

## Sekundarni metaboliti biljaka

---

### 1. Šta je matabolizam?

Svi organizmi u prirodi moraju na neki način da obezbijede sebi da *žive, rastu i razmnožavaju se*. To postižu setom hemijskih transformacija koje **održavaju život u ćelijama**, odnosno *biohemijskim procesima* u kojima dolazi do modifikacija različitih hemijskih jedinjenja. Ovi procesi/reakcije su *katalizovani/e enzimima*. Takva integrisana mreža vrlo pažljivo regulisanih hemijskih reakcija naziva se **intermedijarni metabolizam**.

Hemijske reakcije su organizovane u tzv. **metaboličke puteve** u kojima se jedna supstanca transformiše *putem serije koraka* u drugu posredstvom grupe/sekvence enzima. Proces metabolizma su podijeljeni u dvije kategorije: **anabolizam** (biosinteza, stvaranje kompleksnih organskih molekula) i **katabolizam** (što je obrnuto od anabolizma, odnosno razdvajanje kompleksnih jedinjenja u jednostavnija).

### 2. Aktivni sastojci

Termin **aktivni sastojak** ukazuje na neku supstancu koja ima određenu *biološku aktivnost*, uključujući sve supstance sa *terapijskih efektom* (ljekovi), *korisne supstance* (vitamini, probiotici) ili *toksične*. Takvi sastojci, osim što mogu biti sintetički (većina lje-

kova) ili polusintetički (aspirin: acetil-salicilna kiselina), mogu biti i prirodni poput alkaloida ili raznih ekstrakata koji se se tradicionalno koriste kao dio narodne medicine ili fitoterapije.

Ljekovite biljke se koriste od davnina u terapiji određenih oboljenja i takva primjena je zasnovana na njihovim sastojcima. Za neke još uvijek nije utvrđena hemijska priroda **aktivnih sastojaka**, ali je veliki broj jedinjenja izolovan iz biljaka, struktura im je hemijski determinisana a farmakološko djelovanje potvrđeno. Ispitivanje procesa uključenih u nastanak ovakvih sastojaka je od *fundamentalnog značaja* u farmakognoziji jer omogućava da se razjasne: 1) **mehanizmi stvaranja aktivnih sastojaka**, 2) **odnosi koji postoje između njihove sinteze i uobičajenih ćelijskih konstituenata**, 3) **fiziološka uloga aktivnih sastojaka** i, na kraju, 4) **filogenetski odnosi između različitih biljaka**<sup>1</sup>.

### 3. Primarni i sekundarni metabolizam biljke

Biljke sintetišu veliki broj organskih jedinjenja koja su tradicionalno klasifikovana kao **primarni** i **sekundarni metaboliti**, iako oštre granice između ove dvije grupe u nekim slučajevima nijesu jasne. U odsustvu validnog razlikovanja zasnovanog ili na strukturi ili na biohemiji, uzima se u obzir funkcionalna definicija po kojoj su:

- **primarni metaboliti** označeni kao jedinjenja koja učestvuju u ishrani i esencijalnim metaboličkim procesima unutar biljke, i
- **sekundarni metaboliti** kao jedinjenja koja nemaju direktnu ulogu u pomenutim procesima, već imaju *važan ekološki značaj* (uticaj obojenih i mirisnih supstanci na reprodukciju) kao i *zaštitnu ulogu* u borbi protiv različitih oblika stresa (biotički faktori: biljke-paraziti, mikroorganizmi, životinje, antropogeni faktor; i abiotički faktori: svjetlost, temperatura, dostupnost vode, nutrijenti itd.).

---

<sup>1</sup> Poznavanjem metaboličkog puta i faktora koji moduliraju formiranje aktivnih sastojaka je esencijalno u procesu traženja načina unapređenja njihovog sadržaja u jednoj biljci (više u dijelu *Faktori koji utiču na kvalitet i sadržaj aktivnih sastojaka*).

## Primarni metaboliti

Šećeri, masti, bjelančevine i nukleinske kiseline su među molekulima koji su od ključnog značaja za obavljanje osnovnih životnih procesa svih organizama. Izuzev masti, to su polimerni molekuli<sup>2</sup>. Stvaranje i razgradnja ovih supstanci, neophodnih za život i funkcionisanje bioloških struktura, čine **primarni metabolizam**. Produkti ovog metabolizma su **primarni metaboliti**.

