

BIOLOGICKÁ A FARMAKOLOGICKÁ AKTIVITA LIGNANŮ

JIŘÍ SLANINA

Biochemický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita,
Komenského nám. 2, 662 43 Brno
e-mail: jslanina@med.muni.cz

Došlo dne 22.II.1999

Klíčová slova: lignany, biologická aktivita

Obsah

1. Úvod
2. Protinádorová aktivita
3. Antivirová aktivita
4. Kardiovaskulární aktivita
5. Antioxidační aktivita
6. Lignany u savců a člověka

1. Úvod

Lignany jsou poměrně rozsáhlou skupinou sekundárních metabolitů cévnatých rostlin se zajímavými fyziologickými účinky. Skládají se ze dvou fenylypropanových jednotek, které jsou spojeny přes centrální (β) uhlíky obou postranních řetězců. Název lignany byl pro tuto skupinu přírodních látek odvozen z toho, že tyto sloučeniny byly původně považovány za meziprodukty při biosyntéze ligninu ($(C_6-C_3)_n$, polymeru rovněž složeného z fenylypropanových jednotek jako lignany (C_6-C_3)₂. Dnes je zřejmé, že vzhledem ke struktuře ligninu a lignanů pouze některé z nich mohou sloužit k tomuto účelu. Navíc, lignin je na rozdíl od naprosté většiny lignanů opticky inaktivní. Rovněž skutečnost, že je známo velmi malé množství vyšších oligomerů, jako jsou seskvilignany (C_6-C_3)₃ nebo dilignany (C_6-C_3)₄ podporuje tento názor¹.

Obr. 1 popisuje předpokládanou biosyntetickou dráhu 6 hlavních strukturních tříd lignanů. Biosyntéza začíná oxidační dimerizací koniferylalkoholu (*I*) za vzniku chirálních produktů, lignanů. Některé enzymy ((+)-pinoresinol synthasa² a (+)-pinoresinol:(+)-lariciresinol oxidoreduktasa³), které se podílejí na biosyntéze lignanů, byly již purifikovány a charakterizovány^{2,3}. V rostlinách se vyskytují sloučeniny, které mají podobné strukturní znaky jako lignany. Mezi tyto příbuzné sloučeniny patří především neolignany, ve kterých jsou dvě fenylypropanové jednotky spojeny jinou vazbou, než je vazba přes centrální (β) uhlíky alifatických řetězců. Existují také hybridní lignany jako jsou flavanolignany, kumarinolignany a lignan-iridoidy, v nichž jedna část molekuly je tvořena fenylypropanovou jednotkou a druhá část jinou přírodní látkou. O flavanolignanech bylo v tomto časopise pojednáno nedávno⁴.

V současnosti je známo více jak 200 lignanů nacházejících se ve více než 70 čeledích rostlin. Mohou se vyskytovat

v rostlinách ve formě glykosidů, většinou jsou však přítomny ve formě aglykonů. Lignany se nacházejí hojně u nahosemenných rostlin (jehličnany) a u dvouděložných rostlin. Jsou hlavními sekundárními metabolity čeledi *Podophyllaceae*⁵ a živého reliktu, čeledi *Schisandraceae*, která je vývojově nejstarší čeledí dvouděložných rostlin. Byly nalezeny prakticky ve všech částech rostlin, typická je jejich přítomnost ve dřevě a kůře stromů a v pryskyřicích⁶. U některých druhů byl nejvyšší obsah lignanů nalezen v semenech⁷. Z rostlinného materiálu jsou vzhledem ke své nízké polaritě extrahovány petroletherem, hexanem nebo jinými nepolárními rozpouštědly. K extrakci lze s výhodou použít také superkritickou fluidní extrakci CO₂ (cit.^{8,9}).

Málo je známo o fyziologické funkci lignanů v rostlinách. Protože se jedná o sloučeniny, které vykazují antimikrobiální, antimitotické, antivirové, antioxidační a antinutriční vlastnosti, předpokládá se, že podobně jako jiné sekundární metabolity zvyšují rezistenci rostlin proti různým patogenům³.

