

# Alkilofenole pochodzenia naturalnego – właściwości i perspektywy wykorzystania ich w lecznictwie

Katedra i Zakład Farmakognozji, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
Kierownik Katedry i Zakładu: dr hab. Zbigniew Sroka

## ALKYLPHENOLS OF NATURAL ORIGIN – PROPERTIES AND PROSPECTS FOR THEIR USE IN PHARMACY

### SUMMARY

Plants and compounds isolated from them play a significant role in human health. More and more people rely on medicines and healthcare products of natural origin. Alkylphenols is a massive group of biological active compounds. Their structure, pharmacological activity and metabolism have been intensively studied by many researchers. There are derivatives of simple phenols and phenolic acids with n-alkyl or n-alkenyl side chains long up to 29 carbon atoms within this group. Authors focus on plant alkylresorcinols (AR) which seems to be the most prospectus subgroup of alkylphenols. AR homologues are mainly found in the outer parts of cereals but the variation in content is big within and between plant species. AR are absorbed and transported in lipoprotein fractions and in erythrocyte membranes. They can also be distributed and stored in tissues, e.g. adipose tissue. Due to their biological activity such as antibacterial, anthelmintic, cytostatic and ability to incorporate into biological membranes, they constitute a great possibility of use in prevention and therapy.

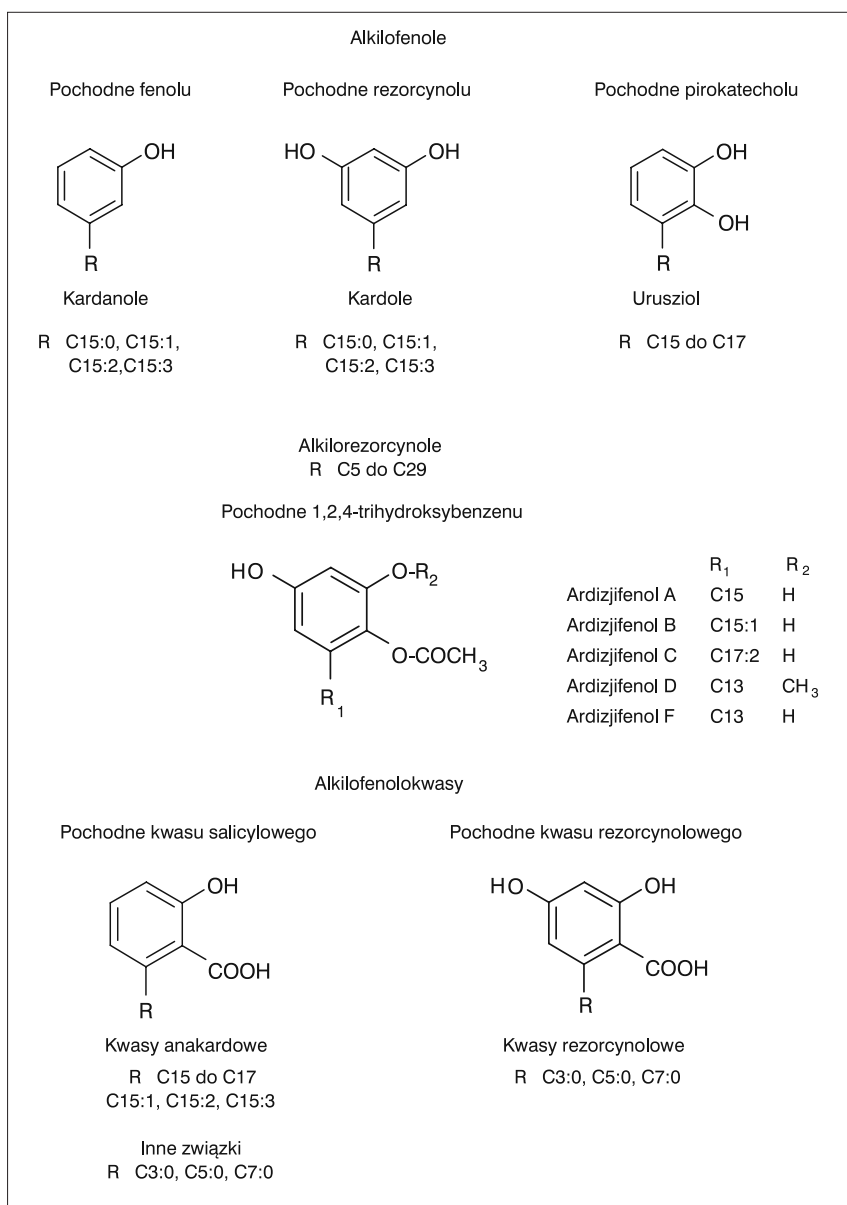
KEY WORDS: ALKYLPHENOLS – ALKYLRESORCINOLS – ANACARDIC ACID – CEREAL, POACEAE

Naturalne alkilofenole są metabolitami wtórnymi, przeważnie pochodzenia roślinnego, wywodzącymi się biogenetycznie ze szlaku poliketydowego (poliacetylowego). Ze względu na swoistą budowę i właściwości fizyko-chemiczne, zalicza się je do lipidów z grupy poliketydów. Związki te mają w swojej strukturze fragment hydrofilowy, będący mono-, di- lub trifenolem, do którego przyłączony jest hydrofobowy łańcuch boczny – n-alkilowy lub n-alkenylowy (ryc. 1). Przykładami pierwszych wykrytych alkilofenoli mogą być kardanole i kardole, należące do pochodnych fenolu i rezorcynolu, wydzielone z owoców miłorzębu japońskiego (*Ginkgo biloba* L., *Ginkgoaceae*) i pieprzu różowego (*Schinus terebinthifolius* Raddi., *Anacardiaceae*) (1-2). Kolejnymi przedstawicielami są alkilorezorcynole występujące m.in. w ziarniakach różnych odmian pszenicy i żyta oraz urusziolę będącą pochodnymi pirokatecholu. Urusziolę zostały wyizolowane z trujących gatunków z rodzaju *Toxicodendron*,

tj. *Toxicodendron vernix* (L.) Kuntze, *T. radicans* (L.) Kuntze i *T. quercifolium* (Michx.) Greene. Przypisuje się im właściwości alergizujące; wywołują alergie kontaktowe (3). Najprostszym alkilorezorcynolem jest orcynol – 5-metylorezorcynol, który oznaczono w gatunkach z rodziny wrzosowatych (*Ericaceae*), m.in. jako  $\beta$ -D-glukozyd w liściach wrzośca drzewiastego (*Erica arborea* L.), a także w krzewach i małych drzewach z rodzajów *Pieris*, *Phyllodoce* i *Rhododendron* (4). Orcynol (syn. orcyna) znalazł zastosowanie w chemii jako odczynnik w niektórych testach, np. do wykrywania pentoz (test Biała). Wykorzystuje się go także przy produkcji czerwonego barwnika orseiny (5).

