

LUDEK JAHODAR

**FARMACEUTICKY
VYZNAMNE
SEMENNÉ ROSTLINY**

Farmaceuticky významné semenné rostliny

Luděk Jahodář

Recenzovali:

prof. PharmDr. Petr Babula, Ph.D.

doc. RNDr. Jiřina Spilková, CSc.

Vydala Univerzita Karlova

Nakladatelství Karolinum

2022

Redakce Václav Hozman

Grafická úprava Jan Šerých

Chemické vzorce Jana Karlíčková

Rejstříky sestavila Helena Ryglová

Sazba DTP Nakladatelství Karolinum

Vydání první

© Univerzita Karlova, 2022

Text © Luděk Jahodář, 2022

Photo © Luděk Jahodář, 2022

ISBN 978-80-246-4952-8

ISBN 978-80-246-4969-6 (online : pdf)



Univerzita Karlova
Nakladatelství Karolinum

www.karolinum.cz
ebooks@karolinum.cz

Úvod 7

1 Význam studia rostlinných metabolitů 9

2 Uspořádání článků 15

**3 Farmaceuticky významné druhy uvedené
v publikaci, zařazení do systému řádů a čeledí 17**

4 Spermatophyta (semenné rostliny) 26

4.1 Gymnospermae (nahosemenné rostliny) 29

4.2 Angiospermae (krytosemenné rostliny) 40

4.2.1 Dicotyledoneae (dvouděložné rostliny) 40

4.2.2. Monocotyledones (jednoděložné rostliny) 249

**5 Významné taxony tradiční medicíny Indie, Číny,
iberoamerické oblasti, jižní Afriky a oblasti jihozápadního Pacifiku 289**

Čínská oblast 299

Iberoamerická oblast 305

Jihoafrická oblast 310

Oblast jihozápadního Pacifiku 316

**6 Základní identifikační znaky léčivé rostliny
(mateřské rostliny drogy), rostlinného orgánu a drogy 320**

7 Odborný slovníček 323

Použitá a doporučená literatura 337

Rejstřík odborných názvů rostlin 339

Rejstřík českých názvů rostlin 350

Tato publikace je doporučena posluchačům farmaceutických fakult k rozšíření poznatků z předmětu farmaceutická botanika, jeho systematické části, který je nedílnou součástí kurikula pregraduálního vzdělání. Jako informační zdroj bude dobře sloužit i farmaceutům v lékárnách. Vysoký zájem současné populace o přírodní zdroje biologicky aktivních látek může vyvolat poptávku po této monografii i u dalších vysokoškolských studentů a absolventů především biologie, medicíny, popř. chemie, zvláště při využití odborného slovníčku. V publikaci se objevuje kontroverzní pojem „droga“, tento termín je obvykle laický, ale i zdravotníky přisuzován pouze rostlinám produkujícím návykové látky a tradiční farmakognostický pojem droga se nahrazuje termínem rostlinná látka. Je mnoho důvodů proč nesouhlasit, těžko si např. představit kořen rostliny označený jako rostlinná látka. V práci jsem proto setrval na původním farmakognostickém pojmu droga (lékopisná droga, léčivá droga, rostlinná droga). Zjednodušená definice říká, že je to upravená, nejčastěji sušením, léčivá rostlina, její orgán nebo produkt za účelem použití ve farmacii a medicíně.

Systematika krytosemenných rostlin a význam sekundárního metabolismu pro její současné pojetí zaznamenaly v minulém století mnohé názorové pohledy prezentované školami kolem významných osobností tohoto oboru. Za posledních 30 let byla publikována řada stěžejních prací: Cronquist, A. 1988. *The Evolution and Classification of Flowering Plants*; Friis, E.-M. et al 1987. *The Origins of Angiosperms and Their Biological Consequences*; Thorn, R. F. 1992. *Classification and geography of the flowering plants*; Wink, M. 2003. *Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective*; Takhtajan, A. 1997. *The Diversity and Classification of Flowering Plants* a Takhtajan, A. 2009. *Flowering Plants*; Christenhusz, M. et al. 2011. *A new classification and linear sequence of extant gymnosperms*. V letech 2009 a 2016 skupina molekulárních fylogenetiků (The Angiosperm Phylogeny Group) publikovala dvě stěžejní práce zabývající se klasifikací řádů a čeledí krytosemenných rostlin (APG III a APG IV). Téměř současně Skupina pracovníků botanických zahrad v R. B. G. Kew a Missouri B. G. zpracovala odbornou nomenklaturu (The Plant List 2013 1.1) a poskytla přes 300 000 akceptovatelných

