

Metabolizam flavonoida i fenolnih kiselina

Čović, Daria; Bojić, Mirza; Medić-Šarić, Marica

Source / Izvornik: **Farmaceutski fakultet, 2009, 65, 693 - 704**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:775841>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-05-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Metabolizam flavonoida i fenolnih kiselina

DARIA ČOVIĆ, MIRZA BOJIĆ, MARICA MEDIĆ-ŠARIĆ

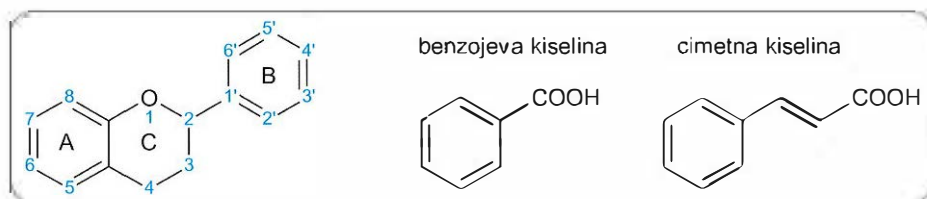
Zavod za farmaceutsku kemiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb

Uvod

Polifenoli su prirodni spojevi veoma rasprostranjeni u prirodi i značajno prisutni u ljudskoj prehrani, osobito u voću, povrću, čokoladi, čaju i crnom vinu. Procjenjuje se da je dnevni unos polifenola u prosjeku 1 g dnevno, no razlike među pojedincima mogu biti izrazito velike, ovisno o načinu prehrane, uzimanju ljekovitih tvari i dodataka prehrani te nekim navikama, poput pijenja kave, vina ili čaja. Neki polifenoli kao na primjer kvercetin, nađeni su u svim namirnicama i piću prirodnog porijekla (u voću, povrću, žitaricama, mahunarkama, voćnim sokovima, čaju, vinu, itd.), dok se drugi karakteristično pojavljuju u pojedinim namirnicama (flavanoni u voću iz roda *Citrus*, izoflavoni u soji).

Kao što sam naziv govori, polifenoli su spojevi aromatske strukture s više hidroksilnih supstituenata, a dijele se na flavonoide i fenolne kiseline. U prirodi su rijetko prisutni u slobodnom obliku. Nalaze se uglavnom esterificirani s malim organskim kiselinama, konjugirani sa šećernim jedinicama ili u polimernom obliku. Najviše istraživani su flavonoidi, kojih je do danas otkriveno preko 4000. Zajedničko ovim spojevima je benzo- γ -pironski prsten na kojem je vezana benzenska jezgra (slika 1.), a prema razlikama u heterocikličkom prstenu C dijele se u više podskupina: antocijani, flavani, flavanoni, flavoni, flavonoli, izoflavonoidi.

Najveća pozornost u istraživanjima posvećena je kvercetinu – jednom od najpotentnijih i najraširenijih flavonoida. Iako manje istraživane, u prehrani su količinski najzastupljenije fenolne kiseline koje se prema strukturi dijele u derivate benzojeve i cimetne kiseline (slika 1.). Potonje znatno više doprinose unosu polifenola od derivata benzojeve kiseline i flavonoida, a njihov najbogatiji izvor je kava (1, 2).



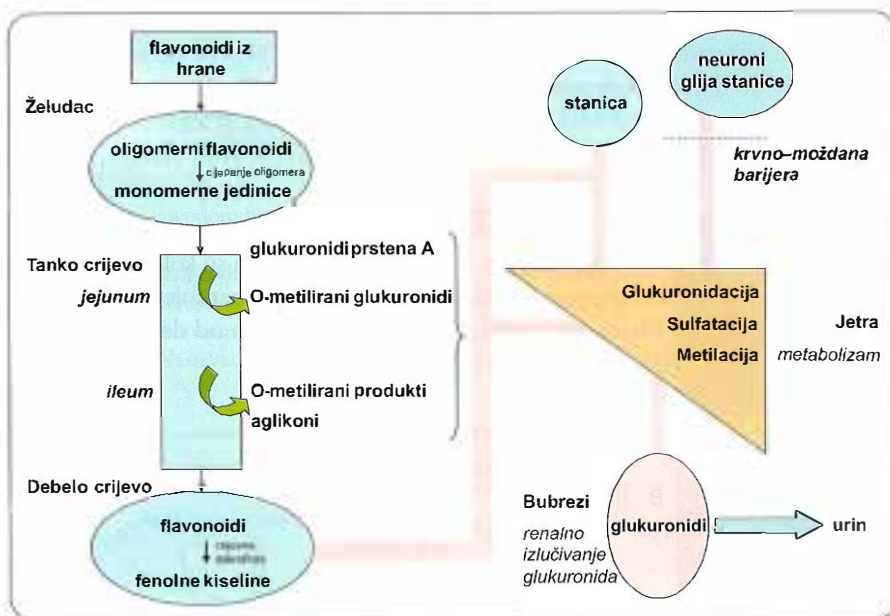
Slika 1. Osnovne strukture flavonoida i fenolnih kiselina.

