

STRUKTURNÍ BOHATSTVÍ A BIOLOGICKÝ VÝZNAM LIGNANŮ A JIM PŘÍBUZNÝCH ROSTLINNÝCH FENYLPROPANOIDŮ

JURAJ HARMATHA

Ústav organické chemie a biochemie AVČR, Flemingovo
nám. 2, 166 10 Praha 6
harmatha@uochb.cas.cz

Došlo 2.1.04, přepracováno 19.5.05, přijato 12.6.05.

Klíčová slova: rostlinné fenoly, polyfenoly, lignany, neolignany, norlignany, enterolignany, flavonoidy, stilbeny, stilbenoidy, fytoalexiny, fytoestrogeny, fytofarmaka, nutraceutika

Obsah

1. Úvod
2. Rostlinné fenoly, polyfenoly a fenypropanoidy
3. Lignany, neolignany, norlignany a lignin
 - 3.1. Známé biologicky účinné a klinicky využívané lignany
 - 3.2. Fytoestrogeny lignanového typu a enterolignany rostlinného původu
4. Závěr

1. Úvod

Fenypropanoidy tvoří velkou skupinu rostlinných sekundárních metabolitů, pozoruhodných svojí bohatou strukturní variabilitou a velmi širokým rozsahem biologických funkcí a účinků, a to jak v rostlině samotné, tak i v působení na jiné organismy. Chemická rozmanitost fenypropanoidů, jakož i ostatně rozmanitost všech sekundárních metabolitů rostlin, není náhodná. Je výsledkem specificky vyvinutých a řízených biogenetických drah, které se jednoznačně promítají do příslušných rostlinných metabolismů^{1,2}. Převážná většina sekundárních metabolitů je produkována jen poměrně nepočetnými metabolickými drahami, vedoucími k jednomu nebo k značně omezenému počtu klíčových metabolitů. Z nich pak vzniká velký počet derivátů a konjugátů převážně jednoduchými, ovšem také často specifickými, enzymovými transformacemi. Pozornost je zde věnována převážně běžným, ale také některým zvláštním fenypropanoidům. K jejich nejpočetnějším a zároveň i nejvýznamnějším zástupcům patří lignany, flavonoidy, kumariny, rotenoidy a stilbeny. Pro ilustraci byly zde vybrány právě lignany, které vhodně reprezentují celou velkou rodinu sekundárních metabolitů fenolického typu. K lepšímu pochopení jejich funkce a významu v rostlinách pomůže znalost jejich postavení v opravdu široké škále a struktuře sekundárních metabolitů, a to jak

z hlediska jejich chemických vlastností, tak i z hlediska jejich biologických účinků.

Sekundárním metabolitům se obvykle věnovala menší pozornost než metabolitům primárním nebo dalším ekonomicky, farmakologicky a jinak zajímavým přírodním látkám. V poslední době se ovšem zájem zvýšil i o běžné sekundární metabolity, i když nemají primární význam pro přežití samotného organismu. Mají ovšem zásadní význam pro přežití biologického druhu, a tím i pro ekologické vztahy a fylogenetický vývoj v přírodě^{3,4}.

Význam sekundárních metabolitů rostlin je komplexní a zkoumá se z různých hledisek. Jedním z velmi důležitých hledisek je právě chemická ekologie. V ní jde hlavně o chemické interakce mezi rostlinou a organismem, který je na ní závislý. Je to vztah hosta a hostitele. Hostem může být parazit nebo partner v symbióze. Někdy jde jenom o vztah konkurenta v životním prostředí. Existuje ovšem mnoho typů, a tím i mnoho zkoumaných modelů takovýchto interakcí. Nejznámějšími jsou interakce: rostlina – mikroorganismus (sem patří např. výzkum fytoalexinů) nebo rostlina – rostlina (například výzkum allelopatické účinnosti plevelů na užitkové rostliny), anebo rostlina – býložravec (obvykle jím je herbivorní hmyz).

Vztah rostlina – hmyz je vhodným modelem, kde se dá funkce sekundárních metabolitů velmi dobře a bezprostředně studovat^{3,4}. Koevoluce rostlin a hmyzu vytvořila totiž velmi rozsáhlou a složitou škálu specifických chemických interakcí. Je zřejmé, že herbivorní hmyz reaguje na velký počet chemických složek rostlin, které pak mohou indukovat různé změny v chování, jiné zase v růstu, vývoji a rozmnožování. Je to velká rozmanitost biologických účinků, ale ještě větší je rozmanitost chemických struktur, které tyto účinky způsobují. Z hlediska účinků je lze dělit do několika skupin⁵ (Tab. I).

Tabulka I

Bioaktivní rostlinné látky působící na vztahy mezi rostlinami a hmyzem

A. Regulátory chování – semiochemikálie (s účinkem informačním)

1. Kairomony – atraktanty, arestanty, stimulanty
2. Alomony – repelenty, deterenty, antinutrienty
3. Rostlinné složky a prekursorzy feromonů

B. Regulátory růstu a vývoje (s účinkem fyziologickým / farmakologickým)

1. Juvenoidy – rostlinné analogy juvenilního hormonu
2. Fytoekdysteroidy – rostlinné analogy metamorfozního hormonu
3. Chemosterilanty a antihormonální látky
4. Přírodní insekticidy a rostlinné toxiny

Z hlediska chemické struktury se v interakci mezi rostlinami a hmyzem uplatňují téměř všechny typy nízkomolekulárních přírodních látek: alifatické látky, terpenoidy, steroidy, alkaloidy, fenoly, peptidy, i mnohé jejich deriváty, nejčastěji estery, glykosidy nebo saponiny³⁻⁵. Tyto deriváty nebo jiné konjugáty se stávají aktivními často až po uvolnění aktivní složky. Tak velká komplexnost struktur a vztahů umožňuje uplatnění celé šíře analytických postupů, izolačních technik, strukturně analytických metod, chemických transformací a syntéz analogů pro určení strukturně-aktivitních vztahů, pro objasnění problémů synergismu a pro odlišení vlastních nativních aktivních látek od jejich artefaktů.

2. Rostlinné fenoly, polyfenoly a fenylpropanoidy

Oprávněně se předpokládá, že úspěch vývojové adaptace rostlin na souši vděčí jejich schopnosti tvořit různorodé fenolické látky, zejména oligo- a polymerní, rovněž i kombinované s látkami jiného biogenetického původu. Právě rostlinné fenoly posloužily rostlinám jako jejich stavební, strukturní složky, a to od buněčných stěn až po jednotlivé jejich orgány. Staly se nepostradatelné též jako obranné látky (chránící před chladem, škůdci, infekcemi, mechanickým poškozením a jiným stresem⁶), signální látky (lákaající opylovače a odpuzující škůdce⁴), vonné, chuťové a barevné látky květů a plodů (podnětné pro vznik

symbiózy s jinými organismy⁷), stavební látky dřeva a kůry rostlin (pro zajištění vzrůstu, trvanlivosti a zároveň i ochrany před škůdci, slunečným zářením či vysušením⁸). Tyto a další zde neuváděné funkce rostlinných fenolů zajišťují trvalé přežívání všech typů cévnatých rostlin. I kvantitativní pohled na rostlinné fenoly je impozantní. Soudí se, že asi 40 % veškerého organicky vázaného uhlíku, cirkulujícího v biosféře, tvoří fenolické struktury, a to jak v živých rostlinných organismech, tak v jejich odumřelých, rozkládajících se částech, vytvářejících životodárnou půdu pro mnohé mikroorganismy i pro svoji vlastní reprodukci².

