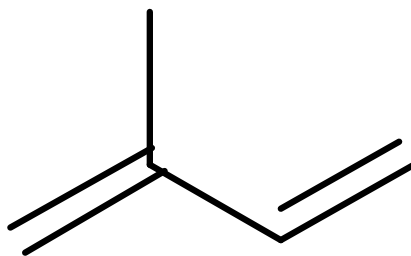


Isoprenoidy

- jsou produkovány živou hmotou na všech stupních její organizovanosti
- mají zásadní význam pro životní funkce

Termín isoprenoidy

- odvozen od hypotetického pětiuhlíkatého stavebního kamene – isoprenu (2-methyl-1,3-butadienu)



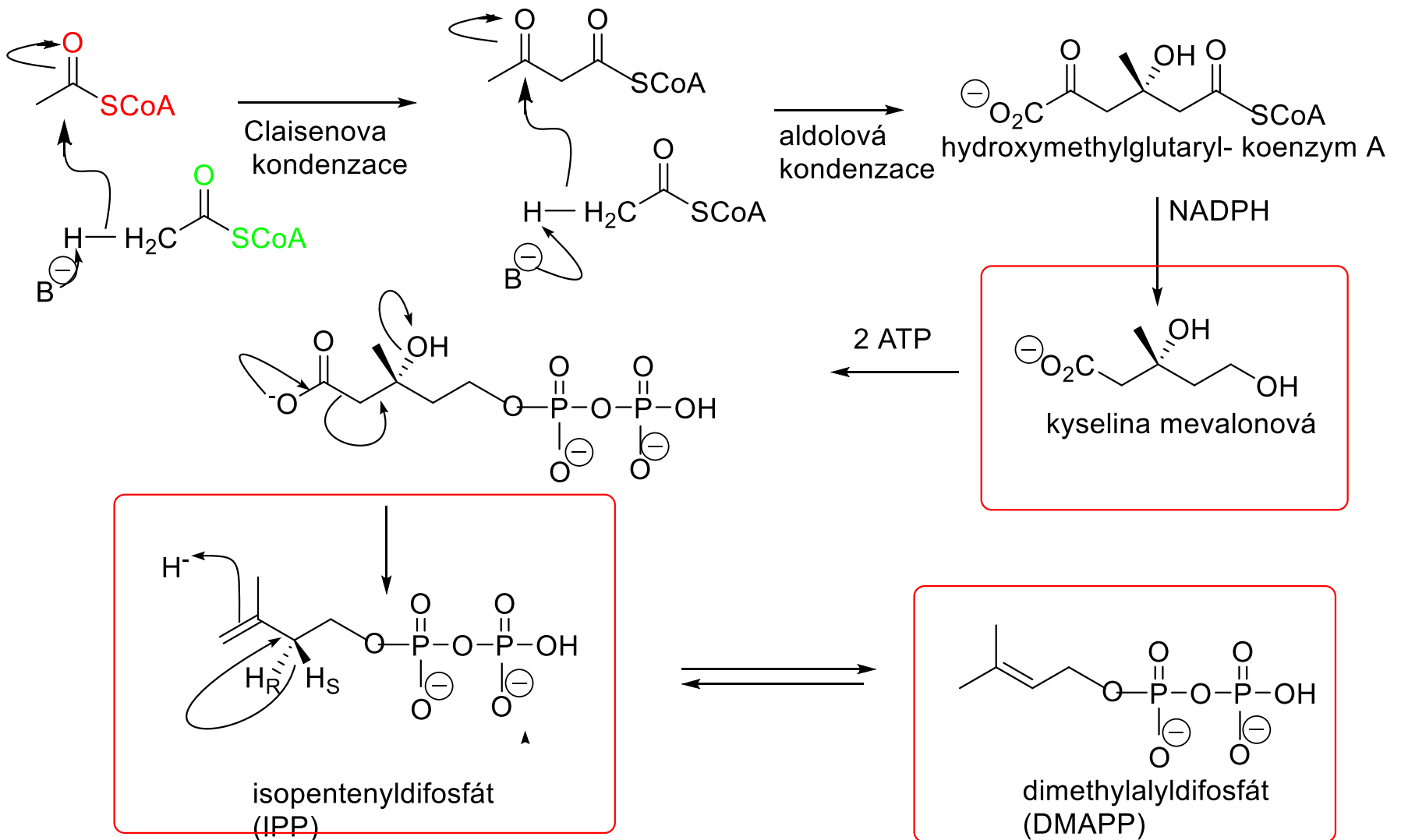
- 20tá léta 20. století – L. Ruzicka – isoprenové pravidlo

Terpenoidy

• skupina	počet jednotek	skelet
• monoterpeny	2	C_{10}
• seskviterpeny	3	C_{15}
• diterpeny	4	C_{20}
• sesterpeny	5	C_{25}
• triterpeny	6	C_{30}
• tetraterpeny (karotenoidy)	8	C_{40}
• polyprenoidy (kaučuk)	n	$(C)_{5n}$

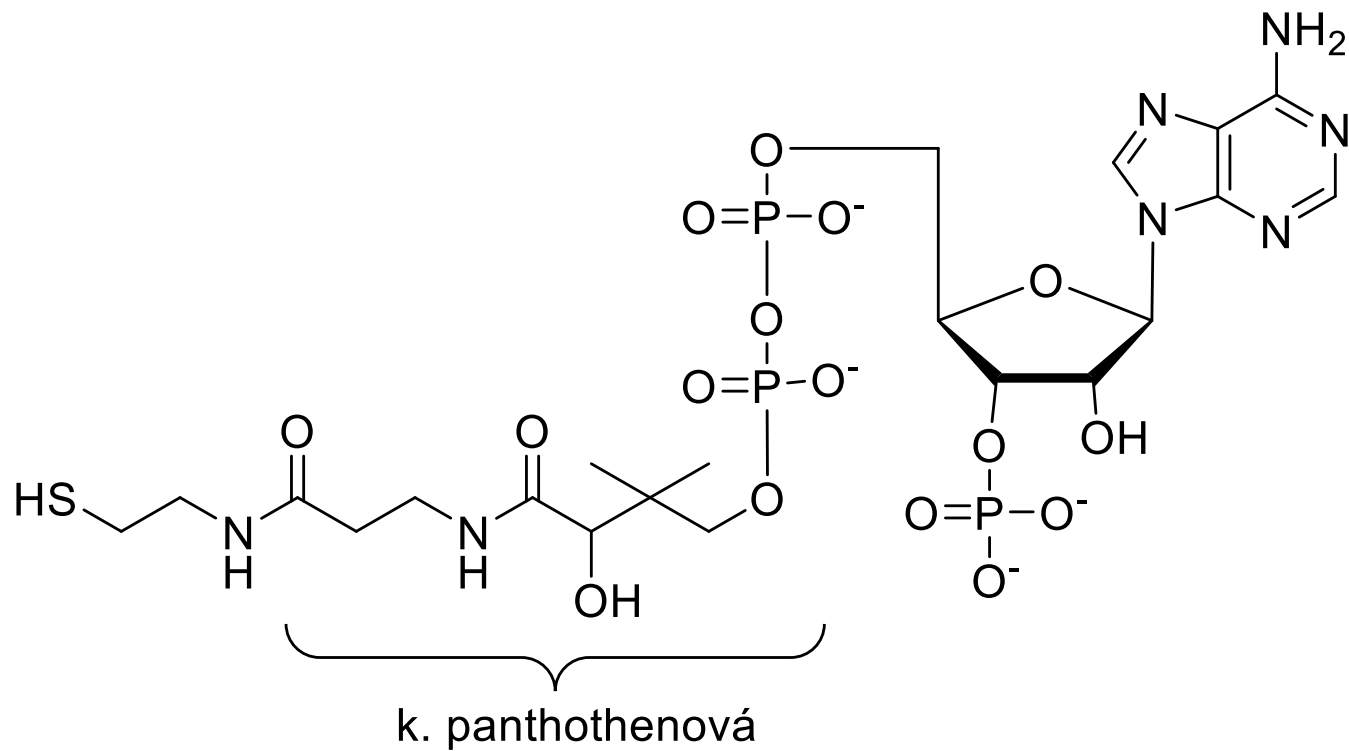
Biosyntéza isoprenoidů

kyselina mevalonová



Bloch, Lynen, Cornforth, Popjak - Nobelova cena 1964

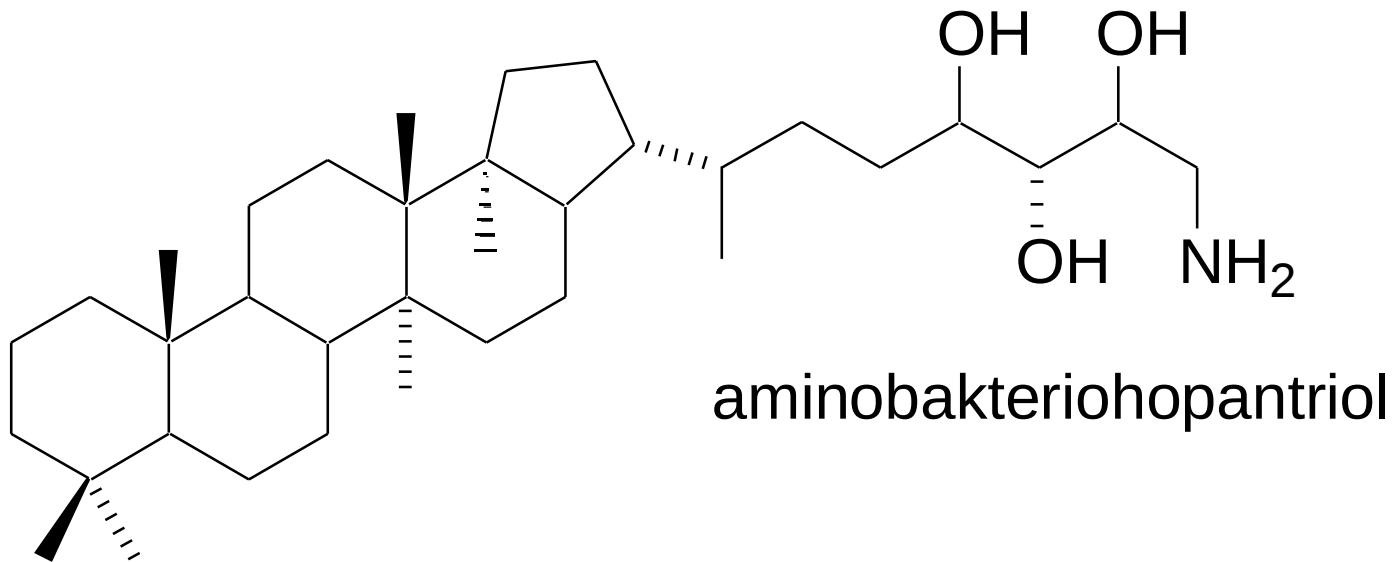
Koenzym A (CoA)



Alternativní biosyntéza isoprenoidů

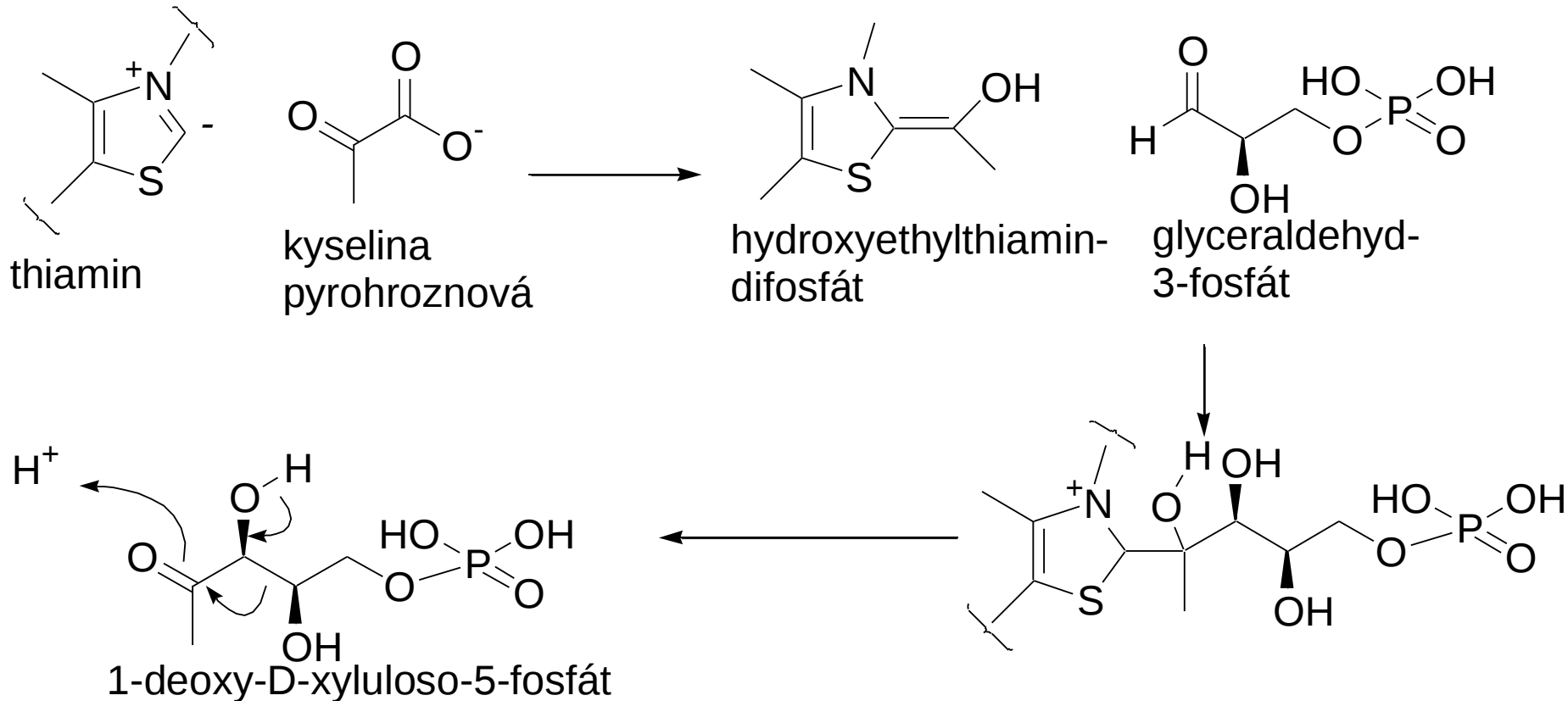
Methyl-D-erythriol-4-fosfátová dráha (MEP)

nebo Deoxyxylulozofosfátová (DPX)



Biosyntéza isoprenoidů

(kyselina pyrohroznová a glyceraldehyd,
MEP dráha)

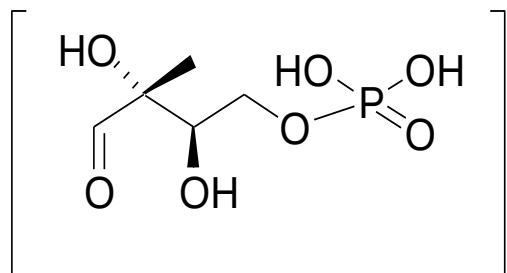


Biosyntetická dráha založená na Methyl-D-erythriol-4-fosfátu

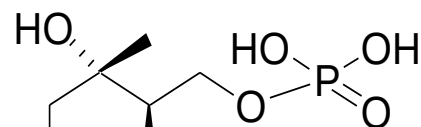
Nemevalonátová dráha (MEP)

1-deoxy-D-xyluloso-5-fosfát

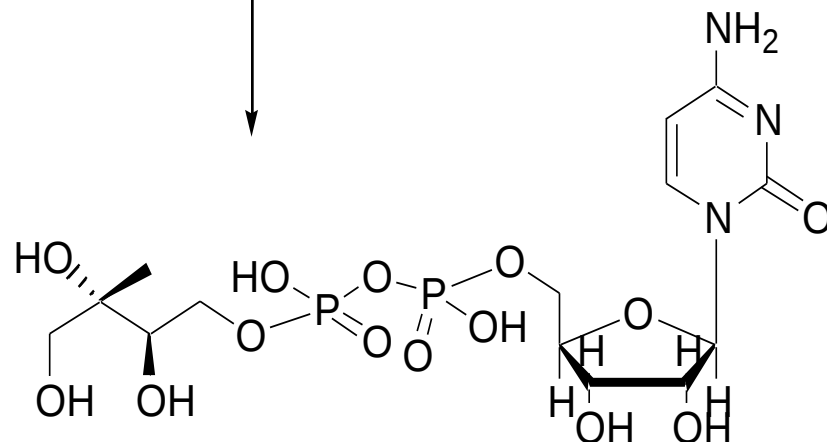
↓
reduktoisomerasa
inhibice fosmidomycinem