Postoje brojni dokazi o povoljnom učinku polifenola u liječenju i prevenciji učestalih bolesti današnjice s posebnim naglaskom na kardiovaskularne bolesti i tumore. Povoljan učinak hrane prirodnog porijekla i brojnih biljnih preparata često se povezuje upravo s polifenolima. Najveću pozornost privuklo je njihovo antioksidacijsko djelovanje i sposobnost keliranja prooksidativnih metala poput bakra i željeza, no sve više se istražuju i drugi mehanizmi djelovanja, poput inhibicije brojnih enzima, modulacije receptora i interferencije sa staničnim signalnim putovima (1, 3).

Budući da se veoma mali dio izlučuje nepromijenjen iz organizma, za očekivati je da na djelovanje polifenola u organizmu ne utječu samo ishodišne molekule, već i njihovi metaboliti. Stoga se sve veće značenje pridaje istraživanju metaboličkih procesa polifenola u organizmu, kao i bioloških značajki nastalih metabolita. U ovom radu izložena su novija saznanja na tom području. Opisani su glavni metabolički putovi polifenola, uključujući one nastale pod utjecajem crijevne mikroflore, njihova apsorpcija tijekom koje se zbivaju značajne metaboličke promjene te neki dosad istraženi učinci metabolita na zdravlje čovjeka.

Prikaz metabolizma polifenola

U želucu pri niskom pH odvija se cijepanje oligomernih proantocijanidina u monomerne jedinice. Sve podvrste flavonoida podliježu intenzivnom metabolizmu u jejunumu i ileumu tankog crijeva, a njihovi metaboliti portalnom venom dolaze u jetru gdje se dalje metaboliziraju. Mikroflora debelog crijeva razgrađuje flavonoide u manje fenolne kiseline koje se mogu apsorbirati. Metabolizam se odvija i u drugim različitim tipovima stanica. Sudbina velikog dijela metabolita jest izlučivanje putem bubrega (slika 2.) (4).



Slika 2. Prikaz nastajanja flavonoidnih metabolita i konjugata u čovjeka (4).

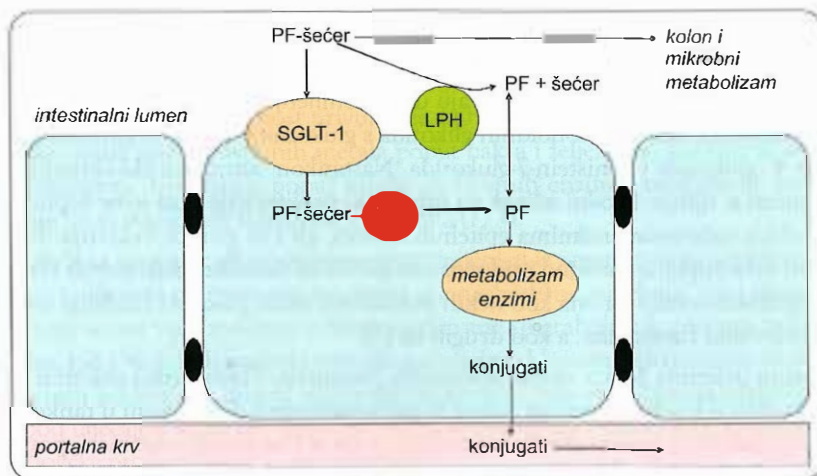
Metabolizam polifenola u gornjem GIT-u

Promjene u gornjem dijelu gastrointestinalnog trakta (GIT) nisu intenzivne te polifenoli u tanko crijevo uglavnom dospijevaju u nepromijenjenom obliku. U usnoj šupljini dolazi do hidrolize nekih flavonoidnih glikozida s glukoznim šećernim jedinicama poput kvercetin 4'-glukozida i genistein-7-glukozida. Nastankom farmakološki aktivnih aglikona omogućen je njihov lokalni učinak na inhibiciju proliferacije raka usne šupljine. Hidroliza se zbiva uglavnom enzimima epitelnih stanica, ali i uz pomoć bakterija. Razlika u mikroflori usne šupljine značajno pridonosi varijabilnosti hidrolize glukozidnih flavonoida među pojedincima tako da ona kod nekih pojedinaca može pokazati značenje u metabolizmu i djelovanju flavonoida, a kod drugih ne (5).

U kiselim uvjetima želuca nema značajnijih promjena. Flavonoidni glikozidi stabilni su na hidrolizu u kiselim uvjetima želuca te nepromijenjeni dospijevaju u tanko crijevo. Istraživanje rađeno u *in vitro* uvjetima pokazalo je da se flavanolni oligomeri, poput onih izoliranih iz vrste *Theobroma cacao* L., u uvjetima niskog pH razgrađuju na monomere, dimere i druge oligomerne jedinice. Međutim, drugo istraživanje rađeno u *in vivo* uvjetima pokazuje da ne dolazi ni do kakve promjene u strukturi polimernih proantocijanidina u želucu tako da u tanko crijevo stižu nepromijenjeni (1, 4).

