

Rostliny ve zdraví a nemoci

Farmaceutická fakulta MU Ústav přírodních léčiv

prof. PharmDr. Karel Šmejkal, Ph.D.

1

Ústav přírodních léčiv

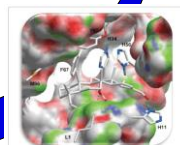
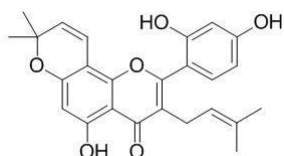


2 Ústav přírodních léčiv



2

Ústav přírodních léčiv



3 Ústav přírodních léčiv

MUNI

3

Rostliny ve zdraví a nemoci

Sylabus

1. Historie, rostlinné metabolity
2. Metody pro získávání látek
3. Lékové formy
4. Základy fytoterapie
5. Koření a léčivé rostliny
6. Jedovaté rostliny
7. Zneužívané přírodní látky
8. Novinky z oblasti přírodních látek

4 Ústav přírodních léčiv

MUNI

4

Literatura

- Grančai, D., Nagy, M., Mučaji, P. *Farmakognózia - Biogenéza prírodných látok*. 2015. ISBN 978-80-8063-368-4
- Nagy, M., Mučaji, P., Grančai, D. *Farmakognózia – Biologicky aktívne rastlinné metabolity a ich zdroje*. 2017. ISBN 9788089631643
- Šmejkal, K.; Muselík J.; Mokrý, P. *Laboratorní metody experimentální fytochemie*. 2013. ISBN 978-80-7305-649-0
- Košťálová D., Fialová S., Račková L. *Fytoterapia v súčasnej medicíne*. Martin: Osveta, Martin 2012, 379 s., ISBN 978-80-8063-384-4.
- Dewick P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 3rd Edition, 2009, Online ISBN:9780470742761 |DOI:10.1002/9780470742761

FARMAKOGNOZIE

Pojmenování „Farmakognozie“ je odvozeno od dvou řeckých slov, „pharmakon“ čili lék a „gnosis“ čili znalost (1811 – Schmidt; 1815 - Seydler).

Dnes vysoce interdisciplinární věda, která je jednou z pěti základních oblastí farmaceutického vzdělávání.

Zahrnuje studium fyzikálních, chemických, biochemických a biologických vlastností léčiv přírodního původu, jejich obsahových látek, hledání nových léčiv z přírodních zdrojů.

Výzkumná problematika farmakognozie zahrnuje studium v oblasti fytochemie, biosyntézy, biotransformace a chemotaxonomie.

FARMAKOLOGIE

Věda o léčivech přírodního původu

Vysvětluje

zákonitosti týkající se léčiv a pomocných látek biogenního původu, produkovaných rostlinami, živočichy a mikroorganismy, používaných v humánní a veterinární medicíně k terapii nebo profylaxi nebo k ovlivňování fyziologických funkcí

Učí

- poznávat mechanismus vzniku biologicky aktivních látek
- posuzovat jejich úlohu v léčivých přípravcích
- předvídat jejich možné změny
- chápat vzájemné vztahy účinných, vedlejších a balastních látek v přírodním materiálu z hlediska jejich využitelnosti pro přípravu léčiv

7 Ústav přírodních léčiv

MUNI

7

ZÁKLADNÍ POJMY

79. Zákon o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů

- Léčivými látkami se rozumějí látky přírodního nebo syntetického původu, zpravidla s farmakologickým či imunologickým účinkem nebo ovlivňující metabolismus, které slouží k prevenci, léčení a mírnění chorob, určení diagnózy a k ovlivňování fyziologických funkcí.
- Léčivými přípravky se rozumějí přípravky získané technologickým zpracováním léčivých látek a pomocných látek, jakož i rostlin využívaných pro farmaceutické a terapeutické účely, a to samostatně nebo ve směsi, do určité lékové formy, balené ve vhodných obalech a náležitě označené, které jsou určeny k podání lidem (dále jen „humánní léčivé přípravky“) anebo k podání zvířatům (dále jen veterinární léčivé přípravky“. Jsou jimi rovněž diagnostické přípravky, imunologické přípravky, transfúzní přípravky a krevní deriváty, radiofarmaka, léčivé čaje a léčivé čajové směsi, léčebná dietetika.
- Léčivky se rozumějí léčivé látky nebo jejich směsi anebo léčivé přípravky, které jsou určeny k podání lidem nebo zvířatům, nejde-li o doplňkové látky a premixy.

