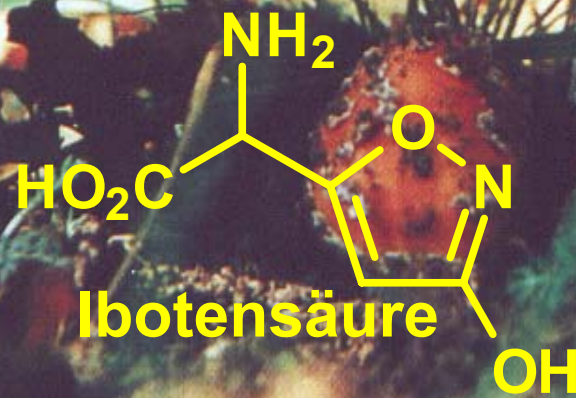
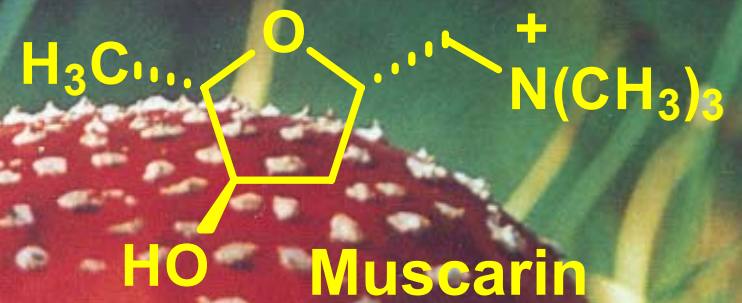
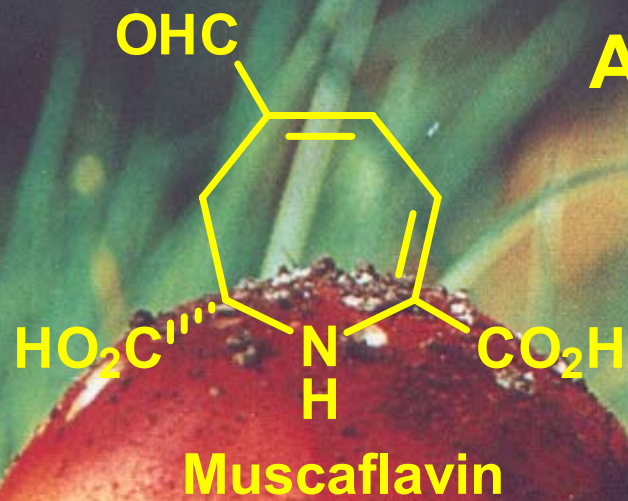


Alkaloide



Amanita muscaria

Naturstoffe - Alkaloide

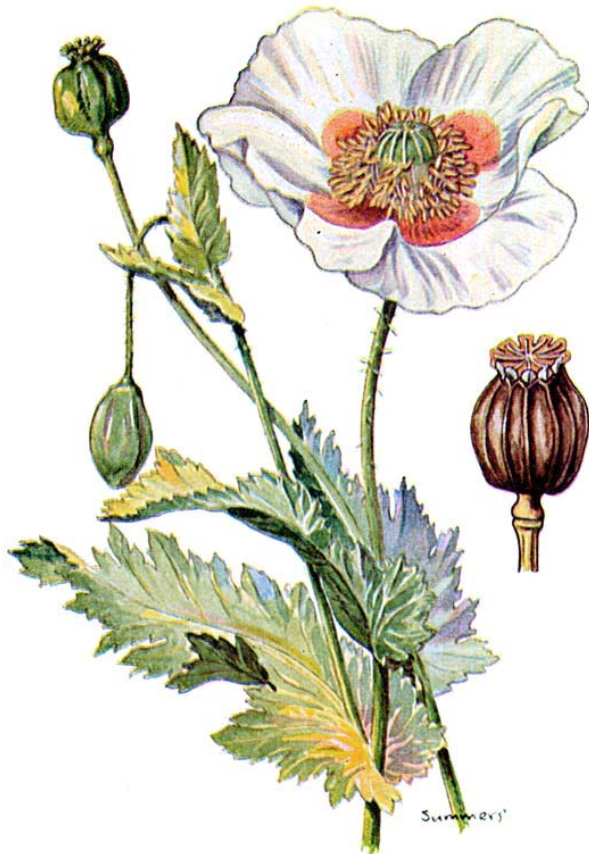
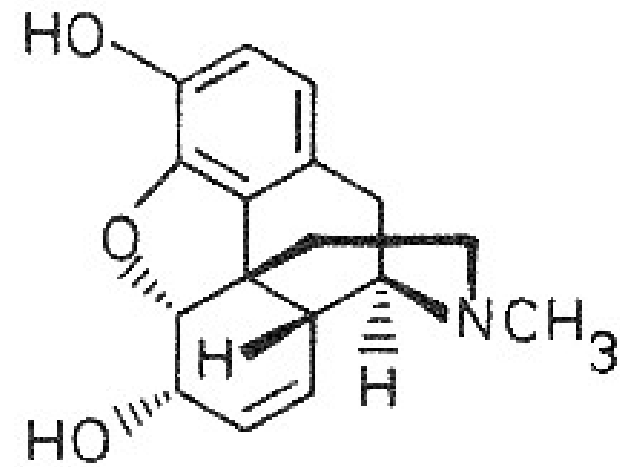


PLATE XIII.—*Papaver somniferum* (Opium Poppy). (From Jackson: *Experimental Pharmacology and Materia Medica*.)

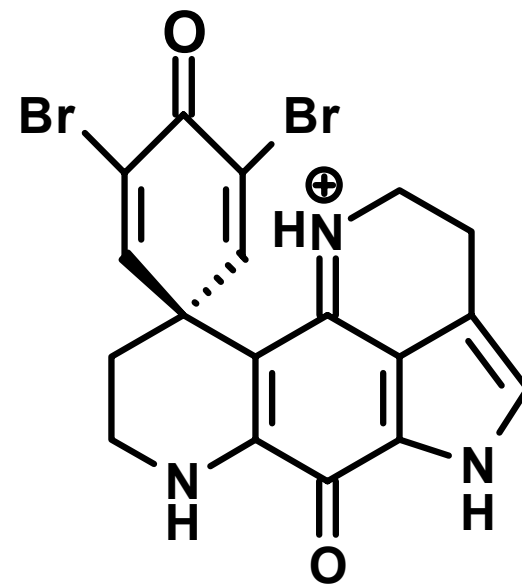


Morphin

Naturstoffe - Alkaloide



Latrunculia apicalis

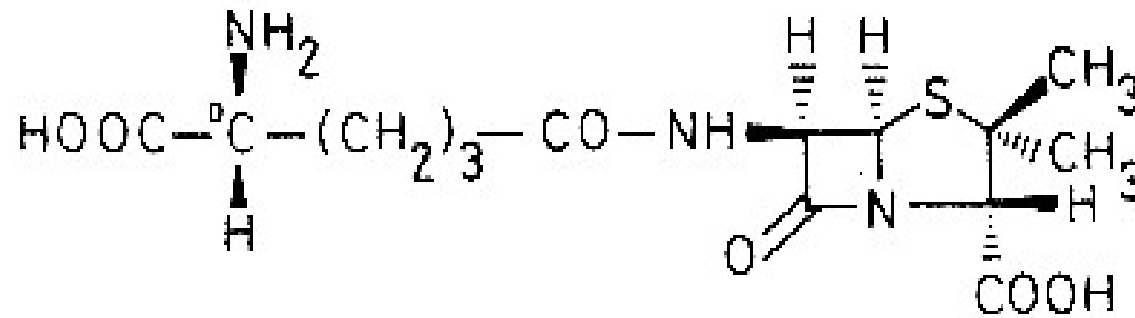


Discorhabdin C

Naturstoffe - Antibiotika



Penicillium notatum (innen)
Staphylococcus aureus (außen)

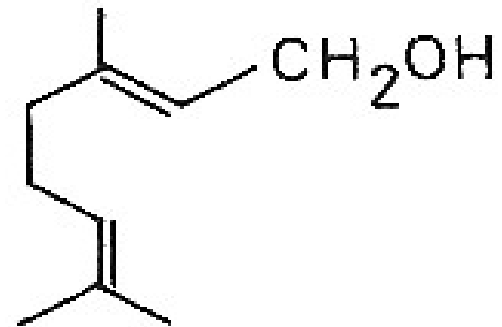


Penicillin N

Naturstoffe - Terpene



Monarda fistulosa
(Rosenmelisse)

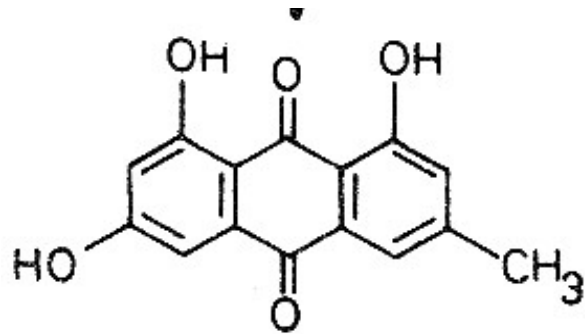


Geraniol

Naturstoffe - Polyketide



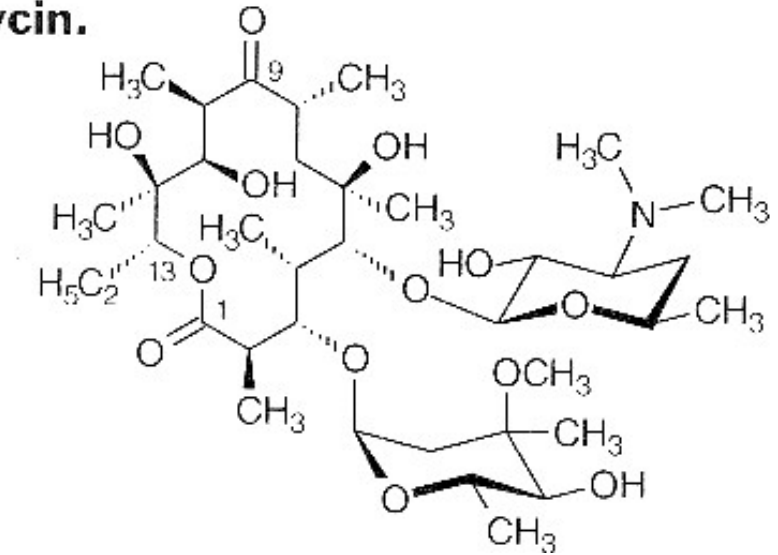
Rhamnus frangula



Emodin

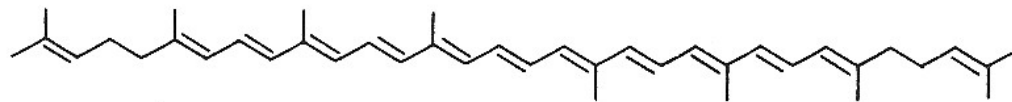
aus der Faulbaumrinde (Cortex frangula)

Erythromycin.

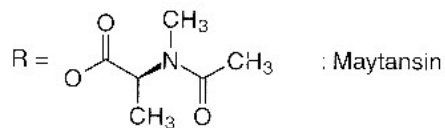
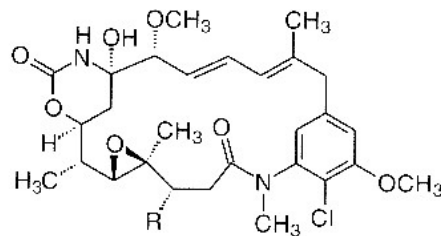


Saccharopolyspora erythraea

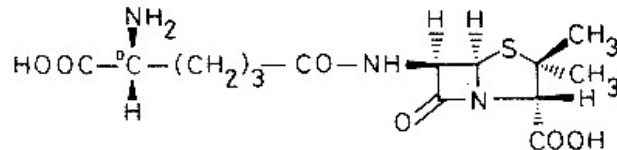
Naturstoffe



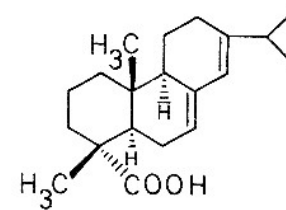
Lycopene



Maytansin

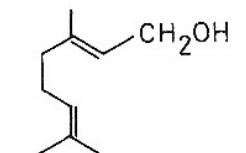
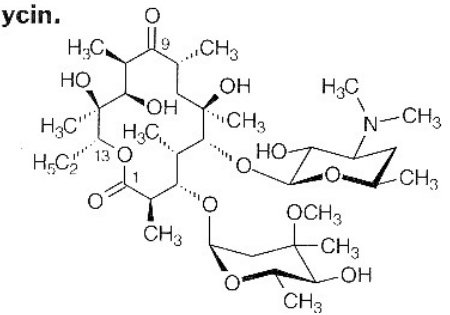


Penicillin N

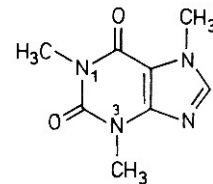


Abietic acid C

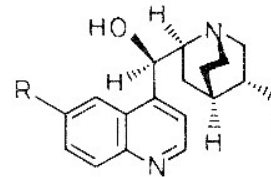
Erythromycin.



Geraniol

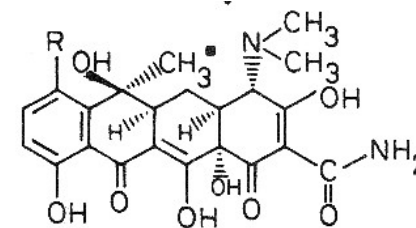


Coffein



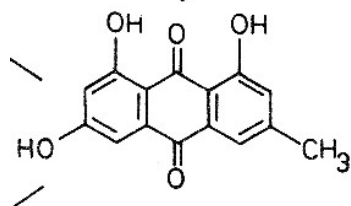
Cinchonidine (R=H)

Quinine (R=OCH₃)

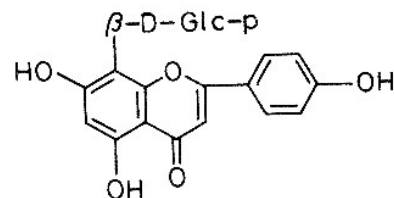


Tetracycline (R=H)

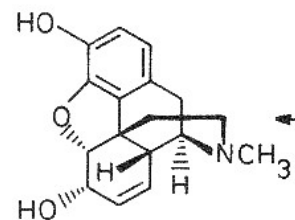
7-Chlorotetracycline (R=Cl)



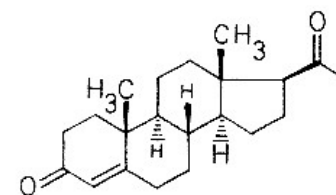
Emodin



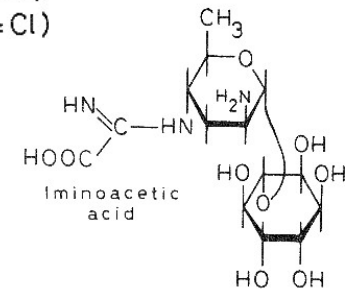
Vitexin



Morphine



Progesterone



Kasugamycin

Naturstoffe - Sekundärmetabolite

Naturstoffe

Organische Moleküle, die in Lebewesen vorkommen (Biomakromoleküle werden oft extra betrachtet, sind aber prinzipiell auch Naturstoffe).

Quellen: Pflanzen (Morphin: Isolierung: Sertürner 1806), Bakterien, Pilze, marine Organismen, Algen, Flechten...)

