

Received: 2014.03.25
Accepted: 2014.10.03
Published: 2015.01.09

Prozdrowotna rola kwercetyny obecnej w diecie człowieka

Health – promoting effect of quercetin in human diet

Agnieszka Kobylińska, Krystyna M. Janas

Katedra Ekofizjologii i Rozwoju Roślin, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki

Streszczenie

Kwercetyna jest fitozwiązkiem z grupy flawonoidów roślinnych wykazującym szeroki zakres właściwości, m.in. antyoksydacyjnych, przeciwzapalnych i immunomodulacyjnych. Bierze udział w regulacji wielu procesów komórkowych, np. w regulacji proliferacji lub śmierci. Jednak działanie kwercetyny nie jest jednoznaczne; w niskich stężeniach stymuluje proliferację komórek ludzkich, dzięki czemu może być potencjalnym lekiem w chorobach neurodegeneracyjnych, natomiast w wysokich stężeniach indukuje proces apoptozy, dzięki czemu eliminuje komórki zainfekowane bądź nieprawidłowe, może też służyć jako potencjalny lek przeciwnowotworowy o szerokim zastosowaniu klinicznym. Działanie kwercetyny można wyjaśnić przez jej interferencję z enzymami komórkowymi, receptorami, transporterami, a także systemem przekazywania sygnałów. Ze względu na powszechność występowania w świecie roślin jest nieodłącznym składnikiem diety człowieka. W pożywieniu kwercetyna występuje najczęściej w postaci β -glikozydów połączonych najczęściej z rutynozą, rhamnozą i glukozą. W zależności od zwyczajów żywieniowych codzienne spożycie flawonoidów, w tym kwercetyny, waha się 3-70 mg. Badania epidemiologiczne potwierdzają odwrotną korelację między spożyciem flawonoidów a występowaniem chorób cywilizacyjnych czy powstawaniem nowotworów. Spożywanie produktów bogatych w flawonoidy zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej. Zatem flawonoidy – w tym kwercetyna – wydają się ważnym czynnikiem prozdrowotnym.

Słowa kluczowe: antyoksydanty • biodostępność • działanie przeciwnowotworowe • flawonoidy • kwercetyna

Summary

Quercetin is a plant flavonoid phytochemical exhibiting a broad spectrum of properties i.a. antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory. However, the effect of quercetin is not clear. This compound at low concentrations can stimulate proliferation of human cells, so it can be a potential drug in the treatment of neurodegenerative diseases and in high concentrations, it induces apoptosis thereby eliminating the infected or abnormal cells and can serve as a potential anticancer drug with wide clinical application. Action of quercetin can be explained by its interference with cellular enzymes, receptors, transporters and signalling system. Due to its widespread occurrence in the plant world, it is an integral component of the human diet. The dietary quercetin occurs most often in the form of β -glycosides connected mostly with rutinose, rhamnose and glucose. Depending on the nutritional habits, the daily intake of flavonoids, including quercetin, ranges from 3 to 70 mg. Epidemiological studies confirm an inverse correlation between the consumption of flavonoids and the incidence of lifestyle diseases and tumor formation. Published data indicate that consumption of foods rich in flavonoids reduces the risk of coronary heart disease. Thus, flavonoids - including quercetin – seem to be an interesting pro-health agent.

Keywords: antioxidant • bioavailability • antitumor activity • flavonoids • quercetin

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1135423>

Word count: 4874
Tables: 2
Figures: 1
References: 86

Adres autorki: dr Agnieszka Kobylińska, Katedra Ekofizjologii i Rozwoju Roślin, Uniwersytet Łódzki, ul. S. Banacha 12/16, 90-237 Łódź; e-mail: akobylin@biol.uni.lodz.pl

Wykaz skrótów: **AP-1** – czynnik transkrypcyjny (activator protein 1), **Apaf-1,2,3** – czynniki indukcji apoptozy (apoptosis protease activating factor-1,2,3), **BH** – domeny homologii (Bcl-2 homology), **Cdks** – kinazy cyklinozależne (cyclin-dependent kinases), **HVA** – kwas homowanilinowy (homovanilic acid), **IL** – interleukiny (interleukins), **LPSs** – lipopolisacharydy (lipopolysaccharides), **MAPK** – kinazy aktywowane mitogenami (mitogen-activated protein kinases), **NF-κB** – czynnik transkrypcyjny (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), **PCD** – programowana śmierć komórki (programmed cell death), **PPARγ** – czynnik transkrypcyjny (peroxisome proliferator – activated receptor γ), **Q** – kwercetyna (quercetin), **ROS** – reaktywne formy tlenu (reactive oxygen species), **SOD** – dysmutaza ponadtlenkowa (superoxide dismutase), **TNF-α** – czynnik nekrozy nowotworów α (tumor necrosis factor α).

WSTĘP

Hipokrates (460-370 p.n.e.), ojciec medycyny głosił „Niech pożywienie będzie lekarstwem”, jednak postęp cywilizacyjny i rozwój technologiczny wraz ze wszystkimi konsekwencjami, np. skażenie powietrza, wody, gleby, wyjałowienie pól uprawnych, powszechne stosowanie chemicznych środków ochrony roślin, konserwanty, sztuczne barwniki itp. powodują, że nasze jedzenie ma niską wartość odżywczą. Dlatego w ostatnich latach nastąpił gwałtowny wzrost zainteresowania substancjami prozdrowotnymi zawartymi w diecie człowieka i zwrot w kierunku medycyny naturalnej. Badania epidemiologiczne wskazują, że wegetarianie, opierając się na żywności pochodzenia roślinnego rzadziej zapadają na choroby nowotworowe, choroby układu krążenia czy neurodegeneracyjne. Badania te potwierdza obserwacja populacji azjatyckich, w których owoce, warzywa i przyprawy są głównym elementem diety [56].

Badania nad prozdrowotnymi związkami zawartymi w diecie sięgają lat 30 ub.w., kiedy Albert Szent-Györgyi zidentyfikował flawonoidy obecne w owocach cytrusowych i zaobserwował ich korzystne działanie antyoksydacyjne. Dotychczas poznano i opisano około 10 000 związków flawonoidowych występujących powszechnie w różnych organach roślin, m.in. w liściach, kwiatach, owocach i nasionach, również w korzeniach oraz podziemnych organach niektórych roślin należących m.in. do rodzaju *Allium*, jak np. cebula (*Allium cepa* L.) [3]. Dane literaturowe wskazują, że pochodzące z roślin związki polifenolowe są obiecującymi „nutraceutykami”, które łączą środki spożywcze z wartościami żywieniowymi i cechami środków farmaceutycznych, mogącymi się przyczynić do zwalczania różnych zaburzeń, takich jak: choroby układu krążenia, otyłość, choroby neurologiczne i nowotworowe [49].

BUDOWA I PODZIAŁ FLAWONOIDÓW

Flawonoidy są różnorodną grupą substancji, licznie reprezentowaną w świecie roślin, która została podzielona na podklasy (tabela 1) [2,14]. Ich budowa opiera się na 15-węglowym szkieletcie 2-fenylochromanu, który tworzy strukturę $C_6-C_3-C_6$. Głównym elementem strukturalnym tej grupy związków jest układ dwóch pierścieni benzenowych A i B, między którymi znajduje się pierścień heterocykliczny C zawierający tlen, tworząc układ piranu (flawanole i antocyjanidyny) lub pironu (flawony, flawanony, flawonole, izoflawony) [10]. Ogromna różnorodność flawonoidów wynika z tego, że atomy węgla pierścieni A, B i C mogą ulegać hydroksylacji, metoksyacji, acylacji oraz glikozylacji z udziałem mono- lub oligosacharydów podstawionych w różnych pozycjach [1,35]. W cząsteczkach większości naturalnych flawonoidów pierścień A zawiera dwie grupy OH w pozycji C_5 i C_7 , a pierścień B grupę OH w pozycji C_3 (grupa katecholowa). Podział flawonoidów, ze względu na różnice w budowie przedstawia tabela 1. Klasy tych związków różni: liczba i ustawienie grup OH przy pierścieniach, stopień utlenienia łącznika trójwęglowego, rodzaj połączeń glikozydowych z cukrami i ich pochodnymi kwasowymi oraz inne połączenia z kwasami organicznymi, a także powtarzalność struktury szkieletu 15-węglowego [53] (tabela 1).

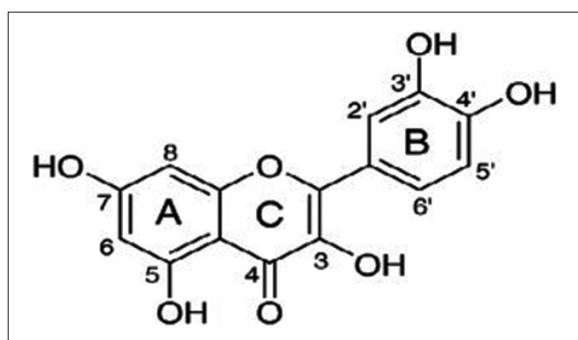
BUDOWA I WYSTĘPOWANIE KWERCETYNY

Kwercetyna (Q; 3,3',4',5,7-pentahydroksyflawon) (*Quercetum* – las dębowy) (ryc. 1), jest jednym z flawonoidów najliczniej występującym w świecie roślin. Należy do klasy flawonoli (flawan 3,4-diole) (tabela 1) [19,48].

