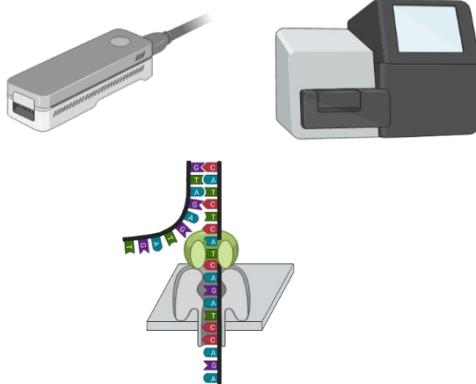
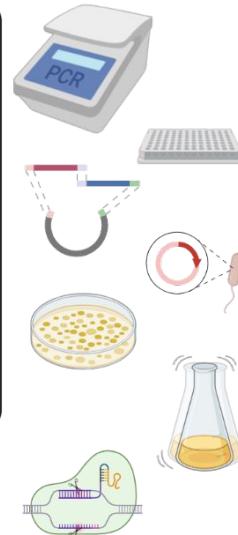
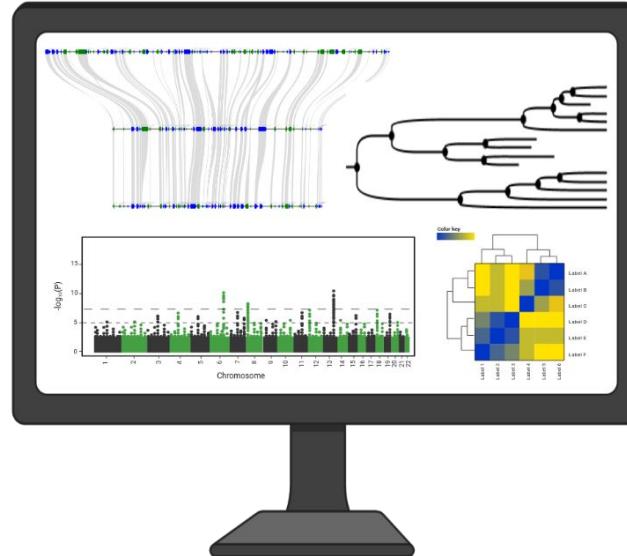




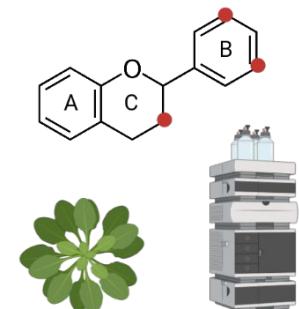
Technische
Universität
Braunschweig



Plant Biotechnology
and Bioinformatics



species biosynthesis proteins analysis different conditions
biosynthesis species activities bellman
within genes functional variants H293-MYB
duplex site data divergently Col 100% variant
sequencer ICGM single reference multiple protein annotation level identified
sites synthesis genes non-canonical
single reference structure protein annotation level identified
synthesis genes plant faceted evolutionary
sites synthesis genes loc accession information
plants plants Key words systems biology long Canophylales
pigments model genome key against canonical Arabidopsis
genomes across evolution
sequences for conserved free thaliana
flavonoid conservation sequencing evolution
gene read transcription synthetic MYB introns residues RNA-Seq



Kamille - eine universelle Heilpflanze?

Prof. Dr. Boas Pucker

Verfügbarkeit der Materialien

PDF über GitHub frei verfügbar:

<https://lnk.tu-bs.de/O7LX1D>



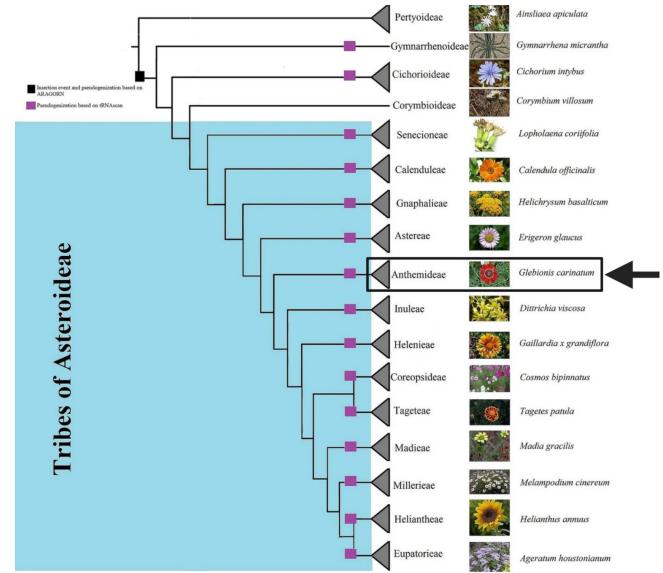
Materialien unter CC BY 4.0 verfügbar (#OpenEducation)
Fragen, Feedback & mehr: b.pucker[a]tu-bs.de

Echte Kamille (*Matricaria chamomilla* L.)

- Familie der Asteraceae (Korbblütler)
- Einjährige, krautige Pflanze
- 15-50 cm hoch
- Sonniger Standort
- Ernte: 3-5 Tage nach Aufblühen
- Blütenköpfchen (Matricariae flos) pharmazeutisch verwendet



Matricaria chamomilla L. Observed in Greece by chichar (licensed under <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) ; Alternative Namen: *Matricaria recutita*, *Chamomilla recutita*



Ökonomische Relevanz von Kamille

- Blüten sind Pflanzenteil, der Wirkstoff enthält
- Kamillentee wird aus ganzen Pflanzen hergestellt
- Preise sind stark abhängig von Qualität des Materials
- Preisentwicklungen (Blüten):
 - 1991: \$ 16.000 / t
 - 1997: \$ 617.000 / t
 - 2011: \$ 7 million / t
 - 2024: \$ 6.45 million / t



CC BY-SA 2.0 Deed, <https://www.flickr.com/photos/schrift-architekt/8083589636>

Historischer Hintergrund

- Kamille bereits im Alten Ägypten als heilige Pflanze verehrt (Sonnengott "Re")
- In Griechischer/Römischer Kultur als Heilpflanze verwendet
- *Matricaria* („Mutterkraut“) deutet auf Verwendung bei Frauenkrankheiten hin
- Matrix = Gebärmutter



