

Fitoestrogeni in možnosti njihove uporabe

Timotej Žvanut

Splošno o fitoestrogenih

Fitoestrogeni so ksenoestrogeni rastlinskega izvora. Sintetizirajo se torej v rastlinah in niso del endokrinega sistema v človeškem organizmu, temveč jih zaužijemo s hrano rastlinskega izvora. So heterogena skupina naravno prisotnih rastlinskih sestavin nesteroidne značilnosti, ki zaradi vezave na estrogenske receptorje delujejo podobno kot ženski spolni hormoni estrogeni. Zaradi svoje strukturne podobnosti z estradiolom (17 β -estradiol), ki je naravno prisotna oblika estrogena v človeškem (ženskem) organizmu, imajo *afiniteto* do vezave na estrogenske receptorje in s tem agonistični oziroma antagonistični učinek na teh receptorjih. Raziskovalci preučujejo morebitno prehranjevalno vlogo teh spojin v uravnavanju plazemskih koncentracij holesterola in postmenopavzne osteoporoze. Mnogi dokazi potrjujejo, da imajo fitoestrogeni zaščitno vlogo pri raku dojke in prostate, koronarnih srčnih boleznih ter osteoporozi. Estrogeni so ženski spolni hormoni, ki so po svoji strukturi steroidnega značaja. Njihove osnovne vloge v človeškem ženskem telesu so zorenje jajčnih celic, razvoj maternične sluznice, mineralizacija kosti, zniževanje koncentracije holesterola v krvi, vplivajo pa tudi na strjevanje krvi. Če izvzamemo dejstvo o podobnosti fitoestrogenov z estrogeni na ravni delovanja, pa je njihova podobnost v strukturi razmeroma majhna. Kljub temu

pa so farmakoforni elementi podobni estrogenskimi tako, da se fitoestrogeni vežejo na estrogenske receptorje ter izovejo podobne učinke v celicah kot nativni ligandi na teh receptorjih.

Struktura

Fitoestrogeni se v rastlinah nahajajo v različnih, vsaj petnajstih kemijskih oblikah. Pogosto so ti v rastlinah združeni (konjugirani) s sladkornimi enotami tako, da oblikujejo glikozide. Fitoestrogene uvrščamo v veliko skupino fenolnih spojin. Med njimi so kumestani, lignani, prenilflavonoidi in izoflavoni med najaktivnejšimi predstavniki z estrogenim delovanjem. Med najbolj raziskanimi so izoflavoni, ki jih najdemo na primer v soji. Lignane prav tako uvrščamo med fitoestrogene, čeprav niso flavonoidi v ožjem pomenu besede. Tudi mikoestrogeni imajo podobno strukturo in učinke na estrogenske receptorje, vendar se nahajajo v glivah, torej niso rastlinskega izvora. Med izoflavoni so najpomembnejši daidazein, genistein, glicitein, biokanin A in formononetin, ki jih najdemo v glavnem v soji, alfalfa kalčkih, črni detelji, čičeriki ...

Pomemben kumestan je kumestrol, ki ga najdemo v podobnih rastlinah kot izoflavone, prisoten pa je tudi v grahu in brstičnem ohrovtu. Pomembni sestavini, ki ju uvrščamo med lignane, sta matairezinol in sekoizolaricirezinol v lanenem semenu, jagodičevju, sezamu in nekaterih žitaricah. Pomemben vir prenilflavonoidov je zlasti hmelj, v katerem najdemo ksantohumol in izoksantohumol. Glavni strukturni elementi, ki omogočajo fitoestrogenom veliko afi-



V uporabi so že zdravila naravnega izvora, ki vsebujejo fitoestrogene kot zdravilne učinkovine.

niteto vezave na estrogenske receptorje, so: sam fenolni obroč, ki je nujen za vezavo na estrogenske receptorje, saj omogoča vzpostavitev optimalnih vezi z vezavnim mestom na receptorju; nizka molekulska masa, ki je podobna molekulske masi estrogenov; distančnik med dvema fenilnima oziroma hidroksilnima skupinama; optimalna hidroksilacija; ter izoflavonski obroč, ki posnema obroč pri estrogenih na strani, kjer poteče vezava liganda na estrogenski receptor.

