

VETERINÁRNÍ A FARMACEUTICKÁ UNIVERZITA  
BRNO

---

FARMACEUTICKÁ FAKULTA  
Ústav přírodních léčiv

**FARMAKOLOGIE**

ČÁST OBECNÁ

Karel Šmejkal, Renata Kubínová, Václav Suchý

---

**BRNO 2016**

## PŘEDMLUVA

Farmakognozie je interdisciplinární věda, která představuje jednu ze základních oblastí farmaceutického vzdělávání. Zahrnuje studium fyzikálních, chemických, biochemických a biologických vlastností drog biogenního původu, jejich obsahových látek, potenciálních drog a jejich obsahových látek a hledání nových léčiv z přírodních zdrojů.

Předložené skriptum je určené studentům magisterského studijního programu farmacie. Poskytne základní informace o historickém vývoji farmakognozie, zdrojích přírodních léčiv a používané metodologii, o pěstování a zpracování léčivých rostlin a podává klasifikaci obsahových látek rostlin z hlediska jejich farmaceutického významu. Převážná část učebního textu přináší informace o biosyntéze sekundárních metabolitů rostlin, používaných k prevenci nebo terapii onemocnění. Protože nelze popsat všechny známé biosyntetické cesty, doporučujeme případným zájemcům další specializovanou odbornou literaturu.

Poznání mechanismů biosyntézy a možnosti jejich ovlivnění má mimořádný význam. Farmaceutický průmysl se při získávání surovin pro výrobu léčiv více a cíleně orientuje na přírodní zdroje, které jsou při současném intenzivním využívání půdního fondu značně limitované. Vedle přímého použití slouží řada rostlinných metabolitů jako suroviny pro další zpracování. Stále většího významu nabývá také využívání molekulárně-biologických postupů k získávání řady biogenních léčiv.

Smyslem a cílem předloženého učebního textu je obohacení vědomostí a osvojení si znalostí o specifických mechanismech tvorby biologicky aktivních látek přírodního původu.

Autoři

## Obsah

1	FARMAKOGNOZIE JAKO VĚDNÍ OBOR .....	6
1.1	Farmakognozie a předmět jejího studia .....	6
1.2	Postavení farmakognozie v systému věd .....	7
1.3	Vznik a vývoj farmakognozie.....	8
1.3.1	Úkoly farmakognozie v současnosti.....	12
2	PŘÍRODNÍ LÉČIVA A SUROVINY PRO JEJICH PŘÍPRAVU .....	14
2.1	Rozdělení drog.....	15
2.1.1	Klasifikace podle původu:.....	15
2.1.2	Klasifikace podle způsobu použití .....	16
3	ZDROJE PŘÍRODNÍCH LÉČIV.....	18
3.1	Rostlinné zdroje.....	18
3.2	Živočišné zdroje .....	19
3.3	Moře jako zdroj léčiv.....	20
3.4	Buněčné kultury jako zdroje léčiv .....	20
4	METODOLOGIE FARMAKOGNOZIE .....	23
4.1	Metody vyšetřovací .....	23
4.2	Metody hodnotící.....	24
4.3	Metody užívané při výzkumu přírodních léčiv .....	25
4.4	Metody technologie léčivých rostlin .....	26
4.4.1	Sběr rostlin divoce rostoucích .....	27
4.4.2	Pěstování léčivých rostlin.....	27
4.4.3	Zpracování léčivých rostlin v drogy .....	29
4.4.4	Úprava a uchovávání drog.....	31
5	KLASIFIKACE OBSAHOVÝCH LÁTEK ROSTLIN Z HLEDISKA JEJICH FARMACEUTICKÉHO VÝZNAMU .....	32
6	BIOGENEZE PŘÍRODNÍCH LÁTEK .....	34
6.1	Primární a sekundární metabolity .....	34
6.2	Vzájemné vztahy v metabolismu rostlin.....	38
6.3	Základní biosyntetické reakce .....	40
7	VÝZNAM PRIMÁRNÍHO METABOLISMU PRO TVORBU PŘÍRODNÍCH LÁTEK.....	44
7.1	Metabolismus cukrů .....	44
7.1.1	Tvorba glykosidů .....	44
7.1.2	Tříuhlíkaté sloučeniny primárního metabolismu .....	46
7.1.3	"Jednouhlíkatý" metabolismus .....	48
8	PŘÍRODNÍ LÉČIVA ODVOZENÁ OD KYSELINY ŠIKIMOVÉ .....	50
8.1	Tvorba kyseliny šikimové .....	52
8.2	Tvorba C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> sloučenin.....	54
8.2.1	Kyselina skořicová a její deriváty .....	55
8.2.2	Kumariny a furanokumariny .....	57
8.2.3	Fenylpropanoidy .....	60
8.2.4	Lignin a lignany .....	61
8.3	Tvorba C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> sloučenin.....	65
8.4	Tvorba C <sub>6</sub> sloučenin.....	68
8.5	Složené aromatické látky .....	68
8.5.1	Ketony a kyseliny.....	69
8.5.2	Obsahové látky <i>Piper methysticum</i> .....	71
8.5.3	Stilbeny .....	72
8.5.4	Flavonoidní sloučeniny .....	73
8.5.5	Kyselina rozmarínová .....	75
8.5.6	Naftochinony.....	77
8.5.7	Anthrachinony, vitamin K.....	77
9	PŘÍRODNÍ LÉČIVA ODVOZENÁ OD KYSELINY OCTOVÉ – POLYKETIDY .....	79
9.1	Alifatické acetogeniny.....	82
9.1.1	Nasycené mastné kyseliny .....	82
9.1.2	Nenasycené mastné kyseliny.....	85
9.1.3	Prostaglandiny .....	88

9.1.4	Estery mastných kyselin.....	90
9.1.5	Polyacetylenové sloučeniny (polyyny).....	92
9.2	Cyklické acetogeniny .....	93
9.2.1	Fenoly a jejich deriváty .....	93
9.2.2	Deriváty floroglucinu přítomné v kaprad'orostech .....	98
9.2.3	Deriváty anthrachinonu .....	98
9.2.4	Statiny .....	101
9.2.5	Antibiotika polyketidového typu.....	102
9.2.6	Anthracyklinová antibiotika .....	107
9.2.7	Složené acetogeniny, C-alkylační reakce .....	108
10	TERPENOIDY, ISOPRENOIDY .....	112
10.1	Třídění terpenoidních sloučenin .....	114
10.2	Biogenetický původ isoprenoidní struktury.....	115
10.3	Hemiterpeny .....	119
10.4	Monoterpeny.....	120
10.4.1	Iridoidy .....	121
10.5	Seskviterpeny .....	123
10.5.1	Acyklické seskviterpeny .....	123
10.5.2	Cyklické seskviterpeny .....	124
10.5.3	Seskviterpenické laktony .....	126
10.6	Diterpeny .....	127
10.6.1	Monocyklické diterpeny .....	129
10.6.2	Bicyklické a polycyklické diterpeny.....	129
10.7	Triterpeny .....	130
10.8	Tetraterpeny.....	133
10.9	Polyterpeny.....	134
11	ALKALOIDY .....	136
11.1	Alkaloidy a aminokyseliny .....	137
11.2	Obecné reakce uplatňující se při biosyntéze alkaloidů .....	138
11.3	Metabolismus aminokyselin ve vztahu k tvorbě alkaloidů .....	141
11.4	Alkaloidy odvozené od ornithinu .....	144
11.4.1	Jednoduché pyrrolidinové deriváty .....	144
11.4.2	Tropanové alkaloidy .....	145
11.4.3	Pyrrolizidinové alkaloidy.....	148
11.5	Alkaloidy odvozené od lysinu .....	150
11.6	Jednoduché piperidinové deriváty .....	150
11.7	Chinolizidinové alkaloidy.....	150
11.7.1	Alkaloidy plavuní .....	151
11.7.2	Složené piperidinové alkaloidy.....	152
11.8	Alkaloidy odvozené od fenylalaninu a tyrosinu .....	154
11.8.1	Alkaloidy typu fenylethylaminu .....	154
11.8.2	Tetrahydroisochinolinové alkaloidy .....	155
11.8.3	Benzylisochinolinové alkaloidy.....	156
11.8.4	Morfinanové alkaloidy.....	157
11.8.5	Aporfinové alkaloidy .....	158
11.8.6	Berberinové alkaloidy.....	158
11.8.7	Protopinové a benzofenanthridinové alkaloidy.....	159
11.8.8	Ftalidotetrahydroisochinolinové alkaloidy .....	159
11.8.9	Bisbenzylisochinolinové alkaloidy .....	161
11.8.10	Alkaloidy čeledi Amaryllidaceae .....	162
11.8.11	Skupina kolchicinových alkaloidů.....	162
11.8.12	Složené benzylisochinolinové alkaloidy .....	163
11.8.13	Ostatní dusíkaté látky odvozené od fenylalaninu.....	164
11.9	Alkaloidy odvozené od tryptofanu .....	165
11.9.1	Jednoduché indolové alkaloidy.....	165
11.9.2	Složené indolové alkaloidy .....	167
11.9.3	Dimerní indolové alkaloidy .....	171
11.9.4	Monoterpenické alkaloidy typu chininu (chinoliny).....	172
11.9.5	Hemiterpenické indolové alkaloidy .....	174
11.10	Alkaloidy odvozené od histidinu .....	176

11.11	Alkaloidy odvozené od kyseliny nikotinové .....	176
11.11.1	Alkaloidy rodu <i>Nicotiana</i> L. ....	177
11.11.2	Alkaloidy z <i>Ricinus communis</i> L. ....	178
11.11.3	Arekové alkaloidy.....	178
11.11.4	Alkaloidy odvozené od kyseliny anthranilové .....	179
11.12	Terpenické alkaloidy .....	179
11.13	Steroidní alkaloidy.....	180
11.14	Alkaloidy <i>Conium maculatum</i> L. ....	182
11.15	Purinové deriváty.....	182
	Použitá a doporučená literatura .....	184

# 1 FARMAKOGNOZIE JAKO VĚDNÍ OBOR

## 1.1 Farmakognozie a předmět jejího studia

Farmakognozie je farmaceutický obor s přímými vztahy ke zdravotnictví. Dotýkají se ho všechny platné zákony a vyhlášky vztahující se k léčivu. Do profilu se promítá tím, že absolvent magisterského studijního programu Farmacie je odborníkem na přírodní léčiva a suroviny, který má znalosti o zdrojích přírodních léčiv, jejich zpracování, hodnocení jakosti, o jejich účincích a použití. Dále má speciální znalosti o metabolismu rostlin, biosyntéze sekundárních metabolitů, metodách jejich extrakce a izolace a určování chemické struktury. Převážně vykonává činnost, která je zařazena mezi tzv. regulovaná povolání (Směrnice EU 2005/36/ES).

Farmakognozii lze stručně definovat jako vědu o léčivech přírodního původu. Vysvětluje zákonitosti týkající se léčiv a pomocných látek produkovaných rostlinami, mikroorganismy a živočichy a používaných v humánní a veterinární medicíně. Učí poznávat mechanismus vzniku těchto látek, posuzovat jejich úlohu v léčivých přípravcích, předvídat jejich možné změny a chápat vzájemné vztahy účinných, vedlejších a balastních látek v přírodním materiálu z hlediska jejich využitelnosti pro přípravu léčiv, prevenci a terapii chorob.

Pojmenování „Farmakognozie“ je odvozeno od dvou řeckých slov, „pharmakon“ čili lék a „gnosis“ čili znalost. V nedávných letech prošla podstatnými změnami a dnes představuje vysoce interdisciplinární vědu, která je jedním ze základních profilových oborů studia farmacie. Vyučuje se povinně na evropských farmaceutických fakultách a patří mezi státnicové předměty. Formuje profil absolventa v oblasti biogenních léčiv a je tradičním oborem doktorského studijního programu.

Farmakognozie zahrnuje studium fyzikálních, chemických, biochemických a biologických vlastností drog, jejich obsahových látek, nebo potenciálních drog přírodního původu a jejich obsahových látek stejně jako hledání nových léčiv z přírodních zdrojů. Nedílnou součástí je studium biologických účinků na člověka či zvíře. Výzkumná problematika farmakognozie zahrnuje studium v oblasti fytochemie, mikrobiální chemie, biosyntézy, biotransformace, chemotaxonomie a dalších biologických a chemických a některých lékařských věd.

Předmětem studia farmakognozie jsou zdroje přírodních léčiv, tj. rostliny, mikroorganismy a živočichové a produkty jejich metabolismu, použitelné k profylaktickým a léčebným cílům. Farmakognozie zahrnuje popis matečných rostlin a drog a přináší informace o jejich pravosti na základě anatomického vyšetření. V posledních desetiletích se stala převážně chemií přírodních léčiv. To konečně dokazuje kromě jiného i ústup v užívání drog jako surovin pro lékárenskou výrobu a jejich přesun do průmyslové výroby, kde se stávají surovinou pro izolaci účinných látek. Součástí farmakognozie je rovněž příprava derivátů a parciální obměna nativních izolátů, za účelem jejich dalšího studia.

## **1.2 Postavení farmakognozie v systému věd**

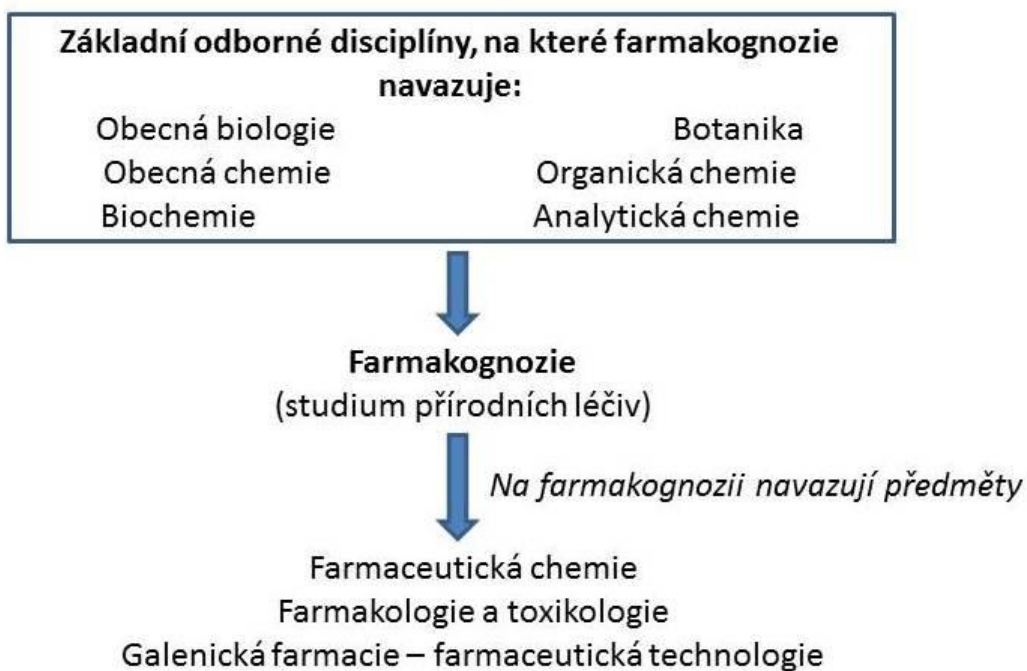
Farmakognozie je specifický farmaceutický obor, interferující s přírodními a s lékařskými vědami. Vychází z odborných disciplin biologického, chemického a lékařského charakteru. Protože téměř všechna přírodní léčiva patří do skupiny organických látek, představuje organická chemie pro farmakognozii nezaměnitelnou výchozí bázi a její znalosti jsou podmínkou pro pochopení řady otázek, které se při studiu přírodních léčiv vyskytnou. Existuje řada příkladů, které ilustrují vzájemné kladné ovlivňování farmakognozie a organické chemie, vedoucí k progresu obou disciplin (např. význam studia alkaloidů na rozvoj chemie dusíkatých heterocyklů).

Většina léčiv přírodního původu se získává z rostlin, čímž je určen význam botaniky. Ta zahrnuje spolu s anatomií, morfologií a fyziologií i systematiku, včetně chemotaxonomie.

Pro terapii významná přírodní léčiva se tvoří v živých organizmech z primárních metabolitů a prekurzorů, reakcemi geneticky řízenými a uskutečňovanými enzymy. Proto se přikládá velký význam obecné i speciální biochemii.

Z lékařských disciplin má mimořádný význam farmakologie, která zvláště v posledních desetiletích zefektivnila výzkum přírodních léčiv tím, že umožnila vybrat z velkého množství flóry ty druhy rostlin, které díky svým obsahovým látkám ovlivňují společensky nejzávažnější zdravotnické problémy.

Na farmakognozii potom navazují předměty farmaceutická chemie, farmakologie a toxikologie a galenická farmacie – technologie léčiv.



Z uvedeného vyplývá, že farmakognozie je vědou experimentální, praktickou a spolupracující s dalšími vědními obory při zajišťování léčiv. Návaznost jednotlivých vědních disciplín jakož i předmět studia farmakognozie ilustruje výše uvedené schéma.

### 1.3 Vznik a vývoj farmakognozie

Člověk už na nejnižším stupni svého vývoje zjistil formou šťastných náhod i tragických omylů, že rostliny mu mohou sloužit nejen jako potrava, ale že mnohé z nich jsou vhodné i na léčení nemocí, jiné zase škodí zdraví, jsou jedovaté. Rostlinami používaným pro léčení i rituální obřady se zabývali šamanové. Tak se vedle rostlin konzumovaných jako složka potravy začíná vytvářet skupina léčivých rostlin. Ty se v prvobytně pospolné společnosti používaly nezpracované a při podání se vycházelo výlučně z empirických poznatků. Staří Sumerové, Babyloňané a Asyřané poznali celou řadu takových rostlin. Historický EBERSŮV POPYRUS (1500 let př. n. l.) obsahuje rovněž recepty s léčivými rostlinami, užívanými při ranhojičství.

V otrokářské a feudální společenské formaci dochází již ke zpracování léčivých rostlin. Opět na bázi empirie jsou používány pouze ty části rostlin, které vykazují požadovaný účinek. Původ i terapeutický účinek léčivých rostlin je zahalen tajemstvím, co vedlo k víře, že se jedná o „dar nadpřirozené bytosti“. Léčivé rostliny a jejich účinky budily dojem zázraku a



kolem nich se vytvořily zvláštní kasty lidí, kteří prostřednictvím magických obřadů přinášeli pro jejich léčebné působení oběti a kteří současně o nich měli hlubší znalosti. Vliv magiky a tajemství doprovázel poznatky o přírodě včetně léčitelství během celého starověku až do pozdního středověku a lze se s ním setkat v podvědomí některých lidí i v současnosti.

Starověké lékařství bylo plně závislé na přírodních léčivech, a proto lze říci, že kořeny farmakognozie sahají tak hluboko, jako lékařství samo. Základ vědecktějšího poznávání léčivých rostlin v Evropě položili Řekové a Římané. DÉMOKRITOS (5. st. př. n. l.) sestavil první antický výčet léčivých bylin. Čerpal přitom z egyptských pramenů. Ve druhé polovině 5. století př. n. l. rozvíjí svou činnost lékařská škola HIPPOKRATA; proti spekulaci stavěla empirii a teoretické závěry ověřovala pozorováním. Nemoci vysvětlovala přirozenými příčinami a soudila, že i terapie se musí zakládat na přirozených prostředcích. Ve druhé polovině 4. st. př. n. l. položil THEOFRASTOS základy systematické botaniky a PLÍNIUS (1. st. n. l.) v díle o přírodních vědách uvádí asi 1000 léčivých rostlin. Přibližně v téže době DIOSKÚRIDÉS, nejvýznamnější spisovatel antiky v oblasti léčivých rostlin, popsal v práci „De materia medica“ více než 500 drog; současně popsal způsoby sušení, zpracování a možnosti falšování. Toto dílo bylo 15 století autoritou v botanice a v medicíně. Ve 2. století vybudoval GALÉNOS jednotnou lékařskou soustavu a dal tak lékařství pevný základ. Zvláštní místo v jeho předpisech zaujímají léčivé rostliny a přípravky z nich. Jeho jméno se proto dodnes používá ve farmacii v názvu předmětu galenická farmacie (technologie léčiv) a na označení lékových forem (galenické přípravky).

Ve středověku dochází ke stagnaci v poznávání účinků léčivých rostlin a ke všeobecné stagnaci přírodních věd. Důraz se kladl především na rozvoj teologie. V té době se léčivé rostliny opředly další sítí pověr a bájí.

V období raného feudalismu vznikají kláštery, které přebírají úlohu prohlubování znalostí o léčivých účincích rostlin. V klášterních zahradách se začínají pěstovat léčivé byliny (šalvěj, máta, routa, fenykl) a mnichové současně poskytují léčitelskou péči.

Poznávání léčivých účinků rostlin se v té době intenzivně rozvíjelo v muslimské části světa. V 9. století se zakládají „arabské domy moudrosti“, kde se zdokonalují destilační pochody, a začíná se vyrábět alkohol, který se pak dlouho užívá jako antiseptikum. AVICENA, MESUE, AVENZOAR A IBN BEITHAR byli na svou dobu nejen výborní lékaři, ale též znalci léčivých rostlin.

Rozšiřování znalostí o léčivých rostlinách urychlil objev knihtisku (Gutenberg r. 1436). Začaly se vydávat herbáře, později ilustrované, které rozšířily vědomosti a umožnily tradiční používání léčivých rostlin. Mezi nejznámější patří bylinář L. FUCHSE, vybavený popisy a proslulými obrazy rostlin. U nás je známý herbář P. MATTIOLIHO z r. 1554, který po překladu do češtiny a úpravě vydal r. 1562 TADEÁŠ HÁJEK Z HÁJKU. V r. 1592 vydal A. ZALUŽANSKÝ v Praze „Methodi herbariae libri tres“, kde se při popisu rostlin pokouší o určování pohlavnosti rostlin. Práce je pokrokem proti dosavadním lékařským rostlinopisům.

Herbáře ovlivnily užívání léčivých rostlin, které se částečně zpracovávaly sušením, nebo zušlechťovaly extrakcí. Jejich používání však stále postrádalo jakéhokoliv racionálnějšího zdůvodnění. Nové myšlenkové proudy v období renesance se projeví i v používání léčivých rostlin, kde se poprvé počaly objevovat snahy o sledování souvislostí mezi léčivým účinkem a přítomností určité konkrétní látky v rostlině. Na přelomu 15. a 16. století hlásal PARACELSUS, že ne celá rostlina, ale látky v ní obsažené jsou vlastními účinnými principy. Jako brzda dalšího vývoje se projeví tehdejší výrobní vztahy. Určité pokroky chemické pracovní techniky, dosažené již v éře alchymistů, byly nasměrovány zájmem panovníků k pokusům o přípravu zlata, kamene mudrců a elixíru mládí, o co lidstvo marně usiluje dodnes.

17. století nepřineslo nové zásadní poznatky do oblasti léčiv. Významné je objevením mikroskopu, jehož základem byly čočky. Mikroskopická technika se postupně zdokonaluje a umožňuje výzkum četných přírodních objektů. Vytvářejí se experimentální metody přírodních věd. Dochází rovněž k zvědečtění chemie a zavedení flogistonové teorie. Je poznán velký a malý krevní oběh, v krvi objeveny červené krvinky a stanoven svalový charakter srdce. Vycházejí první vědecké časopisy.

Do tohoto období spadá práce brněnského rodáka Jiřího Josefa Kamela (1661 – 1706), „coadjutora“ a řeholního bratra jezuitského řádu. Po cestě s jezuitskými misionáři 1687-1689 na Filipíny, se usadil v Manile, kde založil lékárnou a botanickou zahradu. Evropská léčiva doplňoval domácími léčivými rostlinami, jejichž účinky zkoumal. Působil též jako ošetřovatel nemocných v kolejním lazaretu, byl znám charitativní činností. Sbíral místní rostliny a sestavoval herbáře, studoval živočichy, pořizoval jejich kresby a detailní popisy. Pokusil se o systematickou klasifikaci rostlin. Je jediným naším systematikem předlinnéovského období. Všechny rostliny dělil na tři třídy, zásadně podle habitů: Plantae humiles – byliny; Arbores et Frutices – dřeviny; Plantae Scandentes – liany. Svou badatelskou a objevitelskou činností obohatil významně soudobé poznatky botanické, zoologické i farmaceutické a zařadil se tak k

budovatelům moderní přírodovědy 17. století. Carl Linné v uznání jeho vědeckých zásluh vymezil v čeledi Theaceae rod *Camellia*; *Thea japonica* seu *chinensis* dostala název *Camellia thea* (syn. *Camellia sinensis*). Farmaceutická fakulta VFU Brno dala zhotovit pamětní medaili J. J. Kamela, kterou připomíná tohoto významného brněnského misionáře a lékárníka.

Zásadní obrat v poznání léčiv přineslo osvícenství a jím inspirovaný rozvoj všech věd. Zdokonalení mikroskopu umožnilo studovat stavbu rostlinných pletiv a orgánů, což přispělo k rozvoji botaniky – rostlinné anatomie a morfologie, které pak umožnily jednotlivé rostliny určovat a zařazovat do botanického systému s daleko větší přesností, než bylo do té doby obvyklé.

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 organizmy 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. Z hlediska farmakognozie bylo významné zjištění W. WITHERINGA, který r. 1785 popsal léčebné schopnosti náprstníku při některých chorobách srdce.

V kapitalistické společenské formaci dochází k renesanci drog a současně k prvním izolacím účinných látek přírodního původu. Z celé řady badatelů si připomeňme významné lékárníky, Němce SERTÜRNA, objevitele morfinu a Francouze PELLETIERA a CAVENTOUA, objevitele chininu. Přibližně ve 30. letech 19. století se začíná chemické studium organických látek, úzce navazující na WÖHLEROVU syntézu močoviny. Po izolaci celé řady přírodních léčiv nastupuje syntéza jako reprodukce a později jako vědomá obměna. Celé 19. století je charakteristické rozvojem vědeckých institucí, vydávajících specializované vědecké časopisy.

Vyhraněná představa o farmakognozii se formovala koncem 18. a začátkem 19. století. Původně ze souhrnu botanických, zoologických a mineralogických znalostí a zkušeností v tomto údobí se farmacie na základě stavu vývoje vědeckých poznatků rozdělila na farmaceutickou chemii, galenickou farmacii, farmakologii a na farmakognozii. S označením disciplíny – FARMAKOGNOZIE – se setkáváme r. 1815, její první pojmenování je v malém spisu SEYDLERA „*Analecta Pharmacognostica*“. Označení „farmakognozie“ je odvozeno z řeckých slov „pharmakon“ = lék, jed a „gignoskó“ = poznávati. V r. 1825 definoval MARTIUS farmakognozii jako „vědu, která zkoumá léčiva pocházející z třech říší přírody, tj.

z rostlinné, živočišné a minerální, přešetřuje jejich původ a kvalitu a zkoumá jejich čistotu a všímá si záměny a falšování drog“.

Na tom, že farmakognozie byla uznána jako samostatná věda, měl rozhodující zásluhu švýcarský profesor ALEXANDR TSCHIRCH. Na našich vysokých školách se o to zasloužil profesor EDUARD SKARNITZL.

Farmakognozie z úzkého zbožíznalství v minulém století se obohatila na začátku 20. století o morfologii a anatomii drog používaných k léčebným účelům. Posuzování drog na základě těchto znaků a pomocí smyslových zkoušek sloužilo k identifikaci komerčního drogového zboží a na odlišení změn a falšování. Na základě výsledků fytochemického výzkumu bylo zřejmé, že pro terapeutickou hodnotu drog nestačí posoudit jejich vzhled, ale rozhodující je především množství obsahových biologicky aktivních látek. Proto se zintenzivňuje snaha o jejich izolaci a identifikaci. To bylo umožněno zavedením řady nových chemických a fyzikálně chemických metod do výzkumu po roce 1950. Z nich zvláště metody chromatografické a spektrální umožnily nejen účinné dělení a získávání látek v čistém stavu, což bylo dříve velmi zdlouhavé a pracné, často dokonce vůbec neproveditelné, ale i rychlou a spolehlivou identifikaci izolovaných individuí. Ve výzkumu přírodních látek platí více než jinde, že pokrok vědy je podmíněn pokrokem metodiky.

Stručný historický vývoj farmakognozie dokumentuje, že poznání přírody se uskutečňuje ve složitém procesu postupného, stále hlubšího pronikání k podstatě přírodních jevů a zákonitostí a že toto poznávání není izolováno od ostatních činností, zejména pak široce chápané praxe. Úroveň poznání v určitých etapách vývoje bývá obvykle spojována se jmény významných vědců. Třeba si však uvědomit, že proces poznávání není výhradním dílem výjimečných jedinců, ale rozsáhlé skupiny anonymních nebo rychle zapomínaných badatelů. Vývoj farmakognozie dokazuje, že jednotlivé poznatky a objevy jsou integrální součástí dlouhodobého historického procesu.

### **1.3.1 Úkoly farmakognozie v současnosti**

Úkoly současné farmakognozie lze rozdělit do dvou poloh, ve kterých se realizuje.

- a) Jako součástí vysokoškolského farmaceutického studia je úkolem farmakognozie dát posluchačům celý komplex odborných informací, které vyústí u absolventů fakulty v schopnost samostatné vědecké orientace v oblasti přírodních léčiv a v praktické využití vědomostí k prospěchu pacientů.

b) V oblasti výzkumu vychází farmakognozie z aktuálních společenských potřeb a požadavků farmaceutického průmyslu. Její současné úkoly lze stručně definovat následovně:

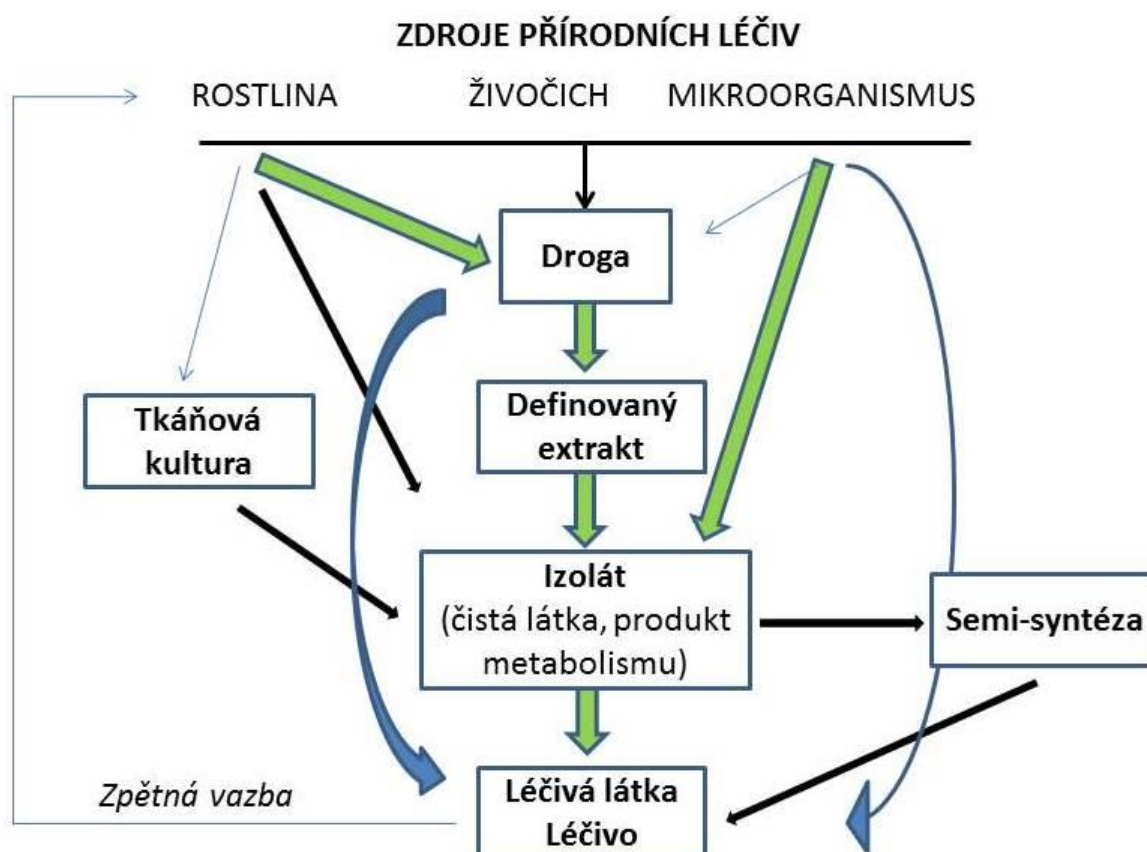
- získávání a uspořádávání všech poznatků o přírodních léčivech. Sem patří izolace přírodních látek s výraznými biologickými účinky, určení jejich struktury a hledání biotechnologických postupů na jejich přípravu nebo na přípravu jejich syntetických analogů; dále sem patří studium biosyntézy aktivních látek a jejich regulačních mechanismů, hledání možností jejich ovlivnění, a konečně anatomické hodnocení fytochemicky zkoumaných rostlinných druhů, se zřetelem na histochemii.
- studium produkce terapeuticky významných látek buněčnými kulturami a možnost jejich využití při pokusech zaměřených na biotransformaci.
- vyhledávání domácích rostlinných zdrojů přírodních léčiv.
- u vybraných druhů rostlin zjišťovat faktory pěstování a šlechtění, vedoucí ke zvýšení obsahu účinných látek.
- organizace a podíl na řízení produkce drog, jejich zpracování, uchovávání a zkoušení.

## 2 PŘÍRODNÍ LÉČIVA A SUROVINY PRO JEJICH PŘÍPRAVU

Přírodní léčiva jsou produkty metabolismu rostlin a živočichů, používané k léčbě nebo prevenci chorob.

Léčivá rostlina je taková rostlina, které se používá buď celé, nebo jejích částí v různých formách buď přímo k léčení chorob, nebo jako suroviny k přípravě léčiv. Jen zcela výjimečně se v terapii používají léčivé rostliny, jejich části nebo produkty čerstvé.

Droga je usušená, případně jinak konzervovaná, upravená nebo neupravená rostlina (živočich), častěji její orgán nebo část, případně produkt, sloužící k výrobě léčiv nebo technicky důležitých látek, anebo přímo používaných k léčivým, technickým, nebo jiným účelům.



Zatímco dříve převládalo přímé použití drog nebo z nich zhotovených přípravků (extraktů, tinktur), používají se dnes převážně izolované čisté látky a drogy samotné se stávají nezbytnou surovinou k jejich přípravě.

V morfologicky diferencovaných rostlinách je rozdílná chemická skladba v jednotlivých orgánech a bývá pravidlem, že terapeuticky působící látka v některém z nich převažuje. Z toho plyne účelnost a nutnost sběru určitých rostlinných částí – *partes usuales* (např. semeno, plod, květ, list, nať, kůra, dřevo, oddenek, kořen), a to v době, kdy obsahují maximum účinné látky. Jindy může být drogou celá rostlina (stélky lišejníku, jednobuněčné kvasinky), případně rostlinné produkty (škroby, gummy, slizy, pryskyřice), nebo rostlinné produkty získané z pletiv lisováním, destilací, a jinými způsoby (silice, oleje).

Názvosloví drog je obvykle binomické, podobně jako botanické názvosloví. Prvé slovo vyjadřuje rod, ke kterému matečná rostlina patří (*Malvae folium*, *Strychni semen*, *Stramonii folium*) a píše se s velkým začátečním písmenem. Uvádí se v genitivu. Druhé slovo vyjadřuje název orgánu a píše se s malým začátečním písmenem. Uvádí se v singuláru. Až v definici drogy je matečná rostlina upřesněna, tzn. je zde řečeno, který druh, případně druhy určitého rodu drogu poskytují (*Malva silvestria* L., *Malva neglecta* WALLR.). Názvy některých drog se z uvedeného pravidla vymykají. Některé jsou tvořeny jen jedním slovem (*Lycopodium*, *Lupulinum*), jiné mají názvy tradiční, kdy první slovo není v souladu se současným názvem rostliny (*Liquiritiae radix*). Názvy silic, olejů a škrobů se tvoří výše uvedeným způsobem, např. *Anisi etheroleum* – anýzová silice, *Olivae oleum* – olivový olej, nebo *Solani amyllum* – bramborový škrob. Dřívější označení mají balzámy, např. *Balsamum peruvianum* – peruánský balzám.

## 2.1 Rozdělení drog

### 2.1.1 Klasifikace podle původu:

Podle původu rozdělujeme drogy na:

- **rostlinné** (vegetabilní), kterých je převážná většina
- **živočišné** (animální), které jsou méně časté. I ty jsou tvořeny buď celými živočichy (hmyz), nebo některými živočišnými orgány (žlázami) nebo produkty (vosky, živočišné tuky aj.). V současnosti patří mezi nejvýznamnější léčiva animálního původu některé hormony a enzymy, které se získávají izolací z čerstvých orgánů nebo produktů živočichů.

Podle struktury rozdělujeme drogy na:

- **drogy se strukturou organizovanou** – sem patří většina drog rostlinného a částečně živočišného původu vykazující stavbu buněčnou, od jednobuněčných až po drogy tvořené velkými soubory pletiv v konstantním sledu (*Lupulinum*, *Lichen islandicus*, *Belladonnae radix*).

- **drogy amorfní** - což jsou různé rostlinné a živočišné produkty bez stavby buněčné. V rostlinném a živočišném těle se tvoří jako přirozené – fyziologické produkty (*Resina mastix*), nebo jako chorobné – patologické produkty po násilném zásahu do normálního života rostliny (*Balsamum peruvianum*). Mezi amorfní drogy řadíme také látky získané z rostlinných a živočišných surovin destilací, tavením, lisováním, extrakcí, zahuštěním apod. (*Menthae etheroleum*, *Adeps suillus*, *Cacao oleum*, *Chrysarobinum*, *Liquiritiae succus*).

### 2.1.2 Klasifikace podle způsobu použití

Podle způsobu použití dělíme drogy na:

- **léčivé**, které slouží k izolaci účinných látek, nebo k přípravě léčivých přípravků (extrakty, tinktury), případně přímo k léčení. Podle intenzity fyziologického účinku se dělí léčivé drogy na jedovaté a nejedovaté, avšak určit přesnou hranici mezi oběma skupinami je obtížné, protože toxicita závisí v převážné míře na použitých dávkách.

- **užitkové**. K technickým účelům se používají např. pryskyřice, oleje (výroba barev a tmelů), drogy tríslovinné (koželužství). V potravinářství se používají drogy s obsahem silic, stomachik a cholagog, v kosmetice a parfumerii se upotřebují čisté silice resp. jejich podíly, dále tuky, oleje a vosky.

Rostlinná léčiva lze dále podle způsobu použití rozdělit do dvou skupin:

a) **léčiva založená na chemicky čistých látkách**, získaných izolací z vyšších rostlin a hub. Tato forma přírodních léčiv v současnosti převládá. Umožňuje dosažení rychlého účinku, exaktní dávkování a standardnost.

b) **léčiva, jejichž základem jsou vegetabilní drogy, extrakty nebo komplexy čistých látek**. Tyto nacházejí uplatnění i v dnešní době v následujících případech:

- pokud mají příznivější účinek než čisté látky, zejména pro obsah koefektorů, tj. látek přítomných v rostlině často v nepatrných kvantech, neschopných izolovatelných, které působení



hlavního nositele účinku zvyšují (např. léčiva ze skupiny anthrachinonových laxativ, siličných karminativ, antiseptických silic).

- je-li příprava čisté látky neekonomická nebo technologicky obtížně zvládnutelná (např. saponinová diuretika a expektorancia, hořčiny).

- není-li dosud identifikovaná účinná látka a zvládnuta její izolace, resp. syntetizován chemický analog.

- jde-li o dosažení pomalu nastupujícího a prodlouženého účinku (*Belladonnae extractum* místo čistého alkaloidu, komplex glykosidů z *Digitalis* místo čistého digoxinu, extract z guarany oproti aplikaci kofeinu).

Vlastní produkce drog je velmi složitá. Je třeba vyhledat dostatečné zdroje surovin a navrhnout a připravit jejich racionální a efektivní využití. Ve spolupráci se zemědělskými odborníky se zavádí pěstování vhodných vysoce výnosných odrůd léčivých rostlin, zajišťují správné postupy jejich sklizně a zabezpečuje se úprava drog, jejich skladování a kontrola jakosti.

Na těchto úkolech se kromě farmaceutů podílejí sběrači a drobní pěstitelé. Rozhodujícím činitelem pro produkci rostlinných drog se stává zemědělská velkovýroba. Protože tyto práce často přesahují rámec zdravotnictví, jsou v zájmu koordinace činnosti jednotlivých složek státních orgánů a společenských organizací řízeny při Ministerstvu zdravotnictví ČR Ústředním poradním sborem pro léčivé rostliny.

## 3 ZDROJE PŘÍRODNÍCH LÉČIV

### 3.1 Rostlinné zdroje

Zdrojem převážné většiny přírodních léčiv jsou vyšší rostliny a houby. Podle současných vědomostí existuje asi 250 000 druhů vyšších rostlin, přibližně v 300 čeledích a 10 500 rodech. Odhaduje se, že i přes velmi rychle se rozšiřující fytochemická bádání a četnou literaturu, přinášející stále nové údaje o obsahových látkách rostlin, bylo dosud prozkoumáno jenom 40 až 45 % zemské flory. Pochopitelně není možné zkoušet jeden rostlinný druh po druhém, neboť naše prostředky nejsou takové, aby stačily na systematické zhodnocení celé bohatosti naší flory. Je nutno použít určitých vodítek, jako je příbuznost rostlin, dávající určitou naději na výskyt stejných nebo podobných látek, ověřování starých empirických zkušeností, v nichž může být obsaženo racionální jádro, náhodně zjištěný silný fyziologický účinek některých rostlin nebo hledání vlastních surovinových zdrojů mezi rostlinami, o nichž je známo, že žádanou látku obsahují. K tomu pak přistupují otázky spojené s pěstováním a šlechtěním.

Přehled léčivých rostlin a z nich získaných léčiv, uvedených v lékopisech a seznamech hromadně vyráběných léčivých přípravků, dokumentuje široký časový úsek v jejich používání. Některé se udržely od dob Řeků a Římanů (zvláště rostliny siličné a používané jako kořeniny), pro současnost stále aktuální a významný zdroj léčiv ovlivňujících srdeční činnost – *Digitalis* byl zaveden do terapie koncem 18. století. Jiná farmakologicky aktivní léčiva, např. *Cinchona* (chinin) nebo *Cephaelis ipecacuanha* (emetin) byla důsledkem zvýšeného cestování a koloniálních expanzí. Některé další rostliny, např. *Rauwolfia*, byly velmi dlouho používané v lidové medicíně, ale do oficiální terapie se dostaly jejich obsahové látky (reserpin) relativně pozdě. A nakonec v polovině minulého století objevené obsahové látky vysoké terapeutické hodnoty, např. vinblastin a vinkristin z *Catharanthus roseus*, nebo polosyntetické produkty, např. steroidní hormony, pro jejichž přípravu slouží jako výchozí materiál přírodní látky. Aktuálně lze zmínit např. artemisinin jako terapeutikum malárie založené na znalostech tradiční čínské medicíny. Ze současnosti lze uvést také skupinu přírodních látek, které vykazují významné kancerostatické účinky.

Z hlediska systematické botaniky pochází převážná většina přírodních léčiv z rostlin semenných (Spermatophyta). V rámci tohoto oddělení je počet druhů poskytujících léčiva nerovnoměrně rozdělen mezi dvě pododdělení:

**nahosemenné** (Gymnospermae), které produkují zejména některé silice pryskyřice a alkaloid efedrin, a

**krytosemenné** (Angiospermae), které se dále dělí na jednoděložné (Monocotyledonae) a dvouděložné (Dicotyledonae), které produkují převážnou většinu přírodních léčiv, což platí zvláště o dvouděložných rostlinách. Z rostlin stélkatých (Thallophyta) představují významnou skupinu houby (Fungi), produkující nejen velký počet důležitých antibiotik, ale používaných ve farmacii v řadě dalších oblastí (mikrobiální přeměny cukrů, steroidů a terpenů, nebo jako producenti zdrojů bohatých na vitaminy a proteiny).

Řasy (Algae) jsou zdrojem omezeného počtu drog (agar, alginová kyselina), ale lze očekávat, že v budoucnu se farmakologické vlastnosti této velké skupiny vodních rostlin prozkoumají a využijí. Lišejníky (Lichenes) se až na výjimky v medicíně nepoužívají, i když mnohé z nich vykazují slabé antibakteriální účinky. Mechy (Bryophyta) se prakticky nevyužívají.

Z rostlin cévnatých (Cormophyta) se z kaprad'orostů (Pteridophyta) užívá zřídka *Lycopodium* a některé druhy rodu *Equisetum* a *Dryopteris*.

### **3.2 Živočišné zdroje**

Živočišné zdroje skýtají jednak tradiční farmaceutické látky jako je želatina, vosk z ovčí vlny, včelí vosk a košenila, větší význam však mají jako zdroje hormonů, enzymů, vitaminů a sér. Surovinami pro jejich izolaci jsou živočišné orgány – žlázy poraženého dobytka (nejčastěji hovězího a vepřového, méně z ovcí a koní), které se ihned po vyjmutí zpracovávají. V opačném případě se konzervují zmrazením až do doby zpracování. K přípravě některých léčiv se používají živočišné produkty a mezi významná léčiva patří antitoxické globuliny lidského či zvířecího původu a krevní deriváty, připravené z různých frakcí lidské krve.

### **3.3 Moře jako zdroj léčiv**

Tak jak se staly pozemní zdroje člověku prostředkem k naplňování jeho potřeb, tak bude postupně využívat i moře, zvláště vzhledem k tomu, že pokrývá okolo tří čtvrtin zemského povrchu, čímž je dána jeho obrovská kapacita. Hlavní důraz je zaměřen na produkci potravy. Takový výzkum je nutně multidisciplinární a zahrnuje rovněž zdroje nových léčiv a ostatních farmakologicky zajímavých sloučenin.

Dřívější obyvatelé Řecka, Japonska, Číny a Indie využívali mořské prostředky jako zdroje léčiv. V současné medicíně se používají agar, alginová kyselina, carragen, protamin sulfát, vorvaňovina (*Cetaceum*) a rybí tuk z jater tresek a platýzů.

Většina "mořského výzkumu" je na vzestupu a publikované zprávy oznamují výsledky biologického skríningu surových extraktů či frakcí, získaných z mořské flory i fauny. Mořský výzkum má některé specifické problémy, které souvisejí se sběrem pokusného materiálu, jeho identifikací a konzervací, dále s prostředím, kde se sběr provádí a které se značně mění nejen během ročních období, ale i během dne a které je vystavené stále většímu znečišťování. Mořský výzkum, kterému je připisován mimořádný význam, je prováděn ve zvláštních ústavech a laboratořích pro tento účel vytvořených. Podle literárních pramenů se výzkum soustřeďuje na látky ovlivňující centrální nervový systém, kardiovaskulární systém a s účinky antimikrobiálními, antivirovými a kancerostatickými.

### **3.4 Buněčné kultury jako zdroje léčiv**

Z pletiv různých částí rostlin lze odvodit kalusové kultury tvořené nediferencovanou masou buněk rostoucích na polotuhém médiu, nebo kultury buněčné, rostoucí v kontrolovaných, tekutých, sterilních půdách. Udržování takových kultur vyžaduje dodávání potřebných anorganických i organických živin, včetně růstových faktorů. V případě buněčných "submersních" kultur je žádoucí aerace, samozřejmě při zachování sterility živného prostředí.

Přestože buňky v buněčných kulturách nejsou diferencované, obsahují všechny genetické informace přítomné v buňkách intaktní rostliny. Vhodným měněním nebo kombinací

růstových látek lze donutit buňky k diferenciaci, tj. k tvorbě kořenů, výhonků a nakonec kompletních rostlin, schopných všech životních funkcí.

Genetické informace řídící tvorbu sekundárních metabolitů jsou rovněž přítomny v nediferencovaných buňkách, a když se je podaří zaktivizovat, lze zaznamenat produkci některých látek. V posledních desetiletích probíhá intenzivní studium zaměřené na možnost využití buněčných kultur jako producentů léčiv. Buněčné kultury pěstované ve sterilních, definovaných podmínkách, nepodléhají vlivům negativních exogenních faktorů jako "klasicky" pěstované rostliny, nejsou ovlivňovány ročním obdobím a nejsou napadány škůdci. Přes uvedené přednosti a enormní snahu řady vědců nutno konstatovat, že byla popsána produkce celé řady významných léčiv buněčnými kulturami, ale v množstvích převážně stopových. Předpokládalo se, že buňky vyšších rostlin budou schopny produkovat metabolity, podobně jako houby produkují antibiotika. Tento předpoklad se však nesplnil. Problém bude zřejmě v tom, že dělicí se buňka, jak je přítomna v kultuře, je biochemicky a morfoloicky nediferencovaná a neprodukuje sekundární metabolity vůbec. Toto zjištění je v souladu s poznatky o fyziologii rostliny jako celku, kdy buňky aktivních meristémů (dělivá pletiva) sekundární metabolity zpravidla neobsahují, a ty se objevují až v buňkách morfoloicky diferencovaných (hlavně vakuolizovaných) a biochemicky modifikovaných. Kromě dělicích se buněk jsou ostatní buňky v buněčné kultuře schopné vakuolizovat, což je významné z hlediska ukládání sekundárních metabolitů (opět analogie s intaktní rostlinou). Z uvedeného vyplývá, že přítomnost malých množství sekundárních metabolitů v buněčných kulturách lze vysvětlit diferenciací části buněk, které ovšem pozbyly schopnost dále se dělit a růst. Ani podání vhodných prekurzorů ke studovaným buněčným kulturám nepřineslo zvýšení produkce sekundárních metabolitů, což opět demonstruje skutečnost, že dělicí se buňky v submersních kulturách nejsou dostatečně biochemicky diferencované, aby mohly nabízené prekurzory využít.

Možnosti využití buněčných kultur jako producentů přírodních léčiv jsou v současnosti malé. I přes neúspěchy je potřebné ve studiu buněčných kultur pokračovat a snažit se o poznání mechanismů, které uvádějí v činnost genetické informace ovlivňující tvorbu sekundárních metabolitů. Kromě toho nabízejí buněčné kultury další možnosti biologického studia. Jde o perspektivní směr výzkumu, zřejmě však vyžadující studium na molekulární úrovni za spoluúčasti genetiky a biofyziky.

Příklady vybraných sekundárních metabolitů produkovaných buněčnými kulturami:

Shikonin (naftochinon), *Lithospermum erythrorhizon* Siebold & Zucc.

Nikotin (alkaloid), *Nicotiana* sp.

Ubichinon (benzochinon), *Nicotiana* sp.

Taxol (diterpenický alkaloid) *Taxus brevifolia* Nutt.

Berberin (alkaloid), *Coptis japonica* (Thunb.) Makino

## 4 METODOLOGIE FARMAKOGNOZIE

Každý vědní obor má metody, kterými poznává a studuje předmět svého zájmu. Farmakognozie integruje a využívá metodiky z oblasti všeobecných přírodovědných disciplín a ve výzkumné činnosti úzce spolupracuje s farmakologií. Jejím specifickým znakem je to, že přírodní látky vidí ve vztahu k jejich interakci se živou hmotou. Ve farmakognozii se uplatňují:

### 4.1 Metody vyšetřovací

Do této skupiny se zařazují makroskopický popis charakteristických morfologických znaků a organoleptické zkoušky, dále mikroskopická analýza podávající popis anatomické struktury a konečně správné určení a systematické zařazení studovaného materiálu, vycházející z výsledků předcházejících pozorování.

Při použití těchto metod se uplatní znalost morfologických znaků, tj. postavení, tvaru a stavby jednotlivých rostlinných orgánů. Tyto znaky jsou někdy typické pro celé rostlinné čeledě nebo rody, ale lze podle nich většinou bezpečně určit i jednotlivé druhy. Bezpečně se tyto znaky posoudí při laboratorních identifikačních zkouškách po regeneraci příslušné rostlinné části po namočení ve vodě. Při určitých zkušenostech postačí znalost morfologických znaků i k identifikaci drogy řezané, zvláště v kombinaci s organoleptickými zkouškami. Charakteristické znaky jsou kromě barvy povrchu i vnitřku nebo lomu podzemních orgánů, u listů tvar okrajů, stavba žilnatiny, tvar a délka řapíku, tvar a tloušťka čepele, množství a tvar trichomů a další. Pro některé drogy je typický charakteristický zápach, který může v některých případech poukázat na znehodnocení drogy. Chuť ulehčí identifikování drog obsahujících látky charakteristicky chutnající, jako např. hořčiny, slizy, třísloviny, silice nebo oleje. Pomocí chuti se některé drogy hodnotí kvantitativně (drogy s obsahem hořčin).

Mikroskopem se pozoruje anatomická stavba rostlinných orgánů a tvar jejich pletiv. Typické znaky se objevují jak na povrchu částí drog (tvar pokožkových buněk, odění), tak na řezu drogou, ale i v drogách práškovitých. U práškovatých a práškovitých drog identického chemického složení (listové drogy s obsahem tropanových alkaloidů, listové

drogy rodu *Malva* s obsahem slizů, skupina škrobů) je mikroskopie často jediný možný způsob jejich vzájemného rozlišení.

Na základě výše popsaných způsobů se droga identifikuje, určí se její matečná rostlina a čeleď. V případě zájmu o studium obsahových látek "nových", dosud neprobádaných rostlin, jejichž identifikace není jednoznačná, třeba kategoricky požadovat spolupráci se systematickými botaniky, za účelem správného určení pokusného materiálu. Je to nejenom jeden z faktorů zajišťujících reprodukovatelnost výsledků, ale zcela logicky i první článek výzkumné činnosti v oblasti fytochemie.

## **4.2 Metody hodnotící**

K nim patří důkaz obsahových látek a stanovení jejich obsahu v droze. K důkazu obsahových látek se používají metody fyzikální (mikrosublimate, fluorescence, chromatografie), metody biologické (hemolytická aktivita, aglutinační účinek) a metody chemické (barevné a srážecí reakce po předchozí extrakci dokazovaných látek). V některých případech lze důkaz provádět histochemicky, kdy po přidání činidla k mikroskopickému preparátu drogy dochází k charakteristickému zbarvení obsahu buněk, ve kterých jsou přítomné hledané látky.

Stanovení obsahu účinných látek v drogách se provádí buď přímo, nebo se nepřímo zjišťuje jejich množství nebo terapeutická hodnota drogy. Používají se k tomu různé fyzikální, chemické a biologické metody, jejichž výběr se řídí povahou stanovované látky. Jsou to převážně běžné analytické metody používané všeobecně ke stanovování organických látek. Biologické metody se používají tam, kde chemické stanovení nedá požadovaný údaj o účinnosti drogy (adstringentní účinek tříslovin), nebo kde obsahové látky většinou větší molekulové hmotnosti se stanovují chemickými metodami obtížně (saponiny), případně tam, kde jeden typ biologického účinku je dán celou skupinou strukturně zcela odlišných látek (hořčiny).

Z rámce uvedených metod se vymyká "Stanovení extraktivních látek", které se používá tam, kde jde o celý komplex účinných látek v droze, nebo tam, kde dosud není nositel účinku znám nebo zatím neexistuje vhodná metoda k jinému stanovení.



### **4.3 Metody užívané při výzkumu přírodních léčiv**

Současný výzkum přírodních léčiv se zaměřuje na získání čistých, terapeuticky účinných látek. Mezi používané metody patří ve vzájemné následnosti: předběžné zkoušky biologické aktivity (má význam pro výběr materiálu k dalšímu zpracování), dále extrakce, separace a izolace obsahových látek z pokusného materiálu, detekce izolátů, jejich charakteristika a identifikace a konečně stanovení biologické aktivity jednotlivých čistých látek (provádí se ve specializovaných biologických a farmakologických pracovištích). Mezi výzkumné metody farmakognozie patří rovněž studium mechanismu tvorby účinných látek v rostlinách.

Předběžné zkoušky biologické aktivity se dělají v souvislosti s potřebami současné medicíny. Hledají se především látky vykazující cytostatickou, antihypertonickou, antiarytmickou, antiflogistickou, antimikrobiální, antifungální a antivirovou aktivitu. Existují laboratoře i celé ústavy, zaměřené na vybranou skupinu látek s určitým farmakodynamickým působením. Účelem předběžných zkoušek (na základě spolehlivé metodiky) je vybrat pro další výzkum z ohromného množství flory jenom ty zástupce (rody, někdy jen druhy), které vykazují požadované pozitivní účinky. I přes tuto "vstupní filtraci" se mnohdy stane, že se vezmou do práce rostliny, jejichž obsahové látky byly popsány již dříve u jiných druhů, a buď se již využívají, nebo pro nežádoucí vedlejší účinky jsou v terapii nebo prevenci nepoužitelné. Výběr rostlinného materiálu se i přes enormní snahu po efektivnosti, zahrnující i využití počítačů, stále děje převážně na základě příbuznosti druhů a rodů, hledáním racionálního jádra ve zdrojích lidového léčitelství a náhodným výběrem, který je navíc pro některé státy limitován domácí florou. Významnou roli hraje i zkušenost a intuice toho, kdo určuje směr a předmět výzkumu.

Po výběru materiálu se tento nasbírání v dostatečném množství a zvolí se vhodná metoda, která umožní oddělení látek aktivních od balastních. Výhodný je případ, kdy aktivní látky lze z materiálu získat destilací, např. s vodou nebo s vodní parou, nebo krystalizací, když v roztoku je dostatečné množství sledované látky a tato je ochotna krystalizovat. Uvedené příklady jsou vzácné a většinou nezbyvá nic jiného, než připravit některou z extrakčních metod výtazek, který obsahuje co nejvíce aktivních látek a co nejméně látek balastních. Výběr extrakčního činidla se řídí podle rozpustnosti látky, kterou máme získat. Je pravidlem, že získané extrakty jsou více či méně bohatou směsí rostlinných látek a je třeba je dále dělit. Za tím účelem se používá dělení směsi roztřepáváním mezi vzájemně se nemísitelná rozpouštědla a konečně nejpoužívanější metoda k dělení látek – sloupcová chromatografie.

Detekce jednotlivých frakcí a v konečné etapě jednotlivých látek se provádí podle charakteru a znalostí o hledané látce buď biologicky, fyzikálně nebo chemicky. Po získání dostatečného množství čisté látky se tato charakterizuje zjištěním fyzikálních konstant (teplota tání, optická aktivita) a v další etapě návrhem a důkazem struktury. Základem pro návrh struktury jsou výsledky spektrálních měření (spektra hmotová, ultrafialová, infračervená, Ramanova a jaderná magnetická rezonance). Pro určování konstituce a konfigurace se využívají optická aktivita, optická rotační disperse, cirkulární dichroismus a dipólový moment. Nedílnou součástí strukturní analýzy je studium degradačních produktů izolátů. Správnost navržené struktury se ověřuje syntézou látky a shodou vlastností přírodního a syntetického produktu. Popsaný postup se uplatňuje přibližně od r. 1950. V posledních letech bylo studium struktury organických látek zefektivněno využíváním rentgenové strukturní analýzy, která představuje ve spojení s počítači špičkovou metodu, protože pro určení struktury se vystačí s miligramovým množstvím látky ve formě monokrystalu. Význam této metody se umocňuje v případech, kdy se získá z rostlinného materiálu nepatrné množství aktivní látky, která stačí právě na vyřešení struktury, jíž lze použít jako předlohu pro syntézu. Po získání požadovaného množství látky se přistoupí k charakterizaci biologické aktivity. To se děje převážně ve farmakologických a biologických specializovaných pracovištích. Závěrem této části třeba uvést, že přibližně z deseti tisíc zkoumaných přírodních látek se jedna uplatní jako léčivo v humánní medicíně.

Metody vyšetřovací a ohodnocovací jsou náplní praktických cvičení, kde se provádějí na terapeuticky a ekonomicky nejdůležitějších drogách. Metody užívané při výzkumu přírodních léčiv rovněž pronikají do laboratorních cvičení, avšak vzhledem k časovým možnostem a materiálové náročnosti se realizují v značně zjednodušeném provedení. Možnost seznámit se s nimi v plné šíři mají studenti, kteří se na farmaceutických fakultách zapojí do činnosti ústavů zabývajících se farmakognozií.

#### **4.4 Metody technologie léčivých rostlin**

Technologií léčivých rostlin rozumíme jednak všechny postupy používané při získávání základních materiálů a jejich postupném zpracování v drogy, jednak vlastní technologii drog, tj. jejich konservaci, třídění, úpravu a uchovávání.

Rostlinné materiály získáváme dvojí cestou, a to sběrem rostlin rostoucích volně v přírodě a pěstováním rostlin v kulturách.

#### **4.4.1 Sběr rostlin divoce rostoucích**

Při sběru divoce rostoucích rostlin je bezpodmínečně nutná znalost rostlin, která vyloučí nebezpečí případné záměny. Sbírají se jen rostliny nebo jejich části dobře vyvinuté, nepoškozené a neznečištěné, za suchého počasí. Sběr se provádí v době, kdy je obsah účinných látek nejvyšší. Každý rostlinný druh se ukládá odděleně. Nasbíraný materiál se nestlačuje a suší se nejčastěji v tenkých vrstvách v proudícím vzduchu při normální teplotě. Při sběru rostlin obsahujících látky se silným fyziologickým účinkem třeba postupovat zvlášť opatrně a nesvěřovat ho školní mládeži. Vždy je třeba zachovávat ochranné zásady, sbírat šetrně, aby byla zabezpečena další existence příslušných rostlin na lokalitě. Sbírat lze se souhlasem majitele pozemku, s výjimkou chráněných oblastí, kde se nesmí sbírat žádné rostlinné druhy. Ve volné přírodě se nesmí sbírat rostliny zákonem chráněné a z rostlin chráněných částečně se smí sbírat jen jejich nadzemní části, aniž by se poškodily orgány podzemní.

Získávání rostlinných materiálů sběrem z volné přírody je však stále obtížnější, protože vyžaduje mnoho lidské práce bez možnosti mechanizace. Obtíže se vyskytují i v souvislosti se správným sušením nasbíraného materiálu a s jeho dopravou.

#### **4.4.2 Pěstování léčivých rostlin**

I když pěstování léčivých rostlin je otázkou zemědělskou, farmakognozie se stále na této problematice významně podílí, hlavně poskytováním specifických informací o tvorbě účinných látek, faktorech, které ji ovlivňují a o způsobech zpracování rostlin v kvalitní drogu. Zemědělská produkce léčivých rostlin má stále větší význam nejen pro naši farmacii při zajišťování surovinových zdrojů léčiv, ale stává se významným činitelem ekonomickým z hlediska zahraničního obchodu.

K úspěšnému pěstování jednotlivých druhů léčivých rostlin je třeba jednak shrnout botanické znalosti o příslušné rostlině, tj. poznatky z její ekologie, biologie a fyziologie, jednak vyšlechtit výkonné a kvalitní odrůdy a připravit osivo nebo jiný množitelský materiál.

Dále je nutné zajistit pozemky s vhodným podnebím a půdou, pro každou rostlinu vypracovat soubor potřebných agrotechnických postupů, doporučit a v praxi vyzkoušet dobu a způsob sklizně, případně úpravy sklizených materiálů. Velkoplošné pěstování léčivých rostlin má řadu výhod. Je to možnost plánování a řízení produkce, možnost řízeného zvyšování kvality sklizně a hektarových výnosů a ekonomizace výroby využitím mechanizace. V polní produkci je možno zabezpečit rostlinám co nejvýhodnější podmínky růstu i vývoje, vhodnou výživou zvyšovat nejen výnosy, ale i obsah důležitých látek, moderními způsoby vymýtit plevel a ochránit rostliny před nemocemi a škůdci. Řízením doby sklizně a urychlením a automatizací posklizňové úpravy lze dosáhnout vysokou kvalitu drog. Při pěstování se dosahuje vyšší homogenita sklizených materiálů.

Při stručném výčtu jednotlivých postupů a faktorů, na které je třeba při pěstování dbát, je nutno mít na zřeteli jejich komplexní působení a vzájemné ovlivňování.

Každá rostlina vyžaduje určité prostředí, k čemuž je při jejím pěstování nutno přihlídnout a vybrat takové pozemky, jejichž klima i půda jsou pro ni vhodné. Prvním předpokladem úspěšného pěstování je proto rajonizace léčivých rostlin u nás pěstovaných, tj. určení oblastí s nepříznivějšími klimatickými faktory pro jednotlivé rostliny. Klima je určováno teplotou, množstvím a intenzitou slunečního záření, množstvím dešťových srážek, prouděním vzduchu a dalšími, méně významnými činiteli.

Neméně důležitý faktor pro pěstování rostlin je půda, a proto je třeba jejímu výběru věnovat velkou péči. Vhodnými agrotechnickými postupy se půda záměrně zlepšuje. Zásoby živin v půdě se při pěstování projeví jak na výnosech, tak na kvalitě sklizně, zejména na obsahu požadovaných látek. Při pěstování léčivých rostlin je nutno zabezpečovat dostatek živin nejen výběrem půdy, ale i jejím hnojením.

Rozmnožování léčivých rostlin se děje buď generativně, tj. semeny, nebo vegetativně. Výběr způsobu rozmnožování závisí jednak na biologii pěstované rostliny, jednak na praktických důvodech. Všeobecnou snahou výzkumníků je vyvinout takové agrotechniky pro jednotlivé rostlinné druhy, které by dovolovaly pěstování ze semen přímým výsevem na pole, protože tento způsob je nejekonomičtější. Předpokladem úspěšného pěstování je výběr správného osiva, tj. osiva vyšlechtěných odrůd, které jsou vhodné pro naše podmínky a poskytují vysoké výnosy a kvalitní drogy. Tato osiva produkují zvláštní zemědělské závody. Semena různých rostlin mají různé podmínky klíčení, které je třeba znát a respektovat.

Vegetativní rozmnožování léčivých rostlin se děje oddělováním určité části matečné rostliny, ze které pak vyrostou znovu celý jedinec. U některých rostlin je to vhodnější způsob, u některých dokonce jediný možný (máta peprná). Jednou z výhod tohoto způsobu množení je to, že všechny rostliny vyprodukované tímto způsobem si podrží vlastnosti rostlin výchozích. K nejčastějším způsobům vegetativního množení patří rozmnožování výhonky, výběžky, dělením trsů, řízky, oddenky a puky.

Další práce nastávají pěstitelům po vzejití rostlin. Je to celá řada opatření a postupů, které směřují k udržení vhodné půdní struktury, k potření plevelů a k ochraně rostlin před škůdci a nemocemi.

Při sklizni z kultur se mohou uplatnit všechny výhody polní produkce. Může být správně stanoven termín sklizně, neboť na poli lze snadno průběžně sledovat růst a stupeň zralosti, případně i množství obsahových látek, a je možno využít všechny možnosti mechanizace sklizňových prací.

Celá řada sklizených rostlinných materiálů se musí před sušením upravovat. Patří sem čištění sklizených podzemních orgánů, které se nejednou musí zbavovat i vlasových kořínků vyčesáním hrubými kartáči neb hřebeny. Některé tlusté kořeny a oddenky se před sušením rozřezávají nebo zbavují kůry loupáním. K posklizňovým úpravám je možno řadit i vytřídění nežádoucích příměsí, jako např. sdrhování listů ze sklizených natí, nebo třídění strojově sklizeného heřmánku.

#### **4.4.3 Zpracování léčivých rostlin v drogy**

Prvním předpokladem získání kvalitní drogy z nasbíraného nebo sklizeného materiálu je jeho rychlá konzervace, která omezí nebo zastaví rozkladné procesy, ke kterým dochází v rostlinné části oddělené od matečné rostliny, jako důsledek porušení přirozené metabolické rovnováhy. Nejvhodnějším a nejekonomičtějším způsobem konzervace léčivých rostlin je sušení, kterým se zbaví rostlinný materiál vody. Při správném sušení se zachovají všechny obsahové látky v nezměněném množství a rovněž původní přirozený vzhled rostlinných částí, což často indikuje kvalitu. Dobře usušené drogy se snadno přepravují a skladují.

Rychlost sušení závisí na teplotě a na relativní vlhkosti vzduchu. Probíhá tím rychleji, čím je vyšší sušící teplota a čím rychlejší je cirkulace vzduchu nad sušeným materiálem.

Vyššími teplotami se jednak urychlí sušení, ale také se zastaví činnost enzymů, které zpravidla při teplotách nad 50 °C denaturují. Hranici sušící teploty však určují farmaceuticky významné obsahové látky. Některé se při vyšší teplotě a za přítomnosti vody v pletivech snadno rozkládají, jiné těkají nebo se oxidují.

Biochemické pochody ve sklizeném, ještě nekonzervovaném materiálu jsou velmi složité a v převážné míře rozkladné. Je však znám i opačný případ, kdy po sklizni ještě dochází k tvorbě žádaných látek, což se označuje jako postmortální biosyntéza (náprstníkové listy).

Sušení léčivých rostlin po sklizni přímo na slunci je většinou nevhodné. Vhodnější je sušení ve stínu v dobře větratelných prostorech. Rychlost sušení a množství usušeného materiálu jsou v sušících prostorách nebo sušárnách odkázaných na přirozené teplo omezeny nejen plochou, kterou lze pro sušení využít, ale do značné míry i vlivem počasí. Pokud se léčivé rostliny pěstují ve velkém, je třeba zabezpečit dobré a rychlé usušení materiálů, zejména z podzimních sklizní pomocí umělého tepla. K tomu se využívá celá řada sušáren různých typů. Doba sušení je různá a kromě teploty a větrání je závislá na množství a uložení vody v surovině. Sušící teplota a způsob sušení se volí podle charakteru obsahových látek. Tak např. siličné rostliny lze sušit jen při nízkých teplotách (do 40 °C), protože jinak by ztráty způsobené vytěkáním byly značně velké. Některé rostliny obsahující látky podléhající hydrolytickému rozkladu (glykosidy) je nutno sušit rychle, nebo z počátku krátkým zahřátím inaktivovat enzymy a pak teprve sušit při teplotách obvyklých, tzn. v sušárnách při 60-70 °C. Po sušení se drogy nechají vychladnout, aby se mohly odstranit difundující zbytky vodní páry. Balí se drogy dokonale suché.

Některé drogy naopak získávají žádané látky teprve po fermentaci, při které vznikají činnosti enzymů. V takovém případě se rostlinný materiál nechává na hromadách zapařit, aby se urychlil enzymatický proces, a teprve potom se suší.

Vedle sušení existují ještě jiné způsoby konzervace (zmrazování, chemická konzervace, silážování), které se u nás při produkci drog běžně nepoužívají.

#### 4.4.4 Úprava a uchování drog

Po usušení se drogy třídí, aby se z nich odstranily nepřipustné části nebo takové příměsi, které by snižovaly jejich hodnotu. Poté jsou drogy upravovány na jednotnou velikost částic a homogenizují se, aby každý jejich podíl měl stejnou kvalitu.

Drogy, ze kterých se připravují přímo čajové nápoje nebo které slouží k přípravě čajových směsí nebo některých dalších léčivých přípravků, se rozřezávají na určitou velikost, předepsanou lékopisem, v některých případech se používají drogy práškové.

Na zvláštních řezačkách zpracované drogy se upravují na jednotnou velikost částic sítováním. Při přípravě směsí drog je nutná homogenizace, při které se drogy mísí opatrným promícháváním, aby se přitom nedrtily. Na homogenizaci třeba pamatovat i při přípravě léčivých čajů v lékárnách.

Základním požadavkem pro skladování drog je dodržení nízké relativní vlhkosti vzduchu, pokud možno nízké teploty bez větších výkyvů a ochrana před přímým působením světla a před vnikáním škůdců. Relativní vlhkost skladovacích prostorů se má pohybovat kolem 65 %, teplota by měla být v rozmezí 5 až 15 °C. Drogy obsahující prudce účinné látky je nutno uchovávat odděleně stejně jako drogy siličné nebo drogy pronikavého zápachu.