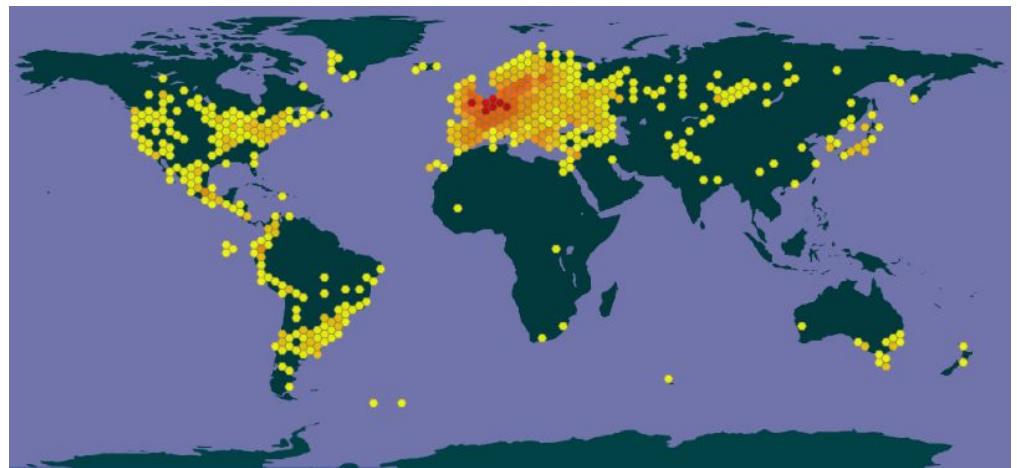
CC BY-SA 3.0; https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sun_god_Ra2.svg



CC BY 4.0 Deed; <https://vectorportal.com/de/vector/antiker-%C3%BCberlicher-helm.ai>/19195

Verbreitung

- Import von Süd- und Osteuropa nach Mitteleuropa
- Hauptsächlich in Europa, inzwischen weltweit
- Neophyt, teilweise Klassifikation als invasive Art
- Anbauländer: Ägypten, Argentinien, Deutschland, Kroatien

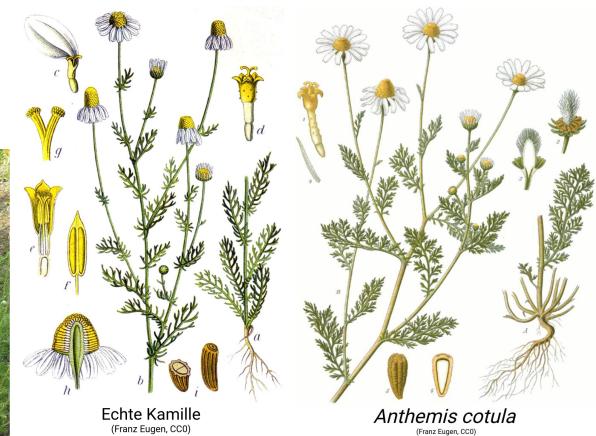


GBIF = Global Biodiversity Information Facility

<https://www.gbif.org/species/8370958>

Verwechslungsgefahr!

- Echte Kamille (*Matricaria chamomilla*): hohler Blütenboden
- Hundskamille (*Chamaemelum nobile*): gefüllter Blütenboden
- Stinkende Hundskamille (*Anthemis cotula* L.): giftig



Kamille-Identifikation per Dünnschichtchromatographie

Testlösung:

50 µL Öl
1 mL Xylen R

Referenzlösung:

2 µL Chamazulen
5 µL Bisabolol
10 mg Bornylacetat

Feste Phase:

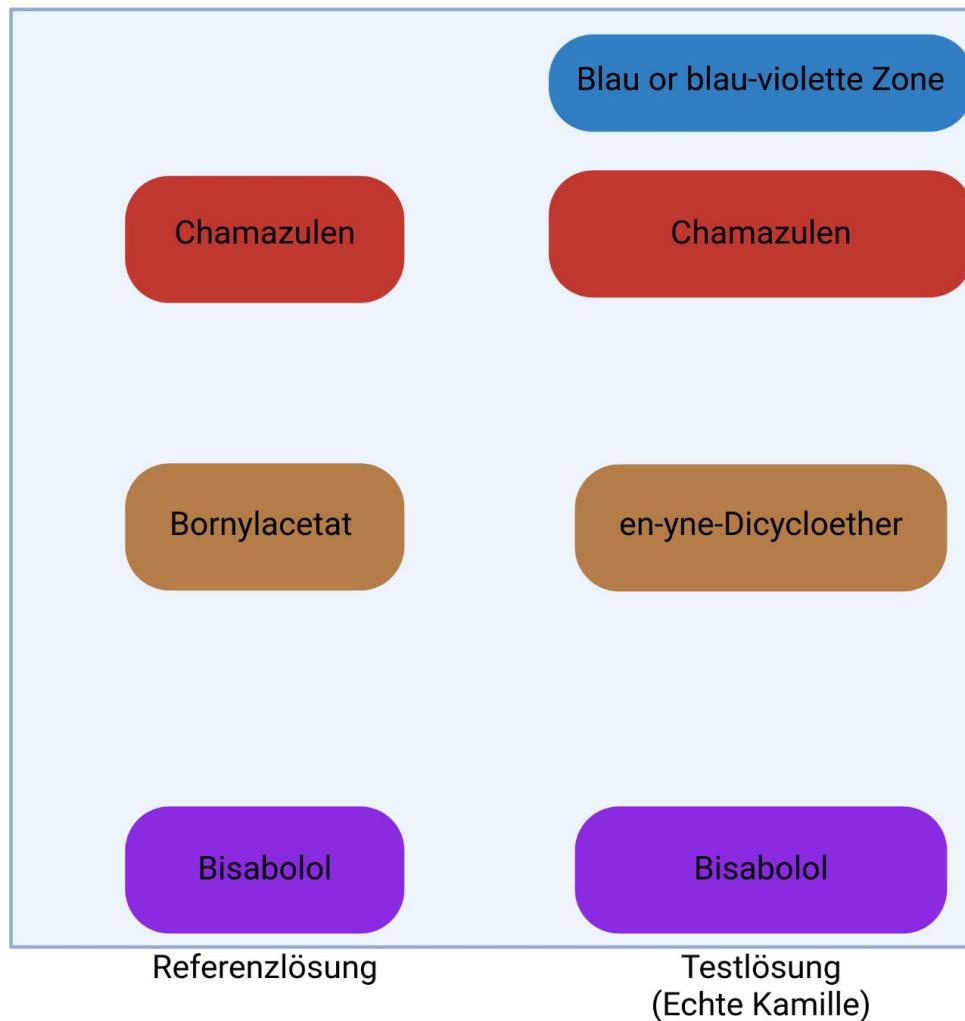
TLC Silica R

Mobile Phase:

Ethylacetat R & Toluene R (5:95 v/v)