8 Ústav přírodních léčiv

MUNI

8

Vzájemné vztahy mezi farmakognozií a ostatními vědami

FGN patří mezi přírodní vědy; navazuje na základní

odborné disciplíny:

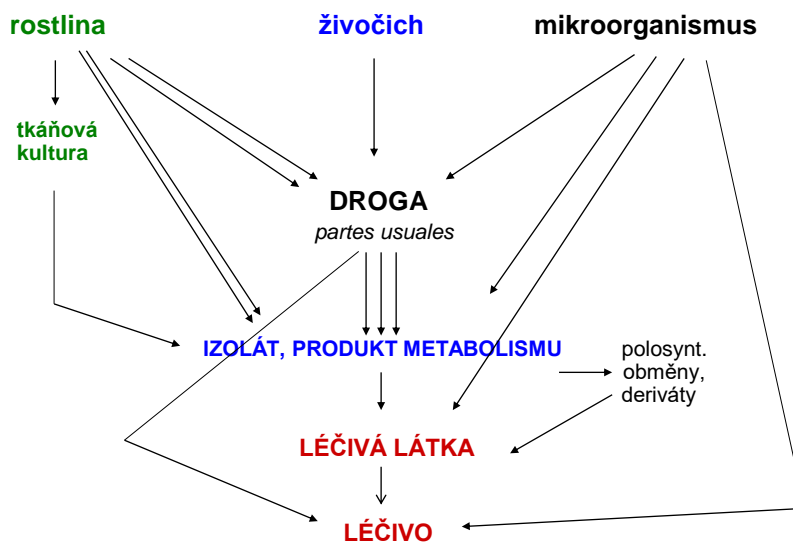
- Všeobecná biologie
- **Botanika**
- Farmakologická propedeutika
- Všeobecná chemie
- Analytická chemie
- **Organická chemie**
- **Biochemie**
- **Fytochemie**

9 Ústav přírodních léčiv

MUNI

9

ZDROJE PŘÍRODNÍCH LÉČIV



10 Ústav přírodních léčiv

MUNI

10

TKÁŇOVÉ KULTURY

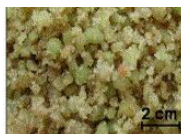
- Shikonin (naftochinon),

Lithospermum erythrorhizon



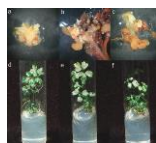
- Nikotin (alkaloid), *Nicotiana sp.*

- Ubichinon (benzochinon), *Nicotiana sp.*



- Taxol, *Taxus brevifolia*

Na 1 kg taxolu / kúra z 2500 dospělých stromů. Terapie CA vaječníků v USA – spotřeba 20-25 kg / rok, představuje 50 až 70 tisíc stromů *Taxus brevifolia*



- Berberin, *Coptis japonica*

¹¹ Ústav přírodních léčiv

MUNI

11

ŽIVOČICHOVÉ

- *Cera flava*, *Mel*, *Propolis*, Mateřská včelí kašička (*Apis mellifica*)

- *Cetaceum* (*Physeter catodon* - vorvaň), masťový základ

- *Adeps lanae* (*Ovis aries* - ovce), masťový základ

- *Cantharis* (derivans, afrodisiakum), košenila (*Dactylopius*) (korigens barvy)



- Živočišné orgány, žlázy (enzymy, hormony, bílkoviny)

¹² Ústav přírodních léčiv

MUNI

12

Lidská civilizace experimentovala a používala rostliny a z nich připravené drogy celá staletí na bázi empirie

Až v posledních 150 letech se realizuje **systematický** výzkum a vývoj léčiv

15 Ústav přírodních léčiv

15

HISTORIE

Prvobytná společnost (Sumerové, Babyloňané, Asyřani; Ebersův papyrus 1500 př.n.l., recepty s LR)

Rostliny děleny na bázi empirického poznání:

