

Ders: Medikal Botanik

Süresi: 1 Saat

Zamanı: 5. Hafta

İlaç etkin madde grupları-Etkin maddeler (Devam)

3j. Antosiyanidinler/Antosiyaninler

3k. Auronlar/Kalkonlar/Dihidroalkonlar

3L. Ksantonlar

3m. İzoflavonoidler

4. Terpenoidler

3j. Antosiyanidinler/Antosiyaninler

- Antosiyanidinler (malvidin, siyanidin gibi), antosiyaninlerin (malvidin 3-O-glikozid, siyanidin 3-O-glikozid gibi) aglikonlarıdır.
- Hepsisi de siyanidin ana yapısını (aromatik yapı) taşırlar.
- Bitkilerde (bitki özsuğu) yaygın şekilde bulunurlar.
 - Çiçek, yaprak, meyvelere renklerini (eflatun, kırmızı, kızıl, leylak, mavi, mor, pembe gibi) verirler.
 - Rengi birçok faktör (pH, hidroksil, metoksil grubu gibi) etkiler.
 - Eflatun-kırmızı arası daha yaygın olmak üzere, 6 antosiyanidin vardır.
 - Bunların 3'ü hidroksilli (delfinidin, pelargonidin, siyanidin), 3'ü de metoksilli (malvidin, peonidin, petunidin)'dir.
 - Hayvanlar için cezbedici olduklarından polenleşmeye yardımcı olurlar.
- Antosiyaninler ve antosiyanidinler memelilerde genellikle yangı önleyici, hücre ve doku koruyucu etkilidirler.

Örnekleri

- Antosiyanidinler: Apigenidin, delfinidin, malvidin, pelargonidin, petunidin, siyanidin gibi
- Antosiyaninler (Glikozidik bileşikler): Malvidin 3-O-glikozid, nasunin 3-O-glikozid, siyanidin 3-O-glikozid gibi

3k. Auronlar/Kalkonlar/Dihidroalkonlar

- Bitkilerde, özellikle glikozid halinde, yaygın şekilde bulunurlar.
- Çiçeklere renk verirler ve polenleşmeye yardımcı olurlar.
- Auronlar/kalkonlar sarı renk maddesidirler.
- Özellikle Bileşikgillerde (bilhassa *Coreopsis* türleri) bulunurlar.
- Dihidroalkonlar özellikle Gülgiller (*Rosaceae*) ve Fundagillerde (*Ericaceae*) bulunurlar.
 - Dihidroalkon, kalkonun indirgenmiş şeklidir.
 - Neohesperidin, naringin gibi son derece acı flavanon glikozidler, alkali çözeltilerde hidrojenlenerek dihidroalkonlara çevrilirler.
 - Bu çevrilme tatlarında önemli değişikliğe yol açar; bunlar sukroza göre 300-1000 kez daha tatlıdır.
- Memelilerde oksidatif fosforilasyon kenetini kırar ve yükseltgenmeyi önlerler.
- Birçok enzimin etkisini önlerler, bazıları şeker metabolizmasını etkiler, bazıları da östrojenik etkilidir.

Örnekleri

- Auronlar: Aureusidin, maritimetin, sulfuretin gibi
- Kalkonlar: Butein, izolikuritigenin, marein, okanin gibi
- Dihidroalkonlar: Floretin, floridzin, laureirin B, -D, naringin dihidroalkon, neohesperidin dihidroalkon, sieboldin gibi

3L. Ksantonlar

- Üç-halkalı bileşiklerdir; dibenzopiron halka taşırlar.
- Fenilpropanoid ve malonil-CoA'dan türeler.
- Sarı renk maddesidirler.
- Özellikle Dutgiller (*Moraceae*), Kılıçotugiller/Sarıkantarongiller (*Hypericaceae*), Kızılkantarongiller (*Gentianaceae*), Sütotugillerde (*Polygalaceae*) rastlanırlar.
- Bitkideki görevleri/rolleri hakkında yeterli bilgi yoktur.
- Memelilerde, özellikle bazı enzimleri (MAO, PKC gibi) önlerler, antibakteriyel, östrojenik gibi birçok etkileri vardır.
- Örnekleri: Bellidifolin, gentizin, mangiferin, mangostin