Drogy se nejčastěji uchovávají v papírových obalech, kartónových, dřevěných nebo překližkových bednách. Hygroskopické drogy se chrání před vlhkem obaly z umělé hmoty, nebo se uchovávají v plechových nádobách. V lékárnách se drogy nejčastěji uchovávají v lepenkových nebo plechových krabicích, některé ve stojátkách. Pro označování drog platí stejná pravidla jako pro označování ostatních léčiv.

Skladované drogy je třeba chránit před škůdci, z nichž největší nebezpečí představují škůdci hmyzí. K úplné dezinfekci, tzn. k zahubení hmyzu ve všech stádiích vývoje, se používají plyny. Plyny se ošetřují jak místnosti, kde jsou drogy uloženy, tak vlastní drogy. Před použitím takových drog třeba provést zkoušku na rezidua ošetřovacího prostředku.

## 5 KLASIFIKACE OBSAHOVÝCH LÁTEK ROSTLIN Z HLEDISKA JEJICH FARMACEUTICKÉHO VÝZNAMU

Mnohotvárné a rozmanité jsou výsledné produkty metabolismu živých organismů. Termínem *obsahové látky* označujeme všechny látky nalézající se v živé rostlině, živočichovi, nebo v droze, ať již je jejich význam pro živý organismus i pro praktické využití jakýkoli. Obsahovými látkami rostlin a drog jsou látky tvořící jejich základní skelet (celulóza), v případě čerstvých rostlin voda, součásti jejich živé hmoty (bílkoviny, enzymy) a produkty jejich metabolismu (látky organické i anorganické).

Kvantitativní zastoupení jednotlivých druhů látek nikterak nesouvisí s jejich skutečným významem pro rostlinu, ani s významem z hlediska farmaceutického. Některé obsahové látky, pro rostlinu nezbytné a obsažené v ní ve velkém množství, jsou často bez praktického významu a mají pouze použití technické (např. celulóza). Naopak jiné látky, vytvářené rostlinou v nepatrném množství, mohou mít výrazné fyziologické účinky, pro které se využívají v terapii.

Obsahové látky rostlin lze podle jejich významu pro zdravotnictví rozdělit do několika skupin:

1) **LÁTKY ÚČINNÉ**, označované též jako "aktivní principy", se pro svůj výrazný fyziologický účinek používají k terapii nebo prevenci nemocí či k diagnóze. Účinné látky bývají v drogách v malém množství a jsou provázeny velkým množstvím látek dalších, které jsou buď fyziologicky neúčinné (těch je převaha) nebo fyziologicky aktivní. Některé z nich mohou působit podobně, jiné doplňují nebo potencují účinek látky hlavní.

2) **KOEFEKTORY**, označované někdy jako „látky vedlejší“, ovlivňují účinek hlavní látky tak, že zlepšují její rozpustnost nebo vstřebatelnost. V této souvislosti třeba poukázat na to, že v jedné rostlině či droze se mohou vyskytovat naopak látky s účinkem antagonistickým. Např. v *Rhei radix* jsou přítomné anthraglykosidy s účinkem laxativním vedle tříslovin, které mají účinek obstipační. V takovém případě závisí konečný účinek drogy na podaném množství. V uvedeném případě *Rhei radix* – v malých dávkách převažuje účinek tříslovin, ve větších dávkách se uplatňuje účinek derivátů anthrachinonu, tj. laxativní, pro který se droga užívá.

3) **LÁTKY S VÝZNAMEM DIETETICKÝM**, jako např. cukry, tuky a proteiny.



4) Látky užívané ve farmacii jako **POMOCNÉ**, kam zařazujeme škroby nebo gummy, tedy látky bez zjevného fyziologického účinku.

5) **LÁTKY DOPROVODNÉ**, jako např. šťavelan vápenatý, lignin či různá barviva. Tyto látky mohou sloužit zvláště při identifikaci drog, event. jako pomocný ukazovatel v případě podezření na falšování.

Chceme-li použít jako léčivo drogu pro jednu látku v ní obsaženou, nebo chceme-li účinnou látku z drogy získat v čistém stavu, jsou ostatní látky v droze přítomné označovány jako **LÁTKY BALASTNÍ**.

## 6 BIOGENEZE PŘÍRODNÍCH LÁTEK

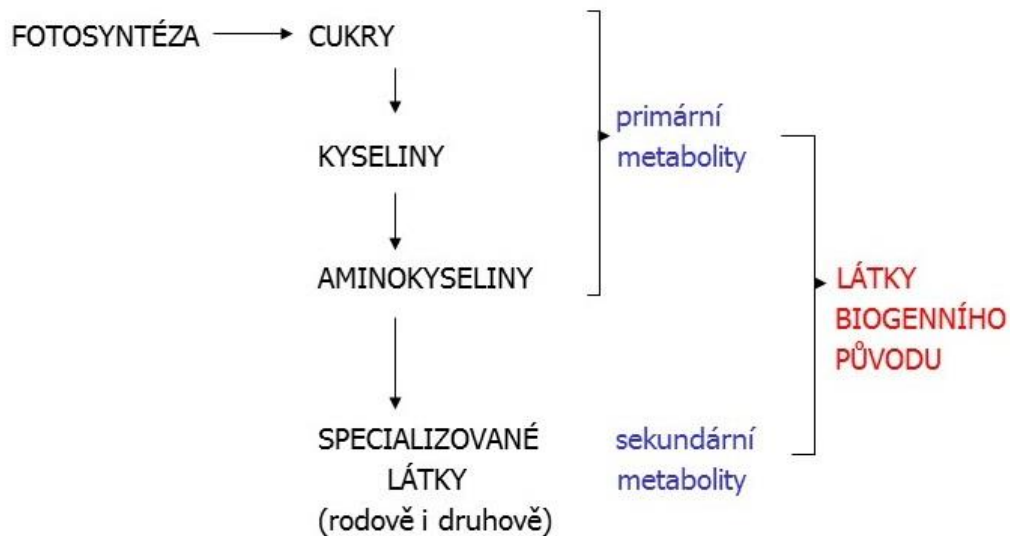
### 6.1 *Primární a sekundární metabolity*

Buňky živých organismů – rostlin, hub, bakterií, hmyzu a vyšších živočichů jsou schopné syntetizovat organické látky, z nichž mnohé mají praktický význam pro člověka a některé se pro svůj fyziologický účinek používají jako léčiva.

Prvním syntetickým pochodem přírody je **fotosyntéza**, při které využívají zelené rostliny chlorofyl a sluneční energii pro produkci organických látek z oxidu uhličitého a vody. Výslednými produkty fotosyntézy jsou cukry, které přecházejí dalšími metabolickými proměnami v jednoduché nízkomolekulární látky, především v běžné cukry, karboxylové kyseliny a aminokyseliny. Tyto jednoduché a všeobecně se vyskytující látky jsou tvořeny v procesu označovaném jako primární metabolismus a označují se proto jako **primární metabolity**. Vytvářejí výchozí materiál pro specifické, geneticky kontrolované, enzymaticky katalyzované reakce, které vedou ke značnému množství sloučenin, jež charakterizují sekundární metabolismus rostlin a označují se jako **sekundární metabolity**.

Termín **přírodní látky** se obvykle vztahuje na sekundární metabolity, tedy na látky relativně složitější struktury, které se vyskytují v malých množstvích, a jejichž přítomnost je omezena nevelkým počtem zdrojů ve srovnání s primárními metabolity.

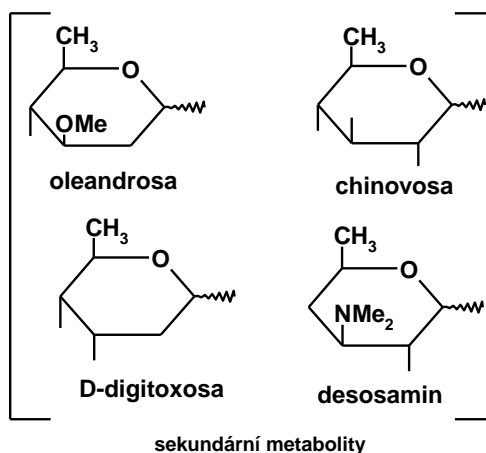
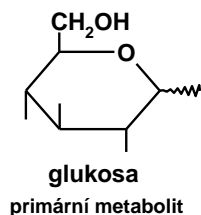
# BIOGENEZE PŘÍRODNÍCH LÁTEK



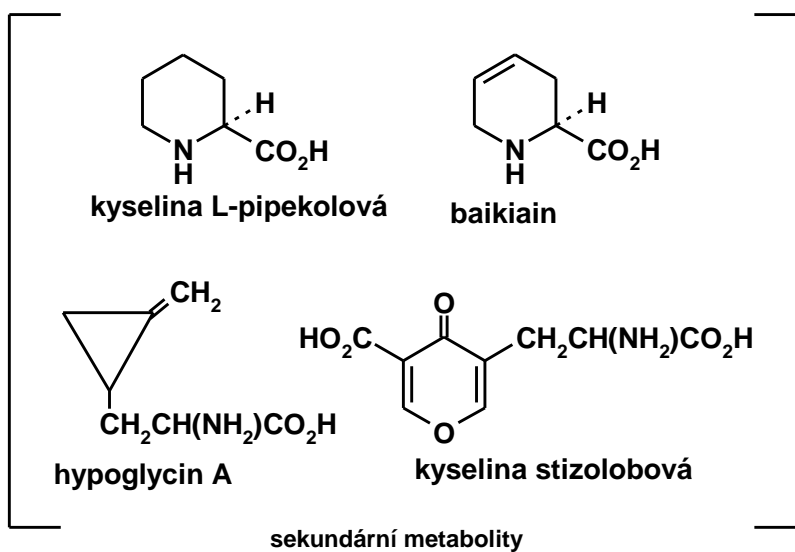
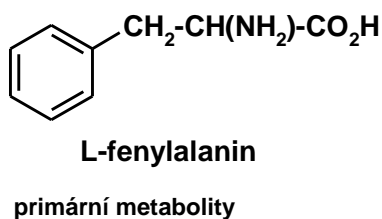
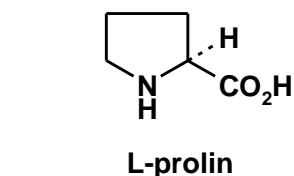
Rozlišování obsahových látek rostlin na primární a sekundární metabolity bylo poprvé použito rostlinnými fyziology. Charakterizovali tak na straně jedné substance, které lze dokázat prakticky ve všech rostlinách (nízkomolekulární karboxylové kyseliny z cyklu kyseliny citrónové, 21 aminokyselin tvořících základ proteinů, běžné tuky, lipidy, cukry a jejich deriváty), kde jsou funkčními obsahovými látkami, a na straně druhé rozmanité látky, z nichž každou lze získat pouze z určitého rostlinného druhu a které na základě tohoto na určité druhy omezeného výskytu by neměly mít všeobecnou funkci v rostlinném organismu (kafr, chinin, morfin, sinigrin a mnoho dalších).

V současnosti je rozlišování metabolitů na primární a sekundární uznáváno a jeho aplikace není omezována pouze na vyšší rostliny. Třeba však poznamenat, že mezi primárními a sekundárními metabolity není vždy ostrá hranice.

Chemie a metabolické transformace glukosy, fruktosy, pentosy a běžně se vyskytujících polysacharidů (primárních metabolitů) tvořilo v minulosti jednu z hlavních oblastí biochemického výzkumu. Nicméně blízké příbuzné, ale "vzácné" cukry jako chinovosa, oleandrosa, kladinosa, desosamin, nebo řada dalších, nalezených jako součást antibiotik a steroidních glykosidů, mají charakter originality a zřídka výskytu, což je řadí mezi sekundární metabolity.



Jiný případ lze uvést ze skupiny aminokyselin. Zatímco běžné aminokyseliny jako glycin, fenylnalanin, tryptofan, prolin a další se obvykle neoznačují termínem přírodní látka, jiné aminokyseliny, které nebyly nalezeny jako součást proteinů, ale jsou rozšířeny v rostlinné říši, např. kyselina pipekolová, baikiain, kyselina stizolobová, hypoglycin A a další, se zařazují jednoznačně mezi sekundární metabolity.



Uznává se základní význam primárního metabolismu, na který má rozmanitost organických systémů zcela nepatrný nebo žádný vliv. Primární metabolity – „biochemické sloučeniny“ jsou látky, které se vyskytují celkem vzato podle stejného vzoru od mikroorganismů přes kopytníky až k lidem, čímž vyjadřují základní podstatu jednoty živé hmoty. Naproti tomu jsou sekundární metabolity zvláštní sloučeniny z omezeného počtu zdrojů, vyjadřující individualitu druhů.

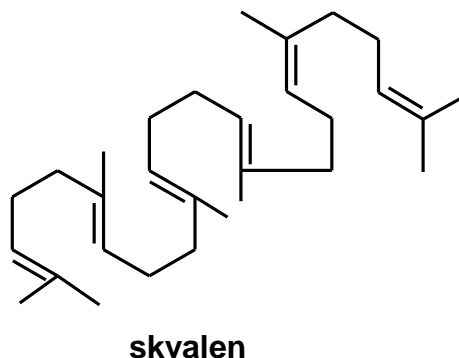
Sekundární metabolity – „přírodní látky“ lze charakterizovat jako látky:

- 1) mající ohraničený taxonomický výskyt**
- 2) pro jejich tvorbu jsou nutné specifické podmínky**
- 3) není objasněna jejich biochemická funkce v organismu, ve kterém se nalézají.**

Tak např. alkaloidy, většina rostlinných fenolických látek, terpeny, neobvyklé cukry, „vzácné“ aminokyseliny a další sekundární metabolity budí dojem, že jsou bez významu v hospodaření buňky. To však nevylučuje, že nevstupují do biochemických procesů, kde jsou odbourávány, redukovány, acylovány, alkylovány a oxidovány. Na základě současných poznatků není možné jednoznačně říci, že jsou nepostradatelné, nutné pro rostlinu, ve které se nacházejí. Mnohé rostliny neobsahují alkaloidy nebo flavonoidy či jisté druhy terpenů. Na druhé straně v mnoha případech dvě rostliny druhově blízké (někdy dokonce dva jedinci téhož druhu) mohou obsahovat nejen podstatně rozdílná množství určité látky, ale i látky zcela odlišné.

Přesto je nesprávné přijímat závěry, jak jsou někdy vyslovovány, že sekundární rostlinné produkty jsou „vraky na pobřeží metabolismu“, nebo že jsou to „afunkční anomálie“, nebo prostě „konečné produkty“ metabolismu. Naše neschopnost popsat jejich metabolickou funkci (pokud ji mají) může spočívat v tom, že jsme ji ještě nepoznali. V současnosti se připouští, že sekundární metabolity jsou součástí systému, který pomáhá rostlinám přežít a zachovat druh.

Kyselina šikimová byla ještě okolo roku 1950 popisovaná v monografiích a učebnicích jako obskurní sloučenina, vyskytující se pouze v asijské rostlině *Ilicium religiosum* – badyánovník posvátný, z čeledi Magnoliaceae. A několik let před tím se mělo za to, že skvalen je neobvyklý nenasycený triterpen, vyskytující se jenom v oleji ze žraločích jater. O obou látkách, kyselině šikimové a skvalenu dnes víme, že patří mezi nejvšeobecněji rozšířené a základní složky v metabolismu rostlin (a v případě skvalenu také v metabolismu živočichů).



Pro nás však, z hlediska farmaceutického, je důležitý poznatek, že mnohé látky ze skupiny sekundárních metabolitů mají významný fyziologický účinek, pro který se používají jako léčiva.

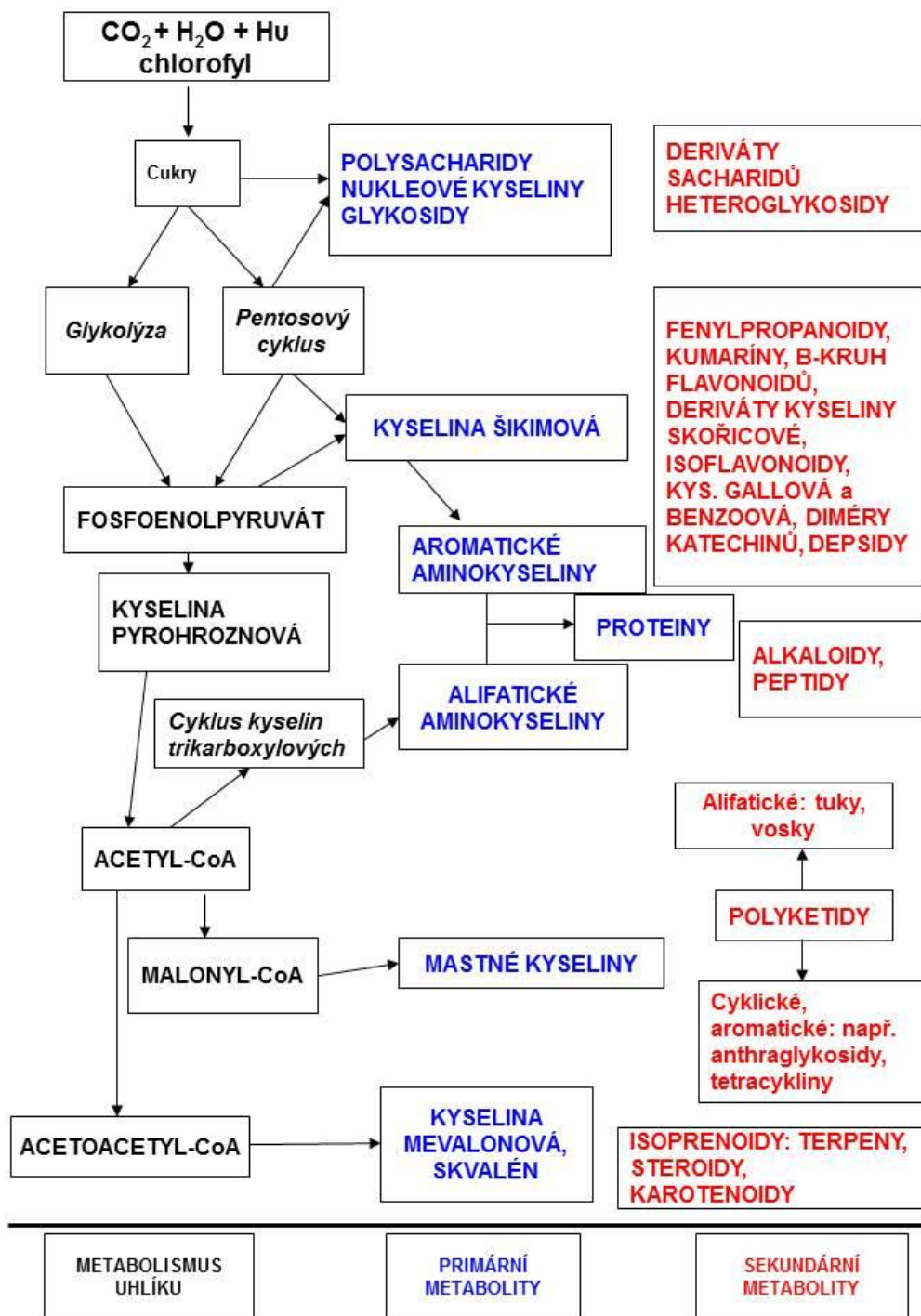
## 6.2 *Vzájemné vztahy v metabolismu rostlin*

Znalosti o povaze a tvorbě sekundárních metabolitů, jejichž rozmanitost se zdá být nevyčerpatelná, se začaly prohlubovat v padesátých letech minulého století, k čemuž kromě jiného přispělo zavedení pokusů s využitím radioaktivně značených sloučenin a studium jejich inkorporace. Největší předností této metodiky je to, že umožňuje sledovat biosyntézu jak v neporušených biologických systémech (celých rostlinách), tak v jejich jednotlivých oddělených částech (metodika orgánových kultur).

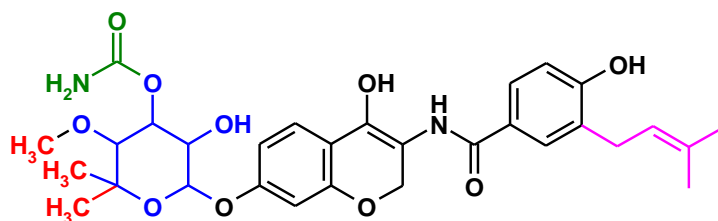
První a nejdůležitější výsledky z experimentálního studia sekundárního metabolismu spočívaly v identifikaci ohnisek tvorby v primárním metabolismu, od něhož se odvozují sekundární pochody. Dalším významným zjištěním bylo to, že sekundární metabolismus využívá velice ohraničený výběr prekurzorů a že tyto prekurzory jsou látky, mající zvláštní význam v primárním metabolismu. Na základě získaných vědomostí byly vyjádřeny vzájemné vztahy v metabolismu rostlin způsobem, který uvádí následné schéma, které je instruktivní a nedemonstruje další důležité pochody jako metabolismus vodíku a fosforu. Uvedené schéma ukazuje hlavní cesty metabolismu uhlíku, od nich odvozené primární metabolity a dále pak sekundární metabolity. Uvedený systém přivádí dohromady ve srozumitelných vztazích tak rozličné látky, jako např. skvalen a kyselinu giberellovou, nebo oxytetracyklin a kyselinu olejovou. Systém je permanentně doplňován novými poznatky, které dokazují správnost našeho nazírání na tvorbu obsahových látek v živých organizmech.

# VZÁJEMNÉ VZTAHY V METABOLIZMU ROSTLIN

## Z HLEDISKA FARMACEUTICKY VÝZNAMNÝCH LÁTEK



Většina přírodních látek může být jednoduše přiřazena k biogenetickým skupinám podle typu prekurzoru, z něhož vznikla. Známe však celou řadu fyziologicky aktivních látek, které mají více "biogenetických rodičů", jež se různě kombinují. Příkladem může být antibiotikum NOVOBIOCIN:



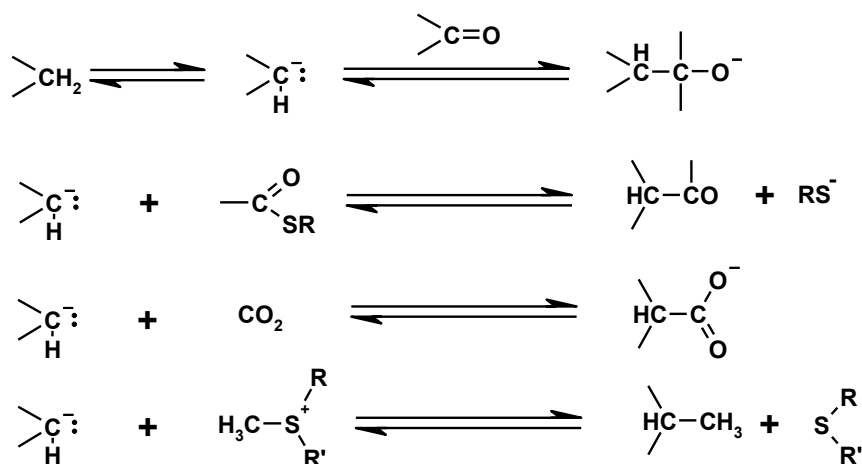
- - novobiosa - cukr vytvořený z glukosy přidáním
- - karbonamidové skupiny odvozené z metabolismu dusíku
- - C-methyl a O-methyl skupina pochází z C<sub>1</sub> zdrojů (methionin, serin, glycin)
- - 3-aminokumarin je odvozený přes tyrosin z kyseliny šikimové, která je rovněž-  
prekurzorem p-hydroxybenzoylu
- - isoprenylová skupina odvozená od kyseliny mevalonové

### 6.3 Základní biosyntetické reakce

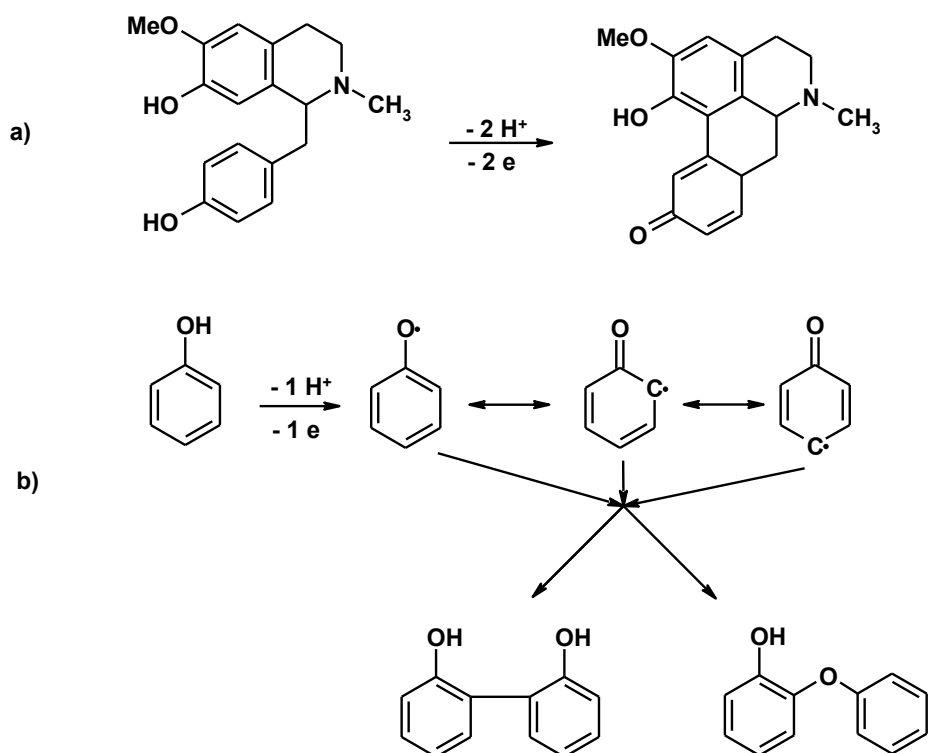
Živé organismy mají mimořádně mnohotvárné složení. Produkty jejich metabolismu nelze chápat izolovaně, ale jako součást celé řady reakcí, které jsou v převážné míře umožněny katalytickou činností enzymů. Vzhledem k omezenému počtu prekurzorů (aktivní formy kyseliny octové, mevalonové, šikimové a některých aminokyselin), z nichž vznikají přírodní látky, lze předpokládat i nevelký počet reakcí, které se v metabolické činnosti uplatňují. Většina biosyntetických transformací náleží k jednoduchým, dobře známým typům reakcí, které se dají schematicky vyjádřit následovně:



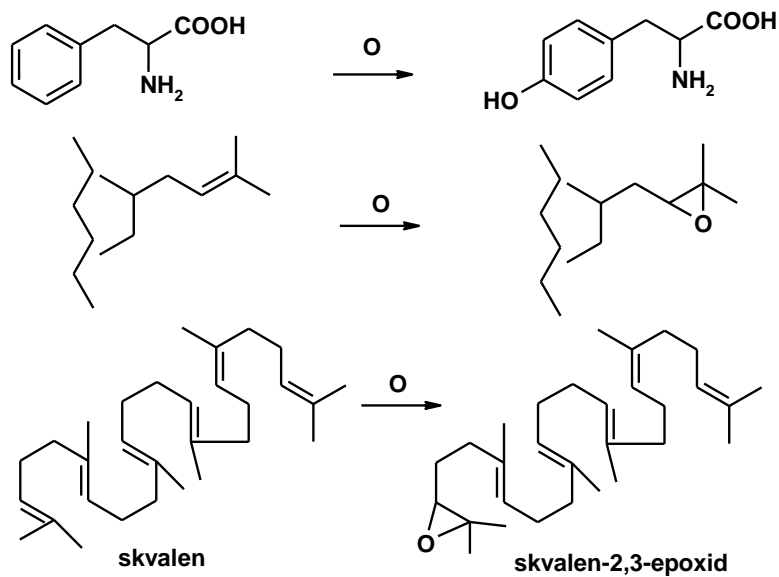
1) **Tvorba vazby uhlík-uhlík** při reakci nukleofilního methylenového seskupení s elektrofilním uhlíkovým atomem ketonu, esteru, kysličníku uhličitého nebo methylsulfoniového iontu:



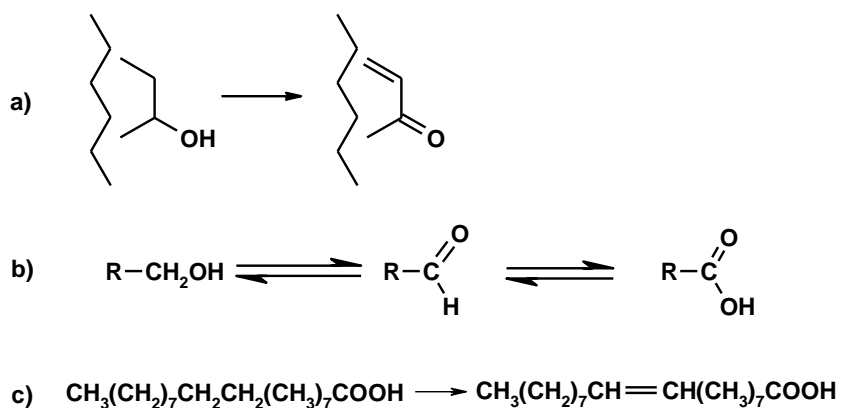
2) **Tvorba vazby uhlík-uhlík nebo uhlík-kyslík-uhlík oxidací:**



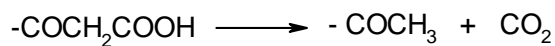
3) **Zavedení kyslíku** oxidací vazby C-H nebo přímou epoxidací dvojně vazby mezi uhlíky:



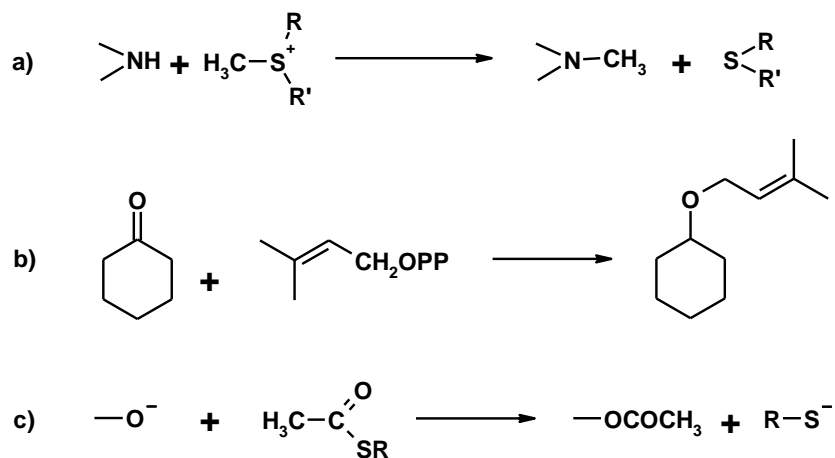
4) **Oxidace-redukce vazby uhlík - kyslík nebo uhlík – uhlík:**



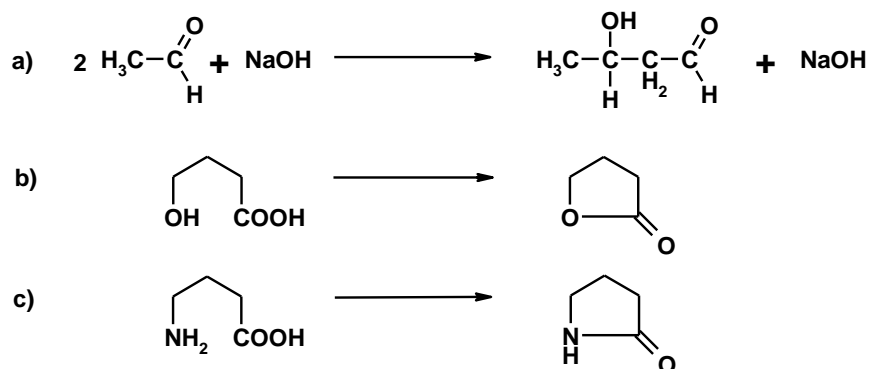
5) **Decarboxylace ketokarboxylových kyselin:**



6) Alkylace (methylace, isopentenylace) a acylace nukleofilních atomů dusíku a kyslíku:



7) Spontánní reakce (probíhající *in vitro* při laboratorní teplotě), jako aldolová kondenzace nebo tvorba laktonů a laktamů:

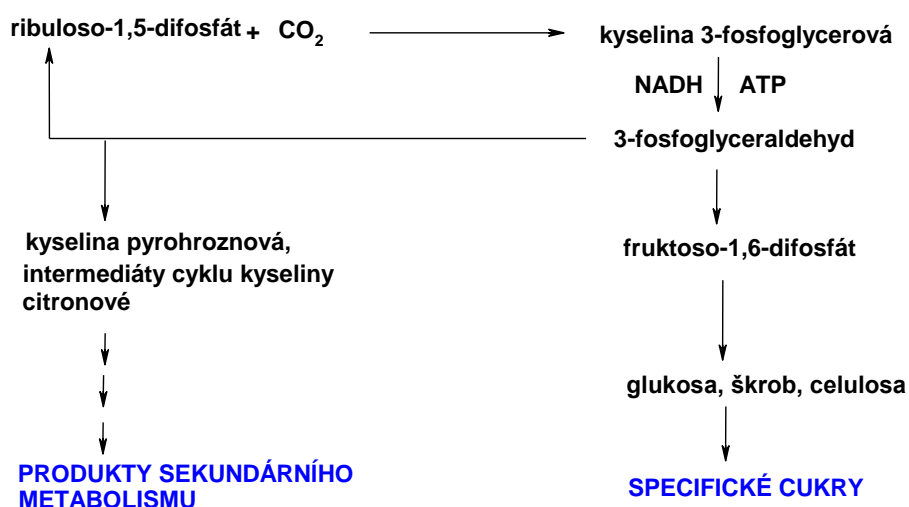


## 7 VÝZNAM PRIMÁRNÍHO METABOLISMU PRO TVORBU PŘÍRODNÍCH LÁTEK

Vzhledem k vzájemné souvislosti a návaznosti metabolických pochodů v živých rostlinách není možné nadřazovat z hlediska tvorby přírodních látek jeden proces primárního metabolismu nad druhý. Proto bude poukázáno na některé biosyntetické mechanismy a na ta místa primárního metabolismu, která mají pro tvorbu sekundárních metabolitů bezprostřední význam.

### 7.1 *Metabolismus cukrů*

Obecné aspekty metabolismu cukrů jsou probírány v biochemii. Zde je třeba poukázat na souvislost metabolismu cukrů s cyklem kyseliny citrónové, kde z některých intermediátů sledem dalších reakcí vznikají přírodní látky:

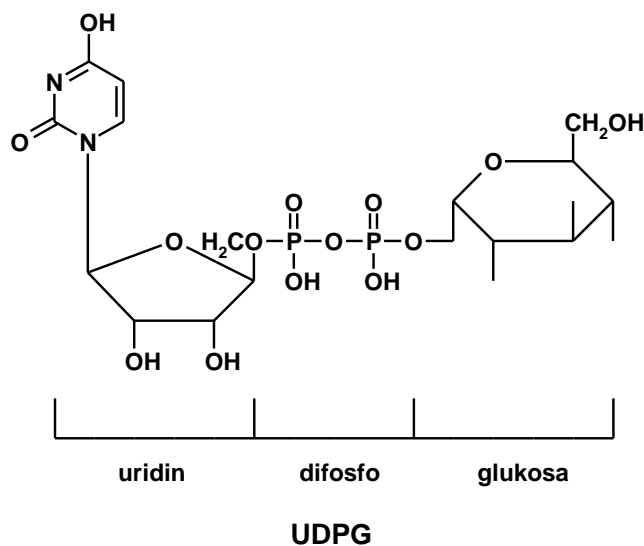


#### 7.1.1 Tvorba glykosidů

Biosyntéza glykosidů zahrnuje vytvoření aglykonu a jeho spojení s cukerným zbytkem. V přírodě hojně rozšířené glykosidy (mezi které lze zařadit i polysacharidy) ukazují, že v rostlinách existují zcela běžně mechanismy ovlivňující připojení zbytku cukru na kyslík

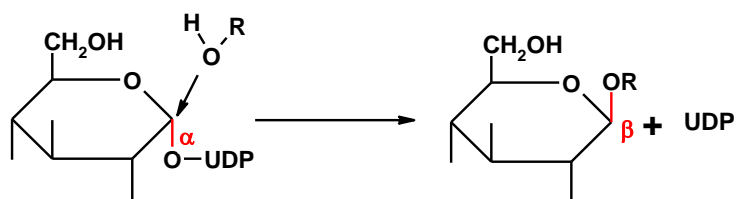
dalšího cukru (výsledkem jsou di- až polysacharidy), nebo na kyslík fenolického či alkoholického hydroxyly, dále na síru, dusík nebo uhlík, výsledkem čehož jsou glykosidy.

Látka, která se nejčastěji podílí na reakci tohoto druhu je **uridindifosfoglukosa (UDPG)**, která je donorem glukosy v procesu nazvaném transglykosylace.

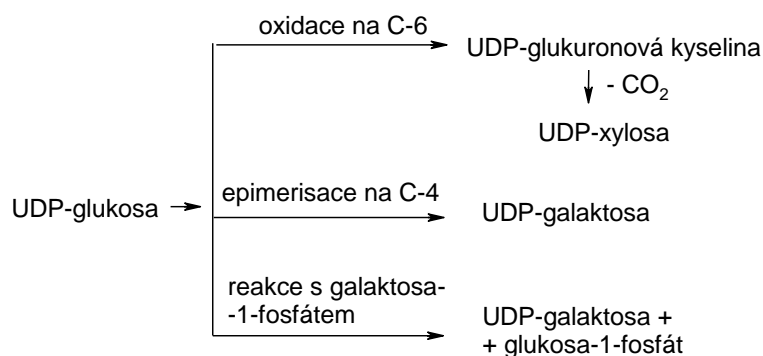


Jsou známy další sloučeniny, typově stejné, mající tutéž funkci - **purin** nebo **pyrimidin-  
-ribosa-PP – cukr**.

UDPG má  $\alpha$ -orientovanou vazbu mezi C-1 glukosy a UDP seskupením. Uvolnění UDP nukleofilním atakem na C-1 cukerného zbytku má za následek změnu konfigurace na C-1 a vytvoření  $\beta$ -glukopyranosidu:



Cukerné nukleotidy mají další funkce v buněčné přeměně cukrů. Transformace cukru připojeného na nukleotid může vést k oxidaci, epimerizaci a dalším reakcím, které mají za následek vytvoření nových cukerných nukleotidů.

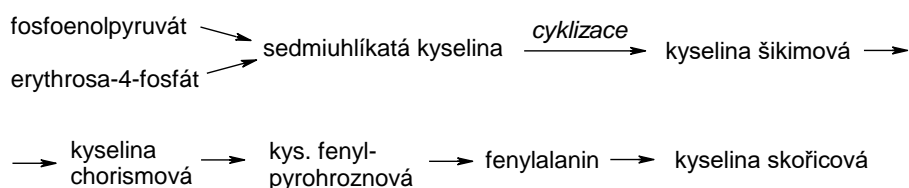


Pro rostlinu má tvorba glykosidů patrně význam detoxikačního mechanismu, jímž se většinou lipofilní toxické látky vazbou na cukry stávají rozpustnými ve vodě a mohou být transportovány do buněčné šťávy vakuol, kde jsou uloženy vedle ostatních sekundárních metabolitů. Glykosidy rovněž mohou sloužit k ukládání cukrů. A konečně nelze vyloučit ani to, že mimo vlastní glycidy mohou být některé rovněž substrátem pro dýchání. Jejich oxidačním přeměnám musí však předcházet hydrolytické štěpení.

### 7.1.2 Tříuhlíkaté sloučeniny primárního metabolismu

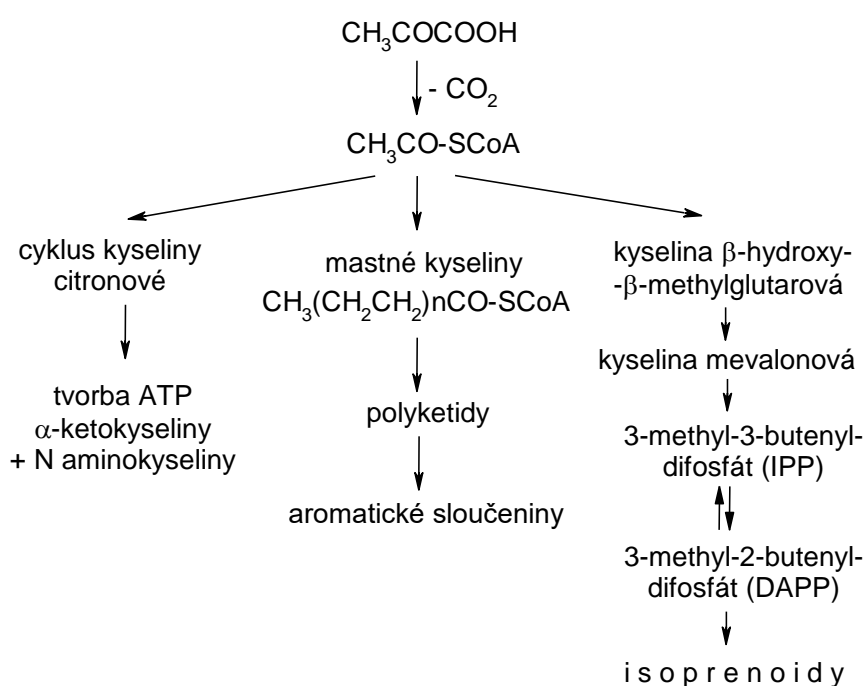
Klíčovými sloučeninami primárního metabolismu rostlin jsou cukry zapojené do fixace oxidu uhličitého (triosofosfát, kyselina fosfoglycerová, cukry pentosového cyklu). Sledem reakcí přecházejí na kyselinu pyrohroznovou, fosfoenolpyruvát a acetylkoenzym A. Tyto látky tvoří stavební kameny pro většinu přírodních látek.

Nukleofilní charakter fosfoenolpyruvátu se uplatňuje při reakci s elektrofilním aldehydickým uhlíkovým atomem erythrosa-4-fosfátu, což je pokládáno za nejvýznamnější reakci v biologických syntézách. Přes kyselinu šikimovou a fenylypyrohroznovou se tvoří převážná většina přírodních aromátů.

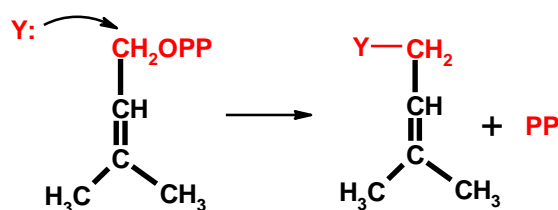


Enzymaticky katalyzovaná dekarboxylace kyseliny pyrohroznové vede k tvorbě acetylkoenzymu A, který je východiskem pro tři následné reakce značného významu:

- cyklus kyseliny citronové**, kde se tvoří ATP,  $\alpha$ -ketokyseliny a v spojení s metabolismem dusíku rovněž aminokyseliny
- tvorba polyketidových řetězců** event. aromatických sloučenin z  $-\text{CH}_2\text{-CO}-$  jednotek
- tvorba  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylglutarové kyseliny, mevalonové kyseliny a 3-methyl-2-butenyldifosfátu** (isomerní s 3-methyl-3-butenyldifosfátem), vznik isoprenoidů.



3-methyl-2-butenyldifosfát (3,3-dimethylallyldifosfát) je reaktivním substrátem v nukleofilních reakcích a současně účinným alkylačním činidlem uhlíku a kyslíku. Reaguje s nukleofilními částicemi různých typů způsobem, který lze vyjádřit následovně:



### 7.1.3 "Jednouhlíkatý" metabolismus

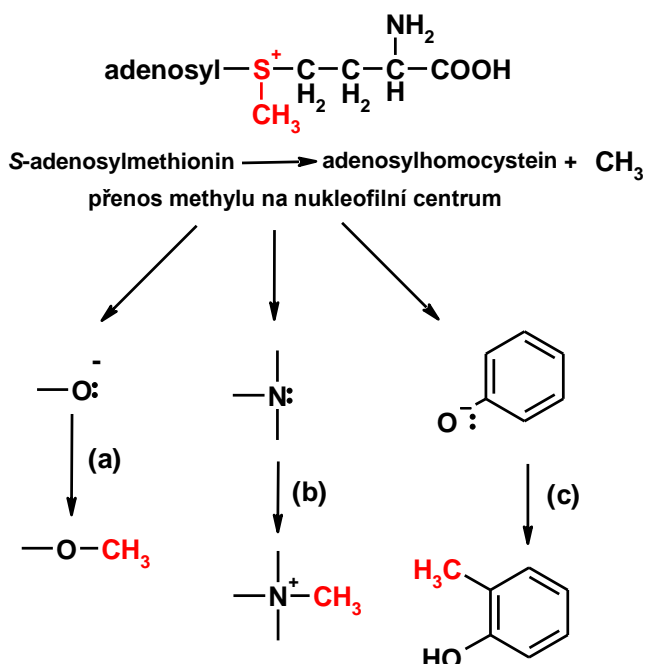
Bohatý výskyt přírodních látek, obsahujících methylové skupiny vázané na atomy uhlíku, kyslíku a dusíku, spolu s důkazem zabudovávání jednouhlíkatých jednotek do skeletů mnoha látek dokazuje existenci mechanismu, při němž je přenášen uhlíkový atom z molekuly donoru na akceptor.

Jednouhlíkatý metabolismus je v biologických procesech velmi rozšířený. Např. zabudování uhlíkových atomů do skeletů purinů a pyrimidinů, tvorba některých *N*-methylovaných složek fosfolipidů, dále detoxifikační methylace některých jedů nebo endogenních metabolitů a konečně *N*-, *C*- a *O*- methylace mnoha fenolů a aminosloučenin, vyskytujících se v přírodě.

Z hlediska přírodních látek třeba věnovat pozornost následujícím třem pochodům:

- tvorba fenolických etherů
- tvorba *N*-methylovaných aminů
- tvorba *C*-methylovaných fenolů a ketonů

Nejdůležitější látkou zprostředkující přenos methylové skupiny na nukleofilní centrum je *S*-adenosylmethionin:





Tato reaktivní sulfoniová sloučenina působí jako alkylační činidlo. Atakem nukleofilu (např. dusíku v aminu, kyslíku fenoxidového iontu, nebo uhlíkového atomu v poloze *ortho*- nebo *para*- vůči kyslíku aniontového charakteru) dochází k uvolnění sulfidového seskupení (adenosylhomocystein) a k přenosu methylu na nukleofilní centrum:

Pro úplný obraz "přenosu methylu" třeba připomenout, že látka, z které (ale i na kterou) je uhlíkový atom přenášen, je kyselina listová. Vhodnými zdroji uhlíkových atomů jsou kyselina mravenčí, formaldehyd, etanol, serin, glycin a histidin.

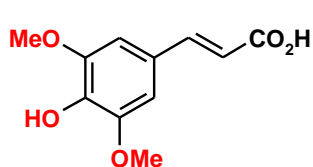
Experimentálními pracemi zaměřenými na původ methylových skupin v přírodních látkách, za využití isotopy značených prekurzorů, bylo zjištěno, že nejfrekventovanějšími donory jsou formiáty a methionin.

Závěrem třeba zdůraznit, že kromě všech výše uvedených látek, podílejících se na tvorbě sekundárních metabolitů rostlin, spolupůsobí velké množství specifických enzymů a koenzymů, které jenom nekatalyzují reakce, ale také řídí jejich stereochemii a v mnoha případech vybírají jednu z několika možných pravděpodobných cest, kterou může být prekurzor dále transformován.

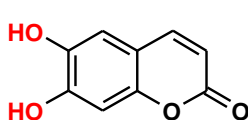
## 8 PŘÍRODNÍ LÉČIVA ODVOZENÁ OD KYSELINY ŠIKIMOVÉ

Kyselina šikimová je prekurzorem většiny přírodních látek, které obsahují aromatické kruhy. Podstatně menší množství aromatických látek vzniká acetátovou cestou. Původ aromátu lze poměrně snadno určit podle polohy hydroxylových skupin. Aromáty acetátového původu mají fenolické skupiny v *meta*- uspořádání, např. deriváty resorcinolu nebo floroglucinolu. Aromatické látky odvozené od kyseliny šikimové mají uspořádání hydroxylových skupin jako **katechol** (1, 2), nebo jako **pyrogallol** (1, 2, 3). Látky s jedním fenolickým hydroxylem, vznikající přes **kyselinu šikimovou**, jsou typické ***p*-hydroxy-sloučeniny**.

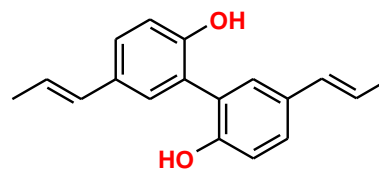
### Fenoly vznikající šikimátovou cestou



kyselina sinapová  
fenylpropanová kyselina

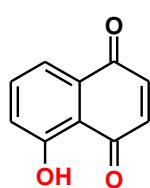


aeskuletin  
kumarin

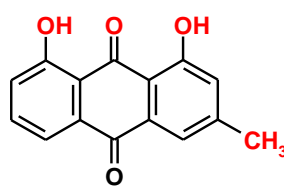


magnoliol  
neolignan

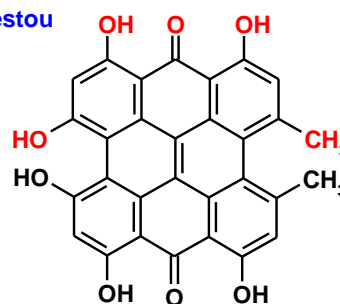
### Fenoly vznikající acetátovou cestou



juglon  
naftochinon



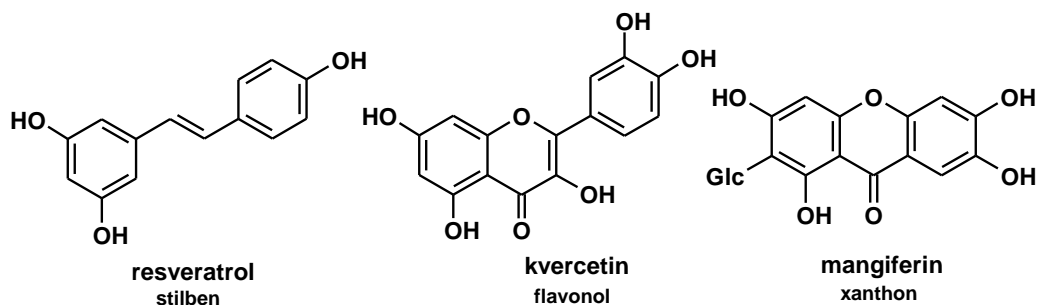
chrysoferol  
antrachinon



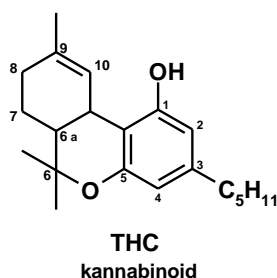
hypericin  
naftodianthron

Jsou možné další kombinace:

#### Fenoly vznikající kombinací šikimát + acetát



#### Fenoly vznikající kombinací acetát + mevalonát

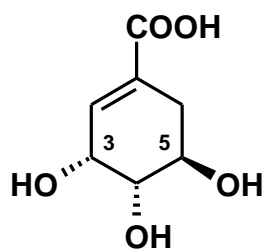


Z uvedeného vyplývá existence značného počtu a typu fenolických sloučenin. Formálně je lze dělit podle počtu atomů uhlíku v molekule (tučně vysázené jsou farmaceuticky významné skupiny látek):

C6	[6]	jednoduché fenoly
C6-C1	[7]	<b>fenolické kyseliny, aldehydy</b>
C6-C2	[8]	acetofenony, benzofurany, isobenzofurany
C6-C3	[9]	<b>fenylpropanoidy, kumariny</b> , benzopyranoidy, chromeny
C6-C4	[10]	<b>naftochinony</b>
C6-C5	[11]	ageratochromeny (prekoceny)
(C6) <sup>2</sup>	[12]	dibenzofurany
C6-C1-C6	[13]	benzofenony, dibenzopyrany
C6-C2-C6	[14]	<b>anthrachinony, stilbeny</b>
C6-C3-C6	[15]	<b>flavonoidy, chalkony</b>
C6-C4-C6	[16]	norlignany (difenylbutadieny)

C6-C5-C6	[17]	norlignany (conioidy)
(C6-C3) <sub>2</sub>	[18]	<b>lignany, neolignany</b>
(C6-C3-C6) <sub>2</sub>	[30]	<b>biflavonoidy</b>
(C6-C3-C6) <sub>n</sub>	[n]	<b>kondenzované taniny</b>
(C6-C3) <sub>n</sub>	[n]	<b>lignin</b>
(C6) <sub>n</sub>	[n]	katecholmelaniny

Objev ústřední role kyseliny šikimové v metabolických procesech vedoucích k aromatickým aminokyselinám a následně k C-9 sloučeninám od nich odvozených, představuje významný přínos k pochopení biosyntetických pochodů živých organismů. Především vyšší rostliny vytvářejí značné množství aromatických látek, z nichž mnohé jsou cennými léčivy.

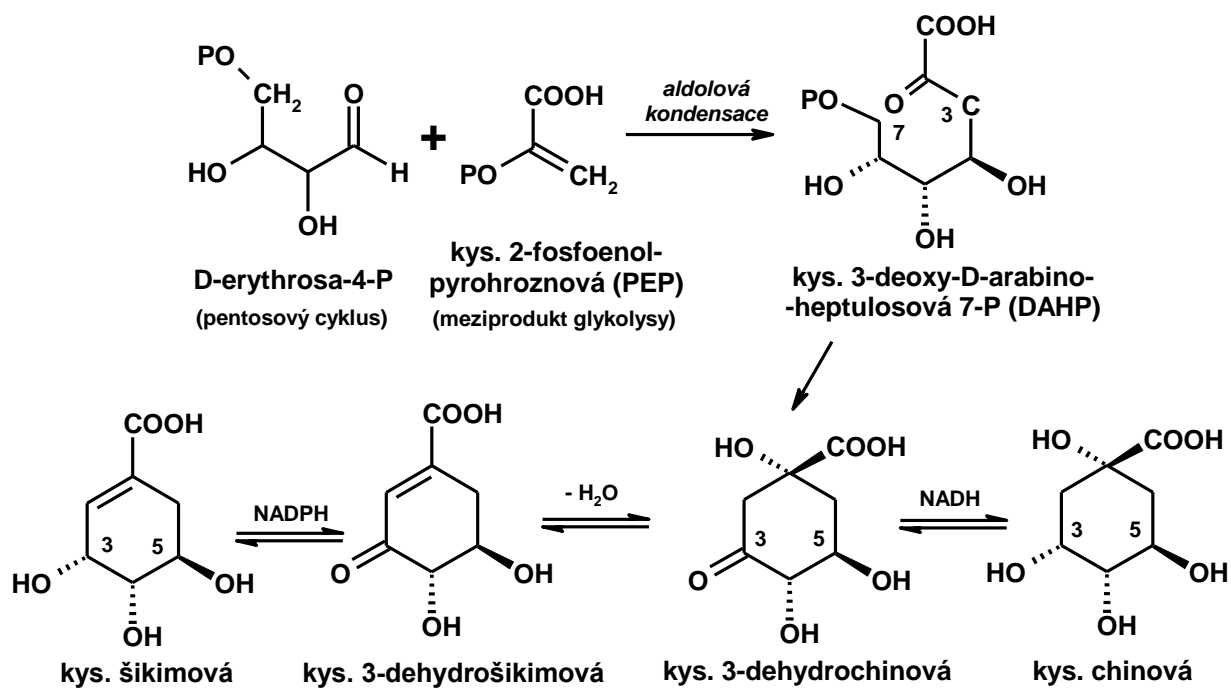


kyselina šikimová

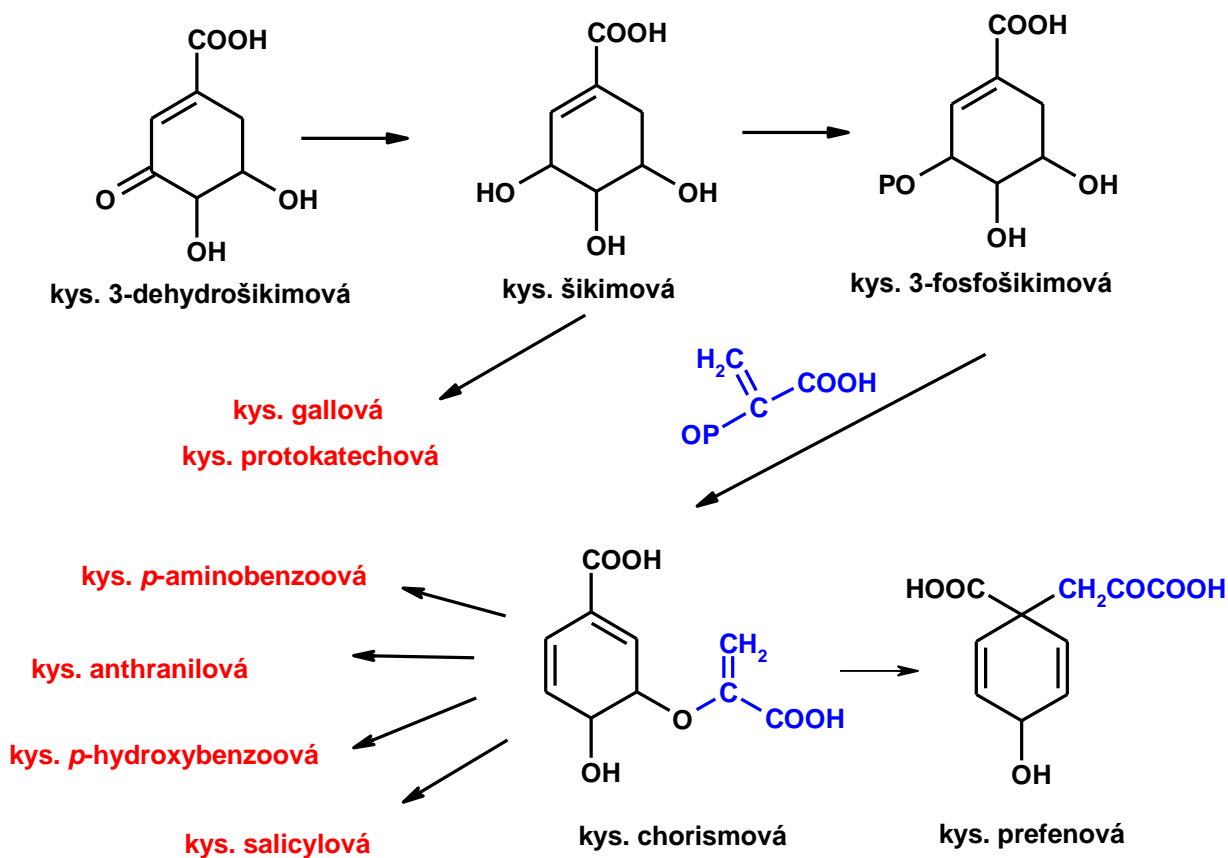
[(3*R*,4*S*,5*R*)-3,4,5-trihydroxy-1-cyklohexen-1-karboxylová kyselina]

## 8.1 Tvorba kyseliny šikimové

Biogeneze kyseliny šikimové vychází z erythrosa-4-fosfátu, který reaguje s fosfoenolpyruvátém za vzniku kyseliny 3-deoxy-7-fosfo-D-arabinoheptulosové. Ta cyklizuje na kyselinu 5-dehydrochinovou. Její redukcí se tvoří kyselina chinová, která se v rostlinách vyskytuje jednak volná, jednak vázaná s fenolickými látkami ve formě depsidů. Dehydratací kyseliny 5-dehydrochinové vzniká kyselina 5-dehydrošikimová, která přejde redukcí na kyselinu šikimovou.

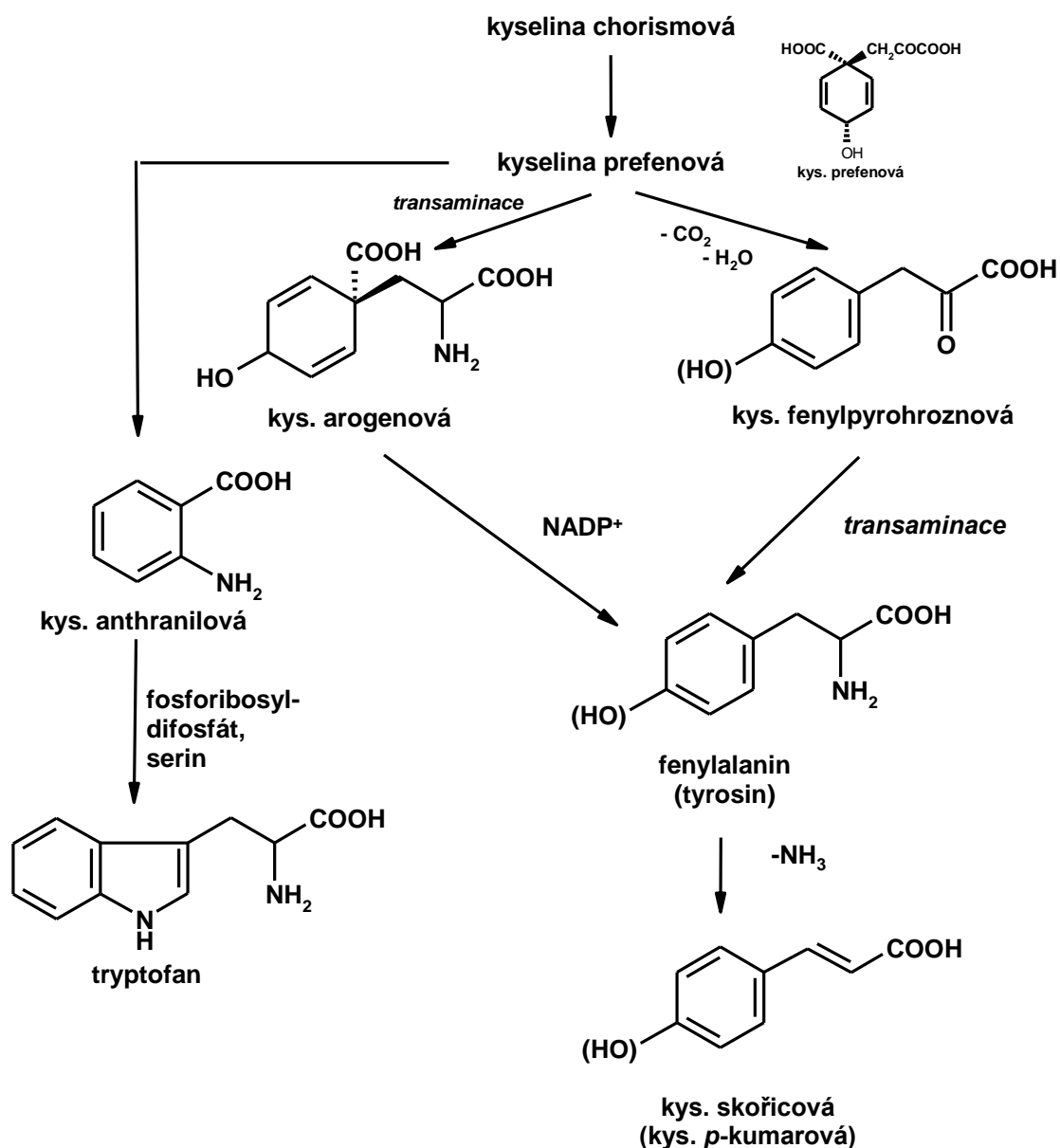


Od kyseliny šikimové se dále odvozují:



## 8.2 Tvorba C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> sloučenin

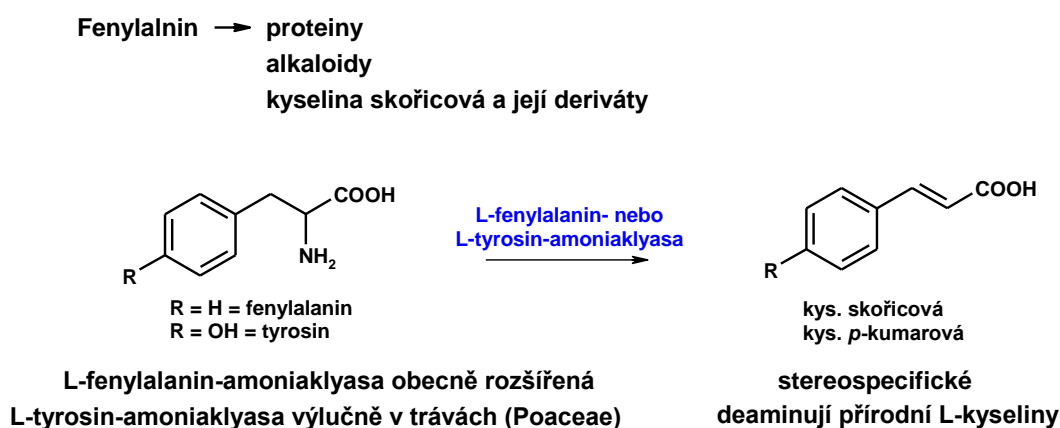
Kyselina šikimová je prekurzorem významné skupiny přírodních látek, které mají na aromatickém kruhu navázaný tříuhlíkatý řetězec. K jejich tvorbě dochází tak, že kyselina 3-fosfošikimová zreaguje s fosfoenolpyruvátem za vzniku kyseliny chorismové, která je bezprostředním prekurzorem kyselin *p*-aminobenzoové, *p*-hydroxybenzoové a salicylové. Přesmykem radikálu kyseliny pyrohroznové vzniká z kyseliny chorismové kyselina preferenová. Její dekarboxylací a dehydratací se tvoří kyselina fenylpyrohroznová, která přechází transaminací na fenylalanin. Ten má mimořádný význam jako výchozí látka pro celou řadu nápadně rozdílných syntéz.



Druhá cesta (známá dříve pouze u bakterií a hub, později popsána i u vyšších rostlin) vede z kyseliny pfenové transaminací přes kyselinu arogenovou a její redukci k tyrosinu. Z kyseliny pfenové se přes kyselinu anthranilovou a sledem následných reakcí tvoří další významná aminokyselina tryptofan.

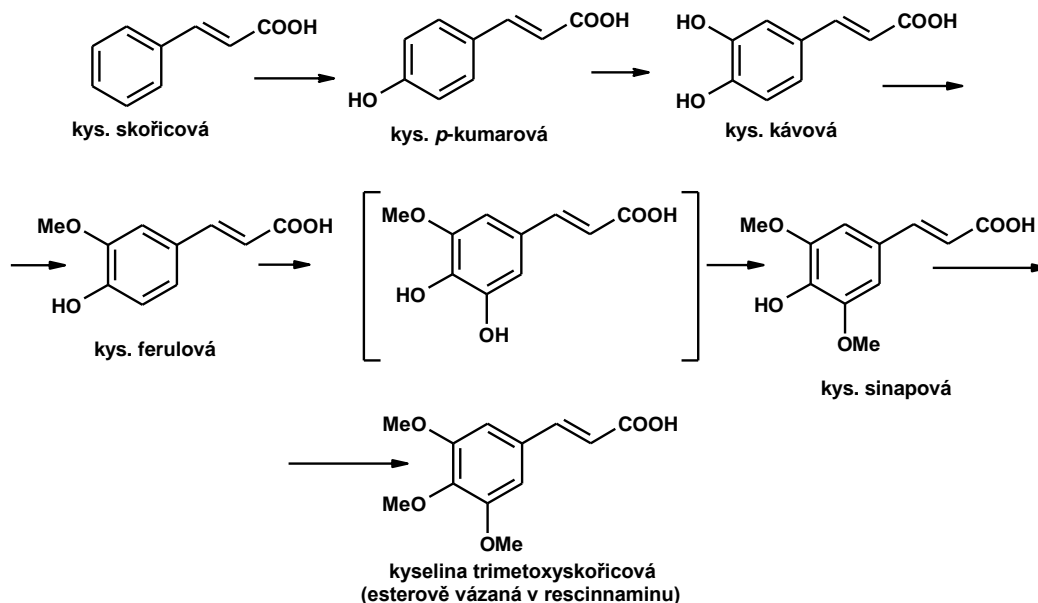
## 8.2.1 Kyselina skořicová a její deriváty

Fenylalanin je důležitou výchozí látkou pro tvorbu proteinů, velkou skupinu alkaloidů, ale též pro biosyntézu kyseliny skořicové a jejích derivátů. Dále bylo zjištěno, že v rostlinných pletivech je přítomen enzym, schopný katalyzovat eliminaci amoniaku z fenylalaninu a tyrosinu, čímž vznikají kyselina skořicová a kyselina *p*-kumarová.



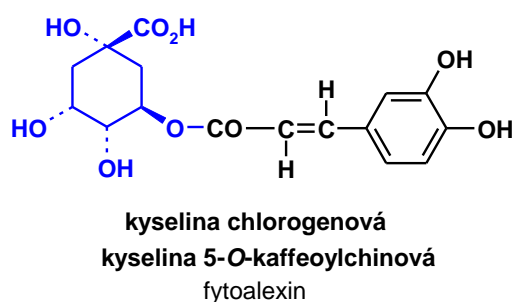
Zatímco L-fenylalanin-amoniaklyasa je v rostlinách značně rozšířena, L-tyrosin-amoniaklyasa byla zatím nalezena výlučně v travách (čeleď Poaceae). Obě amoniaklyasy jsou stereospecifické, deaminují přírodní L-kyseliny, jsou neaktivní vůči D-kyselinám.

Kyselina skořicová je látkou, z které se tvoří enormní množství sekundárních metabolitů. Hydroxylací přechází na kyselinu *p*-kumarovou a kyselinu kávovou, ze které methylací vzniká kyselina ferulová. Další hydroxylací a následnou methylací se tvoří z kyseliny ferulové kyselina sinapová. Předpokládá se, že její methylací vzniká kyselina trimethoxyskořicová, která je ve formě esteru součástí některých alkaloidů rostlin rodu *Rauwolfia* L. (např. rescinnaminu).



Kyselina skořicová a její deriváty se nacházejí v mnoha rostlinách, většinou jako estery s cukry nebo s kyselinou chinovou, případně jako glykosidy (vazba přes fenolický hydroxyl). Kyselina skořicová je ve velkém množství obsažena v balzámech a pryskyřicích.

Kyselina kávová je hojně rozšířena ve vyšších rostlinách ve formě esteru s kyselinou chinovou. Kyselina 5-*O*-kaffeoylchinová je známá jako kyselina chlorogenová.

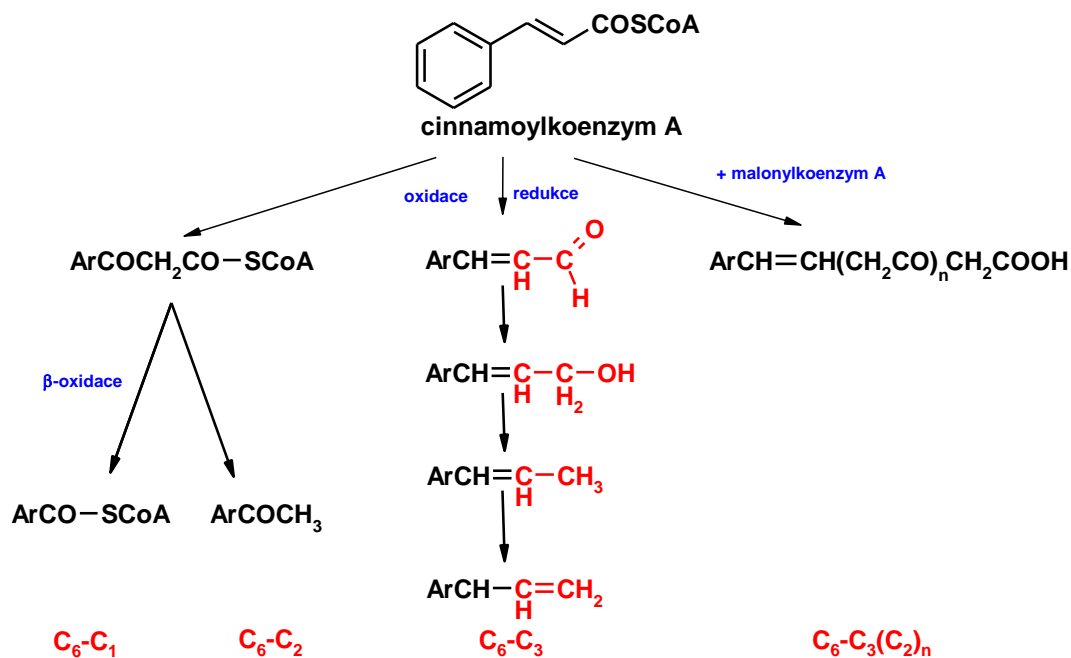


Bylo zjištěno a experimentálně dokázáno, že v případě poranění rostliny dochází v poškozeném místě k enormnímu hromadění kyseliny chlorogenové, která vykazuje baktericidní, antivirové a antifungální účinky a brání tak poraněnou část a v konečném důsledku celou rostlinu před infekcí (fytoalexin).

