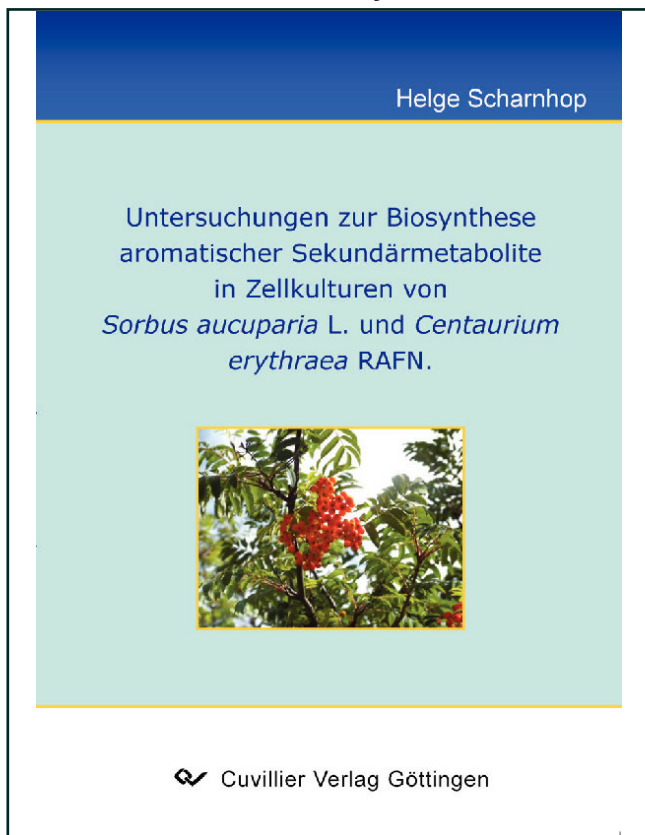




Helge Scharnhop (Autor)  
**Untersuchung zur Biosynthese aromatischer  
Sekundärmetabolite in Zellstrukturen von *Sorbus aucuparia* L.  
und *Centaurium erythraea* RAFN.**



<https://cuvillier.de/de/shop/publications/1386>

Copyright:

Cuvillier Verlag, Inhaberin Annette Jentzsch-Cuvillier, Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen, Germany  
Telefon: +49 (0)551 54724-0, E-Mail: [info@cuvillier.de](mailto:info@cuvillier.de), Website: <https://cuvillier.de>

# I. Einleitung

## 1 Botanik relevanter Pflanzen

Die in dieser Arbeit verwendeten Pflanzen gehören den Familien Gentianaceae und Rosaceae an. Es wurden außerdem Versuche mit der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* aus der Familie Brassicaceae durchgeführt.

### 1.1 *Centaurium erythraea* RAFN.

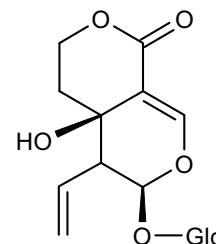
Das echte Tausendgüldenkraut aus der Familie Gentianaceae ist eine zweijährige, krautige Pflanze [Abbildung 1]. Mit vierkantigem Stängel im zweiten Jahr etwa 10-50 cm hoch gewachsen, bildet die Pflanze im ersten Wuchsjahr eine bodenständige Blattrosette. Die im Folgejahr gebildeten fünfzähligen Blüten sind von rot-violetter, selten weißer Farbe und zunächst röhrenartig verwachsen. Sie sind in flachen Trugdolden angeordnet. Die Blütezeit ist Juli bis September. Das Tausendgüldenkraut ist heimisch in Europa, auch Skandinavien, Westasien sowie in Nordafrika. Der botanische Name des Tausendgüldenkrautes leitet sich aus der griechischen Mythologie her. Der Zentaur *Chiron* hatte seine durch einen Pfeil verursachte Wunde am Fuß mit Hilfe des Krautes geheilt, so die Überlieferung des römischen Gelehrten *Plinius*. *Centaurium erythraea* war bei Ärzten der Antike bereits bekannt und so wurde die Heilpflanze schon von *Hippokrates* beschrieben (Fuchs, 1895). Im späteren Verlauf wurde der Pflanzennamen aus dem Lateinischen für „hundert“ (*centum*) und „golden“ (*aureus*) abgeleitet. Vermutlich durch einen Übersetzungsfehler gelangte man zum Tausend-Gülden-Kraut. Ebenso kann der Name über die Heilkraft der Pflanze erklärt werden, die in der volkstümlichen Medizin gegen Fieber, Wunden, Magen- und Menstruationsbeschwerden eingesetzt wurde. Sie war die „Tausend Gulden“ wert. Im deutschen Sprachraum sind unterdes viele Namen überliefert, die sich ebenfalls auf die Heilwirkungen beziehen. So zum Beispiel die Bezeichnungen Fieberkraut, Magenkraut, Apothekerkraut oder Gottesgnadenkraut.