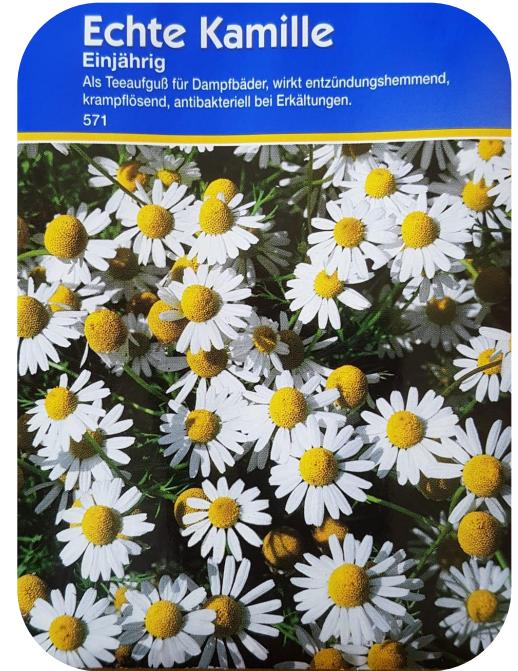
Detektion:

Anisoaldehydlösung R sprühen und erhitzen auf 100°C für 5 Minuten



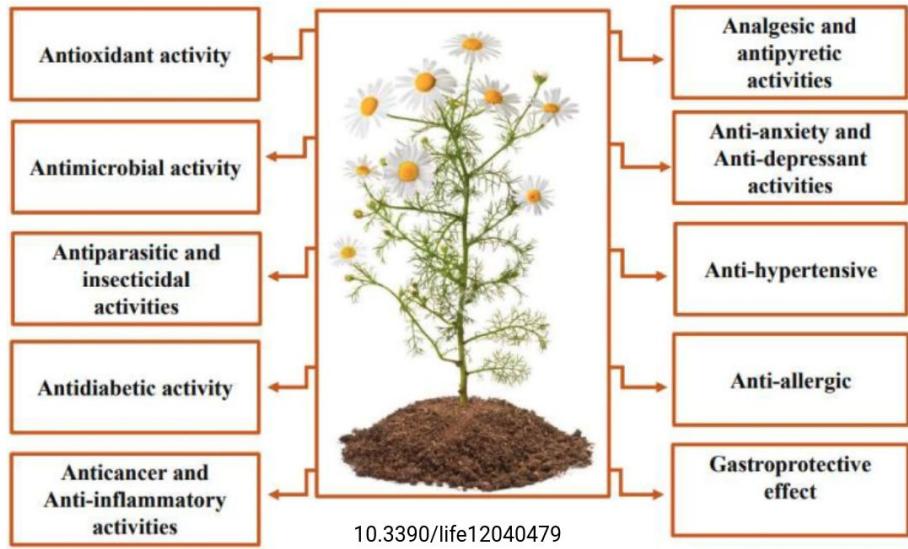
Ausgezeichnete Heilpflanze

- Kamille ist eine der am besten untersuchten Heilpflanzen
- 1987: Erste Arzneipflanze des Jahres
- 2002: Heilpflanze des Jahres
- Sehr vielseitiger Einsatz



Vielseitige Anwendungen

- Erkältungen
- Magen-Darm-Beschwerden
- Zahnfleischentzündungen
- Hautreizzungen und Wundbehandlung
- Beruhigende Wirkung durch Neurotransmitter GABA
- Entzündungshemmend, krampflösend, wundheilungsfördernd, antibakteriell und geruchsbindend



Anwendungsmöglichkeiten

- Tee (> 1 Mio Tassen pro Tag)
- Tinktur
- Öl
- Creme
- Gele
- Salben
- Mundsprays
- ...



Marco Verch CC BY 2.0 <https://www.flickr.com/photos/30478819@N09/50858245196/>



Plume Preiss CC BY-NC 2.0, <https://www.flickr.com/photos/15190303@N02/11102349498>

Kaum Risiken, Nebenwirkungen oder Allergien

- Kaum Nebenwirkungen oder Allergien
- US Food and Drug Administration:
GRAS-Status (= Generally Regarded As Safe)
- Negative Effekte in Studien könnten auf
Kontaminationen beruhen
- Kamille wird nicht während
Schwangerschaften empfohlen (stimuliert
Uteruskontraktionen)



Tony Wills Alvesgaspar; CC BY-SA 3.0; https://en.wikipedia.org/wiki/File:Asteraceae_poster_3.jpg

Ausgewählte Kamille-Inhaltsstoffe

- **Terpenoide:** 5-70% (-)- α -Bisabolol (Levomenol), Bisabololoxide, Chamazulen
- Flavonoide: bis zu 6% **Apigenine**, **Luteoline**, Catechin und Flavonole
- **Schleimstoffe / Polysaccharide**
- Phenolische Komponenten: *p*-Coumarinsäure, Salicylsäure, ...
- Cumarine: Herniarin, Umbelliferon, Daphnetin, Daphnin



