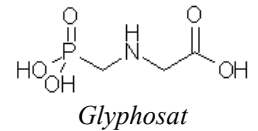


# Pharmazeutische Biologie

## Teil 3 – Der Shikimat-Stoffwechsel

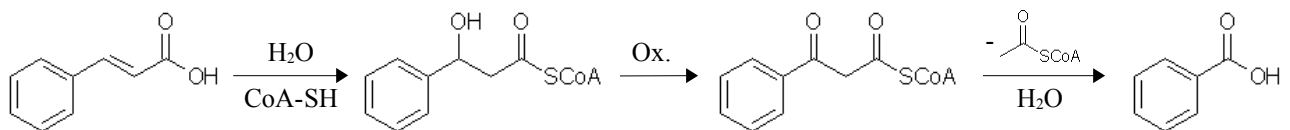
### Einleitung

- Der Shikimatweg stellt einen spezifischen Angriffspunkt für einige Herbizide dar, da nur Pflanzen und Mikroorganismen über diesen verfügen.



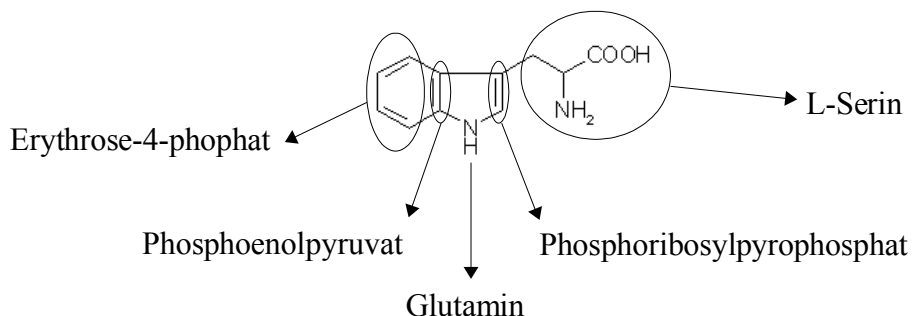
- Die Synthese der Aminosäuren Phenylalanin oder Tyrosin im Rahmen des Shikimat-Stoffwechsels stellen einen enormen Energieaufwand ( $\sim 100$  ATP / AS) dar, was einen ökologischen Erklärungsansatz für das Fehlen dieser Biosyntheseroute bei Tieren und Menschen erklärt.
- Ein Unterschied zwischen Mikroorganismen und Pflanzen respektive Pilzen bei der Beschreitung des Shikimatweges liegt in der Anzahl der verwendeten Enzyme. So besitzen Mikroorganismen für jeden Syntheseschritt ein einzelnes, selektiv regulierbares Enzym, während bei Pflanzen und Pilzen diese zu Enzymkomplexen zusammengefasst sind.

### Abbau der C<sub>3</sub>-Seitenkette der Zimtsäure



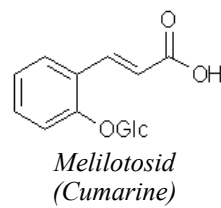
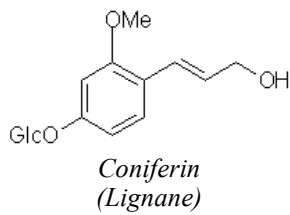
### Phenylalanin- und Tyrosinsynthese bei Tieren und Menschen

- Tiere und Menschen vermögen im Gegensatz zu Pflanzen, Pilzen und Mikroorganismen Phenylalanin durch Hydroxylierung in Tyrosin umzuwandeln. Bei Pflanzen, Pilzen und Mikroorganismen entscheidet sich während des Shikimatweges ob Phenylalanin durch die *Prephenatdehydratase* oder Tyrosin durch die *Prephenatdehydrogenase* entsteht.
- Tryptophan wird als weiteres Syntheseprodukt unter Verwendung von Phosphoribosylpyrophosphat und Serin hergestellt.

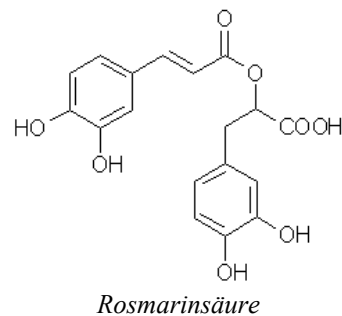
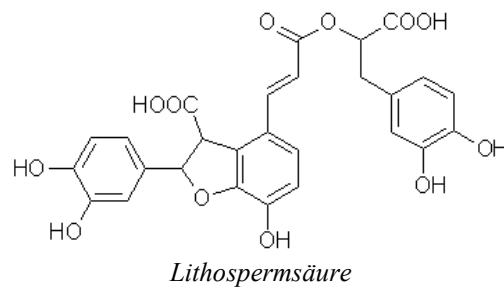
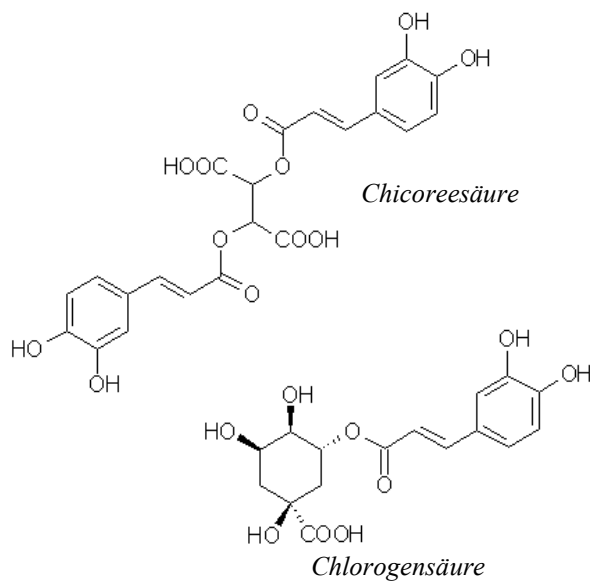