- potrava
- jedovaté, škodlivé
- léčivé

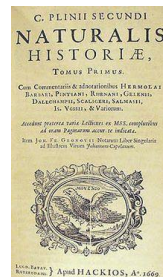
Otrokářská a feudální formace (Řekové, Římané: Démokritos (-5), Hippokrates (-5) Theofrastos (-4),

Plínius (+1), Dioskoridés (+1) - De materia medica, Galénos (+2)

Avicéna (+10)

- primitivní zpracování

- výběr rostlinných orgánů
- účinek zahalen tajemstvím
- dar nadpřirozené bytosti



16 Ústav přírodních léčiv

16

Starověk:

4500 B.C. – Gula – ochranné božstvo lékařského umění Mezopotámie

Šennung 2500 B.C. – mýtický zakladatel čínské bylinné medicíny

Ebersův papyrus 1550 B.C.

800 receptů (opium, blín, oměj, bolehlav)

Řecká mythologie:

Helena uspala Menelaa a Thelemacha opiem

Hecate – oměj

Medea – ocún

Herkula zabila košile napuštěná jedem

Řečtí vědci:

Pojednání o jedech:

Theophrastus 370 - 286 B.C. - *Historia Plantarum*.

Nikander Kolofónský 204 - 138 B.C. – pojednání o živočišných jedech Theriaca, terapie otrav

Alexipharmaca – zvracení

První antidota:

Mithridates VI. 114-63 B.C. – Mithridatium

Akonitin (*Aconitum* – Ranunculaceae)

Koniin (*Conium maculatum*) - Sokrates



17 Ústav přírodních léčiv

17

Charakteristika jedů

Nejednoznačná definice

Jed je jakákoli látka, která je schopna vyvolat škodlivou odpověď biologického systému, vážně poškodit jeho funkci nebo vyvolat smrt.

Toxiny:

látky organismu kvalitativně nebo kvantitativně cizí, které organismus poškozují chemicky nebo fyzikálně-chemicky
nutno znát podmínky a množství, které takto působí

Z řečtiny:

Toxon – luk pro střílení jedovatých šípů

Toxoema – jedovatý šíp

Paracelsus : *Dosis sola facit ut venenum non sit.*

Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1490 - 1541)



18 Ústav přírodních léčiv

18

Historie

„Anorganické“ sloučeniny:
Pb, Hg, As, HCN

Organické sloučeniny:
extrakty z rostlin:

Rulík, blín, durman, ocún,
bolehlav, thuja, oměj, mořská
cibule, mák, muchomůrky



19 Ústav přírodních léčiv

19

Možná účast mykotoxinů na
některých zázracích
popisovaných Biblí.
"egyptské rány",
"smrt prvorozených" možnou
mykotoxikózou..
Jobova choroba připomíná otravu
trichothecey



Sulla – 81 B.C. – první zákon o
jedech *Lex Cornelia*
Kleopatra 69-30 B.C. – otrava
kousnutím kobry



20 Ústav přírodních léčiv

20

Atropin (*Atropa belladonna*) – císař Augustus
(Livia a fíky na stromě)

Amatoxiny (*Amanita phalloides*) – Kladius,
Agrippina a Lokusta, Xenophon (alkaloidy
Citrullus colocynthis, pouštní meloun –
kukurbitaciny (hepatotoxické, abortivní, vliv
na glykemii)



Andromachův Theriac – za císaře Nerona
37 – 68 A. D.

Testování pokrmů otroky



21 Ústav přírodních léčiv

21



Citrullus colocynthis
Cucurbitaceae

22 Ústav přírodních léčiv

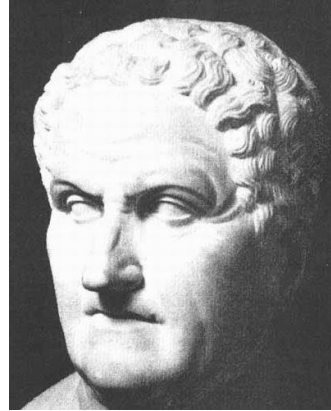
22

MUNI

Andromachův Theriac – za císaře Nerona 37 – 68 A. D.

64 složek

Testování pokrmů otroky



Dioscorides 40-80 A.D.

Materia medica

Rozdělení jedů na minerální, rostlinné, živočišné

Galenos 129-200 A.D.

