

Pharmazeutische Biologie

Teil 2 – Der Kohlenhydratstoffwechsel

Einteilung der Kohlenhydrate

Speicher Nahrung	<i>Stärke</i> <i>Glykogen</i> <i>Inulin</i>	Gerüststoffe	<i>Cellulose</i> <i>Chitin</i> <i>Murein</i> <i>Chitin</i> <i>Alginsäure</i> <i>Hemicellulosen</i> <i>Schleime</i>
---------------------	---	--------------	--

Pharmazeutisch relevante Kohlenhydrate:

Hilfsstoffe

Nahrung (Parenteralia: Glucose, etc.)

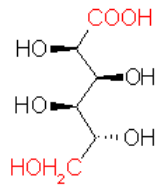
Glycobiologie

Die Glycobiologie beschreibt die Wechselwirkung von Kohlenhydraten und Proteinen. Hierbei dienen vor allem Oligosaccharide als Kohlenhydrat-Bausteine zur Speicherung von speziellen Informationen, beispielsweise dem Ziel von am endoplasmatischen Retikulum synthetisierten Membranproteinen.

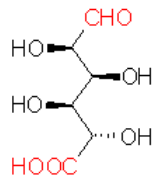
Einfache Zucker

Aldosen		Ketosen	
Glycerinaldehyd	2 ¹ Stereoisomere <i>D,L-Glycerinaldehyd</i>	Tetralosen	2 ¹ Stereoisomere <i>D,L-Tetralose</i>
Tetrosen	2 ² Stereoisomere <i>D,L-Threose</i> <i>D,L-Erythrose</i>	Pentulosen	2 ² Stereoisomere <i>D,L-Ribulose</i> <i>D,L-Xylulose</i>
Pentosen	2 ³ Stereoisomere <i>D,L-Xylose</i> <i>D,L-Lyxose</i> <i>D,L-Ribose</i> <i>D,L-Arabinose</i>	Hexulosen	2 ³ Stereoisomere <i>D,L-Tagatose</i> <i>D,L-Sorbose</i> <i>D,L-Fructose</i> <i>D,L-Psicose</i>
Hexosen	2 ⁴ Stereoisomere		

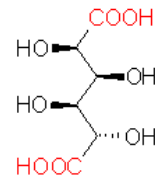
Oxidations- und Reduktionsderivate von Zuckern



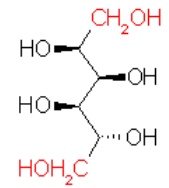
Gluconsäure



Glucuronsäure



Glucarsäure

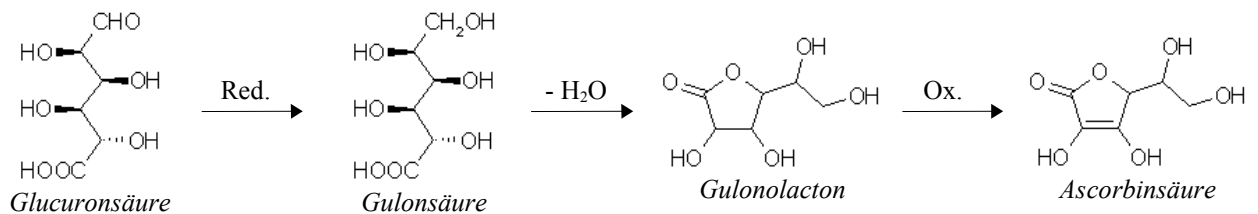


Glucitol

Biochemische Modifikationen an Monosacchariden

Modifikation	Beispiel
Oxidationen	Glucarsäure
Reduktionen	Sorbitol
Aminierungen	Glucosamin
Dehydratisierungen	Desoxyzucker
Epimerisierungen	
Decarboxylierungen	Ribose
Transaldolase-Reaktionen	C ₃ -Körper-Transfer
Transketolase-Reaktionen	C ₂ -Körper-Transfer