Kwercetyna jako wszechobecny związek roślinny występuje powszechnie w produktach spożywczych pochodzenia roślinnego, takich jak herbata, soki owocowe, wino,

Tabela 1. Uproszczony podział flawonoidów ze względu na różnice w budowie [10,19]

Klasa	Flawonoidy	Źródło	Miejsce podstawienia grupy OH					
			3	5	7	3'	4'	5'
Antocyjany	Cyjanidyna	Czarna porzeczka, Żurawina	OH	OH	OH	OH	OH	H
	Pelargonidyna		OH	OH	OH	OH	H	H
Aurony	Sulfuretyna	Kwiaty kosmosu	H	H	OH	OH	OH	H
	Arensydyna	Kwiatostan szczawiu	H	OH	OH	OH	OH	H
Chalkony	Floretyna	Lukrecja	OH	OH	OH	H	H	OH
Flawan-3-ole	(+) Katechina	Jabłka, czerwone wino	OH	OH	OH	OH	OH	H
Flawony	Apigenina	Pietruszka, czerwony pieprz	H	OH	OH	H	OH	H
	Luteolina		H	OH	OH	OH	OH	H
Flawanony	Naryngenina	Grejpfrut	H	OH	OH	H	OH	H
	Taksyfolina	Owoc ostropestu	OH	OH	OH	OH	OH	H
	Hesperedyna	Sok pomarańczy	H	OH	OH	OH	OCH ₃	H
Flawonole	Kwercetyna	Cebula,	OH	OH	OH	H	OH	H
	Kempferol	Herbata,	OH	OH	OH	H	OH	H
	Miryctetyna	Orzech włoski	OH	OH	OH	OH	OH	OH
	Fisteina	Truskawki	OH	H	OH	OH	OH	H
	Moryna	Owoce gujawy pospolitej	OH	OH	OH	H	OH	H
Izoflawony	Daidzeina	Soja i jej produkty np. tofu	H	H	OH	H	OH	H
	Genisteina		H	OH	OH	H	OH	H

**Ryc. 1.** Schemat budowy cząsteczki kwercetyny; A, B – pierścienie benzeny, C – pierścień pironu

miód (tabela 2) [3,58]. W miodach oprócz Q stwierdzono występowanie również: mirycetyny, hesperydyny, apigeniny, luteoliny, kempferolu i metoksykempferolu, które wykazują silne działanie przeciwutleniające i spełniają funkcję barwników (m.in. są odpowiedzialne za barwę

poszczególnych miodów odmianowych). Kwercetyna występuje w owocach (jabłka, borówka czarna, czarna porzeczka, pomarańcze i innych), w warzywach (cebula, brokuły, szpinak, kapusta i inne), w roślinach zielnych (skrzyp, ruta, dziurawiec, rumianek i innych) oraz kwiatkach (głóg, kasztanowiec, czarny bez i innych) (tabela 2) [3]. Dane literaturowe podają różną zawartość Q i jej pochodnych w roślinach, co może wynikać z:

- wewnętrznych czynników wpływających na genetyczną kontrolę enzymów biorących udział w jej syntezie i dystrybucji,
- czynników środowiskowych działających w czasie wzrostu i rozwoju (nasłonecznienie, opady, temperatura),
- stopnia dojrzałości roślin,
- metod uprawy oraz sposobu ich przechowywania [3,16].

Zawartość Q zmienia się wraz z dojrzewaniem owoców, co zaobserwowano w dojrzałych owocach borówki

Tabela 2. Źródła kwercetyny w produktach spożywczych (wg [57] zmodyfikowano)

Źródła kwercetyny w diecie	
Owoce i soki owocowe	
Aronia	8,9-37,46
Borówka	1,7-4,12
Brzoskwinia	0,38
Czarna porzeczka	11,9
Figi	14,21
Grejpfrut	0,5
Gruszki	3,4
Jabłka; sok jabłkowy	11,47; 3,01
Jagody surowe; mrożone	18,72; 2,2-8,9
Owoc bzu czarnego	8,47-60
Sok pomarańczowy	2,2
Sok z cytryny	1,8
Sok z granatów	1,1
Sok z limonki	3,52
Śliwki żółte, czarne	4,3; 1,8-25
Winogrono białe lub zielone	0,05-3,9
Winogrono czarne	0,24-3,5
Wiśnie	0,5-2,9
Warzywa	
Brokuły	13,5
Bruksełka gotowana	13,7
Burak	0,67
Cebula biała; czerwona	1,5-90,75; 5,9-191,7
Cykorja	9-52,7
Czosnek	1,7
Fasola puszkowana	0,67-1,7
Kalańior	3,9
Kapusta czerwona	0,9
Marchew	1,5
Ogórek	0,3
Papryka	15,12
Pomidory; pomidory w puszcze	
Salata	14,6
Seler	3,5
Szczaw	86,2
Szczypior	12,6
Szparagi	7,6-28,4
Szpinak	27,22
Przyprawy	
Oregano świeże; suszone	21,9; 34-47
Estragon	10
Kapary surowe; puszkowane	
Kolendra liście	5-68,8
Koper	7,4-110
Liście laurowe	3,19
Lubczyk	170
Pietruszka	0,5

i czarnego bzu, których zawartość glikozydów Q była niższa w porównaniu z owocami niedojrzałymi [52]. Różna jest też w cebuli w zależności od koloru łuski spichrzowej, w żółtej i czerwonej - może wynosić 25-65 g/kg, a w białej jej ilość jest niższa i wynosi około 10 mg/kg, przy czym koncentracja Q rośnie od wewnętrznych do zewnętrznych liści, osiągając najwyższe wartości w łusce zewnętrznej [37,42]. Obróbka termiczna w niewielkim stopniu (~ 20%) obniża stężenie flawonoidów w pożywieniu. Niższą zawartość Q obserwowano w sokach niż w surowych owocach i warzywach, co jest związane z procesem klarowania. Najwyższą zawartość glikozydów Q odnotowano w herbatach z liści *Camellia* spp. niefermentowanych (zielonych) lub fermentowanych częściowo (ulung, Oolong), a najniższą - z liści fermentowanych (herbaty czarne). Wartości te wynosiły dla herbaty zielonej 489 mg/l, a czarnej - 330 mg/l w naparze przygotowanym z 3 g liści w 300 ml wody. Największe różnice między typem spożywanej herbaty odnotowano w zawartości flawan-3-oli i wynosiły odpowiednio dla herbaty zielonej i czarnej - 4572 i 101 mg/l [10,56].

Dzienne spożycie flawonoidów powinno wynosić około 2 g, natomiast dane literaturowe są różne. Średnie spożycie flawonoidów w Holandii wynosi średnio 30 mg dziennie, pochodzą głównie z herbaty, cebuli, jabłek. W USA - 20 mg, a ważnym ich źródłem, oprócz herbaty, jabłek, cebuli są też brokuły. Japończycy spożywają prawie 80% flawonoidów z herbaty, natomiast w diecie Włocha 40% pochodzi z czerwonego wina [10,23]. Istotnym źródłem flawonoidów jest również kawa i kakao. Kawa zielona stanowi najbogatszy rezerwuwar kwasu chlorogenowego - około 10% w suchej masie ziarna. Wykazano również, że zawartość flawonoidów zmienia się wraz z gatunkiem kawy i jest wyższa w robuście niż arabice [9]. Kakao i czekolada są źródłem flawan-3-oli i proantocyjanidyny. Główne polifenole w świeżych ziarnach kakao to (+)-katechina, epikatechina, procyanidyny i glikozydy Q, głównie 3-o-glukozyd i 3-o-arabinozyd [10].

METABOLIZM KWERCETYNY

Zawartość Q w diecie zmienia się w zależności od rodzaju pokarmu. Spożywanie leków pochodzenia roślinnego, np.: wyciągów z ziół (kwiatostan i owoce głogu, kwiat bzu czarnego, kwiatostan lipy), paraleków czy odżywek z owoców cytrusowych (np. ekstrakt z grejpfruta) zwiększa ilość pobieranych flawonoidów. Kwercetyna wchodzi w skład wielu suplementów diety stosowanych w leczeniu cukrzycy, zaburzeń wchłaniania (Pau Darco), preparatów o działaniu antyalergicznym (Zdrovit Alercal, Alergomin, Calcium Duo Alergo, Calcium Alergo Plus), a także poprawiających widzenie (Amerisus) oraz wpływających na kondycję skóry, włosów i paznokci (Artilane). Jednak Q obecna w suplementach może być jedynie uzupełnieniem diety, bowiem nadmierna jej suplementacja może ujemnie wpływać na organizm.

