



Biosynteza kwasu galusowego i jego zastosowanie

Urszula Guzik, Danuta Wojcieszńska, Piotr Jaroszek
Katedra Biochemii, Uniwersytet Śląski, Katowice

Biosynthesis of gallic acid and its application

Summary

Gallic acid belongs to aromatic plant substances (polyphenols). Two main biosynthesis pathways in plants of this compound were described as shikimate and polyketide pathways. Gallic acid is applied in agriculture, where it is used as inhibitor of aflatoxin produced by *Aspergillus*. Gallic acid is also used in food manufacture, as antioxidant, sweetener or antiseptical and antifungal substance. Furthermore, gallic acid effectively prevents and inhibits diseases' progress. It can be used in the therapy of diabetes type II, neoplastic and allergic diseases or in treatment of arteriosclerosis.

Key words:

gallic acid, plants, biosynthesis.

1. Wprowadzenie

Historia wykorzystywania substancji pochodzenia roślinnego przez ludzi sięga odległych stuleci. Od wieków znany jest pozytywny wpływ na ludzkie zdrowie leków bazujących na roślinnych naparach i wyciągach. Doskonałym przykładem jest zielona herbata, której walory lecznicze znano już w czasach cesarza chińskich.

Do powszechnie stosowanych związków fenolowych naturalnego pochodzenia należy kwas galusowy (GA, kwas 3,4,5-trihydroksybenzoesowy). Jest on roślinnym metabolitem wtórnym, powstającym w wyniku przemian szikimianu lub w procesie syntezy poliketydowej (1).

Adres do korespondencji

Urszula Guzik,
Katedra Biochemii,
Uniwersytet Śląski,
ul. Jagiellońska 28,
40-032 Katowice,
e-mail:
urszula.guzik@us.edu.pl

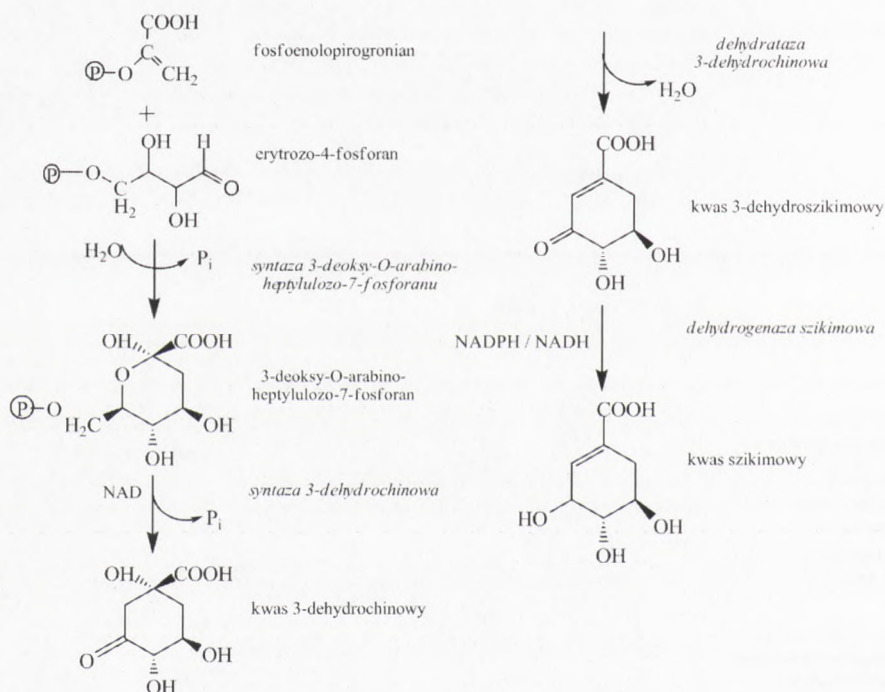
2. Biosynteza kwasu galusowego u roślin

Rozpowszechnieniu kwasu galusowego w królestwie roślin towarzyszy znaczna różnorodność w procesach jego biosyntezy. Znane są dwie główne drogi powstawania kwasu galusowego u roślin: szlak kwasu szikimowego i poliketydowa droga syntezy (2-4).