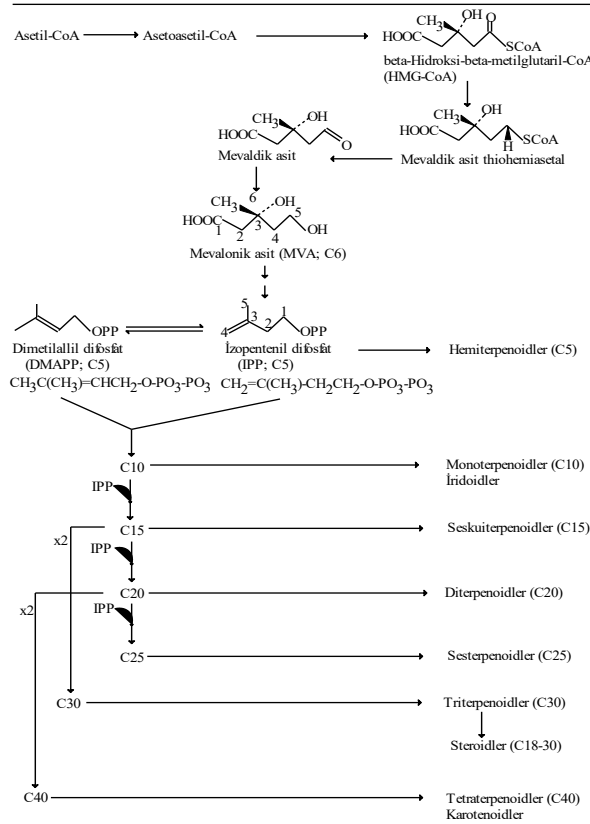
3m. İzoflavonoidler

- Fenolik maddelerin alt-grubudur; izoflavon ana maddesi (3-fenilkromon) türevidirler.
- İzoflavonlar, izoflavanonlar, izoflavanlar, koumestanlar, pterokarpanlar, pterokarpenler, rotenoidler diye ayrılırlar; son 4'ü **neoflavonoidler** diye de bilinirler.
- Flavanon bileşikler likuritigenin veya naringenininden hareketle izoflavon bileşikler olan daidzein veya genistein,
- Daidzeinden (izoflavon) hareketle de formononetin (izoflavon), medikarpin, pisatin (ikisi de pterokarpan), rotenon (rotenoid) ve koumestrol (koumestan) şekillenebilir.
- Bitkilerde izoflavonoidlerin görevleri tam olarak bilinmemektedir.
 - Mantar saldırısına karşı cevap olarak şekillendikleri ve antifungal etki oluşturdıkları kabul edilir (fitoaleksinler).
- Bazıları bitki östrojeni olarak bilinirler; yapıları ve çözünme özellikleri bakımından dişilik hormonu östrojene benzerler.
- Memelilerde stoplazmik-östrojen reseptörlerini (EST-R) etkilerler.
- Yenilmelerini takiben sindirim kanalında hidrolize olurlar.
 - Aglikonları (etkin şekilleri; daidzein, genistein, glisitein, koumestrol gibi) serbest kalırlar ve östrojenik etkileri oluşturlar.
- Canlılardaki başlıca etkileri:
 - Östrojenik etkileri vardır (daidzein, dihidrodaidzein, dihidrogenistein, dihidroglisitein, formononetin, genistein, glisitein, koumestrol).
 - C-glikozidler damar sertliğini önler (genistein 8-C-glikozid, daidzein 8-C-glikozid).
 - İnsektisit etkileri vardır (rotenon).
 - Antimikrobiyel etkileri vardır (glabridin, hispaglabridin).
 - Bazıları kortizol ve diğer steroid hormonların sentezine giren 3 β -HSD engeller.
- Özellikle Baklagillerde (*Fabaceae/Leguminosae*) bulunurlar.
 - Östrojenik etkili maddeleri (izoflavon ve koumestanlar) içeren bitkiler daha fazla önem taşırlar; bu bitkilerin bazıları şunlardır:
 - Anason (*Pimpinella anisum*)
 - Bakla (*Vicia faba*)
 - Kabayonca (*Medicago sativa*)
 - Patates (*Solanum tuberosum*)
 - Pirinç (*Oryza sativa*)
 - Soyafasulyesi (Soya bean)