Předpokládá se, že aktivní formou kyseliny skořicové, která podléhá dalším přeměnám, je cinnamoylkoenzym A. Tyto přeměny zahrnují tvorbu esterů, oxidaci, redukci na aldehyd a

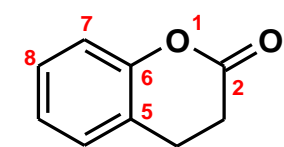


alkohol, prodloužení postranního řetězce reakcí s malonylkoenzymem A za vytvoření sloučenin, které mohou být obecně formulovány jako  $C_6-C_3(C_2)_n$ . Následující schéma ukazuje možné metabolické přeměny  $C_6-C_3$  jednotky:

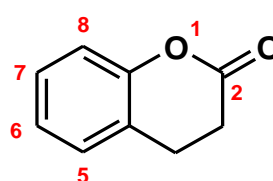


## 8.2.2 Kumariny a furanokumariny

Kumariny jsou laktony kyseliny *o*-hydroxyskořicové. Jsou to deriváty 5,6-benzo-2-pyronu ( $\alpha$ -chromonu). Liší se substituenty na benzenovém kruhu (-OH, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>).

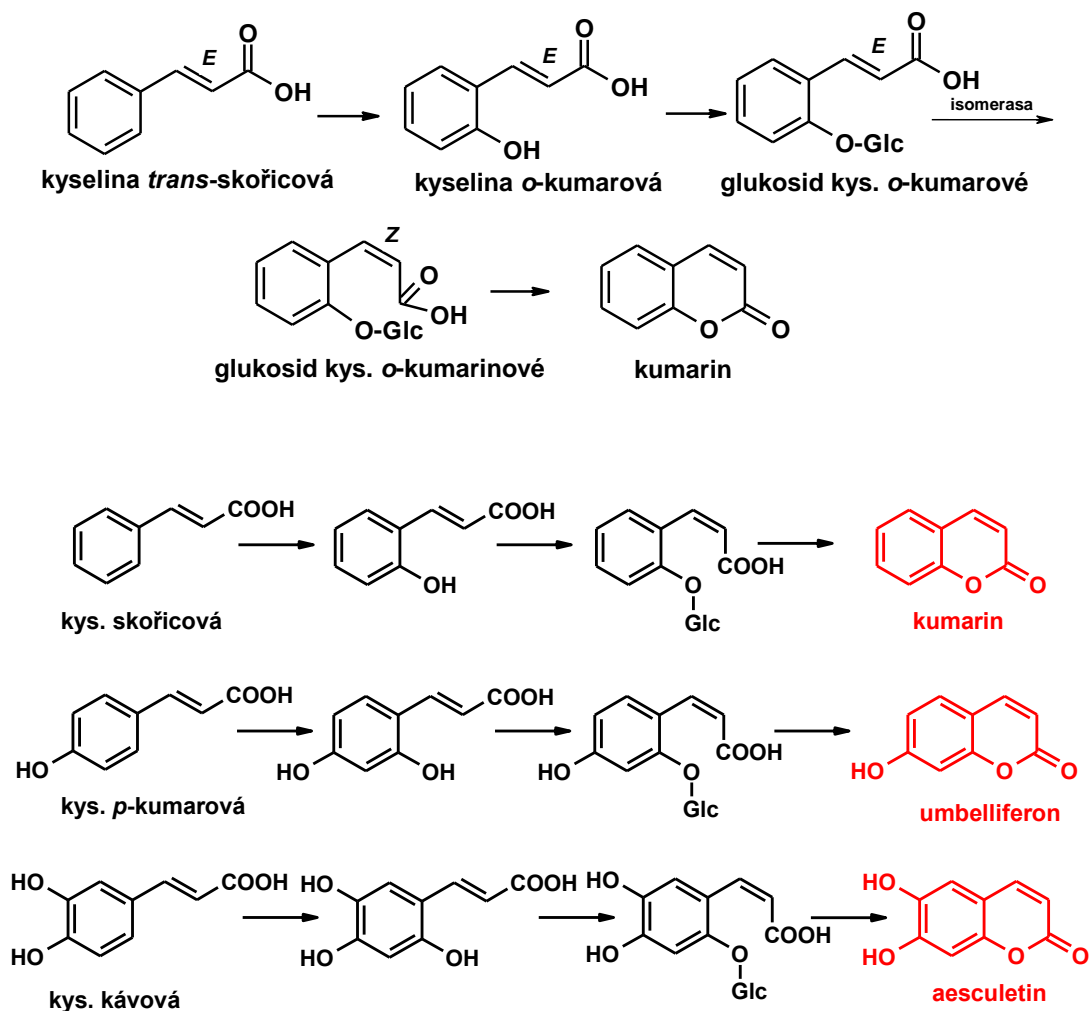


5,6-benzo-2-pyron

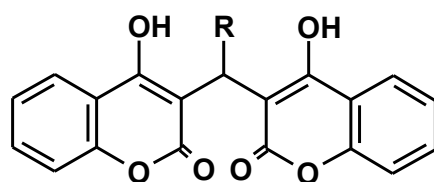


číslování derivátů

V rostlinách se vyskytují ve formě glykosidu a až po jeho hydrolyze dochází k cyklizaci na lakton. Kumarin a jeho deriváty mají charakteristickou vůni a jsou přítomny v mnohých rostlinách z čeledí Fabaceae a Poaceae. Mechanismus vzniku kumarinu a jeho derivátů znázorní následující obrázky:

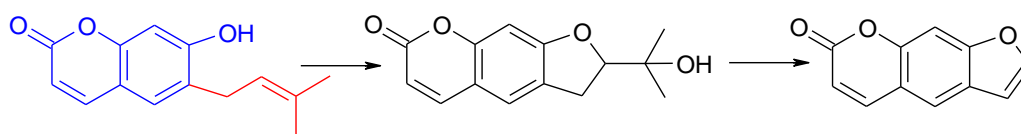


Po zapaření sena obsahujícího rostliny s obsahem kumarinu (*Melilotus officinalis* (L.) Pall., Fabaceae) dochází působením mikroorganismů k tvorbě 4-hydroxykumarinu a jeho následné dimerizaci za účasti formaldehydu na dikumarol, který má antikoagulační účinky. V oblasti kumarinových antikoagulancií měl československý výzkum světový primát. Čs. farmaceutický průmysl vyráběl antikoagulans založené na dikumarolu, pod názvem Pelentan. V současnosti je na principu kumarinu založený Warfarin.

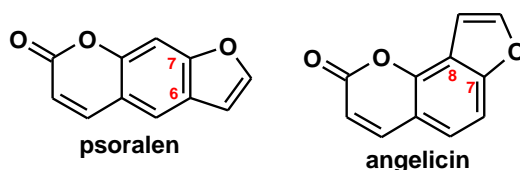


R = H = dikumarol  
R = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> = pelentan

Furanokumariny obsahují vedle kumarinového skeletu navíc furanový kruh, jehož uhlíkové atomy pocházejí z 3-methyl-3-butenyldifosfátu (IPP). Mohou být ve formě lineární – furanový kruh připojen na uhlících 6 a 7 (např. psoralen), nebo angulární – furanový kruh připojen v poloze 7 a 8 (např. angelicin).

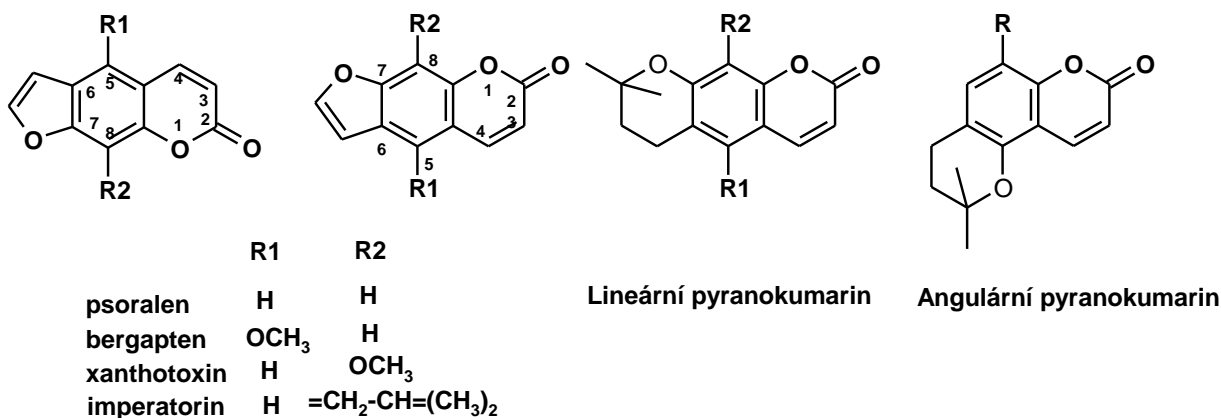


Pravděpodobná biosyntéza furanokumarinů



Lineární furanokumariny se označují jako psoraleny a jsou přítomné v rostlinách čeledi Rutaceae (*Citrus bergamia* Risso), Apiaceae (*Apium graveolens* L., *Ammi majus* L.), Fabaceae (*Psoralea corylifolia* L.), Moraceae (*Ficus* L.). Nacházejí použití ve fotochemoterapii v dermatologii při vitiligo (porucha pigmentace).

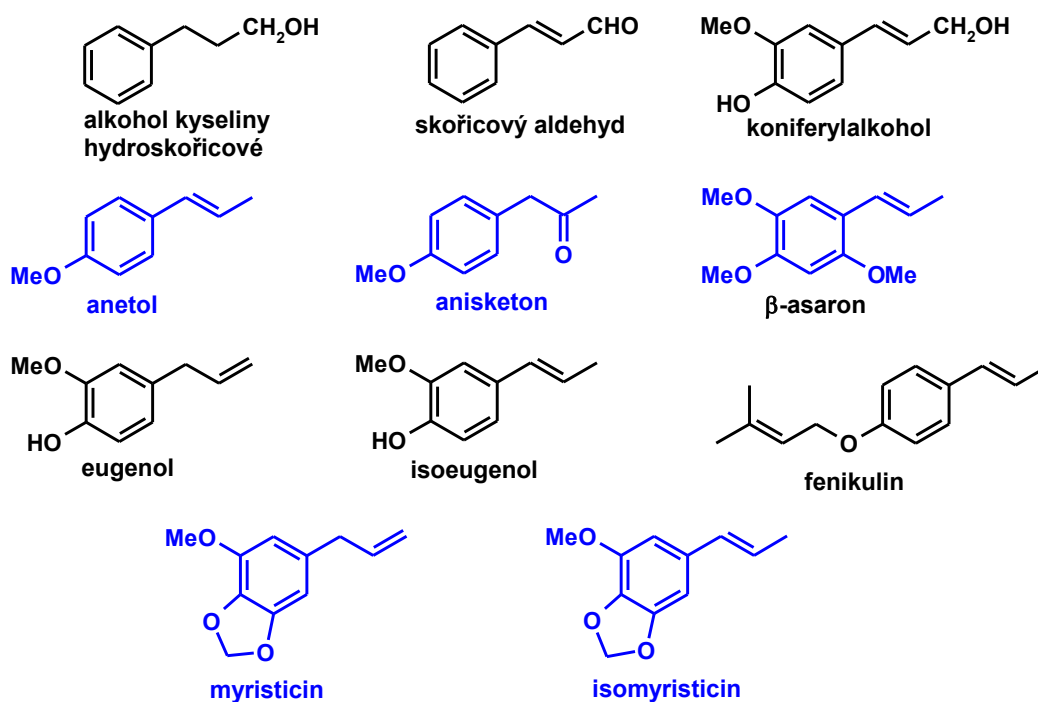
Podobně jako furanokumariny se vyskytují i pyranokumariny.



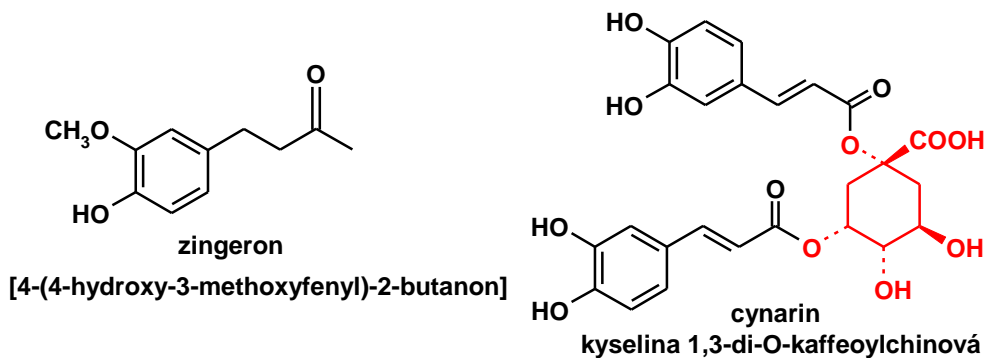
### 8.2.3 Fenylypropanoidy

Velmi častý výskyt derivátů kyseliny skořicové a jejich biodegradčních produktů vedl k závěru, že jsou výchozími látkami, ze kterých redukcí vznikají četné přírodní látky, které obsahují tříuhlíkatý řetězec připojený na fenolické jádro.

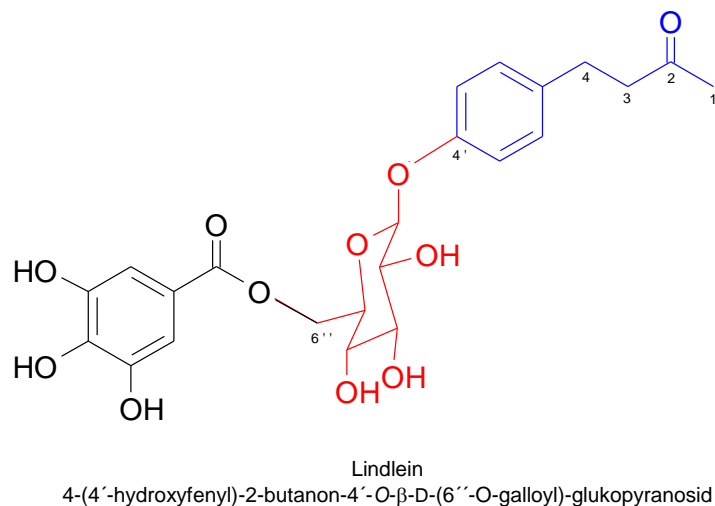
Příroda poskytuje příklady téměř všech stupňů oxidace tříuhlíkatého postranního řetězce C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> látek. Mnohé z nich jsou součástí silic a balzámů. Struktury některých fenylypropanoidů jsou uvedeny na následujícím obrázku.



K fenylypropanoidům patří dále fenolické ketony přítomné v *Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae), zodpovědné za pikantní chuť, jejichž zástupcem je zingeron. K nim lze dále řadit cynarin (kyselina 1,5-dikaffeoylchinová), přítomný v artyčoku *Cynara cardunculus* L. subsp. *scolymus* (Asteraceae).



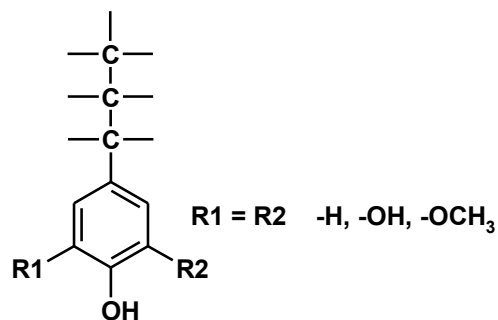
K fenolům šikimátového původu patří rovněž lindleyin, s výrazným antiflogistickým účinkem. Byl vyizolován z tučnolisté rostliny *Aeonium lindleyi* Webb & Berthel (Crassulaceae) a z *Rhei radix*, *Rheum palmatum* (Polygonaceae).



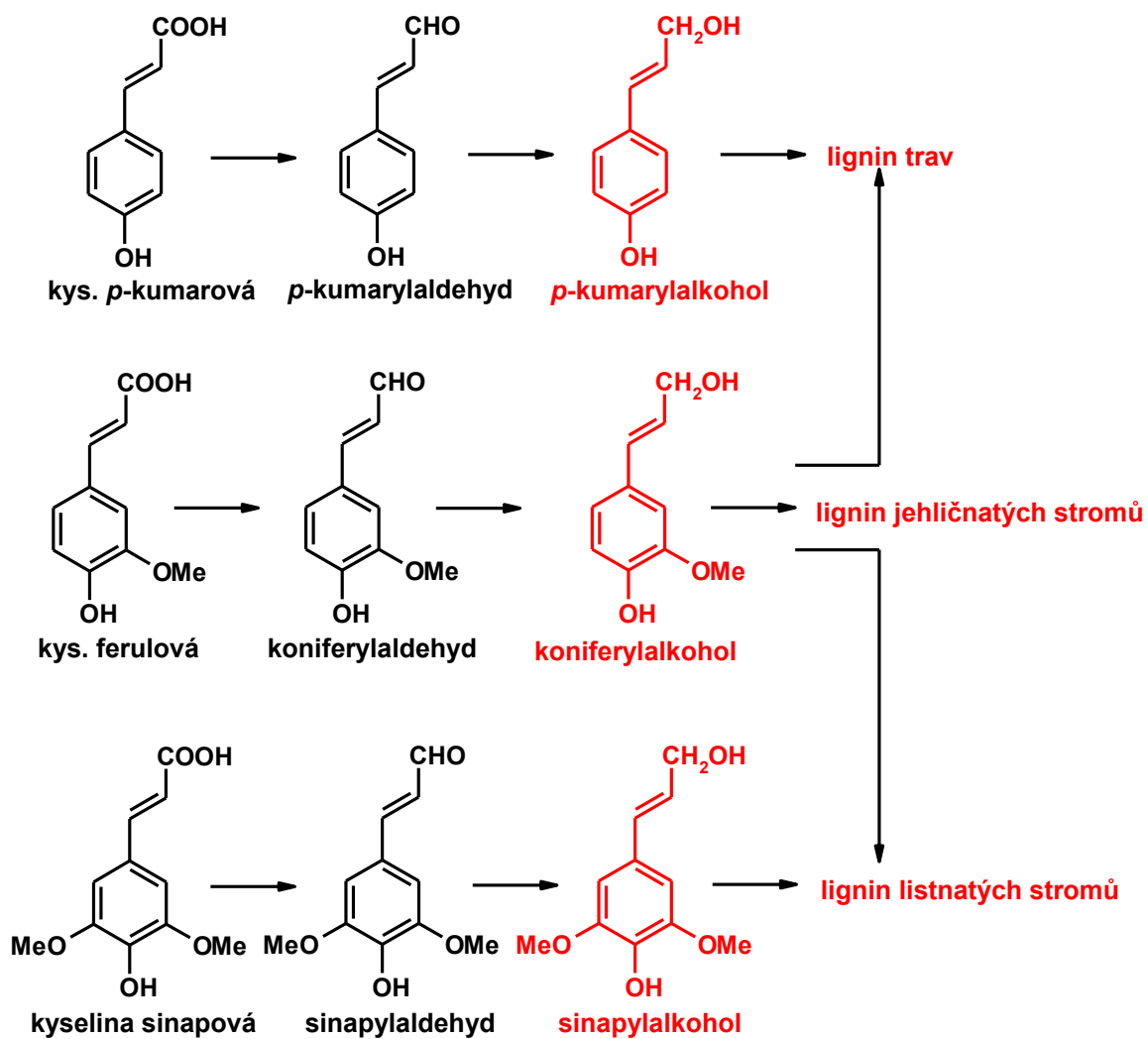
## 8.2.4 Lignin a lignany

Lignin a lignany jsou v přírodě velmi rozšířené typy fenylypropanoidů. Lignin je hlavní složka organické substance vyšších rostlin a nejrozšířenější polymerní fenolová sloučenina rostlinného původu. Tvoří se oxidativní dimerizací nebo polymerizací C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> jednotek.

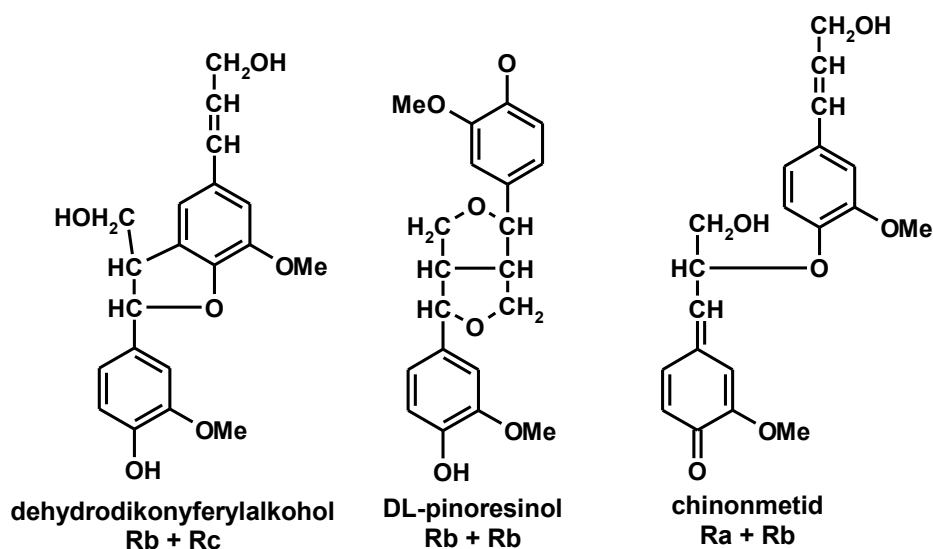
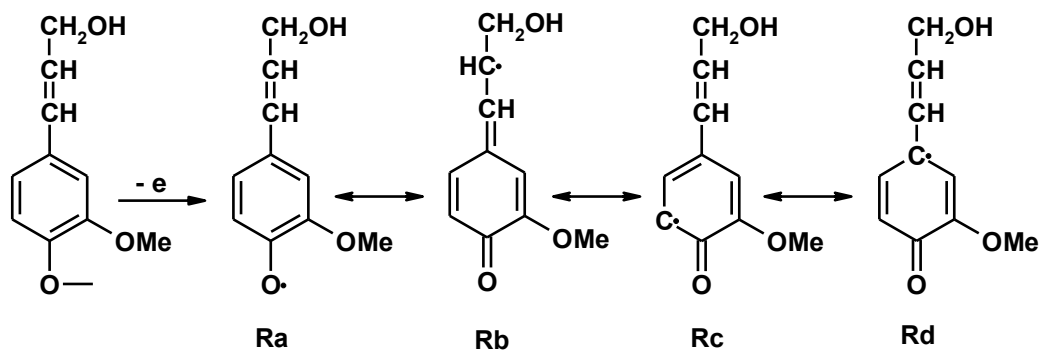
Deriváty kyseliny skořicové, zvláště ve formě esterů, jsou metabolicky aktivní při tvorbě odpovídajících fenylypropanových alkoholů jako základních monomerů pro biosyntézu ligninu. Základní monomery při tvorbě ligninu mají vždy *para*-hydroxyfenylpropanovou strukturu. R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> mohou alternativně představovat vodík, hydroxyl nebo methoxyl.



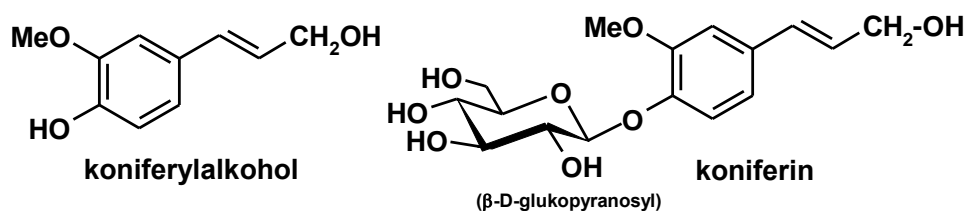
V podstatě jde o *p*-kumarylalkohol, koniferylalkohol a sinapylalkohol, které vznikají enzymatickou redukcí příslušných derivátů kyselin skořicových a které jsou významnými intermediárními metabolity při biosyntéze ligninu.



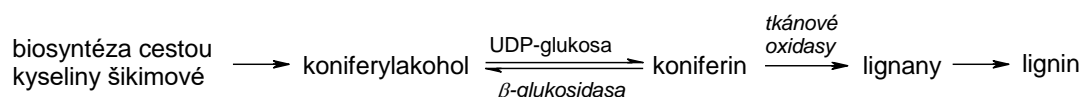
Pro polymerizaci koniferylalkoholu byl navržen radikálový mechanismus, kdy při dehydrogenaci ztrácí fenolický hydroxyl vodík, vzniká aroxylový radikál  $R_a$ , který dává možnost existence dalších mesomerních radikálů  $R_b$ ,  $R_c$  a  $R_d$ . Z těchto mesomerních radikálů se tvoří dilignoly, které současně reprezentují největší počet meziproduktů.



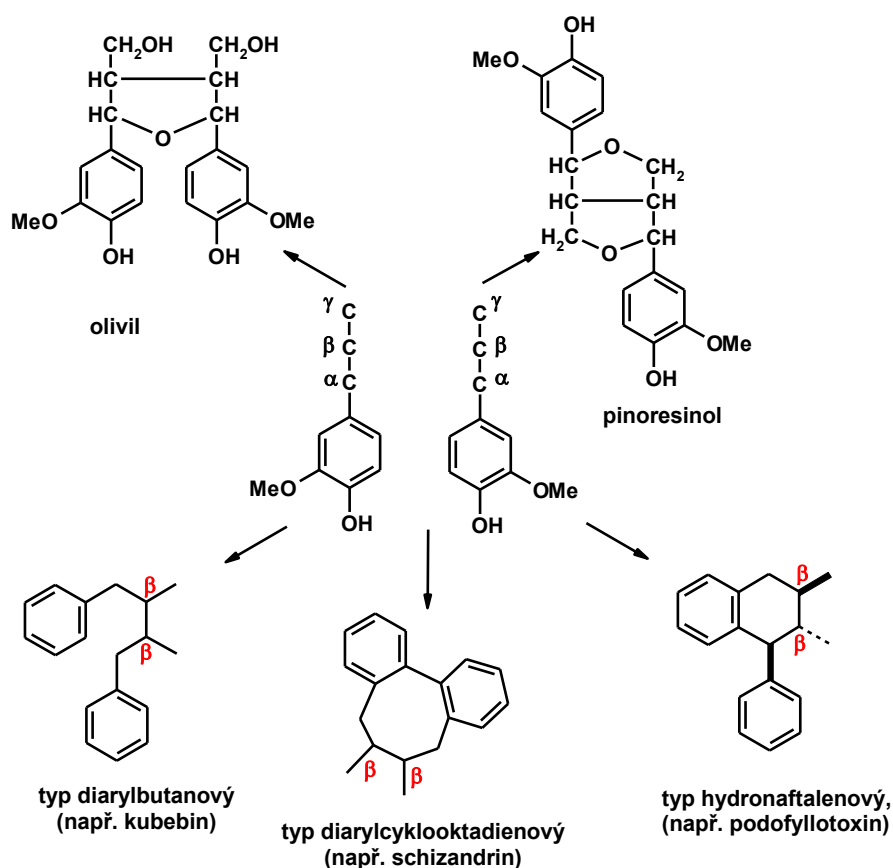
Koniferylalkohol se v přírodě vyskytuje zásadně jako glykosid koniferin. Koniferin je stabilní, relativně nereaktivní sloučenina.



Vzhledem k téměř universálnímu výskytu ligninu ve vyšších rostlinách by se dalo očekávat, že konferin bude rovněž hojně rozšířen. Skutečnost, že tomu tak není je vysvětlována tím, že konferin má vysokou metabolickou aktivitu, následkem čehož se v rostlinných pletivech vyskytuje v nepatrných množstvích jako takový. Lze ho přirovnat k metabolicky vysoce aktivní kyselině šikimové, která se jako taková vyskytuje rovněž velmi zřídka. Účast konferinu v metabolických pochodech lze schematicky znázornit následovně:



Látky typu lignanů jsou odvozené od koniferylalkoholu a lze je označit za jeho oxidativní dimery. Vznikají spojením přes  $\beta$ -uhlíkový atom postranního řetězce. Nacházejí se nejen ve dřevě, ale i v některých pryskyřicích.

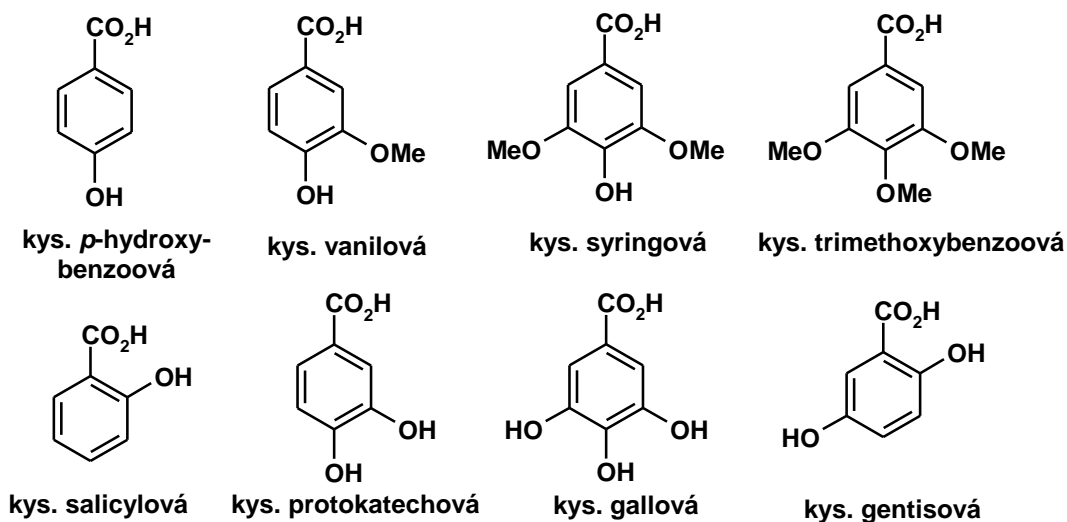


Látky ze skupiny flavanolignanů se staly předmětem zvýšeného zájmu, protože vykazují cytotoxickou aktivitu a některé z nich našly uplatnění v praxi.

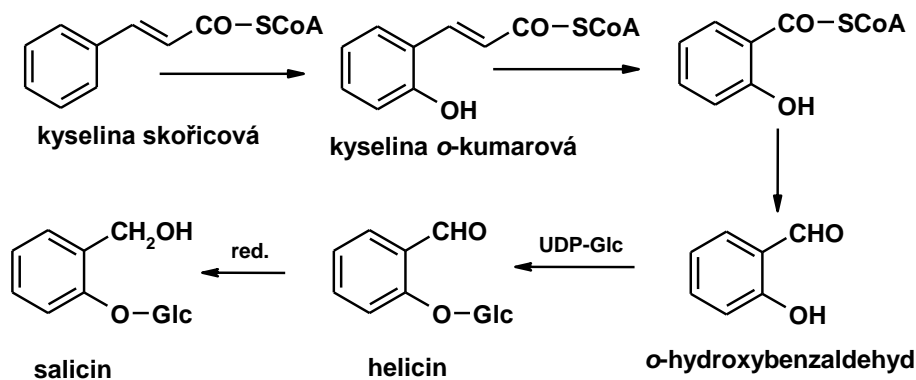


### 8.3 Tvorba C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub> sloučenin

Kyselina benzoová a její hydroxyderiváty jsou značně rozšířeny ve vyšších rostlinách, kde se obvykle vyskytují ve formě esterů nebo glykosidů. Následující obrázek prezentuje struktury některých v rostlinné říši obecně rozšířených derivátů kyseliny benzoové:

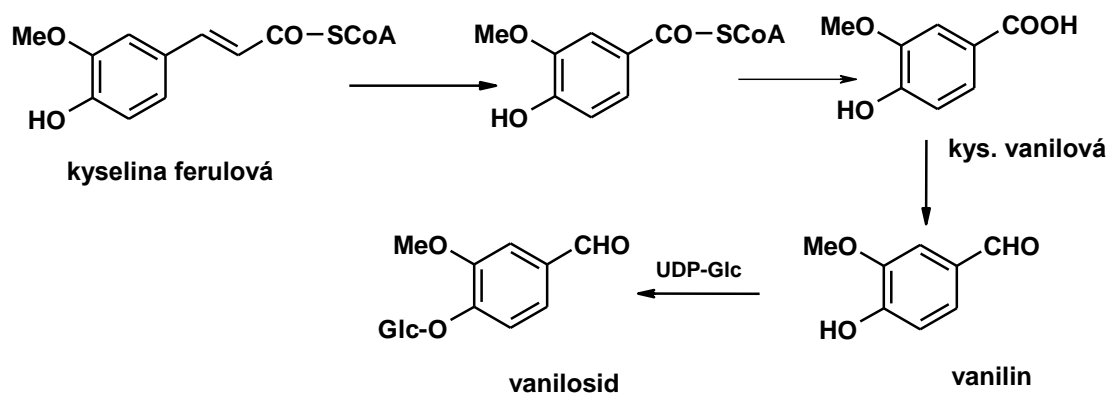


Kyseliny fenolkarboxylové se mohou tvořit jednak přímo z kyseliny chorismové, jednak oxidativním odbouráváním postranního řetězce kyseliny skořicové a jejích derivátů. Byla dokázána možnost přímé hydroxylace kruhu kyseliny benzoové (u druhů *Gaultheria procumbens* L., Ericaceae a *Primula acaulis* (L.) Hill, Primulaceae), což vedlo ke vzniku kyseliny salicylové, *o*-pyrokatechové, gentisové a *p*-hydroxybenzoové.

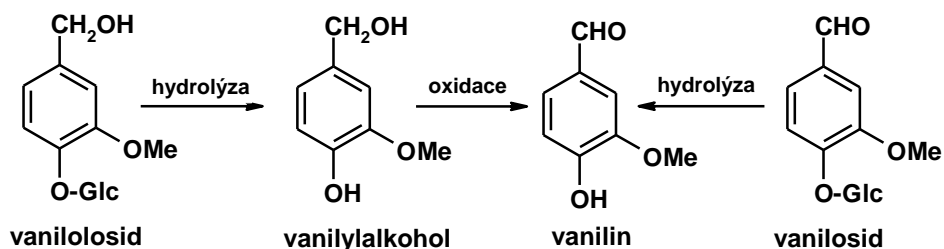


Prvním glykosidem vyizolovaným z přírodního zdroje byl salicin (z rostlin čeledi Salicaceae). Salicin je β-D-glukopyranosid (na fenolickém hydroxyly) salicylalkoholu.

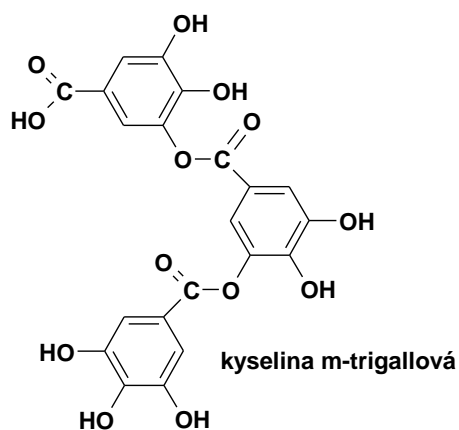
Obdobně biosyntéza aromatického aldehydu vanilinu, který se nachází v rostlině (*Vanilla planifolia* Jacks. ex Andrews, Orchidaceae) ve formě glykosidu vanilosidu vychází z aktivované kyseliny ferulové, meziproduktem je kyselina vanilová.



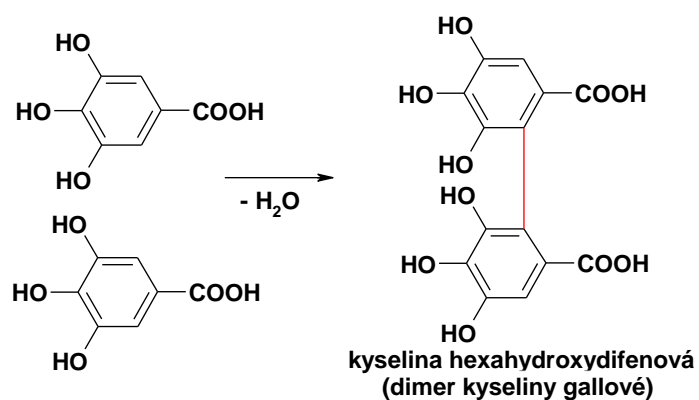
Vanilin se pak uvolňuje hydrolýzou při fermentaci plodů vanilky z glykosidu, popř. alkoholu vanilosidu, který se v rostlině také nachází.



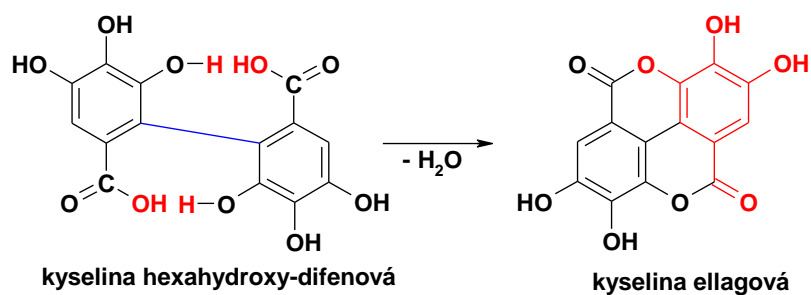
Pro biosyntézu tříslovin je významná kyselina gallová, která velmi často tvoří depsidy. Depsidy jsou kondenzační produkty aromatických hydroxykarboxylových kyselin, kdy karboxylová skupina molekuly jedné kyseliny je esterifikována fenolickou skupinou druhé molekuly kyseliny. Může pak vznikat kyselina digallová nebo trigallová.



Kyselina gallová se může také spojovat přímo C-C vazbou:

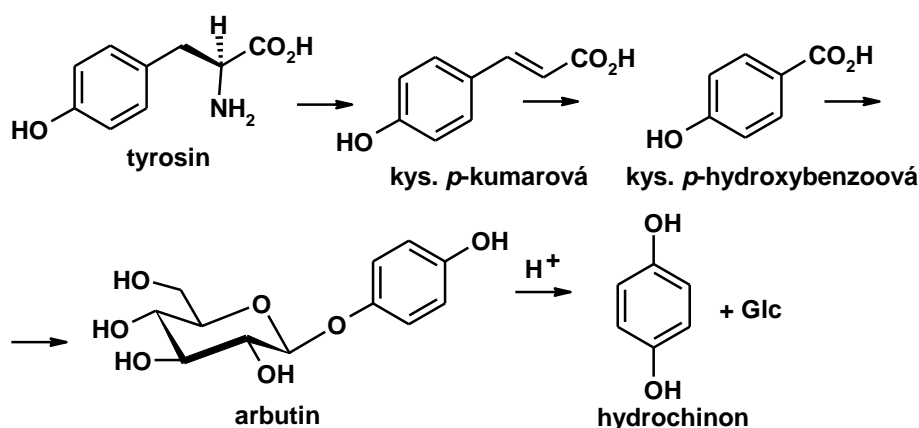


Kyselina ellagová, která je také významnou součástí tříslovin vzniká z kyseliny hexahydroxydifenové:



## 8.4 Tvorba C<sub>6</sub> sloučenin

V přírodě je známo relativně málo sloučenin, obsahujících jenom šestiuhlíkatý benzenový kruh. Mezi nejznámější patří arbutin (hydrochinon-β-D-glukopyranosid) a jeho methylether. Arbutin je tvořen cestou kyseliny šikimové a fenylalaninu. Bylo to dokázané inkorporací <sup>14</sup>C- značených: kyseliny šikimové, fenylalaninu, kyseliny skořicové a tyrosinu do arbutinu (studováno v rostlině *Pyrus communis* L., Rosaceae), zatímco <sup>14</sup>C- značený acetát, pyruvát a sukcinát nebyly využívány. Tvorba arbutinu z tyrosinu jde přes kyselinu *p*-kumarovou a *p*-hydroxybenzoovou s následnou oxidativní dekarboxylací a glukosylací:



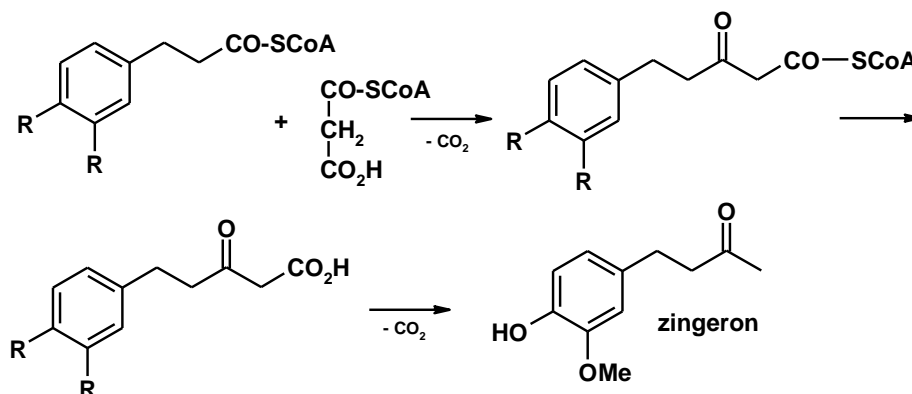
## 8.5 Složené aromatické látky

V přírodě se vyskytuje mnoho látek, které jsou odvozené od fenylypropanové jednotky a dále dotvořené aktivním acetátem, nebo aktivní prenylovou jednotkou.

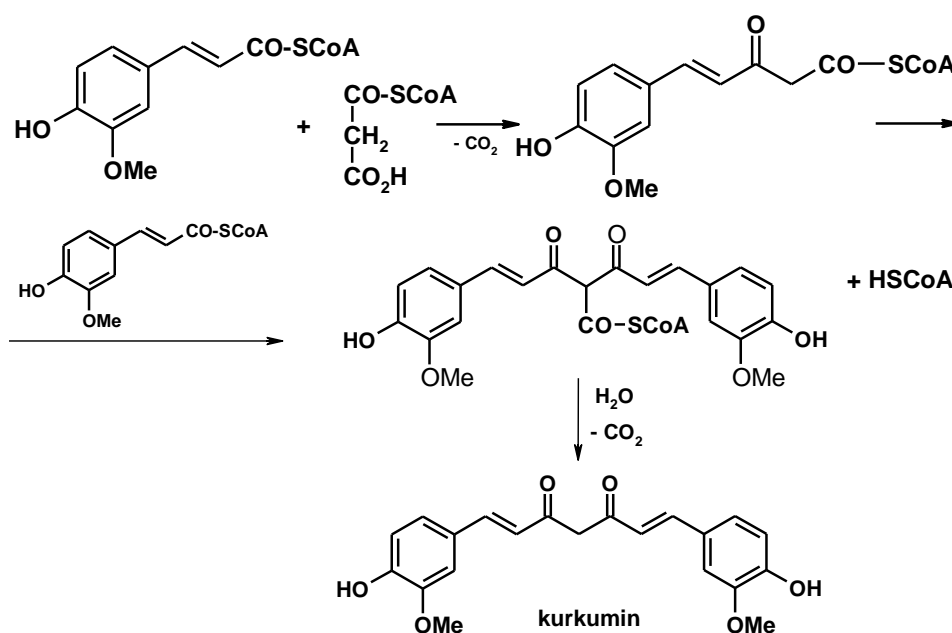
Prodloužení C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> jednotky, která vystupuje jako "startér" při syntézách mezi acyl-CoA a malonyl-CoA, vede k tvorbě velké a strukturně rozličné skupiny přírodních látek, které se obecně charakterizují jako C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>- (C<sub>2</sub>)<sub>n</sub> sloučeniny.

### 8.5.1 Ketony a kyseliny

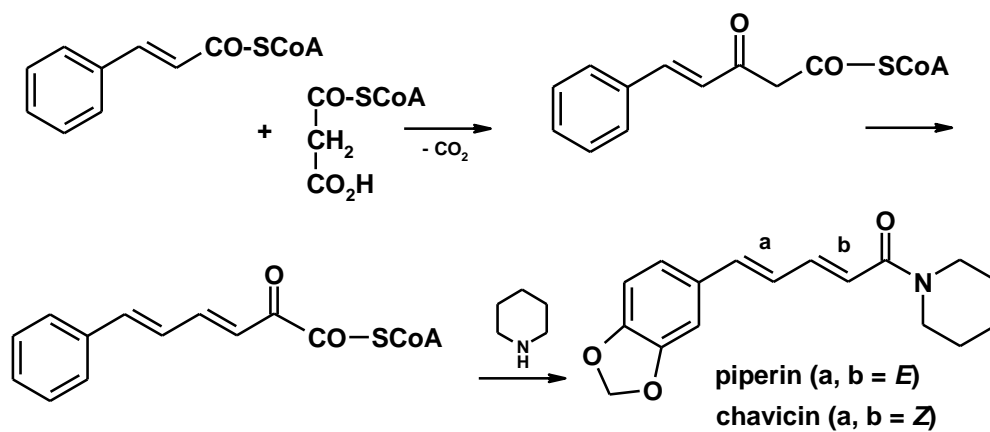
Jako nejjednodušší příklad může sloužit zingeron, aktivní obsahová látka *Zingiber officinale* Roscoe (Zingiberaceae), který se tvoří z aktivované kyseliny skořicové a malonylkoenzymu A přes  $\beta$ -ketokyselinu.



Přechodnou tvorbu podobného C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>2</sub> prekurzoru můžeme postřehnouti ve struktuře kurkuminu, žlutého barviva přítomného v kořenech *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae). Pravděpodobný průběh jeho biosyntézy je následovný:

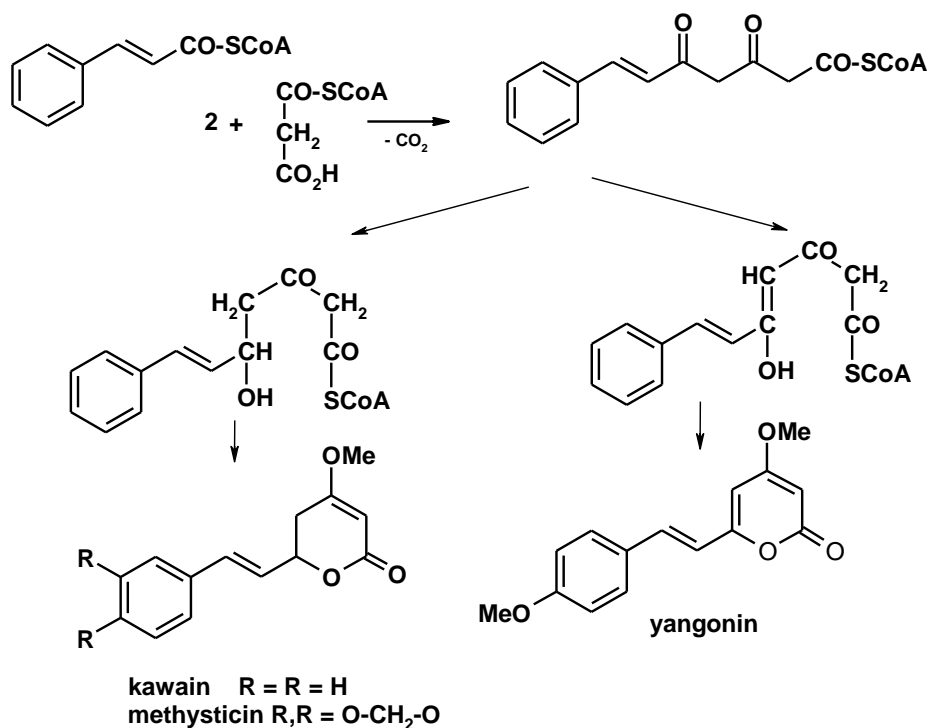


Podle způsobu tvorby patří do této skupiny látek rovněž kyselina piperová a její geometrický isomer kyselina chaviková. Obě uvedené kyseliny tvoří acylovou složku piperinu a chavicinu, což jsou amidy uvedených kyselin s piperidinem. Piperin je ostře chutnající složkou pepře *Piper nigrum* L. (Piperaceae).



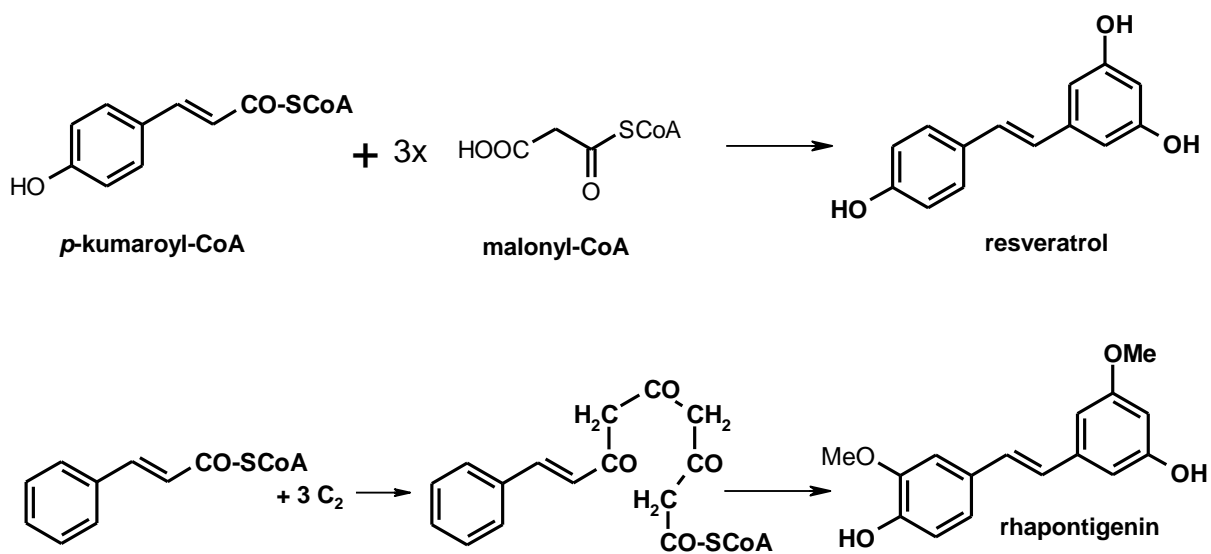
## 8.5.2 Obsahové látky *Piper methysticum*

V kořenech označovaných "KAWA", získaných z *Piper methysticum* G. Forst. (Piperaceae), je přítomná skupina látek, jejichž biogenézu lze předpokládat jako u piperové kyseliny dodáním C<sub>2</sub> fragmentů k cinnamoylovému prekurzoru. Struktura Kawa-pyronů naznačuje, že mohou být pokládány za cyklizované formy prekurzorů, které se tvoří prodloužením kyseliny skořicové zabudováním dvou C<sub>2</sub> jednotek.



### 8.5.3 Stilbeny

Přírodní polyhydroxy- (a methoxy-) stilbeny vytvářejí skupinu látek, které poskytují další příklady procesu přidávání polyketidových jednotek k C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> výchozím sloučeninám. *Meta*-uspořádání hydroxylů na jednom z aromatických kruhů tento biogeneticky přiřazují k cyklizaci poly-β-ketosloučenin, zatímco druhý aromatický kruh je typický fenylpropanoid. K tvorbě stilbenů pak dochází po cyklizaci hydrolyzou thioesteru a následnou dekarboxylací:

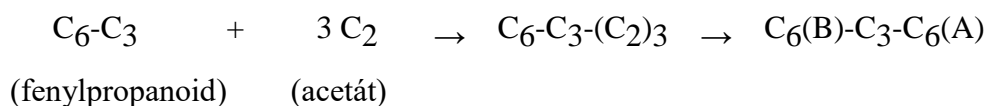




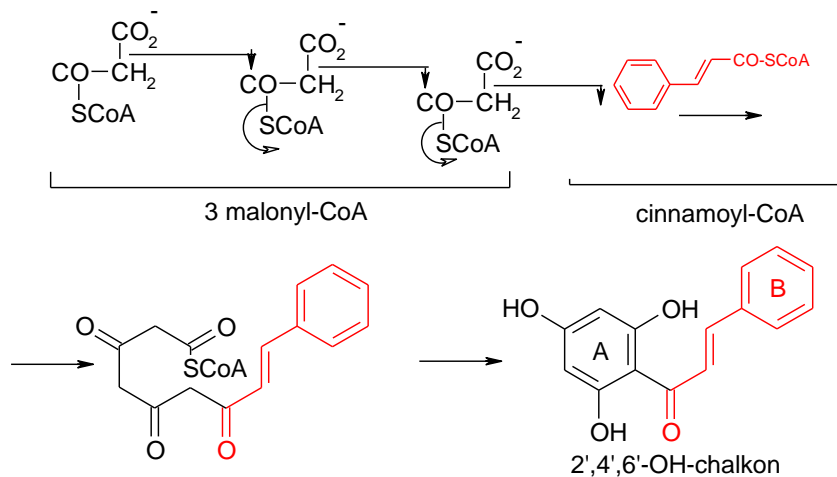
#### 8.5.4 Flavonoidní sloučeniny

Flavonoidy tvoří jednu z největších skupin přírodních fenolů. V rostlinách se vyskytují zpravidla jako glykosidy. Flavonoidy jsou C<sub>15</sub> sloučeniny (neuvažováno s *O*-alkyl skupinami nebo sekundární substitučními), složené ze dvou fenolických jader spojených tříuhlíkatou jednotkou. Na jednom kruhu bývají hydroxylové skupiny v polohách 1,3 nebo 1, 3, 5 (typ resorcinolu nebo pyrogallolu), což nasvědčuje tomu, že tento kruh vzniká cyklizací poly-β-ketokyseliny. Na druhém kruhu bývají hydroxylové skupiny v poloze 4, v poloze 3,4, nebo 3,4,5-, což naznačuje původ šikimátový, přes kyselinu skořicovou. Flavonoidy tedy vznikají oběma hlavními cestami vedoucími ke vzniku aromatických látek v biologických systémech.

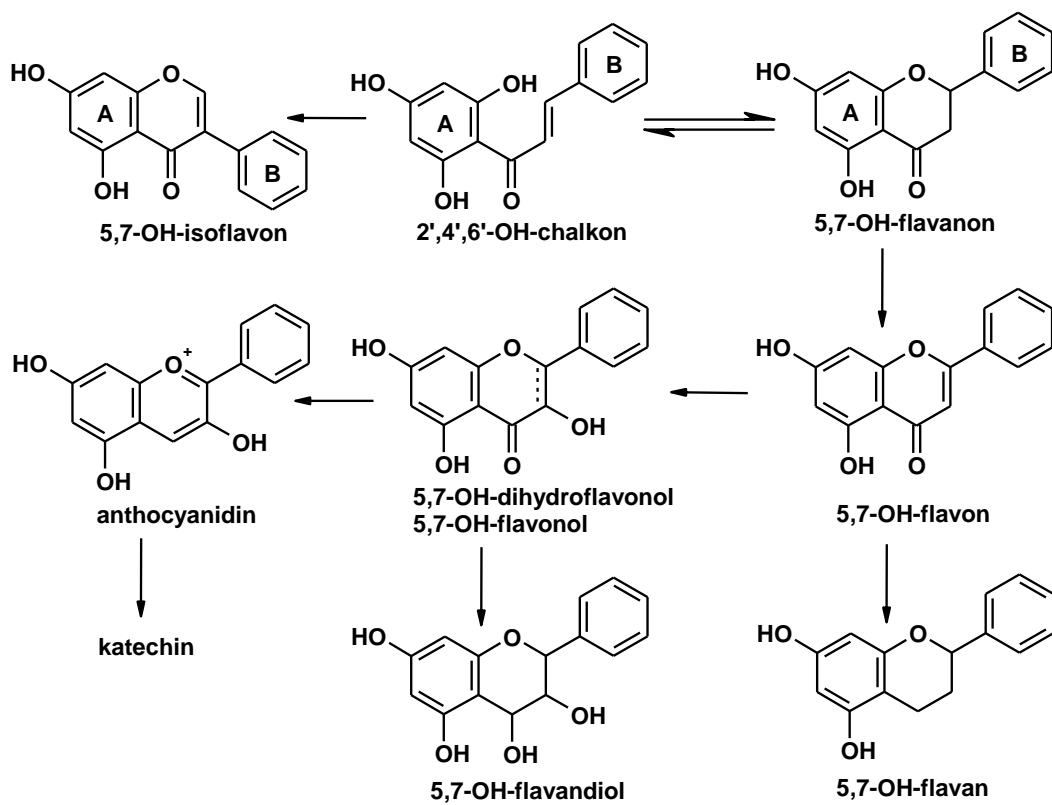
Obecný průběh biosyntézy látek C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> skeletu může být vyjádřen následovně:



Biosyntéza flavonoidů probíhá následovně: cinnamoyl-koenzym A reaguje se třemi molekulami malonylkoenzymu A a sledem reakcí dojde k vytvoření prekurzoru typu chalkonu, který se dále mění na typ flavonový nebo isoflavonový. V případě isoflavonoidů jde o radikálovou 1,2-migraci arylu katalyzovanou cytochromem P450. Z nich potom oxidoredukčními pochody vznikají ostatní typy flavonoidů. Chemické a genetické studie ukázaly, že způsob hydroxylace, stupeň oxidace, poloha *O*-methyl- skupin a místo glykosylace flavonoidů jsou pod specifickou genetickou kontrolou, čím nabývá celá skupina těchto látek značného významu chemotaxonomického a fylogenetického.



Typy flavonoidů:

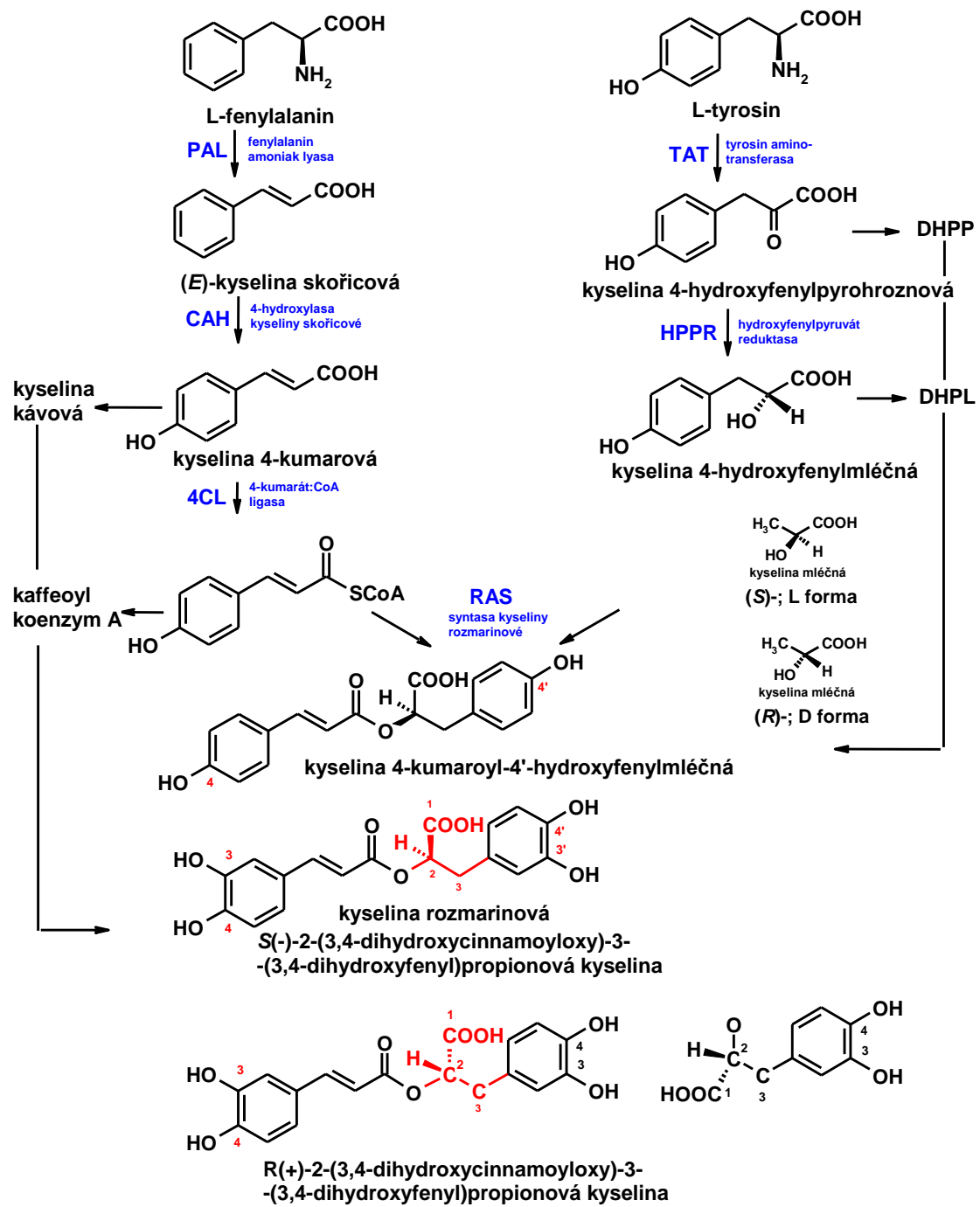


### 8.5.5 Kyselina rozmarínová

Kyselina rozmarínová byla poprvé izolována z *Rosmarinus officinalis* L. v r. 1958 a je obsažena i v rostlině *Melissa officinalis* L. (8 % v sušině). Původně označena jako tříslovina rostlin čeledi Lamiaceae, později byla nalezena v dalších čeledích vyšších rostlin a v některých kapradinách a v růžkatcích (vodní rostlina).

Prekurzorem kyseliny rozmarínové je kyselina šikimová, ze které se tvoří sledem reakcí aminokyseliny L-fenylalanin a L-tyrosin a následně kyselina skořicová a kyselina 4-hydroxyfenylpyrohroznová. Všechny osm enzymů zúčastněných v biosyntéze je známých a charakterizovaných. Do kyseliny rozmarínové jsou inkorporované dvě aminokyseliny, fenylalanin a tyrosin. Je zajímavé, že kyselina kávová je tvořena pouze z fenylalaninu a 3,4-dihydroxyfenylmléčná kyselina jenom z tyrosinu. Ve vyšších rostlinách se nachází řada derivátů kyseliny rozmarínové, např. kyselina lithospermová, konjugát kyseliny rozmarínové a kyseliny kávové, nebo kyselina lithospermová B, dimer kyseliny rozmarínové.

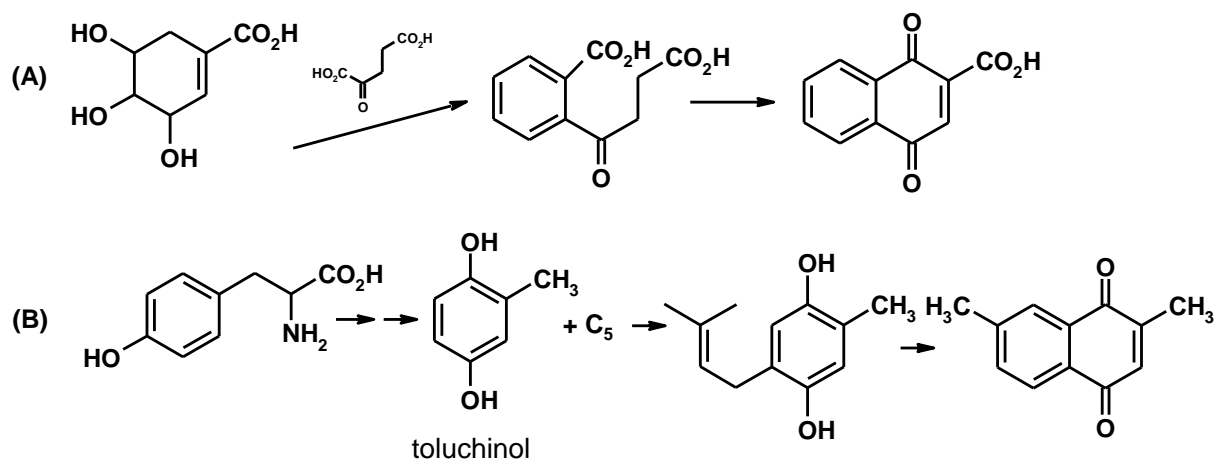
Biosyntéza kyseliny rozmarínové:



### 8.5.6 Naftochinony

Kyselina šikimová je výchozí látkou rovněž pro naftochinony, které se z ní tvoří dvěma způsoby. Při prvním se na kyselinu šikimovou připojí kyselina  $\alpha$ -keto- glutarová za vzniku kyseliny o-sukcinylnbenzoové. Syntéza pokračuje přes kyselinu 4-hydroxytetralonkarboxylovou k naftochinonům typu juglonu nebo droseronu. Benzenový kruh a jeden uhlíkový atom chinonového kruhu pocházejí z kyseliny šikimové. /A/

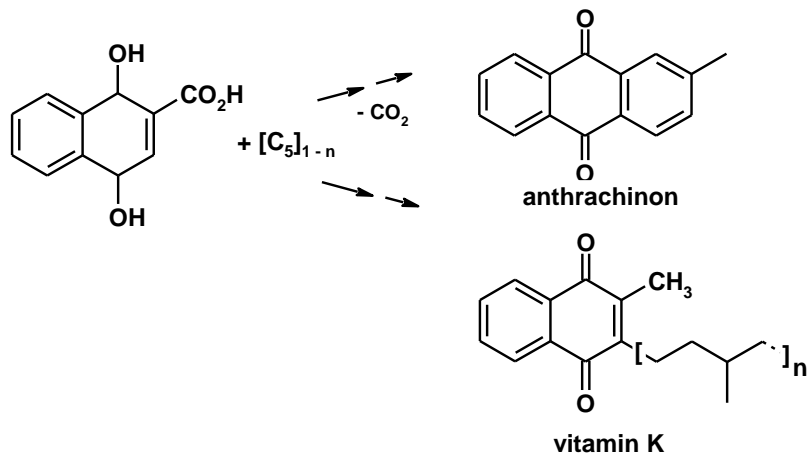
Druhá cesta vede z kyseliny šikimové přes tyrosin a kyselinu homogentisovou k toluchinolu. Připojením isoprenové jednotky a sledem dalších reakcí dojde k vytvoření substituovaného naftochinonu. V tomto případě je z kyseliny šikimové tvořen chinonový kruh. /B/



### 8.5.7 Anthrachinony, vitamin K

Jako výchozí látky pro další biosyntéz se uplatňují naftochinony. Za bezprostřední prekurzor vitamínu K se pokládá dihydronaftochinon (kys. 1,4-dihydroxynaftoová), na který se naváže několik  $C_5$  jednotek (dimethylallylové jednotky) za vzniku uvedeného vitamínu.

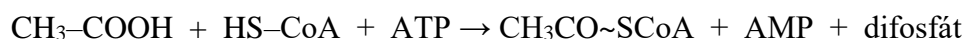
Z dihydronaftochinonu připojením jedné  $C_5$  jednotky a cyklizací se mohou tvořit rovněž anthrachinony, zejména v čeledi Rubiaceae (alizarin, lucidin).



## 9 PŘÍRODNÍ LÉČIVA ODVOZENÁ OD KYSELINY OCTOVÉ – POLYKETIDY

Polyketidy představují velkou skupinu strukturně značně rozdílných přírodních látek, které se řadí do jedné skupiny pouze na základě biogenetického původu. Formálně je lze odvodit od kyseliny octové, která je ve své aktivní formě – acetylkoenzymu A – výchozím bodem pro další biosyntetické pochody. Acetylkoenzym A se tvoří:

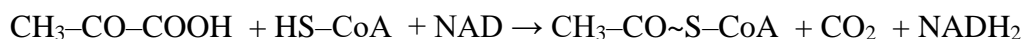
- aktivací kyseliny octové (působením koenzymu A a ATP)



- oxidativní dekarboxylací kyseliny pyrohroznové

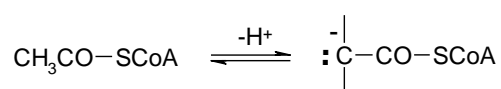
Kyselina pyrohroznová vzniká v živých organizmech rozkladem cukrů glykolytickým reakčním sledem.

Aerobní podmínky → acetylkoenzym A

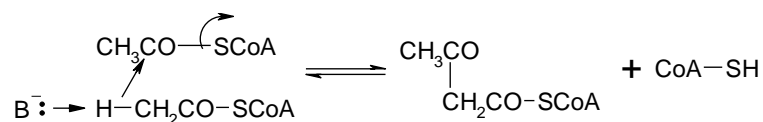


Acetylkoenzym A vykazuje dvě základní funkční vlastnosti:

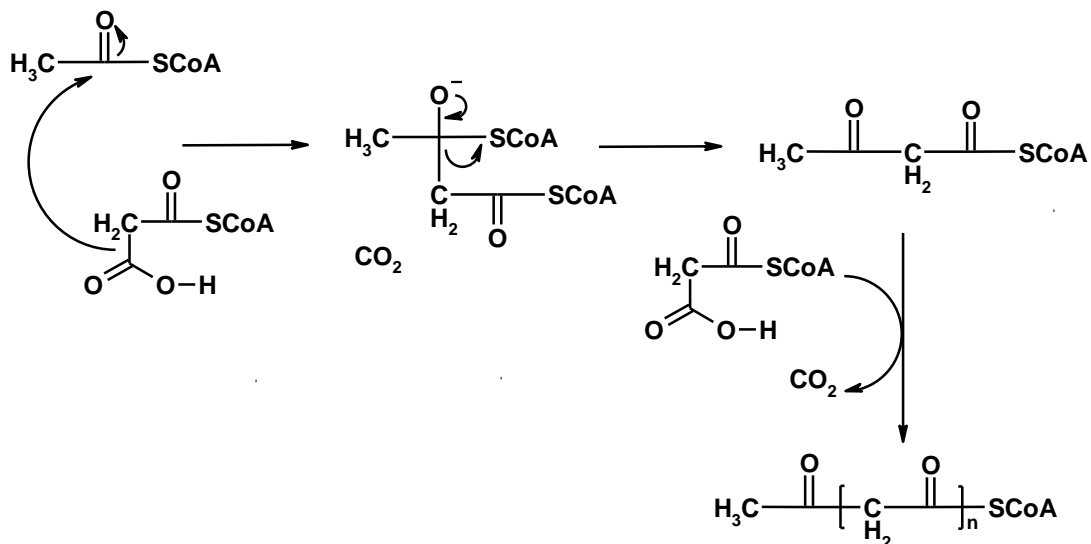
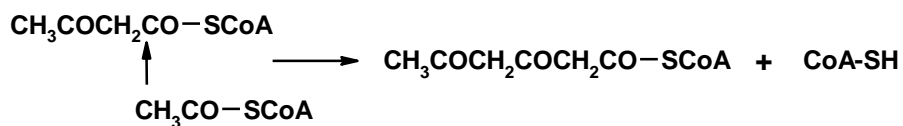
a) Aktivací  $\alpha$ -vodíkových atomů acetylové methylskupiny (enzymatická deprotonace) získává uhlíkový atom anionový charakter.



b) Neobyčejně elektrofilní charakter karbonylové skupiny thiolesteru poskytuje místo pro atak nukleofilním látkám, které jsou v případě polyketidů představovány anionovým C atomem deprotonovaného esteru.