Biodostępność kwercetyny zależy od rodzaju diety oraz postaci w jakiej występuje. W pożywieniu pochodzenia

roślinnego Q nie występuje w postaci aglikonów, które mogą być wchłaniane w całym jelicie. Pochodne glikozydowe Q, najczęściej występująca postać w diecie pochodzenia roślinnego, ze względu na hydrofilową naturę i dużą masę cząsteczkową nie podlegają absorpcji w jelicie cienkim [19]. Pierwszym etapem metabolizmu Q jest deglikozyłacja, czyli usunięcie reszt cukrowych z glikozydu. Może się odbywać w świetle jelita cienkiego, gdzie w błonie rąbka szczoteczki jest aktywna hydrolaza laktozo-floryzynowa (lactose-phlorisin hydrolase, LPH). Odłączone aglikony są wchłaniane przez ściany jelita za pośrednictwem dyfuzji biernej. Deglikozyłacja może też zachodzić w enterocytach, gdzie glukozydy Q są przenoszone w wyniku transportu aktywnego z udziałem Na^+ -zależnego transportera glukozy (sodium-dependent glucose transporter 1, SGLT-1), jednak podejrzewa się również udział białek oporności wielolekowej (multidrug resistance protein 2, MRP2). Po usunięciu reszty cukrowej przez β -glukozydazę cytosolową - Q w postaci aglikonu zostaje wchłonięta i metabolizowana, m.in. w jelicie cienkim, grubym, wątrobie i nerkach. W komórkach nabłonka cząsteczka Q jest metabolizowana przez białka II fazy metabolizmu ksenobiotyków i podlega sprężaniu z:

- kwasem glukuronowym za pośrednictwem transferazy UDP-glukuronowej,
- grupami metylowymi z udziałem O-metylotransferazy katecholowej,
- może też podlegać siarczanowaniu.

Głównymi produktami są: 3'-O-metyloQ (izoramnetyna), 4'-O-metylo Q, 3-, 3', 4' i 7-O- β -D-glukuronid Q oraz 3'-O-siarczan kwercetyny [48,55]. Powstałe metabolity są następnie transportowane żyłą wrotną do wątroby, gdzie ulegają dalszej degradacji [36]. Metabolity Q powstające w wątrobie są wydalane z żółcią. Natomiast β -glikozydy, które są odporne na działanie jelitowych hydrolaz i nie zostały wchłonięte w jelicie cienkim przechodzą do jelita grubego, gdzie podlegają przemianom, w których uczestniczą enzymy wydzielane przez enterobakterie. Enzymy bakteryjne ponadto powodują rozpad pierścienia pironowego Q (pierścień C) z wytworzeniem kwasu fenylooctowego, fenylopropionowego i innych pochodnych, m.in. kwasów: 3-hydroksyfenylooctowego, 3,4-dihydroksyfenylooctowego, 3-metoksy-4-hydroksyfenylooctowego (homovanilic acid, HVA) [19].

Manach i wsp. zwracają uwagę, że w osoczu nie wykryto ani glikozydów, ani aglikonów Q. Badania z zastosowaniem kwercetyny znakowanej ^{14}C ujawniły, że 4'-glukozyd Q jest w 95% konwertowany do kwasów fenolowych [36]. Obecnie uważa się, że stężenie wolnej Q w osoczu może wynosić od kilku nanomoli do kilkunastu mikromoli. Spożywanie diety bogatej w warzywa i owoce (~87 mg Q) wykazało, że jej zawartość w surowicy krwi obwodowej wynosiła 373 nM po 3 godzinach od spożycia posiłku. Udowodniono, że konsumpcja 225 g cebuli, będącej bogatym źródłem Q spowodowała wzrost zawartości tego flawonolu w osoczu do 516 nM. Skutki wzro-

stu stężenia kwercetyny w osoczu obserwowano jedynie podczas długoterminowych suplementacji, np. przyjmowanie pokarmów stanowiących ok. 1 g Q przez miesiąc, przekładało się na wzrost jej stężenia w surowicy z kilku nM do 1,5 μM [12,48]. Przedstawione badania wskazują, że spożywanie jednorazowo nawet wysokich dawek Q nie ma wyraźnego przełożenia na równoczesny znaczny wzrost jej stężenia we krwi, co wiąże się z okresem półtrwania, który wynosi 11-28 godz. Cząsteczka jest przez organizm traktowana jako ksenobiotyk, szybko metabolizowana i usuwana. Dlatego w celu osiągnięcia terapeutycznego stężenia kwercetyny we krwi obwodowej należy spożywać systematycznie potrawy bogate w ten flawonoid [10]. Wyraźne podwyższenie jej stężenia we krwi odnotowano jedynie przy iniekcjach dożylnych, podanie 100 mg Q spowodowało wzrost jej stężenia w osoczu do 12 mM. Ma to ogromne znaczenie w terapii przeciwnowotworowej, w której stężenie związku w surowicy musi być wyższe niż osiągany w standardowej diecie. Ze spożywaniem dużych ilości Q wiążą się jednak pewne ograniczenia. Wraz z podawaniem wysokich dawek może wzrastać stężenie HVA we krwi, jednego z markerów rozwijającej się neuroblastomy, nowotworu wywodzącego się z komórek cewy nerwowej, który stanowi ponad 7% nowotworów wieku dziecięcego. Rosnące stężenie HVA, jako produktu rozpadu kwercetyny może więc dawać wynik fałszywie dodatni i zakłócać obraz diagnostyczny [27].

WŁAŚCIWOŚCI ANTY- I PROOKSYDACYJNE KWERCETYNY

Kwercetyna w zależności od stężenia, umiejscowienia w komórce oraz źródła wolnych rodników może wykazywać właściwości zarówno pro-, jak i antyoksydacyjne. Właściwości antyoksydacyjne wynikają z jej zdolności do „zmiatania” ROS, hamowania aktywności enzymów biorących udział w tworzeniu ROS, m.in. oksydaz (np. oksydaza ksantynowa a NADPH), enzymów, których substratami są m.in. pochodne purynowe (np. kinazy, ATP-azy, cyklaza adenylanowa, odwrotna transkryptaza, polimerazy DNA i RNA, rybonukleaza), enzymów wykorzystujących jako koenzymu NADPH, np. reduktazę aldozową, dehydrogenazę mleczanową, dehydrogenazę maleinianową, syntazę tlenu azotu czy reduktazę glutationową. Kwercetyna wykazuje również zdolność modulowania aktywności enzymów zaangażowanych w procesy antyoksydacyjne, jak np. dysmutazy nad-tlenkowej - SOD i transferazy glutationowej - GST (glutathione S-transferase) [20,43]. Wydaje się, że wydajność jej działania antyoksydacyjnego jest ściśle związana z budową chemiczną: możliwością oddania elektronu lub atomu wodoru, dzięki czemu może oddziaływać i neutralizować tlen singletowy ($^1\text{O}_2$), anionorodnik nad-tlenkowy (O_2^-), rodnik hydroksylowy (OH \cdot), rodnik nadtlenkowy (LOO \cdot), tlenek azotu (NO) oraz nadtlenoazotyn (ONOO \cdot). Jednym ze skutków wytwarzania nadmiernej ilości ROS jest peroksydacja lipidów błonowych, w wyniku czego dochodzi do powstania nadtlenków tych lipidów i ataku na kolejne cząsteczki kwasów tłuszczowych, co może wywołać depolaryzację błony i utratę jej

integralności. Aktywność antyoksydacyjna Q przejawia się również zdolnością do wychwytywania rodników alkoksylowych, przez oddanie jednego elektronu z grupy OH, a także stabilizowanie powstałych rodników alkoksylowych dzięki obecności pierścienia aromatycznego [20]. Wykazano, że flawonoidy (w tym Q) przyczyniają się również do obniżenia aktywności enzymów, takich jak fosfolipazy A2, cyklooksygenazy, lipooksygenazy, uczestniczące w enzymatycznej peroksydacji błonowych fosfolipidów, a także chelatowaniu jonów metali przejściowych mających potencjał redukcyjny, np. Fe^{2+} i/lub Cu^+ , które mogą być źródłem ROS w komórce. Inną cechą polifenoli, która wpływa na ich właściwości antyoksydacyjne, jest zdolność do wbudowywania się w błony komórkowe, dzięki czemu następuje zmiana stabilności struktur komórkowych i obniżenie wrażliwości na działanie czynników niekorzystnych, w tym ROS [38].