Bedeutung: Leitstrukturen für Pharmazeutika und für Pflanzenschutzmittel

Sekundärmetabolite

Naturstoffe,

- die im Gegensatz zu den Verbindungen des Primärstoffwechsels nicht zum Überleben notwendig sind,

- die oft typisch für eine bestimmte Gattung oder Art sind (Chemotaxonomie),

- die oft Vorteile für den jeweiligen Organismus bieten (Abwehrstoffe)

Grenzfälle: Vitamine

Naturstoffe - Sekundärmetabolite

Einteilung der Naturstoffe

Nach Vorkommen

Pflanzen, Bakterien, Pilze, Tiere, marine Organismen

nach Funktion und Wirkung

Pheromone, Hormone, Antibiotika; Farbstoffe, Duftstoffe, Geschmacksstoffe ...

nach ihrer chemischen Struktur:

Fettsäuren, Aminosäuren, Carotinoide, Anthocyane, Alkaloide ...

nach ihrer Biosynthese:

aus Acetateinheiten (Polyketide, Fettsäuren)

aus Aminosäuren und Aminosäurevorstufen (Alkaloide)

aus Zuckern

aus Isopreneinheiten (Terpene, Steroide)

aus Nucleotiden und deren Vorstufen (Pteridine)

Naturstoffe - Sekundärmetabolite

Gewinnung von Naturstoffen

Sammeln oder Kultivierung des Naturstoffproduzenten

Suche nach neuen Verbindungen

aufgrund einer Aktivität (biologisches Screening) oder
aufgrund von spektroskopischen Merkmalen (chemisches
Screening)

Isolierung (Säulenchromatographie, HPLC)

Strukturaufklärung (NMR, MS, IR, UV, CD, chirale HPLC, GC)

Strukturbestätigung (Partial- oder Totalsynthese)

Test auf Wirksamkeit

Gewinnung von Naturstoffen

Sammeln oder Kultivierung des Naturstoffproduzenten

Suche nach neuen Verbindungen

aufgrund einer Aktivität (biologisches Screening) oder
aufgrund von spektroskopischen Merkmalen (chemisches
Screening)

Isolierung (Säulenchromatographie, HPLC)

Strukturaufklärung (NMR, MS, IR, UV, CD, chirale HPLC, GC)

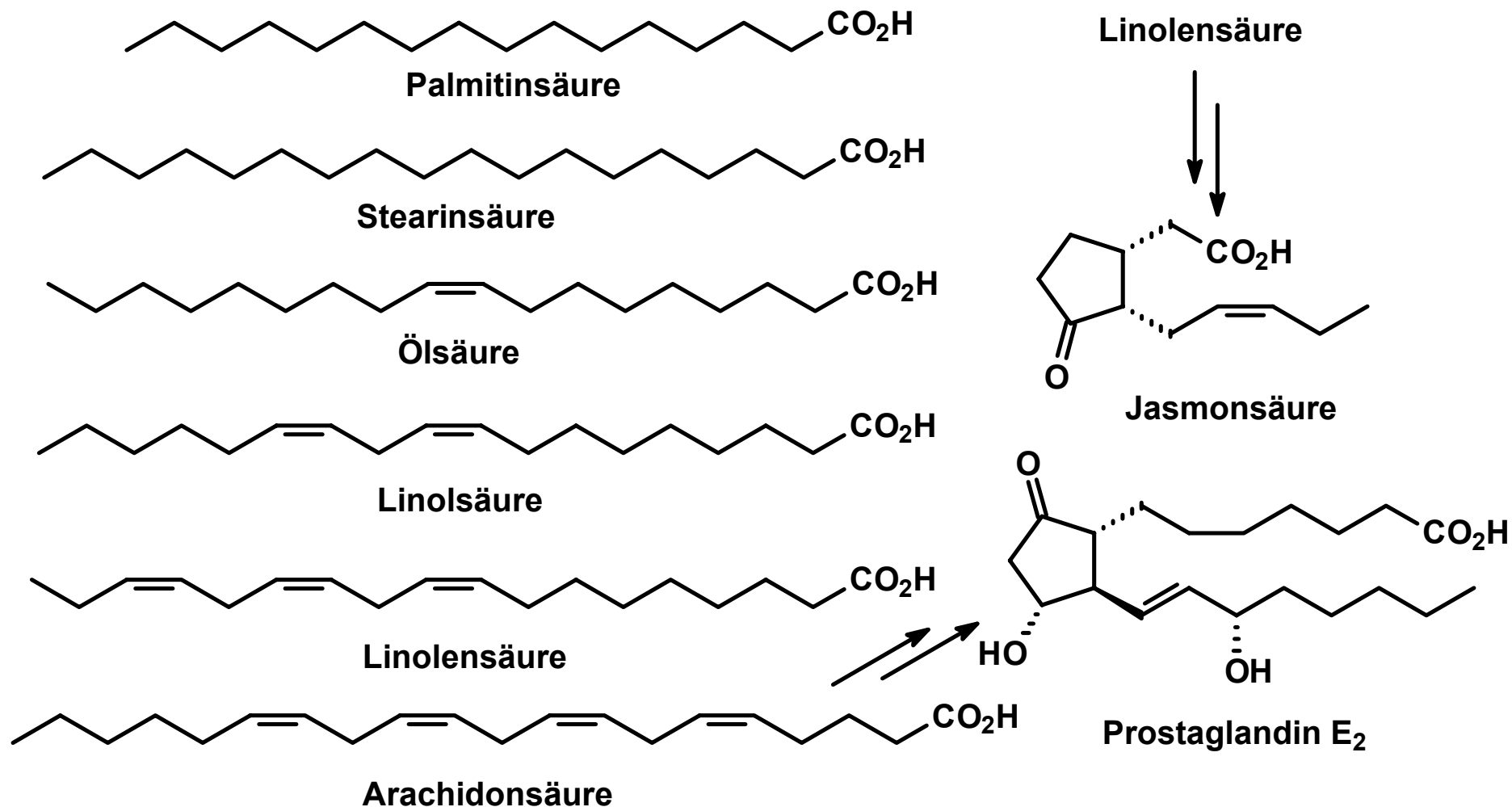
Strukturbestätigung (Partial- oder Totalsynthese)

Test auf Wirksamkeit

Einteilung von Naturstoffen nach ihrer Biosynthese

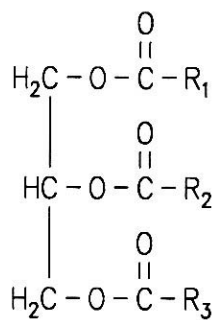
- 1.) aus Acetateinheiten:
Fettsäuren, Polyketide, Anthrachinone ...
- 2.) aus Isopreneinheiten:
Terpene, Steroide ...
- 3.) aus Aminosäuren und Aminosäurevorstufen
Alkaloide, Penicilline, nichtribosomale Peptide ...
- 4.) aus Zuckern
Glycosidantibiotika ...
- 5.) aus Nucleotiden und deren Vorstufen
Pteridine

Beispiele für Fettsäuren



Fette – Ester der Fettsäuren

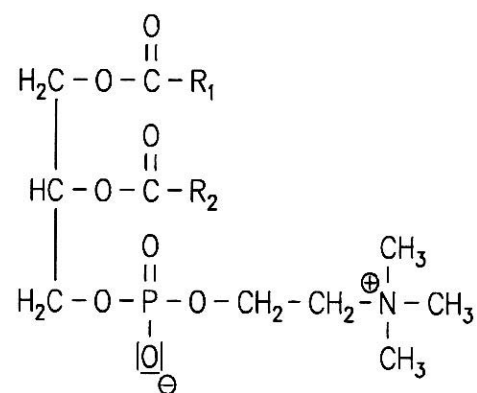
neutrales Lipid:



$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3 = \text{Alkylrest}$

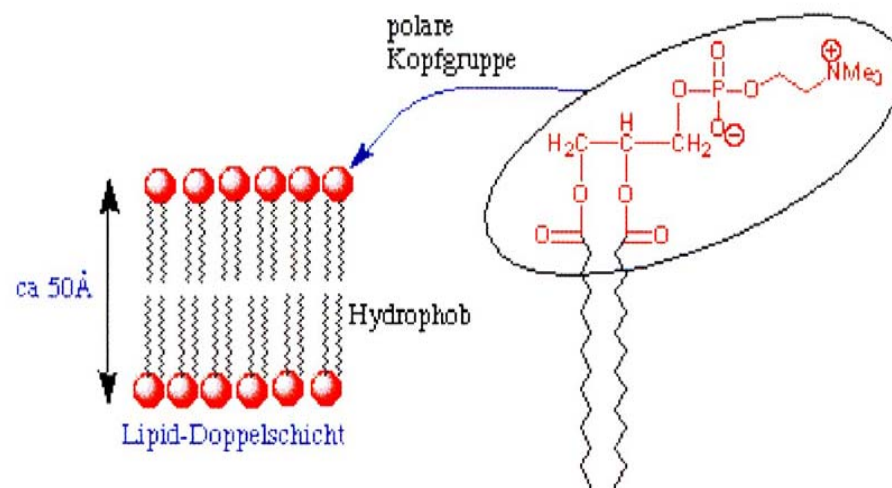
Triglycerid

polares Lipid:



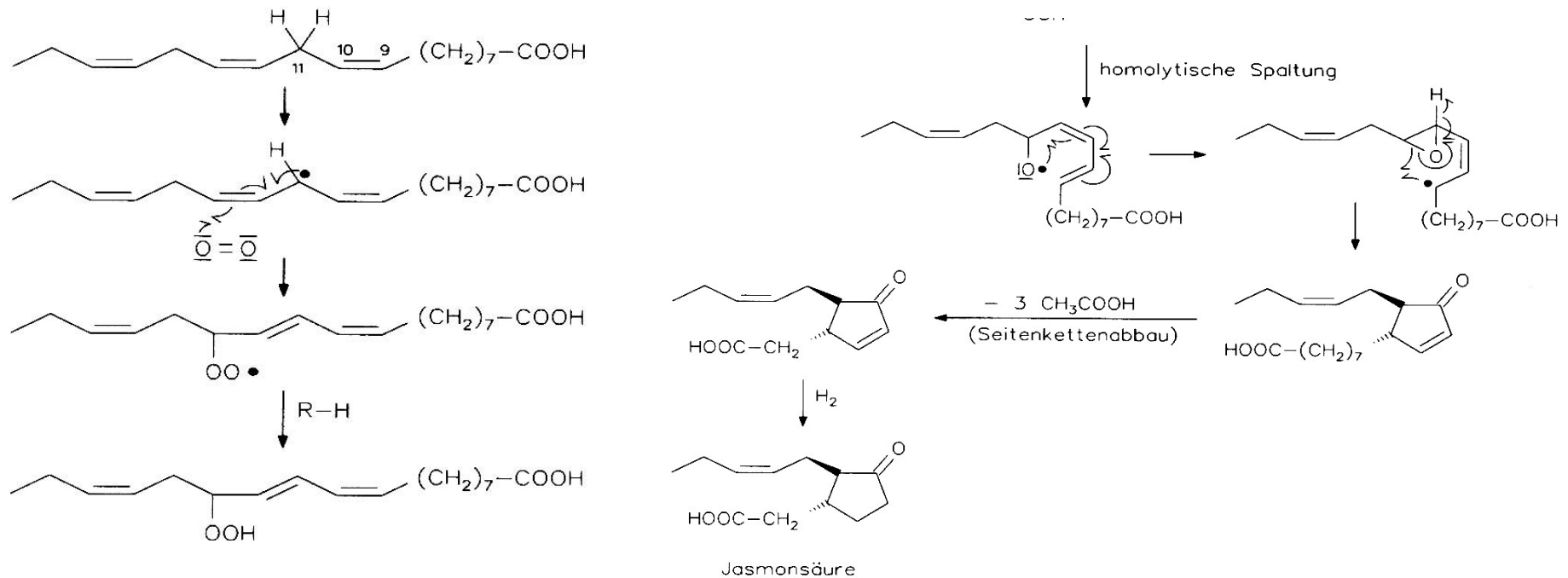
$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{Alkylrest}$

Phospholipid



Biosynthese von Jasmonsäure

Jasmonsäure ist ein wichtiger pflanzlicher Signalstoff, der bei Verletzung von Pflanzen gebildet wird.



Biosynthese von Prostaglandinen

biologisch hochaktiv

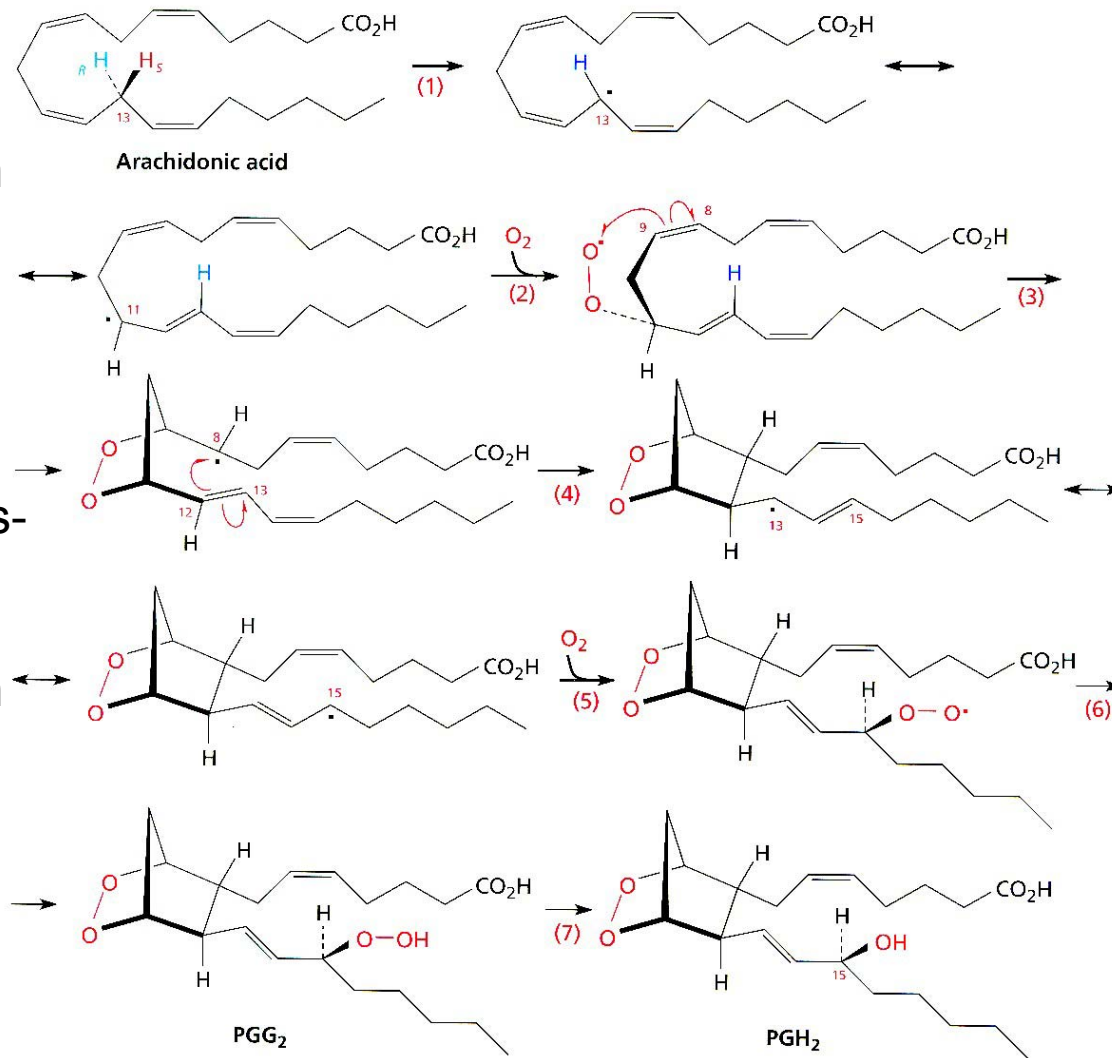
werden in vielen Geweben
von Säugetieren gebildet.

hemmen Kontraktion der
glatten Muskulatur

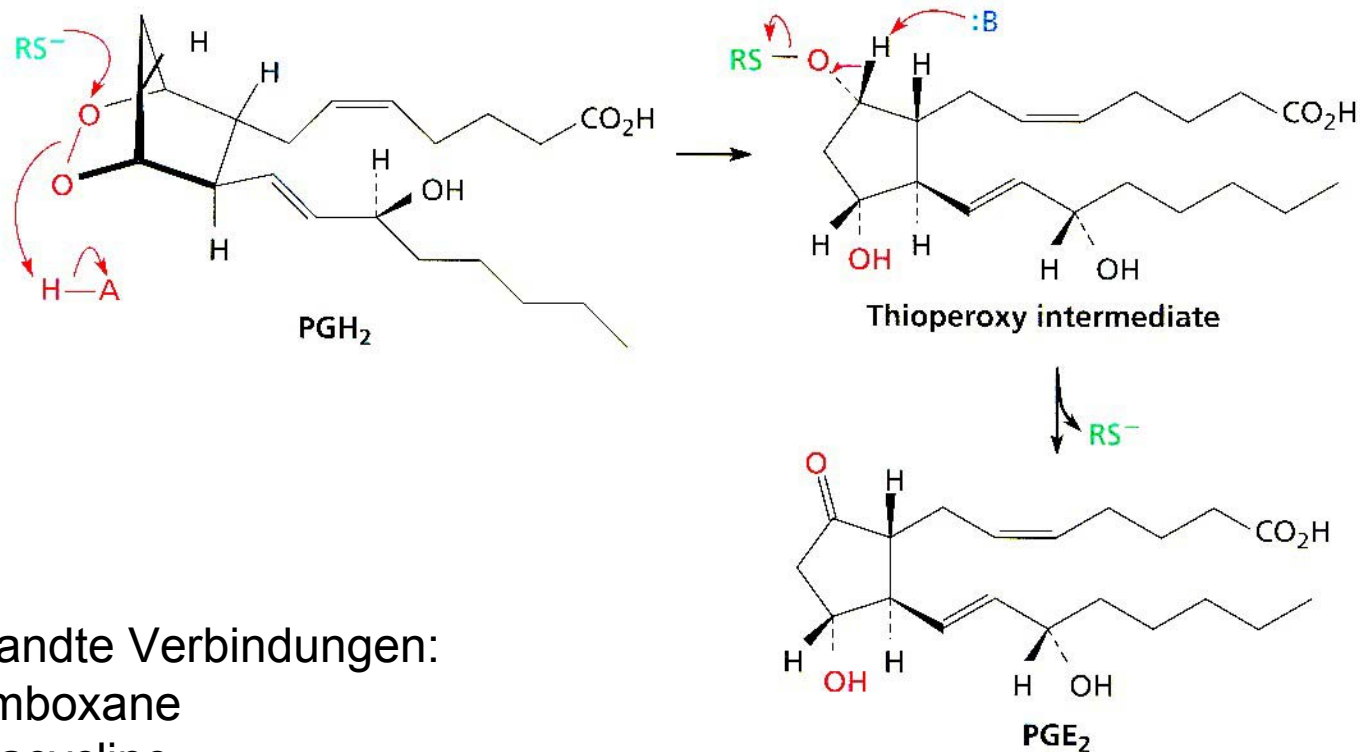
hemmen *in vitro* die Uterus-
kontraktion

