

HETEROZIDI I HETEROZIDNE DROGE



**Biohemija
Ljekovitih biljaka**

Mijat Božović

6. Hinonski heterozidi



Aglikon: hinoni, najčešće naftohinoni i antrahinoni.

- Biljni pigmenti žute, narandžaste, crvene, mrke ali i (u obliku soli) purpurne, plave i zelene boje: derivati **p-hinona** (1,4-benzohinon) i **o-hinona** (1,2-benzohinon);
- Rijetko jednostavni; najčešće kondenzovani sa aromatičnim jezgrom čineći nove vrste jedinjenja: npr. **naftohinoni**, **antrahinoni**, **antraciklinoni**;
- **Naftodiantroni**: derivati antrahinona (diantronska struktura oksidacijama daje **dehidrodiantron** koji spajanjem aromatičnih prstenova daje **naftodiantron**; najznačajniji sastojci kantariona, ali nađeni i u kulturama *Dermocybe* gljiva);
- Neke hinonske strukture uključene u procese primarnog metabolizma kao npr. *benzohinoni*, *naftohinoni* (ubihinon, plastohinon) i *tokoferilhinoni* (menahinon): prenosioci elektrona, uključeni u procese ćelijskog disanja i fotosinteze.

Lokalizacija i rasprostranjenje

- Gljive (neke *Penicillium* i *Aspergullus* vrste) i lišajevi (pr. parietin/fiscion u *Caloplaca* i *Xanthoria* vrstama);
- Golosjemenjače i skrivenosjemenjače, rijetko u papratima;
- Samo mali broj izolovan iz nekih životinja (insekata);
- Uglavnom se javljaju u obliku heterozida;
- **Benzohinoni:** Myrtaceae, Primulaceae i Boraginaceae vrste;
- **Naftohinoni:** Boraginaceae, Droseraceae, Juglandaceae, Plumbaginaceae, Lythraceae i Verbenaceae vrste;
- **Antrahinoni:** Rubiaceae, Fabaceae, Polygonaceae, Rhamnaceae, Liliaceae i Scophulariaceae vrste.



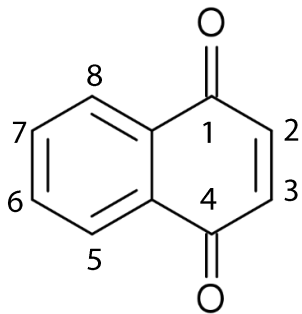
Farmakološko djelovanje i primjena

- **Benzohinoni:** nemaju terapijsku vrijednost;
- **Naftohinoni: antimikrobni agensi**, a neki sprječavaju i razvoj protozoa (koriste se kao antiseptici i antiinflamatorna sredstva); izazivaju mutacije i djeluju **citotoksično** (zbog nukleofilnih svojstava);
- Neka jedinjenja iz grupe benzohinona i naftohinona su i poznati **alerogeni** (uglavnom kontaktni dermatitis): pr. **primin** iz *Primula* vrsta;
- 1,8-dihidroksiantrahinoni djeluju **iritirajuće na glatku muskulaturu**: koriste se kao **laksantna sredstva**;
- Kao polifenoli, dobro su antiseptici: primjena u dermatologiji (pr. aloe);
- 1,2 (1,3)-dihidroksiantrahinoni: rijetko se koriste u terapijske svrhe;
- Prirodne boje: pr. **alizarin** (antrahinon), **alkanin** i **šikonin** (naftohinon).

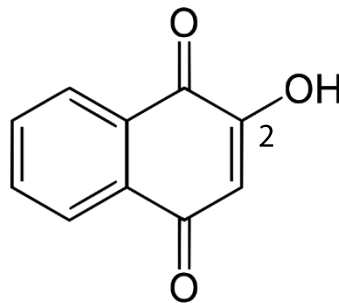


Naftohinonski heterozidi

- **Aglikon:** derivat **1,4-naftohinona**, mnogo rjeđe 1,2-naftohinonska jedinjenja;
- Supstitucije najčešće na C2 (OH ili CH₃ grupa); nekad je supstituent uveden u aromatični prsten.

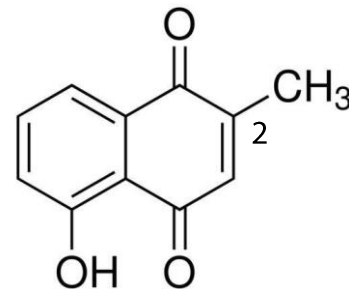


1,4-naftohinon



lavson

2-hidroksi-1,4-naftohinon



plumbagin

2-metil-5-hidroksi-1,4-naftohinon

Juglandis folium et pericarpium

– list i perikarp (akcesorija) oraha



biološki
izvor

Juglans regia, Juglandaceae

orah

- Visoko listopadno **drvo** sa ovalnom, razgranatom i bogatom **krošnjom**;
- **Listovi** naizmjenično raspoređeni, neparno perasto složeni sa 2-5 pari liski;
- **Cvjetovi** jednopolni, biljka jednodoma, muški cvjetovi u resama, ženski u sitnim 2-3-cvjetnim klasovima;
- **Plod** je orašica (pseudokoštunica) a **sjeme** je sa 2 krupna i naborana kotiledona.

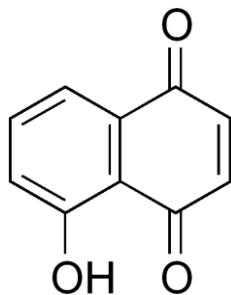


Juglandis folium et pericarpium

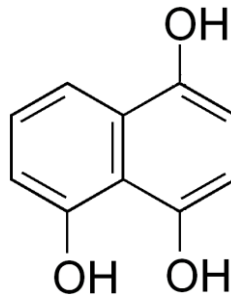


sastojci

- **Naftohinonski derivati:** do **0.6%** (list) odnosno **2%** (perikarp);
- **Juglon** (do 30%) i **hidrojuglon** (redukovani oblik) koji se javlja i u obliku **4-glukozida**;
- Ostali sastojci: vitamin C (do 1% u mladom lišću) i etarsko ulje.



juglon



hidrojuglon



Juglandis folium et pericarpium



djelovanje

- Naftohinonski derivati su **pigmenti** a djeluju i **antimikrobno**;
- Juglon i etarsko ulje pokazuju **antifungalno djelovanje**.



primjena

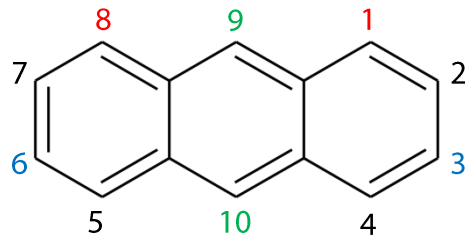
- **Eksterno:** u dermatologiji kao antiseptik za liječenje kožnih oboljenja (akne, ekcemi, čirevi);
- Droga ili ekstrakti: u kozmetičkoj industriji.