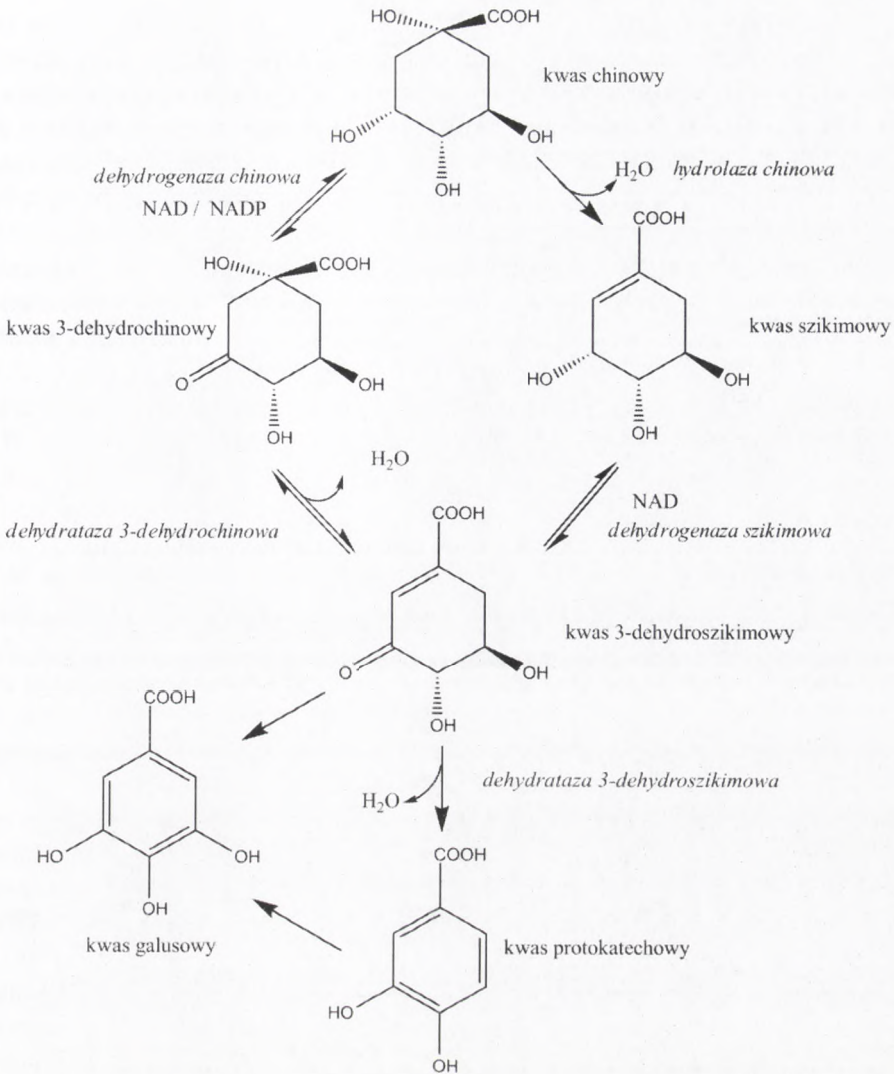
2.1. Synteza kwasu szikimowego

Szlak szikimowy odgrywa ważną rolę w syntezie kwasu galusowego i innych związków aromatycznych u roślin. Droga tą powstają aminokwasy aromatyczne: fenyloalanina, tyrozyna, tryptofan wykorzystywane przez rośliny wyższe jako składniki budulcowe białek oraz jako prekursorzy metabolitów wtórnych. W procesie tym powstają również aromatyczne kwasy fenolowe i fenylopropenowe, wchodzące w skład złożonych struktur metabolitów wtórnych, np. lignin (3-5).

Substratami w biosyntezie kwasu galusowego szlakiem kwasu szikimowego są fosfoenolopirogronian i erytrozo-4-fosforan. Związki te ulegają kondensacji do heterocyklicznego związku 3-deoksy-O-arabino-heptylulozo-7-fosforanu. Reakcję katalizuje



Rys. 1. Szlak syntezy kwasu szikimowego (5).



Rys. 2. Etapy syntezy kwasu galusowego z kwasu chinowego (5).