Različiti organizmi imaju različitu sposobnost sinteze i transformacije hemijskih jedinjenja: tako, na primjer, biljke su veoma efikasne u sintezi organskih jedinjenja kroz proces fotosinteze (od inorganskih molekula koje uzimaju iz okoline), dok se drugi organizmi, poput životinja i mikroorganizama, oslanjaju na njihovo usvajanje ishranom (konzumacijom biljaka). Time su mnogi metabolički putevi povezani sa degradacijom materijala koji se unosi kao hrana, dok su sasvim drugi metabolički putevi neophodni za sintezu određenih, specifičnih molekula. No, ipak, uprkos ekstremnim razlikama među živim bićima, ovi esencijalni putevi za sintezu i transformaciju šećera, proteina, masti i nukleinskih kiselina su **manje-više isti** (uz neke manje varijacije) **u svim oblicima živog organizma**, od bakterija preko biljaka do čovjeka.

Primarni metabolizam biljke obuhvata procese fotosinteze, glikolize, ciklusa limunske kiseline, sinteze aminokiselina, proteina i enzima, sintezu koenzima, sintezu strukturnog materijala, duplikaciju genetskog materijala, reprodukciju ćelija (rast) i apsorpciju hranjivih sastojaka. Primarni metaboliti kao što su fitosteroli, acil lipidi, nukleotidi, aminokiseline i organske kiseline, nađeni su u svim biljkama i imaju metaboličku ulogu koja je bitna i obično evidentna.

---

<sup>2</sup> Ugljeni hidrati se sastoje od šećernih jedinica (monosaharida), proteini se sastoje od aminokiselina a nukleinske kiseline od nukleotida.

## Sekundarni metaboliti

Nasuprot primarnom metabolizmu kojim se stvaraju, razgrađuju i transformišu jedinjenja koja su prisutna u svim organizmima, postoji i metabolizam koji uključuje jedinjenja sa mnogo *ograničenijom distribucijom u prirodi*. Takva jedinjenja, nazvana **sekundarni metaboliti**, srijeću se samo u određenim organizmima ili grupama organizama i predstavljaju **individualnu ekspresiju vrste**. Sekundarni metaboliti se ne proizvode obavezno pod svim uslovima. U većini slučajeva uloga ovih jedinjenja je benefitska za organizam koji ih stvara, iako dobrim dijelom nepoznata. Neki od njih se proizvode iz sasvim očiglednih razloga, poput toksičnih materija koje organizmu obezbjeđuju zaštitu od predatora, ili isparljivih i/ili obojenih jedinjenja radi međusobnih odnosa sa pripadnicima iste ili druge vrste: logičan je zaključak da ove materije igraju vitalnu ulogu u opstanku vrste koja ih proizvodi.

Biosinteza ovih supstanci, mahom jednostavnih ali i prilično složenih u pogledu hemijske građe, odvija se metaboličkim putevima koristeći *intermedijere primarnog metabolizma*. To su proizvodi koji se uglavnom obrazuju u jednom organu (na primjer korijenu) a akumuliraju u od drugom (obično različitom od mjesta sinteze): primjer su tropski alkaloidi koji se stvaraju u korijenu ali se akumuliraju u listu.

Sekundarni metabolizam **nije univerzalan**, kao **ni esencijalan** za rast i razviće biljke. Sekundarni metaboliti često nastaju u specijalizovanim ćelijama ili tkivima i mnogo su raznolikijih struktura u odnosu na primarne metabolite. To su niskomolekulska jedinjenja, odlikuju se **hemijском raznovrsnošću i biološkom i farmakološkom aktivnošću** i **nemaju energetska značaj**. U procesu njihovog stvaranja mogu se razlikovati **dvije faze**: prva koja pripada primarnom metabolizmu i druga koja koristi *intermedijarni proizvod* primarnog metabolizma za sintezu (kroz različite metaboličke puteve) seku-

ndarnih metabolita. Prva faza ovog procesa je dobro poznata, dok je druga faza značajno manje poznata. ***Jedan isti intermedijarni produkt može se koristiti od strane biljke za sintezu različitih sekundarnih metabolita.*** Pod različitim uticajima (prije svih faktora sredine) primarni metabolizam podliježe usporavanju što može uzrokovati unutarćelijsku akumulaciju nekog intrermedijarnog proizvoda. Ovaj produkt sada može inicirati odgovor biljne ćelije u smislu transformacije ovog akumuliranog produkta u proizvod koji se naziva sekundarni metabolit. Akumulacija intermedijarnog produkta u ćeliji odvija se u suštini iz dva razloga: ***zbog inhibicije enzima ili nekih biohemijskih poremećaja u ćeliji*** (enzimski sistem postaje nespecifičan i time drugačije transformiše supstrat). Dakle, sekundarni metaboliti se stvaraju kao posljedica *metaboličkog defekta* ili *biohemijskog poremećaja* u ćeliji. Aktivnošću nekih spoljašnjih faktora količina ovih metabolita može biti značajno povećana.