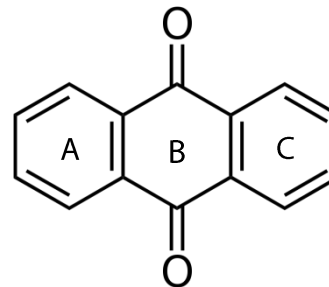
Heterozidi i heterozidne droge

Antrahinonski heterozidi

- Aglikoni derivati **antracena**: $C_{14}H_{10}$, 3 spojena prstena benzena;
- Razlikuju se po stepenu oksidacije 9-og i 10-og C-atoma;
- Hidroksilovani su na C1 i C8 a na C3 mogu imati metil-, hidroksimetil- ili karboksilnu funkcionalnu grupu (u nekim slučajevima i na C6):
1,8-dihidroksiantrahinoni (emodinski, laksantni).



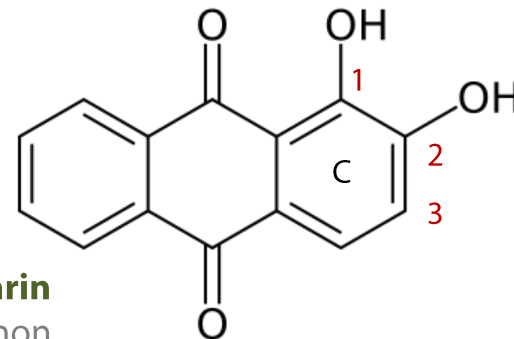
struktura antracena



9,10-antrahinon

Alizarinski antrahinoni

- Supstitucije u okviru prstena C: **1,2-** ili **1,3-dihidroksiantrahinoni**;
- Slobodni ili u obliku heterozida: Rubiaceae (*Rubia*, *Galium*, *Morinda*, *Asperula*) i Scrophulariaceae (*Digitalis*) vrste;
- Potencijalni antimalarici i urolitijatici;
- Koriste se kao crvene boje (pr. korijen broća).

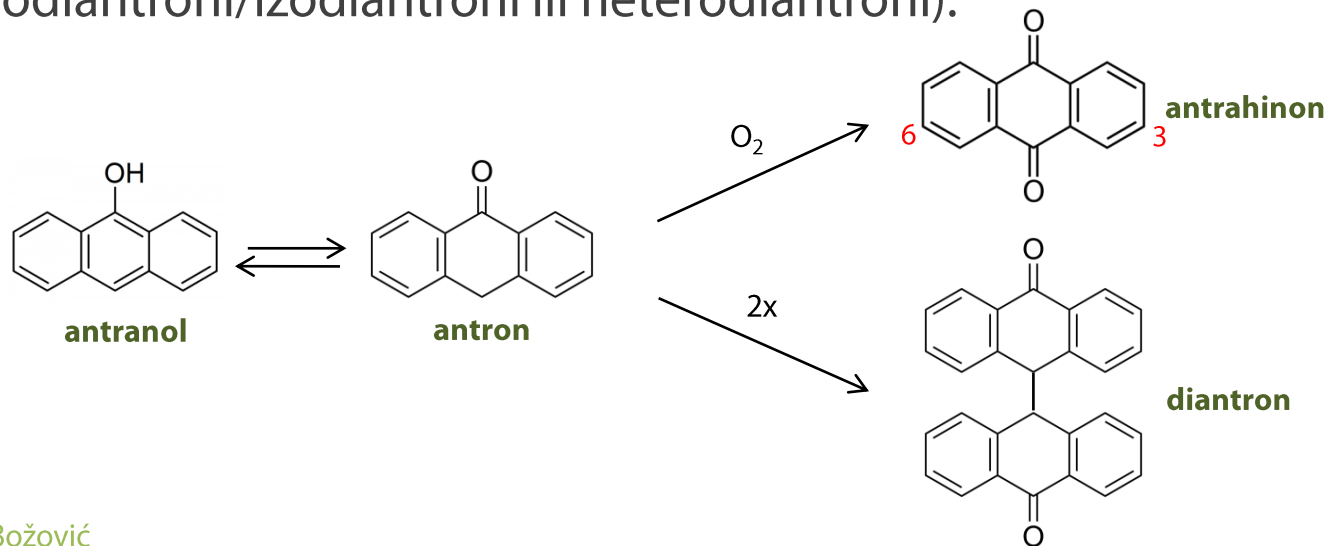


alizarin

1,2-dihidroksiantrahinon

Emodinski antrahinoni

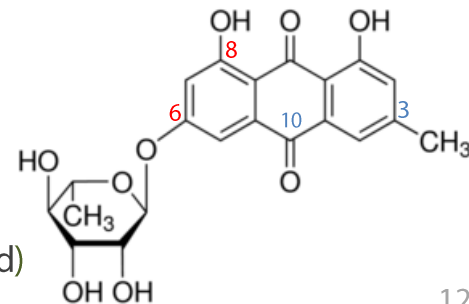
- U biljci: redukovani **antroni** i njihovi tautomeri **antranoli**;
- **Antrahinoni**: oksidovani oblici antrona;
- Aglikoni: različite supstitucije na C3 i C6 i specifična dimerizacija (homodiantroni/izodiantroni ili heterodiantroni).



Emodinski antrahinoni

- Slobodni aglikoni u drogama: antrahinoni (redukovani oblici nestabilni);
- Heterozidi mogu biti antronski, diantronski i antrahinonski;
- Šećeri se vežu preko OH-grupe na C8 i/ili C6 aglikona (vrlo rijetko C3); nekad direktno za C10 antrona: **C-heterozidi** (aloinski tip);
- Sušenjem se razlažu diantronski do monoantronskih odnosno antrahinonskih (oksidovanih) oblika;
- Oksidacija se dešava postepeno; može se ubrzati zagrijavanjem.

frangulin A
(emodin-6-O-ramnozid)

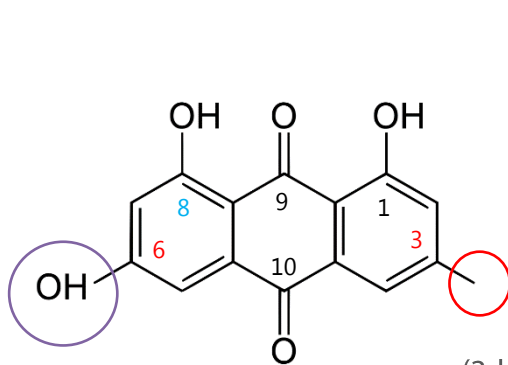


Emodin, aloe-emodin i rein



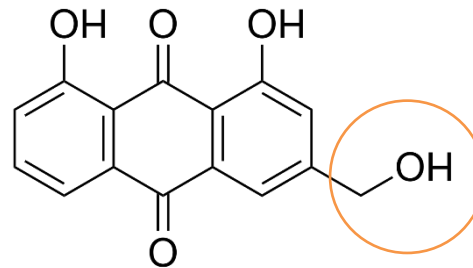
Različite laksantne droge

***Senna alexandrina* (Fabaceae),
Rhamnus frangula, *Rh. purshiana* (Rhamnaceae),
Rheum palmatum, *R. officinale* (Polygonaceae),
Aloe ferox, *A. vera* (Liliaceae)**