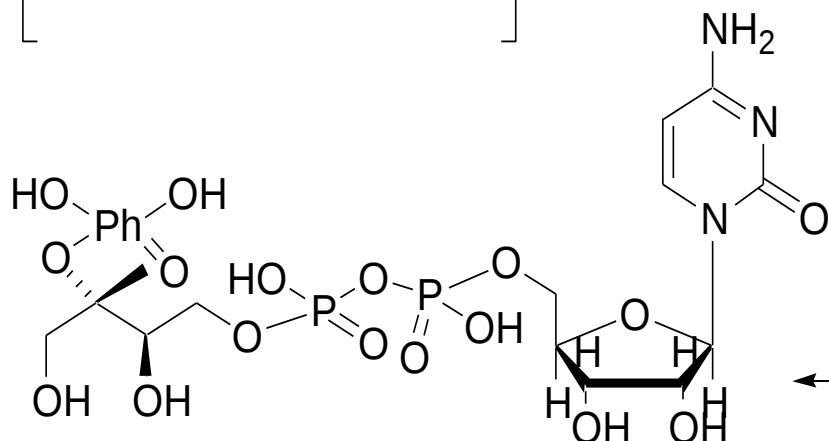
NADPH



2-C-methyl-D-erythriol-4-fosfát

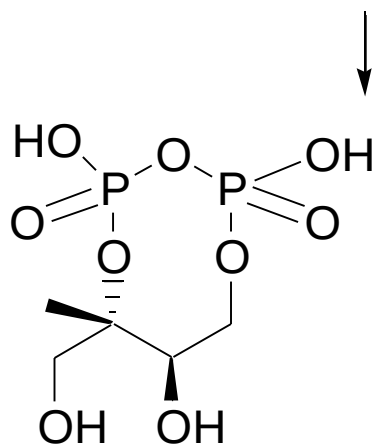


4-difosfocytidyl-2-C-methyl-D-erythriol

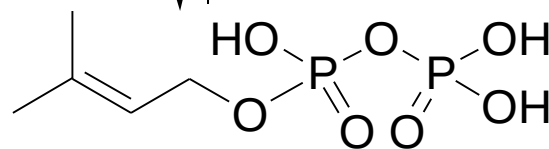
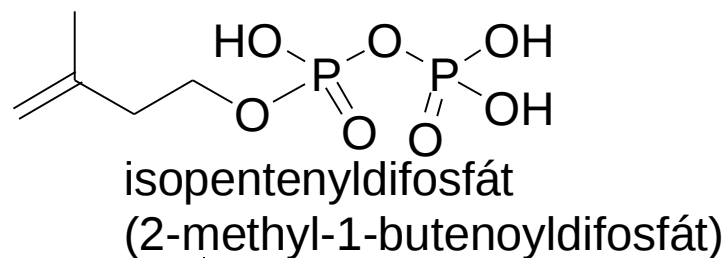


4-difosfocytidyl-2-C-methyl-D-erythriol-2-fosfát

Biosyntetická dráha založená na Methyl-D-erythriol-4-fosfátu Nemevalonátová dráha (MEP) 2



2-C-methyl-D-erythriol-
2,4-cyklodifosfát

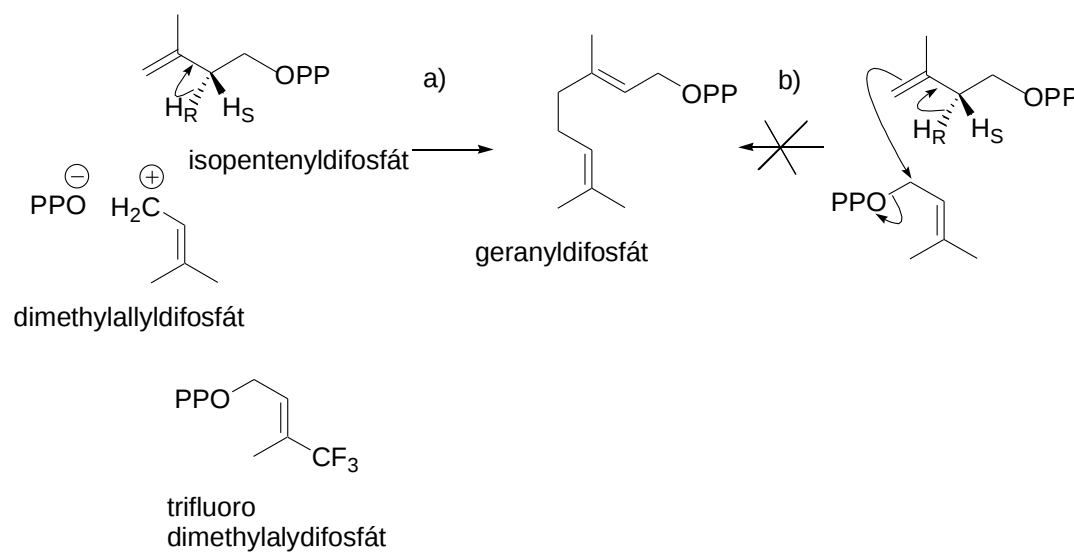


dimethylalyl difosfát
(2-methyl-2-butenoyl difosfát)

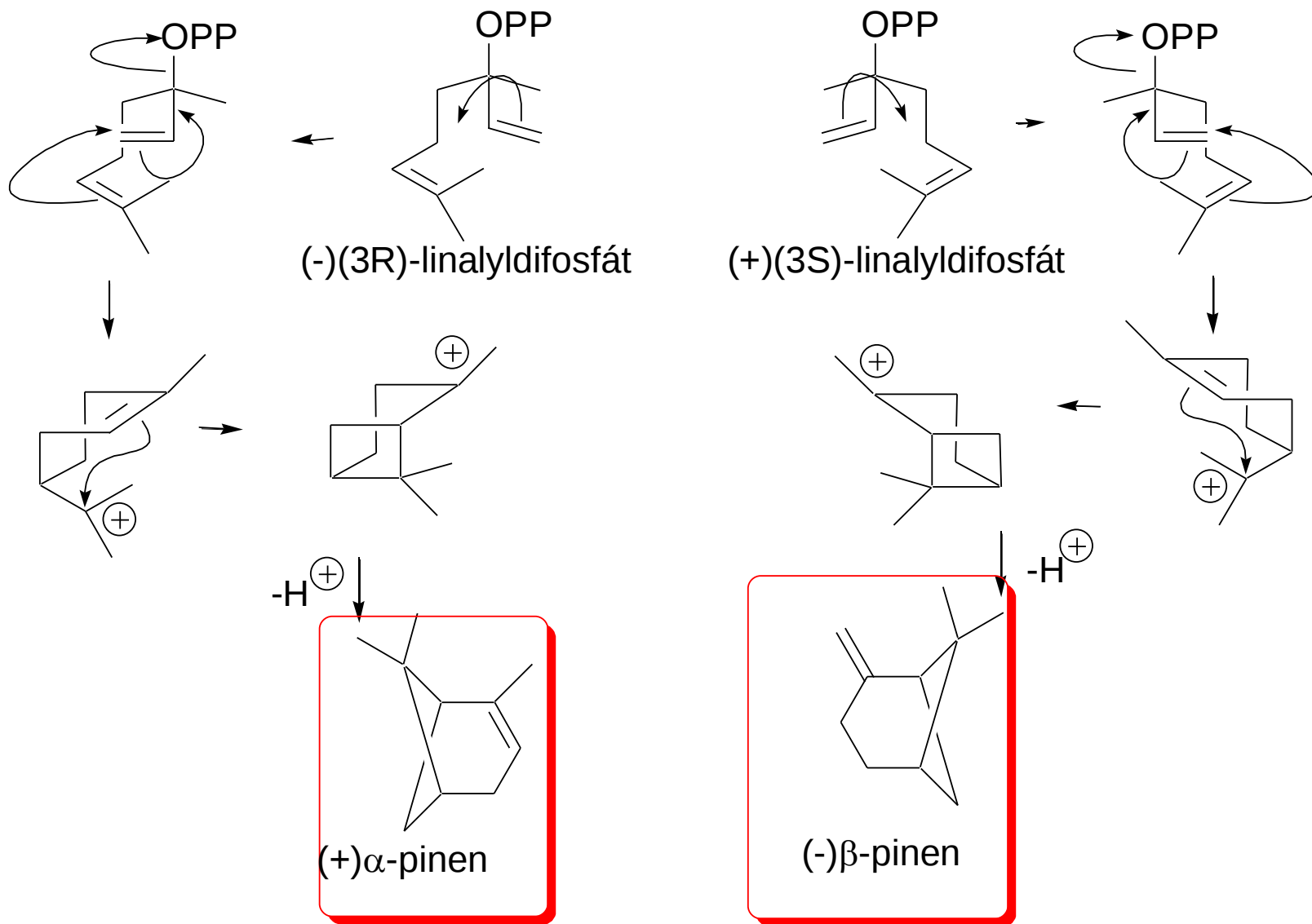
Uplatnění při biosyntéze

- mevalonátová cesta –
 - seskviterpenoidy, triterpenoidy
- **MEP** (methyl-erythriol fosfát nebo také pyruvátová) dráha – mono-, diterpenoidy, karotenoidy, polyprenoidy

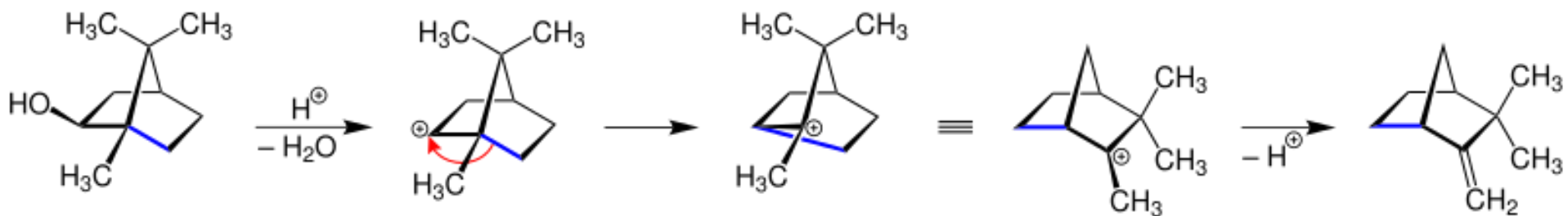
Spojování isoprenoidních jednotek



Cyklizace geranylového řetězce

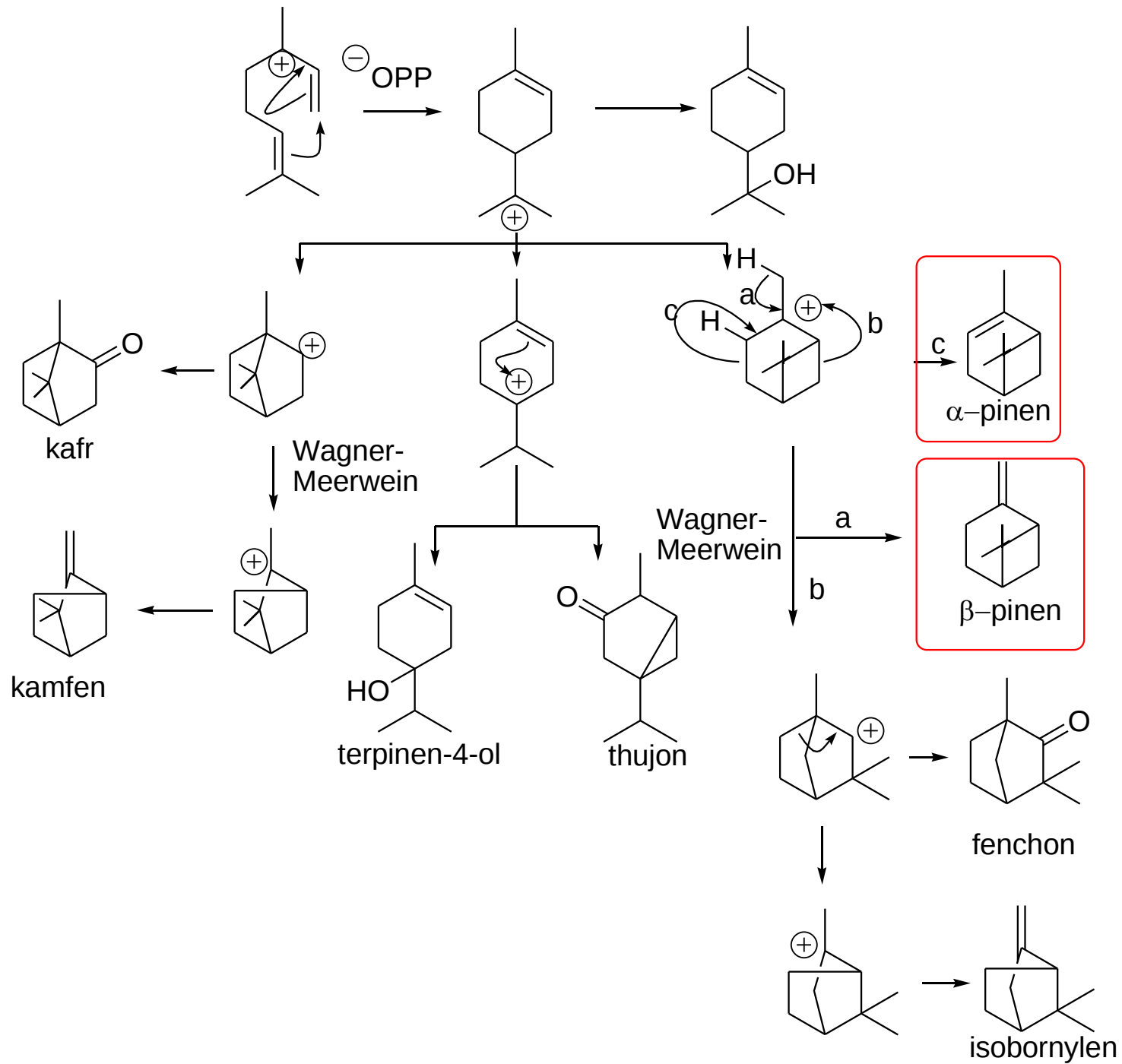


Wagner-Meerweinův přesmyk

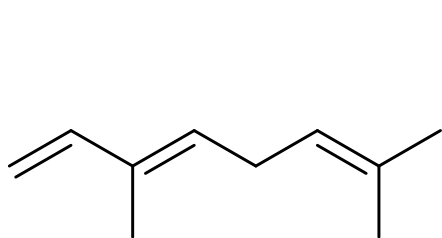


borneol

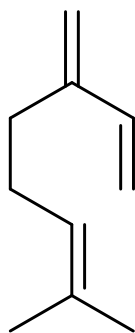
kamfen



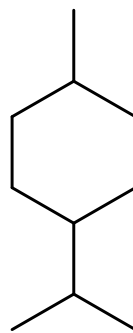
Příklady skeletů monoterpenů



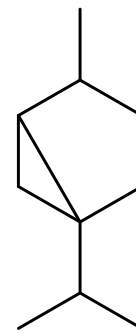
trans-b-ocimen



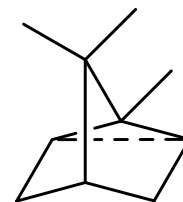
myrcen



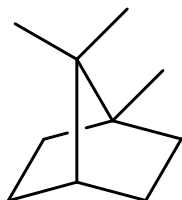
p-menthan



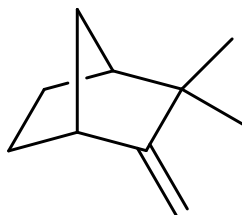
thujan



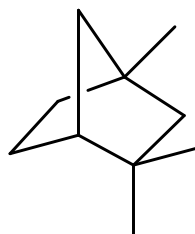
tricyklen



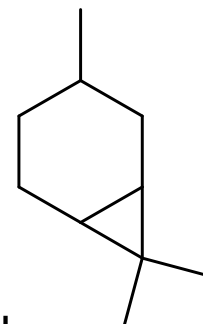
bornan



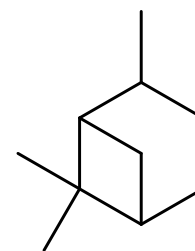
kamfen



fenchan



karan



pinan

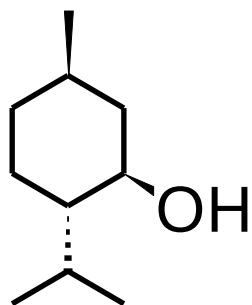
Terpeny

- acyklické
- monocyklické
- bicyklické
- uhlovodíky nasycené, nenasycené
- alkoholy
- aldehydy, ketony
- kyseliny, laktony
- epoxidy, furanové deriváty
- peroxidy

Terpeny

- velká variabilita struktur a biologických účinků
- využívá je farmaceutický průmysl, potravinářství, parfumerie
- jsou součástí etherických olejů
- získávají se destilací s vodní parou nebo extrakcí