Ascorbinsäure-Synthese



Aktivierte Zucker

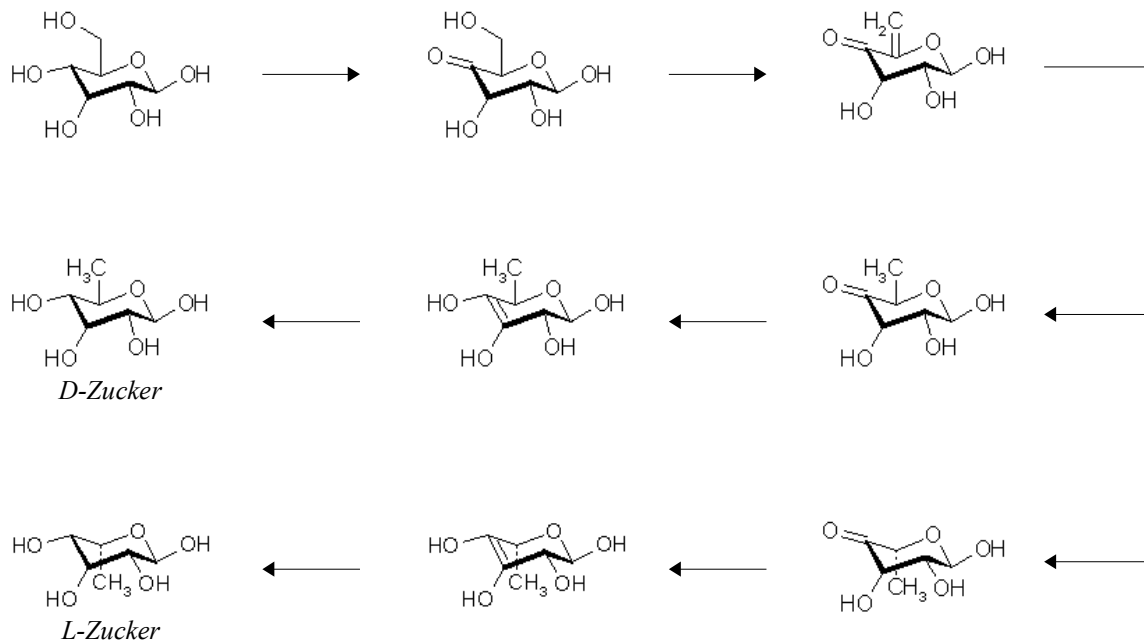
- Phosphorsäureester
- Nucleosid-Diphosphat-gebundene Zuckern zur
 - Glykosidbildung
 - Epimerisierung
 - Dehydratisierung

UDP-Glc
ADP-Glc
GDP-Glc
dTDP-Glc
CMP-NeuAc

Die Nucleoside sind wichtig für die Erkennung durch Enzyme.

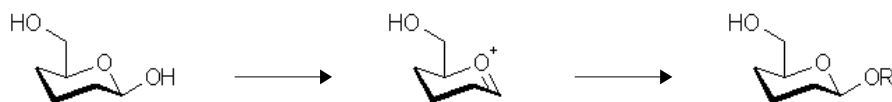
Enzymkatalysierter Wechsel zwischen D- und L-Zuckern

- Durch Kombination einer stereospezifischen Reduktion mit einer Keto-Enol-Tautomerie sind viele Stereoisomere zugänglich.



Glykoside

- Die Bildung von Glykosiden wird durch sogenannte Glykosyltransferasen katalysiert. Jenachdem welche Angriffsseite die einzelne Glykosyltransferase katalysiert werden α - bzw. β -Glykoside geknüpft. Man spricht daher von α - oder β -Transferasen.



- Man unterscheidet ferner sogenannte Holo- und Heteroside. Holoside sind Kondensationsprodukte zweier Zucker, während Heteroside aus Zuckern und unterschiedlichen Aglyka zusammengesetzt sind.

- O-Glykoside *Acetale, Ester*
- S-Glykoside *Senfölglykoside*
- N-Glykoside *Nucleoside*
- C-Glykoside *Flavonoide*

Verwendung einiger Monosaccharide

D-Xylose		<ul style="list-style-type: none">• Zuckeraustauschstoff• Prüfung der Resorptionsfähigkeit des Dünndarms
D-Glucose	<i>Dextrose</i> <i>Traubenzucker</i>	<ul style="list-style-type: none">• Parenterale Ernährung• Starke Diarrhoe• Hypoglykämie
D-Fructose	<i>Lävulose</i> <i>Fruchtzucker</i>	<ul style="list-style-type: none">• Zuckeraustauschstoff• Parenterale Ernährung (Cave: Intoleranzen!)
D-Galactose		<ul style="list-style-type: none">• Kontrastmittel bei Ultraschalluntersuchungen des Herzens
Invertzucker		<ul style="list-style-type: none">• Bestandteil von Honig

Zuckeralkohole

- Man unterscheidet die acyclischen *Alditole* und die cyclischen *Cyclitole*.