Rostlinné fenoly jsou obecně charakterizovány jako aromatické sekundární metabolity, které mají (nebo původně měly) jeden nebo více hydroxylů vázaných přímo na aromatickou (fenylovou) část molekuly, tudíž hydroxylů s charakteristickými „kyselými“ vlastnostmi. Tato jejich vlastnost byla, a dosud je, využívána pro jejich detekci, izolaci i chemickou transformaci. Je také zdrojem chemické reaktivity a často i biologických aktivit rostlinných fenolů. Polyhydroxylované fenoly (nyní už běžně, ovšem ne zcela přesně nazývané polyfenoly), zvláště ty s hydroxylly v *orto*- či *para*- uspořádání, jsou navíc zdrojem četných oxidoredukčních reakcí a základem pro tvorbu oligomerů, polymerů či derivátů (konjugátů) s jinými molekulami. Příkladem mohou být taniny, katecholaminy a lignin. Pojem polymerních fenolických látek není totožný s pojmem polyfenolů, který se stále častěji objevuje nejen v biologické, ale už i chemické odborné literatuře, ba i v názvech některých specializovaných vě-

Tabulka II

Nejběžnější typy fenolických látek v rostlinách seřazené podle počtu uhlíků. Modifikováno podle ^{3, 10}

Složení	Počet uhlíků	Typy fenolických látek	Příklady
C ₆	6	jednoduché fenoly, benzochinony	katechol, hydrochinon
C ₆ -C ₁	7	fenolické kyseliny / aldehydy	kyselina salicylová
C ₆ -C ₂	8	acetofenony, benzofurany	isobenzofuranon
C ₆ -C ₃	9	fenylpropanoidy, benzopyrany (kumariny)	viz obr. 7, chromen
C ₆ -C ₄	10	naftochinony	juglon, plumbagin
C ₆ -C ₅	11	ageratochromeny (prekoceny)	prekocen I, II
(C ₆) ₂	12	dibenzofurany, dibenzochinony, bifenyly	difenyleter, PCB
C ₆ -C ₁ -C ₆	13	dibenzopyrany, benzofenony, xantony	difenylmetan, fluoren
C ₆ -C ₂ -C ₆	14	stilbeny, antrachinony, fenantreny	resveratrol, emodin
C ₆ -C ₃ -C ₆	15	flavonoidy, izoflavony, chalkony, aurony	kvercetin, genistein
C ₆ -C ₄ -C ₆	16	norlignany (difenylbutadieny)	viz obr. 6, hinokiresinol
C ₆ -C ₅ -C ₆	17	norlignany (conioidy)	viz obr. 6, sugiresinol
(C ₆ -C ₃) ₂	18	lignany, neolignany	viz obr. 1, 5, 8 a 9
(C ₆ -C ₃ -C ₆) ₂	30	biflavonoidy	amentoflavon
(C ₆ -C ₃ -C ₆) _n	<i>n</i>	kondenzované taniny (flavolany)	gallotaniny, ellagitanniny
(C ₆ -C ₃) _n	<i>n</i>	ligniny	viz obr. 7
(C ₆) _n	<i>n</i>	katecholmelaniny	rostlinné pigmenty

deckých konferencí nebo společností⁹.

Polyfenoly jsou látky obsahující několik fenolických funkčních skupin na jednotlivých aromatických jádrech molekuly (někdy jen na jádře jediném). Nejběžnější typy rostlinných fenolických látek lze přehledně klasifikovat např. podle počtu uhlíků a jejich vzájemných vazeb¹⁰ (viz Tab. II). Všechny typy uvedené v této modifikované tabulce mohou tvořit polyfenoly nebo jejich methoxy-, methylenedioxy-, acyloxy- a mnoho dalších derivátů.

Většina rostlinných polyfenolů je produktem fenylylpropanové (šikimátové) a fenylylpropanoidacetátové biosynthetic dráhy^{1,2}. Mnohé z nich, především však fenylylpropanoidy, mají důležitou roli jak z hlediska chemoeckologického^{6,7,11,12}, tak i farmakologického^{9,10,13}. Proto na sebe už odedávna, a to až dodnes, poutají nemalou pozornost badatelů.

Fenylylpropanoidy velmi názorně reprezentují šíři a bohatost struktur v rámci jediného strukturního typu sekundárních metabolitů. Z hlediska účinků, jak je členěn v Tab. I, jsou fenylylpropanoidy, na rozdíl od většiny jiných, často úzce a specificky se řadících typů, široce zastoupené téměř ve všech kategoriích, od nízkomolekulárních, a tudíž těkavých atraktantů a repelentů, přes větší a polárnější molekuly potravních regulátorů (deterenty a antinutrienty), až po specifické juvenoidy a receptorové antagonisty ekdysteroidů, antihormonální látky, chemosterilanty a toxiny, anebo komplexní látky interferující s tvorbou a svlékáním hmyzí kutikuly.

Fenylylpropanoidy vznikají jen malým počtem několika základních biogenetických drah, vedoucích k omezenému počtu klíčových meziproduktů. Šikimátová dráha produkuje největší počet jejich základních strukturních typů¹⁴.

Typy (A–C)

odvozené od způsobu spojení fenylylpropanových jednotek:

- dibenzylbutanový typ (A)
- aryltetralinový typ (B)
- dibenzocyklooktanový typ (C)

Formy (I–VIII)

odvozené od stupně oxidace (I–V) a od struktury epoxidu (VI–VIII)

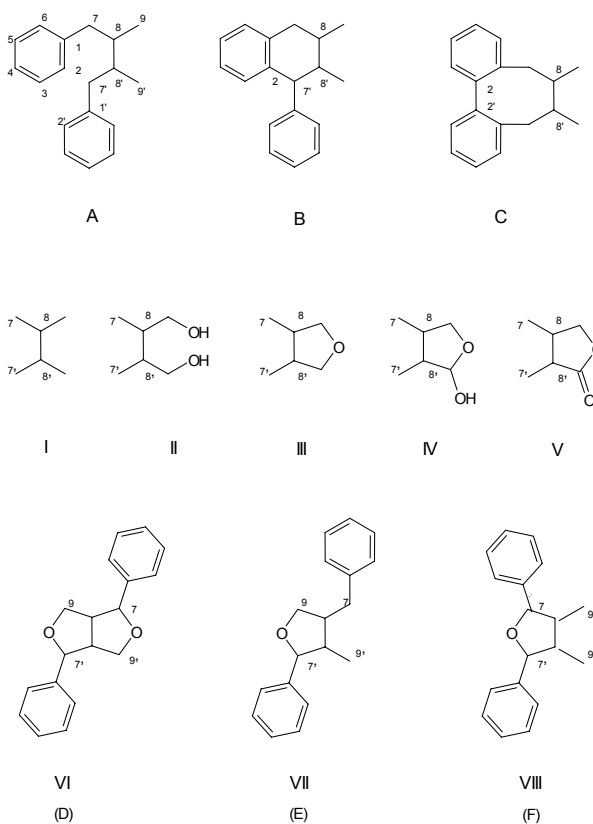
- butanová forma (I)
- butandiolová forma (II)
- 9,9'-epoxy forma (III)
- hemiacetalová forma (IV)
- butanolidová forma (V)
- bis-epoxy forma (VI)
- 7,9' / 7',9-epoxy forma (VII)
- 7,7'-epoxy forma (VIII)

Formy VI–VIII tvoří samostatné typy (D–F)

Z těch pak dále vzniká mnoho stovek až tisíců tzv. periferních derivátů, obvykle jednoduchými enzymatickými transformacemi. Z hlediska biogeneze je tudíž vznik fenylylpropanoidů odvozen od kyseliny šikimové. Základním klíčovým meziproduktem biosyntézy je pak kyselina skořicová nebo její biogenetické ekvivalenty, t.j. hydroxyderiváty: kyselina *p*-kumarová a kávová, či jejich methoxyderiváty: kyselina ferulová a sinapová^{1,15}. Z těchto klíčových látek vznikají další klíčové meziprodukty druhého stupně čtyřmi mechanismy: prodloužením propanového řetězce substitucí, prodloužením a cyklizací, zkrácením řetězce a redukcí dvojné vazby řetězce. Tyto druhoplánové metabolity se pak dále diverzifikují specifickými hydroxylacemi, metoxylacemi, dehydrogenacemi, fenoloxidacemi, esterifikacemi, glykosylacemi, radikálovými oligomeracemi apod. V případě jen jediné skupiny fenylylpropanových derivátů může tak narůst jejich počet i do stovek (např. u lignanů).