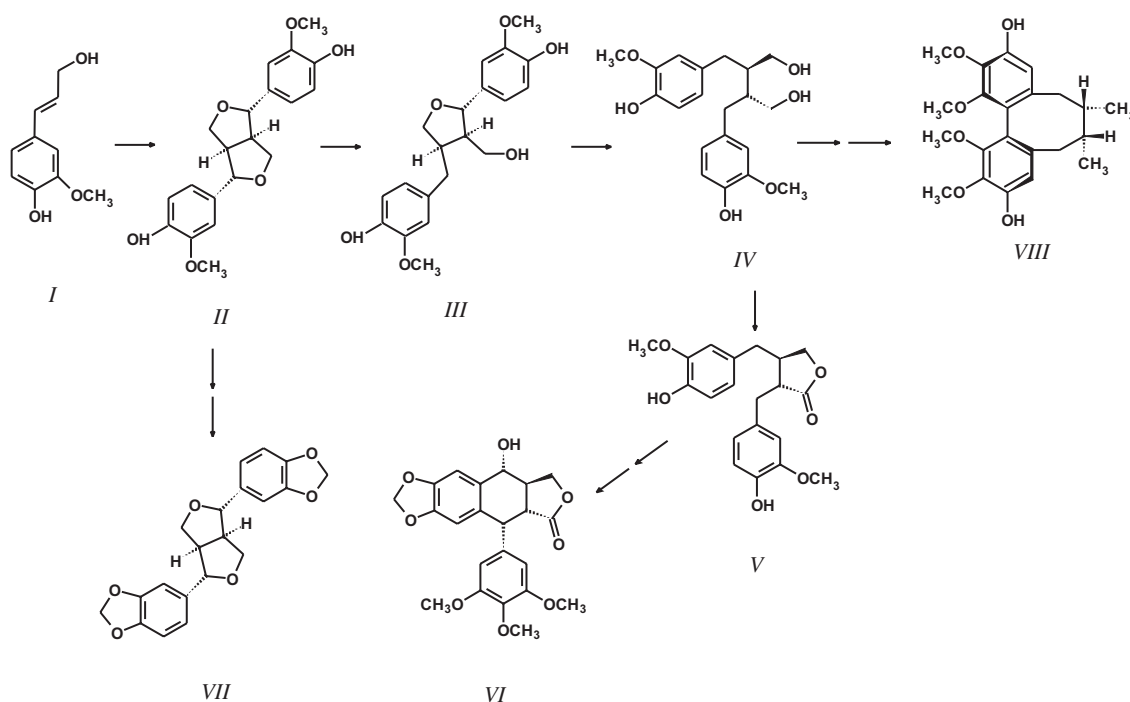
Nepolární charakter lignanů umožňuje jejich snadnou prostupnost buněčnými membránami a schopnost ovlivnit v buňkách řadu biologických dějů. Některé lignany se používají jako léčiva, např. cytostatika etoposid a teniposid. Vykazují také výraznou antivirovou aktivitu, včetně aktivity vůči viru HIV. Na molekulární úrovni se některé z nich váží na mikrotubuly, inhibují jaderné topoisomerasy, jiné se používají ke specifické inhibici enzymů¹⁰.

Lignany byly také nalezeny v krvi a moči savců, včetně člověka. Tyto „živočišné“ lignany vznikají ve střevě savců mikrobiální transformací rostlinných lignanů, účinkují v organismu jako fytoestrogeny¹¹ a pravděpodobně působí preventivně proti vzniku některých nádorových onemocnění.

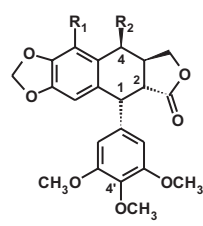
2. Protinádorová aktivita

Výrazná protinádorová aktivita byla popsána u řady lignanů. MacRae a Towers⁶ uvádějí ve svém přehledu 33 lignanů s protinádorovou aktivitou, 31 z nich má methylenedioxydovou skupinu a 29 z nich má pětičlenný laktonový cyklus. Oba tyto strukturní rysy mají tetrahydronaftalenové lignany z oddělků noholistu (*Podophyllum peltatum* nebo *P. emodi*). Nejlépe prostudovaný podofylotoxin (*VI*) je známým mitotickým jodem¹². Působí jako inhibitor polymerace tubulinu, zabráňuje tvorbě dělicího vřeténka a zastavuje tak buněčné dělení v metafázi. Podofylotoxin má asi dvakrát vyšší afinitu k tubulinu než alkaloid kolchicin. Podofylotoxin a kolchicin se váží k tubulinu na dvou místech, jedno z nich, které je specifické pro 3,4,5-trimetoxyfenylovou skupinu, je společné pro oba toxiny.

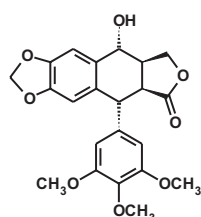
Také deriváty podofylotoxinu působí jako inhibitory polymerace tubulinu. Deoxypodofylotoxin (*IXa*) je stejně účinný jako podofylotoxin (*VI*), zatímco epipodofylotoxin (*IXb*), C–4 stereoisomer podofylotoxinu, má o více než řád sníženou aktivitu. β -peltatin (*IXc*) má dokonce vyšší afinitu k tubulinu než podofylotoxin. Podmínkou antimitotické aktivity těchto látek je *trans*-konfigurace laktonového cyklu. Pro účinek je