Die Droge *Centaurii herba*, die aus den oberirdischen Teilen der blühenden Pflanze gewonnen wird, enthält Bitterstoffe. Diese sind für die Gentianaceae typisch und

bedingen hier die Anwendung als Amarum bei Verdauungsbeschwerden. Hauptkomponente ist das Swertiamarin, ein dem Gentiopicrosid ähnliches Secoiridoidglykosid [Abbildung 1]. Für den hohen Bitterwert der Droge ist allerdings in erster Linie das nur im Fruchtknoten gefundene Centapikrin verantwortlich. Daneben kommen Flavonoide und methoxylierte Xanthone wie z.B. Eustomin vor (Schimmer und Mauthner, 1996).



Swertiamarin



Eustomin

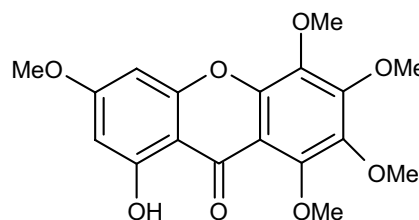


Abbildung 1: *Centaurium erythraea* (li) und Inhaltsstoffe (re)

## 1.2 Sorbus aucuparia L.

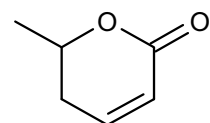
Die Eberesche ist ein in Europa und den gemäßigten Breiten Asiens heimischer Baum. Sie erreicht eine Höhe von etwa 15 m und trägt im Mai bis Juni weiße bis rosafarbene vielblütige Doldenrispen. Es finden sich viele, aus sekundärer Polyandrie hervorgegangene Staubblätter, die für die Familie Rosaceae typisch sind. Aus den Blüten gehen orangerote Früchte hervor [Abbildung 2]. Die spitz gezähnten Blätter sind unpaarig gefiedert mit 9-15 Teilblättchen. *S. aucuparia* gruppiert sich innerhalb der Rosaceae in die Unterfamilie Maloideae. Dieser gehört auch der Apfel (*Malus domestica*) als ökonomisch wichtigster Vertreter an. Der Name Eberesche leitet sich aus dem Blattaufbau der gemeinen Esche (*Fraxinus excelsior* L.) her, wobei der Begriff *Eber-/Aberesche* die Ähnlichkeit zu dieser hervorhebt. Die botanische Bezeichnung *Sorbus* steht für die Gattung der Mehlbeeren. Die Artbezeichnung *aucuparia* bezieht sich auf das Lateinische, wobei *avis* (Vogel) und *capare* (fangen) auf die Verwendung der Beeren zum Vogelfang anspielen. Hierher