Dane literaturowe wskazują, że dzięki antyoksydacyjnym właściwościom Q jest czynnikiem prozdrowotnym w wielu obszarach medycyny. W wyniku oksydacyjnego uszkodzenia oka wywołanego H_2O_2 dochodzi do zmian prowadzących do zmętnienia soczewki i powstaje zaćma. W uszkodzonej, zmętniałej soczewce obserwuje się obniżenie zawartości GSH, a wzrost wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} . Prawdopodobnie napływ do wnętrza komórek Ca^{2+} jest istotnym mechanizmem związanym ze zmętnieniem soczewki i aktywacją kalpajny, Ca^{2+} -zależnej proteazy zaangażowanej w proces apoptozy. Q nawet w niskich stężeniach pomaga utrzymać przejrzystość soczewki oka, zmniejszając o 80% nieselektywny napływ Ca^{2+} . W soczewce ekspozycji przez 4 godz. na działanie Q w stężeniu 30 μM obserwowano prawie całkowite eliminowanie niekorzystnego wpływu H_2O_2 . Wydaje się, że Q nakładana bezpośrednio lub dostarczana z pożywieniem, np. dziennym spożyciem herbaty w ilości większej niż 0,5 litra może zabezpieczać przed zmętnieniem soczewki w modelach *in vivo*, m.in. w zaćmie cukrzycowej [29,50]. Antyoksydacyjne działanie Q udowodniono na ludzkich komórkach wątrobiaka linii HepG2 i HA22T/VGH, w których powodowała wzrost stężenia GSH oraz dwukrotnie wyższą ekspresję mRNA MnSOD [8]. Jednak działanie Q nie jest jednoznaczne: w wysokich dawkach (powyżej 0,1 mM) i przy dłuższym czasie ekspozycji generowała ROS w komórkach tej samej linii, przyczyniając się do załamania mitochondrialnego potencjału błonowego, wpływu cytochromu c i indukcji apoptozy, co wskazuje na jej działanie przeciwnowotworowe [8,25].

Zatem wydaje się, że oprócz zdolności usuwania wolnych rodników, Q może wykazywać również zdolność ich generowania, działając jako prooksydant. Flawonoidy zawierające w swojej strukturze układ o-katecholowy (1,2-dihydroksybenzen) lub pirogalolowy (1,2,3-trihydroksybenzen) w pierścieniu B ulegają jedno- lub dwuelektronowemu utlenianiu katalizowanemu przez peroksydazę/ H_2O_2 lub tyrozinazę. Powstają ROS i elektrofilowe toksyczne chinony i/lub metylenochinony mogące się łączyć z białkami przez grupy sulfhydrylowe. Procesy prooksydacyjne mogą być inicjowane przez

fenole również w obecności tlenu i jonów metali przejściowych, Cu^{2+} i Fe^{3+} . Metale te katalizują cykl redoks związków fenolowych, a redukcja Cu^{2+} i Fe^{3+} powoduje powstanie H_2O_2 , $OH\cdot$ i 1O_2 , które wywołują różnego typu uszkodzenia DNA, jak: oksydacyjna modyfikacja zasad, rozerwanie nici DNA czy tworzenie adduktów z DNA. Prooksydacyjne działanie Q obserwowano w badaniach, w których związek obniżał wewnątrzkomórkowe stężenie GSH, a zwiększał potencjał błonowy mitochondriów, prowadząc do apoptozy [45].

Działanie prooksydacyjne obserwowano również w komórkach zakażonych pierwotniakami *Leishmania amazonensis*. Kwercetyna indukowała wytwarzanie ROS, zwalczając tym samym zakażenie w sposób zależny od dawki oraz czasu ekspozycji, powodując zahamowanie infekcji [17].

WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWE

Kwercetyna ze względu na silne działanie antyoksydacyjne wydaje się obiecującym związkiem zapobiegającym karcynogenezie. Ponadto, w wysokich dawkach, działając jako prooksydant wywołuje apoptozę komórek nowotworowych, a działając jako skuteczny lek, do hamowania lub zmniejszenia progresji nowotworów. Liczne dane literaturowe wskazują, że Q jest czynnikiem antyproliferacyjnym, a także indukującym programowaną śmierć komórek (PCD) w wielu liniach nowotworowych, m.in. HepG2 i HA22T/VGH wywodzących się z ludzkich komórek wątrobiaka, linii HL-60 i NB4 pochodzących z komórek białaczki szpikowej ostrej i przewlekłej – K-562, Jurkat komórek białaczki T limfoblastycznej czy komórek nerwiaka płodowego linii SH-SY5Y [4,8,11,54]. Najczęściej opisywanymi mechanizmami przeciwnowotworowej aktywności Q jest zdolność do blokowania proliferacji w fazie G1 i G2/M. Podziały komórek prawidłowych są ściśle kontrolowane i regulowane przez czynniki wzrostu wiążące się z określonymi receptorami transbłonowymi, które następnie aktywują szlaki sygnałowe regulujące cykl komórkowy, wzrost komórek, przeżycie bądź śmierć komórki, a także gospodarkę energetyczną [48]. Rozregulowanie tych procesów lub błąd na etapie kontroli proliferacji może spowodować przetransformowanie komórki z prawidłowej do nowotworowej. Q wpływa na regulację proliferacji komórek, wpływając na białka regulatorowe, takie jak m.in.: cykliny (A, B, D i E), kinazy cyklinozależne (cyclin-dependent kinases, Cdk) oraz ich inhibitory, np. $p21^{KIP1}$ czy $p21^{CIP1/WAF1}$ przez hamowanie powstającego kompleksu kinaz A/E-cdk2. Badania prowadzone na komórkach czerniaka ujawniły blokowanie podziału komórek w fazie G1 związane z obniżeniem aktywności Cdk2, działającej na inhibitory kinaz cyklinozależnych $p21^{KIP1}$ czy $p21^{CIP1/WAF1}$. W komórkach raka piersi kwercetyna powodowała zatrzymanie komórek w fazie przejścia G2/M. Wykazano ponadto, że Q znacznie obniża aktywność 16 kinaz związanych z cyklem komórkowym, m.in. ABL-1 (V-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1), Aurora-A, -B-C, CLK-1 (Cdc-like kinase

1), FLT3 (Fms-like tyrosine kinase 3), JAK3 (Janus kinases), MET (mesenchymal-epithelial transition), NEK-4, -9 (Never in mitosis A-related kinase), PAK3 (p21-activated kinase 3), PIM1 (proviral insertion site for moloney murine leukemia virus 1), RET (rearranged during transfection), FGF-R2 (fibroblast growth factor receptor 2), PDGF-R α (platelet derived growth factor receptor α), Rss, co powoduje zahamowanie wejścia w mitozę (G2/M) lub zablokowanie podziałów komórkowych w fazie G1. Kwercetyna jest inhibitorem kompetycyjnym kinaz, współzawodniczącym z ATP o ich centrum aktywne. Blokowanie aktywności kinaz może modyfikować metabolizm komórkowy przez obniżenie aktywności czynników transkrypcyjnych AP-1 (activator protein 1) i NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), pod kontrolą których znajduje się wiele genów regulujących proliferację komórek i ich apoptozę. Brak fosforylacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B uniemożliwia odłączenie od niego inhibitora (I κ B) (inhibitor of kappa B), a tym samym jego aktywację. Podobnie przez hamowanie aktywności kinaz aktywowanych mitogenami (mitogen-activated protein kinases, MAPK) jest blokowany czynnik transkrypcyjny AP-1. Badania na komórkach nowotworowych wywodzących się z błony śluzowej okrężnicy szczura wykazały, że zastosowanie kwercetyny w dawce 10 g/kg masy ciała przez 11 tygodni znacznie obniża aktywność MAPK [13].

Hamowanie podziałów i wzrostu komórki wiąże się nie tylko z obniżeniem aktywności, ale również polimeraz DNA i RNA, topoizomera, integraz oraz czynników elongacyjnych translacji [55]. Zatrzymanie podziałów komórkowych w punktach kontrolnych G1 i G2/M w komórkach eksponowanych na Q jest związane również z podwyższeniem stężenia białka p53, wpływającego na wzrost ekspresji inhibitora p21^{CIP1/WAF1} czy białka opiekuńczego 14-3-3 wiążącego się z kinazą białkową AKT, która wpływa na progresję cyklu komórkowego przez fosforylację i inaktywację kinazy GSK3 (glycogen synthase kinase 3), fosforylującej cykliny D i E oraz czynniki transkrypcyjne c-Jun i c-Myc. Fosforylacja tych białek jest przyczyną ich proteolitycznej degradacji i blokowania podziałów komórek w punkcie G1/S. Białko p53 bierze udział w regulacji cyklu komórkowego, ale też w kierowaniu komórki na drogę naprawy DNA i jej przeżycia lub śmierci. Przez zwiększenie stężenia białka p53, Q wpływa na uruchomienie mechanizmu apoptozy mitochondrialnej, ponieważ obniża potencjał transbłonowy ($\Delta\Psi_m$) czemu towarzyszy spadek syntezy ATP, zmiana liczby związków tiolowych oraz wzrost stężenia Ca²⁺ w macierzy mitochondrialnej [21,46]. W wyniku tych zmian wpływa cytochrom c oraz inne białka proapoptotyczne – AIF (apoptosis inducing factor), Smac/DIABLO (second mitochondria-derived activator of caspase/direct IAP-binding protein with low pI), Omi/Htr A2 (high temperature requirement A2), a także prokaspazy 2, 3 i 9 z przestrzeni międzybłonowej mitochondriów do cytosolu. Sugeruje się, że uwolniony do cytoplazmy cytochrom c jest istotnym czynnikiem promującym powstanie wielkocząsteczkowego kompleksu – apoptosomu