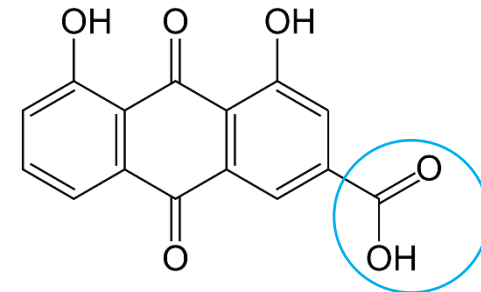
emodin

(3-metil-1,6,8-trihidroksiantrahinon)



aloe-emodin

(3-hidroksimetil-1,8-dihidroksiantrahinon)



rein

(3-karboksi-1,8-dihidroksiantrahinon)

Djelovanje i primjena antrahinona

- Aktivni su redukovani oblici aglikona: 1,8-dihidroksiantroni; regulišu promet metabolita kroz zid crijeva i utiču na motilitet i peristaltiku debelog crijeva (laksantno djelovanje);
- Terapijski značaj imaju **droge sa oksidovanih aglikonima**: time je obezbijeđeno djelovanje **samo na debelo crijevo**;
- Efekat nastupa 6-10 sati nakon oralnog unošenja;
- Kod **akutnih opstipacija**: kao *čaj za čišćenje* ili u obliku fitopreparata;
- Kao **antiseptici i keratoplastici** u dermatološkim preparatima (polifenolni karakter);
- *In vitro* **mutagena** aktivnost i **citotoksičnost** (potencijalna antitumorna primjena).



Sennae folium – list sene



biološki
izvor

Senna alexandrina, Fabaceae

(syn. *Cassia senna*, *C. acutifolia*, *C. angustifolia*)

aleksandrijska sena, tinevelijska sena,

- **Žbunaste** vrste uspravnih stabljika do 60 cm;
- **Listovi** naizmjenično raspoređeni, parno perasto složeni, a **liske** objajaste ili lancetaste sa zašiljenim vrhom i ravnog oboda;
- **Cvjetovi** u terminalnim, rastresitim grozdovima a **plod** je sušna i spljoštena mahuna sa 6-8 **sjemena**;
- **Pustinjske biljke**: rastu u Africi (sjeverne oblasti) i Arabiji.

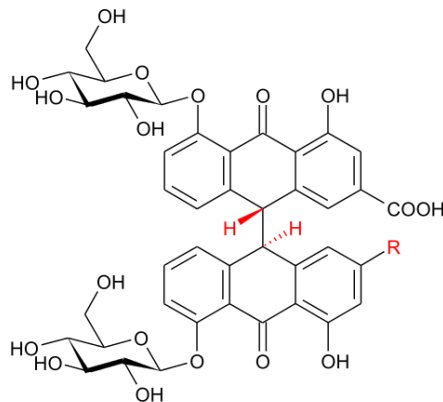


Sennae folium



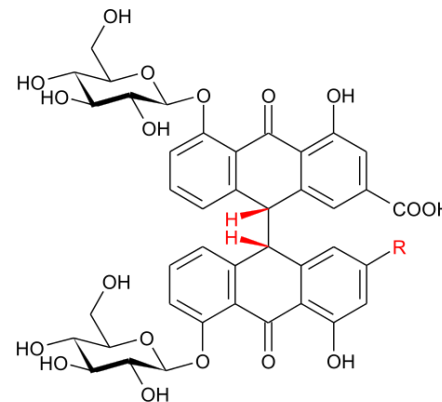
sastojci

- **Kompleks derivata antrahinona**, prosječno oko **2.5%**;
- Svjež list: 8-glukozidi **rein antrona** i **aloe-emodin antrona**;
- Najvažniji su diantronski heterozidi: **senozidi A, B, C i D**.



senozid A: R = COOH

senozid C: R = CH₂OH



senozid B: R = COOH

senozid D: R = CH₂OH

Sennae folium



djelovanje

- **Laksantno dejstvo** antrahinonskih sastojaka.



primjena

- Kod **opstipacija**: droga (infuz lista ili kao sastojak čajnih mješavina) i fitopreparati na bazi ekstrakta.



Frangulae cortex – kora krušine



biološki
izvor

Frangula alnus (syn. ***Rhamnus frangula***), **Rhamnaceae**

krušina, krkovina, pazdrijen

- Listopadni **žbun** ili **nisko drvo**;
- **Listovi** eliptični ili objajasti, kratko zašiljenog ili zaobljenog vrha, cijelog oboda i peraste nervature (po nervima često rđasto-dlakavi);
- **Cvjetovi** bjeličasti, pojedinačni ili 2-7 u skoro sjedećim štitolikim cvastima u pazuhu listova;
- **Plod** sočna bobica crvene a kasnije tamnoljubičaste boje, sa 2-3 sočivasta **sjemena**.

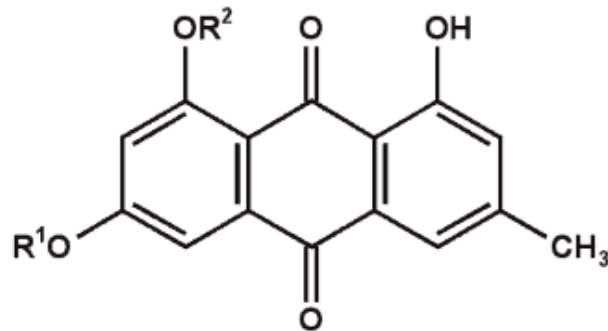


Frangulae cortex



sastojci

- **Antrahinonski heterozidi** do 6%;
- U svježoj biljci: glikozidni vezani **frangula-emodin-diantron**;
- Postpuno razlaganje (zagrijevanjem na 100 °C ili odležavanjem droge) do monomera koji se oksiduju do odgovarajućih antrahinona;
- U odležanoj drogi: **glukofrangulini** A i B i **frangulini** A i B.



Glukofrangulin A:

Glukofrangulin B:

Frangulin A:

Frangulin B:

R1

ramnoza

apioza

ramnoza

apioza

R2

glukoza

glukoza

H

H

Frangulae cortex



djelovanje

- Svježa kora **draži sluzokožu želuca** (antronski derivati) pa se koristi odležala droga koja sadrži **antrahinonske** (oksidovane) sastojke sa **laksantnim** dejstvom.



primjena

- Kod **opstipacija**: droga (infuz kore ili kao sastojak čajnih mješavina) i fitopreparati na bazi standardizovanog ekstrakta.