stammt auch der deutsche Begriff *Vogelbeere*. Die Beeren weisen eine geringe Giftigkeit auf, welche sich in einer Magenschleimhautreizung durch Parasorbinsäure darstellt [Abbildung 2]. Die Bezeichnung Sorbinsäure entstammt wiederum dem Gattungsnamen *Sorbus*. Durch Kochen der Früchte wird die Lactonstruktur der Parasorbinsäure zerstört, weshalb aus ihnen Marmeladen, Gelees und Säfte produziert werden können. Die Früchte enthalten viel Vitamin C und Provitamin A. Daneben sind Chlorogensäuren und Flavonoide enthalten (Gil-Izquierdo und Mellenthin, 2001). Sorbit kann aus den Früchten gewonnen werden, welches sich als Zuckeraustauschstoff für Diabetiker eignet und als osmotisch wirksames Laxans Anwendung findet. Als alkoholisches Genussmittel findet sich im österreichischen Raum ein Vogelbeerschnaps (Verstl, 1997). Das Holz der Eberesche findet in der Holzindustrie Anwendung, jedoch wird es dort meist nur zur Beimischung für die Produktion von Sperrholzplatten genutzt. Es kann wegen seiner faserigen Struktur auch zur Zellstoffgewinnung eingesetzt werden (Hillebrand und Leder, 1995). Die ökonomische Bedeutung der Eberesche ist in den beschriebenen Gebieten gering. Sie hat ihre größte Bedeutung als dekorativer Zierbaum in Park- und Gartenanlagen.

Wissenschaftlich wird die Gattung *Sorbus* unter anderem aufgrund ihrer Eigenschaft der ausgeprägten Hybridbildung (Nelson-Jones et al., 2002) und zur Untersuchung von genetischer Varianz (Bacles et al., 2004) in Forstbeständen betrachtet. Die nahe Verwandtschaft zum Apfel wird in der Untersuchung der Biosynthese von Biphenyl-Phytoalexinen wie z.B. dem Aucuparin genutzt (Liu et al., 2004).



Parasorbinsäure



Aucuparin

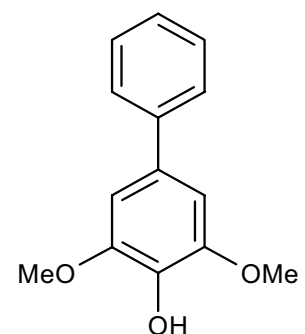


Abbildung 2: Blatt und Früchte der Eberesche (li), Inhaltsstoffe (re)

### 1.3 *Rubus idaeus* L.

Die Himbeere gehört wie die Eberesche zu den Rosengewächsen, Rosaceae. Hier fällt sie jedoch in die Unterfamilie Rosoideae, der z.B. auch Brombeere und Erdbeere angehören. Die Himbeere wächst strauchartig bis zu einer Höhe von 1,5-2 m. Die wechselständigen, meist 3 bis 7-zählig gefiederten Blätter sind auf der Unterseite weiß behaart. Der Blattrand der Teilblättchen ist gezähnt. Aus den weißen Blüten der rispenartigen Blütenstände bilden sich Sammelsteinfrüchte von roter bis schwarzroter Färbung. Zuchtformen können auch gelbe Früchte ausbilden. Die Himbeere ist in Europa, Nordasien und Nordamerika heimisch. Die Artbezeichnung *idaeus* leitet sich nach Aufzeichnungen des *Plinius* von dem Berg *Ida* auf Kreta ab. Die Früchte der Himbeere sind reich an Vitamin C und Flavonoiden (Mullen et al., 2002). Wie vielen anderen Vertretern der *Rosaceae* kommt der Himbeere eine große Bedeutung im Obstbau zu. Im pharmazeutischen Bereich werden die getrockneten Blätter als Fülldroge zur Mischungsstabilisierung in Arzneitees verwendet (Wichtl, 1997).

### 1.4 *Arabidopsis thaliana* L.

Die Acker-Schmalwand, auch Schotenkresse genannt, gehört zur Familie der Kreuzblütler, Brassicaceae. Die krautige, einjährige Pflanze erreicht eine Höhe von 30 cm. Die Blüten sind weiß und bringen Schotenfrüchte von 10-20 mm Länge hervor. Die Acker-Schmalwand ist von bedeutendem wissenschaftlichen Interesse, da sie als Modellorganismus für höhere Pflanzen etabliert ist. Die Aufklärung des relativ kleinen Genoms (125 Megabasen) der Pflanze wurde im Jahr 2000 abgeschlossen (The\_Arabidopsis\_Genome\_Initiative, 2000). Weitere Vorteile dieses Modellorganismus sind die einfachen Kultivierungsbedingungen, die kurze Generationszeit und die Möglichkeit der Agrobakterien-vermittelten Transformation. Die Acker-Schmalwand bildet Senfölglykoside. Diese Glucosinolate sind  $\beta$ -Glucoside von Thiohydroximsäuren, die variable Seitenketten tragen. Innerhalb der Pflanze sind verschiedene Glucosinolate unterschiedlich stark in den Organen akkumuliert. So finden sich benzoyleierte Verbindungen hauptsächlich in den Samen (Brown et al., 2003).