Alditole

- Zuckeraustauschstoffe
- Laxantien
 - *Sorbit*
 - *Sorbus aucuparia* (Vogelbeere)
 - Gewinnung durch Reduktion von Glucose oder Fructose.
 - *Xylit*
 - Gewinnung durch Reduktion von Xylose aus Xylanen, einem Abfallprodukt der Holzindustrie. (Holzverzuckerung)
 - *Mannit*
 - *Fraxinus ornus* (Manna-Esche)
 - Gewinnung durch Reduktion von Invertzucker.
 - *Dulcitol*
 - Gewinnung durch Reduktion von Galactose.

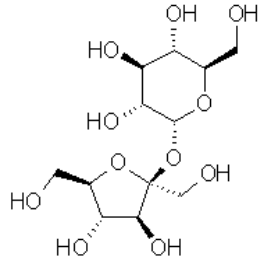
Cyclitole

- *Inositol*

Disaccharide

- *Saccharose*

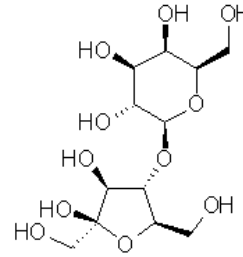
β -D-Fructofuranosyl- α -D-glucopyranosid



Beta vulgaris, *Chenopodiaceae*
Saccharum officinum, *Poaceae*

- *Lactulose*

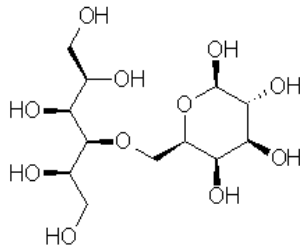
4-O- β -D-Galactopyranosyl-D-fructose



- Laxans

- *Lactitol*

4-O- β -D-Galactopyranosyl-D-glucitol



- Laxans

- *Maltose*

4-O- α -D-Glucopyranosyl-D-glucose

- Stärke
- „Nährmittel“ in mikrobiologischen Kulturen
- Brauereiwesen

- *Lactose*

4-O- β -D-Galactopyranosyl-D-glucose

- Milch
- Tablettiergrundlage

Polysaccharide

- Strukturelle Funktion

- Cellulose
- Murein
- Chitin
- Algensäuren
- Schleime in Form von Hemicellulosen in der Mittellamelle

- Speicherstoffe

- Stärke
- Glykogen
- Inulin
- Schleime als Bestandteile von Samen

- *Heteropolysaccharide*

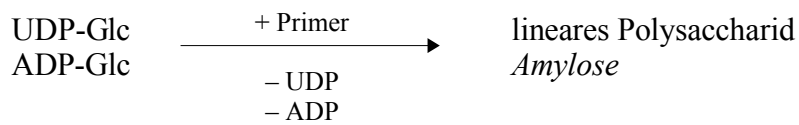
Heteropolysaccharide bestehen aus verschiedenen Monosaccharidkomponenten

- *Homopolysaccharide*

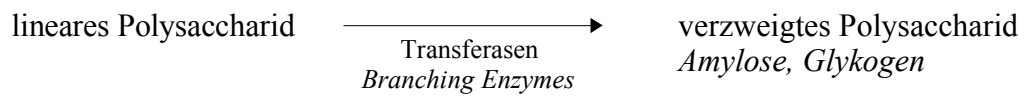
Homopolysaccharide bestehen aus einer Monosaccharidkomponente. (Cellulose, Stärke)