3. Lignany, norlignany, neolignany a lignin

Lignany tvoří jednu z bohatě zastoupených, biogeneticky příbuzných a tudíž i strukturně vymezených a charakteristických skupin fenylylpropanoidů¹⁶. Jejich struktura je podmíněna jejich vznikem z redukované formy základních, biogeneticky klíčových meziproduktů šikimátové



Obr. 1. Strukturní typy a formy lignanů

dráhy, t.j. z alkoholů pocházejících z kyseliny skořicové, *p*-kumárové a dalších biogenetických ekvivalentů¹⁷. Lignany jsou striktně definovány jako dimery vzniklé oxidativní dimerizací dvou fenylypropanových jednotek spojených centrálními uhlíky jejich propanových bočních řetězců v polohách C-8 a C-8' (viz struktury na Obr. 1). Propojením dalších vazeb C-C a C-O, za spoluúčasti propanových částí molekuly v různém oxidačním stupni, vznikají všechny možné strukturní typy a formy lignanů^{17,18}, přehledně znázorněné na Obr. 1.

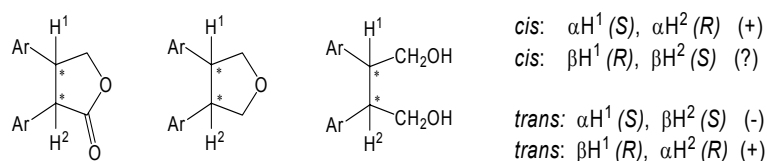
Jak je vidět na Obr. 1, tak dvě fenylypropanové jednotky spojené bočními řetězci v polohách C-8 a C-8' mohou formálně tvořit jen omezený počet strukturních typů (A až C). Další oxidace propanových jednotek a jejich následná cyklizace může vést ke vzniku hydroxy-, oxy- nebo oxoformu u každého z typů A–C. Jsou to formy: I–VIII. Je zřejmé, že formy VI–VIII mohou vznikat jenom z typu A příslušnými *mono* nebo *bis* epoxidacemi. Tyto strukturně specifické formy (VI–VII) lze vlastně považovat za samostatné typy (D–F) (cit.¹⁸). Další strukturní variabilita uvnitř jednotlivých typů a forem vzniká pak ještě zavedením jedné nebo dvou dvojných vazeb do butanové části molekuly, nebo také přítomností různého druhu a počtu substituentů (nejčastěji hydroxylů, methoxylů, methylenedioxykypin a glykosylů a jejich kombinací) na aromatické, v některých případech i alifatické části molekuly.

Následnými transformacemi lignanů se pak rozšiřuje jejich strukturní variabilita o další příbuzné struktury, jakými jsou norlignany¹⁹ nebo conioidy²⁰. Všechna jiná spojení dvou fenylypropanových jednotek pak tvoří příbuzné struktury nazývané neolignany. Biosyntéza, která kombinuje fenylypropanoidy s látkami jiného biogenetického původu (např. s terpenoidy), poskytuje takzvané hybridní lignany (nebo lignoidy) (cit.¹⁹). Celá lignanová rodina látek přesahuje už tisícovku jedinců a neustále jsou publikovány další nové látky tohoto typu.

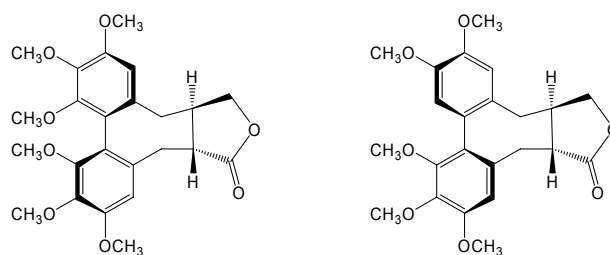
Stereostruktura lignanů

Spojení dvou fenylypropanových jednotek u lignanů typů A–C (z Obr. 1) může poskytnout čtyři stereochemické varianty (Obr. 2).

Pro lepší názornost jsou jednotlivé dvojice konfigurací (*R*) a (*S*) uvedeny také v obvyklých relativních pozicích, t.j. α (směřující pod rovinu) a β (nad rovinu nákresu). Ve skutečnosti se přírodní lignany vyskytují ve všech variantách, ovšem ve velmi rozdílném početním zastoupení²¹. Méně početnou je varianta *cis* (αH^1 , αH^2), vyznačující se kladnou molární optickou rotací²¹ a téměř výjimečnou je druhá varianta *cis* (βH^1 , βH^2)¹⁶. Nejpočetnější jsou přírodní



Obr. 2. Konfigurace sterického uspořádání vazeb uhlíků C-8 a C-8' u lignanů typu A–C



(+)-steganolide A

(-)-steganolide C

Obr. 3. Sterické uspořádání steganolidů (lignanů typu C)

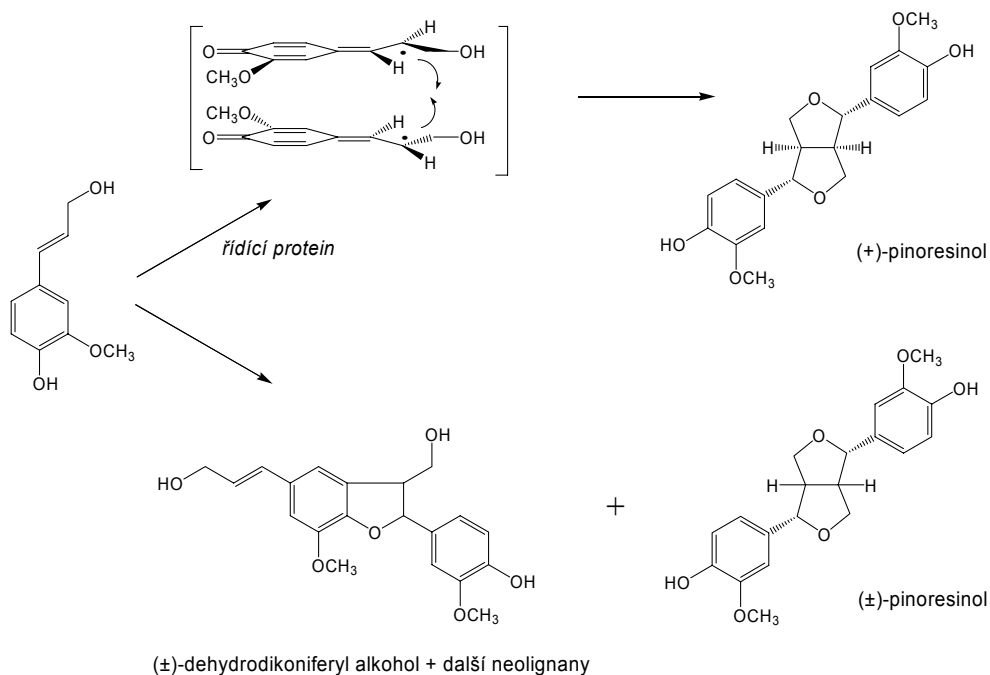
lignany zastoupeny ve variantě *trans* (αH^1 , βH^2), vyznačující se zápornou optickou rotací^{21,22}. Druhá *trans* (βH^1 , αH^2) varianta, vesměs s kladnou rotací, byla nalezena jenom v malém počtu zastoupení¹⁶. Malý nebo výjimečný počet zastoupení některých variant by mohl naznačovat, že se jedná o artefakty vzniklé při nešetrné izolaci nebo jiné manipulaci. Později však byla stereochemická diverzita lignanů objasněna tím, že mechanismus biosyntézy se různí v závislosti na orgánové specifitě, resp. specifitě enzymů (izozymů), podílejících se na stereochemickém řízení vzniku lignanů v jednotlivých orgánech rostliny²². Arylteralínový typ B (Obr. 1) má navíc ještě jedno centrum chiralit na uhlíku C-7' vzniklé spojením fenolické části jedné jednotky s alifatickou částí té druhé. Obě možné konfigurace bývají v přírodních liganech tohoto typu hojně zastoupené¹⁶.

