

Vorlesung Pharmazeutische Biologie

II. Kohlenhydrate

Kohlenhydrate – Allgemeine Begriffsdefinition

- Kohlenhydrate ("Zucker") sind **Polyhydroxyaldehyde, Polyhydroxyketone** oder Verbindungen, die sich durch vollständige **Hydrolyse** in solche überführen lassen.

Viele Kohlenhydrate besitzen die allgemeine Zusammensetzung $C_nH_{2n}O_n$ (= $C_n(H_2O)_n$ = "hydratisierter Kohlenstoff")

- Solche Verbindungen, die sich nicht zu weiteren Kohlenhydraten hydrolysieren lassen, werden als **Monosaccharide** bezeichnet (z. B. Glucose). Diese bilden die elementaren Bausteine für **Oligosaccharide** und **Polysaccharide**.

Die Verknüpfung der Monosaccharideinheiten in Oligo- und Polysacchariden erfolgt über acetalische Bindungen, d. h. Strukturelemente der allgemeinen Form **–O–C–O–**

- Oligosaccharide: 2 - ca. 20 Monosaccharideinheiten
- Polysaccharide: > 20 Monosaccharideinheiten

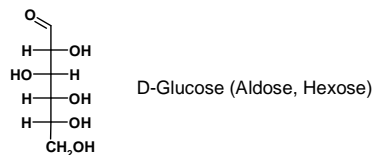
Biologische Bedeutung von Kohlenhydraten

- Kohlenhydrate sind im **Energie- und Baustoffwechsel** aller Organismen von zentraler Bedeutung.
 - In photoautotrophen Organismen ist **Glucose** das Endprodukt der **Assimilation** des CO_2 . In heterotrophen Organismen erfolgt die Gewinnung von Glucose z. B. aus Reservopolysacchariden oder durch **Gluconeogenese** aus Proteinen oder Fettsäuren.
 - Glucose ist **Ausgangspunkt** für die Biosynthese **anderer Monosaccharide**, die wie die Glucose selbst die Grundlage für die Biosynthese von Glykosiden (Nukleoside → DNA, RNA !), Oligo- und Polysacchariden darstellen, aber auch von anderen wichtigen Naturstoffklassen.
- Polysaccharide sind essentielle **Reservestoffe** (z. B. Stärke) und **Gerüstsubstanzen** (z. B. Cellulose in pflanzlichen Zellwänden).
 - Bei pflanzlichen Lebewesen machen Kohlenhydrate in der Regel **> 90%** des Trockengewichts aus.
- Oligo- und Polysaccharide spielen als Bestandteile von **Glykoproteinen** eine wichtige Rolle bei Zell-Zell Erkennungsprozessen.
Gleiches gilt für gewisse Glykolipide.

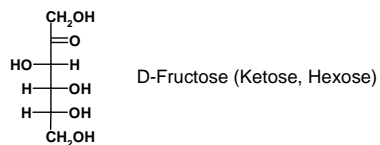
Strukturelle Charakteristika von Monosacchariden

- Monosaccharide sind aliphatische **Carbonylverbindungen**, die zusätzlich zur Carbonylgruppe **mindestens zwei** aliphatische Hydroxyl-Gruppen enthalten.

- Hydroxyaldehyde = **Aldosen**:



- Hydroxyketone = **Ketosen**:

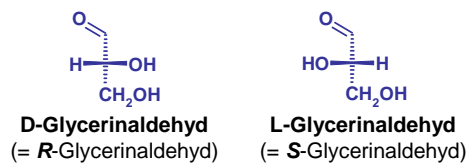


- Nach der **Zahl** der Kohlenstoffatome unterscheidet man ausserdem zwischen Triosen, Tetrosen, Pentosen, Hexosen usw:

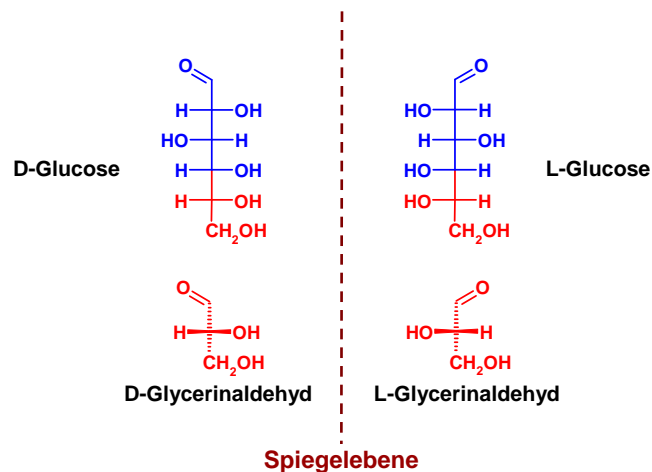


Monosaccharide sind chirale Verbindungen

- Monosaccharide sind **chirale** Verbindungen und besitzen im einfachsten Fall (Glycerinaldehyd) mindestens ein **asymmetrisches** C-Atom.
- Allgemein unterscheidet man zwischen Monosacchariden der **D-** und der **L-Reihe**.
Die entsprechende Zuordnung hängt ab von der Konfiguration des Kohlenstoffatoms, das am **weitesten** von der Carbonylgruppe entfernt ist.
- Als Bezugssubstanz für die Festlegung der absoluten Konfiguration von Monosacchariden dienen der **D-** und **L-Glycerinaldehyd**.



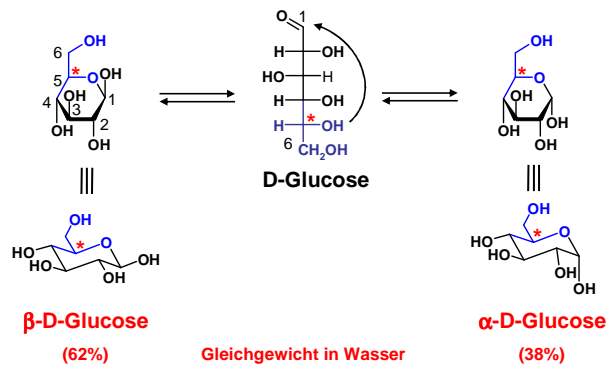
Die Zuordnung von Monosacchariden zur D- oder L-Reihe am Beispiel der Glucose



- Konfigurationsänderungen nur an **anderen** C-Atomen als dem am weitesten von der Carbonylgruppe entfernten führen zu **anderen Zuckern** der gleichen Reihe !

In Pentosen und Hexosen führt Ringbildung zur Entstehung von α - und β -Anomeren – Beispiel Glucose

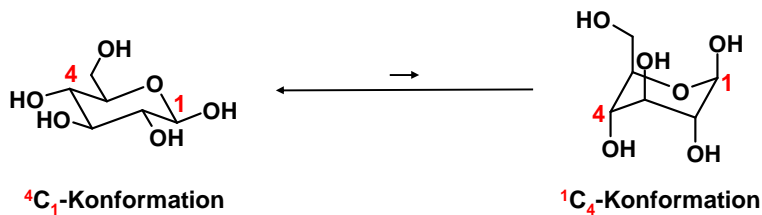
- Zucker mit 5 oder mehr C-Atomen liegen im Festkörper vollständig und in Lösung fast vollständig in der **zyklischen Halbacetalform** vor.
 - Die Zyklisierung führt zur Entstehung eines weiteren **Asymmetriezentrums** an C-1. Die entsprechenden Isomeren (Anomere) werden als **α -** und **β -Anomere** bezeichnet.



Konformationsgleichgewicht in Hexopyranosen am Beispiel der β -D-Glucose

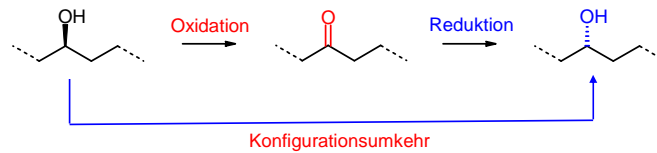
- Von den beiden möglichen Sesselkonformationen wird diejenige bevorzugt, bei der die Anzahl ungünstiger **1,3-diaxialer** Wechselwirkungen minimiert wird.

β -D-Glucose liegt deshalb ausschliesslich in der 4C_1 Konformation vor.