Biosynthese der Polysaccharide

- *lineare Polysaccharide*



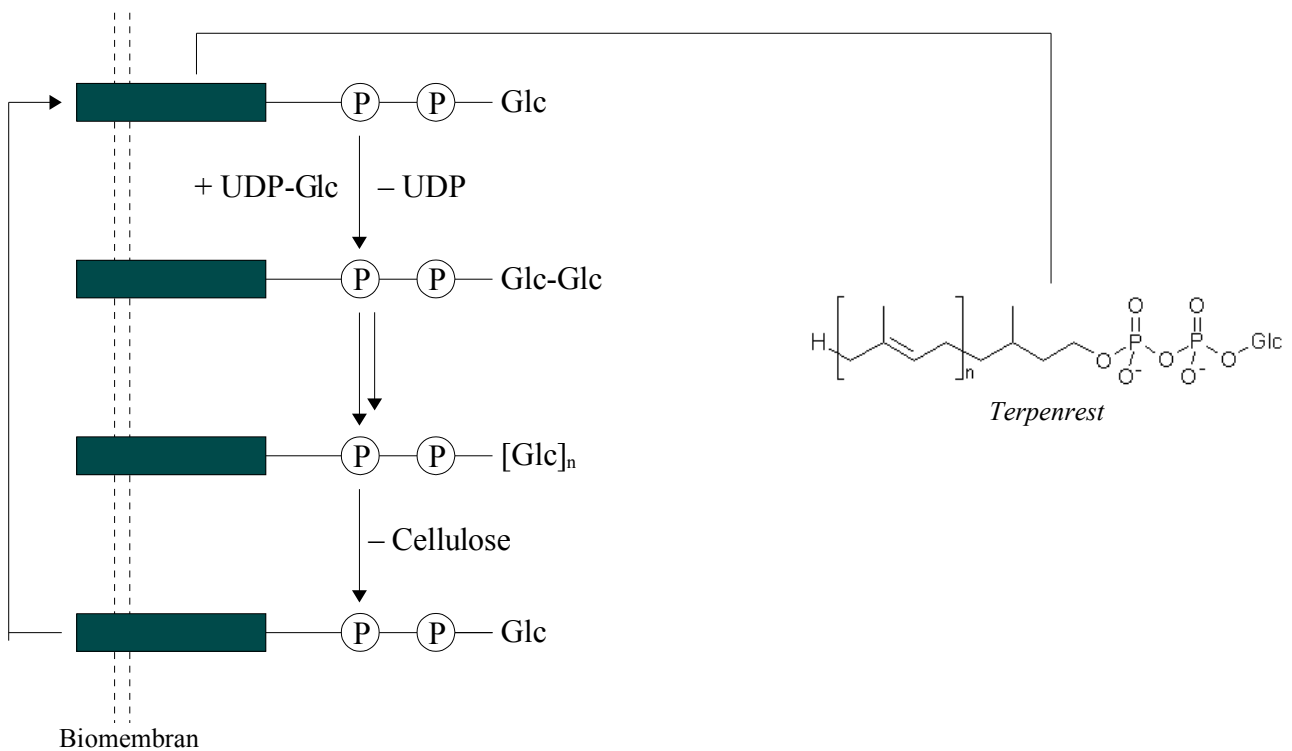
- *verzweigte Polysaccharide*



- *Gerüstpolysaccharide*

- Gerüstpolysaccharide werden vorwiegend an Biomembranen und glykosidierten Lipiden synthetisiert.

- *Cellulose*



Stärke

- Natürliche Stärketypen

Maisstärke Weizenstärke Reisstärke	Poaceae
Kartoffelstärke	Solanaceae

- Stärkeabbau

- α -Amylase Endoamylase, die 1,4- α -Bindungen spaltet.

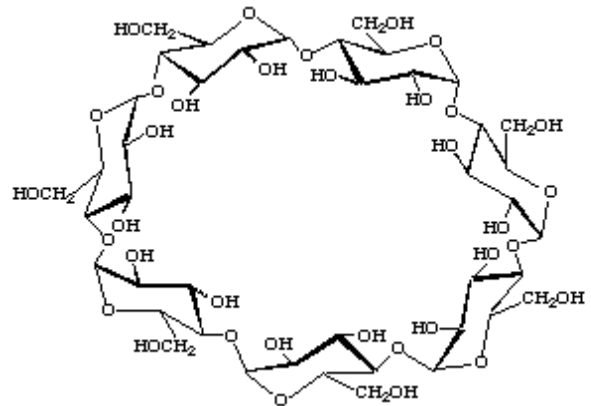
Amylose: Maltose
 Amylopektin: Maltose, Isomaltose

- β -Amylase Exoamylase, die 1,4- α -Bindungen spaltet.

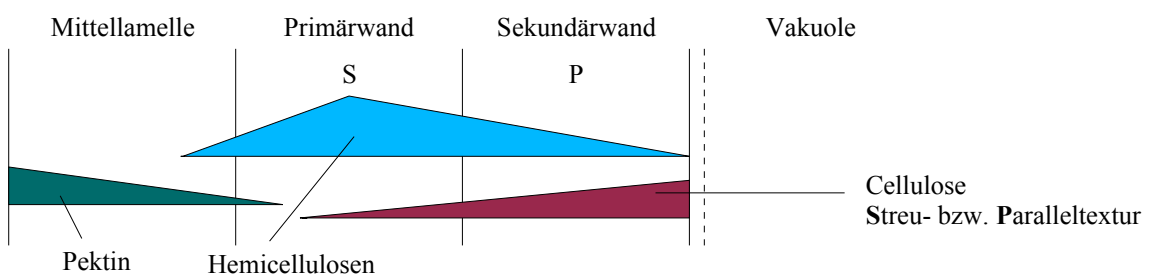
Amylose: Maltose
 Amylopektin: Maltose, „Grenzdextrine“ (Reststücke, die zwischen 1,6- α -Bindungen verbleiben, da diese nicht hydrolysiert werden können.)