McKay & Blumberg, 2006: 10.1002/ptr.1900

Singh et al., 2011: 10.4103/0973-7847.79103

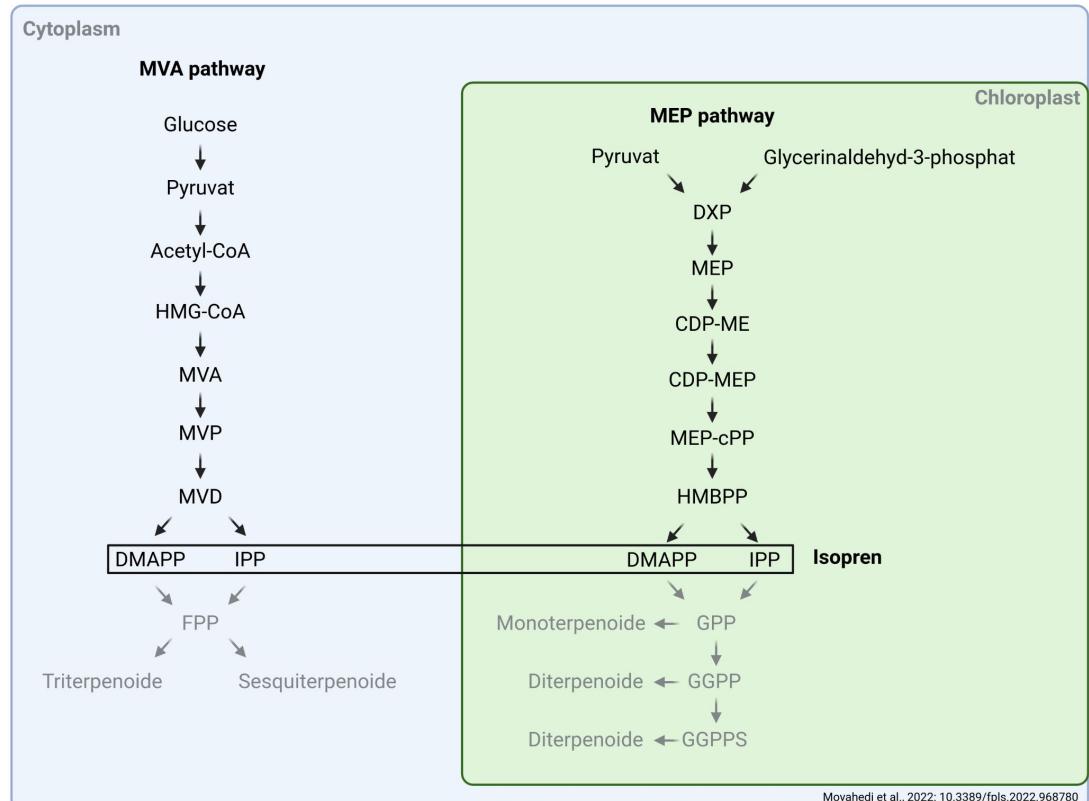
Miraj & Alesaeidi, 2016: 10.19082/3024

Miyaoui et al., 2022: 10.3390/life12040479

<https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=kamille>

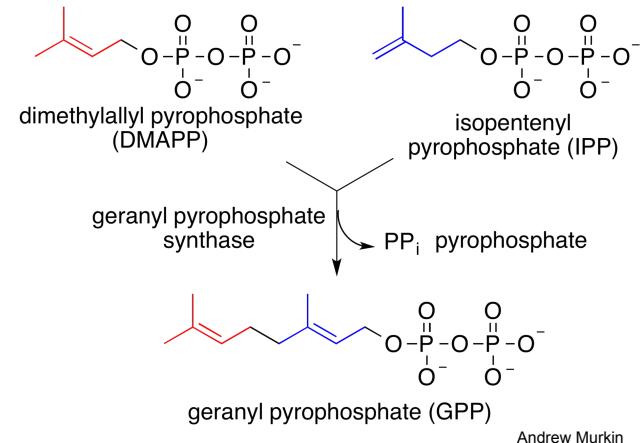
Terpenoide - Isoprenbiosynthese

- Isopren bildet die Grundlage für den Aufbau von Terpenen (Isoprenoiden)
- Mevalonat (MVA)-Weg oder Methylerythritol 4-phosphat (MEP)-Weg liefern Monomere
- MVA-Weg im Cytoplasma
- MEP-Weg in Plastiden

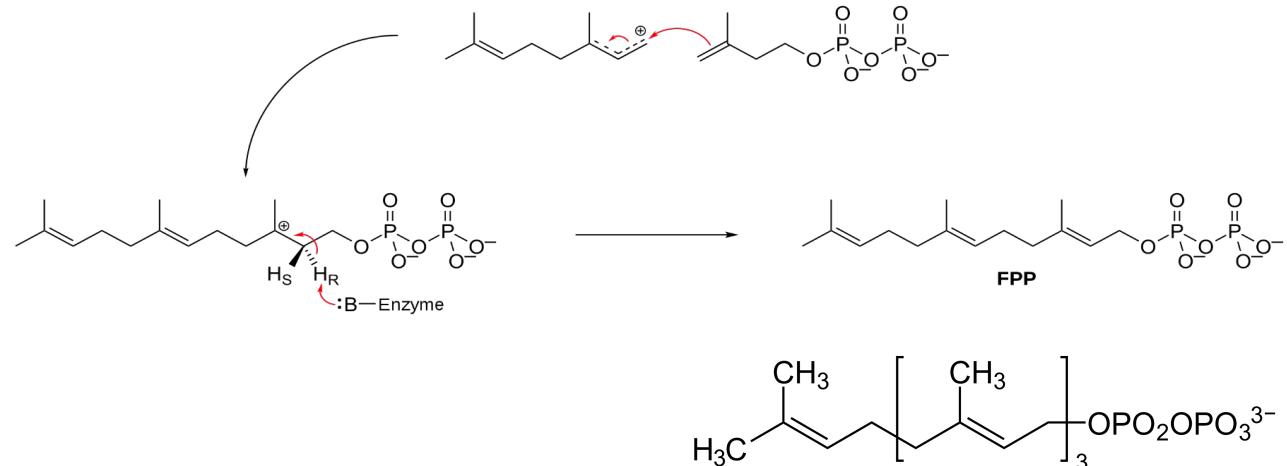


Terpenoide - Verknüpfung der Isoprene

- Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) und Isomer Isopentenylpyrophosphat (IPP) werden zu Geranylpyrophosphat (GPP) verknüpft
- Bildung von Farnesylpyrophosphat (FPP) und Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP)



Andrew Murkin



Terpenoide - Klassifikation

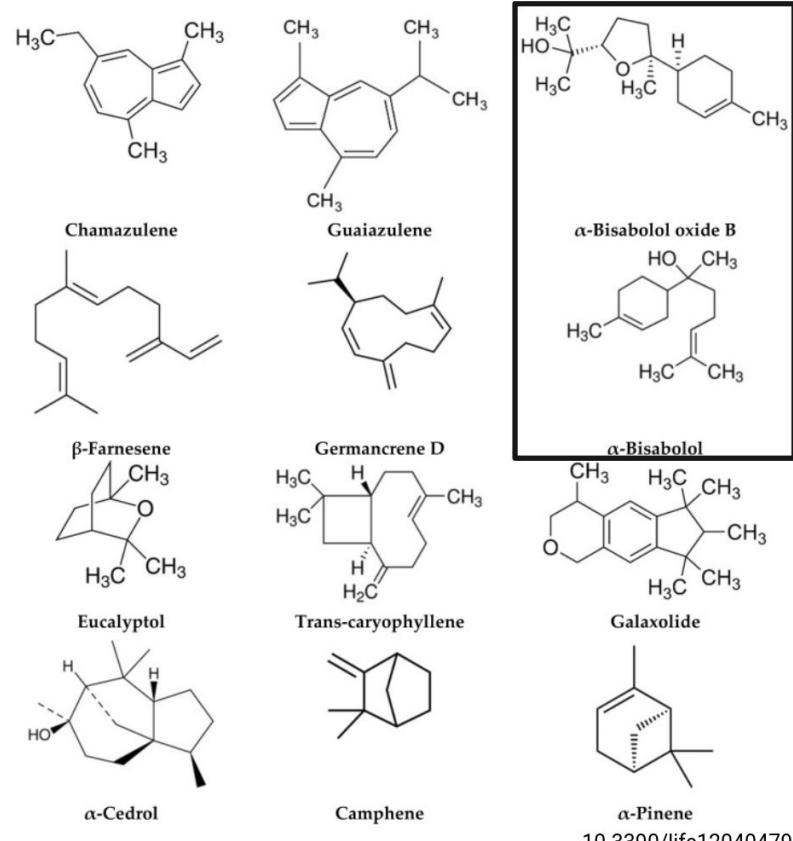
- Terpene werden auf Grundlage der Isopren-Einheiten klassifiziert
- Terpensynthasen (TPS) katalysieren die Biosynthese
- Terpenoide beinhalten modifizierte Terpene
- Cytochrome P450-Enzyme häufig in Modifikation involviert