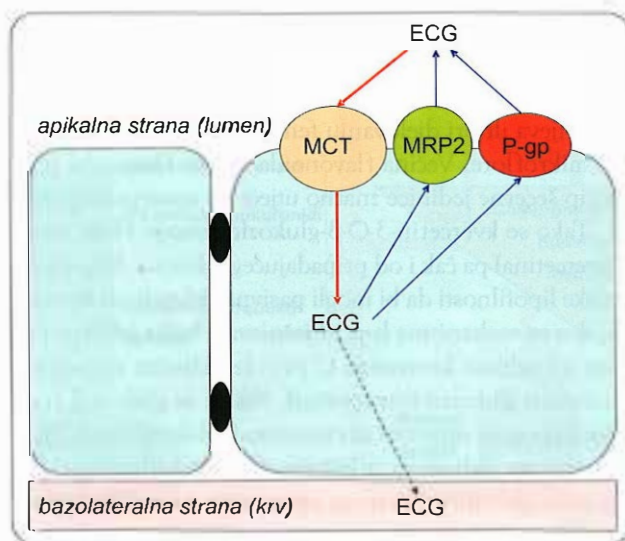
Apsorpcija polifenola u tankom crijevu

Brojni čimbenici utječu na apsorpciju probavljenih kompenenata u tankom crijevu. Možemo ih podijeliti u dvije osnovne skupine: fitokemijski poput strukture molekula, lipofilnosti, pK_a i topljivosti te biološki u koje ubrajamo p H lumena, permeabilnost membrane i učinak prvog prolaska kroz jetru (4). Pri tom najveći utjecaj na intestinalnu apsorpciju pokazuju strukturalni parametri poput molekulske mase, glikozilacije i esterifikacije. Povećanjem molekulske mase, smanjuje se mogućnost apsorpcije u tankom crijevu. Iz tog razloga visokomolekularni proantocijanidini (kondenzirani tanini, spojevi građeni od podjedinica flavanola) gotovo uopće nisu apsorbirani u tankom crijevu. Međutim, slaba apsorpcija proantocijanidina bi mogla biti značajna za postizanje lokalnog učinka na sluznicu crijeva ili pri djelovanju fenolnih kiselina koje nastaju razgradnjom enzimima crijevne mikroflora. Većina flavonoida, izuzev flavanola, u hrani se nalaze u obliku glikozida, a tip šećerne jedinice znatno utječe na apsorpciju pojedinih flavonoida u tankom crijevu. Tako se kvercetin-3-O- β -glukozid mnogo bolje apsorbira od rutina (ramnoglukozida kvercetina) pa čak i od pripadajućeg aglikona. Iako su polifenolni glikozidi općenito preniske lipofilnosti da bi mogli pasivno difundirati kroz biološke membrana ne poput aglikona, dva su mehanizma koja objašnjavaju bolju apsorpciju kvercetin-3-O- β -glukozida u odnosu na aglikon kvercetin. U prvi je uključen membranski transporter SGLT-1 (o natriju ovisan glukozni transporter). Njime se glukozidi transportiraju u lumen enterocita gdje su potom supstrati za citosolnu β -glukozidazu (CBG) široke specifičnosti. U drugi mehanizam uključena je laktaza-florizin hidrolaza (LPH) smještena na membrani enterocita s aktivnim mjestom okrenutim prema lumenu crijeva. Svojom aktivnošću otpušta aglikone koji potom mogu pasivno difundirati preko membrane (slika 3.) (6, 7).



Slika 3. Model apsorpcije flavonoidnih glikozida (polifenol-šećer, PF-šećer) (7).

Utjecaj šećerne komponente istraživana je i na primjeru cijanidina i peonidina čiji glikozidi pokazuju značajno veću učinkovitost transporta od galaktozida (8). Transporter monokarboksilata (MCT) uključen je u apsorpciju epikatehin galata (ECG), flavonoidnog spoja iz podskupine flavanola koji u prirodi ne dolaze u obliku glikozida. Zahvaljujući tom transporteru nakupljanje katehina iz čaja u epitelnim stanicama probavnog sustava moglo bi biti odgovorno za njihov farmakološki učinak (slika 4.) (9). Isti transporter ima ulogu u apsorpciji jednostavnih fenolnih kiselina, koje se uz to još transportiraju i



Slika 4. Model apsorpcije epikatehin galata – ECG (9).

paracelularnim putem (2). Međutim, apsorpciju flavonoida smanjuju membranski proteini iz ABC porodice (eng. *ATP-binding cassette*) poput MRP2, MRP1 i u manjem opsegu P-gp koji glikozide, ali i konjugate nastale u enterocitima transportiraju nazad u lumen crijeva (9, 10). Intestinalnu apsorpciju također smanjuje esterifikacija. Katehini koji su esterificirani s galnom kiselinom, kavena kiselina s kina kiselinom (klorogenska kiselina) (6) i ferulična vezana za arabinoksilane iz stanične stijenke biljaka, pokazuju znatno manju bioraspoloživost od pripadajućih slobodnih oblika (11).

Konjugacija i transport konjugata

Flavonoidi se gotovo u potpunosti konjugiraju tako da su u nepromijenjenom obliku u krvi općenito ili odsutni ili prisutni u vrlo niskim koncentracijama. To pak upućuje da njihovi metaboliti barem djelomice pridonose cjelokupnom farmakološkom učinku. Najčešće su podložni reakcijama glukuronidacije, sulfatacije i metilacije. Glavna mjesta konjugacije su tanko crijevo (osobito ileum) i jetra (1). Konjugati nastali u tankom crijevu apsorbiraju se ili transportiraju nazad u lumen putem MRP1, MRP2, BCRP1 ili OAT transportera, s tim da se efluks glukuronida odvija dominantno prema bazolateralnom, a sulfata prema luminalnom odjeljku. Vrlo mali dio aglikona se apsorpira nepromijenjeno, primjerice, samo 2,7% za kempferol i 1,4% za galangin. Ukupna produkcija konjugata ovisna je o koncentraciji aglikona na apikalnoj strani te njegovom prelasku u lumen koji je pak obrnuto proporcionalan broju hidroksilnih (OH) skupina. Tako je najveće povećanje produkcije konjugata kod galangina (3 OH skupine), a slijede ga kempferol (4 OH skupine) i kvercetin (5 OH skupina). Ovo je u skladu s istraživanjem Yi i sur. (2006), koje je pokazalo da povećan broj slobodnih hidroksilnih skupina i smanjen broj metoksi skupina antocijana smanjuje njihovu apsorpciju u Caco-2 stanicama (12).