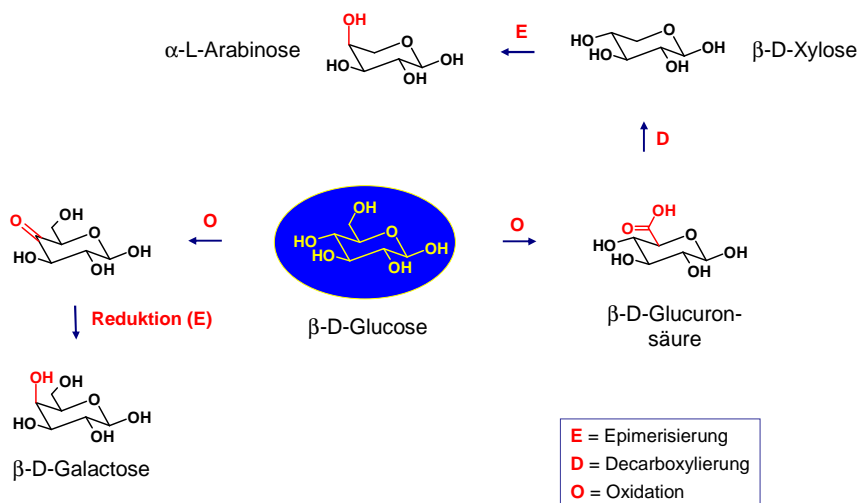


Biosynthese von Monosacchariden

- Monosaccharide werden in der Regel entweder direkt oder indirekt von **Glucose** aus aufgebaut. Bei den damit verbundenen Transformationen handelt es sich mehrheitlich um:
 - **Epimerisierungen** (= Konfigurationsumkehr an einem chiralen C-Atom)
 - **Oxidationen** (Umwandlung von OH-Gruppen in Keto-Gruppen und Carboxyl-Gruppen)
 - **Decarboxylierungen** (= Verlust von Carboxyl-Gruppen unter Abspaltung von CO₂)
- Enzymatisch katalysierte **Epimerisierungen** verlaufen häufig über die **Oxidation** von Hydroxylgruppen und anschließende stereospezifische **Reduktion** (RR'C=O → RR'CH-OH) der entstandenen Doppelbindung Ketogruppe:



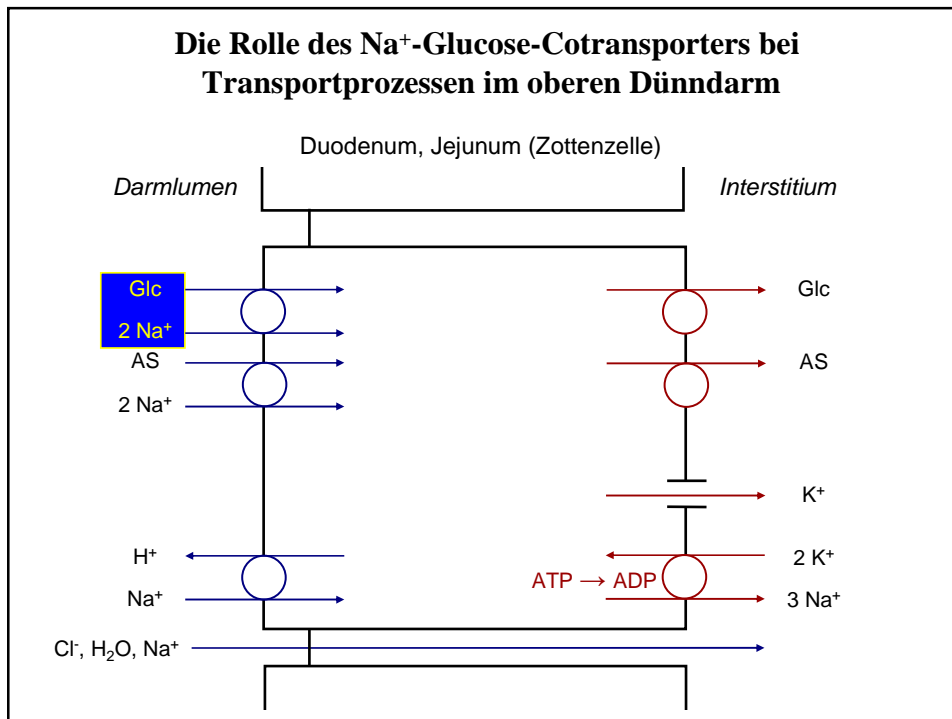
Biosynthese von Monosacchariden ausgehend von Glucose



Pharmazeutische Anwendungen von Monosacchariden - Glucose

- **Glucose** (D-Glucose)
 - Wasserfreie Glucose (*Glucosum anhydricum*, PhEur 5)
 - Glucosemonohydrat (*Glucosum monohydricum*, PhEur 5)
 - Glucose-Sirup (*Glucosum liquidum*, PhEur 5)
 - Glucose-Sirup, sprühgetrocknet (*Glucosum liquidum dispersione dessicatum*, PhEur 5)
- Im Festzustand Vorliegen als **α -D-Glucopyranose**, in Lösung Gleichgewicht von α - und β -Anomeren.
- Anwendungen
 - Intravenös zur Behandlung von **Hypoglykämie** (z. B. nach Insulin-Überdosierung)
 - Parenterale Ernährung bei reduziertem Allgemeinzustand, p.o. als Diätetikum
 - Glucose-Elektrolytlösungen zur **oralen Rehydratation** bei Durchfall
 - Bei sekretorischen Diarrhöen ist die Resorption von Elektrolyten über den Na^+/H^+ -Antiporter in der Regel gehemmt. Dagegen ist die Aufnahme von Na^+ -Ionen über den Glucose- Na^+ -Cotransporter normalerweise immer noch möglich.
 - Galenik: Füll- und Bindemittel für Oral-, Vaginaltabletten

Die Rolle des Na^+ -Glucose-Cotransporters bei Transportprozessen im oberen Dünndarm

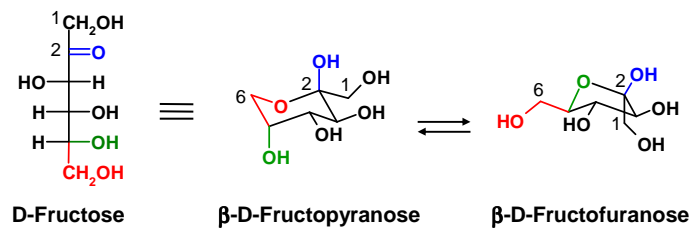


Pharmazeutische Anwendungen von Monosacchariden - Fructose

- **D-Fructose** (Fructosum, PhEur)
- Im Handelspräparat Vorliegen als β -D-Fructopyranose, in Lösung Gleichgewicht von (β -) Furanose- und Pyranoseform.

Die Bildung von Furanose- und Pyranoseformen in Ketoheptosen am Beispiel der D-Fructose

- In **Ketoheptosen** kann eine Zyklisierung entweder zu einem 5- oder einem 6-gliedrigen Ring führen.
 - 5-gliedrige Ringe werden als **Furanosen**, 6-gliedrige als **Pyranosen** bezeichnet.

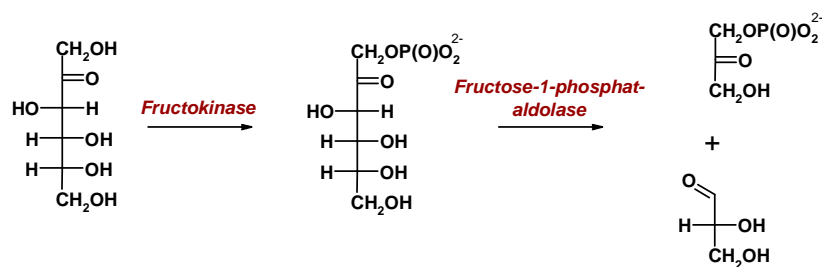


Pharmazeutische Anwendungen von Monosacchariden - Fructose

- **D-Fructose** (Fructosum, PhEur)
- Im Handelspräparat Vorliegen als β -D-Fructopyranose, in Lösung Gleichgewicht von (β -) Furanose- und Pyranoseform.
- Verwendung
 - Zuckeraustauschstoff
 - Fructose ist ca. 10% **süß**er als Rohrzucker.
 - Fructose wird in der Leber nach Phosphorylierung entweder in die Glykolyse oder in die Gluconeogenese eingeschleust.

Die Aufnahme durch die Leberzellen wie auch die für die Verwertung in der Glykolyse notwendige Überführung in Fructose-1-phosphat sind **Insulin-unabhängig**.
 - Bei parenteraler Anwendung seltene, u. U. aber tödliche Nebenwirkungen
 - Besonders bedeutsam ist der hereditäre **Mangel an Fructose-1-phosphat-aldolase**, der zu einer Anhäufung von Fructose-1-phosphat in der Leber führt (Häufigkeit 1:10 000 – 1:20 000).