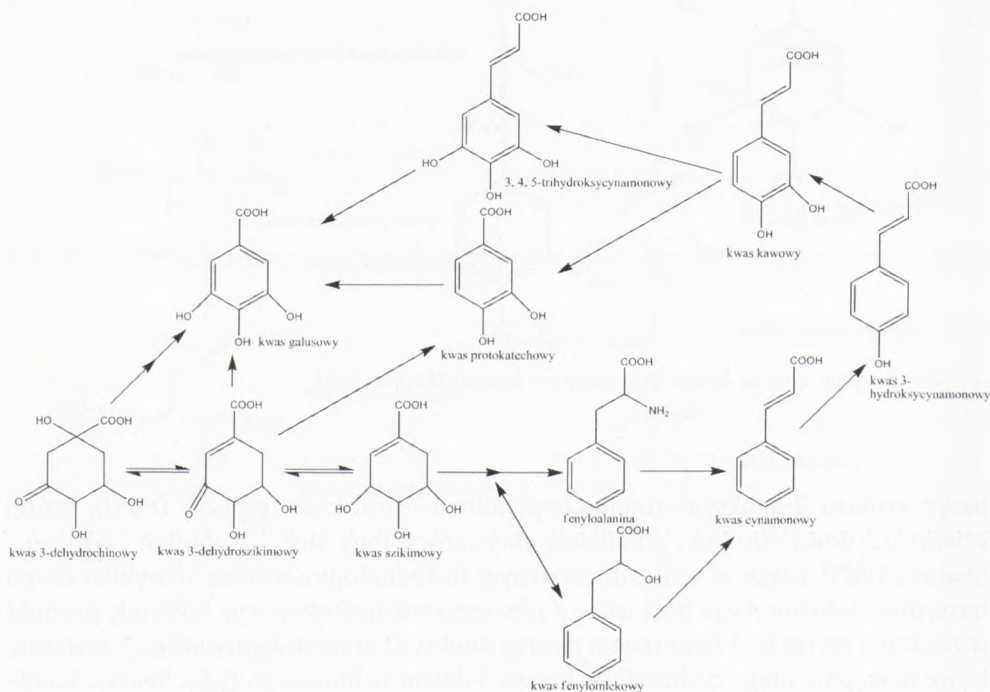
lizuje syntaza 3-deoksy-O-arabino-heptylulozo-7-fosforanu (syntaza DAPH), której czwartorzędową strukturę stabilizują aktywatory: jony Mn^{2+} , tryptofan i tyrozyna. Syntaza DAPH wiąże w centrum aktywnym fosfoenolopirogronian w wyniku czego następuje defosforylacja połączona z równoczesną hydroksylacją. Powstały produkt w reakcji z erytrozo-4-fosforanem tworzy deoksy-O-arabino-heptylulozo-7-fosforan, który następnie ulega cyklizacji do kwasu 3-dehydrochinowego (5,6). Reakcje katalizuje syntaza 3-dehydrochinowa, wymagająca do aktywności katalitycznej obecności

NAD⁺ i dwuwartościowych kationów. Syntezie kwasu 3-dehydrochinowego towarzyszą wewnątrzcząsteczkowe reakcje oksydoredukcyjne przy węglu C5 deoksy-O-arabino-heptylulozo-7-fosforanu i odłączenie grupy fosforanowej z reszty erytrozo-4-fosforanu (5). Po dehydratacji kwasu 3-dehydrochinowego z udziałem dehydratazy 3-dehydrochinowej powstaje kwas 3-dehydroszikimowy. Ostatnim etapem syntezy szikimianu jest redukcja kwasu 3-dehydroszikimowego z udziałem dehydrogenazy szikimowej zależnej od NADH lub NADPH (5) (rys. 1).

Substratem w syntezie kwasu galusowego powstającego szlakiem szikimianu może być również kwas chinowy (4,5). Związek ten ulega utlenieniu z udziałem dehydrogenazy chinowej zależnej od NAD⁺ lub NADP⁺, w wyniku czego powstaje kwas 3-dehydrochinowy, który poprzez 3-dehydroszikimian ulega przekształceniu do szikimianu bądź kwasu protokatechowego. Końcowe produkty reakcji są prekursorami kwasu galusowego (4,5,7) (rys. 2).

2.2. Powiązanie syntezy kwasu galusowego ze szlakiem szikimianu

Znane są trzy główne drogi syntezy kwasu galusowego u roślin powiązane ze szlakiem szikimianu (7,8) (rys. 3):



Rys. 3. Warianty procesu syntezy kwasu galusowego związane ze szlakiem kwasu szikimowego (7).

- bezpośrednia dehydrogenacja kwasu szikimowego, z utworzeniem kwasu 3-dehydroszikimowego jako związku pośredniego,
- synteza z kwasu protokatechowego tworzonego przez β -oksydację bocznego łańcucha kwasu kawowego lub przez odwodnienie kwasu 3-dehydroszikimowego,
- β -oksydacja kwasu 3,4,5-trihydroksycynamonowego.

Bezpośrednia dehydrogenacja kwasu szikimowego do galusowego, z 3-dehydrozikimianem jako intermediatem, jest najefektywniejszą drogą syntezy GA u roślin *Rhus typhina* i *Acer saccharinum* oraz w liściach (9) i młodych pędach herbaty (8). Udział pozostałych dróg w syntezie GA jest niewielki (9). W badaniach prowadzonych na *R. typhina* z wykorzystaniem naturalnego izotopu tlenu ^{18}O Werner wykazał, że źródłem ponad 90% atomów tlenu trzech grup hydroksylowych kwasu galusowego jest erytrozo-4-fosforan, prekursor kwasu szikimowego (10).

