

[https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S2214786117303285-fx1\\_lrg.jpg](https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S2214786117303285-fx1_lrg.jpg)

# Φαρμακογνωσία Ι

Βιοσυνθετικές οδοί

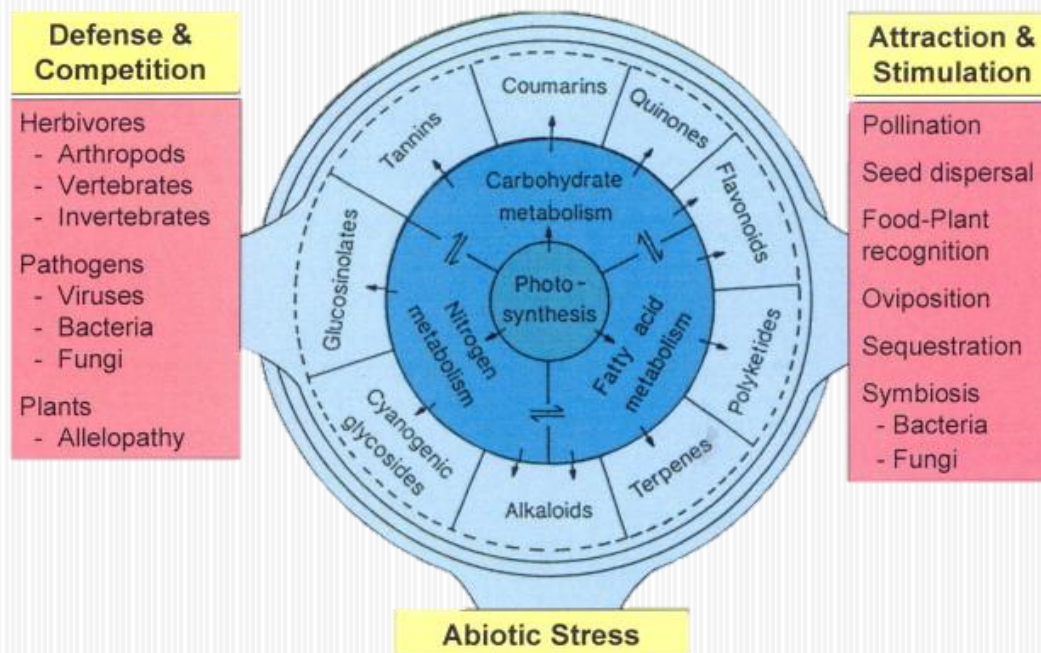


# Βιοσυνθετικές οδοί: Ενόμητες μαθήματος

1. Σημασία βιοσυνθετικών οδών
2. Βιοτεχνολογία φαρμακευτικών φυτών
3. Κυριότερες βιοσυνθετικές οδοί για την βιοσύνθεση φαινολικών ενώσεων

# Τι συμβαίνει μετά την φωτοσύνθεση?

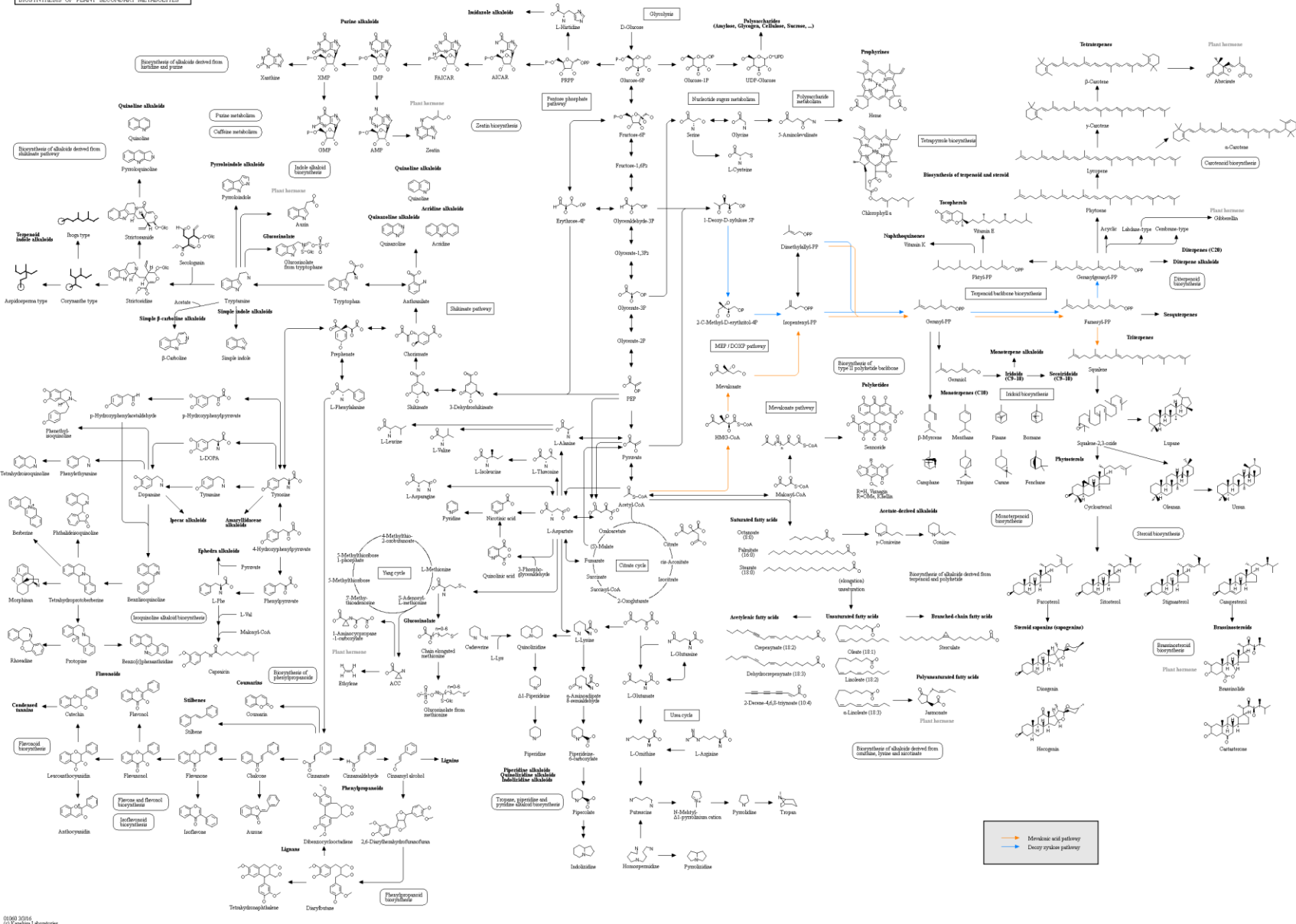
Ο ελεγχόμενος μεταβολισμός των υδατανθρακών στην γλυκόλυση και τον κύκλο του κιτρικού οξέος απελευθερώνει την απαιτούμενη ενέργεια για όλες τις βιολογικές αντιδράσεις, ενώ οι υδατάνθρακες αποτελούν επίσης πηγή άνθρακα για την σύνθεση των οργανικών ενώσεων στα φυτά. Οι βιοσυνθετικές αντιδράσεις στα φυτά μελετήθηκαν εκτεταμένα μετά τον Δεύτερο Παγκόσμιο πόλεμο και σήμερα είναι γνωστό ότι όλα τα συστατικά στα φυτά σχηματίζονται μέσω ορισμένων γενικών οδών.



