

# Georg Schneider Pharmazeutische Biologie



**Wissenschaftsverlag**  
Bibliographisches Institut

Pharmazeutische  
Biologie



# Pharmazeutische Biologie

von

Prof. Dr. Georg Schneider

*Institut für Pharmazeutische Biologie  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main*

*2., neu bearbeitete und erweiterte Auflage*



Y075851



**Bibliographisches Institut Mannheim/Wien/Zürich**  
B.I.-Wissenschaftsverlag

CIP-Kurztitelaufnahme der Deutschen Bibliothek

**Schneider, Georg:**

Pharmazeutische Biologie / von Georg Schneider. -

2., neu bearb. u. erw. Aufl. - Mannheim; Wien;

Zürich: Bibliographisches Institut, 1985.

ISBN 3-411-01666-3



Alle Rechte, auch die der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Werkes darf ohne schriftliche Einwilligung des Verlages in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren), auch nicht für Zwecke der Unterrichtsgestaltung, reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

© Bibliographisches Institut, Zürich 1985

Druck und Bindearbeit: Hain-Druck GmbH, Meisenheim/Glan

Printed in Germany

ISBN 3-411-01666-3

## Vorwort

Nur wenige Bereiche der belebten Natur bleiben von der Gewinnung von Arzneistoffen und anderen Produkten mit pharmazeutischem Bezug ausgenommen, z.B. Moose. Die Anzahl dieser biogenen Stoffe ist bedeutend; ihr Anteil an der Gesamtheit der bislang beschriebenen Naturstoffe ist jedoch vergleichsweise bescheiden. Trotz der allseitigen Forschungsaktivitäten wachsen die Kenntnisse über sie weniger sprunghaft als bei der Naturstoffchemie, weil die Prüfungen auf Eignung einer hohen Zuwachsrates limitierend im Wege stehen. So bleibt die Pharmazeutische Biologie in ihren wesentlichen Bereichen noch eher überschaubar als ihre Nachbardisziplinen.

Das vorliegende Buch versucht das Stoffgebiet in seiner Vielgestaltigkeit von Themen der Grundlagenforschung und angewandten Wissenschaft auf engem Raum darzustellen. Im Allgemeinen Teil, in dem u.a. die für den Aufbau von sekundären Verbindungen wichtigen Stoffwechselwege, die Gewinnung von Drogen, die Züchtung, die Bedeutung der vergleichenden Naturstoffchemie und die Prinzipien der Untersuchung von Drogen abgehandelt werden, wurde besonderer Wert auf die Besprechung möglichst aktueller Beispiele gelegt. Der Spezielle Teil faßt biogenetisch verwandte Stoffe in Kapiteln zusammen, soweit dies sinnvoll erscheint. Gemeinhin geläufige, biogenetisch nicht einheitliche Stoffklassen werden übernommen, z.B. ätherische Öle, Antibiotika, Hormone und Vitamine. Drogen mit ausschließlich industrieller Bedeutung finden überwiegend Berücksichtigung, ebenso heutzutage ungebräuchliche Drogen mit kulturhistorischer Bedeutung. Eine Besprechung der derzeitigen Modedrogen erfolgt nicht angesichts der Wirkstoffproblematik. Das besondere Augenmerk galt der Einarbeitung neuer Forschungsergebnisse bei pflanzlichen Drogen. Schließlich sei erwähnt, daß ein wichtiges Anliegen darin bestand, Angaben über Gewinnungsverfahren und Nachweise von Naturstoffen zu machen. Erstere mögen u.a. aus Patentschutzgründen nicht immer aktuell sein; sie erscheinen dennoch wertvoll, damit der Leser sich konkrete Vorstellungen über den praktischen Umgang mit den Materialien machen kann. Demgegenüber wurde zur Pharmakologie der Objekte auf vertiefende Angaben verzichtet. Ebenfalls verzichtet wurde auf die Benennung registrierter Präparate, weil dies gerechterweise vollständig erfolgen müßte, was nicht im Rahmen des Buches liegen kann.

Auswahl und Gliederung des Stoffes unterlagen der subjektiven Bewertung. Möge diese sich im wesentlichen geeignet erweisen zum Kennenlernen des Fachgebietes, zum Nachschlagen und zur Vermittlung von Anregungen.