Fructose-Intoleranz und die Rolle der Fructose-1-phosphat-aldolase

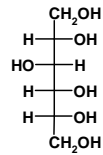


- Fructose-1-phosphat-aldolase Mangel => **Akkumulation** an Fructose-1-phosphat
 - Hemmung der **Glykogen-phosphorylase** (Glucose-Freisetzung)
 - Hemmung der **Fructose-1,6-bisphosphat-phosphatase** (Gluconeogenese)
 - Hemmung der **Fructose-1,6-bisphosphat-aldolase** (Glykolyse)

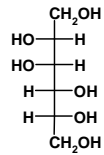
=> Generelle Verarmung der Zelle an ATP, verminderte Gluconeogenese

Reduktionsprodukte von Monosacchariden – Alditole

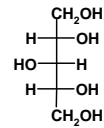
- Alditole = **Polyole**, die sich formal und auch biogenetisch von Aldosen ableiten (**Reduktion** der Carbonylgruppe zur Hydroxyl-Gruppe)



D-Sorbitol



D-Mannitol



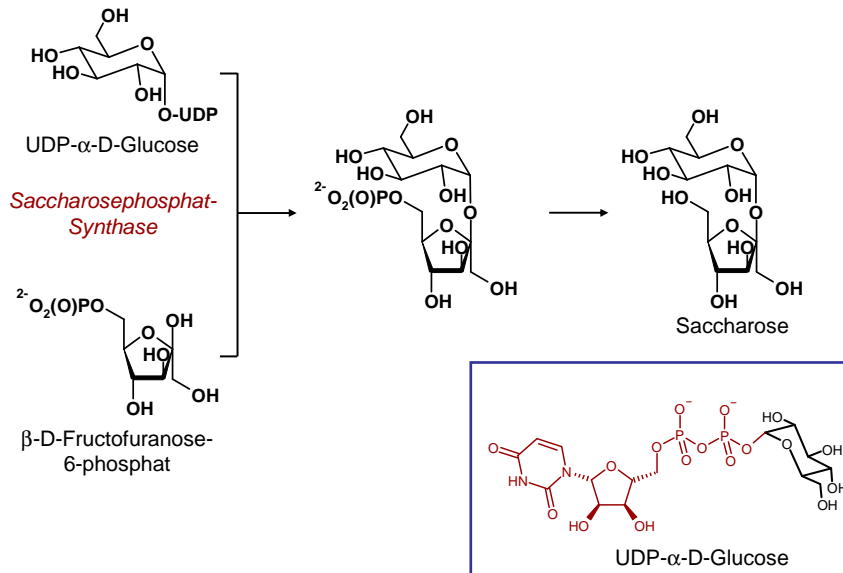
D-Xylitol

- In grösseren Mengen als Transport- und Reservekohlenhydrate in höheren Pflanzen (insbes. *Oleaceae*, *Scrophulariaceae*) und Algen
- Verwendung von Alditolen als **Zuckerersatzstoffe** (süßser Geschmack ohne Karies fördernde Wirkung), osmotische **Diuretika** und **Laxantien**, Xylitol zur parenteralen Ernährung bei **Glucoseverwertungsstörungen**
 - Sowohl Sorbitol wie auch Xylitol werden Insulin-**unabhängig** in Leberzellen aufgenommen. Sorbitol wird jedoch langsam zu **Fructose** dehydriert und kann deshalb die gleichen Nebenwirkungen wie Fructose verursachen.
- Galenik: D-Mannitol als **Füllstoff** für Lutsch- und Kautabletten

Oligosaccharide – Allgemeines

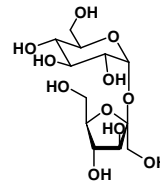
- Oligosaccharide sind aus 2 – ca. 20 Monosaccharid-Einheiten aufgebaut.
- Verbreitung vor allem in Pflanzen als Reserve- und Transportform
- Pharmazeutische Bedeutung besitzen vor allem **Disaccharide**.
 - Verwendung als osmotische **Laxantien** und **Lebertherapeutika**
 - Lactose, Lactulose, Lactitol
 - Verwendung als **Süssungsmittel**
 - Saccharose, Glucosesirup, Maltitol, Isomalt
- Die **Biosynthese** von Oligosacchariden verläuft in der Regel über die Übertragung eines Glykosylrestes aus einem **Nukleosiddiphosphatgebundenen Zucker** auf ein Monosaccharid- oder auf das nicht-reduzierende Ende einer wachsenden Oligosaccharidkette.
 - In selteneren Fällen erfolgt die Kettenverlängerung auch durch **Transglykosylierung**, d. h. durch Übertragung von Glykosylresten aus einem bestehenden Oligo- oder Polysaccharid (vgl. Biosynthese der Polysaccharide).

Die Biosynthese von Oligosacchariden am Beispiel der Saccharose



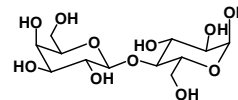
Pharmazeutisch relevante Disaccharide I

- **Saccharose**, Rohrzucker
(β -D-Fructofuranosyl- α -D-glucopyranosid):



- Disaccharid vom **Trehalose**-Typ (Verknüpfung über beide anomeren C-Atome)
- Verwendung in der pharmazeutischen Technologie als Füllstoff, Süßungsmittel, Umhüllungs- und Bindematerial

- **Lactose**, Milchzucker
(4-O- β -D-Galactopyranosyl-D-glucopyranose):

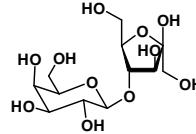


- In der wasserfreien Lactose (*Lactosum anhydricum*, PhEur) Vorliegen der α -Form (dargestellt), im Monohydrat (*Lactosum monohydricum*, PhEur) Vorliegen der β -Form
- Verwendung als mildes **Laxans**, bei Fehlen des abbauenden Enzyms (Lactase) Auftreten von **Lactose Intoleranz**

Pharmazeutisch relevante Disaccharide II

■ Lactulose

(4-O- β -D-Galactopyranosyl-D-fructose):



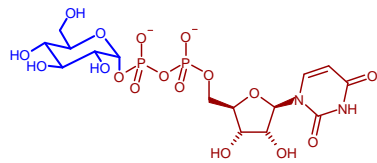
- Mutarotationsgleichgewicht von α - und β -Anomeren
- Verwendung als mildes **Laxans**, bei schweren Lebererkrankungen zur Prophylaxe und Therapie einer **Ammoniak-Intoxikation** des Gehirns

Polysaccharide – Allgemeine Eigenschaften

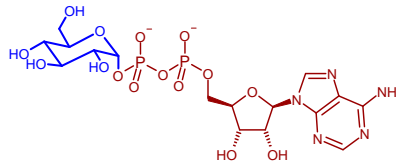
- > 20 Monosaccharid-Einheiten/Polymer, meist DP > 100 (DP = “degree of polymerization” = Anzahl Monomereinheiten)
 - Aufbau entweder aus **gleichartigen** Glykosylresten (**Homoglykane**) oder aus verschiedenen Arten von Bausteinen (**Heteroglykane**)
 - Die Verknüpfung von Monomereinheiten kann ausschliesslich **linear** erfolgen (z. B. Cellulose, Amylose) oder es können **hochverzweigte** Netzwerke gebildet werden (z. B. Amylopektin, Glykogen, Guarane).
- Polysaccharide dienen in biologischen Systemen als:
 - **Strukturelemente** (Cellulose, Pektine, Hemicellulosen)
 - **Reservepolymere** (Stärke, Mannane, Fruktane, Galactomannane, Xyloglucane)
 - **Hydrogele** (Schleimpolysaccharide in Vakuolen und Zellwänden bzw. Interzellularräumen, Gummipolysaccharide)
 - **Tierische** Struktur- und Funktionspolysaccharide (Mucopolysaccharide, Glykosaminglykane)
- Die physikalisch-chemischen Eigenschaften von Polysacchariden werden wesentlich durch die räumliche Struktur der Makromoleküle geprägt, die z. B. Helix-, Band-, oder Knäuelkonformationen einnehmen können.