### *Zaključak o metabolizmu*

Raznovrsni sastojci nastaju metaboličkim promjenama produkata **primarnog metabolizma**, a primarnim metabolizmom se smatraju *proces* fotosinteze i kasnije *transformacije nastale glukoze do polisaharida*, odnosno njene *glikolize* i *formiranja aminokisjelina* (kasnije peptida) i *masnih kisjelina* (kasnije lipida). Fundamentalni metabolički procesi (proces primarnog metabolizma) odvijaju se u svim biljkama istim mehanizmima i upravljaju svim fiziološkim procesima koju omogućavaju biljci da raste i razmnožava se. Ovim procesima nastaju, transformišu se i razgrađuju osnovna gradivna i jedinjenja koja, ujedno, obezbjeđuju energiju za rastenje, razviće, funkcionisanje i reprodukciju živih organizama: *šećeri, masti i proteini*.

**Sekundarni metabolizam** predstavlja direktan nastavak primarnih metaboličkih procesa i povezan je sa katabolizmom i/ili transformacijom molekula šećera, aminoki-

sjelina ili masnih kisjelina. Nastala jedinjenja se definišu kao *sekundarni metaboliti* i veoma su raznovrsne hemijske prirode, a procjenjuje se da ih je registrovano oko 200 hiljada. Ova jedinjenja **nijesu uključena u rast i razviće biljke**, ali upotpunjuju funkcionisanje biljnog organizma u kojem nastaju i od značaja su za opstanak biljke u sredini u kojoj živi. Sekundarni metabolizam je povezan sa primarnim u smislu da koristi njegove gradivne blokove i enzime. Produkti ovog metabolizma su od esencijalnog značaja u komunikaciji sa drugim organizmima u mutualističkim (na primjer u privlačenju korisnih organizama poput polinatora) ili antagonističkim interakcijama (na primjer u odbijanju predatora/herbivora i patogena). Dalje, oni pomažu biljci da se nosi sa pojavom abiotičkog stresa poput povećane UV-radijacije. Jedan značajan broj sekundarnih metabolita pokazuje farmakološku aktivnost koja se opsežno koristi u polju farmaceutskih i botaničkih istraživanja.

Prikazana generalizacija odvajanja primarnog od sekundarnog metabolizma ostavlja **sivu zonu** pa neke grupe mogu biti dodijeljene objema stranama. Masne kisjeline i šećeri su za to dobri primjeri, jer su u većini slučajeva opisani kao primarni metaboliti, iako su neki jako rijetki i srijeću se samo u određenim vrstama. Isto tako, biosinteza steroida rezultira cijelim nizom široko rasprostranjenih fundamentalnih struktura, iako su neki steroidi (od kojih su mnogi za izraženom farmakološkom aktivnošću) ograničeni samo na određene organizme<sup>3</sup>.

#### 4. Istorijski osvrt na istraživanja sekundarnih metabolita

Istraživanja sekundarnog metabolizma i njegovih produkata datira iz 19. vijeka iako je u samom početku bilo jako puno zabune oko tačne funkcije i koristi ovakvih produkata. Sve što se znalo je da su sekundarni metaboliti sporedni proizvodi (*by-products*)

---

<sup>3</sup> Primarni metabolizam je **biohemija**, dok se sekundarni može označiti kao **hemija prirodnih produkata**.

primarnog metabolizma i nijesu od krucijalnog značaja za opstanak biljke. Prva istraživanja su dala rezultate u smislu klasifikovanja ovih jedinjenja, bez dublje analize njihovog značaja. Smatra se da su ovakve studije započete izolovanjem morfina iz opijumskog maka početkom 19. vijeka, nakon čega su brzo počela nova istraživanja u ovoj oblasti.

Tokom 20. vijeka glavna istraživanja bila su posvećena procesima formiranju sekundarnih metabolita u biljci što je olakšalo otkrivanje metaboličkih puteva. Ipak, sve do zadnjeg kvartala prošlog vijeka nije se mnogo znalo o značaju ovih jedinjenja. Do tada su se smatrala jednostavnim otpadnim produktom biljke ali istraživanja u tom periodu ukazuju na krucijalan značaj ovih jedinjenja u preživljavanju biljke u okviru svog habitata. Jedna od najupečatljivijih ideja ovog vremena je da se sekundarni metaboliti razvijaju kao rezultat ekoloških uslova što indikuje njihovu visoku genetsku plastičnost.

Danas se sve više ovakva istraživanja fokusiraju na nivo gena i genetski diverzitet biljnih metabolita: pokušava se doprijeti do porijekla gena i rekonstruisati evolutivni putevi.