wirken antiinflammatorisch

Biosynthese über
Cyclooxygenase

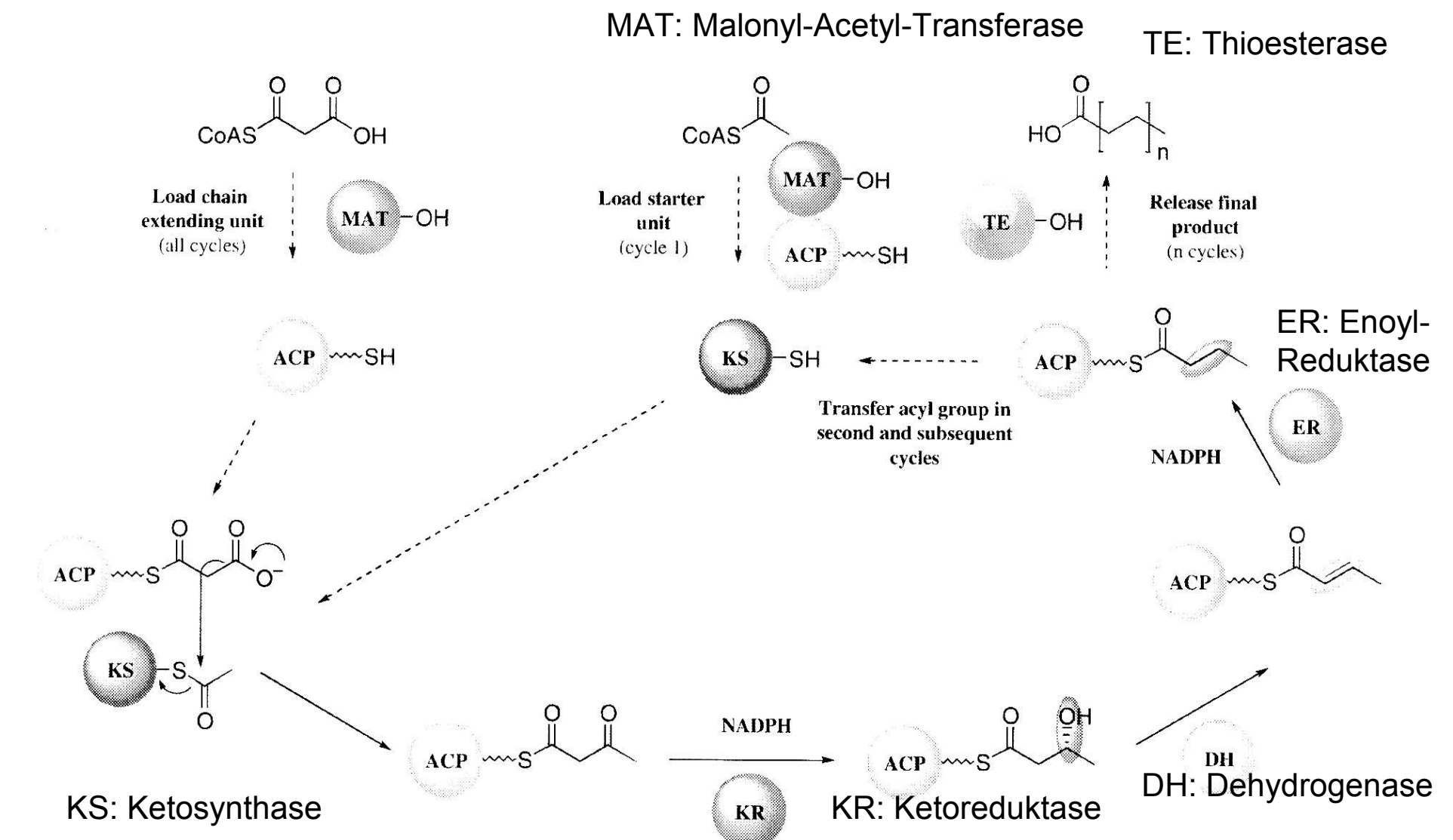


Biosynthese von Prostaglandinen



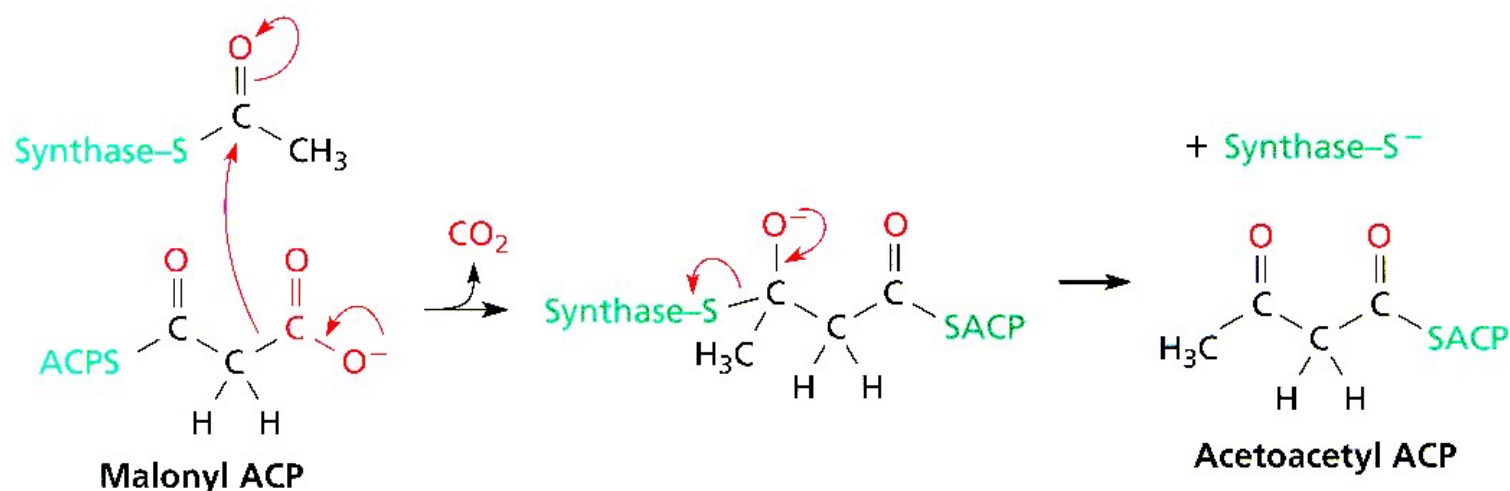
Verwandte Verbindungen:
Thromboxane
Prostacycline
Leukotriene

Biosynthese von Fettsäuren



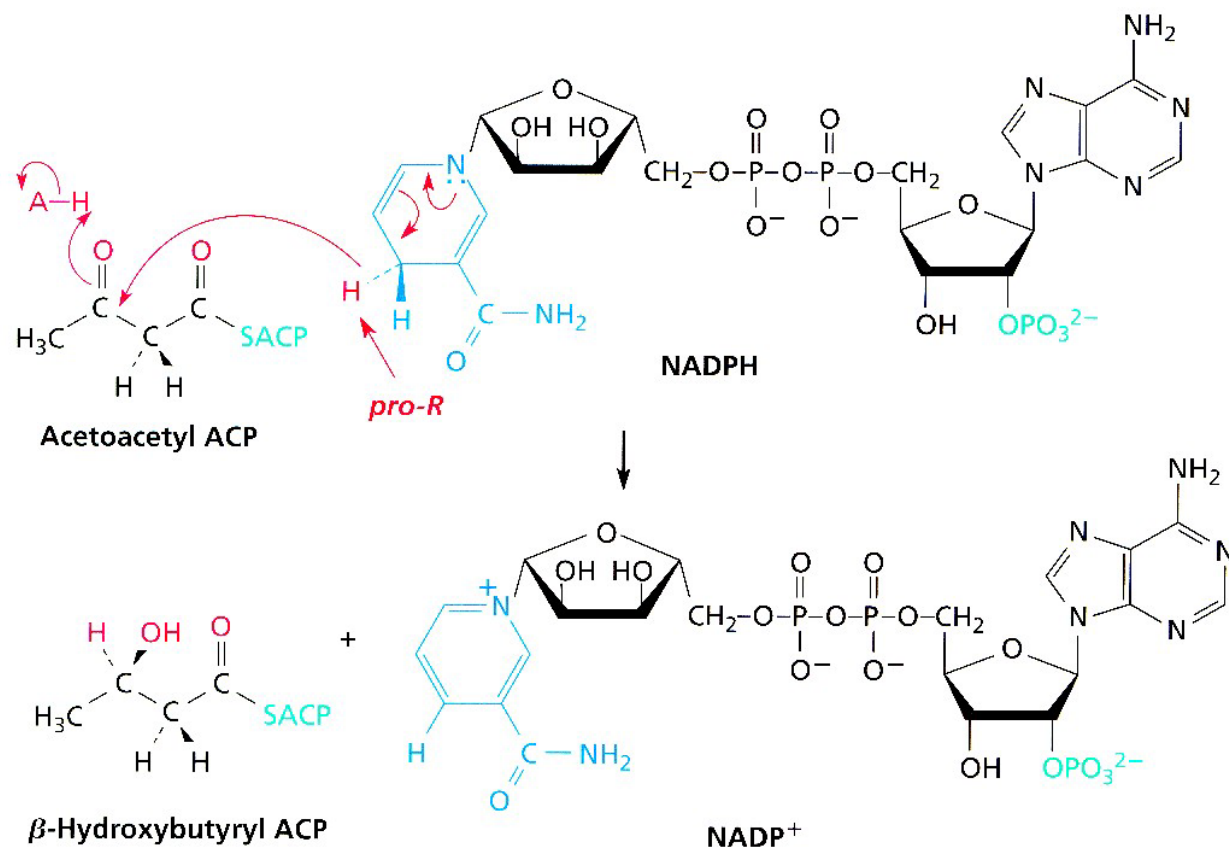
Biosynthese von Fettsäuren

Ketosynthese



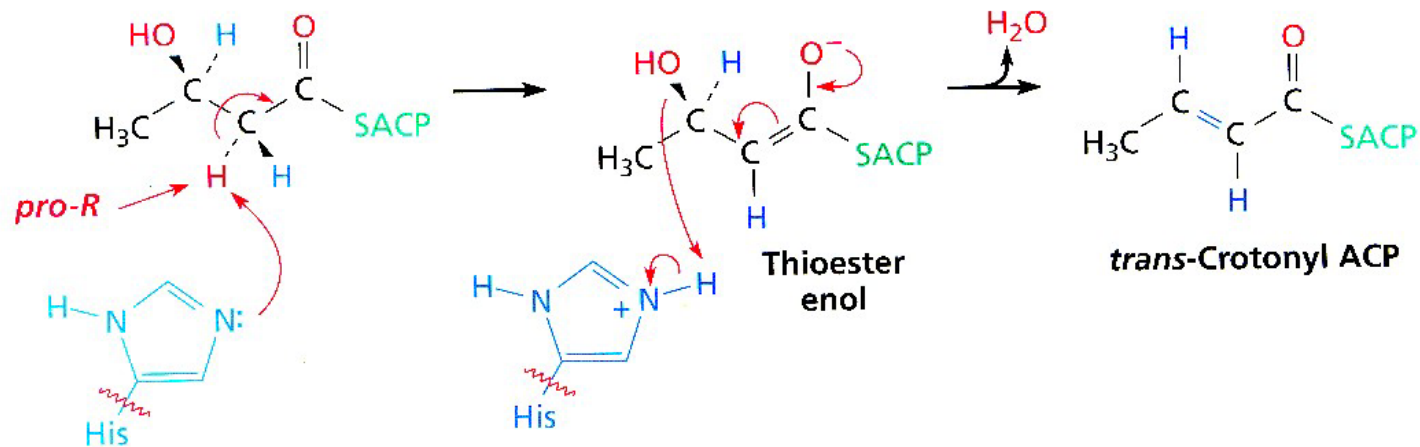
Biosynthese von Fettsäuren

Ketoreduktase



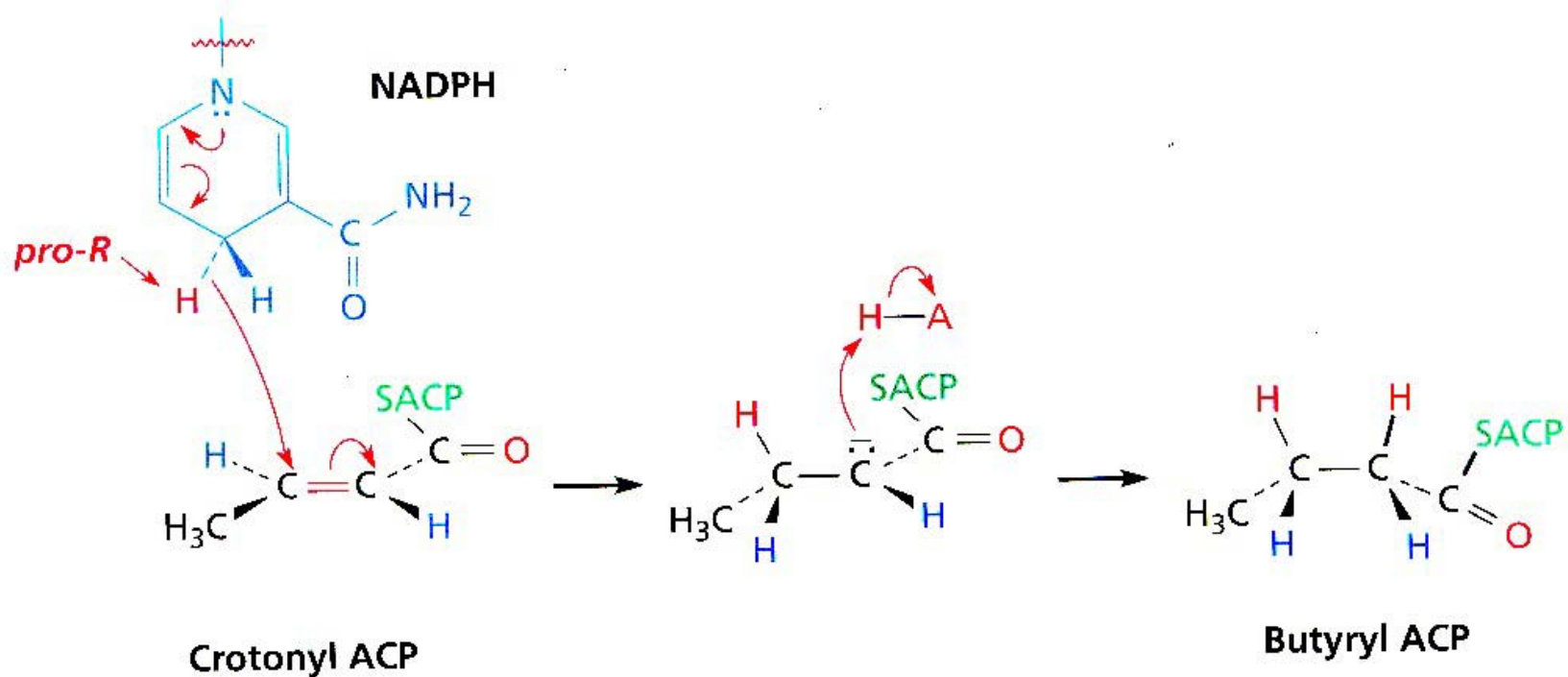
Biosynthese von Fettsäuren

Dehydrogenase



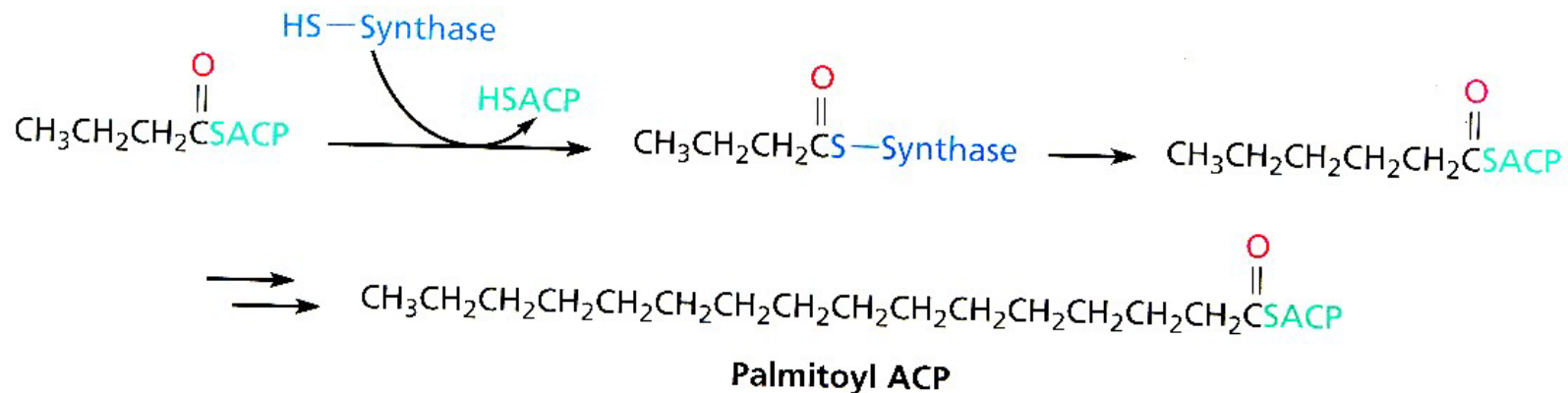
Biosynthese von Fettsäuren

Enoyl-Reduktase



Biosynthese von Fettsäuren

Kettenverlängerung und Thioesterase



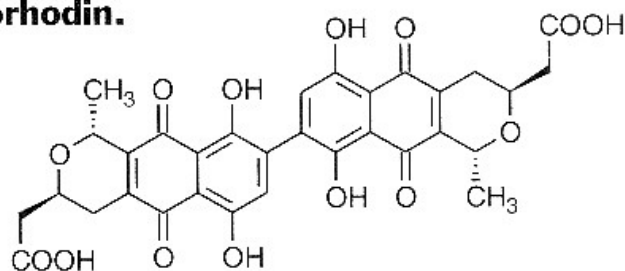
Es gibt zwei Typen von Fettsäure-Synthasen:

- Typ I: Alle Enzyme befinden sich in einem Enzymkomplex und führen mehrere Kettenverlängerungen aus (Säugetiere)
- Typ II: Enzyme sind getrennt (Bakterien)

Polyketide

Aromatische Polyketide:

Actinorhodin.