O antidotech

23 Ústav přírodních léčiv

23

– Středověk:

- Hlavně arabský svět
 - bezoáry proti otravě, Ibn Uašija 801 A.D. – kniha o jedech
 - Karel IX král francouzský (1550-1574), Ambroise Paré (1510-1590) – experimenty na vězních, proti pověrám
 - Jakub I král anglický (1566-1625)
- Roh jednorozce – narval (*Monodon monoceros*), *Monodontidae*
 - Jindřich II (1519-1559) francouzský král si vzal Catherine de Médicis (1519-1589) 1533, papež Klement VII. věnoval rodině roh jednorozce
- *Terra Sigillata* – země z kopce na ostrově Lemnos
- Důvody pro používání antidot:
 - Adsorbční vlastnosti živočišného uhlí – pražená žába
 - Neutralizace hořčnatým mlékem
 - Černý čaj obsahuje tanin
- Známé travičské aféry:
 - 1035 Skotové vedení Duncanem proti vojskům norského krále Svena Canuta použili rulík.
 - Papež Alexandr VI., Cesar a Lukretia Borgia – *La Cantarella* (ropucha byla zabita arsenem a jinými jedy, mrtvolka shnila a šťávy byly odpařeny a práškovány).
 - Leonardova technika pasážování – zvíře zabito jedem, orgány impregnované jedem podané dalšímu zvířeti atd., pro zvýšení koncentrace. Stejně u rostlin – vstříkování kyanidu do kůry stromů – otrava ovoce.

24 Ústav přírodních léčiv

MUNI

24

Vlkodlaci:

- Otrava námelem – davová halucinace, paranoia, psychóza, ovlivnění celých měst a vesnic
- Vzteklina, porfýrie, otrava trichotheceny a dalšími mykotoxiny, bakteriální infekce

Čarodějnictví:

Ergotismus - Salem, Velká francouzská revoluce



25 Ústav přírodních léčiv

25

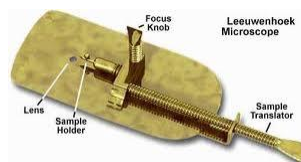
Středověk

- stagnace vlivem náboženství (rozvoj teologie, poznávání přírodních jevů potlačeno)
- klášterní zahrady s léčivými rostlinami (ranný feudalismus, útulky pro nemocné, nemajetné)
- rozvoj v muslimské části světa (Avicena, Mesue, Avenzoar, Ibn Beithar-1500 LR)
- Univerzity - 1148 Bologna, (Salamanca), 1348 Karlova v Praze
- knihtisk + herbáře = šíření znalostí (Guttenberg r. 1436, Herbář Brunfelsův, Herbář Mathioliho, Jana Černého, Cypriána z Červeného kláštera)



Renaissance

- snaha o sledování souvislostí mezi účinkem a obsahovými látkami
- Paracelsus (15./16. stol. „nepůsobí celá rostlina, ale v ní obsažené aktivní principy – Quinta essentia“)
- Alchymie (snaha o transmutaci prvků, přípravu zlata, hledání kamene mudrců a elixíru mládí, metodický přínos v poznání přírody)
- objev mikroskopu, první vědecké časopisy (17. století)
- W. Withering – 1785 popsal léčebné schopnosti náprstníku při srdečních chorobách

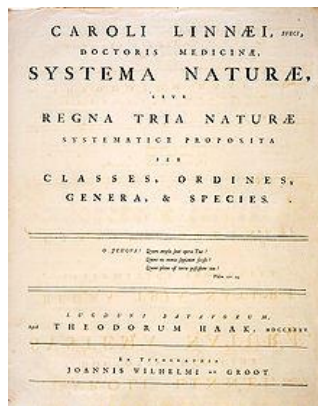


26 Ústav přírodních léčiv

MUNI

26

Carl Linné (23.5.1707-10.1.1778), švédský přírodovědec, založil botanickou a zoologickou systematiku. V díle *Systema naturae* (Soustava přírody, 1735) popsal všechny tehdy známé organismy krátkou latinskou charakteristikou a označil je dvojslovnými názvy, tj. rodovým a druhovým jménem (tzv. binomická nomenklatura), z nichž většina platí dodnes. Vytvořil pojem druh jako základ přirozené soustavy organismů.