## 5. Biosintetički putevi za sekundarne metabolite

Procesi sekundarnog metabolizma se samo donekle mogu generalizovati; samo se donekle odvijaju istim mehanizmima u različitim biljkama. Takođe, srodne hemijske strukture samo do jedne određene faze (intermedijera) nastaju ujednačenim biosintetičkim putevima. Svaka, pojedinačna biljna vrsta unosi specifičnosti u ovakve metaboličke procese. Ove specifičnosti se ogledaju u **enzimu** koji je prisutan (ili aktivnosti enzima) u nekom određenom tkivu ili u različitom supstratu. Sve to može doprinijeti promjenama osnovnog biosintetskog puta ili njegovom račvanju što rezultira sintezom različitih metabolita.

Karakteristika metabolizma sekundarnih biomolekula je vrlo visoka složenost biosintetičkih puteva koji su višefazni i uključuju veći broj enzima, multienzimskih sistema i regulatora ovih enzima. Najznačajniji putevi sekundarnih biomolekula obuhvataju:

- **put mevalonske kiseline**, kojim nastaju *izoprenoidi* (steroidi i terpenoidi),
- **metabolički put šikiminske kiseline**, kojim nastaju fenolna jedinjenja i aromatične aminokiseline,
- **biosintezu iz acetata** (*acetogeninski put*), kojim nastaju masne kiseline, voskovi, fosfolipidi, eikosanoidi, poliketidi (antrahinoni, aflatoksini, makrolidi), poliketidi mješovitog porijekla (flavonoidi), i
- **divergentni putevi biosinteze azotnih jedinjenja** (alkaloida) iz aminokisjelina.

Prisustvo i aktivnost određenih enzima i enzimskih sistema je osnovni preduslov za početak nekih metaboličkih procesa u biljnoj ćeliji. Određeni geni su odgovorni za sintezu proteina (enzima) a ispoljenost gena je uslovljena genetskim i fiziološkim faktorima. U određenoj fazi ontogenetskog razvića ili djelovanja nekog spoljašnjeg faktora, ćelija biva dovedena do fiziološkog stanja optimalnog za aktiviranje gena i sintezu enzima; tada počinje jedan **biohemijski proces**.

Inače, enzimi koji uslovljavaju pojedine korake određenih metaboličkih procesa sekundarnog metabolizma, samo su djelimično identifikovani; najveći broj biosintetskih puteva kojima nastaju farmakološki aktivna jedinjenja biljaka nije enzimološki razriješen. Kada budu nađeni odgovori na pitanja kada i zašto otpočinju procesi sekundarnog metabolizma i kojim mehanizmima (i enzimima) su oni regulisani, biće moguće potpuno kontrolisati sintezu farmakološki aktivnih jedinjenja u biljnim tkivima.

## Gradivni blokovi za sintezu sekundarnih metabolita

Gradivni blokovi za sintezu sekundarnih metabolita potiču od primarnog metabolizma: to su metaboliti fundamentalnih procesa poput fotosinteze, glikolize i Krebsovog ciklusa koji bivaju isključeni iz procesa proizvodnje energije preuzimajući ulogu *intermedijarnog supstrata* u biosintetičkom procesu. Broj potrebnih gradivnih blokova je iznenađujuće mali, ali se od njih može sagraditi ogroman broj struktura. Daleko najznačajniji gradivni blokovi potiču od sljedećih intermedijera: **acetil-koenzim A**, **šikiminska kisjelina**, **mevalonska kisjelina** i **1-deoksiksiluloza 5-fosfat** (acetogeninski put, put šikiminske i put mevalonske kisjeline i ne-mevalonatni metabolički put).

**Acetil-koenzim A** se formira *oksidativnom dekarboksilacijom* pirogroždane kisjeline, produkta glikolize. Takođe se proizvodi *β-oksidacijom masnih kisjeline*. Značajni metaboliti iz acetogeninskog metaboličkog puta uključuju fenole, prostaglandine i makrolidne antibiotike, zajedno sa različitim masnim kisjelinama. **Šikiminska kisjelina** se stvara kombinacijom *fosfo-enol-piruvata* (intermedijera procesa glikolize) i *eritroza-4-fosfata* iz pentoza-fosfatnog metaboličkog puta. Ovaj metabolički put vodi stvaranju različitih fenola, derivata cimetine kisjeline, lignana i alkaloida. **Mevalonska kisjelina** se sama po sebi sastoji od tri molekula acetil-koenzima A. **Deoksiksiluloza fosfat** nastaje kombinacijom dva intermedijera glikolize: *pirogroždana kisjelina* i *gliceraldehid-3-fosfat*. Ova dva metabolička puta su zajedno odgovorni za biosintezu velikog broja terpenoidnih i steroidnih jedinjenja.