Menthol

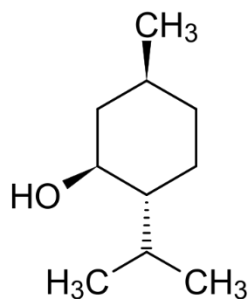


menthol

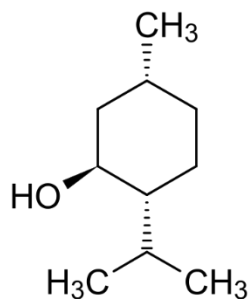


máta peprná

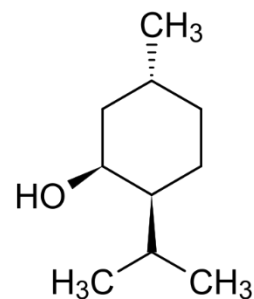
(+)-Menthol



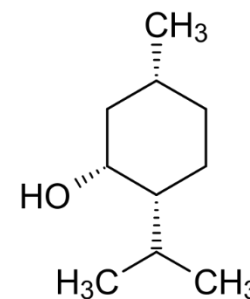
(+)-Isomenthol



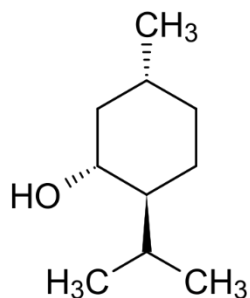
(+)-Neomenthol



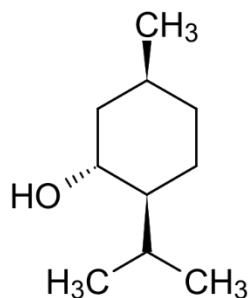
(+)-Neoismomenthol



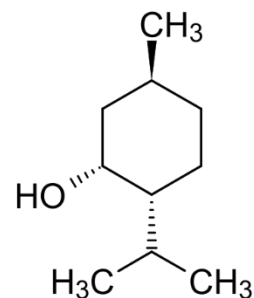
(-)-Menthol



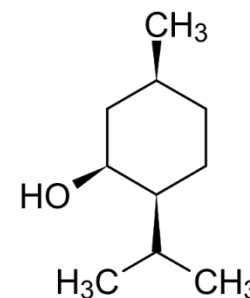
(-)-Isomenthol



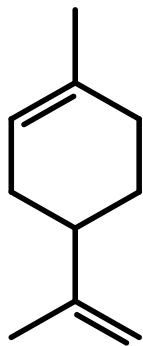
(-)-Neomenthol



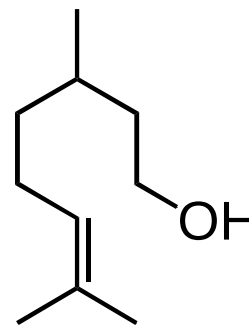
(-)-Neoismomenthol



Vonné látky

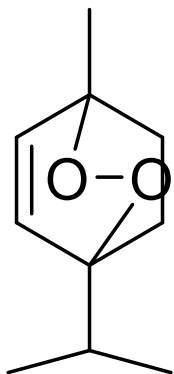


limonen
(+, D, 4R)
citrusy
(-, L)
borovice



β -citronellol
(-) růže
(+) citrusy

Další užitečné terpeny



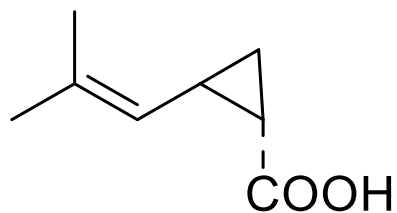
Askaridol

anthelmitikum

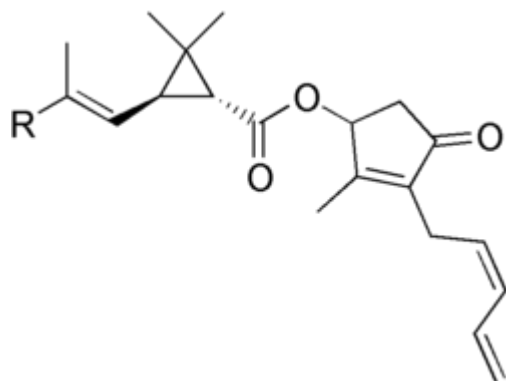


- **Dysphania ambrosioides,**
- **dříve Chenopodium ambrosioides, Merlík vonný**

Další užitečné terpeny



Kyselina chrysantémová



pyrethriny

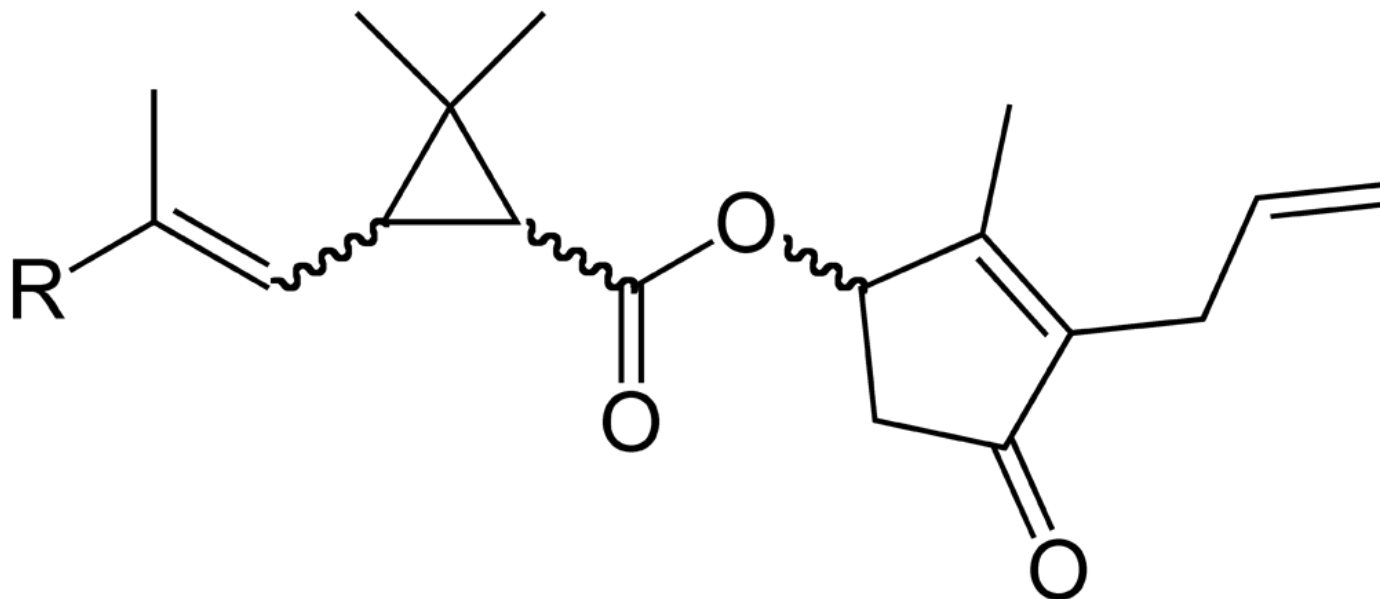
Pyrethrin I, R = CH₃
Pyrethrin II, R = CO₂CH₃



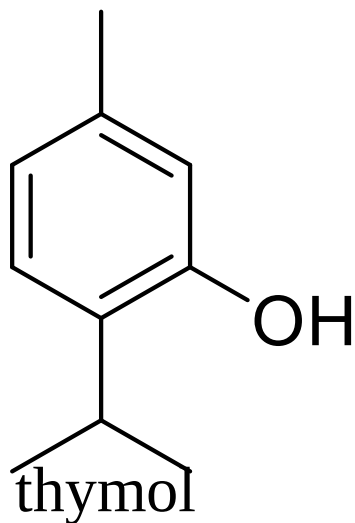
Chrysanthemum cinerariaefolium

Pyrethroids

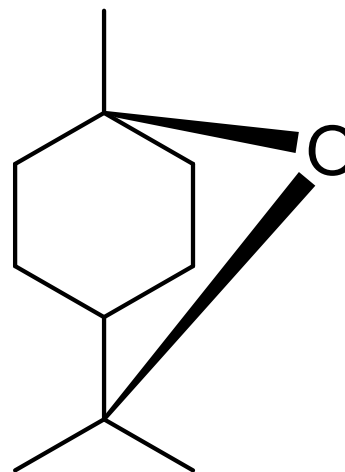
- Allethrin (součástí přípravku Raid)



Další užitečné terpeny



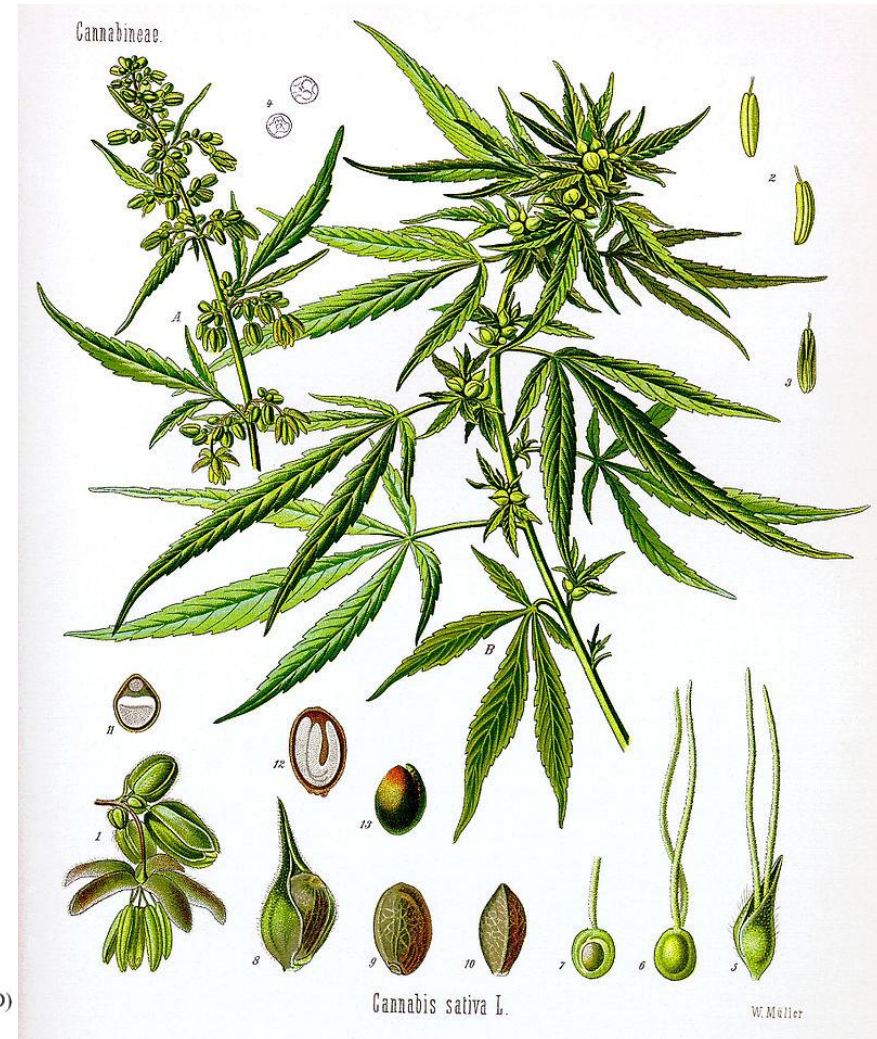
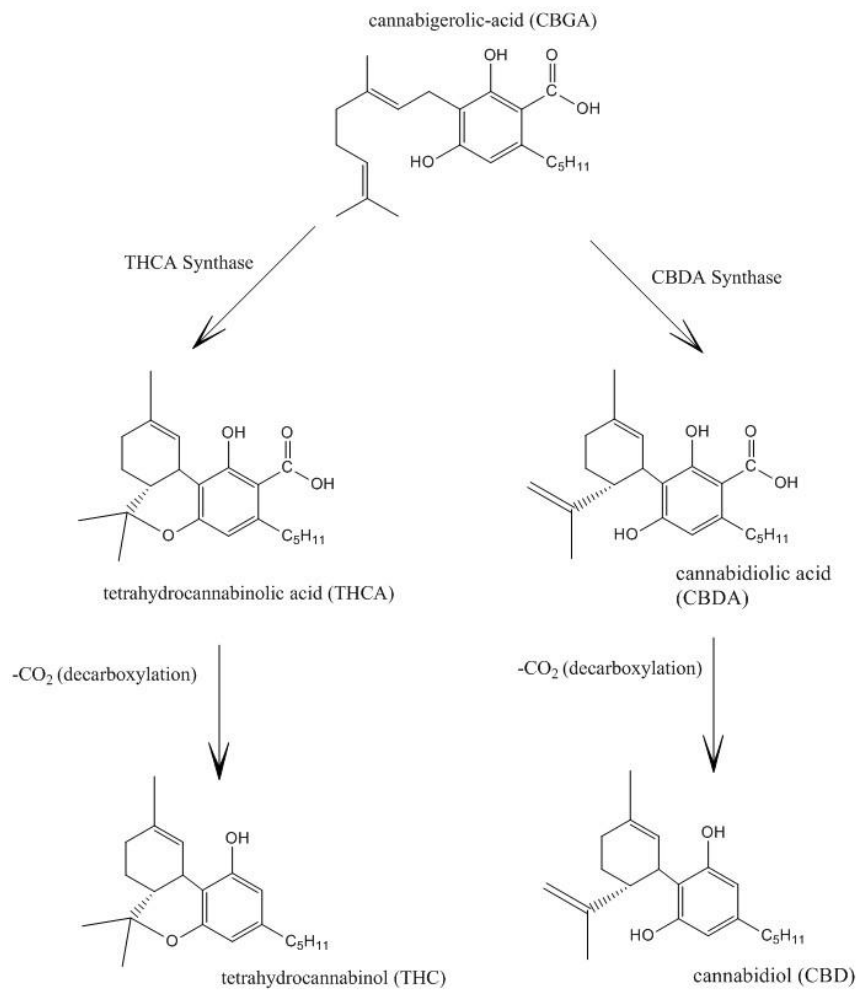
1,8-cineol



1,3,3-trimethyl-2-oxabicyklo[2,2,2]oktan



cannabinoidy



Seskviterpeny

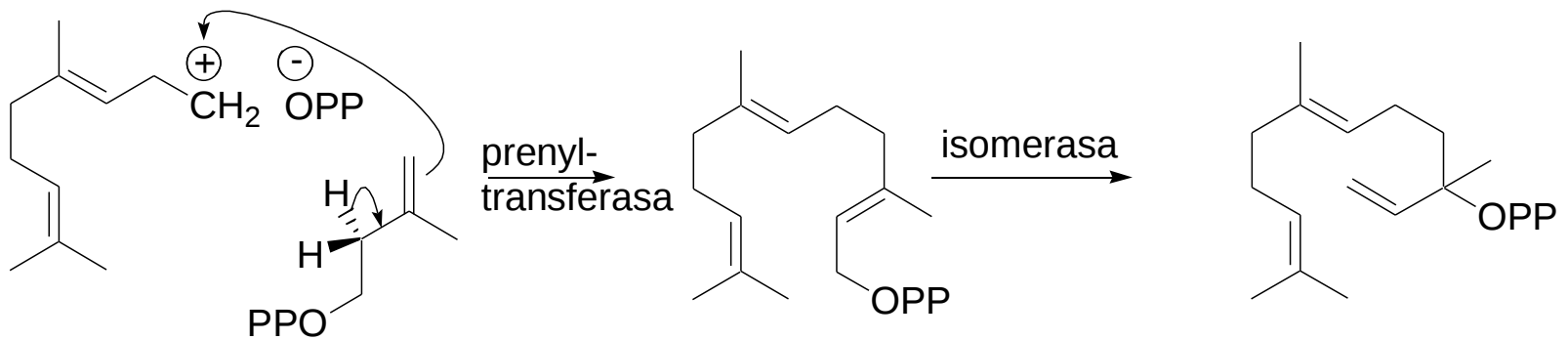
3 isoprenové jednotky – 15 uhlíků - spojení hlava – pata

- acyklické
- monocyklické
- bicyklické
- uhlovodíky nasycené, nenasycené
- alkoholy
- aldehydy, ketony
- kyseliny, laktony
- ethery