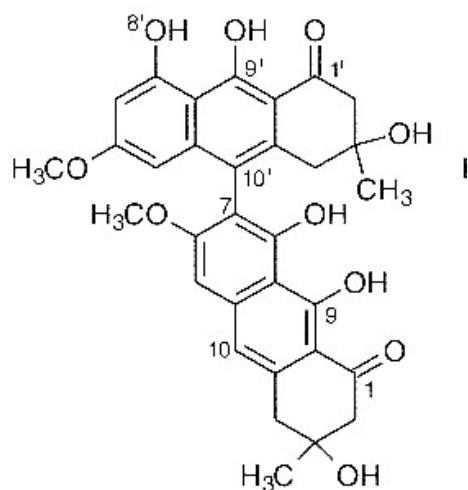


2 x Octaketid



S. coelicolor

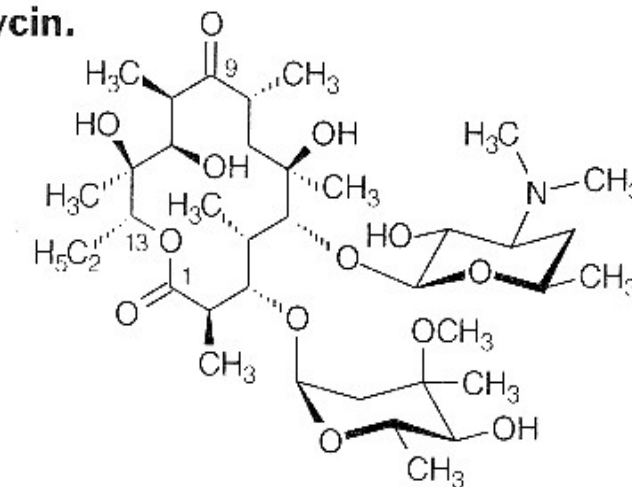
Phlegmacine.



Cortinarius odorifer
(Anisklumpfuß)

Aliphatische Polyketide:

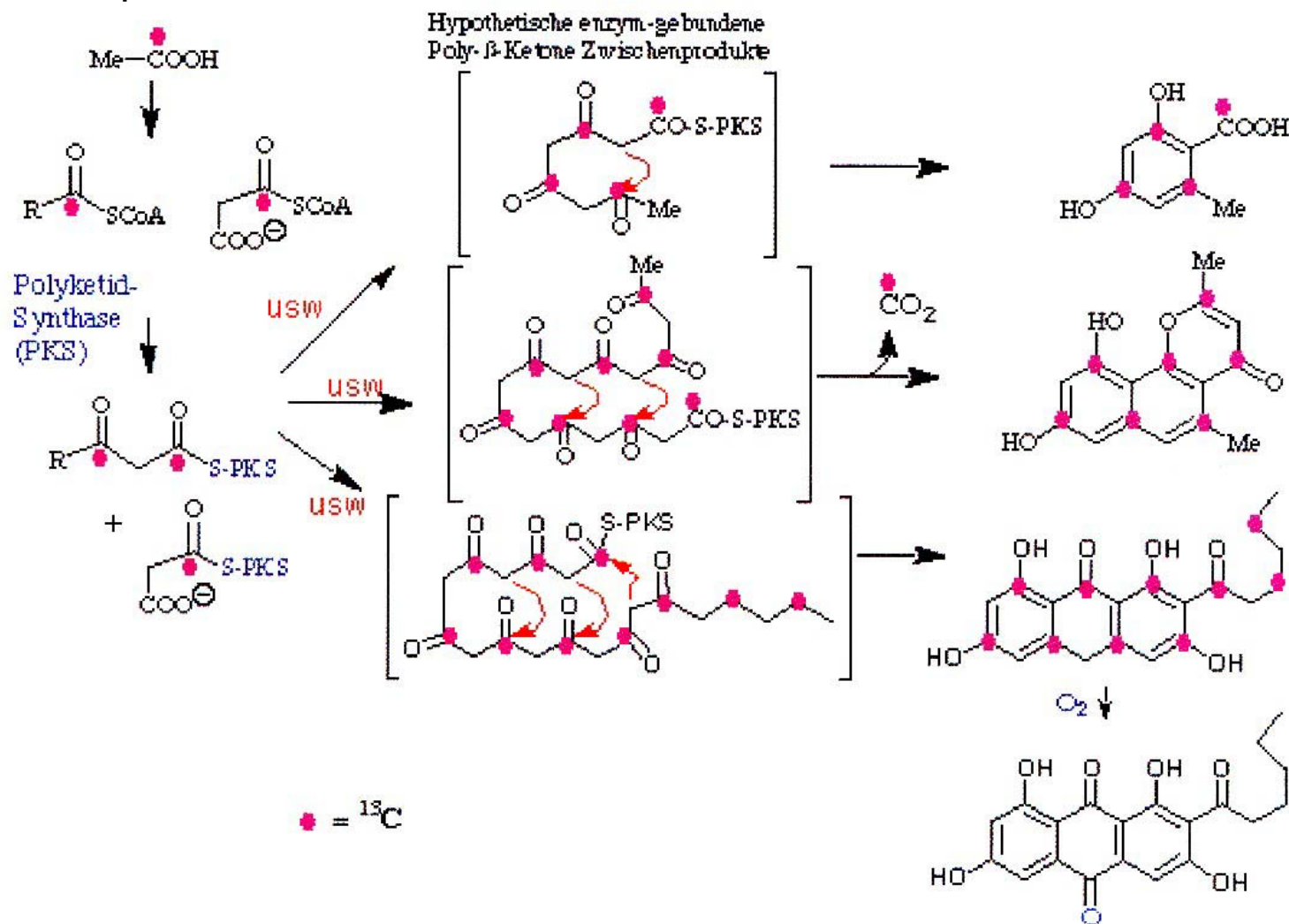
Erythromycin.



Saccharopolyspora erythraea

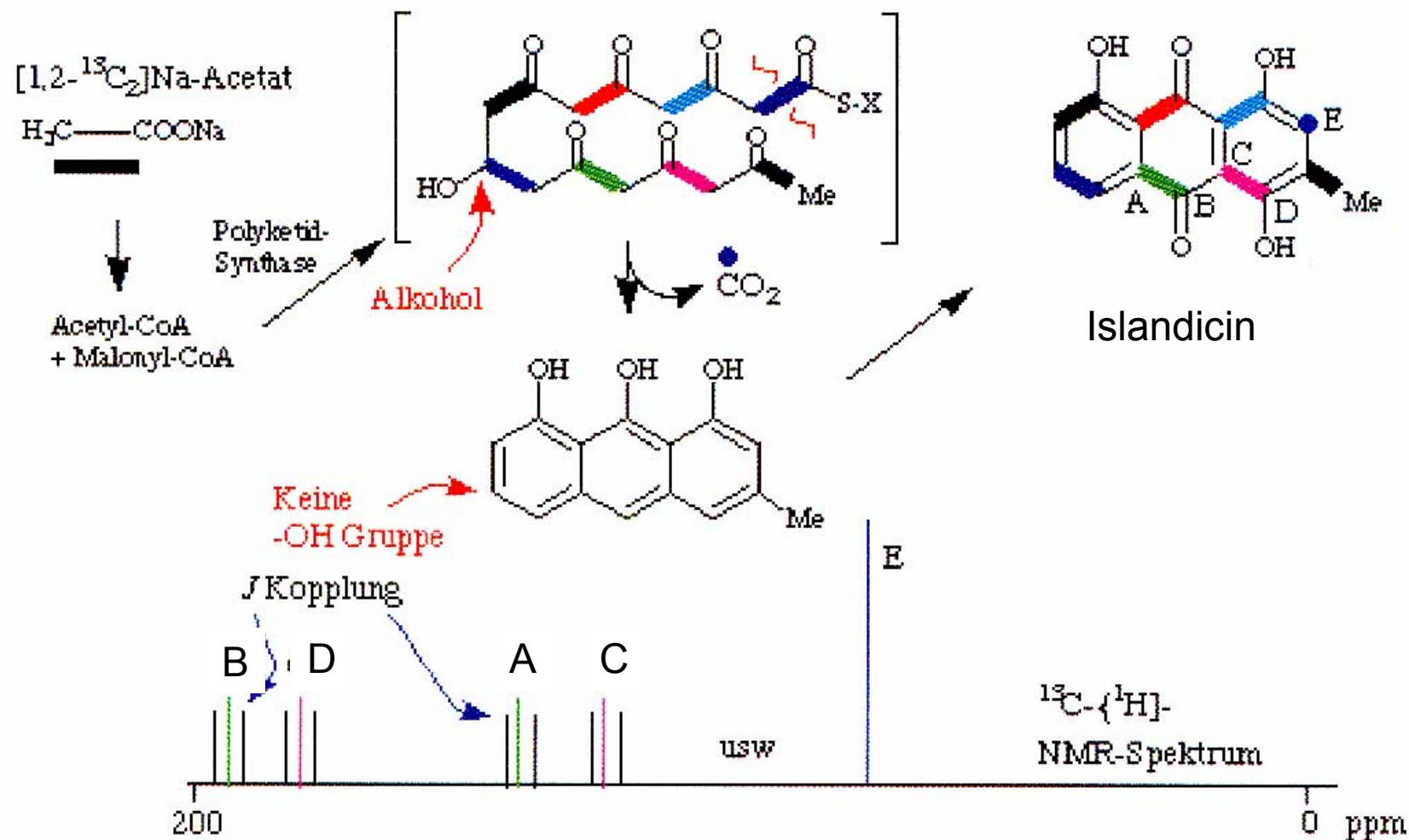
Biosynthese aromatischer Polyketide

Einbauexperimente:



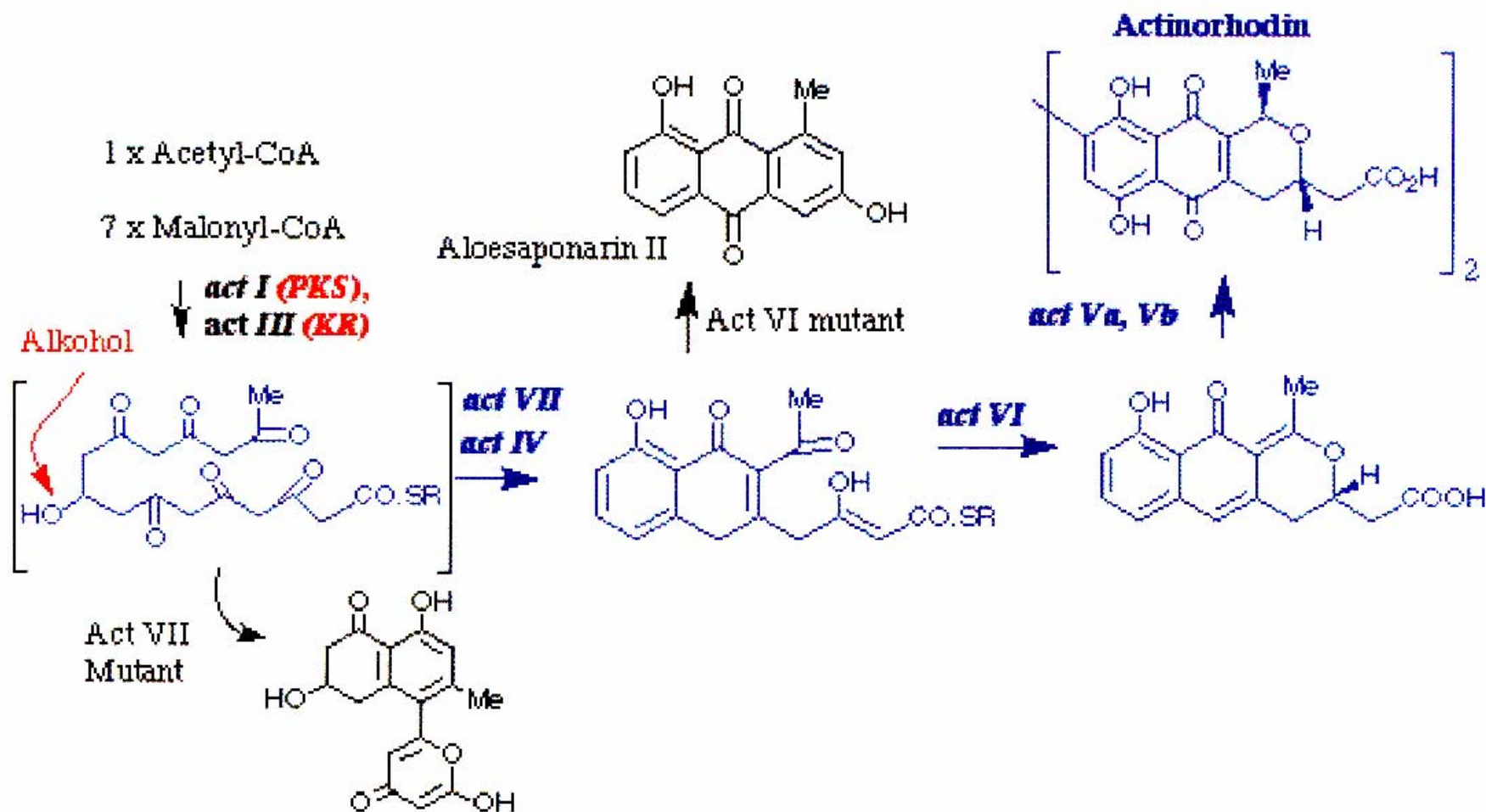
Biosynthese aromatischer Polyketide

Einbauexperimente:



Biosynthese aromatischer Polyketide

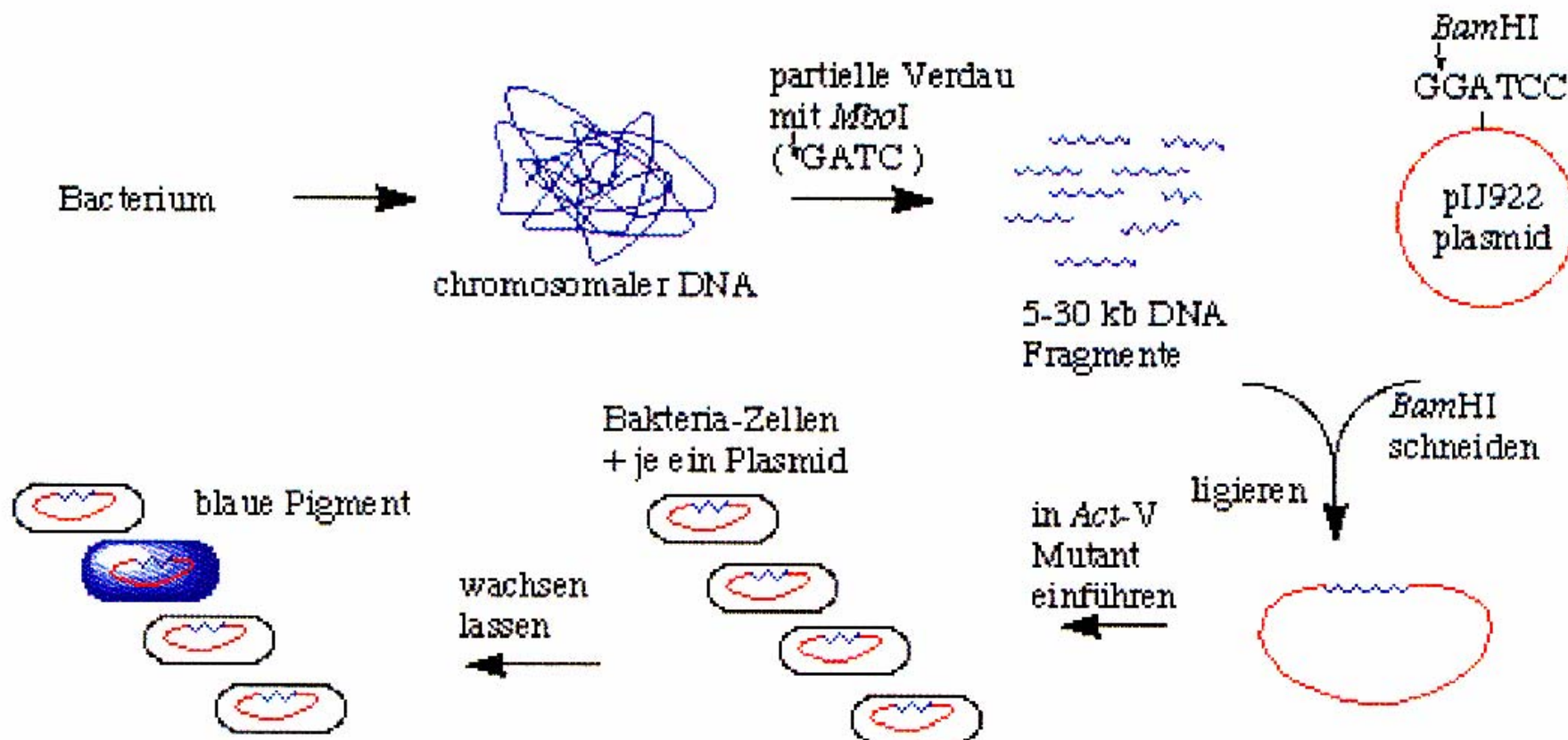
Actinorhodin – Biosynthese – Produktion von Seitenprodukten durch Mutanten



Biosynthese aromatischer Polyketide

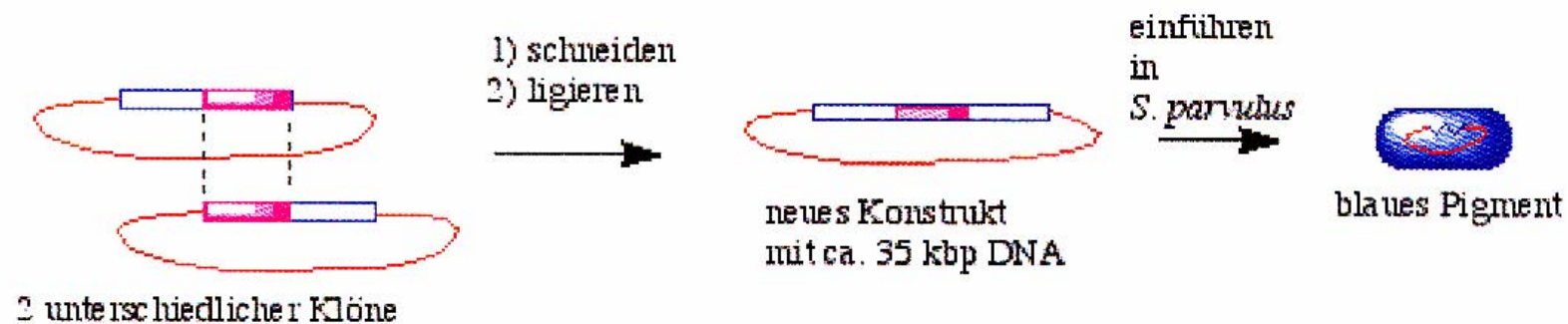
Actinorhodin – Molekularbiologische Untersuchung der Biosynthese

