

Chemia i farmacja bliżej natury, czyli jak przedłużyć życie w zdrowiu

Iwona WAWER – Wydział Farmaceutyczny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Zakład Chemii Fizycznej, Warszawa

Prosimy cytować jako: CHEMIK 2010, 64, 4, xx-xx

Chemia na straży naturalnych zasobów i czystego środowiska

Chemia XX wieku dała nam antybiotyki i środki konserwujące – oręż w walce z infekcjami. Dzięki nawozom sztucznym, pestycydom i herbicydom oddaliło się widmo głodu, dzięki chemii spożywczej półki supermarketów uginają się pod setkami produktów doskonale zakonserwowanych i opakowanych. Jednak w XXI wieku coraz wyraźniej widać, że z niektórych dróg musimy zawrócić, bo nadmierna chemizacja żywności i otoczenia może nas zniszczyć. Wszystkie wielkie cywilizacje przeżywały okres świetności, a potem upadały, bo wyczerpywały się zasoby środowiska. Czy naszą czeka to samo? Problem w tym, że nasza ma charakter globalny. Nie ma dokąd odejść, aby zacząć od nowa. Musimy po sobie sprzątać i nie eksploatować natury w sposób rabunkowy. Mamy jednak przewagę nad przodkami: to nauka i technika. Chemia musi monitorować procesy w środowisku oraz znacznie lepiej wykorzystywać naturalne zasoby. Wiedząc, że plastikowe butelki i torby będą się rozkładać przez setki lat – rozwijamy produkcję polimerów biodegradowalnych. Mamy do dyspozycji czułe metody analityczne – wiemy, których mikroskładników brakuje w glebie i żywności, a które są w nadmiarze, co odbija się na naszym zdrowiu.

Nowe opcje: medycyna personalna i żywieniowa

W Polsce rośnie spożycie leków, z czego cieszą się firmy farmaceutyczne. Jednak patrząc obiektywnie, nie ma powodów do radości. Jest to dowód słabej kondycji zdrowotnej społeczeństwa, a również nieracjonalnego sposobu leczenia. Medycyna zaczyna zauważać, że stosowanie większych ilości leków wcale nie leczy lepiej. Przeciętny senior bierze 4-6 różnych leków, których metabolizowanie obciąża jego wątrobę i nerki. Tymczasem, przyszłością medycyny nie jest tykanie coraz większej liczby tabletek ordynowanych przez gastrologa, kardiologa, neurologa, itp. Przyszłością jest profilaktyka, zwrócenie uwagi na człowieka w środowisku, na jego dietę i sposób życia. Koniecznością jest zintegrowanie opieki medycznej i rozwój opieki farmaceutycznej. Nowy paradygmat to medycyna personalna. W przyszłości, w razie choroby dostaniemy niewielką dawkę substancji leczniczej, podaną selektywnie do chorego organu, „skrojoną” specjalnie dla naszego organizmu i dopasowaną do naszych genów. Nadzieja medycyny to zabawy, terapeutyczne przeciwciała monoklonalne, których era dopiero się rozpoczyna [1]. Nowym podejściem jest też medycyna żywieniowa. Mimo ogromnych nakładów finansowych na opiekę zdrowotną, utrzymuje się wysoka śmiertelność z powodu chorób będących konsekwencją wieloletniej złej diety. Medycyna żywieniowa stosuje witaminy, minerały i inne bioaktywne składniki odżywcze zarówno w ilościach fizjologicznych, jak i farmakologicznych. Wykorzystuje aminokwasy, niezbędne kwasy tłuszczowe, probiotyki, błonnik pokarmowy. Wzrasta zainteresowanie metabolitami roślin, takimi jak związki polifenolowe (flawonoidy), karotenoidy, tokoferole, które są potrzebne zarówno jako składniki pożywienia jak i leki.

Tropem antyoksydantów

Życie, to kontrolowany proces spalania. Z wdychanego tlenu w organizmie powstaje woda, ale w kolejnych etapach redukcji powstają też wolne rodniki i reaktywne formy tlenu, np. nadtlenek wodoru. Proces oddychania komórkowego kontrolują wprawdzie odpowiednie enzymy, ale część rodnikowych produktów „wymyka się spod kontroli” i powoduje uszkodzenia DNA, białek i lipidów. Wg „wolnorodnikowej teorii starzenia się”, właśnie te uszkodzone biomolekuły są przyczyną rozwoju chorób oraz starzenia się organizmu. Jak więc przedłużyć życie w zdrowiu? Unikać stresu oksydacyjnego, czyli sytu-

acji, w których w organizmie powstaje więcej rodników niż normalnie (tj. palenia papierosów, ekspozycji na ultrafiolet, stanów zapalnych), a także dostarczać antyoksydanty wraz z dietą. Przed utlenianiem i uszkodzeniem przez promieniowanie słoneczne bronią się też rośliny. Nie móc uciec w cień, musiały wytworzyć związki absorbujące ultrafiolet i likwidujące wolne rodniki. Zatem naszą szansą na zdrowe i długie życie jest skorzystanie z bogactwa antyoksydantów w świecie roślin.