Heterozidi i heterozidne droge

Aloe – aloja



biološki
izvor

***Aloe ferox*, *A. barbadensis* (syn. *A. vera*), Liliaceae**
gorka aloja, obična aloja (aloje vera)



droga

Zgusnuti (ukuvani) sok iz listova:

- Kap aloja i Barbados aloja,
- iz isiječenog lista curi žuti sok,
- tradicionalno, sok se koncentriše na suncu ili zagrijava na vatri, te dobija smolasta, krta masa, tamna i sjajna (ako se uparava zagrijavanjem) odnosno svjetlija, kristalasta i zamučena (ako se dobija uparavanjem na suncu).



Aloe – aloja



biološki
izvor

***Aloe ferox*, *A. barbadensis* (syn. *A. vera*), Liliaceae**

gorka aloja, obična aloja (aloje vera)

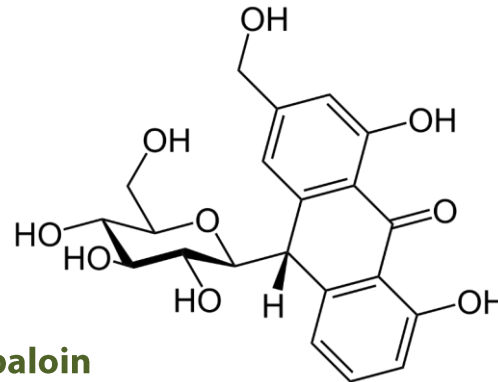
- Višegodišnje **zeljaste** biljke, najčešće bez stabla;
- **Rozeta** od velikih sukulentnih, na vrhu zašiljenih **listova**, po obodu nazubljenih (bodljastih);
- Cvjetonosna stabljika sa dekorativnom terminalno postavljenom cvasti od **cvjetova** sa simpetalnom krunicom crvene ili žute boje;
- *A. ferox* u južnoj Africi (raste do 3 m visine),
A. barbadensis u sjevernoj Africi (značajno niža).



Aloe



- Do **40% antrahinonskih derivata**: najvažniji je **barbaloin** koji je smješa dva izomera (aloina A i B).



barbaloin

(10-C-glukozid aloe-emodin antrona)

Aloe



primjena

- Rijetko kao laksans (izaziva grčeve);
- **Antiseptik** u dermatologiji (**antimikrobno** djelovanje);
- **Extractum Aloe siccum** (acetonskom ekstrakcijom u obliku žutih komada/praha, sadrži dosta antrahinona; za fitopreparate);
- **Aloja gel** (bogat sluzima, dobija se iz parenhima lista): **antiinflamatorno** dejstvo i upotreba za liječenje rana, ulkusa i drugih kožnih oboljenja; u kozmetičkim preparatima.



Heterozidi i heterozidne droge

Hyperici herba – herba kantariona



biološki
izvor

Hypericum perforatum, Hypericaceae

kantarion/katarion, žuti čaj, jegečje, trava od poška

- Višegodišnja **zeljasta** biljka razgranatog korijena;
- **Stabljika** uspravna 40-50 cm (do 1 m), gola i sa 2 uzdužne pruge;
- **Listovi** naspramni, objajasti, ravnog oboda i peraste nervature (u mezofilu su sferične ćelije s etarskim uljem);
- Žuti **cvjetovi** u štitolikim cvastima (uvojak tip);
- Crne tačkice/crtice na listovima i listićima perijanta;
- **Plod** je čaura sa crnim sjemenima.



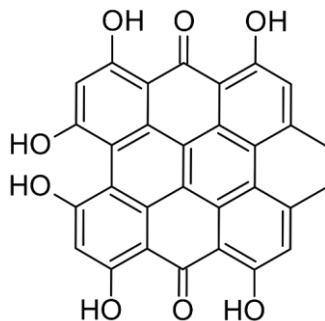
Hyperici herba



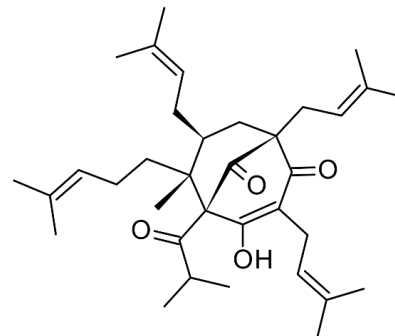
sastojci

- **Naftodiantronska** jedinjenja: *hipericin* kao najznačajniji, vode porijeklo od emodin antrona;
- **Floroglucinski** derivati: *hiperforin* kao najznačajniji;
- **Ksantonska** jedinjenja mangiferinskog tipa;
- **Etarsko ulje** (do 0.35%, bogato α -pinenom), heterozidi **flavonoida** i **fenolkarbonskih kiselina** (do 4-5%) i **kondenzovani tanini** (do 10%).

hipericin



hiperforin



Hyperici herba



djelovanje

- Floroglucinski derivati: **antimikrobno dejstvo**;
- Naftodiantronski derivati: **antibakterijska** i **antivirusna** (anti-HIV i anti-hepatitis C) aktivnost i **fototoksičnost**;
- **Antidepresivno** djelovanje: ksantonski sastojci (MAO inhibitori) zajedno sa floroglucinskim derivatima i flavonoidima.



Hyperici herba



primjena

- ***Hyperici extractum oleosum***: svježa herba i maslinovo ulje, 1:4;
- **Eksterno**: za zarastanje rana, opekotina i različitih povreda;
- **Interno**: kod grizlica i želudačnog ulkusa;
- Slično se koristi i infuz droge (i kao antidijarojik zbog tanina);
- ***Hyperici extractum*** (tečni i češće suvi): za izradu fitopreparata;
- **Antidepresiv** za terapiju promjena raspoloženja u menopauzi.



Heterozidi i heterozidne droge

7. Monoterpenski heterozidi



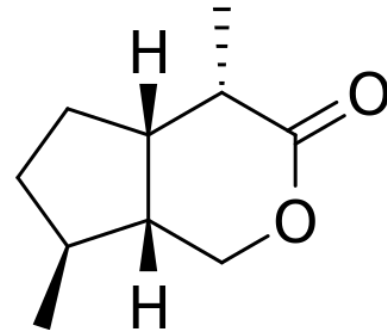
Aglikon: monoterpenska, biciklična jedinjenja.