W dehydrogenacji kwasu szikimowego do galusowego uczestniczą: dehydrogenaza szikimowa, przekształcająca szikimian do 3-dehydroszikimianu i dehydrogenaza 3-dehydroszikimowa, w wyniku działania której powstaje kwas galusowy. Kofaktorem reakcji jest NADH lub NADPH (11).

W syntezie kwasu galusowego z kwasu protokatechowego bierze udział monooksygenaza (7,10). W tym przypadku grupa karboksylowa kwasu galusowego pochodzi od atomu węgla β L-feniloalaniny. Częstotliwość włączania się węgla tego prekursora kwasu protokatechowego wynosi poniżej 1%, co świadczy o małym udziale tego szlaku w syntezie GA (9,10). Przypuszcza się, że biosynteza kwasu galusowego drogami, w których związkiem pośrednim jest feniloalanina, może być hamowana ujemnym sprzężeniem zwrotnym na dwóch etapach otrzymywania tego aminokwasu szlakiem szikimianu. Regulacji podlega aktywność mutazy choryzmianowej i kumulacja intermediatów poprzedzających powstanie kwasu choryzmowego, związku pośredniego w biosyntezie aromatycznych aminokwasów z szikimianu (9).

Zaproponowana przez Zenk synteza kwasu galusowego z kwasu 3,4,5-trihydroksycynamonowego, połączona jest ze szlakiem syntezy z kwasu protokatechowego. W syntezie tej kwas kawowy ulega hydroksylacji do kwasu 3,4,5-trihydroksycynamonowego, który na drodze β -oksydacji przekształca się w GA (7,9). Przemiany takie zaobserwowano u *Rhus typhina* i *Acer saccharinum* (9) oraz w młodych pędach herbaty (8).

Ishikura w badaniach zależności między sposobem syntezy GA a wiekiem rośliny i okresem wegetacyjnym, wykazał, że biosynteza kwasu galusowego w młodych liściach *Acer buergerianum* i *Rhus succedanea* przebiega głównie drogą bezpośredniej dehydrogenacji szikimianu. Obecność nieznakowanej feniloalaniny powodowała dwukrotne zwiększenie udziału znakowanych cząsteczek szikimianu w syntezie GA. Prawdopodobną przyczyną tego zjawiska był wpływ dodatkowej feniloalaniny na regenerację puli tego aminokwasu niezbędnego do funkcjonowania tkanek. Wzrost ilości cząsteczek feniloalaniny hamował konwersję szikimianu do tego aminokwasu przez mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego na poziomie mutazy choryzmia-

nowej (7). Udział fenyloalaniny w syntezie kwasu galusowego w młodych liściach obu roślin wynosił od 1/8 do 1/12 udziału kwasu szikimowego. Odmianą sytuację odnotowano w dojrzałych roślinach, u których włączanie fenyloalaniny do GA było bardziej skuteczne od włączania szikimianu. Można zatem przypuszczać, że drogi syntezy związane z kwasem protokatechowym, powstałym w wyniku β -oksydacji kwasu kawowego i 3,4,5-trihydroksycynamonowego, w których związkiem pośrednim jest fenyloalanina, są głównymi drogami syntezy GA w dojrzałych, jesiennych liściach tych roślin (7).