Komplementation von Mutanten

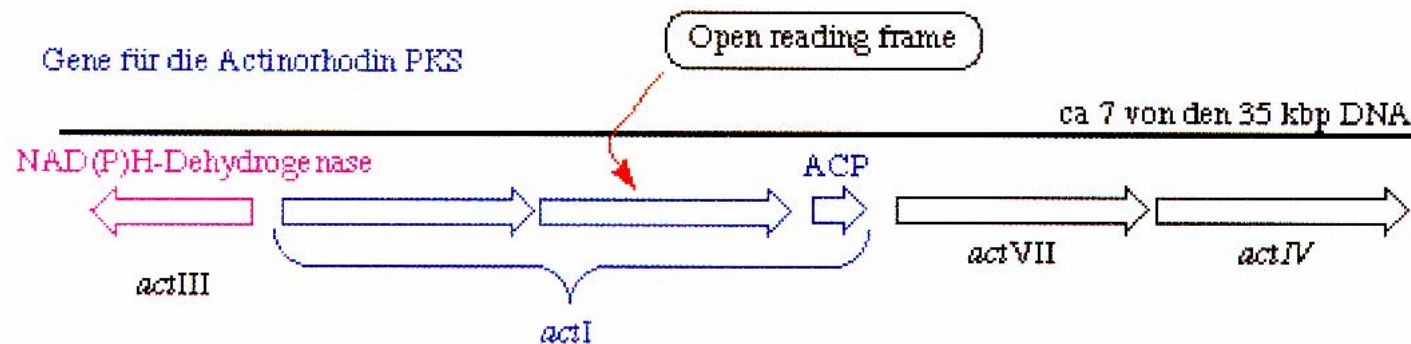


Biosynthese aromatischer Polyketide

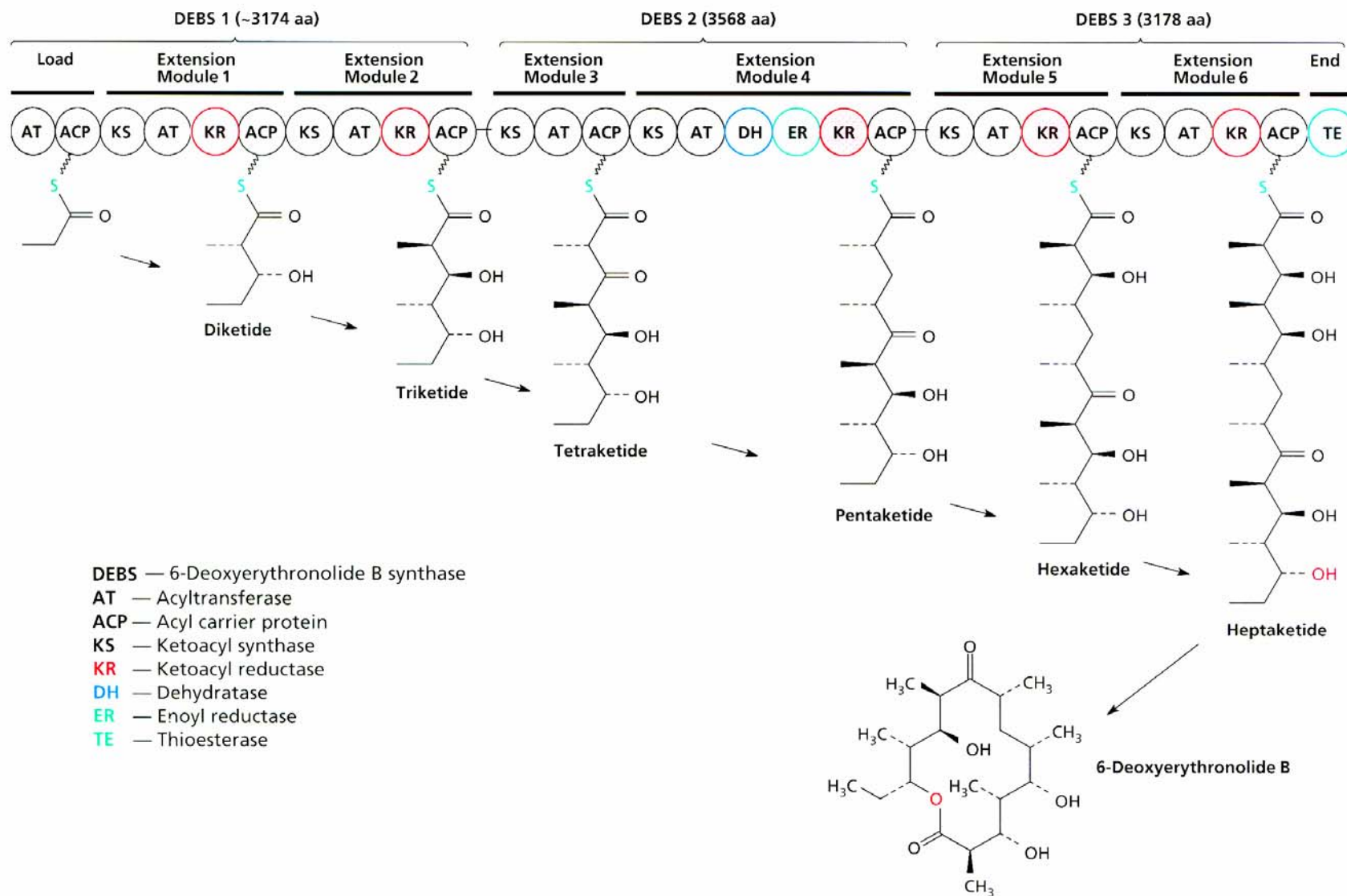
Actinorhodin – Molekularbiologische Untersuchung der Biosynthese



Sequenzierung der Umgebung um die Revertante ergibt Gencluster:

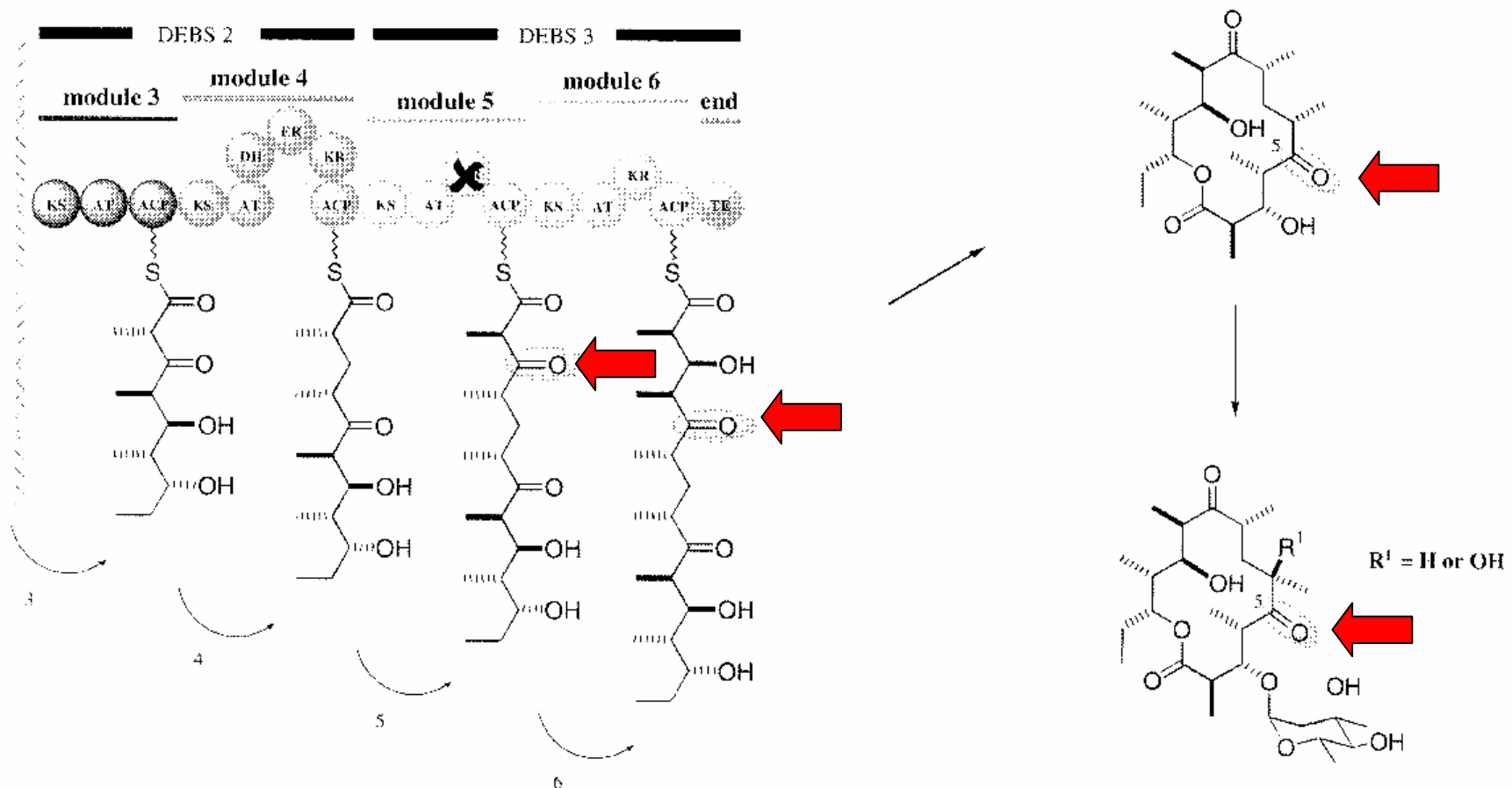


Biosynthese aliphatischer Polyketide - 6-Desoxyerythronolid B



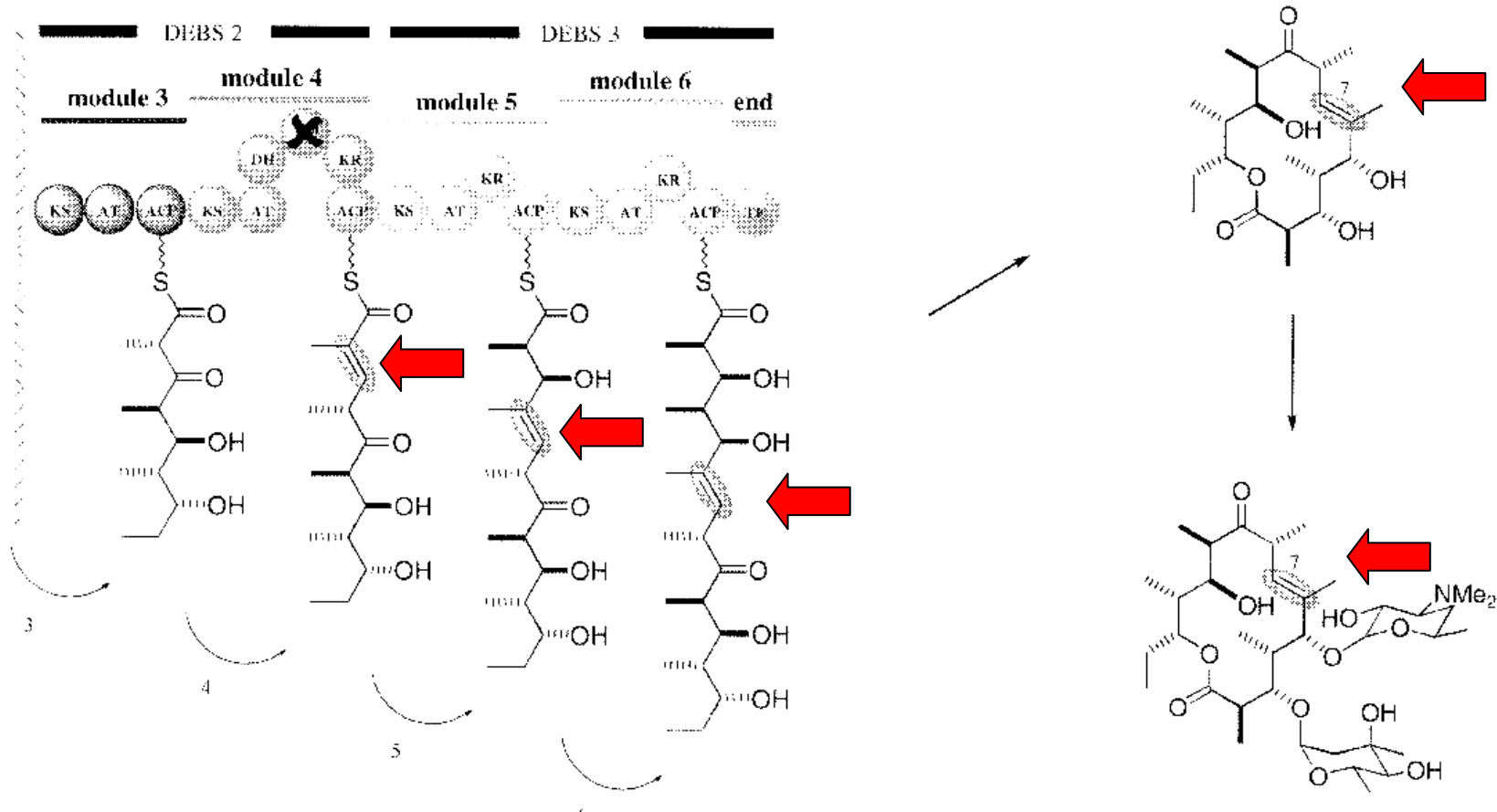
nichtnatürliche Naturstoffe – genetic engineering

Inaktivierung einzelner Schritte



nichtnatürliche Naturstoffe – genetic engineering

Inaktivierung einzelner Schritte

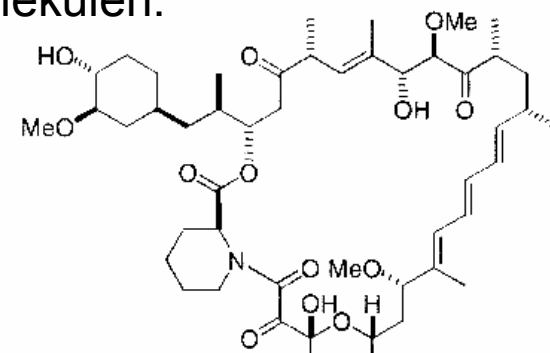


nichtnatürliche Naturstoffe – genetic engineering

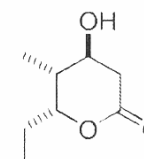
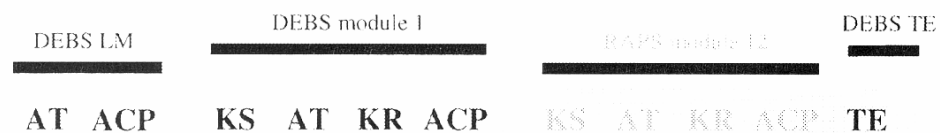
Mischung zweier Gencluster aus verschiedenen Molekülen:

6-Desoxyerythronolid B

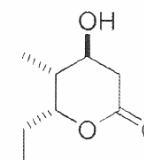
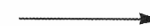
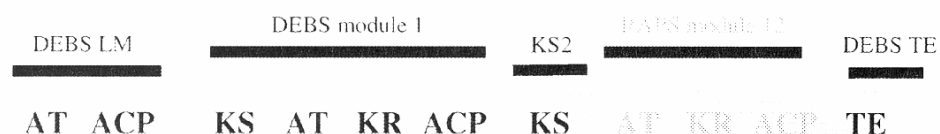
Rapamycin



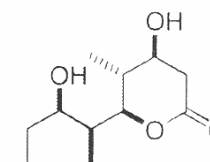
(a)



(b)

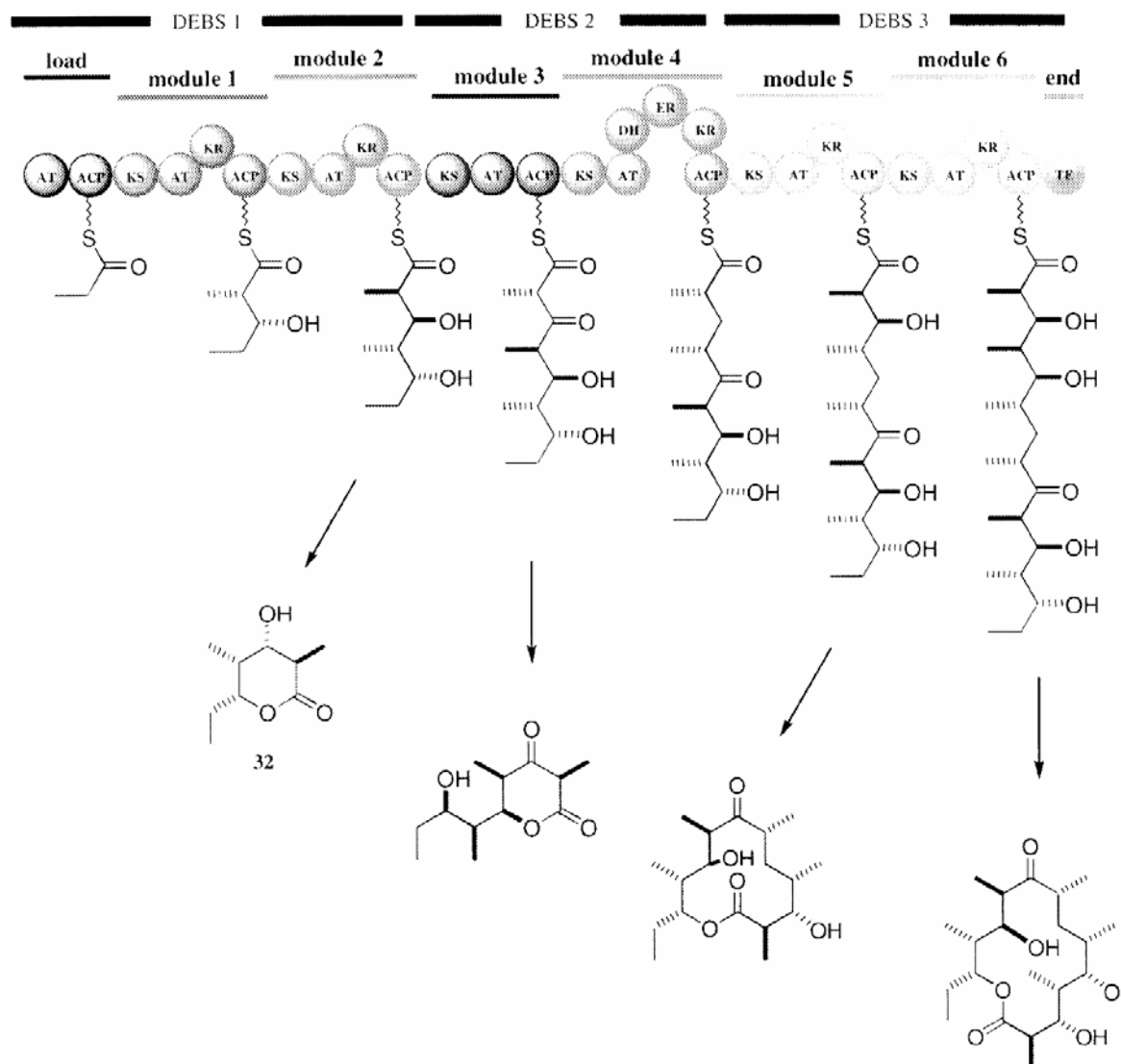


(c)