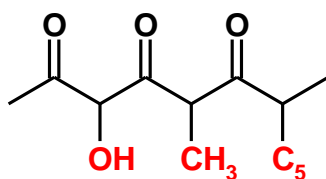


Opakování uvedeného procesu vysvětluje mechanismus dalšího přidávání  $\text{C}_2$  jednotek a tvorbu  $\beta$ -polykarbonylových sloučenin. Reakce se dá mechanismem popsat jako Claisenova kondenzace.



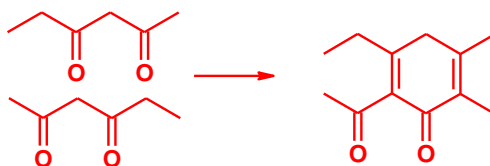
Polyketosloučeniny obsahují methylenovou skupinu lokalizovanou mezi dvěma karbonylovými skupinami a jsou proto velmi reaktivní. Jejich reakce mohou být následovné:

a) Alkylace nebo hydroxylace methylenové skupiny (alkyl velmi často představuje 5 nebo 10 uhlíková jednotka terpenoidu):

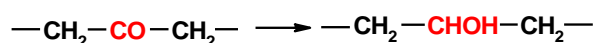




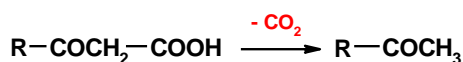
b) Dva řetězce polyketosloučenin se mohou spojit oxidativní reakcí enolů:



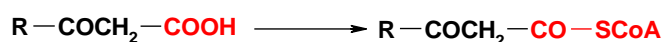
c) Ketoskupina se může redukovat na alkohol:



d) Terminální karboxyl se může dekarboxylovat za vzniku látek s lichým počtem uhlíků:



e) Reakce karboxylové skupiny acetogeninů jsou iniciované přeměnou na thioester



f) Cyklizace, která vede k celé řadě strukturně velmi rozdílných látek (viz kap. 9.2).

Acetogeniny se rozdělují do dvou základních skupin:

1. alifatické, kam patří nasycené a nenasycené mastné kyseliny, tuky, oleje, vosky, fosfolipidy, prostaglandiny a polynenasycené sloučeniny – polyyny (polyacetyleny).
2. aromatické, vznikající cyklizací polyketidových řetězců. Sem se zařazují fenoly a jejich deriváty, naftochinony, anthrachinony, dianthrony, tetracykliny, griseofulvin, lišejníkové kyseliny, deriváty floroglucinolu z kaprad'orostů a makrolidy.

Rozdíl je v biosyntetické cestě. Ad 1) ketoskupina se redukuje na hydroxyskupinu, následuje dehydratace a vznik alifatických látek. Ad) 2 zachování ketoskupin až do cyklizace.

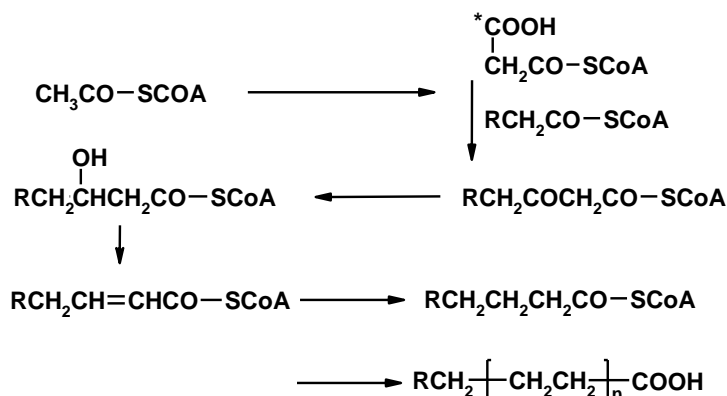
K výše uvedeným skupinám se ještě přiřazují látky s neobvyklým startérem biosyntézy – flavonoidy, stilbeny, aflatoxiny, akridinové alkaloidy, kannabinoidy, tetracykliny a avermektiny. Přírodní látky odvozené od acetátů jsou dále často modifikovány kombinací s terpenoidní jednotkou (např. acylfloroglucinoly chmele nebo třezalky).

## 9.1 Alifické acetogeniny

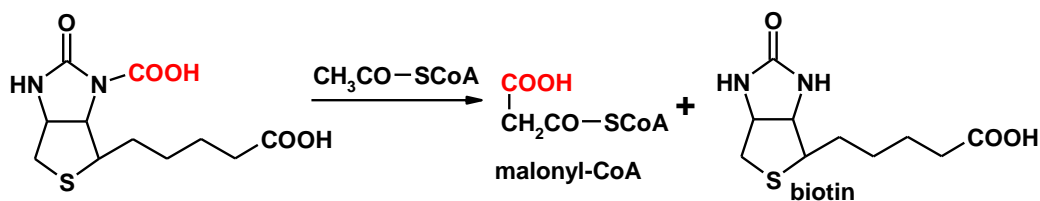
### 9.1.1 Nasycené mastné kyseliny

Pro tvorbu mastných kyselin obecné struktury  $\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n\text{COOH}$  musí být výše uvedená kondenzace acetátových jednotek doprovázena redukcí ketoskupiny, převádějící karbonyl  $-\text{CH}_2\text{CO}-$  na  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . Připojení další  $\text{C}_2$  jednotky se realizuje až po předcházející redukcí. Tento proces je ve skutečnosti opačným postupem degradace mastných kyselin (tzv.  $\beta$ -oxidace), avšak modifikovaný ve dvou důležitých ohledech: účast oxidu uhličitého a přítomnost nezbytného enzymatického systému umožňujícího redukcí.

Účast oxidu uhličitého při syntéze mastných kyselin se soustřeďuje na počáteční karboxylaci acetylkoenzymu A za vzniku malonylkoenzymu A. Je zřejmé, že dvojnásobně aktivovaná methylenová skupina derivátu kyseliny malonové je daleko snadněji převáděna na nukleofilní  $\alpha$ -uhlíkový anion než ester kyseliny octové. Souhrnný proces prodloužení řetězce o  $\text{C}_2$  jednotku je následovný:

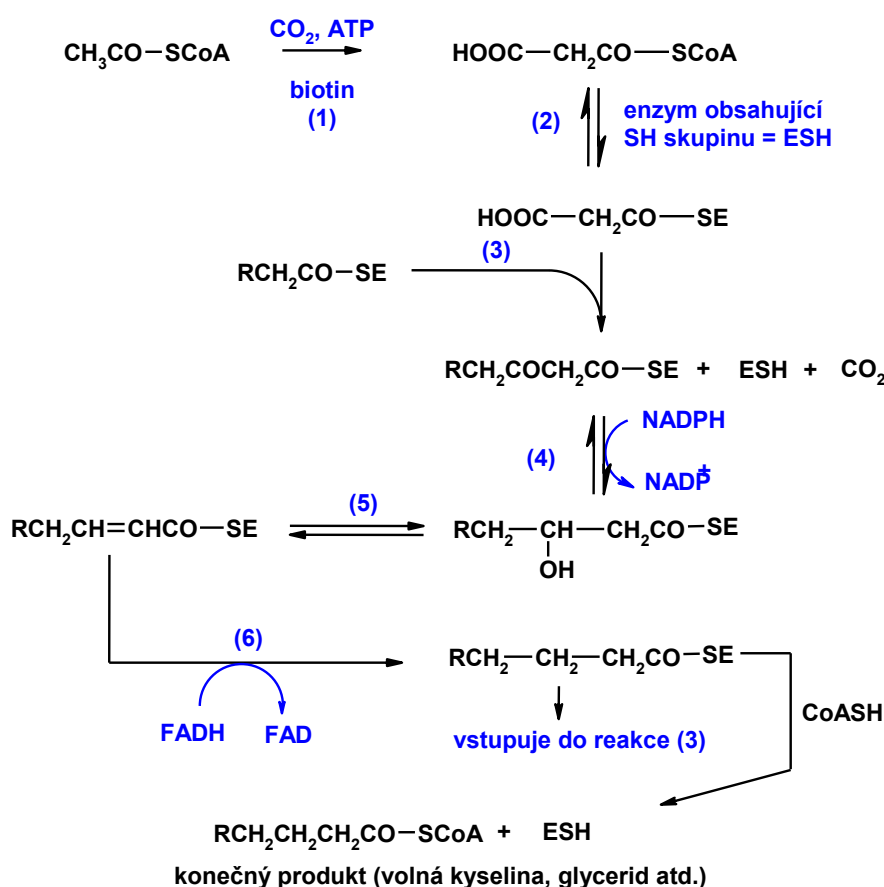


Karboxylace acetylkoenzymu A (1) je katalyzovaná enzymem, jehož prostetickou skupinou je biotin (vitamin B<sub>7</sub>), který se přímo účastní přenosu  $\text{CO}_2$  na acetylkoenzym A. Role biotinu spočívá v jeho transformaci v intermediát *N*-karboxylovou kyselinu:



Kondenzace malonylkoenzymu A s karbonylovou skupinou acylkoenzymu A je doprovázena ztrátou oxidu uhličitého. Úplné schema syntézy mastných kyselin, založené na

přidávání malonylkoenzymu A k rostoucímu  $R(\text{CH}_2)_n\text{CO-SCoA}$  řetězci, bylo doplněno zjištěním, že probíhá na zvláštním enzymu – proteinovém nosiči acylu, známém jako "syntetáza mastných kyselin". Syntetáza je vlastně multifukčním komplexním proteinem umožňujícím komplikovaný sled reakcí. Malonylkoenzym A i acylkoenzym A jsou převedeny na thiolestery sulfhydrylové skupiny molekuly proteinu, takže reagující součásti jsou  $-\text{CO-S}-$  enzym spíše než  $-\text{CO-S-CoA}$  estery. Po vazbě malonylkoenzymu A na rameno enzymu (2) dojde ke Claisenově kondenzaci (3) s acylovou skupinou také vázanou na enzym. Následná ketosloučenina je stereospecificky redukována (4) a dehydratována (5) *E (cis)* eliminací a po redukci dvojné vazby (6) buď opakovaně vstupuje do Claisenovy reakce (3) nebo je uvolněna v podobě látky vázané na CoA nebo volné sloučeniny.



Záměna výchozí látky – acetylkoenzymu A za jiné acyl-CoA a následné prodloužení řetězce malonylkoenzymem A je rovněž možné. Jako startér syntézy mastných kyselin s dlouhým řetězcem mohou vedle acetylkoenzymu A sloužit CoA estery dalších kyselin, např. propionové, isomáselné, isovalerové a  $\alpha$ -methylmáselné.

Výchozí látka (acyl-CoA vstupující do reakce)	Příklad vytvořené kyseliny (prodloužení o 14 uhlíků)	Počet atomů uhlíku
CH <sub>3</sub> COOH	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH	16
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> COOH	17
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )COOH	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> COOH	17
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCOOH	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> COOH	18

Uvedené příklady samozřejmě nevyčerpávají všechny možnosti výchozích látek pro prodlužování řetězce o C<sub>2</sub> jednotky. Bylo dokázáno, že jako "startér" uvedené reakce může sloužit celá řada strukturně rozmanitých látek.

Je známe, že obvyklé mastné kyseliny, v přírodě se vyskytující převážně jako estery (tuky, vosky, glykolipidy, fosfolipidy), obsahují sudý počet uhlíkových atomů. Jsou definovány obecným složením CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, kde n = 2, nebo násobek dvou. Nejběžněji se vyskytujícími nasycenými mastnými kyselinami jsou palmitová (n = 14) a stearová (n = 16).

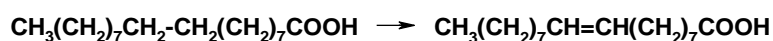
Nejběžnější nasycené mastné kyseliny jsou:

Chemický název	Triviální název	Vzorec	Počet atomů uhlíku
n-hexanová	kyselina kapronová	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH	6
n-oktanová	kyselina kaprylová	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COOH	8
n-dekanová	kyselina kaprinová	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> COOH	10
n-dodekanová	kyselina laurová	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> COOH	12
n-tetradekanová	kyselina myristová	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> COOH	14
n-hexadekanová	kyselina palmitová	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> COOH	16
n-oktadekanová	kyselina stearová	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> COOH	18
n-eikosanová	kyselina arachidová	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> COOH	20

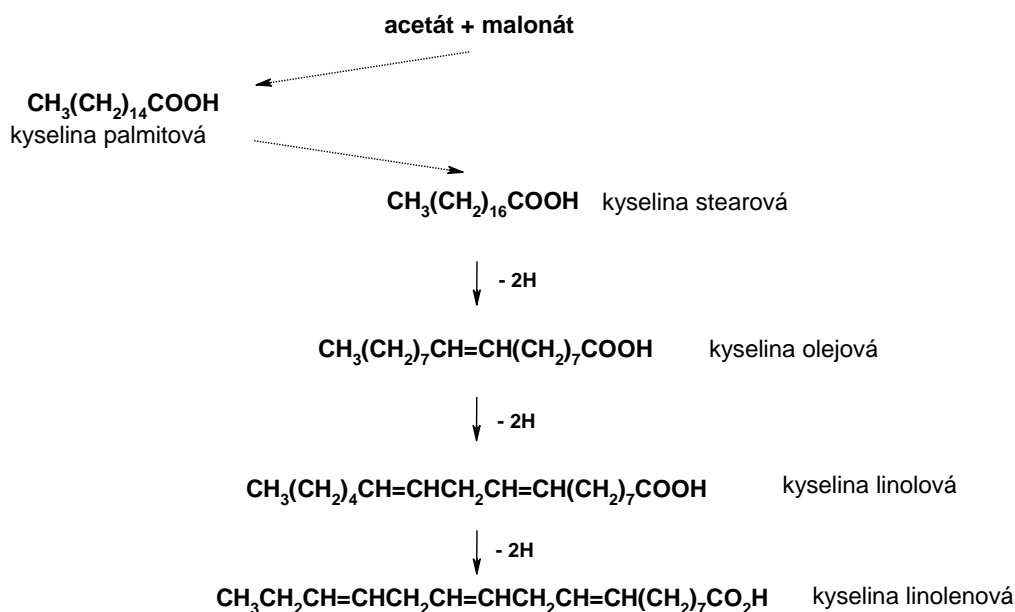
n-dokosanová	<b>kyselina behenová</b>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$	22
n-tetrakosanová	<b>kyselina lignocerová</b>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{22}\text{COOH}$	24
n-hexakosanová	<b>kyselina cerotová</b>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{24}\text{COOH}$	26
n-oktakosanová	<b>kyselina montanová</b>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{26}\text{COOH}$	28
n-triakontanová	<b>kyselina melissová</b>	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{28}\text{COOH}$	30

### 9.1.2 Nenasycené mastné kyseliny

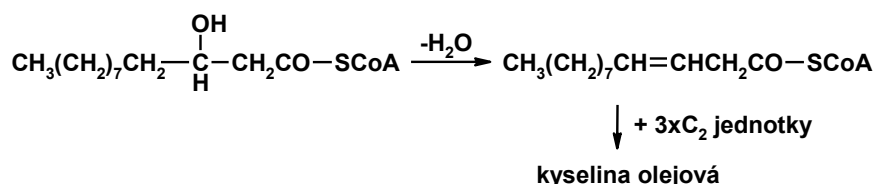
Nenasycené (olefinické) mastné kyseliny vznikají dvěma způsoby. Prvním je přímá dehydrogenace nasycených mastných kyselin u aerobních organismů, přičemž dvojná vazba je v poloze 9, 10. Bylo dokázáno, že např. stearoyl-SE je vhodným substrátem pro dehydrogenaci a vznik kyseliny olejové:



Tvorbu olefinických mastných kyselin v rostlinách lze znázornit následovně:



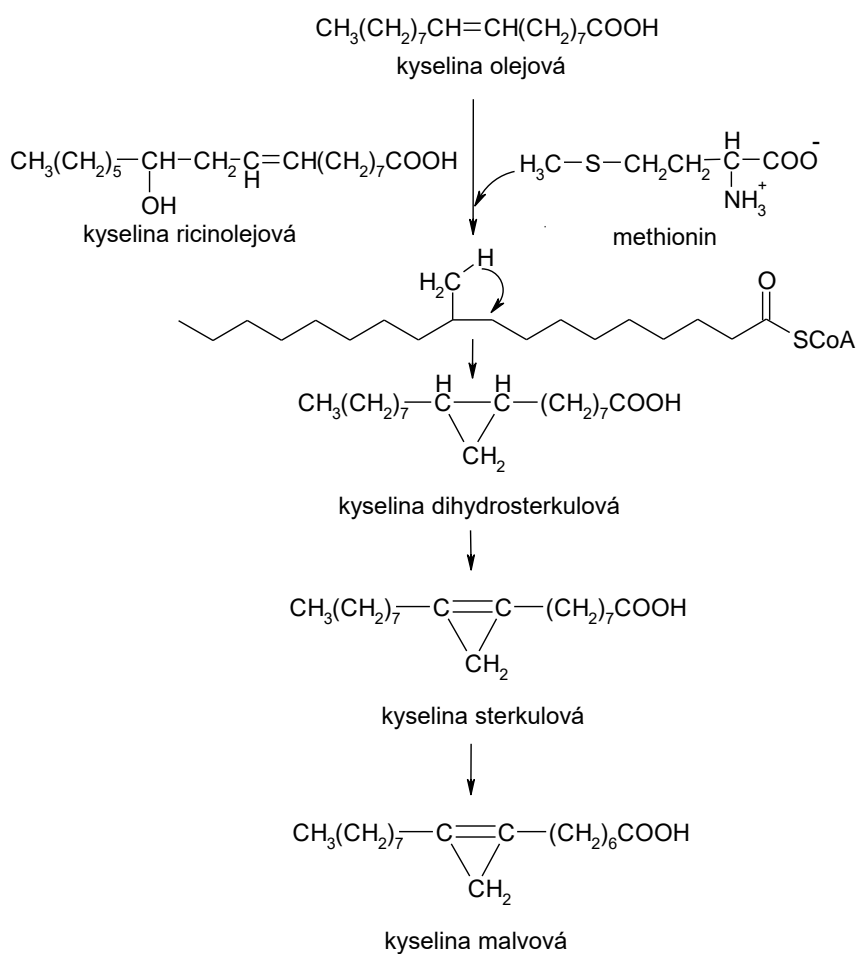
Při druhém způsobu nejdříve vzniká hydroxykyselina a její dehydratací se vytváří dvojná vazba. Vznikají vždy *cis*- isomery.



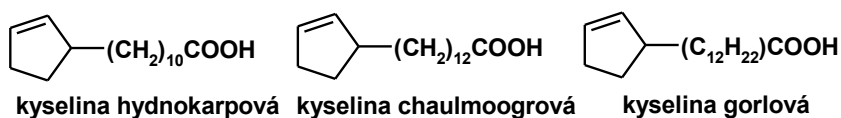
Mezi nejfrekventovanější nenasycené mastné kyseliny patří:

Triviální název a chemický název	Vzorec	Počet atomů uhlíku
<b>Olejová</b>		
<i>cis</i> -9- oktadecenová	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18
<b>Linolová</b>		
all- <i>cis</i> -9,12- oktadekadienová	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	18
<b>Linolenová</b>		
all- <i>cis</i> -9,12,15- oktadekatrienová	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$	18
<b>Ricinolejová</b>		
12-hydroxy- <i>cis</i> - 9-oktadecenová	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5(\text{CHOH})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$	18
<b>Arachidonová</b>		
all- <i>cis</i> -5,8,11,14- eikosatetraenová	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$	20
<b>Eruková</b>		
<i>cis</i> -13- dokosenová	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_{11}\text{CO}_2\text{H}$	22

Z kyseliny olejové se přes kyselinu ricinolejovou (přenos methylové skupiny pomocí methioninu) tvoří kyselina sterkulová, která je složkou oleje přítomného v semenech rostlin z čeledí Malvaceae a Sterculiaceae. Součástí sterkulové kyseliny je cyklopropenový kruh. Kyselina ricinolejová je hydroxyderivát nenasycené mastné kyseliny, vyskytující se v oleji z ricinových semen.

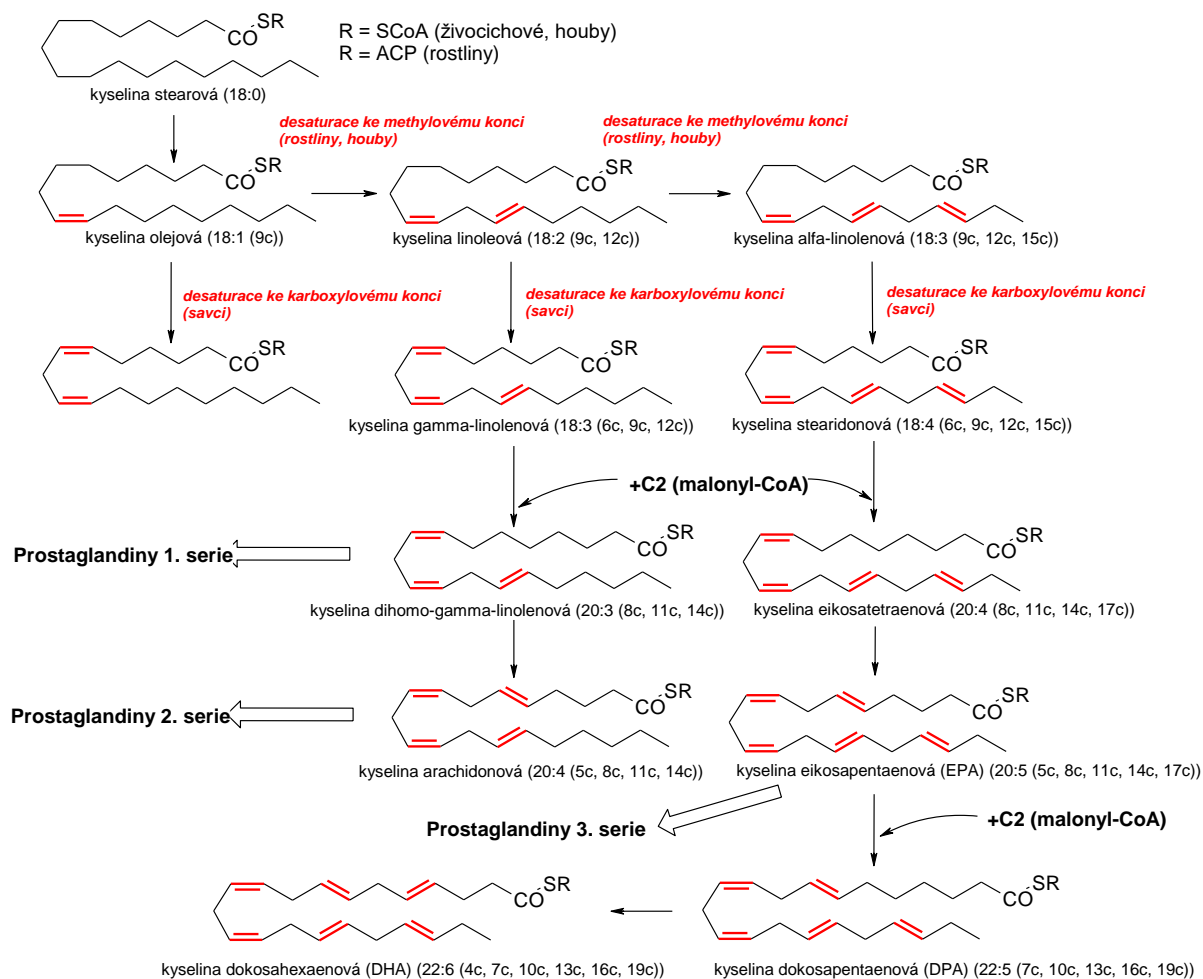


Z nenasycených cyklických kyselin mají význam v terapii kyselina hydnočarpová, chaulmoogrová a gorlová, které jsou součástí chaulmoogrového oleje, používaného při léčení lepry. Vznikají cyklizací nenasycených kyselin.



Proces desaturace mastných kyselin je v současnosti studován v souvislosti s rozvojem tzv. civilizačních onemocnění. Je známo, že pozice, stupeň nenasycenosti a orientace dvojných vazeb jsou řízeny enzymaticky s ohledem na produkční organizmus. Desaturace v živých organizmech probíhá směrem ke koncovému methylu kyseliny. Syntéza mono- a di- enových kyselin probíhá zejména v rostlinách a houbách, další kroky pak v organizmech živočichů. Savčí desaturázy vytvářejí nové dvojně vazby směrem ke karboxylu, rostlinné desaturázy (a houby) umožňují vytvořit dvojnou vazbu mezi existující dvojnou vazbou a methylovým

koncem. Celou řadu takových látek je pro savčí organismus obtížné (nemožné) vytvořit, proto takové mastné kyseliny nazýváme esenciální.



### 9.1.3 Prostaglandiny

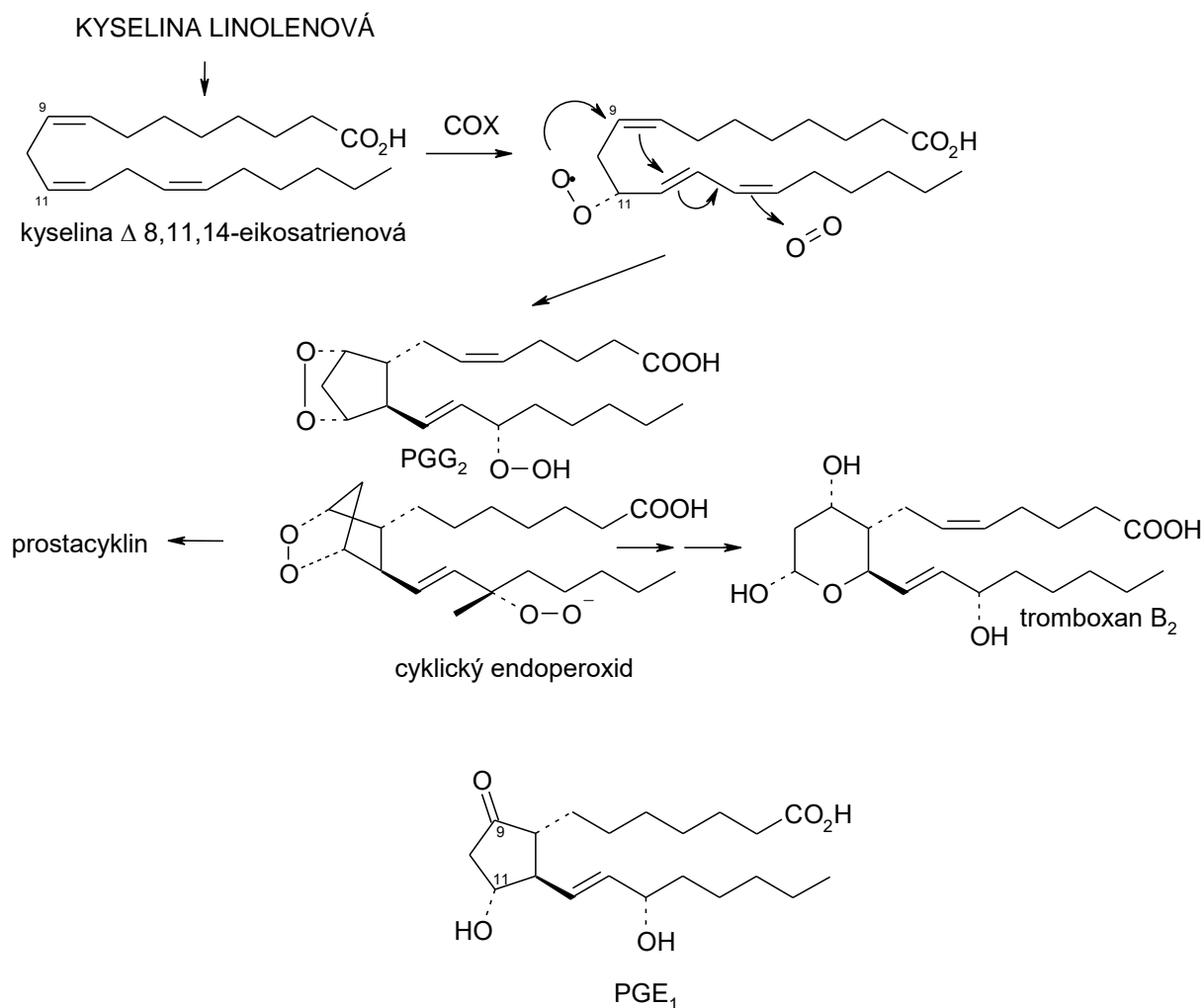
Prostaglandiny představují skupinu látek, které jsou ubikvitární ve všech orgánech, tkáních a tělních tekutinách zvířat a lidí. Poprvé byly nalezeny v prostatě – odtud jejich pojmenování. Jejich biologické účinky jsou extrémně silné a podle druhu prostaglandinu značně rozdílné. V živočišných tkáních a plasmě se nacházejí prostaglandiny ve velmi malých množstvích (1-100 µg/ml). Jejich relativně složitá syntéza, vzhledem ke čtyřem chirálním centřům a poloze funkčních skupin, byla vyřešena v závěru 70. let minulého století. Jako zdroj prostaglandinů jsou známy mořské korály *Plexaura homomalla* Esper, kde jsou v koncentraci okolo 1,5 %, ale terapeuticky používané prostaglandiny jsou v současnosti připravované synteticky.

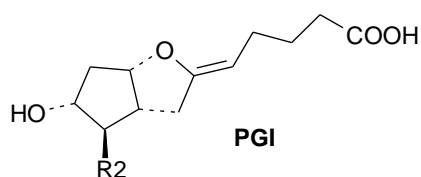
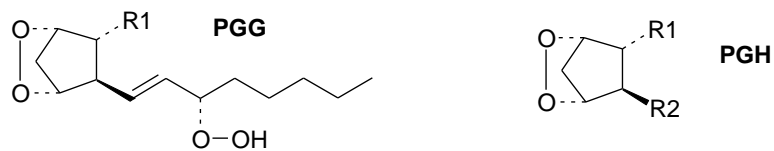
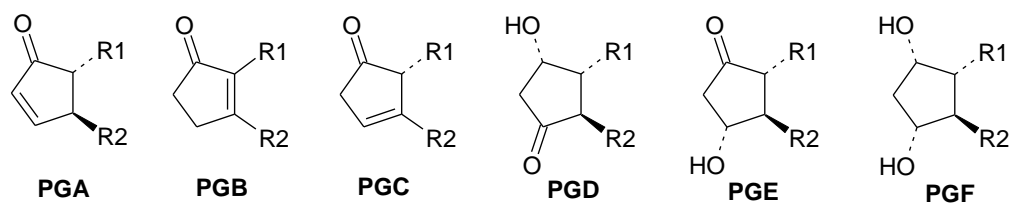
Prostaglandiny jsou skupinou látek odvozenou z 20 uhlíkatých nenasycených mastných kyselin. Základní skelet prostaglandinů je odvozený od cyklopentanového kruhu, 7-



uhlíkového řetězce s karboxylem a 8-uhlíkovým řetězcem s koncovým methylem. Základní skelet prostaglandinů nazýváme prostanovou kyselinu, a její deriváty pak prostanoidy. Termín eikosanoidy je pak rozšířen na soubor prostaglandinů, tromboxanů a leukotrienů (všechny C20). Semi-systematická nomenklatura prostaglandinů je založená na substituci cyklopentanu (označení písmenem A-I), a počtu dojných vazeb.  $\alpha$  a  $\beta$  je používáno pro označení konfigurace na C-9 ( $\alpha$  přírodní,  $\beta$  některé syntetické).

Prostaglandiny se tvoří v živočišném organismu zejména z kyseliny linolenové přes kyselinu 8,11,14-eikosatrienovou, která oxidací přechází v cyklický endoperoxid, který je přímým prekurzorem prostacyklinu či thromboxanu B<sub>2</sub>. Z endoperoxidu dále vznikají tautomerisací a redukcí prostaglandiny PGE<sub>1</sub> a PGF<sub>1</sub> $\alpha$ . Tvorba prostaglandinů je katalyzována multienzymovým komplexem.





R1	R2

## 9.1.4 Estery mastných kyselin

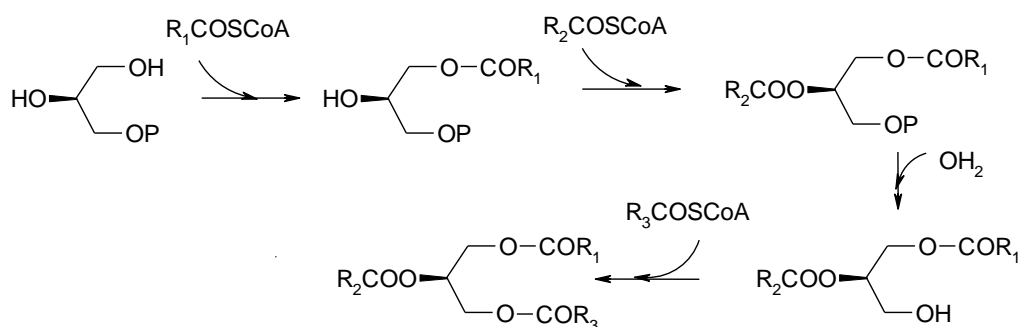
Mastné kyseliny se v přírodě běžně vyskytují jako estery s glycerolem nebo jinými alkoholy. Tyto sloučeniny souhrně označujeme jako lipidy. Rozdělujeme je na jednoduché lipidy a složené lipidy.

### 9.1.4.1 Jednoduché lipidy

Mezi jednoduché lipidy je možno zahrnout tuky a oleje, které představují estery vyšších mastných kyselin (často kyseliny olejové, linolové a palmitové) a trojmocného alkoholu

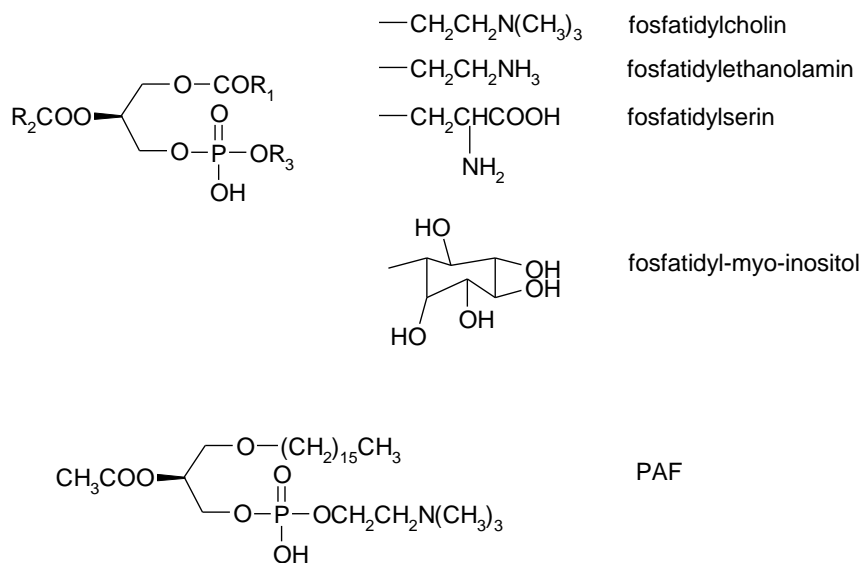
glycerolu. Druhou skupinu představují vosky jako estery vyšších mastných kyselin a primárních nebo sekundárních alifatických alkoholů.

Tuky můžeme podle stupně esterifikace glycerolu rozlišit na mono-, di- a triacylglyceroly. Acylové zbytky na glycerolu mohou být značně různorodé. Biosyntéza tuků je založena na postupné reakci glycerol-3-fosfátu s aktivní formou mastné kyseliny.



#### 9.1.4.2 Složené lipidy

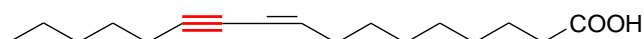
Fosfátová skupina na glycerolu může zůstat zachována (vzniká diacylglycerol-3-fosfát). Fosfátová skupina zde může být dále substituována a vzniká tak celá škála tzv. fosfolipidů, biologicky a technologicky významných molekul. Příkladem mohou být např. fosfatidylcholin, fosfatidylethanolamin, fosfatidylserin, fosfatidyl-myo-inositol nebo tzv. PAF (platelet aggregating factor).



### 9.1.5 Polyacetylenové sloučeniny (polyyny)

Acetylenické sloučeniny a látky od nich odvozené jsou v přírodě dosti rozšířené. Vyskytují se zvláště v rostlinách z čeledí Asteraceae, Apiaceae a Araliaceae a v houbách třídy Basidiomycetes. V současnosti je známo více než 400 acetylenických sloučenin přírodního původu.

Biogeneticky lze polyyny odvodit od nenasycených mastných kyselin (olejová, linolenová) přes kyselinu krepeninovou, která je pokládána za klíčový meziprodukt:



kyselina krepeninová

Mezi polyyny patří např.:



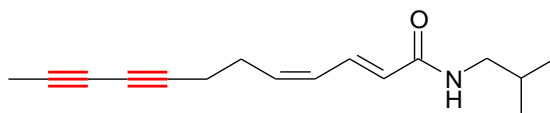
dehydromatricarianol



dehydromatricariaester

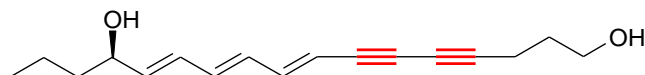
a další látky, přítomné např. v rostlinách rodu *Dahlia* - jirínka, (Asteraceae), z nichž některé se pěstují u nás jako okrasné květiny.

Terapeuticky významné jsou i polyyny přítomné v rostlinách rodu *Echinacea*. Polyyny se zde nacházejí ve formě alkylamidů (dieny-diny, bez trojné vazby tetraeny)



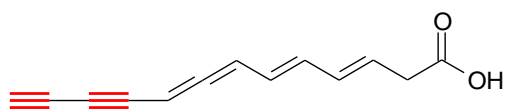
*Echinacea* alkylamid

Polyyny jsou rovněž přítomné v rostlině *Cicuta virosa* L. - rozpuk jízlivý (Apiaceae) a v *Aethusa cynapium* L. - tetlucha kozí pysk (Daucaceae). Polyacetylenové látky jsou většinou velmi toxické a v terapii se nepoužívají. Významné jsou z hlediska toxikologického.

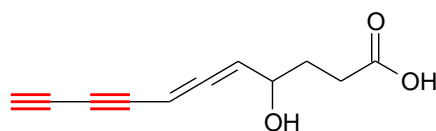


cikutoxin

Výjimku tvoří některé antimikrobiálně účinné látky, jako např. antibiotikum mykomycin, produkovaný Actinomycetes *Nocardia acidophyllus*, který jako vedlejší látky polyynového charakteru tvoří ještě kyselinu nemotinovou a odysovou.

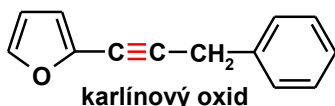


mykomycin

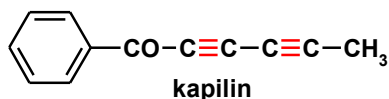


kyselina nemotinová

Antibakteriální účinek vykazuje karlínový oxid přítomný v kořenech *Carlina acaulis* L. – pupava bezlodyžná (Asteraceae), dále kapilin, přítomný v některých druzích rodu *Artemisia* – pelyněk (Asteraceae), který vykazuje také účinek fungistatický.



karlínový oxid

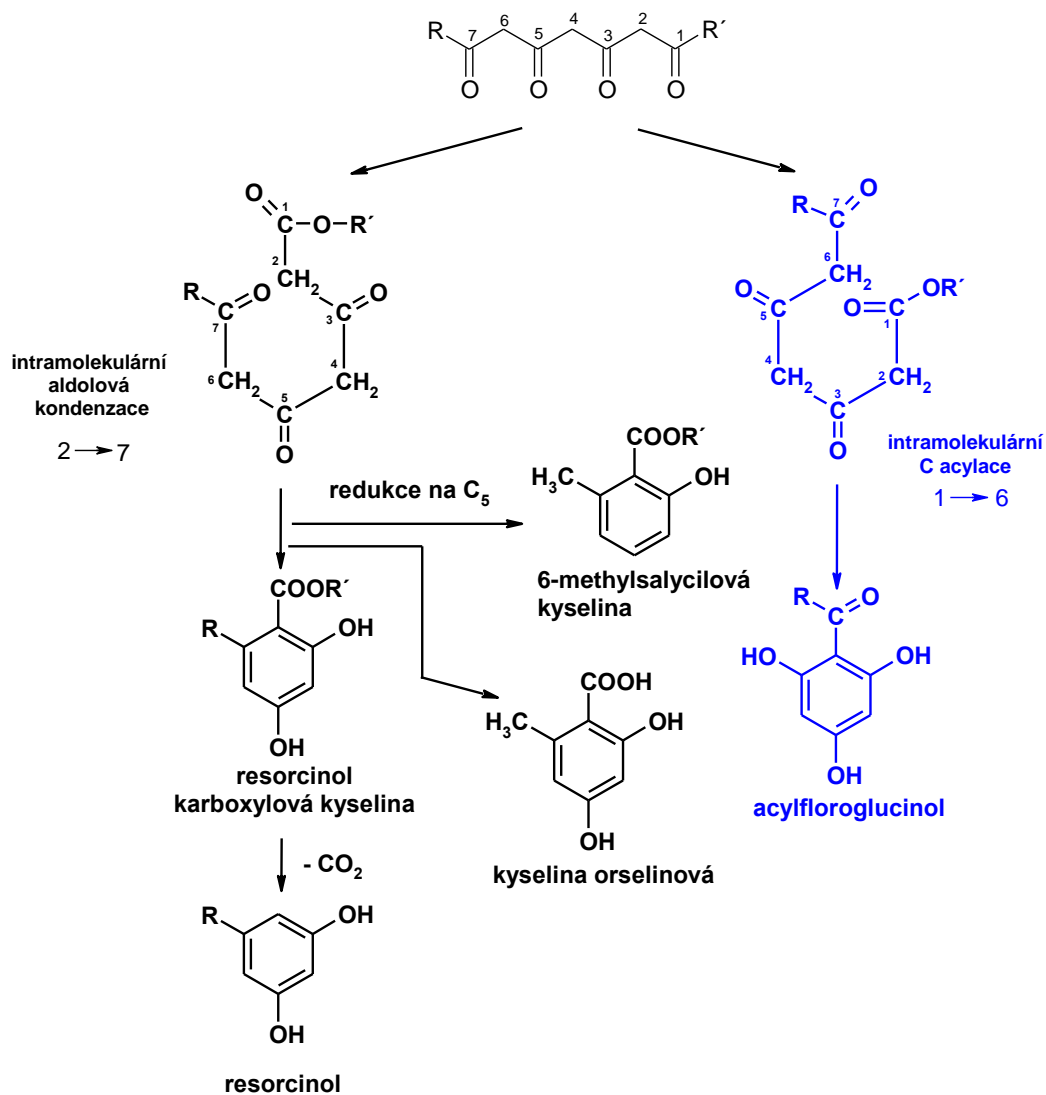


kapilin

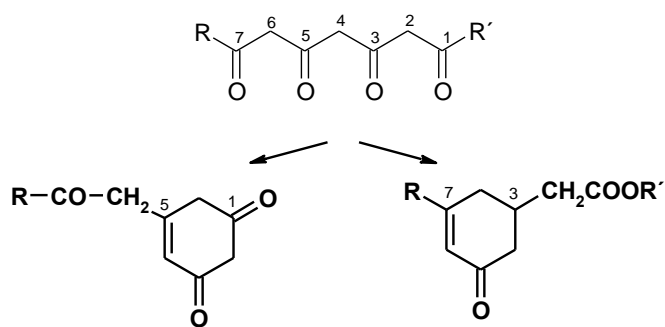
## 9.2 Cyklické acetogeniny

### 9.2.1 Fenoly a jejich deriváty

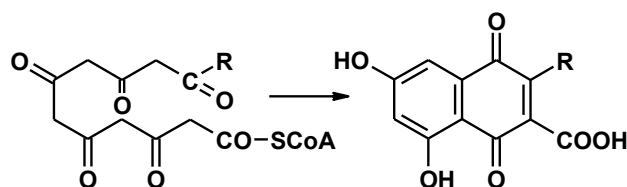
"Acetátová hypotéza" tvorby přírodních látek obsahujících aromatické jádro (nejčastěji fenol) vycházela z prostých úvah o možných reakcích poly- $\beta$ -ketosloučeniny. Přítomnost aktivovaných methylenových skupin a reaktivních karbonylových skupin umožňuje dva druhy reakcí, vedoucích k cyklizaci, při které vznikají aromatické sloučeniny. V prvním případě intramolekulární aldolizací (2 $\rightarrow$ 7) dochází ke vzniku resorcinol karboxylové kyseliny. Ve druhém případě intramolekulární uhlíkovou acylací (1 $\rightarrow$ 6) typu Claisenovy kondenzace dochází k tvorbě acylfloroglucinolu.



Jinými způsoby cyklizace acetogeninů mohou vznikat deriváty pyronů a naftochinonu.

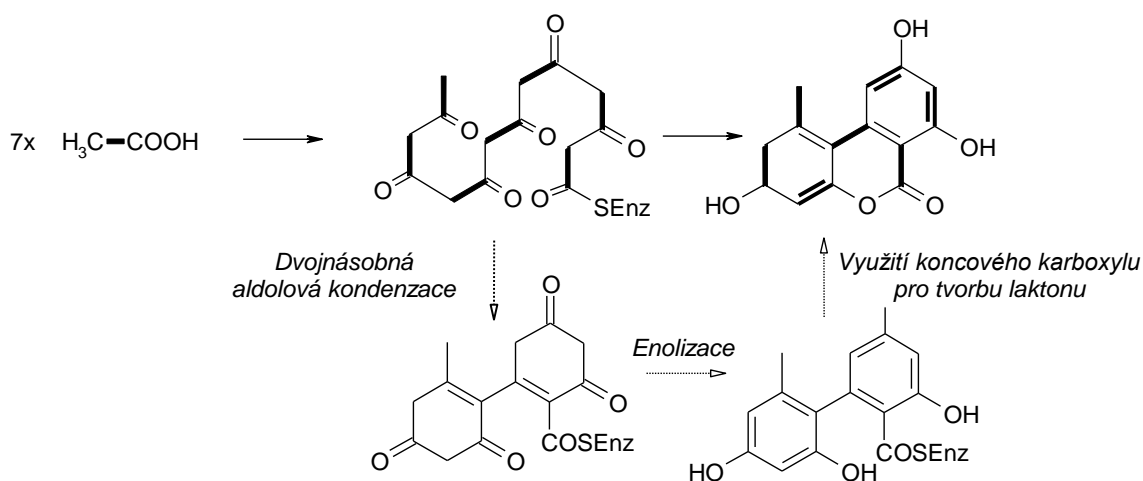


Pyrony



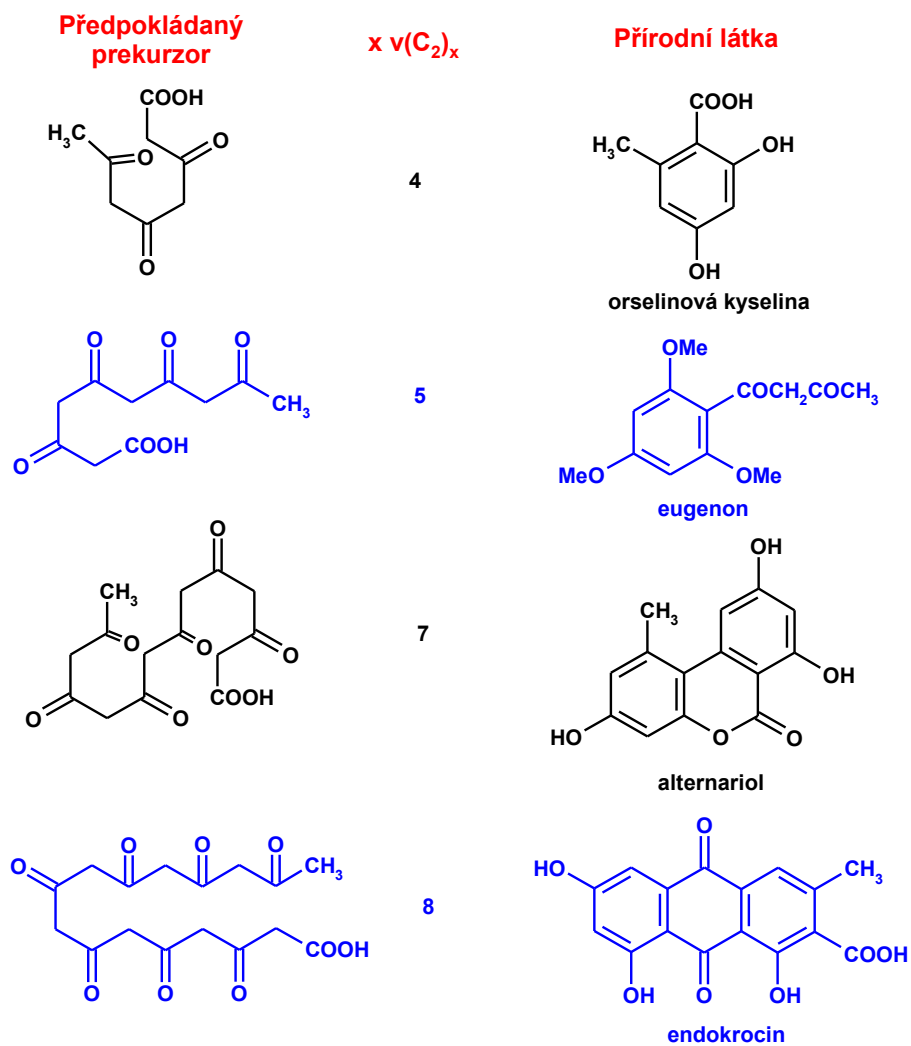
### Naftochinony

Mezi přírodními látkami je celá řada takových, jejichž struktura je v souladu s mechanismem cyklizace poly- $\beta$ -keto-sloučenin, vznikajících z  $C_2$  jednotek. Následující schéma ve zjednodušené formě uvádí několik takových příkladů aplikace "acetátové hypotézy". Početné sekundární transformace zahrnují vstup nebo odstranění kyslíkatých funkcí (OH,  $OCH_3$ ), zavedení alkyl-substituentů, oxidaci substituentů již přítomných (např.  $CH_3 \rightarrow CH_2OH \rightarrow CHO \rightarrow COOH$ ), ztrátu  $CO_2$  z terminální skupiny  $-COCH_2COOH$  a některé další.



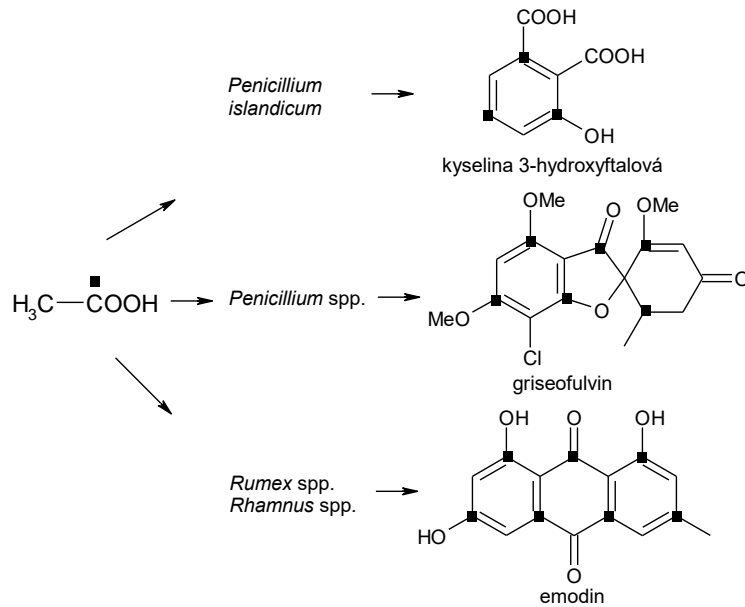
### Biosyntéza alternariolu jako příklad syntézy cyklických acetogeninů

Počet acetátových jednotek spojovaných do polyketidového řetězce a enzymová výbava produkčního organismu jsou zárukou široké variability biosyntetizovaných cyklických acetogeninů. Jako příklady jsou uvedeny kyselina orselinová (*Lichen islandicus* (L.) ACH.), eugenon (*Syzygium aromaticum* (L.) Merrill & Perry), alternariol (*Alternaria* spp.) nebo endokrocin (*Aspergillus fumigatus*).

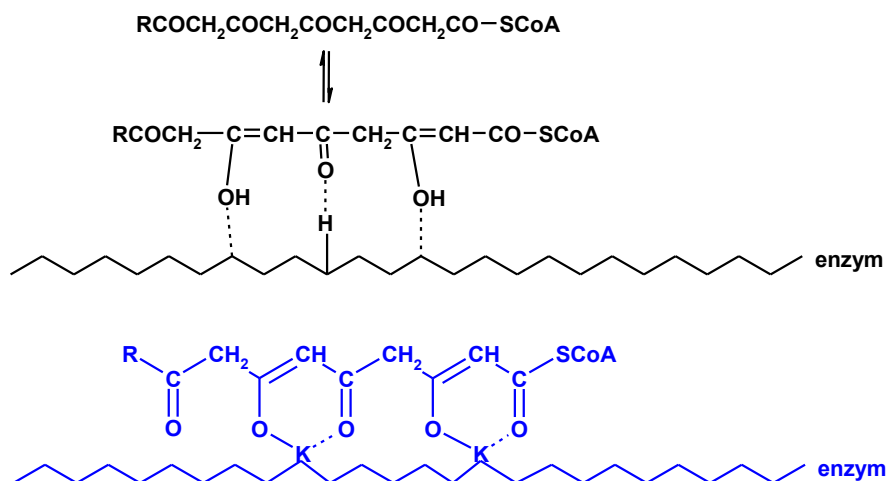


Acetátový původ některých přírodních látek byl jednoznačně potvrzen pokusy se značenými sloučeninami. Jako příklad mohou posloužit kyselina 3-hydroxyftalová, griseofulvin a emodin.



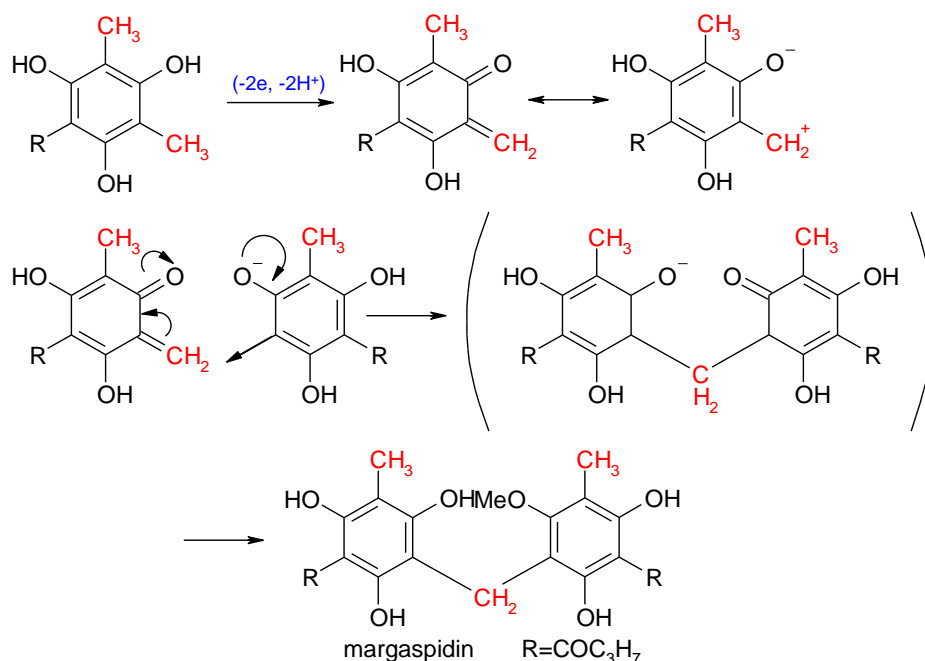


Tvorba polyketidových řetězců se liší od syntézy mastných kyselin v jednom důležitém ohledu. Při syntéze mastných kyselin musí být vytvořené meziproducty typu  $\text{RCOCH}_2\text{CO}-\text{SCoA}$  redukovány na  $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{SCoA}$  před připojením další  $\text{C}_2$  jednotky. Při biosyntéze přes polyketidy je řetězec typu  $\text{RCOCH}_2\text{COCH}_2-\text{CO}-\text{SCoA}$  intaktní až do okamžiku cyklizace. Jak je vysoce reaktivní poly- $\beta$ -ketořetězec stabilizován před cyklizací? Nejpravděpodobnější je to, že existuje jako polyenol, který může být stabilizován vodíkovými vazbami na vhodně orientovaný povrch enzymu, nebo chelatací s ionty kovů.



## 9.2.2 Deriváty floroglucinu přítomné v kaprad'orostech

Skupina sloučenin nacházejících se v kapradinách (např. druhy rodu *Dryopteris*) sestává ze dvou methylovaných floroglucinolových jednotek acylmalonátového původu, spojených přes methylenový můstek. Obecně lze vznik látek uvedeného typu znázornit následovně:

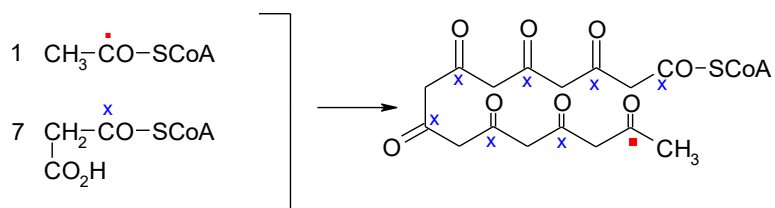


Barevně označené C atomy methylskupin a methylenové skupiny pocházejí z methioninu. Methylenbisfloroglucinoly přítomné v rodu *Dryopteris* mají anthelmintický účinek. Používají se v případě přecitlivělosti na syntetická anthelmintika.

## 9.2.3 Deriváty anthrachinonu

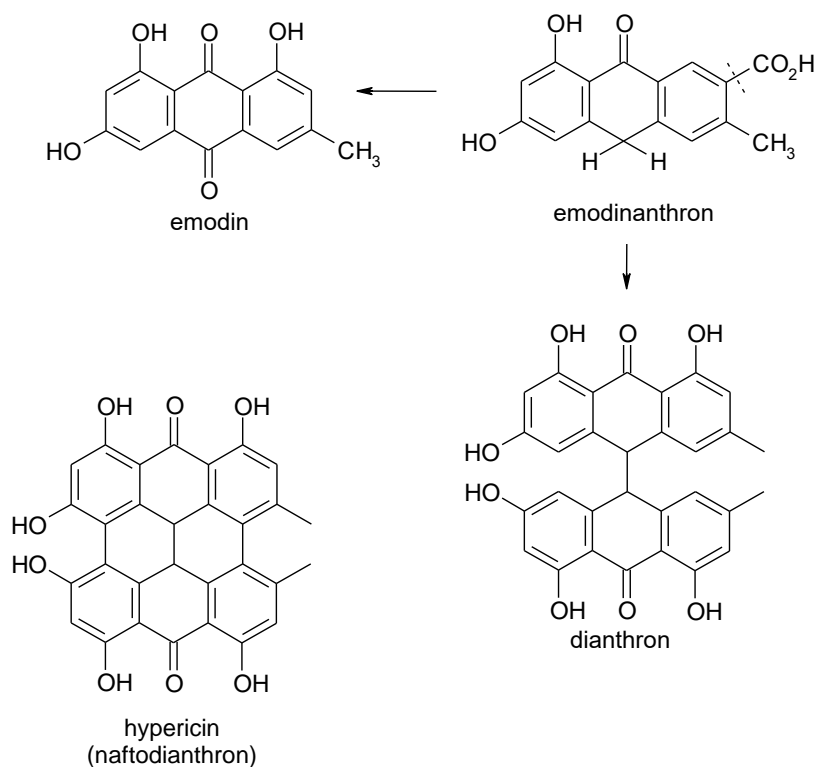
V pokusech změřených na inkorporaci  $^{14}C$  značené kyseliny octové do cyklických acetogeninů bylo zjištěno, že syntézu zahajující "startér" odvozený z první jednotky kyseliny octové v sekvenci  $CH_3CO-CH_2CO-CH_2CO \rightarrow$  byl značen v poněkud větší míře, než další připojené  $C_2$  jednotky. Toto pozorování vedlo k závěru, že existuje určitý rozdíl mezi počáteční  $C_2$  jednotkou a těmi zbývajících. Vysvětlení tohoto jevu bylo dáno zjištěním, že tvorba  $C_2-C_2-C_2 \rightarrow$  polyketidového řetězce se děje připojováním malonylových jednotek více než jednotek acetylových k startující acetylskupině. Experimentální důkaz "převahy" acetát-malonátového původu nad acetát-acetátovým původem většiny polyketidů byl podán brzy poté, co byla zjištěna existence a význam malonylkoenzymu A v biosyntetických pochodech.

Jednou ze skupin látek, vznikajících uvedeným způsobem jsou rovněž deriváty anthrachinonu.

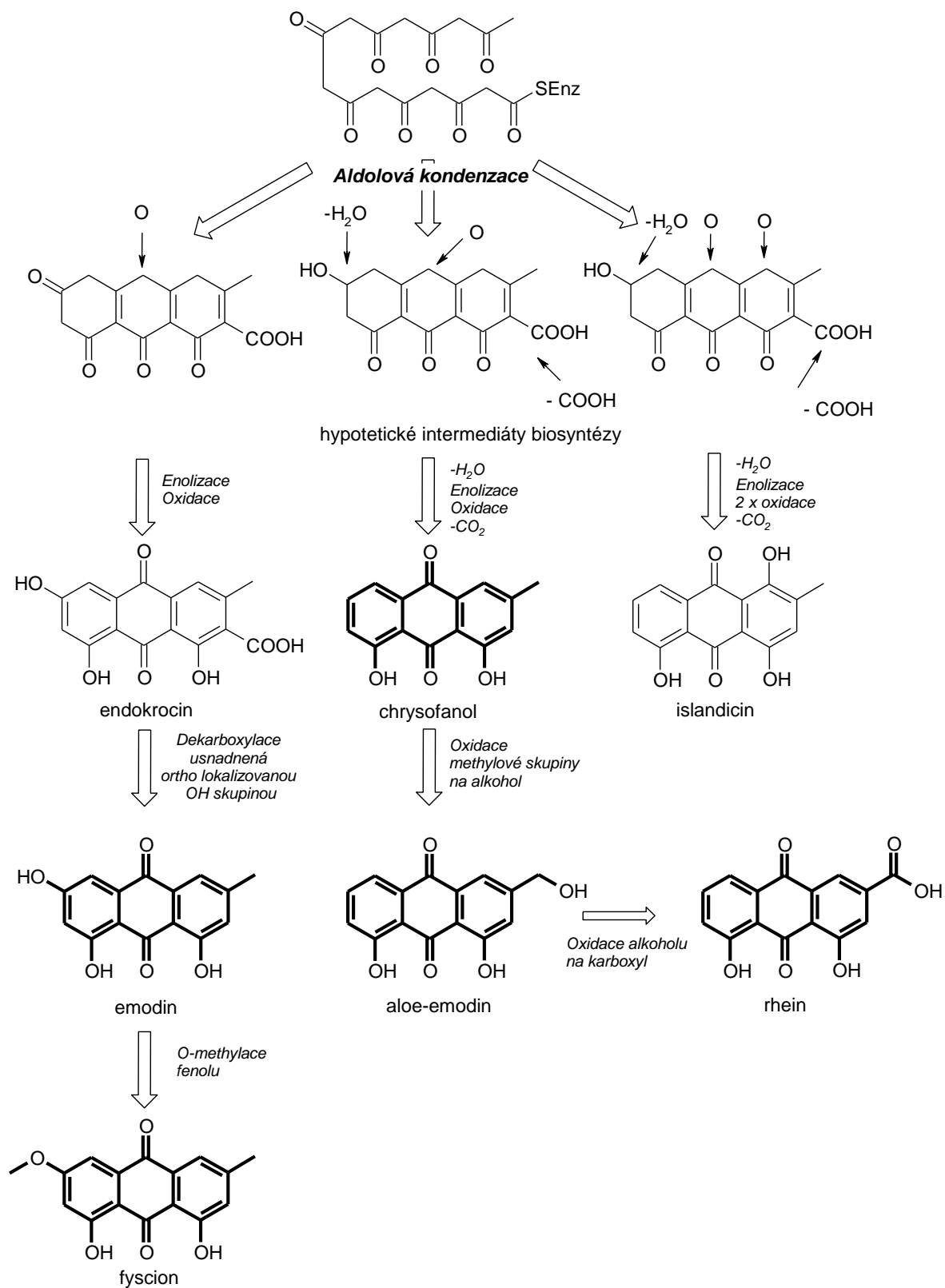


Tvorba polyketidového řetězce pro biosyntézu anthrachinonů

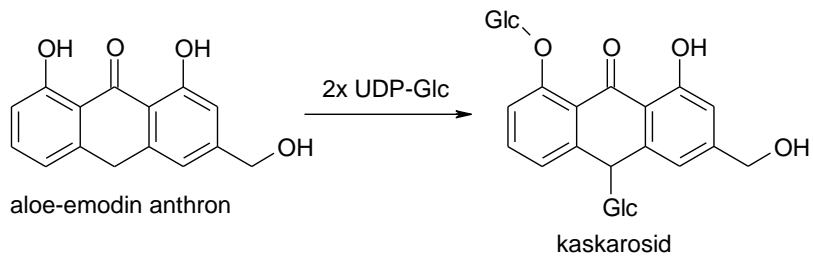
Mezi sloučeniny vznikající touto cestou patří také dianthrony (např. *Cassia senna* Mill.) a tzv. naftodianthrony (např. *Hypericum perforatum* L.). Anthrachinové deriváty jsou v rostlinách přítomné jak ve formě aglykonů, tak jako glykosidy (v podobě jak *C* tak *O* glykosidů).



Syntéza dianthronů a naftodianthronů



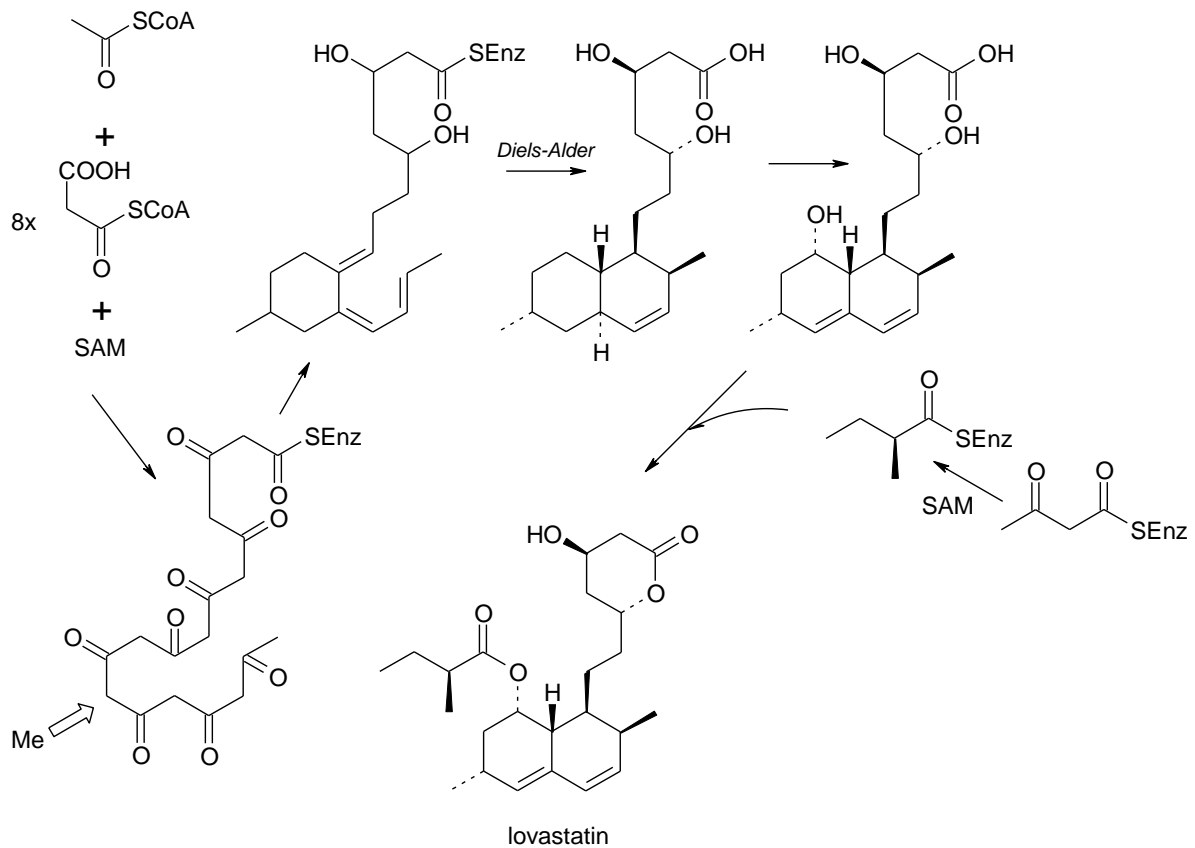
### Biosyntéza anthrachinonů



### Anthrachinonové glykosidy

#### 9.2.4 Statiny

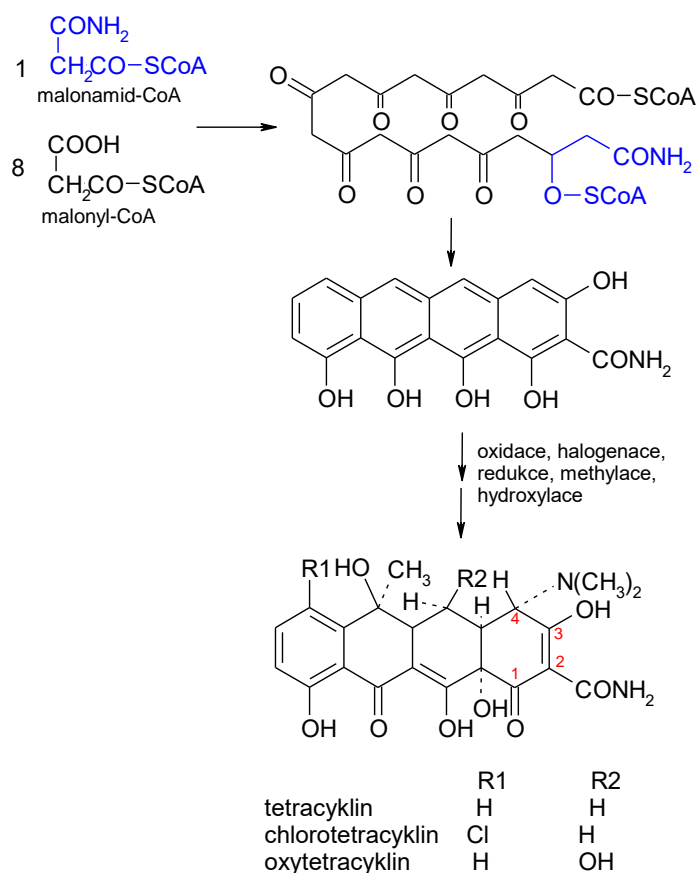
V současnosti široce používanou skupinou látek v terapii hypercholesterolemie jsou tzv. statiny. Tyto základem přírodní látky jsou to inhibitory HMG-CoA reductázy. Ve struktuře obsahují cyklohexen. Biosyntéza probíhá z acetátových jednotek, ale poněkud odlišným způsobem pomocí tzv. Diels-Alderovy reakce.