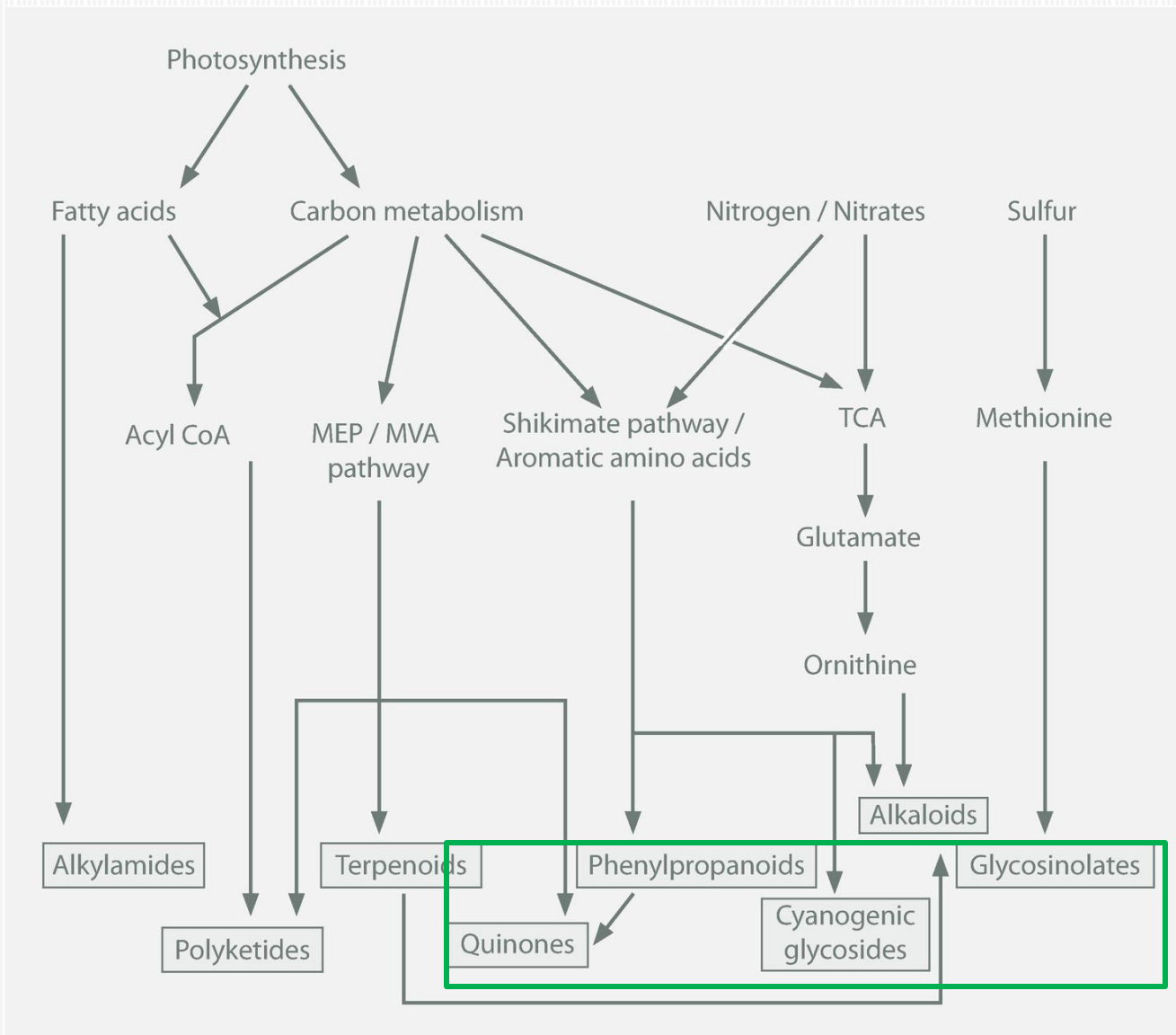
Hartmann T. 2007. From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry* 68, 2831–2846