Sulfatacija i glukuronidacija

Najdominantniji metabolički proces kojem flavonoidi podliježu je glukuronidacija, a zastupljenost ove reakcije ovisna je o strukturi. Tako su flavonoidi sa supstituiranom OH skupinom na prstenu B (hesperetin) manje podložni glukuronidaciji, dok su oni s 3',4'-O dihidroksi (catecholnim) prstenom B predominantno transportirani u obliku glukuronida, a intenzivno su glukuronidirani i oni s jednom OH skupinom na prstenu B. Tako je primjerice, naringenin u seroznoj tekućini nađen samo kao naringenin-7 glukuronid (4). Glukuronidaciju kataliziraju mikrosomalni enzimi UDP glukuronozil transferaze (UGT), a pretpostavlja se da najvažniju ulogu imaju UGT1A9 i UGT1A3, prisutni u jetri i crijevima (13). Razlika u enzimskoj kinetici glukuronidacije i sulfatacije istražena na primjeru baikaleina (bioaktivnog flavonoida iz korijena vrste *Scutellaria baicalensis* Georgi, biljke koja se koristi u tradicionalnoj kineskoj medicini), daje odgovor na pitanje zašto je glukuronidacija dominantniji metabolički put. Naime, iako se sulfatacija odvija uz veći afinitet enzima prema supstratu, kinetika sulfatacije već je pri manjem povećanju koncentracije supstrata inhibitorna. S druge pak strane, glukuronidacija se odvija uz veću učinkovitost i kapacitet te je dominantan metabolički put u širokom rasponu koncentracije supstrata i u jetri i u crijevima (14). Na promjenu djelovanja flavonoida konjugacija utječe različito. Manach i sur. (1) su pokazali da sulfatni esteri i glukuronidi djelomice

zadržavaju antioksidacijsko djelovanje te i dalje odgađaju *in vitro* oksidaciju niskomolekularnih lipoproteina. Međutim, istraživanja Zhanga i sur. (14) su pokazala da glukuronidacija flavonoida smanjuje njihove biološke učinke. Glukuronidi daidzeina i genisteina imaju 10 odnosno 40 puta niži afinitet prema estrogenim receptorima u usporedbi s pripadajućim aglikonima (6).

Metilacija

Flavanoli su u usporedbi s drugim flavonoidima podložniji metilaciji u jejunumu, što je objašnjeno specifičnošću katehol-O-metiltransferaze (COMT) prema ovim spojevima. Iako su glavni metaboliti u seroznoj tekućini nakon perfuzije jejunuma s katehinom i epikatehinom glukuronidi (na položaju 5 i 7 prstena A), također su nađene visoke razine O-metil (uglavnom 3'-O-metil katehin) i O-metil-glukuronidnih formi. Procijanidni dimeri građeni od podjedinica flavanola u manjem se dijelu metiliraju u odnosu na nekonjugirane flavanole jer je tijekom njihovog cijepanja metabolizam ograničen. U jetri se odvija daljna metilacija katehina, kao i druge vrste konjugacijskih procesa.

O-metilacija može smanjiti njihovu biološku aktivnost: antioksidacijsko djelovanje i učinak na endotelnu funkciju (4). Brža i potpunija metilacija apsorbiranih flavonoida reducira izloženost ishodišnih flavonoida endotelu krvnih žila. Samo kod pojedinaca koji su imali niže razine 4-O-metil galne kiseline, predloženog markera O-metilacije flavonoida, došlo je do poboljšanja endotelne funkcije nakon uzimanja čaja. Stoga varijabilnost u odgovoru epitelne funkcije na flavonoide čaja i prevenciji kardiovaskularnih bolesti može biti uzrokovana interindividualnim razlikama u O-metilaciji (15).

Metilacija može utjecati na smanjenje toksičnosti flavonoida i općenito polifenola. Naime, većina polifenola sadrži kateholne grupe koje *in vivo* mogu biti oksidirane u toksične kinone. Slični kinoni nastali iz endogenih estrogena i kateholamina, dovode do nastajanja superoksidnih radikala kroz reakciju s nukleofilnim molekulama u stanicama. Reakcija metilacije kvercetina objašnjava izostanak karcinogenog djelovanja *in vivo* u na toč dobro definirane mutagenosti *in vitro* (6).