## 9.2.5 Antibiotika polyketidového typu

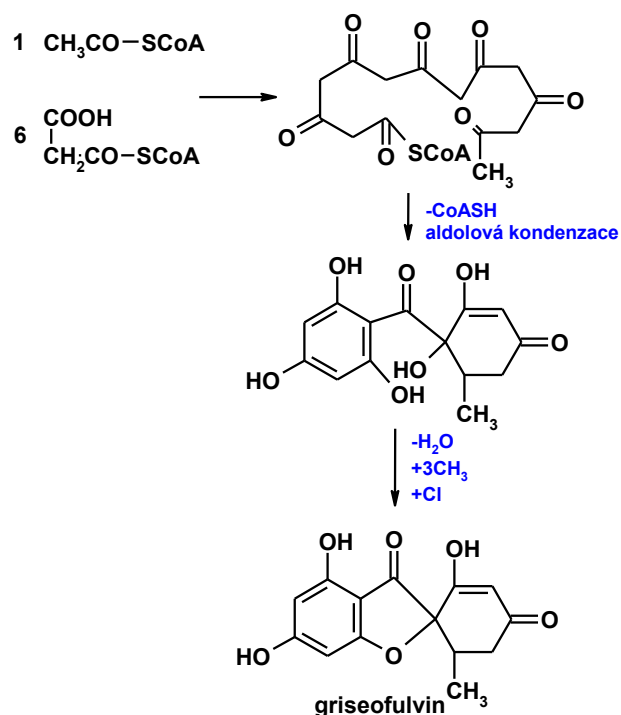
### 9.2.5.1 Tetracykliny

Tetracykliny jsou produktem aktinomycet rodu *Streptomyces*. Základní skelet tetracyklinových antibiotik lze odvodit od osmi jednotek malonylkoenzymu A a jedné jednotky malonamidkoenzymu A, který zahajuje syntézu. Druhý atom dusíku pochází z glutaminu. Po vytvoření základního skeletu dochází k dalším reakcím, jako je oxidace, halogenace, redukce, methylace a hydroxylace.

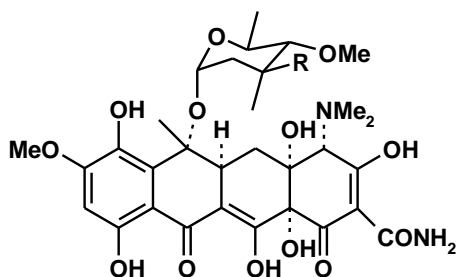


### 9.2.5.2 Griseofulvin

Griseofulvin, antifungálně účinné antibiotikum, je produkováný mikroorganizmy *Penicillium griseofulvum*, *P. nigrum* a *P. patulum*. Inkorporací  $^{14}\text{C}$  acetátu se dokázalo, že i tato látka z hlediska biogenézy patří mezi cyklické polyketidy. Formálně lze griseofulvin odvodit ze sedmi  $\text{C}_2$  jednotek, přičemž za startér se pokládá acetylkoenzym A, zdrojem dalších  $\text{C}_2$  jednotek je malonylkoenzym A.



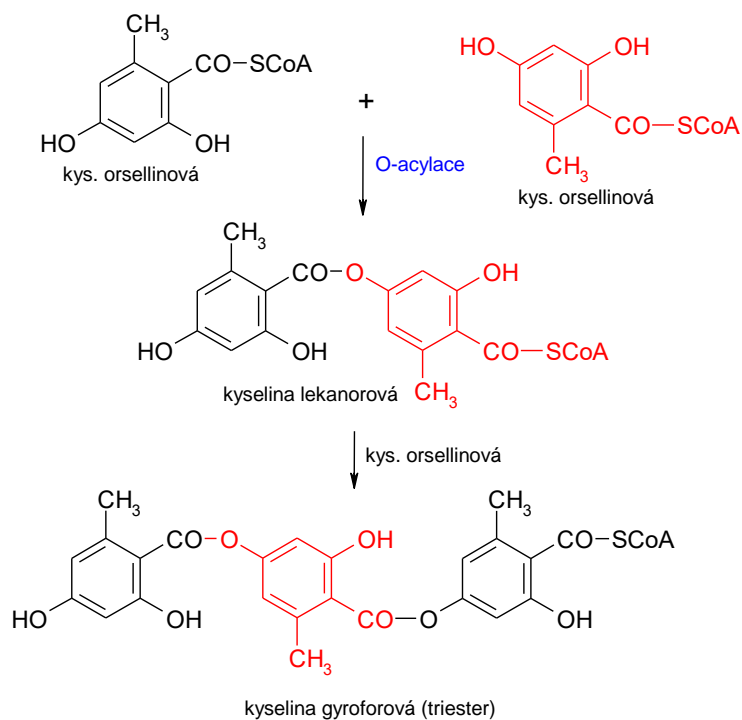
Mezi další antibiotika z této skupiny patří daktylomyciny. Působí i proti tetracyklin-rezistentním kmenům bakterií.



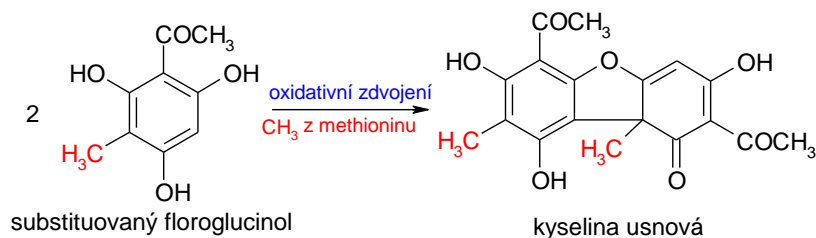
Pro úplnost třeba dodat, že alifatické přemostění u ansamakrolidů typu rifamycinu nebo maytansinu se tvoří rovněž cestou acetyl- nebo malonylkoenzymu A.

### 9.2.5.3 Lišejníkové kyseliny

Lišejníky, které jsou symbionty houby a řasy, produkují celou řadu strukturně rozmanitých látek. Nejobecnější lišejníkové sloučeniny jsou depsidy a depsidony, z nichž kyselina lekanorová a gyroforová představují ty nejjednodušší. Kyselina lekanorová je ester tvořený *O*-acylací jedné molekuly kyseliny orsellinové druhou. Gyroforová kyselina je odpovídající triester. Kyselina orsellinová reaguje v aktivní formě, kterou je její koenzym A.



V lišejnících se vyskytuje velmi často také kyselina usnová, která vzniká z dvou molekul substituovaného floriglucinolu oxidativním zdvojením:



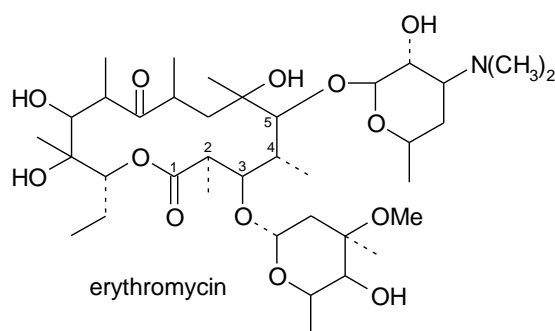
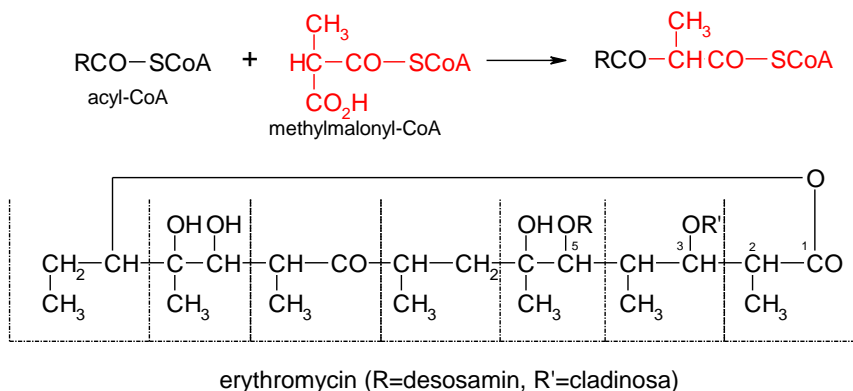
Biosyntetické studium obsahových látek lišejníků je dosti obtížné, vzhledem k jejich velmi pomalému růstu. Přesto bylo pomocí pokusů se značenými látkami dokázáno, že lišejníkové kyseliny vznikají acetát-malonátovou cestou. Uvedené kyseliny vykazují antibakteriální účinky, ale jejich terapeutické využití je poměrně malé.

#### 9.2.5.4 Makrolidy

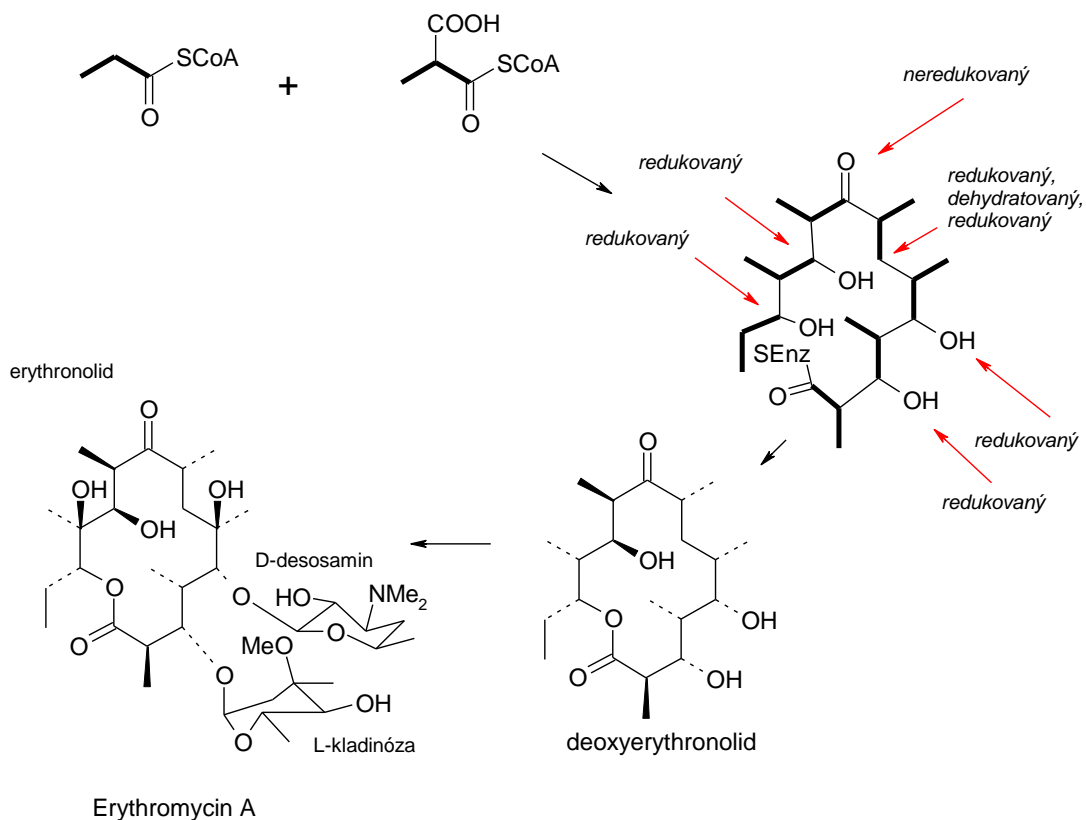
Mezi makrolidy patří též antibiotika ze skupiny erythromycinů, u kterých se rovněž předpokládá vznik z poly- $\beta$ -karbonylových sloučenin za současné methylace aktivní  $-\text{CH}_2-$  skupiny v polyketidu. Tento předpoklad potvrzen nebyl. Pokusy se značenými látkami bylo



dokázáno, že makrolidový kruh erythromycinu vzniká inkorporací kyseliny propionové (ve formě methylmalonylkoenzymu A) do rostoucího řetězce, podle následujícího schématu:



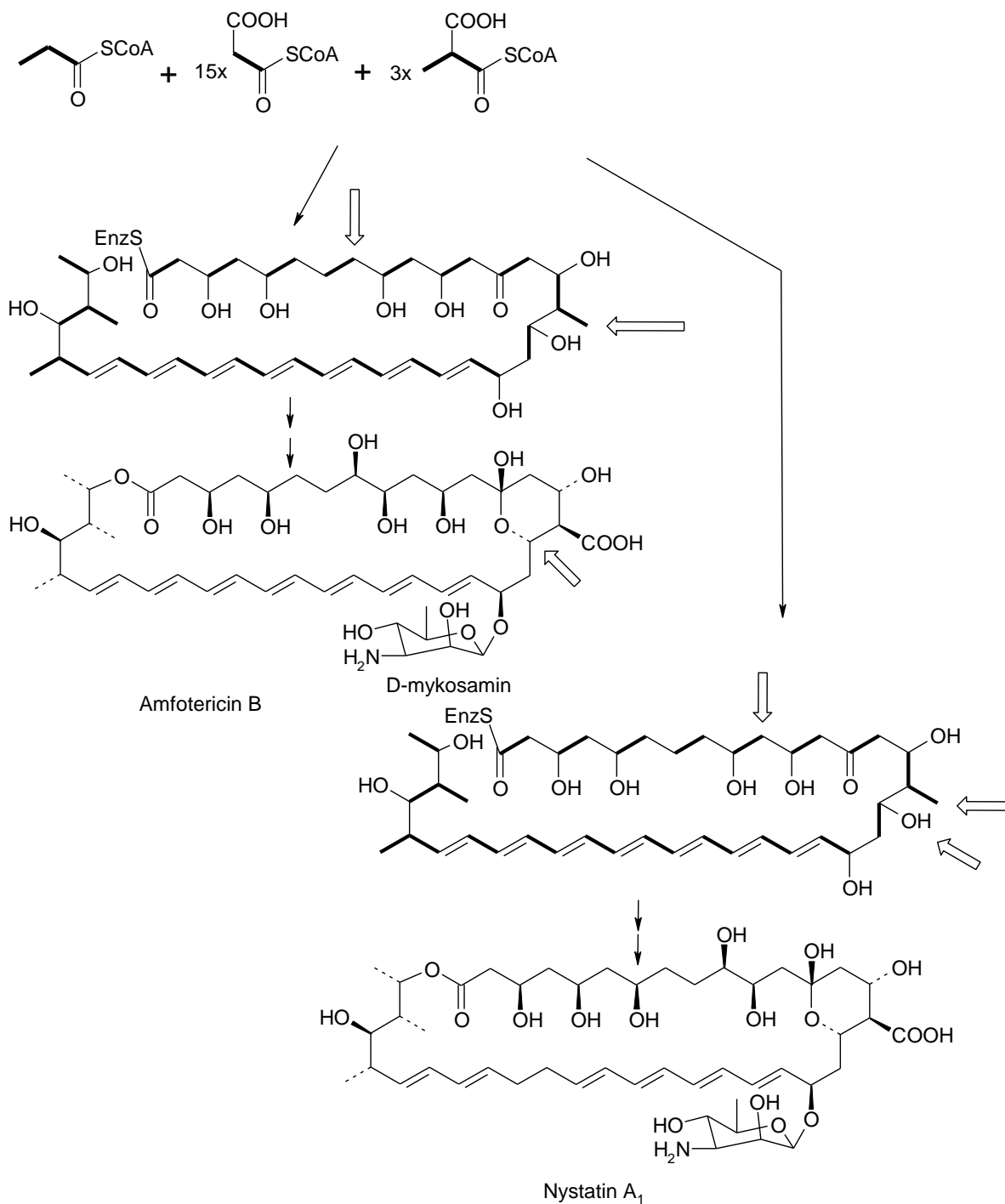
Biosyntéza erythromycinu zahrnuje celou řadou reakcí modifikujících polyketidový řetězec. Následující schéma ukazuje osud karbonylových skupin polyketidu po redukcí.



### 9.2.5.5 Antifungální polyeny

Polyenové makrolidy představují třídu látek s antifungální, ale bez antibakteriální aktivity. Skelet makrolidu zde zahrnuje 26 až 38 uhlíků, a přítomný je vysoký počet částečně konjugovaných dvojných vazeb (*E* isomery). Biosyntéza je založená na kombinaci malonyl-CoA a methylmalonyl-CoA jednotek.

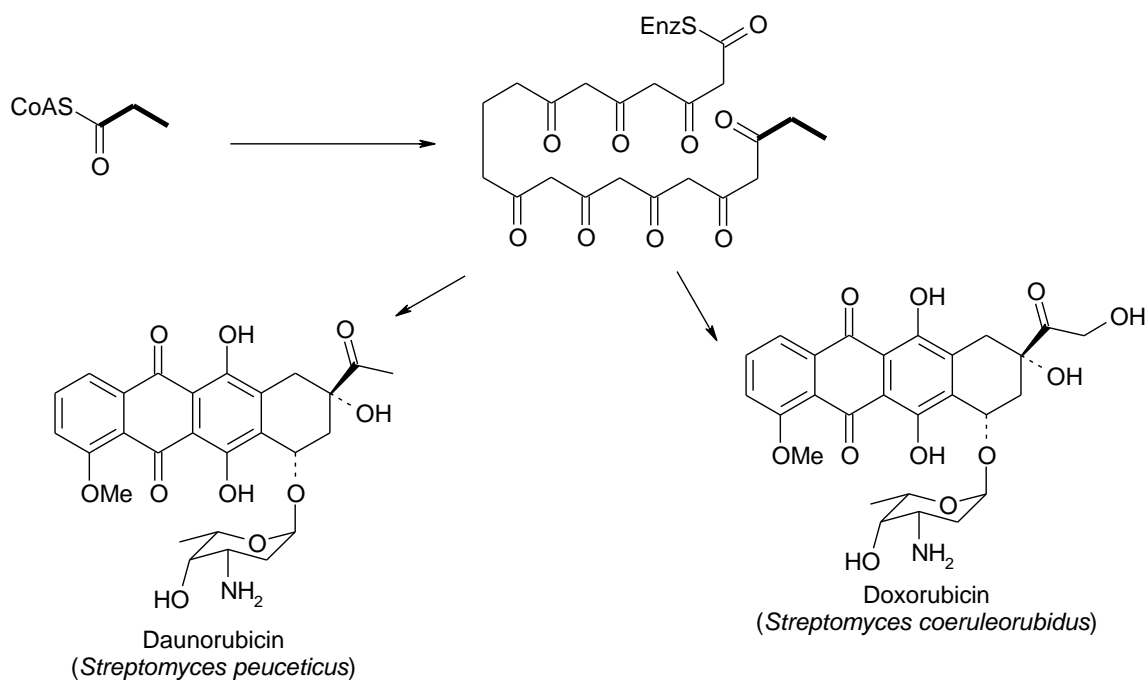
Typickým příkladem těchto látek je nystatin A1 (*Streptomyces noursei*) a amfotericin B (*Streptomyces nodosus*).



## 9.2.6 Anthracyklinová antibiotika

Z některých hub rodu *Streptomyces* byla izolována serie tzv. anthracyklinových antibiotik. Strukturně jsou tyto látky podobné tetracyklinům. Jako starter syntézy zde ale slouží propionyl-CoA, a studie se značenými prvky ukazují poněkud jiný průběh bisyntézy. Ve struktuře mají tyto látky netypický cukr L-daunosamin, který je na strukturu přenášen

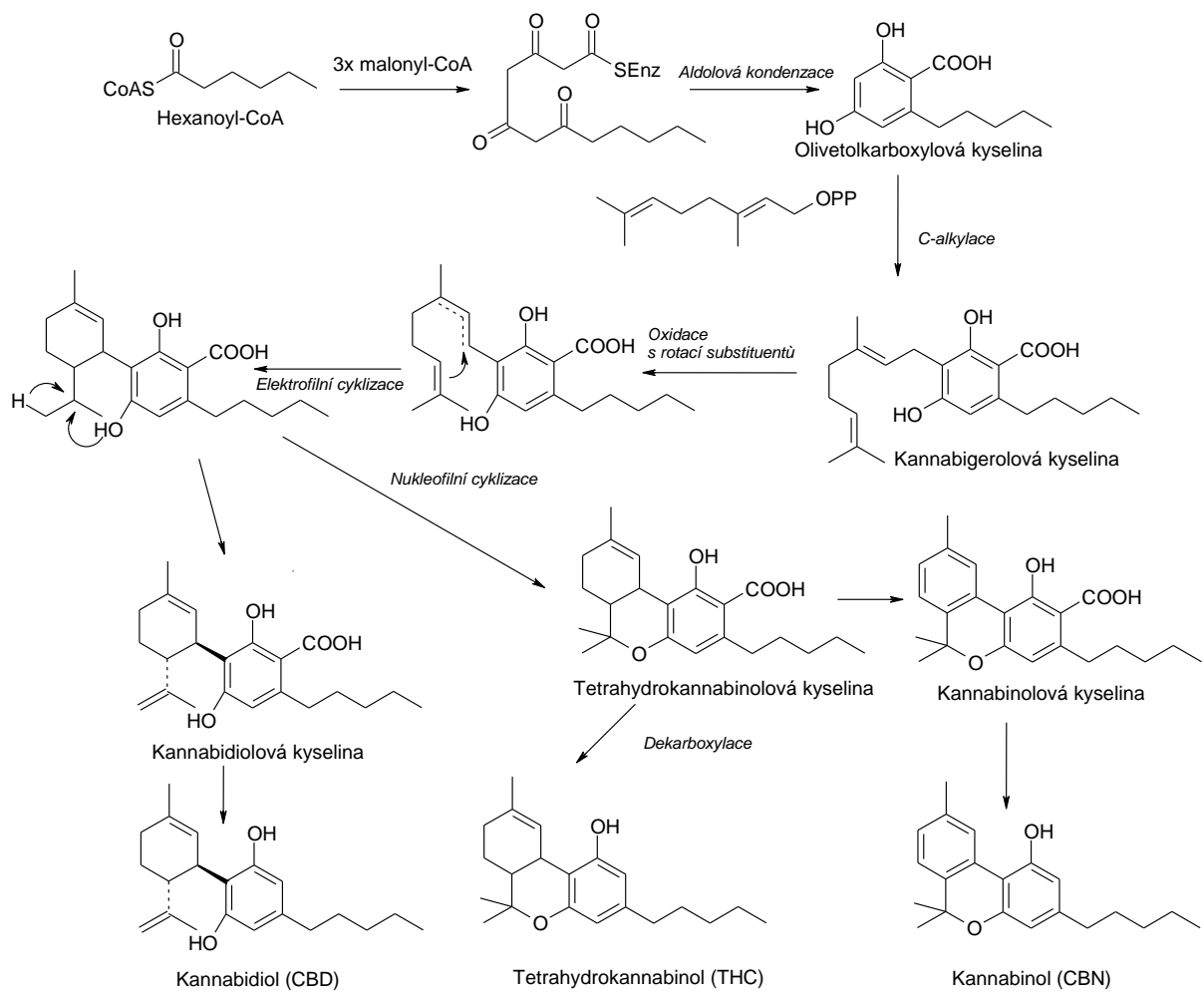
pomocí TDP-glukosy (thymidin-difosfoglukosa). Tyto látky se nepoužívají pro antibiotický účinek, ale jako cytostatika v terapii leukemie, lymfomů a solidních nádorů.



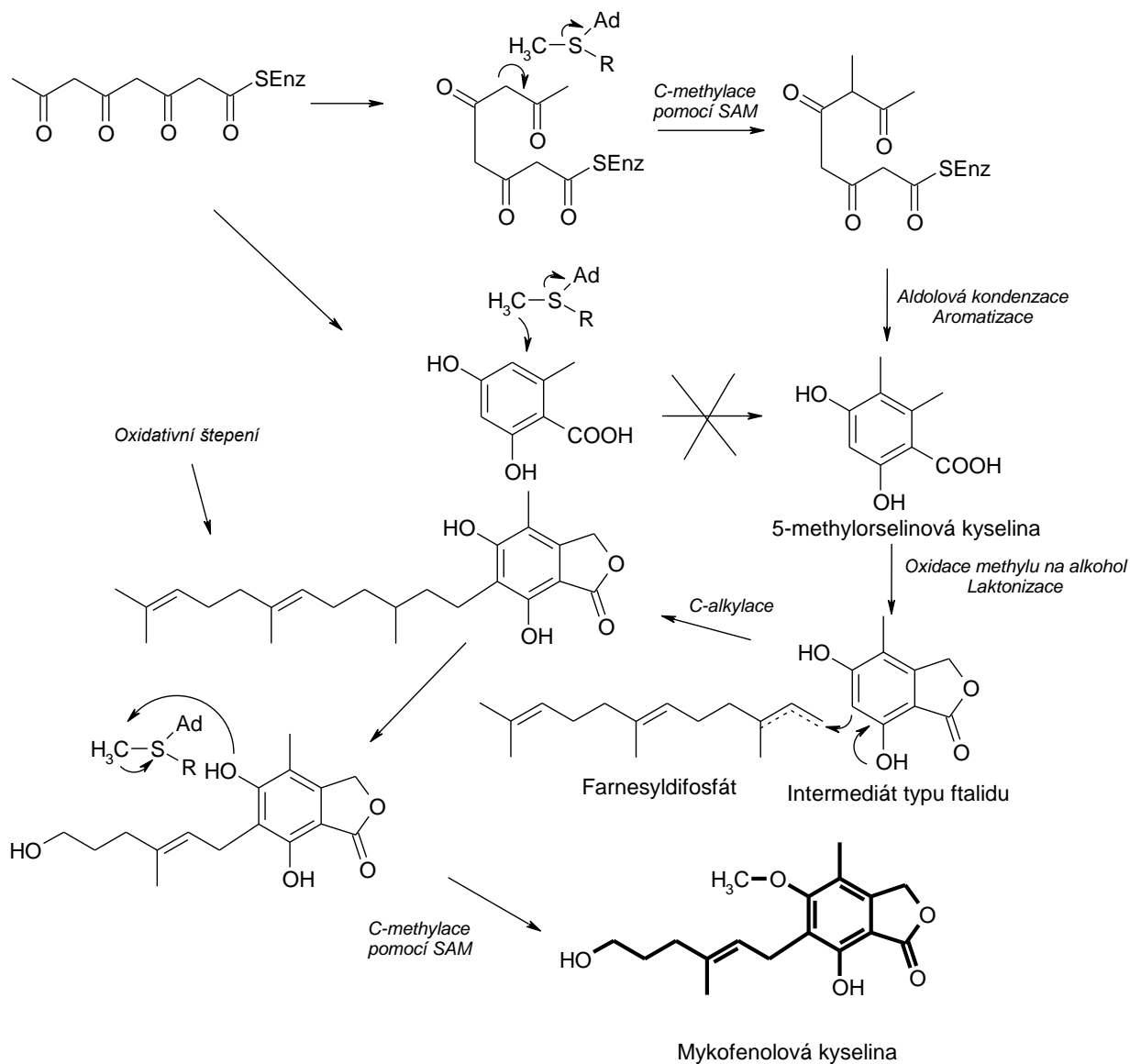
### 9.2.7 Složené acetogeniny, C-alkylační reakce

Mezi složené acetogeniny se zařazují látky, na jejichž tvorbě se vedle acetogeninu podílejí prekursorů původem odlišné. Sloučenin takového typu je v přírodě celá řada, a je popsáno, že kromě acetátového původu se na biosyntéze takových látek podílí např. mevalonáty nebo šikimáty, případně i jejich kombinace. Prekursor jiného původu se může zapojit jak přímo do biosyntézy polyketidového řetězce (např. dříve zmíněné tetracyklíny, anthracyklíny a další), tak může modifikovat vznikající polyketid C-alkylací. C-alkylace je usnadněná *meta*-uspořádáním keto nebo hydroxylových skupin na skeletu polyketidu.

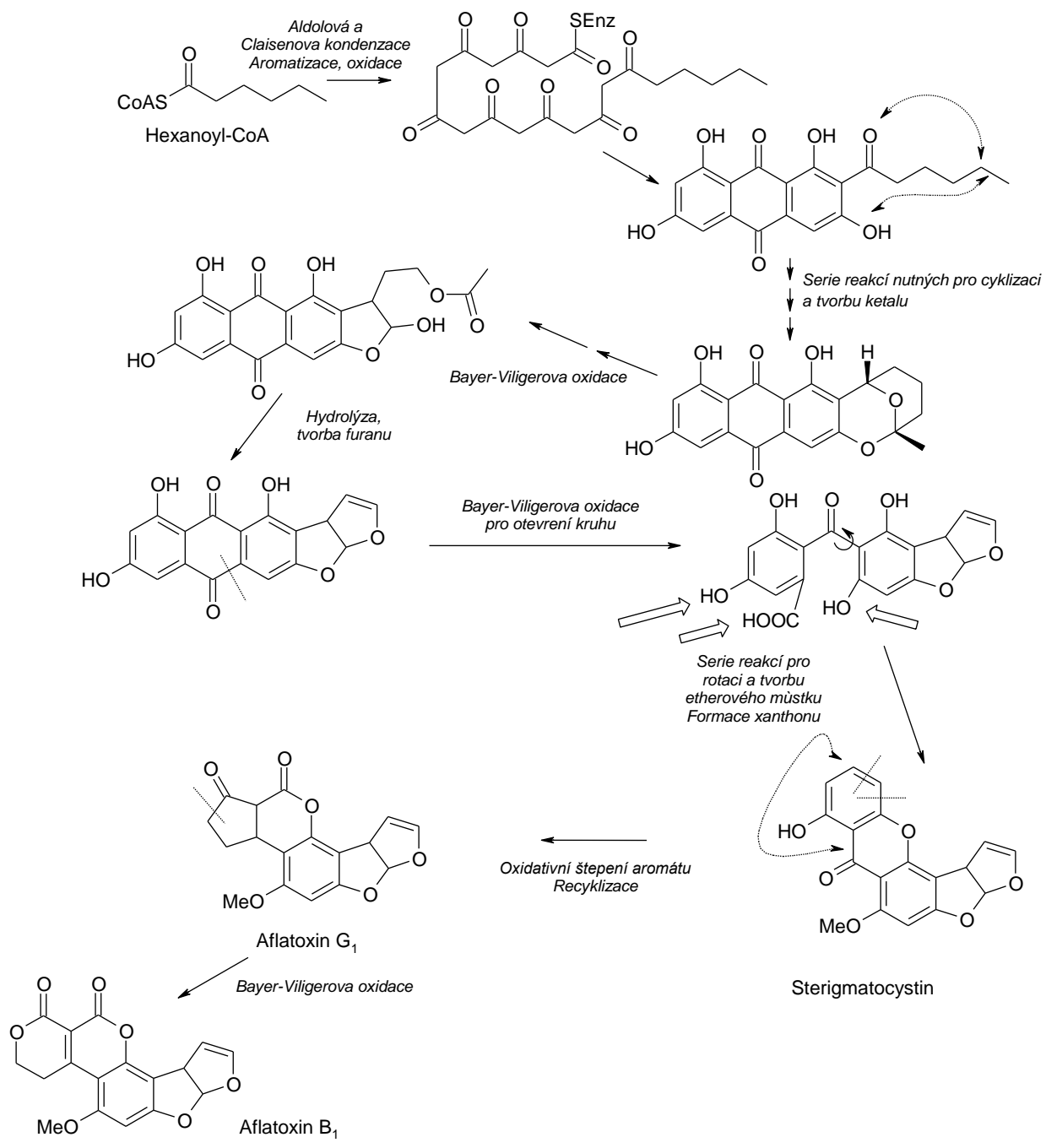
Typickým příkladem uvedené kombinace jsou hlavní obsahové látky *Cannabis sativa* – konopí seté (Cannabaceae), z nichž některé mají psychotropní účinek. Acetátová část molekuly se tvoří cyklizací acetogeninu sestávajícího ze tří zbytků kyseliny octové a hexanoyl-CoA za vzniku kyseliny olivetolkarboxylové. Ta zreaguje s geranyldifosfátem (C-alkylace) na kyselinu kannabidiolkarboxylovou, která dekarboxylací přejde v kannabidiol a ten cyklizuje na 9,10-tetrahydrokannabinol (THC).



Jiným příkladem může být biosyntéza mykofenolové kyseliny, která je silným imunosupresorem. Mykofenolová kyselina je produkována v *Penicillium brevicompactum*. Jde o acetogenin, do jehož stuktury je zabudován geranyl pocházející z biosyntézy terpenoidů. Celý skelet je modifikován methyloací a oxidací.



Jiným příkladem biosyntézy, kde jako startér nefiguruje acetyl, resp. malonyl-CoA, je tvorba aflatoxinů. Patří mezi toxiny produkované plísněmi, zejména *Aspergillus flavus* a *A. parasiticus*.



## 10 TERPENOIDY, ISOPRENOIDY

Největší a strukturně nejrozmanitější skupinou přírodních látek jsou monoterpeny a původem s nimi příbuzné seskvi-, di-, ses-, tri- a polyterpeny. Směsi nižších prchavých terpenů byly známy již ve starověku, kde byly používány hlavně pro svou vůni. Jejich těkavost umožňovala snadný důkaz v čerstvém rostlinném materiálu, odkud byly získávány jednoduchou destilací a proto též označovány jako prchavé oleje, etherické oleje, silice. Mnohem později bylo zjištěno, že silice jsou mnohosložkové směsi, ve kterých jsou zastoupeny kromě jiných i látky terpenoidní povahy.

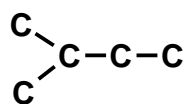
Pro organickou chemii představují terpeny zcela zvláštní skupinu látek, jejichž studium vedlo k výraznému obohacení vědomostí i poznání nových mechanismů reakcí. Nemalý podíl na dosažených úspěších v této oblasti mají pracovníci Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR v Praze, kteří získali ve druhé polovině minulého století světovou prioritu objevením celé řady terpenů, především terpenů se středně velkými kruhy.

Chemie terpenoidů, do které může být zařazeno také studium steroidů a karotenoidů, představuje v současnosti jednu z hlavních oblastí chemie přírodních látek.

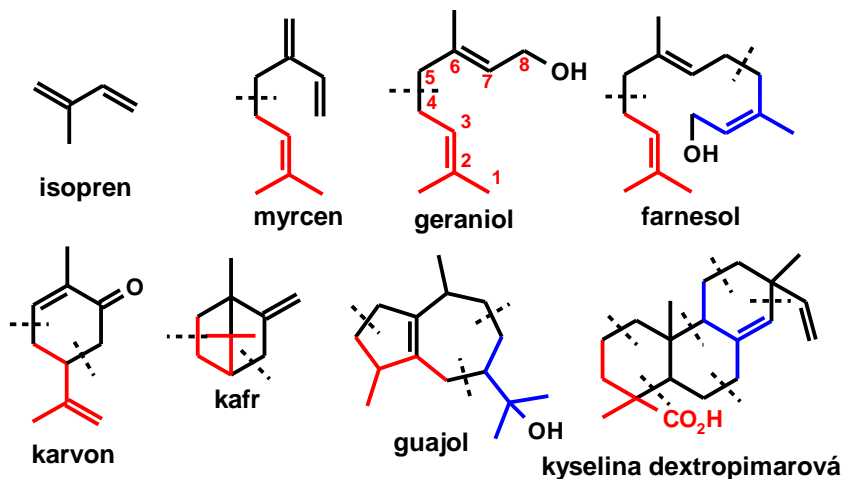
Převážná většina terpenoidních sloučenin se vyskytuje v rostlinných pletivech volná, jiné byly nalezeny jako glykosidy nebo estery s organickými kyselinami a v některých případech též v kombinaci s proteiny. Nižší členové této skupiny ( $C_{10}$  a  $C_{15}$  sloučeniny) se často získávají z čerstvého nebo sušeného materiálu destilací s vodní párou, zatímco vyšší členové ( $C_{20}$  a více) se obvykle izolují extrakcí organickými rozpouštědly a následnou separací a krystalizací.

Terpenoidní sloučeniny jsou příbuzné jak svým obecným původem, tak i vzájemným strukturním vztahem. Jak napovídá jejich složení ( $C_{10}$ ,  $C_{15}$ ,  $C_{20}$ ,  $C_{30}$  atd.) jsou tvořeny násobkem pětiuhlíkaté jednotky, za kterou byl pokládán pětiuhlíkatý skelet isopentylu. V počátečních fázích studia terpenů bylo zjištěno, že jejich pyrolytickým rozkladem vzniká uhlovodík isopren (2-methylbutadien) a odtud vzniklo jejich označení *i s o p r e n o i d y*. Ačkoliv strukturu většiny terpenů lze formálně odvodit od pětiuhlíkových jednotek s isoprenovým skeletem, je dnes známé, že terpenoidní sloučeniny ze samotného isoprenu nevznikají. Následující obrázek ilustruje některé terpenoidy, odpovídající "isoprenovému pravidlu".

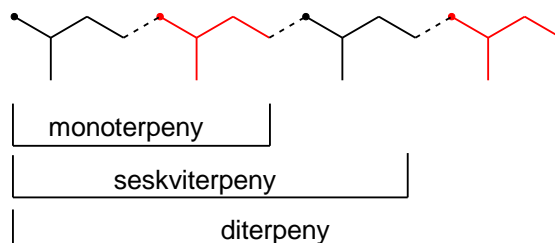




skelet isoprenových jednotek



Na uvedené struktury možno pohlížet jako na látky složené ze dvou, tří, nebo čtyř isoprenových jednotek systémem "hlava - pata".

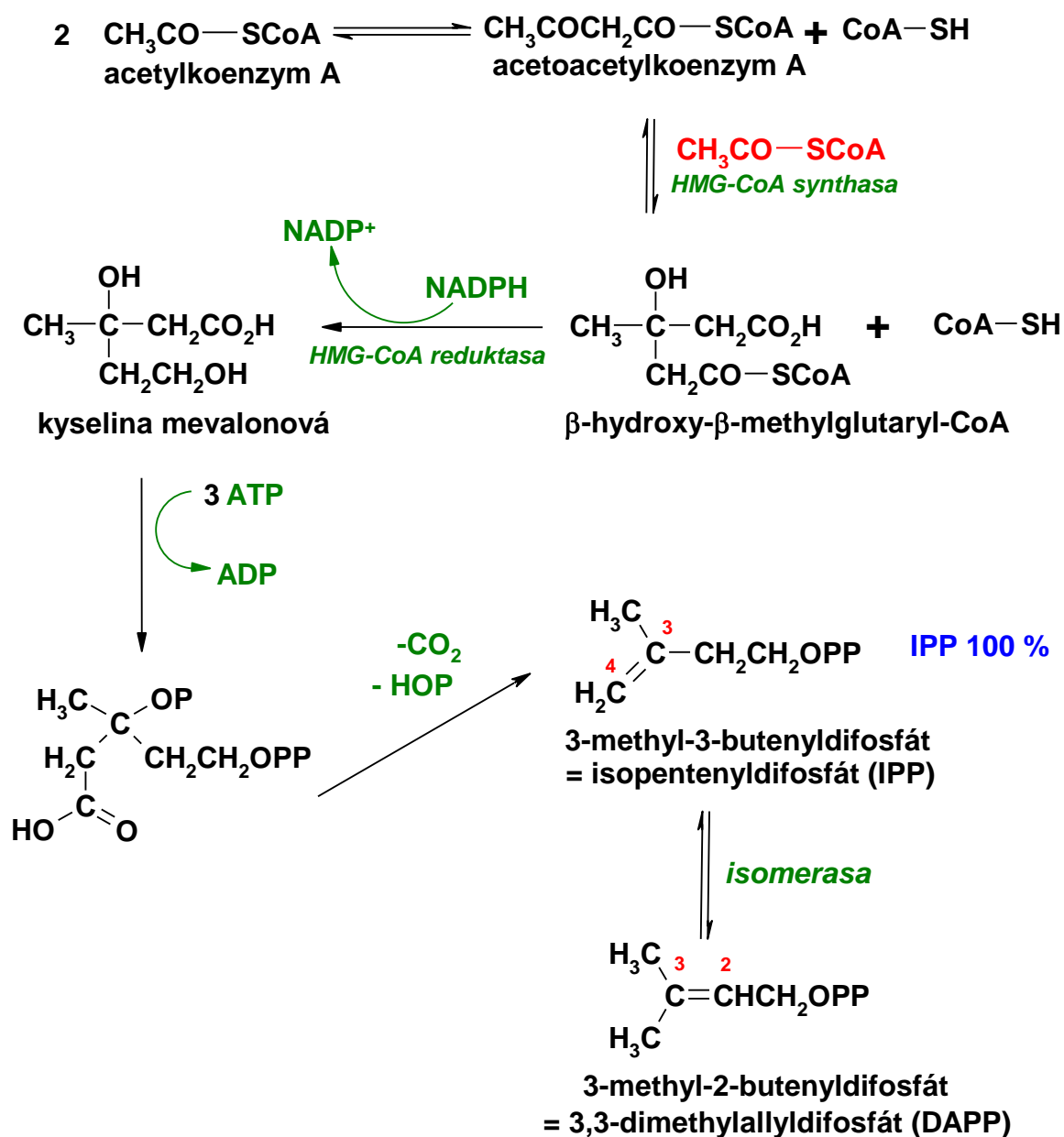


Později byla nalezena celá řada terpenů, které isoprenovému pravidlu vyhovovaly s podmínkou připuštění dalších reakcí, jako např. přeskupení původního "hlava - pata" isoprenoidního skeletu, obvykle spojeného s cyklizací, částečnou degradací či ztrátou jednoho nebo více uhlíkových atomů. Dnes víme, že jednotlivé pětiuhlíkaté molekuly základní látky mohou kondenzovat systémem "hlava - pata", "pata - pata", případně "pata - bok", čím umožňují vznik celé řady látek, jejichž rozmanitost vystupuje výrazně po dalších, modifikačních reakcích.

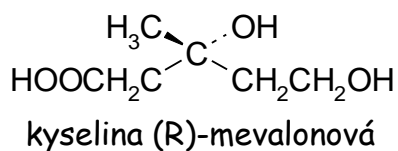


## 10.2 Biogenetický původ isoprenoidní struktury

Až do konce minulého století (1999) byla za základ a universální stavební kámen terpenoidních sloučenin pokládána kyselina mevalonová, šestiuhlíkatá sloučenina vznikající kondenzací tří molekul kyseliny octové.



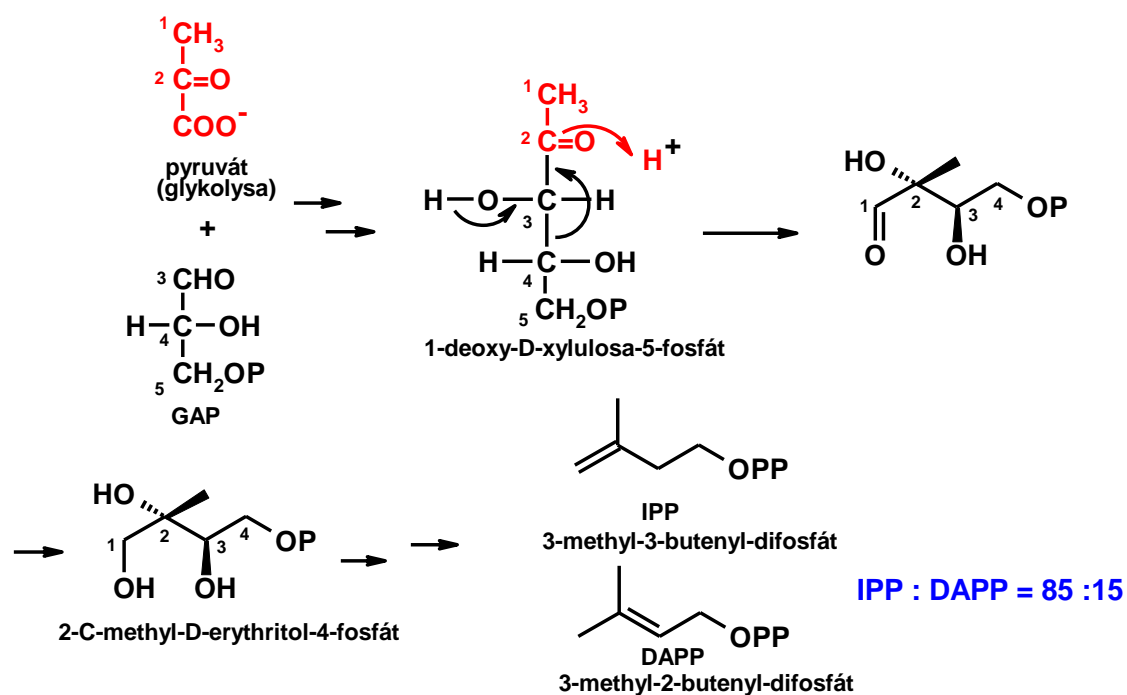
Kondenzace dvou molekul acetylkoenzymu A vede k vzniku acetoacetylkoenzymu A, jako v případě biosyntézy "acetátů". Další krok je však již odlišný, protože při tvorbě terpenoidů poskytuje acetoacetylkoenzym A aldolovou kondenzací s další molekulou acetylkoenzymu A  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylglutarylkoenzym A. Z něho vzniká redukcí kyselina mevalonová.



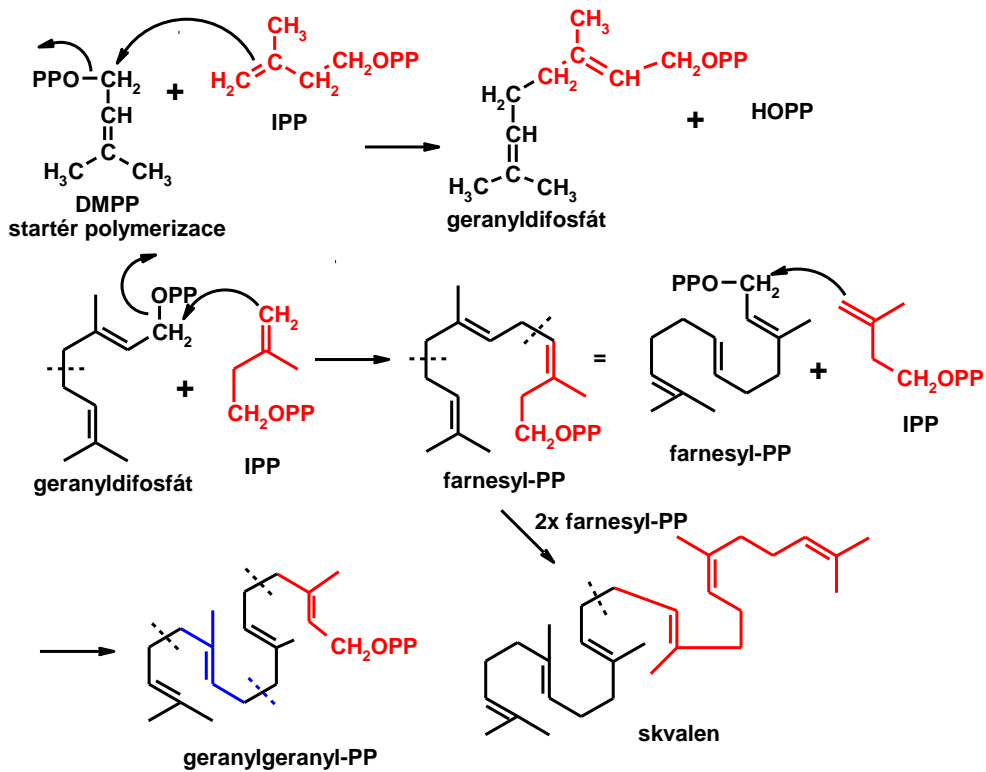
Primárně alkoholická skupina kyseliny mevalonové se fosforyluje ve dvou stupních na difosfát, který je bezprostředním prekurzorem pětiuhlíkatých jednotek. Je pravděpodobné, že ztráta hydroxylové skupiny při dekarboxylaci - dehydrataci je usnadněna fosforylací terciární hydroxylové skupiny.

Vytvořený 3-methyl-3-butenyldifosfát (isopentyldifosfát - IPP) představuje biogenetickou isoprenovou jednotku. Účast IPP v biosyntéze isoprenoidů a jeho přeměna na aktivní prenylační agens, je závislá na enzymově katalyzované isomerisaci, při které část původního 3-methyl-3-butenyldifosfátu (IPP) přechází na 3-methyl-2-butenyldifosfát (dimethylallyldifosfát – DMAPP), startér polymerizačních reakcí. Tato mevalonátová cesta probíhá v cytosolu.

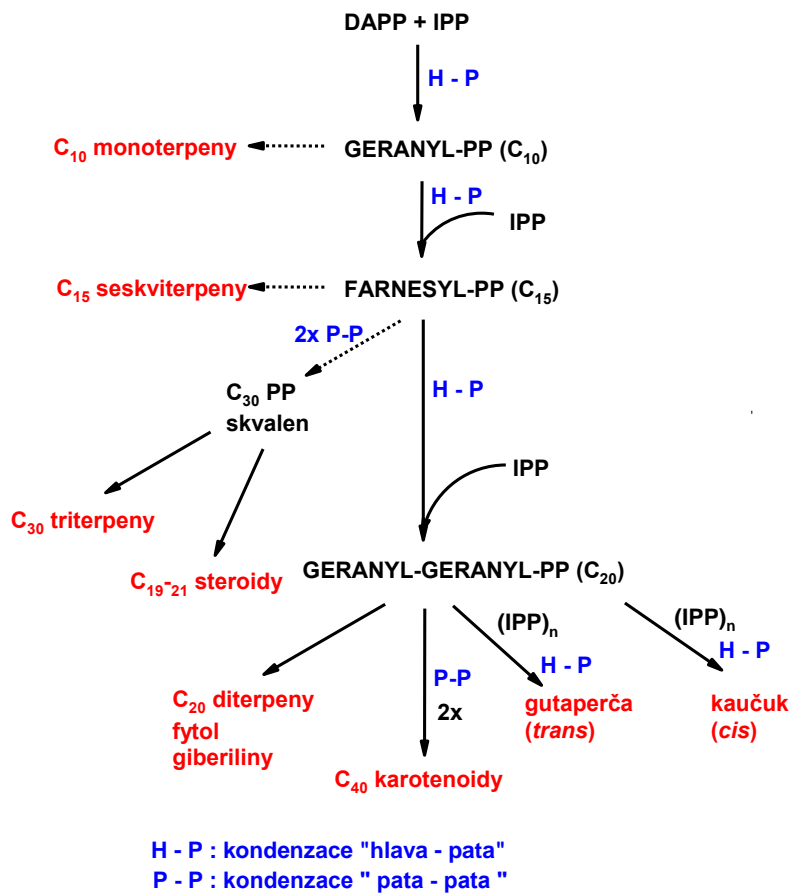
V r. 1999 popsali Lange B.M. a Croteau R. druhou cestu vedoucí k isoprenoidům, nezávislou na mevalonátové cestě (Isoprenoid biosynthesis via a mevalonate-independent pathway in plants. Cloning and heterologous expression of 1-deoxy-D-xylulose-5-phosphate reductoisomerase from peppermint. Biochem. Biophys. 365 (1), 170-174, 1999). Uvedený způsob probíhá v plastidech a označuje se jako „methylerythritolová cesta“. Zahrnuje adici pyruvátu na glyceraldehyd-3-fosfát za vzniku C<sub>5</sub> meziprojektu 1-deoxy-D-xylulosa-5-fosfátu, který přechází redukcí na 2-C-methyl-D-erythritol-4-fosfát. Přes 4-hydroxy-3-methyl-2-butenyldifosfát vznikají oba dva isomery, tedy IPP a DAPP v poměru 85 : 15. Mezi cytosolem a plastidy je možný přechod C<sub>5</sub> jednotek z jednoho do druhého kompartmentu a možnost zabudování prekurzorů z obou metabolických drah do sekundárních metabolitů.



3-methyl-2-butenyldifosfát (DAPP) vystupuje jako startér při polymerizačních reakcích vedoucích k prodloužení řetězce. Jeho reakcí s 3-methyl-3-butenyldifosfátem (IPP) systémem "hlava - pata" vzniká geranyldifosfát, ester jedné z nejčastěji se vyskytující terpenoidní látky - geraniolu a jeho geometrického isomeru nerolu. Připojením dalších IPP jednotek vede k tvorbě farnesyldifosfátu a geranylgeranyldifosfátu. Prekurzor steroidů skvalen se tvoří kondensací systémem "pata - pata" farnesyldifosfátu s jeho isomerizačním produktem nerolidoldifosfátem.

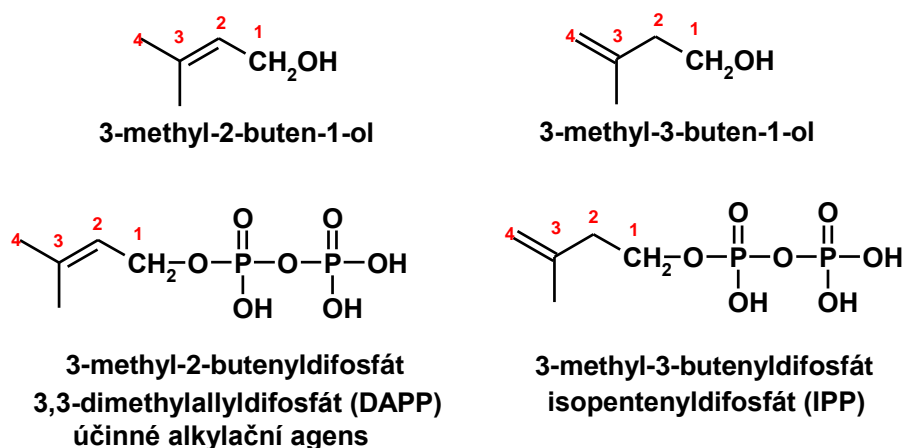


Tvorbu "základních" terpenoidů a od nich odvozených nejvýznamnějších látek ilustruje následující schéma:



## 10.3 Hemiterpeny

Z biogenetického hlediska jsou nejjednoduššími terpenoidními sloučeninami ty, které obsahují pouze pět atomů uhlíku - základní "isoprenovou" jednotku. Takové látky se v přírodě vzácně vyskytují jako stabilní, izolovatelné produkty metabolismu. Bylo však dokázáno, že existují v živých buňkách jako vysoce reaktivní látky. Dvě hemiterpenické sloučeniny jsou ubikvitární v živých organizmech a představují základní isoprenové jednotky při biosyntéze terpenoidů. Tyto sloučeniny jsou alkoholy: 3-methyl-2-buten-1-ol ( $\gamma,\gamma$ -dimethylallylalkohol) a 3-methyl-3-buten-1-ol (isopentenylalkohol). Tyto alkoholy nebyly z rostlin vyizolovány jako takové, ale vyskytují se v přírodě ve formě difosfátů, jejichž přítomnost byla v metabolizujících pletivech a buněčných extraktech jednoznačně prokázána.



3-methyl-2-butenyldifosfát je účinné alkylační agens, které se uplatňuje při biosyntetických pochodech vedoucích k tvorbě kyseliny lysergové, derivátů furanu (orselon), dále je jako isopentenylový radikál ve struktuře humulonu, lupulonu, imperatorinu a dalších.

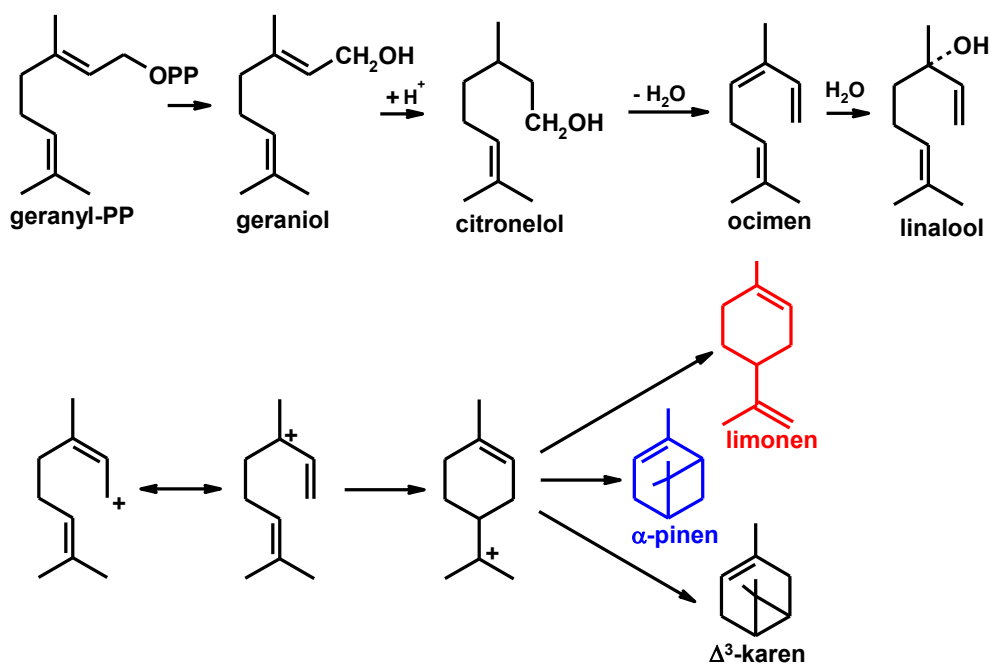
Je rovněž známa řada přírodních pětiuhlíkatých kyselin, jejichž struktura může mít se zřetelem na uhlíkatý skelet isoprenoidní původ. Podle současných znalostí jsou kyseliny isovalerová a seneciová "isoprenového původu", zatímco kyselina tiglinová a angeliková jsou odvozeny od aminokyseliny isoleucinu. Uvedené kyseliny jsou nezdědka součástí přírodních látek, převážně ve formě esterů.

V atmosféře se také vyskytuje isopren (2-methyl-buta-1,3-dien), který je do ovzduší emitován ze živých i odumřelých stromů spolu s dalšími monoterpeny. Emise isoprenu jsou

maximální během dne a zanedbatelné v nočních hodinách. Isopren se v chemickém průmyslu získává jako vedlejší produkt při krakování ropy. Z něj se prostřednictvím polymerizace syntetizuje *cis*-1,4-polyisopren, umělý kaučuk.

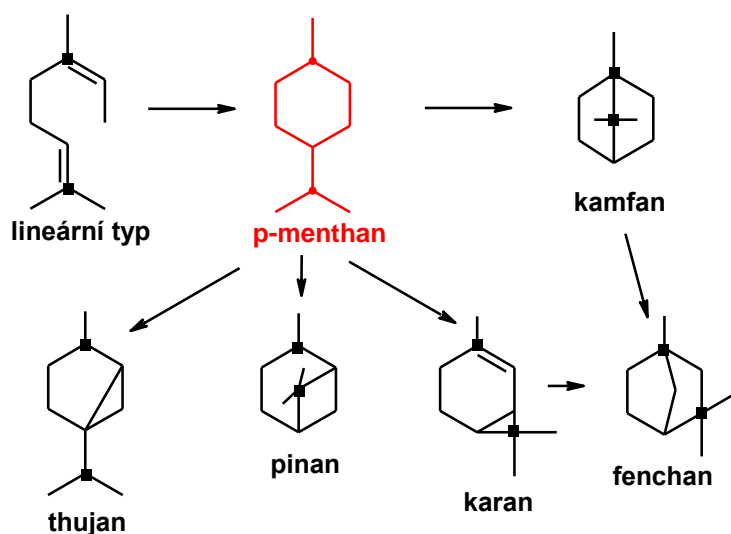
## 10.4 Monoterpeny

Reakcí dvou C<sub>5</sub> jednotek systémem "hlava-pata" (kondenzace dimethylallyldifosfátu s isopentenylidifosfátem) vzniká geranyl-difosfát, výchozí sloučenina pro tvorbu monoterpenů. Jeho hydrolýzou se uvolňuje acyklický monoterpenický alkohol geraniol. Z dalších modifikačních reakcí se uplatňují redukce, dehydrogenace, oxidace, nebo přesmyk neklasického kationtu. Jako výsledky modifikačních reakcí jsou uvedeny acyklické alkoholy citronelol a linalol, uhlovodík ocimen, cyklický limonen a bicyklické uhlovodíky  $\alpha$ -pinen a  $\Delta^3$ -karen.





Významným meziproductem pro tvorbu bicyklických monoterpenů je *p*-menthan, resp. jeho kationt, od kterého lze odvodit uhlovodíky typu kamfan, thujan, karan, pinan a fenchan.



Jak acyklické, tak cyklické monoterpeny se vyskytují v přírodě jako uhlovodíky, častěji však jako jejich kyslíkaté deriváty - alkoholy, aldehydy a ketony. Obvykle se vyznačují příjemnou vůní. V mladých rostlinných pletivech se tvoří terpenické uhlovodíky *de novo*, zatímco ve starších pletivech se tvoří kyslíkaté terpeny z neoxidovaných prekurzorů. První produkty biosyntézy terpenů lze dokázat v průběhu několika hodin po jejím začátku, tvorba terpenických alkoholů a ketonů vyžaduje zpravidla více dnů. Biosyntéza terpenů podléhá fotoperiodickým vlivům a je v každém rostlinném druhu geneticky řízena. To se týká zvláště enzymatického aparátu, který je zodpovědný za specifické modifikační reakce.

#### 10.4.1 Iridoidy

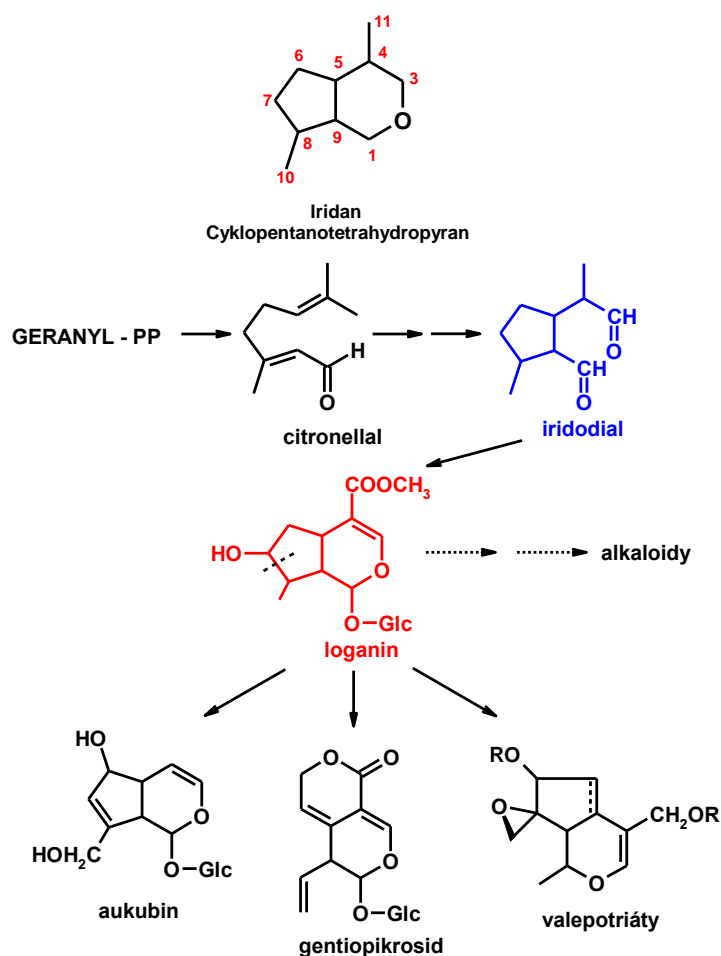
Jednu z hojně rozšířených skupin přírodních látek, odlišných od "klasických" terpenoidů, avšak mevalonátového původu a isoprenoidního typu podle uhlíkového skeletu, tvoří iridoidní sloučeniny. Pojmenování iridoidy je generický termín odvozený od názvů iridomyrmecin, iridolakton a iridodial, sloučenin izolovaných z mravenců rodu *Iridomyrmex*, kteří uvedené látky vylučují jako ochranný sekret v případě ohrožení. V rostlinách se iridoidy nalézají převážně ve formě glykosidů. Jsou to většinou deriváty cyklopentanu, mající stejný základní

strukturní vzor a lišící se v detailech. Mezi iridoidy patří také hořce chutnající látky přítomné v rostlinách z čeledi Gentianaceae.

Biosyntéza vychází z geranyldifosfátu přes citronellal. Intramolekulární cyklizací a oxidací jedné methylskupiny vzniká iridodial, charakteristický cyklopentanovým kruhem a dvěma aldehydickými skupinami. Z něj se potom sledem reakcí tvoří sloučeniny loganinového typu. Tyto mají klíčové postavení při tvorbě dalších iridoidních látek. Oxidativním odštěpením jednoho nebo dvou uhlíkových atomů se tvoří sloučeniny typu aukubinu (C<sub>9</sub>) nebo usnedosidu (C<sub>8</sub>). Redukcí karboxylové skupiny na alkoholickou a její různou esterifikací společně s epoxidací methylskupiny a uhlíku cyklopentanového kruhu vzniká skupina valepotriátů.

Rozštěpením skeletu cyklopentanu a následnou cyklizací za vzniku laktonového kruhu se tvoří hořčiny charakteristické pro Gentianaceae, např. gentiopikrosid nebo swerosid.

Reakcemi, do nichž vstupují aminokyseliny, se tvoří některé alkaloidy přítomné v rodech *Cinchona* L., *Cephaelis* Sw. a *Rauwolfia* L.. Tato problematika bude blíže probrána při biosyntéze alkaloidů.

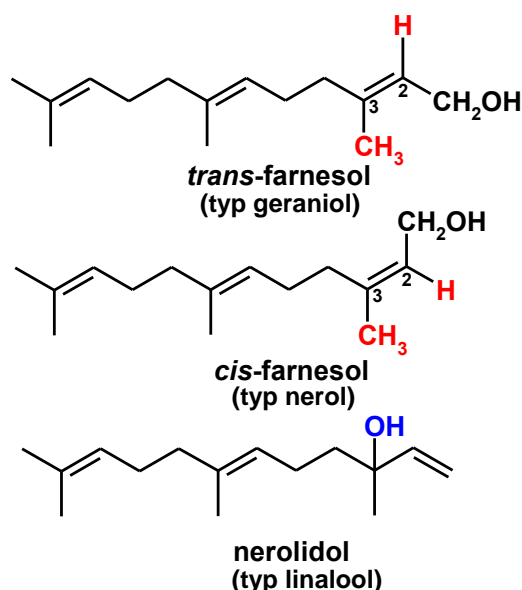


## 10.5 Seskviterpeny

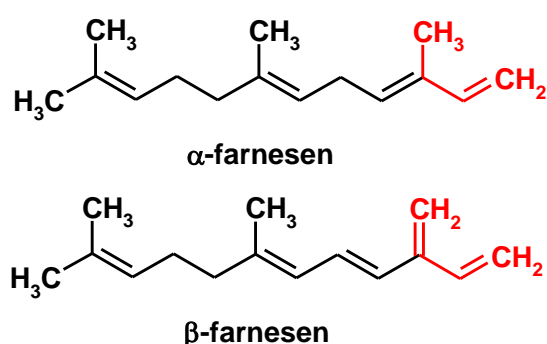
Seskviterpenoidní sloučeniny obsahují patnáct uhlíkových atomů v isoprenoidní nebo modifikované isoprenoidní struktuře. Patří mezi nejrozšířenější přírodní látky, co je i příčinou toho, že jsou podrobně chemicky prozkoumány. Vzhledem k tomu, že v této skupině látek existuje úzký vztah mezi botanickým původem a strukturními charakteristikami, lze z toho vyvodit příklady chemotaxonomických vztahů. Mnohé seskviterpeny spadají do strukturně vymezených skupin, na každou z nich lze pohlížet tak, že má obecný původ v originálním kationtovém prekurzoru. Tím existují mezi jednotlivými skupinami seskviterpenů poměrně ostré hranice, které současně vymezují výskyt určitých seskviterpenů na určité rostlinné druhy. Během dlouholetého výzkumu bylo získáno o seskviterpenech obrovské množství poznatků, co umožnilo na základě zevšeobecnění předpovědět výskyt určitých látek v konkrétních rostlinných druzích a tyto předpovědi také experimentálně dokázat.

### 10.5.1 Acyklické seskviterpeny

Tvorba farnesyldifosfátu reakcí geranyldifosfátu s isopentyldifosfátem byla popsána v kapitole 10.2. Farnesyldifosfát může existovat ve dvou formách, odpovídajících geraniolu a nerolu, lišících se v geometrii 2,3-dvojně vazby. Třetí možný isomer, nerolidol, je terciární alkohol, odpovídající linalolu. Jak farnesol tak nerolidol jsou přirozenou součástí mnoha silic.



Ačkoliv farnesol a nerolidol jsou jediné známé acyklické seskviterpenické alkoholy, nachází se v přírodě celá řada acyklických seskviterpenů, jednoznačně odvozených od farnesolu. Nejjednodušší z nich jsou farneseny, vznikající dehydratací farnesolu (nebo eliminací kyseliny difosforečné z příslušného esteru). Dehydratací nerolidolu se tvoří hlavně  $\beta$ -farnesen, který byl až donedávna jediným známým přírodním seskviterpenickým uhlovodíkem. Výskyt  $\alpha$ -farnesenu je omezený. Podle dosavadních znalostí je součástí voskového povlaku na některých druzích jablek a dále je produkován některými mravenci.



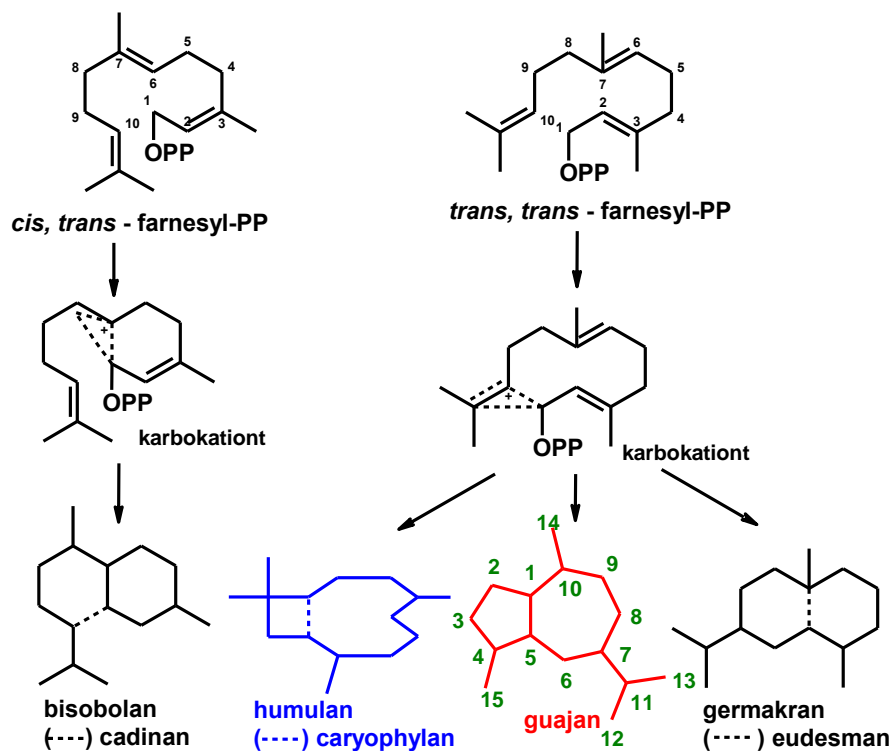
Výskyt:

- $\beta$  - poprvé detekován v silici chmelu
- $\beta$  - součást silice jablečné a citrusových plodů
- $\alpha$  - atraktant a feromon mravenců
- $\alpha$  - extrémně silný poplašný feromon mšic

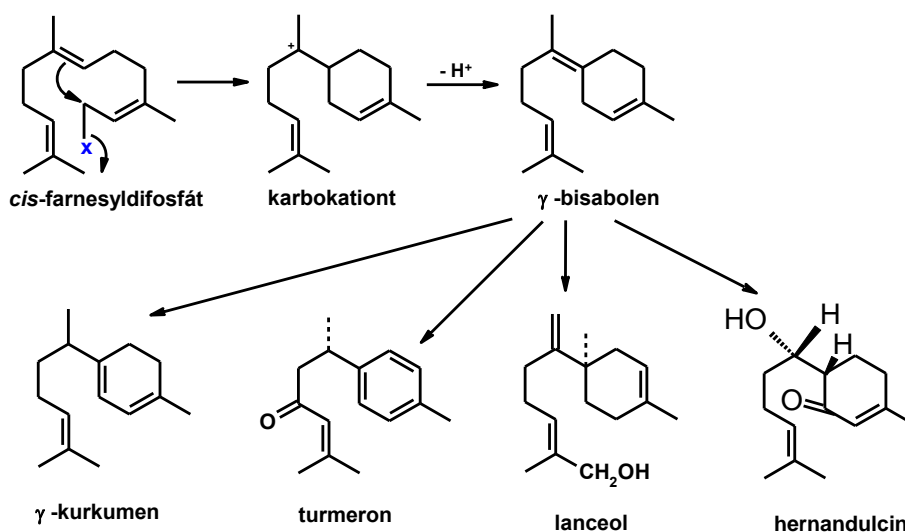
### 10.5.2 Cyklické seskviterpeny

Biogenetickým předchůdcem cyklických seskviterpenů je farnesyldifosfát. V závislosti na uspořádání vodíků na 2,3- a 6,7-dvojných vazbách existují čtyři možné isomery farnesyldifosfátu (*cis, cis*; *cis, trans*; *trans, cis*; *trans, trans*). Pro zjednodušení vezmeme v úvahu 2-*cis*-6-*trans*-farnesyldifosfát a 2-*trans*-6-*trans*-farnesyldifosfát. Z těchto dvou isomerů mohou být odvozeny jako meziprodukty dva karbokationty, z nichž po odštěpení zbytku kyseliny difosforečné vznikají monocyklické kationty. Z těchto lze odvodit většinu cyklických seskviterpenů reakcemi jako je deprotonace, atak 2,3-dvojných vazeb, isomerizace dvojných vazeb, oxidace, posuny vodíku a následná cyklizace a další. Uvedené schéma ilustruje

nej důležitější biogenetické pochody vedoucí ke vzniku základních skeletů významných seskviterpenů.