Terpenoid	# Isopren	# Kohlenstoff
Hemiterpenoide	1	5
Monoterpenoide	2	10
Sesquiterpenoide	3	15
Diterpenoide	4	20
Sestertenoide	5	25
Triterpenoide	6	30
Tetraterpenoide	8	40



Wichtige Terpenoide in Kamille

- Bisabolol / Bisabololoxide gehören zu den pharmazeutisch wichtigen Terpenoiden
- Bisabolol unterstützt Hautheilungen u.a. durch antibakterielle Wirkung^[1]
- Bisabolol reduziert die Freisetzung/Aktivität von proteolytischem Pepsin im Magen^[2,3]



10.2300/lifc120000170

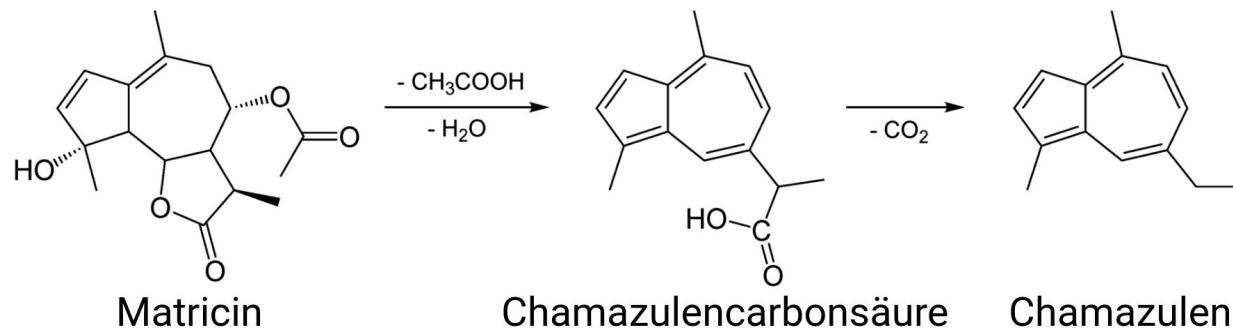
[1] Rodrigues et al., 2018: 10.1016/j.micpath.2018.09.024
[2] Wagner & Wolff, 1976: New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological or Therapeutical Activity
[3] Isaac & Thiemer, 1975: Arzneimittelforschung. 25(9):1352-4. PMID: 21

Was verursacht die blaue Farbe des Kamillen-Öls?

- Chamazulen = Chamomilla + azur (himmelblau) + Alk[I]en
- Chamazulen inhibiert bestimmte humane CYPs, die sonst Wirkstoffe abbauen^[1]
- Chamazulen entsteht aus Matricin während Wasserdampfdestillation aus Blütenköpfchen

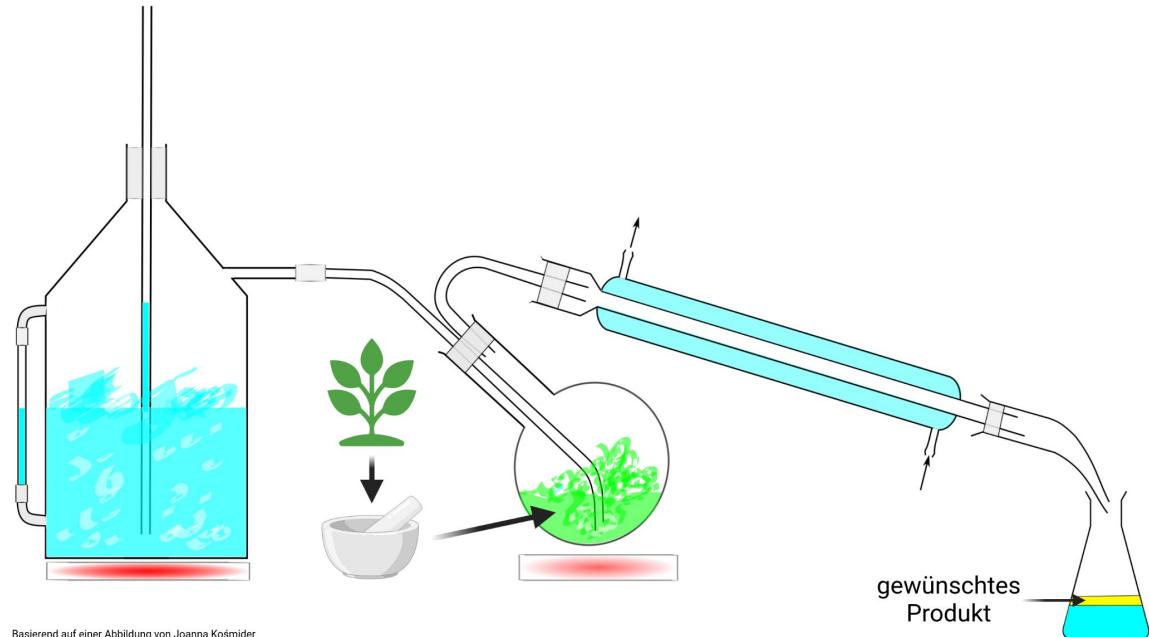


https://commons.wikimedia.org/wiki/File:GermanChamomileOil2019.jpg



Wie funktioniert eine Wasserdampfdestillation?