- Şerbetçiotu (*Humulus lupulus*)
- Yonca (*Lotus* türleri)
- Üçgülller (*Trifolium repens*, *T.pratens*) gibi
- Örnekleri: Daidzein, faseolin, formononetin, genistein, glisitein, kieviton, koumestrol, luteon, pisatin, rotenon gibi

4. Terpenoidler (Terpenler, Terpenik maddeler; Tablo 6)

- Terpenler terimi; hidrokarbonları, terpenoidler de hidrokarbonları ve oksijenli türevlerini ifade eder.
- Bitkilerde, asetat kalıntılarından (C_2 veya CH_3-CO-) hareketle hazırlanırlar.
- Beş-karbonlu yapı taşları diye bilinen izopren (C_5 veya C_5H_8) birimlerinden türerler; $(C_5H_8)_n$ formülüne uyan hidrokarbürlerdir.
- İzopren birimleri; mevalonik asit (MVA) yoluyla oluşur.
- Biyolojik yönden etkin izopren birimleri;
 - Dimetilallil difosfat (DMAPP; dimetilallil pirofosfat) ve
 - İzopentenil difosfat (IPP; izopentenil pirofosfat) ester bileşiklerinden gelir.
 - İki molekül birbirinin izomeridir.
- Terpen; esasta iki izoprenil molekülünün birleşmesiyle oluşur.
 - $C_{10}H_{16}$ $[(CH_2=CH-C.CH_3=CH_2)_2]$ formülüne uyar.
 - Buna göre, izopren molekülü hemiterpen diye bilinir.
- Bitkilerin büyümesi/gelişmesi, metabolizması ve ekolojisi bakımından çok önemlidirler.
- Bitkilerdeki uçucu yağların önemli bir kısmını oluştururlar.
- Terpenoidler yağda çözünürler ve bitki hücresinin stoplazmasında bulunurlar.
- Karbon sayısına göre isimlendirilirler.
 - Monoterpenoidler (10 karbonlu; $C_{10}H_{16}$)
 - İridoidler ($C_{10}H_{16}$; İki-halkalı monoterpenoidler)
 - Seskuiterpenoidler (15-karbonlu; $C_{15}H_{24}$; birbuçuk terpen)
 - Seskuiterpen laktonlar (15-karbonlu; lakton halkalı bileşikler)
 - Diterpenoidler (20 karbonlu; $C_{20}H_{32}$)
 - Sesterpenoidler (25-karbonlu; $C_{25}H_{40}$; ikibuçuk terpen)
 - Triterpenoidler (30 karbonlu; $C_{30}H_{48}$; triterpenoid saponinler)
 - Tetraterpenoidler (40 karbonlu; $C_{40}H_{64}$; karotenoidler)
 - Politerpenoidler (>40 karbonlu)
- Monoterpenoidler uçucu, seskuiterpenoidler kısmen uçucu, diterpenoidler az uçucu, diğerleri uçucu değildir.



Şekil 6a. Terpenoidlerin şekillenmesi (Dewick, P.M. 1997).