o MW 700-1400 kD. Stężenie cytochromu c niezbędnego do przebiegu apoptozy na szlaku mitochondrialnym jest różne i zależne od typu komórki i siły sygnału śmierci. Apoptosom budują cząsteczki cytochromu c, opisywanego również jako Apaf-2 (apoptosis protease activating factor-2), białka cytosolowego Apaf-1 i prokaspazy 9 (Apaf-3). Powstanie apoptosomu wymaga obecności dATP lub ATP. Prokaspaza 9 wiąże się w stosunku 1:1 z białkiem Apaf-1, inicjując nagromadzenie i aktywację jego cząsteczek. Czynna kaspaza 9 (po aktywacji prokaspazy 9 w wyniku ograniczonej proteolizy) może aktywować kaspazę 3 (lub 7), która stymuluje kaskadę kaspaz albo dokonuje proteolizy białek komórkowych, m.in. polimerazy poli(ADP-rybozy) (PARP, Poly(ADP)-ribose polymerase) [30]. Wzrost stężenia Ca²⁺ w macierzy mitochondrialnej i uruchomienie szlaku apoptozy komórek nowotworowych może być także związane z blokowaniem przez Q kalmoduliny - niskocząsteczkowego białka sensorowego wiążącego Ca²⁺. Dochodzi wówczas do zmian konformacyjnych białka i wyeksponowania hydrofobowych kieszeni zdolnych do oddziaływania z białkami docelowymi, które są m.in. odpowiedzialne za regulację metabolizmu, funkcjonowanie cytoszkieletu, transport jonów i regulację transkrypcji [19,28]. Proapoptotyczna działalność Q wiąże się też z hamowaniem ekspresji białek szoku cieplnego (heat shock proteins, Hsp), głównie Hsp 72 i 27. Jest to grupa białek opiekuńczych blokujących PCD. Komórki nowotworowe charakteryzują się nadekspresją tych polipeptydów, a przez to są odporne na działanie chemioterapeutyków. Kwercetyna przez obniżenie ich poziomu korzystnie „uwrażliwia” komórki nowotworowe, przez co stają się podatne na stosowane leki. Wykazuje działanie proapoptotyczne w stosunku do komórek nowotworowych, a tym samym może stanowić potencjalny lek przeciwnowotworowy o szerokim zastosowaniu klinicznym. Badania prowadzone na liniach komórkowych wywodzących się z ludzkich nowotworów, m.in. białaczki, raka jelita grubego, płuc, trzustki i wątroby wykazały, że Q reguluje poziom ekspresji białek należących do rodziny Bcl-2 [39]. Pierwotnie gen *bcl-2* został zidentyfikowany jako protoonkogen w komórkach grudkowych chłoniaków wywodzących się z komórek linii B. W warunkach prawidłowych gen znajduje się na chromosomie 18q21. W wyniku translokacji dochodzi do przemieszczenia *bcl-2* na chromosom 14q32 w loci genów kodujących łańcuch ciężki immunoglobulin, przez co znajduje się pod kontrolą sekwencji wzmacniającej tych genów. Powoduje to gwałtowny wzrost ekspresji białka Bcl-2 obserwowany w wielu typach nowotworów [6]. Charakterystyczną cechą struktury białek rodziny Bcl-2 jest występowanie domen homologii (Bcl-2 homology, BH) opisywanych jako BH1 - BH4. Domeny homologii decydują o funkcji przedstawionych białek, a także o ich zdolności do dimeryzacji, przez co możliwe jest tworzenie homo- i heterooligomerów, a także interakcje z innymi białkami uczestniczącymi w apoptozie, np. kinazą Raf-1. Kwercetyna w komórkach HeLa ma silne działanie proapoptotyczne przez zwiększenie ekspresji genów kodujących białka proapoptotyczne - Bax i Bad i hamowanie

inhibitorów apoptozy, takich jak surwiwina Bcl-2, Bcl-xl i Mcl-1 [44]. Uważa się, że w przypadku białek rodziny Bcl-2 czynnikiem krytycznym prowadzącym do śmierci lub przeżycia jest stosunek białek pro- do antyapoptotycznych [32]. Bax jest proapoptotycznym członkiem podrodziny białek Bcl-2, które po indukcji śmierci przemieszcza się głównie do mitochondriów, w których może wpływać na zwiększenie przepuszczalności zewnętrznej błony tych organelli. Białka Bcl-2 i Mcl-1 zarówno w prawidłowych komórkach, jak i ulegających apoptozie odnajduje się w błonach retikulum endoplazmatycznego, otoczki jądrowej i zewnętrznej błonie mitochondrialnej. Inne antyapoptotyczne polipeptydy, takie jak Bcl-x_L i Bcl-w w komórkach żywych występują głównie w cytosolu lub są luźno związane z zewnętrzną błoną mitochondrialną. Natomiast po otrzymaniu sygnału śmierci zakotwiczą się w błonie mitochondrialnej, gdzie znajduje się większość białek proapoptotycznych. Oligomeryzacja cząsteczek Bax pełni główną rolę w formowaniu porów mitochondrialnych, bowiem w postaci monomerów Bax nie okazuje takich zdolności [5]. Homo- lub heterooligomeryzacja Bax z innymi białkami proapoptotycznymi z rodziny Bcl-2 lub oddziaływanie Bax z poryną VDAC (voltage-dependent anion channel), translokazą nukleotydów adeninowych – ANT (adenine nucleotide translocator) lub cyklofiliną D jest ważnym zdarzeniem w tworzeniu hybrydowych mega kanałów pozwalających na przechodzenie cząsteczek nawet do 2000 kDa [51]. Stwierdzono, że kanały utworzone przez homooligomery Bax (4 cząsteczki) zapewniają przepływ niskocząsteczkowych białek, np. cytochromu c (MW 13 kDa), natomiast kompleksy Bax z innymi polipeptydami pozwalają na uwolnienie większych cząstek, np. Smac/DIABLO (MW 25 kDa) czy Omi/HtrA2 (MW 49 kDa), indukując mitochondrialną ścieżkę apoptotyczną.

Antynowotworowa aktywność Q przejawia się również w blokowaniu transportu mleczanu. Flawonol stosowano z dietą wysoko węglowodanową w celu wzmocnienia glikolizy w komórkach nowotworowych i przesunięcia metabolizmu w kierunku syntezy mleczanu. Dodatkowo działanie wzmacniano jeszcze przez aplikację insuliny i hormonu tarczycy, co powodowało obniżenie syntezy kwasów tłuszczowych. W wyniku obniżenia wypływu mleczanu z komórek nowotworowych wywołanych przez Q dochodziło do kwasicy metabolicznej i następczej aktywacji lizosomów. Hamowanie transportu mleczanu przez kwercetynę znalazło implikacje w warunkach klinicznych, gdzie podobny model stosowano w celu uwrażliwienia komórek nowotworowych na hipertermię [19,31].

Kwercetyna działa synergistycznie z innymi związkami, potęgując działanie przeciwnowotworowe. Wykazano, że w komórkach raka trzustki opornych na daunorubicynę (lek z grupy antracyklin) flawonoid hamował ekspresję i aktywność glikoproteiny P, białka odpowiedzialnego za występowanie oporności wielolekowej [27]. Podobne rezultaty otrzymano, stosując w terapii opornego na leczenie raka piersi Q łącznie z cytotatykiem – dokso-

rubicyną i antyestrogenem – tamoksyfenem, w wyniku czego następowało hamowanie proliferacji komórek nowotworowych oraz ograniczenie ich angiogenezy [15,40].

Kwercetyna dzięki swoim własnościom antyproliferacyjnym i proapoptotycznym jest atrakcyjnym, naturalnym związkiem o działaniu przeciwnowotworowym, wspomagającym w chemioterapii. Dzięki właściwościom antyoksydacyjnym Q wykazuje działanie ochronne w stosunku do komórek niezmiennych nowotworowo. Jednak badania pokazują, że wyniki są dwuznaczne i zależne od stężenia [4,11].

W niektórych typach nowotworów flawonoid ten chroni komórki stymulowane do śmierci. Ochronne działanie Q wykazano na ludzkich komórkach nerwiaka płodowego linii SH-SY5Y, eksponowanych na H₂O₂, który został użyty jako induktor apoptozy. Kwercetyna w stężeniu 100 μM, w tych komórkach, zmniejszała ekspresję proapoptotycznego białka Bax i zwiększała ekspresję antyapoptotycznych genów *bcl-2* oraz hamowała aktywację kaskady kaspaz, prowadząc do zahamowania apoptozy [39,54]. Wydaje się, że Q może stanowić potencjalny czynnik profilaktyczny w chorobach neurodegeneracyjnych, gdzie nadmierna apoptoza komórek prowadzi m.in. do choroby Alzheimera, Parkinsona czy Huntingtona [54].