prioritních jmen krytosemenných druhů a 1000 druhů nahosemenných. Pro farmaceutickou botaniku přinesla velký význam také díla předních chemotaxonomů poslední čtvrtiny 20. století: Hegnauera, R. (*Chemotaxonomie der Pflanzen*, 1962–1996), Gibbse, R. D. (*Chemotaxonomy of flowering plants*, 1974), Dahlgrena, R. M. T. (*An updated angiosperm classification*, 1989).

Nové poznatky posledních let v oblasti systematiky farmaceuticky významných semenných rostlin, jejich nomenklatury, fytochemie i fytofarmakologie byly podnětem pro vydání této publikace.

Kapitola 1

VÝZNAM STUDIA ROSTLINNÝCH METABOLITŮ

Farmaceutická botanika vybírá a koncentruje ty poznatky z botaniky, které jsou využitelné ve farmacii. Jako odborný předmět pomáhá vytvářet profesní profil farmaceuta. Jejím úkolem je seznámit farmaceuty, případně další specialisty, s bohatým surovinovým zdrojem biologicky aktivních látek, kterým disponuje fytoceóza naší planety. Vychází přitom z klasické botaniky, především z jejího fylogenetického systému, do kterého implantuje poznatky z rostlinné fyziologie, biochemie (procesy primárního a sekundárního metabolismu), chemotaxonomie – fytochemie (hodnotí, případně i záměrně nadhodnocuje významnost chemické struktury sekundárního metabolitu jako systematického znaku) a požadavky farmacie (hledá biologicky aktivní látky – produkty rostlinného metabolismu).

Potenciál rostlinných a houbových metabolitů, mořských a mikrobiálních produktů léčit lidské choroby je historicky známou a potvrzenou skutečností. Dokonce dnes, v postgenomové době, proteomiky a kombinatorní chemie, se rozrůstá zájem o tento zdroj nových biologicky aktivních „malých“ molekul. Uvádí se, že za posledních 30 let více jak 60 % nových chemických entit (nových aktivních substancí) pochází z přírodních produktů nebo jejich syntéza byla inspirována přírodními produkty. Stále však ještě zůstává větší část primárních zdrojů organických molekul chemicky nepopsána. Podíl druhů rostlin nedostatečně fytochemicky popsaných dosahuje více jak 50 % a znalosti o biologické aktivitě jejich nejjednodušší formy testovaného vzorku (komplexního extraktu) jsou jen o něco málo rozsáhlejší díky tradiční medicíně. Je dobré, že se zvětšuje podíl zhodnocení jejich biologické aktivity podle současných vědeckých kritérií.

Farmaceutická botanika se zaměřuje na rostlinné surovinové zdroje. Rostliny jsou schopné díky stavbě svých buněk i těla (souboru vakuol, buněčné stěně, plastidům, plazmodezmám, idioblastům, mléčnicím, intercelulárám a žlaznatým trichomům) hromadit v sobě metabolity specializovaného (sekundárního) metabolismu. Účel jejich vzniku je vysvětlován různými hypotézami, nicméně funkce alelochemikálií (sekundárních metabolitů) působících jako obrana proti požeračům (predátorům), houbám, mikrobům, virům nebo konkurujícím rostlinám, či funkce signálních

