

## BIOLOGICKÁ AKTIVITA FLAVONIDŮ

Tůmová Lenka, Sigmundová Tereza

### Antioxidační aktivita

Nejlépe popsanou vlastností téměř každé skupiny flavonoidů je jejich schopnost působit jako antioxidanty. Buňky a tkáně v organismu jsou nepřetržitě ohrožovány poškozením způsobeným volnými radikály a reaktivními formami kyslíku (ROS), které vznikají při normálním metabolismu kyslíku nebo jsou vyvolány exogenním poškozením. Oxidační stres byl implikován v patogenezi valné většiny, ne-li všech lidských chorob a podílí se i na fyziologickém stárnutí organismu. Mechanismy, kterými volné radikály interferují s buněčnými funkcemi, nejsou plně pochopeny, ale pravděpodobně jedna z nejdůležitějších událostí je peroxidace lipidů, čímž dochází k poškození buněčné membrány. Toto buněčné poškození vede ke změně osmotického tlaku buňky, k otokům a nakonec ke smrti buněk. Volné radikály mohou dále přitahovat různé zánětlivé mediátory, což přispívá k celkové zánětlivé reakci a poškození tkání. Za normálních podmínek jsou ROS z buňky likvidovány enzymy jako je superoxiddismutáza (SOD), kataláza nebo glutathionperoxidáza (GSH), ale také endogenními neenzymatickými antioxidanty, jako je glutathion, kyselina askorbová a  $\alpha$ -tokoferol. Zvýšená produkce ROS během poranění a nemocí vede ke spotřebě a vyčerpání endogenních antioxidačních možností. Flavonoidy potom mohou mít aditivní antioxidační účinek<sup>1,2</sup>.

Antioxidační aktivita flavonoidů závisí na uspořádání funkčních skupin na základní chemické kostře. Konfigurace hydroxyly na kruhu B flavanu je nejdůležitějším faktorem pro vyloučení ROS, poněvadž vysoce reaktivní OH-skupina poskytuje volnému radikálu vodík a deaktivuje ho tak. Nově vznikající flavonoidní radikál je stabilní a méně reaktivní. Proces probíhá podle rovnice:  $F(OH) + R\bullet \rightarrow F(O\bullet) + RH^2$ .

Flavonoidy jsou silnými antioxidanty *in vitro*, ne vždy je však možno potvrdit jejich účinek v živém organismu, a to především v důsledku jejich rozsáhlého metabolismu. Obecně



EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

vzato vykazují metabolity flavonoidů nižší antioxidační aktivitu než jejich mateřské sloučeniny nebo nemají aktivitu žádnou<sup>1</sup>.

### **Antiflogistická aktivita**

Zánět je biologický proces probíhající v reakci na poškození tkáně, mikrobiální infekci či chemické dráždění. Zánět je iniciován migrací buněk imunitního systému z krevních cév a uvolněním mediátorů v místě poškození. Následuje uvolňování ROS a prozánětlivých cytokinů. Někteří zástupci flavonoidů významně ovlivňují funkci imunitního systému a zánět. Většina se uplatňuje při vychytávání volných radikálů, někteří (např. chrysin, kurkumin) působí inhibičně na enzymy prostaglandinové kaskády cyklooxygenázu (COX) a lipooxygenázu (LOX), které jsou zodpovědné za produkci prostaglandinů a leukotrienů jako mediátorů zánětu. Dalším možným protizánětlivým mechanismem flavonoidů je jejich schopnost inhibovat degranulaci neutrofilů<sup>3</sup>.

### **Protinádorová aktivita**

Nádorové buňky se od zdravých buněk liší nekontrolovatelnou proliferací a invazivním růstem. Příčinou je ztráta schopnosti odpovídat na signály způsobující buněčnou smrt (apoptózu). Studie naznačují, že přírodní flavonoidy jako kvercetin nebo apigenin mají inhibiční účinek na růst různých druhů rakovinných buněk. Přesné mechanismy odpovědné za protinádorový účinek flavonoidů však nejsou stále plně pochopeny. K antikarcinogenním aktivitám přispívá zmírnění oxidativního poškození, inaktivace karcinogenu, inhibice proliferace, podpora diferenciací, indukce zastavení buněčného cyklu a apoptózy<sup>4</sup>.

### **Antitrombotická aktivita**

Agregace trombocytů přispívá jak k chronickému rozvoji aterosklerózy, tak k akutní tvorbě trombů, následované embolizací zúžených tepen. Vybrané flavonoidy, jako je kvercetin, myricetin a katechiny, jsou účinnými inhibitory agregace destiček. Antitrombotický účinek



EVROPSKÁ UNIE  
Evropské strukturální a investiční fondy  
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

fenolových, flavonoidních sloučenin je dán především zmíněným ovlivněním agregace krevních destiček, dále snížením syntézy protrombotických mediátorů, snížením exprese adhezních molekul a možná i ovlivněním tvorby NO cévním endotelem<sup>5</sup>.

### **Venoprotektivní aktivita**

Rutin je flavonoid s protiedémovým (snižuje propustnost kapilár) a protizánětlivým účinkem. Dobře doložené venoprotektivní působení vykazuje i diosmin nebo hesperidin. V léčbě žilní nedostatečnosti se využívají kombinované přípravky s obsahem těchto flavonoidů (Detralex)<sup>6</sup>.