- **4a. Monoterpenoidler**, 2-izopren molekülünden yapılmış, genellikle 2-halkalı ve 10-karbonlu (C10) maddelerdir.
 - IPP ve DMAPP moleküllerinin birleşmesi ile (prenil transferaz aracılığıyla) oluşan geranil difosfattan (geranil pirofosfat, GPP; C10) türetilir; GPP yanında, bunun izomerleri olan linalil-PP (LPP), neril-PP (NPP) da kullanılır.
 - Bu 3 yapı-taşından (yani GPP, LPP, NPP) hareketle;
 - Düz-zincirli hidrokarbon (felandren, limonen, terpinen gibi),
 - Alkol (geraniol, linalool, nerol, sitronellol gibi),
 - Aldehid (geranial, neral, sitronellal gibi),
 - Özellikle asetat olmak üzere, ester yapılı (geranilasetat, linalilasetat) çok sayıda monoterpen şekillenir.
 - Küçük molekül ağırlıklı, uçucu, kuvvetli kokulu maddelerdir.
- Sindirim kanalı ve solunum yolundan iyi emilirler; beyine girerler.
- Çoğu optikçe etkindir; farklı izomerleri farklı özelliklere ve etkilere sahiptir.
- Özellikle Ballıbabagillerde (*Laminaceae/Labiatae*) yaygın şekilde bulunurlar.
- Örnekleri: Askaridol, borneol, geraniol, kamfen, kamfor, karvon, karvakrol, limonen, mentol, okaliptol, pinen, piretrinler, pulegon, sabinen, sitral, sitronellal, sitronelol, thujon, timol gibi
- Tıbbi etkileri maddeye göre büyük ölçüde değişir.

- d-limonen safra taşlarından kolesterolü çözer, tümöral oluşumları önler ve bilinmeyen bir mekanizma ile apoptozisi teşvik eder.
- Thujan monoterpenler GABA_A-R antagonistidir; çırpınma ve halusinasyonlara sebep olur.
- Piretrin-I, -II, sinerin-I, -II insektisit etkilidir.
- Mentol Ca-kanallarını bloke eder; düz kasları gevşetir.
- Birçoğu (geraniol, linalool, mentol, sineol gibi) antimikrobiyel etkilidir.
- **İridoidler** (Monoterpen laktonlar) GPP'tan (C10) hazırlanırlar; hemiasetal veya lakton yapıldırlar.
 - Monoterpenoid geraniol ve iridoid loganinden hareketle çok sayıda iridoid monoterpen şekillenebilir.
 - Hemiasetal yapı dayanısızdır; asit hidrolizle aglikonun halkası açılır ve son derece etkin aldehid türevi (renkli polimerik şekil) oluşur.
 - Proteinlerle kovalent şekilde tepkimeye girerek **imin-bileşikler** oluştururlar.
- Örnekleri: Aukubin, baldrinal, didrovaltrat, gentiopikrosid, harpagosid, izovaltrat, loganin, nepetalakton, valtrat gibi
- Çoğu kez glikozid halde bulunurlar ve acı lezzetlidirler.
 - İridoid glikozidler (gentiopikrosid, harpagosid, katalpol, loganin, swertiamarin gibi) son derece acıdır; tükürük salgısını artırır ve sindirimi uyarırlar.
 - Nepetalakton, iridodiol, neomatatabiol böcek kovucu/cezbedicidir.
 - İzovaltrat, valtrat, didrovaltrat, trankeizan/endişe gidericidir.
 - Baldrinal, homobaldrinal aldehid mutajenik etkilidir.
 - Aukubin zehirlidir; proteinlerle birleşerek imin-bileşikler oluşturur.
- **4b. Seskuiterpenoidler**, 3-izopren molekülü taşırlar; IPP ve GPP moleküllerinin birleşmesi ile oluşan farnesil pirofosfattan (FPP; C15) türeler.
- Düz zincirli, tek-halkalı (abscisik asit, γ -bisabolen gibi), 2-halkalı (α -kadinen, β -selinen gibi) yapıdadırlar.
- Genellikle acı ve kokulu, kısmen uçucu maddelerdir.
- Değişik etkileri bulunan ve izomerleri de olan çok sayıda (100 dolayında) madde grubu ve/veya madde (>1000) vardır.
- Örnekleri: Absintin, artabsin, azulen, bisabolol, farnesan, farnesol, germakren, gossipol, humulen, kamazulen, karyofillen, pterosin B, valerenik asit, zingiberen gibi
- Başlıca; iştah açıcı, yangı önleyici, yara iyileşmesini hızlandırıcı, böcek cezbedici, böcek gelişme düzenleyici, yatıştırıcı-sakinleştirici etkilidirler.
- **Seskuiterpen laktonlar**, 5-üyelil lakton halkası taşıyan 15C'lu terpenik bileşiklerdir.
- Doymamış 2-, 3-halkalı bileşiklerdir; birçoğu etkin metilen grubu (=CH₂) taşırlar.
- Genellikle Bileşikgillerde (*Asteraceae/Compositae*) bulunurlar.
- Örnekleri: Achillin, alantolakton, artemisinin, bilabolidler, parthenolid, piktoksinin, santonin, thapsigargin gibi
- Acı lezzetli, böcek saldırısına karşı koruyucu, hücre zehiri ve tümöral üremeleri önleyici etkilidirler.
- **4c. Diterpenoidler**, 4-izopren biriminden yapılmış 3-halkalı ve 20-karbonlu maddelerdir.
 - Geraniogeraniol difosfattan (GGPP) hareketle şekillenirler.
 - Bitkilerde yaygın şekilde bulunurlar ve biyolojik yönden etkilidirler.