sloučenin (lákačů opylovačů, přenašečů semen apod.) je zřejmá a vysvětluje jejich vysoký potenciál biologické aktivity. Sekundární metabolity jsou přítomny především ve všech vyšších rostlinách, jsou spojovány s vyšší diferenciací pletiv (byly však nalezeny téměř ve všech organismech, které nemají svůj vlastní imunitní systém). Je pravidlem, že v daném taxonu dominuje jedna skupina chemicky příbuzných látek, provázena minoritními sloučeninami. Tento komplex látek se mění v závislosti na ontogenezi rostliny, typu orgánu i podmínkách, ve kterých se nachází. Jednotlivé složky se mohou vyskytovat v aktivní formě nebo jako „prodrug“ aktivující se po poranění, infekci nebo vznikají *de novo* (fytoalexiny). Teorie, že tyto látky jsou především odpadními produkty primárního metabolismu a jejich široká rozmanitost je víceméně hříčkou přírody, je dnes již jen historickou hypotézou. Vyslovují se názory o zcela účelové biogenezi právě daného typu (molekuly) ve vztahu k jeho působení na určitý typ patogenu, predátora, opylovače, invazivního rostlinného druhu, nebo k ochraně před fyzikálním jevem (např. intenzitou UV záření, chladem apod.). Teorie o formování chemické struktury alelochemikálií (sekundárních metabolitů) během evoluce tak, aby mohly napodobit struktury endogenních substrátů (hormonů, neurotransmiterů a jiných ligandů) u požeračů, mikrobů apod., a následně je negativně ovlivnit, označovaná jako „evoluční molekulové modelování“, získala své příznivce. Ve svých důsledcích potlačuje rozvoj chemotaxonomie, jejíž zastánci prosazovali (60–80 léta minulého století) významnost neměnné a v systému přesně lokalizované biogeneze sekundárního metabolitu do úrovně váženého systematického znaku (např. výskyt iridoidních sloučenin přísně v taxonu Tubiflorae). V současnosti PCR (polymerázová řetězová reakce) a automatizovaná sekvenční analýza, a také skvělá využitelnost sekvenčních dat pro moderní fylogenetickou analýzu, jsou zcela v kontrastu s přínosem chemotaxonomie a dominují rostlinné systematice v posledních desetiletích. Čas chemotaxonomie již uplynul. Z hlediska hlavního úkolu farmaceutického botanika, fytochemika a farmakognosta – hledat nové zdroje známých či nových aktivních molekul – by byl samozřejmě rozvoj chemotaxonomie přínosnější, molekulární fylogenetika však přináší komplexnější poznatky, teorie evolučního molekulového modelování lépe vysvětluje biogenezi a biologickou aktivitu. Například některé alkaloidy mají kvarterní charakter dusíku za fyziologických podmínek, což je základní strukturní rys většiny neurotransmiterů, nemůže pak překvapit, že mnohé alkaloidy jsou agonisty nebo antagonisty neurotransmiterů a neuroreceptorů. Rostliny využívají tyto alelochemikálie proti většině obratlovců, protože prvky neuronálních signálních cest jsou prakticky stejné v celé živočišné říši. Nepůsobí však proti mikrobům ani konkurenčním rostlinám, neboť u nich korespondující molekuly chybí. Jiným příkladem jsou kardioaktivní glykosidy inhibující Na^+/K^+ -ATPasu, kyanogenní glykosidy blokuující cytochromoxidasu

dýchacího řetězce, salicyláty inhibující cyklooxygenasu a následně syntézu prostaglandinů. Lipofilní cyklické systémy v molekule metabolitu se mohou vmezeřit mezi nukleotidové páry DNA a vyvolat posunové mutace, jiné obsahující reaktivní alkyl mohou též poškozovat stavbu DNA a následně vést k poruchám replikace a transkripce. Řada sekundárních metabolitů může tvořit kovalentní vazby s proteiny a měnit jejich bioaktivitu (glukosinoláty, furanokumariny, polyiny, seskviterpenové laktony, chinony aj.). Fenolové deriváty, terpenoidy, saponiny široce zastoupené mezi rostlinnými metabolity působí méně specifickými cestami. Například třísloviny (polyfenoly) mohou tvořit četné vodíkové i iontové vazby se všemi typy proteinů (enzymy, transportéry, iontovými kanály, receptory i proteiny strukturální a cytoskeletu), tvořit s nimi komplexy a měnit jejich uspořádání. Lipofilní terpeny zasahují do struktury biomembrán a následně mění jejich bioaktivitu. Saponiny jsou amfifilní sloučeniny silně interagující s biomembránami. Poškozují je a výsledkem je značná cytotoxicita a antimikrobní aktivita.

