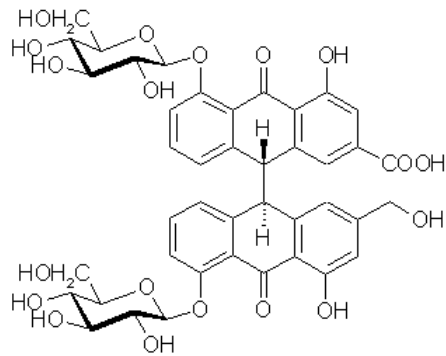
Sennosid A₁



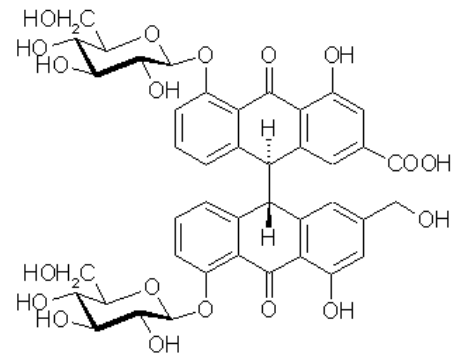
Sennosid B



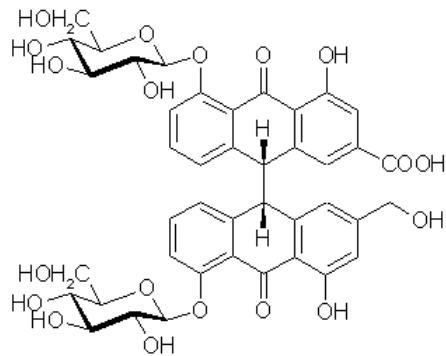
Sennosid C



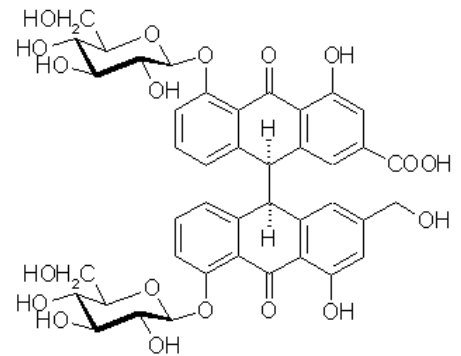
Sennosid C₁



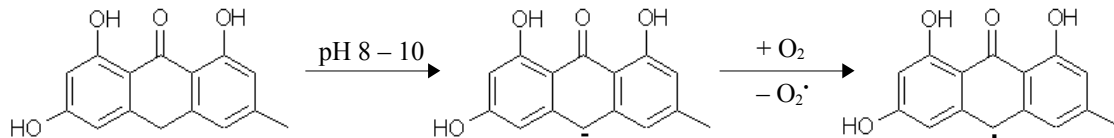
Sennosid D



Sennosid D₁



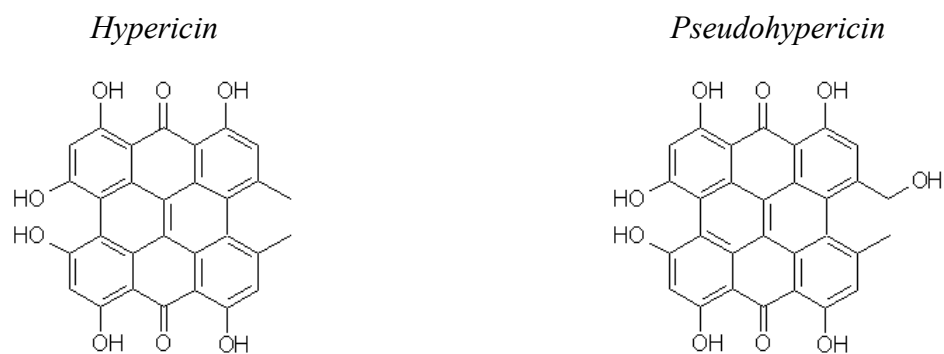
- Die Wirkform aller Anthranoide sind die Anthrone. Sowohl Anthrachinonglykoside, als auch Dianthronglykoside dienen lediglich als Vehikel um den Dickdarm zu erreichen. Hier werden die unwirksamen Vorstufen durch bakterielle Enzyme gespalten und zu wirksamen Anthronen reduziert.
- Die Mutagenität der Aglyka, die bereits im Dünndarm resorbiert werden, ist vermutlich auf ähnliche Mechanismen zurückzuführen, die auch für die zytostatische Wirkung von Anthracyclinen postuliert werden. Infolge ihrer planaren Struktur interkalieren die Verbindungen gut mit der DNA und führen, da sie gute Radikalbildner sind, schnell zu Schäden.