## Hydroxyzimtsäuren

- Glykoside



- Ester und Depside (Kondensate zweier Hydroxyzimtsäuren)



## Vorkommen von Phenylacylderivaten

Harze, Balsame, Ätherische Öle	Blattdrogen
<ul style="list-style-type: none"> <li>Zimtsäure, -ester</li> <li>Benzoessäure, -ester</li> <li>Zimtalkohl</li> <li>Anethol</li> <li>Apiol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kaffeensäureester</li> <li>Lamiaceengerbstoffe</li> <li>Ferulasäure</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Perubalsam</li> <li>Tolubalsam</li> <li>Myrrhe</li> <li>Zimtrinde</li> <li>Propolis</li> </ul> <p><i>Prenylcafeat</i> Propolisallergen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>Melissa officinalis</i>, Lamiaceae</li> <li><i>Cyanara scolymus</i>, Asteraceae</li> <li><i>Ferula assa-foetida</i>, Apiaceae</li> </ul>

- *Cyanara scolymus*
- zweijährig, blüht meist im zweiten Jahr
- Der Blütenboden vor der Blüte geerntet dient als Lebensmittel.
- Die Grundblätter geerntet im ersten Jahr dienen als cholagoges Pharmakon:

- Choloretische Wirkung
  - Gallensekretion

Dyspeptische Beschwerden

- Antioxidative Wirkung
  - Zellprotektion

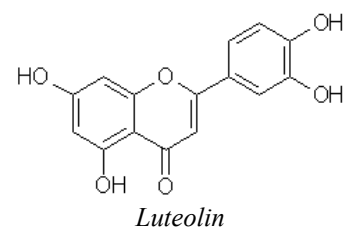
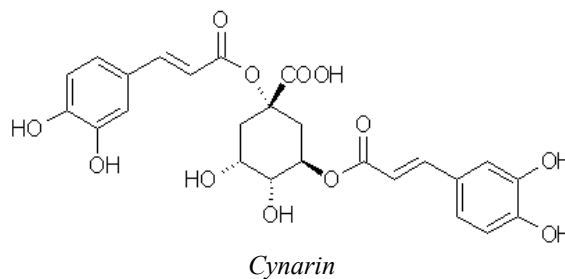
Leberschutzpräparate

- Hemmung der Cholesterinbiosynthese
  - Cholesterinsenkung um 10%

„Atherosklerose-Prophylaxe“

• Inhaltsstoffe

- Cynarin
- Luteolin



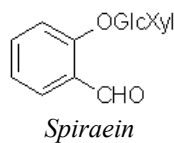
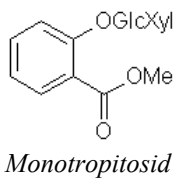
## Vorkommen von Phenolglykosiden

- Arbutin *Arctostaphylos uvae-ursi, Ericaceae*

- Salicylglglykoside *Filipendula ulmaria, Rosacea*  
*Gaultheria procumbens, Ericaceae*  
*Viola tricolor, Violaceae*  
*Betula lenta, Betulaceae*