- Drugi nazivi: **iridoidni** heterozidi, **goraki** heterozidi;
- **Iridoidi**: derivati iridana (osnovni skelet sa 10 C-atoma: ciklopentan kondenzovan sa 6-članim heterociklusom sa O-atomom);
- **Pravi iridoidi** i **sekoiridoidi** (najčešće u obliku heterozida), **valepotrijati** (uglavnom slobodni u aromatičnim biljkama) i **amino-derivati** (alkaloidi bez terapijskog značaja – najčešće artefakti nakon sušenja nastali od aglikona);
- Heterozidi: vezivanjem šećera (najčešće **Glc**) preko **OH-grupe** na C1 aglikona;
- Često **dimerizacija** aglikona (pr. **centaurin** kod *Centaurium* vrsta) ili **acetilovanje** šećera (pr. **amaro jedinjenja** kod *Gentiana* vrsta).

Lokalizacija i rasprostranjenje

- Prvi put izolovan iz mrava roda *Iridomirmex* (iridomirmecin);
- Najčešće u Gentianaceae, Lamiaceae, Scrophulariaceae, Oleaceae i Verbenaceae vrstama;
- U vakuolama parenhimskih ćelija (rastvoreni u ćelijskom soku);
- Imaju ulogu u regulisanju odnosa biljke prema životinjama;
- Zbog antimikrobne aktivnosti: uloga **fitoaleksina**.

iridomirmecin



Farmakološko djelovanje i primjena

- Droge kao **gorka sredstva** (*Amara pura*), **tonici** i **roboransi**;
- *Per os* primjenom heterozidi dolaze u kontakt sa receptorima na bazi jezika i refleksno izazivaju **lučenje pljuvačke, sokova i enzima** u digestivnom traktu (optimalno 15-30 minuta prije obroka); to vodi **povećanju osjećaja gladi** ali i boljem i potpunijem varenju hrane;
- Sem gorčine nemaju nikakva druga djelovanja (razlika u odnosu na mnoge druge droge i jedinjenja);
- Eksperimentalno utvrđena: antimikrobna, antiinflamatorna, anti-piretička i spazmolitička aktivnost – **ali ne** i terapijska efikasnost (isključivo kao tradicionalni lijekovi).



Gentianae radix – korijen lincure



biološki
izvor

***Gentiana lutea*, Gentianaceae**

lincura, linđura, srčanik



droga

Djelovi osušenog korijena:

- u sastav droge ulazi i rizom,
- **nefermentisan:** svjetliji, izuzetno gorak, bez mirisa (za medicinsku upotrebu),
- **fermentisan:** tamnije boje, manje gorak, aromatičnog mirisa (upotreba u industriji alkoholnih pića).



Gentiana radix – korijen lincure



biološki
izvor

***Gentiana lutea*, Gentianaceae**

lincura, linđura, srčanik

- Višegodišnja **zeljasta** biljka do 1.4 m visine;
- **Listovi** rozete su krupni (do 30x15 cm), eliptični, zašiljeni na vrhu, ravnog oboda, lučne nervature i jako naborani; na stabljici su sjedeći, sitniji i srasli pri osnovi u rukavac;
- Cvjetonosna **stabljika** je nerazgranata, glatka i šuplja;
- **Cvjetovi** sakupljeni u prividne štitove u člancima stabljike, na dugim drškama i žute krunice;
- **Plod** je čaura sa brojnim, pljosnatim i krilatim **sjemenima**;
- *G. purpurea*, *G. panonica*, *G. punctata*, *C. asclepiadea*.

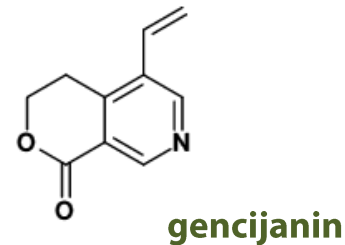
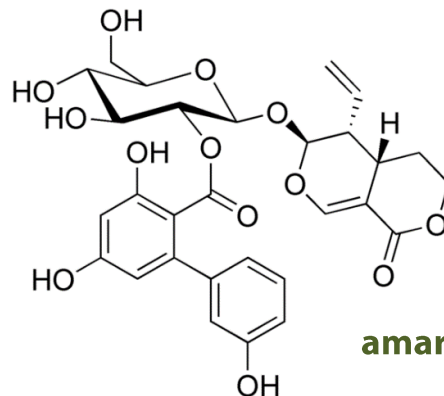
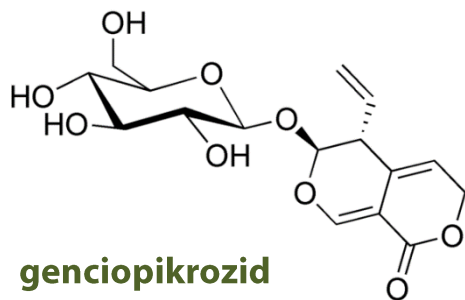


Gentianae radix



sastojci

- **Sekoiridoidni** heterozidi do **3%**: **genciopikrozid**, **sverozid** i **svercijamarin** kao najvažniji;
- **Bifenilni derivati** (estri heterozida sa bifenilnim kiselinama) do svega 0.05%: **amarogencin**, **amarosverin**, **amaropanin**;
- **Ksantonski** derivati (gentizin) i alkaloid **gencijanin**.



Gentianae radix



djelovanje

- Gorki monoterpenški heterozidi refleksnim putem izazivaju **luč-nje enzima u digestivnom taktu.**



primjena

- Tradicionalno: **gorko, roborantno sredstvo;**
- **Tonik za vene** (kod poremećaja cirkulacije);
- Sredstvo za **umirenje (sedativno** dejstvo ksantona i alkaloida).



Centaurii herba – herba kičice

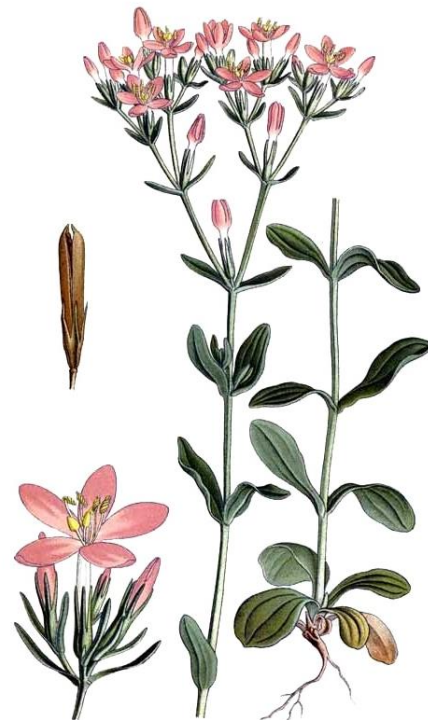


biološki
izvor

Centaurium umbellatum, Gentianaceae

kičica, kantarija, jablan

- Jedno-, rjeđe dvogodišnja **zeljasta** biljka do 30 cm;
- **Korijen** je plitak i nerazgranat, **stabljika** je uspravna, razgranata samo u gornjem dijelu, glatka i 4-ugaona;
- **Listovi** rozete su eliptični, zatupastog vrha, cijelog oboda, dok su na stabljici sjedeći, naspramni i uski;
- **Cvjetovi** sakupljeni u zbijene dihajizjume štitolikog izgleda, 5-člani, perijant ljevkast, sa oštrim zupcima;
- **Plod** čaura ispunjena sitnim sjemenom;
- *C. minor*, *C. pulchellum*.