U dibenzocyklooktanového typu C (z Obr. 1) přibývají ještě další dvě varianty stereostruktury (Obr. 3).

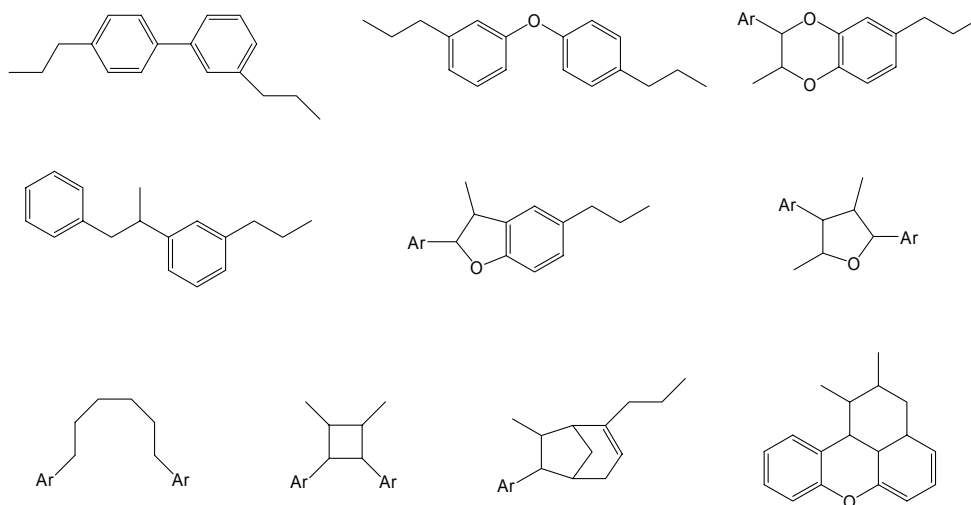
Existence a stabilita této chiralit není vyvolána jenom přítomností velkých substituentů ve vzájemně blízkých polohách (viz steganolide A), ale je vynucena poměrně rigidní konformací připojeného osmičlenného kruhu, na kterém je vázán pětičlenný lakton v pevné obálkové konformaci¹⁶. Laktonem vynucená konformace anelovaných kruhů se projevuje dokonce až u desetičlenných kruhů seskviterpenických laktonů²³. Stereochemie lignanů je velmi dobře probádaná na většině možných stereoisomerů, získaných cílenou chemickou transformací nebo stereoselektivní syntézou¹⁶.

Sterické uspořádání u typů D–F (na Obr. 1) je formálně jiné, ale principiálně navzájem si podobné. Je patrně řízené stejnými mechanismy²⁴. Rozhodujícím prvkem, který ovlivňuje vznik jen určitých stereospecifických forem, je usměrnění biosyntézy řídicím proteinem²⁵ (Obr. 4).

Tento názor vznikl právě proto, aby bylo možné vy-



Obr. 4. Řídícím proteinem usměrněná biosyntéza lignanů



Obr. 5. Výběr některých charakteristických typů neolignanů

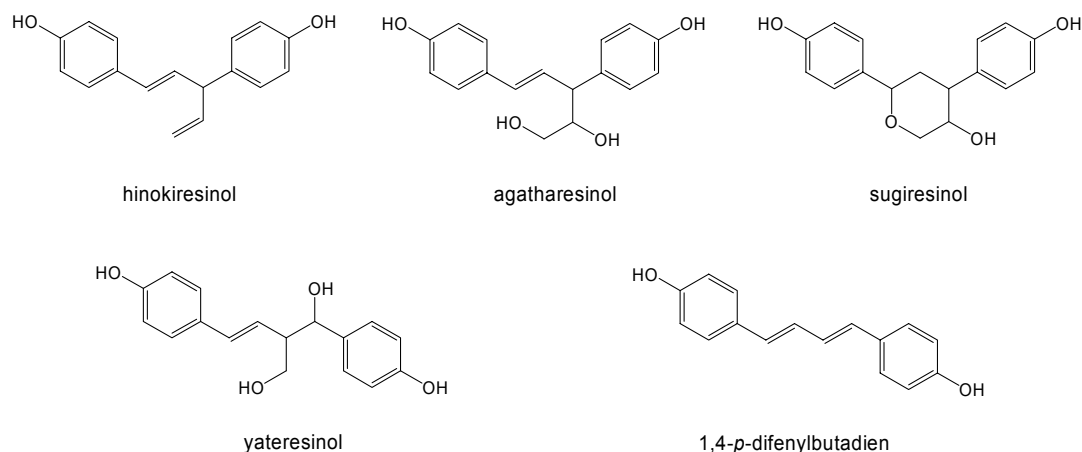
světlit situaci, že oxidací vzniklé radikály produkují jen omezené stereoformy a nikoliv všechny možné formy. Spoluúčast doplňkového řídícího proteinu umožnila nejen vysvětlit tento jev, ale ho i experimentálně potvrdit²⁶. Důkaz byl proveden tím, že za účasti takového proteinu vznikl oxidativně vyvolanou radikálovou dimerizací jenom (+)-pinoresinol (jeden z enantiomerů lignanu typu D), kdežto bez účasti řídícího proteinu vznikl racemický pino-

resinol a vedle něj i racemický dehydrodikoniferylalkohol a další neolignany. Řídící protein je tedy odpovědný nejen za stereostrukturu, ale i za samotný vznik lignanů. Jiné než lignanové spojení může být totiž důsledkem právě jen neřízených vazeb, jako např. u neolignanů nebo ligninu. Zatím není známo, jak řídící protein váže a orientuje substrát. Jeho součinnost však vysvětluje, proč vzniká jen omezené množství stereospecifických forem lignanů.

Neolignany

Všechny jiné než z definice lignanů vyplývající spojení fenylypropanových jednotek dávají možnost vzniku dimerů nejrozličnějšího typu²⁴ (Obr. 5). Je to např. přímé spojení fenylů, nebo jejich spojení skrz jednu resp. dvě etherové vazby, nebo kombinace přímé a etherové vazby, nebo vazba fenylů z jedné a bočního řetězce z druhé jednotky (a to ve všech možných polohových kombinacích), nebo spojení bočních řetězců v polohách jiných než je výhradně pro lignany definována vazba C-8 a C-8'. Tato spojení fenylypropanových jednotek výrazně rozšiřují strukturní variabilitu bis-fenylypropanoidů, a na rozdíl od již dříve definovaných lignanů, byly nazvány neolignany²⁷.