27

- William Piso 1611 -1678
 - studium kořenu *Ipeca*
- Catherine Deshayes 1680
 - travička, akonitin
- Felice Fontana 1730 -1805
 - vědecká studie o jedovatých plazech
- Phillip Physick 1767-1837
 - výplach žaludku
- Bonaventure Orfila 1787-1853
 - Zakladatel moderní toxikologie
 - "TRAITE DE POISONS"
- Françoise Magendie 1783-1855
 - Objev emetinu a jeho vlastností
- James Marsh 1794-1846
 - Marshův test přítomnosti arsenu
- 1839 Marie Lefarge - první Marshův test
- Claude Bernard 1813-1878
 - Mechanismus otravy kurare
- P. Touery 1831
 - Potvrzeno podávání adsorbentů při otravě strychninem
- 1860 Albert Nieman
 - izolace kokainu
- 1854-1918 Rudolf Kobert
 - Studium digitalisu a námelových alkaloidů

Karl W. Scheele – celá řada prvků, kyseliny;

Fridrich W. Sertürner r. 1806 – morfin;

Peletier a Caventou – chinin, strychnin, brucin, emetin, kofein, kolchicin;

Geiger a Hesse – atopin, aconitin

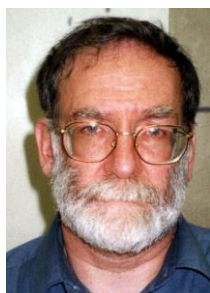
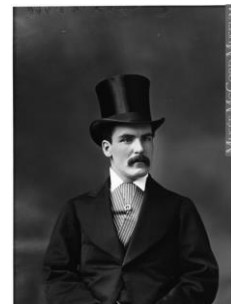
Šantavý - demekolcin



28

– Lékaři používající jedy:

- 1855 WILLIAM PALMER, MD
strychnin
- 1863 EDMOND DE LA POMMARAIS, MD
Digitalis
- 1881 GEORGE HENRY LAMSON, MD
Aconitum
- 1891 THOMAS NEILL CREAM, MD
trávil prostitutky strychninem
- 1974-2004 HAROLD SHIPMAN, MD
250 pacientů otrávil heroinem a morfinem



29 Ústav přírodních léčiv

MUNI

29

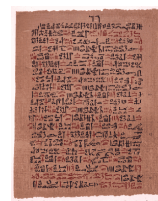
Jedovaté a psychoaktivní rostliny



Hliněné tabulky Mezopotámie
2600 př. n. l.
Cupressus sempervirens (cypřišový olej)
a *Commiphora* species (myrrha)



Sumerian medical tablet (2400 BC), ancient city of Nippur. Linds 19, preparation used by a pharmacist.



Ebersův Papyrus (2900 př.n.l.)
Starý Egypt
700 léčebných postupů založených na rostlinách

Dioscorides, (100 n. l.),
Záznamy o sběru, skladování, zpracování a
použití léčivých rostlin

Theophrastus (300 př. n. l.)
dílo o léčivých rostlinách



Avicenna (8. století)
Persie
Canon Medicinae

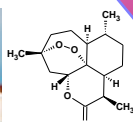


Rostlinné produkty

Materia Medica - Čína (1100 př. n. l.)
(Wu Shi Er Bing Fang, 52 receptů),
Shennong (~100 B.C., 365 drog),
Tang Herbal (659 A.D., 850 drog)

Empirická aplikace

Jednoduché racionální extrakce, první izolace

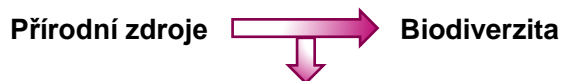


Izolace a identifikace aktivních látek

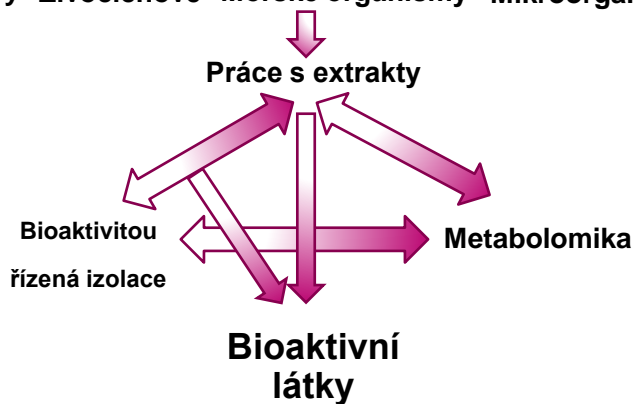
30 Ústav přírodních léčiv

MUNI

30



Rostliny Živočichové Mořské organismy Mikroorganismy



JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS
 Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014
 David J. Newman¹ and Gordon M. Cragg²