Osim pomenutih metaboličkih puteva, drugi gradivni blokovi zasnovani na aminokisjelinama koriste se u sintezi prirodnih produkata. Peptidi, proteini, alkaloidi i mnogi antibiotici potiču od aminokisjeline. Mnogi glikolitički intermedijeri (i intermedijeri Krebsovog ciklusa) koriste se u stvaranju mnogih od njih, ali aromatične aminokisjeline

**fenilalanin, tirozin i triptofan** su same po sebi produkti puta šikiminske kisjeline. **Ornitin**, neproteinska aminokisjeline, zajedno sa svojim homologom **lizinom**, značajni su alkaloidni prekursori koji imaju svoje porijeklo u intermedijerima Krebsovog ciklusa. Od naročitog značaja je mogućnost stvaranja sekundarnih metabolita kombinovanjem nekoliko gradivnih blokova istog tipa ili mješavine različitih blokova. Ovo proširuje strukturni diverzitet a time **otežava podjele zasnova samo na biosintetičkim putevima**. Tipičan prirodni produkt može biti stvoren kombinacijom elemenata acetogeninskog, puta šikiminske kisjeline i deoksilsuloza fosfata. Mnogi sekundarni metaboliti sadrže takođe i jednu ili više jedinica šećera (koji može biti jednostavni, primarni metabolit poput glukoze ili riboze, ali i izmijenjen, drugačiji šećer).

**Osam je osnovnih gradivnih blokova** koji formiraju bazu strukture mnogih prirodnih produkata:

**C<sub>1</sub>**: Najjednostavniji gradivni blok koji se sastoji od jednog C-atoma, obično u obliku *metil grupe*, najčešće vezanog za kiseonik ili azot, rijetko drugi C-atom. Izvodi se iz **S-metil L-metionina**.

**C<sub>2</sub>**: Ova jedinica može nastati od acetil-koenzima A. Može se javiti kao acetil grupa, kao u molekulu estera, ali češće formira dio dužeg alkil lanca (kao u masnim kisjelinama) ili je dio nekog aromatičnog sistema (na primjer fenola). Od naročitog značaja je da u posljednjem slučaju acetil-koenzim A biva konvertovan u reaktivniji malonil-koenzim A prije svoje inkorporacije.

**C<sub>5</sub>**: Granati lanac C<sub>5</sub> izoprenske jedinice je osobina jedinjenja koja se obrazuju od mevalonata i deoksilsuloza fosfata. Mevalonat sam po sebi predstavlja proizvod tri acetil-koenzim A molekula, ali se samo 5 od mevalonatnih 6 C-atoma koristi (karboksilna grupa se gubi). Alternativni prekursor deoksilsuloza fosfat, šećerni derivat

ravnog lanca, podliježe skeletnim izmjenama formirajući razgranatu izoprensku jedinicu.

**C<sub>6</sub>C<sub>3</sub>**: Ovo se odnosi na **fenilpropil jedinicu** i njeno dobijanje od ugljeničnog skeleta **L-fenilalanina** ili **L-tirozina**, dvije aromatične aminokisjeline derivata puta šikiminske kisjeline. Ovo zahtijeva gubitak amino grupe. C3 bočni lanac može biti saturisan ili nesaturisan, ali i oksigenisan. Nekad je bočni lanac smanjen za jedan ili dva C-atoma. Tako, C<sub>6</sub>C<sub>2</sub> i C<sub>6</sub>C<sub>1</sub> jedinice predstavljaju izmijenjene skraćene forme C<sub>6</sub>C<sub>3</sub> sistema.

**C<sub>6</sub>C<sub>2</sub>N**: I ovaj gradivni blok nastaje ili od **L-fenilalanina** ili (češće) **L-tirozina**. Stvaranje ove jedinice podrazumijeva odvajanje C-atoma iz karboksilne grupe.

**indol.C<sub>2</sub>N**: **L-triptofan** je treća aromatična aminokisjelinina a sistem koji sadrži indol može podleći dekarboksilaciji na sličan način kao **L-fenilalanin** i **L-tirozin** ostavljajući ostatak skeleta kao indol.C<sub>2</sub>N jedinica.

**C<sub>4</sub>N**: Ova jedinica se obično formira kao heterociklus piroolidinskog sistema i stvara se od neproteinske aminokisjeline **L-ornitina**. Karboksilna grupa i α-amino azot se oboje gube.

**C<sub>5</sub>N**: Stvara se na isti način kao C<sub>4</sub>N jedinica, samo koristeći **L-lizin** kao precursor. Uglavnom se javlja kao dio piperidinskog prstena.