DZIAŁANIE PRZECIWPALNE

Istnieją liczne dane na temat przeciwzapalnych właściwości polifenoli roślinnych. Powszechnie znane są lecznicze, w tym przeciwzapalne, właściwości propolisu zawierającego m.in. duże ilości flawonoidów, a także czerwonych owoców, np. malin, wiśni czy jagód. Do reakcji zapalnej dochodzi pod wpływem bodźca stresowego, takiego jak infekcja, mechaniczne czy chemiczne uszkodzenie tkanek. Reakcja zapalna jest miejscową i/lub uogólnioną immunologiczną, biochemiczną i hematologiczną odpowiedzią na powstałe zagrożenie. W pierwszym etapie, tzw. fazie ostrej, dochodzi do uwolnienia z miejsca działania bodźca wczesnych mediatorów reakcji zapalnej (histaminy, serotoniny, kinin, prostaglandyn). Powoduje to zaburzenia hemodynamiczne, wzrost przepuszczalności śródbłonka naczyń krwionośnych, przechodzenie do przestrzeni międzykomórkowej wody i białek osocza oraz powstanie obrzęku. Procesom tym towarzyszy reakcja bólowa i uruchomienie kaskady procesów biochemicznych (krzepnięcia i fibrynolizy, aktywacji dopełniacza oraz receptorów rozpoznających wzorce molekularne drobnoustrojów, wydzielanie nukleaz i enzymów lizosomalnych) prowadzących do usunięcia czynnika zapalnego. Następuje wydzielanie cytokin prozapalnych i rekrutacja komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego – głównie neutrofilów i monocytów (przekształcających się po przejściu do tkanek w makrofagi) w wyniku eliminacji patogenów wraz z uszkodzonymi komórkami [41]. Wiele patologicznych reakcji stanu zapalnego jest indukowanych przez

lipopolisacharydy ściany komórkowej bakterii (lipopolysaccharides, LPSS). Następstwem jest wytwarzanie cytokin prozapalnych, m.in. interleukin (IL) - głównie IL-1 β , IL-6, czynnika nekrozy nowotworów α (tumor necrosis factor α , TNF- α), interferonu γ (IFN- γ) oraz czynników wzrostowych prowadzących do eskalacji procesu zapalnego [33]. Od stanu układu immunologicznego organizmu, rodzaju bodźca stresowego, a także dodatkowych czynników, takich jak: promieniowanie jonizujące, obecność metali ciężkich oraz trwałych związków organicznych zależy przebieg, czas trwania reakcji zapalnej oraz jej wynik. Kwercetyna jest znanym czynnikiem wykazującym działanie przeciwzapalne. Flawonoid ten hamuje indukowane przez LPSS powstawanie cytokin, m.in. obniża wytwarzanie TNF- α w makrofagach czy IL-8 w komórkach płuc. Zaobserwowano ponadto, że w komórkach glejowych obniża się stężenie mRNA dla TNF- α i IL-1. Można zatem przypuszczać, że kwercetyna będzie istotnym czynnikiem ochronnym przed śmiercią neuronów wywołaną aktywacją mikrogleju - nieneuronalnych komórek mózgu o charakterze makrofagów kontrolujących homeostazę i biorących udział w odpowiedzi immunologicznej. Przeciwwzapalna rola Q polega również na hamowaniu aktywności cyklooksygenaz (COX) głównie COX-2, przez co obniża się synteza m.in. prostaglandyny 2 (PGE2), leukotrienu B₄ i tromboksanu A₂, co powoduje zahamowanie napływu leukocytów, wyregulowanie stanu napięcia naczyń włosowatych i zmniejsza odczyn zapalny [59].

Możliwym wyjaśnieniem przeciwzapalnego działania Q jest również wzajemne powiązanie ROS i stanu zapalnego. ROS biorą udział nie tylko w stresie oksydacyjnym, ale również we wzmacnianiu procesów zapalnych, co jest związane z aktywacją czynników transkrypcyjnych oraz kinaz. Działanie przeciwzapalne Q polega na blokowaniu aktywacji kinazy p38, MAPK, Akt oraz czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, przez zahamowanie degradacji jego inhibitora (I- κ B) [7].

Szeroki zakres działania Q obejmuje również działanie przeciwwirusowe. Kwercetyna i mirycetyna hamują integrasę HIV, przy czym działanie mirycetyny w stosunku do tego enzymu nie jest swoiste. Polifenole hamują także wnikanie cząsteczek wirusa HIV-1 do wnętrza limfocytów CD4⁺ i wykazują aktywność antagonisty odwrotnej transkryptazy wirusa [60]. Przeciwwirusowa aktywność Q polega na zdolności wiązania się z białkami płaszczka wirusa, polimerazami, co wpływa na ich dezaktywację i destabilizację DNA [19]. Hamuje też aktywność innych wirusów, np. wirusa opryszczki (HSV), wścieklizny, grypy czy polio [19].

DZIAŁANIE W CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Polifenole, dzięki właściwościom antyoksydacyjnym przyczyniają się do obniżenia ryzyka umieralności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. W licznych badaniach epidemiologicznych potwierdzono odwrotną korelację między spożywaniem produktów zawierają-

cych duże ilości flawonoidów (picie zielonej herbaty, czerwonego wina, spożywanie dużej ilości jabłek, cebuli, brokułów) a występowaniem chorób układu krążenia. Działanie antyoksydacyjne tych związków przyczynia się do hamowania peroksydacji lipidów błon komórkowych, ochrony przed utlenianiem lipoprotein o małej gęstości (low density lipoprotein, LDL), a także zwiększenia stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (high density lipoprotein, HDL). Flawonoidy (zwłaszcza Q i rutyna) wraz z witaminą C uelastyczniają i wzmacniają naczynia krwionośne. Jest to możliwe m.in. dzięki ich zdolności do hamowania aktywności hialuronidazy i w następstwie tego zmniejszenia przepuszczalności i lamliwości naczyń krwionośnych [19].

KWERCETYNA A OTYŁOŚĆ

Badania ostatnich lat ujawniły, że flawonoidy, w tym kwercetyna, mogą kontrolować masę tkanki tłuszczowej przez indukcję apoptozy komórek tłuszczowych - adipocytów, hamowanie ich tworzenia - adipogenezy lub zwiększanie ich lipolizy [18,22].

Liczba adipocytów wzrasta nie tylko w wyniku proliferacji prekursorowych komórek tłuszczowych - preadipocytów, ale także z powodu ich różnicowania. Indukcja różnicowania stymuluje ekspansję komórek - klonów, a proces ten pociąga za sobą kaskadę czynników transkrypcyjnych, wśród których C/EBP α (CCAAT/enhancer binding protein α), PPAR γ (peroxisome proliferator - activated receptor γ) są głównymi determinantami różnicowania i dojrzewania adipocyta. Wykazano, że polifenole mogą hamować adipogenezę przez zahamowanie ekspresji czynników transkrypcyjnych C/EBP α , PPAR γ niezbędnych do różnicowania preadipocytów oraz białka SREBP-1 (sterol regulatory element binding protein), które jest zaangażowane w biosyntezę cholesterolu i kwasów tłuszczowych [47]. Genisteina, kapsaicyna, resweratrol oraz kwercetyna wpływają na komórki tłuszczowe, hamując adipogenezę lub indukując apoptozę, co wykazano na liniach komórkowych 3T3-L1 o fenotypie adipocytów [18,22,24,26]. Kwercetyna w stężeniu 25 μ M uruchamia apoptozę komórek badanej linii przez obniżenie potencjału mitochondrialnego, wzrost ekspresji białek Bax i Bak prowadzących do aktywacji kaspazy 3, która jest kaspazą wykonawczą tego procesu. W analizowanym modelu *in vitro* obserwowano ponadto zmniejszenie ekspresji białka PPAR γ i Bcl-2, natomiast zwiększenia poziomu ekspresji kinazy AMP (AMPK, 5'AMP-activated protein kinase), w rezultacie czego dochodzi do fosforylacji karboksylazy acetylokoenzymu A (acetyl-CoA carboxylase, ACC) i zahamowania syntezy kwasów tłuszczowych. Aktywacja AMPK prowadzi ponadto do zahamowania syntezy cholesterolu oraz ograniczenia lipogenezy. Traktowanie dojrzałych adipocytów Q zmniejsza również fosforylację kinaz zaangażowanych w regulację apoptozy: MAPK, ERK (extracellular signal-regulated kinases) i JNK (C-Jun N-terminal kinases), co może prowadzić do unicestwienia komórki tłuszczowej [26].