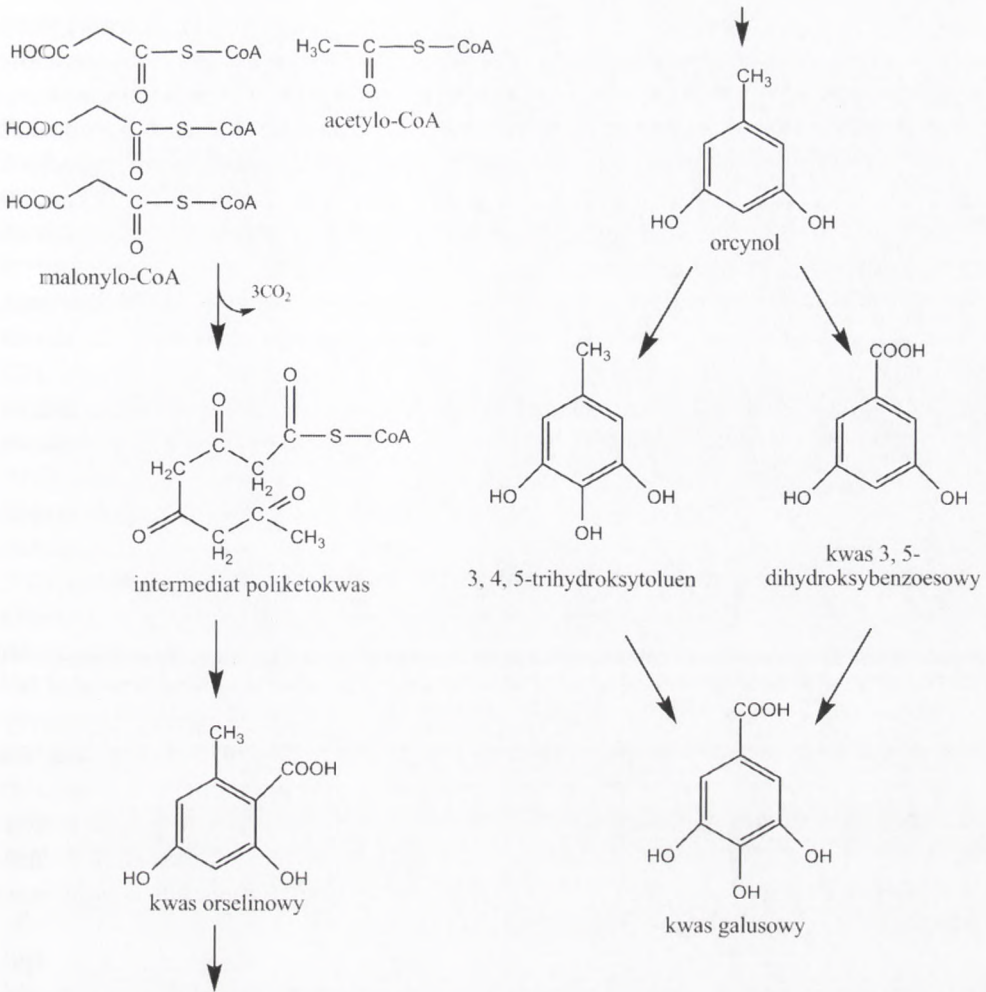
Prekursorem kwasu galusowego jest również kwas fenylolekowy. Uważa się, że ulega on przekształceniu przez ketokwas, który jako produkt przejściowy uczestniczy w syntezie fenyloalaniny. Fenyloalanina z kolei, szlakiem przez fenylopropanoid, konwertowana jest do GA (7).

Pomimo występowania kilku szlaków syntezy kwasu galusowego u roślin, najczęściej przebiega ona poprzez dehydrogenację szikimianu. Wynika to z faktu, że taka synteza jest krótsza w porównaniu ze szlakiem przez fenylopropanoid, któremu ponadto towarzyszą procesy endoergiczne wymagające większych nakładów energetycznych niż dehydrogenacja szikimianu. Biosynteza GA przez dehydrogenację szikimianu jest również niezależna od intensywności światła, ponieważ nie obejmuje regulowanej światłem reakcji katalizowanej przez amoniakolizację fenyloalaninową (8).

2.3. Poliketydowy szlak syntezy kwasu galusowego

W 1950 r. Birch wykazał, że substancjami powstającymi w wyniku powtarzających się reakcji kondensacji octanu są związki poliketydowe o różnej liczbie reszt acylowych (12). Występują one zarówno u roślin niższych jak i wyższych, wchodząc m.in. w skład flawonoidów (4).

Biosynteza związzków poliketydowych rozpoczyna się od acetylo-CoA stanowiącego starter i wielu cząsteczek malonylo-CoA, jako dawców fragmentów dwuwęglowych. W syntezie kwasu galusowego uczestniczą 3 cząsteczki malonylo-CoA, które po kondensacji tworzą nietrwałe, połączone z cząsteczką enzymu produkty przejściowe – poliketokwasy. Następnie w reakcji cyklizacji, której towarzyszy wydzielenie wody, powstaje kwas orselinowy, będący prekursorem w licznych syntezach związzków aromatycznych, w tym kwasu galusowego. W wyniku dekarboksylacji kwasu orselinowego powstaje orcynol, który może ulegać dwom typom reakcji. Do atomu węgla C4 orcynolu może zostać przyłączona grupa hydroksylowa, bądź grupa metylowa tego związku może być przekształcona w karboksylową. W wyniku tych reakcji powstają odpowiednio 3,4,5-trihydroksytoluen i kwas 3,5-dihydroksybenzoesowy (4). W ostatnim etapie syntezy kwasu galusowego dochodzi do utlenienia węgla grupy metylowej 3,4,5-trihydroksytolenu do grupy karboksylowej lub do hydroksylacji przy węglu C4 kwasu 3,5-dihydroksybenzoesowego (4) (rys. 4).