Produkty zbożowe stanowią podstawę żywienia człowieka, dlatego wiele uwagi w ostatnich latach poświęcono alkilorezorcynolom (AR). AR są długołańcuchowymi homologami orcynolu, które w pozycji 5 pierścienia aromatycznego mają nieparzystowęglowy łańcuch alkilowy (R) zawierający od 5 do 29 atomów węgla (ryc. 1). Łańcuch ten może być nasycony lub nienasycony (może zawierać od 1 do 3 wiązań podwójnych), a także zawierać dodatkowe grupy tlenowe. Jego długość jest cechą charakterystyczną, a wiązania podwójne najczęściej ułożone są przy węglu 8-, 11- i 14-*cis* (6-7). Długość łańcucha i liczbę wiązań nienasyconych AR i innych alkilofenoli najczęściej opisuje się schematycznie, podobnie jak w przypadku kwasów tłuszczowych, np. homolog o 17 atomach węgla i dwóch wiązaniach nienasyconych to C17:2 (7).

Wśród alkilofenoli wymieniane są także związki mające w pierścieniu benzenowym dodatkowe ugrupowania funkcyjne, np. grupę karboksylową (alkilofenolokwasy). Pochodnymi kwasu salicylowego są składniki aktywne *Balsamum Anacardii* (syn. *Cardolum vesicans*), znane pod wspólną nazwą kwasów anakardowych, wydzielone z owoców właściwych nanercza zachodniego (*Anacardium occidentale* L., *Anacardiaceae*). Kwasy anakardowe stanowią mieszaninę homologów, o nasyconym bądź nienasyconym łańcuchu bocznym zawierającym od 15 do 17 atomów węgla (8) (ryc. 1).



Ryc. 1. Podstawowe struktury alkilofenoli i alkilofenolokwasów.

Z uwagi na liczne, choć nie w pełni jeszcze poznane właściwości alkilofenoli oraz ich występowanie w łatwo dostępnych surowcach roślinnych, m.in. w otrębach zbożowych, stanowią one interesujący przedmiot badań. Dokładne poznanie natury chemicznej i wynikających z niej właściwości fizyko-chemicznych oraz funkcji biologicznych alkilofenoli, może w przyszłości zaowocować ich wykorzystywaniem jako substancji leczniczych, prozdrowotnych, czy kosmetycznych. Istotne wydaje się szczególnie prowadzenie dalszych badań z udziałem alkilorezorcynoli ziarniaków zbóż, ponieważ ich codzienne spożywanie może skutkować wymiernymi korzyściami zdrowotnymi (9).

## Występowanie alkilofenoli

Struktury o budowie alkilofenolowej wykryto w roślinach wyższych, glonach, grzybach, u bakterii i zwierząt (tab. 1) (7, 10, 11). Największe jednak znaczenie dla zdrowia człowieka mają alkilorezorcynole występujące w gatunkach roślin zbożowych, z rodzajów: *Hordeum*, *Oryza*, *Secale*, *Sorghum*, *Triticum* i *Triticale* (*Poaceae*).

Alkilorezorcynole zbóż zlokalizowane są głównie w zewnętrznych częściach ziarniaków (12, 13), dlatego też otręby i produkty z pełnego ziarna zawierają ich znacznie więcej niż produkty rafinowane, np. mąka typu jasnego. Największe ilości AR wykryto w warstwie aleuronowej i położonej nad nią okrywie

**Tabela 1.** Występowanie alkilofenoli (7, 10, 11).

Takson	Rodzina
Rośliny	<i>Anacardiaceae, Ginkgoaceae, Proteaceae, Myrsinaceae, Primulaceae, Myristicaceae, Iridaceae, Araceae, Asteraceae, Fabaceae, Cannabaceae, Poaceae, Cyperaceae, Proteaceae, Botryococcaceae</i>
Grzyby	<i>Meruliaceae, Corticiaceae, Ophistomataceae, Streptomycetaceae, Pleosporaceae, Lobariaceae, Sphaerophoraceae</i>
Bakterie	<i>Mycobacteriaceae, Pseudomonadaceae, Azotobacteraceae</i>
Zwierzęta	<i>Haliclonidae = Chalinidae</i> (gąbka)

nasiennej (tab. 2). Alkilowe pochodne rezorcynolu obecne są również w wosku napowierzchniowym (ok. 3% składników wosku) (14). W bielmie są praktycznie nieobecne, natomiast zarodek zawiera jedynie nieznaczne ich ilości. Występują również w korzeniach, np. sorgo cukrowego (*Sorghum bicolor* (L.) Moench) (15), w kielkach ryżu siewnego (*Oryza sativa* L.) (16), żyta zwyczajnego (*Secale cereale* L.) (6), pszenicy zwyczajnej (*Triticum aestivum* L.) i kukurydzy zwyczajnej (*Zea mays* L.) (17) oraz w liściach tych gatunków, a dokładnie w kutikuli chroniącej roślinę przed czynnikami środowiskowymi (14).

Występowanie homologów i ich zawartość jest charakterystyczna dla danego rodzaju rośliny, np. w życie zwyczajnym występują nasycone i nienasycone homologi o długości łańcucha od C15 do C27 z przewagą homologu C19:0 (9, 12, 18), podczas gdy w pszenicy zwyczajnej, twardej, orkiszu i płaskurce dominuje homolog C21:0 (9). Homologom nasyconym towarzyszą najczęściej pochodne nienasycone, jednak ich zawartość jest znacząco niższa. Może również dochodzić do modyfikacji łańcucha bocznego, która polega na wprowadzeniu grupy ketonowej czy hydroksylowej (7).