Przemysł farmaceutyczny poszukuje nowych roślin leczniczych, których związki aktywne mogą służyć jako punkt startowy do stworzenia optymalnych struktur nowych leków. Inspiracją może być tradycyjny sposób leczenia, lokalne ziołolecznictwo, a nawet praktyki szamana. Wybraną roślinę poddaje się szczegółowym testom. W czasie skaningowych procedur, pozwalających na sprawdzenie właściwości nawet kilku tysięcy próbek dziennie, często odkrywano nowe związki lub interesujące właściwości już znanych. Wiele tradycyjnych zastosowań potwierdzili w ten sposób biochemicy z laboratoriów farmaceutycznych. Warto przypomnieć, że większość aktualnie stosowanych leków pochodzi z surowców roślinnych: aspiryna z kory wierzby, morfina z maku, chinina z kory chinowca.

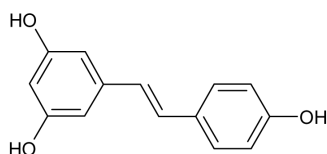
Nie można oczywiście uzależniać produkcji leku od zbierania dziko rosnących roślin; można je uprawiać na plantacjach, ale i to jest ryzykowne. Należy więc opracować syntezę bioaktywnych związków. Jest to duże wyzwanie dla chemii. Wiele z nich ma centra chiralne, a synteza musi być stereoselektywna. Enancjomery mogą mieć różną aktywność biologiczną, a nawet dawać efekty toksyczne.

Co kryją szuflady w laboratoriach farmaceutycznych? Resweratrol

Resweratrol jest fitoaleksyną; rośliny wytwarzają go w odpowiedzi na stres, skałeczenie, infekcję, silny UV. Nadaje odporność i działa grzybobójczo; większe jego ilości produkują rośliny z plantacji organicznych. Jest go 100-krotnie więcej w liściach winogron niż w owocach, znaleziono go też w czerwonym winie. Na południu Europy, gdzie pije się czerwone wino odnotowuje się mniej zawałów serca, pomimo wysokiego spożycia tłuszczów. Efekt ten nazwano „francuskim paradoksem”, a wyniki badań opublikowane w 1993 r. były później szeroko komentowane. Uważano, że związki przyczyniające się do ochrony przed miażdżycą i chorobami serca, to resweratrol i antocyjaniny. Ilości resweratrolu w winogronach są b. małe i silnie zależą od klimatu, opadów, rocznika wina. Np. w kalifornijskim winie z 1989 r. było 0,09 mg/l resweratrolu, ale w winie z 1994 r. aż 8,9 mg/l. Bardzo duże różnice są też w zawartości innych związków polifenolowych, takich jak antocyjaniny czy taniny. Czerwone wino wybrane do eksperymentów *in vivo* musiało zawierać określoną ilość resweratrolu. Pierwsze oznaczenia pokazywały jednak, że po wypiciu tego wina, we krwi nie ma resweratrolu. W 1997 r. ukazała się praca [2] sugerująca, że gwiazda resweratrolu, jako związku o działaniu przeciwmiażdżycowym, gaśnie (**Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone?**). Jednak później, po dokładniejszych oznaczeniach, znaleziono go w ilości 100 nM do 1 mikromola. Czy takie małe stężenie może dawać efekty pro-zdrowotne? Przegląd badań pokazuje, że tak. Resweratrol działa korzystnie, uczestniczy w wielu biochemicznych mechanizmach związanych z funkcjonowaniem układu krążenia. Przeciwdziała agregacji płytek krwi w stężeniu 1 mcM, poprawia funkcję śródbłonka naczyń, stymuluje enzym syntazę tlenu azotu (eNOS) i wydzielanie NO. Przedłuża życie (muchom i myszom).

Duże nadzieje wiąże się z resweratrolem, jako potencjalnym lekiem przeciwnowotworowym [3]. Oksydacyjne uszkodzenia lipidów, czy DNA, to wspólny mechanizm początkujący zarówno miażdżycę jak

i zmiany nowotworowe. Intensywne badania prowadzone w ostatnich latach koncentrowały się nad wyjaśnieniem działania pro- i antyoksydacyjnego, a także cytotoksyczności i indukowania apoptozy.