- Schonende Methode zur Extraktion lipophiler Komponenten
- Siedendes Wasser zieht wasserunlösliche Substanz mit
- Trennung von Produkt und Wasser durch Scheidetrichter

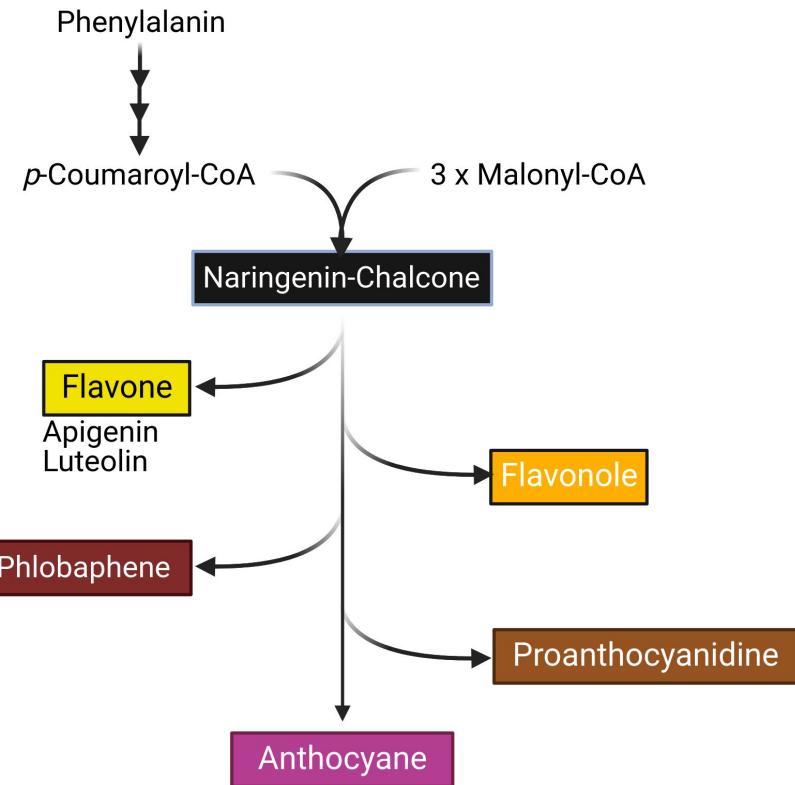


Basierend auf einer Abbildung von Joanna Kośmider



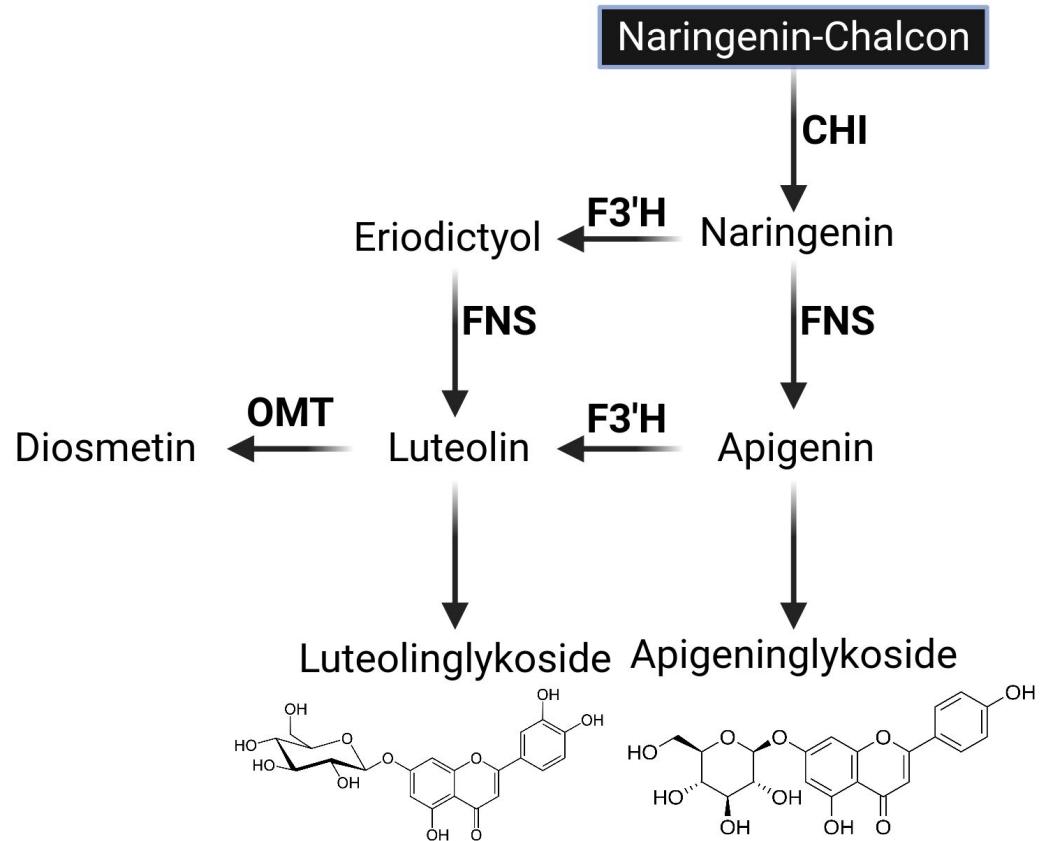
Flavonoide

- Flavonoide basieren auf Phenylalanin
- Verschiedene Zweige führen zu Produkten mit unterschiedlichen Eigenschaften
- Flavone und Flavonole sind farblos oder schwach gelblich gefärbt
- Komplexe Glykosylierung von Flavonoiden



Flavone

- CHI = Chalconisomerase
- FNS = Flavon synthase
- F3'H = Flavonoid 3'-hydroxylase
- OMT = O-Methyltransferase
- Glykosylierung erfolgt durch Vielzahl verschiedener Enzyme



Pharmazeutische Wirkung von Flavonoiden aus Kamille

- Apigenin:
 - Positive Effekte gegen Angst in Maus/Rattenstudien^[1]
 - Antioxidative und entzündungshemmende Effekte^[2,4]
- Quercetin: Krampflösende Wirkung^[3]
- Luteolin: Entzündungshemmende Effekte^[4]

[1] Nakazawa et al., 2003: 10.1248/bpb.26.474

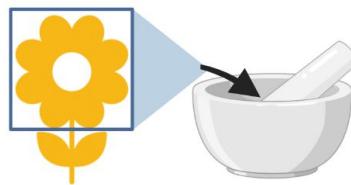
[2] <https://www.koehler-pharma.de/elements-of-life/pflanzliche-substanzen/apigenin-kamille-extrakt>

[3] <https://www.myrrhinil.de/myrrhinil-intest/kamille>

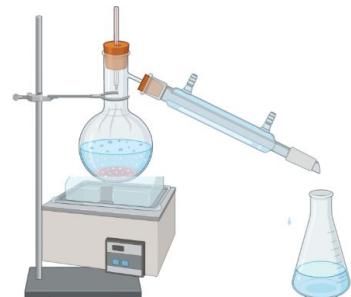
[4] Schilcher H.: Die Kamille, Handbuch für Ärzte, Apotheker und andere Naturwissenschaftler. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1987.