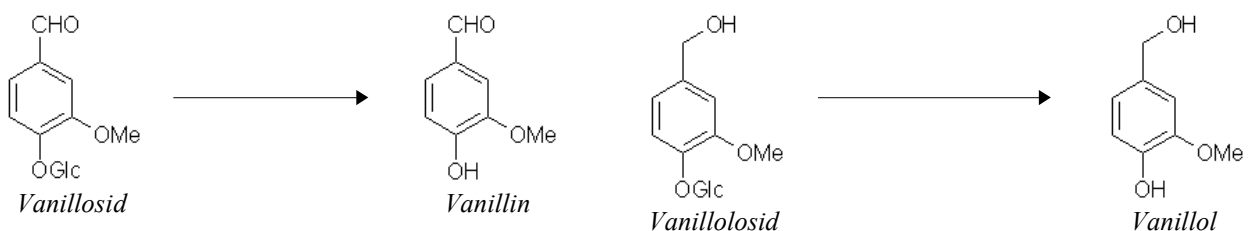
Wintergrünöl

Birkenrindenöl



- Vanillylglykoside *Vanilla planifolia, Orchidaceae*

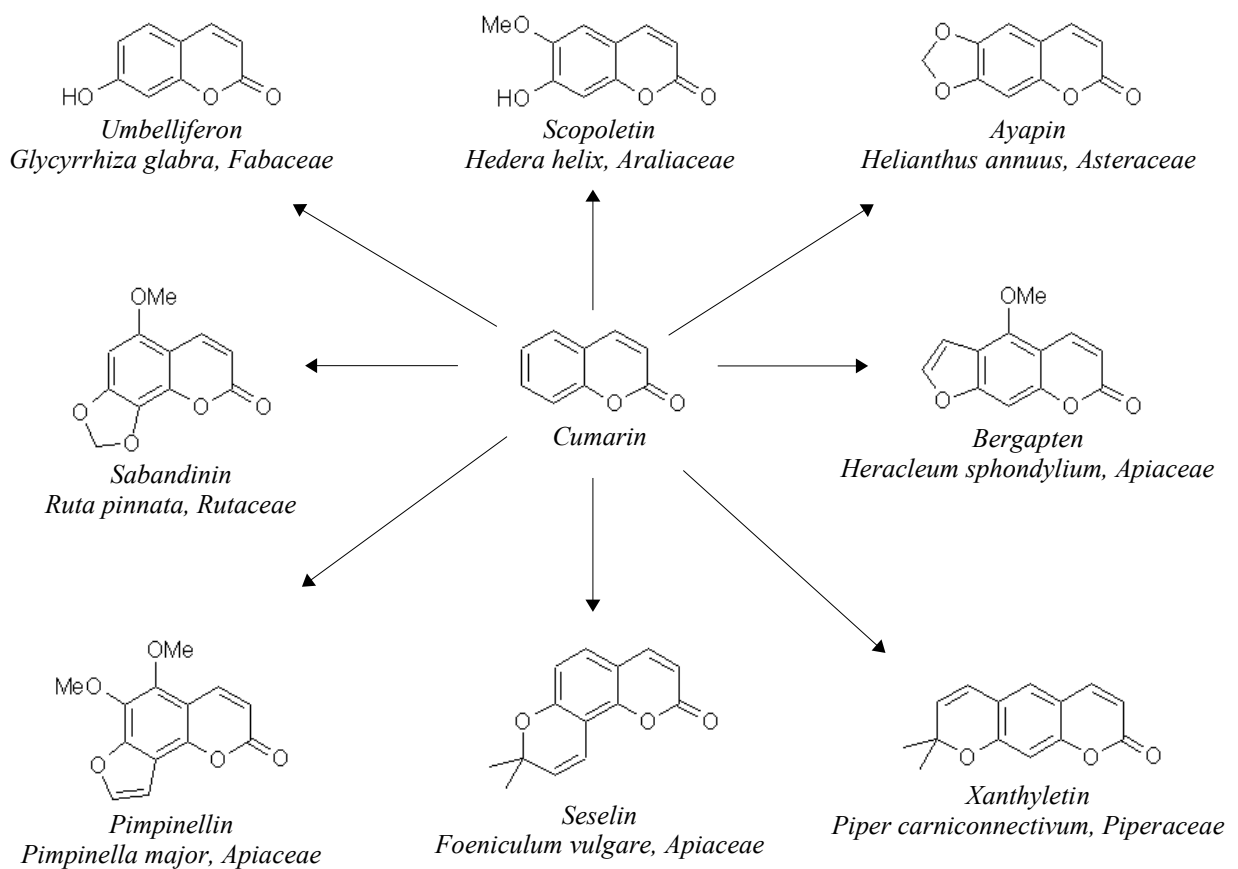
- Die Früchte der Vanille, die in der Natur von Kolibris und in der Zucht künstlich befruchtet wird, sind eigentlich Kapseln und nicht Schoten, wie es sich eingebürgert hat. Die typische Schwarzfärbung entsteht durch die fermentative Oxidation phenolischer Bestandteile bei der auch die typischen Geruchs- und Geschmacksstoffe aus glykosidischen Vorläufersubstanzen entstehen.



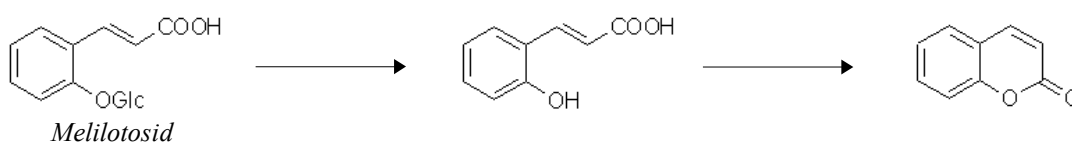
- Vanille kann auch aus Ferulasäure und anderen Lignanen kostengünstig gewonnen werden. Der Nachweis des Vanillinursprungs erfolgt anhand des  $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$ -Verhältnisses, das für jede Pflanzengattung spezifisch ist.

## Cumarine

- Namensgebend für die Gruppe der Cumarine ist der indianische Name *Tupi cumaru* der Tonkabohne *Dipteryx odorata*, *Fabaceae* aus der die Leitsubstanz Cumarin im 18. Jahrhundert erstmals isoliert wurde.
- Durch Substitution mit Isopreneinheiten aus dem Terpenstoffwechsel und Abbau zu C2- respektive C3-Einheiten oder durch Hydroxylierungen und Methoxylierungen kommt man zu den verschiedenen Klassen der Cumarine.