## 2 Bedeutung relevanter Sekundärmetabolite

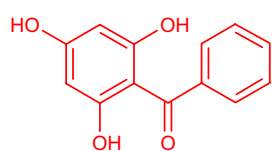
Stoffwechselforgänge lassen sich allgemein in Primär- und Sekundärmetabolismus einteilen. Der Primärmetabolismus beschreibt die unentbehrlichen, lebensnotwendigen Stoffwechselforgänge. Diese dienen der Erhaltung und Fortpflanzung und beinhalten z.B. den Protein- und Aminosäurestoffwechsel und die Stoffwechselwege der Energiegewinnung. Der Primärstoffwechsel ist hoch konserviert.

Der Sekundärmetabolismus zeichnet sich durch seine Vielfalt und abgegrenzte Verteilung aus. Er geht durch Genduplikation und Mutation aus dem Primärstoffwechsel hervor (Ober, 2005) und ist an die Überlebensbedingungen einzelner Arten oder Populationen angepasst. Der Sekundärmetabolismus ist also im Gegensatz zum Primärmetabolismus adaptiv. Er dient dem Überleben in Konkurrenz mit anderen Organismen, da er im jeweiligen Lebensraum einen Überlebensvorteil verschafft. Dabei können Sekundärmetabolite als die Produkte des Sekundärstoffwechsels z.B. einen Schutz vor Fressfeinden oder vor Infektion durch Krankheitserreger bieten. Häufig resultiert daraus eine Koevolution eng voneinander abhängiger Lebensformen, wie z.B. von spezialisierten Herbivoren.

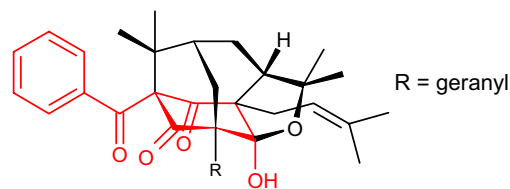
Einige dieser Sekundärmetabolite finden Anwendung als Arzneistoffe oder stellen Leitstrukturen für die Arzneimittelentwicklung dar. Einer der bekanntesten Vertreter solcher Sekundärmetabolite ist das Analgetikum Morphin aus dem Schlafmohn, *Papaver somniferum*.

## 2.1 Benzophenone

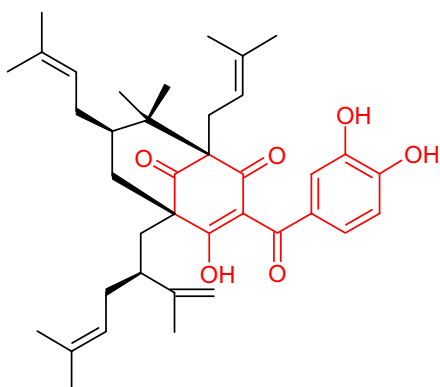
Benzophenone sind phenolische Sekundärmetabolite mit vielfältigen pharmakologischen Eigenschaften. Sie stellen einerseits die biosynthetische Vorstufe der Xanthone dar, unterliegen aber andererseits auch Modifikationen unter Erhaltung der Benzophenonstruktur. Benzophenone finden sich hauptsächlich in Pflanzen der Familie Clusiaceae. Von besonderem Interesse sind die prenylierten Benzophenone [Abbildung 3]. Durch mehrfache Prenylierungs- und Zyklisierungsreaktionen entstehen so die tetrazyklischen Sampsonione, die z.B. in der chinesischen Heilpflanze *Hypericum sampsonii* gebildet werden. Sie weisen zytotoxische Eigenschaften auf (Hu und Sim, 1999) und beeinflussen die Apoptose (Zeng et al., 2006). Das ebenfalls polyprenylierte Garcinol aus *Garcinia indica* wirkt als Histon-Acyltransferase-Inhibitor auf die Zellteilungsrate und Genexpression und stellt dadurch eine interessante Leitstruktur für die Entwicklung von Therapeutika gegen Krebserkrankungen dar (Balasubramanyam et al., 2004). Als antiretrovirales Prinzip wurde das Guttiferon F aus *Allanblackia stuhlmannii* identifiziert (Fuller et al., 1999). Guttiferon A und F weisen darüber hinaus eine starke Aktivität gegenüber Erregern der Leishmaniose auf (Lenta et al., 2007).