**Tabela 2.** Zawartość alkilorezorcynoli w warstwach ziarniaków żyta zwyczajnego (12).

Fracja przemiału	Zawartość poszczególnych homologów (%)					Zawartość AR (mg/100 g)
	C17:0	C19:0	C21:0	C23:0	C25:0	
Całe ziarno	21	30	26	11	12	55,9
Warstwa okrywowa	18	26	24	15	17	95,8
Warstwa aleuronowa	21	29	26	11	13	217,4
Zarodek	16	29	33	12	11	3,5

Do oznaczenia zawartości alkilofenoli wykorzystuje się metody spektrofotometryczne (19-21), fluorymetryczną (22), chromatografii gazowej (9, 12, 20) oraz chromatografii cieczowej (21, 23- 24). Wyjątkowo przydatne w identyfikacji poszczególnych homologów są chromatografy sprzężone z detektorem mas (GC-MS, LC-MS) (18, 19, 23, 24). W tabeli 3 zestawiono zawartość AR w wybranych gatunkach zbóż oznaczoną różnymi metodami.

### Właściwości fizyko-chemiczne alkilofenoli

Naturalne alkilofenole wykazują charakter amfifilowy i z uwagi na obecność długiego łańcucha alifatycznego są nierozpuszczalne lub słabo rozpuszczalne w wodzie. Dobrze rozpuszczają się natomiast w rozpuszczalnikach organicznych, np. w acetonie, metanolu, octanie etylu, chloroformie, *n*-heksanie. Niską rozpuszczalność w wodzie potwierdza wysoka wartość współczynnika podziału w środowisku

**Tabela 3.** Zawartość alkilorezorcynoli w wybranych zbożach (ziarno-otręby).

Gatunek zboża	Zawartość AR (mg/100 g)	Piśmiennictwo
Żyto zwyczajne ( <i>Secale cereale</i> L.)	56,8-410,8	12, 20, 23
Pszenica zwyczajna ( <i>Triticum aestivum</i> L.)	22,7-318,6	9, 21, 23
Pszenica orkisz ( <i>Triticum spelta</i> L.)	49,0-74,1	20
Pszenica samopsza ( <i>Triticum monococcum</i> L.)	54,5-65,4	20
Pszenica płaskurka ( <i>Triticum dicoccum</i> Schrank)	53,1-71,4	20
Pszenica twarda ( <i>Triticum durum</i> Desf.)	0,54-75,1	20, 9
Jęczmień zwyczajny ( <i>Hordeum vulgare</i> L.)	<21,0	9,19

oktanol/woda ( $\log P_{o/w}$ ) na poziomie powyżej 7 (dla homologów C15:0, C17:0 i C19:0). W środowisku wodnym 3-*n*-alkilofenole i 5-*n*-alkilorezorcynole tworzą bardzo stabilne monomolekularne warstwy na granicy faz woda-powietrze. Fragmentem polarnym (hydrofilowym) cząsteczki tych związków ustawiają się prostopadle do fazy wodnej, a powierzchnia, którą zajmują, zależy m.in. od długości i nasycenia łańcucha bocznego. Przy tym samym ciśnieniu powierzchniowym, obszar ten zwiększa się wraz z długością łańcucha alifatycznego oraz stopniem nienasycenia. Wpływ na niego ma również temperatura (25-26). Wartości współczynnika HLB (*hydrophilic-lipophilic balance*) wyznaczone dla homologów nasyconych i jednonienasyconych alkilorezorcynoli, wynoszą odpowiednio ok. 4 i 5, można je zatem zaliczyć do emulgatorów typu W/O. AR wykazują bardzo niskie wartości krytycznego stężenia micelizacji CMC (*critical micelle concentration*), przy czym wartość ta rośnie wraz ze wzrostem pH środowiska (7).

Badaniami nad właściwościami wbudowywania się alkilorezorcynoli w dwuwarstwę lipidową oraz zdolnością tworzenia miceli zajmuje się Kozubek i wsp. (7, 25, 27). Szerokie omówienie aspektów związanych z występowaniem, biosyntezą, syntezą chemiczną i izolacją kwasów anakardowych znajduje się natomiast w pracy Tymana i wsp. (8).

### Aktywność biologiczna alkilofenoli

Większość prac opisujących właściwości biologiczne alkilofenoli roślinnych zostało przeprowadzonych *in vitro*. Stosunkowo niewiele jest badań opartych na modelu *in vivo*. Wśród nich znajduje się badanie kardolu C15:0 (5-*n*-pentadecylrezorcynolu) przeprowadzone na szczurach, które wykazało brak efektu toksycznego przy podaniu doustnym tego alkilofenolu aż do dawki 5 g/kg masy ciała (28). Alkilofenolom, podobnie jak innym roślinnym związkom fenolowym, przypisuje się działanie przeciwdrobnoustrojowe, przeciwgrzybiczne, przeciwrobacze, przeciwutleniające i antymutagenne oraz hamujące aktywność niektórych enzymów. Wyróżnia je natomiast zdolność do integracji z błonami. Kwasy anakardowe wywodzące się od kwasu salicylowego wykazują dodatkowo właściwości przeciwzapalne, keratoplastyczne i keratolityczne, wykorzystywane w medycynie tradycyjnej Ameryki Południowej oraz w Europie do zwalczania brodawek i zrogowaceń skórnych (29). W porównaniu z prekursorowymi fenolami i fenolokwasami (fenolem, rezorcynolem i kwasem salicylowym) ich alkilowe odpowiedniki wykazują większe powinowactwo do struktur lipidowych, co ma istotny wpływ na wchłanianie i biodostępność.

Szczególnie wysoką aktywność przeciwbakteryjną wobec drobnoustrojów chorobotwórczych odpowiedzialnych za rozwój paradontozy i trądziku, tj. *Streptococcus mutans* i *Propionibacterium acne*, wykazują pochodne 5-*n*-pentadecylrezorcynolu o różnym stopniu uwodornienia łańcucha bocznego. Homologi o nasyconym łańcuchu wykazały jednak niższą aktywność przeciwbakteryjną niż pochodne nienasycone. Udowodniono również, że obecność grupy -COOH w pierścieniu benzenowym znacznie zwiększa siłę działania przeciwbakteryjnego tych związków (30). Na szczególną uwagę zasługuje aktywność kwasów anakardowych wobec *Helicobacter pylori*, Gram-ujemnej bakterii uznanej za główną przyczynę przewlekłego zapalenia żołądka i choroby wrzodowej. Kwasy anakardowe otrzymane z kory *Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Standl. (*Anacardiaceae*) charakteryzują aktywność na poziomie MIC ok. 10 µg/ml. Zdaniem autorów zastosowanie kwasów anakardowych w zwalczaniu *H. pylori* wydaje się obiecujące (31). W badaniach klinicznych z udziałem ponad 200 pacjentów, przeprowadzonych w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku, potwierdzono natomiast skuteczność mieszaniny alkilorezorcynoli, złożonej z homologu C13:1 i jego metylowych pochodnych, w leczeniu gruźlicy na poziomie powyżej 80% (32).