Dem Verlag sei sehr gedankt für die Bereitschaft zur Drucklegung des Manuskriptes. In die Danksagung seien auch die Damen und Herren der Abteilung Satzherstellung für die gute Zusammenarbeit eingeschlossen.

Frankfurt am Main, im Mai 1985

Georg Schneider

## Inhaltsverzeichnis

Einleitung . . . . .	9
----------------------	---

### Allgemeiner Teil

1. Biosynthese von Naturstoffen . . . . .	13
2. Biogenetischer Aufbau wichtiger Naturstoffe . . . . .	23
3. Stoffproduktion und Stoffumwandlung (Transformation) durch Mikroorganismen . . . . .	58
4. Pharmazeutische Verwendung lebensfähiger, apathogener Mikroorganismen. . . . .	68
5. Produktion von Wirk- und Hilfsstoffen durch Pflanzen . . . . .	70
6. Produktion von Wirk- und Hilfsstoffen durch Tiere . . . . .	83
7. Züchtung. . . . .	85
8. Gentechnologie. . . . .	92
9. Beziehungen zwischen der natürlichen Verwandtschaft und stofflichen Zusammensetzung von Pflanzen bzw. Tieren . . . . .	97
10. Untersuchung von Drogen nach dem Arzneibuch. . . . .	110

### Spezieller Teil

1. Kohlenhydrate . . . . .	119
2. Säuren. . . . .	161
3. Fettsäuren . . . . .	165
4. Fette (Triacylglycerine) . . . . .	169
5. Glycerinphosphatide . . . . .	183
6. Wachse . . . . .	185
7. Anthracen-Derivate . . . . .	190
8. Kawa-Pyrone (Kawa-Lactone) . . . . .	206
9. Flavonoide. . . . .	207
10. Hopfenbitterstoffe. . . . .	220
11. Cannabinoide . . . . .	222
12. Iridoide. . . . .	225
13. Sesquiterpenlactone. . . . .	238
14. Polyterpen-Drogen. . . . .	245
15. Herzwirksame Glykoside. . . . .	247
16. Saponine . . . . .	265
17. Gallensäuren. . . . .	285

18. Hydroxyzimtsäuren . . . . .	289
19. Cumarine . . . . .	292
20. Lignane . . . . .	297
21. Arbutin . . . . .	300
22. Gerbstoffe . . . . .	302
23. Ätherische Öle . . . . .	315
24. Harze (Resina) und Balsame . . . . .	365
25. Cyanogene Glykoside . . . . .	376
26. Glucosinolate . . . . .	379
27. Alliine . . . . .	383
28. Alkaloide . . . . .	386
29. Antibiotika . . . . .	460
30. Pestizide . . . . .	514
31. Vitamine . . . . .	520
32. Hormone . . . . .	543
33. Kollagen . . . . .	592
34. Verdauungsenzyme und verwandte Hydrolasen . . . . .	598
35. Blut . . . . .	609
36. Die Blutgerinnung fördernde Stoffe . . . . .	621
37. Die Blutgerinnung hemmende biogene Stoffe . . . . .	625
38. Fibrinolytisch wirksame biogene Stoffe . . . . .	629
39. Das Immunsystem . . . . .	631
40. Aufbau der Antigene . . . . .	633
41. Aufbau der Antikörper . . . . .	638
42. Antigen-Antikörper-Reaktion (AAR) . . . . .	645
43. Komplement-Faktoren . . . . .	649
44. Das ABO-Blutgruppensystem von Landsteiner . . . . .	652
45. Rhesus-Faktoren . . . . .	655
46. Immunglobulin-Präparate . . . . .	656
47. Immusera . . . . .	659
48. Impfstoffe . . . . .	666
Bibliographie . . . . .	683
Register . . . . .	689

## Einleitung

Die Pharmazeutische Biologie umfaßt das Fach Pharmakognosie und erweitert dieses um allgemeinbiologische Aspekte von pharmazeutischem Belang. Die Pharmakognosie ist somit als Ursprung der Disziplin anzusehen. Dieses Fach gilt seit F.A. Flückiger (1828–1894; Hauptwerke: Pharmakognosie des Pflanzenreiches, 1867, und – gemeinsam mit D. Hanbury – Pharmacographia, 1874) als exakte Naturwissenschaft und seit A. Tschirch (1856–1939; Hauptwerke: Handbuch der Pharmakognosie, 1909–27, 2. Auflage 1930–32, unvollendet; Die Harze und die Harzbehälter, 1900, 3. Auflage 1930–35 gemeinsam mit E. Stock) auch als experimentelle Wissenschaft.