Sekundární metabolity nejsou však jen ochrannými látkami, rostliny často potřebují živočichy pro opylení či pro rozptýlení semen. V těchto případech má metabolit úlohu atraktantu (vonné monoterpeny, barevné anthocyany nebo karotenoidy). Někdy struktura molekuly metabolitu umožní splnit obojí funkci – atraktantu i obranné látky (anthocyanová barviva květů mají významný antimikrobní efekt). Často molekula sekundárního metabolitu obsahuje více funkčních skupin a její biologická aktivita je vícestranná. Některé z nich jsou současně zapojeny i do dalších biogenetických procesů (nemusí být jen konečnými produkty metabolismu), např. některé alkaloidy a peptidy mohou mít funkci dusíkového depa, iridoidní monoterpeny mohou být konečnými produkty (iridoidní glykosidy), ale mohou (např. loganin) také vstoupit do biosyntézy komplexních indolových alkaloidů a stát se složkou jejich molekuly (ajmalin, ibogain, affinin aj.). Z toho je patrný závěr, že význam sekundárních metabolitů pro rostliny je mnohem komplexnější, zahrnující mnoho funkcí v plnohodnotné realizaci života rostliny.

Rozšíření sekundárních metabolitů má určitou hodnotu pro taxonomii, ale jejich výskyt pravděpodobně odráží zejména strategii přežití v daném fylogenetickém rámci.

Není bez zajímavosti, že biogeneze sekundárních metabolitů se odvíjí pouze z několika málo primárních metabolitů: aminokyselin, acetylkoenzymu A, mevalonové kyseliny a meziproductů biosyntézy šikimové kyseliny (viz schéma 1). Vznikající terminální produkty lze poté označit jako polyketidy, terpeny a steroidy, polyalkyny a šikimáty. Jsou také látky, jejichž biogeneze postupuje oběma cestami (alkaloidy, polyfenoly).