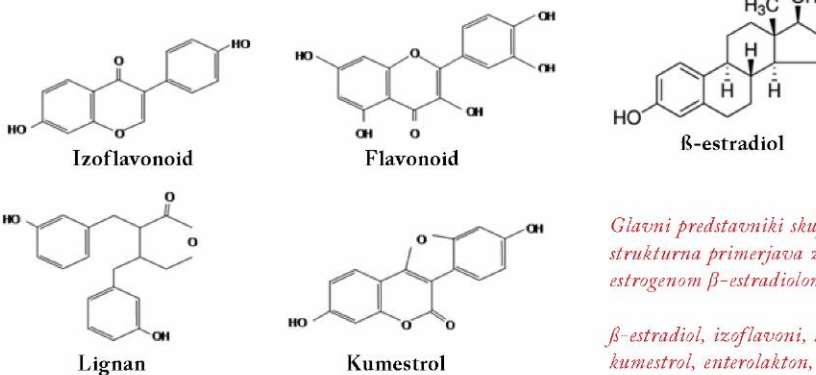
Mehanizem delovanja

Delujejo po načelu selektivne modulacije estrogenskih receptorjev (SERM, *Selective estrogen-receptor modulator*). Selektivni jih imenujemo zato, ker se na svojo tarčo, se pravi estrogenski receptor, vežejo selektivno, in sicer z večjo afiniteto na estrogenski receptor β (ER- β), modulatorji pa zato, ker na različne načine spremenijo prostorsko konformacijo estrogenskih receptorjev in s tem odredajo agonistične, delne agonistične ali antagonistične učinke na omenjeni skupini receptorjev. Fitoestrogeni pa lahko seveda tudi preko drugih mehanizmov vplivajo na sintezo, transport ter metabolizem estrogenov. Oblika estrogenskega receptorja ob vezavi agonista ostaja enaka kot ob vezavi nativnega liganda (estradiola), pri vezavi antagonist pa se oblika receptorja spremeni in v nadaljnjih korakih ne pride do dimerizacije dveh receptorjev in s tem do nadalj-

njih učinkov v tej kaskadi procesov. Agonist na estrogenskih receptorjih sproži biološki odgovor z vezavo na te receptorje v odzivnih tkivih, ki vsebujejo te receptorje. Estrogen oziroma ustreznik estrogenov potuje do tarčnih tkiv s pomočjo prenašalnih proteinov. Ta kompleks pronica (difundira) preko membrane celice v celico. Pride do vezave agonista na receptor, nastane kompleks agonist-receptor, zaradi nastanka omenjenega kompleksa pa pride do konformacijske spremembe. Odkrije se vezavno mesto za DNA, prej omenjeni kompleks agonist-receptor pa se veže na specifična mesta na DNA, kar ima za posledico uravnavanje oziroma aktivacijo prepisovanja določenih genov. Z agonistom aktivirani receptor deluje kot prepisovalni dejavnik (transkripcijski faktor), RNA-polimeraza pa sintetizira mRNA. Informacija se nato prenese do ribosomov, kjer se sintetizira določeni protein kot odgovor na signal.

Fitoestrogeni se vežejo na oba tipa receptorjev, vendar je vezava na estrogenski receptor β nekajdesetkrat večja kot vezava na estrogenski receptor α (ER- α). Afiniteta vezave je poleg tega različna tudi za posamezne fitoestrogene.

Fitoestrogeni primarno učinkujejo z vezavo na estrogenske receptorje. Estrogenski receptorji sodijo v skupino jedrnih receptorjev. To so receptorji, ki se nahajajo znotraj jedra in spremenijo hitrost prepisova-



Glavni predstavniki skupine fitoestrogenov in strukturna primerjava z endogeno prisotnim estrogenom β -estradiolom.

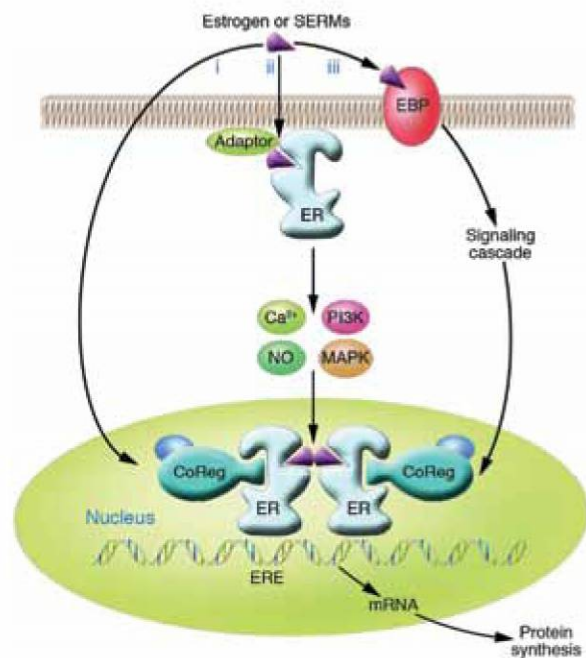
β -estradiol, izoflavoni, kumestani, genistein, kumestrol, enterolakton, daidzein.

