

# Flavonoidi

## Flavonoids

Nina Kočevar, Igor Glavač, Samo Kreft

**Povzetek:** Flavonoidi so rastlinski sekundarni metaboliti, ki jih v telo vnašamo kot normalne sestavine hrane, lahko pa imajo tudi močne biološke učinke. Članek predstavlja kratek pregled najpomembnejših značilnosti flavonoidov, ki sega od njihove kemijske razvrstitve in biosinteze do farmakoloških lastnosti in terapevtske uporabe. Poudarjen je tudi toksikološki vidik čezmernega vnosa teh spojin.

**Ključne besede:** flavonoidi, biosinteza flavonoidov, farmakologija

**Abstract:** Flavonoids are plant secondary metabolites that represent common dietary components with many potent biological properties. In this article, a short overview of the most important characteristics of flavonoids is presented, from chemical classification and biosynthesis to pharmacological action and therapeutic use. Additionally, a toxicological aspect of excessive flavonoid intake is emphasized.

**Keywords:** flavonoids, flavonoid biosynthesis, pharmacology

## 1 Uvod

Flavonoidi so rastlinski sekundarni metaboliti. Nekateri dajejo rumeno, rdečo in modro barvo cvetovom, sadežem in listom. Njihove vloge v rastlinah so zelo različne: privabljajo opraševalce, regulirajo rast, inhibirajo bakterijske in virusne encime ter ščitijo pred žarki UV-B (1, 2, 3).

Najpomembnejši viri flavonoidov so sadje (plodovi citrusov, šipek, marelice, češnje, grenivke, črni ribez, borovnice, jabolka), zelenjava (čebula, zeleni poper, brokoli, paradižnik, špinača), listi zelenega čaja, soja, med, rdeče vino in zdravilne rastline (ginko, pegasti badelj, šentjanževka in glog) (4, 5). Ocenjujejo, da lahko z normalno, zdravo prehrano dnevno v organizem vnesemo tudi do 2 g flavonoidov (2).

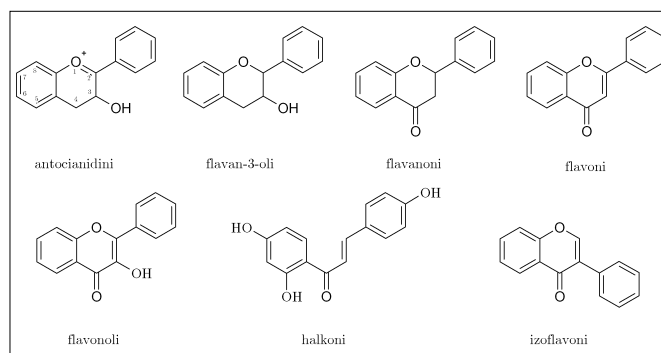
Zaradi dokazanih ugodnih učinkov prehrane, bogate s flavonoidi, na številne patološke procese (6) so flavonoidi pogosta sestavina prehranskih dopolnil. Pri tem je potrebno poudariti, da imajo te spojine v prevelikih koncentracijah tudi toksične učinke. Na tržišču namreč najdemo prehranska dopolnila, ki vsebujejo posamezne spojine (na primer kvercetin) tudi v 10- do 20-krat večjih količinah, kot bi jih sicer dnevno dobili s prehrano, zato je pri dolgotrajnejši uporabi pripravkov s flavonoidi potrebna pazljivost.

## 2 Kemizem

Glede na kemijsko zgradbo aglikonskega dela flavonoide razdelimo na 7 skupin (slika 1) (1):

- antocianidini (cianidin, pelargonidin),
- flavanole in proantocianidini (epikatehin, katehin),
- flavanone (hesperidin, naringenin),
- flavone (apigenin, luteolin),
- flavonole (kemferol, kvercetin, miricetin),
- halkone (butein, izolikviritigenin) in
- izoflavone (formononetin, genistein).

Flavonoidi so v naravi zelo pogosto kot glikozidi (1). Zaradi glikoziliranja so vodotopni in jih v celici najdemo v vakuolah (7). Sladkorni del je



Slika 1: Kemijske zgradbe flavonoidnih aglikonov

Figure 1: Chemical structures of flavonoid aglycons

lahko mono-, di- ali trisaharid, ki vsebuje molekule glukoze, galaktoze, aloze, apioze, arabinoze, ramnoze, ksiloze, glukuronske ali galakturonske kisline. Hidroksilne skupine sladkorjev so lahko zaestrene z alifatskimi (ocetno, malonsko) ali aromatskimi kisljinami (galno, benzojsko, *p*-kumarno) ter redko tudi z žveplovo (VI) kislino (1).