# Βιοσυνθετικές οδοί δευτερογενών μεταβολιτών

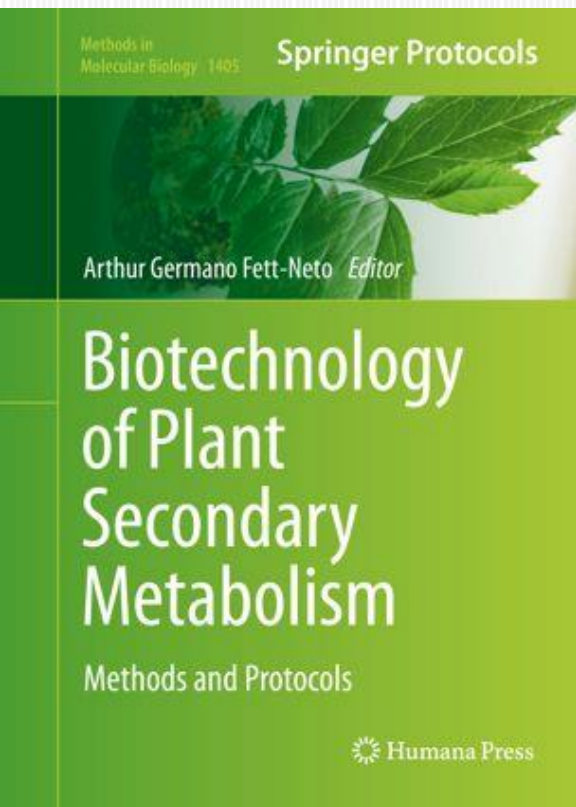
BIOSYNTHESIS OF PLANT SECONDARY METABOLITES



# Φαινολικές ενώσεις

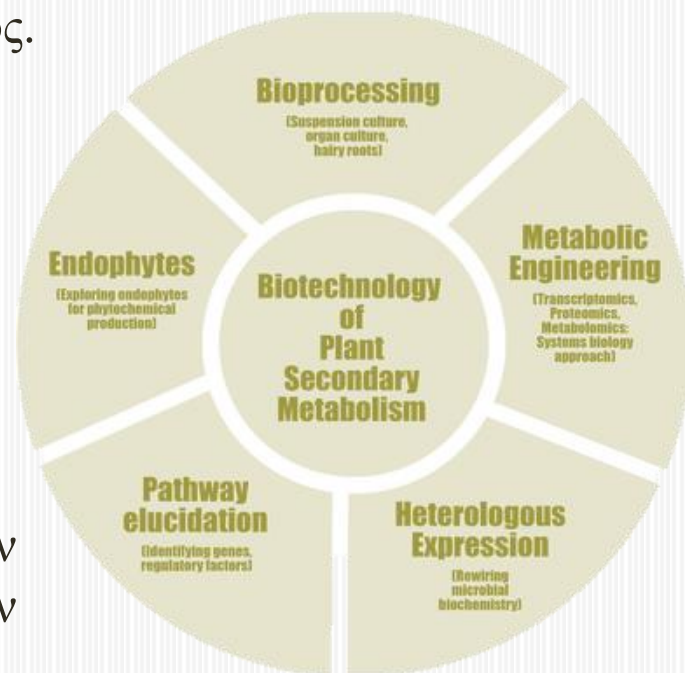


# Βιοτεχνολογία φαρμακευτικών φυτών



Οι βιοσυνθετικές οδοί έχουν διαλευκανθεί με προσθήκη επισημασμένων ραδιενεργών πρόδρομων ουσιών στα φυτά. Η απομόνωση των εξ αυτών σχηματιζόμενων επισημασμένων προϊόντων στο φυτό και ο καθορισμός της ειδικής ραδιενέργειας, επέτρεψαν την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς τις ενώσεις οι οποίες είχαν σχηματιστεί από την πρόδρομο ένωση καθώς και την αλληλουχία σχηματισμού τους.

Κάθε στάδιο σειράς βιοσυνθετικών αντιδράσεων καταλύεται από ένα ένζυμο, το οποίο συχνά έχει μεγάλο βαθμό εξειδίκευσης ως προς το υπόστρωμα.



<https://media.springernature.com/w306/springer-static/cover-hires/book/978-1-4939-3393-8>

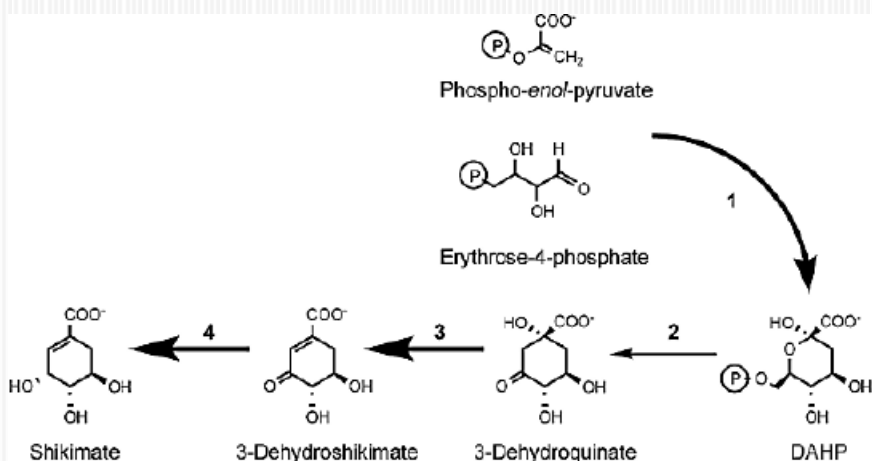
Η απομόνωση και ο χαρακτηρισμός των ενζύμων αυτών επιβεβαιώνουν ή απορρίπτουν την ορθότητα των συσχετισμών των πειραματικών δεδομένων