Rys. 4. Poliketydowa droga syntezy kwasu galusowego (4).

3. Zastosowanie kwasu galusowego

W badaniach prowadzonych przez naukowców z Western Regional Research Center's Plant Mycotoxin Research Unit w Kalifornii na komercyjnych odmianach orzecha włoskiego – Tulare dowiedziono, że wzrost odporności tych odmian na zakażenia grzybami mikroskopowymi w stosunku do innych wynikał ze zwiększonej zawartość kwasu galusowego, naturalnego garbnika orzecha. W obecności tanin grzyby uwalniają kwas galusowy, przez co paradoksalnie blokują swoją zdolność do wytwarzania aflatoksyn. Enzymem uczestniczącym w tej reakcji jest tanaza. Poziom

tanin zawierających kwas galusowy u Tulare jest wystarczający do blokowania wzrostu stężenia szkodliwych aflatoksyn. Mahoney i Molyneux badając intensywność syntezy aflatoksyn i stężenie kwasu galusowego u kilkunastu odmian angielskiego orzecha włoskiego oraz dwóch czarnego orzecha włoskiego stwierdzili, że odmiana Tulare zawiera dwukrotnie większą koncentrację „podstawowej broni” przeciwko aflatoksynie, jaką jest kwas galusowy, w porównaniu z odmianą Chico najbardziej podatną na zakażenia. Mechanizm hamowania produkcji aflatoksyn przez GA nie został dotąd wyjaśniony (13,14).

Prowadzone badania nad wykorzystaniem kwasu galusowego w inhibicji syntezy aflatoksyn u orzechów oraz innych roślin uprawnych mogą przyczynić się do eliminacji szkodliwych fungicydów i zastąpienia ich naturalnymi substancjami (13). W celu ograniczenia zagrożenia aflatoksyną modyfikuje się rośliny w takim kierunku, by otrzymać nadekspresję produkcji enzymów odpowiedzialnych za powstawanie GA (14).

Kwas galusowy stosuje się w rolnictwie również jako czynnik zapobiegający kiełkowaniu ziemniaków podczas ich magazynowania. Zebrane bulwy ziemniaka przechowywane są w stopniowo coraz niższych temperaturach do osiągnięcia 10°C. W tych warunkach pozostają one w stanie uśpienia do dwóch miesięcy. Po tym czasie wymagana jest ich kriogenizacja lub traktowanie chemicznymi inhibitorami kiełkowania, takimi jak chloroprofom, co wpływa negatywnie na jakość i wygląd bulwy ziemniaka. Chłodzenie jest techniką bardzo drogą, a niska temperatura przyczynia się do konwersji skrobi do cukrów redukujących, wywołujących niepożądane zmiany wizualne i organoleptyczne bulw ziemniaka. Obecnie istnieje tendencja do zastępowania trudno degradowalnych i często wysoce toksycznych związków chemicznych ich naturalnymi substytutami. Duże nadzieje wiąże się z kwasem galusowym, który hamuje kiełkowanie bulw, ogranicza martwicę, mięknięcie bulw oraz powstanie nieprzyjemnego smaku i zapachu (15).

Kwas galusowy znalazł również zastosowanie w przemyśle chemicznym, spożywczym i farmaceutycznym. W przemyśle spożywczym stosuje się go jako induktor słodkości charakteryzujący się tym, że daje odczucie słodkości nawet po wyplukaniu ust (16). Zaletą GA, w przeciwieństwie do innych słodzików, jest jego skuteczność i trwałe działanie oraz brak negatywnego wpływu na zdrowie. Za takim wykorzystaniem kwasu galusowego przemawia również jego dostępność i cena (60 USD/kg), która jest nawet 500 razy niższa od ceny kwasu chlorogenowego. Ponadto GA jest związkiem niskokalorycznym i nie powoduje charakterystycznego posmaku (np. aspartam wywołuje posmak metaliczny) (16).

W produkcji napojów wykorzystuje się zdolność GA do tworzenia kompleksów z jonami żelaza Fe³⁺ (17). W przetwarzaniu warzyw i owoców oraz w produkcji z nich napojów stosowana jest filtracja przez niejednorodny granulat filtracyjny, zazwyczaj diatomit. Filtr ten zazwyczaj zawiera niewielkie ilości związków żelaza, w skutek czego pierwiastek ten może przedostawać się do produktu. Powoduje to pogorszenie walorów smakowych i skraca termin ważności produktu. Chelatowanie

jonów Fe^{3+} , stanowiących zanieczyszczenie pofiltracyjne, cząsteczkami kwasu galusowego zmniejsza zawartość tego jonu rozpuszczonego w napojach (17).