Alkilofenole wykazują nieznaczną lub umiarkowaną aktywność fungistatyczną. Frakcja alkilorezorcynoli żyta okazała się efektywna wobec pleśni chlebowej wywoływanej przez *Aspergillus parasiticus*, *Aspergillus versicolor*, *Penicillium chrysogenum* oraz *Penicillium roqueforte* (33). Wykazano również, że odporność nasion jęczmienia na *Aspergillus niger* i *Penicillium chrysogenum* związana jest z obecnością AR w powierzchniowym wosku ziarna (34).

Dalsze badania potwierdziły działanie biobójcze długołańcuchowych alkilorezorcynoli (>C13) wydzielonych z *Anacardium occidentale* L. wobec ślimaków *Biomphalaria glabratus*, będących żywicielem pośrednim przywru *Schistosoma mansoni* odpowiedzialnych za schistosomatozę – pasożytniczą chorobę tropikalną (35). Wśród ocenianych składników najwyższą aktywnością przeciwrobaczą odznaczał się 5-*n*-pentadecylrezorcynol, także w stosunku do nicieni z rodzaju *Filaria* wywołujących filariozę. Alkilorezorcynole wykazały stukrotnie silniejsze działanie w porównaniu do dietylkarbamazyny stosowanej w standardowej terapii przeciw pasożytniczej (28).

AR ziarniaków żyta zapobiegały utlenianiu błon erytrocytów poddawanych działaniu nadtlenu wodoru (27). W kolejnych badaniach długołańcuchowe homologi alkilorezorcynoli hamowały utlenianie kwasów tłuszczowych i fosfolipidów w błonach liposomów



indukowanych jonami żelaza (II) (36), a także autooksydację triacylogliceroli i wolnych kwasów tłuszczowych (37). Aktywność najskuteczniejszego przeciwutleniacza wśród homologów AR, zawierającego 15 atomów węgla w łańcuchu bocznym, była większa niż rezorcynolu, choć dziesięciokrotnie niższa w odniesieniu do  $\alpha$ -tokoferolu (38, 39). Wyniki uzyskane przez Kamal-Eldin i wsp. (38) ujawniły natomiast, że alkilorezorcynole w stosunkowo niewielkim stopniu wygaszają rodniki DPPH (2,2-difenyl-1-pikrylohydrazylu).

Działanie przeciwnowotworowe oraz zdolność indukowania apoptozy przez alkilofenole zostały potwierdzone już ponad 15 lat temu (40-42). Wyznaczono wówczas cytotoksyczność w teście MTT (metylotiazolilodwufenylotetrazolu) homologów wydzielonych z nanercza zachodniego o 15-węglowym łańcuchu bocznym, wobec linii raka piersi BT-20 (breast carcinoma) i raka szyjki macicy HeLA (human cervical carcinoma) na średnim poziomie 3  $\mu\text{g/ml}$  (42). Nowsze badania *in vitro* i *in vivo* na myszach potwierdzają wcześniejsze doniesienia. Czternaście alkilorezorcynoli z otrąb pszennych hamowało wzrost komórek raka jelita grubego linii HCT-116 (human colorectal carcinoma) i HT-29 (human colorectal adenocarcinoma) w teście MTT. Co więcej, wykazano że aktywność antyproliferacyjna malała wraz z długością łańcucha alifatycznego, ale wzrastała przy obecności wiązania podwójnego i karbonylu (ugrupowania ketonowego w łańcuchu bocznym) (43).

Skuteczne hamowanie wzrostu komórek linii HCT-116 i HT-29 przekłada się również na model zwierzęcy. Frakcja AR otrąb pszennych skutecznie powstrzymywała proces nowotworowy u myszy z mutacją genu APC (myszy *Apc<sup>min/+</sup>*) na poziomie 35,7% ( $p < 0,0001$ ) (44). Wykazywały one także efekt cytotoksyczny *in vitro* w stosunku do raka gruczołu krokowego PC3 (human prostate adenocarcinoma) w teście luminescencyjnym (ATPlite™ Assay kit, Perkin Elmer). Najbardziej aktywne okazały się związki występujące w mniejszych ilościach, tj. 5-*n*-heptadecylrezorcynol, 5-(16'*Z*-heneikozenyl)-rezorcynol, 5-(14'*Z*-nonadecenyl)-rezorcynol i 5-(2'-oksotrikozyl)-rezorcynol, których siła działania przewyższała chlorambucyl, substancję modelową zastosowaną jako kontrola pozytywna (45). Powyższe dane jednoznacznie wskazują, iż alkilorezorcynole produktów pełnoziarnistych, obok błonnika pokarmowego i fitosteroli, mogą być brane pod uwagę jako składniki diety istotne w profilaktyce raka jelita grubego i raka gruczołu krokowego.

Dużą aktywnością charakteryzują się również pochodne 1,2,4-trihydroksybenzenu izolowane z korzeni i owoców ardziji (*Ardisia brevicaulis* Diels, *A. colorata* Roxb.; *Primulaceae*), nazwane ardzijfenolami A-F

(ryc. 1). Są to alkilofenole zawierające trzy grupy fenolowe, które mogą być wolne, metylowane lub acetylowane. Ardziejfenole, jak i alkilorezorcynole zawierające 13- i 15-węglowe łańcuchy boczne, hamowały proliferację komórek ludzkiego raka trzustki PANC-1 (*human pancreatic carcinoma*), raka płuc A549 (*human lung carcinoma*), raka żołądka SGC 7901 (*human gastrointestinal carcinoma*), raka piersi MCF-7 (*human breast adenocarcinoma*) i raka gruczołu krokowego PC-3 (*human prostate adenocarcinoma*). Najwyższą aktywność odnotowano dla ardzijfenolu D. Dowiedzono, że ma on zdolność indukowania apoptozy poprzez aktywację kaspazy 3 i 9 oraz regulację ekspresji białek bax i bcl-2 (46).