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00425-014-2232-x>

<https://www.youtube.com/watch?v=fKkboOVUFos>

# Οδός του πυροσταφυλικού

Οι υδατάνθρακες αποικοδομούνται προς **πυροσταφυλικό οξύ**, το οποίο οξειδώνεται σε οξικό οξύ. Το **οξικό οξύ** συμπυκνώνεται για να σχηματίσει λιπαρά οξέα (πρωτογενείς μεταβολίτες) και πολυκετίδια (δευτερογενείς μεταβολίτες). Όμως, μία ακόμα βιοσυνθετική οδός κατευθύνεται από το οξικό οξύ, μέσω του **μεβαλονικού οξέος** (προϊόν συμπύκνωσης). Μία τρίτη οδός καταλήγει στον σχηματισμό ορισμένων αμινοξέων (μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος). Άλλα αμινοξέα σχηματίζονται απευθείας από το πυροσταφυλικό οξύ. Μία ακόμα οδός, ονομαζόμενη του **σικιμικού οξέος** οδηγεί από υδατάνθρακες σε αμινοξέα. Η ονομασία οφείλεται στο σικιμικό οξύ, προϊόν «κλειδί», το οποίο σχηματίζεται από την **τετρόζη** ερυθρόζη και το πυροσταφυλικό οξύ. Το σικιμικό οξύ αποτελεί την πρώτη ύλη για την βιοσύνθεση των ταννινών και είναι σε θέση επίσης, μέσω του **χορισμικού οξέος** να παράγει αρωματικά **αμινοξέα**.

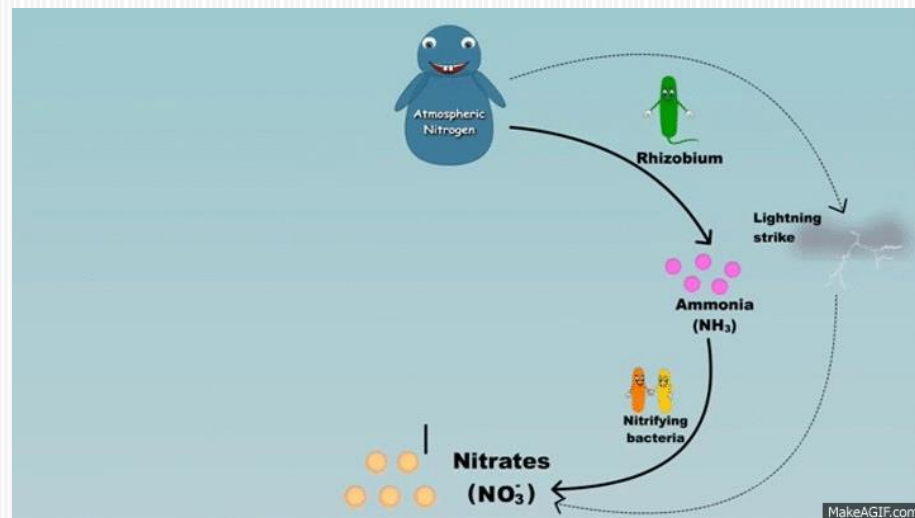
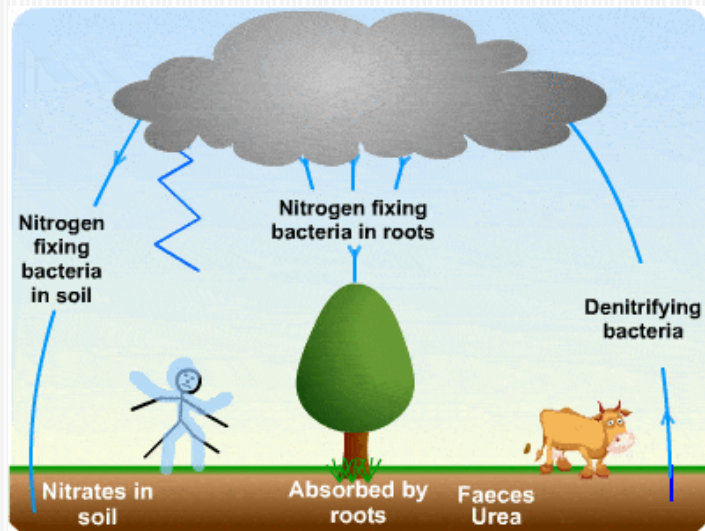


Bernards M.A. & Bastrup-Spohr L. 2009. Chapter 9: Phenylpropanoid Metabolism Induced by Wounding and Insect Herbivory.

# Σημασία βακτηρίων στις β.ο

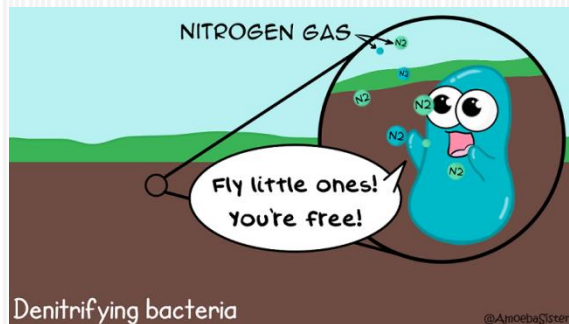
Το απαιτούμενο για την βιοσύνθεση των αμινοξέων άζωτο προέρχεται αρχικά από τον αέρα. Το ατμοσφαιρικό άζωτο ανάγεται σε αμμωνία από τα βακτήρια που καθιλώνουν το άζωτο και με τον τρόπο αυτό το καθιστούν εύληπτο για όλες τις βιοσυνθετικές πορείες των ανώτερων φυτών. Εκτιμάται ότι τα βακτήρια καθιλώνουν περίπου 100 εκατομμύρια τόνους αζώτου κάθε χρόνο.