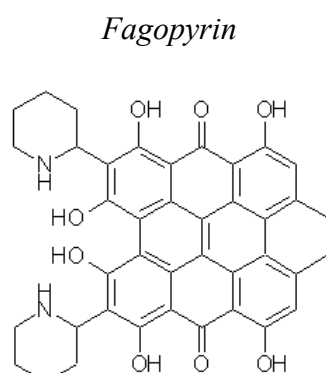
Naphthodianthrone

- Naphthodianthrone haben eine stark photosensibilisierende Wirkung, die jedoch bei therapeutischer Dosierung aufgrund der kleinen Konzentrationen nicht zum Tragen kommt. Erst ein 1–2 Milligramm Fagopyrin haben in Verbindung mit Sonnenlicht zum Tod bei Ratten geführt.

- **Johanniskraut** *Hypericum perforatum, Hypericaceae*



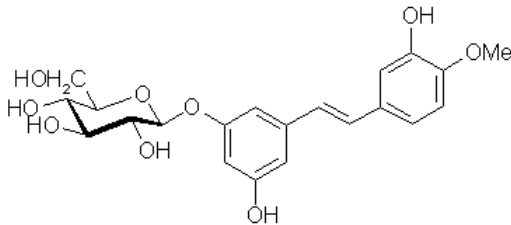
- **Buchweizen** *Fagopyrum esculentum, Polygonaceae*



Stilbene

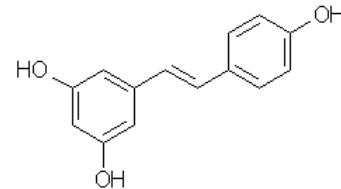
- Stilbene sind ebenfalls gemischte Polyketide und stellen eine bezüglich ihrer Wirkungen sehr heterogene Gruppe dar.

Rhaponticin



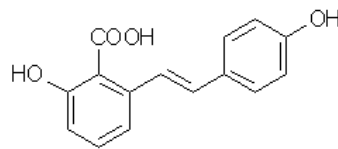
Rheum rhabarberum, Polygonaceae
(Rhabarber)

Resveratrol



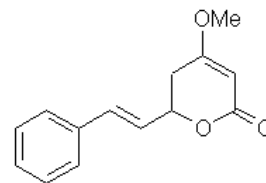
Vitis vinifera, Vitaceae
(Weinrebe)

Hydrangeasäure



Hydrangea macrophylla, Saxifragaceae
(Hortensie)

Kawain



Piper methysticum, Piperaceae
(Rauschpfeffer)

- Kawain, das traditionell in Rauschtrinken der Südsee Verwendung findet, hat eine den Benzodiazepinen vergleichbare Wirkung. Aufgrund seiner Lebertoxizität wurden alle Präparate vom Markt genommen, eine vielleicht etwas übereifrige Handlung, da die Verschreibungspflicht eine ausreichende Sicherheit hätte bieten können.

Polyketidsynthesen

- Polyketidsynthesen werden je nach ihrer Funktionalität unterschieden. *Typ I Polyketidsynthesen* sind multifunktionale Proteine mit mehreren Domänen diskreter katalytischer Aktivität und synthetisieren vor allem reduzierte Polyketide. *Typ II Polyketidsynthesen* hingegen nutzen ein und dieselbe Domäne mehrfach, weshalb mehrere Proteine benötigt werden, was das Vorhandensein mehrerer *open reading frames*, kurz ORF, impliziert. Vor allem aromatische Polyketide entstehen an Typ II PKS.
- Die Diversität der auf diesem Wege synthetisierten Polyketide ergibt sich aus dem als Starter und zur Kettenverlängerung genutzten Substrat und den möglichen Umwandlungsreaktionen der einzelnen Domänen. Typischerweise finden Propionyl-CoA und Acetyl-CoA, respektive Methylmalonyl-CoA oder Malonyl-CoA, sowohl in Kombination (Rapamycin), als auch alleine (Erythromycin) Verwendung.

• *Typische Umwandlungsreaktionen*