- Uçucu olmamaları sebebiyle kokulu değildirler.
 - Yağda iyi çözünürler.
 - Kuvvetli lezzetlidirler.
 - Bitkilerde daha ziyade reçine kısmında bulunurlar.
 - Genellikle glikozid halde değildirler.
- Örnekleri: Abietan, gibberelik asit, forbol esterleri, forskolişn, ginkgolidler, ingenol esterleri, kafestrol, kahweol, resiniferatoksin, steviosid gibi
- Gibberelinler bitkilerde gelişme/büyüme faktörü olarak etkir.
- Grayanotoksin-I zehirlidir; Örmangülleri (*Rhododendron*) yapraklarında bulunur.
- Steviosid çok tatlıdır; tadı sükrözün 100-300 katıdır; doğal/ticari tatlandırıcı olarak kullanılır.
- Çok sayıda ve çeşitte etkileri (zehirli/zararlı etki de dahil) vardır.
 - AS etkinleştirici: Forskolin (sAMP oluşumunu artırır).
 - Aromatazi önleyici: İnflaksin.
 - Acı lezzetli (glikozid): Kafestrol, kahweol, karnosol, kolumbin, maskarosid
 - Böcek cezbedici: Neokembren.
 - Bitki gelişme düzenleyici: Gibberelik asit A.
 - Böcek saldırısına karşı koruyucu: Ginkgolidler, inflaksin, kolumbin.
 - CYP450'ı engelleme: Kahvede bulunan kafestrol ve kahweol CYP450 etkinliğini engeller; aflatoksin gibi maddelerin etkinleşmesini (2,3-epoksit), böylece de karsinojenik ve diğer etkilerini önler.
 - GABAA-R antagonisti: Taksodion.
 - Glutamat reseptör antagonisti: Jatrofon.
 - İrkiltici: Forbol esterleri.
 - Kanseri önleyici: Porsukağacı'nda (*Taxus brevifolia*) bulunan taksol (paklitaksel) ve doketaksel tubulinin mikrotubuline çevrilmesini hızlandırır; bu etki kanser hücrelerinin ölümüne yol açar.
 - Karsinojen: Forbol esterleri, ingenol ve esterleri; ko-karsinojen olarak etkirler; yani, başka sebeplerle başlamış olan kanserin gelişmesini hızlandırırlar.
 - Kolesterol yükseltici: Kaynamış/süzülmemiş kahvede bulunan kafestrol ve kahweol plazmada düşük yoğunluklu lipoproteine bağlı kolesterolü (LDL-kolesterol) yükseltir; böylece, damar sertliği eğilimini artırır.
 - Mitokondrial ADP/ATP translokator etkinliği önleyici: Atrastilosid.
 - Na-kanallarını açıcı: Grayanotoksinler; gerilime-bağımlı Na-kanalların açılmasına, böylece depolarizasyona ve sinirsel iletimin bozulmasına yol açarlar.
 - PAF antagonisti: Ginkgolidler.
 - PK etkinleştirici: Forbol esterleri, ingenol ve esterleri, resiniferatoksin, tinyatoksin.
 - Trombosit etkinliği önleyici: Ginkgolid-A.
 - Tümörlerin gelişmesini önleme: Birçoğunun (jatrofon gibi) bu etkisi vardır.
 - Vaniloid reseptör (kapsaisin reseptörü) agonisti: Resiniferatoksin.
 - Yangı önleyici: Ginkgolidler.
 - Yangı ve tümöral üremelere yol açıcı (PKC etkinleştirici): İngenol, ingenol-3-benzoat, ingenol-3,20-dibenzoat, ingenol-20-hekzadekanoat, resiniferatoksin, tinyatoksin, tiymealotoksin.
- **4d. Triterpenoidler** (Triterpenoid saponinler ve sapogeninler), 6-izopren molekülünden yapılmış 5-halkalı 30-karbonlu maddelerdir; genellikle glikozid halinde bulunurlar.