Grundprinzipien der Biosynthese von Polysacchariden

- Der Aufbau langer Polysaccharidsequenzen erfolgt in Analogie zu dem der Oligosaccharide auf zwei verschiedenen Wegen:
 - Übertragung eines einzelnen Glykosylrests aus einem **Zucker-Nukleosiddiphosphat**, z. B. die Übertragung von Glucosylresten aus:



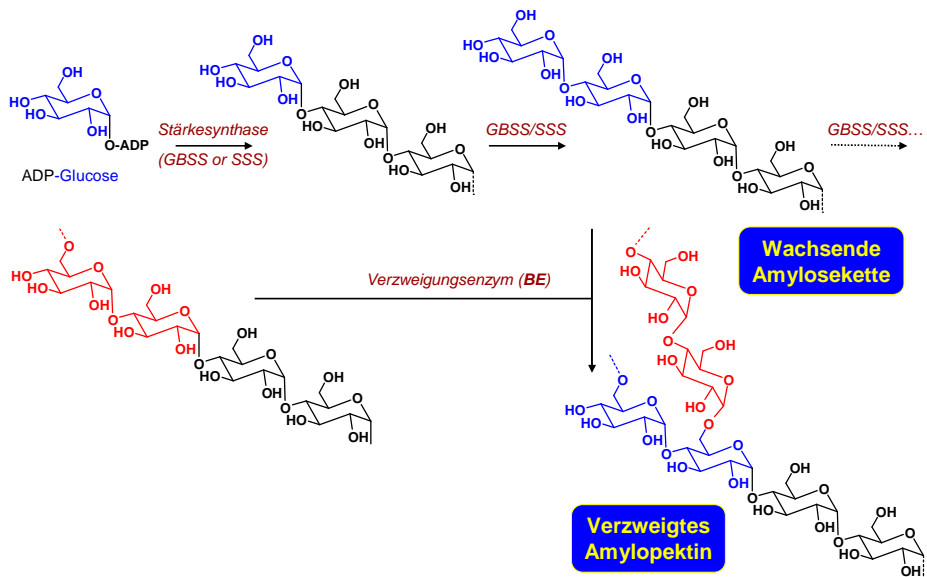
UDP- α -D-Glucose



ADP- α -D-Glucose

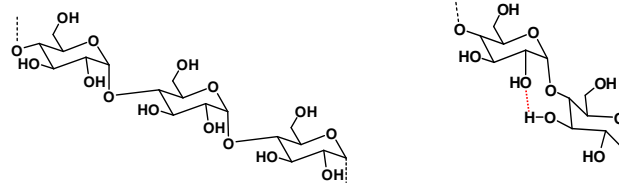
- Übertragung einzelner Glykosyl-Einheiten oder längerer Fragmente aus anderen Oligo- oder Polysacchariden (**Transglykosylierung**)
- Beide Prozesse können am Aufbau eines bestimmten Polysaccharids gleichermaßen beteiligt sein.

Die Biosynthese von Polysacchariden – Amylose und Amylopektin



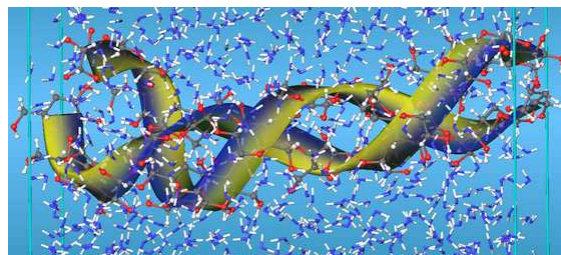
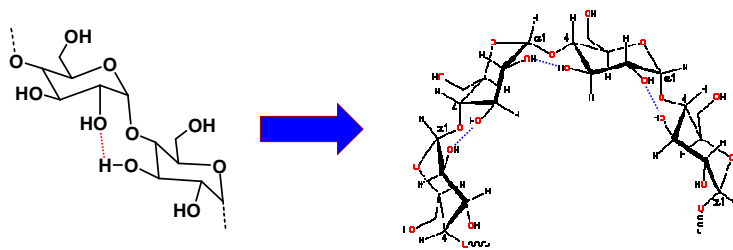
Homoglykane - Amylose

- Einer der beiden Hauptbestandteile der **Stärke** (zusammen mit Amylopektin)
 - In nicht mutierten, normalen Pflanzen beträgt der Anteil der Amylose an der Reservestärke **11 - 25%** (vs. 75 – 89% Amylopektin), spezielle Mutanten können jedoch signifikant andere Amylose/Amylopektin Verhältnisse aufweisen.
- Amylose ist ein **wenig verzweigtes Homoglucan** aus ca. 1000 – 2000 Glucose Einheiten.
 - **1,4-Verknüpfung** der Glucosylreste über α -glykosidische Bindungen.
 - Ca. 50% der Amylosemoleküle enthalten wenige lange Seitenketten (α -(1,6)-glykosidisch mit der Hauptkette verknüpft).



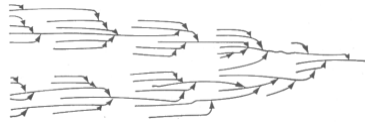
- Ausbildung intramolekularer Wasserstoffbrücken => **Helixbildung**.
 - Ausbildung von Einlagerungsverbindungen z. B. mit Jod (Blaufärbung)

Die Ausbildung helikaler Strukturen in Amylose



Homoglykane - Amylopektin

- Amylopektin ist im Unterschied zu Amylose ein **stark verzweigtes** Homoglucan aus ca. 2000 – 22 000 Glucose Einheiten.
 - 1,4-Verknüpfung der Glucosylreste über α -glykosidische Bindungen
 - Seitenketten sind α -(1,6)-glykosidisch mit der Hauptkette verknüpft
- Verzweigungen sind nicht gleichmässig über das Molekül verteilt, sondern treten büschelförmig gehäuft auf
 - Es ist **keine** durchgehende längere Hauptkette vorhanden, Büschel werden durch einzelne längere Ketten miteinander verbunden:



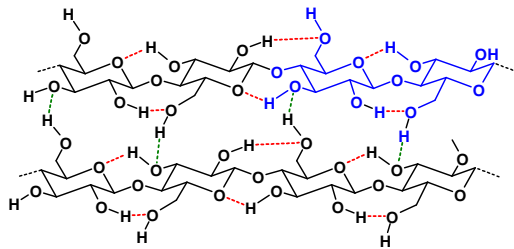
- Ausbildung helikaler Strukturen zwischen benachbarten Ketten innerhalb der Büschel
- Aufgrund seiner verzweigten Struktur und einem geringeren Anteil an kristallinen (helikalen) Bereichen ist Amylopektin im Gegensatz zur Amylose relativ gut **wasserlöslich**.

Stärke – Pharmazeutische Anwendungen

- Anwendung primär in der pharmazeutischen und Lebensmitteltechnologie sowie als Diätetikum.
- Ausgangsmaterial für die Herstellung von Hydroxyethylstärke, die als kolloidales **Plasmaersatzmittel** eingesetzt wird (MW von 40 000, 200 000, 450 000 Da)
- Ausgangsmaterial zur Herstellung von **Dextrinen**
 - Dextrine: Wasserlösliche, stark verzweigte Polysaccharide von kleinerer Molekülmasse als Amylose oder Amylopektin. Herstellung durch enzymatischen, thermischen oder säurekatalysierten Abbau von Stärke.
 - Einsatz in der pharmazeutischen Technologie und als Diättherapeutikum.

Homoglykane - Cellulose

- Cellulose ist ein **Strukturpolysaccharid** und bildet den zugfesten fibrillären Anteil der Zellwände höherer Pflanzen und vieler Algen.
 - Lineares β -(1,4)-verknüpftes **Homoglucan** mit einem durchschnittlichen DP von 2000 – 20 000
 - Ausbildung einer flachen **Bandkonformation**, die durch *intramolekulare* Wasserstoffbrückenbindungen zwischen OH-2 und O-6' bzw. OH-3 und O-5' benachbarter Glucose-Einheiten stabilisiert wird.
 - Assoziation der Bänder zu grossen, wasserunlöslichen **Aggregaten**, die durch *intermolekulare* Wasserstoffbrückenbindungen zwischen OH-3 und O-6' benachbarter Ketten zusammengehalten werden.
- Die Wiederholungseinheit der Cellulose ist nicht Glucose, sondern **Cellulose**, eine Disaccharid-Einheit mit zwei gegeneinander verdrehten Glucose Resten.