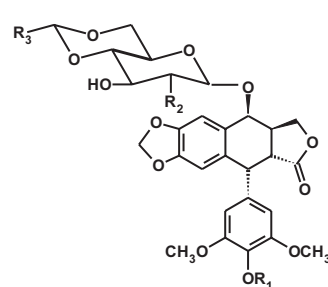
Obr. 1. Schéma biosyntézy šesti hlavních strukturálních tříd lignanů. *I* = E-koniferylalkohol, *II* = pinoresinol (furofuranový lignan), *III* = lariciresinol (tetrahydrofuranový lig.), *IV* = sekoisolariciresinol (dibenzylbutanový lig.), *V* = matairesinol (dibenzylbutyrolaktonový lig.), *VI* = podofylotoxin (aryltetrahydronaftalenový lig.), *VII* = sezamin, *VIII* = gomisin J (dibenzocyklooktadienový lig.)



	R ₁	R ₂
IXa	H	H
IXb	H	OH
IXc	OH	H

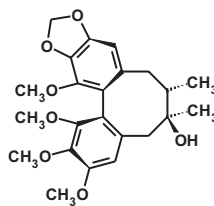


X

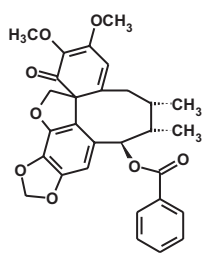


XII

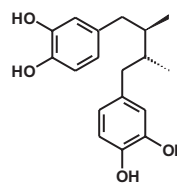
	R ₁	R ₂	R ₃
XIa	H	OH	
XIb	H	OH	CH ₃
XIc	PO ₃ H ₂	OH	CH ₃
XId	H	N(CH ₃) ₂	CH ₃

XIa
XIb
XIc
XId

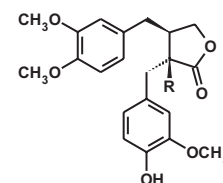
XIII



XIV



XV



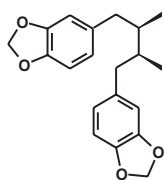
R

XVIa	H
XVIb	OH

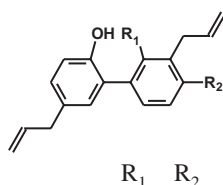
rovněž důležitá *R*-konfigurace na uhlíku C-2. Pikropodofylotoxin (*X*), který se liší od podofylotoxinu pouze konfigurací na C-2 se neváže na tubulin a jeho protinádorová aktivita je značně snížena⁶.

Deriváty 4'-demethylepipodofylotoxinu vykazují rovněž protinádorový účinek, působí však překvapivě zcela jiným

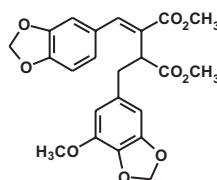
mechanismem. Tyto sloučeniny, které mají jen velmi malou afinitu k tubulinu¹³, inhibují topoisomerasu II. Do klinické praxe jako cytostatika byly zavedeny na konci sedmdesátých a na začátku osmdesátých let dva deriváty, teniposid (*XIa*) a etoposid¹⁴ (*XIb*). K hlavním indikacím etoposidu a teniposidu patří malobuněčný karcinom plic a testikulární nádory.