<https://gr.pinterest.com/pin/77616793555804340/?lp=true>



<https://makeagif.com/gif/-RcniAU>

<https://www.amoebasisters.com/parameciumparlorcomics/denitrifying-bacteria>

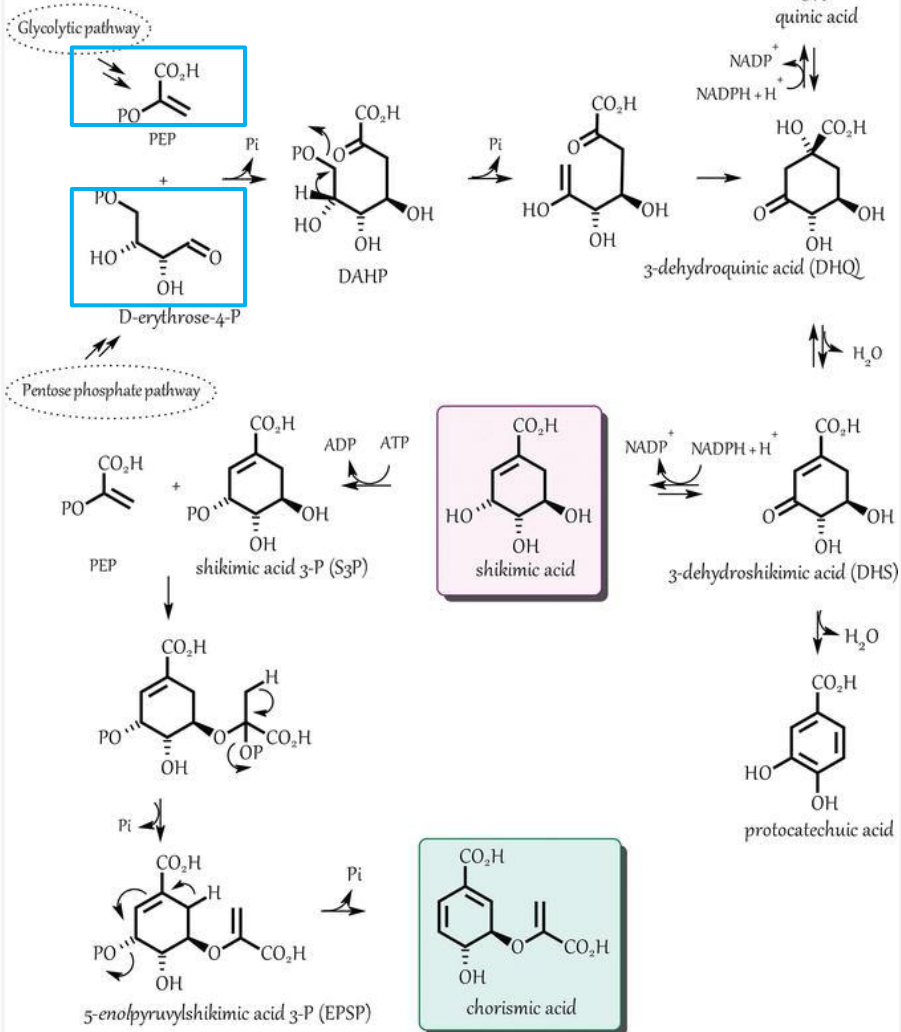


Denitrifying bacteria



# Σικιμικό οξύ

<https://www.intechopen.com/books/plant-physiological-aspects-of-phenolic-compounds/shikimic-acid-pathway-in-biosynthesis-of-phenolic-compounds>



Η οδός του σικιμικού οξέος είναι μια από τις δύο σειρών βιοχημικών αντιδράσεων μέσω των οποίων σχηματίζονται στην φύση αρωματικές ενώσεις.

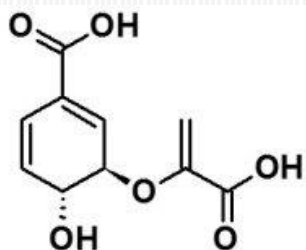
Ο πρωταρχικός ρόλος του σικιμικού οξέος στη βιοσύνθεση των αρωματικών αμινοξέων (τυροσίνη, φαινυλαλανίνη, τρυπτοφάνη) ανακαλύφθηκε κατά τη διάρκεια πειραμάτων με μεταλλάξεις του βακτηρίου *Escherichia coli*.

Το σικιμικό οξύ είναι μια γενική πρόδρομη ένωση στη βιοσύνθεση των αρωματικών αμινοξέων όχι μόνο στα βακτήρια αλλά και στα ανώτερα φυτά.

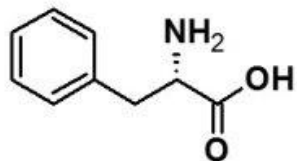
Τα αρωματικά αμινοξέα ενσωματώνονται στη συνέχεια ως δομικοί λίθοι σε άλλες ενώσεις.

Το σικιμικό οξύ αποτελεί επίσης την αρχική ένωση μιας σειράς αντιδράσεων η οποία μέσω του γαλλικού οξέος οδηγεί στις ταννίνες.