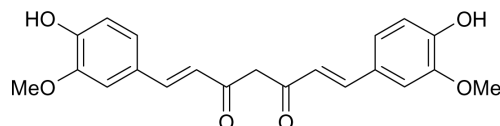
Rys. 1. Resweratrol

Wykonano syntezę pochodnych resweratrolu z różnie podstawionymi grupami OH (3,4,5-trihydroksy, 3,4,4'-trihydroksy, 4,4'-dihydroksy, 3,5-dihydroksy, 2,4-dihydroksy). Interesujące, że związki, które są efektywnymi antyoksydantami stają się prooksydantami w obecności jonów Cu (II) i indukują uszkodzenia DNA. Najbardziej aktywne są pochodne orto-dihydroksy, które mogą tworzyć kompleksy typu chelatów. Fakt, że antyoksydant staje się prooksydantem nie musi być zagrożeniem dla organizmu. Wręcz przeciwnie, działanie prooksydacyjne jest istotne w niszczeniu nowotworu i indukowaniu apoptozy, a pochodne orto-dihydroksy okazały się silnie cytotoksyczne wobec komórek nowotworowych. Resweratrol indukuje apoptozę komórek raka wątroby, ale nie działa tak na normalne limfocyty we krwi. Jednak jak odróżniane są komórki „normalne” od „nowotworowych”? W normalnych komórkach o niskim stężeniu miedzi, resweratrol i jego pochodne działają jako antyoksydanty, likwidują nadmiar rodników, co zmniejsza liczbę uszkodzeń DNA i ryzyko powstania raka. Natomiast, komórki nowotworowe mają znacznie wyższy poziom miedzi niż normalne; łatwy transfer elektronów generuje wolne rodniki o silnych właściwościach utleniających. Powstaje stres oksydacyjny, który jest korzystny, bo niszczy komórkę nowotworową. Związki orto-dihydroksy, które wykazują większą aktywność przeciwnowotworową niż resweratrol, są interesujące jako wyjściowe struktury potencjalnych leków.

Kurkumina

Kurkuma (*curry*), to suszone, zmielone kłącze *Curcuma longa*. W krajach południowo-wschodniej Azji jest używana od ponad 4000 lat, a jej konsumpcję oszacowano na ok. 1,5 g dziennie na osobę. Ta żółta przyprawa ma olejki eteryczne oraz związki polifenolowe, kurkuminoidy, wśród których dominuje kurkumina. Kurkumina ma działanie immunomodulujące, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, a nawet przeciwdepresyjne. Niestety, słabo się wchłania do krwioobiegu, w organizmie jest obecna w ilościach rzędu nanogramów. Jej wchłanianie jest lepsze w obecności pieprzu lub ostrej papryki [4]. U zdrowych ochotników, którzy dostali po 2 g kurkuminy, jej stężenie w płazmie krwi było mniejsze niż 10 ng/ml. Jaki jest mechanizm działania przeciwzapalnego? Okazało się, że kurkumina hamuje aktywność cyklooksygenazy COX-2 [5, 6], wpływa na system enzymów cytochromu P-450 oraz enzymy fazy II (S-transferazy glutationowe, GST). Kurkumina jest związkiem modulującym aktywność komórek T, makrofagów, neutrofilii i ekspresję pro-zapalnych cytokin. Te właściwości kurkuminy mogą znaleźć praktyczne zastosowania. Jednak zanim powstanie lek przeciwzapalny przydatny w chorobach reumatoidalnych, osobom, które mają problem z bolącymi stawami można doradzić częste i obfite używanie kurkumy jako przyprawy. Można też mieć nadzieję, że kurkumina, lub jej pochodna z grupy kurkuminoidów, będzie lekiem przeciwnowotworowym. Kliniczne badania fazy I przeprowadzone w 2000 r. na Tajwanie [7], grupie pacjentów z różnymi nowotworami (skóry, pęcherza, żołądka) podawano kurkuminę, zaczynając od 0,5 g dziennie. Dawkę zwiększano do 8, a nawet 12 g bez objawów toksyczności. Kurkumina hamuje angiogenezę, czyli powstawanie naczyń krwionośnych odżywiających nowotwór, a mechanizm jej działania [8] okazał się dość złożony.