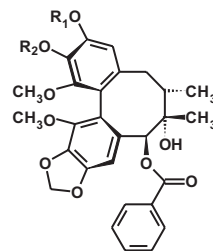
XVII



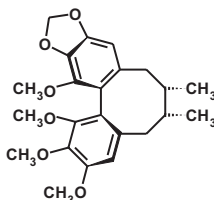
XVIIIa OH H
XVIIIb H OH



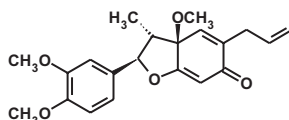
XIX



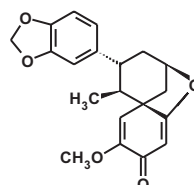
XXa R₁ = R₂ = -CH₂-
XXb R₁ = R₂ = CH₃



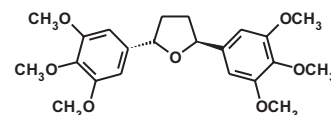
XXI



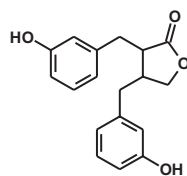
XXII



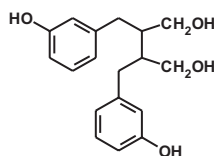
XXIII



XXIV



XXV



XXVI

Etoposid je často základní, těžko nahraditelnou součástí chemoterapie první volby^{15,16}. Etoposid se vyrábí semisynteticky z podofylotoxinu, jehož nejběžnějším zdrojem je *Podophyllum emodi*, původem z Indie¹⁷. Značná pozornost je věnována nalezení analog etoposidu s vyšším protinádorovým účinkem, vyšší aktivitou vůči liniím nádorových buněk rezistentních k cytostatikům a vylepšenou farmakokinetikou a biologickou dostupností. V roce 1996 byl schválen k použití proti karcinomu plic etopofos (XIIc), ve vodě rozpustný derivát etoposidu¹⁸. Ve 2. fázi klinického testování rovněž proti rakovině plic je ve vodě dobře rozpustný derivát etoposidu NK-611 (XId) (cit.¹⁸). Byly také syntetizovány deriváty podofylotoxinu (např. 4-O-butanoyl-4'-demethylpodofylotoxin), které jsou cytotoxické ve 100–1000× nižších koncentracích než běžná protinádorová léčiva a aktivní vůči liniím nádorových buněk rezistentních k etoposidu¹⁰.

Dobře známými mitotickými jedy jsou také dibenzocyklooktadienové laktony ze *Steganotaenia araliacea*. Struktura těchto látek je značně podobná předešlým tetrahydronaftalenovým lignanům. Nejsilnější antitubulinový a protinádorový účinek z lignanů této rostliny vykazuje steganangin (XII). Podobně jako u podofylotoxinu, nutnou podmínkou antitubulinové aktivity je přikondenzování laktonového cyklu v *trans*-konfiguraci. Pro inhibici polymerace tubulinu je také nezbytná *S*-konfigurace biarylu¹⁹. Také některé další dibenzocyklooktadienové lignany s methylenedioxydovou skupinou vykazují protinádorový účinek, přestože se neváží na mikrotubuly. Příkladem je gomisin A (XIII) ze *Schisandra chinensis*, který tlumí u krys hepatokarcinogenní působení azobarviv²⁰ a aflatoxinů²¹ nebo schiarsanin C (XIV) ze *Schisandra arisanensis*²².

Dalším terapeutickým lignanem je nordihydroguajaretová

kyselina (NDGA, masoprocol, XV), která se používá v prevenci a léčbě premaligních kožních lézí, především aktinické keratózy. NDGA je také v klinickém zkoušení při léčbě zhoubných nádorů⁵.

Současná studie ukázala, že lignany matairesinol (V), arctigenin (XVIa), machilin A (XVII) a neolignan honokiol (XVIIIa) inhibují *in vitro* růst buněk lidské myeloidní leukémie o koncentracích menších než 100 ng.ml⁻¹. Takové koncentrace jsou pouze o jeden řád vyšší než u cytostatik, které se běžně používají při léčbě leukémie. Lignany však byly na rozdíl od současných protinádorových léčiv podstatně méně cytotoxické²³.

3. Antivirová aktivita

Velmi dlouho je známo, že pryskyřice několika druhů rodu *Podophyllum* je účinná v léčbě kožních výrůstků, které jsou způsobeny papilomaviry, zejména u condyloma acuminatum. Lze ji použít i u lentigo senilis a seboroických bradavic. Účinnými látkami jsou tetrahydronaftalenové lignany. Alkoholový extrakt z oddenků rostlin rodu *P. emodi* nebo *P. peltatum* nazývaný podofylin a lignan podofylotoxin (VI) v masti nebo roztoku se používají v dermatologii k léčbě těchto obtíží²⁴. Aplikace většího množství podofylinu může vést k perkutánnímu vstřebávání a k toxickým projevům. Bezpečnější je proto podání čistého podofylotoxinu.

Podofylotoxin (VI), deoxypodofylotoxin (IXa) a β-peltatin (IXc) vykazují aktivitu proti viru spalniček a viru herpes simplex I (cit.⁶). Nezávisle na tom bylo zjištěno, že za antiherpetickou aktivitu extraktů z rostlin rodu *Juniperus* jsou zodpovědné rovněž arylnaftalenové lignany, zvláště deoxypodofylotoxin⁶. Roztok podofylotoxinu o koncentraci 1 μg.ml⁻¹ zcela inhibuje replikaci cytomegaloviru v tkáňové kultuře²⁵. Nedávno vzbudila pozornost aktivita rhinacanthinu E (XIX) proti viru chřipky typu A (cit.²⁶).

První poznatek o aktivitě lignanů proti viru HIV, původce onemocnění AIDS, publikovali Schröder a kol. v roce 1990. Izolovali z tropického popínavého keře *Ipomoea cairica* dva lignany, arctigenin (XVIa) a trachelogenin (XVIIb), které v submikromolárních koncentracích inhibovaly replikaci viru HIV-1

a reverzní transkriptasu²⁷. Avšak poměr mezi toxickou dávkou a efektivní dávkou (selektivní index) nebyl větší než 5. Byl rovněž připraven demethylovaný derivát arctigeninu, který je účinným inhibitorem HIV integrasy²⁸. Inhibitory HIV-1 integrasy představují velmi perspektivní skupinu sloučenin, která by se v budoucnu mohla uplatnit v terapii AIDS (cit.^{29,30}).