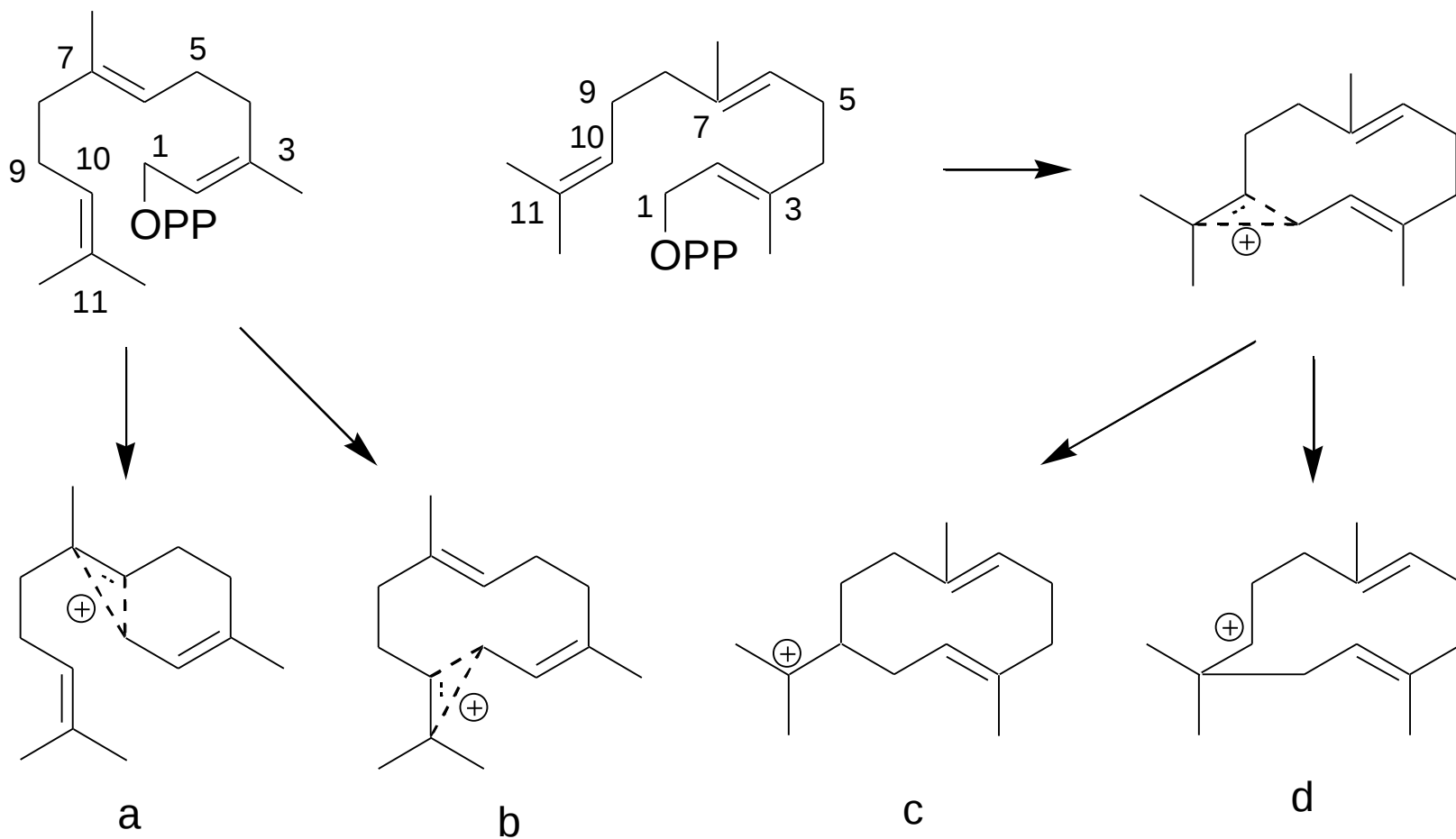
Seskviterpeny

- etherické oleje, součásti balzámů a smol
- variabilní struktury i biologická aktivita
- využití – farmaceutický průmysl, potravinářství, parfumerie (chemotaxonomie)
- fytoalexiny, ichtiotoxiny, juvenilní hormony, protipožerové látky, alergeny, inhibitory klíčení
- cytotoxické, kancerostatické, antileukemické, antibakteriální

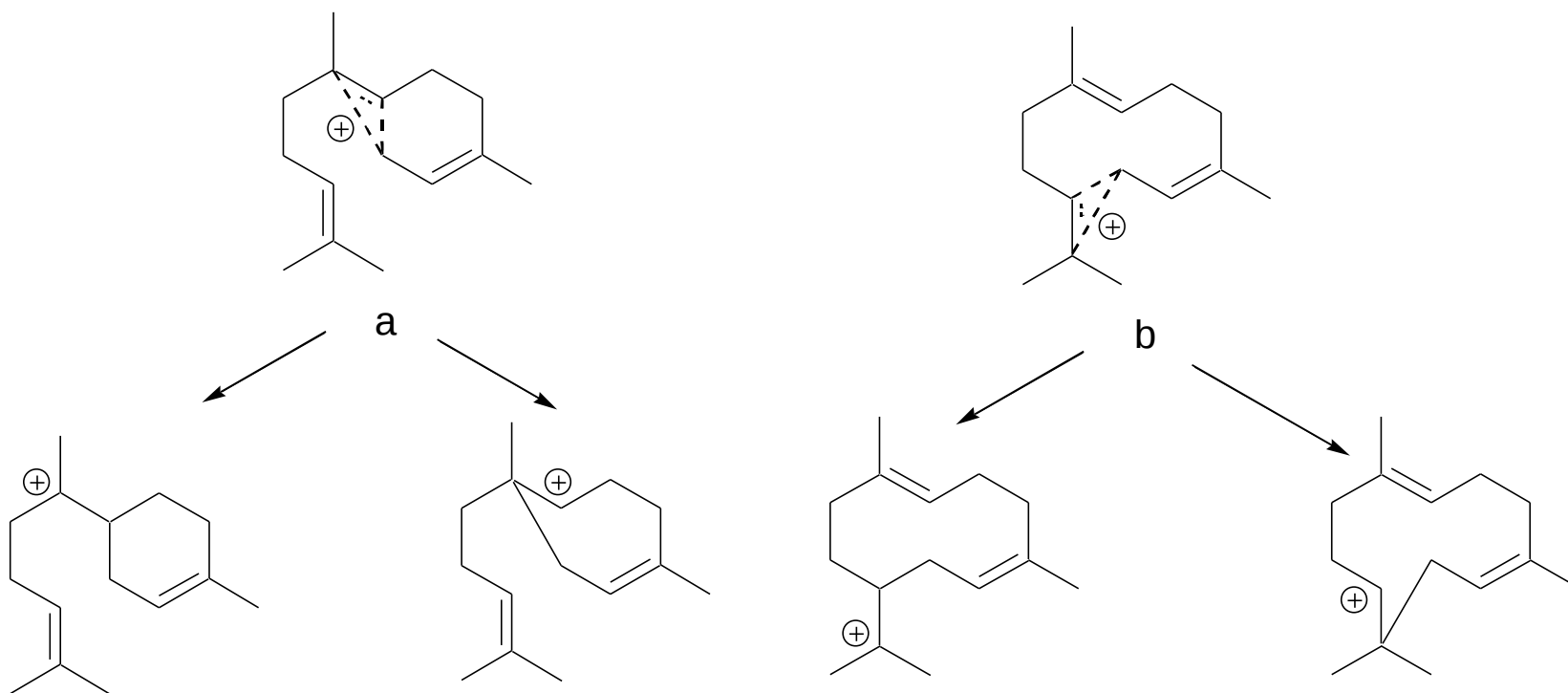
Biosyntéza



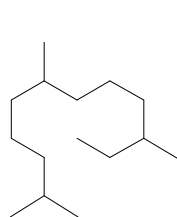
Seskviterpeny- odvození struktur



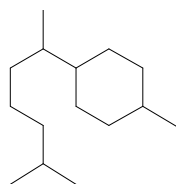
Seskviterpenoidy – odvození struktury



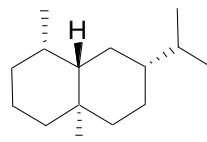
Seskviterpeny – příklady skeletů



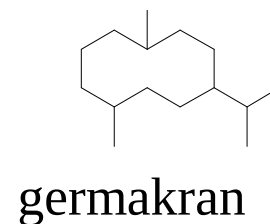
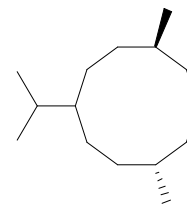
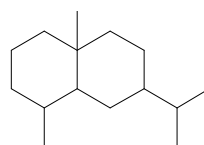
farnesan



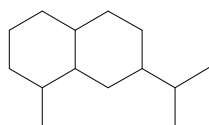
bisabolan



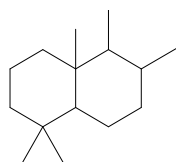
eudesman



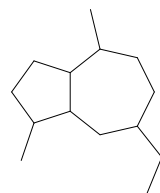
germakran



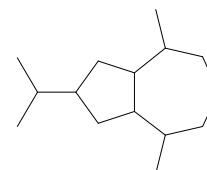
eremofilan



driman

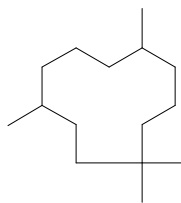


chamazulen

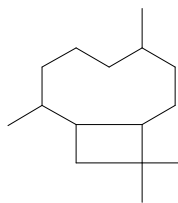


vetivazulen

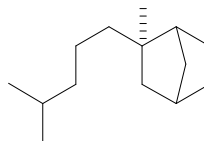
není dodrženo hlava-pata



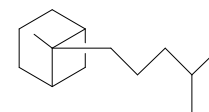
humulan



karyofylan



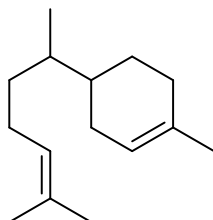
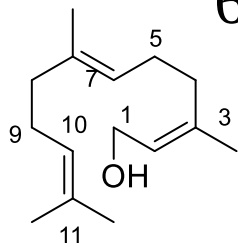
santalan



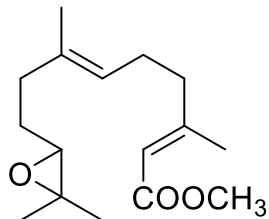
bergamotan

Příklady seskviterpenoidů

6-*E/Z*

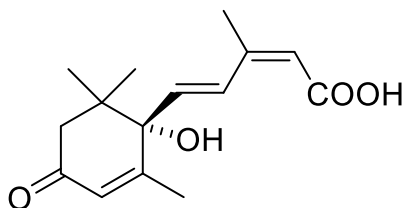


farnesol, lipový květ zingiberin, zázvor



juvabion

juvenilní hormony
působí při metamorfoze hmyzu



kyselina abscisová

specifický endogenní inhibitor vyšších
rostlin

antagonista gibberelinů, obsah se
zvýšuje ve zrajících plodech

Kyselina abscisová

struktura popsána 1964 nezávisle na sobě 3 skupinami na stejném sympoziu (abscise bavlníku, dormance javoru klenu a izolace z vlčího bobu lupiny)

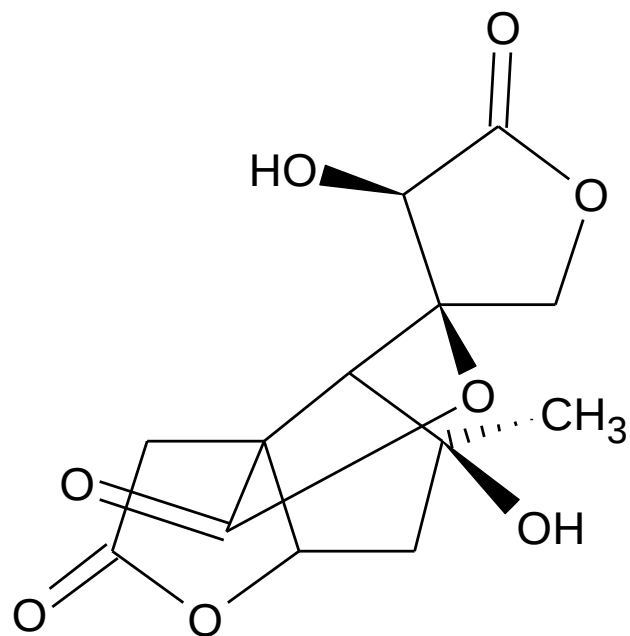
biosyntéza štěpením z violaxantinu (karotenoid)

obsah se zvyšuje při vodním stresu – dochází k uzavírání průduchů inhibuje růst

Obsahové látky Ginkgo biloba

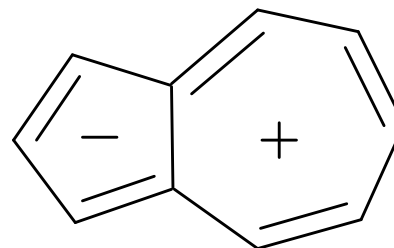
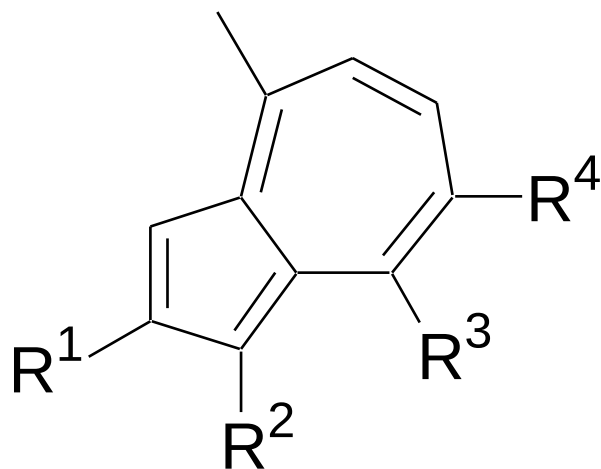
bilobalide

antagonista NMDA receptoru



Azuleny

proazuleny jsou seskviterpenoidy odvozené od bicyclo[3,5,0]dekanu, přecházejí dehydratací, dehydrogenací a dalšími eliminačními reakcemi na modře zbarvené azuleny



azuleny – nejznámější v heřmánkové silici
má protizánětlivé účinky

Diterpeny

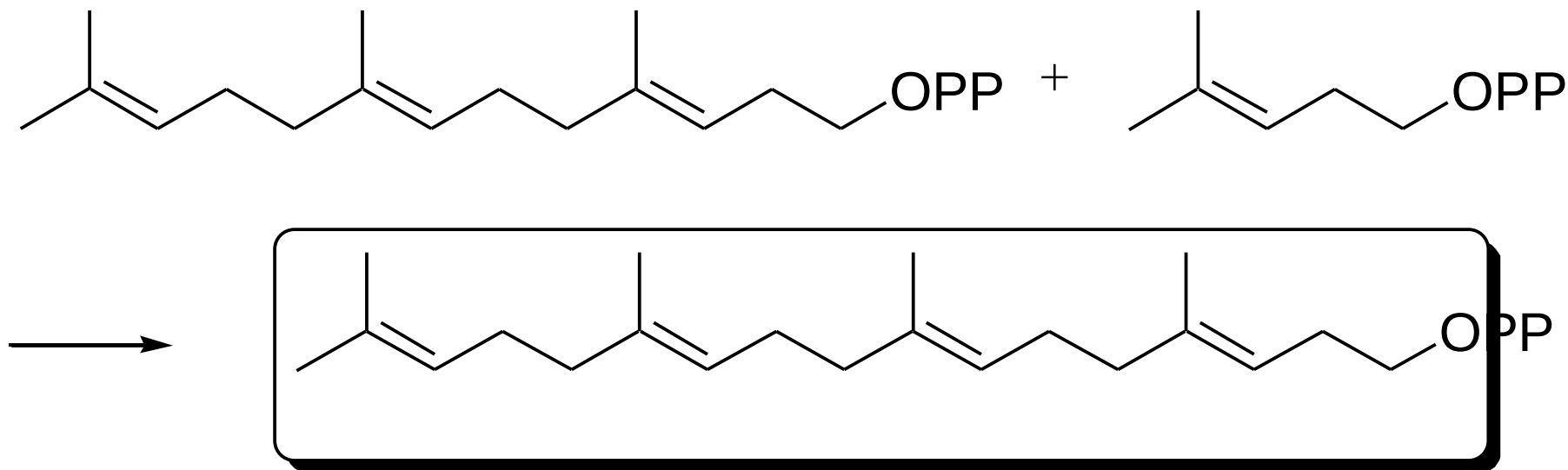
4 isoprenové jednotky, 20 uhlíků, spojení
hlava-pata

acyklické, monocyklické, bicyklické,
tricyklické, tetracyklické, pentacyklické

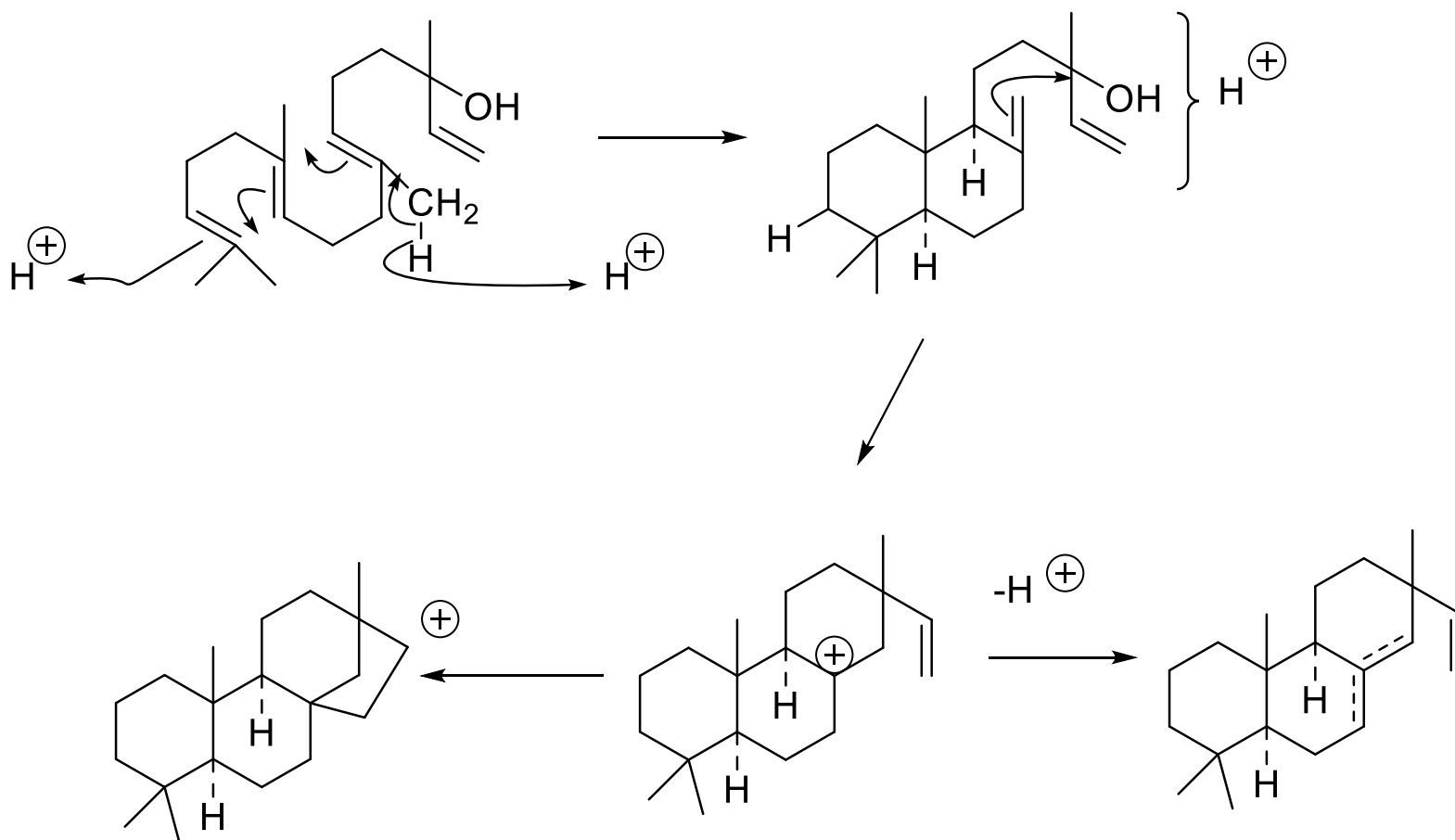
uhlovodíky, alkoholy, aldehydy, ketony,
kyseliny, laktony, ethery, peroxidy, furanové
deriváty