Centaurii herba



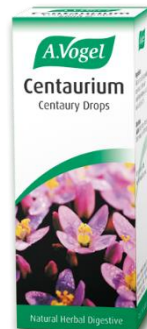
sastojci

- **Sekoiridoidni** heterozidi: svercijamarin, sverozid i genciopikrozid;
- Dimerne strukture: **centaurin** i **centapikrin**.



primjena

- Tradicionalno: kao **roborans** i **gorki tonik** (infuz herbe ili ekstrakt za poboljšanje apetita i varenja hrane);
- Vodeni ekstrakt: **antiinflamatorno** i **antipiretičko** djelovanje.



Plantaginis folium – list muške bokvice



biološki
izvor

Plantago lanceolata, Plantaginaceae

muška bokvica, brokvica, bokva, crnoglavac, žilovnjak

- Višegodišnja **zeljasta** biljka do 50 cm;
- **Rizom** je kratak i uspravan;
- **Listovi** su u prizemnoj rozeti, eliptično do lancetasti, izduženi, karakteristične paralelne nervature;
- Cvjetonosna **stabljika** uspravna i izbrazdana, pokrivena dlakama, a **cvjetovi** u klasovima glavičastog do izduženog oblika (do 7 cm);
- **Plod** je eliptična ili izdužena čaura.

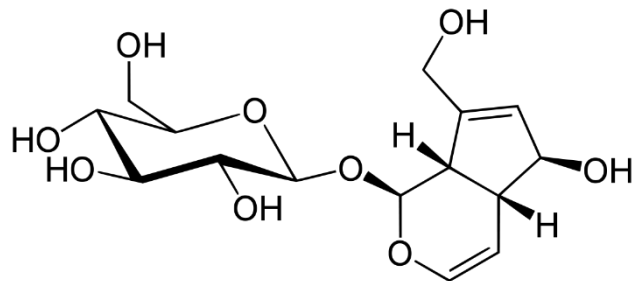


Plantaginis folium

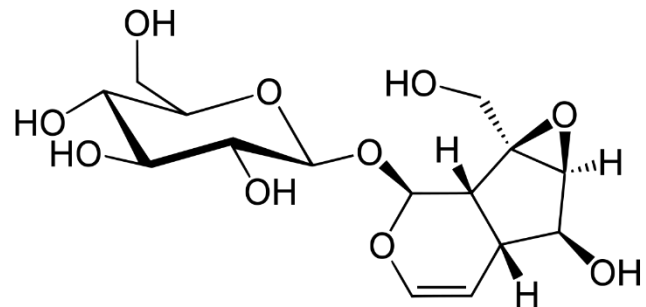


sastojci

- **Iridoidni heterozidi:** aukubin (do 2.5%) i katalpol (oko 1%);
- Droga je bogata polifenolima: heterozidima fenolkarbonskih kiselina, kumarina (eskuletin), flavonoida (derivati apigenina i luteolina) i taninima.



aukubin



katalpol

Plantaginis folium



djelovanje

- Iridoidni sastojci djeluju **antimikrobno, sekretolitički, spazmolitički i adstrigentno.**



primjena

- **Interno:** blag ekspektorans, bronhospazmolitik, kod upalnih procesa sluznice usta i ždrijela;
- **Eksterno:** kod povreda i inflamacija kože (**vulnerantno** dejstvo);
- Sastojak prsnog čaja, sok iz svježeg lista, ekstrakti (sirupi).



Heterozidi i heterozidne droge

Ostale značajne droge sa gorkim heterozidima

– Primjeri droga

- ***Harpagophyti radix, Harpagophytum procumbens, Pedaliaceae***
- ***Olivae folium, Olea europaea, Oleaceae***



Harpagophyti radix – korijen đavolje kandže



biološki
izvor

***Harpagophytum procumbens*, Pedaliaceae**

đavolja kandža



sastojci

- Do 3% iridoidnih heterozida:
harpagozid i prokumbid.



primjena

- Kod **oboljenja jetre i stomačnih problema**, za poboljšanje apetita i varenja hrane, kod **reumatizma.**



Olivae folium – list masline



biološki
izvor

***Olea europaea*, Oleaceae**

maslina



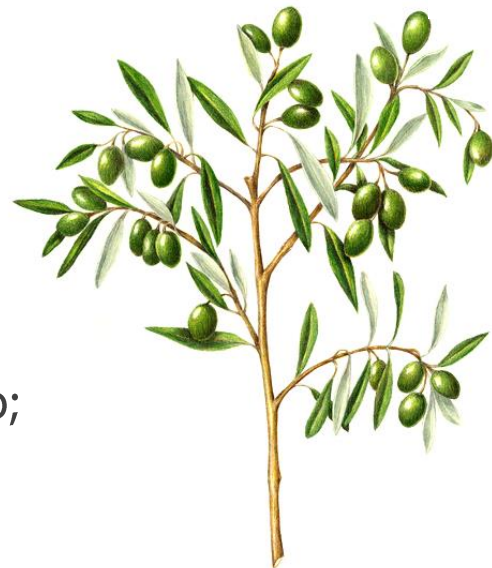
sastojci

- Sekoiridoidni heterozidi:
oleuropein.



primjena

- Antihipertenzivno, hipoglikemijsko, spazmolitičko, antioksidativno dejstvo;
- Povećava protok krvi kroz miokard i uspostavlja normalan rad srca.



8. Cijanogeni heterozidi

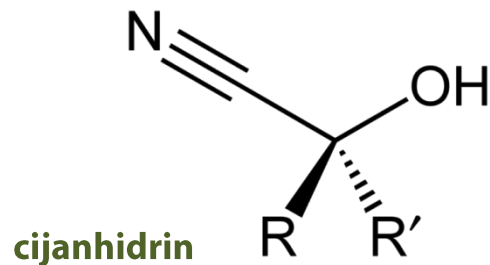


Aglikon: 2-hidroksinitrili (cijanhidrini).

- Gotovo univerzalno **glukozidi**;
- O-heterozidi: glikonska komponenta vezana za sekundarnu ili tercijernu alkoholnu grupu jednog cijanhidrina;
- Hidroksinitrili su derivati karbonilnih jedinjenja (aldehida/ketona): nastaju adicijom **cijanidne grupe** na **C-atom karbonilne grupe**;
- Aglikonska komponenta je **jako nestabilna**: oslobođena je isparljiva i karakterističnog mirisa u kojem je **HCN labilno vezana**;
- Daljom razgradnjom, **oslobađa se HCN** i odgovarajući **aldehid** ili **keton**.