Dextrine

- Dextrine sind hauptsächlich 1,4- α -verknüpfte Glucoseketten, die durch enzymatischen, thermischen oder säurekatalysierten Abbau aus Stärke gewonnen werden. Infolgedessen haben Dextrine einen höheren Verzweigungsgrad als die Ausgangsstärken (Grenzdextrine), aber ein geringeres Molekulargewicht.
- Verwendung finden Dextrine vor allem als Füll- und Klebstoffe. Eine Sonderrolle spielen die Cyclodextrine, die als chirale, cyclische Oligosaccharide zur Trennung von Enantiomeren genutzt werden. Cyclodextrine werden aus bestimmten *Bacillus*-Arten gewonnen.



Übersicht über die Lageverteilung von Strukturpolysacchariden



Cellulose

- Polymerisationsgrad
 - 15000 Baumwolle
 - 5000 – 9000 Holz
 - 1000 Zellstoff
- Die Bandstruktur der Cellulose aus 1,4- β -verknüpften Glucosemolekülen wird durch inter- und intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert.
- Verwendung
 - Verbandwatte, Verbandmull aus Baumwolle
 - Hochgebleichter Verbandzellstoff
 - Verbandwatte aus Viskose
 - Steriler Leinenfaden
 - Cellulosederivate
 - mikrokristalline Cellulose
 - Celluloseacetate, Cellulosephthalate
 - Carboxymethylcellulosen
- Gewinnung von Baumwolle aus *Gossypium*-Arten
- Gewinnung von Zellstoff bzw. Viskose
 - Ausgangsmaterial: Holz, Stroh
 - Abtrennung von Ligninen, Pektinen, Proteinen, etc.
 - Durch Lösung der so gewonnenen Cellulose in CS₂ unter Einwirkung von NaOH erhält man die Xanthogenate.
 - Durch Spinnen einer Lösung der Cellulosexanthogenate durch eine feine Düse in eine saure Lösung erhält man endlose Cellulosefasern, die sogenannte Kunstseide.
 - Schneidet man die Fasern auf Längen von 200 – 500 Glucosemolekülen so erhält man Viskose.

Hemicellulosen

- Hemicellulosen sind Cellulosebegleitstoffe, die als Matrix der Primärwand dienen.
- Die Hemicellulosen zeigen eine artspezifische Vielfalt im Verzweigungsgrad und der Ausbildung von Heteropolysacchariden. Hauptbestandteil sind Xyloglycane, Arabinoglycane und Glucmannane, die jeweils nach ihrer Hauptkomponente benannt werden.

Pektine

- Pektine sind Polyuronide, also saure Polysaccharide, die besonders in der Mittellamelle zu finden sind.
- Die Hauptkette unterteilt sich in zwei Blöcke, wovon der eine aus Galacturonsäuremolekülen besteht, die teilweise als Methylester vorliegen, und der andere aus alternierenden Rhamnose- und Galacturonsäuremolekülen. Die relativ heterogenen Seitenketten entspringen an den Rhamnosemolekülen und bestehen vorwiegend aus Arabinose, Xylose, Galactose und Galacturonsäure.

- Die Koordination der Galacturonsäureketten in geordneten Bereichen der Pektine wird durch eingelagerte Calcium-Ionen gewährleistet. Die aufgrund der Seitenketten amorphen Bereiche sind für die guten Quelleigenschaften der Pektine verantwortlich.
- Verwendung
 - Verdickungs-, Geliermittel
 - Emulgiermittel
 - Gewichtsreduktion
 - Diarrhoe
 - Adsorption von Toxinen
 - Partialsynthese von Heparinoiden
 - Ulcustherapeutikum

Polysaccharide aus Mikroorganismen

- Bakterien

Gellan	<i>Pseudomonas elodea</i>	Heteropolysaccharid
Emulsan	<i>Acinetobacter spp.</i>	Heteropolysaccharid mit Aminosuktern
Xanthan	<i>Xanthomonas campestris</i>	Verzweigtes Glucan <i>Verdickungsmittel</i>
Acetan	<i>Acetobacter xylinum</i>	Verzweigtes Glucan
Dextran	<i>Loconostoc mesenteroides</i>	Glucan <i>Plasmaexpander</i> <i>Sephadex</i> [®] = Dextran mit Epichlorhydrin

- Pilze

Pullulan	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Glucan
Schizophyllan	<i>Schizophyllum commune</i>	Glucan