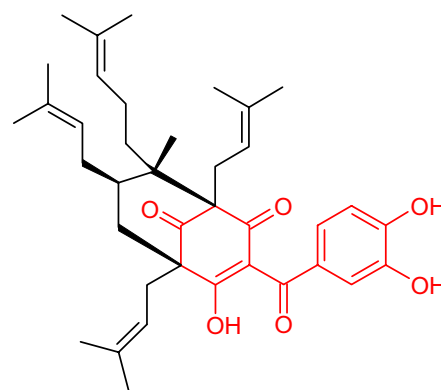
2,4,6-Trihydroxybenzophenon



Sampsonion A



Garcinol



Guttiferon A

Abbildung 3: Prenylierte Benzophenon-Derivate

## 2.2 Xanthone

Xanthone werden durch intramolekulare Zyklisierung von Benzophenonvorstufen gebildet. Sie besitzen, wie auch die Benzophenone, unterschiedlichste pharmakologisch bedeutende Eigenschaften. Das Vorkommen der Xanthone beschränkt sich weitestgehend auf zwei Pflanzenfamilien, die Gentianaceae und die Clusiaceae. Vereinzelt finden sie sich in weiteren Pflanzenfamilien sowie in Pilzen und Flechten (Peres et al., 2000). Xanthone der Gentianaceae weisen häufig mehrere Methoxyfunktionen auf, sind aber im Gegensatz zu Vertretern aus den Clusiaceae nicht prenyliert [Abbildung 4]. So konnten in Zellkulturen von *Centaurium erythraea* polymethoxylierte Xanthone und in Zellkulturen von *Hypericum androsaemum* L. prenylierte Xanthone nachgewiesen werden (Beerhues und Berger, 1995; Schmidt et al., 2000). Xanthone können in Pflanzen sowohl als Glykoside wie auch als Ester der Sulfonsäure vorliegen (Hong et al., 2004).

Es sind vielfältige pharmakologische Eigenschaften beschrieben. So konnten antimikrobielle (Nkengfack et al., 2002), antimutagene (Schimmer und Mauthner, 1996), antiretrovirale (Groweiss et al., 2000) sowie zytotoxische und antitumorale (Abou Shoer et al., 1988) Wirkungen gezeigt werden. Xanthone sind potente Inhibitoren der Monoaminoxidase A und B (Suzuki et al., 1981). Obgleich dieser Effekt bei der Behandlung von Depressionen relevant ist, tragen die Xanthone wohl nicht zur Wirkung der als Antidepressivum eingesetzten Heilpflanze *Hypericum perforatum* bei. Verwendung findet hier das Kraut der Pflanze, die Xanthone sind jedoch hauptsächlich in der Wurzel lokalisiert (Greeson et al., 2001).

Daneben konnten antimykotische Wirkungen für Xanthone gefunden werden (Morel et al., 2002). Ebenso geht von 1,3,7-trioxydierten und in Position 2 und 8 prenylierten Xanthonen eine Aktivität gegen den Malariaerreger *Plasmodium falciparum* aus (Hay et al., 2004). Darüber hinaus wurden auch vasorelaxierende Effekte für Xanthone beschrieben (Chericoni et al., 2003).  $\gamma$ -Mangostin, ein Xanthon aus *Garcinia mangostana*, hemmt die Cyclooxygenasen 1 und 2, wodurch es zu einer verringerten Freisetzung von Prostaglandin E<sub>2</sub> in C6-Gliomazellen von Ratten kommt (Nakatani et al., 2002).