PODSUMOWANIE

Kwercetyna jest jednym z najpowszechniej występujących flawonoidów w produktach pochodzenia roślinnego. W świetle licznych danych literaturowych nie ma wątpliwości, że obecne w warzywach i owocach flawonoidy mają duże znaczenie w profilaktyce wielu chorób cywilizacyjnych, np. nowotworów, miażdżycy, cukrzycy, otyłości, chorób neurodegeneracyjnych i innych. Wielokierunkowe działanie kwercetyny wskazuje również na możliwość jej zastosowania nie tylko w prewencji różnych schorzeń, ale też w ich zwalczaniu, o czym świadczą wyniki badań klinicznych. Należy jednak wziąć pod

uwagę, że nie tylko dawka określa czy substancja jest toksyczna, ale również jej synergizm z innymi związkami oraz czynnikami fizycznymi. Pojęcie pożywienia jako leku niezbędne jest do propagowania zdrowego stylu życia, jednak ponieważ liczne badania medyczne i biochemiczne dają często sprzeczne wyniki niezbędne jest kontynuowanie eksperymentów nad mechanizmem działania polifenoli roślinnych w organizmie ludzkim. Najwięcej wątpliwości budzi problem wchłaniania polifenoli z przewodu pokarmowego, jednak mimo że Q jest związkiem o „wielu twarzach”, to urozmaicona dieta, bogata w fitozwiązki przyczyni się do poprawy zdrowia i samopoczucia.

PIŚMIENICTWO

- [1] Almén M.S., Jacobsson J.A., Moschonis G., Benedict C., Chrousos G.P., Fredriksson R., Schiöth H.B.: Genome wide analysis reveals association of a FTO gene variant with epigenetic changes. *Genomics*, 2012; 99: 132-137
- [2] Arita K., Ariyoshi M., Tochio H.: Recognition of hemi-methylated DnA by the SRA protein UHRF1 by a base-flipping mechanism. *Nature*, 2008; 455: 818-821
- [3] Austin R.C., Lentz S.R., Werstuck G.H.: Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. *Cell Death Differ.*, 2004; 11: S56-S64
- [4] Bell C.G., Finer S., Lindgren C.M., Wilson G.A., Vardhman K., Rakan V.K., Teschendorff A.E., Akan P., Stupka E., Down T.A., Prokopenko I., Morison I.M., Mill J., Pidsley R. i wsp.: Integrated genetic and epigenetic analysis identifies haplotype-specific methylation in the FTO type 2 diabetes and obesity susceptibility locus. *PLoS One*, 2010; 5: e14040
- [5] Berthoud H.R., Morrison C.: The brain, appetite, and obesity. *Annu. Rev. Psychol.*, 2008; 59: 55-92
- [6] Bestor T.H.: The DNA methyltransferases of mammals. *Hum. Mol. Genet.*, 2000; 9: 2395-2402
- [7] Bhutani N., Burns D.M., Blau H.M.: DNA demethylation dynamics. *Cell*, 2011; 146: 866-872
- [8] Bird A.: DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.*, 2002; 16: 6-21
- [9] Branco M.R., Ficz G., Reik W.: Uncovering the role of 5 hydroxymethylcytosine in the epigenome. *Nat. Rev. Genet.*, 2011; 13: 7-13
- [10] Campión J., Milagro F.I., Martínez J.A.: Individuality and epigenetics in obesity. *Obes. Rev.*, 2009; 10: 383-392
- [11] Chen C., Visootsak J., Dills S., Graham J.M. Jr.: Prader-Willi syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin. Pediatr. Phila.*, 2007; 46: 580-591
- [12] Chen T., Li E.: Structure and function of eukaryotic DNA methyltransferases. *Curr. Top Dev. Biol.*, 2004; 60: 55-89
- [13] Chen Z., Riggs A.D.: DNA methylation and demethylation in mammals. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 18347-18353
- [14] Cheng X., Roberts R.J.: AdoMet-dependent methylation, DNA methyltransferase and base flipping. *Nucleic Acids Res.*, 2001; 29: 3784-3795
- [15] Cortellino S., Xu J., Sannai M., Moore R., Caretti E., Cigliano A., Le Coz M., Devarajan K., Wessels A., Soprano D., Abramowitz L.K., Bartolomei M.S., Rambow F., Bassi M.R., Bruno T. i wsp.: Thymine DNA glycosylase is essential for active DNA demethylation by linked deamination-base excision repair. *Cell*, 2011; 146: 67-79
- [16] Deaton A.M., Bird A.: CpG islands and the regulation of transcription. *Genes Dev.*, 2011; 25: 1010-1022
- [17] Dina C., Meyre D., Gallina S., Durand E., Körner A., Jacobson P., Carlsson L.M., Kiess W., Vatin V., Lecoecur C., Delplanque J., Vaillant E., Pattou F., Ruiz J., Weill J. i wsp.: Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat. Genet.*, 2007; 39: 724-726
- [18] Dolinoy D.C.: The agouti mouse model: an epigenetic biosensor for nutritional and environmental alterations on the fetal epigenome. *Nutr. Rev.*, 2008; 66: S7-S11
- [19] Dolinoy D.C., Huang D., Jirtle R.L.: Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 13056-13061
- [20] Dolinoy D.C., Weidman J.R., Waterland R.A., Jirtle R.L.: Maternal genistein alters coat color and protects A^y mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environ. Health Perspect.*, 2006; 114: 567-572
- [21] Fawcett K.A., Barroso I.: The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet.*, 2010; 26: 226-274
- [22] Finkelstein J.D.: Methionine metabolism in mammals. *J. Nutr. Biochem.*, 1990; 1: 228-237
- [23] Frayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N., Zeggini E., Freathy R.M., Lindgren C.M., Perry J.R., Elliott K.S., Lango H., Rayner N.W., Shields B., Harries L.W., Barrett J.C., Ellard S., Groves C.J. i wsp.: A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 2007; 316: 889-894
- [24] Gąsiorowska D., Korzeniowska K., Jabłeczka A.: Homocysteina. *Farmacja współczesna*, 2008; 1: 169-175
- [25] Gehring M., Reik W., Henikoff S.: DNA demethylation by DNA repair. *Trends Genet.*, 2009; 25: 82-90
- [26] Germann M.W., Johnson C.N., Spring A.M.: Recognition of damaged DNA: structure and dynamic markers. *Med. Res. Rev.*, 2012; 32: 659-683
- [27] Goldberg A.D., Allis C.D., Bernstein E.: Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*, 2007; 128: 635-638
- [28] Gopalakrishnan S., Van Emburgh B.O., Robertson K.D.: DNA methylation in development and human disease. *Mutat. Res.*, 2008; 647: 30-38
- [29] Gu T.P., Guo F., Yang H., Wu H.P., Xu G.F., Liu W., Xie Z.G., Shi L., He X., Jin S., Iqbal K., Shi Y.g., Deng Z., Szabó P.E., Pfeifer G.P., Li J., Xu G.L.: The role of Tet3 DNA dioxygenase in epigenetic reprogramming by oocytes. *Nature*, 2011; 477: 606-610