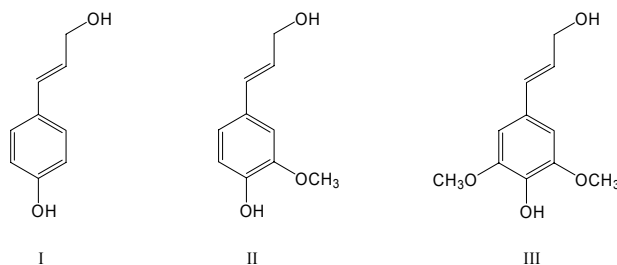
V kombinaci s redukcí vazeb a cyklizací mohou vznikat ještě varianty, jejichž původní fenylypropanové jednotky lze odhalit jen pozorným rozбором struktury (viz poslední dva příklady na Obr. 5). Z toho vyplývá, že neolignanů by mohlo být v přírodním materiálu mnohem víc než lignanů. Zatím tomu tak není. Může to být tím, že neregulovaných biosyntetických drah je méně než těch regulovaných. Může to být také jen určitým zpožděním ve výzkumu neolignanů, jejichž rutinní strukturní analýzu umožnily až dokonalejší strukturně analytické metody posledních dvou dekad. Jejich biologické účinky oproti účinkům lignanů jsou zatím také méně probírané²⁸.



Obr. 6. Nejznámější norlignany (conioidy) odvozené od kyseliny plikatinové

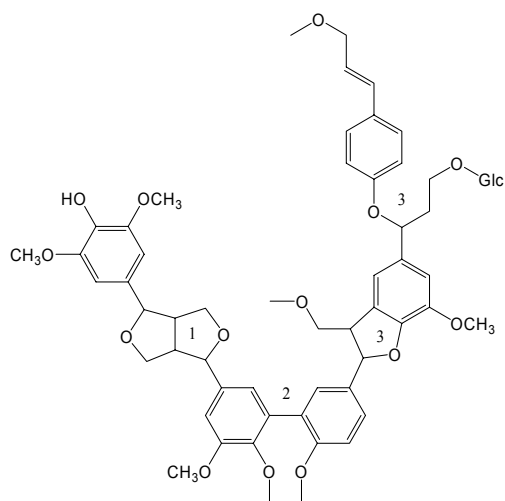
Základní fenylypropanové jednotky ligninu:

- *p*-kumaroylalkohol (I)
- konyferylalkohol (II)
- sinapylalkohol (III)



Charakter vazeb fenylypropanových jednotek tvořících základní skelet ligninu:

1. propan - propan (lignanový typ)
2. fenyl - fenyl (neolignanový typ)
3. propan - fenyl (neolignanový typ)



Obr. 7. Složky a vazby ligninů

Norlignany

Norlignany jsou sice svojí strukturou formálně více podobné neolignanům, biogeneticky jsou ovšem příbuzné lignanům¹⁹. Jsou to vlastně jejich deriváty s nižším počtem uhlíků a s různým počtem dalších, někdy i konjugovaných dvojných vazeb (Obr. 6). Biosyntéza norlignanů zatím není zcela objasněna²⁹. Tyto látky však vznikají v procesu utváření jádrové části dřevin a také se generují při vadnutí, zasychání či poškozování jejich bělové části³⁰. Mechanismus jejich vzniku předpokládá dodatečně nebo paralelně probíhající dekarboxylace a přesmyky v procesu tvorby nebo degradace lignanů²⁰.

Lignin

Mimo dimerizace fenylypropanových jednotek mohou ovšem probíhat i jejich oligomerace spolu s dalšími přidruženými reakcemi³¹. U takto vzniklých spojení se uplatňují jak vazby lignanového, tak i neolignanového typu. Tři nejběžnější fenylypropanové jednotky jsou uvedeny na Obr. 7. Každá z připojených jednotek poskytuje pak funkční místa pro další možná spojení nebo derivatizaci. Tak vzniká různě velké sesíťování, jak co do počtu vázaných jednotek, tak i co do počtu (hustoty) vazeb³². Takto vzniklé makromolekuly pak tvoří ligniny. Některé volné funkční skupiny těchto sítí mohou být glykosylovány nebo vázány na celulosu za vzniku lignocelulosových komplexů. Ty jsou pak základním stavebním prvkem dřevitých rostlin a umožňují stromům jejich mohutný vzrůst, pevnost, tvar a jiné charakteristické vlastnosti. Lignocelulosový komplex je základní surovinou pro celulosopapírenský

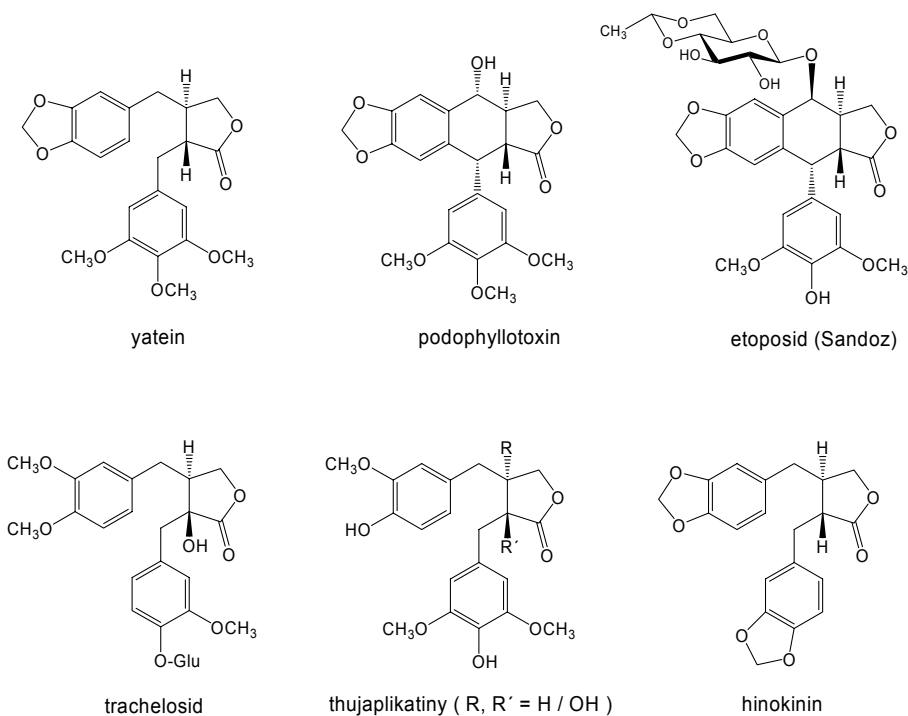
průmysl, který byl dlouhodobě výzkumnou základnou a hnací silou při studiu nejenom technologického, ale i chemického, biochemického a biologického výzkumu ligninu, lignanů a fenylypropanoidů všeho druhu.

3.1. Známé biologicky aktivní a klinicky využívané lignany

Lignany přitahovaly pozornost badatelů již odedávna. Jednak proto, že jsou hodně rozšířené v rostlinné říši, a také proto, že se vyznačují širokou škálou biologických účinků³³. Zde nelze celou tu šíři zachytit, pouze ilustrovat určitým výběrem.