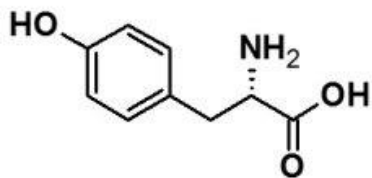
# Χορισμικό οξύ



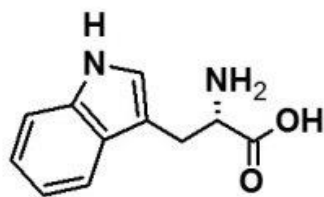
chorismic acid



L-phenylalanine



L-tyrosine



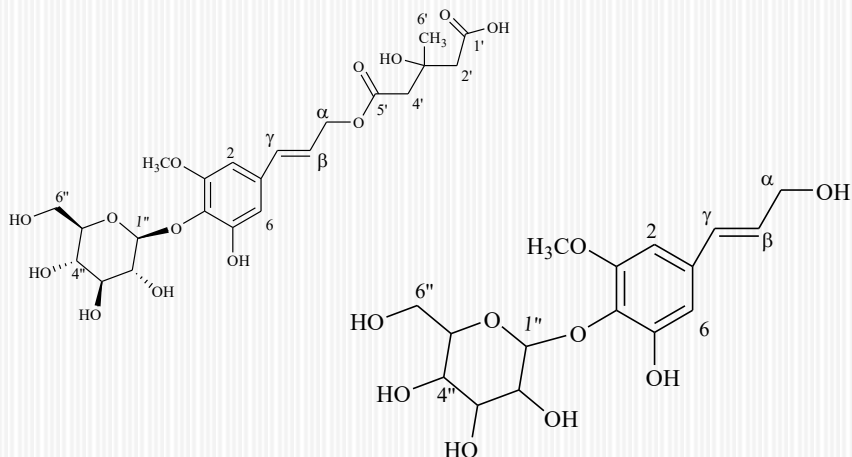
L-tryptophan

[https://www.researchgate.net/publication/309906277\\_On\\_glyphosate](https://www.researchgate.net/publication/309906277_On_glyphosate)

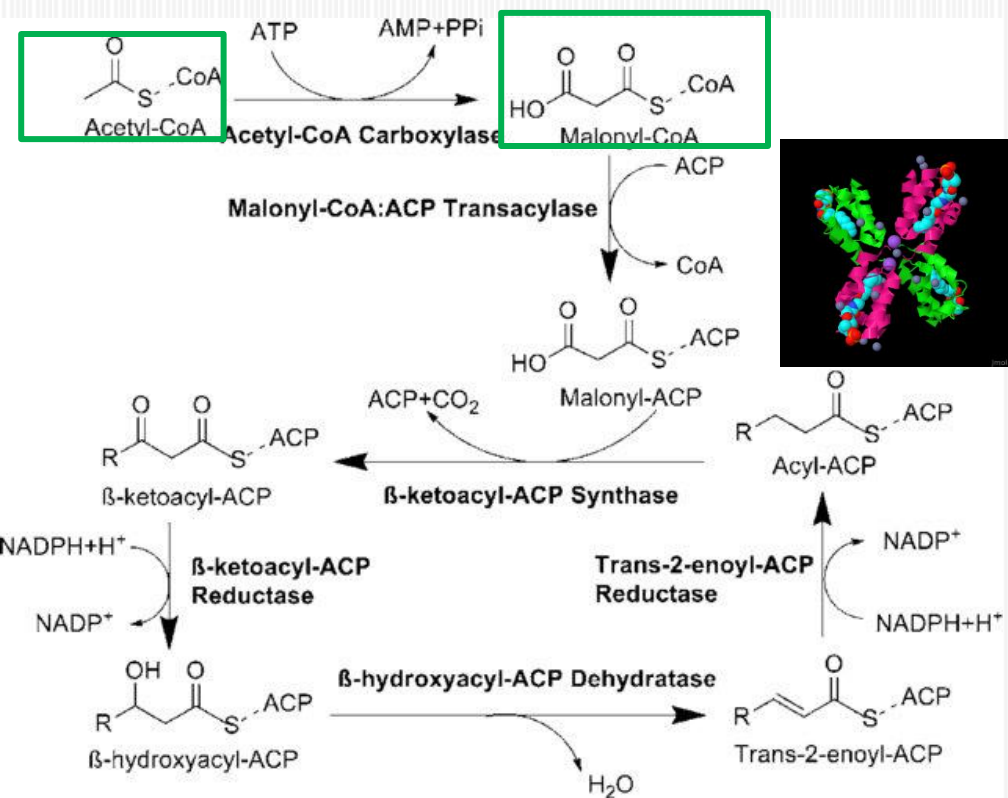
Το χορισμικό οξύ αποτελεί την αφετηρία δυο οδών από τις οποίες η πρώτη καταλήγει στην τρυπτοφάνη και η δεύτερη σε τυροσίνη και φαινυλαλανίνη (πρωτογενής μεταβολίτες). Η βιοσύνθεση της τρυπτοφάνης έχει μελετηθεί σε βακτήρια και μύκητες, όχι όμως λεπτομερώς στα ανώτερα φυτά.

Η τρυπτοφάνη είναι πρόδρομη ένωση για τον σχηματισμό αλκαλοειδών (δευτερογενείς μεταβολίτες).

Η τυροσίνη και η φαινυλαλανίνη αποτελούν πρόδρομες ενώσεις πολλών αλκαλοειδών αλλά και άλλων φυσικών προϊόντων όπως φαινυλοπροπάνια. Τα **φαινυλοπροπάνια** είναι **αρωματικές** ενώσεις που περιέχουν μια πρότυλο-πλευρική αλυσίδα συνδεδεμένη σε έναν αρωματικό δακτύλιο.