Cellulose – Gewinnung und pharmazeutische Anwendungen

- Gewinnung zum grössten Teil aus Holz (Zellstoff, DP ca. 3000)
 - Verarbeitung von Zellstoff zu Cellulosepulver, mikrokristalliner Cellulose
 - Verwendung von Cellulosepulver, mikrokristalliner Cellulose als Hilfsstoffe bei der Direkttablettierung
 - Herstellung von Verbandwatte (aus Viskose)
- Verbandwatte aus **Baumwolle**
 - **Stammpflanze:** *Gossypium herbaceum* L., *G. hirsutum* L. (Familie: Malvaceae)
 - **Droge:** Samenhaare von *Gossypium herbaceum* L. (*G. hirsutum* L.); bestehen aus fast reiner Cellulose (DP ca. 6000)

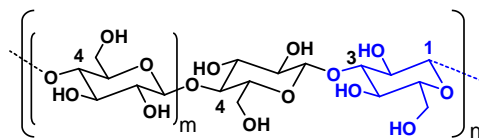


Schleimpolysaccharide - Begriffsbestimmung

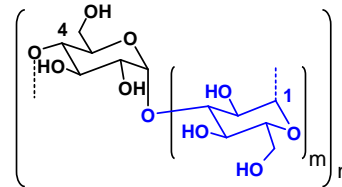
- Heterogene Polysaccharide mit MW zwischen 5×10^4 und 10^6 D, die dadurch charakterisiert sind, dass sie aufgrund eines ausgeprägten Bindungsvermögens für Wasser hochviskose (nicht-klebende) **Hydrogele** bilden können.
 - In Pflanzen Auftreten sowohl in Zellwänden als Strukturelemente (Zellwandschleim) wie auch in Vakuolen
- Pharmazeutisch-therapeutische Anwendungen beruhen auf den abdeckenden, puffernden und resorptionsmindernden Effekten der gebildeten hochviskosen Gele.
 - Einsatz zur **Reizlinderung** bei Schleimhautreizungen im Mund-und Rachenraum, sowie im Magen-Darm-Trakt.
- Drogen:
 - Eibischwurzel (*Althaeae radix*), Eibischblätter (*Althaeae folium*)
 - Malvenblüten (*Malvae sylvestris flos*), Malvenblätter (*Malvae folium*)
 - Huflattichblätter (*Farfarae folium*)
 - Spitzwegerichkraut (*Plantaginis lanceolatae herba*)
 - Verschiedene **Semendrogen**

Schleimpolysaccharide I – Lichenan und Isolichenan

- **Lichenan** und **Isolichenan** sind die schleimbildenden Polysaccharide des Isländischen Moores (*Cetraria islandica* (L.) ACHARIUS (Parmeliaceae)).
 - Die Droge besteht aus dem getrockneten Thallus der **Flechte** (!).
- Lichenan und Isolichenan sind lineare **Homoglucane**.
 - Lichenan: β -(1,4) und β -(1,3)-Verknüpfung der Glucose-Einheiten
 - Isolichenan: α -(1,4) und α -(1,3)-Verknüpfung der Glucose-Einheiten



Lichenan: $m = 1, 2$; $n = 20 - 60$



Isolichenan: $m = 1, 2$; $n = 18 - 20$

- Anwendung als Aufguss bei Schleimhautreizungen des Mund- und Rachenraums und damit verbundenem Reizhusten

Schleimpolysaccharide II - Althaeaschleim O

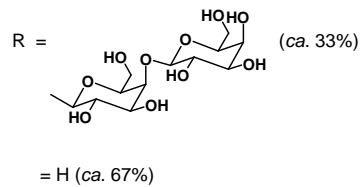
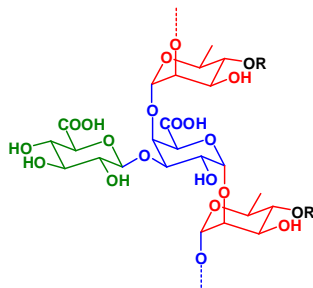
- Althaeaschleim O ist eine der Hauptkomponenten der **schleimbildenden Polysaccharide** der Eibischwurzel (***Althaea radix***; Stammpflanze *Althaea officinalis* L. (Malvaceae)).



- Droge:** Haupt- und Nebenwurzeln von *Althaea officinalis* L.

Schleimpolysaccharide II - Althaeaschleim O

- Althaeaschleim O ist ein verzweigtes **Rhamnogalacturonan** mit alternierenden **α -L-Rhamnose** und **α -D-Galacturonsäure**-Einheiten in der Hauptkette:



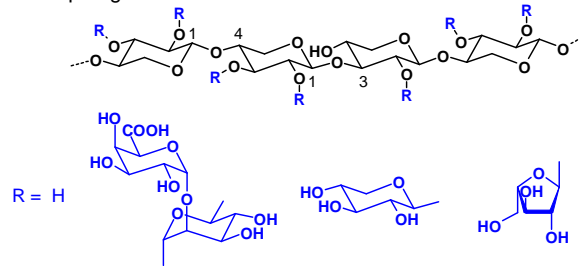
- Verwendung als Tee oder Sirup zur Linderung von Schleimhautreizungen des Mund- und Rachenraums und damit verbundenem Reizhusten

Schleimpolysaccharide III – Heteroxylane aus Semendrogen

- **Heteroxylane** treten als **schleimbildende Polysaccharide** in der Epidermis der Samenschalen verschiedener Semendrogen auf:

- **Indische Flohsamen** (*Plantaginis ovatae semen*; Stammfpflanze: *Plantago ovata* FORSSK (Plantaginaceae)).

- Schleimgehalt der Samen **20 - 30%**
- Hauptkette aus mehrheitlich β -(1,4)-verknüpften Xylose-Einheiten, vereinzelte β -(1,3)-Verknüpfung:



- **Flohsamen** (*Psyllii semen*; Stammfpflanze: *Plantago afra* L. (Plantaginaceae)).

- Schleimgehalt der Samen **10 - 12%**

Schleimpolysaccharide III – Heteroxylane aus Semendrogen

- **Leinsamen** (*Lini semen*)

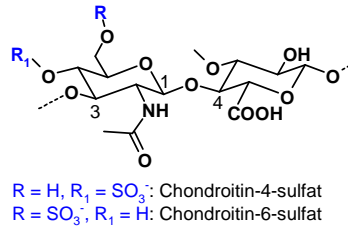
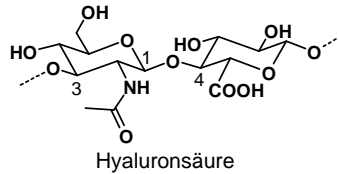
- Stammfpflanze: *Linum usitatissimum* L. (Lein; Familie: Linaceae)



- Gesamtballaststoffgehalt der Samen ca. 25%, Schleimgehalt der Samenschale **5 - 8%**
- Leinsamen enthalten ausserdem 30 - 40% fettes Öl mit einem hohen Gehalt an mehrfach **ungesättigten** Fettsäuren.

Heteroglykane - Glykosaminoglykane

- **Glykosaminoglykane** sind Heteroglykane, die i. a. aus alternierenden **Aminozucker-** und **Uronsäure-**Einheiten aufgebaut sind:

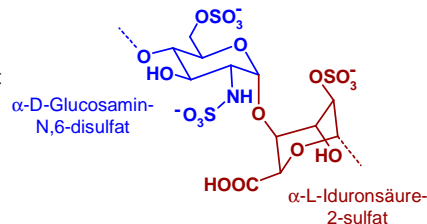


- Natürliches Vorkommen meist als Bestandteil von Proteoglykanen, in denen viele Glykosaminoglykanketten kovalent an ein "core protein" gebunden sind
 - **Proteoglykane** bilden wesentliche Bestandteile der interzellulären Matrix, z. B. im Binde- und Knorpelgewebe.
 - Hochmolekulare **Hyaluronsäure** (MW > 2 MDa) bildet unter Wasseraufnahme im Gelenkspalt die viskoelastische Gelenkflüssigkeit.

Glykosaminoglykane - Heparine

- **Heparin** ist eine **Mischung** strukturell ähnlicher Glykosaminoglykane, die sich hinsichtlich ihrer Kettenlänge und dem Grad ihrer Heterogenität unterscheiden.
 - Aufbau zum grössten Teil aus zusammenhängenden **periodischen** Abschnitten mit alternierender Anordnung von α -(1,4)-verknüpften **D-Glucosamin-N,6-Disulfat**-Einheiten und α -(1,4)-verknüpften **L-Iduronsäure**-Einheiten.