Nedávno bylo zjištěno, že gomisin J (VIII), dibenzocyklo-oktadienový lignan ze *Schisandra chinensis*, a jeho halogenované deriváty inhibují replikaci viru HIV-1 v submikromolárních koncentracích. Nejúčinnějším inhibitorem byl 2,9-dibromgomisin J se selektivním indexem přes 300. Tyto sloučeniny inhibovaly reverzní transkriptasu, ale zdá se, že to není jediný mechanismus účinku. Navíc halogenované deriváty gomisinu J působily synergicky s azidothymidinem (AZT) a byly účinné i proti klonům rezistentním k AZT (cit.³¹). Dalším dibenzocyklo-oktadienovým lignanem s S-konfigurací biarylu, který působí v tkáňové kultuře proti viru HIV-1 je schisantherin D (XXa, selektivní index 110) a gomisin G (XXb, EC₅₀ = 6 ng·ml⁻¹ a selektivní index 300)³². Byla také syntetizována analoga tetrahydronaftalenových lignanů se selektivním indexem větším než 250 (cit.³³).

NDGA (XV) a zejména její 3'-O-methylether byly vyizolovány jako látky zodpovědné za anti-HIV-1 aktivitu extraktů z pouštní rostliny *Larrea tridentata*. Autoři se domnívají, že 3'-O-methylether NDGA se váže na LTR sekvenci HIV-1 a je tak schopen potlačit transkripci provirové DNA (cit.³⁴).

4. Kardiovaskulární aktivita

Je známo, že poměrně velké množství lignanů inhibuje cAMP fosfodiesterasu a tím zvyšuje intracelulární koncentraci cAMP a stimuluje tak mimo jiné činnost myokardu. Inhibici vykazují především dibenzocyklo-oktadienové a dibenzylbutanové lignany s nejúčinnějšími zástupci gomisinem N (XXI, IC₅₀ = 1,1·10⁻⁵ mol·l⁻¹) a NDGA (XV, IC₅₀ = 1·10⁻⁶ mol·l⁻¹) (cit.³⁵). Gomisin N se vyskytuje v plodech *Schisandra chinensis*, známé tonizující rostliny tradiční čínské medicíny.

Kadsurenon (XXII) a futoenon (XXIII), neolignany z *Piper futokadsura* jsou vedle diterpenových gingolidů z *Gingo biloba* velmi účinnými antagonisty fosfolipidu PAF (z anglického platelet activating factor, faktor aktivující trombocyty), který je endogenním aktivátorem agregace trombocytů. PAF se uplatňuje také při patologických stavech jako je vznik trombů, hypotenze, akutní zánět a anafylaktická reakce. Kadsurenon inhibuje vazbu PAF na jeho receptor (IC₅₀ = 1·10⁻⁷ mol·l⁻¹) a agregaci krevních destiček vyvolanou PAF (IC₅₀ = 9,9·10⁻⁷ mol·l⁻¹) (cit.³⁶). Antiagregační aktivita tetrahydrofuranových lignanů vedla k přípravě derivátu L-652731 (XXIV), který je účinným antagonistou PAF (IC₅₀ = 5·10⁻⁹ mol·l⁻¹) a inhibitorem agregace trombocytů (IC₅₀ = 19·10⁻⁹ mol·l⁻¹) (cit.³⁷).

Trachelogenin (XVIb) z *Arctium lappa* a *Tracheolospermum jasminoides*, rostliny používané v tradiční čínské medicíně, je nejvýraznějším lignanovým blokátorem vápníkových kanálů. Jeho aktivita je přibližně šestinou aktivity verapamilu, kalciového blokátora, který se široce užívá v klinické praxi³⁸.

Extrakt z *Eucommia ulmoides* je užíván v Číně po staletí jako tonikum a má také antihypertenzní účinky. Pinoresinol diglukosid byl vyizolován jako látka zodpovědná za antihypertenzní efekt. Lignan pinoresinol (II) je také inhibitorem fosfodiesterasy^{6,36}.

Dobře je dokumentována antihypertenzní aktivita sezaminu (VII), lignanu sezamového oleje³⁹. Sezamin je schopen u krys zvýšit hladinu HDL-cholesterolu a snížit hladinu aterogenního LDL-cholesterolu⁴⁰. Sezamin je specifický inhibitor Δ-5 desaturasy a inhibuje tak biosyntézu arachidonové kyseliny (20:4, n-6) z dihomu-γ-linolenové kyseliny (20:3, n-6). Snížené množství kyseliny arachidonové vede k nižší koncentraci některých eikosanoidů, např. PGE₂ (cit.⁴¹).