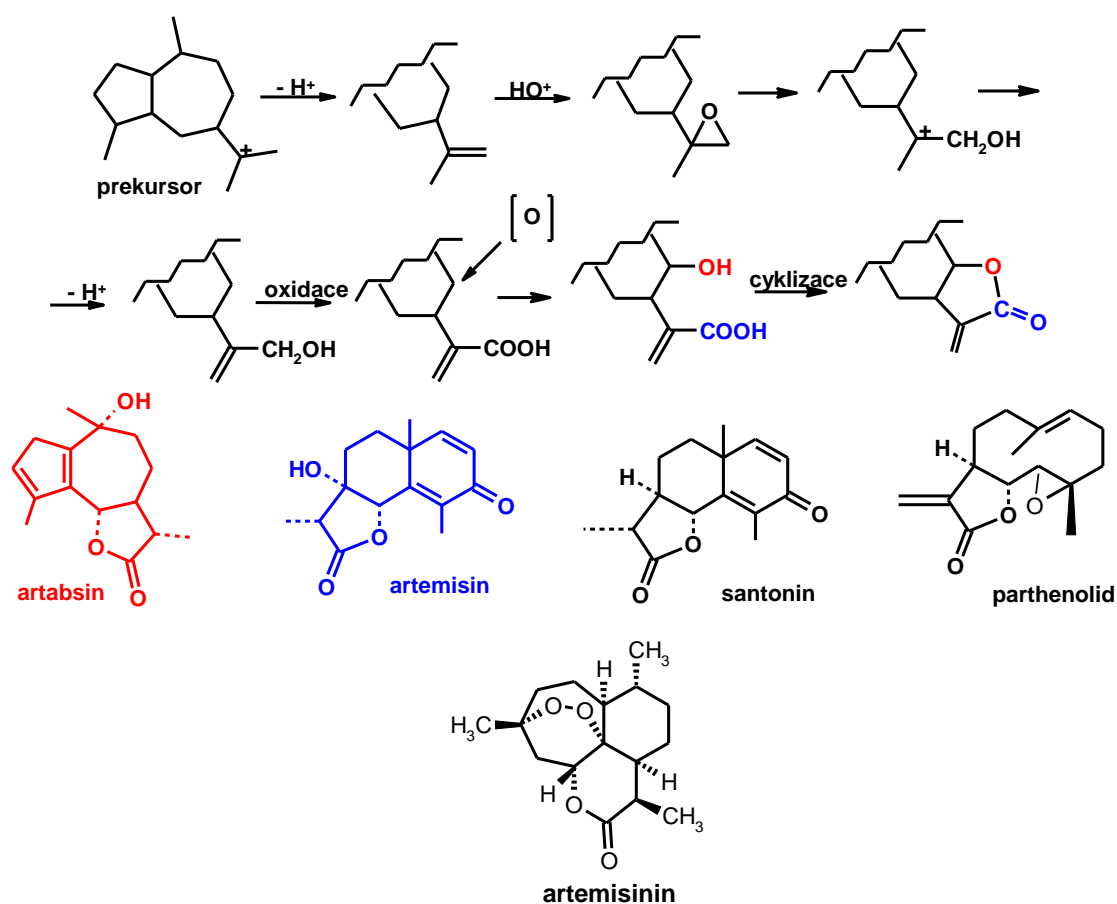


Jako konkrétní příklad nejlépe poslouží tvorba  $\gamma$ -bisabolenu (jednoho z nejrozšířenějších seskviterpenů) a z něj druhotnými přeměnami vznikajících  $\gamma$ -kurkumenu, turmeronu a lanceolu. Bisabolanový skelet má také hernandulcin (*Lippia dulcis* Trev., Verbenaceae), rostlinné sladidlo 1000× sladší než sacharóza.

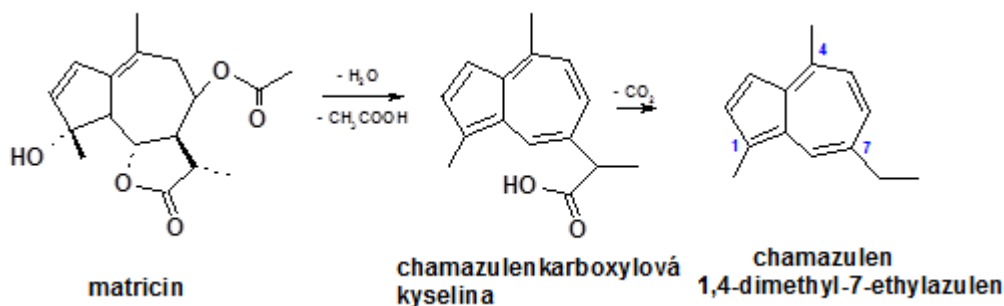


### 10.5.3 Seskviterpenické laktony

V rostlinách čeledi Asteraceae se vyskytuje velká, strukturně rozmanitá skupina seskviterpenických laktonů. Jedna methylová skupina postranního isopropylového řetězce prekursoru (např. typ guajan, kadinan, eudesman) je u těchto sloučenin v počátečním stadiu tvorby zoxidována na karboxyl. Zavedením dalšího kyslíku na kruh se tvoří hydroxylová skupina, se kterou reaguje karboxyl za vzniku laktonového kruhu. Tento proces je schématicky znázorněn na následujícím obrázku, spolu s několika vybranými farmaceuticky významnými seskviterpenickými laktony.

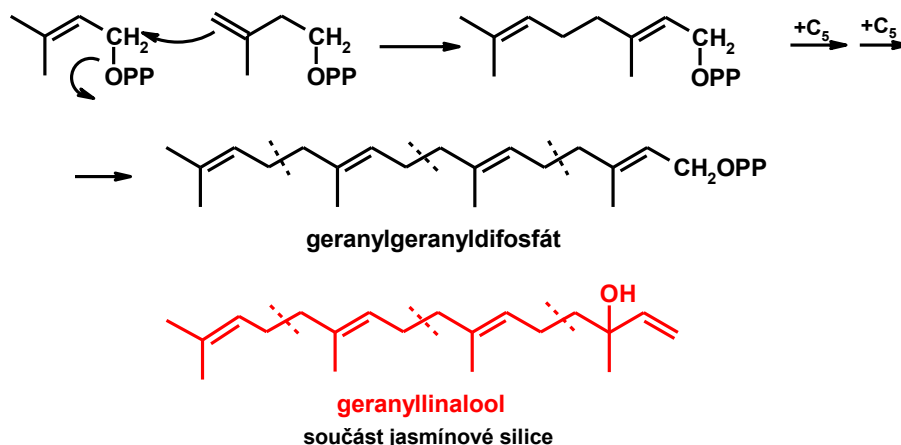


Matricin obsažený v heřmánku (*Matricaria recutita* L., Asteraceae) je degradován varem a dochází k eliminaci kyseliny octové a vody. Po dekarboxylaci vzniká chamazulen, který je zodpovědný za modré zabarvení silice izolované z květů destilací s vodou nebo vodní parou.



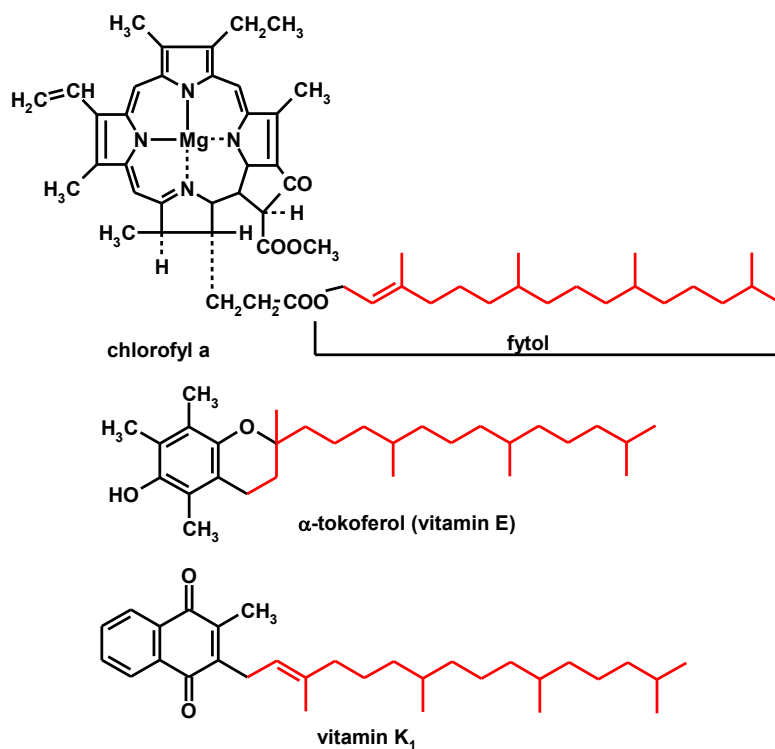
## 10.6 Diterpeny

Spojení čtyř C<sub>5</sub>- difosfátových jednotek, již dříve popsané, vede k C<sub>20</sub> sloučenině, její nejjednodušší forma, jako přímý produkt tetramerisačního procesu systémem "hlava-pata" vede ke geranylgeranyldifosfátu.

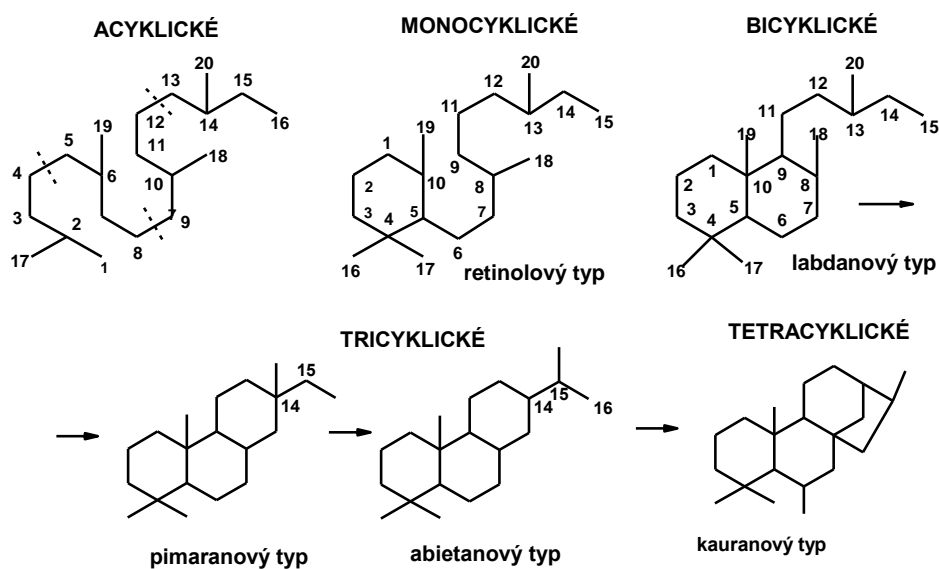


Geranylgeraniol (a jeho difosfát) lze pokládat za prekursor velké skupiny C<sub>20</sub>-terpenoidů, známých jako diterpeny.

Acyklické diterpeny jsou v přírodě vzácné. Násobně nenasycený prekursor, který může vcházet díky svým dvojným vazbám do řady reakcí, je silně předurčen k cyklizaci a zcela zřídka vydrží ve formě sloučeniny s otevřeným řetězcem. Výjimku tvoří geranylgeraniol jako složka jasmínové silice. Dále nenasycený fytol, který je obecně rozšířen v zelených rostlinách jako součást molekuly chlorofylu (ve formě esteru) a diterpenická nasycená jednotka, která je součástí vitaminů E a K.



Různými způsoby cyklizace, přesmyky, různými stupni oxidace může být geranylgeranyldifosfát převeden na strukturně různé skupiny látek, které se hojně vyskytují ve vyšších rostlinách a houbách. Základní typy cyklických diterpenů se odvozují od 2,6,10,14-tetramethylhexadekanu (fytolový typ) různými způsoby cyklizace, jak je uvedeno na následujícím obrázku:

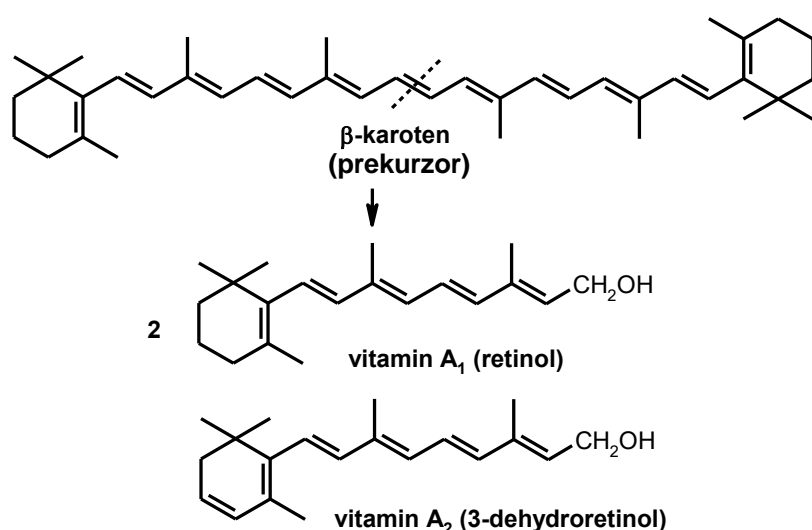


Do skupiny diterpenů patří rovněž důležitý rostlinný hormon - kyselina giberellová.



### 10.6.1 Monocyklické diterpeny

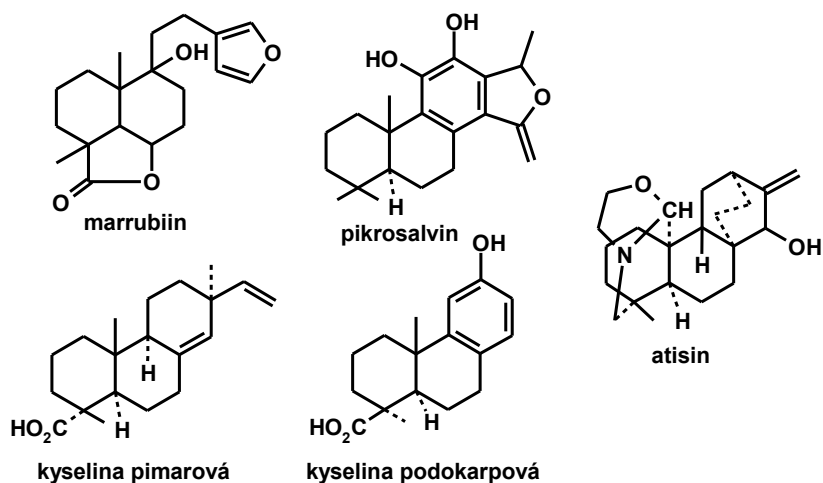
Nejznámější a nejdůležitější monocyklické C<sub>20</sub>-isoprenoidy jsou vitaminy A<sub>1</sub> (retinol) a A<sub>2</sub> (3-dehydroretinol). Oba jsou zastoupeny v živočišné říši - A<sub>1</sub> je přítomen v játrech mořských ryb, A<sub>2</sub> v játrech ryb sladkovodních. V rostlinné říši se nacházejí jejich provitaminy - C<sub>40</sub>-karotenoidy. Retinol, existující zásadně ve formě esterů s mastnými kyselinami, vzniká oxidativním štěpením karotenoidů, které mají aspoň jeden β-jononový kruh. Předpokládá se, že toto štěpení probíhá na sliznici zažívacího traktu a vytvořený retinol se ukládá do jater a tukové tkáně. Z řady fyziologických účinků retinolu je nejvýznamnější jeho role v procesu vidění.



### 10.6.2 Bicyklické a polycyklické diterpeny

Nejobvyklejší cyklizace geranylgeraniolu jsou iniciovány elektrofilním atakem koncové dvojné vazby. Tento proces poskytuje meziproduct kationového charakteru, který následnou ztrátou protonu, reakcí s nukleofilem, další cyklizací nebo migrací methylu může vést k tvorbě strukturně rozdílných bi-, tri- a tetracyklických diterpenů. Do uvedených skupin patří některé hořčiny (marrubiin, pikrosalvin), ginkolidy (*Ginkgo biloba* L.), taxany (*Taxus* L.), steviosid (*Stevia rebaudiana* Bertoni) a dále látky, které jsou součástí balzámů a pryskyřic (kyselina pimarová, podokarpová a další).

Do této skupiny patří rovněž diterpenické alkaloidy, přítomné v rostlinách rodu *Aconitum* L. a *Delphinium* L.



## 10.7 Triterpeny

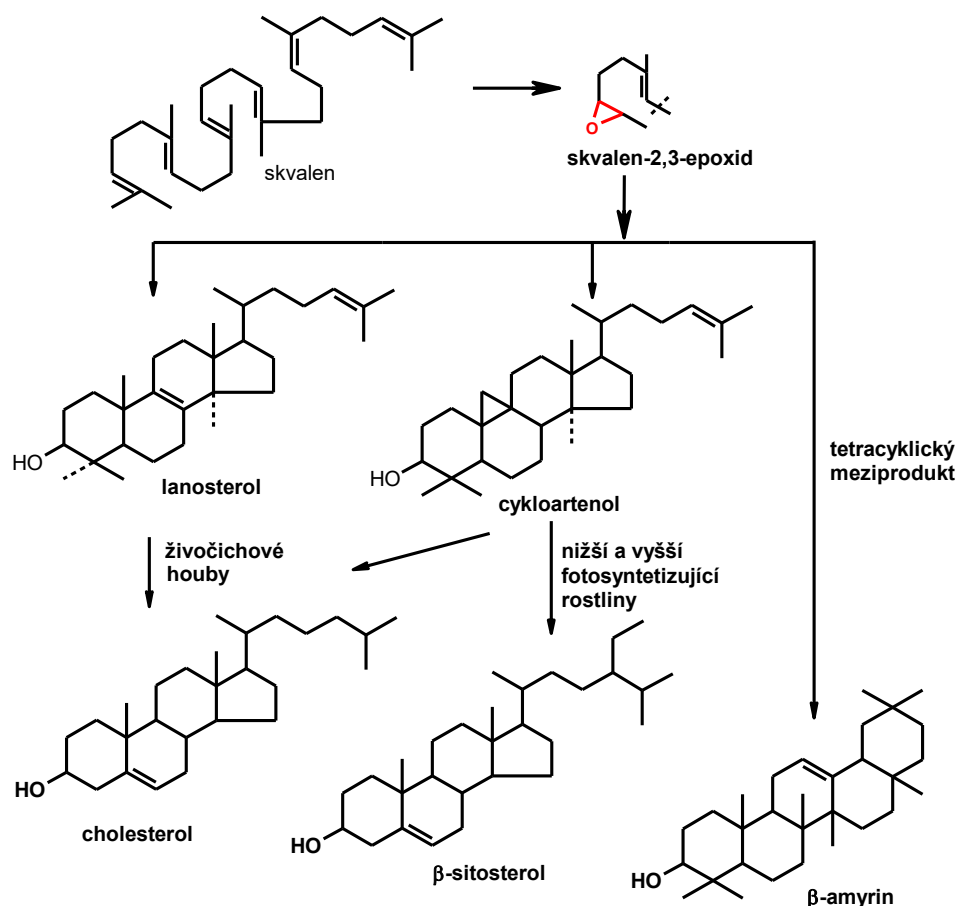
Do skupiny triterpenů se zařazují steroidy a triterpenoidy. Mezi steroidy zařazujeme steroly (zoosteroly, fytosteroly a mykosteroly), žlučové kyseliny, pohlavní hormony, hormony kůry nadledvin, aglykony některých glykosidů (zvláště s kardioaktivním účinkem) a taktéž některé alkaloidy. Triterpenoidy patří mezi látky hojně se vyskytující ve vyšších rostlinách, převážně jako alkoholy, aldehydy, ketony, kyseliny a laktony. Ty vcházejí do reakce s cukry, alkoholy nebo kyselinami za vzniku glykosidů a esterů.

Poznání biosyntézy triterpenů se úzce váže k biosyntéze steroidů a zvláště cholesterolu. Vzhledem k jeho obecnému výskytu v živočišných organizmech a jeho blízkému strukturnímu vztahu k mnoha fyziologicky důležitým steroidům lidského metabolismu, stal se cholesterol předmětem badatelského zájmu posledních desetiletí.

Okolo roku 1950 bylo dokázáno, že cholesterol se tvoří spojením většího počtu dvouuhlíkatých molekul odvozených od kyseliny octové. Krátce potom byl prokázán isoprenoidní původ postranního řetězce cholesterolu, co vedlo k náznavu, že z hlediska biogenetické klasifikace patří mezi polyisoprenoidní sloučeniny. To bylo později skutečně potvrzeno a dokázáno, že steroidy i triterpenoidy se tvoří metabolismem kyseliny mevalonové.

Významné bylo zjištění, že skvalen (jediný acyklický triterpenický uhlovodík, původně popsáný pouze v jednom přírodním zdroji – *Squalus*, žralok), je univerzálním metabolitem. Skvalen sestává ze dvou farnesylových zbytků spojených systémem "pata-pata". Geneze

skvalenu z mevalonátu přes geranyldifosfát a farnesyldifosfát je uvedena v kapitole 10.2. Skvalen se převede oxygenasovým systémem na 2,3-epoxid, který lze svinovat nejrůznějšími způsoby. Rozštěpení epoxidu vede ke vzniku kationtu 3-hydroxyskvalenu, který podléhá spontánní cyklizaci. Určitý způsob prostorové orientace epoxidu skvalenu (stolička-vanička-stolička-vanička) je předpokladem pro tvorbu lanosterolu, cykloartenolu případně vzniká kukurbitanový skelet, jiné svinutí (stolička-stolička-stolička-vanička) zase umožňuje cyklizaci na tetracyklický meziprodukt (damaran) a následně na pentacyklický skelet oleanového ( $\beta$ -amyrin), lupanového (kyselina betulinová, betulin) a ursanového (kyselina ursolová) typu. Významnými tetracyklickými triterpeny damaránového typu jsou také aglykony ginsenosidů, protopanaxadiol a protopanaxatriol (*Panax* L.)



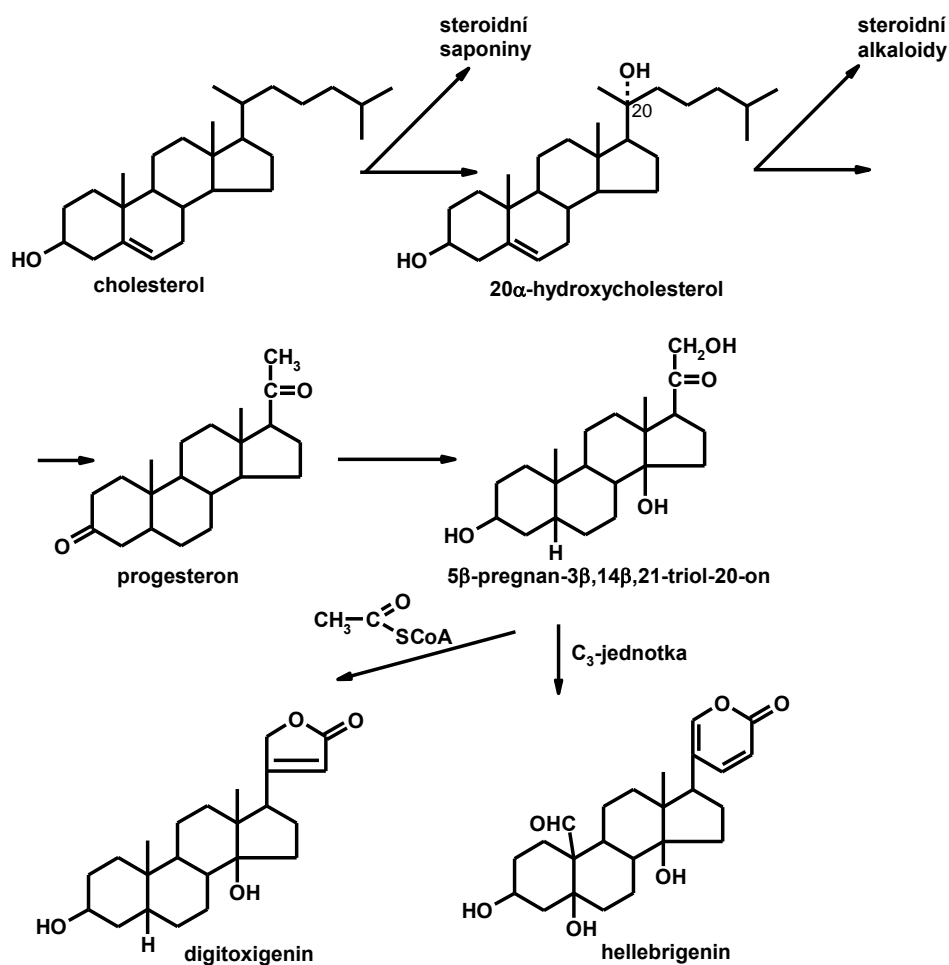
Cholesterol je předchůdcem velké skupiny steroidů. Tvoří se z něj např. steroidní sapogeniny, steroidní alkaloidy a steroidní hormony. Cholesterol je zprvu oxidován na C-16, C-22 a C-26 a přes meziprodukt kryptogenin se tvoří pětičlenný kyslíkatý heterocyklický kruh (E), charakteristický pro furostanové deriváty. Hydroxylová skupina na C-26 může tvořit

glykosidickou vazbu s cukry, nebo spolu s hydroxylem na C-22 vytváří spirostanový kruh. Tímto způsobem se tvoří spirostanové sapogeniny, např. diosgenin. Dusíkaté analogy spirostanu jsou spirosolany, z kterých další cyklizací nebo intramolekulárním spojením vznikají alkaloidy tomatidinového a solanidinového typu.

Při biosyntéze aglykonů  $C_{23}$  nebo  $C_{24}$  kardioaktivních glykosidů se nejdříve cholesterol hydroxyluje na 20-hydroxyderivát, který se oxidativně štěpí za vzniku pregnenolonu a posléze progesteronu. Ten se postupně redukuje, hydrogenuje (dvojná vazba mezi C-4 a C-5, čímž je umožněna *cis*-konfigurace kruhů A/B), hydroxyluje až na 5-pregnan-2,14,2-triol-20-on, který reaguje s  $C_2$  nebo  $C_3$  jednotkou za vzniku pěti- nebo šestičlenného nenasyceného laktonového kruhu.

$C_2$  jednotka má původ v acetylkoenzymu A nebo v malonylkoenzymu A.  $C_3$  jednotka pochází z kyseliny oxaloctové a je to nejspíše propionylkoenzym A.

Schéma tvorby kardioaktivních glykosidů, resp. jejich aglykonů je uvedené dále.

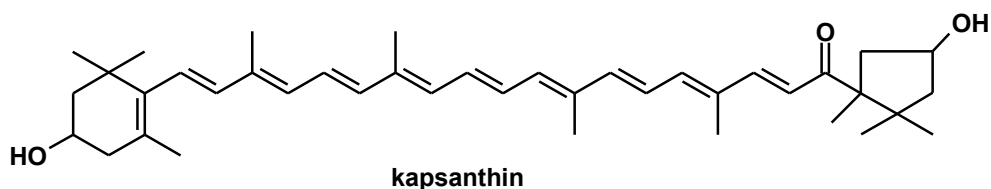


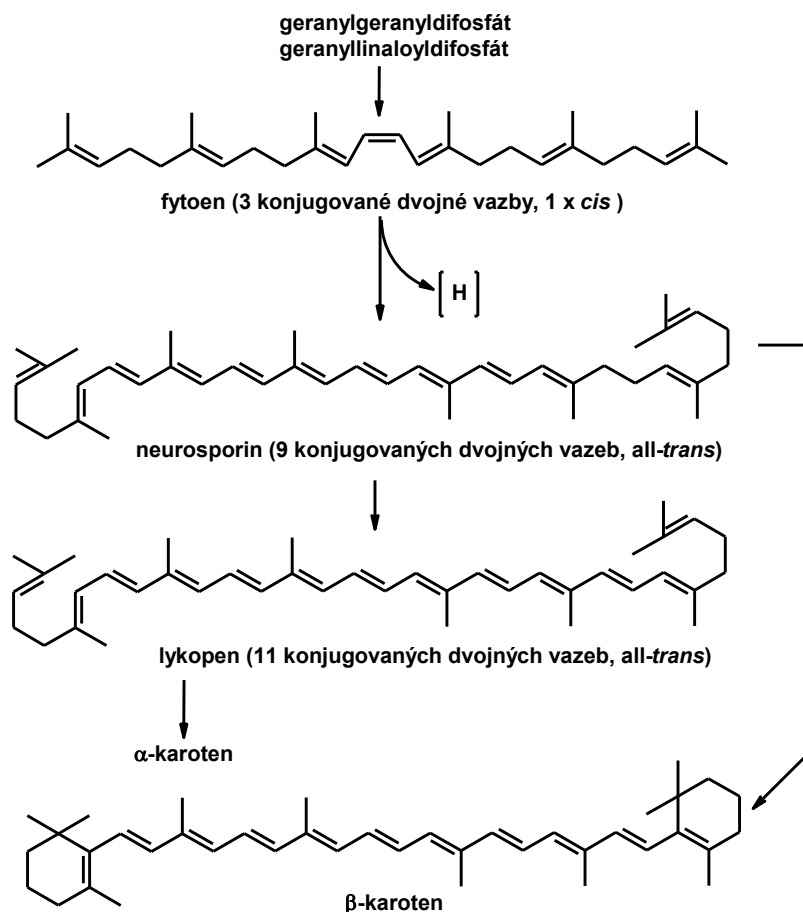
## 10.8 Tetraterpeny

Hlavními reprezentanty tetraterpenů jsou karotenoidy, žlutá až červená barviva lipofilního charakteru. Dodávají zbarvení kořenům mrkve, plodům rajčat, zrnům kukuřice, květům a plodům, ale také vaječnému žloutku a máslu. Barevnost karotenoidů je zapříčiněna mnohonásobnou konjugací dvojných vazeb. Z terapeutického hlediska mají význam  $\alpha$ - a  $\beta$ -karoten, které slouží živočichům jako prekurzory vitamínu A<sub>1</sub> (retinolu).

Biosyntéza tetraterpenů jde od kyseliny octové přes kyselinu mevalonovou, farnesyldifosfát ke geranylgeranyldifosfátu (C<sub>20</sub> látka). Dvě látky C<sub>20</sub> (geranylgeranyldifosfát a geranylinaloyldifosfát) se kondenzují systémem "pata-pata" na C<sub>40</sub> fytoen, který je obecným prekurzorem cyklických i acyklických karotenoidů. Středová dvojná vazba fytoenu zabraňuje seskládání řetězce a následné cyklizaci, což naopak dovoluje struktura skvalenu. Další fáze biosyntézy karotenoidů se týká výhradně změn v C<sub>40</sub> řetězci. Fytoen přechází řadou dehydrogenačních reakcí přes neurosperin buď na lykopen nebo na  $\beta$ -karoten. Původní *cis*-konfigurace dvojných vazeb zmizí a výsledné sloučeniny mají "all-*trans*" konfiguraci.

Kyslíkaté tetraterpeny se označují jako xanthofyly. Enzymatickou hydroxylací se vnáší kyslík do molekuly až po úplném vybudování polyethylenového řetězce. Z těchto pigmentů lze uvést jak příklad barvivo kapsanthin, přítomné v druzích rodu *Capsicum* L. a *Lilium* L.





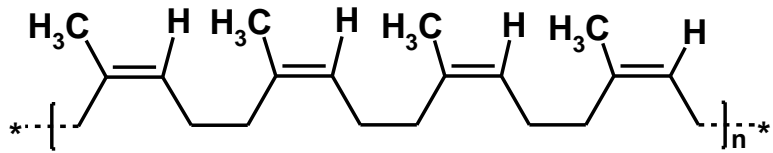
## 10.9 Polyterpeny

U vyšších rostlin a u hub se hojně vyskytují polyprenoly (polyisoprenové sloučeniny s koncovou alkoholickou skupinou), mající 7 až 24 isoprenových jednotek, spojených jak *cis*-, tak *trans*- způsobem. Uplatňují se jako přenašeče cukrů při biosyntéze glykoproteinů.

Pokračování opakované polymerace s isoprenovými jednotkami vede ke vzniku polyisoprenů, jejichž zástupci jsou kaučuk a gutaperča. Jsou to alifatické nenasycené uhlovodíky o vysoké molekulové hmotnosti. Vyskytují se hlavně ve šťávě mléčnic a v mléčných buňkách.

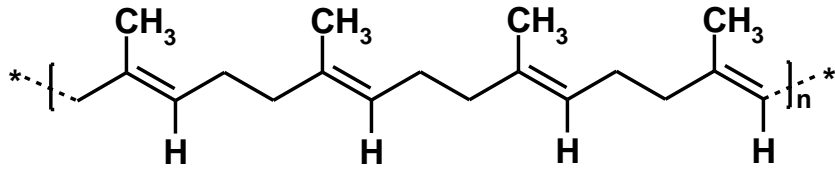
Kaučuk se stupněm polymerace až 20 000 obsahuje pouze *cis*- (*all-cis*) uspořádané isoprenové jednotky a vzniká polymerací isopentenylidifosfátu. Je produkován velkým počtem dvouděložných rostlin, hlavně z čeledi Euphorbiaceae, Moraceae, Apocynaceae a Asteraceae.

Gutaperča se stupněm polymerace až 2 000 obsahuje *trans*- (*all-trans*) uspořádané isoprenové jednotky.



**kaučuk (all - cis)**

stupeň polymerace 20 000



**gutaperča (all - trans)**

stupeň polymerace 2 000

## 11 ALKALOIDY

Alkaloidy jsou organické zásadité látky obsahující atom dusíku převážně zabudovaný v heterocyklu. Vyskytují se v určitých druzích rostlin, v nichž jsou biosyntetizovány z některých aminokyselin. Mohou též vznikat z meziproductů biosyntézy terpenoidů, steroidů, některých kyselin účinkem aminů a amoniaku. Výrazný fyziologický účinek většiny alkaloidů byl povzbuzením pro jejich časné zkoumání, které vedlo k izolaci a charakterizaci typických představitelů, jako jsou např. morfin (Sertürner, 1806), strychnin (Pelletier a Caventou, 1818), chinin (Pelletier a Caventou, 1820), koniin (Giesecke, 1827), nikotin (Posselt a Reimann, 1828), atropin (Hesse, 1831), kodein (Rabiquet, 1832), papaverin (Merck, 1848). Fyziologický účinek alkaloidů se často projevuje v jejich extrémní toxicitě, na druhé straně však mají mnohé z nich v subletálních dávkách terapeuticky výhodné farmakologické vlastnosti a užívají se jako cenná léčiva.

Nepřetržitý a zvyšující se zájem o alkaloidy nebyl vyvolán pouze jejich významem v medicíně, ale byl a je ve značné míře i odrazem zajímavých problémů, které staví před badatele. Jde o otázky týkající se objasnění struktury alkaloidů a mechanismů jejich biosyntézy v rostlinách. Odvozování struktur jednotlivých alkaloidů na reálné bázi bylo možné po objevení alkylaminů (Wurtz, 1848) a jejich odbourávání (Hofmann, 1870). Jako první byla odvozena struktura nesložitého alkaloidu koniinu (Hofman, 1885) a její správnost potvrzena o rok později totální syntézou. Složitější struktury nebylo možno s využitím tehdejších prostředků vůbec vyřešit. Jako příklad může sloužit morfin, od jehož objevu až po objasnění absolutní molekulární struktury uplynulo 162 let, nebo strychnin, u kterého to bylo 130 let. Po nástupu účinných fyzikálně chemických metod v padesátých letech tohoto století (hmotnostní spektrometrie, UV, IČ,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, ORD, CD spektroskopie a Rtg strukturní analýza) a jejich pozdějším zdokonalení, bylo umožněno výrazně zkrátit dobu potřebnou k řešení velmi složitých strukturních problémů. Další zrychlení přineslo computerizování výše uvedených metod, což v současnosti umožňuje vyřešit i nejsložitější struktury alkaloidů během několika týdnů.

Počet dosud izolovaných alkaloidů je větší než 10 000 a stále vzrůstá. V posledních dvou desetiletích nabývají důležitosti parciální a totální syntézy alkaloidů. Jsou zvláště významné tam, kde potřebujeme z praktických důvodů (biologické zkoušky, terapeutické použití) získat větší množství látky, která se buď vyskytuje v rostlinách v minimálním množství, nebo příslušný rostlinný zdroj je nedostupný či chráněný. Některé z parciálních či totálních syntéz

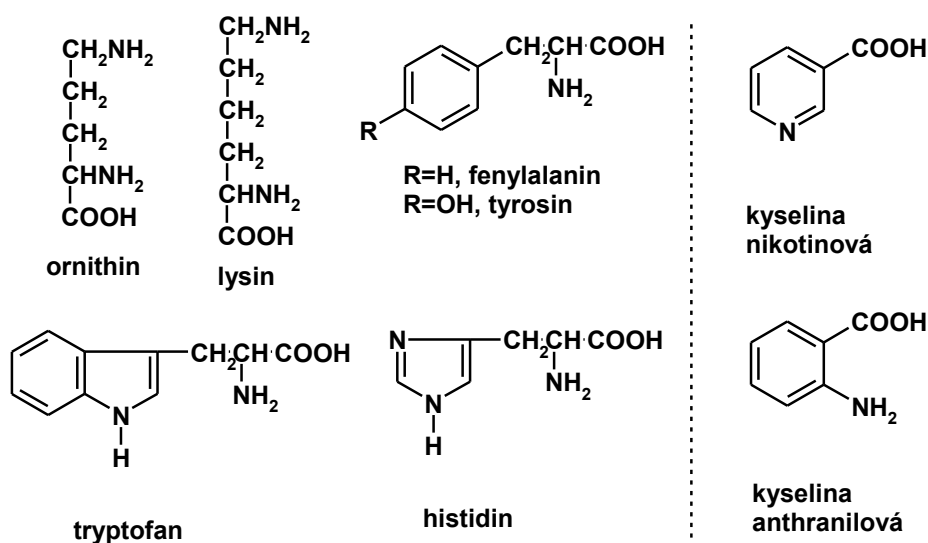


alkaloidů jsou natolik ekonomické, že vytlačily částečně nebo úplně přírodní izoláty (např. (-)-lobelin, nebo (+)-vinkamin.

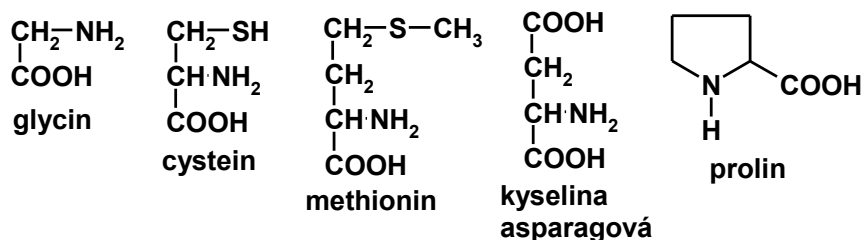
## 11.1 Alkaloidy a aminokyseliny

Počátkem 20. století byla na základě dostupných metodik, logických úvah a porovnání se známou strukturou jiných přírodních látek poznána stavba řady alkaloidů. Jako důsledek porovnávacích studií vyslovili v r. 1910 Winterstein a Trier myšlenku, že rostlinné alkaloidy jsou biogeneticky příbuzné s aminokyselinami. S postupným objasňováním struktur dalších alkaloidů byla tato hypotéza rozšiřována a formálně schematicky definována. Správnost teorie a biogeneze alkaloidů z aminokyselin byla jednoznačně potvrzena použitím radioaktivních izotopů  $^{14}\text{C}$ , D, T,  $^{15}\text{N}$ , zabudovaných do aminokyselin a sledováním jejich inkorporace do výsledných produktů metabolismu. Pro poznání všech reakčních stupňů tvorby alkaloidů se dále využívají mutanty, inhibitory nebo antimetabolity a charakterizace příslušných enzymových systémů, zejména metodami molekulární biologie a biochemie.

Na základě dnešních znalostí lze potvrdit, že stavebními kameny většiny alkaloidů vznikajících v rostlinách jsou alifatické aminokyseliny ornithin a lysin a aromatické aminokyseliny fenylalanin, tyrosin, tryptofan a histidin. Některé alkaloidy vznikají z kyseliny nikotinové a kyseliny anthranilové, které nepatří mezi součásti bílkovin, ale samy jsou produkty sekundárních přeměn.



Na biosyntéze alkaloidů se mohou podílet ještě další aminokyseliny, jako např. glycin, cystein, methionin, kyselina asparagová a prolin.



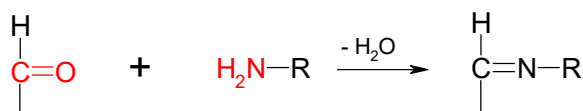
Základem nebo součástí mnohých alkaloidů je terpenoidní skelet (hemi-, mono-, seskvi-, di- a triterpeny, stejně tak steroidy). Jiná skupina alkaloidů je tvořena inkorporací dusíku do polyketidového skeletu (např. koniin).

## 11.2 Obecné reakce uplatňující se při biosyntéze alkaloidů

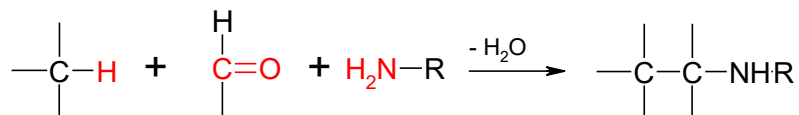
I přes mimořádnou strukturní rozmanitost dosud známých alkaloidů mají některé reakce uplatňující se při jejich biosyntéze shodný charakter, což platí především pro funkčnost aminoskupiny. Z toho vyplývá, že na alkaloidy je nutno pohlížet jako na výsledné produkty jedné z biosyntetických linií, co do významu rovnocenné procesům, vedoucím ke vzniku sekundárních metabolitů z polyketidů, kyseliny mevalonové či kyseliny šikimové.

Mezi nejdůležitější reakce, uplatňující se při vzniku alkaloidů, patří:

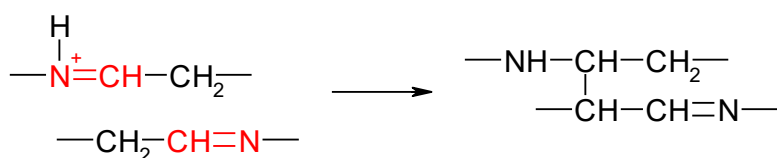
a) tvorba Schiffových bází, kdy primární amin reaguje s karbonylovou skupinou



b) **Mannichova kondenzace** (která zahrnuje jako předchozí stupeň tvorbu Schiffovy báze), kondenzuje sloučenina obsahující aktivní vodíkový atom s formaldehydem v přítomnosti  $\text{NH}_3$ , alifatického primárního nebo sekundárního aminu a tvoří se systém C-C-N

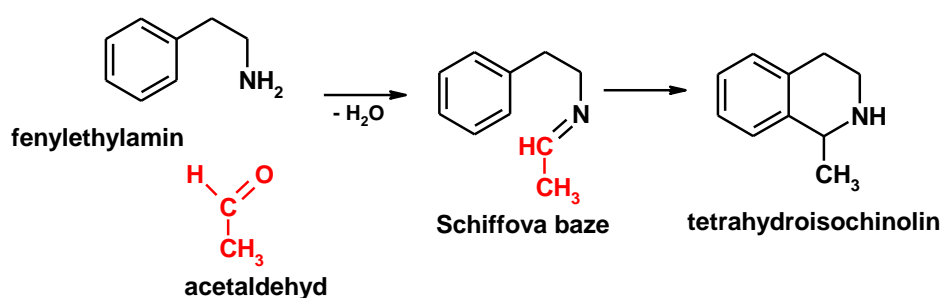


c) **kondenzace aldolového typu** mezi sloučeninami, které obsahují iminoskupiny

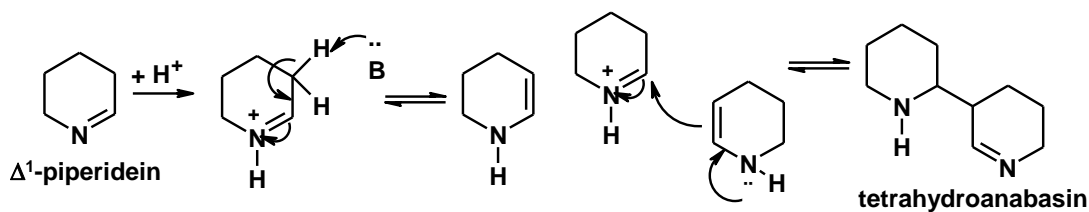


Při Mannichově kondenzaci se tvoří systém C-C-N přidáním karboaniontu k Schiffově bázi vzniklé kondenzací ketonu nebo aldehydu s aminem.

S Mannichovou kondenzací se setkáváme v různých podobách. Jednou z nich je Pictet-Spenglerova reakce, při které vzniká heterocyklický kruh.  $\beta$ -(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-ethylamin nejdříve tvoří s acetaldehydem Schiffovu bázi, která cyklizuje ve smyslu Mannichovy kondenzace na tetrahydroisochinolin.

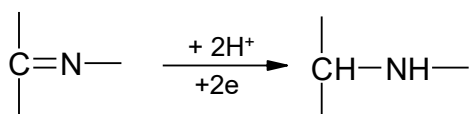


Typ aldolové kondenzace je znázorněný postupem, při němž dochází ke spojení dvou  $\Delta^1$ -piperideinových jader. Protonací dusíkového atomu  $\Delta^1$ -piperideinu se tvoří na  $\alpha$ -uhlíku "akceptoru" částečně kladný náboj. Isomerizace dvojně vazby v atakující molekule je zapříčiněna přesmykem katalyzovaným kyselým pH.

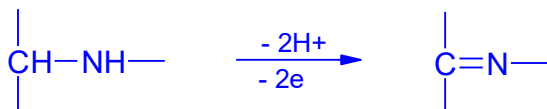


Kromě výše uvedených známe některé další důležité reakce, které se často podílejí na "dotvoření" původní dusíkaté struktury. Mezi ně patří:

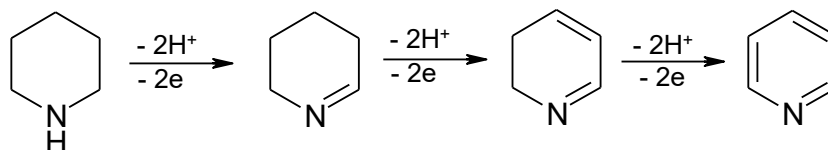
Hydrogenace iminové skupiny



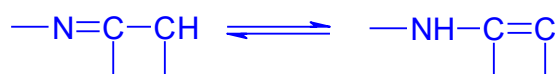
Vznik iminové skupiny dehydrogenací nasycených aminů



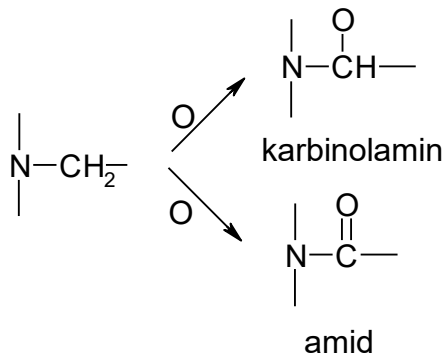
Dehydrogenace vedoucí k tvorbě aromatického kruhu



Isomerizace dvojně vazby iminoskupiny na  $\alpha,\beta$ -nenasycenou aminoskupinu



Oxidace na C sousedícím s N za vzniku karbinolaminů nebo amidů

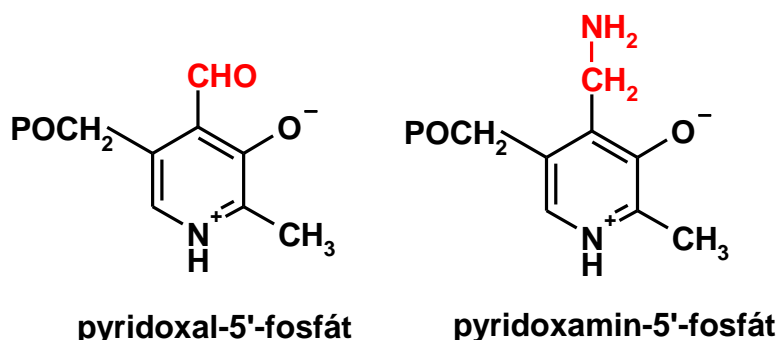


K poslední reakci třeba dodat, že při tvorbě sekundárních metabolitů všeobecně probíhá oxidace mnohdy na uhlíkových atomech, které postrádají formální aktivaci.

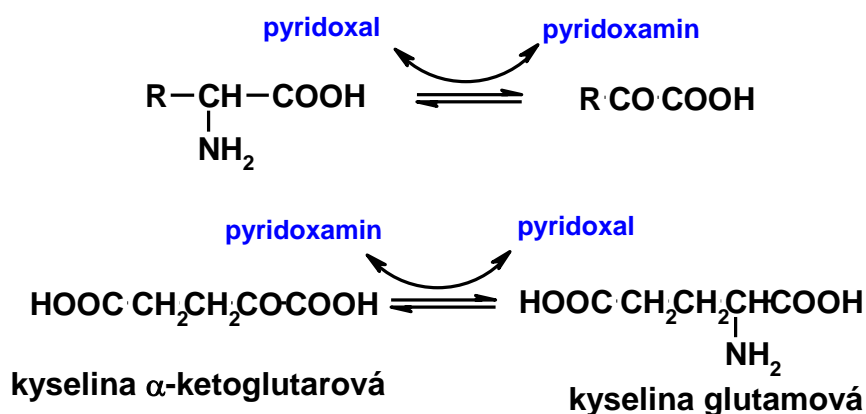
### 11.3 Metabolismus aminokyselin ve vztahu k tvorbě alkaloidů

Dříve než přikročíme k popisu biosyntézy alkaloidů, je nezbytné poznat různé enzymatické reakce, kterými jsou aminokyseliny transformovány na meziproducty, které podléhají základním reakcím popsaným v předcházející kapitole.

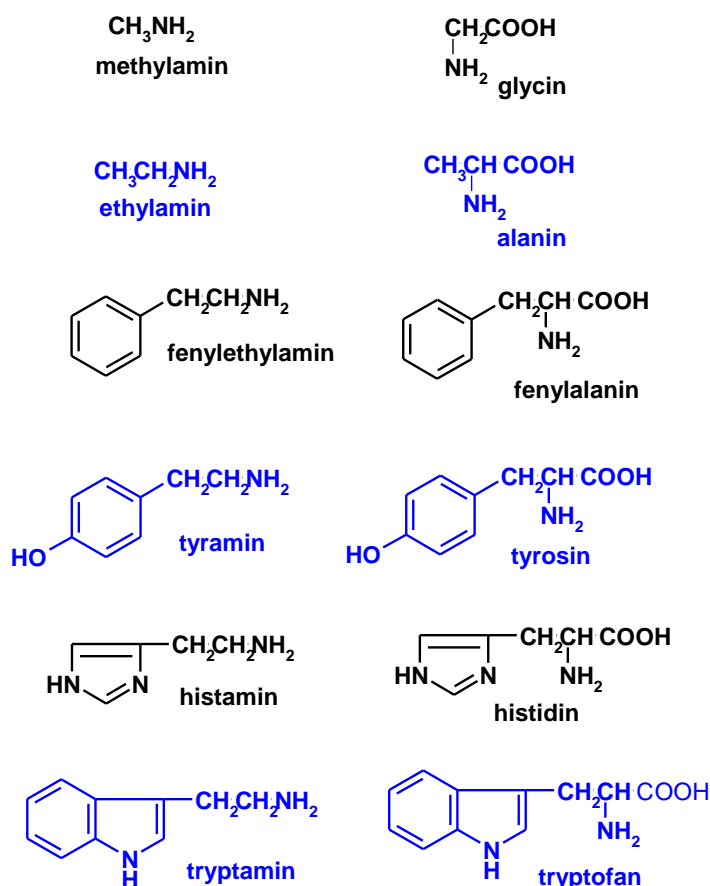
Koenzym, který má zásadní význam v metabolismu aminokyselin je vitamin B<sub>6</sub>. Tento existuje ve dvou biologicky aktivních formách, **pyridoxal-5-fosfát** a **pyridoxamin-5-fosfát**.



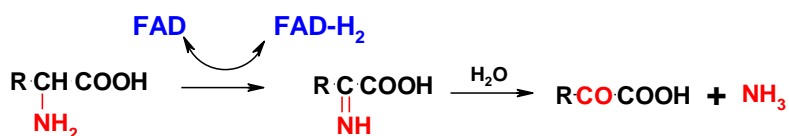
Způsob jejich působení lze ilustrovat následujícím mechanismem převedení aminokyseliny na odpovídající  $\alpha$ -ketokyselinu. Výsledkem je přenos aminoskupiny z aminokyseliny na akceptor, kterým je  $\alpha$ -ketokyselina v procesu všeobecně známém jako transaminace. Reaktivace koenzymu se děje opačným postupem, ale s různými  $\alpha$ -ketokyselinami (obvykle s kyselinou  $\alpha$ -ketoglutarovou), působícími jako akceptor aminové skupiny. Vznikající kyselina glutamová je enzymaticky odbourávána za regenerace kyseliny  $\alpha$ -ketoglutarové a přeměny  $\alpha$ -aminoskupiny aminokyselin na amoniak, event. na amonné ionty.



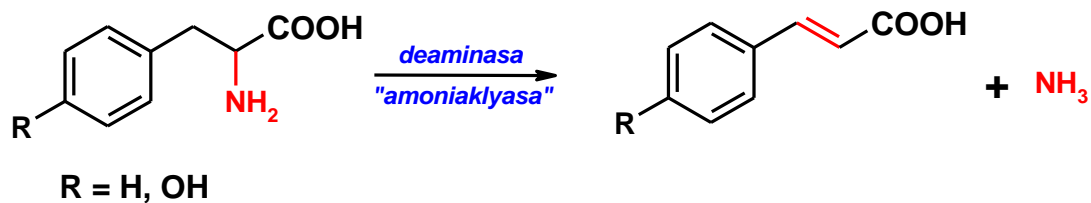
Elektronegativní charakter pyridiniového jádra v meziprojektu, který má charakter Schiffovy báze, usnadňuje alternativní způsob rozkladu spojeného s dekarboxylací a hydrolýzou, za vzniku odpovídajícího aminu. Jednoduché aminy, hojně rozšířené mezi vyššími rostlinami, se tvoří uvedeným způsobem. Některé příklady aminů a jim odpovídajících aminokyselin uvádí následující schéma:



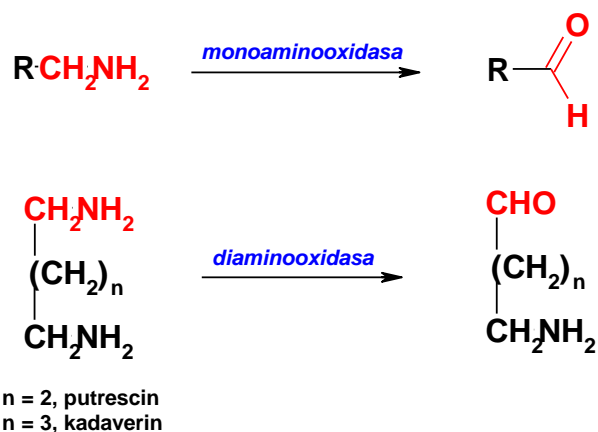
Jiná oxidativní přeměna aminokyselin na  $\alpha$ -ketokyseliny je závislá na flavin-adenin-dinukleotidu, koenzymu s funkcemi v hydrogenačních a dehydrogenačních reakcích. FAD katalyzuje dehydrogenaci aminové skupiny na imin, který po hydrolýze poskytuje  $\alpha$ -keto-kyselinu.



Je rovněž známá neoxidativní deaminace aromatických aminokyselin. Tato reakce je obvykle popisována ve spojení s tvorbou kyseliny skořicové a jejích derivátů z fenylalaninu a tyrosinu.



Oxidace aminu na odpovídající aldehyd je další reakcí, vyskytující se při biosyntéze alkaloidů. Vzniklé aldehydy jsou schopné zúčastnit se Mannichovy kondenzace. Enzymy katalyzující tyto oxidace jsou obvykle děleny na monoaminoxidasy a diaminoxidasy. Monoaminoxidasy působí na monoaminy, zatímco diaminoxidasy působí na diaminy, jako např. putrescin a kadaverin, které jsou dekarboxylačními produkty ornithinu a lysinu.

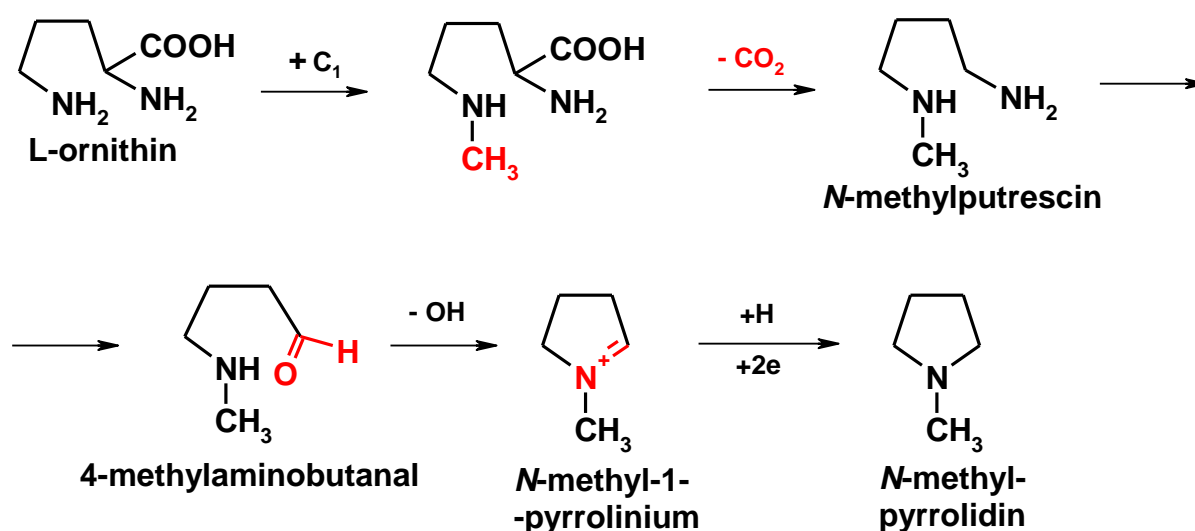


Na závěr této kapitoly, kde jsou uvedené základní reakce aminové skupiny, pokládáme za potřebné připomenout, že při tvorbě alkaloidů se uplatňuje celá řada dalších reakcí, jako např. oxidace, redukce, přesmyky apod. Ve skupině benzylochinolinových alkaloidů je to oxidativní fenolické spájení, zatímco biosyntéza velké a důležité skupiny indolových alkaloidů zahrnuje spojování tryptofanového skeletu s terpenoidním C<sub>9-10</sub> fragmentem.

## 11.4 Alkaloidy odvozené od ornithinu

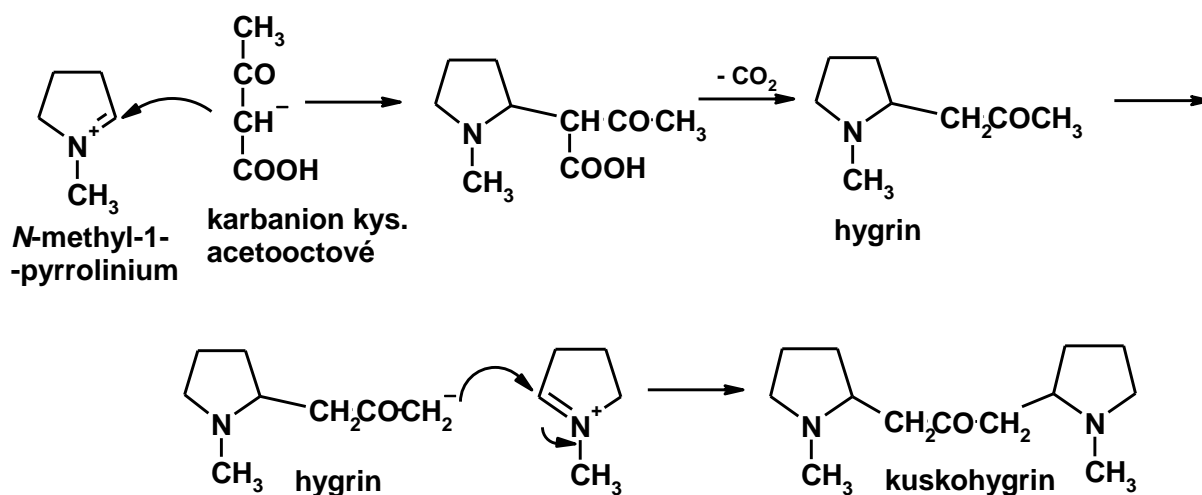
### 11.4.1 Jednoduché pyrrolidinové deriváty

Tvorba jednoduchých pyrrolidinových alkaloidů, *N*-methyl-pyrrolidinu, hygrinu a kuskohygrinu, je příkladem uplatnění některých všeobecných reakcí biosyntézy alkaloidů. Methylací ornithinu vznikne *N*-methylderivát, který poskytne dekarboxylací *N*-methylputrescin. Jeho oxidační deaminací vznikne aldehyd 4-methylaminobutanal, ten cyklizuje na *N*-methyl- $\Delta^1$ -pyrroliniový kationt, který redukcí přechází na *N*-methylpyrrolidin.



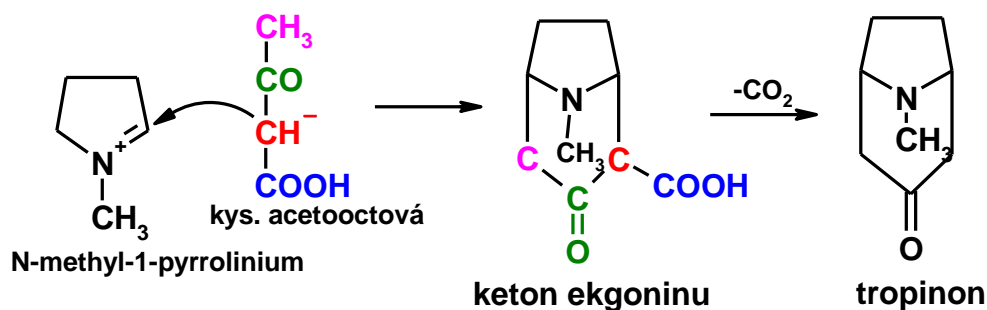
Biosyntéza vedoucí ke vzniku hygrinu a kuskohygrinu se děje Mannichovou kondenzací zahrnující kvartérní meziprodukt typu Schiffovy báze (*N*-methyl- $\Delta^1$ -pyrroliniový kationt) a nukleofilní karbanion kyseliny acetoctové. Vzniklý meziprodukt dekarboxyluje na hygrin. Kyselina acetoctová pravděpodobně vystupuje v aktivní formě jako ester koenzymu A. Obdobnou reakcí s dalším *N*-methylpyrroliniovým kationtem vzniká kuskohygrin.



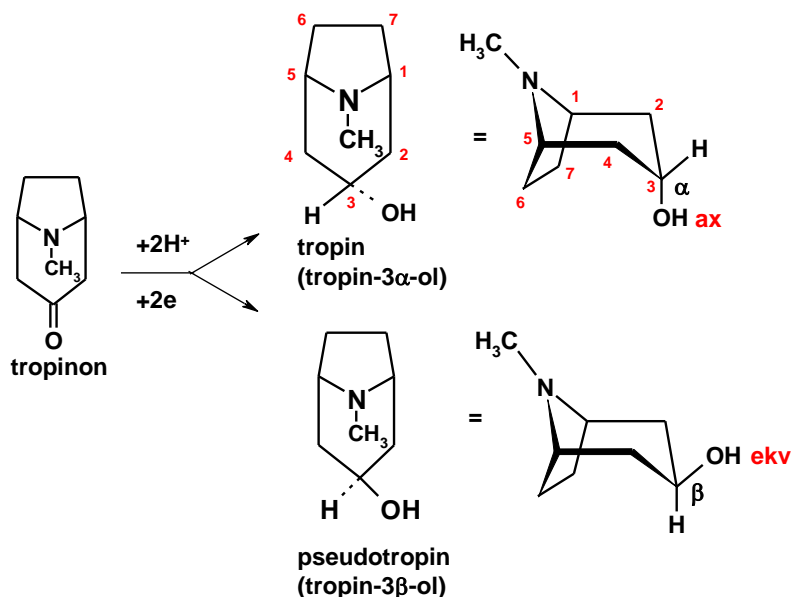


### 11.4.2 Tropanové alkaloidy

Mezi *N*-methylpyrroliniovým kationtem a kyselinou acetoaceticou se může uskutečnit také dvojitá kondenzace, která vede ke vzniku ketonu ekgoninu, jež následnou dekarboxylací poskytuje tropinon.



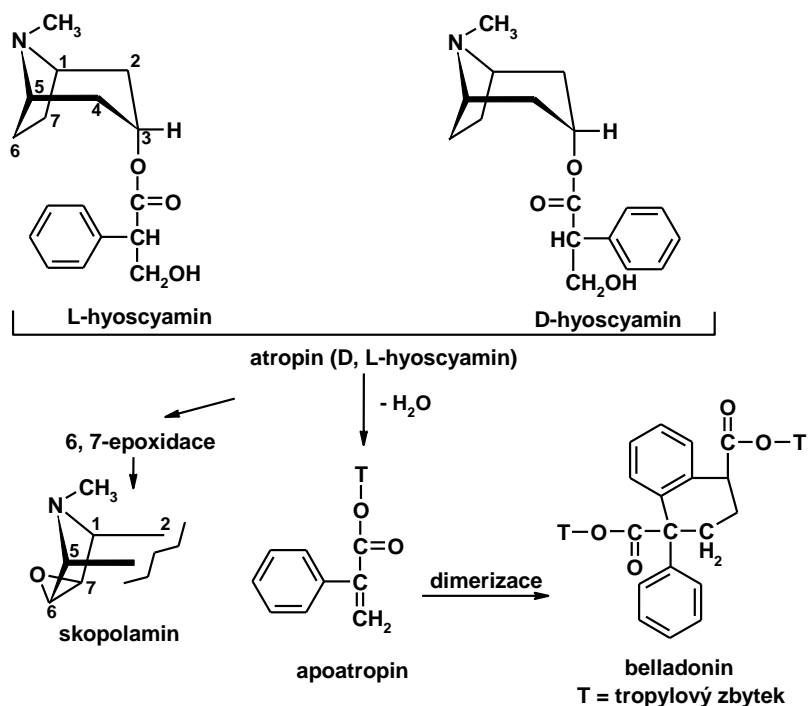
Vznik tropanového kruhu lze odvodit od hygrinu, který dehydrogenací poskytuje *N*-methylpyrroliniový derivát. Nukleofilním účinkem karbaniontu (zbytek kyseliny acetoaceticé) na dvojnou vazbu pyrrolinového kruhu vzniká tropinon, který se dále redukuje na tropin (tropan-3 $\alpha$ -ol, základní dusíkatý skelet tropanových alkaloidů rostlin čeledi Solanaceae) nebo na pseudotropin (tropan-3 $\beta$ -ol, základní dusíkatý skelet alkaloidů typu kokainu, rostlin rodu *Erythroxylum* P. Browne).



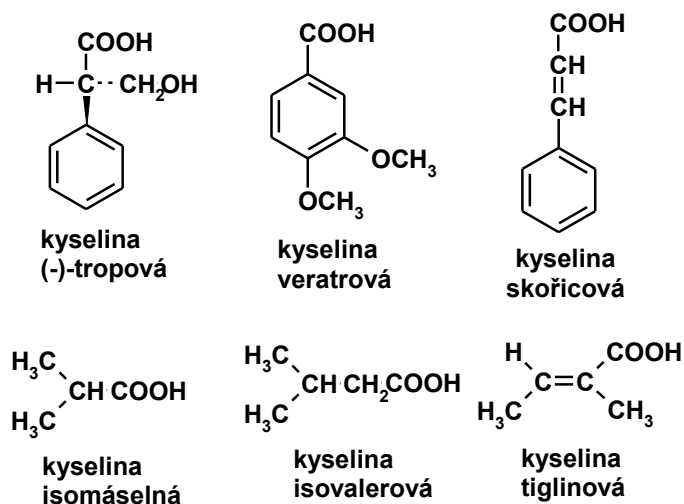
Využitím pokusů s radioaktivně značeným *N*-methylputrescinem (<sup>14</sup>C a <sup>15</sup>N v *N*-methylskupině), přidávaným do výživy *Datura metel* L. bylo potvrzeno, že dusíkový atom tropanového skeletu pochází z aminokyseliny ornithinu.

Tropanové jádro podléhá v přírodě dvěma procesům: esterifikaci nebo oxidativním modifikacím.

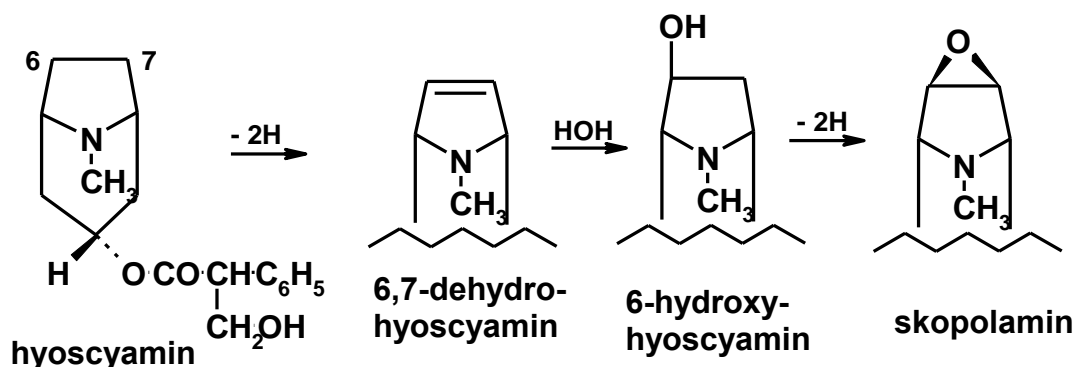
Základním příkladem esterifikace tropinu kyselinou (-)tropovou je tvorba alkaloidu *L*-hyoscyaminu. Tento se vyskytuje v čerstvých rostlinách rodů *Atropa* L., *Datura* L., *Hyoscyamus* L. a dalších. Ve sklizených rostlinách a při sušení dochází v důsledku postmortálních změn k racemizaci, takže vzniklý atropin je racemickou směsí *D*- a *L*-hyoscyaminu. Dehydrogenací atropinu vzniká apoatropin, který může dimerizovat na belladonin.