- Algen

Agaropektin	<i>Gelidium amansii</i>	DL-Galactan
Alginsäure	<i>Laminaria spp.</i> <i>Fucus spp.</i> <i>Macrocystis pyrifera</i>	Polymannuronid
Carrageenane	<i>Gigartina spp.</i> <i>Chondrus crispus</i>	Galactan
Agarose		Galactan

Agar

- Agar wird durch Extraktion von Rotalgen mit heißem Wasser, anschließende Heißfiltration und Trocknung gewonnen.
- Verwendung
 - Lebensmittelindustrie *Gelierzmittel*
 - Mikrobiologie *Nährböden*
 - Pharmazie *Mildes Laxans, galenisches Hilfsmittel*

Agaropektin

- Primäres Agaropektin besteht aus alternierender D- respektive L-Galactos. Durch Derivatisierung entsteht sekundäres Agaropektin
 - Sulfatierung
 - Methylierung
 - Bildung von Etherbrücken
 - Ketalische Addition von Pyruvat

Carrageenane

- Die unterschiedlichen Carrageenane werden durch Kennzeichnung mit griechischen Buchstaben voneinander unterschieden. Am häufigsten werden κ - und λ -Carrageenan verwendet. Der Begriff Carrageen bezeichnet nicht die Polysaccharide, sondern die getrockneten Algen aus denen sie gewonnen werden.

Gummen und Schleime

- Gummen und Schleime sind chemisch indifferent und werden aufgrund ihrer Entstehung differenziert. So sind Gummen, die verharzenden Polysaccharide, die nach einer Verletzung einer Pflanze von dieser produziert werden. Diesen pathologischen Produkten stehen die physiologischen Schleime gegenüber.
- *Leguminosenschleime*
 - Leguminosenschleime sind im Endosperm der Samen lokalisiert.
 - Bockshornsamen *Trigonella foenum-graecum*
 - 6,1-Galactose-substituierte 1,4- β -Mannosekette
 - Ätherisches Öl
 - Trigonellin (Nicotinsäurederivat ohne physiologische Bedeutung)
 - Cumarin
 - Karobenkernmehl *Ceratonia siliqua*
 - Gallactomannan (3 – 4 Teile Mannose, 1 Teil Galactose)

- Guar *Cyamopsis tetragonoloba*

Gallactomannan (2 Teile Mannose, 1 Teil Galactose)

- Verwendung von Schleimen
 - *Schleime wirken in der Regel lokal und werden nicht resorbiert.*
 - Schutz der Schleimhäute vor chemischen (Gastritis) und mechanischen Reizen (Husten).
 - Als Laxans und Antidiarrhoikum aufgrund der wasserbindenden Eigenschaften.
 - Äußerlich bei entzündlichen Erkrankungen in Form von Kataplasmen.
 - Als Geschmackskorrigens, da Schleime die Empfindlichkeit für sauer herabsetzen.
 - Diätetikum bei Diabetes und Hyperlipidämie
- Charakterisierung von Schleimen
 - Quellungszahl
 - Viskositätsmessungen
 - Tuschefärbung, basische Farbstoffe
 - pH-Messungen, optische Drehung
 - Verteilungschromatographie an Cellulose nach Hydrolyse zu Monosacchariden

Flechtensäuren

- Lichenan Glucan $2 \cdot 1,4\text{-}\beta \rightarrow 1 \cdot 1,3\text{-}\beta$
- Isolichenan Glucan $1 - 2 \cdot 1,4\text{-}\alpha \rightarrow 1 \cdot 1,3\text{-}\alpha$
- Lichenan weist einen deutlich höheren Polymerisationsgrad auf als Isolichenan.

Ballaststoffe

- Unter Ballaststoffen versteht man alle Kohlenhydrate, die vom menschlichen Organismus nicht abgebaut werden können. Bestimmte Spezies der menschlichen Darmflora vermögen es jedoch diese Ballaststoffe abzubauen, in den meisten Fällen zu kurzkettigen Fettsäuren .
- Verwendung
 - Als Laxantien bei Obstipation.
 - Zur Erhöhung des pH-Wertes im Magen.
 - Zur Erzeugung eines weichen Stuhls bei medizinischer Indikation.
 - Adipositas (Sättigungsgefühl)
 - Verzögerung der Glucose-Resorption bei Diabetes. (Cave: Verzögerte Arzneistoffresorption!)
 - Senkung des Cholesterinspiegels durch erhöhte Ausscheidung von Gallensäuren.