nja (transkripcije) in prevajanja (translacije) specifičnih proteinov. Poznamo dva tipa estrogenskih receptorjev, in sicer estrogenske receptorje α in estrogenske receptorje β . Od same strukture fitoestrogena je odvisno, ali bo ta imel večjo afiniteto do estrogenskega receptorja α ali estrogenskega receptorja β . Na splošno lahko rečemo, da imajo fitoestrogeni večjo afiniteto do estrogenskih receptorjev β , in sicer nekajdesetkrat večjo. Fitoestrogeni pa ne delujejo le z vezavo na ustrezne receptorje, ampak tudi posredno, torej z vplivom na plazemske koncentracije estrogenov. Na ta način na primer spodbujajo izločanje hormonov iz osrednjega živčnega sistema in tako povečajo plazemske koncentracije estrogenov.

Drugi način pa je, da fitoestrogeni lahko modulirajo koncentracije estrogenov tako, da bodisi zavirajo (inhibirajo) vezavo hormonov na SHBG (globulin, ki veže spolne hormone) in s tem zvišajo plazemske koncentracije estradiola oziroma testosterona ali pa spodbujajo sintezo SHBG, kar povzroči ravno nasproten učinek kot v prejšnjem

primeru. Lahko pa tudi zavirajo določene encime, ki sodelujejo v biosintezi in metabolizmu estrogenov.

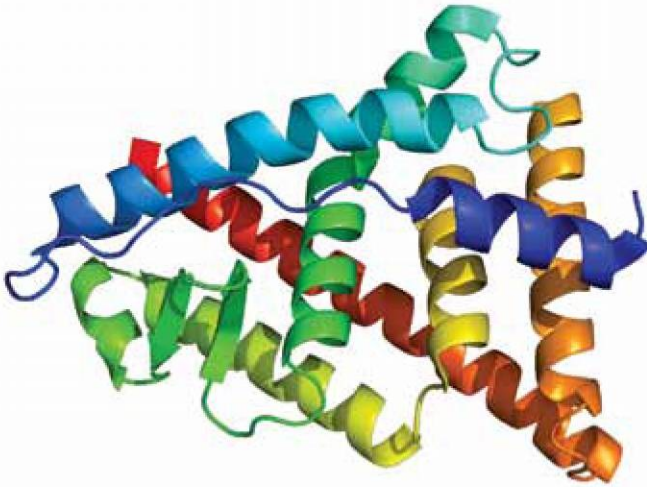
Nekatere raziskave kažejo, da se nekateri fitoestrogeni vežejo in aktivirajo skupino jedrnih receptorskih proteinov, ki delujejo kot prepisovalni dejavniki pri uravnavanju izražanja (ekspresije) določenih genov (PPARs, *peroxisome proliferator-activated receptors*). Študije *in vitro* kažejo, da se ta skupina jedrnih receptorskih proteinov aktivira pri koncentracijah, višjih od enega mikromola, kar je višja koncentracija v primerjavi z aktivacijo estrogenskih receptorjev. Pri koncentracijah, nižjih od enega mikromola, tako prevladuje aktivacija estrogenskih receptorjev. Pri višjih koncentracijah (več kot en mikromol) se aktivirata obe vrsti receptorjev. Študije so prav tako pokazale, da obe omenjeni vrsti receptorjev vplivata druga na drugo in tako v odvisnosti od odmerka fitoestrogenov povzročata različne učinke. V poskusih *in vitro* so opazili še nekatere mehanizme, po katerih naj bi fitoestrogeni povzročali svoje učinke. Fitoestrogeni naj bi



Signalna pot vezave estrogenov na estrogenske receptorje in njihovi učinki v organizmu.