### Farmakokinetyka alkilofenoli

Badania farmakokinetyczne prowadzone z udziałem zwierząt doświadczalnych (szczurów, świń) i ludzi potwierdziły, że alkilofenole są wchłaniane w przewodzie pokarmowym, a następnie metabolizowane (47, 48). Na włączenie się w błony biologiczne pozwala im amfifilowy charakter oraz struktura przypominająca fosfolipidy (49).

Poziom wchłaniania tych związków u zwierząt i ludzi różni się pomiędzy osobnikami tego samego gatunku, i jest niestety cechą indywidualną (24, 47, 48). U ludzi AR wchłaniają się na średnim poziomie 60%, ale wahania tych wartości u różnych osób wynoszą od 45% do 71%. Lepiej wchłaniane są pochodne krótkołańcuchowe ( $< C_{21}$ ) (47) i w tym względzie podobne są do kwasów tłuszczowych, czy triacylogliceroli. Absorpcja alkilofenoli następuje w początkowych odcinkach jelita cienkiego. Przenoszone są przez lipoproteiny osocza krwi. Po włączeniu do chylomikronów w enterocytach, podlegają transportowi do wątroby, a tam wbudowywane są w HDL i VLDL, które są ich głównymi nośnikami, następnie wracają ponownie do krwiobiegu (50). Okres połowicznej eliminacji AR ustalono na ok. 5 godz. (51).

Proponowany schemat metabolizmu alkilofenoli składa się z 2 etapów i jest podobny do metabolizmu tokoferoli (52-54). W początkowej fazie dochodzi do  $\omega$ -oksydacji łańcucha bocznego przy udziale cytochromu P450 (53). Następnie karboksylowane metabolity pośrednie aktywowane są do estrów acetylo-CoA. Zaktywowane w ten sposób metabolity ulegają  $\beta$ -oksydacji, która prowadzi do skrócenia łańcuchów bocznych i utworzenia produktów końcowych (54). I faza metabolizmu AR przebiega z wytworzeniem produktów końcowych w postaci niskocząsteczkowych fenolokwasów: DHBA (kwas 3,5-dihydroksybenzoesowy) i DHPPA (kwas 3-(3,5-dihydroksyfenyl)-propionowy) (55, 56). W fazie II

dochodzi do sprzęgania AR, metabolitów pośrednich i metabolitów końcowych z kwasem glukuronowym i siarkowym. Proces sprzęgania z kwasem glukuronowym jest katalizowany przez glukuronylotransferazę, a z kwasem siarkowym przez sulfotransferazę. Obie fazy mogą zachodzić równolegle, podobnie jak dla tokoferoli (57).

We krwi alkilorezorcynole znajdują się w osoczu oraz są włączane do błon erytrocytów (50, 63). Ich stężenie odzwierciedla zatem skład diety, co sprawia, że stają się doskonałym wskaźnikiem spożycia produktów pełnoziarnistych (60). Badania na szczurach wykazały, że większość alkilorezorcynoli usuwanych jest z organizmu z kałem (61%), natomiast o połowę mniej (31%) wykryto w moczu w formie niezmiennych. Jednak po przeprowadzeniu hydrolizy enzymatycznej próbek moczu zaobserwowano podwyższenie poziomu AR w badanym materiale, co sugeruje, że związki te są wydalane również w postaci związanej. Nie potwierdzono podobnej zależności w przypadku próbek kału (61). U ludzi alkilorezorcynole wydalane są wraz z moczem w postaci DHBA i DHPPA, zarówno w formie wolnej, jak i estrów (62). Wydalanie AR i ich metabolitów z żółcią pozostaje nierozpoznane. Jednakże, w najnowszych badaniach oznaczono ilościowo DHBA i DHPPA w treści jelita cienkiego u czterech pacjentów z ileostomią (przetoką jelita cienkiego) spożywających otręby żytnie. Od 20 do 25% przyjętej dawki AR występowało w formie wymienionych metabolitów, z przewagą DHPPA (58). DHPPA został ponadto wykryty w żółci świń. Powyższe dane wskazują na istotną rolę żółci w eliminacji alkilorezorcynoli. Dodatkowo żółciowe metabolity AR mogą być powtórnie wchłaniane w jelicie, podlegając krążeniu jelitowo-wątrobowemu, przez co dłużej pozostają w organizmie (59). Niemniej jednak prawdopodobne jest również, że ulegają dalszym przemianom pod wpływem mikroflory jelitowej (60). Wciąż jednak brakuje kompletu danych do pełnych badań farmakokinetyki alkilorezorcynoli u ludzi.

Jansson i wsp. (64) w badaniach z udziałem 20 kobiet – mieszanek Szwecji, zaobserwowali obecność alkilorezorcynoli również w tkance tłuszczowej. Stężenie alkilorezorcynoli w próbkach pobieranych z tkanki tłuszczowej pośladków wynosiło 0,54  $\mu\text{g/g}$  tkanki. Stężenie AR w adipocytach skorelowano z ilością dziennego spożycia produktów pełnoziarnistych (oszacowaną na podstawie ankiety; ze spożycia chleba pełnoziarnistego i ciemnego chleba chrupkiego w okresie 6 mies.) na poziomie  $r = 0,48$  ( $p < 0,05$ ). Na tej podstawie uznano, że zawartość alkilorezorcynoli w tkance tłuszczowej może być równie dogodnym wskaźnikiem spożycia produktów pełnoziarnistych (64).

## Perspektywy wykorzystania

Badania epidemiologiczne sugerują, że spożywanie pełnoziarnistych produktów zbożowych wiąże się z istotnymi korzyściami zdrowotnymi i obniża ryzyko niektórych chorób, np. cukrzycy, otyłości, choroby wieńcowej, udaru czy nowotworów (52). Alkilorezorcynole, obecne w dużych ilościach w otrębach żytnich i pszennych, wykazały w badaniach *in vitro* różnorodne funkcje biologiczne, które potencjalnie mogą być wykorzystane w projektowaniu nowych leków czy suplementów diety. Aby jednak związki te były aktywne również *in vivo* muszą osiągnąć w organizmie stężenia mikromolowe. Chociaż lipidy rezorcynolowe występują w dużych ilościach w produktach z pełnego ziarna zbóż, nie pojawiają się w porównywalnych stężeniach w osoczu (24). Z drugiej strony alkilorezorcynole mają tendencję do integracji z błonami biologicznymi i mogą być rozmieszczane w organizmie w taki sposób, by osiągnąć w docelowych organellach, komórkach lub tkankach poziomy biologicznie efektywne (56). Duże powinowactwo alkilofenoli do struktur lipidowych oraz fakt, że ich prostsze i zarazem mniej lipofilowe odpowiedniki nie mające łańcucha bocznego jak rezorcynol i kwas salicylowy, są wciąż stosowane, dają nadzieję na ich perspektywiczne wykorzystanie w farmacji i medycynie.