- İki FPP molekülünün kuyruk-kuyruğa bağlanmasıyla oluşan skualenden hareketle sentezlenirler.
- Genellikle glikozid halinde bulunurlar; daha ziyade alkol, aldehid, karboksilik asit yapılarıdır.
- Renksiz, kristalize, yüksek kaynama dereceli, optikçe etkin maddelerdir.
- Bazıları bitkilerde yaygın şekilde bulunurlar; bu durum özellikle 5-halkalı triterpenoidler bakımından dikkat çekicidir.
- Bitkilerde genellikle reçine, lateks, kabuk gibi kısımlarda bulunurlar.
- Steroidal saponinlerle birçok ortak/farklı özellikleri vardır.
 - Aralarındaki en önemli farklar;
 - Triterpenoid saponinlerin 5-halkalı yapıda (30C'lu), asidik eğilimde olmaları ve daha ziyade çift çenekli bitkilerde bulunmaları,
 - Steroidal saponinlerin 4-halkalı yapıda (27C'lu), nötral olmaları ve daha ziyade tek çenekli bitkilerde rastlanmalarıdır.
 - Diğer birçok özellikler bakımından (suyla çalkalanınca köpük oluşturma, sübyeleştirici, deri ve mukozalar için irkiltici etki gibi) steroidal saponinlere benzerler.
- Örnekleri: Asiatikosid, cimicifugosid, dammaranlar (ginsenosidler, panaksodioller), digitalin, digitoksin, digoksin, diosgenin, gitogenin, gitonin, glisirrhizin, hellebrin, kukurbitasinler, lupanlar, oleanlar, ouabain, sitosteroller, stigmasterol, ursanlar gibi
- Bitkide böcek kovucu ve mikrobiyel saldırıya karşı koruyucu olarak iş görürler.
- İnsan ve hayvanlarda; başlıcaları ile etkileri şöyledir.
 - Bazıları (helianthosid-A, kuassin, nigakihemiasetal A) acı, bazıları (abrusosid A-D, glisirrhizik asit) da tatlı lezzettedir.
 - Dammaran, olean ve taraksan triterpenoidler tripsin ve kemotripsin, forbol esterleri ile yol açılan yangıyı engeller.
 - Fitosteroller kolesterolün emilmesini azaltır; düşük yoğunluklu lipidi düşürür.
 - Giypenosidler ve saikosaponin-A, Na-pompasını engeller.
 - Glisirrhetik asit (glisirrhizik asit aglikonu) 11 β -HSD'ı engeller; böylece, kortizolün kortizona çevrilmesini önler.
 - Fazla miktarda meyan (likörin) mineralokortikoid etki (vücutta tuz ve su tutulması) oluşur.
 - Glisirrhetik asit (glisirrhizik asit), oleanolik asit, ursolik asit PK'ları engeller.
 - Kardenolid (digitalin, digitoksin, gitoksin, ouabain, strofantin-K) ve bufadienolid (hellebrin, sillaren gibi) türevi kalp glikozidleri kalp kasında Na,K-ATPaz etkinliğini engeller.
 - Kukurbitasinler (oksijenli triterpenoid) acı lezzetli, antelmintik (askarid, şerit için) ve bitkileri böcek saldırısına karşı koruyucu etkilidir.
 - Kukurbitasin A ve D böcek gelişme düzenleyici (ekdisteroide) antagonisti olarak etkir.
 - Limonoidler (azadiraktin, limonin) böcek saldırısını önleyici acı maddelerdir.
 - Memelilerdeki testosteron ve androstenedion Sarıçam'da (*Pinus silvestris*) da bulunur; bazı bitkilerde de östrojenler vardır.
 - Bazı bitkilerde bulunan fitoekdisonlar etçil böceklerin gelişmesini bozarlar. Brassinolid (bitki gelişme düzenleyici), ekdison (böcek gelişme düzenleyici) antagonisti olarak etkir.
 - Fitoekdisteroide insanlar ve hayvanlarda;
 - Protein sentezini hızlandırıcı,
 - Uyum sağlayıcı,
 - Mutasyon önleyici,
 - Kolesterol düşürücü,