Biosyntéza

připojením další isopentenylidifosfátové
jednotky vzniká z farnesyldifosfátu
geranylgeranioldifosfát

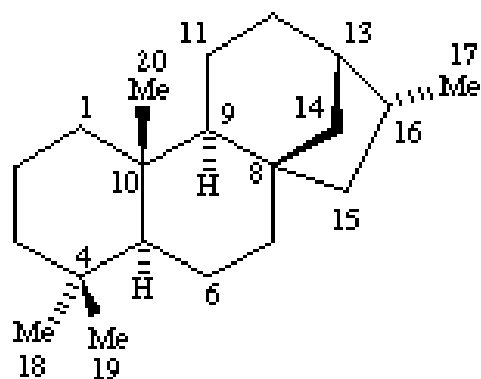


Příklad cyklizace geranylgeranioldifosfátu – vznik základních skeletů

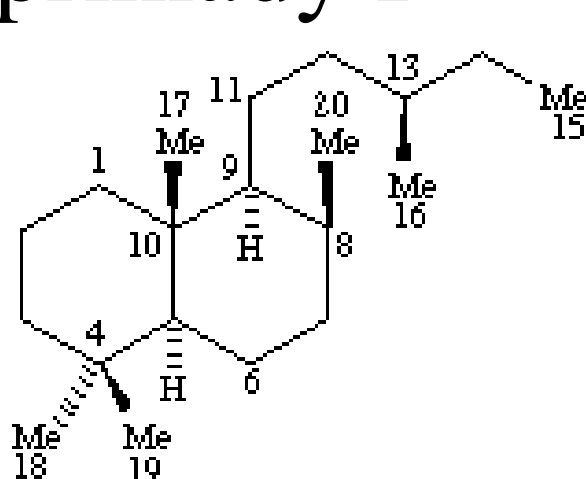


Základní skelety diterpenoidů

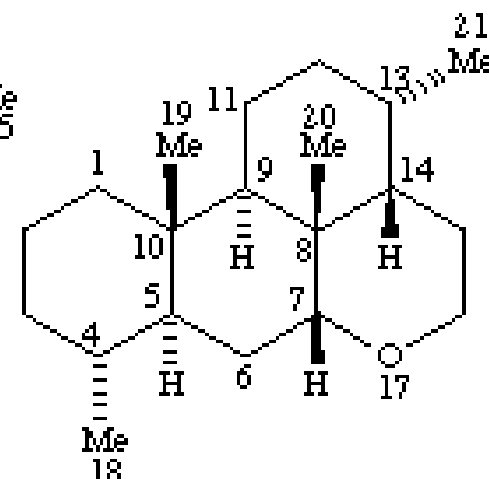
příklady I



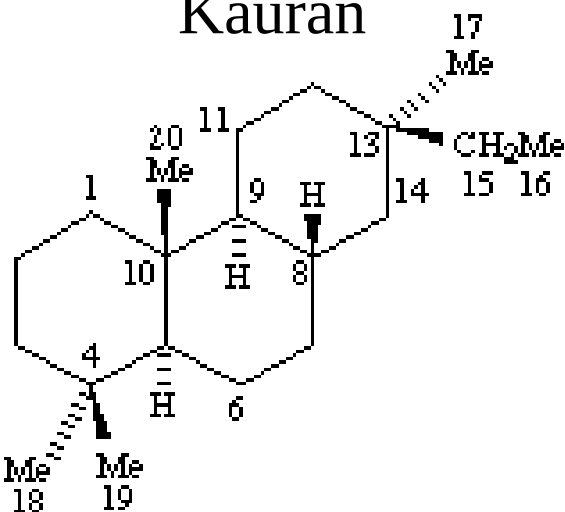
Kauran



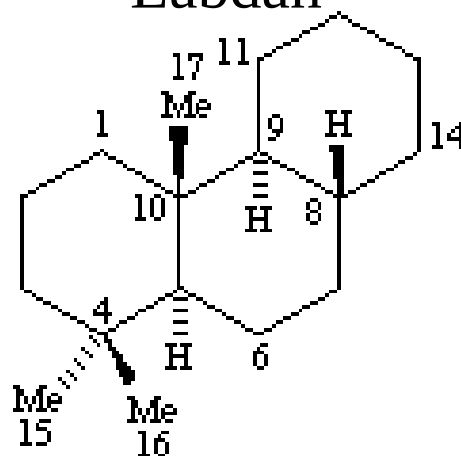
Labdan



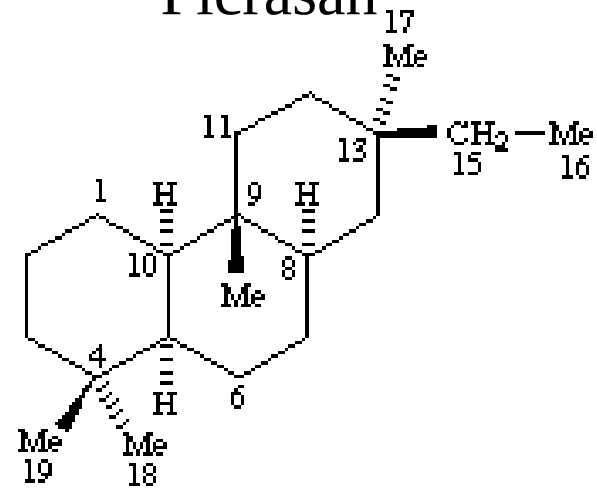
Picrasan



Pimarane



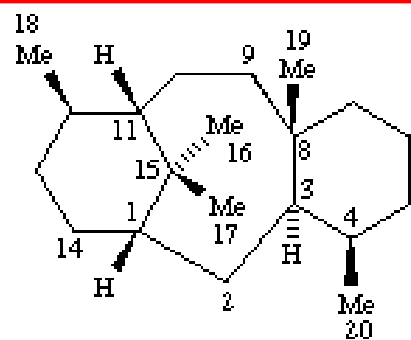
Podocarpane



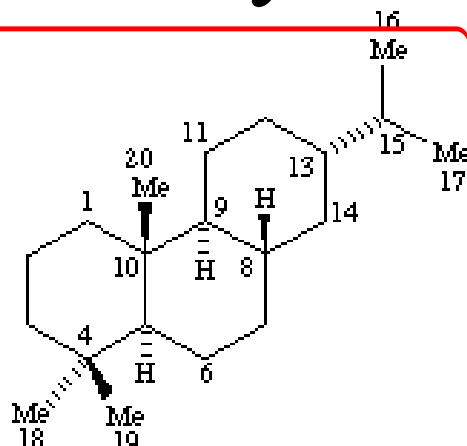
Rosane

Základní skelety diterpenoidů

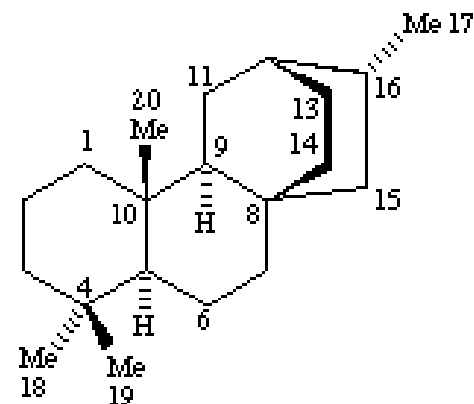
příklady II



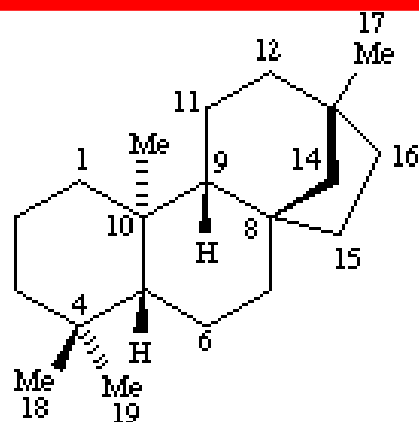
Taxan



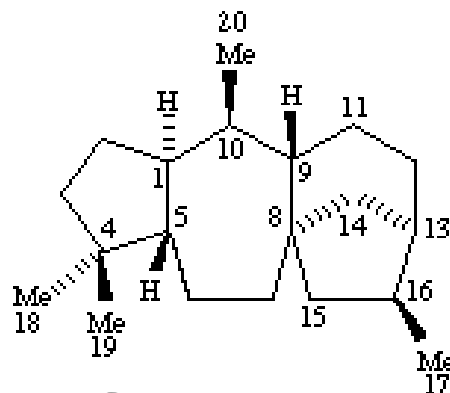
Abietan



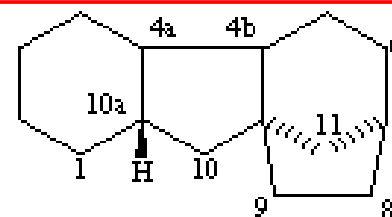
Atisan



Bayeran



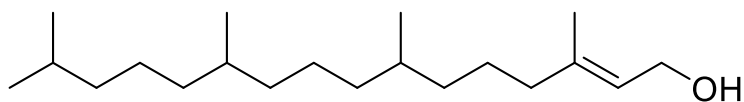
Greynotaxan



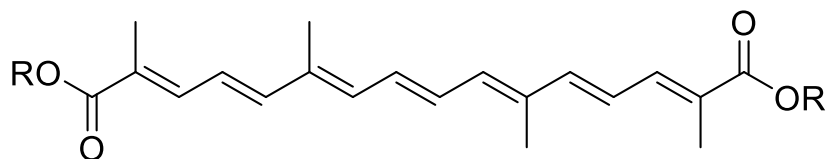
Gibban

Příklady diterpenů

E/Z
↓

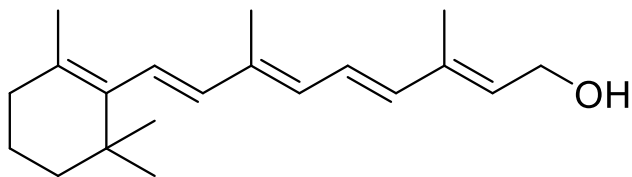


fytol v molekule chlorofylu



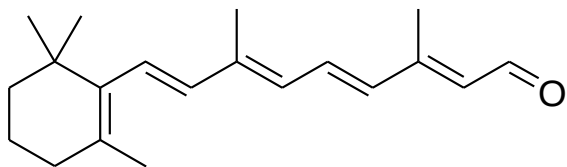
krocetin R = H

krocin R = gentiobiosa



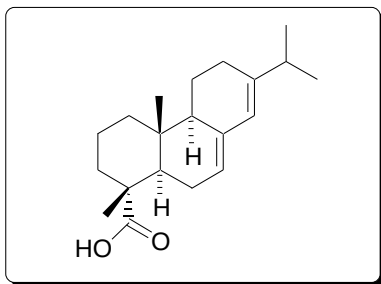
vitaminy A1

retinol, retinal

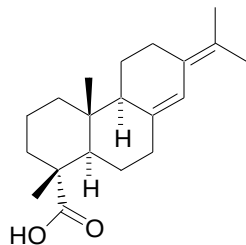


Příklady diterpenů

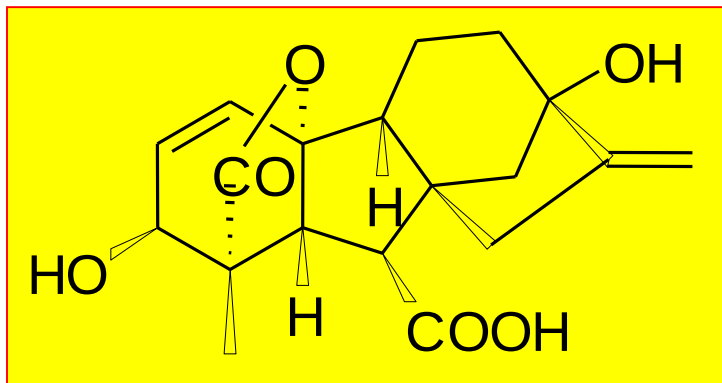
kyselina abietová, kalafuna



kyselina neo-abietová



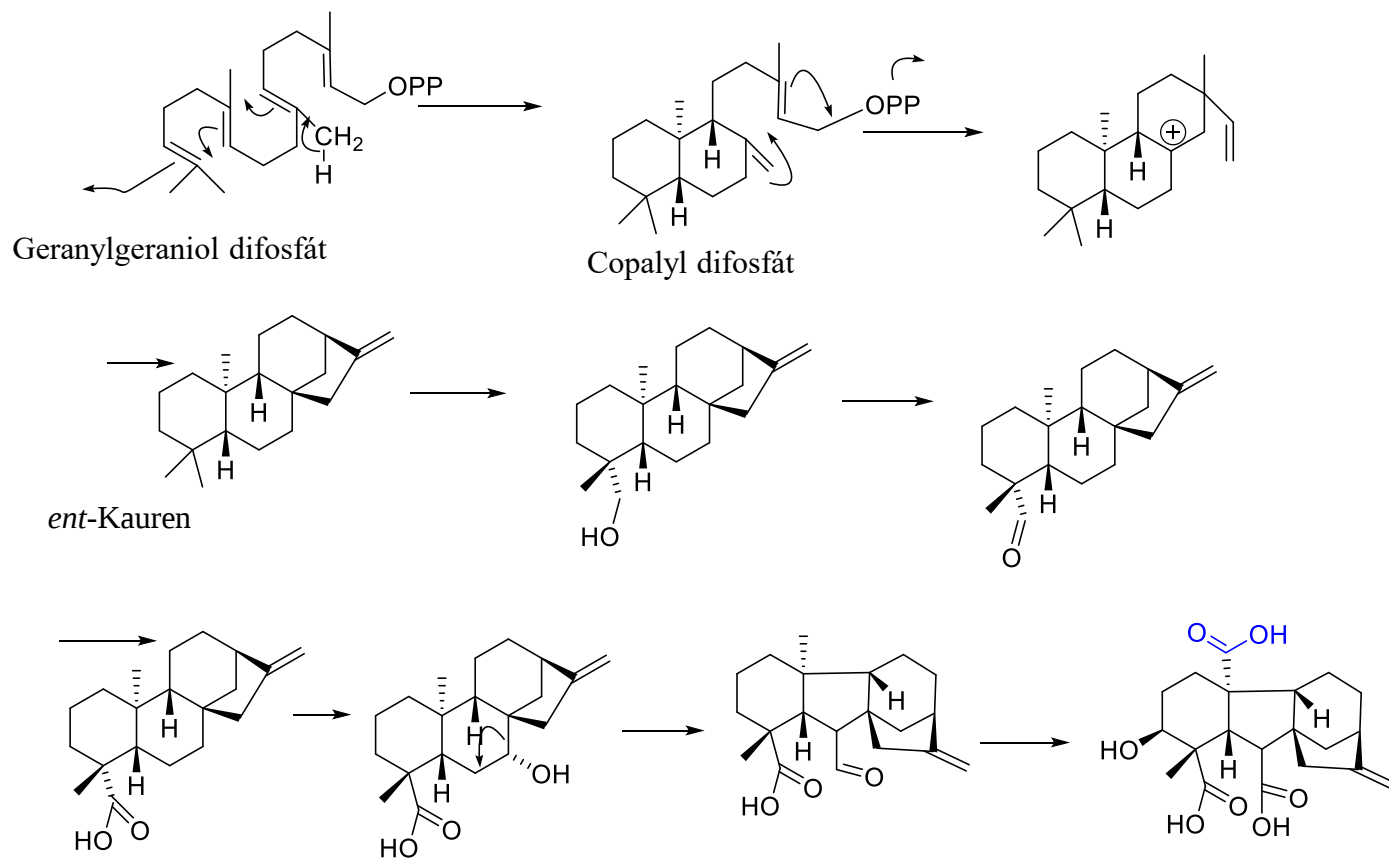
Příklady diterpenů



kyselina giberelová
GA₃

gibereliny cca. 126 (2003), hormony rostlin

Přesmyk *ent*-kauranového skeletu



Gibbereliny

- stimulace dlouhivého růstu nadzemních částí rostlin (auxiny podporují růst všech částí)
- stimulace buněčného dělení
- indukce kvetení u dlouhodených rostlin s přízemní listovou růžicí
- vliv na determinaci pohlaví květů (aplikace gibberelinů zvýší tvorbu samčích květů a potlačí tvorbu samičích květů (okurka, špenát)
- zvýšení a urychlení násady plodů (réva vinná, jablka)
- podporují klíčení semen
- překonání dormance (nutnost ozáření nebo nízké teploty po určité období, jarovizace)