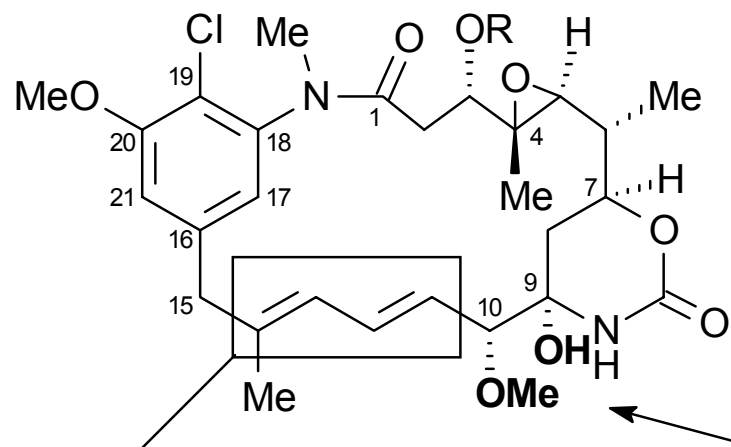
nichtnatürliche Naturstoffe – genetic engineering

Verschiebung
der Position
der Thioesterase:

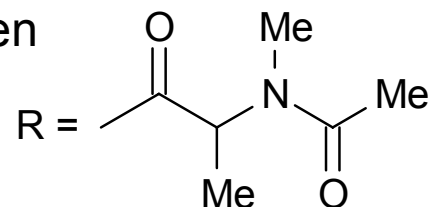


Aliphatische Polyketide – späte Schritte

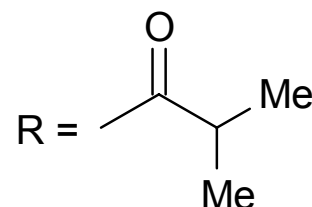
Späte Schritte – besondere Startereinheiten



$\Delta^{11,12}$ - und $\Delta^{13,14}$ -Doppelbindung
(ungewöhnliche Lage)



Maytansin

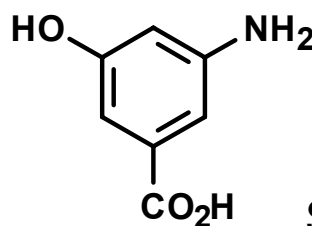


Ansamitocin P-3

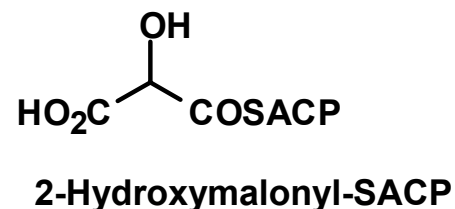
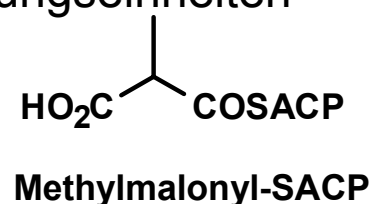
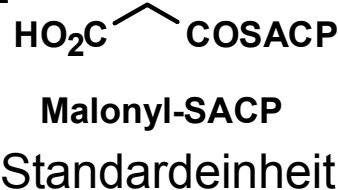
"Glykolateinheit"

Späte Schritte: Chlorierung, Carbamoylierung, Methylierung, Acylierung

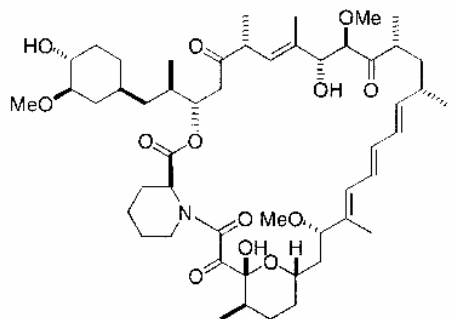
besondere Startereinheiten - Erweiterungseinheiten



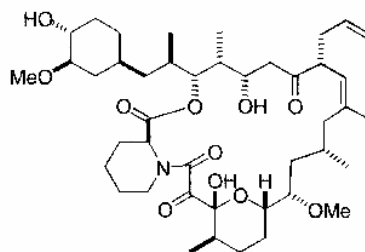
3-Hydroxyaminobenzoic acid



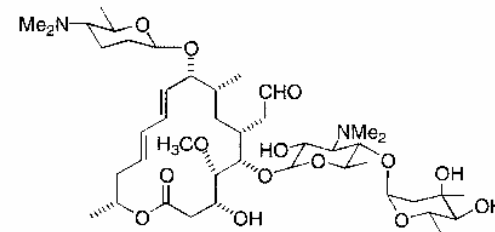
Aliphatische Polyketide – weitere Beispiele



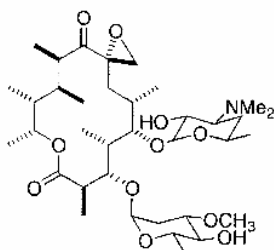
Rapamycin
18



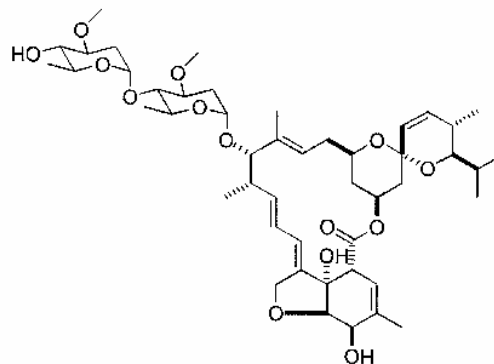
FK506
19



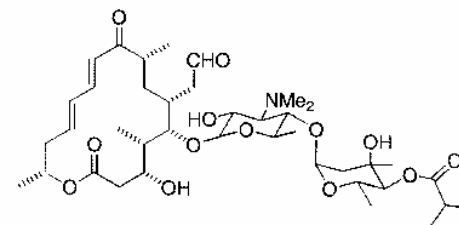
Spiramycin
20



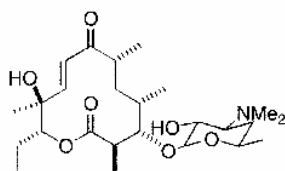
Oleandomycin
21



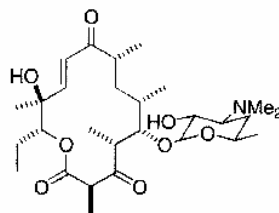
Avermectin B1b
22



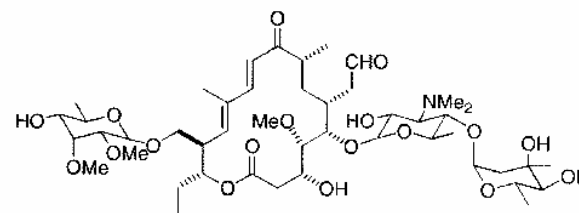
Niddamycin
23



Methymycin
24



Pikromycin
25

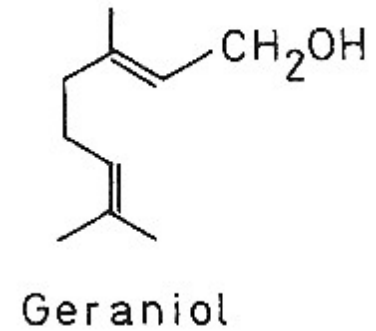


Tylosin
26

Terpene

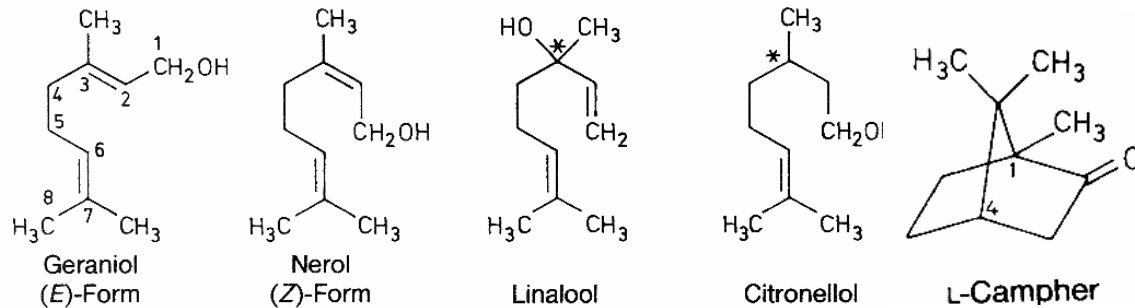


Monarda fistulosa
(Rosenmelisse)

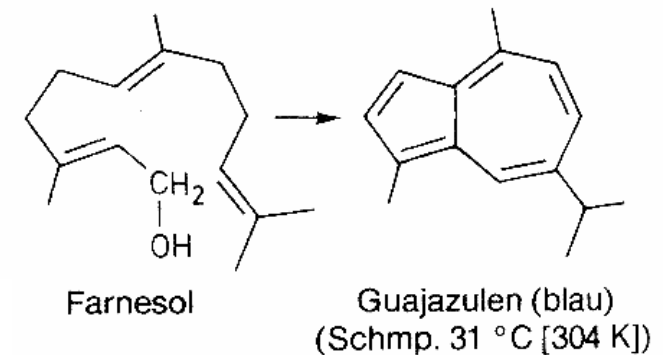


Terpene – Einteilung - Beispiele

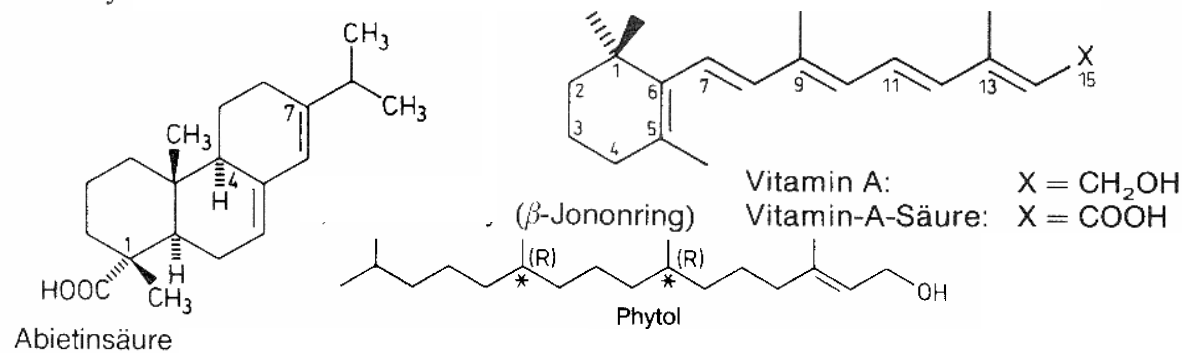
Monoterpene (10 C-Atome)



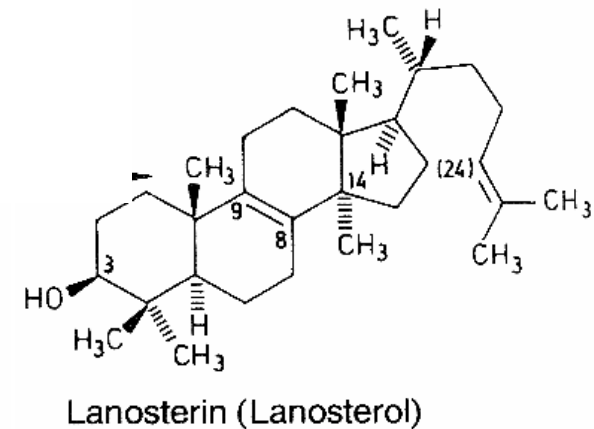
Sesquiterpene (15 C-Atome)



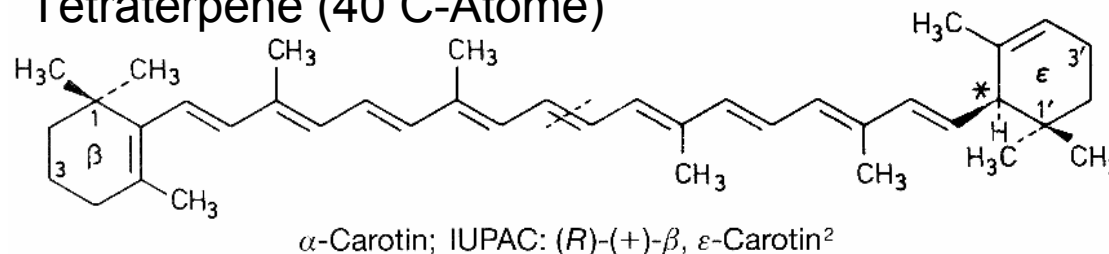
Diterpene (20 C-Atome)



Triterpene (30 C-Atome)



Tetraterpene (40 C-Atome)



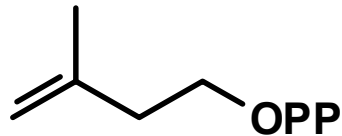
Terpene – Vorkommen

Tabelle 7.3-1. Terpene

Gruppe	Vorstufe	Struktur	Beispiele	Vorkommen	Anmerkung
Monoterpene (C ₁₀)	Geranyl-PP, manchmal Neryl-PP, Linalyl-PP	offenkettig monocyclisch bicyclisch tricyclisch	Geraniol Limonen α -Pinen, Kampfer Teresantol	} nur in <i>höheren Pflanzen</i>	flüchtig, charakteristischer Geruch. Meistens sauerstofffrei
Sesquiterpene (C ₁₅)	Farnesyl-PP, manchmal Nerolidyl-PP	offenkettig monocyclisch bicyclisch tricyclisch	Farnesol Curcumen Cadinen Cedren		
Diterpene (C ₂₀)	Geranylgeranyl-PP	offenkettig monocyclisch bicyclisch tricyclisch	Phytol Kaurinsäure Abietinsäure	} <i>Pflanzen, Pilze</i>	In Harzen und Balsamen. Häufig stark oxydiert. Gibberelinsäure (aus Kauren gebildet) ist ein Pflanzen-Wachstumsfaktor
Triterpene (C ₃₀)	Squalen	tetracyclisch	Steroide Sitosterin Cholesterin Ergosterol	Pflanzen, Tiere, Pilze	
Tetraterpene (C ₄₀)	Phytoen	bicyclisch	β -Carotin	Bakterien, Pflanzen Algen, Pilze	

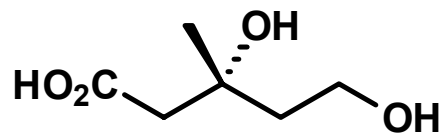
Terpene – Biogenese

Biosynthese aus Isopentenylpyrophosphat



Zwei Biosynthesewege zu Isopentenylpyrophosphat

über (*R*)-Mevalonsäure



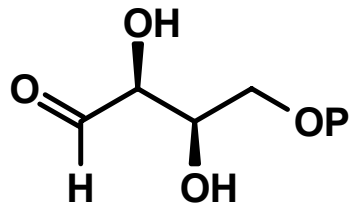
schon lange bekannt

verbreitet in Bakterien, Pflanzen (Sesqui-, Triterpene)