Obecně, biologická funkce lignanů zatím ještě nebyla plně identifikována. Existují ovšem důkazy, že lignany hrají nezanedbatelnou roli v chemických interakcích mezi rostlinami a houbami, rostlinami navzájem a rostlinami a hmyzem¹⁸, a to buď přímo nebo zprostředkovaně, formou synergismu s jinými účinnými rostlinnými látkami³⁴. To znamená, že mají svůj význam v obranném systému hostitelských rostlin a ovlivňují tak symbiózu organismů na ekologické úrovni³⁵. Prekurzory lignanů jsou také meziprodukty nebo komponenty tvorby ligninu, tudíž mohou hrát určitou roli i v regulaci růstu rostlin.

Lignany ovšem vykazují velmi rozmanité spektrum účinků i na vyšší organismy, včetně člověka^{16,28,36,37}. Šíře jejich biologických vlastností předpokládá také šíři mechanismů účinků³⁸. Tato šíře podněcovala již odedávna jejich výzkum, v současnosti se soustřeďuje především k prozkoumání strukturně aktivních vztahů, o zmapování mís-



Obr. 8. Známé biologicky aktivní lignany

ta jejich působení, no a v konečném důsledku i o vývoj nových farmakologických preparátů. Příkladem mohou být lignany yatein a podophyllotoxin³⁹ a jeho cíleně modifikované deriváty etoposid a teniposid¹⁶ (Obr. 8), které dospěly až k aplikaci v klinické medicíně. Tato léčiva působí v širokém spektru chemoterapie rakoviny¹⁶.

Podophyllotoxin (Obr. 8) byl identifikován jako biologicky účinná, ovšem gastrointestinálně toxická obsahová látka dávno známé léčivé rostliny *Podophyllum peltatum*⁴⁰ (tzv. americké mandragory), kterou využívali už kolonisté amerického západu proti horečkám a různým parazitárním infekcím. Dobrá pověst této rostliny přetrvala až do současné doby. Její hlavní účinné složky (lignany) byly spolu s dalšími strukturními analogy z jiných rostlinných zdrojů (např. yatein z tropické dřeviny *Libocedrus yateensis*^{20,21} nebo jeho analogy z rostlin rodu *Piper*⁴¹, čeledi pepřovitých, *Piperaceae*) testovány v různých modelech vyhledávacích testů. Mnohé pak postoupily i do vyšších specializovaných předklinických a klinických testů. Některé byly po vhodně provedených chemických modifikacích (jako etoposid a teniposid), s vyšší účinností, nižší toxicitou a hlavně patentovatelnou přípravou, registrovány firmou Sandoz jako léčiva¹⁶.

Dalším příkladem biologické účinnosti lignanů je jejich antivirová aktivita⁴². Např. lignanový glukosid trachelosid (Obr. 8), původně izolovaný z rostlin rodu *Trachelospermum*⁴³, byl spolu s dalšími analogy syntetizován a testován. V testech byla prokázána účinnost série těchto látek proti HIV-1 viru (cit.⁴⁴). Trachelosid a jeho další blízké analogy (trachelogenin, carthamosid a carthamogenin) byly získány také ze známé léčivé rostliny sibiřského původu, pěstované a analyzované i u nás z parchy saflorové, *Leuzea carthamoides*^{18,34}. Tato rostlina je zdrojem i dalších cenných a biologicky účinných látek terpenického, flavonoidního, serotonin-fenylpropanoidního⁴⁵ a steroidního (především ekdysteroidního⁴⁶) typu, poskytujících regenerační, tonizující a anabolické účinky⁴⁷.

Zajímavým příkladem biologicky účinných lignanů jsou thujaplikatiny (Obr. 8) a jejich deriváty⁴⁸ z dekorativní a stavbařsky významné dřeviny *Thuja plicata* (zerav řasnatý – western red cedar). Stavby z trámů této velmi trvanlivé dřeviny jsou díky lignanům, ale také příbuzným troplonům⁴⁸, biochemicky nápadně odolné vůči dřevokazným houbám^{2,48}. Třísky, hobliny či piliny této dřeviny se ve venkovských hospodářských staveních používaly v minulosti jako přírodní insekticidy³⁴. Bohužel, jejich vedlejším účinkem (vinou přítomné kyseliny plikátové⁴⁸ – strukturně příbuzné podophyllotoxinu) byly pak astmatické alergie lidí, vystavených dlouhodobému vlivu těchto prostředků⁴⁹. Podobné látky byly identifikovány i v příbuzné dřevině východního původu *Cryptomeria japonica* (japonský cedr – Sugi) a *Chamaecyparis obtusa* (japonský cypřiš – Hinoki)⁴⁸. Stovky let staré chrámy postavené z těchto dřevin stále odolávají houbám i termitům. Extrakty z hinoki slouží také jako surovina pro mnohé japonské medicínské, kosmetické a voňavkářské preparáty. Majoritní lignany těchto rostlin, především však hinokinin (Obr. 8) a jeho deriváty, vykazují nadprůměrnou hmy-

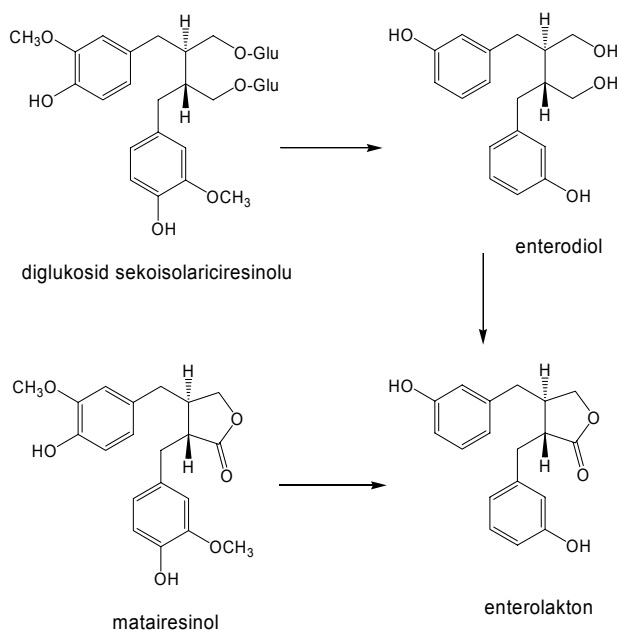
zí potravně regulační aktivitu^{18,34} a významné imunomodulační účinky⁵⁰, které jsou předmětem zájmu farmakologů i v současnosti.

Mimo thujaplikatiny (Obr. 8) a jim příbuzné lignany byly ve výše jmenovaných dřevinách identifikovány i lignanové deriváty s nižším počtem uhlíků (norlignany, Obr. 6), navíc mnohdy obsahující i konjugované dvojné vazby. Proto se některé z nich vyznačují nestálostí, vyplývající z možné oxidace na chinony, chinonmethidy a radikály, schopné tvorby následných produktů, mnohdy pestře barevných (od žluté přes oranžovou až k červené). Tyto látky dávají svým dřevinám patřícím do řádu *Coniferales* (odsud byl odvozen také jejich původní a chemotaxonomicky zdůvodnitelný název conioidy²⁰) jejich neobvyklou barvu a odolnost⁵¹. Biogenetická souvislost norlignanů s thujaplikatiny je nápadně patrná a lze ji tudíž předpokládat, ba i mechanisticky vysvětlit spolupůsobením dekarboxylací a přesmyků na průběh dimerizace fenylpropanových prekurzorů²⁰.