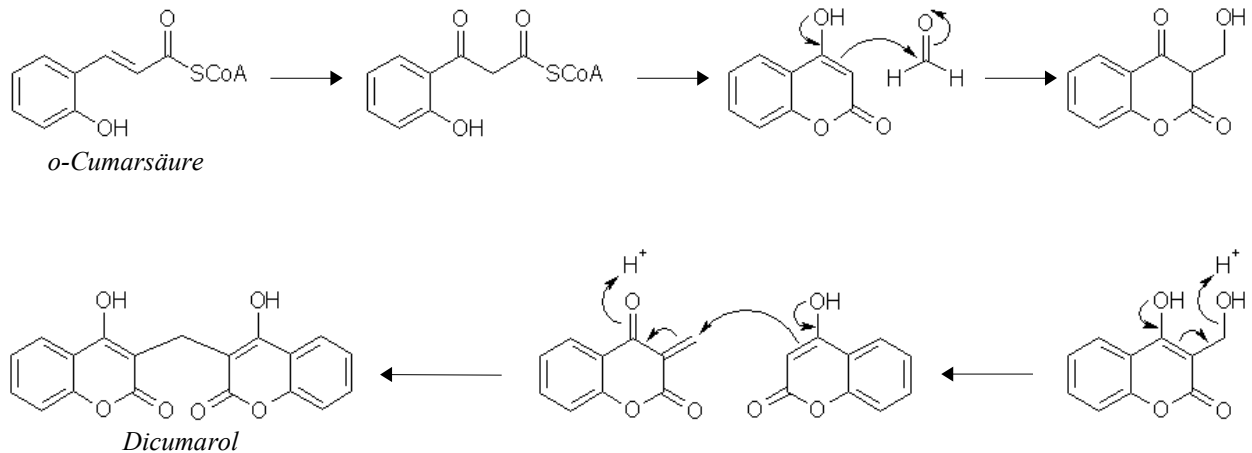
- Cumarine entstehen oft postmortal unter Einwirkung von freiwerdenden Glucosidasen aus Glykosidvorstufen (z.B. bei Waldmeister *Galium odoratum*, *Rubiaceae*).



- Cumarine zeigen spasmolytische und narkotisierende Eigenschaften, sind jedoch weitgehend von keiner pharmazeutischen Bedeutung. Man nutzt ihr bisweilen spezifisches Vorkommen zur Identifikation von Pflanzenextrakten, die Wirkstoffe enthalten, die unterschiedlichen Ursprung haben können.

## Dicumarol

- Die Biosynthese des Dicumarols erfolgt erst nach dem Tod der Pflanze durch fermentative Prozesse an denen auch Mikroorganismen beteiligt sind.