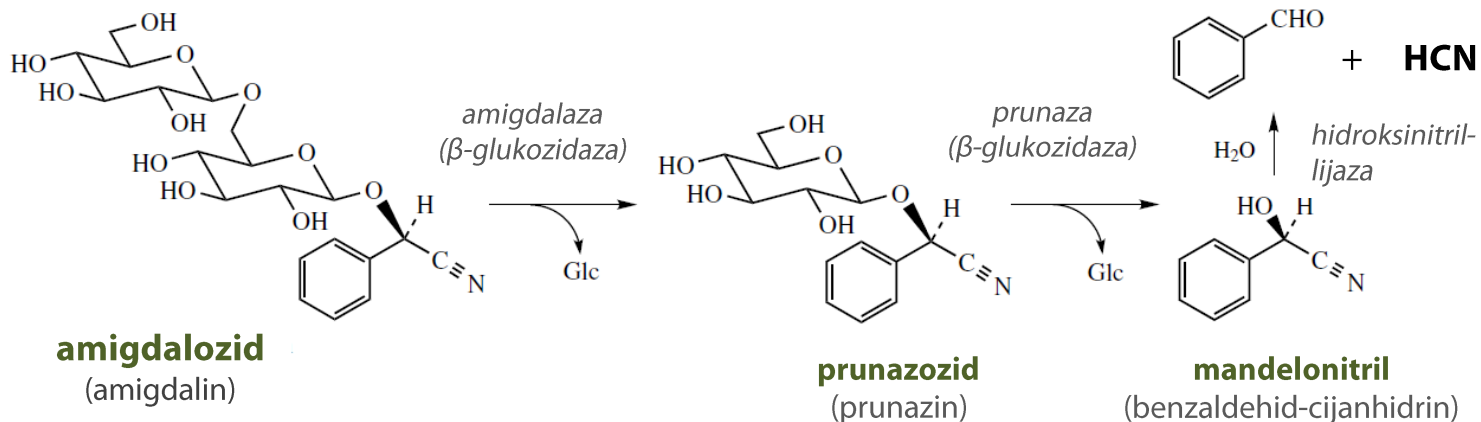
Lokalizacija i rasprostranjenje

- U vrstama porodica Rosaceae, Fabaceae, Poaceae, Linaceae, Araceae, Sambucaceae i Euphorbiaceae;
- Akumuliraju se uglavnom u ćelijama **sjemena** ili **mladim**, zeljastim tkivima koje rastu – smatra se da imaju zaštitnu ulogu;
- Formiranjem ovakvih heterozida biljka se štiti od štetnog djelovanja cijanidnog jona;
- Prostorno su odvojeni od enzima koji mogu izazvati njihovu hidrolizu.



Hidroliza heterozida

- Amigdalín je genciobiozid benzaldehid-cijanhidrina;
- **Emulzin** (za kaskadnu razgradnju amigdalina): mješavina tri enzima i to amigdalaze, prunaze i hidrosinitril-lijaze;
- Toksičnost je bazirana na oslobađanju cijanidnog jona.



Farmakološko djelovanje

- Heterozidi su praktično **netoksična jedinjenja** koja postaju toksična pod određenim uslovima (zbog labilno vezane HCN);
- Ovo se odvija samo u podesnim pH uslovima (koji nijesu podesni u organizmu nakon peroralne primjene);
- U digestivnom traktu: dolazi do hidrolize a cijanidni jon prelazi u **tiocijanate** (dejstvom **tiosulfat transferaze**) i eliminiše urinom;
- U izvjesnoj mjeri **manjuju osjetljivost sluznice** i intenzitet **nadražaja na kašalj** (ranije kao ekspektoransi, antitusici, antiastmatici);
- Uglavnom za izradu **aromatičnih voda** koje nalaze glavne primjene u parfimerijskoj i kozmetičkoj industriji;
- Citotoksično djelovanje: raniji pokušaji primjene u terapiji tumora.



Amygdalae amarae semen – sjeme gorkog badema



biološki
izvor

***Prunus amygdalus* var. *amara*, Rosaceae**

gorki badem

- Nisko **drvo**, grane sa crvenom korom i trnovite;
- **Listovi** uskolancetasti, rijetko nazubljenog oboda;
- **Cvjetovi** sjedeći, mirisni i ružičasti;
- **Plod** je duguljasta, suva koštunica sa zelenim, maljavim epikarpom i kožastim merikarpom;
- Endokarp je rupičast, debeo i tvrd, sa 1-2 **sjemena**;
- Slatki (var. *dulcis*) i gorki badem (var. *amara*);
- Raste u mediteranskoj oblasti, uglavnom se gaji.



Amygdalae amarae semen



sastojci

- Do 5% cijanogenog heterozida **amigdalozida**.



primjena

- Bademova voda (*Aqua amygdalae amarae*) i masno ulje (*Oleum amygdalae amarae*): za **aromatizaciju** kozmetičkih preparata;
- Nekada: u lijekovima ekspektorantnog, antitusičnog djelovanja i kao stimulator disanja.