W modelowaniu molekularnym cząsteczki kurkuminy [9] problemem jest ustalenie, która struktura jest prawdopodobna jako ligand wiążący się z receptorami (np. COX-2). Oprócz pokazanej na schemacie konformacji *cis*-keto, możliwe i korzystniejsze energetycznie jest położenie *trans* obu grup C=O, choć uniemożliwia to powstanie formy enolowej. Forma enolowa daje możliwość delokalizacji elektronów pomiędzy obydwooma pierścieniami aromatycznymi,



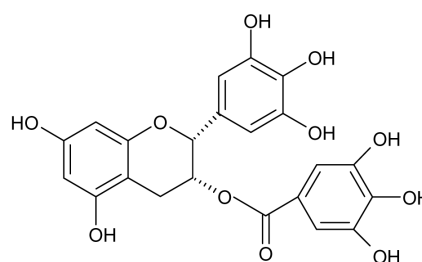
Rys. 2. Kurkumina

stabilizując powstające rodniki fenoksyłowe. Wzrost aktywności antyoksydacyjnej można osiągnąć syntetyzując pochodną bez grupy metylowej, ale związek z dwoma grupami OH staje się bardziej wrażliwy na autooksydację.

Galusan epigalokatechiny

Tradycja picia zielonej herbaty sięga 5000 lat, o czym świadczą chińskie legendy i dokumenty. Popularność herbaty związana jest z zawartością kofeiny; napój odświeża umysł, przynosi poprawę samopoczucia. Jednak medycyna bardziej interesuje się związkami polifenolowymi herbaty; jedna filiżanka herbaty zawiera ich 50-100 mg. Ich ilość i skład chemiczny zależą od rodzaju herbaty, technologii jej produkcji oraz sposobu zaparzania. Wśród związków polifenolowych zielonej herbaty dominuje (60%) galusan epigalokatechiny (EGCG), ale są też: galusan epikatechiny, epigalokatechina, epikatechina i katechina.

Polifenole herbaty działają przeciwwirusowo. Najbardziej aktywny w hamowaniu replikacji wirusów grypy okazał się galusan epigalokatechiny, ale jego aktywność zależała od typu wirusa. W 2007 r. opublikowano [10] badania aktywności polifenoli herbaty w stosunku do sześciu typów wirusa grypy, włączając te aktualnie występujące i zagrażające epidemią: A/H1N1, A/H3N2, B, H2N2 i H9N2. Wyniki badań stwarzają nadzieję, że EGCG, lub któryś z pochodnych związków polifenolowych, może być lekiem przeciwwirusowym.



Rys. 3. Galusan epigalokatechiny

Wiele badań epidemiologicznych na dużych populacjach potwierdza, że picie kilku filiżanek zielonej herbaty dziennie zmniejsza ryzyko chorób degeneracyjnych [11]. Im większa konsumpcja zielonej herbaty, tym mniej zaawansowanej miażdżycy i chorób układu krążenia, chorób neurodegeneracyjnych i nowotworowych. EGCG okazał się głównym związkiem bioaktywnym, odpowiedzialnym za efekty antyoksydacyjne, chemoprewencję raka, wspomaganie odchudzania, ochronę skóry przed UV itd. Związek ten działa na różne receptory, ale do skutecznego oddziaływania potrzebne są większe stężenia niż uzyskiwane z naparu zielonej herbaty. Barięram jest niska biodostępność galusanu epigalokatechiny, choć i tak wchłania się on znacznie lepiej niż większość flawonoidów. Większe dawki EGCG można podać korzystając z suplementów diety, ale należałoby najpierw wykonać badania kliniczne sprawdzające efektywność preparatów z czystym związkiem. EGCG jest otrzymywany na większą skalę poprzez ekstrakcję z liści zielonej herbaty i rozdział frakcji katechin na kolumnach chromatograficznych. Wobec pozytywnych wyników ostatnio prowadzonych badań klinicznych, można oczekiwać, że wzrośnie popyt na ten związek oraz znaczenie syntetycznie otrzymywanego EGCG i jego pochodnych, ale totalna stereoselektywna synteza nie jest łatwa [12].

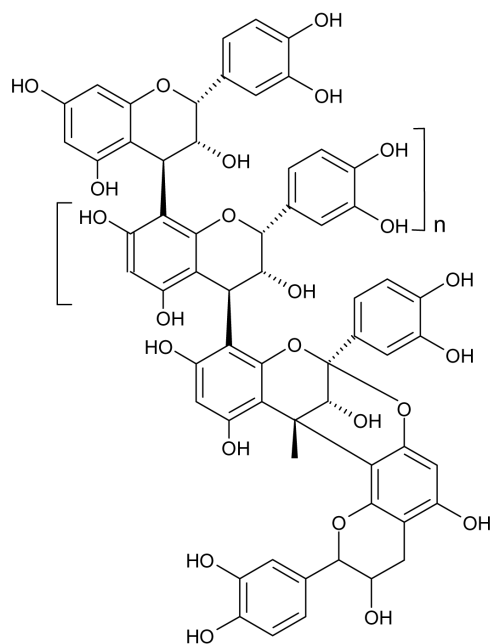
Proantocyjanidyna – oligomer z dimerem typu A