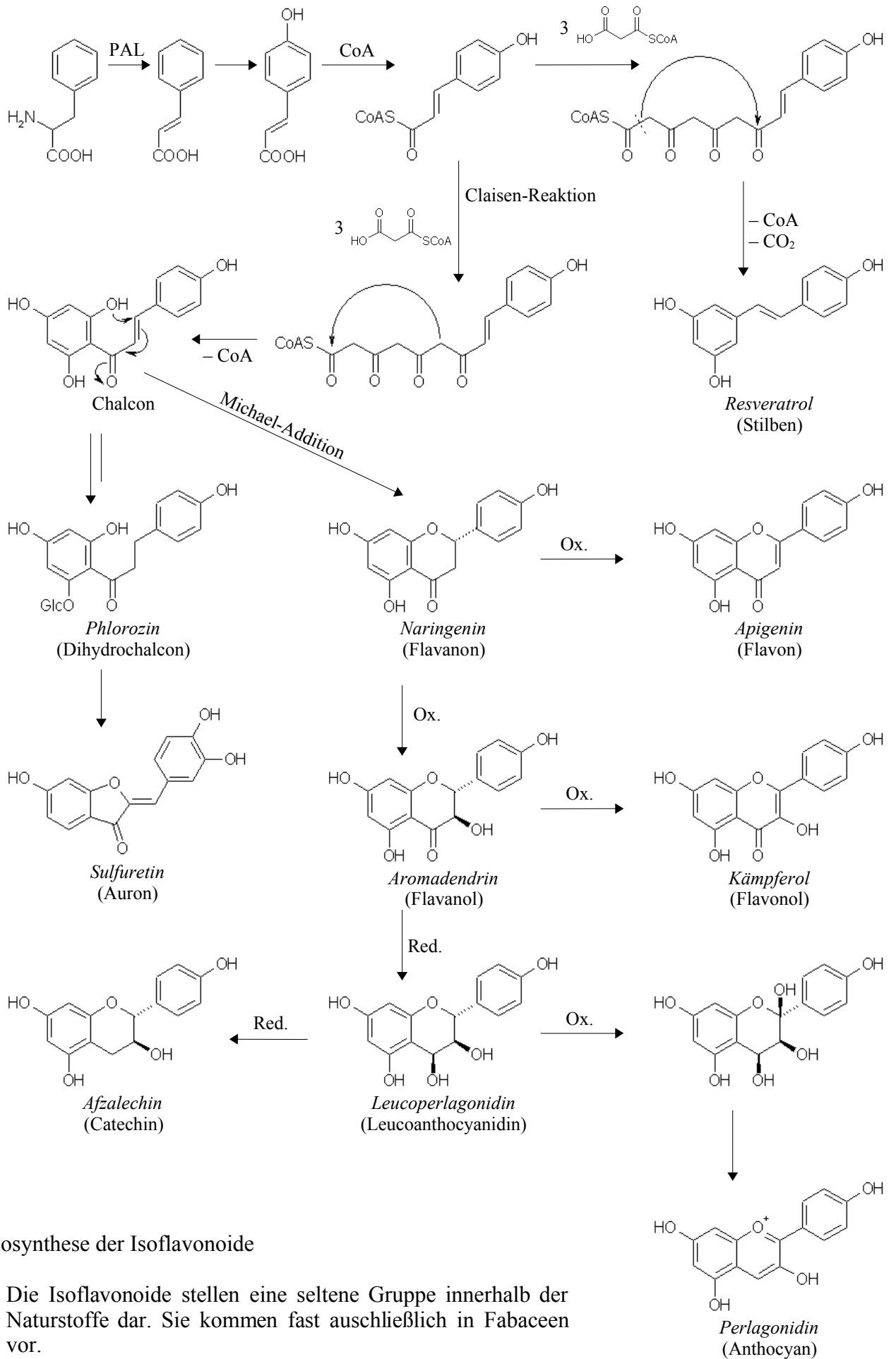


- Entdeckt wurde Dicumarol aufgrund seiner antikoagulierenden Wirkung, die auf einen Vitamin K Antagonismus zurückzuführen ist. Die *sweet clover disease* beschreibt das massenhafte Sterben von Weidevieh durch den Verzehr von leicht verdorbenem Klee *Melilotus indica*.
- Derivatisierung des Dicumarols führte zu Phenprocoumon (*Marcumar*<sup>®</sup>) das heute als Langzeit-Antikoagulans verwendet wird. Coumachlor wird zusammen mit Sulfonamiden zur Rattenbekämpfung genutzt. Das Antibiotikum soll die Gastrointestinalflora abtöten, die in der Lage ist Vitamin K zu synthetisieren.

## Flavonoide

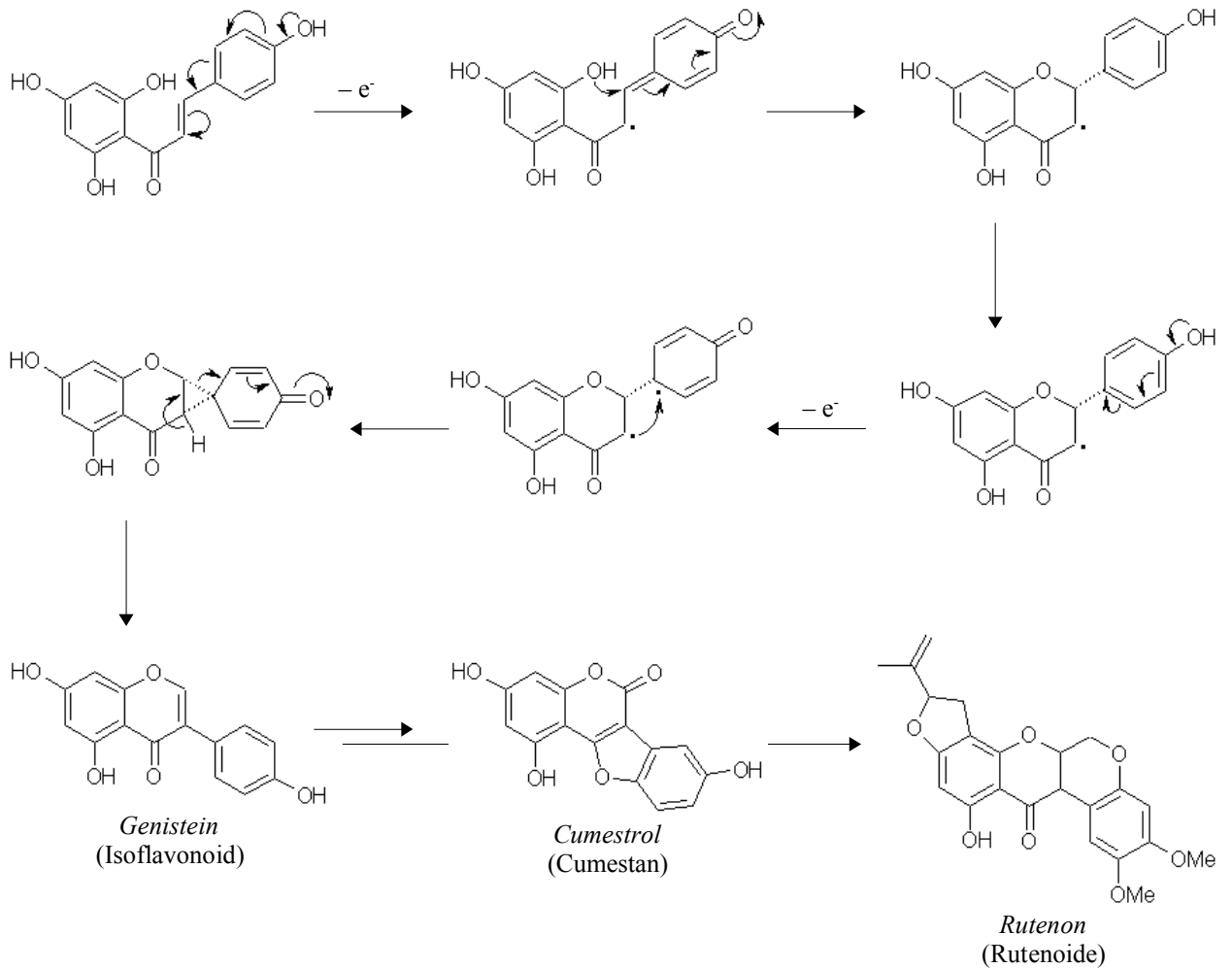
- Flavonoide stehen biosynthetisch zwischen dem Acetat- und dem Shikimatweg, da sie Elemente beider Stoffwechselwege enthalten.
- Je nach Grundgerüst unterscheidet man:
  - Chalcone
  - Flavanone, Flavanole
  - Flavone, Flavonole
  - Leucoanthocyanidine, Anthocyane
  - Catechine
  - Isoflavonoide, Coumestane, Rotenoide

- Biosynthese der Flavonoide



- Biosynthese der Isoflavonoide

- Die Isoflavonoide stellen eine seltene Gruppe innerhalb der Naturstoffe dar. Sie kommen fast ausschließlich in Fabaceen vor.