Bestimmung des Apigeningehalts

2 g pulverisiertes Blütenmaterial



↓
Metabolitextraktion



HPLC-Analyse:

Säule: Octadecylsilyl-Kieselgel

Mobile Phase A: Phosphorsäure, Wasser (0.5:99.5 v/v)

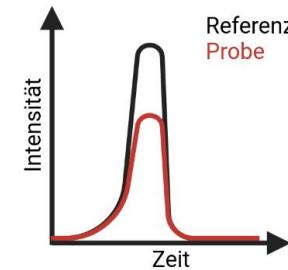
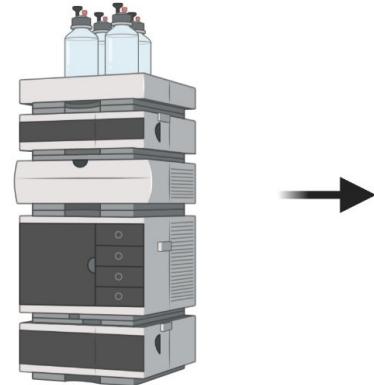
Mobile Phase B: Phosphorsäure, Acetonitril (0.5:99.5 v/v)

Zeit (Minuten)	Mobile PhaseA (% v/v)	Mobile PhaseB (% v/v)
0-9	75	25
9-19	75 -> 25	25 -> 75
19-24	25	75

Flussrate: 1 mL/min

Detektion: 340 nm

Injektion: 20 µL



Auswertung:

A_1 = Fläche unter Apigenin 7-glukosid Peak in Testlösung

A_2 = Fläche unter Apigenin 7-glukosid Peak in Referenzlösung

m_1 = Masse der eingesetzten Blüten

m_2 = Masse von Apigenin 7-glukosid in Referenzlösung

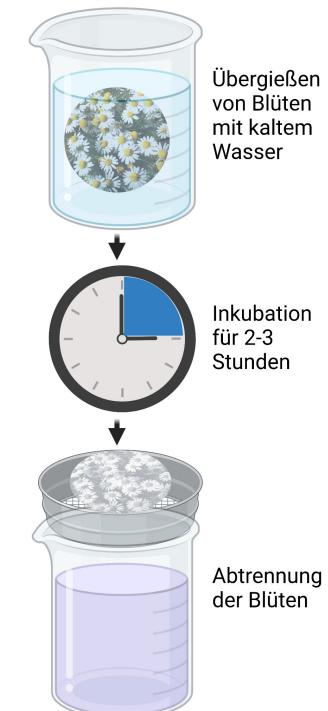
P = Prozentualer Apigenin 7-glukosid-Gehalt in Reagenz

Prozentualer Apigenin 7-glukosid-Gehalt:

$$\frac{A_1 \times m_2}{A_2 \times m_1} \times P \times 0,625$$

Schleimstoffe (Polysaccharide)

- Aufnahme von Wasser bildet Hydrokolloide
- Kamille enthält ca. 10% Schleimstoffe, hängt stark von Wachstumsbedingungen ab
- Wirkung:
 - Schutz der Haut gegen Reizungen
 - Schutz der Schleimhäute des Verdauungstrakts
- Temperatursensitivität erfordert Kaltauszug (Mazerat)
- swelling index = Zunahme von Volumen oder Gewicht bei Wasserzugabe (15.8 bis 80.8)



Optimierte Produktion

- Keimung ist unzuverlässig, Vermehrung am besten durch pikieren von Sämlingen
- Abstand der Pflanzen hat Einfluss auf Anzahl der Blüten
- Herbizid-Behandlung beeinflusst Metabolitgehalt (weniger Chamazulen)
- Blüten können von Pilzen befallen werden (*Aspergillus, Penicillium*)



<https://pxhere.com/de/photo/594052>



Verbesserung durch Forschung/Züchtung

- Verbesserte, maschinelle Beerntbarkeit:
 - 600 kg/ha Blütendrogenertrag angestrebt
 - Hohe Regenerationsfähigkeit nach erster und zweiter Pflücke
- Verbesserung des Inhaltsstoffgehalts:
 - ≥25% Matrinin/Chamaluzengehalt
 - Steigerung Apigeningehalt
- Geringe Anfälligkeit gegenüber pilzlichen Schaderregern
- Verbesserung der Arzneipflanzentrocknung



<https://pxhere.com/de/photo/1213604>

Warum ist Kamille so besonders?

- Gleiche Substanzen nicht in nah verwandten Arten
- Kombination von bestimmten Substanzen essentiell (Synergie)
- Observation bias (andere Arten viel weniger verwendet/untersucht)
- Überall und einfach anbaubar



https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Matricaria_recutita.jpg CC BY-SA 3.0

Zusammenfassung

- Biologie der Kamille und Unterscheidung von ähnlichen Arten
- Verwendung von Kamille (Entzündungen, Erkältungen, Hautreizungen, Magen-Darm-Probleme)
- Wichtige Inhaltsstoffe (Terpenoide, Flavonoide, Schleimstoffe/Kohlenhydrate)
- Extraktionsmethoden: Wasserdampfdestillation, Kaltauszug (Mazerat), Tee
- Ansätze/Ziele für Produktionsoptimierungen

Weiterführende Literatur

- Informationen zur Verbreitung: <https://www.gbif.org/species/8370958>
- Allgemeine Informationen & Metabolite: <https://dx.doi.org/10.4103/0973-7847.79103>
- Terpenoide: <https://doi.org/10.1073/pnas.1419547112>
- Flavonoide: <https://doi.org/10.1017%2Fjns.2016.41>
- Schleimstoffe: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.05.003>

Vielen Dank!