3.2. Fytoestrogeny lignanového typu a enterolignany rostlinného původu

Fenolická složka struktury je charakteristickým znakem estrogenních hormonů a jejich bioanalogů, počínaje tím nejúčinnějším estradiolem, jehož původně steroidní skelet je transformován v kruhu A na fenol. Mnohé další rostlinné polyfenoly mají také slabou estrogenní nebo antiestrogenní účinnost svědčící o jisté interakci s estrogenními receptory⁵². Tyto látky jsou si příbuzné nejen z hlediska své funkce, ale do značné míry i z hlediska své struktury. K nejznámějším patří látky odvozené od isoflavonoidů (genistein), kumarinů (kumestrol) a stilbenoidů (resveratrol)⁵³. Látek s účinky agonistů či antagonistů estrogenu na zmíněném receptoru je však mnohem víc⁵². Patří mezi ně i lignany dibenzylbutanového typu (Obr. 1, typ A, především ve formách II a V). Vše začalo podivným nálezem lignanu enterolaktonu v tělních tekutinách těhotných žen⁵⁴ a pokračovalo identifikací jeho analogů enterolignanů⁵⁵, objasněním jejich funkce, biogeneze i metabolismu^{52,56}. Biologické účinky a původ těchto látek jsou dosud předmětem zájmu, především z hlediska potravinářského⁵², farmakologického^{57,58}, či analytického^{55,59}.

Lignany s fytoestrogenními účinky jsou bohatě zastoupeny v běžné rostlinné potravě: sóji, rýži, obilninách, vlákninách, oříchách, ovoci³⁸, v menší míře ovšem také v nápojích, nutričně a gastronomicky tak významných, jakým je bílé a červené víno⁶⁰. Lidstvo využívá tyto zdroje v celé své historii, ovšem s různou intenzitou. Některé zdroje jsou nepostradatelné a tudíž trvalé, některé se ve vlnách vytrácejí a vracejí, ovlivňované buď ekonomickou nutností nebo mediální/reklamní popularizací. Příkladem může být sekoisolariciresinol diglukosid ze lněných semen (s obsahem 0,9–3 %, podle kultivaru)⁶¹. Tato semena, jako vedlejší produkt lnu, byla v minulosti běžnou potravou a krmivem, stejně jako lněný olej, který byl ovšem průmyslovou revolucí degradován jen na výrobu fermeží,



Obr. 9. Enterolignany a jejich prekuzory, fytoestrogeny lignanového původu

linolea a margarínů. Přestože světová produkce lněných semen je stále asi 2,5 milionů tun ročně (čtvrtina z toho v Kanadě), nutriční využití lněných produktů vážlo. Až nyní se tyto produkty vracejí do povědomí lidí, hodně popularizované jako téměř všeléčící nutraceutika, aniž by byly jejich deklarované farmakologické a medicínální účinky uspokojivě objasněny. Známe je jen to, že matairesinolu a sekoisolariciresinolu (a i některé jiné lignany stejného strukturního typu) jsou prekuzory dvou prokázaných xeno-estrogenů: enterodiolu a enterolaktonu (Obr. 9).

Tyto dvě látky byly původně objeveny v moči, mateřském mléku i krevním séru žen (později i samic dalších primátů) v období těhotenství, laktace, nebo různých hormonálních změn či poruch⁵⁴. Jelikož lignany s hydroxyly výlučně jen v *meta*- poloze nebyly z rostlinných zdrojů známy, dlouho se předpokládalo, že jde o látky endogenní. Až později se prokázalo, že tyto látky vznikají z exogenních zdrojů, z určitých vhodných rostlinných lignanů, a to v zažívacím traktu působením střevních bakterií^{54–56}. Zjistilo se, že procházejí stejně jako žlučové kyseliny nebo steroidní hormony enterohepatálním oběhem (což je resorpce látek do portálního krevního oběhu zachycených játry a opět vyloučených na příslušných místech svého působení). Odtud je odvozen i jejich název. Jejich účinky jsou hlavně estrogenní a kancerostatické (např. u karcinomu prsu a střev)^{52,55}. Vliv jejich nadměrného dávkování ovšem nebyl ještě dostatečně prozkoumán a objasněn^{38,52}.

4. Závěr

Lignany jsou bezesporu reprezentativní a významnou skupinou biologicky účinných sekundárních metabolitů polyfenolického typu a zároveň fenylypropanového původu. Jejich bohatá strukturní variabilita a různorodá biologická účinnost již odedávna poutá nemalou pozornost fytochemiků a periodicky, v určitých etapách, také botaniků, farmakologů, chemických ekologů a nyní i odborníků pro kvalitní a bezpečnou výživu. V současnosti roste zájem o informace kolem bioaktivních polyfenolů i u veřejnosti, která hodlá poučení využívat fytofarmaka, či nutraceutika, t. j. biologicky aktivní potravní doplňky, schopné preventivně chránit zdraví před přibývajícím chronickým chorobami a zdravotními problémy z nadměrného životního a výkonnostního stresu. Současná vlna zájmů je sice orientována právě na zmíněná hlediska a na využití těchto látek pro lepší kvalitu výživy, nicméně již víc než dvě dekády také na studium a využití v oblasti chemické ekologie a ochrany rostlin vůči škodlivým organismům a nepříznivým ekologickým vlivům. Proto byl výběr informací z literatury i z vlastní experimentální práce soustředěn především na tato hlediska. Jenom z části se dotýká vln zájmů nyní méně atraktivních, i když svého času také významných, jaké iniciovala farmakognozie či chemotaxonomie rostlin. Lignany, spolu s dalšími sekundárními metabolity, posloužily totiž jako významné chemické znaky pro botanickou klasifikaci v dobách, kdy proteomika a genomika nebyly ještě dostatečně rozvinuté a dostupné pro tyto účely.

Tato práce vznikla jako součást výzkumného záměru Z40550506 a byla podkladem k přednášce v rámci postgraduálního kurzu o chemii a biochemii přírodních látek v cyklu Organická chemie na ÚOCHB AVČR.

LITERATURA

1. Pelter A.: v knize The shikimic acid pathway. (Conn E.E., ed.), str. 201. Plenum Press, New York 1986.
2. Croteau R., Kutchan T. M., Lewis N. G., v knize: Biochemistry and Molecular Biology of Plants. (Buchanan B., Gruissem W., Jones R., ed.), str. 1250. American Society of Plant Physiologists, 2000.
3. Schoonhoven L. M., Jermy T., van Loon J. J. A.: Insect-Plant Biology, Chapman Hall, London 1998.
4. Harborn J. B.: Introduction to Ecological Biochemistry, 4. vyd., Academic Press, London 1993.
5. Harmatha J., v knize: Saponins in Food, Feedstuffs and Medicinal Plants (Oleszek W., Marston A., ed.), str. 129. Kluwer Acad. Publ., Dordrecht 2000.
6. Hartmann T.: Entomol. Exp. Appl. 80, 1777 (1996).
7. Harborn J. B., v knize: Herbivores. Their Interactions with Secondary Plant Metabolites Vol. I. (Rosenthal G. A., Berenbaum M. R., ed.), str. 389, 2. vyd. Acad. Press, San Diego 1991.