Diterpeny z tisů (*Taxus*)



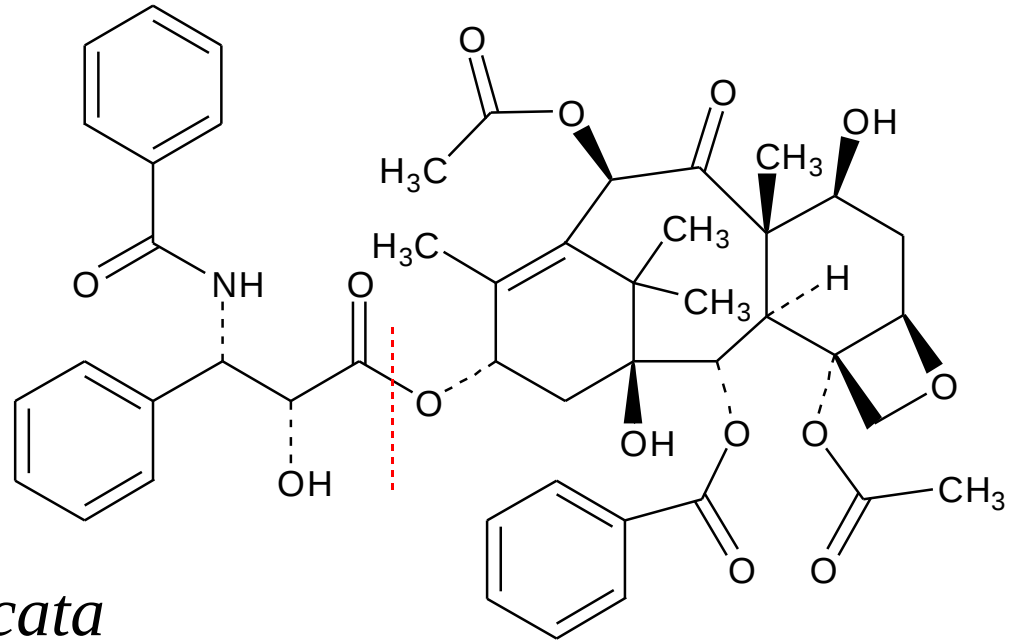
taxol (paclitaxel)

Taxus brevifolia, *Taxus baccata*

taxiny, taxanová skupina

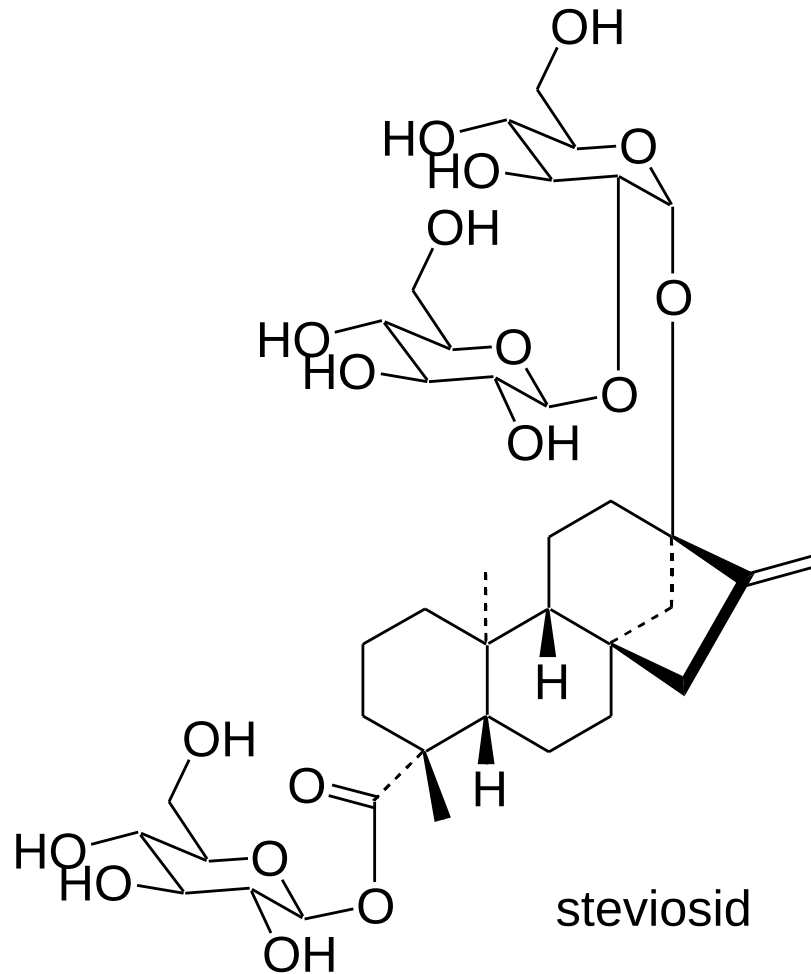
tisy, jedovaté

prototyp nového chemoterapeutika



baccatin

Diterpenoidy - steviosid



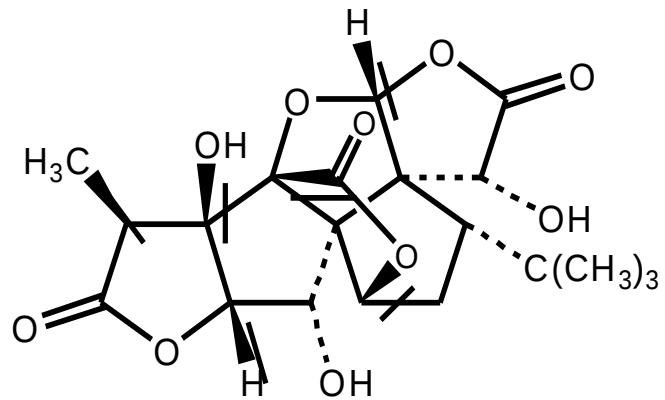
Stevia rebaudiana
200 x sladší než sacharosa



Extrakt ze Stevie:

- je 200-300-krát sladší než cukr
- odtučňuje
- užívá se při redukčních dietách
- pomáhá udržovat v rovnováze cukr v krvi a játrech
- podporuje činnost slinivky břišní
- vyrovnává krevní tlak
- podporuje dobré trávení
- napomáhá buněčnému metabolismu
- zvyšuje mentální aktivitu
- prokazatelně snižuje únavu a únavový syndrom
- snižuje touhu po tabáku a alkoholických nápojích
- reguluje bakterie v ústní dutině. likviduje karies
- má antibakteriální, protiplísňové a protivirové a protizánětlivé účinky
- je vynikající na zranění
- urychluje hojení (nezůstávají jizvy)
- léčí kožní problémy, je účinně aplikovatelné na akné, dermatitis, ekzém, atd.
- úspěšně se dá použít jako pleťová maska
- nahrazuje všechna umělá sladidla
- **na rozdíl od umělých sladidel nemá karcinogenní účinky**
- na rozdíl od bílého cukru nepřispívá k artróze
- na rozdíl od bílého cukru se neukládá v těle v podobě tuku

Ginkgolidy



Ginkgolide B



Antioxidant, inhibuje PAF

Sesterterpeny

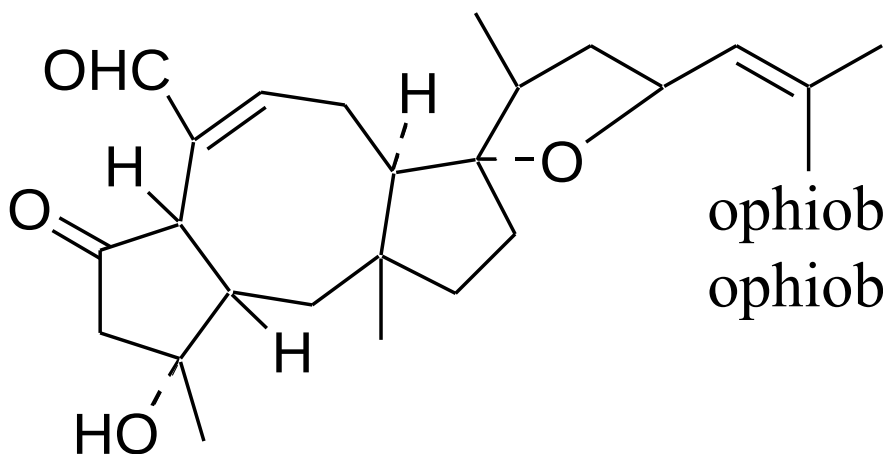
5-isoprenových jednotek, 25 uhlíků, spojení
hlava-pata

acyklické, cyklické, často furanové kruhy

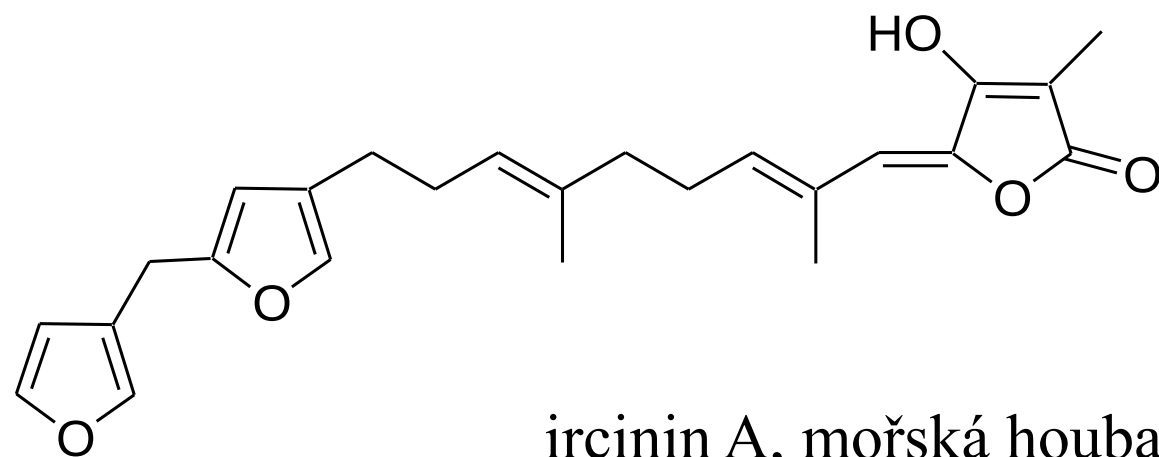
nejpozději identifikované terpenoidy, poměrně
vzácně se vyskytující

většinou toxické metabolity bezobratlých,
patogenní houby (rostlin), lišejníky, hmyzí
sekrety

Příklady sesterpenoidů



ophiobolin A, 1. izolovaný sesterpen (1965),
ophioboliny z patogenních hub, fytotoxické



ircinin A, mořská houba *Ircinia oros* (houba šedá),
in vivo degradace na furanoterpeny C₂₁



Triterpenoidy

6-isoprenových jednotek, 30 uhlíků, základní uhlovodík skvalen tvoří 2 spojené molekuly farnesyl difosfátu, další skelety vznikají jeho cyklizací (cyklizace neprobíhá na fosforylovaných formách)

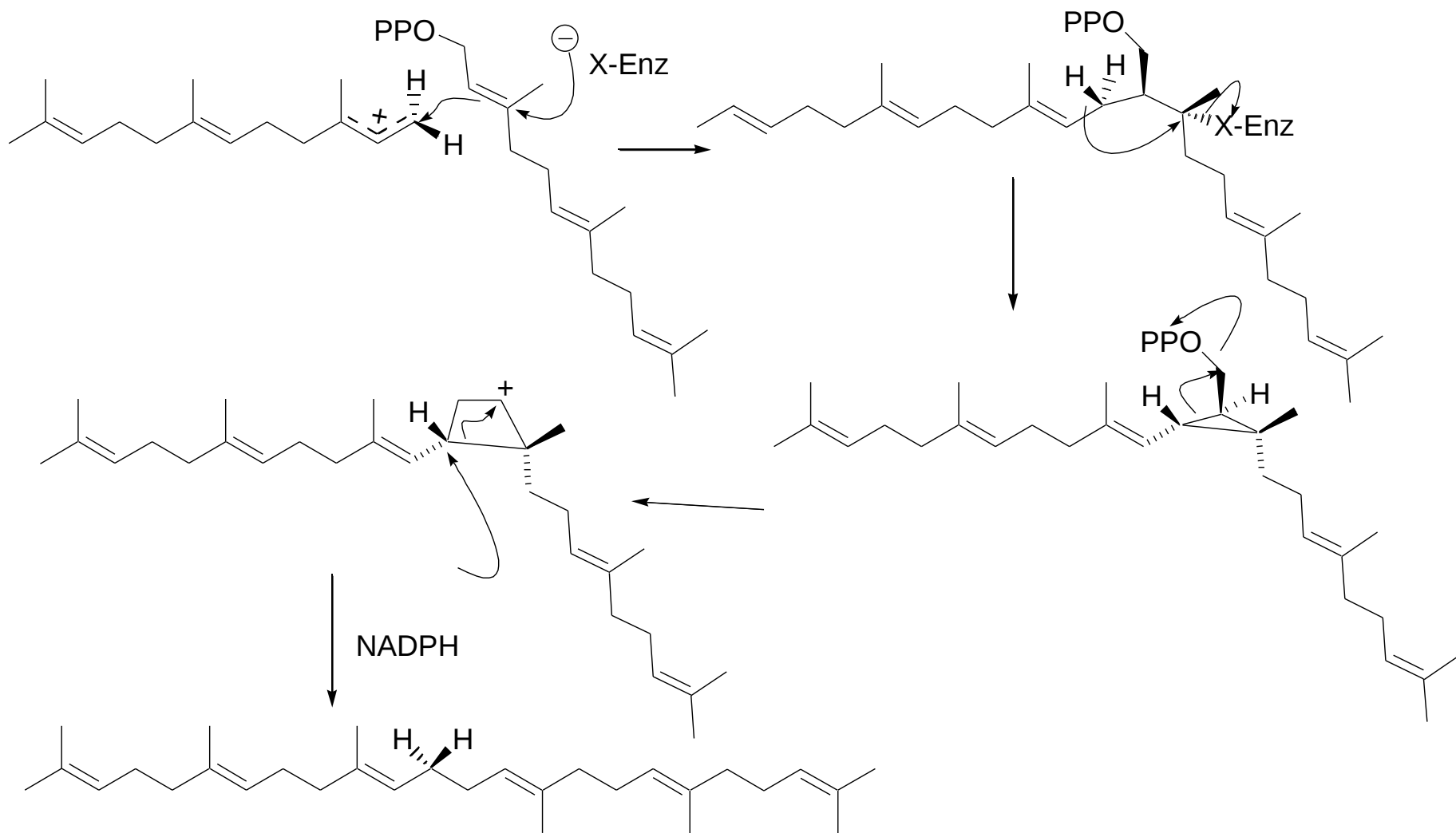
největší skupina isoprenoidů, prekursory steroidů
Zatím nalezeno více než 20 000 různých triterpenoidů

rostlinné: ve většině rostlin (volné, estery, glykosidy)