# Βιοσύνθεση λιπαρών οξέων



Η βιοσύνθεση των κορεσμένων λιπαρών οξέων αρχίζει από το **ακετυλο-CoA**, το οποίο καρβοξυλιώνεται προς **μηλονυλο-CoA**. Το **μηλονυλο-CoA**, στο δεύτερο στάδιο, αντιδρά με ένα δεύτερο μόριο ακετυλο-CoA μέσω μιας ακυλοφέρουσας πρωτεΐνης (ACP) η οποία περιέχει μια ελεύθερη σουλφυδρυλομάδα (-SH). Τα προϊόντα των δυο αντιδράσεων συζεύγνται προς ακετοακετυλο-ACP, το οποίο ανάγεται προς βουτυρυλο-ACP.

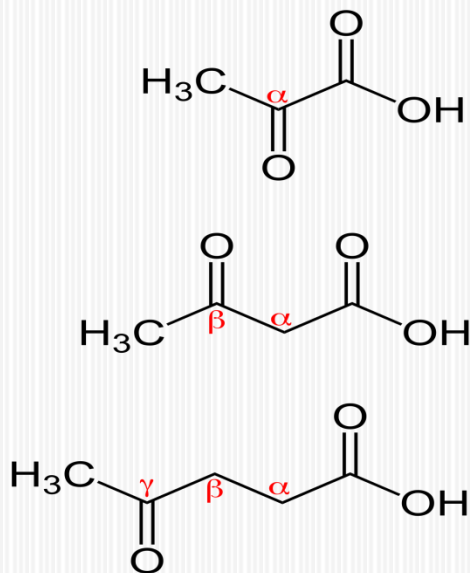
Η αφυδρογόνωση ή/και η οξείδωση των λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει σε άλλα φυσικά προϊόντα με μακρές ανθρακικές αλυσίδες.

Τα λιπαρά οξέα επίσης μπορούν να μετατραπούν σε ετεροκυκλικές ενώσεις όπως π.χ αλκαλοειδή.

Lian J. & Zhao H. 2014. Recent advances in biosynthesis of fatty acids derived products in *Saccharomyces cerevisiae* via enhanced supply of precursor metabolites. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* 42 (3),

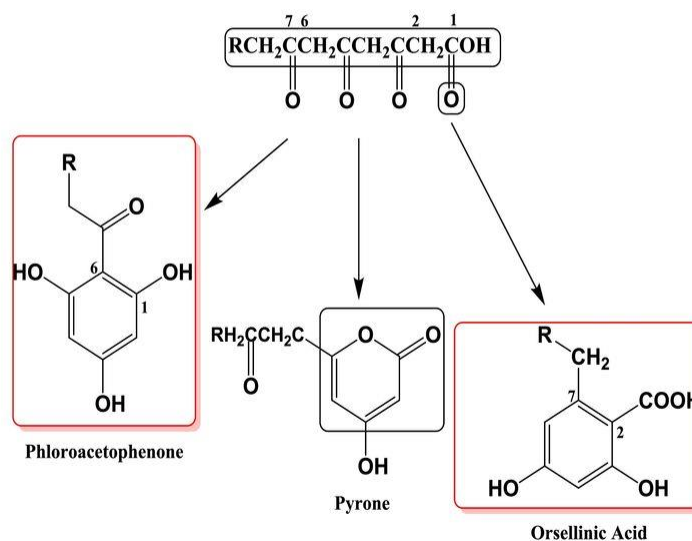
# Αρωματικά πολυκετίδια

Θεωρητικά η συμπύκνωση μονάδων οξικού οξέος, όπως στην βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων, θα έπρεπε να οδηγήσει σε ένα β-πολυκετο-οξύ. Μια αλυσίδα του τύπου αυτού, η οποία περιέχει τέσσερις ή περισσότερες μονάδες οξικού οξέος, θα έπρεπε μετά από αφυδάτωση να κυκλοποιείται με **5** διαφορετικούς τρόπους σχηματίζοντας δακτυλίους βενζολίου ή πυρόνης



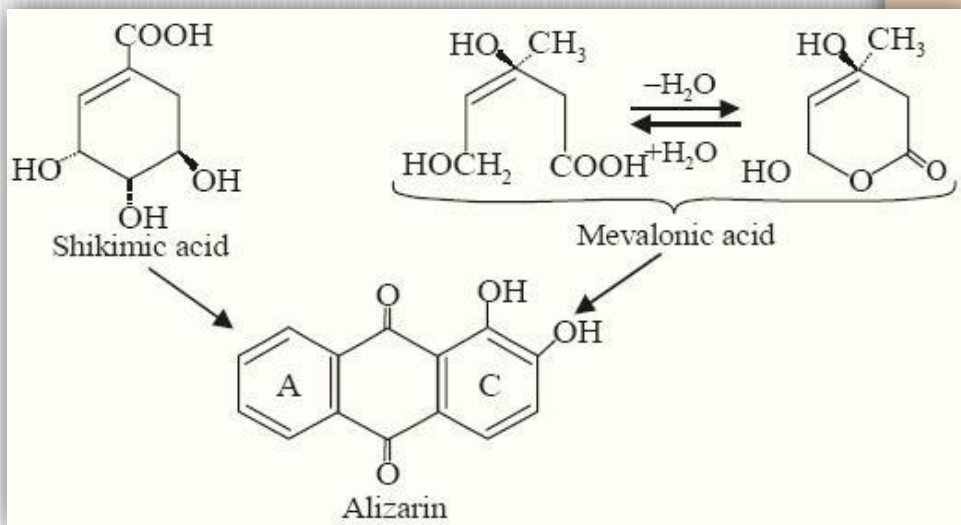
[https://en.wikipedia.org/wiki/Keto\\_acid](https://en.wikipedia.org/wiki/Keto_acid)