5. Antioxidační aktivita

Velká pozornost je v současnosti věnována studiu antioxidantů, které jsou schopny potlačit účinky volných kyslíkových radikálů podlejších se na velkém množství patologických stavů v lidském organismu. Výzkum antioxidační aktivity lignanů je soustředěn především na furofuranový lignan sezamin (VII) ze sezamového oleje⁴², na neolignany honokiol (XVIIIa) a magnolol (XVIIIb) z rostlin rodu *Magnolia* a dibenzocyklo-oktadienové lignany ze *Schisandra chinensis*. Výrazné redukční účinky NDGA (XV) našly využití v potravinářství, kde se používá jako antioxidační aditivum⁴³. NDGA se také široce používá v laboratorních experimentech k inhibici lipoxygenas.

Neolignany honokiol (XVIIIa) a magnolol (XVIIIb) z kůry rostlin rodu *Magnolia* vykazují silnou antioxidační aktivitu v různých biologických systémech. Inhibují peroxidaci lipidů jak mitochondriálních⁴⁴, tak mikrosomálních⁴⁵ membrán a hemolýzu erytrocytů vyvolanou oxidačními činidly⁴⁵. Honokiol je silnější antioxidant než magnolol⁴⁶. Ačkoliv honokiol i magnolol vykazují nižší antiradikálový účinek než α-tokoferol v testech se syntetickým stabilním organickým radikálem⁴⁴, v biologických systémech je honokiol až 1000× účinnějším antioxidantem než α-tokoferol^{44,46}.

Sloučeninami s antioxidačními vlastnostmi jsou také dibenzocyklo-oktadienové lignany obsažené v plodech *Schisandra chinensis*. Cytoprotektivní aktivita těchto látek je intenzivně studována a dobře dokumentována⁴⁷. Pro účinek je pravděpodobně důležitá přítomnost methylenedioxydové skupiny^{48,49}. Tyto lignany sice nezaháší syntetické organické radikály^{49,50}, jsou však schopny zvýšit hladinu redukováného glutathionu v buňce a ochránit biologické membrány před lipoperoxidací v různých modelech oxidačního poškození⁴⁸. Antioxidační aktivita některých lignanů ze *S. chinensis* je také vyšší než u α-tokoferolu a tyto sloučeniny nevykazují prooxidační vlastnosti⁵¹. Mechanismus účinku není přesně znám, může spočívat mimo jiné v indukci detoxikačních enzymů a zvýšení proliferace endoplazmatického retikula v hepatocytech. Gomisin A (XIII) je u japonské firmy Tsumura v preklinické fázi vývoje jako hepatoprotektivní látka¹⁸.

6. Lignany u savců a člověka

Zájem o lignany prudce vzrostl, jakmile byly tyto sloučeniny identifikovány v séru a moči savců a člověka. Jedná se především o dva lignany enterolakton (XXV) a enterodiol⁵² (XXVI). Tyto „živočišné“ lignany mají hydroxylové skupiny pouze v pozicích meta aromatických jader. Taková substituce nebyla pozorována u lignanů rostlinného původu. Původně byly považovány za produkt metabolismu savců a člověka.

Tento endogenní původ a kolísání jejich koncentrace v průběhu menstruačního cyklu u žen s maximem v luteální fázi a v těhotenství nebylo později potvrzeno. Enterolakton a enterodiol vznikají jako produkt metabolismu střevní mikroflóry z rostlinných prekurzorů, především z matairesinolu (V) a secoisolariciresinolu (IV), které se nacházejí často v semenech rostlin, celozrnném pečivu, vláknině a v některé zelenině a ovoce. Daleko nejvyšší obsah matairesinolu a secoisolariciresinolu byl nalezen ve lněném semínku a je zde asi 100× vyšší než v ostatních zdrojích. „Živočišné lignany“ jsou vylučovány z organismu žlučí a močí v poměrně velkém množství (řádově μmol za den) jako glukuronidy a sulfoglukuronidy³⁶.

Lignany enterolakton a enterodiol působí jako slabé estrogeny. Podle hladiny estrogenů se váží nebo soutěží s estradiolem o vazbu na jaderný receptor pro estrogeny. Při nízké koncentraci estrogenů, např. u žen po menopauze, tak působí jako slabé estrogeny. Při vysoké koncentraci estrogenů mohou působit jako antiestrogeny^{53,54}.

„Živočišné lignany“ účinkují také jako slabé inhibitory agregace trombocytů a inhibitory Na^+/K^+ pumpy. Jsou přibližně o tři řády slabší inhibitory Na^+/K^+ pumpy než ouabain a neváží se na vazebné místo pro digitalisové glykosidy⁵⁵.