Kwas galusowy i jego estry znalazły zastosowanie jako antyoksydanty, głównie przeciwdziałające jęlczeniu tłuszczów (18-21). Poza usuwaniem powstałych już wolnych rodników, ograniczają one powstawanie nowych form poprzez chelatowanie prooksydantów (20). Jako przeciwutleniacze powszechnie używane są trzy estry kwasu galusowego otrzymywane po estryfikacji GA z odpowiednim alkoholem. Galusan propylu (E310) jest silnym antyutleniaczem stosowanym do utrwalania różnego rodzaju olejów, tłuszczów jadalnych, przypraw, koncentratów zup, gumy do żucia, płatków śniadaniowych, pasztetów i przetworów mięsnych (22-24). Galusan dodecylu, inaczej zwany galusanem laurylu (E312), wykazuje mniejszą aktywność przeciwutleniającą niż galusan propylu, lecz jest bardziej aktywny w emulsjach. Znalazł on zastosowanie m.in. przy otrzymywaniu olejów roślinnych i rybich, smalcu i innych tłuszczów zwierzęcych, margaryny, past serowych, przypraw, aromatów, olejków eterycznych, purée ziemniaczanego (21-24). Trzecim estrem GA, o podobnym działaniu do E310 i E312, jest galusan oktylu (E311) (24).

Kwas galusowy, podobnie jak wiele wtórnych metabolitów roślinnych, wykazuje silne właściwości antybakteryjne, dzięki czemu jest stosowany jako naturalny antybiotyk skierowany przeciwko drobnoustrojom. Antybakteryjne działanie kwasu galusowego polega na osłabieniu adhezji komórek bakterii do podłoża, uszkodzeniu enzymów i białek transportu przez błonę (25). Molekularny mechanizm oddziaływań z białkami obejmuje tworzenie niespecyficznych wiązań wodorowych, hydrofobowych oraz kowalencyjnych. Antybakteryjne właściwości GA i jego estrów okazały się skuteczne w walce z *Clostridium botulinum* i w hamowaniu wytwarzania toksyny botulinowej przez tę bakterię (26).

Kwas galusowy okazał się również związkiem wykazującym pozytywny wpływ na zdrowie człowieka. Wiele wskazuje na to, że związki polifenolowe herbaty mogą być stosowane w zapobieganiu i leczeniu cukrzycy typu II jako środki antyhiperglikemiczne (27,28). Terapia z wykorzystaniem polifenoli, w przeciwieństwie do terapii z wykorzystaniem glikopeptydów, nie wywołuje skutków ubocznych (28). Kwas galusowy i jego estry ((-) galusan epikatechiny, (-) galusan epigalokatechiny, monoi digalusan teaflawiny) wraz z innymi polifenolami ekstrahowanymi z herbaty, wykazują antyhiperglikemiczne właściwości, które można wykorzystać jako aktywne składniki do produkcji preparatów farmaceutycznych (28). W badaniach Hosoda i wsp., prowadzonych na grupie ochotników cierpiących na cukrzycę typu drugiego, wykazano wpływ roślinnych polifenoli na zawartość glukozy we krwi. Ochotnicy zostali poddani leczeniu preparatem z herbaty oolong. Na podstawie wyników doświadczeń pokazano, że picie herbaty ograniczało ilość glukozy we krwi, a w sprzężeniu z innym środkiem antyhiperglikemicznym efektywność spadku glukozy we krwi wzrastała (29). Mechanizm działania kwasu galusowego i innych polifenoli herbaty polega na hamowaniu α -amylazy i glikozydaz odpowiedzialnych za hydrolizę węglowodanów. Hamowanie aktywności tych enzymów redukuje wchłanianie cu-

krów, co przyczynia się do ograniczenia hiperglikemii poposiłkowej, mającej duże znaczenie terapeutyczne (30).