Die pharmazeutisch-biologische Wissenschaft befaßt sich mit denjenigen Produkten aus der belebten Natur, die als Therapeutika, Diätetika, pharmazeutische Rohstoffe und Hilfsstoffe verwendet werden oder als solche verwendbar sind, sowie mit Objekten von toxikologischer Bedeutung, soweit sie nicht pathogen sind. Die Herkunft (Bestimmung) und Erzeugung (Isolierung) werden beschrieben und Verfahren zur Erkennung sowie Prüfung der Beschaffenheit (makroskopischer und mikroskopischer Bau, chemische Zusammensetzung) erarbeitet. Die biochemischen und biologischen Gegebenheiten der Organismen werden erforscht, welche die Produkte liefern.

Da die mannigfachen Arbeitsweisen der pharmazeutischen Biologie überwiegend interdisziplinärer Art sind, bestehen enge Beziehungen zu Nachbargebieten wie Biochemie, Botanik, Chemie, Mikrobiologie, Pharmakologie und Pharmazeutischer Chemie. Das wissenschaftliche Mitinteresse an den Objekten ist natürlicherweise in allen Nachbardisziplinen gegeben; für nichtbiologische Fächer ist es im allgemeinen umso größer, je einheitlicher sich das Naturprodukt darbietet. Die Bearbeitung des reinen Naturstoffes (Derivatisierung, Synthese, Wirkungsmechanismus, Biotransformation u.a.) obliegt schließlich nur noch selten pharmazeutisch-biologischer Forschung.

Die nachfolgende Abhandlung umspannt das Gebiet der Pharmazeutischen Biologie im engeren Sinne. Die Grundlagen der Pharmazeutischen Biologie (Zytologie, Genetik, Physiologie, Stellung der Arzneipflanzen im System) werden nicht dargestellt.



## **Allgemeiner Teil**



## 1. Biosynthese von Naturstoffen

### Zusammenhänge zwischen Primärstoffwechsel und Sekundärstoffwechsel

Kennzeichen des Stoffwechsels lebender Organismen sind u.a. mehrstufige Reaktionsfolgen zum Aufbau (*Anabolismus*) und Abbau (*Katabolismus*) von Körpersubstanzen. Die Verknüpfung von Abbau- und Aufbaureaktionen ergibt zudem ein System zum Umbau von Körperstoffen (*Amphibolismus*).

*Anabolische* Reaktionsketten umfassen Biosynthesevorgänge zur Bildung von Glucose, Polysacchariden, Lipiden, Aminosäuren, Proteinen, Nucleinsäuren, Steroiden u.a. Die notwendige chemische Energie wird durch Adenosintriphosphat (ATP) bereitgestellt.

*Katabolische* Reaktionsabläufe dienen der Energiegewinnung vornehmlich aus Reservestoffen. Durch Umwandlung von Kohlenhydraten in Pyruvat oder Lactat (Glykolyse), durch  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren oder Aminosäurenabbau u.a. wird die in den Nährstoffen gebundene chemische Energie mobilisiert und zur Bildung von ATP genutzt.

Anabolische und katabolische Vorgänge spielen sich, auf unterschiedliche Kompartimente einer Zelle verteilt, gleichzeitig ab. Beide Wege können in der Regel nur in einer Richtung durchlaufen werden. Sie sind nicht (oder nur teilweise) reversibel. In einigen Bereichen überschneiden sie sich. Sie werden dennoch unabhängig voneinander reguliert, so daß für die Synthese meist andere Reaktionsmechanismen gelten und andere Enzyme wirken als für den Abbau von Stoffen. Dieser Unterschied besteht zumeist auch dann, wenn Ausgang-, Intermediär- und Endprodukt identisch sind.

*Amphibolische* Vorgänge stellen eine Beziehung zwischen den anabolischen und katabolischen Reaktionsketten her. Intermediärprodukte werden in Überschneidungsgebieten beider Wege von einer Stoffwechselbahn in die andere übergeleitet, ohne die Grundfunktion der Prozesse zu verändern. Auf diese Weise finden Zwischenprodukte Anschluß an jeweils anders gerichtete Reaktionsfolgen. Amphibolisch sind vor allem Kreisprozesse (Tricarbonsäurecyclus, Glyoxylatcyclus, Harnstoffcyclus) sowie im Bereich des Stoffwechsels der Nucleinsäurebausteine die Umwandlung von Purinen und Pyrimidinen untereinander.