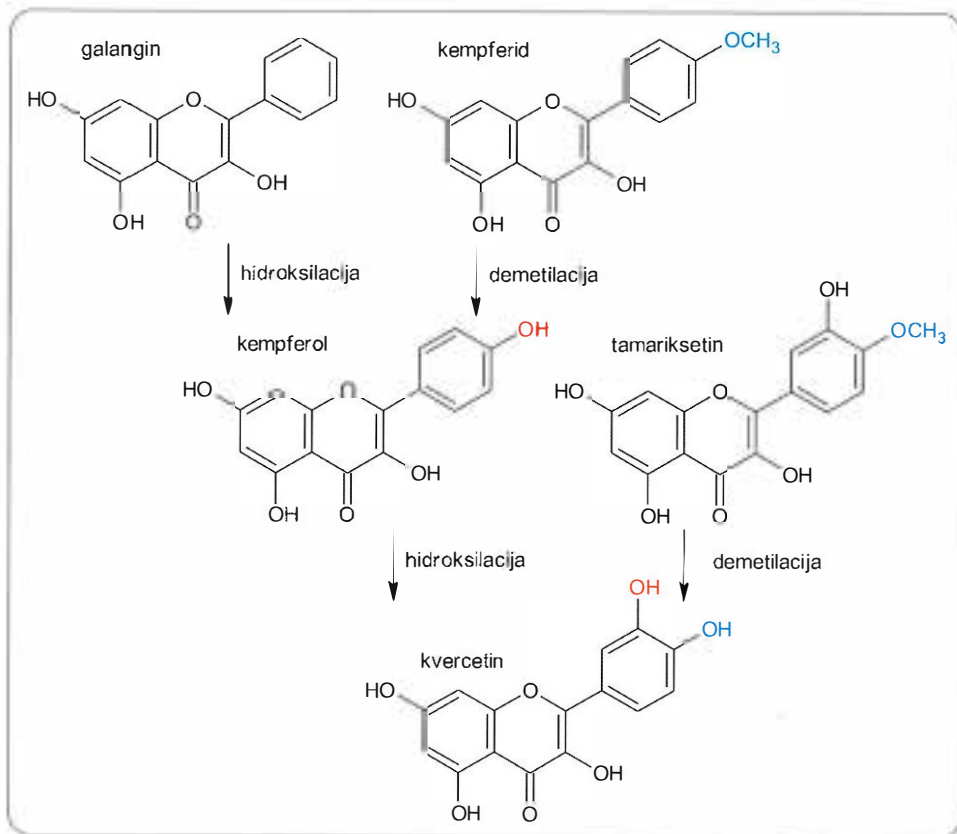
Oksidacija citokrom P450 enzimima

Iako se oksidacija odvija u manjoj mjeri u odnosu na reakcije konjugacije (16), ona može utjecati na biološku aktivnost flavonoida. Naime, i najmanje promjene u strukturi flavonoida mogu značajno utjecati na njihovo djelovanje u organizmu. Najčešće se smanjuje biološka aktivnost i ubrzava izlučivanje, ali postoje dokazi i o nastajanju biološki aktivnijih spojeva.

Druga važna osobina ovog metaboličkog puta jest varijabilnost među pojedincima zbog različite ekspresije CYP izoenzima, odnosno polimorfizma, kao naprimjer kod CYP1A2, jednog od najvažnijih enzima u metabolizmu flavonoida. Ove činjenice navode na mogućnost velike razlike u uspješnosti liječenja raka među pojedincima, kao i na razlike u sklonosti u obolijevanju od istog.

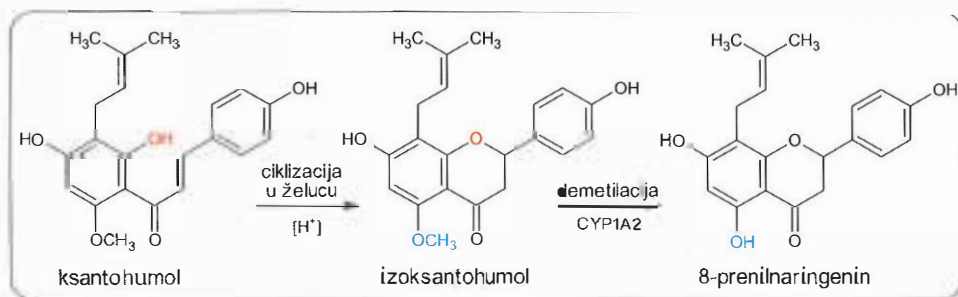
Hydroksilacijom i demetilacijom, reakcijama kataliziranim CYP enzimima mogu nastati polihidroksilirani spojevi s jačim antioksidacijskim djelovanjem od ishodišnih

molekula. Tako primjerice, hidroksilacijom kempferola i O-demetilacijom tamariksetina nastaje kvercetin, čiji je je prsten B zahvaljujući kateholnoj 3', 4' skupini pogodniji za delokalizaciju elektrona od monohidroksilnog ili metoksilnog prstena B (slika 5.).



Slika 5. Metabolički putovi nastanka kvercetina iz galangina ili kempferida preko kempferola odnosno iz tamariksetina djelovanjem CYP enzima.

Međutim, iako kempferol posjeduje *in vitro* estrogeno djelovanje usporedivo s izoflavonoidnim fitoestrogenima, estrogena aktivnost njegovog oksidacijskog produkta kvercetina je zanemariva ili izostaje (17). Oksidativnim metabolizmom može se i povećati estrogeno djelovanje nekih flavonoida, kao na primjeru ksantohumola i izoksantohumola, prenil flavonoida iz hmelja, *Humulus lupulus*, L. Ksantohumol u kiselim uvjetima želuca može prijeći u izoksantohumol koji ima umjereno estrogeno djelovanje, a ovaj pak djelovanjem uglavnom CYP1A2 enzima u jetri prelazi u potentni fitoestrogen 8-prenilnaringenin (slika 6.) (18).