## 6. Faktori koji utiču na kvalitet i sadržaj aktivnih sastojaka

Sadržaj aktivnih sastojaka u jednoj ljekovitoj biljci može značajno varirati, ili čak isti mogu u potpunosti da izostaju. Nasuprot tome, ne dešava se da su primarni metaboliti prisutni u nekoj minimalnoj količini – onoj koja nije dovoljna za funkcionisanje bioloških struktura, ili čak potpuno odsutni. Ovo sa jedne strane ukazuje na nemogućnost

uspostavljanje paralele između primarnih i sekundarnih metabolita, a sa druge ostavlja jasno prostor za zaključak da sadržaj aktivnih sastojaka u jednoj biljci nije uopšte konstantan, već podliježe raznim varijacijama, nekad čak vrlo značajnim. Među faktorima koji to uslovljavaju nalaze se sljedeći.

- **genetički i endogeni:** oni koji zavise od biljke koja obezbjeđuje drogu,
- **ekološki, egzogeni i biotički:** oni koji dolaze iz sredine u kojoj biljka živi,
- oni koji se tiču sakupljanja materijala, pripreme i čuvanja same droge.

### *Endogeni faktori*

Dugo se smatralo da biljke koje pripadaju istoj botaničkoj vrsti sadrže iste aktivne sastojke te da su morfološke karakteristike odraz određenog hemijskog jedinjenja koje sadrže. Napredak u polju ekstraktivne hemije ukazuje da mnoge biljke, iako morfološki slične, sadrže ili proizvode potpuno različite aktivne sastojke (što je pojava hemotipova). Ovakve fiziološke i biohemijske razlike danas se iskorišćavaju u smislu stvaranja i odabiranja **varijeteta** sa stalnom količinom određenog aktivnog sastojka. Na stvaranje ovakvih varijeteta može se uključivo uticati endogeno, putem genetičkih izmjena. Procesi selekcije, selektivnog uzgoja, hibridizacije i mutacije neke su od tehnika koje se primjenjuju u ove svrhe.

**Selekcija** se primjenjuje u smislu odabira sjemena biljaka koje sadrže željene karaktere sa ciljem definisanja željene kulture. Ova metoda, međutim, primijenjena nekoliko godina zaredom dovodi do degeneracije odabranog varijeteta. **Selektivni uzgoj** podrazumijeva korišćenje određene individue i njeno praćenje kroz generacije. Ako je individua homozigotna a pri tome se samooplođuje, imamo jednu čistu liniju, stabilnu i nepromjenljivu. Ako je, međutim, individua heterozigotna, dobija se homogena prva linija; svakim narednim sađenjem samo onih individua koje su obdarene nekom kara-

teristikom (željenom) dobijaju se linije koje su *selekcionisane*. Tako se ovim procesom može udvostručiti sadržaj morfina u opijumu maka (*Papaver somniferum*), ili čak 10 puta povećati sadržaj alkaloida u raženoj glavnici. Slični rezultati su dobijeni sa selekcijom biljaka sa etarskim uljem. Moguće je takođe odabrati jednu određenu klasu jedinjenja koju želimo favorizovati (na primjer glukozida u *Digitalis*-u). **Hibridizacija** podrazumijeva ukrštanje između istih ili čak različitih vrsta biljaka (intraspecijska ili interspecijska ukrštanja) u cilju dobijanja naprednijih tipova u smislu otpornosti prema parazitima ili drugim karakteristikama. Tako je nastala pitoma nana *Mentha x piperita* (ukrštanjem *M. spicata* i *M. aquatica*) koja daje značajno više ulja nego ishodne vrste. Sadržaj aktivnih principa jedne biljke može biti povećan i **modifikovanjem broja** (genomske mutacije) ili **strukture hromozoma** (hromozomske mutacije). Prva, genomska, sastoji se od multipriliciranja broja hromozoma (poliplodija) koji se nalaze u diploidnoj biljci. U takvim biljkama organi (cvijet, plod, list) bivaju drastično uvećani uz značajno povećanje nekih aktivnih sastojaka poput alkaloida i etarskog ulja, ali takvi rezultati nijesu postignuti na primjer sa sadržajem heterozida. Ovakve biljke često se smatraju manje otpornim na napade parazita, loše se prilagođavaju klimi i malog su fekunditeta (plodnosti). Primjer je tetraploidni raž koji je, za razliku od diploidnog, bolja podloga za parazita *Claviceps purpurea* što rezultira većom proizvodnjom sklerocije a time i alkaloida ražene glavnice. Međutim, moguće je održati broj hromozoma ali modifikovati jedan ili više gena (genske mutacije) koristeći X ili UV-zrake, ili neke hemijske supstance. Ovakvim procesima su danas dobijeni odlični rezultati sa nekim antibioticima.

### **Egzogeni faktori**

Očigledno je da ljekovite biljke moraju prije svega biti sposobne da sintetišu određene aktivne sastojke, ali sa druge strane faktori sredine (klima, nadmorska visina, geogra-

fska širina, zemljište) značajno mogu uticati na razvoj biljke i kapacitet produkcije sekundarnih metabolita.