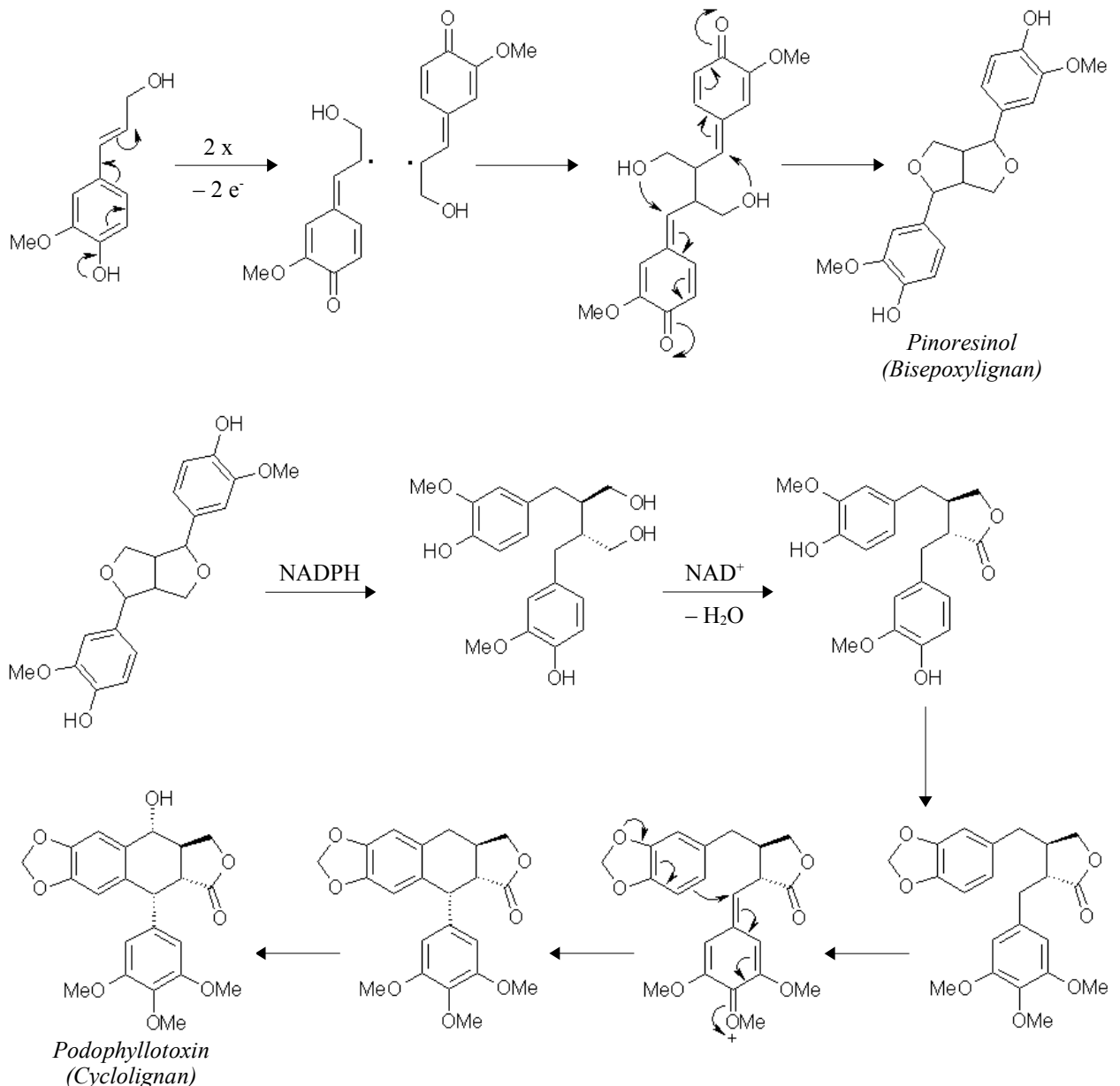
- Typische Flavonoid-Drogen

Wirkung	Anwendung	Droge
aquadiuretisch	Harnwegsentzündungen Nierengrieß	<i>Betulae folium</i> <i>Orthosiphonis folium</i> <i>Ononidis radix</i>
cardiotonisch	Leichte Formen der Herzinsuffizienz NYHA I – II	<i>Crataegi folium cum flore</i>
durchblutungsfördernd	Periphere, cerebrale Durchblutungsstörungen	<i>Ginko folium</i>
hepatoprotektiv	Leber-, Gallenschutz	<i>Cardui mariae fructus</i>
venentonisierend	Chronische Veneninsuffizienz	<i>Fagopyri herba</i>
diaphoretisch	Fieberhafte Erkältungserkrankungen	<i>Sambuci flos</i> <i>Tiliae flos</i>
spasmolytisch	Krampfartige Magen-Darm-Beschwerden	<i>Matricariae flos</i> <i>Liquiritiae radix</i>
antiphlogistisch	Haut-, Schleimhautentzündungen	<i>Matricariae flos</i>
oestrogen	Klimakterische Beschwerden	<i>Trifolium sp.</i> <i>Medicago sp.</i>

Viele der beschriebenen Wirkungen wurden nur in vitro nachgewiesen. Eine Übertragung auf in vivo Verhältnisse ist in Anbetracht der Polarität der Flavonoide nicht ohne weiteres möglich.