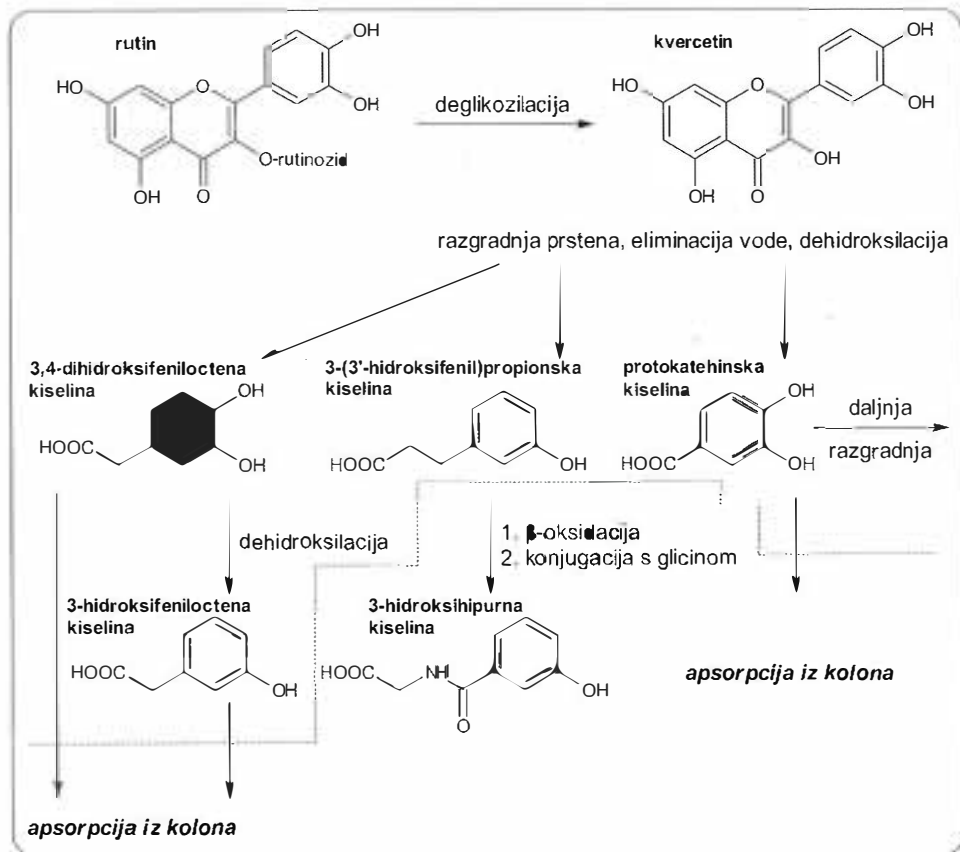
Slika 6. Ciklizacija ksantohumola i oksidacija izoksantohumola u prenilnaringenin.

Koliko struktura utječe na podložnost mikrosomalnoj oksidaciji vidljivo je na primjeru metoksiflavona, spojeva koji se mogu dobiti sintetskim putem, a prisutni su također i u prirodi, primjerice u rodu *Citrus*. Potpuno metilirani flavoni znatno su stabilniji s obzirom na oksidaciju u odnosu na nemetilirane ili djelomično metilirane (kempferid i tektokrizin). Također su stabilniji i s obzirom na reakcije konjugacije zbog čega imaju znatno veću bioraspoloživost od nemetiliranih analoga. Osim bolje bioraspoloživosti, metilirani flavoni pokazuju i jače antiproliferativno djelovanje. Iako su slobodne hidroksilne grupe potrebne za antioksidacijsko djelovanje, koje se dugo smatralo jedinim mehanizmom djelovanja polifenola, osobito antiproliferativnog, novija istraživanja pokazuju prednosti metiliranih flavona u odnosu na nemetilirane u njihovom učinku kao i razliku u mehanizmu djelovanja. Tako primjerice metilirani flavoni 5,7-DMF i 5,7,4'-TMF imaju 10 puta jači antiproliferativni učinak od nemetiliranih analoga krizina i apigenina, i to selektivno prema stanicama raka u odnosu na druge stanice (19).

Metabolizam polifenola u kolonu pod utjecajem crijevne mikroflore

U kolon dospijeva najveći dio unesenih polifenola, kako onih neapsorbiranih (80-90%), tako i onih koji su u enterocitima i/ili jetri metabolizirani i potom transportirani nazad u lumen crijeva izravno pomoću membranskih transportera ili putem žuči. Kolon sadrži oko 10^{12} mikroorganizama/cm³ s velikim katalitičkim i hidrolitičkim potencijalom, tako da enzimatskom razgradnjom polifenola u kolonu nastaje velik broj novih metabolita. Time kolon nije samo mjesto izlučivanja polifenola, već i aktivno mjesto njihovog metabolizma. Na taj način također nastaje enterohepatičko kruženje i produžuje se vrijeme zadržavanja polifenola u organizmu. Najčešće metaboličke reakcije su hidroliza, dehidrosilacija, demetilacija, cijepanje prstena i brza dekonjugacija. Za razliku od enzima čovjeka, mikroflora katalizira razgradnju flavonoida u jednostavnije molekule poput fenolnih kiselina. Velika varijabilnost u opsegu metabolizma u kolonu odraz je inter- i intra- individualnih razlika u mikroflori na koju utječu dob, stres, bolesti i prehrana (4, 20).