Zgodnie z przedstawionym profilem działania roślinnych lipidów fenolowych, w przeszłości sygnalizowane było ich użycie jako składników aktywnych płynów o działaniu antyseptycznym w zakażeniach jamy ustnej i gardła oraz w preparatach przeciwtrądzikowych (65-67). Podobnie stosowany jest syntetyczny 4-heksylorezorcynol, związek o łagodnym działaniu odkażającym i miejscowo znieczulającym, który wchodzi w skład leków dostępnych bez recepty, polecanych w przypadku zakażeń jamy ustnej i gardła, takich jak Cholisep, Cholinex, Strepsils.

4-Heksylorezorcynol wykazuje także aktywność przeciw pasożytom, w związku z czym stosowany był także jako skuteczny środek w robaczycy (7, 35). W przypadku naturalnych alkilofenoli wykazano również silną aktywność skierowaną przeciwko *Streptococcus mutans*, bakterii odpowiedzialnej za parodontozę i próchnicę oraz *Propionibacterium acne* powodującej trądzik. Preparaty z tymi związkami mogłyby zatem znaleźć zastosowanie w chorobach zakaźnych jamy ustnej i dziąseł oraz w trądziku (30, 68).

Wyniki badań nad alkilorezorcynolami wskazują na możliwość jeszcze szerszego wykorzystania tych związków w medycynie, np. podczas odczulania, czy w celu zapobiegania i leczenia otyłości (7). Związki te, powodując obniżenie stężenia triacylogliceroli

w adipocytach, mogłyby być wykorzystane w środkach wspomagających utratę masy ciała i normalizujących wskaźnik BMI (69). Natomiast właściwości nienasyconych homologów C15 hamujących lipooxygenazę stwarzają możliwość wykorzystania ich w leczeniu chorób, w których enzym ten odgrywa główną rolę (7). Ponadto dowiedziono, że otręby pszenne, a zwłaszcza ich lipofilowe wyciągi, zmniejszają ryzyko wystąpienia niektórych nowotworów, np. jelita grubego, gruczołu sutkowego i stercza. Alkilorezorcynole chronią DNA przed uszkodzeniami indukowanymi UV i nadtlenkiem wodoru, przy czym nie działają mutagennie i karcynogennie. Otręby pszenne, bądź uzyskane z nich przetwory, można będzie polecać w profilaktyce wyżej wymienionych chorób nowotworowych (44, 45, 49).

Postulowano również wykorzystanie alkilorezorcynoli w przemyśle farmaceutycznym jako materiału wyjściowego w półsyntezie związków o odmiennych właściwościach biologicznych. AR są substratami do syntezy analogów kanabinoidów, np. oliwetol używany jest jako prekursor do syntezy (-)- $\Delta^1$ -tetrahydrokanabinoli (70). Z uwagi na charakter amfifilowy i zdolności tworzenia liposomów, zostały zaproponowane jako nowe nośniki leków. Liposomy utworzone z udziałem fosfolipidów i AR są stabilne i mogą być przechowywane nawet do 40 dni zarówno w temp. +4°C, jak i +20°C. W porównaniu do liposomów tworzonych z udziałem wyłącznie fosfolipidów są one mniejsze i bardziej homogenne (71).

Sugeruje się ponadto wykorzystanie alkilorezorcynoli w charakterze wskaźnika spożycia żywności pełnoziarnistej, w celu oceny spożycia produktów zbożowych z pełnego przemiału oraz ich wpływu na zmniejszenie ryzyka zapadalności na choroby cywilizacyjne [56]. Mogą być także wykorzystane do opracowania procedury kontroli zanieczyszczeń produktów bezglutenowych tymi produktami, które zawierają gluten (pszenica, żyto czy jęczmień) oraz do diagnostyki przestrzegania diety bezglutenowej u osób chorych na celiakię, na podstawie poziomu AR w osoczu (24).

### Piśmiennictwo

1. Skopp G, Opferkuch HJ, Schwenker G. n-Alkylphenole aus *Schinus terebinthifolius* Raddi (*Anacardiaceae*). Z Naturforsch 1987; 42c:7-16. 2. Anderson HH, David NA, Leake CD. Oral toxicity of certain alkylresorcinols in guinea pigs and rabbits. Proc Soc Exp Biol Med 1931; 28:609-12. 3. Barceloux DG. Medical toxicology of natural substances, foods, fungi, medicinal herbs, plants, and venomous animals. Published by John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey Published simultaneously in Canada 2008; 679-83. 4. Harborne JB, Williams CA. The identification of orcinol in higher plants in the family *Ericaceae*. Phytochem 1969; 8(11):2223-6. 5. Beecken H, Gottschalk EM, Gizycki UV i wsp. Orcein and litmus. Biotech Histochem 2003; 78(6):289-302. 6. Deszcz L, Kozubek A. Higher cardol homologs (5-n-