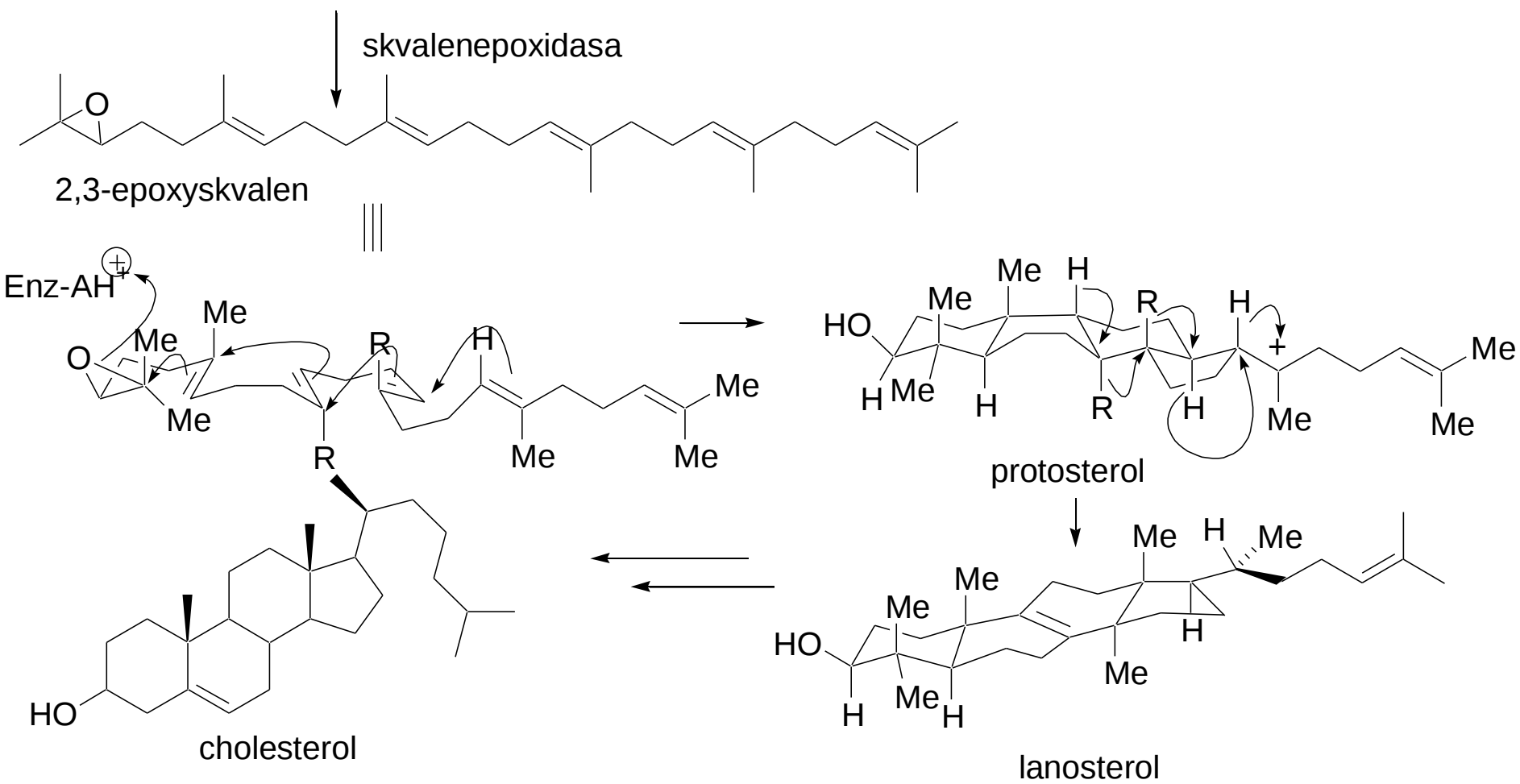
živočišné: skvalen, lanosterol atd.

mikrobiální: ergosterol, hopanoidy

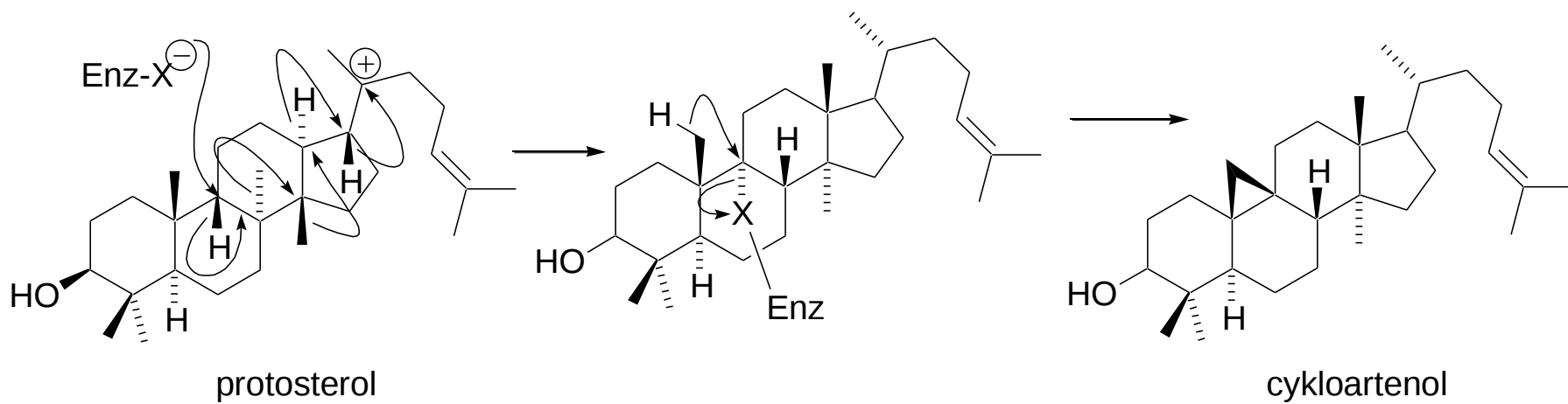
Biosyntéza skvalenu



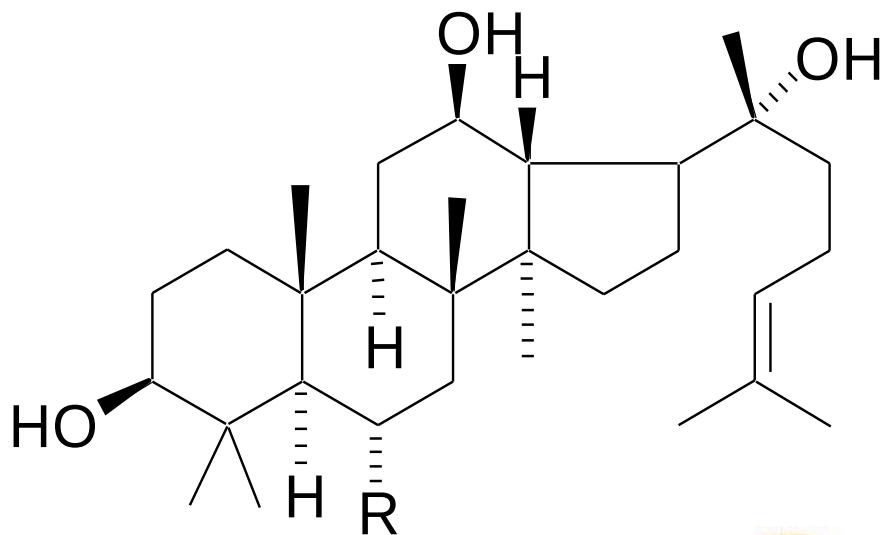
Cyklizace skvalenepoxidu



Cykloartenol



Příklady triterpenoidů

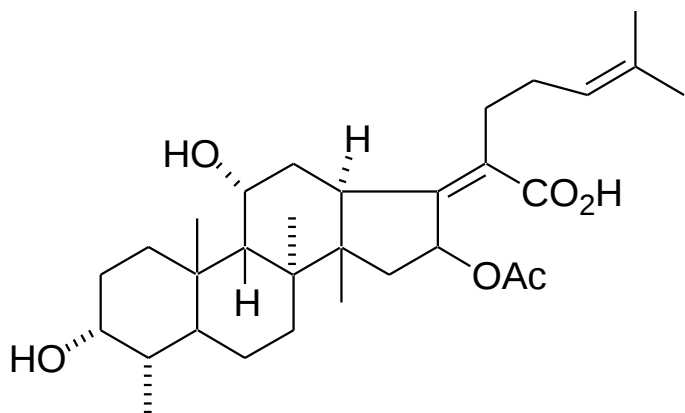


ginsenosidy – glycosidy
mono- či disacharid (3, 20)
(*Panax ginseng*)

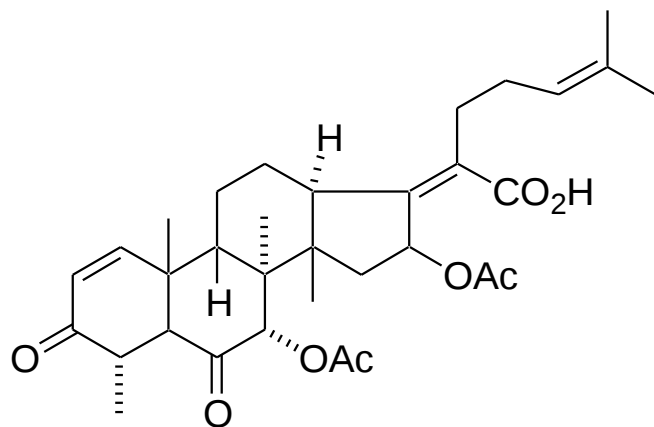
R = H: protopanaxatriol
R = OH: protopanaxatetrol



Další triterpenoidy

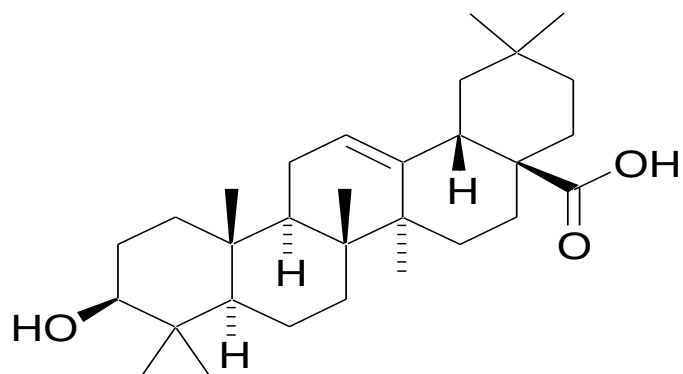


kyselina fusidová: *Fusidium coccineum*, antibiotikum

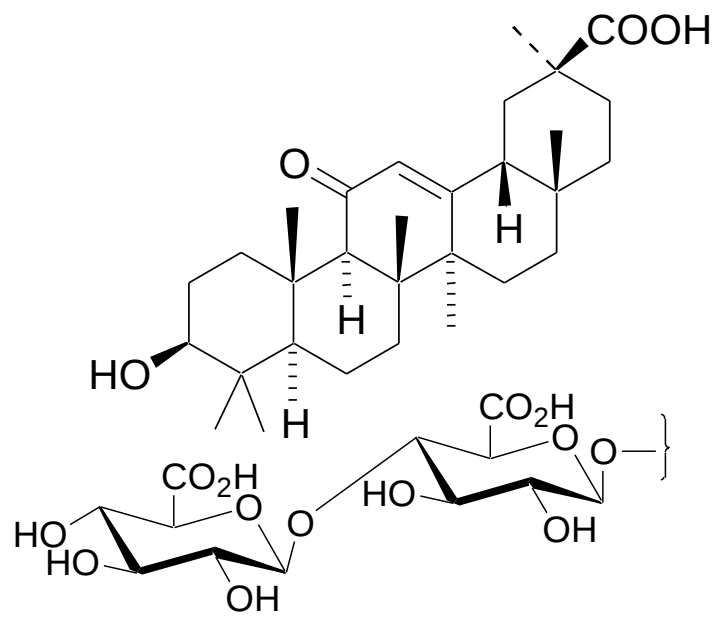


kyselina helvolová: *Sarocladium oryzae*
antibiotikum

Pentacyklické triterpenoidy



kyselina oleanolová,

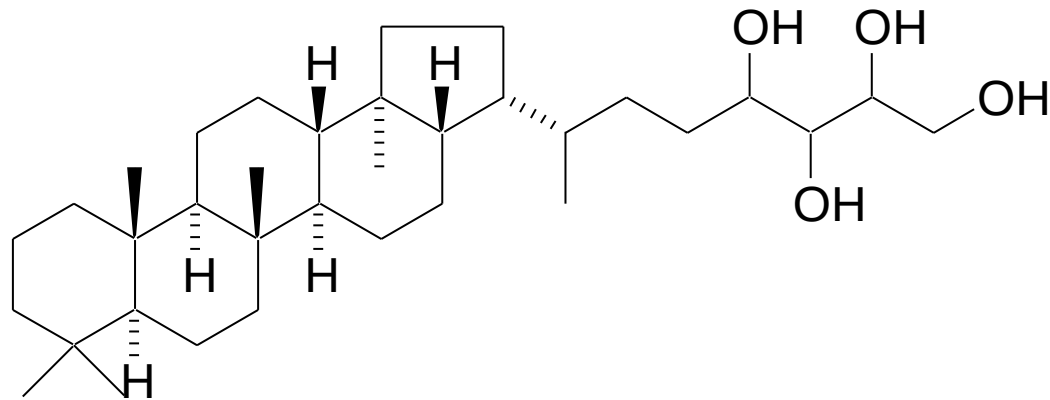


kyselina glycyrrhetová,
glycyrrhizin (*Glycyrrhiza glabra*),
sladidlo, antialergikum, protinádorová
aktivita, součást léků proti žaludečním
vředům, 11-deoxy – antivirová aktivita



Lékořice lysá (*Glycyrrhiza glabra*)

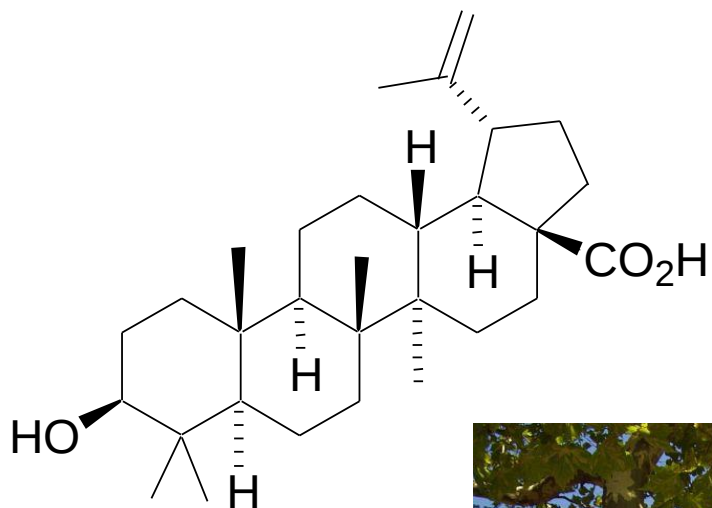
Hopanoidy



Bakteriohopantetrol

v Bacillus acidocaldarius

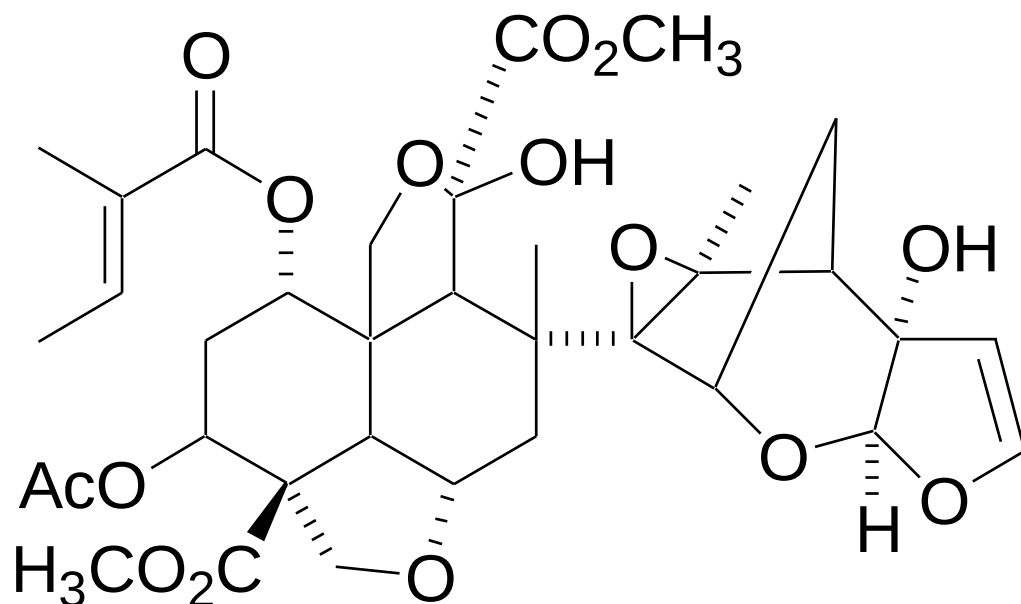
Pentacyklické triterpeny



kyselina betulínová
3 % v kůře platanu
cytotoxická a anti-HIV



Neobvyklé struktury



azadirachtin:
Azadirachta indica,
(neem tree),
protipožerový,
odpuzuje saranče



Tetraterpenoidy

8-isoprenových jednotek, 40 uhlíků, 2 molekuly geranygeranyldifosfátu spojené „hlava-hlava“ tvoří základní uhlovodík