Na slici 7. prikazan je metabolički put rutina (kvercetin-ramnozilglukozid) koji u vrlo visokom postotku (preko 80%) dospijeva u nepromijenjenom obliku u kolon. Najprije dolazi do hidrolize β -glukozidazom i β -ramnozidazom u kvercetin, čime je naglašena važnost crijevne mikroflore u njegovoj bioraspoloživosti (21, 22). Razgradnjom prstena A



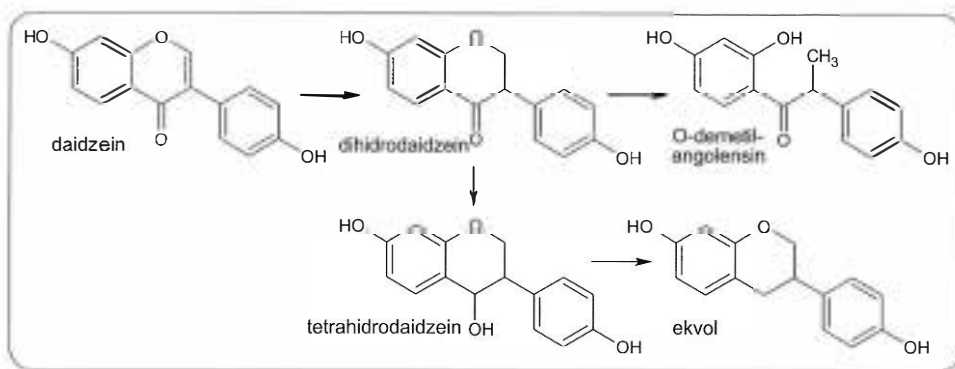
Slika 7. Predloženi metabolički put rutina (21).

općenito nastaju fenolne kiseline poput derivata feniloctene kiseline koji su karakteristični produkti za flavonole i derivata fenilpropionske kiseline koje nastaju metaboliziranjem spojeva iz drugih podskupina flavonoida kao i fenolnih kiselina. U jetri se dalje odvija β-oksidacija do benzojeve kiseline odnosno konjugacija s glicinom do hipurne kiseline. Antioksidacijsko djelovanje većine konjugata nastalih u jetri smanjeno je ili izostaje. Hipurna kiselina koja čini oko polovicu metabolita klorogenske kiseline i polifenola čaja, ne posjeduje antioksidacijsko djelovanje jer nema OH skupine. Feniloctena kiselina, glavni metabolit rutina, pokazuje antioksidacijsku aktivnost sličnu vitaminu E, ali nižu od ishodišne molekule kvercetin. Međutim, metaboliti nastali pod utjecajem crijevne mikroflore mogu biti od većeg značenja u djelovanju polifenola na organizam. Na primjer, antocijani i njihovi metaboliti sinergistički djeluju na funkciju trombocita, a protokatehinska kiselina inhibira karcinogenezu azoksimetanom induciranog intestinalnog tumora (20, 22).

Nakon hidolize punikalagina (elagitanin iz nara), nastala elaginska kiselina ulazi u Caco-2 stanice gdje se metabolizira u dimetilirane derivate. Budući da elagitanini ne ulaze

u stanice, antikancerogeni učinak pripada upravo elaginskoj kiselini koja inducira apoptozu u Caco-2 stanicama adenokarcinoma kolona, ali ne i u normalnim stanicama.

U metabolizmu daidzeina crijevnom mikroflorom (slika 8.) razlike među pojedincima mogu biti drastične. Tako su jedni ekvol-producenti, a kod drugih nastaje O-demetilangolensin. Korist od ovog spoja ima prva »sretnija« skupina, jer upravo je zahvaljujući produkciji ekvola unos izoflavona povezan s prevencijom osteoporoze i smanjenim rizikom od hormonski uvjetovanog raka (20).



Slika 8. Metabolizam daidzeina crijevnom mikroflorom.

Popis kratica

ABC	ABC-prijenosnik (prema engl. <i>ATP-binding cassette transporter</i>)
BCRP	ABC protein (prema engl. <i>breast cancer resistance protein</i>)
CBT	citosolna β -glukozidaza (prema engl. <i>cytosolic beta-glucosidase</i>)
COMT	katehol-O-metiltransferaza
CYP	citokrom P450 (prema engl. <i>cytochrom P450</i>)
DMF	dimetilflavon
ECC	epikatehin galat (prema engl. <i>epicatechin gallate</i>)
GIT	gastrointestinalni trakt
SGLT	prijenosnik glukoze ovisan o natriju (prema engl. <i>sodium dependent glucose cotransporters</i>)
LPH	laktaza-florizin hidrolaza (prema engl. <i>lactasephlorizin hydrolase</i>)
MCT	prijenosnik monokarboksilata (prema engl. <i>monocarboxylate transporter</i>)
MRP	MRP-prijenosnik (prema engl. <i>multidrug resistance protein</i>)
OAT	prijenosnici organskih aniona (prema engl. <i>organic anion transporter</i>)
P-gp	P-glikoprotein
UDP	uridin-difosfat
UGT	UDP-glukuronozil transferaza
TMF	trimetilflavon

Metabolism of flavonoids and phenolic acids

by D. Čović, M. Bojić, M. Medić-Šarić

A b s t r a c t

Polyphenols are among the most ubiquitous groups of molecules distributed in food of plant origin. There is a variety of biological effects exerted by polyphenols *in vitro* and *in vivo* including antioxidant, antimutagen and anti-inflammatory effects. To evaluate a potential beneficial effects of polyphenols in human health, it is necessary to understand absorption, distribution and metabolism of these compounds.