Nährstoffe, die auf anabolischen Wegen im Überschuß produziert werden, können über aktive Transportmechanismen die Zelle verlassen und in bestimmten Geweben akkumuliert, d.h., entgegen dem Gefälle (ihres chemischen Potentials bzw. ihrer Konzentration) transportiert werden. Vielfach erfolgt dann die Speicherung in einer physikochemisch inerten Form (Glykogen, Stärke, Fett).

Die in den drei Bereichen des Stoffwechsels ablaufenden lebensnotwendigen Reaktionen werden in ihrer Gesamtheit als *Primär- oder Grundstoffwechsel* bezeichnet. Sie sind in allen Lebewesen prinzipiell gleich und bilden einen integrierenden Bestandteil der lebenden Zelle.

Daneben vollziehen sich häufig in ganz bestimmten Entwicklungsphasen der Organismen Stoffumsetzungen, die nicht ubiquitär und nicht essentiell sind. In mehrzelligen Lebewesen sind die Reaktionen zudem fast stets an spezialisierte Zellen gebunden. Sie verlaufen entsprechend der Kodierung des genetischen Materials in sehr vielfältigen Bahnen, die je nach Typ anabolischer, katabolischer wie auch amphibolischer Natur sind. Ihr Vorkommen ist jeweils auf bestimmte Arten von Mikroorganismen, Pflanzen oder Tieren beschränkt. Diese Reaktionen werden dem *Sekundärstoffwechsel* zugeordnet, die gebildeten Stoffe sind *sekundäre Naturstoffe*.

Die Reaktionsabläufe im Primär- und Sekundärstoffwechsel sind eng miteinander verbunden. Genetik und Enzymatik lassen in biochemisch vergleichbaren Gebieten keine ausgeprägten Unterschiede erkennen. Da Sekundärschritte stets von vorhergehenden primären Reaktionsfolgen abzuleiten sind, können die beiden Stoffwechselbereiche nicht scharf voneinander getrennt werden.

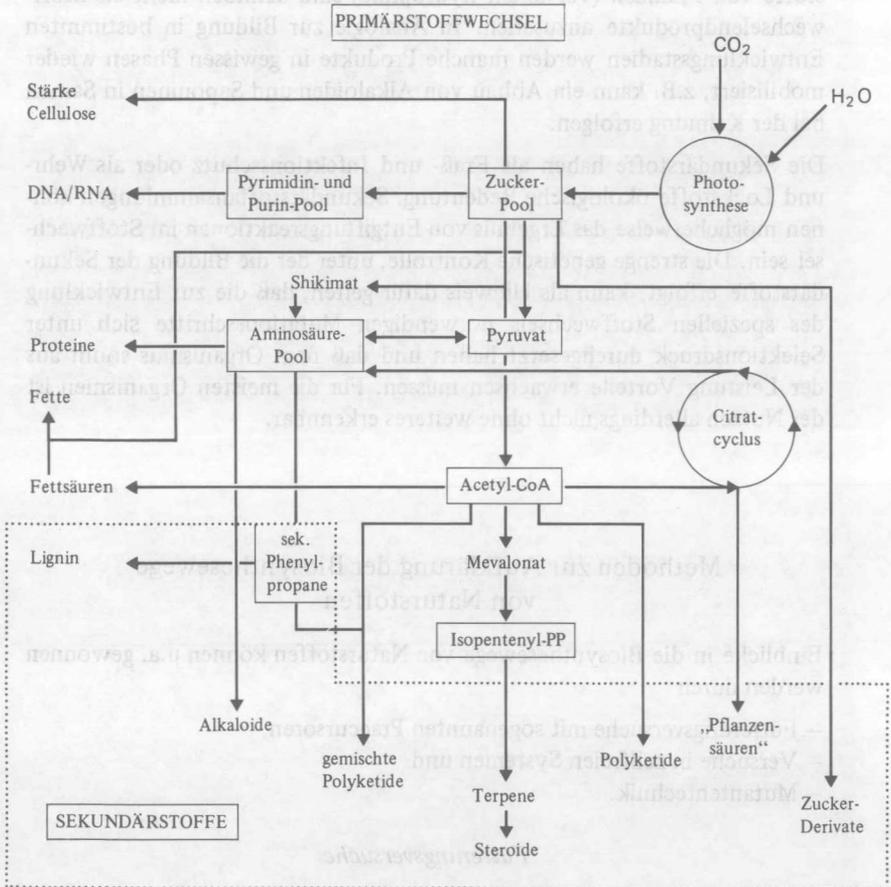
Die Sekundärstoffe hingegen sind überwiegend eindeutig von Primärstoffen abgrenzbar; sie sind als Exkrete der betreffenden Organismen anzusehen.