Pilzen und Tieren

in Pilzen (und Tieren) einziger Biosyntheseweg zu Terpenen

über 1-Desoxyxylulose-5-phosphat

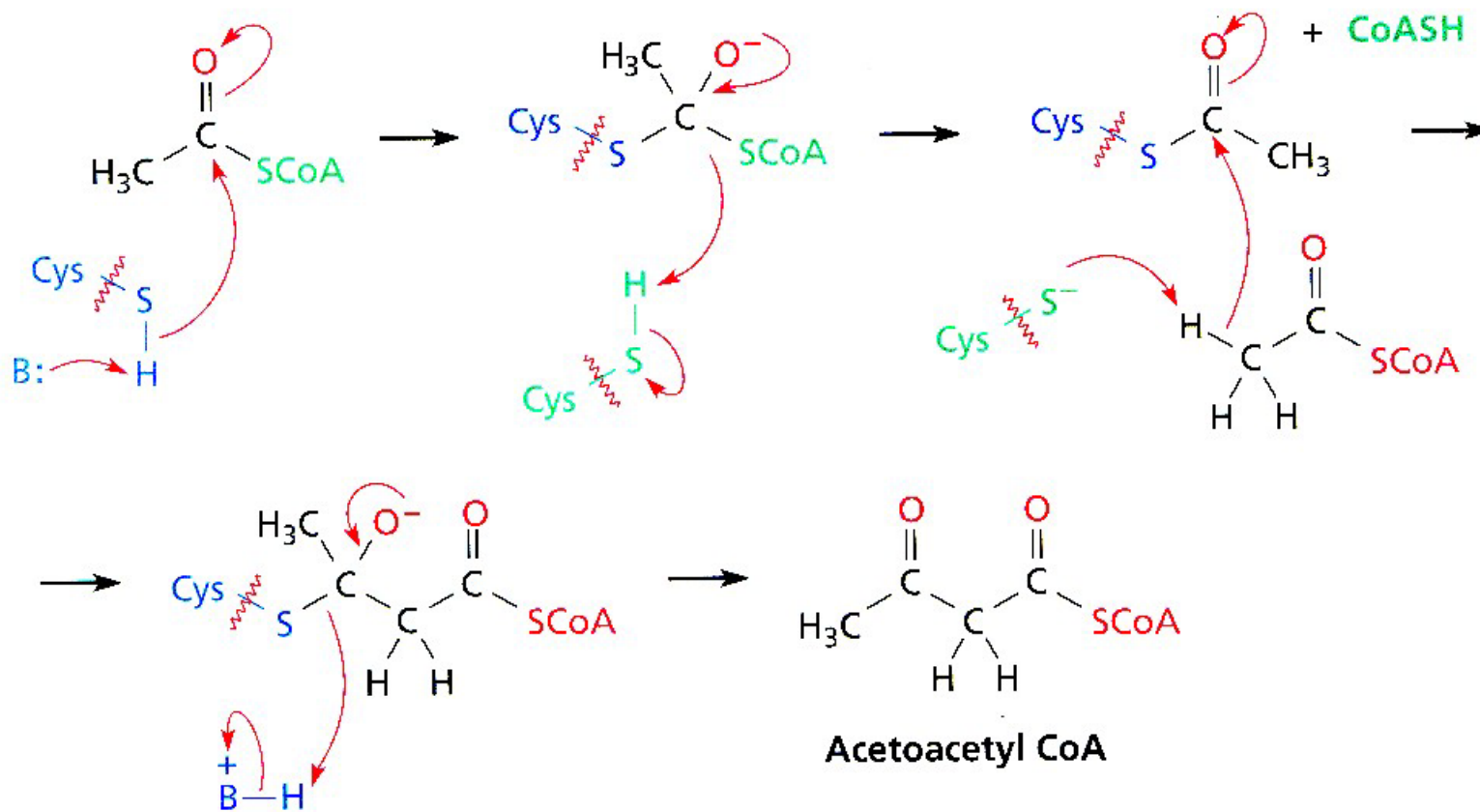


erst seit den 90er Jahren bekannt (Rohmer-Weg)

verbreitet in Bakterien, Grünalgen und den Chloroplasten Höherer Pflanzen (Mono-, Di- Tetraterpene)