- Bağıışıklığı uyarıcı,
 - Besleyici,
 - Tonik olarak etkirler.
- **4e. Tetraterpenoidler** (Karotenoidler, C40), iki molekül GGPP kalıntısından türerler.
- Çok fazla çift bağ içerirler ve renkli maddelerdir.
 - Renkleri sarı-kırmızı arasındadır.
 - Bu grupta sadece karotenoidler (C40) bulunur.
 - Tüm bitkilerde yaygın şekilde bulunurlar.
 - İyi bilinen karotenler;
 - Ya likopen esasına dayanan doymamış hidrokarbonlardır (β -karoten, γ -karoten gibi),
 - Ya da ksantofiller diye bilinen bunların oksijenli çeşitleridir (lutein, rubiksantin, violaksantin, zeaksantin gibi).
 - Örnekleri: Karoten, kriptoksantin, krosetin, likopen, zeaksantin gibi
 - Karotenoidler polenleşme (böceklerin çiçeklere saldırısı) ve tohumların taşınmasında (meyvelere saldıran otçullar, kuşlar gibi) görev yaparlar.
 - Karotenlerden en önemlilerinden birisi β -karotendir.
 - İki molekül retinol (vitamin A; C20) oluşturur.
 - Safran'da (*Crocus sativus*) bulunan krosetin (krosin glikozidi halinde) PK etkinliğini engeller.
 - Likopen domates (*Lycopersicon esculentum*) ve diğer meyvelerin portakal-kırmızı rengini verir.
 - Likopenin bir ucunda kapalı halka oluşması ile γ -karoten, iki ucunda halkalı yapı oluşması ile β -karoten şekillenir.
 - Kan lipidlerini ve kolesterolü düşürür.
 - Etkin oksijen gruplarını uzaklaştırır.
 - Birçok kanser türü (idrar kesesi, göğüs, pankreas, prostat kenseri gibi) için önleyici etkilidir.