Legenda:

- estrogen ali SERM, selektivni modulator estrogenskih receptorjev
- ER, estrogenski receptor
- Signaling cascade, signalna kaskada
- Nucleus, jedro
- EBP, estrogen binding protein, estrogen vezoči protein
- CoReg, regulatorni proteini
- ERE, estrogen response element, element, odgovoren za estrogenski odgovor



Trirazsežnostna struktura estrogenskega receptorja β (ER- β).

modulirali izražanje estrogenskih receptorjev, zavirali naj bi tudi tiroid-peroksidazo, ki je udeležena v sintezi ščitničnih hormonov, genistein pa naj bi še zaviral DNA-topoizomerazo II in protein-kinazo, ki sta pomembni pri celični delitvi (proliferaciji), diferenciaciji in programirani celični smrti (apoptozi).

Velja pa poudariti, da so učinki, ki so jim bili priča v poskusih *in vitro*, posledica mnogo višjih koncentracij fitoestrogenov, kot pa jih vnesemo z običajno prehrano. Zato je iz tega zelo težko sklepati, kateri mehanizmi prispevajo k učinkom, ki jih lahko pričakujemo v razmerah *in vivo*.

Uporaba

Fitoestrogeni imajo pomembno obrambno vlogo v rastlinah. Predvsem velja poudariti njihovo fungicidno delovanje. Najpomembnejša vloga fitoestrogenov pa je obramba pred rastlinojedimi živalmi. Kot je bilo že v uvodu omenjeno, sodijo fitoestrogeni med fenolne spojine, za katere je znano, da imajo antiseptično in protimikrobno delovanje. Te fenolne spojine pa sodijo tudi med grenčine in tanine, ki rastlinam dajejo barvo, so pa zelo neprijetnega in trpkega okusa in slabo prebavljive. Domnevajo, da zaradi svojega delovanja vplivajo tudi na plodnost živali in

s tem na njihovo pretirano razmnoževanje. Kot naravno prisotne snovi v rastlinah so fitoestrogeni v hrani tako vir eksogenih (zunanjih) estrogenov. Ksenoestrogeni (sintezni ustrezniki fitoestrogenov) pa so v uporabi tudi kot prehranski dodatki, uporabljajo pa jih tudi v kozmetični industriji, pri izdelavi plastike in kot insekticide.

Naravni viri fitoestrogenov

Po študiji kanadskih raziskovalcev o vsebnosti devetih najpogosteje prisotnih fitoestrogenov v zahodni civilizaciji imajo najvišjo vsebnost fitoestrogenov oreščki (na primer arašidi) in oljna semena, sledijo sojini izdelki, žitarice, stročnice, mesni izdelki ...



Fitoestrogene najdemo tudi v stročnicah in nekateri zelenjavi.



Velike vsebnosti fitoestrogenov najdemo v raznih oreščkih in oljnih semenih.

Lanena semena in druga semena, iz katerih pridobivamo olje, vsebujejo najvišjo končno vsebnost fitoestrogenov, sledijo jim sojina semena in tofu. Najvišje koncentracije izoflavonov so našli v sojinih semenih in drugih izdelkih iz soje, sledijo jim stročnice, medtem ko so visoke koncentracije lignanov našli v oreščkih in oljnih semenih (na primer lanenih), pa tudi v žitaricah, stročnicah, sadju in zelenjavi. Vsebnost fitoestrogenov pa se ne razlikuje le glede na vrsto hranil. Odvisno od načina same obdelave in predelave hranil ter tudi od sorte posamezne rastline (različne sorte soje na primer imajo različno vsebnost fitoestrogenov) se lahko zelo spreminja tudi znotraj iste skupine hranil.

Metabolizem

Metabolizem kumestanov še ni docela raziskan, medtem ko sta metabolizma izoflavonoidov in lignanov v človeškem organizmu podobna. Ko jih zaužijemo, se glikozidi neencimsko hidrolizirajo s pomočjo želodčne kisline (kislinsko katalizirana hidroliza), zaradi črevesne mikroflore, ki proizvaja vrsto različnih hidrolaz, pa se hidrolizirajo tudi encimsko. Nastanejo aglikoni, ki se absorbirajo v tankem in debelem črevesu in gredo nato po portalni veni v jetra. Tam se ponovno konjugirajo v bolj vodotopne metabolite (glukuronide, sulfate), ki se nato izločijo z urinom in žolčem. V plazmi se fitoestrogeni pojavljajo tako v prosti obliki kot tudi

v obliki mono- ali disulfatov oziroma glukuronidov, pa tudi kot sulfoglukuronidi.