### **Estrogenní aktivita**

Jak již bylo zmíněno, isoflavonoidy mohou působit na estrogenní receptory na základě chemické podobnosti estrogenům. V přírodě jsou velmi úzce lokalizované do čeledi Fabaceae (bobovité), kam náleží např. sója luštinatá (*Glycine max*). Přesto je však jejich význam dalekosáhlý, disponují řadou biologických aktivit, které mohou být pro lidský organismus prospěšné (estrogenní účinek). Jejich uplatnění v organismu závisí na fyziologickém stavu organismu, stáří, rase a dalších faktorech<sup>7</sup>.

Isoflavonoidy jako přírodní estrogény se na rozdíl od savčího estradiolu, který má afinitu hlavně k receptorům ER $\alpha$  přítomných v prsní a děložní tkáni, váží především na ER $\beta$ , které se nacházejí v kostech a epitelu krevních kapilár. Jejich působení je výraznější u žen v menopauze, u kterých je omezeno působení endogenních ženských hormonů. Prostřednictvím ovlivnění estrogenových receptorů působí stimulačně na kostní tkáň a uplatňují se tak v prevenci osteoporózy. Mají příznivý vliv na kardiovaskulární systém, kde zabraňují rozvoji aterosklerózy díky schopnosti snižovat hladiny LDL cholesterolu v krvi a inhibici lipoxygenázy. Dále snižují riziko hormonálně závislých nádorů jako je např. karcinom prsu. Řada studií prokázala, že u žen v jihovýchodní Asii je obecně nižší výskyt klimakterického syndromu, osteoporózy a kardiovaskulárních chorob. Je tomu tak pravděpodobně z důvodu konzumace potravin s vysokým obsahem fytoestrogenů, především sóji, v této oblasti. Mezi



známé zástupce fytoestrogenů z řad isoflavonoidů patří biochanin, daidzein, genistein a glycitein<sup>8</sup>.

## OSUD FLAVONOIDŮ V ORGANISMU

Vzhledem k širokému rozšíření, vysoké koncentraci v rostlinách a množství biologických účinků flavonoidů stále více roste zájem o jejich studium. Zatím je však známo poměrně málo informací o tom, jak a v jakém množství jsou flavonoidy vstřebávány ze střeva, jak jsou metabolizovány a vylučovány z organismu.

Absorpce flavonoidů uvolněných z potravy žvýkáním závisí na jejich fyzikálně chemických vlastnostech, jako je velikost molekuly, konfigurace, lipofilita, rozpustnost a acidobazické vlastnosti. Glykosidy jsou považovány za příliš hydrofilní na to, aby byly absorbovány z tenkého střeva pasivní difuzí. Hydrolytické štěpení na aglykon a cukernou složku začíná nejspíš již v ústní dutině za katalýzy glukosidáz ve slinách, pokračuje účinkem enzymů pankreatických šťáv a tenkého střeva. Aglykony mají lipofilnější charakter a procházejí přes střevní membránu difuzí. Hydrolýza sacharidové složky však není nutnou podmínkou absorpce všech flavonoidů. V případě, že cukernou složku tvoří glukózový zbytek, může dojít k transportu celého glykosidu do střevního lumen pomocí Na<sup>+</sup> závislého glukózového přenašeče (SGLT-1).

Významný podíl přijatých flavonoidů je v tlustém střevě metabolizován pomocí střevních bakterií, jež mají schopnost hydrolyzovat glykosidy a současně mohou degradovat uvolněné aglykony na menší molekuly, jako jsou fenolické a aromatické kyseliny, které se poté mohou stát biologicky dostupnými<sup>2,9,10</sup>.

Po absorpci jsou flavonoidy vázány na albumin transportovány krví do jater, kde podléhají fázi I a II metabolizace. Fáze I zavádí do molekuly polární skupiny a připravuje ji pro další fázi - konjugaci. Uplatňuje se zejména oxidace pomocí CYP 450-monooxygenázového systému, dále redukce nebo hydrolýza. Přírodně se vyskytující flavonoidy již většinou polární



skupiny obsahují, proto jsou rovnou glukuronidovány, sulfatovány nebo konjugovány s glycinem. Takto konjugované polární molekuly mohou být vyloučeny z organismu močí ledvinami<sup>11</sup>.

#### Literatura

1. NIJVELDT R., NOOD J. E., HOORN D., et al.: Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 74(4), 418-425
2. KUMAR S., PANDEY A. K.: Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*. 2013; 1-16
3. ZEINALI M., REZAAE S. A., HOSSEINZADEH H.: An overview on immunoregulatory and anti-inflammatory properties of chrysin and flavonoids substances. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; 92, 998-1009
4. SAK K.: Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. *Pharmacognosy Reviews*. 2014; 8(16), 122
5. FAGGIO C., SUREDA A., MORABITO S., et al.: Flavonoids and platelet aggregation: A brief review. *European Journal of Pharmacology*. 2017; 807, 91-101
6. KARETOVÁ D., BULTAS J.: Postavení venotonik v léčbě chronické žilní insuficience. *Remedia*. 2007; 17, 263–269
7. OPLETAL L.: Přírodní látky a jejich biologická aktivita. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum. 2016; 430-516
8. SLÍVA J.: Isoflavony v současné medicíně. *Edukafarm*. 2006; 26-27
9. RAYMOND B. KELLER.: Flavonoids biosynthesis, biological effects and dietary sources. New York: Nova Science Publishers. 2009; 5-22
10. SLANINA J., TÁBORSKÁ E.: Příjem, biologická dostupnost a metabolismus rostlinných polyfenolů u člověka. *Chemické listy*. 2004; 98, 239 – 245
11. CASSIDY A., MINIHANE A.M.: The role of metabolism (and the microbiome) in defining the clinical efficacy of dietary flavonoids. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017; 105(1), 10-22