Neustále přibývá důkazů o tom, že příjem potravin s vysokým obsahem lignanů snižuje riziko vzniku kolorektálního karcinomu, rakoviny prsu u žen a rakoviny prostaty u mužů⁵³. Vysoká exkrece enterolaktonu v moči je spojována s nízkým rizikem rakoviny prsu^{54,56}. Tuto hypotézu podporují experimenty na zvířecích modelech⁵⁷ a tkáňových kulturách nádorových buněk⁵³. Enterolakton ve vysoké koncentraci také inhibuje růst nádorových buněk kolorektálního karcinomu⁵⁸ a rakoviny prsu nezávislé na estrogenech¹¹. Lignany mohou působit preventivně vůči nádorovým onemocněním nejen díky své antiestrogenní aktivitě, ale také díky schopnosti inhibovat klíčové enzymy biosyntézy steroidních hormonů 5α -reduktasu a aromatasu⁵⁹ a vyvolat indukci syntézy enzymů, které se podílejí na II. fázi detoxikace xenobiotik⁶⁰ nebo působit jinými zatím neznámými mechanismy.

LITERATURA

- Massanet G. M., Pando E., Rodriguez-Luis F., Zubia E.: *Fitoterapia* 60, 3 (1989).
- Davin L. B., Wang H. B., Crowell A. L., Bedgar D. L., Martin D. M., Sarkanen S., Lewis N. G.: *Science* 275, 362 (1997).
- Dinkova-Kostova A. T., Gang D. R., Davin L. B., Bedgar D. L., Chu A., Lewis N. G.: *J. Biol. Chem.* 271, 29473 (1996).
- Jegorov A.: *Chem. Listy* 90, 859 (1996).
- Castro M. A., Gordaliza M., Miguel del Corral J. M., San Feliciano A.: *Phytochemistry* 41, 995 (1996).
- MacRae W. D., Towers G. H. N.: *Phytochemistry* 23, 1207 (1984).
- Slanina J., Tábořská E., Lojková L.: *Planta Med.* 63, 277 (1997).
- Chandra A., Nair M. G.: *Planta Med.* 61, 192 (1995).
- Lojková L., Slanina J., Mikešová M., Tábořská E., Vejrosta J.: *Phytochem. Anal.* 8, 261 (1997).
- Ward R. S.: *Nat. Prod. Rep.* 14, 43 (1997).
- Wang C., Kurzer M. S.: *Nutr. Cancer* 28, 236 (1997).
- Viklický V., Hašek J., Streiblová E., Nečas O., v knize: *Cytoskelet* (Nečas O., ed.), str. 47. Academia, Praha 1991.
- Kokoshka J. M., Ireland C. M., Barrows L. R.: *J. Nat. Prod.* 59, 1179 (1996).
- Stähelin H. F., Wartburg A.: *Cancer Res.* 51, 5 (1991).
- Vítek P., Benešová K., Klener P.: *Remedia* 6, 194 (1996).
- Haber J., Klener P.: *Remedia* 8, 49 (1998).
- Bastos J. K., Burandt C. L., Nanayakkara N. P. D., Bryant L., McChesney J. D.: *J. Nat. Prod.* 59, 406 (1996).
- Shu Y. Z.: *J. Nat. Prod.* 61, 1053 (1998).
- Wickramaratne D. B. M., Pengsuparp T., Mar W., Chai H. B., Chagwedera T. E., Beecher C. W. W., Farnsworth N. R., Kinghorn A. D., Pezzuto J. M., Cordell G. A.: *J. Nat. Prod.* 56, 2083 (1993).
- Nomura M., Nakachiyama M., Hida T., Ohtaki Y., Sudo K., Aizawa T., Aburada M., Miyamoto K. I.: *Cancer Lett.* 76, 11 (1994).
- Ip S. P., Mak D. H. F., Li P. C., Poon M. K. T., Ko K. M.: *Pharmacol. Toxicol.* 78, 413 (1996).
- Kuo Y. H., Kuo L. M. Y., Chen C. F.: *J. Org. Chem.* 62, 3242 (1997).
- Hirano T., Gotoh M., Oka K.: *Life Sci.* 55, 1061 (1994).
- Jirásková M., v knize: *Remedia compendium* (Suchopár J., ed.), kap. 13.22. Panax, Praha 1997.
- MacRae W. D., Hudson J. B., Towers G. H.: *Planta Med.* 55, 531 (1989).
- Kernan M. R., Sendl A., Chen J. L., Jolad S. D., Blanc P., Murphy J. T., Stoddart C. A., Nanakorn W., Balick M., Rozhon E. J.: *J. Nat. Prod.* 60, 635 (1997).
- Schröder H. C., Merz H., Steffen R., Müller W. E., Sarin P. S., Trumm S., Schulz J., Eich E.: *Z. Naturforsch. [C]*. 45, 1215 (1990).
- Eich E., Pertz H., Kaloga M., Schulz J., Fesen M. R., Mazumder A., Pommier Y.: *J. Med. Chem.* 39, 86 (1996).
- Pommier Y., Pilon A. A., Bajaj K., Mazumder A., Neamati N.: *Antiviral Chem. Chemother.* 8, 463 (1997).
- Snášel J., Pichová I.: *Chem. Listy* 90, 927 (1996).
- Fujihashi T., Hara H., Sakata T., Mori K., Higuchi H., Tanaka A., Kaji H., Kaji A.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 2000 (1995).
- Chen D. F., Zhang S. X., Xie L., Xie J. X., Chen K., Kashiwada Y., Zhou B. N., Wang P., Cosentino L. M., Lee K. H.: *Bioorg. Med. Chem.* 5, 1715 (1997).
- Charlton J. L.: *J. Nat. Prod.* 61, 1447 (1998).
- Gnabre J. N., Brady J. N., Clanton D. J., Ito Y., Dittmer J., Bates R. B., Huang R. C.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 92, 11239 (1995).
- Sakurai H., Nikaido T., Ohmoto T., Ikeya Y., Mitsuhashi, H.: *Chem. Pharm. Bull.* 40, 1191 (1992).
- Ghisalberti E. L.: *Phytomedicine* 4, 151 (1997).
- Hwang S. B., Lam M. H., Biftu T., Beattie T. R., Shen T. Y.: *J. Biol. Chem.* 260, 15639 (1985).
- Ichikawa K., Kinoshita T., Nishibe S., Sankawa U.: *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 34, 3514 (1986).
- Kita S., Matsumura Y., Morimoto S., Akimoto K., Furuya M., Oka N., Tanaka T.: *Biol. Pharm. Bull.* 18, 1283 (1995).
- Umeda-Sawada R., Takahashi N., Igarashi O.: *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 59, 2268 (1995).
- Chavali S. R., Zhong W. W., Forse R. A.: *Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids* 58, 185 (1998).
- Fauré M., Lissi E., Torres R., Videla L.: *Phytochemistry* 29, 3773 (1990).