**Klimatski faktori** mogu uticati na razvoj biljke, na cvjetanje i sazrijevanje ploda, ali takođe i usloviti dostupnost primarnih metabolita neophodnih za sintezu aktivnih biomolekula. Brojna istraživanja pokazuju da **svjetlost** značajno utiče na produkciju sekundarnih metabolita u jednoj biljci. Tako velebilje (*Atropa belladonna*) produkuje 3-4 puta više *skopolamina* na suncu, dok hajdučka trava (*Achillea millefolium*), naprotiv, produkuje više etarskog ulja ako raste u sjenci. I **temperatura** pokazuje značajan uticaj na sadržaj aktivnih komponenti: tako, hladnije temperature tokom proljećnog perioda usporavaju akumulaciju ulja u lavandi, a tople sezonske promjene favorizuju akumulaciju silibina u badelju (*Silybium marianum*) i tropanskih alkaloida u velebilju. **Geografska širina** takođe može imati značajan uticaj. Premještanje iz toplijih krajeva u hladnije povećava količinu nezasićenih masnih kiselina. Tako, badelj kultivisan u oblastima oko Griničkog meridijana je bogatiji oleinskom kiselinom, dok onaj kultivisan sjevernije biva bogatiji linoleinskom. Takođe, tropske biljke sadrže skoro isključivo saturisane masne kiseline (palmina mast, kakao buter), biljke iz suptropskih regija veću količinu nesaturisanih (maslinovo ulje, ulje badema ili kikirikija – oleinska kiselina), dok one koje dolaze iz hladnih regiona posjeduju najveći udio nesaturisanih masnih kiselina (lan – linolinska kiselina). Isto tako, biljke iz sjevernih krajeva posjeduju veću količinu alkaloida u odnosu na one u sredinama oko meridijana. Obrnuto, u toploj zoni, kao i u prisustvu veće radijacije, imamo redukciju sadržaja piretrina u dalmatinskom buhaču (*Tanacetum cinerariifolium*). Kada je u pitanju **nadmorska visina**, primijećeno je da se na visokoj planini javlja veća količina gorkih materija u lincuri (*Gentiana lutea*) ili aktivnih sastojaka u valerijani; ali, sa druge strane, smanjenje azulena u pelenu (*Artemisia absinthium*), alkaloida u jediću (*Aconitum nepellus*) i lobeliji (*Lobelia inflata*), te ulja u

timijanu (*Thymus vulgaris*) i nani. U **vlažnim i kišovitim predjelima** biljke mogu dijelom izgubiti sposobnost akumulacije aktivnih sastojaka. Tako štitonoše značajno gube svoju aromu, midrijatične Solanaceae vrste pokazuju smanjen sadržaj alkaloida, dok Scrophulariaceae, Apocinaceae i Ranunculaceae vrste sadržaj heterozida. Manjak vode ograničava akumulaciju etarskih ulja. Biljka sušnih staništa ima tendenciju oksidacije sastojaka etarskih ulja; proizvodi oksidacije utiču na osmotske procese u ćeliji, smanjuju transpiraciju dajući biljci time najveću otpornost na sušu.

**Tekstura i pH zemljišta** utiču takođe na produkciju aktivnih sastojaka. Tako na primjer bijeli sljez (*Althaea officinalis*) sa pjeskovitih terena ima veći sadržaj sluznih materija, a aktivnost valerijane je manja u slučaju jedinki sa močvarnih terena. Kada je u pitanju pH vrijednost, dobar primjer je opijumski mak (*Papaver somniferum*) koji ne toleriše kisjela zemljišta ili lavanda kojoj, sa druge strane, ne prijaju alkalna zemljišta. Čak i **sadržaj nutrijenata** u zemljištu utiče na razvoj i biohemizam biljke. Tako je uočeno da višak azota smanjuje količinu aktivnih principa u likviriciji (*Glycyrrhiza glabra*) i kamilici, dok sa druge strane povećava u slučaju nadzemnih djelova valerijane i lincure dok nepovoljno utiče na rast podzemnih. Fosfor pospješuje količinu heterozida u vrstama roda *Digitalis*, dok smanjuje produkciju ulja u lavandi.

Zbog svega navedenog je lako zaključiti da jedna biljka van svog habitata može skoro potpuno izgubiti sposobnost sinteze određenih aktivnih sastojaka; kao posljedica, takva droga može bez farmakološke aktivnosti. Drugim riječima, gajenim biljkama treba obezbijediti uslove što sličnije prirodnih da bi im i karakteristike bile slične inicijalnim.