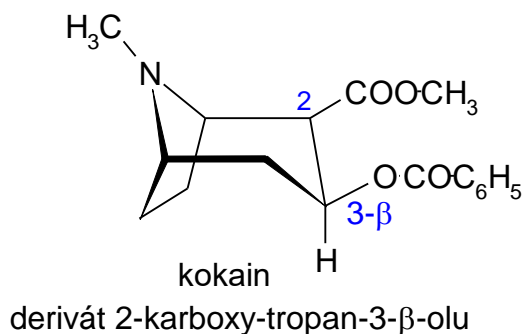
Kromě kyseliny (-)-tropové (má biogenetický původ ve fenylalaninu) se na esterifikaci podílejí podstatně menší měrou další kyseliny, jako např. kyselina veratrová, skořicová (vznikají přes kyselinu šikimovou), isomáselná, isovalerová a tiglinová (odvozené z metabolismu aminokyselin).



Mezi významné oxidativní modifikace tropanového jádra patří epoxidace, která vede ke vzniku skopolaminu. Předpokládá se, že hyoscyamin dehydrogenuje na 6,7-dehydroderivát, který hydratací poskytuje 6-hydroxyhyoscyamin. Z něj dehydrogenací vzniká skopolamin.



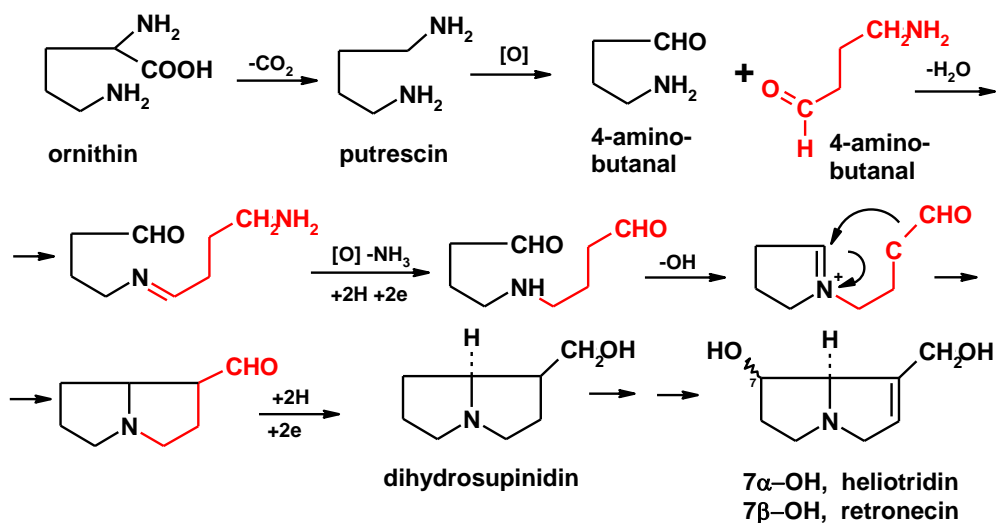
Jak již bylo zmíněno, tropan-3-ol neboli pseudotropin tvoří základ skeletu kokainu. Při biosyntéze alkaloidů v rostlinách rodu *Erythroxylon* nedochází po Mannichově kondenzaci *N*-methylpyroliniového kationtu s karbaniontem kyseliny acetoctové k dekarboxylaci, co má za následek vznik ekgoninu (2-karboxypseudotropinu). Jeho esterifikací se tvoří benzoylmethylekgonin neboli kokain, známý alkaloid s lokálně anestetickými a narkotickými účinky.



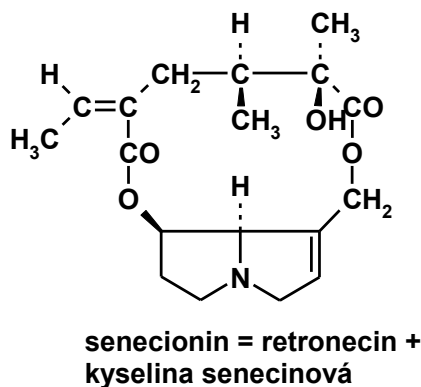
### 11.4.3 Pyrrolizidinové alkaloidy

Pyrrolizidinové alkaloidy jsou v přírodě dosti rozšířené, ale zvláště jsou charakteristické pro některé rody čeledi Asteraceae (*Senecio* L.), Boraginaceae (*Symphytum* L., *Heliotropium* L., *Cynoglossum* L.) a Fabaceae (*Crotalaria* L.). Základní heterocyklický systém pyrrolizidinových alkaloidů pochází z ornithinu přes putrescin a aminoaldehyd. Dvě molekuly aminoaldehydu zreagují ve smyslu Mannichovy kondenzace a vzniklý produkt je redukcí a oxidační deaminací převeden na symetrický aminodialdehyd. Z něj cyklizací a redukcí vzniká dihydrosupinidin. Další reakce pyrrolizidinového skeletu zahrnují především oxidační procesy. Jako příklad mohou sloužit alkaloidy heliotridin a retronecin, jde o pyrrolizidinové

báze, v přírodě značně rozšířené, nenasycené, hydroxylované sloučeniny, lišící se pouze konfigurací na C-7.



Pyrrrolizidinové báze se vzácně vyskytují volně. Převážně jsou nalézány jako estery s dikarboxylovými kyselinami, které jsou označovány jako necinové kyseliny (tvorí se z threoninu, kyseliny pyrohroznové, přes isoleucin a dále z methioninu). Jako příklad je uveden alkaloid senecionin.



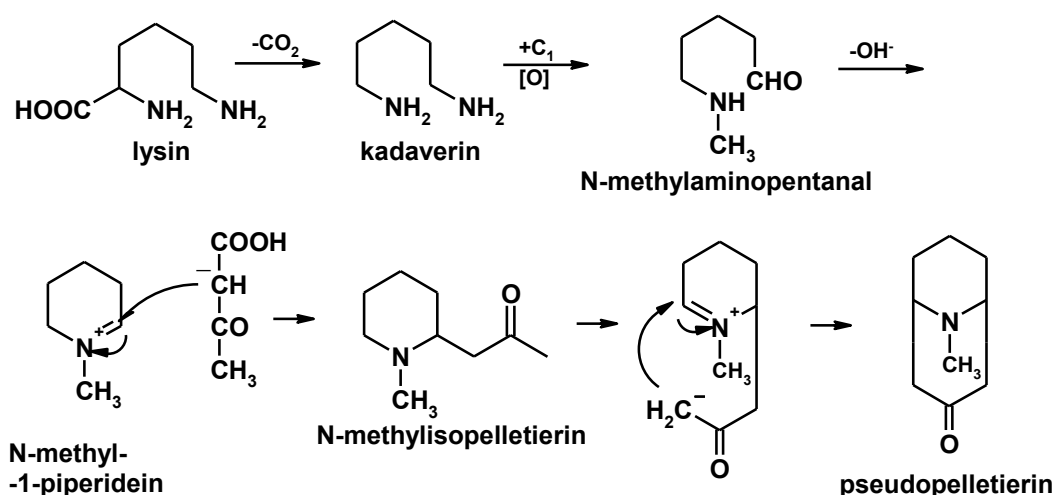
Mnoho necinů se vyskytuje ve formě *N*-oxidů. Většina necinových alkaloidů má výrazné hepatotoxické účinky.

## 11.5 Alkaloidy odvozené od lysinu

### 11.6 Jednoduché piperidinové deriváty

Od aminokyseliny lysinu lze biogeneticky odvodit jednoduché piperidinové deriváty, které jsou přítomné v některých rostlinách čeledi Punicaceae. Reakční mechanismus jejich tvorby je analogický jako při biosyntéze pyrolizidinových bází z ornithinu.

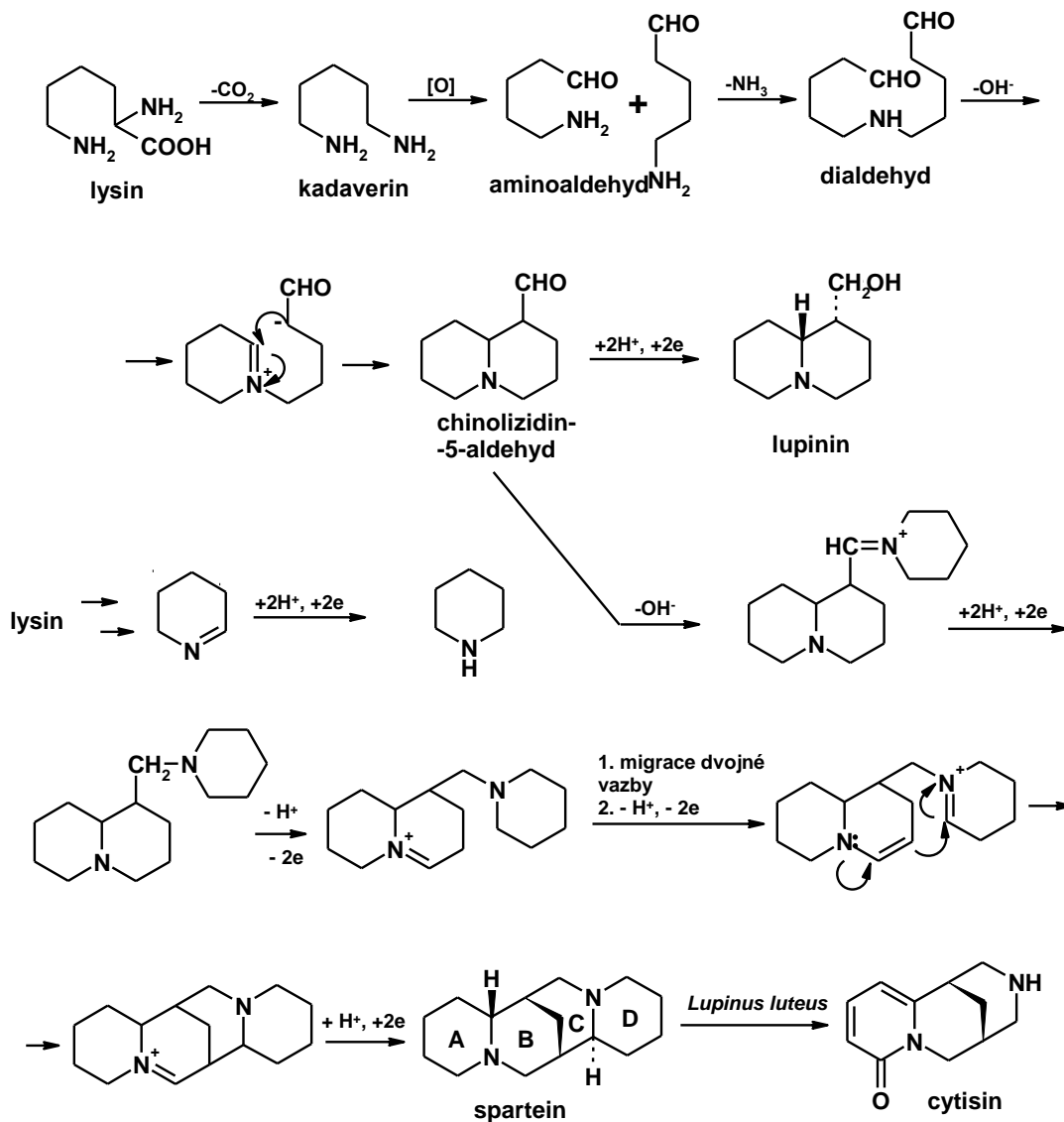
Dekarboxylací lysinu vzniká kadaverin, který se methyluje na *N*-methylderivát. Ten poskytne oxidační deaminací aldehyd, který cyklizuje na *N*-methyl- $\Delta^1$ -piperidein. Tento reaguje s kyselinou acetoctovou za vzniku *N*-methylisopelletierinu, který dehydrogenací přechází na produkt podléhající další kondenzaci za vzniku pseudopelletierinu.



### 11.7 Chinolizidinové alkaloidy

Rostliny některých rodů čeledi Fabaceae jsou obzvláště schopné využít lysin v rámci svých biosyntetických pochodů. Vznikající sloučeniny jsou označovány jako chinolizidinové alkaloidy nebo také lupinové alkaloidy, podle jejich hojného výskytu v druzích rodu *Lupinus* L.. Při tvorbě nejjednoduššího lupininu se uplatňují podobné reakční mechanismy, jako při vzniku pyrolizidinových alkaloidů z ornithinu. Dekarboxylací lysinu vzniká kadaverin, který poskytuje oxidační deaminací aminoaldehyd. Dvě molekuly aminoaldehydu Mannichovou kondenzací, redukcí a oxidační deaminací poskytnou aldehyd, který cyklizuje a redukuje se na nejjednoduššího představitele chinolizidinových alkaloidů - lupinin. Bylo

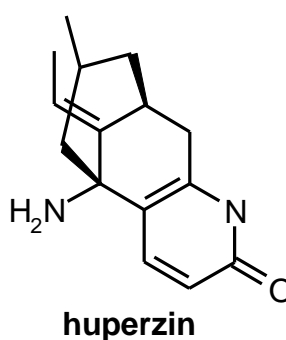
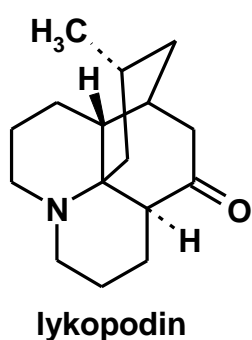
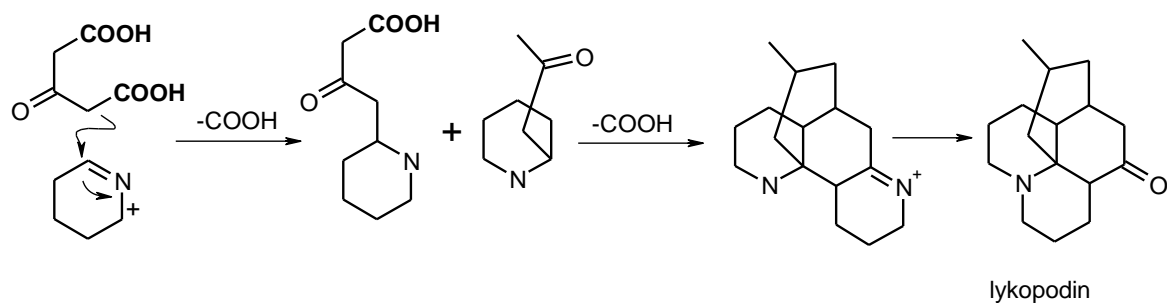
prokázáno, že lupinin slouží jako prekurzor sparteinu (tetracycký lupinový alkaloid), jehož tvorba je uvedena dále. Při biosyntéze sparteinu přes chinolizidin-5-aldehyd se uplatňuje další piperidinové jádro (původem z lysinu). Každý stupeň vedoucí k vytvoření dalšího kruhu je reprezentován kondenzací aldolového typu, vyžadující přítomnost iminoskupiny.



### 11.7.1 Alkaloidy plavuní

Rostliny rodu *Lycopodium* L. patří mezi výtrusné cévnaté rostliny a dožívají dnes jen v několika druzích. Nejběžnějším alkaloidem plavuně je lycopodin. Bylo zjištěno, že základním nejdůležitějším meziproductem při biosyntéze lycopodinu je isopelletierin, vznikající z lysinu a kyseliny acetoctové. Sledem dalších reakcí (kondenzace, redukce, migrace dvojné vazby, hydrolýza, oxidativní deaminace) se tvoří konečný produkt lycopodin.

Mezi zajímavé alkaloidy plavuní patří také tzv. huperziny (*Huperzia* spp.), jejichž biosyntéza ale není kompletně dorešena.

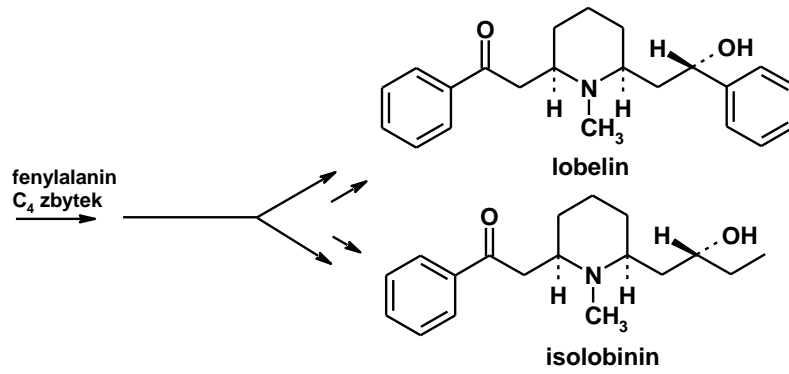
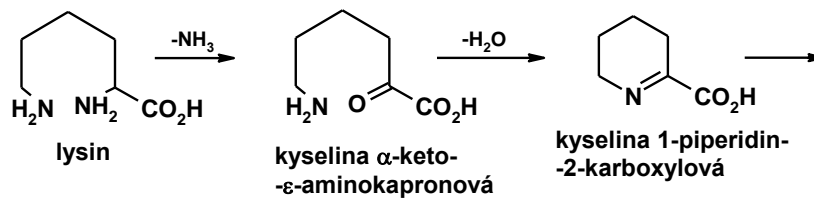


### 11.7.2 Složené piperidinové alkaloidy

Do této skupiny se zařazují alkaloidy, jejichž heterocyklická dusíkatá část molekuly má původ v lysinu, zatímco zbývající část nebo části molekuly se tvoří cestou kyseliny šikimové. Hlavními zástupci této skupiny jsou alkaloidy druhů rodu *Lobelia* L. a *Piper* L.

Pokusy se značeným lysinem se dokázalo, že piperidinová část molekuly lobelinu (a dalších lobelkových alkaloidů) a piperinu i chavicinu se tvoří z této aminokyseliny (biosyntéza obsahových látek *Piper nigrum* L. je uvedena v kapitole 8.5.1, vzhledem k nedusíkaté části molekuly).





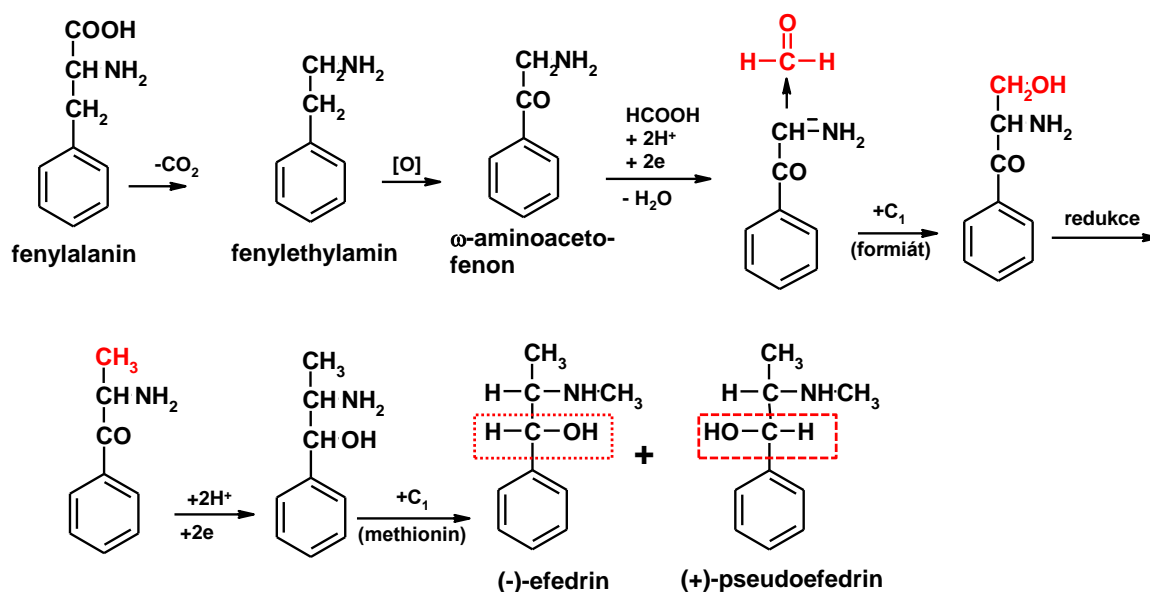
## 11.8 Alkaloidy odvozené od fenylalaninu a tyrosinu

Aminokyseliny fenylalanin a tyrosin jsou výchozími sloučeninami pro biosyntézu velké a strukturně rozdílné skupiny alkaloidů. Vznikají z nich deriváty fenylethylaminů, isochinolinové a benzyloisochinolinové alkaloidy a rovněž alkaloidy, při jejichž tvorbě se účastní monoterpenická jednotka. Podle svého původu patří do této skupiny také alkaloidy z rostlin čeledi Amaryllidaceae (např. galanthamin v *Galanthus nivalis* L.) a báze přítomné v *Colchicum autumnale* L. Z farmaceutického hlediska jsou bezesporu nejvýznamnější benzyloisochinolinové alkaloidy a zvláště alkaloidy opiové, produkované zástupci rodu *Papaver* L. Alkaloidy morfinanového typu se uplatňují jako cenná léčiva.

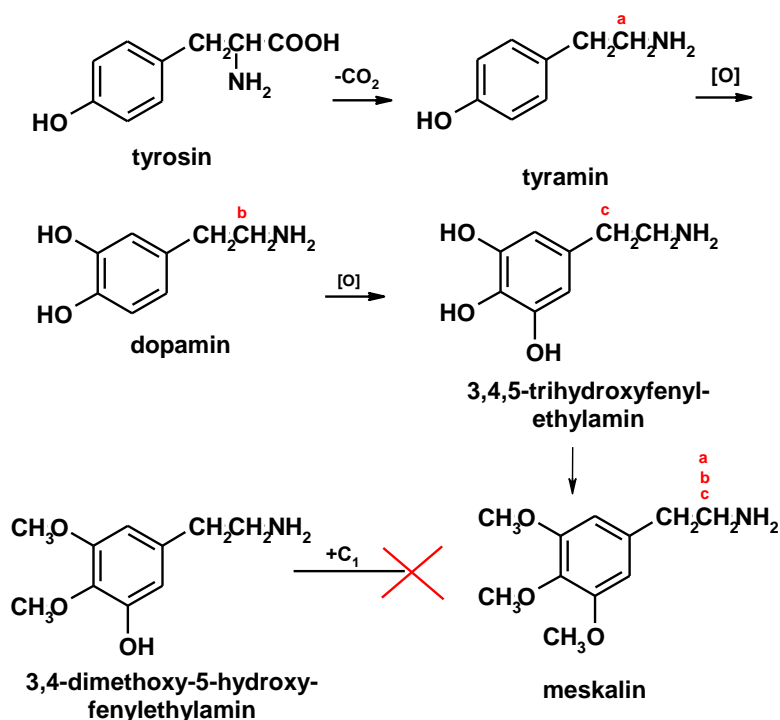
### 11.8.1 Alkaloidy typu fenylethylaminu

Druhy rodu *Ephedra* L. produkují báze efedrin a diastereoismerní pseudoefedrin, spolu s odpovídajícími *N*-methyl a *N*-desmethylderiváty.

Decarboxylací fenylalaninu vzniká fenylethylamin, který se oxiduje na  $\omega$ -aminoacetofenon. Ten přijímá v alifatické části další uhlík formiátového původu, vzniklý produkt se redukuje a konečnou *N*-methylací (donorem C-1 je v tomto případě methionin) přechází na efedrin.

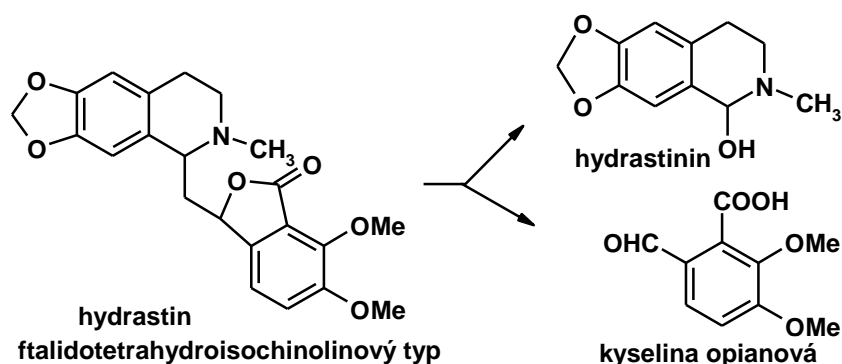


Některé z velmi zajímavých alkaloidů odvozených od tyrosinu se vyskytují v rozličných druzích kaktusů. Halucinogenní báze meskalin se nalézá v "peyotlu" - *Lophophora williamsii* (Lem.) Coult a řadě dalších kaktusů. Vzhledem k tomu, že tyrosin a tyramin byly jednoznačně prokázány jako prekurzory, bylo potřebné zjistit pořadí hydroxylace aromatického kruhu a methylace hydroxylových skupin. Počet možností byl zredukován zjištěním, že jak dopamin, tak 3,4,5-trihydroxyfenylethylamin jsou dobře inkorporovány do meskalinu, zatímco 5-hydroxy-3,4-dimethoxyfenylethylamin zužitkován nebyl. Z toho plyne logický závěr biosyntézy meskalinu, uvedený na následujícím schématu.



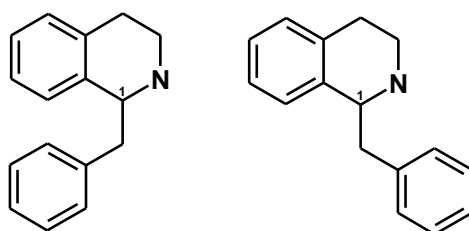
## 11.8.2 Tetrahydroisochinolinové alkaloidy

Příkladem jednoduché tetrahydroisochinolinové báze je hydrastinin, vznikající oxidativním štěpením alkaloidu hydrastinu (ftalidoisochinolinový alkaloid).



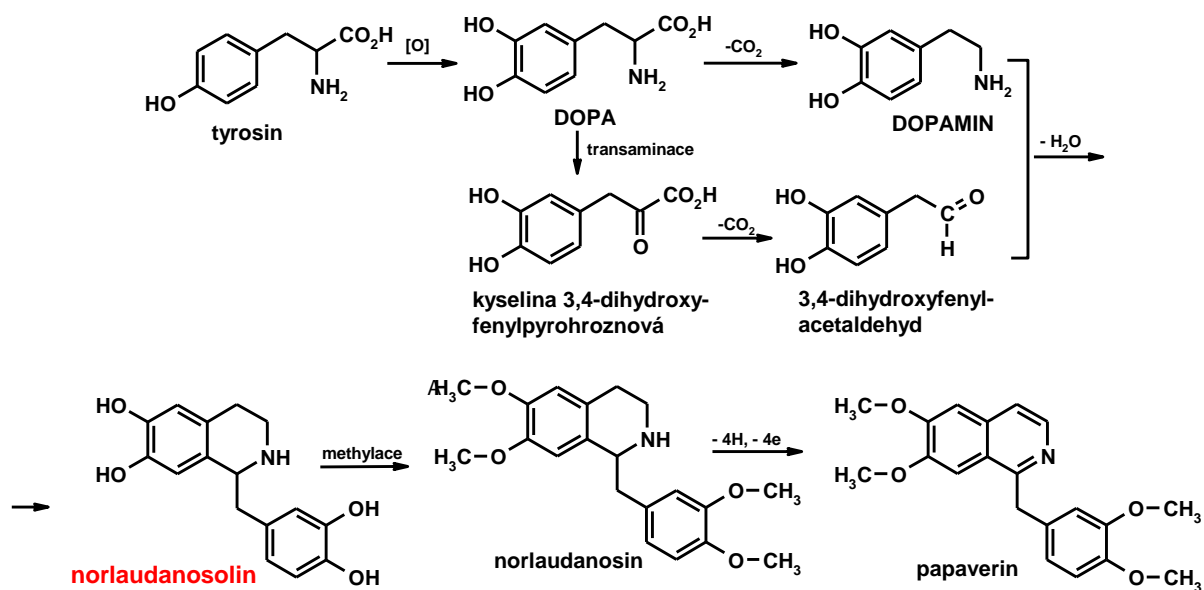
### 11.8.3 Benzyloisochinolinové alkaloidy

Do této skupiny patří řada strukturně rozličných alkaloidů, odvozených od jednoduchého 1-benzyltetrahydroisochinolinového systému. Tyto alkaloidy nejsou příbuzné pouze na základě společného prekursoru, ale také tím, že při jejich tvorbě se uplatňuje proces oxidativního fenolického spájení, probíhající radikálovým mechanismem. Jednoduché benzyloisochinolinové a benzyltetrahydroisochinolinové alkaloidy jsou v přírodě hojně rozšířené. Dosud byly popsány jako obsahové látky rostlin z čeledí Papaveraceae, Fumariaceae, Rhamnaceae, Rutaceae, Ranunculaceae, Berberidaceae, Lauraceae, Menispermaceae, Monimiaceae a dalších. V uvedených čeledích, s výjimkou prvních tří, byly popsány i bisbenzyloisochinolinové alkaloidy.



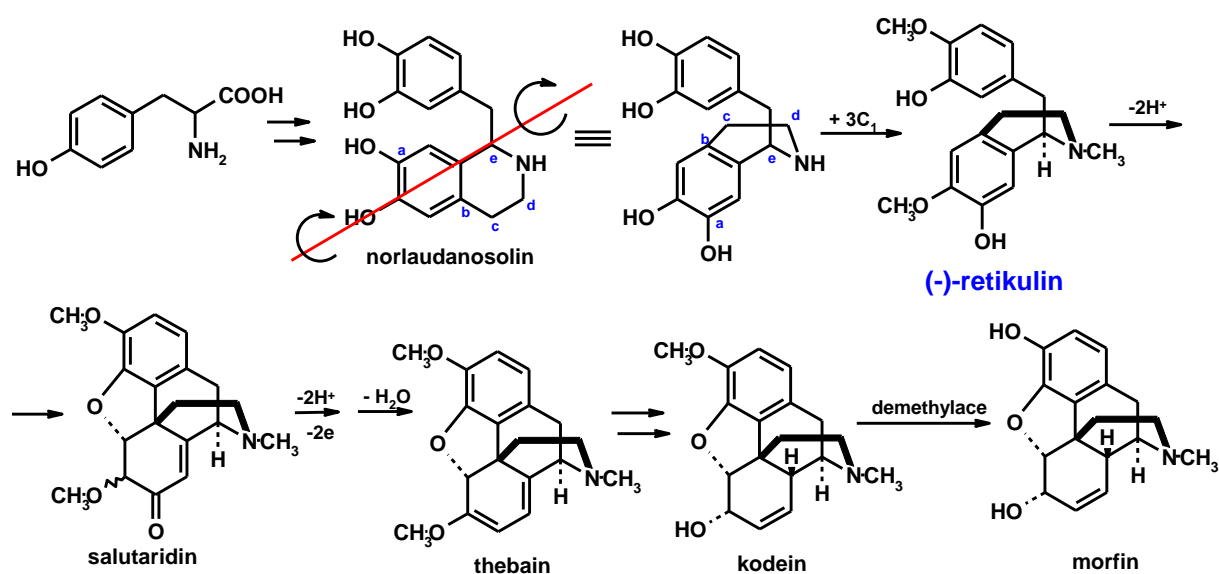
**1-benzyltetrahydroisochinolin**

Biosyntéza jednoduchého benzyloisochinolinového systému je nejlépe ilustrovaná tvorbou norlaudanosolinu a posléze papaverinu, jednoho z hlavních alkaloidů přítomných v tobolkách máku setého či opiu. Tyrosin se oxiduje na 3,4-dihydroxyfenylalanin, z něhož vzniká jednak dekarboxylací dihydroxyfenylethylamin, jednak transaminací kyselina 3,4-dihydroxyfenylpyrohroznová. Mannichovou kondenzací dopaminu a kyseliny 3,4-dihydroxyfenylpyrohroznové se tvoří norlaudanosolin, který se methyduje na norlaudanosin. Jeho dehydrogenací vzniká papaverin.



### 11.8.4 Morfinanové alkaloidy

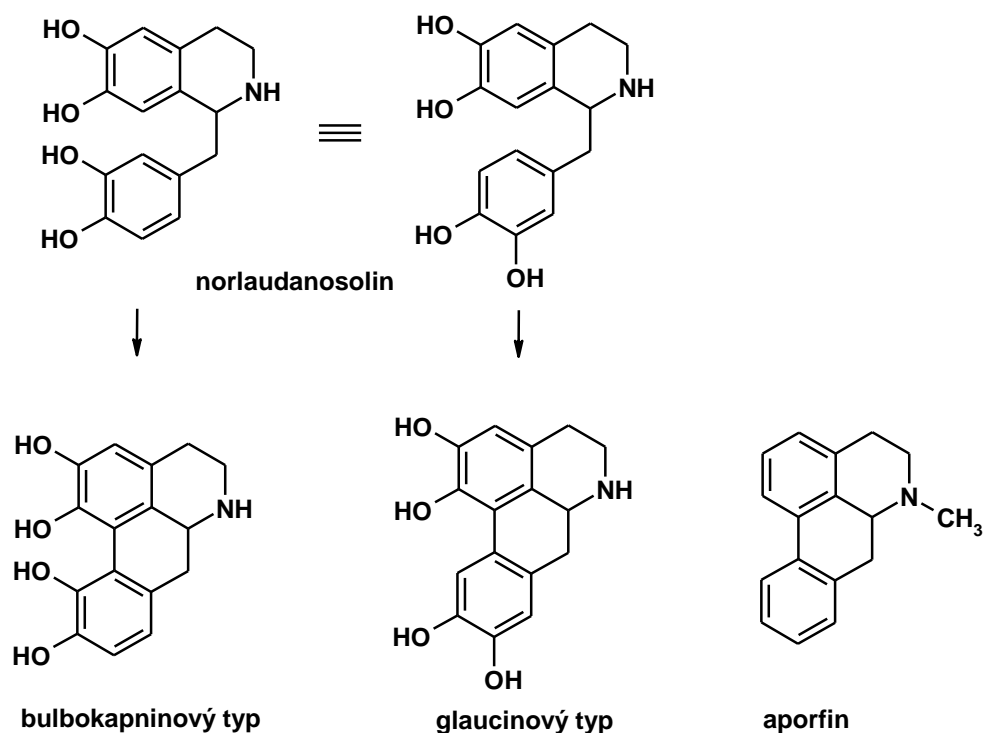
Pro morfinanovou skupinu opiových alkaloidů je důležitým meziproductem norlaudanosolin. Při jeho přepisu (isochinolinové jádro se otočí podle vyznačené osy - viz následující schéma) je zřejmá možnost *ortho-para* spojení, čím se vytvoří základní uhlíkatý skelet morfinanů. Biosyntézu významných zástupců této skupiny lze schematicky popsat následovně: norlaudanosolin je methylován za vzniku retikulinu, který přechází *ortho-para* spojením na salutaridin. Sledem dalších reakcí (hydrogenace, dehydratace) vzniká thebain, který hydrolyzuje na neopinon a ten isomerizací dvojné vazby přechází na kodeinon. Jeho redukcí vzniká kodein a z něj demethylací morfin.



### 11.8.5 Aporfinové alkaloidy

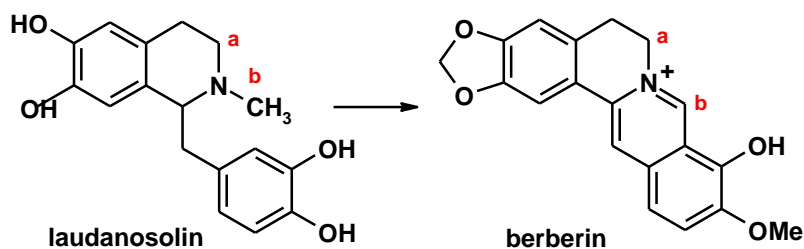
Norlaudanosolin je základním meziproduktem také při tvorbě alkaloidů bulbokapninového a glaucinového typu, které patří k aporfinovým alkaloidům. Ty se tvoří přes proaporfiny.

Jednoduchým oxidativním spojením norlaudanosolinu systémem *ortho-ortho* se tvoří alkaloidy bulbokapninového typu, spojením *ortho-para* vznikají alkaloidy glaucinového typu.



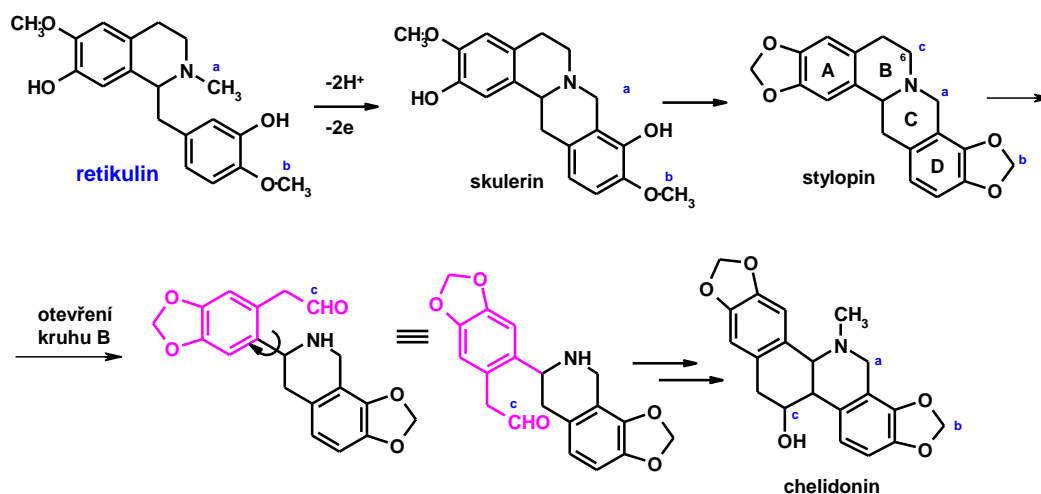
### 11.8.6 Berberinové alkaloidy

Pokusy se značenými sloučeninami bylo zjištěno, že *Berberis japonica* (Thunb.) R. Br. využívá laudanosolin pro tvorbu berberinu a že kruh C se uzavírá uhlíkem *N*-methylové skupiny. Po uzavření kruhu dochází ještě k *O*-methylaci a vytvoření methylenedioxy seskupení. Vedle berberinu patří do této skupiny basí také skulerin a stylopin.



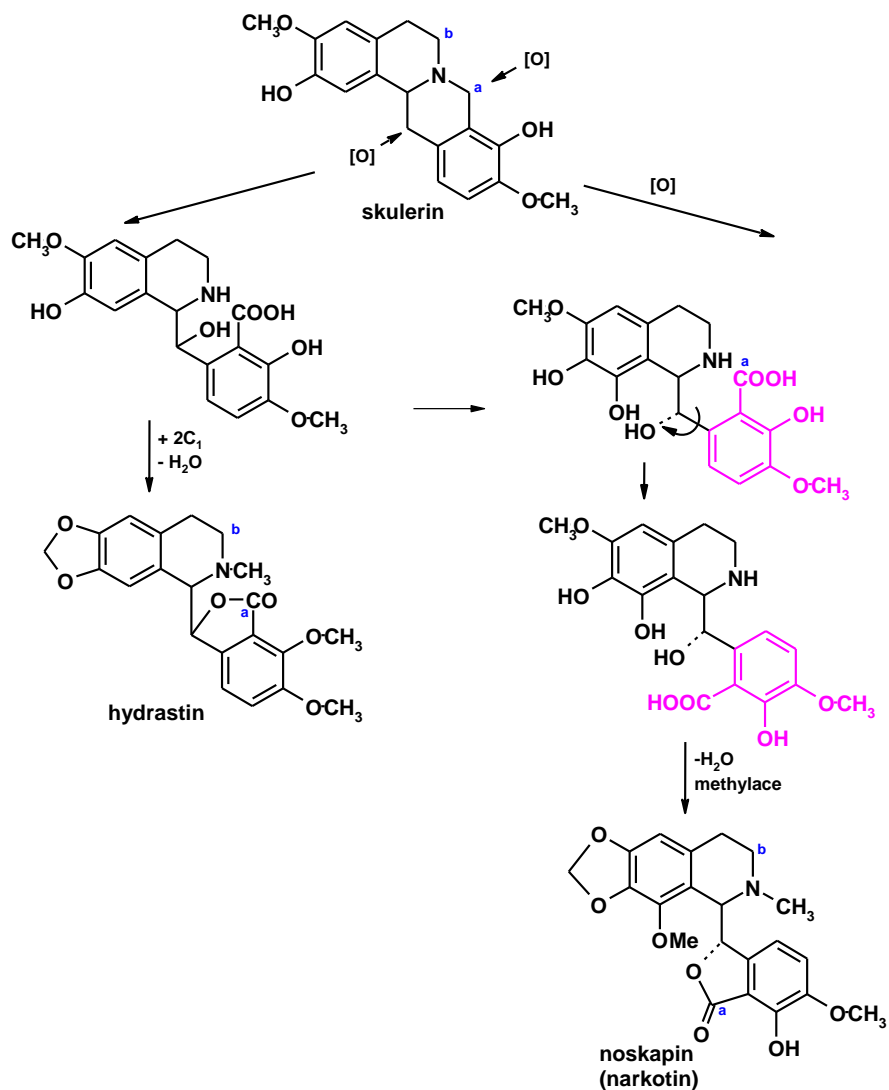
### 11.8.7 Protopinové a benzofenanthridinové alkaloidy

Z laudanosolinu přes retikulín se tvoří skulerín, který přechází oxidační kondenzací methylové a hydroxylové skupiny za vzniku methylenedioxy seskupení na stylopin. Oxidačním štěpením vazby mezi kruhy B a C a methylací dusíku vzniká protopin. Pokud však dojde k oxidačnímu otevření kruhu B mezi atomem C-6 a dusíkem, vzniká aldehyd, z něhož se po otočení nedusíkaté části molekuly a uzavření kruhu tvoří alkaloidy benzofenanthridinové skupiny, reprezentované ve schématu chelidoninem.

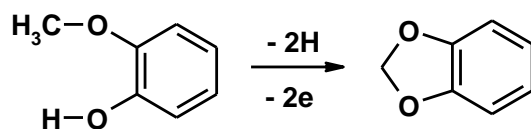


### 11.8.8 Ftalidotetrahydroisochinolinové alkaloidy

Skulerín představuje důležitý meziprodukt při tvorbě alkaloidů ftalidotetrahydroisochinolinové skupiny, kde se uplatňuje vyšší stupeň oxidace. Zavedení kyslíkatých funkcí na C-8 a C-13 má za následek otevření kruhu C mezi atomem dusíku a C-8. V případě tvorby hydrastinu dojde k vytvoření  $\gamma$ -laktónového kruhu, methylaci a vzniku methylenedioxy seskupení. Pokud je biosyntetizován narkotin, dochází po oxidačním rozštěpení kruhu C nejdříve k otočení nedusíkaté části molekuly o 180°, další reakce potom probíhají analogicky jako v předchozím případě.



Mnohé z výše uvedených látek obsahují methylenedioxy skupinu, která je častým rysem přírodních látek obsahujících aromatické kruhy, vytvořené cestou kyseliny šikimové. Vedle alkaloidů se methylenedioxy skupina často vyskytuje také ve skupině flavonoidů. Pokusy s využitím značených sloučenin bylo prokázáno, že podmínkou pro vznik methylenedioxy skupiny je *ortho*-substituce aromatického kruhu hydroxylem a methoxylem. V první fázi dochází k dehydrogenaci a následně cyklizaci.

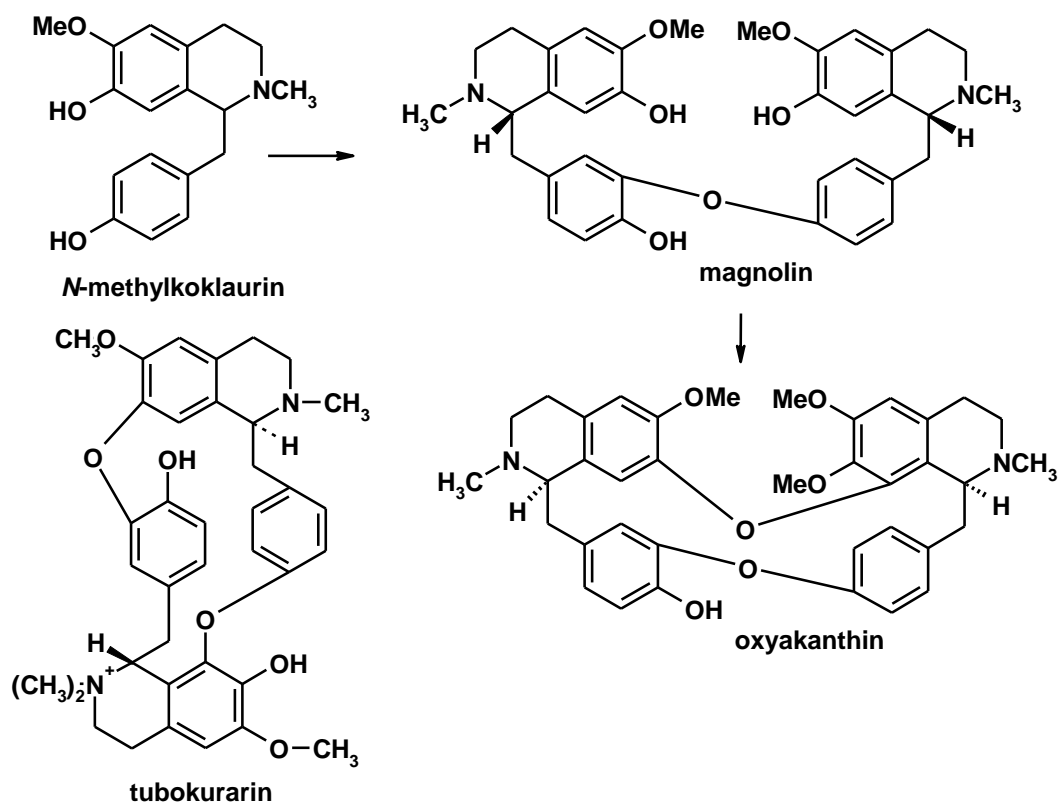




### 11.8.9 Bisbenzylisochinolinové alkaloidy

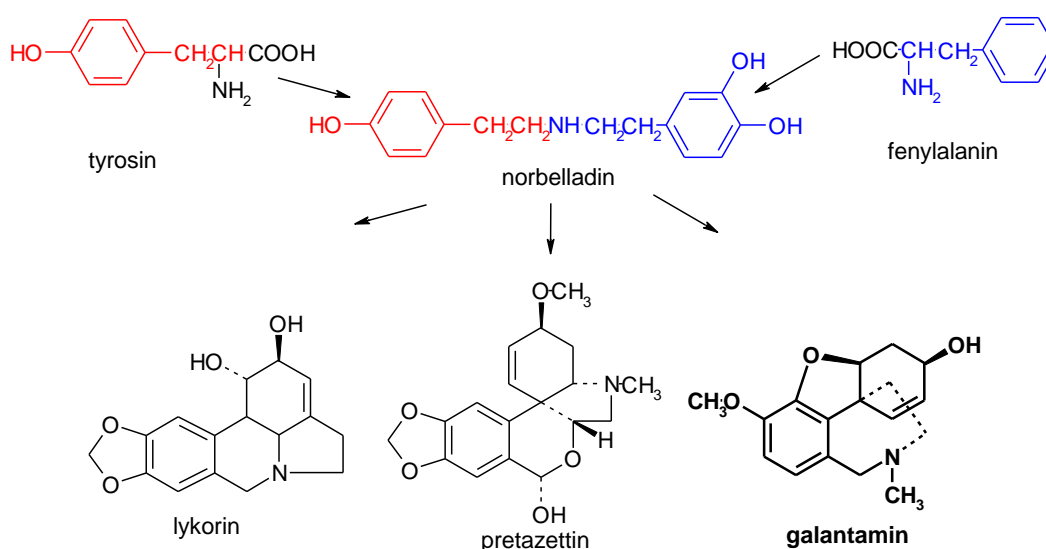
Dosud popsané procesy spájení byly charakteru intramolekulárního. Intermolekulární spájení je reprezentováno skupinou bisbenzylisochinolinových alkaloidů, ve kterých jsou jednotlivé složky spojeny obvykle prostřednictvím jednoho nebo dvou difenyletherových můstků.

Většina bisbenzylisochinolinových alkaloidů je odvozena od *N*-methylkoklaurinu. Tak např. magnolin lze odvodit přímo O-C spojením. Alkaloidy typu magnolinu vystupují jako prekurzory bázi se dvěma etherickými můstky. Na následujícím schématu uvedené alkaloidy berbamin a oxyakanthin představují základní strukturální typy této skupiny. Uvedené alkaloidy jsou spojeny způsobem, který by mohl být označen za systém "pata - pata". Jinak je tomu u tubokurarinu (složka jihoamerického šípového jedu kurare), který představuje spojení systémem "hlava - pata".



### 11.8.10 Alkaloidy čeledi Amaryllidaceae

V některých rostlinách čeledi Amaryllidaceae (např. *Galanthus nivalis* L.) jsou přítomné strukturně zcela rozdílné alkaloidy, které však mají společný biosyntetický meziprodukt - norbelladin. Ten se tvoří z tyrosinu, který je zdrojem C<sub>6</sub>-C-C jednotky a fenylalaninu, který poskytuje C<sub>6</sub>-C složku norbelladinu. Na následujícím schématu jsou uvedeny tři různé příklady prostorového složení norbelladinu, z kterých sledem dalších reakcí (*O*-methylace, oxidativní fenolické spájení, dehydrogenace, redukce, cyklizace, oxidace, tvorba methylen-dioxy skupiny) vznikají alkaloidy lykorin, pretazettin a galantamin.



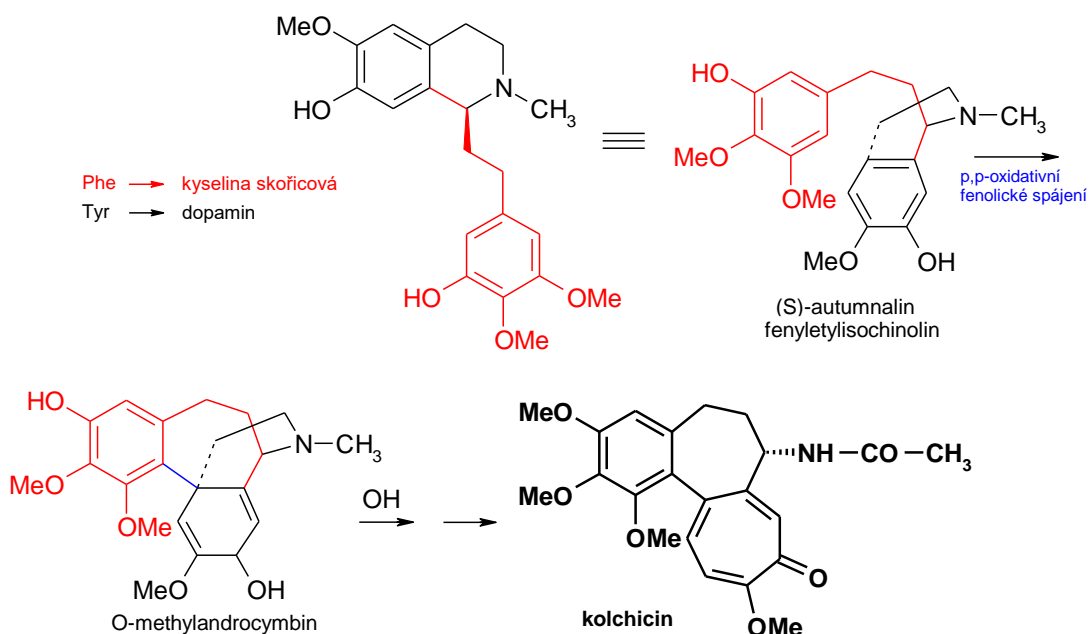
### 11.8.11 Skupina kolchicinových alkaloidů

Neobvyklá struktura kolchicinu, sestávající z šestičlenného aromatického kruhu A, substituovaného třemi methoxylovými skupinami, dále sedmičlenného kruhu B s acetamidovou skupinou a konečně tropolonového kruhu C, představuje velmi složitý biogenetický problém. Výskyt kolchicinu byl zpočátku omezen na druhy rodu *Colchicum* L., později byl nalezen jako obsahová látka více druhů čeledi Liliaceae. Pokusy s využitím značeného fenylalaninu a tyrosinu vedly k následujícím závěrům:

- fenylalanin je inkorporován do molekuly kolchicinu formou kyseliny skořicové a je původcem C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> složky

- β-uhlík a aromatické jádro tyrosinu dávají vznik tropolonovému kruhu (toto zjištění bylo velice důležité, protože umožnilo poznání biosyntetického mechanismu, při kterém dochází k rozšíření kruhu.

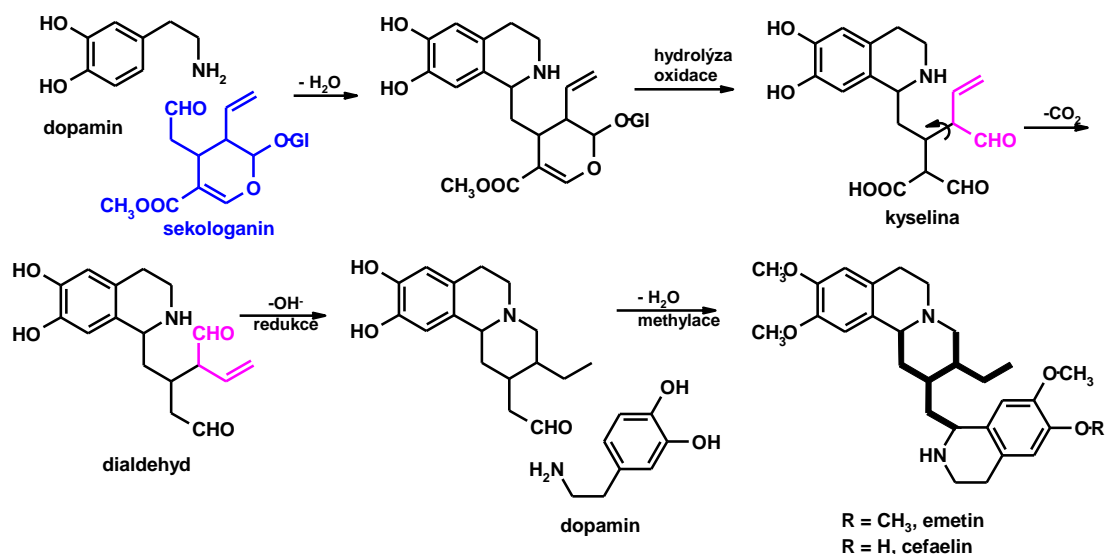
K poznání biosyntézy kolchicinu přispěl alkaloid androcymbin (vyskytující se spolu s kolchicinem v rostlině *Androcymbium melanthioides* Willd.). *O*-methylandrocymbin přechází sledem reakcí (hydroxylace, allylový přesmyk hydroxyly vedoucí k cyklopropanovému meziproductu, hydrolyza, demethylace a acetylace) na kolchicin.



### 11.8.12 Složené benzyloisochinolinové alkaloidy

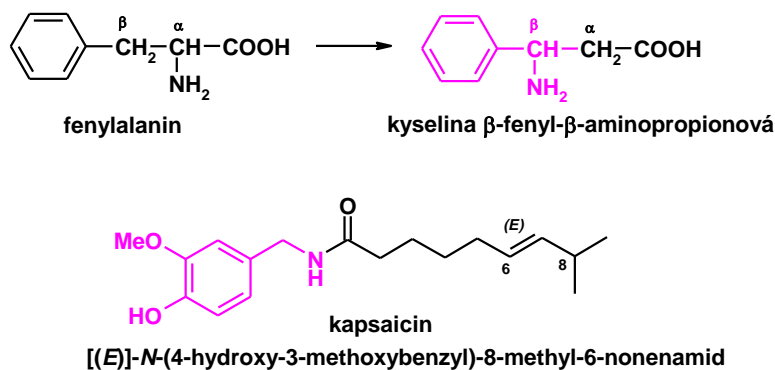
Do této skupiny zařazujeme alkaloidy, na jejichž tvorbě se účastní vedle tyrosinu monoterpenická jednotka, vznikající z loganinu. Významným představitelem je alkaloid emetin, jehož biosyntézu lze schematicky popsat následovně: Mannichova kondenzace dopaminu a sekologaninu vede ke vzniku substituovaného tetrahydroisochinolinového derivátu, který po hydrolyze a oxidaci poskytuje kyselinu. Ta dekarboxyluje na dialdehyd, který po redukci a další Mannichově kondenzaci s dopaminem a následné methylaci a dehydrataci poskytuje cefaelin, případně jeho methylderivát emetin. "Neisochinolinová"

složka molekuly emetinu (v schématu zvýrazněna silnými čarami) má původ v geraniolu, který přes loganin dává vznik sekologaninu.



### 11.8.13 Ostatní dusíkaté látky odvozené od fenylalaninu

V této skupině je uveden kapsaicin, pálivě chutnající látka paprikových plodů. Kapsaicin není obvykle zařazován mezi alkaloidy, ale mezi amidy. Na tomto místě bude probrán vzhledem k svému biogenetickému základu. Kapsaicin je 4-hydroxy-3-methoxybenzylamid kyseliny *trans*-8-methyl-6-nonenové. Bylo dokázáno, že vanilylaminová složka pochází z fenylalaninu, u kterého došlo k přesmyku aminoskupiny z  $\alpha$ - do  $\beta$ -polohy. Mechanismus přesmyku není dosud vysvětlen.



## 11.9 Alkaloidy odvozené od tryptofanu

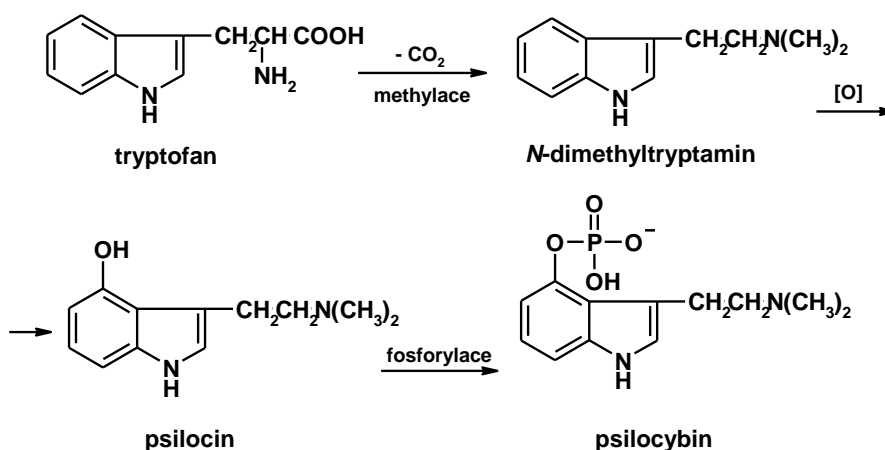
Báze odvozené od tryptofanu se v odborné literatuře označují společným názvem indolové alkaloidy. Patří sem látky s rozdílnou a nezřídka relativně složitou strukturou. Jejich biosyntéza je většinou mnohostupňová, podílejí se na ní též prekurzory jiného než aminokyselinového původu, zvláště monoterpenické.

Přestože distribuce indolových alkaloidů v rostlinné říši je značně široká, lze označit čeleď Apocynaceae za jejich mimořádně bohatý zdroj. Podrobně byly prozkoumány zvláště rody *Rauwolfia* L., *Catharanthus* G. Don. a *Aspidosperma* Mart. & Zucc., z nichž se izolují cenná přírodní léčiva. Dalším důležitým zdrojem léčiv je rod *Claviceps* Tul. Do skupiny alkaloidů odvozených od tryptofanu patří rovněž některé alkaloidy přítomné v rodu *Cinchona* L., i když výsledná struktura jejich biosyntézy neobsahuje indolové, leč chinolinové jádro. Pro úplnost třeba dodat, že kromě čeledi Apocynaceae se indolové alkaloidy hojně nalézají v rostlinách patřících do čeledí Loganiaceae, Rubiaceae a Euphorbiaceae, které jsou domovem nejčastěji v tropickém a subtropickém pásmu. Uvádí se, že z celkového počtu dosud známých alkaloidů tvoří celou jednu čtvrtinu právě indolové alkaloidy.

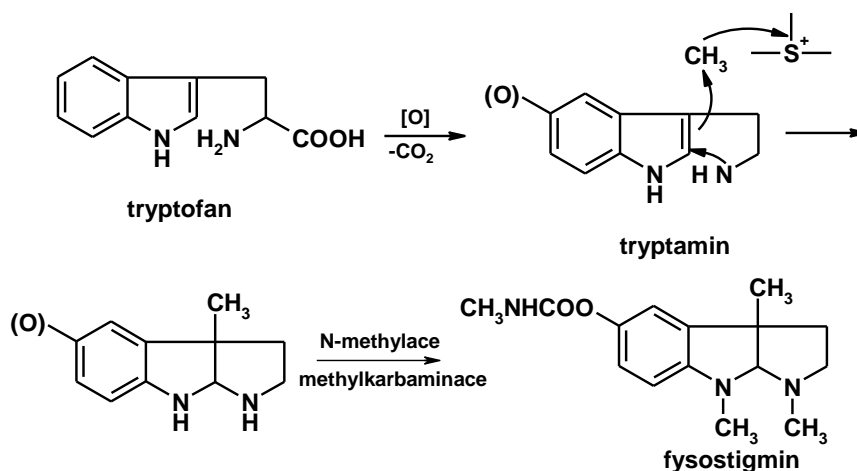
Biosyntéza stavebního kamene indolových alkaloidů, aminokyseliny tryptofanu, probíhá přes kyselinu anthranilovou, která je "donorem" benzenového kruhu indolového jádra a heterostomu, C-2 a C-3 indolu pocházejí z ribosy a postranní alanylový řetězec má původ v serinu. Byla probrána v předmětu Biochemie.

### 11.9.1 Jednoduché indolové alkaloidy

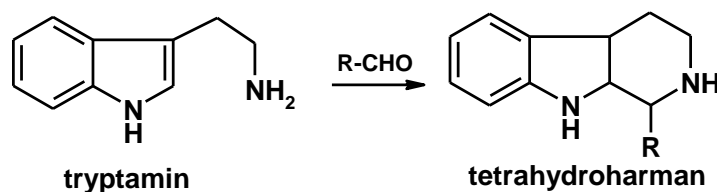
Mezi jednoduché indolové alkaloidy, označované též jako idolyalkaminy, patří deriváty tryptaminu, dekarboxylačního produktu tryptofanu. Methylocí vzniká *N*-dimethyltryptamin, který je hydroxylován na C-4 za vzniku psilocinu (relativně nestabilní, aktivní), který přechází fosforylací na psilocybin (relativně stabilní, ale s nižší aktivitou). Psilocybin je obsažen v houbách čeledi Agaricaceae a je nositelem halucinogenního účinku.



Mezi jednoduché indolové alkaloidy se dále řadí alkaminy fysostigminového typu, přítomné v semenech *Physostigma venenosum* Balf. (Fabaceae). Hlavním alkaloidem je fysostigmin, který se pravděpodobně tvoří z 5-hydroxytryptaminu methylací (donorem je *S*-adenosylmethionin). Mannichovou kondenzací se uzavře další pyrrolidinový kruh. Methylací dusíků a methylkarbaminací fenolické skupiny vzniká fysostigmin.

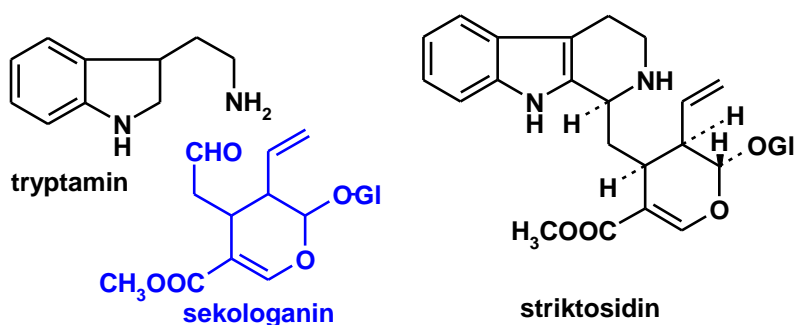


Další skupinu indolových alkaloidů lze odvodit z kondenzace mezi tryptaminem a aldehydem nebo ketokyselinou. Mannichovou reakcí za spoluúčasti  $\alpha$ -uhlíkového atomu indolového jádra se tvoří deriváty tetrahydroharmanu.



## 11.9.2 Složené indolové alkaloidy

Skupina složených indolových alkaloidů je charakteristická tím, že jejich biosyntézy se kromě tryptofanu zúčastňuje terpenická složka (monoterpenický nebo hemiterpenický prekurzor). V počátečním stupni biosyntézy se tvoří z tryptofanu nebo tryptaminu a sekologaninu (monoterpenická jednotka, pocházející z geraniolu) alkaloid striktosidin (isovinkosid), který má centrální postavení ve skupině složených indolových alkaloidů.



Podle struktury monoterpenické složky se dělí indolové monoterpenické alkaloidy na:

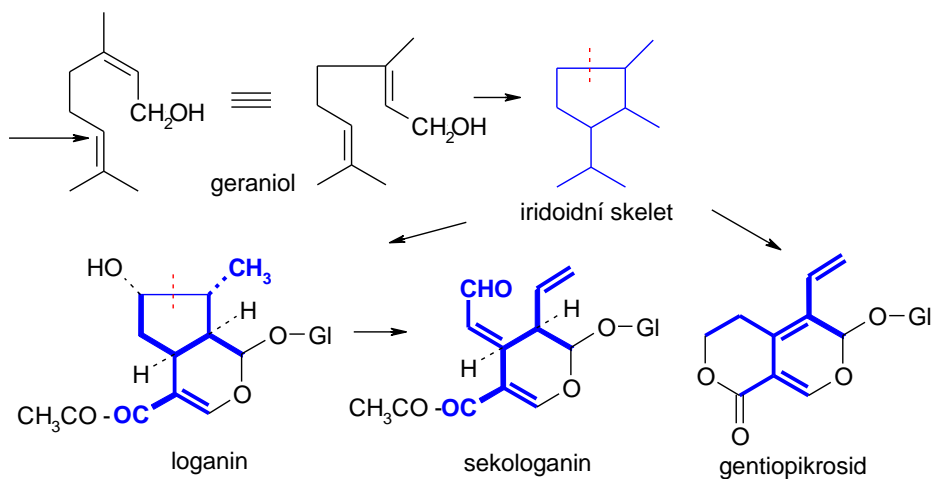
**a) yohimbanoidy** (s nepřesmyknutou sekologaninovou sekvencí), označované též jako typ genciopikrinový nebo loganinový)

**b) iboganoidy** (mají sekvenci přesmyknutou)

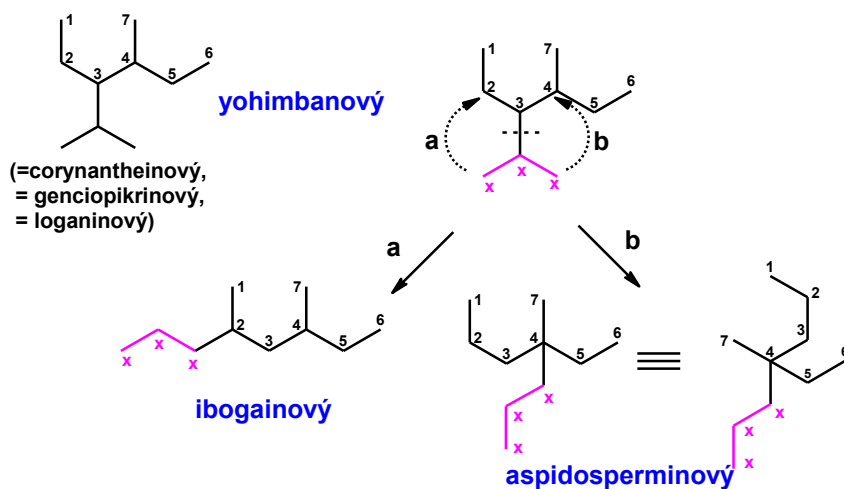
**c) aspidospermanoidy**

Pokusy s využitím radioaktivně značených sloučenin bylo dokázáno, že C<sub>9,10</sub> složka indolových alkaloidů se tvoří cestou isoprenoidů. Ze struktury uhlíkové kostry terpenické složky však vyplývá, že v žádném případě nejde o normální monoterpenický skelet (jako představuje např. geraniol), ale o skelet identický s iridoidními sloučeninami, popsány v kapitole 10.4.1, kde byl jako typický představitel uveden loganin a gentiopikrosid. Podle současných znalostí je sekvence tvorby C<sub>9,10</sub> složky následující: mevalonát → geraniol → iridoid → sekoiridoid → C<sub>9,10</sub> jednotka.

Studiem celé řady iridoidů bylo prokázáno, že nejvhodnějším prekurzorem C<sub>9,10</sub> jednotky je loganin a sekologanin.



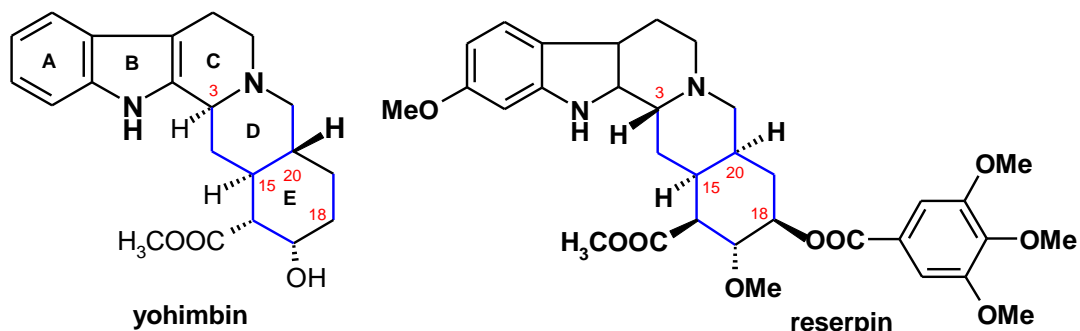
Yohimbanový (loganinový = gentiopikrinový) prekurzor lze teoreticky převést přesmykem tříuhlíkaté části (označeno křížky) na typ ibogainový (způsob a/), nebo na typ aspidosperminový (způsob b/).



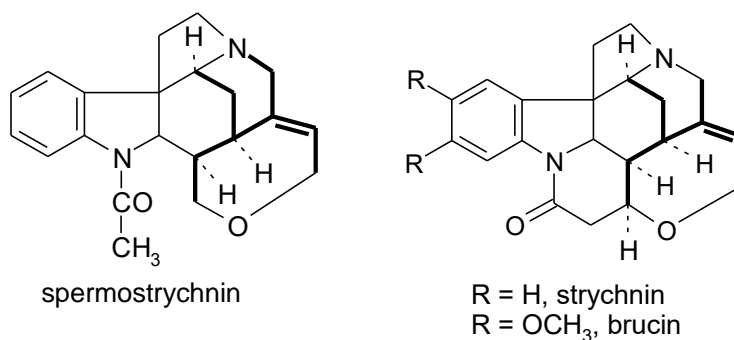
Mezi yohimbanoidy (gentiopikrinový = loganinový typ) patří také pentacyklické alkaloidy reserpin a yohimbin. Nepřítomnost funkčních skupin na C-18 a C-19 yohimbinu naznačuje, že by se kruh E mohl tvořit přímou redukční cyklizací. Z uvedených struktur obou alkaloidů vyplývá, že mají opačnou konfiguraci na C-3, tato je určována stereospecificitou enzymů umožňujících Mannichovu kondenzaci sekologaninu a tryptaminu, termodynamickou stabilitou a sterickými faktory.