a) karotenoidy

1. izolovaný karoten z mrkve

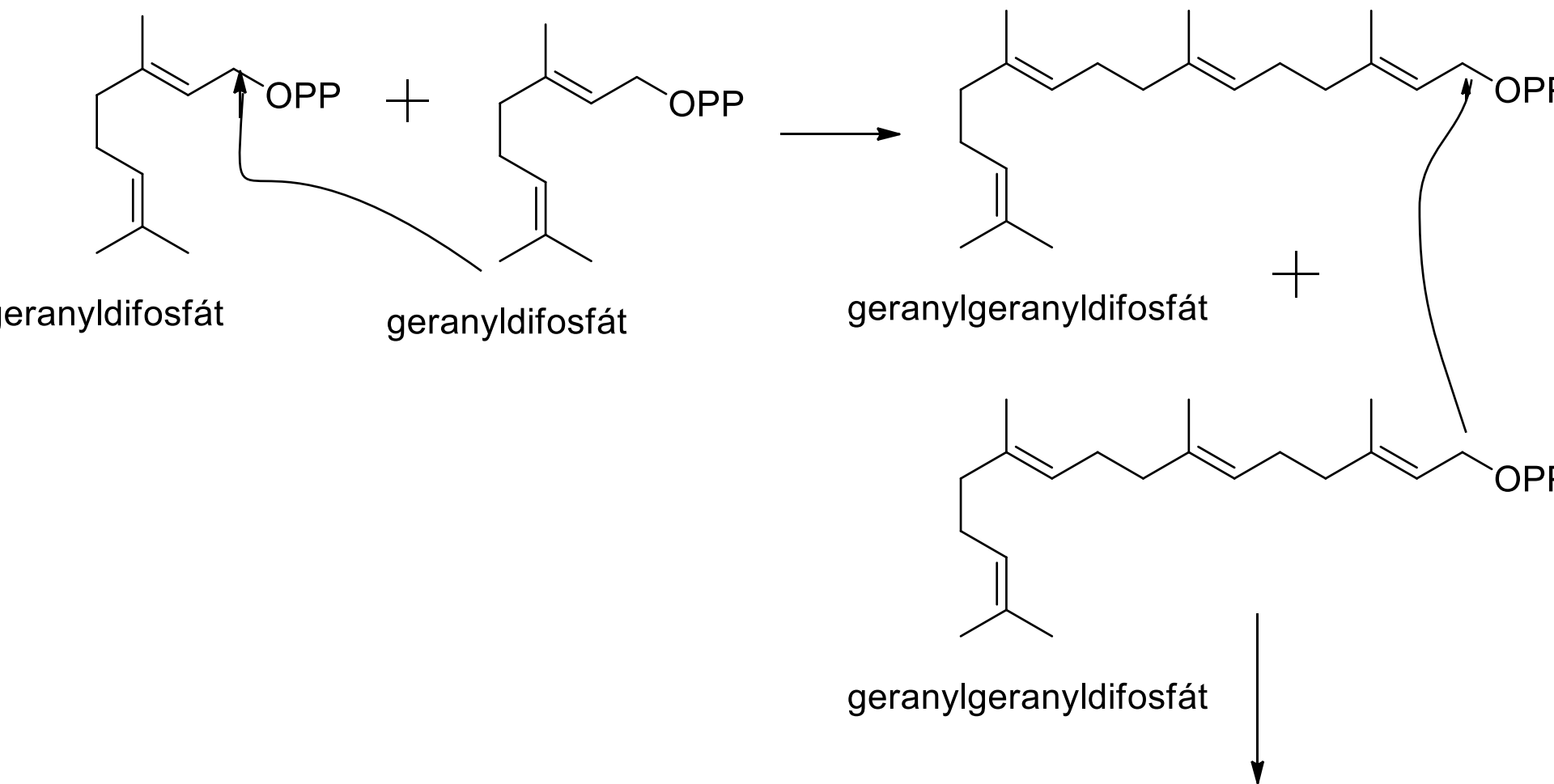
b) polycyklické tetraterpenoidy



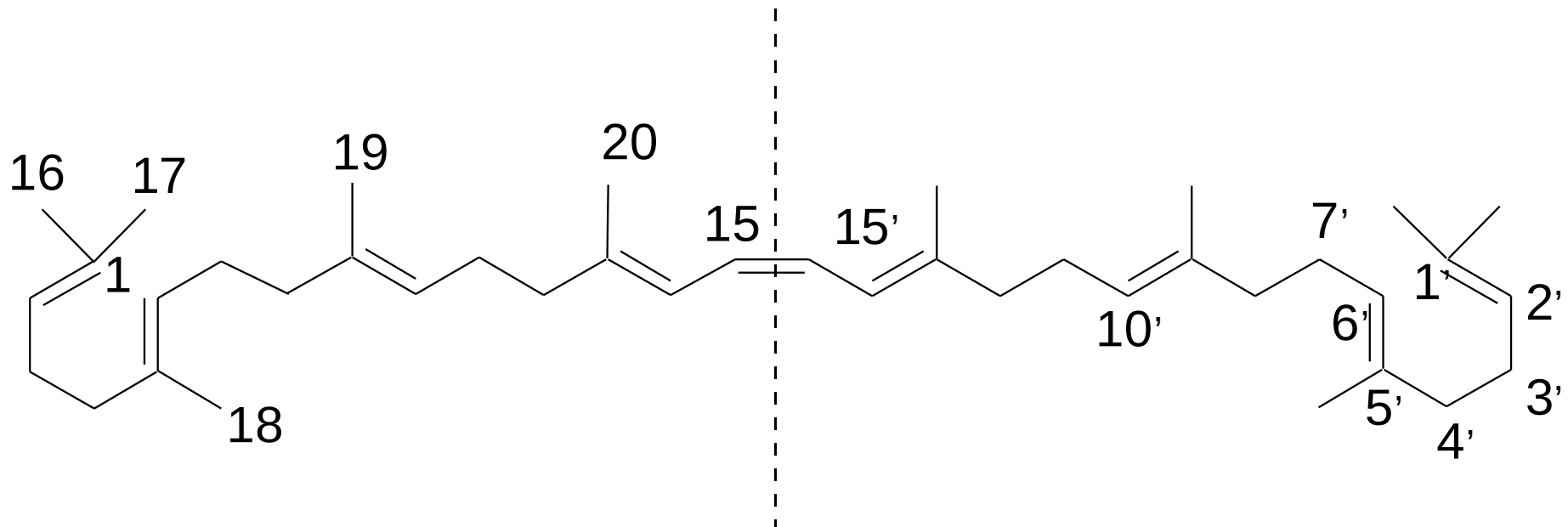
Karotenoidy – vlastnosti - struktura

- krystalické látky, konjugovaný systém dvojných vazeb – chromofor pro viditelnou oblast (barvy žlutá – červená)
- alifatické převážně all-trans
- alifatický řetězec zakončený 1 – 2 cykly (C_5 , C_6)
- symetrická molekula (spojení hlava-hlava)
(číslování: 1. polovina pouze čísla; 2. polovina čárkovaně)

Spojování isoprenoidních jednotek



Číslování karotenoidů



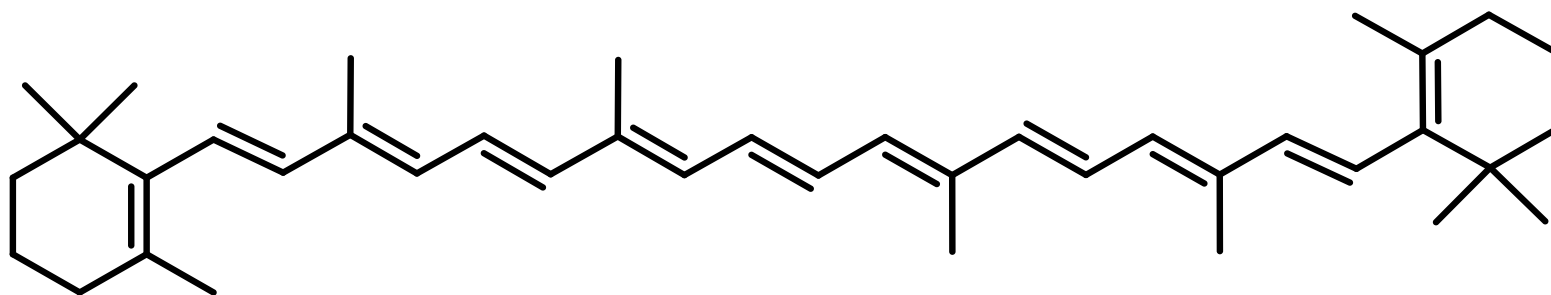
fytoen

rajčata

Karotenoidy – chemické vlastnosti

- snadná oxidace *in vivo* i synteticky
 - zavedení hydroxylové, karbonylové i karboxylové skupiny
 - allenové, alkinové i cyklopropanové uspořádání
- vyskytují se volné i jako estery mastných kyselin (palmitová) nebo glykosidy (v bakteriích a řasách)

Charakteristické strukturní znaky karotenoidů



40 uhlíků

Systém konjugovaných dvojných vazeb

Konfigurace dvojných vazeb trans

Cykly na koncích

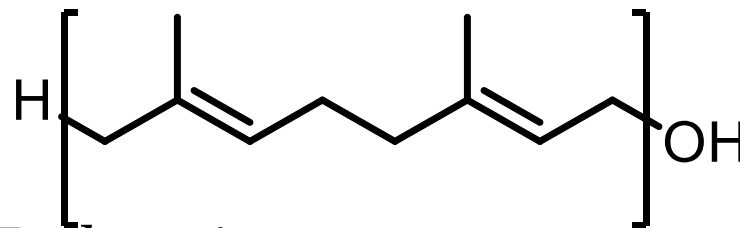
Polyprenoly

(polyprenoidy i oligoprenoidy)

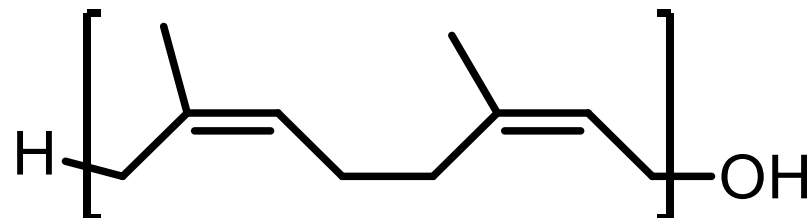
- **$n \approx 100$,**
- **betulaprenoly: 6 – 9 jednotek, (*Betula pendula*, *Gingo biloba*)**
- **kastaprenoly: 11 – 13 jednotek, (*Aesculus hippocastanum*)**
- **bakteriální prenoly: *trans* i *cis***
 - **3 – 4, 7 – 18**

Polyterpenoidy

- $5 \times 10^5 - 2 \times 10^6$



- gutaperča (balata) – *trans* – *Palaquium gutta*,
Mimusops balata



- kaučuk – *cis*- *Hevea brasiliensis*, *Taraxacum kok*
saghyz, 1800 druhů vyšších rostlin



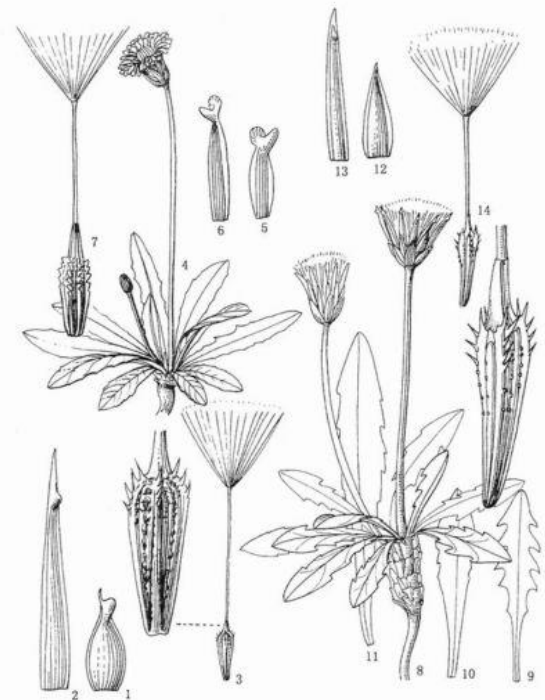
Palaquium gutta
Malajsie



Mimusops balata
Jižní Amerika



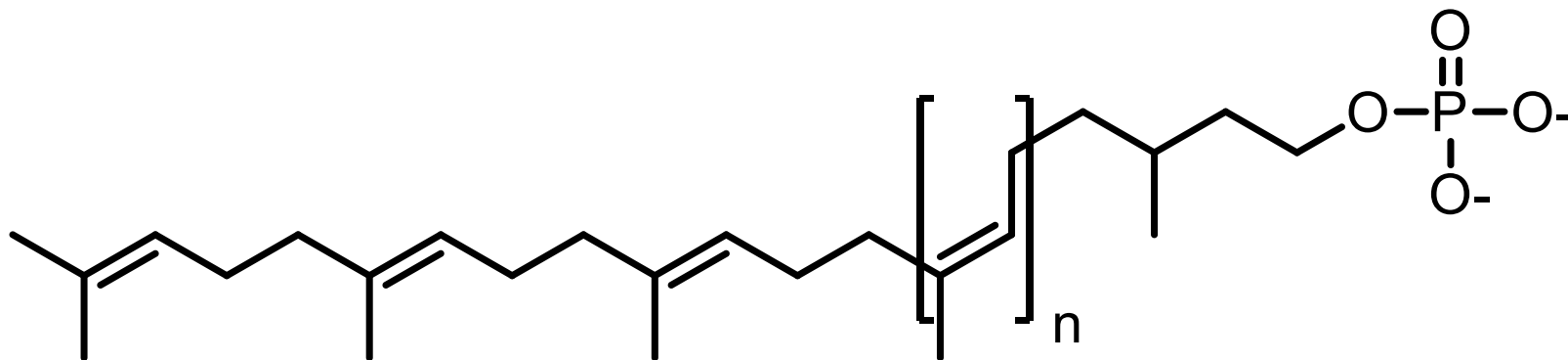
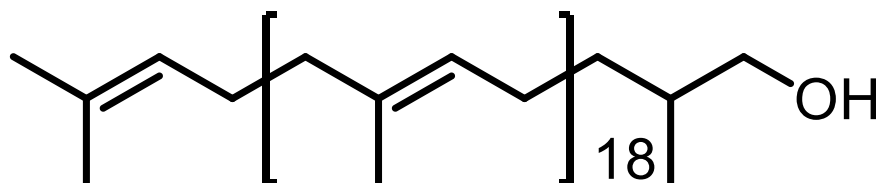
Hevea brasiliensis
Brazílie



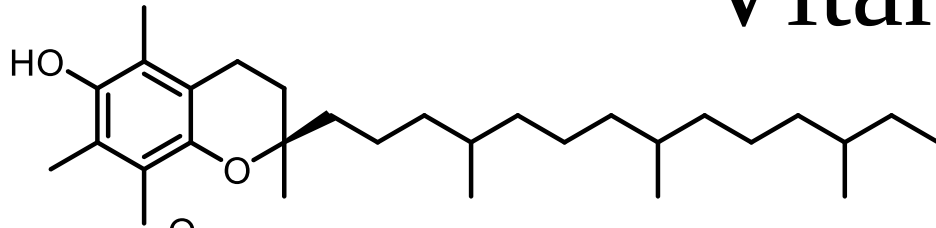
图版17 1—3. 阿尔泰蒲公英 *T. altaicum* Schischk.; 1. 总苞片; 2. 瘦果; 4—7. 橡胶草 *T. kok-saghyz* Rodin; 4. 植株; 5. 总苞片; 6. 瘦果; 8—14. 冀鲁蒲公英 *T. qingae* D. T. Zhai et Z. X. An; 8. 植株; 9—11. 几种叶形; 12. 总苞片; 13. 瘦果; 14. 瘦果。(张荣生绘)

Taraxacum kok-saghyz
Kavkaz

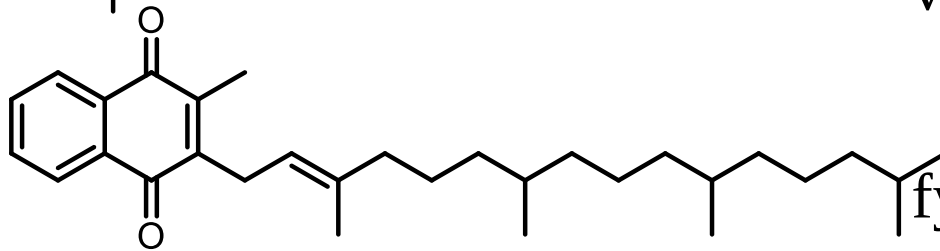
Dolichol



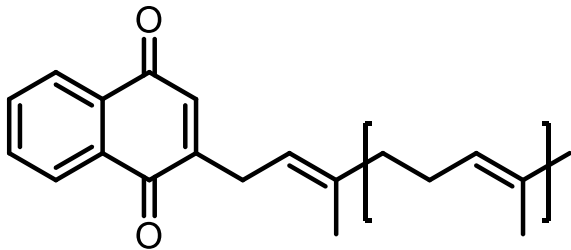
Vitaminy



vitamin E, α-tokoferol

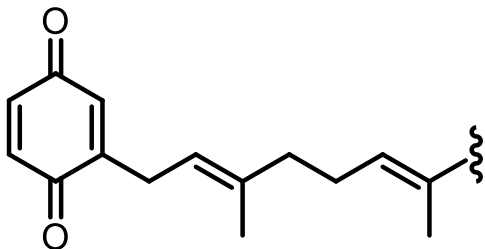


fylochinon – rostliny – k₁



menachinon – živočichové – k₂

6,7.. prenyl. jednotek, nezbytný pro
karboxylaci kyseliny glutamové
γ-karboxyglutamová kyselina váže
Ca²⁺ - srážlivost krve



Q-10 – 10 prenylových jednotek