Mistelkraut

- *Viscum album*, *Viscaceae*
- Verwendung
 - oral Hypertonie
 - parenteral Phytotherapie
 Anthroposophie
 Blasenkarzinom (rekombinantes Mistellektin I, Präklinik)
- *Lektine* sind Proteine, die Kohlenhydrate binden können. Es handelt sich hierbei häufig um toxische Proteine und Glykoproteine. Eine Untergruppe der Lektine sind die sogenannten RIP's, *ribosome inactivating proteins*, die wie der Name schon sagt mit Ribosomen interagieren.
- Je nach molekularer Struktur unterscheidet man zwei Formen von RIP's.
 - RIP-I bestehen aus einer Kette mit katalytischer Aktivität. Da diese Kette nicht in die Zellen gelangen kann, sind RIP's vom Typ I meist weniger toxisch.
 - RIP-II hingegen bestehen aus zwei Ketten, von denen die A-Kette die katalytische Aktivität analog den RIP-I trägt und die B-Kette für die Endocytose des RIP-II verantwortlich ist. Erst durch die Endocytose gelangen diese Lektine an ihren Wirkort und sind dann besonders toxisch. Der eigentliche Wirkmechanismus der RIP's liegt darin, dass sie die mitochondriale Apoptose innerhalb der Zielzellen auslösen.
- Weiterhin enthaltene *Viscotoxine* führen zu Nekrosen innerhalb des betroffenen Gewebes.

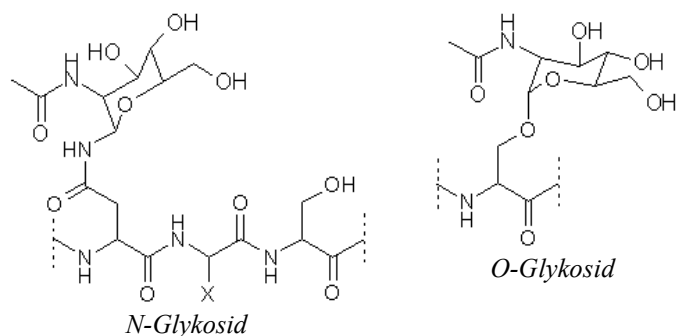
Lektine

- Lektine sind sowohl pflanzlichen (1920), als auch tierischen (1970) Ursprungs.
- Sie dienen als Adhäsionsvermittler zwischen Zellen, insbesondere zwischen Endothel und mobilen Zellen, wie Mikroorganismen, Blut- und Tumorzellen. Hierbei binden Oligosaccharide auf der einen Zelloberfläche mit Lektinen auf der anderen Seite. Die Oligosaccharide auf der Oberfläche von Zellen werden auch als Glykokalix bezeichnet, die sich aus Glykoproteinen und Glykolipiden zusammensetzt.

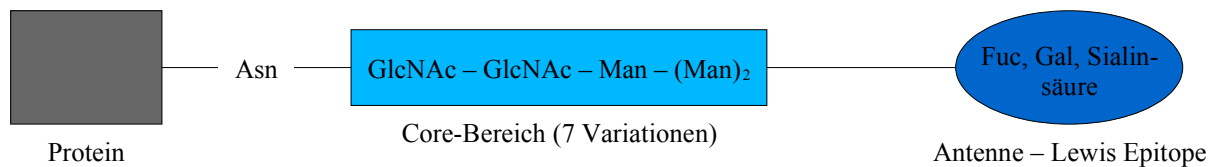
Glykoproteine

- Glykoproteine entstehen durch Glykosidierung von Proteinen. Hierbei erfolgt die N-Glykosidierung an Asparagin über eine β -Glykosidbindung, während die O-Glykosidierung an Serin oder Threonin über eine α -Glykosidbindung erfolgt. Für N-Glykoside existiert eine sogenannte Konsensussequenz:

Asn – X – Ser

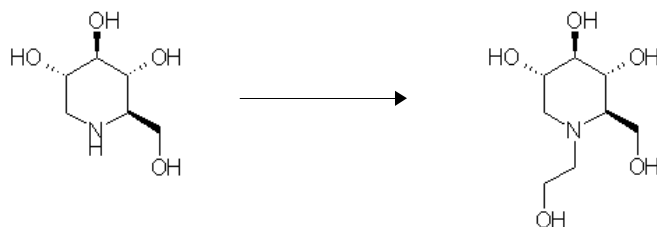


- Die Oligosaccharideinheiten, die an den primär gebundenen Zucker ansynthetisiert werden, bestehen aus sieben verschiedenen Core-Bereichen, die weiter differenzierte sogenannte Antennen tragen, die auch als Lewis-Epitope bezeichnet werden.