The main structural parameters that effect intestinal absorption of polyphenols are molecular weight, glycosilation and esterification. Most polyphenols with exception of catechins and proanthocyanidins are rarely found in free form in food. Flavonoids occur mainly glycosilated and phenolic acids esterified to small organic acids or arabinoxylans from plant cell walls. They are partly hydrolysed to their aglycones in small intestine and extensively by enzymes of bacterial origin in colon.

Their pharmacological effects are highly dependent on the number and position of the hydroxyl groups in the molecule. These groups are mainly conjugated to form O-glucuronides, sulphate esters and O-methyl ethers. Thus conjugation of polyphenols effects their biological and toxic properties and consequently the health itself. Polyphenols are almost entirely conjugated and unmodified forms are generally either absent or present in low concentrations. Oxidation is less represented metabolic pathway, but can also have significant influence on biological properties. Given metabolic reactions occur mainly in liver and small intestine.

Conjugates effluxed back from enterocytes to intestinal lumen or excreted from liver through the bile, reach the colon where they are hydrolysed by microbial enzymes into aglycones and reabsorped, resulting in enterohepatic cycling. Colon microflora also metabolise non absorbed polyphenols in a wide array of low molecular weight compounds. These metabolites are responsible for some of the health effects of polyphenols, particularly of those poorly absorbed through the small intestine.

Literatura – References

1. C. Manach, A. Scalbert, C. Morand, C. Rémésy, L. Jimenez, *Am. J. Clin. Nutr.* **79** (2004) 727.
2. S. Lafay, A. Gil-Izquierdo, *Phytochem. Rev.* **7** (2008) 301.
3. B. Havsteen, *Pharmacol. Ther.* **96** (2002) 67.
4. J. P. Spencer, *J. Nutr.* **133** (2003) S3255.
5. T. Walle, A. M. Browning, L. L. Steed, S. G. Reed, U. K. Walle, *J. Nutr.* **135** (2005) 48.
6. A. Scalbert, C. Morand, C. Manach, C. Rémésy, *Biomed. Pharmacother.* **56** (2002) 276.
7. K. Németh, G. W. Plumb, J. G. Berrin, N. Juge, R. Jacob, H. Y. Naim, G. Williamson, D. M. Swallow, P. A. Kroon, *Eur. J. Nutr.* **42** (2003) 29.

8. W. Yi, C. C. Akoh, J. Fischer, G. Krewer, *J. Agric. Food Chem.* **54** (2006) 5651.
9. J. B. Vaidyanathan, T. Walle, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **307** (2003) 745.
10. X. Tian, X. Yang, K. Wang, X. Yang, *Pharm. Res.* **23** (2006) 1721.
11. A. Adam, V. Crespy, M. A. Levrat-Verny, F. Leenhardt, M. Leuillet, C. Demigné, C. Rémésy, *J. Nutr.* **132** (2002) 1962.
12. R. Barrington, G. Williamson, R. N. Bennett, B. D. Davis, J. S. Brodbelt, P. A. Kroon, *J. Funct. Foods* **1** (2009) 74.
13. Y. Chen, S. Xie, S. Chen, S. Zeng, *Biochem. Pharmacol.* **76** (2008) 416.
14. L. Zhang, G. Lin, Z. Zuo, *Pharm. Res.* **24** (2007) 81.
15. J. M. Hodgson, I. B. Puddey, V. Burke, K. D. Croft, *Br. J. Nutr.* **95** (2006) 14.
16. Y. Otake, F. Hsieh, T. Walle, *Drug Metab. Dispos.* **30** (2002) 576.
17. V. M. Breinholt, E. A. Øffjord, C. Brouwer, S. E. Nielsen, K. Brosen, T. Friedberg, *Food Chem. Toxicol* **40** (2002) 609.
18. D. Nikolic, Y. Li, L. R. Chadwick, G. F. Pauli, R. B. van Breemen, *J. Mass Spectrom.* **40** (2005) 289.
19. U. K. Walle, T. Walle, *Drug Metab. Dispos.* **35** (2007) 1985.
20. A. M. Aura, *Phytochem. Rev.* **7** (2008) 407.
21. A. R. Rechner, M. A. Smith, G. Kuhnle, G. R. Gibson, E. S. Debnam, S. K. Srati, K. P. Moore, C. A. Rice-Evans, *Free Radic. Biol. Med.* **36** (2004) 212.
22. M. R. Olthof, P. C. H. Hollman, M. N. C. P. Buijsman, J. M. M. van Amelsvoort, M. B. Katan, *J. Nutr.* **133** (2003) 1806.

Priljeno 18. rujna 2009.