Żurawina błotna (*Vaccinium oxycoccus*) rośnie na północy Europy, natomiast w USA i Kanadzie rośnie żurawina wielkoowocowa (*Vaccinium macrocarpus*). Medycyna ludowa obu kontynentów polecała żurawiny jako środek przeciwskorbutowy, na przeziębienia czy reumatyzm, ale również na infekcje dróg moczowych [13]. Skład chemiczny jagód poznano niedawno, a mechanizmy działania biologic-

znych poszczególnych składników są badane do tej pory. Współczesne badania potwierdziły, że regularne picie soku z żurawin zapobiega nawrotom stanów zapalnych pęcherza, a także redukuje liczbę bakterii, wspomagając kurację antybiotykową. W obecności soku żurawinowego bakterie *E. coli* zmieniają kształt, ulegają wydłużeniu, podobnie jak pod wpływem antybiotyków, i tracą fimbrie, wyrostki umożliwiające przyłączenie się do podłoża i rozrost kolonii. Jest to więc działanie antyadhezyjne [14]. Bioaktywnym związkiem jest oligomer proantocyjanidynowy [15] składający się z 4 lub 5 jednostek epikatychiny z dimerem typu A2 na końcu.

Frakcja proantocyjanidyn skutecznie działa już przy stężeniu 75 µg/ml, co tłumaczy dlaczego wystarczy wypicie 1-2 szklanek soku żurawinowego, aby nie rozwijały się infekcje. Proantocyjanidyny działają też na bakterie w jamie ustnej i na zębach, zapobiegając paradontozie i próchnicy. W obecności soku z żurawin bakterie *Helicobacter pylori* nie tworzą kolonii w żołądku, co zmniejsza możliwość rozwoju choroby wrzodowej.

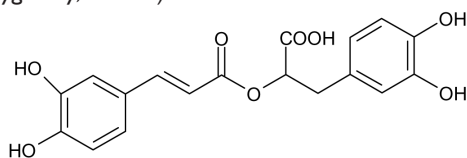
Żurawina jest skuteczna w zapobieganiu miażdżycy i jej skutkom w postaci chorób serca i układu krążenia. Przekonujący dowód na to, że sok z żurawin jest silnym antyoksydantem uzyskano w testach z ludzkim LDL [16]. Stężenie bioaktywnych związków soku, które chroniło lipoproteiny przed utlenieniem, było podobne jak w przypadku soku z winogron. Proantocyjanidyna o działaniu antyadhezyjnym byłaby cennym lekiem przeciwdziałającym infekcjom bakteryjnym układu moczowego i pokarmowego. Niestety taki oligomer jest trudny do zsyntezowania.



Rys. 4. Oligomer proantocyjanidynowy

Kwas rozmarynowy

Nazwa pochodzi od rozmarynu lekarskiego, ale jest go dużo także w takich roślinach, jak melisa lekarska, szalwia lekarska, mięta pieprzowa, tymianek, oregano i majeranek, stosowanych jako popularne przyprawy. Przyprawy te nie tylko aromatyzują żywność, ale również mają właściwości konserwujące. Ekstrakty bogate w ten kwas, to preparaty stosowane jako przeciwutleniające w żywności, o statusie GRAS (akceptowane jako bezpieczne). Kwas rozmarynowy [17] jest silnym antyoksydantem, ma działanie przeciwbakteryjne (*Staphylococcus*, *Salmonella*), przeciwwirusowe (np. przeciwko wirusom opryszczki typu 1), a także przeciwzapalne (hamowanie prozapalnej cyklooksygenazy, COX-2).



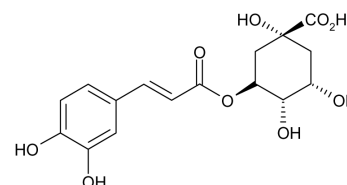
Rys. 5. Kwas rozmarynowy

Ekstrakty z rozmarynu czy szalwii pomagają pacjentom z chorobą Alzheimera, a neuroprotektynym składnikiem jest kwas rozmarynowy. Dokładniejsze badania mechanizmu pokazały, że stymuluje powstawanie nowych komórek nerwowych w hipokampie oraz przeciwdziała agregacji beta-amyloidu. To sojusznik w walce z Alzheimerem i demencją, i potencjalna substancja lecznicza.