Miglitol (Diastabol[®]), Acarbose

- Miglitol, ein Abkömmling des 1-Desoxynojirimycins dient wie die Acarbose als orales Antidiabetikum. Durch Hemmung der in der Mucosa des Darms befindlichen Glucosidasen kommt es zu einer verminderten Glucoseresorption aus dem Gastrointestinaltrakt. Acarbose, ein Pseudotetrasaccharid aus *Actinoplanes* sp., wird nicht aus dem Darm resorbiert. Miglitol hingegen wird zu einem gewissen Prozentsatz resorbiert, zeigt allerdings keine systemische Hemmung von Glykosidasereaktionen.



Glykosaminoglykane – GAG

- Glykosaminoglykane sind ubiquitär vorkommende, saure Heteropolysaccharide, die aus alternierenden Disaccharideinheiten – jeweils ein Aminozucker und eine Uronsäure – aufgebaut sind.
- Ihre biologische Bedeutung haben die Glykosaminoglykane als Matrixmoleküle in Bindegewebe, Haut, Augen und Knorpel.
- Verschiedene Substanzen werden pharmazeutisch genutzt:
 - Heparin
 - Blutgerinnung
 - Hyaluronsäure
 - Athrose
 - Glucosaminsulfat
 - Athrose
 - Baustein der Hyaluronsäure
 - Chondroitinsulfat
 - Obsolet aufgrund allergischer Reaktionen.
- Glykosaminoglykane sind meist *Proteoglykane*, besitzen also einen Protein- (5%) und einen Kohlenhydratanteil (95%). Der geringe Proteinanteil entsteht durch die proteingebundene Biosynthese, der ein Abbau zum reinen Polysaccharid folgen kann.

- *Hyaluronsäure*
 - Gewinnung aus Hahnenkämmen
 - Verwendung
 - in der Augenchirurgie (*Bulbus*)
 - als Tränenersatzflüssigkeit
 - zur Förderung der Wundheilung in Form des Hyaluronsäurebenzylesters, wobei vor allem der mechanische Schutz genutzt wird.
 - als Unterlage bei der Zucht von Keratinocyten für die autologe Keratinocyten transplantation („*künstliche Haut*“).
 - als knorpeldegenerationshemmende Substanz bei Arthrose in Verbindung mit Glucosaminsulfat als Precursor der Hyaluronsäure.

Heparin, Heparansulfat, Heparinoide

- Heparine bzw. Heparinoide sind keine chemisch einheitlichen Substanzen. Es handelt sich vielmehr um komplexe Gemische unterschiedlicher Polymere.
- Man gewinnt sie durch Degradation von Lungengewebe und Darmschleimhäuten von Schlachttieren nach unterschiedlichen Verfahren, was eine gewisse Problematik eventueller Krankheitsübertragungen (*BSE*) birgt.
 - Saure Hydrolyse mit HNO_2
 - Alkalische oder enzymatische β -Elimination
 - Radikalischer Abbau mit H_2O_2 unter Cu-Katalyse

Die meisten Handelspräparate sind Natriumsalze, nur Nadriparin (Fraxiparin[®]) kommt als Calciumsalz in den Handel.

- Heparansulfat unterscheidet sich in erster Linie durch das Ausmaß der Sulfatierung und den Gehalt an Iduronsäure, dem C5-Epimer der Glucuronsäure.
- Heparin und andere Heparinoide haben in Lösung eine helikale Struktur, bei der die polaren Molekülbestandteile wie Carboxyl- und Sulfatgruppen nach außen gerichtet sind.
- Alle Heparinoide lassen sich theoretisch auf ein hochreaktives Pentasaccharid zurückführen, das nur in seiner genuinen Form dreifach sulfatiert vorliegt.



- Die bislang genutzte Wirkung der Heparine ist eine Beschleunigung der thrombinhemmenden Wirkung von Antithrombin III. Hierbei sind Heparinoligomere mit mehr als 17 Monosaccharideinheiten in der Lage sowohl den Faktor Xa (*Stuart-Prower-Faktor*), als auch den Faktor IIa (*Thrombin*) zu binden; kürzere Oligomere hemmen nur FXa.
- Hirudin, ein rekombinantes Protein aus Blutegeln, hat eine heparinoide Wirkung und kann bei Patienten mit allergischen Reaktionen (*HIT*, *heparin induced thrombopenia*) gegenüber Heparinen eingesetzt werden.