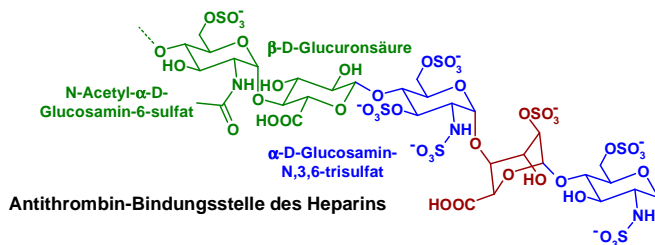
Idealisierte Wiederholungseinheit des Heparins:



- In einigen Abschnitten ist die periodische Anordnung durch andere Substitutionsmuster unterbrochen ("maskiert").
- Bildung und Speicherung in Mastzellen und Granulozyten in der Leber, Lunge und Darmschleimhaut des Menschen und höherer Tiere

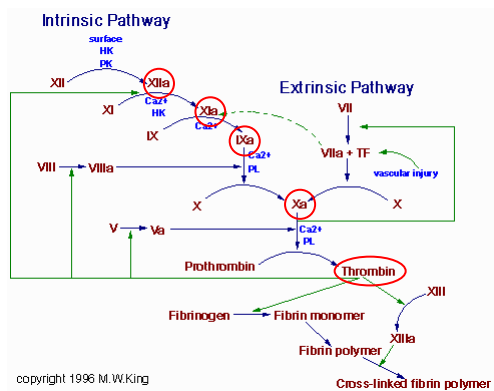
Die pharmazeutische Bedeutung von Heparinen

- Heparine hemmen die Blutgerinnung und werden deshalb parenteral zur **Thromboseprophylaxe** nach Operationen oder zur Verhinderung der Blutgerinnung bei Hämodialyse oder Hämofiltration eingesetzt.
 - Als Salbe oder Gel auch äusserlich zur Behandlung stumpfer Verletzungen (entzündungshemmende Wirkung)
- Die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins beruht auf der **Aktivierung** des endogenen Serinprotease-Hemmers **Antithrombin (AT) III**:



- Nebenwirkungen bei parenteraler Verabreichung von Heparin sind häufig Thrombozytopenien, selten arterielle Thrombosen oder Myokardinfarkte

Angriffsorte des Heparins bzw. des Heparin/ATIII-Komplexes in der Blutgerinnungskaskade



○ Hemmung durch den ATIII/Heparin Komplex

Arzneibuchmässige Heparine

- **Heparinum** (Heparin-Calcium, Heparin-Natrium)
 - Aus Standardheparin (Ba-Salz) durch Ionenaustausch
Gewinnung des Standardheparins aus den Darmschleimhäuten von Schlachttieren (meist Schweinen)
 - MW ca. 5000 – 25 000 Da
- **Heparina massae molecularis minoris** (niedermolekulare Heparine)
 - MW ca. 4000 – 6000 Da (13 – 19 Monosaccharid-Einheiten)
 - Gewinnung durch Fraktionierung oder durch chemischen oder enzymatischen Abbau von Standardheparinen
 - Niedermolekulare Heparine sind besser bioverfügbar und haben eine längere Halbwertszeit als Standardheparine
 - Niedermolekulare Heparine besitzen eine wesentlich geringere Hemmwirkung auf das **Thrombin** als Standardheparine (Hemmwirkung auf Faktor Xa: Hemmwirkung auf Thrombin ca. 4:1 vs. 1:1 für Standardheparine)

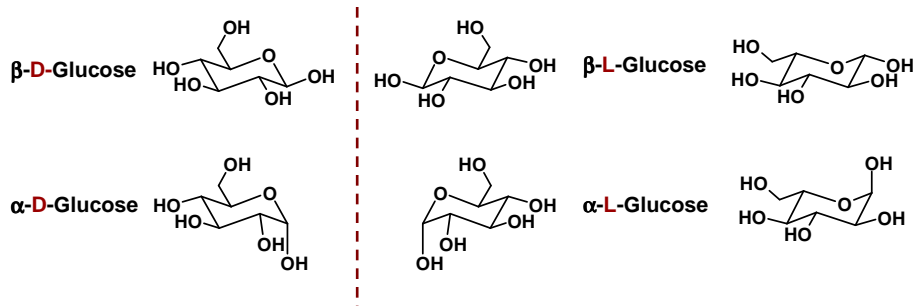
Vorlesung Pharmazeutische Biologie

II. Kohlenhydrate

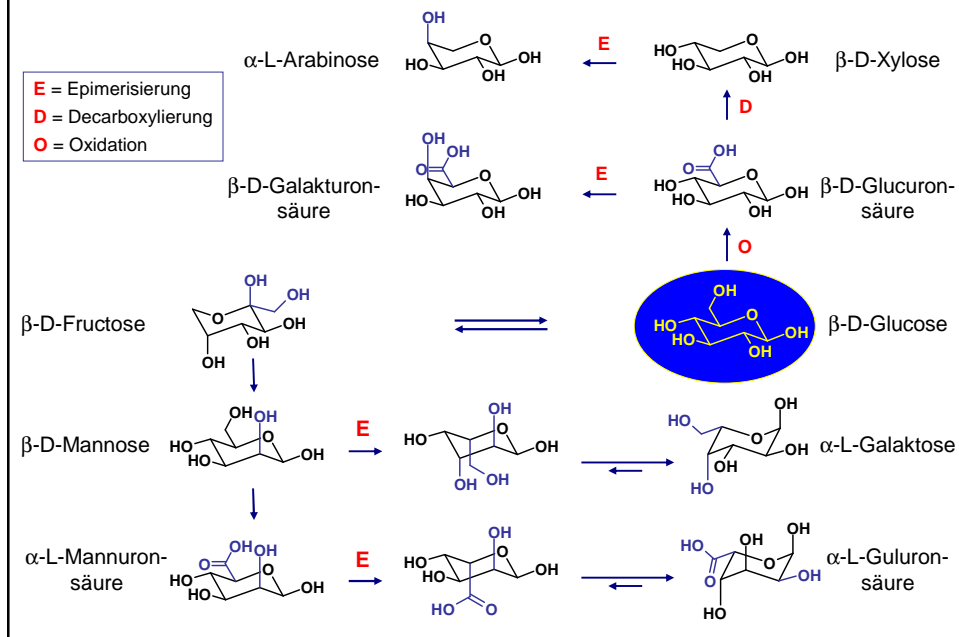
Anhang

α- und β-Anomere in Zuckern der L-Reihe

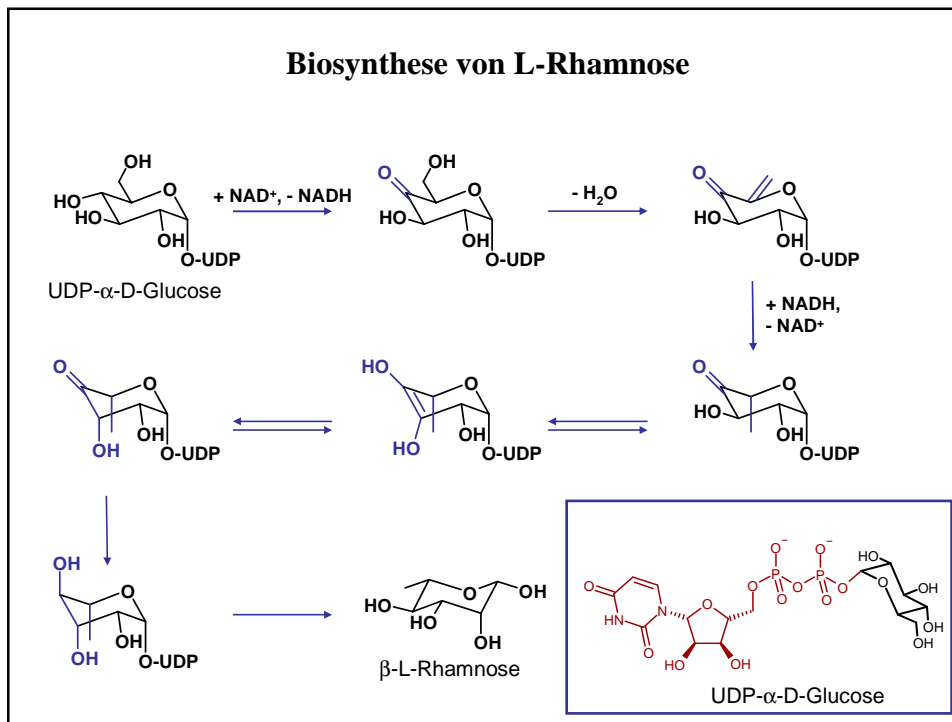
- Bei Zuckern der **L-Reihe** ist in der normalen Schreibweise (mit dem Ringsauerstoffatom "hinten rechts") dasjenige Anomere, bei dem sich die OH Gruppe an C-1 **unterhalb** der Ringebene befindet, das **β-Anomere**, dasjenige mit der OH-Gruppe **oberhalb** der Ringebene das **α-Anomere**. Die Situation ist also **umgekehrt** wie im Falle der D-Reihe.