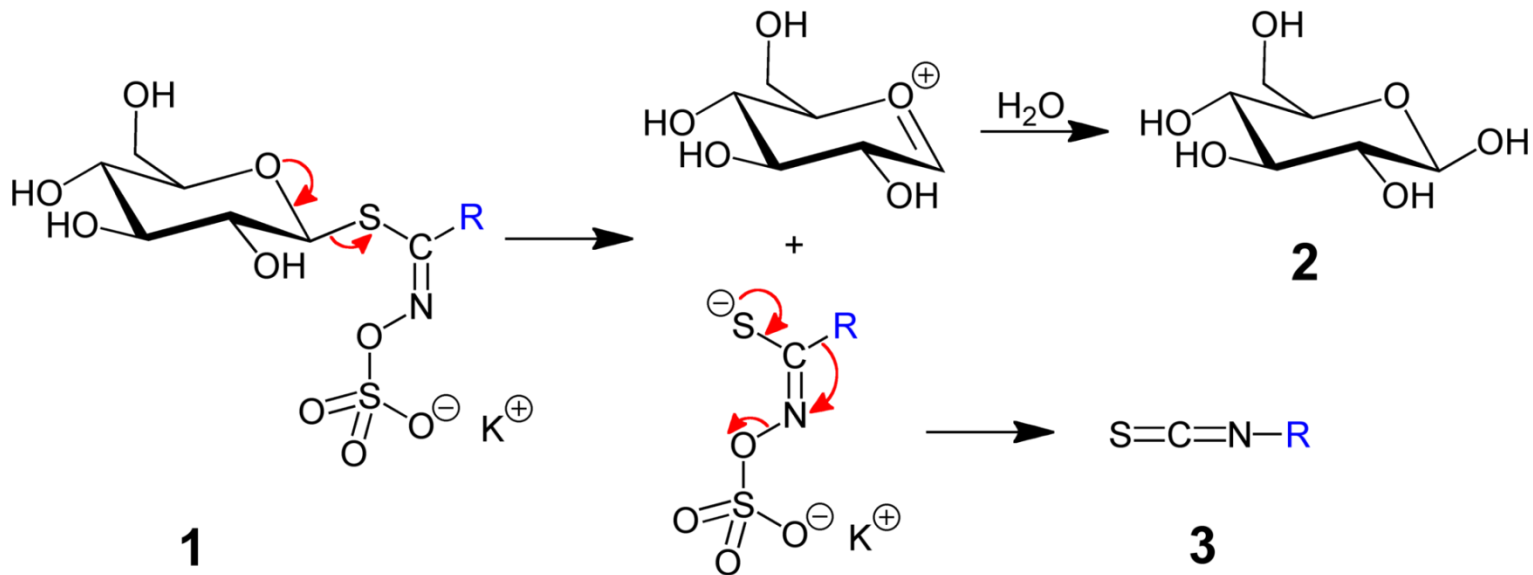
9. Sumporni heterozidi



Aglikon: sumporno, isparljivo jedinjenje koje draži i peče.

- Ostali nazivi: tioheterozidi, glukozinolati, izosulfocijanatni/senevolni heterozidi;
- Odgovorni za karakterističnu aromu Brassicaceae vrsta (rijetko u vrstama Tropaeolaceae, Resedaceae i Liliaceae porodica);
- **S-heterozidi:** reakcijom **tiolne grupe aglikona** sa poluacetalnom **OH-grupom** šećerne komponente;
- Lokalizovani su u parenhimskim ćelijama različitih organa;
- Do hidrolize dolazi pod dejstvom **tioglukozidaze** (mirozinaze): oslobođeni aglikon je nestabilan i brzo se reorganizuje – u neutralnoj sredini prevodi u reaktivne, isparljive **izotiocijanate**, u slabo kiseloj u odgovarajuće **nitrile** (uz oslobađanje S).

Hidroliza sumpornih heterozida



Hidroliza glukozinolata:

Pod dejstvom **mirozinaze** u prisustvu vode, **glukozid (1)** se oslobađa **Glc (2)** a zaostali molekul aglikona brzo konvertuje u **izotiocijanat (3)**, ulje crne slačice), **nitril** ili **cijanat** (što zavisi od dostupnosti specijalizovanih biljnih proteina) koji su aktivne supstance za odbranu biljke; aglikon se spontano razlaže i zavisno od pH sredine: nitril u kiseloj i izotiocijanat u neutralnoj sredini; **R**: alil, benzil, 2-feniletil itd.

Farmakološko djelovanje

- Ljuti su i **draže sluznicu** (lako se otkrivaju po ljutom ukusu): aktivnošću na zid kapilara spoljašnjih slojeva kože dovode do njihovog proširenja, bolje prokrvljenosti, povećanog osjećaja toplote te **smanjenog osjećaja bola – rubefacijentno djelovanje** (koristi se kao rubefacijens kod bolova površinskih nerava);
- Interno se koristi kod **oboljenja disajnih puteva**, a mnogo češće kod gubitka apetita i poremećaja varenja (kao stomahici, holeretici i holagozi);
- Pokazuju **antimikrobna svojstva** (rijetko kao antiseptici);
- Po nekim podacima smanjuju mogućnost nastanka tumora debelog crijeva i utiču na pojavu hipotireoze.



Sinapis nigrae semen – sjeme crne slačice



biološki
izvor

Brassica nigra (syn. ***Sinapis n.***), **Brassicaceae**

crna slačica, gorušica, mustarda



droga

Osušeno, zrelo sjeme:

- crvenomrke boje, loptasto, sjajno i mrežasto naborano,
- vodom nakvašeno postaje sluzavo (droga sadrži do 20% sluzi u epidermalnim ćelijama sjemenjače),
- sjeme *in toto* bez mirisa, ali kada se droga nakvasi, razvija se karakterističan, ljuti miris poslije određenog vremena.



Sinapis nigrae semen – sjeme crne slačice



biološki
izvor

Brassica nigra (syn. ***Sinapis n.***), **Brassicaceae**

crna slačica, gorušica, mustarda

- Jednogodišnja **zeljasta** biljka do 1 m visine;
- **Stabljika** je okrugla, čekinjasto dlakava u donjem dijelu, pri vrhu gola i razgranata;
- Donji **listovi** jajoliki, perasto usiječeni na 2-4 para po obodu nazubljenih režnjeva, gornji cijeli, često lancetasti i na drškama;
- **Cvjetovi** u grozdovima na vrhovima grana, listići čašice žuti i strče, krunični sjajno žuti;
- **Plod** je spljoštena ljuska sa 20-30 loptastih sjemena.



Sinapis nigrae semen



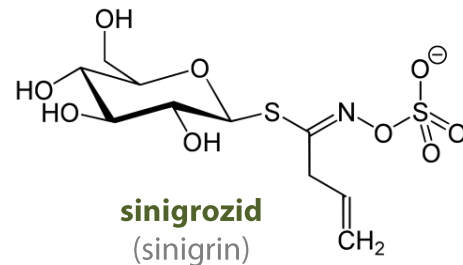
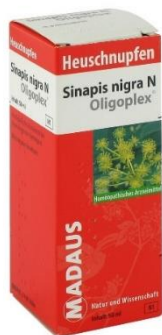
sastojci

- **Sinigrozid** (do 7%) koji nakon hidrolize daje isparljivi aglikon **alilizotiocijanat** koji predstavlja sekundarno etarsko ulje.



primjena

- Sjeme, tinktura ili tečni aglikon: **rubefacijensi** kod reumatskih i svih oboljenja perifernih nerava (eksterna upotreba);
- **Interno** (rijetko) za poboljšanje apetita i varenja hrane.



Ostale značajne droge sa sumpornim heterozidima

- Primjeri droga
 - ***Sinapis albae semen, Brassica alba, Brassicaceae***

Sinapis albae semen – sjeme bijele slačice



biološki
izvor

***Brassica alba* (syn. *Sinapis a.*), Brassicaceae**

bijela slačica/gorušica



sastojci

- **Sinalbozid** (aglikon nije isparljiv).



primjena

- Rijetko kao **rubefacijens**;
- Interno: kao **laksantno sredstvo** (sluzi);
- Najveće količine u prehrambenoj industriji (za proizvodnju senfa).



Pitanja?



- Šta su hinonski heterozidi?
- Kako djeluju antrahinonski heterozidi?
- Po čemu se razlikuje droga krušine?
- Koje su upotrebe kantariona?
- Šta su monoterpenski heterozidi?
- Koje droge pripadaju grupi *Amara pura*?
- Koje su primjene droge bokvice?
- Šta su cijanogeni heterozidi?
- Kako djeluju glukozinolati?