Kwas chlorogenowy

Kwas chlorogenowy (ester kwasu chinowego i kawowego, CQA) ma właściwości antyoksydacyjne, a obecność dwóch grup hydroksylowych w położeniu *orto* umożliwia tworzenie kompleksów z jonami metali. Mimo, że występuje w wielu produktach żywnościowych (np. w kawie, herbacie, jabłkach, śliwkach), było mało danych o jego roli w żywych organizmach. Jego właściwości zaczęto szerzej badać po opublikowaniu wyników badań epidemiologicznych dotyczących konsumpcji kawy. Ich celem było stwierdzenie, czy picie kilku filiżanek kawy dziennie powoduje wzrost ryzyka zawału serca. Okazało się, że nie ma takiej zależności. Analiza danych [18], dla ponad 88 tysięcy kobiet pokazała natomiast, że umiarkowana ilość kawy (1-4 filiżanki) zmniejsza ryzyko cukrzycy typu II. Kwas chlorogenowy jest głównym związkiem antyoksydacyjnym w kawie; zwolennicy kawy konsumują go w ilości nawet 1 g dziennie. Niestety, palenie kawy powoduje rozkład znacznej części kwasu. Ponieważ pokazano jego interesujące właściwości (obniżanie ciśnienia, hamowanie absorpcji glukozy), warto by zwiększyć jego zawartość w diecie. Można zastosować ekstrakty z zielonych ziaren kawy, podając je w charakterze suplementów diety.

W kawie jest kilka różnych form kwasu chlorogenowego, różniących się miejscem połączenia kwasu kawowego z chinowym: 3-CQA, 4-CQA, 5-CQA, są też pochodne dwupodstawione: 3,4-diCQA, 3,5-diCQA i 4,5-diCQA. Włączając pochodne z grupami metoksyłowymi, w ekstrakcie kawy Robusta znaleziono ponad 40 tego typu związków. Zawartość wszystkich izomerów (głównie 5-CQA) jest większa w ziarnach kawy dobrej jakości (do 10,4 g/100 g). Po wypiciu filiżanki kawy, nie wykryto kwasu chlorogenowego we krwi, ale odnotowano wzrost stężenia kwasu kawowego i jego metabolitów, co potwierdza, że kwas chlorogenowy szybko ulega hydrolizie i jest wychwytywany przez wątrobę.



Rys. 6. Kwas chlorogenowy

Badania na otyłych szczurach z genetyczną odpornością na insulinę pokazały, że po podawaniu kwasu chlorogenowego znacząco spadło stężenie cholesterolu (o 44%) i triacylogliceroli (o 58%) w surowicy krwi oraz w wątrobie, a szczury mniej przybrały na wadze niż grupa kontrolna. Wydaje się, że podawanie kwasu chlorogenowego może być korzystne zarówno w przypadku cukrzycy typu II, jak i miażdżycy, bowiem zwiększa tolerancję glukozy i zmniejsza poziom lipidów we krwi [19]. Obecność kwasu chlorogenowego w preparatach odchudzających może sprzyjać utrzymaniu wagi przez mniejszą absorpcję cukrów w przewodzie pokarmowym, bo opóźnia ich przyswajanie. Hamuje też aktywność enzymu glukozo-6-fosfatazy w wątrobie, dzięki czemu obniża stężenie glukozy, a wtórnie również insuliny we krwi. Skłania to organizm do czerpania energii z zapasów zgromadzonych w tkance tłuszczowej. Wg testów klinicznych, dzienna dawka kwasu, która działa w kierunku redukcji masy ciała wynosi 400 mg.

Sugerowano, że kwas chlorogenowy ma właściwości przeciwnowotworowe i przeciwzapalne. Interesująca jest możliwość wykorzystania go jako antyoksydanta likwidującego rodniki azotowe i tlenowe, ale również jako prooksydanta, powodującego uszkodzenia DNA. Związki z ugrupowaniem *orto*-dihydroksy są prooksydantami w obecności jonów miedzi, z którą tworzą kompleksy. Istnieje dobra korelacja pomiędzy ich oksydacyjnym potencjałem, a aktywnością w uszkodzaniu DNA, co sugeruje łatwe przeniesienie elektronu z części polifenolowej do Cu(II). Reaktywne związki tlenu i Cu(I),

powodują przerywanie nici DNA i uruchomienie procesu apoptozy w komórce. Indukowanie apoptozy w obecności endogennych jonów miedzi i kwasów hydroksycynamonowych, to interesująca możliwość stworzenia leków przeciwnowotworowych.