alkylresorcinols) in rye seedlings. BBA-Mol Cell Biol L 2000; 1483(2):241-50. 7. Kozubek A, Tyman JHP. Resorcinolic lipids, the natural non-isoprenoid phenolic amphiphiles and their biological activity. Chem Rev 1999; 99:1-25. 8. Tyman JHP. Non-isoprenoid long chain phenols. Chem Soc Rev 1979; 8:499-537. 9. Ross AB, Shepherd MJ, Schupphaus M i wsp. Alkylresorcinols in cereals and cereal products. J Agric Food Chem 2003; 51(14):4111-8. 10. Taura F, Sirikantaramas S, Shoyama Y i wsp. Phytocannabinoids in *Cannabis sativa*: recent studies on biosynthetic enzymes. Chem Biodiv 2007; 4:1649-63. 11. Avsejs LA, Nott CJ, Xie i wsp. 5-n-Alkylresorcinols as biomarkers of sedges in an ombrotrophic peat section. Org Geochem 2002; 33(7):861-7. 12. Ross AB, Kamal-Eldin A, Jung C i wsp. Gas chromatographic analysis of alkylresorcinols in rye (*Secale cereale* L.) grains. J Sci Food Agric 2001; 81(14):1405-11. 13. Thlucik F. Localization of the alkylresorcinols in rye and wheat caryopses. Acta Soc Bot Pol 1978; 47(3):211-8. 14. Ji XF, Jetter R. Very long chain alkylresorcinols accumulate in the intracuticular wax of rye (*Secale cereale* L.) leaves near the tissue surface. Phytochem 2008; 69:1197-207. 15. Cook D, Rimando AM, Clemente TE i wsp. Alkylresorcinol synthases expressed in Sorghum Bicolor root hairs play an essential role in the biosynthesis of the allelopathic benzoquinone sorgoleone. Plant Cell 2010; 22:867-87. 16. Suzuki Y, Esumi Y, Hyakutake H i wsp. Isolation of 5-(8'-Z-heptadecenyl)-resorcinol from etiolated rice seedlings as an antifungal agent. Phytochem 1996; 41(6):1485-9. 17. Suzuki Y, Yamaguchi I. Antimicrobial agents (phytoanticipins) in *Gramineae* crops, produced specifically during seedling stage. Nippon Noyaku Gakkaishi 1998; 23:316-21. 18. Knödler M, Kaiser A i wsp. Profiling of alk(en)ylresorcinols in cereals by HPLC-DAD-APCI-MS<sup>n</sup>. Anal Bioanal Chem 2008; 391(1):221-8. 19. Zarnowski R, Suzuki Y, Yamaguchi I i wsp. Alkylresorcinols in barley (*Hordeum vulgare* L. distichon) grains. Z Naturforsch C 2002; 57(1-2):57-62. 20. Andersson AAM, Kamal-Eldin A, Fras A i wsp. Alkylresorcinols in wheat varieties in the healthgrain diversity screen. J Agric Food Chem 2008; 56(21):9722-5. 21. Kulawinek M, Jaromin A, Kozubek A i wsp. Alkylresorcinols in selected polish rye and wheat cereals and whole-grain cereal products. J Agric Food Chem 2008; 56(16):7236-42. 22. Hengtrakul P, Lorenz K, Mathias M. Alkylresorcinols in United States and Canadian wheats and flours. Cereal Chem 1990; 67(5): 413-17. 23. Ross AB, Kochhar S. Rapid and sensitive analysis of alkylresorcinols from cereal grains and products using HPLC coularray- based electrochemical detection. J Agric Food Chem 2009; 57(12):5187-93. 24. Linko AM, Parikka K, Wahala K i wsp. Gas chromatographic-mass spectrometric method for the determination of alkylresorcinols in human plasma. Anal Biochem 2002; 308:307-13. 25. Kozubek A. Detergent-like effect of phenolic lipids on biological membranes. Acta Univ Wratisl 1989; 868:27-32. 26. Kato T, Seki K, Kaneko R. Insoluble monolayers of irisresorcinol at the air/water interface. Colloid Polym Sci 1990; 268:934-7. 27. Kozubek A, Nienartowicz B. Cereal grain resorcinolic lipids inhibit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced peroxidation of biological membranes. Acta Biochim Polon 1995; 42:309-16. 28. Suresh M, Raj RK. Cardol: the antifilarial principle from *Anacardium occidentale*. Curr Sci 1990; 59:477-9. 29. Muszyński J. Farmakognozja. PZWL, Warszawa 1957; 651. 30. Himejima M, Kubo I. Antibacterial agents from the cashew *Anacardium occidentale* (*Anacardiaceae*) nut shell oil. J Agric Food Chem 1991; 39:418-21. 31. Castillo-Juárez I, Rivero-Cruz F, Celis H. Anti-*Helicobacter pylori* activity of anacardic acids from *Amphipterygium adstringens*. J Ethnopharmacol 2007; 114(1):72-7. 32. Huang PH, Chen WS, Hu Y. Studies on antituberculosis constituents from *Ardisia japonica*. Yao Hsueh T'ung Pao 1980; 15:39. 33. Reiss J. Influence of alkylresorcinols from rye and related compounds on the growth of food-borne moulds. Cereal Chem 1989; 66:491-3. 34. Garcia S,