Vplivi na človeški organizem

Metaanaliza petnajstih s placebom kontroliranih študijah je pokazala, da niti hrana, ki vsebuje sojo, niti prehranska dopolnila z izoflavoni niso spremenili biorazpoložljivosti koncentracij testosterona pri moških. Poleg tega prehranska dopolnila z izoflavoni niso imela vpliva na kakovost semenske tekočine. Tudi ni raziskav, ki bi enoznačno potrdile, ali imajo fitoestrogeni kakšen vpliv na nastanek ali preprečevanje raka pri ženskah. Epidemiološke raziskave so potrdile varovalno (protektivno) delovanje pri raku dojke. Študije *in vitro* kažejo, da naj bi se ženske, ki imajo raka dojke ali pa so v preteklosti zbolele za njim, zavedale potencialne rasti tumorja zaradi jemanja sojinih izdelkov, saj naj bi ti spodbujali rast estrogen-pozitivnih celic.

Vendar so potencialno razrast tumorja opazili le pri majhnih koncentracijah genisteina, zaščitne vplive pa pri višjih koncentracijah genisteina. Vendar pa je na voljo pre malo podatkov, da bi lahko enoznačno potrdili omenjena opažanja ter ali so za ugoden preventivni učinek zaslužni fitoestrogeni in ne morda kakšne druge snovi v prej omenjeni hrani, na primer antioksidanti, vlaknine ... Estrogen pa je pomemben tudi pri preprečevanju izgube kostne gostote. Pri osteoporozi je aktivnost osteoblastov, kostnih

celic, ki so odgovorne za rast kosti, zmanjšana, kar ima za posledico moteno nastajanje kostnega matriksa in, kot sekundarni učinek, zmanjšano mineralizacijo kostnine. Pri ženskem spolu je vzrok tako imenovane primarne osteoporoze padec estrogenov, ki spodbujajo dejavnost osteoblastov in s tem izgradnjo kostnine. Da bi nadomestili povečano izgubo kostnine pri ženskah po začetku menopavze, uporabljamo hormonsko nadomestno zdravljenje (*hormone replacement therapy*, HRT) s sintezni in polysintezni ustrezniki estrogena. Vendar pa s tem tvegamo kar precejšnje neželene učinke. Fitoestrogeni pa naj bi veljali kot bolj varni, čeprav so nekatere študije pokazale, da imajo tudi ti veliko neželenih učinkov.

Slovarček:

Agonist, antagonist. Agonist je spojina, ki se selektivno veže na specifične receptorje in sproži biološki odziv v celici. Agonist na ta način posnema delovanje endogeno prisotne molekule, ki se veže na istovrstni receptor. Za razliko od agonista antagonist prav tako izraža afiniteto do receptorja, ne pa tudi aktivnosti oziroma sprožitve učinka kot agonist. Z drugimi besedami: antagonist se veže na isti receptor kot agonist in preprečuje učinek.

Dimerizacija. Kemijska reakcija, pri kateri gre za združitev dveh (pod)enot molekule v eno molekulo.

Farmakofornost, farmakoforni elementi.

Gre za zbirko steričnih in elektronskih lastnosti dela molekule, ki so potrebne za zagotovitev optimalnih molekularnih interakcij s specifično biološko tarčo, kar vodi do biološkega odziva oziroma učinka. Pri tem ne gre za skupek konkretnih funkcionalnih skupin, temveč za točke v molekularnem prostoru.

Fenolne spojine in njihova vloga. Fenolne spojine so zelo raznovrstne in zajemajo spojine z aromatskim obročem in vsaj eno ali več hidroksilnimi skupinami, ki so neposredno vezane na aromatski obroč. Fe-

nolne spojine so sekundarni metaboliti, ki so prisotni v vseh rastlinah in nastanejo iz primarnih metabolitov. V naravi so običajne spojine z več hidroksilnimi skupinami (-OH) in zato se je zanje uveljavilo tudi drugo ime - polifenoli. Fenolne spojine imajo pomembno vlogo tako v rastlinskem svetu kot tudi v prehrani ljudi. S sintezo antioksidativnih zaščitnih snovi (predvsem fenolne spojine s trpkimi in grenkimi snovmi) se rastline varujejo pred napadi virusov, bakterij in tudi rastlinojedih organizmov ter pred nevarnimi sončnimi žarki, ki sprožajo nastanek radikalov.