Jednak zanim będzie potrzebny taki lek – można pić kawę i jeść owoce. Dość dużo kwasu chlorogenowego zawiera aronia, a także jabłka i śliwki. Z tego względu powinny być szczególnie polecane jako uzupełnienie diety diabetyków; są też korzystne w profilaktyce nowotworów.

Betalainy

Buraki ćwikłowe są wartościowym i smacznym warzywem, znany w całej Europie. Oprócz błonnika, niewielkiej ilości cukrów i aminokwasów, buraki mają dużo potasu (348 mg/100g), mało sodu (52 mg), wiele cennych mikroelementów, witaminy z grupy B. Sok z buraków o intensywnym ciemnoczerwonym kolorze wykorzystuje się do gotowania barszczu, w przemyśle jest stosowany jako barwnik spożywczy. W ostatnich latach burakami zainteresowali się naukowcy związani z medycyną. Badania toksykologiczne soku z buraków dowiodły, że główne jego składniki nie mają właściwości alergizujących, mutagennych i nie są szkodliwe dla wątroby. Buraki są natomiast w pierwszej dziesiątce warzyw o najsilniejszych właściwościach przeciwutleniających – dzięki zawartości polifenoli, a głównie barwników, znanych jako betalainy [20] (betainy).

Barwniki te działają przeciwnowotworowo i przeciwwirusowo. Sok z buraków jest doskonałym źródłem hydrofilowych antyoksydantów, dostarcza 132 mg polifenoli, w tym 72 mg betalain (w 100 ml). W eksperymentach na myszach ekstrakt z buraka był skuteczny w zapobieganiu rakowi skóry i płuc. Myszki chore na raka, którym podawano sok z buraków lepiej znosiły chemioterapię, miały lepszy apetyt i dłużej żyły. Badania te sugerują, że sok z buraków może poprawić jakość życia pacjentów leczonych chemioterapeutykami [21].

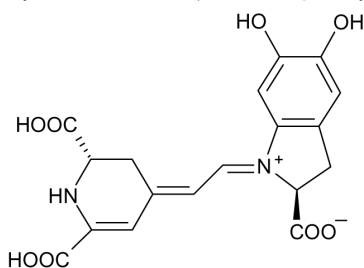
Antocyjany

To barwniki popularne w świecie roślin. Nazwa antocyjany obejmuje antocyjanidyny i ich pochodne cukrowe antocyjaniny (glikozydy). Dużo antocyjanów mają ciemne owoce jagodowe, takie jak: aronia, czarna porzeczka, czarny bez, czarne jagody, wiśnie czy winogrona. W czerwonym winie dominują pochodne malwidyny, w truskawkach – pelargonidyna, w aronii – cyjanidyna.

Ludzie mają zdolność metabolizowania antocyjanin [22]. Po podaniu odpowiednio dużej dawki (np. 20 g ekstraktu aroniowego), obserwowano pojawienie się różnych metabolitów (glukuroniany), ich średnie stężenie w moczu, to 17,9 nmol/l, stężenie w surowicy krwi było o rząd wielkości wyższe.

Ekstrakt z czarnych jagód (36% antocyjanin) wpływał na przepływ krwi w naczyniach włosowatych i przyczyniał się do poprawy widzenia [23]. Antocyjany mogą okazać się skuteczne w profilaktyce chorób nowotworowych. W grupie zwierząt dostających antocyjany rozwijało się mniej nowotworów, mniej też było przerzutów mimo kancerogennej diety. Ekstrakty z winogron, czarnych jagód oraz aronii mogą być traktowane jako potencjalne preparaty chemoprewencyjne, zapobiegające rozwojowi raka jelita grubego [24]. Bardzo cennym surowcem są wyciski z wyciskania soku z owoców, dostarczają antocyjany i błonnik pokarmowy [25]. Antocyjany są też obiecujące w profilaktyce chorób neurodegeneracyjnych. Badania na szczurach pokazały, że ekstrakty z czarnych jagód mogą chronić przed utratą pamięci i zdolnością uczenia się [26].

Starzejące się społeczeństwo krajów UE będzie potrzebowało

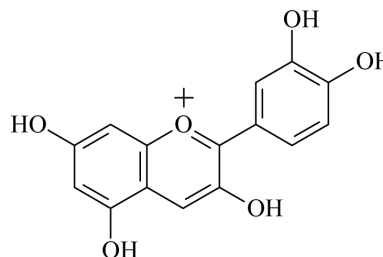


Rys. 7. Betalaina

związków, które można wykorzystać w profilaktyce miażdżycy i chorób układu krążenia, chorób układu nerwowego czy chorób oczu. Antocyjanidyny nie są otrzymywane drogą syntezy, są izolowane z owoców. Rosnący popyt na koncentraty antocyjanów jest tymczasem szansą dla polskich producentów owoców, takich jak aronia czy czarna porzeczka.