- Garcia C, Heinzen H i wsp. Chemical basis of the resistance of barley seeds to pathogenic fungi. *Phytochem* 1997; 44:415-8. **35.** Kubo I, Komatsu S, Ochi M. Molluscicides from the cashew *Anacardium occidentale* and their large-scale isolation. *J Agric Food Chem* 1986; 34:970-3. **36.** Struski DGJ, Kozubek A. Cereal grain alk(en)ylresorcinols protect lipids against ferrous ions-induced peroxidation. *Z Naturforsch* 1992; 47c:47-50. **37.** Nienartowicz B, Kozubek A. Antioxidant activity of cereal bran resorcinolic lipids. *Pol J Food Nutr Sci* 1993; 2:51-60. **38.** Kamal-Eldin A, Pour A, Eliasson C i wsp. Alkylresorcinols as antioxidants: hydrogen donation and peroxy radical-scavenging effects. *J Sci Food Agric* 2001; 81(3):353-6. **39.** Parikka K, Rowland IR, Welch RW i wsp. *In vitro* antioxidant activity and antigenotoxicity of 5-n-alkylresorcinols. *J Agric Food Chem* 2006; 54(5):1646-50. **40.** Gąsiorowski K, Brokos B. DNA repair of hydrogen peroxide-induced genotoxic damage in human lymphocytes in the presence of four antimutagenic compounds. The study with alkaline single cell gel electrophoresis (comet assay). *Cell Mol Biol Lett* 2001; 6:897-911. **41.** Gąsiorowski K, Brokos B, Kulma A i wsp. Impact of four antimutagens on apoptosis in genotoxically damaged lymphocytes *in vitro*. *Cell Mol Biol Lett* 2001; 6:649-75. **42.** Kubo I, Ochi M, Vieira PC i wsp. Antitumor agents from the cashew (*Anacardium occidentale*) apple juice. *J Agric Food Chem* 1993; 41:1012-5. **43.** Zhu Y, Conklin DR, Chen H i wsp. 5-Alk(en)ylresorcinols as the major active components in wheat bran inhibit human colon cancer cell growth. *Bioorg Med Chem* 2011; 19(13):3973-82. **44.** Sang S, Ju J, Lambert JD i wsp. Wheat bran oil and its fractions inhibit human colon cancer cell growth and intestinal tumorigenesis in Apcmin/+ mice. *J Agric Food Chem* 2006; 54(26):9792-7. **45.** Liu L, Winter KM, Stevenson L i wsp. Wheat bran lipophilic compounds with *in vitro* anticancer effects. *Food Chem* 2012; 130(1):156-64. **46.** Chen L-P, Zhao F, Wang Y i wsp. Antitumor effect of resorcinol derivatives from the roots of *Ardisia brevicaulis* by inducing apoptosis. *J Asian Nat Prod Res* 2011; 13(8):734-43. **47.** Ross AB, Kamal-Eldin A, Lundin E i wsp. Cereal alkylresorcinols are absorbed by humans. *J Nutr* 2003; 133:2222-4. **48.** Linko AM, Ross AB, Kamal-Eldin A i wsp. Kinetics of the appearance of cereal alkylresorcinols in pig plasma. *Br J Nutr* 2006; 95:282-7. **49.** Stasiuk M, Kozubek A. Biological activity of phenolic lipids. *Cell Mol Life Sci* 2010; 67:841-60. **50.** Linko-Parvinen AM, Landberg R, Tikkarren MJ i wsp. Alkylresorcinols from whole-grain wheat and rye are transported in human plasma lipoproteins. *J Nutr* 2007; 137(5):1137-42. **51.** Landberg R, Linko AM, Kamal-Eldin A i wsp. Human plasma kinetics and relative bioavailability of alkylresorcinols after intake of rye bran. *J Nutr* 2006; 136(11):2760-5. **52.** Kulawinek M, Kozubek A. 5-n-Alkylresorcinole ziaren zbóż i pełnoziarnistych produktów spożywczych jako biomarkery zdrowej żywności. *Post Bioch* 2007; 53(3):287-95. **53.** Sontag TJ, Parker RS. Cytochrome P450  $\omega$ -hydroxylase pathway of tocopherol catabolism. *J Biol Chem* 2002; 277(28):25290-6. **54.** Birringer M, Drohan D, Brigelius-Flohe R. Tocopherols are metabolized in HepG2 cells by side chain (omega)-oxidation and consecutive (beta)-oxidation. *Free Radical Biol Med* 2001; 31(2):226-32. **55.** Ross AB, Aman P, Kamal-Eldin A. Identification of cereal alkylresorcinol metabolites in human urine – potential biomarkers of wholegrain wheat and rye intake. *J Chromatogr B* 2004; 809:125-30. **56.** Ross AB, Kamal-Eldin A, Aman P. Dietary alkylresorcinols: absorption, bioactivities, and possible use as biomarkers of whole-grain wheat- and rye rich foods. *Nutr Rev* 2004; 62(3):81-95. **57.** Jiang Q, Freiser H, Wood KV i wsp. Identification and quantitation of novel vitamin E metabolites, sulfated long-chain carboxychromanols, in human A549 cells and in rats. *J Lipid Res* 2007; 48(5):1221-30. **58.** Marklund M. Alkylresorcinol metabolites. Candidate biomarkers for whole grain wheat and rye intake. Doctoral Thesis. Swedish Univ Agricult Sci Uppsala 2012; 21-22. **59.** Soderholm PP, Koskela AH, Lundin JE i wsp. Plasma pharmacokinetics of alkylresorcinol metabolites: new candidate biomarkers for whole-grain rye and wheat intake. *Am J Clin Nutr* 2009; 90(5):1167-71. **60.** Griffiths LA, Smith GE. Metabolism of myricetin and related compounds in rat metabolite formation *in-vivo* and by intestinal microflora *in-vitro*. *Biochem J* 1972; 130(1):141-51. **61.** Ross AB, Shepherd MJ, Bach-Kundsen KE. Absorption of dietary alkylresorcinols in ileal cannulated pigs and rats. *Br J Nutr* 2003; 90:787-94. **62.** Koskela A, Linko-Parvinen AM, Hiisivuori P i wsp. Quantification of alkylresorcinol metabolites in urine by HPLC with coulometric electrode array detection. *Clin Chem* 2007; 53(7):1380-3. **63.** Linko AM, Adlercreutz H. Whole-grain rye and wheat alkylresorcinols are incorporated into human erythrocyte membranes. *Br J Nutr* 2005; 93(1):10-3. **64.** Jansson E, Landberg R, Kamal-Eldin A i wsp. Presence of alkylresorcinols, potential whole grain biomarkers, in human adipose tissue. *Br J Nutr* 2010; 4(5):633-6. **65.** Gosteli J. Antimicrobial resorcinols. *Ger Offen* 1974; 2:359-410. **66.** Katsuta T. Oral bactericidal compositions containing phenols. Patent Jpn. Kokai Tokkyo Koho J.P. 1990; 02.255.609. **67.** Uchida H. 2-Alkylresorcinols. Jpn. Kokai Tokkyo Koho J.P. 1985; 60,139,637. **68.** Kraal JH, Hussain AA, Gregorio SB i wsp. Exposure time and the effect of hexylresorcinol on bacterial aggregates. *J Dent Res* 1979; 58(11):2125-31. **69.** Kubis AA, Kozubek A, Lamer-Zarawska E i wsp. Potencjał środowiska w zakresie uzyskiwania farmaceutyków i agrochemikaliów ze źródeł naturalnych. Ekspertyza, Wrocław 2007. **70.** Razdan RK, Dalzell HC, Handrick GC i wsp. A simple one-step synthesis of (-) delta1-tetrahydrocannabinol (THC) from p-mentha-2,8-dien-1-ol and olivetol. *J Am Chem Soc* 1974; 96(18):5860-5. **71.** Gubernator J, Stasiuk M, Kozubek A. Dual effect of alkylresorcinols, natural amphiphilic compounds, upon liposomal permeability. *Biochim Biophys Acta* 1999;1418:253-60.

otrzymano/received: 15.11.2014  
zaakceptowano/accepted: 05.01.2015

Adres/address:  
\*mgr inż. Izabela Biskup  
Katedra i Zakład Farmakognozji  
Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej  
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław  
tel. +48 (71) 784-02-25  
e-mail: izabela.biskup@umed.wroc.pl