Die Sekundärstoffe können wie die Primärstoffe akkumuliert und gespeichert werden, wobei Synthese- und Speicherorte nicht identisch zu sein brauchen.

Sekundärstoffe bestimmter Mikroorganismen sind u.a. Antibiotika, Vitamine (Vit. B<sub>12</sub>, K<sub>2</sub>, Riboflavin), Carotine, Exotoxine. Diese werden teils in das Außenmilieu abgegeben, teils in den Zellen gespeichert.

Die Zahl der Sekundärstoffe der Pflanzen ist überaus groß. Beispiele sind u.a. Kautschuk, Lignin und die Stoffgruppen der Alkaloide, Anthraglykoside, ätherischen Öle, Gerbstoffe, herzwirksamen Glykoside, Saponine und

Säuren. Die Akkumulation und Speicherung der hydrophilen Sekundärstoffe erfolgt vielfach in der Zellvakuole der Zielorgane. Für lipophile Sekundärstoffe sind Exkretträume charakteristisch (verschiedene Behältertypen für ätherische Öle, Harzgänge, Milchröhren). Unlösliche Sekundärstoffe werden vielfach Membranen an- bzw. eingelagert (Lignin) oder idioblastisch abgelagert (Oxalat).



Metabolische Beziehungen zwischen Primärstoffwechsel und Sekundärstoffsynthesen am Beispiel von höheren Pflanzen (n. Reinbothe, verändert)

Tierische Sekundärstoffe, die nicht über Niere und Darm ausgeschieden werden, verbleiben häufig in bestimmten Organen oder Drüsen, z.B. Alkaloide (Hautdrüsen einiger Salamander-Arten), herzwirksame Steroide (Hautdrüsen einiger Kröten-Arten), Schlangen- und Insektengifte, Duftstoffe des Moschus (Geschlechtsdrüsen männlicher Moschustiere, einer Hirschart in China), Pigmente in Haaren und Federn.

Obwohl die sekundären Naturstoffe gespeichert werden können, tragen sie nicht zur Energiebereitstellung im Organismus bei. Zahlreiche Sekundärstoffe von Pflanzen (vor allem hydrophile) sind dennoch nicht als Stoffwechselendprodukte anzusehen. In Analogie zur Bildung in bestimmten Entwicklungsstadien werden manche Produkte in gewissen Phasen wieder mobilisiert, z.B. kann ein Abbau von Alkaloiden und Saponinen in Samen bei der Keimung erfolgen.

Die Sekundärstoffe haben als Fraß- und Infektionsschutz oder als Wehr- und Lockstoffe ökologische Bedeutung. Sekundärstoffansammlungen können möglicherweise das Ergebnis von Entgiftungsreaktionen im Stoffwechsel sein. Die strenge genetische Kontrolle, unter der die Bildung der Sekundärstoffe erfolgt, kann als Hinweis dafür gelten, daß die zur Entwicklung des speziellen Stoffwechsels notwendigen Mutationsschritte sich unter Selektionsdruck durchgesetzt haben und daß dem Organismus somit aus der Leistung Vorteile erwachsen müssen. Für die meisten Organismen ist der Nutzen allerdings nicht ohne weiteres erkennbar.

### Methoden zur Aufklärung der Biosynthesewege von Naturstoffen

Einblicke in die Biosynthesewege von Naturstoffen können u.a. gewonnen werden durch

- Fütterungsversuche mit sogenannten Praecursoren,
- Versuche in zellfreien Systemen und
- Mutantentechnik.

#### *Fütterungsversuche*

Der zu untersuchende Organismus bekommt von außen Substanzen (Praecursoren) angeboten, die mutmaßliche Intermediärstoffe im Biosyntheseweg eines bestimmten Produktes sind. Die Ermittlung des Verhältnisses