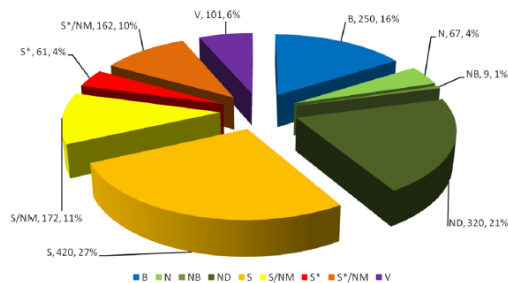


Figure 1. All new approved drugs 1981–2014; n = 1562.

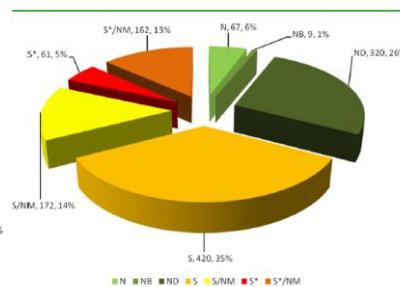
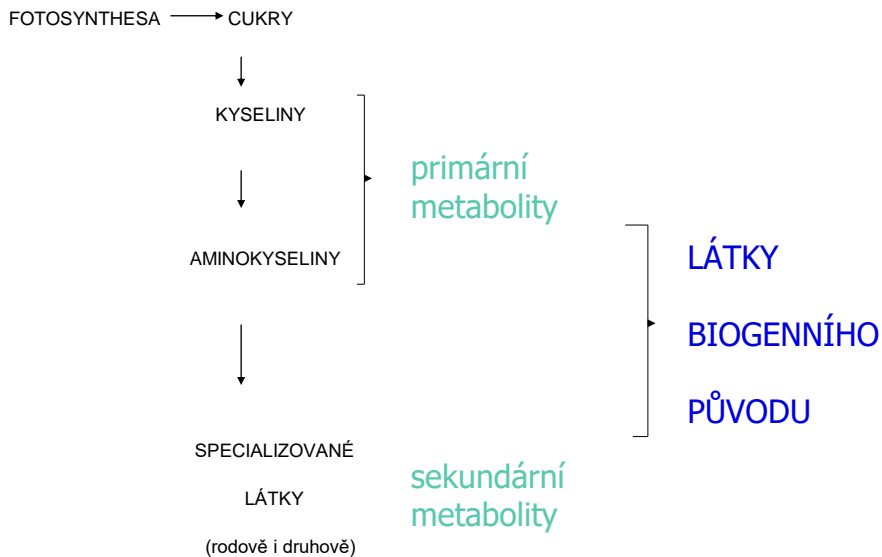


Figure 3. All small-molecule approved drugs 1981–2014; n = 1211.

- B Biological macromolecule, 1997
- N Unaltered natural product, 1997
- NB Botanical drug (defined mixture), 2012
- ND Natural product derivative, 1997
- S Synthetic drug, 1997
- S^{*} Synthetic drug (NP pharmacophore), 1997
- V Vaccine, 2003
- /NM Mimic of natural product, 2003