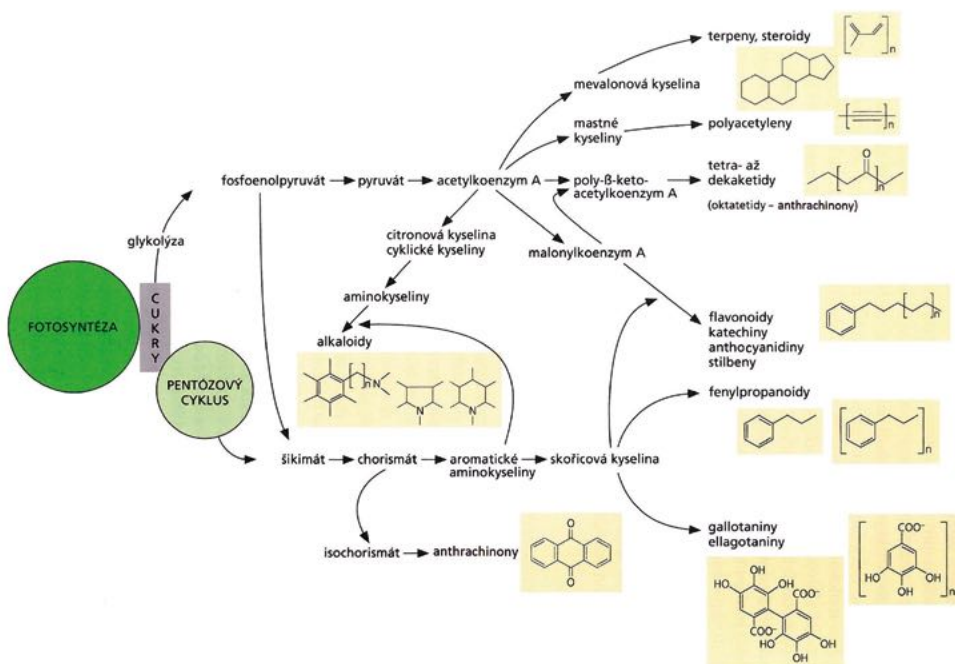


Schéma 1 Biosyntéza sekundárních metabolitů v rostlinách

Polyketidy jsou tvořeny základní biosyntetickou jednotkou – acetátem, který se nachází v rostlinách ve formě thioesteru octové kyseliny s koenzymem A. Tento ester je velmi reaktivní a zapojuje se do tvorby vyšších mastných kyselin a také poskytuje základní fragment pro tvorbu sekundárních metabolitů – polyketidů. Jejich základní strukturou je poté poly- β -ketoacylkoenzym A vznikající kondenzací acetylkoenzymu A a malonylkoenzymu A. Podle počtu těchto dvojic v molekule se pak rozlišují tetra- až dekaketidy, smíšené polyketidy aj.

Terpeny a steroidy mají strukturu založenou na základní jednotce – pětuhlíkatém isoprenu. Ten se nachází v živém organismu v aktivní formě jako 3-methyl-3-butenyldifosfát a 3-methyl-2-butenyldifosfát. Jejich biogeneze opět vychází z acetylkoenzymu A. Lineárním spojováním isoprenových jednotek vznikají: monoterpeny (C-10), seskviterpeny (C-15), diterpeny (C-20), triterpeny (C-30). Triterpen – skvalen poskytne cyklizací základní strukturu pro steroidy (fytosteroly). Pokud lineární triterpen cyklizuje do pěti kruhů, vzniká základ (α -amyrin, β -amyrin, lupeol) pro pentacyklické triterpeny. Terpeny mohou být i C-40 – karotenoidy (tetra-terpeny). Kyselina šikimová vzniká spojením fosfoenolpyruvátové kyseliny s cukerným derivátem erythrosa-4-fosfátem a následnými přeměnami se mění v kyselinu chorismovou, poté v aromatické aminokyseliny

a kyselinu skořicovou. Aminokyseliny jsou prekurzorem alkaloidů, kyselina skořicová pak fenyylpropanů, polyfenolů (flavonoidů, kumarinů, chalkonů, tříslovin), arylglukosinolatů aj.

Do biosyntézy sekundárních metabolitů je zapojena řada prominentních enzymových rodin: P450 monooxygenasy; dioxygenasy 2-oxokyseliny; chalkon-synthasy; polyketid synthetasy, terpen synthetasy; methyltransferasy; acyltransferasy; glycosyltransferasy.

Rostliny tak představují velký potenciál různorodých chemických struktur. Využití poznatků o jejich výskytu v rostlinném systému ve prospěch farmacie a medicíny, tj. poznání a popsání surovinových zdrojů účinných léčivých látek, včetně základních sekundárních metabolitů, je jedním z úkolů farmaceutické botaniky. K rozšiřování poznatků o biologicky aktivních, resp. farmakoterapeuticky využitelných látkách se v současnosti využívá 3 strategií:

1) Vyhledávací studie využívající taktiky „bioassay-guided separace“ (schéma 2), pracující s moderními separačními technikami provázenými vhodnými jednoduchými screeningovými biologickými testy. Výsledky testu řídí každý následný krok frakcionace až k vytčenému cíli. V ideálním případě k čistému, identifikovanému chemickému jedinci vykazujícímu hledanou biologickou aktivitu.