Najpogosteje gre za *O*-glikozide, ki imajo glikozilirano hidroksilno skupino na mestih 3 in 7. Redkeje najdemo *C*-glikozide, pri katerih nastane vez med sladkorjem in ogljikom na mestih 6 ali 8 (1).

## 3 Biosinteza

Flavonoidi predstavljajo zelo obsežno skupino struktur (poznamo že okrog 5000 spojin), katerih nastanek obsega dve pomembni biosintezni poti – šikimatno in malonatno. V šikimatni poti nastanejo cimetna kislina in njena derivata (*p*-kumarna in kavna kislina) in jo lahko opredelimo kot predstopnjo, ki preko malonatne poti vodi do nastanka flavonoidov. Potek malonatne poti, ki vključuje sodelujoče encime in prikazuje različne vrste flavonoidov, podrobneje prikazujejo slike 2, 3 in 4 (1, 8, 9, 10, 11).



peroksinitrilnega radikala. Poleg tega so za kvercetin, silibin in luteolin dokazali tudi, da inhibirajo ksantin-oksidozo, ki je odgovorna za nastanek superoksidnih radikalov (12).

#### 4.1.2 Protivnetno delovanje

Protivnetno delovanje flavonoidov je posledica njihovega vpletanja v metabolizem arahidonske kisline (3, 12). Za nekaj flavonoidov, kot so na primer hibifolin, hipolaetin, levkocianidol in santin, so ugotovili, da inhibirajo encima ciklooksigenazo in 5-lipoksigenazo ter preprečijo nastajanje prostaglandinov in levkotrienov (12, 13, 14).

Drugi mehanizem protivnetnega delovanja poteka preko inhibicije citosolnih in membranskih tirozin-kinaz, ki so odgovorne za regulacijo celične rasti in proliferacije, domnevajo pa, da pride tudi do zmanjšane degranulacije nevtrofilcev (12). Na ta način se zmanjša njihov vpliv pri vnetni reakciji.

#### 4.1.3 Delovanje na krvnožilni sistem

Ena od najpomembnejših lastnosti nekaterih flavonoidov je t. i. venoaktivnost – sposobnost, da zmanjšajo krhkost in permeabilnost kapilar. Gre za posledico inhibicije encima katehol-O-metiltransferaze, zaradi česar se poveča koncentracija kateholaminov (1). Poleg tega inhibirajo tudi izločanje, adhezijo in agregacijo trombocitov (na primer izobavahalkon in luteolin), kar je povezano z inhibicijo cAMP-fosfodiesteraze (1, 3). Zaradi antioksidativnih lastnosti preprečujejo oksidacijo LDL (na primer gosipetin in miricetin) in s tem pomembno zmanjšajo razvoj aterosklerotičnih sprememb (3, 12).

#### 4.1.4 Protitumorno delovanje

K protitumornem delovanju flavonoidov bi lahko prispevale njihove antioksidativne lastnosti (12), vendar zanesljivih rezultatov še ni. Izolirali so številne flavonoide, kot so na primer apigenin, nobiletin ali viteksikarpin, za katere so dokazali citotoksično delovanje na rakave celice (3). Poleg tega domnevajo, da flavonoidi zavirajo proces tumorske angiogeneze, pri čemer verjetno igra pomembno vlogo inhibicija protein-kinaz (protein-kinaze C in protein-tirozin-kinaze) (12, 15, 16).

#### 4.1.5 Estrogeno delovanje

Najpomembnejša skupina flavonoidov z estrogenimi lastnostmi so izoflavoni (3). Gre za spojine, ki delujejo kot agonisti na estrogenskih receptorjih, nekateri v podobnih koncentracijah kot fiziološki hormoni. Količine teh flavonoidov, ki jih dobimo z normalno prehrano, so premajhne, da bi dosegli biološke učinke, kar pa ne velja za vegetarijance. Mnenja o učinkovitosti in pozitivnem delovanju izoflavonov so med strokovnjaki deljena, na tržišču pa že obstajajo prehranska dopolnila s temi spojinami, ker je trženje prehranskih dopolnil urejeno z mnogo manj strogimi predpisi kot trženje zdravil.

#### 4.1.6 Inhibicija encimov

Poleg že omenjenih encimov so za nekatere flavonoide dokazali, da inhibirajo še številne druge: histidin-dekarboksilazo (kvercetin in naringenin), elastazo (elagitanini), hialuronidazo (flavoni in proantocianidini), aldoza-reduktazo (kvercitrin in metoksiflavoni) (1). Preprečijo aktivacijo komplemента, s čimer zmanjšajo adhezijo vnetnih celic na endotelij in oslabijo vnetni odgovor. Dokazali so inhibicijo

NADH-oksidade z evpatorinom, robinetinom in ramnetinom (3).