Podsumowanie

Pomijając działanie antyoksydacyjne i bezpośrednie reakcje z wolnymi rodnikami, ciągle mało wiadomo o innych mechanizmach działania związków polifenolowych. Wyniki najnowszych badań sugerują, że mogą one wpływać na mechanizmy sygnałowe w komórkach, modulując aktywność kinaz białkowych i innych enzymów. Omawiane w niniejszym artykule bioaktywne związki polifenolowe nie są jeszcze lekami, ale mogłyby powstać szybciej, jeśli do badań włączyliby się



Rys. 8. Cyjanidyna

chemicy zajmujący się syntezą związków organicznych oraz teoretycy umiejący zaprojektować podobną cząsteczkę wykorzystując metody modelowania molekularnego i techniki dokowania do receptora. Farmacja zaprasza do współpracy!

Literatura

- Ball S.: *Zumaby. Terapeutyczne przeciwciała monoklinalne*. Wyd. Medyk, Warszawa 2007.
- Soleas G.J., Diamandis E.P., Goldberg D.M.: *Clin Biochem* 1997, **30**, 2, 91.
- Qian Y.-P., Cai Y.-J., Fan G.-J.: *J. Med. Chem* 2009, **52**, 7 1963.
- Shoba G., Joy D., Joseph T. i in.: *Planta Med* 1998, **64**, 353.
- Zhang F., Altorki N.K., Mestre J.R. i in.: *Carcinogenesis* 1999, **20**, 445.
- Plummer S.M., Holloway K.A., Manson M.M. i in.: *Oncogene* 1999, **18**, 6013.
- Cheng A.L., Hsu C.H., Lin J.K. i in.: *Anticancer Res* 2001, **21**, 2895.
- Bhandarkar S.S., Arbiser J.L.: *Adv. Exp. Med. Biol* 2007, **595**, 185.
- Wright J.T.: *J. Mol. Struct. (Theochem)* 2002, **591**, 207.
- Song J.M., Park K.D., Lee K.H. i in.: *Antiviral Res.* 2007, **76**, 178.
- Zaveri N.T.: *Life Sci.* 2006, **78**, 2073.
- Nagle D.G., Ferreira D., Zhou Y.D.: *Phytochem* 2006, **67**, 1849.
- Henig Y.S., Leahy M.M.: *Nutrition* 2000, **16**, 684.
- Howell A.B., Vorsa N., Marderosian A.D. i in.: *N. Engl. J. Med* 1998, **339**, 1085.
- Foo L.Y., Lu Y., Howell A.B., Vorsa N.: *Phytochem* 2000, **54**, 173.
- Wilson T., Porcai J.P., Harbin D.: *Life Sci* 1998, **62**, 381.
- Petersen M., Simmonds M.S.J.: *Phytochem* 2003, **62**, 121.
- van Dam R.M., Willett W.C., Manson J.E., Hu F.B.: *Diabetes Care* 2006, **29**, 2, 398.
- Rodriguez de Sotillo D.V., Hadley M.: *J. Nutr. Biochem*, 2002, **13**, 717.
- Kanner J., Harel S., Granit R.: *J. Agric. Food Chem.*, 2001, **49**, 5178.
- Stintzing F.C., Carle R.: *Trends Food Sci. Technol* 2004, **15**, 19.
- Kay C.D., Mazza G., Holub B.J., Wang J.: *Br. J. Nutr.* 2004, **91**, 6, 933.
- Morazzoni P., Bombardelli E.: *Fitoterapia* 1996, **67**, 3.
- Zhao C., Giusti M.M., Malik M. i in.: *J. Agric. Food Chem.* 2004, **52**, 20, 6122.
- Wawer I., Wolniak M., Paradowska K.: *Solid State NMR* 2006, **30**, 106.
- Youdim K.A., Shukitt-Hale B., Martin A. i in.: *Nutr. Neurosci.* 2000, **3383**.

Prof. Iwona WAWER (prof. n. WUM, dr hab. n. chem.) ukończyła Wydział Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w 1970 r. Od 1995 r. jest. Zajmuje się zastosowaniem spektroskopii NMR i EPR w badaniach związków biologicznie czynnych izolowanych z roślin oraz leków. Prowadzi badania naturalnych antyoksydantów, jako składników żywności, suplementów diety i kosmetyków. Jest autorką książek o zastosowaniach spektroskopii NMR w farmacji, a także książek popularno-naukowych o aronii, herbacie i suplementach diety.