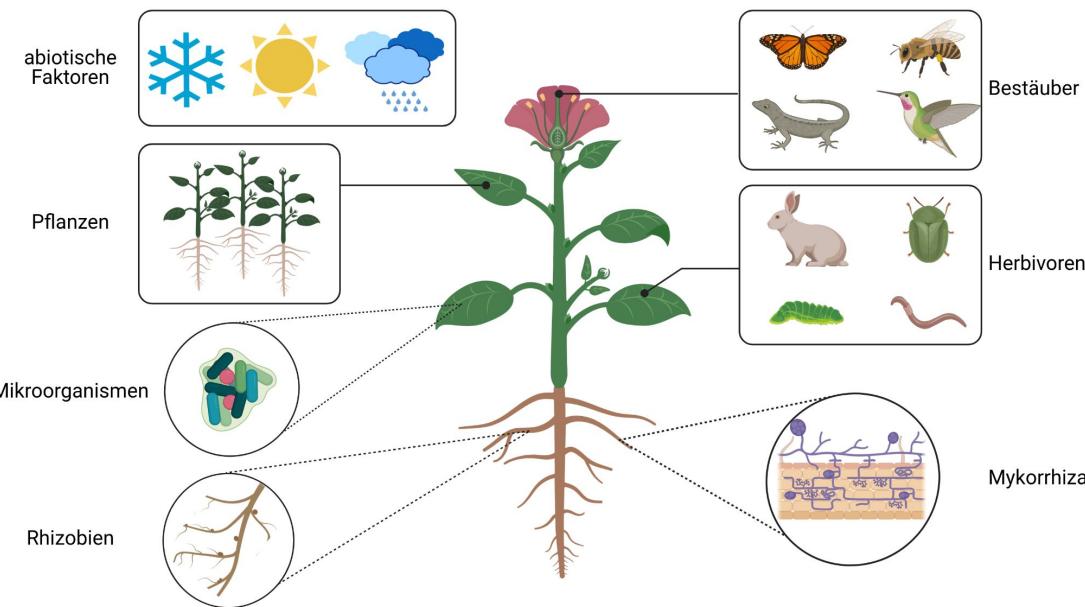


<https://lnk.tu-bs.de/O7LX1D>

Materialien unter CC BY 4.0 verfügbar (#OpenEducation)
Fragen, Feedback & mehr: b.pucker[a]tu-bs.de

Warum produzieren Pflanzen spezialisierte Metabolite?

- Proximate Ursache: Enzymatische Promiskuität
- Ultimate Ursachen:
 - (A)biotische Umwelt-Interaktionen
 - Co-evolution und Linien-spezifische Eigenschaften



Flavonole & Flavone

Naringenin-Chalcon

$\downarrow CHI$

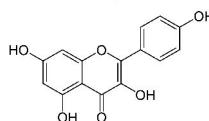
Naringenin-Flavanon

$\downarrow F3H$

Dihydrokaempferol $\xrightarrow{F3'H}$ Dihydroquercetin

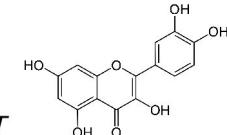
$\downarrow FLS$

Kaempferol



$\downarrow FLS$

Quercetin

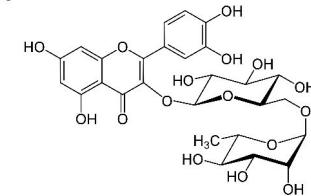


$\downarrow UF3GT$

Isoquercitrin

$\downarrow FRT$

Rutin



Diosmetin

\xleftarrow{OMT}

Luteolin

$\downarrow FNS$

Eriodictyol

$\xleftarrow{F3'H}$

Apigenin

$\downarrow FNS$

Naringenin

Naringenin-Chalcon

$\downarrow CHI$

Eriodictyol

$\downarrow FNS$

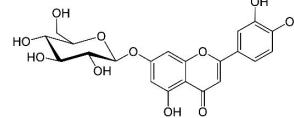
Luteolin

$\xleftarrow{F3'H}$

Apigenin

$\downarrow FNS$

Luteolinglykoside



Apigeninglykoside

$\downarrow FNS$

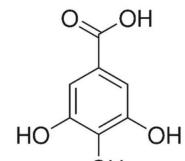
Apigenin

$\downarrow FNS$

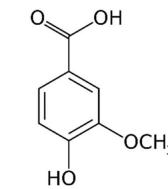
Naringenin



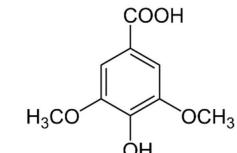
Phenolische Komponenten



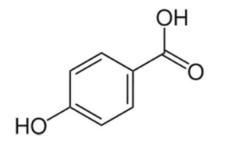
Gallic acid



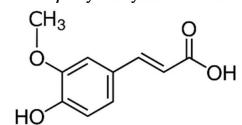
Vanillic acid



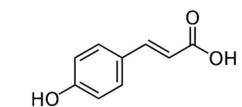
Syringic acid



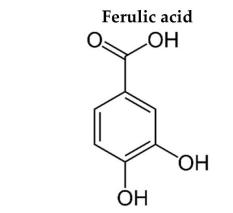
p-Hydroxybenzoic acid



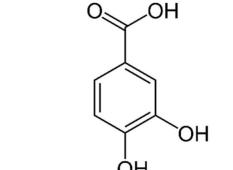
Caffeic acid



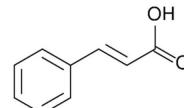
p-Coumaric acid



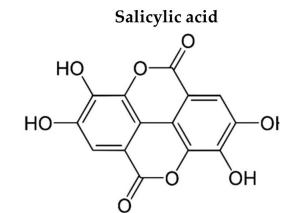
Ferulic acid



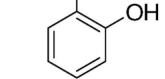
Protocatechuic acid



Cinnamic acid



Salicylic acid

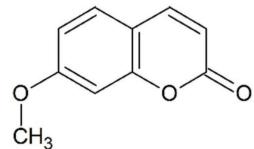


Ellagic acid

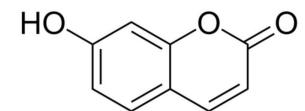
10.3390/life12040479



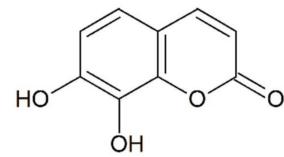
Cumarine



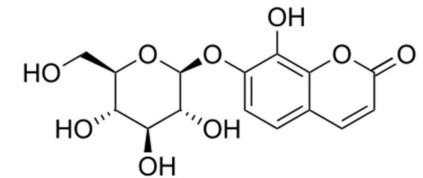
Herniarin



Umbelliferone



Daphnetin



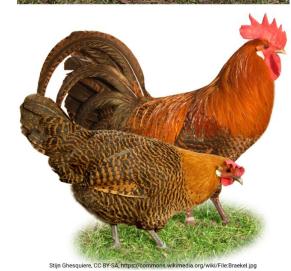
Daphnin

10.3390/life12040479



Behandlung von Tieren

- Kamillentee für Hunde und Katzen (Verdauung, Haut, Schleimhäute)
- Fütterung von Pferden mit Kamille zur Behandlung von Koliken (25-50 g pro Tag)
- Gegen kleine Entzündungen und Verdauungsprobleme bei Kaninchen (0,1-1g pro Tag)
- Gegen Entzündungen bei Hühnern (abgekühlten Tee 1:1 mit Trinkwasser mischen)
- Nicht Augen behandeln wegen Infektionsgefahr



<https://www.krauterie.de/kamille-hunde.html>
<https://www.masterhorse.de/>
<https://www.kaninchen-haltung.com>
<https://huehner-kraeuter.de/kamille-fuer-huehner-wie-gesund-ist-das/>