BIOGENESE PŘÍRODNÍCH LÁTEK

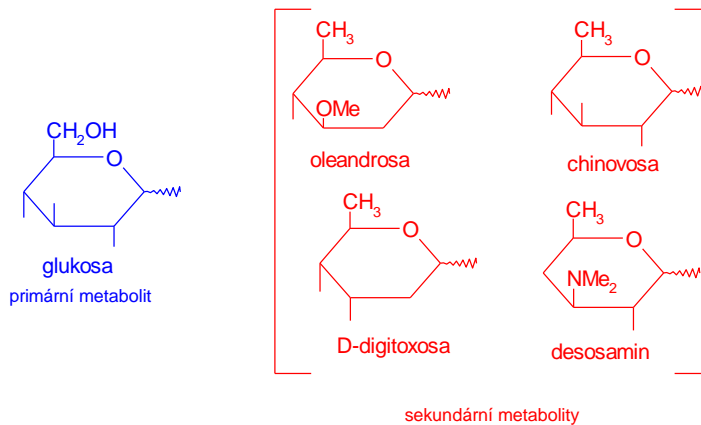


33 Ústav přírodních léčiv

MUNI

33

MEZI PRIMÁRNÍMI A SEKUNDÁRNÍMI METABOLITY NENÍ VŽDY JEDNOZNAČNÁ HRANICE

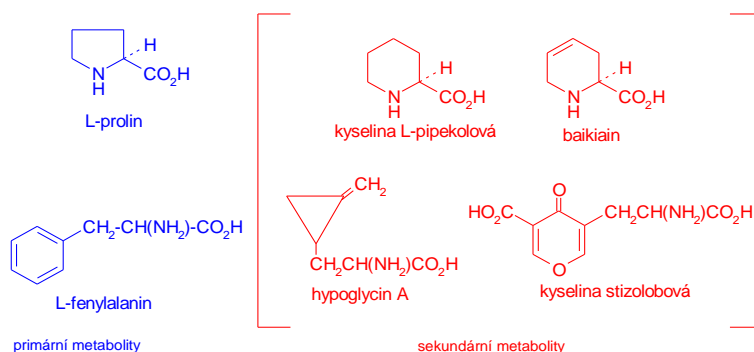


34 Ústav přírodních léčiv

MUNI

34

MEZI PRIMÁRNÍMI A SEKUNDÁRNÍMI METABOLITY NENÍ VŽDY JEDNOZNAČNÁ HRANICE



35 Ústav přírodních léčiv

MUNI

35

Všechny formy života obsahují tytéž molekuly organických a anorg. látek

Rozdílý jsou v jejich vzájemných poměrech

BIOPOLYMERY

Základní biopolymery: **skládají se z mnoha stejných nebo podobných podjednotek**

- Proteiny (bílkoviny) tvořené 21 různými aminokyselinami. Funkce: katalytická (enzymy), regulační (některé hormony), nutriční, strukturální. Kombinované glykoproteiny (převaha monosacharidových jednotek)
- Polysacharidy – lineární nebo rozvětvené řetězce (škrob, celulóza, glykogen). U rostlin stavební a zásobní materiál. Metabolickými přeměnami se získává chemická energie.
- Lipidy tvoří biologické membrány (fosfolipidy), látky zásobní. Kombinované jsou lipopolysacharidy a lipoproteiny.
- Nukleové kyseliny složené z nukleotidů (dusíková zásada, monosacharid (Rib, deRib) a kyselina fosforečná.

RNA: A, G, C, U

DNA: A, G, C, T

36 Ústav přírodních léčiv

MUNI

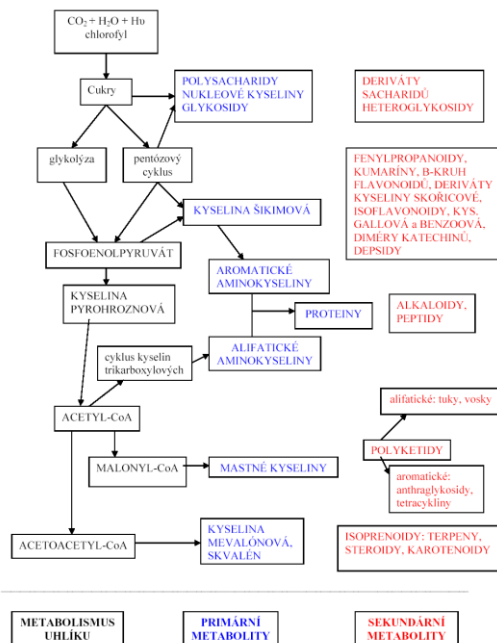
36

VÝZNAM PRIMÁRNÍHO METABOLISMU PRO TVORBU PŘÍRODNÍCH LÁTEK

VZHLEDEM K VZÁJEMNÉ SOUVISLOSTI A NÁVAZNOSTI METABOLICKÝCH POCHODŮ V ŽIVÝCH ROSTLINÁCH, NELZE NADŘAZOVAT Z HLEDISKA TVORBY PŘÍRODNÍCH LÁTEK JEDEN PROCES PRIMÁRNÍHO METABOLISMU NAD DRUHÝ.