- [30] Guibert S., Forné T., Weber M.: Global profiling of DNA methylation erasure in mouse primordial germ cells. *Genome Res.*, 2012; 22: 633-641
- [31] Guo J., Su Y., Zhong C., Ming G.L., Song H.: Hydroxylation of 5 methylcytosine by TET1 promotes active DNA demethylation in the adult brain. *Cell*, 2011; 145: 423-434
- [32] Han Z., Niu T., Chang J., Lei X., Zhao M., Wang Q., Cheng W., Wang J., Feng Y., Chai J.: Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity. *Nature*, 2010; 464: 1205-1209
- [33] Hattori N., Abe T., Hattori N., Suzuki M., Matsuyama T., Yoshida S., Li E., Shiota K.: Preference of DNA methyltransferases for CpG islands in mouse embryonic stem cells. *Genome Res.*, 2004; 14: 1733-1740
- [34] He Y.F., Li B.Z., Li Z., Liu P., Wang Y., Tang Q., Ding J., Jia Y., Chen Z., Li L., Sun Y., Li X., Dai Q., Song C.X., Zhang K., He C., Xu G.L.: Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA. *Science*, 2011; 333: 1303-1307
- [35] Hendrich B., Hardeland U., Ng H.H., Jiricny J., Bird A.: The thymine glycosylase MBD4 can bind to the product of deamination at methylated CpG sites. *Nature*, 1999; 401: 301-304
- [36] Hermann A., Gowher H., Jeltsch A.: Biochemistry and biology of mammalian DNA methyltransferases. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2004; 61: 2571-2587
- [37] Hermann A., Goyal R., Jeltsch A.: The Dnmt1 DNA-(cytosine-C5)-methyltransferase methylates DNA processively with high preference for hemimethylated target sites. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 48350-48359
- [38] Herrera B.M., Keildson S., Lindgren C.M.: Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*, 2011; 69: 41-49
- [39] Hu J.L., Zhou B.O., Zhang R.R., Zhang K.L., Zhou J.Q., Xu G.L.: The N-terminus of histone H3 is required for *de novo* DNA methylation in chromatin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 22187-22192
- [40] Iqbal K., Jin S.G., Pfeifer G.P., Szabó P.E.: Reprogramming of the paternal genome upon fertilization involves genome-wide oxidation of 5 methylcytosine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011; 108: 3642-3647
- [41] Jair K.W., Bachman K.E., Suzuki H., Ting A.H., Rhee I., Yen R.W., Baylin S.B., Schuebel K.E.: *De novo* CpG island methylation in human cancer cells. *Cancer Res.*, 2006; 66: 682-692
- [42] Jeltsch A.: Molecular enzymology of mammalian DNA methyltransferases. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2006; 301: 203-225
- [43] Jia D., Jurkowska R.Z., Zhang X., Jeltsch A., Cheng X.: Structure of Dnmt3a bound to Dnmt3L suggests a model for *de novo* DNA methylation. *Nature*, 2007; 449: 248-251
- [44] Jones P.A.: Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond. *Nat. Rev. Genet.*, 2012; 13: 484-492
- [45] Karlin S., Burge C.: Dinucleotide relative abundance extremes: a genomic signature. *Trends Genet.*, 1995; 11: 283-290
- [46] Kelly T., Yang W., Chen C.S., Reynolds K., He J.: Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int. J. Obesity*, 2008; 32: 1431-1437
- [47] Klose R.J., Bird A.P.: Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem. Sci.*, 2006; 31: 89-97
- [48] Kral J.G., Biron S., Simard S., Hould F.S., Lebel S., Marceau S., Marceau P.: Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics*, 2006; 118: e1644-e1649
- [49] Larder R., Cheung M.K., Tung Y.C., Yeo G.S., Coll A.P.: Where to go with FTO? *Trends Endocrinol. Metab.* 2011; 22: 53-59
- [50] Lei H., Oh S.P., Okano M., Jütermann R., Goss K.A., Jaenisch R., Li E.: *De novo* DNA cytosine methyltransferase activities in mouse embryonic stem cells. *Development*, 1996; 122: 3195-3205
- [51] Li E., Bestor T.H., Jaenisch R.: Targeted mutation of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality. *Cell*, 1992; 69: 915-926
- [52] Lister R., Pelizzola M., Dowen R.H., Hawkins R.D., Hon G., Tonti-Filippini J., Nery J.R., Lee L., Ye Z., Ngo Q.M., Edsall L., Antosiewicz-Bourget J., Stewart R., Ruotti V., Millar A.H., Thomson J.A., Ren B., Ecker J.R.: Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature*, 2009; 462: 315-322
- [53] Maiti A., Drohat A.C.: Thymine DNA glycosylase can rapidly excise 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine: potential implications for active demethylation of CpG sites. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 35334-35338
- [54] Mato J.M., Alvarez L., Ortiz P., Pajares M.A.: S-adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications. *Pharmacol. Ther.*, 1997; 73: 265-280
- [55] Münzel M., Globisch D., Carell T.: 5-Hydroxymethylcytosine, the sixth base of the genome. *Angew. Chem. (Int. Ed. Engl.)*, 2011; 50: 6460-6468
- [56] Okano M., Li E.: Genetic analyses of DNA methyltransferase genes in mouse model system. *J. Nutr.*, 2002; 132: 2462S-2465S
- [57] Olszewska M., Kurpisz M.: Metylacja i jej rola regulacyjna wobec rodzicielskiego piętna genomowego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2010; 64: 642-649
- [58] Ooi S.K., Qiu C., Bernstein E., Li K., Jia D., Yang Z., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Lin S.P., Allis C.D., Cheng X., Bestor T.H.: DNMT3L connects unmethylated lysine 4 of histone H3 to *de novo* methylation of DNA. *Nature*, 2007; 448: 714-717
- [59] Pennings S., Allan J., Davey C.S.: DNA methylation, nucleosome formation and positioning. *Brief. Funct. Genomic Proteomic*, 2005; 3: 351-361
- [60] Portela A., Esteller M.: Epigenetic modifications and human disease. *Nature Biotechnol.*, 2010; 28: 1057-1068
- [61] Qiu A., Jansen M., Sakaris A., Min S.H., Chattopadhyay S., Tsai E., Sandoval C., Zhao R., Akabas M.H., Goldman I.D.: Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell*, 2006; 127: 917-928
- [62] Rakyan V.K., Blewitt M.E., Druker R., Preis J.I., Whitelaw E.: Metastable epialleles in mammals. *Trends Genet.*, 2002; 18: 348-351
- [63] Rivera R.M., Ross J.W.: Epigenetics in fertilization and preimplantation embryo development. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 2013; 113: 423-432
- [64] Rubin B.S., Murray M.K., Damassa D.A., King J.C., Soto A.M.: Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ. Health Perspect.*, 2001; 109: 675-680
- [65] Sasaki H., Matsui Y.: Epigenetic events in mammalian germ-cell development: reprogramming and beyond. *Nat. Rev. Genet.*, 2008; 9: 129-140
- [66] Saxonov S., Berg P., Brutlag D.L.: A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 1412-1417
- [67] Schär P., Fritsch O.: DNA repair and the control of DNA methylation. *Prog. Drug Res.*, 2011; 67: 51-68
- [68] Scuteri A., Sanna S., Chen W.M., Uda M., Albai G., Strait J., Najjar S., Nagaraja R., Orrú M., Usala G., Dei M., Lai S., Maschio A., Busonero F., Mulas A. et al.: Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet.*, 2007; 3: e115
- [69] Smith Z.D., Meissner A.: DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat. Rev. Genet.*, 2013; 14: 204-220
- [70] Stanger O.: Physiology of folic acid in health and disease. *Curr. Drug Metab.*, 2002; 3: 211-223

- [71] Suetake I, Shinozaki F, Miyagawa J, Takeshima H, Tajima S.: DNMT3L stimulates the DNA methylation activity of Dnmt3a and Dnmt3b through a direct interaction. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 27816-27823
- [72] Tahiliani M., Koh K.P., Shen Y., Pastor W.A., Bandukwala H., Brudno Y., Agarwal S., Iyer L.M., Liu D.R., Aravind L., Rao A.: Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science*, 2009; 324: 930-935
- [73] Vucetic Z., Carlin J.L., Totoki K., Reyes T.M.: Epigenetic dysregulation of the dopamine system in diet-induced obesity. *J. Neurochem.*, 2012; 120: 891-898
- [74] Vucetic Z., Kimmel J., Reye T.M.: Chronic high-fat diet drives postnatal epigenetic regulation of μ -opioid receptor in the brain. *Neuropsychopharmacology*, 2011; 36: 1199-1206
- [75] Vucetic Z., Reyes T.M.: Central dopaminergic circuitry controlling food intake and reward: implications for the regulation of obesity. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, 2010; 2: 577-593
- [76] Waterland R.A., Travisano M., Tahiliani K.G., Rached M.T., Mirza S.: Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity. *Int. J. Obes.*, 2008; 32: 1373-1379
- [77] Weber M., Hellmann I., Stadler M.B., Ramos L., Pääbo S., Rebhan M., Schübeler D.: Distribution, silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome. *Nat. Genet.*, 2007; 39: 457-466
- [78] Weinhold B.: Epigenetics: the science of change. *Environ. Health Perspect.*, 2006; 114: 160-167
- [79] Wossidlo M., Nakamura T., Lepikhov K., Marques C.J., Zakharchenko V., Boiani M., Arand J., Nakano T., Reik W., Walter J.: 5-hydroxymethylcytosine in the mammalian zygote is linked with epigenetic reprogramming. *Nat. Commun.*, 2011; 2: 241
- [80] Wu S.C., Zhang Y.: Active DNA demethylation: many roads lead to Rome. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2010; 11: 607-620
- [81] Xu Y., Wu F., Tan L., Xiong L., Deng J., Barbera A.J., Zheng L., Zhang H., Huang S., Min J., Nicholson T., Chen T., Xu G., Shi Y., Zhang K., Shi Y.G.: Genome-wide regulation of 5hmC, 5mC, and gene expression by Tet1 hydroxylase in mouse embryonic stem cells. *Mol. Cell*, 2011; 42: 451-464
- [82] Yeo G.S., O'Rahilly S.: Uncovering the biology of FTO. *Mol. Metab.*, 2012; 1: 32-36
- [83] Yoder J.A., Walsh C.P., Bestor T.H.: Cytosine methylation and the ecology of intragenomic parasites. *Trends Genet.*, 1997; 13: 335-340
- [84] Youngson N.A., Morris M.J.: What obesity research tells us about epigenetic mechanisms. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2013; 368: 1-13
- [85] Zhu J.K.: Active DNA demethylation mediated by DNA glycosylases. *Annu. Rev. Genet.*, 2009; 43: 143-166
- [86] Ziller M.J., Müller F., Liao J., Zhang Y., Gu H., Bock C., Boyle P., Epstein C.B., Bernstein B.E., Lengauer T., Gnirke A., Meissner A.: Genomic distribution and inter-sample variation of non-CpG methylation across human cell types. *PLoS Genet.*, 2011; 7: e1002389

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.