## Lignane und Lignine

- Während Lignane chemisch definierte Dimere der Zimtalkohole Coniferyl-, Sinapyl- oder Cumarylalcohol sind, liegen Lignine als stöchiometriele Polymere dieser vor. Lignine kommen kovalent gebunden an Cellulose in allen höheren Pflanzen vor. Lignane hingegen findet man häufig in Harzen von Zygophyllaceen oder Podophyllum-Arten. Eine besondere Klasse stellen die sogenannten Flavonolignane dar, die durch Kondensation von Zimtalkoholen und Flavonoiden zustande kommen.
- Biosynthese der Lignane



- Pharmazeutische relevante Lignanvorkommen

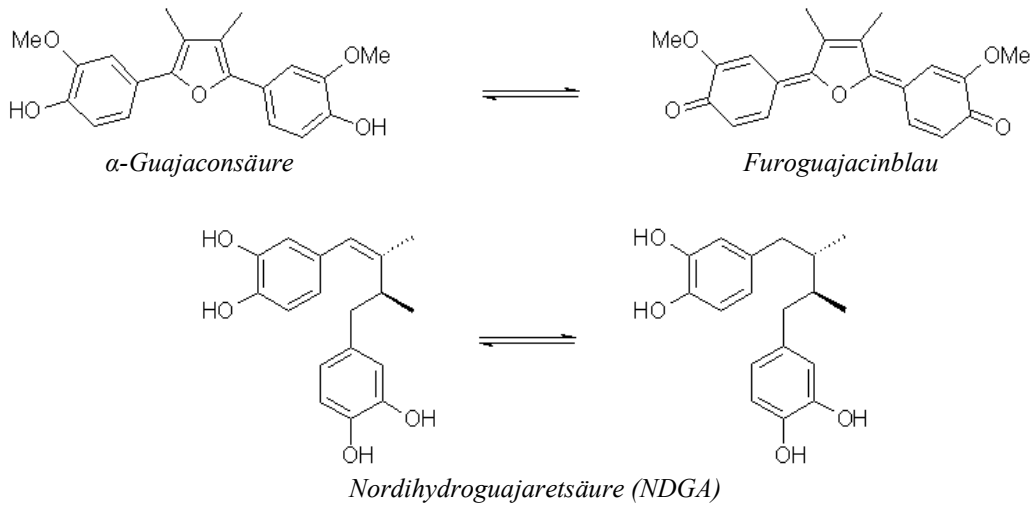
- Guajak-Harz

*Guajacum officinalis*, Zygophyllaceae

*Guajacum sanctum*, Zygophyllaceae

- Die in Guajak-Harz vorkommenden Lignane  $\alpha$ -Guajaconsäure und Guajaretsäure finden aufgrund ihrer Redox Eigenschaften Verwendung. So nutzt man den blauen Redoxpartner der  $\alpha$ -Guajaconsäure als Nachweis für okkultes Blut im Stuhl und die Guajaretsäure in Form ihres Nordihydroderivates als Antioxidans in der Lebensmitteltechnologie.





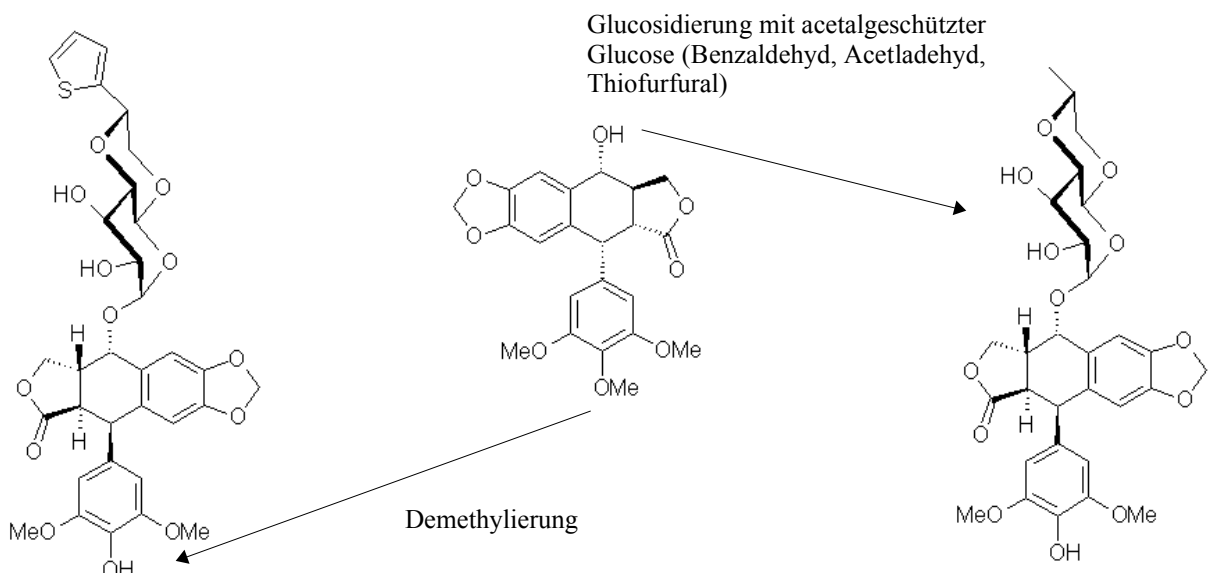
- Podophyllin-Harz

*Podophyllum peltatum*, Berberidaceae  
*Podophyllum emodi*, Berberidaceae  
*Juniperus sabina*, Cupressaceae

- Das Podophyllin-Harz enthält neben Podophyllotoxin noch sogenannte Peltatine, die ebenfalls wirksam sind. Da *Podophyllum emodi* vergleichsweise mehr Podophyllotoxin enthält wird es als Ausgangsdroge für die semisynthetische Herstellung der als Pharmaka genutzten Derivate eingesetzt.