43. Vodrážka Z. v knize: *Biochemie* [3], kap. 8.3.2, str. 138. Academia, Praha 1993.
44. Lo Y. C., Teng C. M., Chen C. F., Chen C. C., Hong C. Y.: *Biochem. Pharmacol.* 47, 549 (1994).
45. Haraguchi H., Ishikawa H., Shirataki N., Fukuda A.: *J. Pharm. Pharmacol.* 49, 209 (1997).
46. Chiu J. H., Ho C. T., Wei Y. H., Lui W. Y., Hong C. Y.: *Life Sci.* 61, 1961 (1997).
47. Hikino H., Kiso Y., Taguchi H., Ikeya Y.: *Planta Med.* 50, 213 (1984).
48. Ip S. P., Ma C. Y., Che C. T., Ko K. M.: *Biochem. Pharmacol.* 54, 317 (1997).
49. Kiso Y., Tohkin M., Hikino H., Ikeya Y., Taguchi H.: *Planta Med.* 52, 351 (1985).
50. Slanina J., Paulová H., Tábořská E.: *Pharm. Pharmacol. Lett.* 7, 53 (1997).
51. Mak D. H. F., Ip S. P., Li P. C., Poon M. K. T., Ko K. M.: *Mol. Cell. Biochem.* 165, 161 (1996).
52. Setchell K. D., Lawson A. M., Mitchell F. L., Adlercreutz H., Kirk D. N., Axelsson M.: *Nature* 287, 740 (1980).
53. Mousavi Y., Adlercreutz H.: *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 41, 615 (1992).
54. Slavin J., Jacobs D., Marquart L.: *Nutr. Cancer* 27, 14 (1997).
55. Fagoo M., Braquet P., Robin J. P., Esanu A., Godfraind T.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 134, 1064 (1986).
56. Ingram D., Sanders K., Kolybaba M., Lopez D.: *Lancet* 350, 990 (1997).
57. Serraino M., Thompson L. U.: *Nutr. Cancer* 17, 153 (1992).
58. Sung M. K., Lautens M., Thompson L. U.: *Anticancer Res.* 18, 1405 (1998).
59. Evans B. A., Griffiths K., Morton M. S.: *J. Endocrinol.* 147, 295 (1995).
60. Wang W., Liu L. Q., Higuchi C. M., Chen H.: *Biochem. Pharmacol.* 56, 189 (1998).

J. Slanina (*Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno*): **Biological and Pharmacological Activity of Lignans**

Lignans are secondary plant metabolites consisting of two phenylpropane units. Their antineoplastic, cardiovascular and antioxidant activities are discussed in the review. The podophyllotoxin derivatives etoposide and teniposide are used in medical practice as cytostatics. Enterolactone and enterodiol were identified in serum and urine of mammals. They are formed as metabolic products of intestinal microflora from plant precursors, acting in the organism as phytoestrogens and probably preventing some types of cancer.