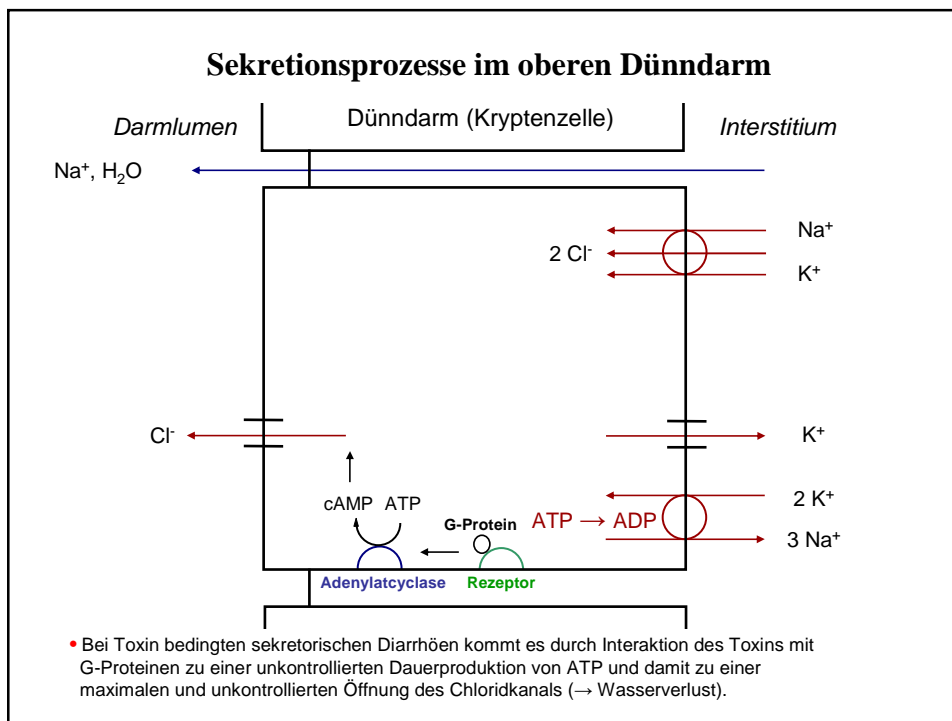
Biosynthese von Monosacchariden ausgehend von Glucose



Biosynthese von L-Rhamnose



Sekretionsprozesse im oberen Dünndarm



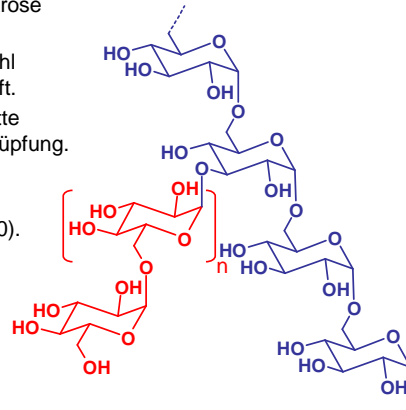
Homoglykane - Dextrane

- Verzweigte Glucane mit sehr hoher Molekülmasse (50 – 100 MDa)

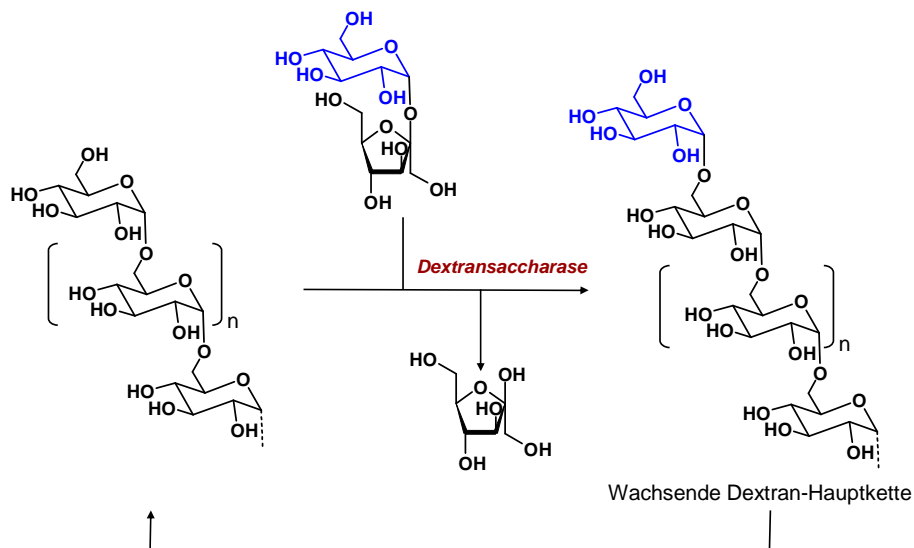
- Gebildet von **Milchsäurebakterien** in Saccharose haltigem Substrat
- Glucosylreste der Hauptkette und der Mehrzahl der Seitenketten α -(1,6)-glykosidisch verknüpft.
- Verbindung der Seitenketten mit der Hauptkette in der Regel über α -(1,3)-glykosidische Verknüpfung.

- Anwendung

- Blutplasmaersatzmittel (Dextran 80, 75, 60, 40).
- Hämodilution
- Thromboseprophylaxe (Dextran 60, 75, 80)
 - Wechselwirkung mit Thrombozyten-Oberflächen
 - Reversible Hemmung von Faktor VIIIa

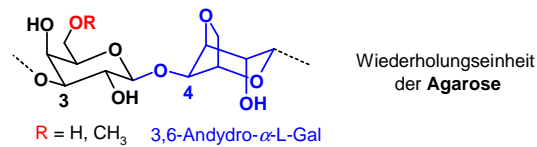


Die Biosynthese von Dextranen erfolgt über Transglykosylierung



Homoglykane - Agar

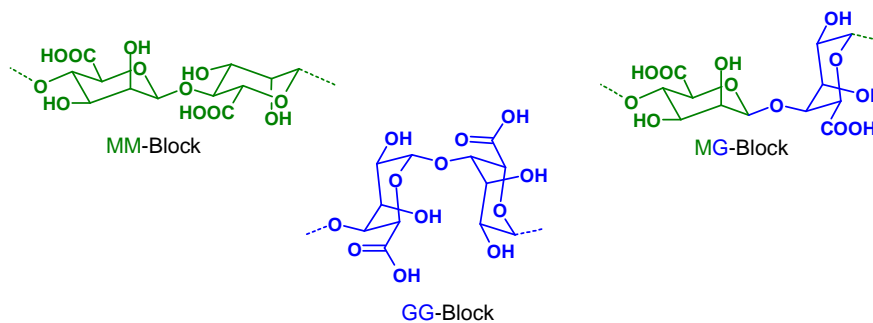
- Agar (PhEur) ist ein Gemisch von linearen **Galactanen** aus verschiedenen Rotalgen-Arten der Gattungen *Gelidium*, *Pterocladia*, *Gracilaria* und *Ahnfeltia*.
 - Die Droge sind die durch Extraktion gewonnenen Zellwand-Polysaccharide
 - Aufbau aller Agar Polysaccharide aus alternierend (1,3)-verknüpften β -D- und (1,4)-verknüpften α -L-Galaktose Einheiten. Hydroxylgruppen sind z. T. mit Schwefelsäure verestert oder tragen andere Substituenten
 - Eine der Hauptkomponenten des Agars ist die **Agarose** (MW ca. 120 000).
 - Starke Tendenz zur Helixbildung, mit Wasser Ausbildung stabiler Gelstrukturen



- Verwendung in der pharmazeutischen und Lebensmitteltechnologie (Gelbildner, Stabilisator, Dickungsmittel), Herstellung fester Nährböden für Bakterien

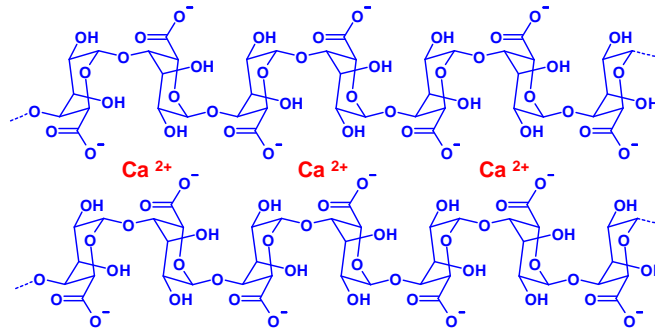
Heteroglykane – Alginsäure und “egg-box” Prinzip

- Alginsäure (PhEur) ist ein lineares **Guluronomannuronan**, das einen wesentlichen Bestandteil der Zellwand und interzellulären Matrix von Braunalgen darstellt (als Calcium-Alginat).
 - Block-Copolymer aus Blöcken von (1,4)-verknüpften **β -D-Mannuronsäure-Einheiten** (MM-Block), von (1,4)-verknüpften **α -L-Guluronsäure-Einheiten** (GG-Block) und von **alternierend** angeordneten Guluron- und Mannuronsäure-Einheiten (MG-Block)



Alginsäure – Struktur des MM-Blocks

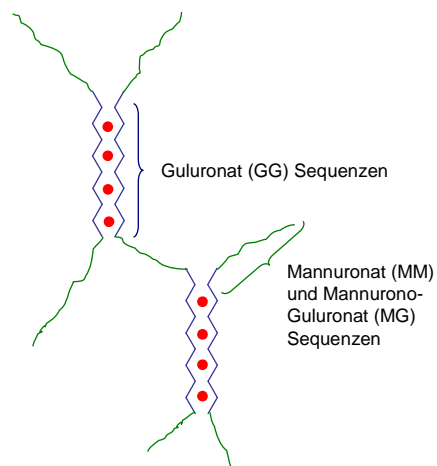
- Die GG-Blöcke der Alginsäure bilden eine bandförmige Sekundärstruktur mit charakteristischen **Hohlräumen**, in die ein- und zweiwertige Kationen eingelagert werden können.