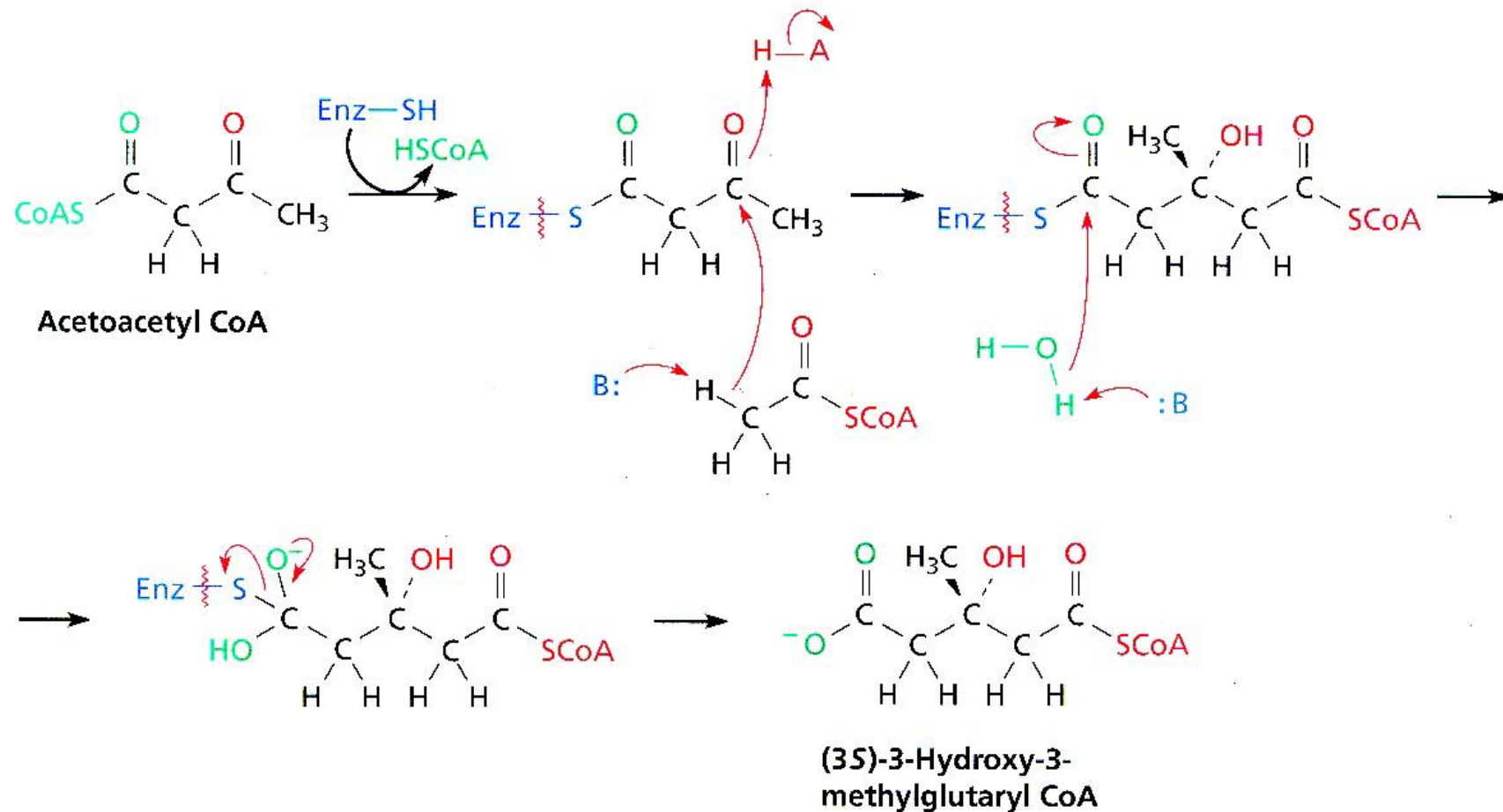
Terpenbiosynthese über Mevalonsäure

1. Schritt: Bildung von Acetoacetyl-CoA durch Acetoacetyl-CoA-Thiolase



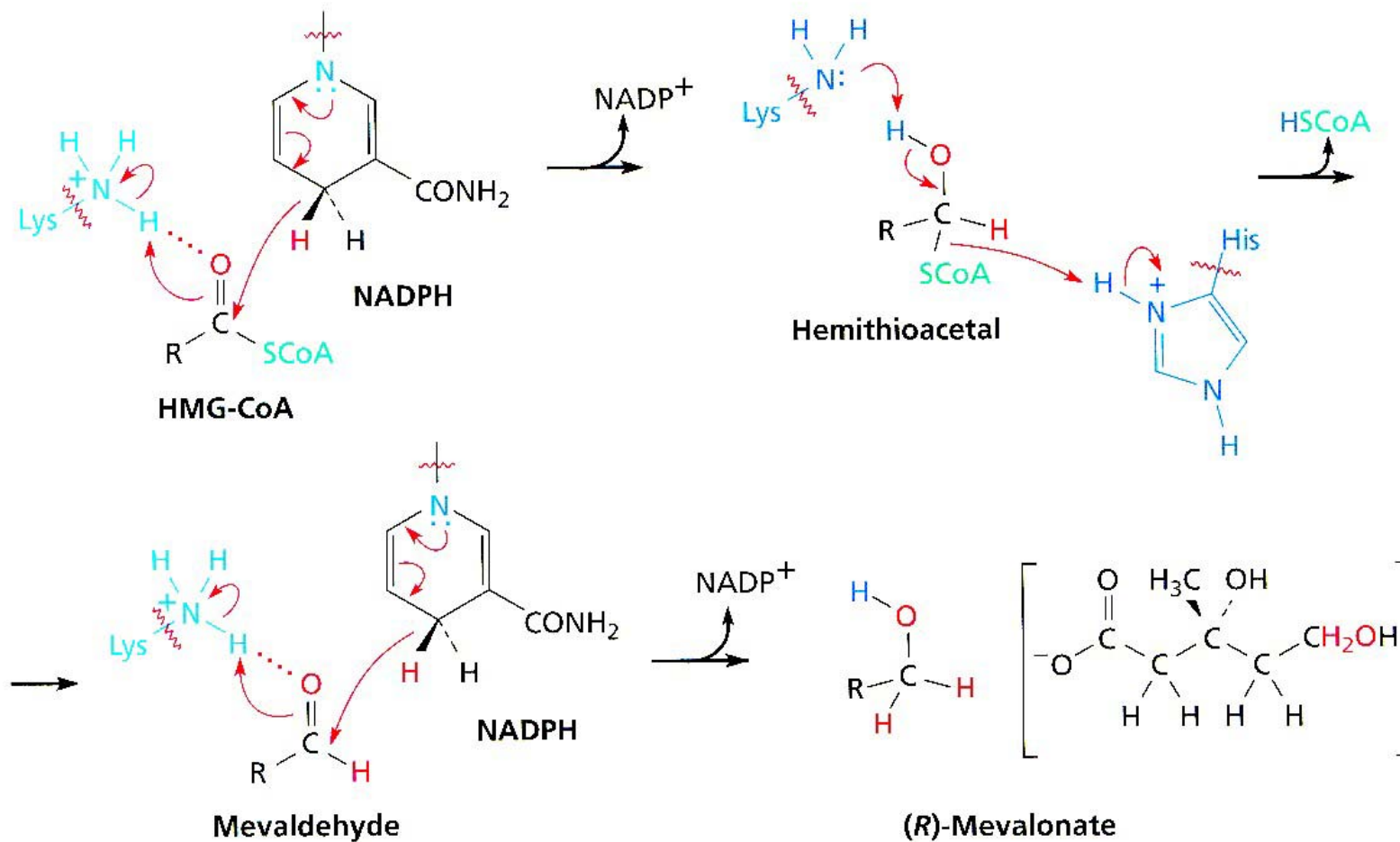
Terpenbiosynthese über Mevalonsäure

2. Schritt: Bildung von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA durch HMG-CoA-Synthase



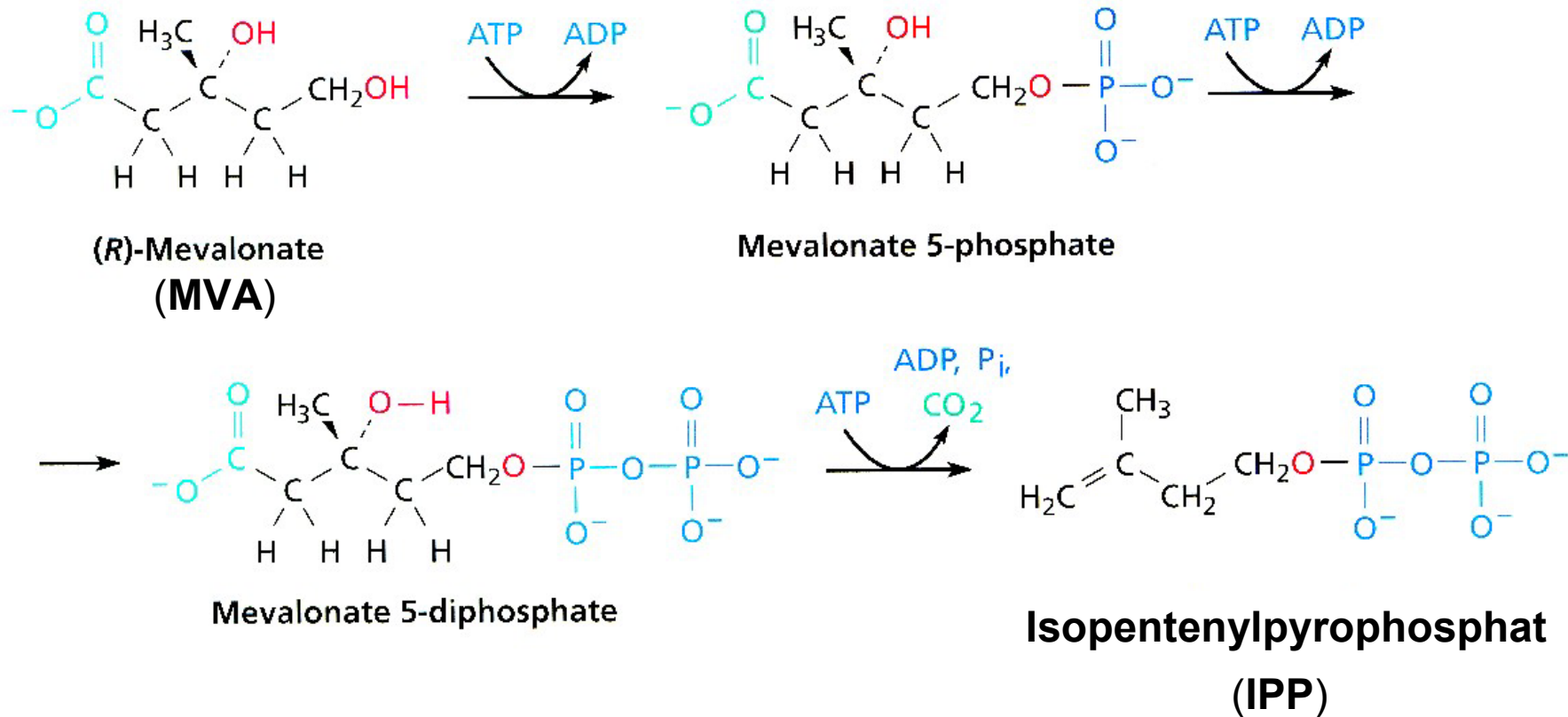
Terpenbiosynthese über Mevalonsäure

3. Schritt: Reduktion von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA durch HMG-CoA-Reduktase



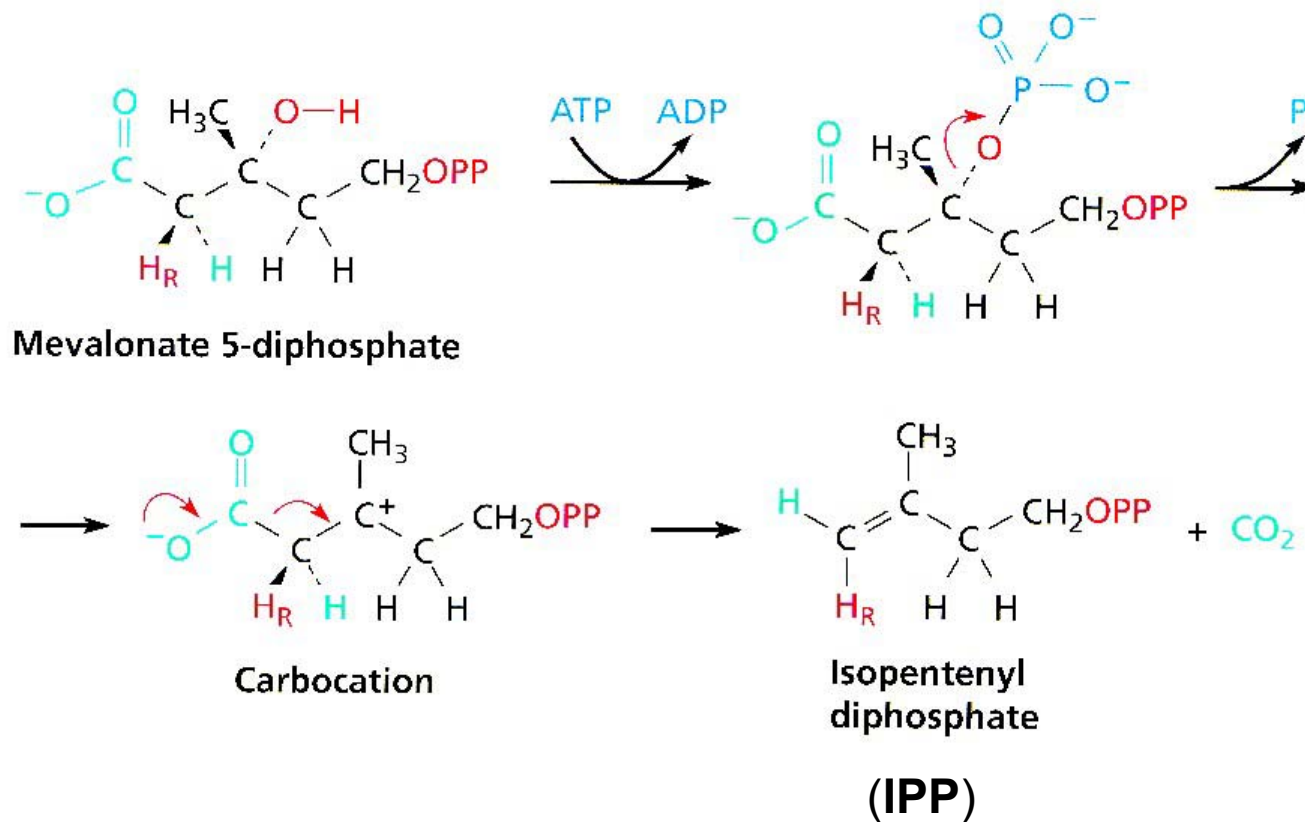
Terpenbiosynthese über Mevalonsäure

4. bis 6. Schritt: Phosphorylierung und Decarboxylierung

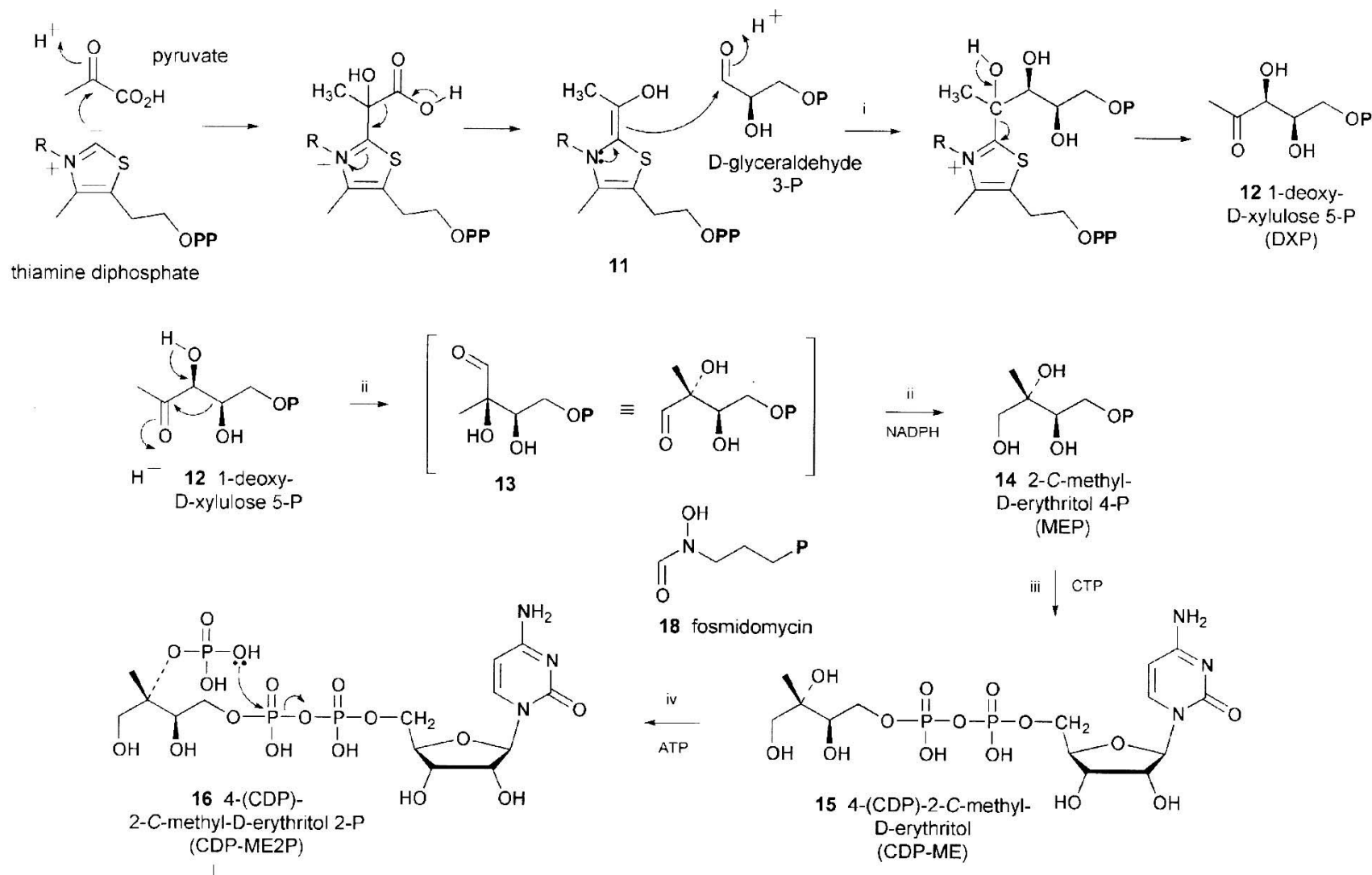


Terpenbiosynthese über Mevalonsäure

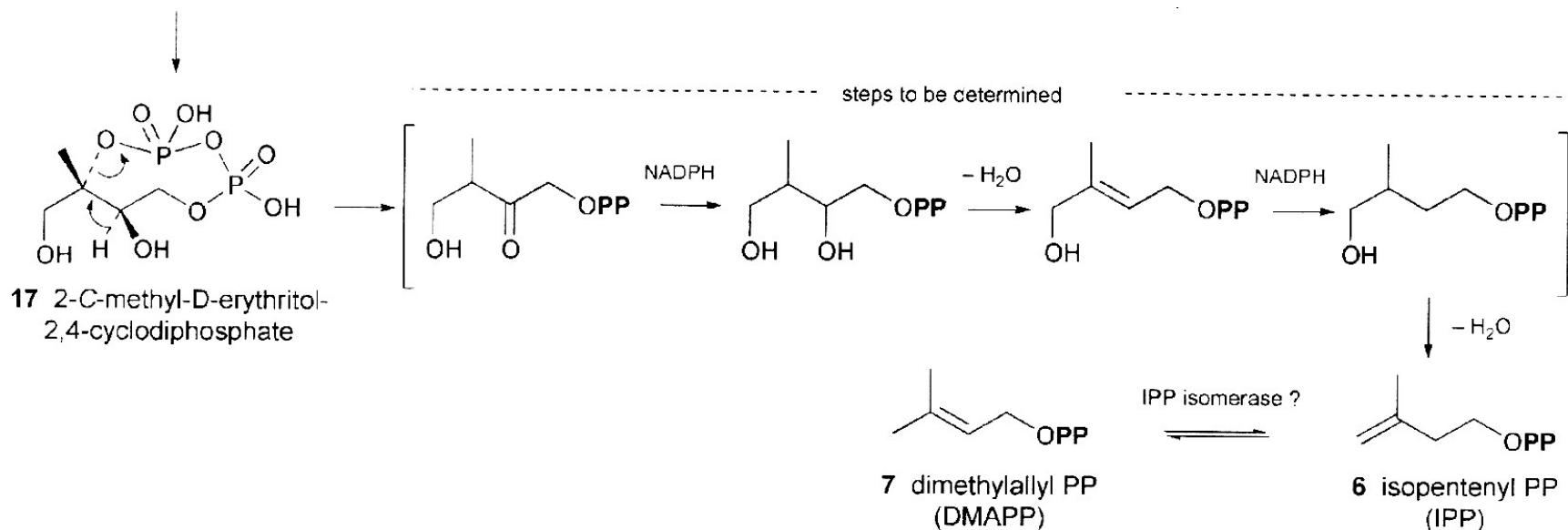
6. Schritt: Decarboxylierung von Mevalonsäure-5-pyrophosphat



Terpenbiosynthese über 1-Desoxyxylulose-5-phosphat

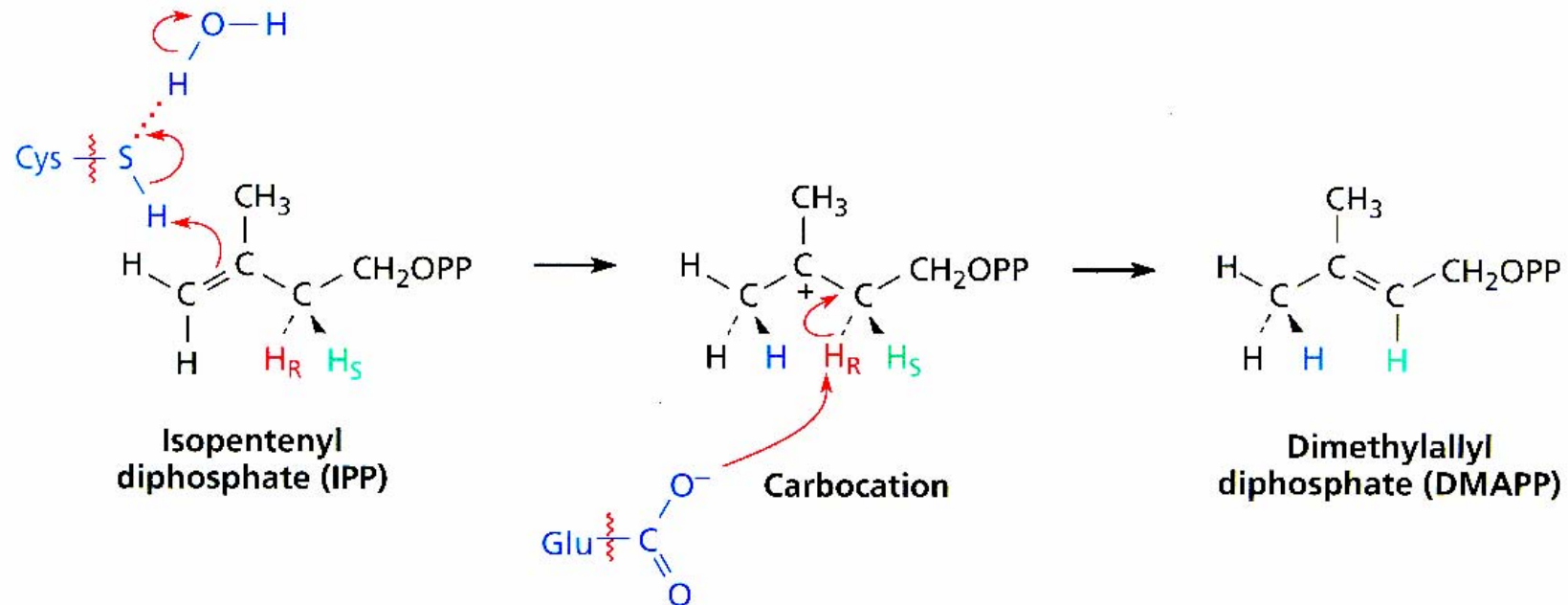


Terpenbiosynthese über 1-Desoxyxylulose-5-phosphat



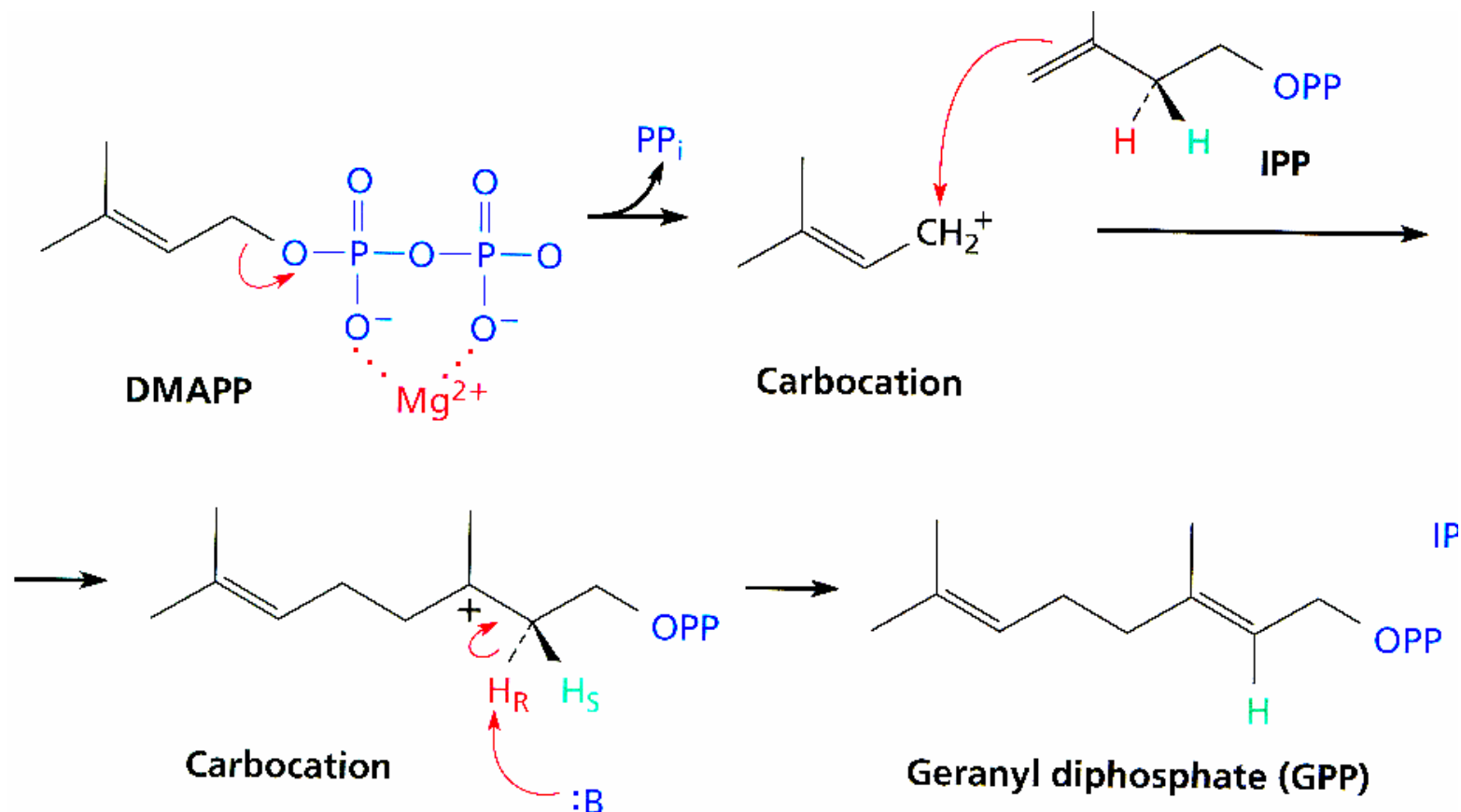
Terpene – Biosynthese von Dimethylallylpyrophosphat

Isomerisierung von IPP durch IPP-Isomerase



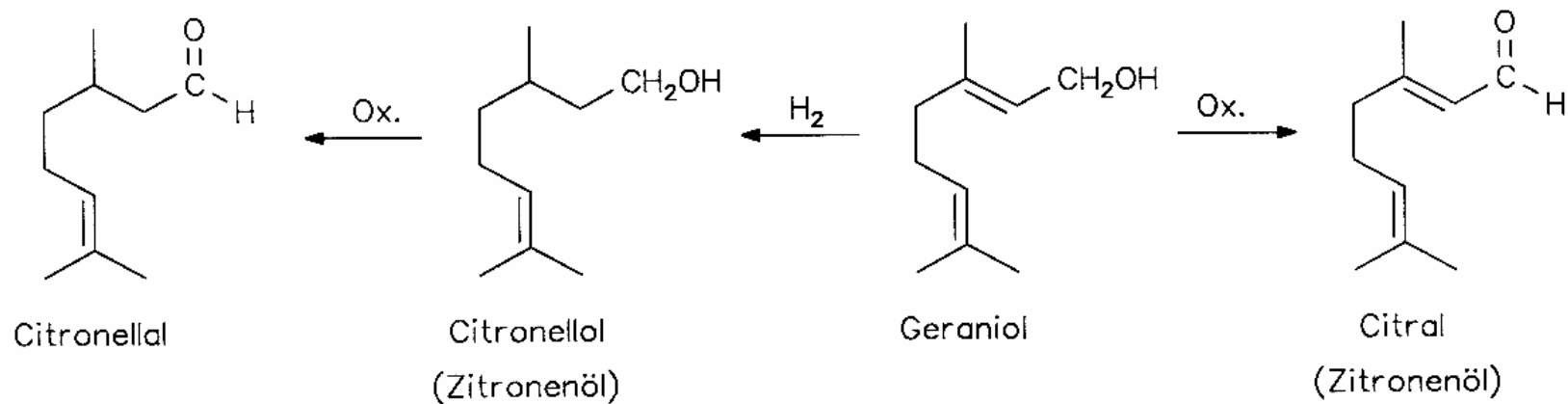
Biosynthese von Monoterpenen

Biosynthese von Geranylpyrophosphat

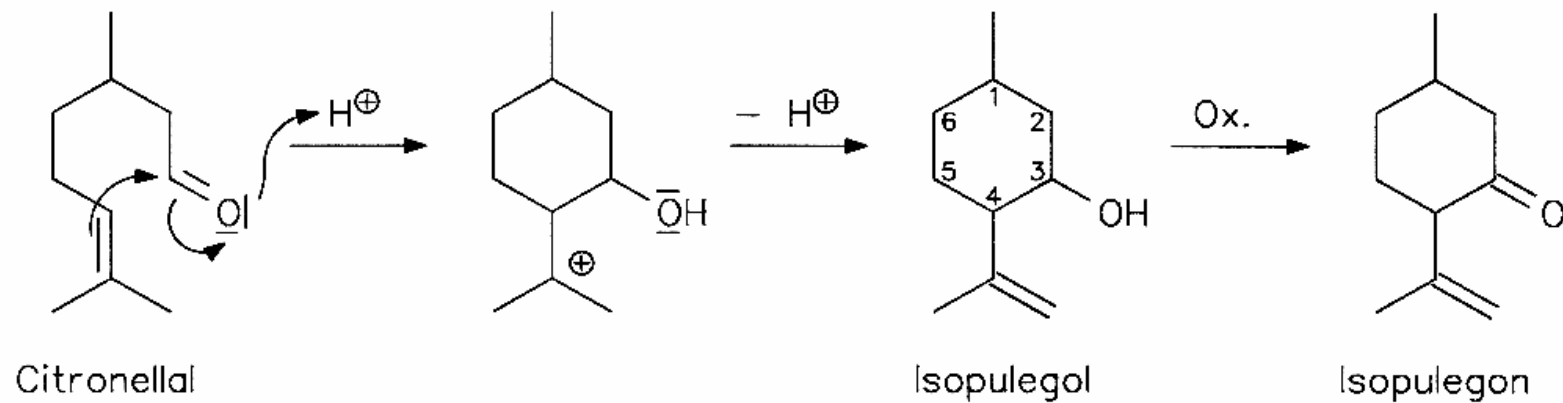


Biosynthese von Monoterpenen

Lineare Terpene



Cyclische Terpene



Biosynthese von Monoterpenen

Biosynthese cyclischer Monoterpene