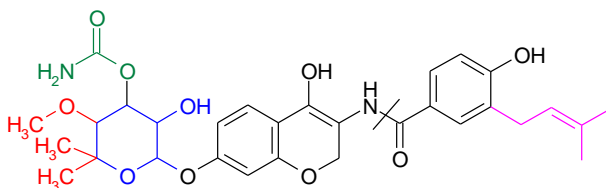
NÁSLEDNĚ BUDE POUKÁZÁNO NA NĚKTERÉ BIOSYNTETICKÉ MECHANISMY A NA TA MÍSTA PRIMÁRNÍHO METABOLISMU, KTERÁ MAJÍ PRO TVORBU SEKUNDÁRNÍCH METABOLITŮ BEZPROSTŘEDNÍ VÝZNAM.

VZÁJEMNÉ VZTAHY V METABOLIZMU ROSTLIN Z HLEDISKA FARMACEUTICKY VÝZNAMNÝCH LÁTEK



NOVOBIOCIN

z hlediska „biogenetických rodičů“



novobiosa – cukr vytvořený z glukosy

karbonamido- skupina – odvozená z metabolismu dusíku

C-methyl, O-methyl – skupina C1 zdrojů (formyl, hydroxymethyl, jde cestou methioninu, glycinu a serinu)

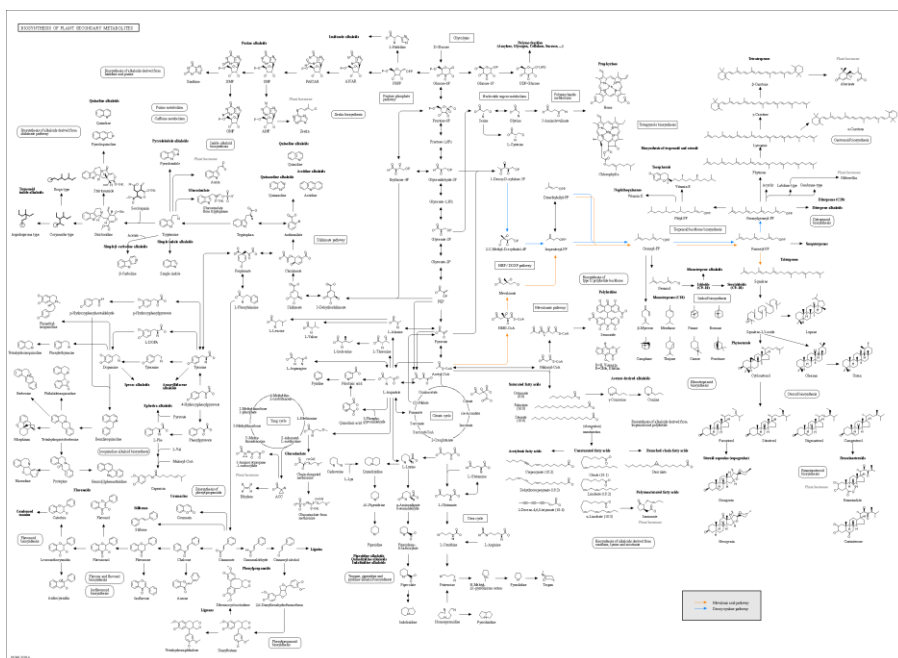
3-amino-4-hydroxykumarin – z kyseliny šikimové přes tyrosin

p-hydroxybenzyl – z kyseliny šikimové

isopentenyl – z kyseliny mevalonové

PĚT KATEGORIÍ LÁTEK PODLE JEJICH VZNIKU

1. Specifické cukry, polysacharidy, cukerná část glykosidů
2. Šikimáty
3. Metabolity od aminokyselin
4. Polyketidy
5. Isoprenoidy



43 Ústav přírodních léčiv

<https://www.genome.jp/pathway/map01060>

MUNI

43

MASARYKOVA
UNIVERZITA

44