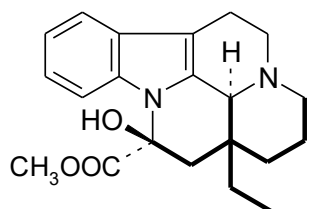
Reserpin a yohimbin mají stejnou konfiguraci na C-15, odpovídající poloze C-7 loganinu, což s řadou dalších alkaloidů potvrzuje inkorporaci loganinu do jejich molekuly. Reserpin a yohimbin mají opačnou konfiguraci na C-20. Konfigurace reserpinu je v souladu s konfigurací odpovídajícího centra loganinu a sekologaninu. V případě yohimbinu dochází na C-20 v průběhu biosyntézy k epimerizaci.



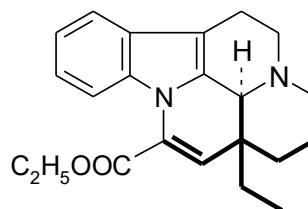
V mnoha druzích rodu *Strychnos* L. (Loganiaceae) byly nalezeny alkaloidy strychnin a brucin. Podle charakteru netryptaminové části molekuly jednoznačně patří k loganinovému typu (yohimbanoidy), i když obsahují 11 uhlíkových atomů. K vysvětlení této anomálie přispělo poznání struktury spermostrychninu, který má na indolovém dusíku acetylovou skupinu. Později bylo prokázáno, že neindolová C<sub>11</sub> část strychninu pochází jednak z C<sub>9</sub> loganinového prekursoru a C<sub>2</sub> jednotky odvozené od kyseliny octové.



Mezi terapeuticky významné indolové alkaloidy aspidosperminového typu, nalézající se ve *Vinca minor* L. (Apocynaceae), patří vinkamin a ethyl-apovinkaminát. Oba mají vasodilatační účinky na mozkové cévy.

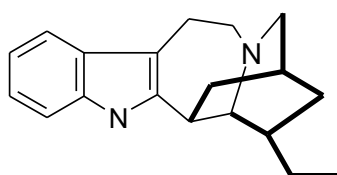


vinkamin

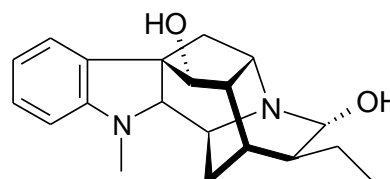


ethyl-apovinkaminát

Příkladem ibogainového typu alkaloidů může být ibogain, psychoaktivní látka izolovaná z *Tabernanthe iboga* Baill. nebo antiarytmikum ajmalin z *Rauwolfia serpentina* (L.) Benth. ex Kurz.



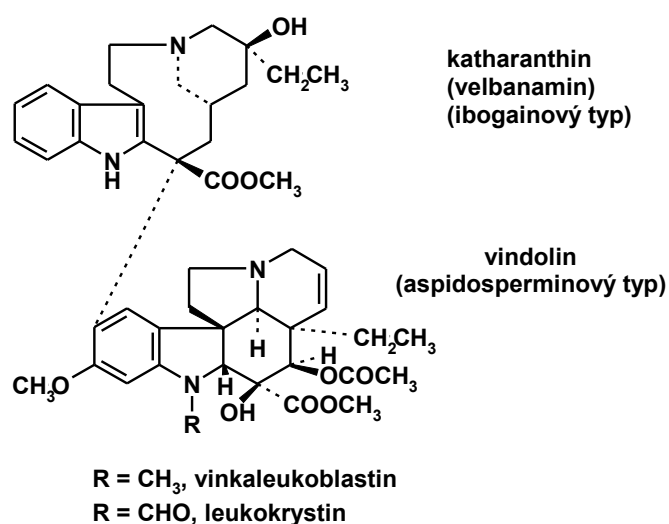
ibogain



ajmalin

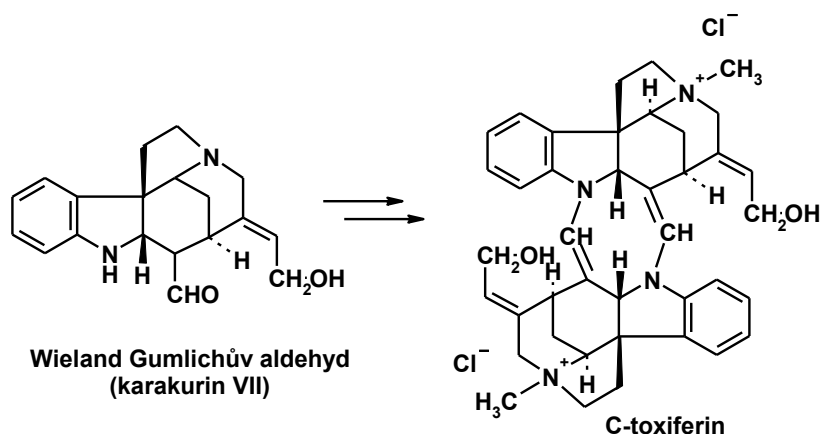
### 11.9.3 Dimerní indolové alkaloidy

Z druhu *Catharantus roseus* L. (Apocynaceae), rostoucího v tropickém a subtropickém pásmu, byly vedle terpenických indolových alkaloidů vyizolovány též jejich dimery. Z hlediska terapeutického použití (léčba některých neoplastických onemocnění) jsou nejvýznamnější vinkaleukoblastin a leurokrystin. Jejich stavebními jednotkami jsou katharanthin (ibogainový typ) a vindolin (aspidosperminový typ). Indolový dusík vindolinové části je u vinkaleukoblastinu methylovaný, u leurokrystinu formylovaný.



Druhou skupinu dimerních indolových alkaloidů tvoří látky přítomné v kalebasovém kurare, připravovaném hlavně z rostlin rodu *Strychnos* L.. Většina dimerních sloučenin obsahuje 40 nebo i více uhlíkových atomů.

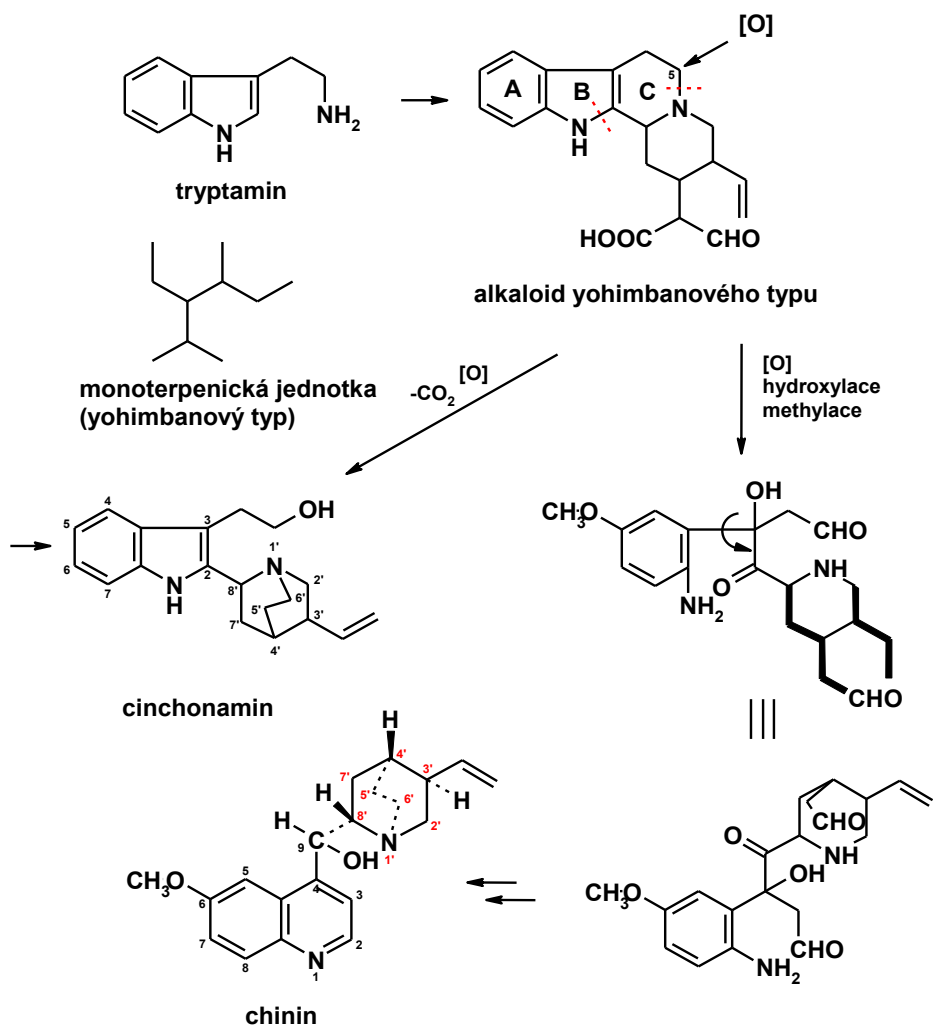
Většina studovaných látek je strukturně příbuzná karakurinu VII (Wieland-Gumlichův aldehyd) a průkazně se tvoří dvojitou kondenzací Schiffových bází, spolu s různými následnými sekundárními pochody. Typickým představitelem je C-toxiferin.



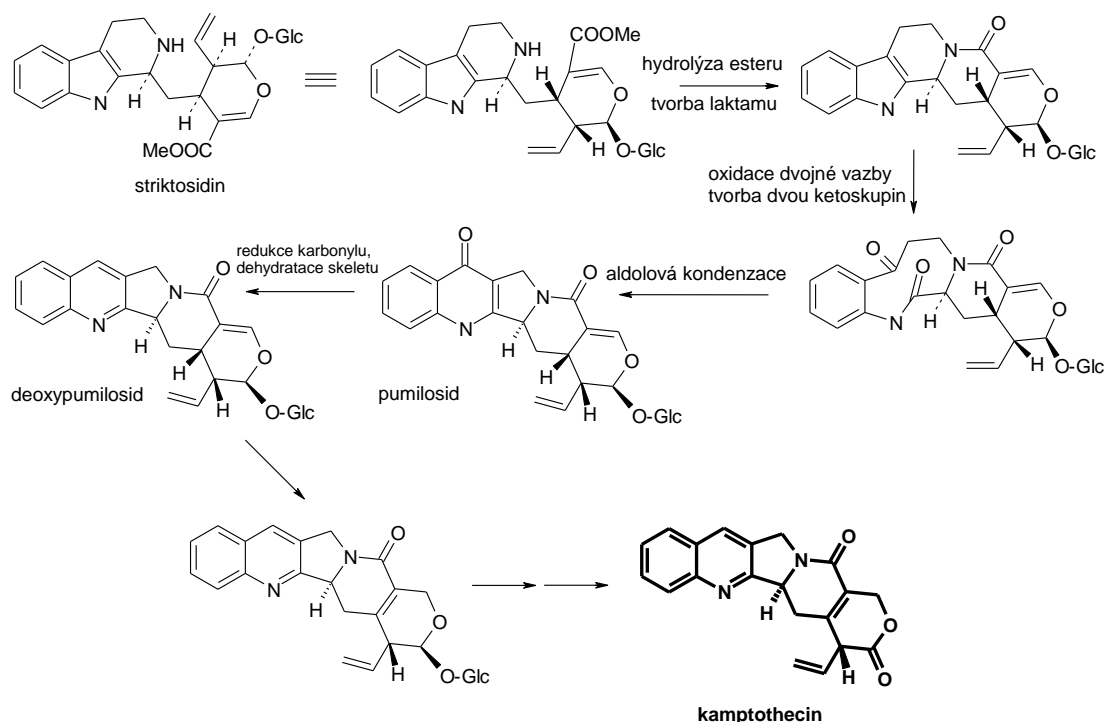
#### 11.9.4 Monoterpenické alkaloidy typu chininu (chinoliny)

Druhy rodů *Cinchona* L. a *Remijia* DC. (Rubiaceae) produkují skupiny alkaloidů symbolizované chininem, jehož struktura sestává z chinolinu, na který je v poloze 4 prostřednictvím sekundárně alkoholické skupiny navázaný chinuklidin. V listech uvedených rostlin jsou přítomné též indolové alkaloidy, které mají chinuklidinový kruh napojený C-C vazbou v poloze 2 indolového jádra. Jejich představitelem je např. cinchonamin. Přestože struktura chininu je založena na chinolinovém jádře, jeho základní stavební jednotkou je tryptofan.

Inkorporací radioaktivně značených prekurzorů se dokázalo, že chinin je biosyntetizován z tryptofanu, resp. tryptaminu a z monoterpenické jednotky genciopikrinového typu. Nejdříve vzniká alkaloid genciopikrinového typu, ten je hydroxylován v poloze 5 za otevření kruhu C. Vzniklý meziprodukt může přecházet po dekarboxylaci a vzniku chinuklidinového jádra na cinchonamin, nebo sledem dalších reakcí na chinin. Tvorbě chininu předchází oxidativní štěpení indolového kruhu za vzniku ketodialdehydu, hydroxylace benzenového kruhu, methylace hydroxyly a otočení ketodialdehydové části molekuly. Následuje Mannichova kondenzace, dehydratace a redukce za vzniku chininu. Jak je patrné z následujícího schématu, značený geraniol je zcela inkorporován do chinuklidinového jádra, zatímco 2-<sup>14</sup>C tryptofan byl nalezen v chininu v poloze C-2.



Kamptothecin získaný z *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae) je dalším příkladem chinolinového alkaloidu, který vzniká rozsáhlou modifikací indolového skeletu. Základem je přeskupení původního  $\beta$ -karbolinového indolu. Iridoidní část molekuly zde zůstává relativně nedotčená, a všechny kroky biosyntézy ještě nejsou plně dořešené.



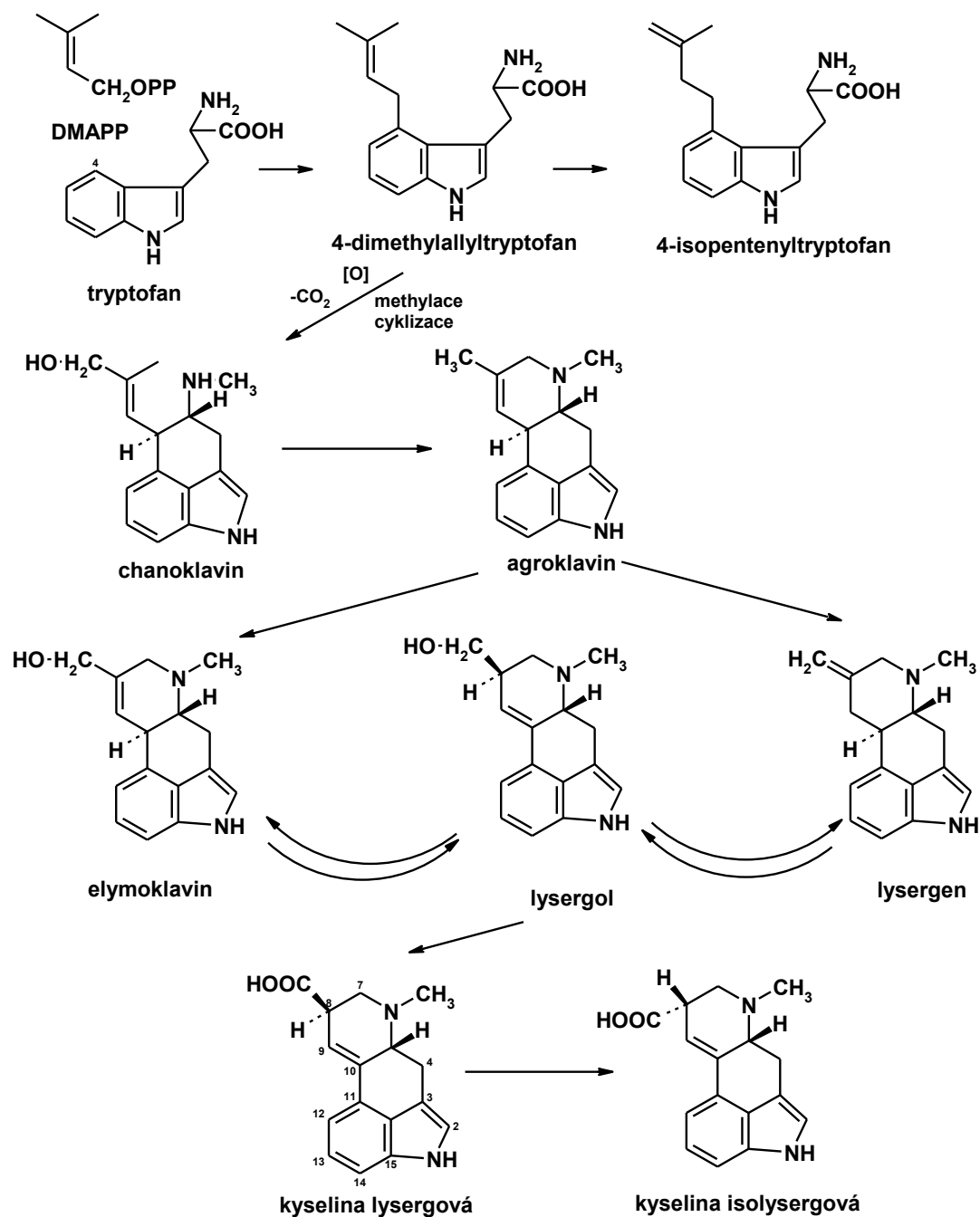
### 11.9.5 Hemiterpenické indolové alkaloidy

Hemiterpenické indolové alkaloidy, označované jako alkaloidy námelové nebo alkaloidy ergolinového typu, se nalézají ve sklerociích parazitující vřekaté houby rodu *Claviceps* Tul., ale i v některých jiných houbách (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Rhizopus*) a v některých rodech čeledi Convolvulaceae (*Ipomoea* L., *Convolvulus* L.).

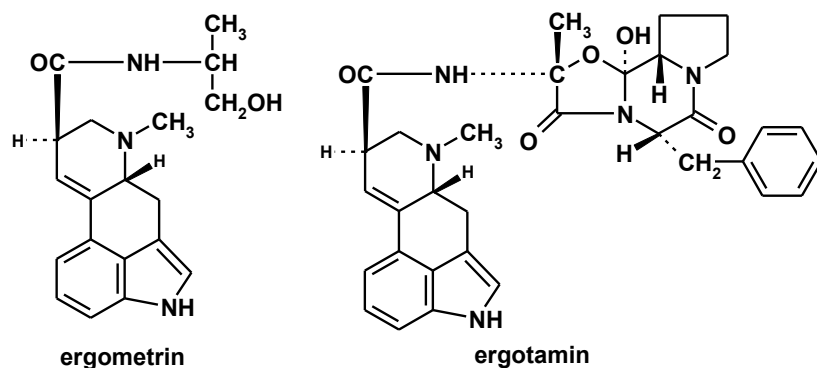
Námelové alkaloidy se rozdělují do dvou základních skupin. První je reprezentována kyselinou lysergovou a jejími deriváty, druhá potom tzv. klavinovými alkaloidy, u kterých je C-17 karboxylová skupina lysergové kyseliny nahrazena methylovou, methylenovou nebo primárně alkoholickou skupinou.

Pro terapii významné námelové alkaloidy jsou deriváty kyseliny lysergové, která vzniká z tryptofanu a isoprenového zbytku. Biosyntéza námelových alkaloidů probíhá tak, že nejdříve dochází k elektrofilní substituci dimethylallylového kationtu do polohy C-4 tryptofanu za vzniku 4-dimethylallyltryptofanu, který může isomerisovat na 4-isopentenyltryptofan. Ze 4-dimethylallyltryptofanu dekarboxylací, *N*-methylací, oxidací a cyklizací vzniká chanoklavin, který uzavřením dalšího kruhu poskytuje elymoklavin. Isomerizací dvojně vazby vzniká lysergol, jehož dehydrogenace vede k lysergenu. Oxidací

lysergolu vzniká kyselina lysergová, jejíž amidy vykazují výrazný farmakologický účinek. Stereoisomer kyseliny lysergové je kyselina isolysergová, jejíž amidy jsou neúčinné.

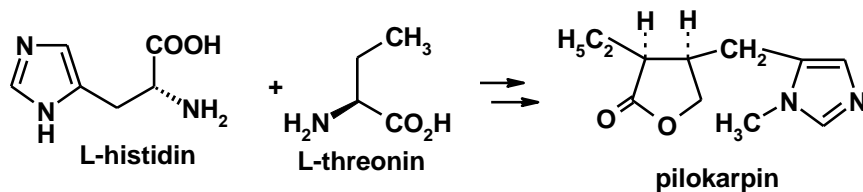


Účinné alkaloidy námele se obvykle rozdělují do dvou skupin. Do první skupiny se zařazují jednoduché amidy kyseliny lysergové, např. ergometrin. Druhou skupinu tvoří alkaloidy „peptidového“ typu, kde se kyselina lysergová váže s větším počtem aminokyselin, např. ergotamin.



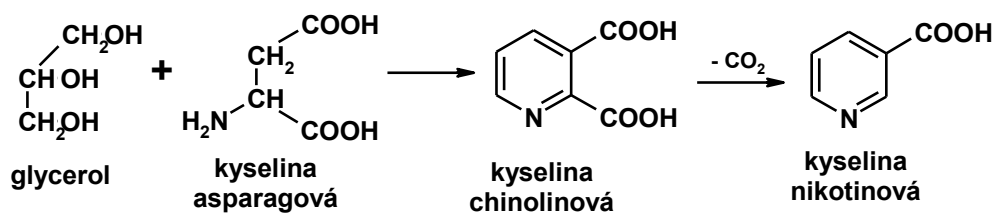
### 11.10 Alkaloidy odvozené od histidinu

Hlavním zástupcem této skupiny je pilokarpin. Předpokládá se, že se tvoří z histidinu, nebo snad spíše z jeho prekursoru imidazolylglycerolfosfátu a z threoninu. Imidazolový kruh, spojený methylenovým můstkem s pětičlenným substituovaným laktonovým kruhem je základem alkaloidů přítomných v listech rostliny *Pilocarpus jaborandi* Holmes (Rutaceae).



### 11.11 Alkaloidy odvozené od kyseliny nikotinové

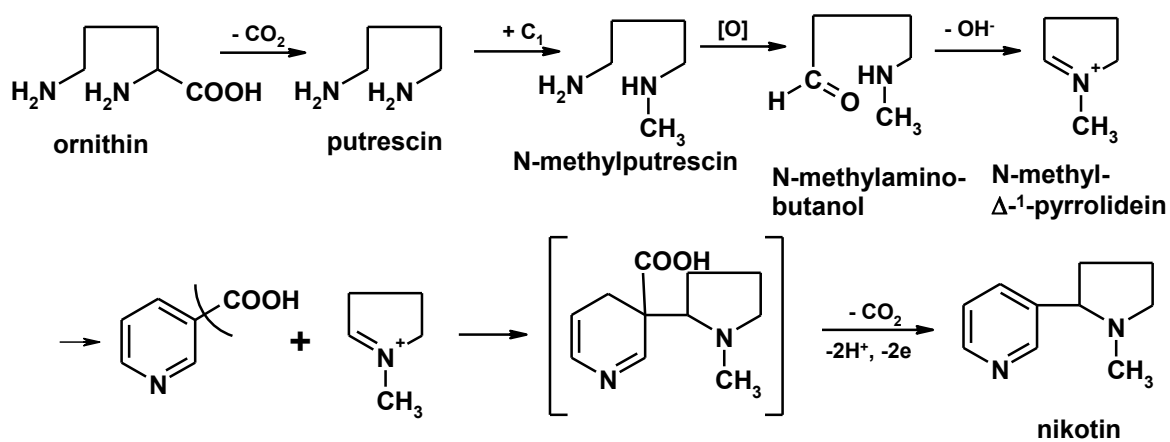
Kyselina nikotinová představuje prekursor pyridinového kruhu v několika skupinách alkaloidů. Tvoří se dekarboxylací kyseliny chinolinové, která vzniká z glycerolu a kyseliny asparagové.





### 11.11.1 Alkaloidy rodu *Nicotiana* L.

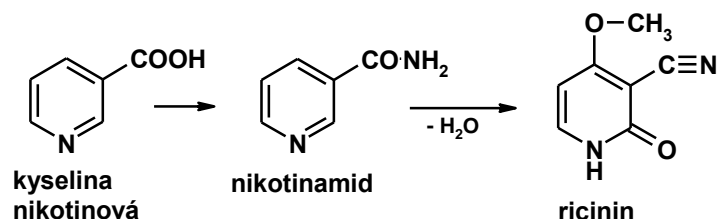
Nikotin, hlavní představitel alkaloidů přítomných v rodu *Nicotiana* L. (Solanaceae), ale přítomný i v jiných čeledích, vzniká následujícím postupem: sledem reakcí se tvoří postupně z ornithinu putrescin, *N*-methylputrescin, *N*-methyl-aminobutanal a konečně *N*-methyl- $\Delta^1$ -pyrrolidein. Ten reaguje s kyselinou nikotinovou (pravděpodobným meziproduktem je chinoidní pyridinový derivát) za vzniku nikotinu.



Anabasin, další alkaloid přítomný v rodu *Nicotiana*, se tvoří analogickým postupem z lysinu přes tetrahydropyridin, který dává výsledný produkt reakcí s kyselinou nikotinovou.

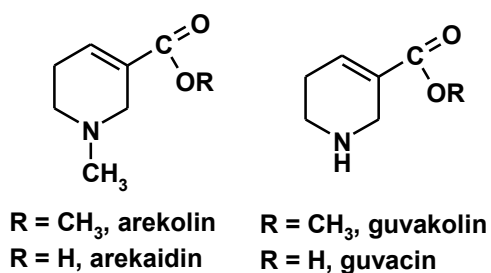
### 11.11.2 Alkaloidy z *Ricinus communis* L.

Ricinin, přítomný v semenech *Ricinus communis* L. (Euphorbiaceae), je příkladem dalšího alkaloidu, odvozeného od kyseliny nikotinové. Tvorba ricininu probíhá přes nikotinamid, jeho oxidační a methylační produkt. Nitrilová skupina se tvoří dehydratací amidické skupiny.



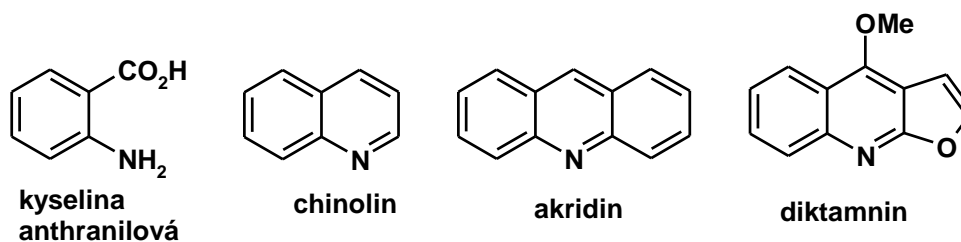
### 11.11.3 Arekové alkaloidy

Ořechy z palem čeledi Arecaceae obsahují skupinu alkaloidů, které lze odvodit od kyseliny nikotinové hydrogenací, *N*-methyloací, případně esterifikací. Hlavními zástupci jsou arekolin, arekaidin, guvakolin a guvacin.



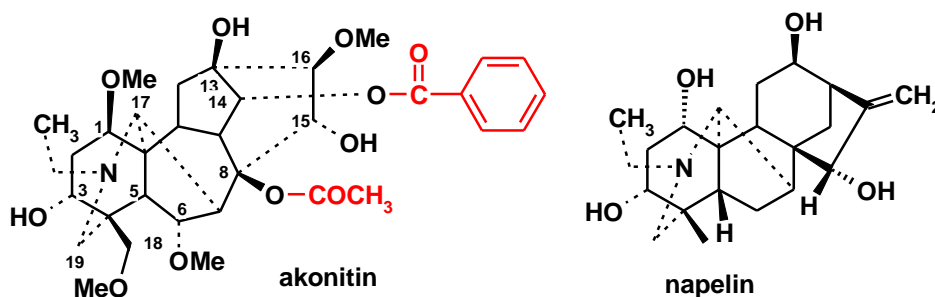
#### 11.11.4 Alkaloidy odvozené od kyseliny anthranilové

Alkaloidy, které lze odvodit od kyseliny anthranilové, se nejčastěji vyskytují v rostlinách čeledi Rutaceae. Většina těchto alkaloidů má chinolinový nebo akridinový skelet. Patří k nim např. jedovatý diktamnín, přítomný v třemdavě bílé – *Dictamnus albus* L. (Rutaceae).

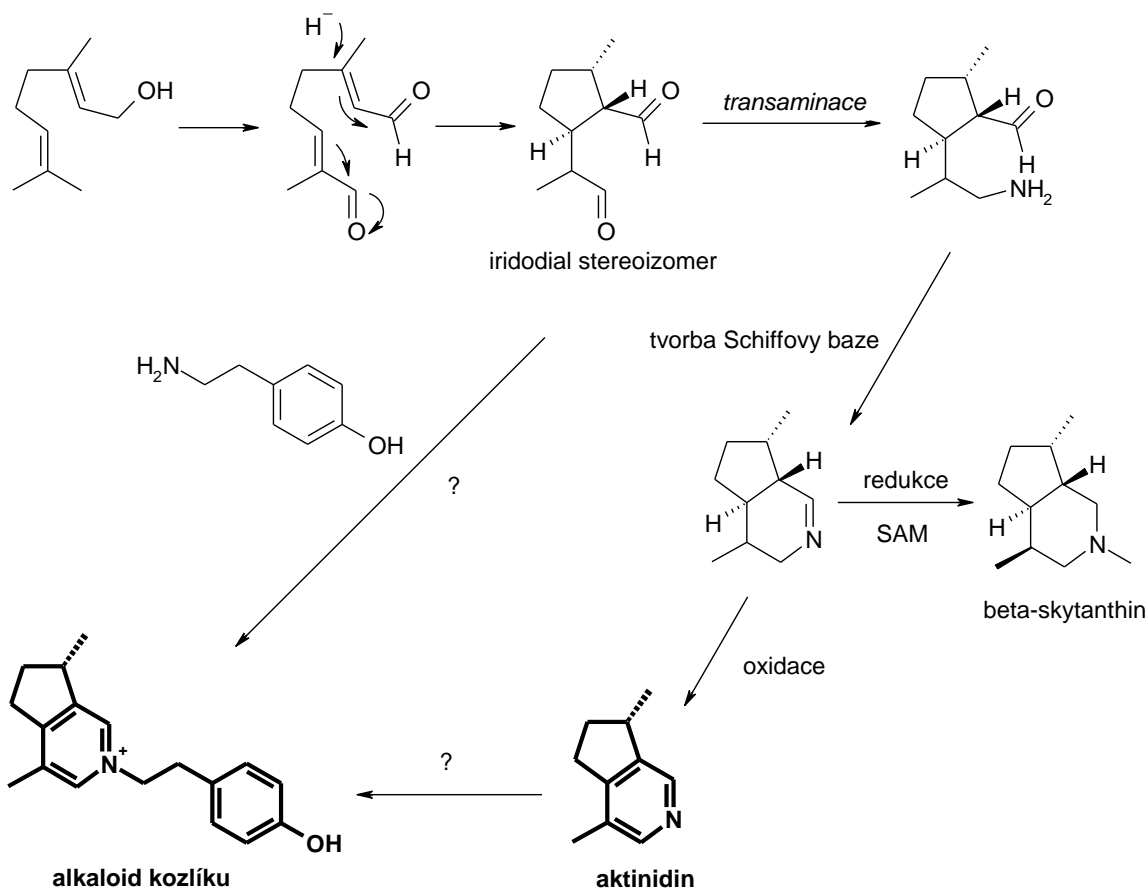


#### 11.12 Terpenické alkaloidy

Druhy rodu *Aconitum* L. a *Delphinium* L. (Ranunculaceae) produkují diterpenické alkaloidy, které jsou strukturně příbuzné diterpenu kaurenu. Pravděpodobně vznikají vícestupňovými reakcemi spojenými s přesmykem části základního uhlíkového skeletu. Z diterpenických alkaloidů si pro vysokou toxicitu zaslouží pozornost akonitin a napelin, přítomné v hlízách *Aconitum napellus* L.



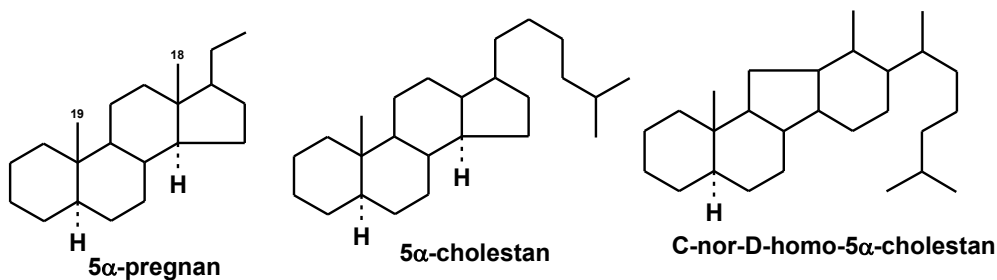
Dalšími terpenickými alkaloidy jsou aktinidin nebo alkaloidy kozlíku (*Valeriana* spp.).



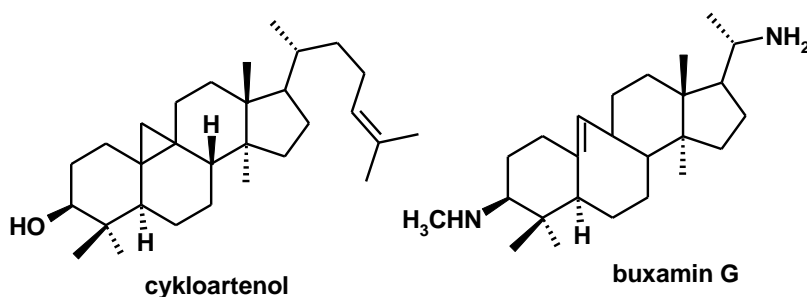
Do skupiny terpenických alkaloidů patří celá řada dalších bází, v jejichž struktuře je patrná složka isoprenoidního původu, např. složené indolové alkaloidy a jiné, které byly probrány ve skupinách podle základní aminokyseliny, ze které se tvoří.

### 11.13 Steroidní alkaloidy

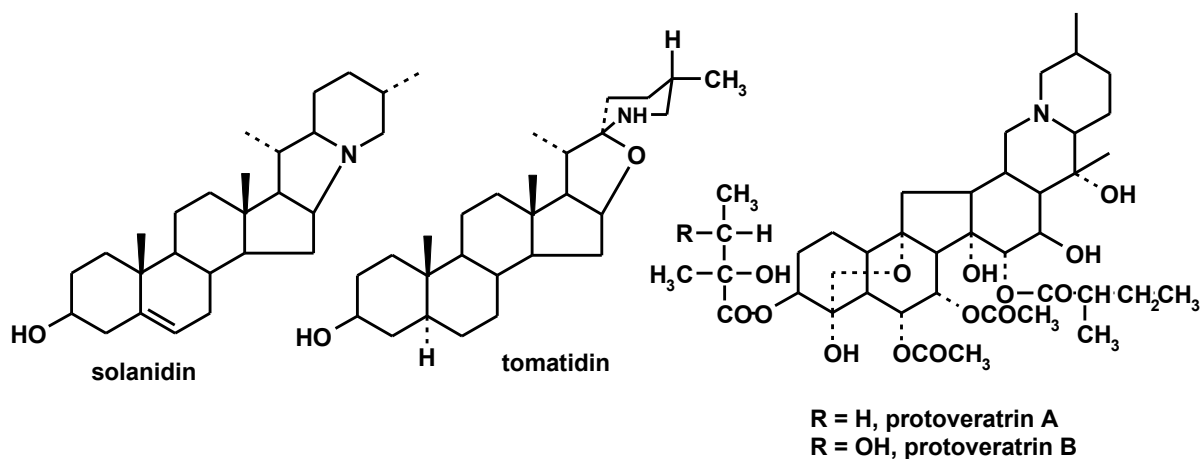
Některé rostlinné čeledě produkují alkaloidy, které jsou průkazně tvořeny ze steroidních prekurzorů. Biosyntéza steroidních alkaloidů vychází ze skvalenu a derivátů cholesterolu (viz kap. 10.7). Následuje zabudování dusíku buď formou heterocyklu, nebo formou aminoskupiny. Steroidní alkaloidy můžeme rozdělovat podle povahy steroidu, tvořícího základ struktury, do tří skupin: alkaloidy typu pregnanu, cholestanu a C-nor-D-homocholestanu.



Alkaloidy pregnanového typu mají v základním skeletu 21 uhlíkových atomů. Jsou tvořeny v čeledích Apocynaceae (*Holarrhena* R. Br.) a Buxaceae (*Buxus* L., *Pachysandra* Michx.). Jako příklad lze uvést buxamin G, který je zajímavý tím, že má sedmičlenný kruh B. Ten vzniká rozštěpením cyklopropanového kruhu prekursoru s cykloartenolovým skeletem.

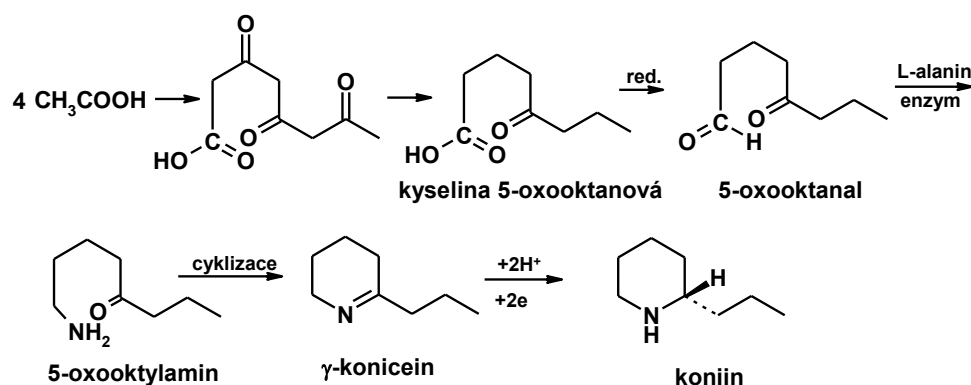


Alkaloidy cholestanového typu mají v základním skeletu 27 uhlíkových atomů. Jsou tvořeny v rostlinách rodu *Veratrum* L. a *Solanum* L.. Jako příklady jsou uvedeny solanidin a tomatidin. Alkaloidy C-nor-D-homocholestanového typu jsou charakteristické tím, že kruh C je pětičlenný a kruh D šestičlenný. Jsou produkovány rostlinami rodů *Veratrum* L. a *Fritillaria* L.. Jako příklad je uveden protoveratrin A a protoveratrin B, patříci mezi esterové veratrové alkaloidy s antihypertenzivním účinkem.



## 11.14 Alkaloidy *Conium maculatum* L.

Z biogenetického hlediska nelze zařadit alkaloidy přítomné zvláště v plodech v *Conium maculatum* L. (Apiaceae) do žádné z dosud probíraných skupin. V rámci jiných systémů se koniin uvádí mezi piperidinovými alkaloidy, co by na první pohled mohlo svádět k domněnce, že je odvozen od aminokyseliny lysinu. Pokusy s využitím značených prekurzorů bylo dokázáno, že uhlíková kostra koniinu pochází ze čtyř acetátových jednotek, které vytvářejí polyketokyselinu, která přechází na kyselinu 5-oxooktanovou. Ta se redukuje na 5-oxooktanal. Enzymatickou transaminací mezi 5-oxooktanalem a L-alaninem vzniká kyselina pyrohroznová a 5-oxooktylamin, který cyklizuje na  $\gamma$ -konicein. Jeho redukcí se tvoří koniin.

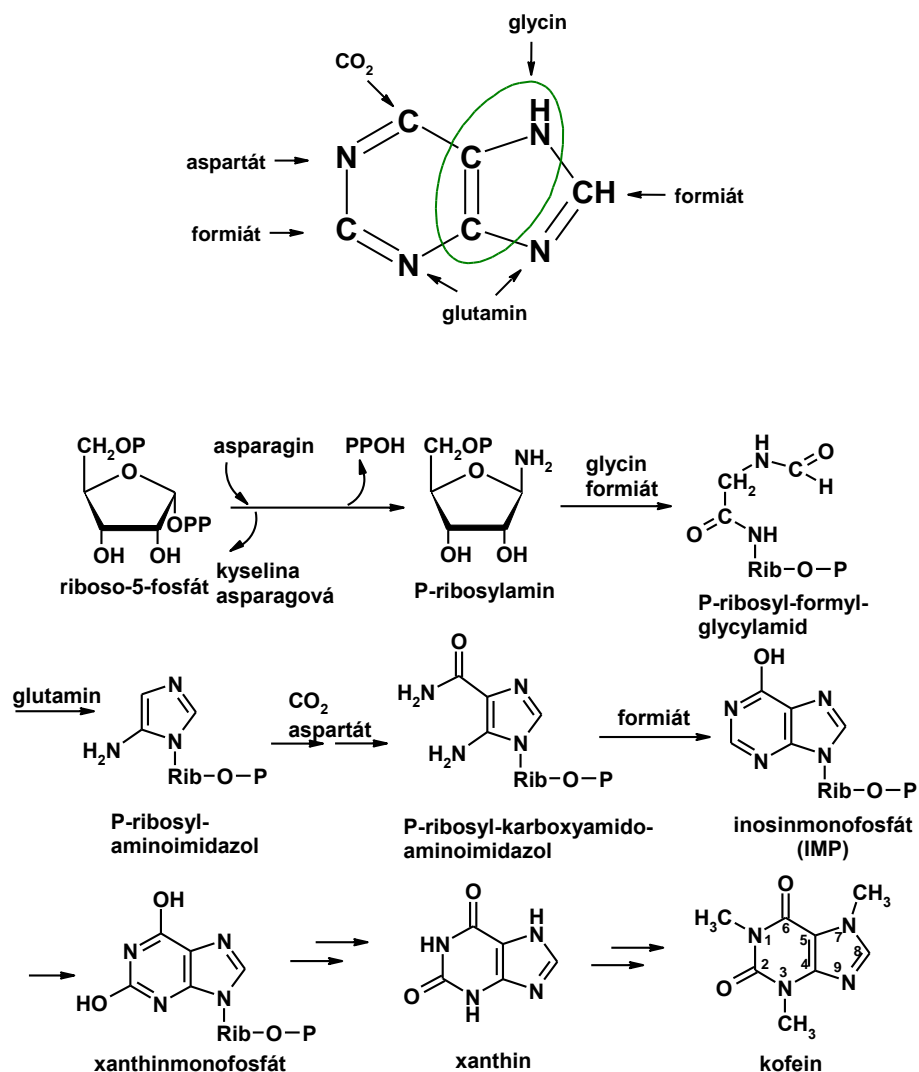


## 11.15 Purinové deriváty

Purinové deriváty v obecném pojetí patří mezi významné stavební jednotky nukleových kyselin. V rámci přírodních léčiv se pozornost soustřeďuje především na methylované puriny - kofein, theofylin a theobromin. Přestože v jejich molekule jsou čtyři atomy dusíku, nevykazují tyto látky zásaditý charakter, netvoří soli s kyselinami, a proto se mezi alkaloidy nezařazují, případně se označují jako pseudoalkaloidy. Výskyt kofeinu, theobrominu a theofylinu se váže především na rostlinné druhy rodů *Coffea* L., *Thea* L., *Theobroma* L., *Cola* Schott & Endl., *Ilex* L. a *Paullinia* L. Všechny rostou a pěstují se v tropech nebo subtropích.

Biosyntéza purinového jádra se děje na zbytku riboso-5-fosfátu, takže všechny produkty mají charakter ribotidů. Fosforibosyldifosfát je převeden na fosforibosylamin, který reaguje s glycinem a formiátem za vzniku fosforibosylformylglycylamidu. Ten cyklizuje a

s aminoskupinou původem z glutaminu dává fosforibosylaminoimidazol. Do reakce vstupují aspartát a oxid uhličitý, dávající vznik karboxamidovému derivátu aminoimidazolu. S formiátem se uzavírá druhý kruh za vzniku inosinmonofosfátu, který se hydroxyluje na xanthosinmonofosfát. Ten přechází dehydrogenací v xanthin, který methylací dává vznik 3,7-dimethylxanthinu (theobromin), 1,3-dimethylxanthinu (theofylin) a 1,3,7-trimethylxanthinu (kofein). Rodičovské látky, poskytující atomy do molekuly purinu, lze schematicky znázornit následovně:



Drogy s obsahem kofeinu se používají především jako poživatiny, které se upravují fermentací či pražením. V terapii se užívají čisté látky - kofein, theobromin a theofylin.

## POUŽITÁ A DOPORUČENÁ LITERATURA

Bruneton, J. Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants. 1999. ISBN: 978-1898298637. Lavoisier, 2nd edition.

Nagy M a kol. Farmakognózia. Biogenéza prírodných látok. 2011. ISBN: 978-80-8063-368-4. Osveta, 1. slovenské vydání.

Suchý V. a kol. Praktická cvičení farmakognozie. 2013. ISBN: 978-80-7305-659-9. VFU Brno, 1. vydání.

Samuelson G., Bohlin L. Drugs of Natural Origin: A textbook of Pharmacognosy. 2004. ISBN 978-91-9743-184-2. Swedish Pharmaceutical Press, 5th edition.

Evans Ch. W. Trease and Evans' Pharmacognosy. 2009. ISBN: 978-07-0202-933-2. Saunders Ltd., 15th edition.

Cseke L. J. a kol. Natural Product from Plants. 2006. ISBN 978-08-4932-976-0. CRC Press 2nd edition.

Dewick P. M. Medicinal Natural Products. 2002. ISBN 0470846275. John Wiley and Sons, 2nd edition.

Journal of Natural Products ISSN: 1520-6025, Phytochemistry ISSN: 0031-9422, Phytochemical Analysis ISSN: 1099-1565, Journal of Ethnopharmacology ISSN: 0378-8741.



## Rejstřík

Tučná písmena a číslice jsou pro hlavní odkazy; hvězdička indikuje strukturní vzorec. Velká písmena jsou použita pro označení kapitol.

**Acetogeniny alifatické** 82  
**Acetogeniny cyklické** 93  
**Acetogeniny složené** 108  
Acetylkoenzym A\* 79  
*Aconium lindleyi* Webb & Berthel 61  
*Aconitum* spec. 129,179  
Acylfloroglucinol\* 94  
Aeskuletin\* 50,58  
Aflatoxiny 110,111  
Agroklavin\* 175  
Ajmalin\* 171  
Akonitin\* 179  
Aktinidin\* 180  
Alizarin 77  
ALKALOIDY 136  
**Alkaloidy Amarylidaceae** 162  
**Alkaloidy a aminokyseliny\*** 137,141,142,  
**Alkaloidy aporfinové** 158  
**Alkaloidy arekové** 178  
**Alkaloidy benzofenanthridinové** 159  
**Alkaloidy benzylochinolinové** 156  
**Alkaloidy benzylochinolinové složené** 163  
**Alkaloidy berberinové** 158  
**Alkaloidy bisbenzylochinolinové** 161  
**Alkaloidy *Conium maculatum* L.** 182  
**Alkaloidy ftalidotetrahydroisochinolinové** 159  
**Alkaloidy chinolizidinové** 150  
**Alkaloidy indolové dimerní** 171  
**Alkaloidy indolové hemiterpenické** 174  
**Alkaloidy indolové jednoduché** 165  
**Alkaloidy indolové složené** 167  
**Alkaloidy kolchicinové** 162  
**Alkaloidy monoterpenické typu chininu** 172  
**Alkaloidy morfinanové** 157  
**Alkaloidy námelové** 174  
**Alkaloidy, obecné reakce při biosyntéze\*** 138  
**Alkaloidy odvozené od fenyloalaninu a tyrosinu** 154, 164  
**Alkaloidy odvozené od kyseliny anthranilové** 179  
**Alkaloidy odvozené od lysinu** 150  
**Alkaloidy odvozené od ornithinu** 144  
**Alkaloidy odvozené od tryptofanu** 165  
**Alkaloidy plavuní** 151  
**Alkaloidy piperidinové složené** 152  
**Alkaloidy protopinové** 159  
**Alkaloidy pyrolizidinové** 148  
**Alkaloidy *Ricinus communis* L.** 178  
**Alkaloidy rodu *Nicotiana*** 177  
**Alkaloidy steroidní** 180  
**Alkaloidy terpenické** 179  
**Alkaloidy tetrahydroisochinolinové** 155

**Alkaloidy tropanové** 145  
**Alkaloidy steroidní** 132,  
Aloeemodin\* 100  
Alternariol\* 96  
Amfotericin\* 107  
*Ammi majus* L. 59  
Aminooxidasy\* 143  
Amoniaklyasa 143  
 $\beta$ -Amyrin\*131  
Anabasin 178  
Androcymbin\* 163  
Anetol\* 60  
Angelicin\* 59  
Anisketon\* 60  
Anthocyanidin\* 74  
**Anthrachinony** 77,98  
Apiaceae 59  
*Apium graveolens* L. 59  
Apoatropin\* 147  
Aporfin\* 158  
Arbutin\* 68  
Arekaidin\* 178  
Arekolin\* 178  
Artabsin\* 126  
Artemisin\* 126  
Artemisinin\* 126  
Asaron\* 60  
*Aspergillus* sp. 110  
*Aspidosperma* sp. 165  
Aspidospermanoidy 167  
Asteraceae sp. 148  
Atisin\* 130  
*Atropa* L. 146  
Atropin\* 147  
Aukubin\* 122  
Autumnalin\* 163  
Baikiain\* 36  
Belladonin\* 147  
Berberin\* 158  
Bergapten\* 59  
BIOGENEZE PŘÍRODNÍCH LÁTEK 34  
**Biosyntetické reakce základní** 40  
Biotin\* 82  
Bisabolan\* 125  
 $\gamma$ -Bisabolen\* 125  
Brucin\* 169  
Bulbokapnin\* 158  
Buxamin\* 181  
**C<sub>6</sub> sloučeniny** 68  
**C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub> sloučeniny** 65  
**C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> sloučeniny** 65  
**C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-(C<sub>2</sub>)<sub>n</sub> sloučeniny** 68  
Cadinan\* 125  
*Camptotheca acuminata* Decne 173  
*Cannabis sativa* L. 108

*Capsicum* sp. 133  
 Caryofylan\* 125  
*Catharanthus* sp. 165, 171  
 Caventou 11  
 Cefaelin\* 164  
 Cikutoxin\* 92  
*Cinchona* L. sp. 172  
 Cinchonamin\* 173  
 Cinnamoylkoenzym A\* 57  
 Citronellol\* 120  
*Citrus bergamia* Risso 59  
*Claviceps* Tul. 174  
 C-nor-D-homocholestan\* 181  
*Coffea* L. sp. 182  
*Cola* sp. 182  
*Colchicum* L. 162  
*Cynara cardunculus* L. subsp. *scolymus* 60  
 Cykloartenol\* 131,181  
 Cynarin\* 60,61  
 Cytisin\* 151  
 Daktylomyciny 103  
 DAPP\* 115,119  
*Datura* spp. 146  
 Daunorubicin\* 108  
 Dehydromatricarianol\* 92  
*Delphinium* spec. 129  
 Depsidy 66  
**Deriváty purinové** 182  
 Desosamin\* 36  
 Dianthron\* 99  
*Dictamnus albus* L. 179  
 Digitoxigenin\* 132  
 Digitoxosa\* 36  
 Dihydroflavonol\* 74  
 Diktamnin\* 179  
 Dikumarol\* 58,59  
 Dilignoly 63  
 Dimethylallyldifosfát\* 115  
**Diterpeny** 127  
**Diterpeny monocyklické** 129  
**Diterpeny bi- a polycyklické** 129  
 Doxorubicin\* 108  
*Dryopteris* 98  
 Droga, názvosloví 14  
 Drogy – klasifikace 15  
 Drogy, úprava a uchovávání 31  
 Ebersův papyrus 8  
 Efedrin\* 154  
 Elymoklavin\* 175  
 Emetin\* 164  
 Emodin\* 97,99,100  
 Emodinanthron\* 99  
 Endokrocin\* 96,100  
 Endoperoxid cyklický\* 89  
*Ephedra* sp. 154

Epoxidace tropanového jádra\* 148  
 Ergometrin\* 176  
 Ergotamin\* 176  
 Erythromycin\* 105  
*Erythroxyllum* sp. 145  
**Estery mastných kyselin** 90  
 Ethylapovinkaminát\* 170  
 Eudesman\* 125  
 Eugenol\* 60  
 Eugenon\* 96  
 Fabaceae 59  
**FARMAKOLOGIE JAKO VĚDNÍ OBOR** 6  
**Farmakognozie v systému věd** 7  
**Farmakognozie – úkoly v současnosti** 12  
**Farmakognozie – vznik a vývoj** 8  
 Farneseny\* 124  
 Farnesol\* 113,123  
 Fenchan 114,121  
 Fenikulin\* 60  
**Fenoly a jejich deriváty** 93  
 Fenylalanin\* 36,54  
**Fenylpropanoidy** 60  
 Flavan\* 74  
 Flavandiol\* 74  
 Flavanon\* 74  
 Flavin-adenin-dinukleotid\* 142  
 Flavon\* 74  
**Flavonoidní sloučeniny** 73  
 Flavonol\* 74  
**Floroglucinoly v kaprad'orostech** 98  
**Furanokumariny** 57  
 Fyscion\* 100  
 Fysostigmin\* 166  
 Fytoalexin 56  
 Fytoen\* 134  
 Fytol\* 128  
 Galanthamin\* 162  
 Galenos 9  
*Gaultheria procumbens* L. 65  
 Gentiopikrosid\* 122,168  
 Geraniol\* 113,120  
 Geranyllinalol\* 127  
 Germakran\* 125  
*Ginkgo biloba* L. 129  
 Ginkgolidy 129  
 Glaucin\* 158  
 Glukosa\* 36  
 Gykosidy kardioaktivní 132  
**Glykosidy, tvorba** 44  
**Griseofulvin**\* 96,102,103  
 Guajan\* 125  
 Guajol\* 113  
 Gutaperča\* 134,135  
 Guvacin\* 178  
 Guvakolin\* 178

Helicin\* 65  
Heliotridin\* 149  
Hellebrigenin\* 132  
**Hemiterpeny** 119  
Herbáře a bylináře 10  
Hernandulcin\* 125  
Humulan\* 125  
Huperzin\* 152  
Hydrastin\* 155,160  
Hydrastinin\* 155  
Hydrochinon\* 68  
Hygrin\* 145  
Hyoscyamin\* 147  
*Hyoscyamus* sp. 146  
Hypericin\* 50,99  
Hypoglycin A\* 36  
Chalkon\* 74  
Chamazulen\* 127  
Chanoklavin\* 175  
Chavicin\* 70  
Chelidonin\* 159  
Chinin\* 173  
Chinonmetid\* 63  
Chinovosa\* 36  
Chlorofyl\* 128  
Chlorotetracyklin\* 102  
Cholestan\* 181  
Cholesterol\* 131  
Chrysofanol\* 50,100  
Ibogain\* 170  
Iboganoidy 167  
*Ilex* L. 182  
Imperatorin\* 59  
IPP\* 115,119  
Iridan\* 122  
Iridodial\* 122  
**Iridoidy** 121  
*Iridomyrmex* sp. 121  
Islandicin\* 100  
Isoeugenol\* 60  
Isoflavon\* 74  
Isolobinin\* 143  
Isomyristicin\* 60  
Isopentyldifosfát\* 115  
Isopren\* 113,120  
**Isoprenoidní struktura – biogenetický původ** 115  
ISOPRENOIDY 112  
Juglon\* 50  
Kafr\* 113  
Kamel Josef Jiří 10  
Kamfan 114,121  
Kamptothecin\* 173,174  
Kannabidiol\* 109  
Kannabinol\* 109  
Kapilin\* 93

## **Kapitalismus a léčitelství 11**

Kapsaicin\* 164  
Kapsanthin\* 133  
Karakurin\* 172  
Karan 114,121  
 $\Delta^3$ -Karen\* 120  
Karlínový oxid\* 93  
 $\beta$ -Karoten\* 129,134  
Karvon\* 113  
Kaskarosid\* 101  
Kataranthin\* 171  
Katechin 50,74  
Kaučuk\* 134,135  
Kawa 71  
Kawain\* 71  
KLASIFIKACE OBSAHOVÝCH LÁTEK ROSTLIN 32  
Kofein\* 183  
Kokain\* 148  
Koklaurin\* 161  
Kolchicin\* 163  
Kondenzace aldolová\* 100, 139  
Kondenzace Claisenova 79  
Kondenzace Mannichova\* 139  
Konicein\* 182  
Koniferin\* 63  
Koniferylalkohol\* 60,62,63  
Koniin\* 182  
Kubebin 64  
Kumariny\* 57,58  
Kumarylalkohol\* 62  
Kurare 161  
 $\gamma$ -Kurkumen\* 125  
Kurkumin\* 69  
Kuskohygrin\* 145  
Kvercetin\* 51  
Kyselina anthranilová\* 54  
Kyselina arachidonová\* 86  
Kyselina arogenová\* 54  
Kyselina benzoová\* 65  
Kyselina dehydrochinová\* 53  
Kyselina dehydrošikimová\* 53  
Kyselina dextropimarová\* 113  
Kyselina dihydrosterkulová\* 87  
Kyselina 1,5-dikaffeoylchinová\* 60  
Kyselina eikosatrienová\* 89  
Kyselina elagová\* 67  
Kyselina eruková\* 86  
Kyselina fenylpyrohroznová\* 54  
Kyselina ferulová\* 56,66  
Kyselina gallová\* 65,66  
Kyselina gentisová\* 65  
Kyselina gorlová\* 87  
Kyselina gyroforová\* 104  
Kyselina hexahydroxydifenová\* 67  
Kyselina hydno-karpová\* 87

Kyselina chamazulenkarboxylová\* 127  
Kyselina chaulmoogrová 87  
Kyselina chaviková\* 70  
Kyselina chinová\* 53  
Kyselina chlorogenová\* 56  
Kyselina chorismová\* 53  
kyselina isolysergová\* 175  
Kyselina isomáselná\* 147  
Kyselina isovalerová\* 147  
Kyselina kávová\* 56  
Kyselina kannabidiolová\* 109  
Kyselina kannabigerolová\* 109  
Kyselina krepeninová 92  
Kyselina kumarinová\* 58  
Kyselina *o*-kumarová\* 58  
Kyselina *p*-kumarová\* 56  
Kyselina lekanorová\* 104  
Kyselina linolenová\* 86  
Kyselina linolová\* 86  
Kyselina lysergová\* 175  
Kyselina malvová\* 87  
Kyselina mevalonová\* 115,116  
Kyselina mykofenolová\* 110  
Kyselina nemotinová\* 93  
Kyselina olejová\* 86  
Kyselina olivetolkarboxylová\* 109  
Kyselina opianová\* 155  
Kyselina orselinová\* 94,96,104  
Kyselina pimarová\* 130  
Kyselina pipekolová\* 36  
Kyselina piperová 70  
Kyselina podokarpová\* 130  
Kyselina prefenová\* 53  
Kyselina protokatechová\* 65  
Kyselina ricinolejová 86,87  
**Kyselina rozmarínová\* 75,76**  
Kyselina salicylová\* 65  
Kyselina senecinová\* 149  
Kyselina sinapová\* 50,56  
Kyselina skořicová (*E*)\* 54,**55**,58,147  
Kyselina sterkulová\* 87  
Kyselina stizolobová\* 36  
Kyselina syringová\* 65  
Kyselina šikimová \* 37,**52**,53  
Kyselina tiglinová\* 147  
Kyselina trigallová\* 67  
Kyselina trimethoxyskořicová\* 56,65  
Kyselina tropová\* 147  
Kyselina usnová\* 104  
Kyselina vanilová\* 65,66  
Kyselina veratrová\* 147  
**Kyseliny lišejníkové 103**  
**Kyseliny mastné nasycené 82**  
**Kyseliny mastné nenasycené 85**  
**Laktony seskviterpenické 126**

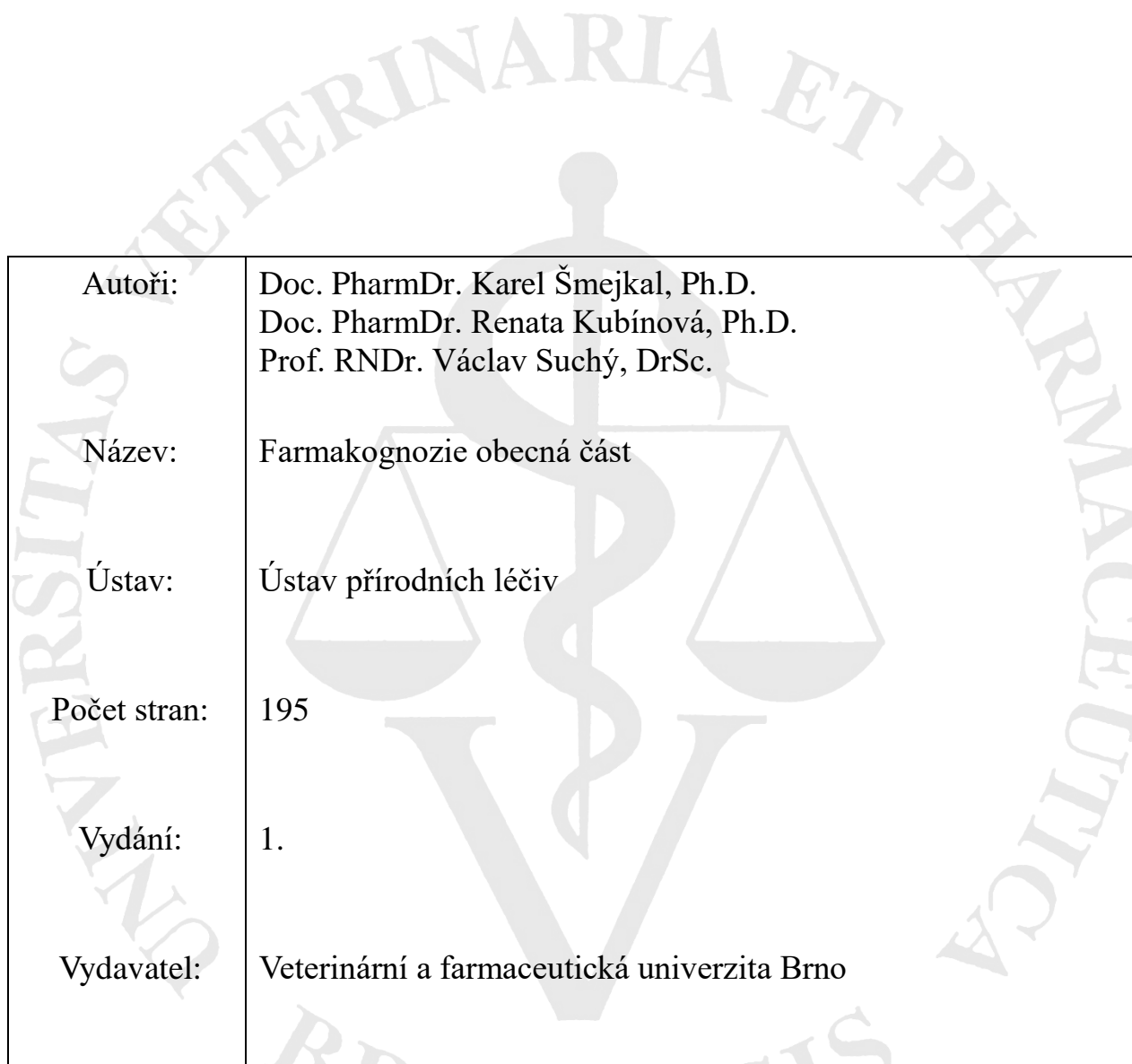
Lanosterol\* 131  
Lanceol\* 125  
Laudanosolin\* 158  
Lékařství arabské 9  
Lékařství starověké – Řekové a Římané 9  
Lékařství středověké 9  
Leurokrystin\* 171  
Limonen\* 120  
**Lignany 61,64**  
**Lignin 61,62**  
Linalol\* 120  
Lindleyin\* 61  
Linné Carl 11  
**Lipidy jednoduché 90**  
**Lipidy složené 91**  
*Lobelia* L. sp. 152  
Lobelin\* 153  
Loganin\* 122,168  
Lovastatin\* 101  
Lucidin 77  
Lupinin\* 151  
Lykopen\* 134  
Lykopodin\* 152  
Lykorin\* 162  
Lysergen\* 175  
Lysergol\* 175  
Magnolin\* 161  
Magnoliol\* 50  
**Makrolidy 104**  
Malonylkoenzym A 82\*  
Mangiferin\* 51  
Margaspidin\* 98  
Marrubiin\* 130  
*Matricaria recutita* L. 126  
Matricin\* 127  
*Melissa officinalis* L. 75  
*Mellilotus officinalis* (L.) Pall. 58  
p-Menthan\* 121  
**Metabolismus cukrů 44**  
**Metabolismus „jednouhlíkatý“ 48**  
**Metabolismus, tříuhlíkaté sloučeniny 46**  
**Metabolity primární a sekundární 34, 37**  
Methylerythritolová cesta\* 116,117  
Methysticin\* 71  
METODOLOGIE FARMAKOGNOZIE 23  
**Metody vyšetřovací 23**  
**Metody ohodnocovací 24**  
**Metody technologie léčivých rostlin 26**  
**Metody užívané při výzkumu přírodních léčiv 25**  
Mevalonátová cesta\* 115  
Mezkalin\* 155  
Mikroskop 10  
**Monoterpeny 120**  
Moraceae 59  
Morfin\* 157



Mykomycin\* 93  
Mykosamin\* 107  
Myrcen\* 113  
Myristicin\* 60  
**Naftochinony** 77, 95  
Napelin\* 179  
Narkotin\* 160  
Nerolidol\* 123  
Neurosporin\* 134  
Nikotin\* 177  
Norbelladin\* 162  
Norlaudanosolin\* 157,158  
Noskapin\* 160  
Nystatin\* 107  
Ocimen\* 120  
Oxyakanthin\* 161  
Oxytetracyklin\* 102  
Papaverin\* 157  
Paracelsus 10  
Parthenolid\* 126  
*Paullinia* L. 182  
Pelentan\* 58  
Pelletier 11  
Pelletierin 150  
*Penicillium* sp. 102  
**Pěstování léčivých rostlin** 27  
PGE<sub>1</sub> 89  
*Physostigma venenosum* Balf. 166  
Pikrosalvin\* 129  
Pinan 114,121  
α-pinen\* 120  
Pinoresinol\* 63  
*Piper methysticum* G. Forst 71  
*Piper nigrum* L. 70,152  
Piperin\* 70  
Podofyllotoxin\* 64  
Polyeny antifungální 106  
POLYKETIDY 79  
**Polyterpeny** 134  
**Polyyny** 92  
Pregnan\* 181  
Pretazettin\* 162  
*Primula acaulis* (L.) Hill 65  
Progesteron\* 132  
Prolin \* 36  
Prostaglandiny 88  
Protoveratrin\* 181  
PŘÍRODNÍ LÉČIVA A SUROVINY PRO JEJICH PŘÍPRAVU 14  
PŘÍRODNÍ LÉČIVA ODVOZENÁ OD KYSELINY ŠIKIMOVÉ 50  
PŘÍRODNÍ LÉČIVA ODVOZENÁ OD KYSELINY OCTOVÉ 79  
Pseudoefedrin\* 154  
Pseudopelletierin\* 150  
Pseudotropin\* 146  
Psilocin\* 166  
Psilocybin\* 166

*Psoralea corylifolia* L. 59  
Psoralen\* 59  
Pumilosid\* 174  
Pyridoxal\* 141  
Pyrogalol 50  
Pyrolidinové deriváty\* 144  
Prony\* 94  
Radikálový mechanismus 63  
*Rauwolfia* sp. 55,165,170  
Reakce Pictet-Spenglerova\* 139  
Reserpin\* 169  
Rescinnamin 55  
Resorcinol\* 94  
Resveratrol\* 51,72  
Retikulin\* 157,159  
Retronecin\* 149  
Rhapontigenin\* 72  
Rhein\* 100  
*Rheum palmatum* L. 61  
Ricinin\* 178  
*Rosmarinus officinalis* L. 75  
Rostlina léčivá 14  
Rutaceae 58  
Salicin\* 65  
Salutaridin\* 157  
Santonin\* 126  
Sekologanin\* 164,167  
*Senecio* L. 148  
Senecionin\* 149  
Sertürner 11  
**Seskviterpeny** 123  
**Seskviterpeny acyklické** 123  
**Seskviterpeny cyklické** 124  
Schiffovy báze\* 138  
Schizandrin 64  
Sinapylalkohol\* 62  
 $\beta$ -Sitosterol\* 131  
Skopolamin\* 147,148  
Skulerin\* 159,160  
Skupina methyendioxy\* 160  
Skvalen\* 38,131  
**Složené aromatické látky** 68  
Solanaceae sp. 145  
Solanidin\* 181  
Sparteín\* 151  
Spermostrychnin\* 169  
**Statiny** 101  
Sterigmatocystin\* 111  
*Stevia rebaudiana* Bertoni 129  
Steviosid 129  
**Stilbeny** 72  
*Streptomyces* sp. 108  
Striktosidin\* 167  
Strychnin\* 169  
*Strychnos* sp. 169,171

Stylopin\* 159  
*Symphytum* L. 148  
*Tabernanthe iboga* Baill. 170  
Taxany 129  
*Taxus* sp. 129  
**Terpenoidní sloučeniny – třídění** 114  
TERPENOIDY, ISOPRENOIDY 112  
Tetracyklin\* 102  
Tetracykliny 102  
Tetrahydroharman\* 166  
Tetrahydrokannabinol\* 51,108,109  
**Tetraterpeny** 133  
THC\* 51,108, 109  
*Thea* L. sp. 182  
Thebain\* 157  
*Thaobroma* L. 182  
Theobromin 182  
Theofylin 182  
Thujan 114,121  
 $\alpha$ -Tokoferol\* 128  
Tomatidin\* 181  
Toxiferin\* 172  
**Triterpeny** 130  
Tromboxan\* 89  
Tropin, tropinonon\* 145,146  
**Třihlíkaté sloučeniny primárního metabolismu** 46  
Tubokurarin\* 161  
Turmeron\* 125  
Tyrosin\* 54  
Umbelliferon\* 58  
Valepotriáty\* 122  
Vanilin\* 66  
Vanilolosid\* 66  
Vanilosid\* 66  
Vanilylalkohol\* 66  
*Vinca minor* L. 170  
Vindolin\* 171  
Vinkaleukoblastin\* 171  
Vitamin A\* 129  
Vitamin E\* 128  
Vitamin K\* 77,78,128  
Vitiligo 59  
**Vztahy v metabolismu rostlin** 38  
Xanthin\* 183  
Xanthotoxin \* 59  
Yangonin\* 71  
Yohimbanoidy 167  
Yohimbin\* 169  
ZDROJE PŘÍRODNÍCH LÉČIV 18  
**Zdroje léčiv rostlinné** 18  
**Zdroje léčiv živočišné** 19  
**Zdroje léčiv z mořských organizmů** 20  
**Zdroje léčiv – buněčné kultury** 20  
Zingeron\* 61,69  
*Zingiber officinale* Roscoe 60,69



Autoři:	Doc. PharmDr. Karel Šmejkal, Ph.D. Doc. PharmDr. Renata Kubínová, Ph.D. Prof. RNDr. Václav Suchý, DrSc.
Název:	Farmakognozie obecná část
Ústav:	Ústav přírodních léčiv
Počet stran:	195
Vydání:	1.
Vydavatel:	Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

**ISBN 978-80-7305-785-5**