- Die MM und GM Blöcke bilden verdrehte Bänder als bevorzugte Sekundärstruktur.

Alginsäure – Gelbildung und “egg-box”-Prinzip

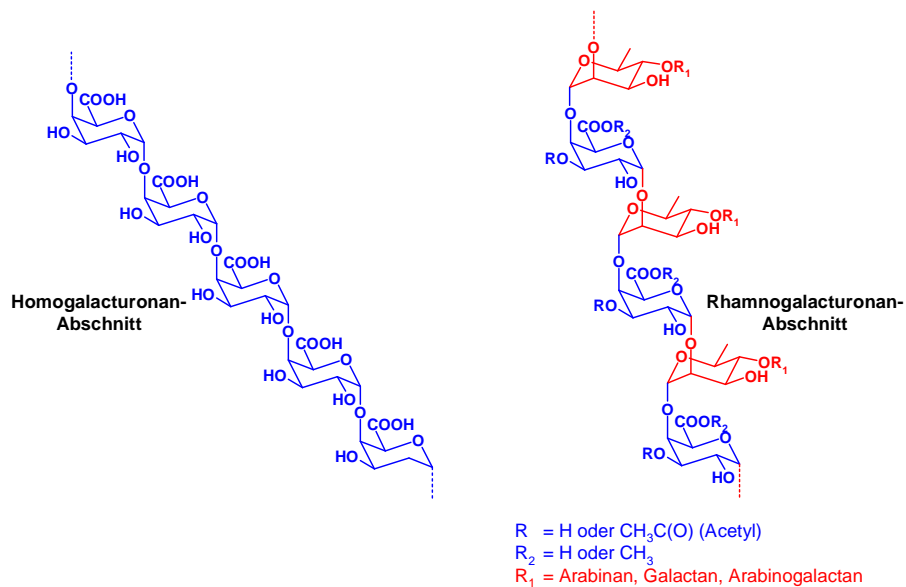
- Bei Einlagerung von zweiwertigen Kationen genügender Grösse, wie z. B. Ca^{2+} , in die Hohlräume der GG-Blöcke der Alginsäure werden benachbarte Ketten über elektrostatische Wechselwirkungen zusammengehalten und bilden so Haftpunkte nach dem “egg-box”-Prinzip.
 - Ca-Alginat bildet in Wasser ein typische Gelstruktur mit kristallinen Haftpunkten aus GG Sequenzen und gut solvatisierten Bereichen aus MM- und GM-Sequenzen.
 - Na- und Mg-Alginat bilden in Wasser lediglich viskose Lösungen und keine Gele, da sie aufgrund ihrer geringeren Grösse keine Verbrückung von GG-Bereichen und somit keine Ausbildung von Haftpunkten bewirken können.
 - Verwendung von Ca-Alginat als interaktive Wundauflage



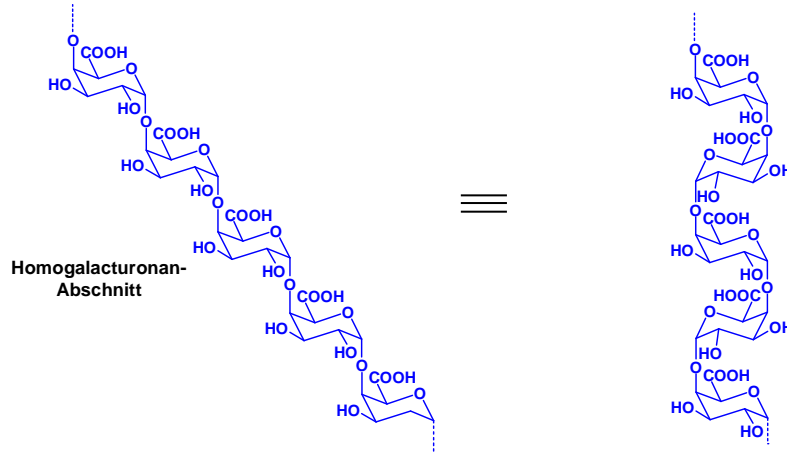
Heteroglykane – Pektine

- Pektine bilden die Grundsubstanz (Matrix) der Primärwände von Pflanzen, in die das Netzwerk aus Cellulosefibrillen und Hemicellulosen eingebettet ist.
 - Komplex aufgebaute Heteroglykane mit einer Hauptkette aus **Homogalacturonan**-Bereichen, die durch **Rhamnogalacturonan**-Abschnitte unterbrochen werden
 - Homogalacturonan-Bereiche aus (1,4)-verknüpften **α -D-Galacturonsäure**-Einheiten, Rhamnogalacturonan-Bereiche aus **alternierenden** (1,4)-verknüpften α -D-Galacturonsäure-Einheiten und (1,2)-verknüpften α -L-Rhamnose-Einheiten aufgebaut
 - Carboxylgruppen z. T. mit Methanol **verestert**, OH-Gruppen z. T. **acetyliert**
 - Seitenketten mit Arabinan, Galactan, Arabinogalactan I und Arabinogalactan II Struktur
 - Auftreten von Seitenketten nur in spezifischen Regionen (“hairy regions”)
 - **Homogalacturonan-Blöcke können Haftpunkte nach dem “egg-box”-Prinzip ausbilden.**
- Gewinnung primär aus Schalen von Citrusfrüchten, Verwendung als Geliermittel (niedrigveresterte Pektine zusammen mit grösseren Mengen an Calciumionen)

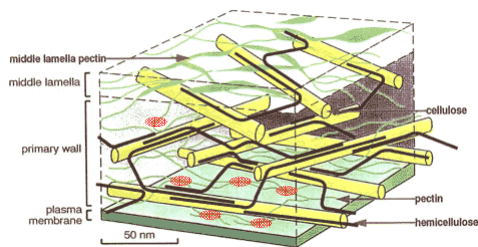
Pektine – Struktur der Hauptkette



Pektine – Konformation der Homogalacturonan-Abschnitte der Hauptkette



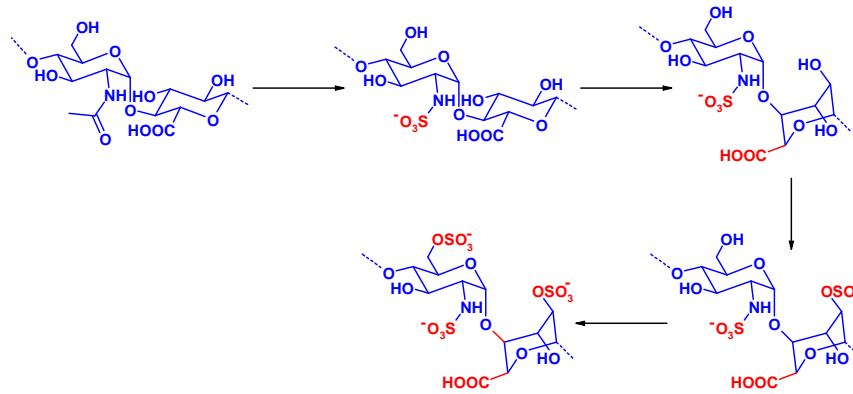
Der Aufbau pflanzlicher Zellwände



Haftpunkte im Pektin-Netzwerk

Die Biosynthese der Heparine

- Die **Biosynthese** der Heparine erfolgt über ein **Proteoglykan** an einem aus alternierenden L-Ser und Gly-Resten aufgebauten **Kernprotein**.
 - Der Aufbau der Polysaccharidkette erfolgt durch alternierenden Einbau von **α -D-N-Acetyl-Glucosamin-Einheiten** und **β -D-Glucuronsäure-Einheiten** und anschließende Modifizierung.



- Die Modifizierungsreaktionen verlaufen z. T. unvollständig, was die Anwesenheit von kleineren Mengen an eigentlichen Biosynthesezwischenstufen im Endprodukt erklärt.
- Die am Kernprotein synthetisierten Ketten weisen in der Regel Molekulargewichte von 60 000 – 100 000 Da auf. Diese werden von einer **β -D-Glucosiduronase** vom Kernprotein abgespalten und gleichzeitig in kleinere Bruchstücke (**MG ca. 5000 – 25 000**) hydrolysiert.

Heparin-Spaltung durch Heparinase