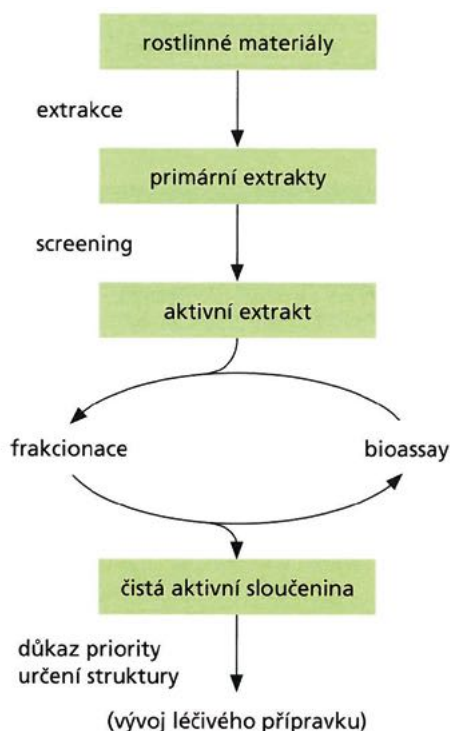


Schéma 2 „Bioassay-guided“ izolace přírodních látek

2) Cílené studie vycházející z poznatků etnofarmakologie. Shromáždění poznatků tradiční medicíny umožní bezprostřední zaměření na zdroje hledaných biologických aktivit s cílem potvrdit je moderními farmakologickými metodami a metodami fytochemie účinné složky izolovat. V současnosti jsou studovány především poznatky čínské, indické, jihoafrické a iberoamerické tradiční medicíny (viz kapitola 5.).

3) Počítačové modelování farmakoforu spolu s virtuálním screenin-
gem 3D multikonformačních databází přírodních látek. Tyto databáze obsahují značné poznatky o strukturách doposud izolovaných molekul z rostlinného materiálu; po zadání strukturních požadavků pro aktivátory receptorů počítačové zpracování umožní vyhledat perspektivní látky a orientovat zájem na jejich možné zdroje.

SYSTÉM A NOMENKLATURA

V roce 2006 vyšlo první vydání autorovy publikace *Farmakobotanika – semenné rostliny*, jejíž systematická část byla založena na Takhtajanově fylogenetickém systému (Takhtajan, A. 1997. *Diversity and classification of flowering plants*). Ve třetím vydání v roce 2011 autor korigoval tuto část podle nového vydání Takhtajanova díla *Flowering Plants* (2009).

V předkládané publikaci, která tematicky navazuje na výše uvedené, autor pro klasifikaci čeledí a řádů využil nových poznatků molekulárně fylogenetických studií publikovaných jako APG III a APG IV (*An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants*, 2009, 2016) k zařazení vybraných taxonů farmaceuticky významných semenných rostlin do systému využitelného pro cíle a úkoly farmaceutické botaniky. Odborná nomenklatura – binomické názvosloví druhů a odborné názvy čeledí a rodů – byly upraveny dle databáze *The Plant List*, verze 1.1 (*A working list of all plant species*, 2013). V díle jsou pro odborný název rostlinných druhů použity pouze prioritní názvy, obvykle v závorce jsou uvedena jedno až dvě synonyma tradiční ve farmaceutické terminologii.

VÝBĚR DRUHŮ

Ve výběru taxonů byl kladen důraz na matečné rostliny lékopisných drog. Pokud není blíže specifikováno, jedná se vždy o *Evropský lékopis* 10.2, 2020 (Ph. Eur. 10.2) v originální podobě nebo v jeho překladu a doplňku – *Český lékopis* 2017, Doplněk 2020. Další taxony představují matečné rostliny s vypracovanou unijní monografií (*EMA herbal monographs*) a taxony globálně využívané, často průmyslové zdroje farmaceutických surovin a významné léčivé rostliny národních tradičních medicín. V knize jsou zahrnuty také rostlinné druhy, u nichž současné zvláště významné objevy medicínského využití ještě nepřekročily klinické hodnocení. Z charakteristiky některých druhů nemusí být patrný přímý pozitivní dopad