8. Hagerman A. E., Butler L. G., v knize: *Herbivores. Their Interactions with Secondary Plant Metabolites* Vol. I. (Rosenthal G. A., Berenbaum M. R., ed.), str. 355, 2. vyd. Acad. Press, San Diego 1991.
9. XXII International Conference on Polyphenols, ve sborníku: *Polyphenols Communications 2004* (Hoikkala A., Soidinsalo O., Wähälä K., ed.), Helsinki 2004.
10. Harborn J. B., v knize: *Natural Products. Their Chemistry and Biological Significance*. (Mann J., Davidson R. S., Hobbs J. B. a spol., ed.), str. 362. Longman, Harlow 1994.
11. Harborn J. B.: v knize: *Biochemical Aspects of Plant and Animal Coevolution*. Academic Press, London 1978.
12. Harmatha J., Žďárek J.: ve skriptech: *Chemie přírodních látek* (Bláha K., ed.) 7. sv. cyklu *Organická chemie*. ÚOCHB ČSAV, Edice Macro N-8, Praha 1982.
13. Harmatha J.: ve skriptech: *Chemie a biochemie přírodních látek* (Kohout L. a spol., ed.), 27. sv. cyklu *Organická chemie*. ÚOCHB AVČR, Praha 2002.
14. Dewick P. M.: *Natural Product Reports* 4, 173 (1994).
15. Blažej A., Šutý L.: *Rastlinné fenolové zlúčeniny*. Vydavateľstvo ALFA, Bratislava 1973.
16. Ayres D.C., Loike J.D.: *Lignans. Chemical, Biological and Clinical Properties*. Cambridge University Press 1990.
17. Umezawa T.: *Phytochemistry Rev.* 2, 371 (2003).
18. Harmatha J., Dinan L.: *Phytochemistry Rev.* 2, 321 (2003).
19. Whiting D. A.: *Nat. Prod. Rep.* 4, 499 (1987).
20. Erdtman H., Harmatha J.: *Phytochemistry* 18, 1495 (1979).
21. Harmatha J., Buděšínský M., Trka A.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 47, 644 (1982).
22. Umezawa T., Okunishi T., Shimada M.: *Wood Research (Kyoto)* 84, 62 (1997).
23. Samek Z., Harmatha J.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 43, 2779 (1978).
24. Dewick P. M., v knize: *Studies in Natural Products Chemistry*. Vol. 5. *Structure Elucidation (Part B)*, (Atta-ur-Rahman, ed.), str. 459. Elsevier Sci. Publ. B.V., Amsterdam 1989.
25. Davin L. B., Lewis N. G.: *Plant Physiol.* 123, 453 (2000).
26. Davin L. B., Lewis N. G.: *Phytochemistry Rev.* 2, 257 (2003).
27. Gottlieb O. R., v ročence: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, (Zechmeister L., zakl.; Herz W., Grisebach H., Kirby G. W., ed.), Vol. 35, str. 1. Springer-Verlag, Wien 1978.
28. Apers S., Vlietinck A., Pieters L.: *Phytochemistry Rev.* 2, 201 (2003).
29. Suzuki S., Umezawa T., Shimada M.: *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2001, 3252.
30. Yoshida K., Hiraide M., Nishiguchi M., Hishiyama S., Kato A.: *Bulletin of FFPRI*, (Tsukuba, Japan), Vol 3, 25 (2004).
31. Chen Y., Sarkanen S.: *Phytochemistry Rev.* 2, 235 (2003).
32. Lewis N. G., Davin L. B., Sarkanen S., v knize: *Lignin and Lignan Biosynthesis* (Sarkanen S., Lewis N. G., ed.), ACS Symp. Ser. 697, str. 1–27. Amer. Chem. Soc., Washington 1998.
33. MacRae W. D., Towers G. H. N.: *Phytochemistry* 23, 1207 (1984).
34. Harmatha J., Nawrot J.: *Entomol. Exp. Appl.* 104, 51 (2002).
35. Garcia E. S., Azambuja P.: *Toxicon* 44, 431 (2004).
36. Slanina J.: *Chem. Listy* 94, 111 (2000).
37. Lee K-H., Xiao Z.: *Phytochemistry Rev.* 2, 341 (2003).
38. Westcott N. D., Muir A. D.: *Phytochemistry Rev.* 2, 401 (2003).
39. Gordaliza M., Garcia P. A., Miguel del Coral J. M., Castro M. A., Gomez-Zurita M. A.: *Toxicon* 44, 441 (2004).
40. Hartwell J. L., Schrecker A. W.: v ročence: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, (Zechmeister L., ed.), Vol. 15, str. 83. Springer-Verlag, Wien 1958.
41. Jensen S., Hansen J., Boll P. M.: *Phytochemistry* 33, 523 (1993).
42. Charlton J. L.: *J. Nat. Prod.* 61, 1447 (1998).
43. Nishibe S., Hisada S., Inagaki I.: *Chem. Pharm. Bull.* 21, 1108 (1973).
44. Yang L-M., Lin S-J., Yang T-H., Lee K-H.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, 941 (1996).
45. Pavlík M., Laudová V., Grüner K., Vokáč K., Harmatha J.: *J. Chromatography, B* 770, 291 (2002).
46. Lafont R., Harmatha J., Marion-Poll F., Dinan L., Wilson I. D.: *Ecdybase – The Ecdysone Handbook*, 3. vyd., str. 1–710. Cybersales, Praha 2002. <http://ecdycbase.org>
47. Opletal L., Sovová M., Ditttrich M., Solich P., Dvořák J., Krátký F., Čerovský J., Hofbauer J.: *Čes. a Slov. Farm.* 46, 247 (1997).
48. Erdtman H., Norin T.: v ročence: *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, (Zechmeister L., ed.), Vol. 24, str. 206. Springer-Verlag, Wien 1966.
49. Cartier A., Chan H., Malo J. L., Pineau L., Chan-Yeung M.: *J. Allergy Clin. Immunol.* 77, 639 (1986).
50. Harmatha J., Kmoníčková E., Zidek Z.: ve sborníku *Polyphenols Communications 2004*, (Hoikkala A., Soidinsalo O., Wähälä K., ed.), str. 217. Gummerus Printing, Jyväskylä, Helsinki 2004.
51. Ishiguri F., Maruyama S., Takahashi K., Abe Z., Yokota S., Andoh M., Yoshizawa N.: *J. Wood Sci.* 49, 135 (2003).
52. Committee on Toxicity of Chemicals in Food: *Phytoestrogens and health, COT Report – published by the Food Standards Agency, London*. Crown copyright 2003. Internet web site. <http://www.food.gov.uk/multimedia/webpage/phytoestrogensdocs>

53. Moravcová J., Kleinová T.: Chem. Listy 96, 282 (2002).
54. Adlercreutz H.: ve sborníku Polyphenols Communications 2004, (Hoikkala A., Soidinsalo O., Wähälä K., ed.), str. 1. Gummerus Printing, Jyväskylä, Helsinki 2004.
55. Raffaelli B., Hoikkala A., Leppälä E., Wähälä K.: J. Chromatography, B 777, 29 (2002).
56. Heinonen S., Nurmi T., Liukkonen K., Poutanen K., Wähälä K., Deyama T., Nishibe S., Adlercreutz H.: J. Agric. Food Chem. 49, 3178 (2001).
57. Cornwell T., Cohick W., Raskin I.: Phytochemistry 65, 995 (2004).
58. Stárka L., Hampl R., Lapčík O., Adlercreutz H.: DMEV 2/1, (1999) Tigris web. <http://www.tigris.cz/dmev/dmev199/Obsah.htm>
59. Slanina J., Glatz Z.: J. Chromatography, B 812, 215 (2004).
60. Nurmi T., Heinonen S., Mazur W., Deyama T., Nishibe S., Adlercreutz H.: Food Chem. 83, 303 (2003).
61. Muir A. D., Westcott N. D.: J. Agric. Food Chem. 48, 4048 (2000).

J. Harmatha (*Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague*): **Structural Abundance and Biological Significance of Lignans and Related Plant Phenylpropanoids**

The article reviews chemical and biological properties of lignans and related phenylpropanoids. Their rich structural variability results from their biogenesis and the dominant position among secondary plant metabolites. The information on lignans is based on relevant literature and own experimental results. The chemo-ecological role of lignans in plants as well as various pharmacological effects and utilisation of phenylpropanoids as functional nutrient additives or as established pharmaceuticals are emphasized.