## Benzene and Pyrone rings formed from a β-Poly-keto Acid



<https://slideplayer.com/slide/12175320/>

# Ανθρόνες και ανθρακινόνες



<http://www.epharacognosy.com/2012/04/biosynthesis-of-anthracene-glycosides.html>

*Biosynthesis*

8 acetate unit

poly  $\beta$  - keto methylene acid

intramolecular condensation

chrysophanol anthrone

Kratika Daniel (Ph.D)

<https://www.slideshare.net/kratika10daniel/senna-glycoside-15621765>

Η βιοσύνθεση των ανθρακινονών μέσω της οδού του σικιμικού οξέος αποδείχθηκε αρχικά στην περίπτωση της χρωστικής ουσίας αλιζαρίνη και του πουργουρινοκαρβοξυλικού οξέος. Στην σειρά αυτή των αντιδράσεων το σικιμικό οξύ αντιδρά με  $\alpha$ -κετογλουταρικό οξύ, το οποίο σχηματίζεται με απαμίνωση του γλουταμινικού οξέος ή μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος. Η βιοσύνθεση των ανθρακινονών επίσης γίνεται και μέσω της οδού του οξικού οξέος με αρχική ουσία το ακέτυλο -CoA. Κατά την οδό αυτή η ενδιάμεση ένωση διαθέτει αλυσίδα 16 ατόμων άνθρακα. Ακολούθως, μέσω αναγωγής ή οξείδωσης σχηματίζεται το τελικό προϊόν.

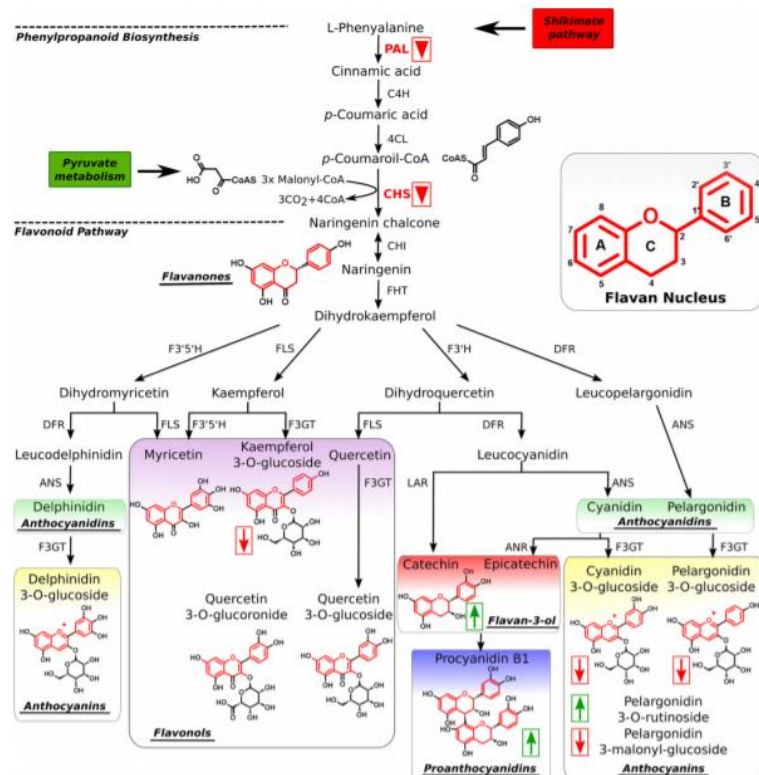
# Συνδυασμός των οδών ακυλοπολυμηλονικού και σικιμικού οξέος

Η βιοσύνθεση των λιπαρών οξέων και των αρωματικών πολυκετιδίων, αρχίζει με το οξικό οξύ υπό την μορφή του ακετυλο-CoA και η αλυσίδα επιμηκύνεται σταδιακά μετά την αντίδραση με μονάδες μηλόνυλο-CoA.

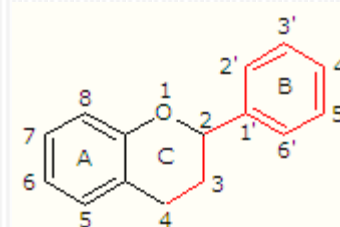
Άλλα αλειφατικά οξέα, π.χ προπιονικό, είναι πιθανό να αντικαταστήσουν το οξικό οξύ.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ενώσεις που σχηματίζονται όταν ένα αρωματικό οξύ προερχόμενο από την οδό του σικιμικού (κινναμωμικό, κλπ) λειτουργεί ως αρχική ένωση, ενώ στη συνέχεια η αλυσίδα επιμηκύνεται μέσω μονάδων μηλονυλο-CoA και ακολουθεί κυκλοποίηση του πολυκετιδίου.

Η σειρά αυτή των αντιδράσεων δημιουργεί αρωματικές ενώσεις στις οποίες ο ένας δακτύλιος προέρχεται από την οδό του σικιμικού οξέος ενώ ο άλλος από την οδό του πολυμηλονικού (π.χ φλαβονοειδή).



Casañal et al., 2013. The Strawberry Pathogenesis-related 10 (PR-10) Fra a Proteins Control Flavonoid Biosynthesis by Binding to Metabolic Intermediates. The journal of biological chemistry, 288 ( 49), 35322–35332



■ from shikimic acid pathway

■ from malonyl-CoA units