Ne smije se ni zanemariti činjenicu da biljke uglavnom rastu u zajednicama, jedne pored drugih, te to može, u određenim granicama, uticati na klijanje sjemena, razvoj listova ili cvjetova, sazrijevanje ploda i na kraju rast cijele biljke – **biotički faktori**. Neke

studije pokazuju i određen uticaj i na količinu sekundarnim metabolita, kao na primjeru tatule (*Datura stramonium*) koja najviše alkaloida formira u prisustvu *Lupinus albus*, dok prisustvo nane smanjuje produkciju alkaloida i do 60%. Sa druge strane, u određenim slučajevima biljke međusobno mogu inhibirati rast, kao u slučaju oraha (*Juglans regia*) koji izbacuje u okruženje juglon, naftohinon koji sprječava razvoj drugih biljaka.

## 7. Tipovi sekundarnih metabolita

Ne postoji neki krajnje utvrđen i uobičajen sistem klasifikacije sekundarnih metabolita. Na osnovu njihovog biosintetičkog porijekala, ovi metaboliti biljke mogu se podijeliti na 3 grupe:

- **terpenoidi**,
- **flavonoidi i srodna fenolna i polifenolna jedinjenja**,
- **alkaloidi (koji sadrže azot) i jedinjenja koja sadrže sumpor**.

Postoji podjela i na **jedinjenja sa azotom** (alkaloidi, amini, neproteinske aminokiseline, cijanogeni glikozidi, glukozinolati, alkamidi, lektini, peptidi i polipeptidi) i **na ona koja ga ne sadrže** (terpeni, steroidi i saponini, flavonoidi i tanini, fenilpopanoidi, lignini, lignani i kumarini, poliacetileni, masne kiseline i voskovi, poliketidi, ugljeni hidrati i organske kiseline).

## 8. Biološka funkcija sekundarnih metabolita

Primarni metabolizam u biljci obuhvata sve metaboličke puteve koji su *esencijalni za preživljavanje biljke*. Ovi metaboliti su direktno uključeni u rast i razviće biljke, dok se sekundarni metaboliti proizvode u drugim metaboličkim putevima koji, iako bitni, nije-

su esencijalni za funkcionisanje biljke. Međutim, sekundarni metaboliti su koristi dugo-ročno, često u smislu odbrane, i daju biljkama karakteristike poput boje.

Takođe, ova jedinjenja su često korisna u procesima signalizacije i regulacije primarnih metaboličkih puteva: biljni hormoni, koji su sekundarni metaboliti, često regulišu metaboličku aktivnost unutar ćelija i kontrolišu cjelokupan razvoj biljke. Kao što je pomenuto, sekundarni metaboliti pomažu biljci da održi složeni balans sa okolinom, često se adaptirajući potrebama sredine u kojoj živi: dobar primjer za ovo su metaboliti koji daju boju biljci, jer se bojenjem mogu privući polinatori i/ili odbiti životinje predatori.

Dugo se smatralo da biljka sintetiše sekundarne biomolekule kao sporedne proizvode, bez značaja za nju. Danas je, međutim, poznato da su ovakva jedinjenja sastavni dio nekih enzimskih sistema (koenzimi) neophodnih za ćelijsko disanje, dok je za druge pokazano da posjeduju hormonsku aktivnost (aktivnost regulatora rastjenja i razvića biljaka). Ovo ukazuje na finu i suptilnu ulogu sekundarnih metabolita u normalnom funkcionisanju biljnih tkiva. Shodno ovakvom sagledavanju, smatra se da su upravo sekundarni metaboliti predstavljali adaptaciju (mehanizam adaptacije) biljke na različite ekološke faktore i da su upravo oni omogućili opstanak vrste. Ovo se definiše kao ekološki (adaptivni) aspekt sekundarnog metabolizma biljaka.

Dokazano je da ovi metaboliti imaju zaštitnu ulogu za biljku. Ovakva funkcija se sastoji u sprječavanju infekcije tkiva bakterijama, gljivama ili virusima (fitoaleksinska funkcija) te zaštiti od prekomjerne doze UV-zračenja, transpiracije ili nekih drugih nepovoljnih ekoloških faktora. Takođe, u obliku ovakvih metabolita se inaktiviraju i deponuju štetni produkti biljnog metabolizma (ranije se smatralo da je upravo ovo najvažniji razlog zbog kojeg biljka produkuje ova jedinjenja).

Sekundarni metaboliti imaju i alelopatsku ulogu: regulišu odnose biljke u kojoj nastaju sa drugim biljkama. Takođe, utiču na odnose sa drugim elementima biocenoze i ekosistema (zemljište, biljke, insekti, životinje i čovjek).

## Literatura

- Francesco Capasso, *Farmacognosia: botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali*, Springer, 2011.
- Paul Dewich, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, John Wiley & Sons, LTD, 2002.
- Nada Kovačević, *Osnovi Farmakognozije*, Srpska školska knjiga, 2004.