Podophyllin-Harz					
	Name	Gehalt	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
	Podophyllotoxin	20%	H	OH	Me
	$\alpha$ -Peltatin	10%	OH	H	H
	$\beta$ -Peltatin	5%	OH	H	Me

- Semisynthetische Derivate

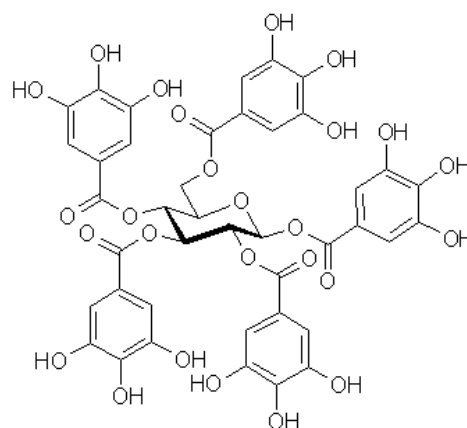
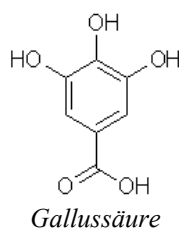


- Wirkung und Anwendung von Podophyllum-Extrakten
  - *Peltatine* Laxans  
Wurmmittel  
Cholagogum
  - *Podophyllotoxin* Feigwarzen  
Derivate als Zytostatika (Topoisomerase II Hemmstoffe)

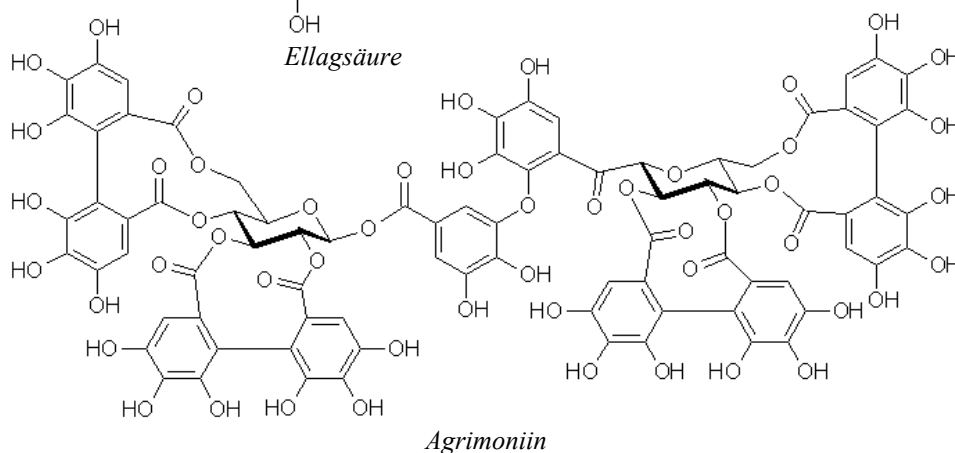
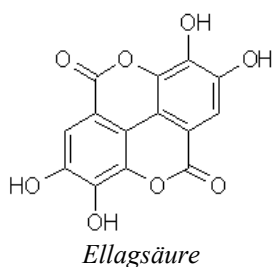
## Gerbstoffe

- Gerbstoffe entfalten ihre Wirkung durch Quervernetzung von Proteinen über ionische und Wasserstoffbrückenbindungen, sowie  $\pi$ - $\pi$ - und  $\pi$ -Kation-Interaktionen. Sie dienen technisch zur Herstellung von Leder und werden pharmazeutisch nur lokal bei Entzündungen der Haut und Schleimhäute im Mund und Rachenbereich sowie bei Durchfall angewandt.
- Wichtige Nebenwirkungen dieser in der Natur als Fraßschutz dienenden Verbindungen sind bei Überdosierung:
  - Hepatotoxizität
  - Magenkrebs
  - Schleimhautreizungen
  - Obstipation
- Systematik der Gerbstoffe
  - Hydrolysierbare Gerbstoffe (Zerfallen im sauren Milieu in kleinere Moleküle und Zucker.)

- *Gallotannine*



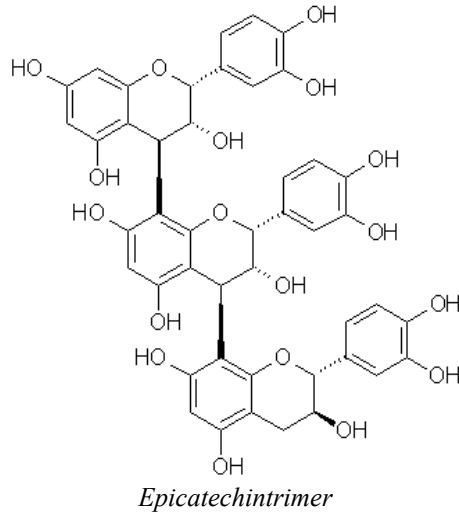
- *Ellagitannine*



- Kondensierte Gerbstoffe (Polymerisieren im sauren Milieu oder bilden Anthocyane.)

- *Catechine*

- *Proanthocyanidine*



- Hybride hydrolysierbarer und kondensierter Gerbstoffe

- *Catechingallate*