Raziskovalci navajajo še številne druge lastnosti posameznih flavonoidov, kot so protibakterijsko, protivirusno, spazmolitično, hepatoprotektivno, anksiolitično, diuretično in analgetično delovanje (1, 3, 12).

#### 4.1.7 Toksikologija

V poskusih *in vitro* so dokazali, da nekateri flavonoidi v večjih koncentracijah delujejo mutageno in genotoksično (na primer kvercetin, miricetin in naringenin) (17). Domnevajo, da je to posledica njihovega prooksidativnega delovanja in inhibicije topoizomeraze II. Ugotovili so tudi učinke genisteina, kemferola, kvercetina in naringenina na hormonski sistem, saj inhibirajo ključne encime v sintezi ščitničnih hormonov (17). S tem povzročijo zmanjšanje produkcije ščitničnih hormonov in posledično povečanje žleze. Pri izbiri prehranskih dopolnil, v katerih se nahajajo povečane koncentracije določenih flavonoidov, moramo biti zato previdni, kar še posebno velja za otroke in nosečnice, saj flavonoidi prehajajo placento.

#### 4.1.8 Terapevtska uporaba

Najpomembnejše indikacije za uporabo rastlin s flavonoidi so zdravljenje insuficience venskih in limfnih žil ter akutnih hemoroidov in zmanjševanje krhkosti kapilar (1). V te namene uporabljamo pripravke, ki vsebujejo citrusne flavonoide in rutin iz ajde. Omeniti pa moramo tudi rastline, pri katerih flavonoidi pomembno prispevajo k delovanju: ginko, kamilica, njivska preslica, pegasti badelj, rman in šentjanževka (1).

### 5 Sklep

Flavonoidi so rastlinski sekundarni metaboliti, ki jih najdemo v sadju, zelenjavi, zelenem čaju, soji, medu, rdečem vinu in nekaterih zdravilnih rastlinah. Te spojine imajo številne dokazane biološke učinke, med drugim antioksidativno in nekatere tudi estrogeno delovanje, zaradi česar so pogosta sestavina prehranskih dopolnil. Potrebno pa je poudariti, da imajo v večjih odmerkih tudi toksične učinke in je zato pri dolgotrajnejši uporabi potrebna pazljivost.

### 6 Literatura

1. Bruneton J. Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants; Lavoisier Publishing, 1999: 309-368.
2. Havsteen BH. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther* 2002; 96 (2-3): 67-202.
3. Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry* 2000; 55 (6): 481-504.
4. Hodek P, Trefil P, Stiborová M. Flavonoids – potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem Biol Interact* 2002; 139 (1): 1-21.
5. Lotito SB, Frei B. Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon? *Free Radic Biol Med* 2006; 41(12): 1727-1746.
6. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr* 2004; 134 (12 Suppl): 3479S-3485S.
7. Day AJ, DuPont MS, Ridley S et al. Deglycosylation of flavonoid

- and isoflavonoid glycosides by human small intestine and liver  $\alpha$ -glucosidase activity. *FEBS Letters* 1998; 436 (1): 71-75.
8. Winkel-Shirley B. Biosynthesis of flavonoids and effects of stress. *Curr Opin Plant Biol* 2002; 5 (3): 218-223.
  9. Koes R, Verweij W, Quattrocchio F. Flavonoids: a colorful model for the regulation and evolution of biochemical pathways. *Trends Plant Sci* 2005; 10 (5): 236-242.
  10. Pietrowska-Borek M, Stuiblé HP, Kombrink E et al. 4-coumarate:coenzyme A ligase has the catalytic capacity to synthesize and reuse various (di)adenosine polyphosphates. *Plant Physiol* 2003; 131 (3): 1401-1410.
  11. Jung W, Yu O, Cindy Lau SM et al. Identification and expression of isoflavone synthase, the key enzyme for biosynthesis of isoflavones in legumes. *Nature Nat Biotechnol* 2000; 18 (2): 208-212.
  12. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DEC et al. Flavonoids: a review of probable mechanisms of actions and potential applications. *Am J Clin Nutr* 2001; 74 (4): 418-425.
  13. Ferrandiz ML, Alcaraz MJ. Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids. *Agents Actions* 1991; 32 (3-4): 283-288.
  14. Laughton MJ, Evans PJ, Moroney MA et al. Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. Relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. *Biochem Pharmacol* 1991; 42 (9): 1673-1681.
  15. Komori A, Yatsunami J, Okabe S et al. Anticarcinogenic activity of green tea polyphenols. *Japan J Clin Oncol* 1993; 23 (3): 186-190.
  16. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem* 1987; 262 (12): 5592-5595.
  17. Skibola CF, Smith MT. Potential health impacts of excessive flavonoid intake. *Free Radic Biol Med* 2000; 29 (3-4): 375-383.