Glikozidi in njihova vloga. Glikozidi so kemijske spojine, pri katerih je alkohol (-OH) preko glikozidne vezi (-O-) povezan s sladkornim delom molekule (-OH iz sladkorja). Rastline pogosto skladiščijo v vakuoli strupene snovi v nestrupeni glikozidni obliki. Šele ko encimi glikozidaze cepijo glikozidno vez v molekuli glikozida, se zopet sprosti toksičen aglikon (cianogeni glikozidi); to se zgodi na primer po poškodbi rastlinskega tkiva. Poleg toksičnih učinkov imajo glikozidi seveda tudi številne druge, najrazličnejše učinke na organizme. V farmaciji imajo glikozidi raznovrstne vloge; njihov farmakološki učinek je zlasti odvisen od aglikonskega (nesladkornega) dela glikozida. Glikon ne vpliva načeloma na učinek, pač pa na farmakokinetiko spojine (farmakokinetika preučuje vpliv telesa na zdravilo). Glikozide razdelimo glede na vrsto aglikona na cinogene, fenolne, kardiotionične, saponinske, iridoidne, antrakinonske in druge glikozide.

Konformacija. Konformacijska sprememba. Trodimenzionalna razporeditev stranskih skupin molekule, ki lahko prosto rotirajo v različne lege brez prekinitve vezi. Konformacijska sprememba je sprememba oblike makromolekule, ki jo izovejo različni dejavniki iz okolice. Makromolekule (na primer proteini) so pogosto fleksibilni in zato lahko spreminjajo svojo obliko zaradi vplivov iz okolja (na primer T). Vsaka od

teh oblik je konformacija.

Kostni matriks. Kost je sestavljena iz celic in molekularne osnove, ki jo predstavlja kostni matriks. Kostni matriks je sestavljen iz 60 odstotkov anorganskih (kalcijev hidroksiapatit, kalcijev fosfat) in 40 odstotkov organskih snovi (kolagen, proteoglikani, nekologenski proteini, osteokalcin).

Nativni ligand. Ligand je molekula, ki z neko biomolekulo (proteinom-receptorjem) tvori kompleks in s tem sproži biološki učinek. Nativni ligand je spojina (ligand), ki se veže na točno določeni receptor v organizmu, na primer adrenalin na adrenergične receptorje.

Literatura:

- Al-Anazi, A. F., Qureshi, V. F., Javaid, K., Qureshi, S., 2011: *Preventive effects of phytoestrogens against postmenopausal osteoporosis as compared to the available therapeutic choices: An overview. Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 2 (2): 154–163.
- Gobec, S., 2011: *Farmacevtska kemija III – predavanja.*

Agonisti in antagonisti steroidnih hormonov. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo.

<http://ibk.mf.uni-lj.si/teaching/biokemija1/predavanja/predavanje31R13.pdf>; <https://en.wikipedia.org/wiki/Phytoestrogens>.

Jordan, V. C., Mittal, S., Gosden, B., Koch, R., Lieberman, M. E., 1985: *Structure-activity relationships of estrogens. Environmental Health Perspectives*, 61: 97–110.

Kaur, M., Badhan, R. K., 2015: *Phytoestrogens Modulate Breast Cancer Resistance Protein Expression and Function at the Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 18 (2): 132–54.

Kreft, S., Kočevar Glavač, N., 2013: *Sodobna fitoterapija. Z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin.*

Mazur, W., 2000: *Phytoestrogens: Occurrence in foods, and metabolism of lignans in man and pigs. Doktorska disertacija. Helsinki: Univerza v Helsinkih. Nuclear Receptor Signaling. Cell Signaling Technology*, 2014.

Phytoestrogens for menopausal hot flushes. Health News and Evidence, 2014.

Ribarič, S., ur., 2014: *Seminarji iz patološke fiziologije. 3. izdaja. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska*

fakulteta, Institut za patološko fiziologijo,

Timotej Žvanut je študent 4. letnika enovitega magistrskega študija farmacije na Univerzi v Ljubljani. Je tudi član Slovenskega farmacevtskega društva in njegove študentske sekcije. V okviru študija opravlja raziskovalno nalogo ter se udeležuje tudi drugih študijskih in obštudijskih dejavnosti.