Kim i wsp. wykazali modulujący wpływ GA na alergiczne reakcje zapalne. Kwas galusowy tłumil działanie syntetycznego związku 48/80 i immunoglobuliny E indukujących uwalnianie histaminy w komórkach tucznych. Hamujący wpływ GA na uwolnienie histaminy polega pośrednio na modulacji stężenia cAMP i wewnątrzkomórkowych jonów wapnia. Kwas galusowy powoduje wzrost koncentracji cAMP, prawdopodobnie poprzez hamowanie cAMP fosfodiesterazy, co inhibuje uwalnianie jonów wapnia z przestrzeni wewnątrzkomórkowych (31). Nie bez znaczenia jest również hamujący wpływ GA na obniżanie sprawności działania czynników stymulujących ekspresję prozapalnych cytokin, na przykład $TNF\alpha$. Wykazano, że aktywność tych związków podlega blokowaniu przez GA na poziomie jądrowego czynnika- κB oraz p38. Przejawiany przez GA hamujący wpływ na etapy transmisji sygnału związanego z zapalnymi reakcjami alergicznymi sugeruje możliwość jego wykorzystania jako środka leczniczego w zapalnych chorobach alergicznych (31).

Kwas galusowy, jako naturalny składnik pożywienia, przeciwdziała lub znosi aktywność środowiskowych mutagenów i kancerogenów na różnych etapach procesu nowotworowego (32, 33). Do jednych z najmniejbezpiecznych, a zarazem bardzo powszechnych, kancerogenów zalicza się związki N-nitrozowe, powstające w żołądku podczas reakcji azotanów i amin. Szczególnie szkodliwe, jak się wydaje, są N-nitrozoamidy przyczyniające się do powstawania nowotworów żołądka. Wykazano, że kwas galusowy jest inhibitorem tworzenia się tych związków (33). Usuwanie mutagenów i kancerogenów zachodzi z udziałem enzymów oraz na drodze bezpośredniej interakcji pomiędzy mutagenem lub kancerogenem a innym związkiem. Stwierdzono pośredni wpływ GA na enzymatyczny rozkład mutagenów i kancerogenów poprzez inhibicję, bądź indukację odpowiednich białek katalitycznych (33). Właściwości przeciwutleniające GA umożliwiają jego wykorzystanie jako zmiatacza rodników tlenowych, zarówno w fazie inicjacji, jak i promocji procesu nowotworzenia (33-36). Za zastosowaniem GA w terapii antynowotworowej przemawia również możliwość wykorzystania kwasu do indukcji enzymów II fazy detoksykacji, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa i S-transferaza glutationowa. Ponadto kwas galusowy działa jako chelator aktywnych jonów metali, które powodują uszkodzenia lipidów, kwasów nukleinowych i białek, a jako katalizatory przyczyniają się do powstawania wolnych rodników hydroksylowych (34,36,37). Wykazano, że GA jako nukleofil może wiązać elektrofilowe mutageny w reakcjach zmiatania (38).

W komórkach będących w stanie homeostazy, apoptoza jest stanem biologicznej śmierci komórki, regulowanej przez odpowiednie aktywatory i inhibitory. W przypadku komórek nowotworowych owa kontrola zostaje przesunięta w kierunku czynników blokujących śmierć komórki (39). W badaniach Farieda i wsp. (32) wykazano, że kwas galusowy znacznie hamował proliferację komórek nowotworowych i indukował apoptozę w komórkach raka przełyku, nie powodując programowanej śmierci komórek nierakowych. Podobne rezultaty otrzymano w badaniach, w któ-

rych kwas galusowy indukował apoptozę komórek nowotworowych w białaczkę, raku płuc, raku żołądka, raku prostaty, gruczolakoraku okrężnicy (32,34). Na podstawie analizy molekularnego mechanizmu apoptozy wykazano, że GA podwyższa próg białek proapoptycznych Bax, indukuje aktywność kapsaz i przyczynia się do obniżenia poziomu białek blokujących proces apoptozy, takich jak Bcl-2 i Xiap (32).

Jednym z najbardziej obiecujących zastosowań kwasu galusowego w medycynie jest, jak się wydaje, jego wykorzystanie jako czynnika antyneurodegradacyjnego (37,40). W badaniach Bana i wsp. nad neuroprotekcijnymi właściwościami GA, wyizolowanego z ekstraktu z *Sanguisorba officinalis* dowiedziono, że hamował on apoptozę w korowych komórkach nerwowych szczura powodowaną akumulacją peptydów β -amyloidu (40).

Chantal i wsp. wykazali, że kwas galusowy charakteryzuje się dużym powinowactwem do selekty-nP i zdolnością ich modyfikowania poprzez łączenie się z nimi, ograniczając tym samym ich wkład w tworzenie płytek miażdżycowych, jedną z głównych przyczyn choroby wieńcowej serca. Drugi z proponowanych mechanizmów przeciwmiażdżycowego działania GA związany jest z jego właściwościami antyoksydacyjnymi. Stwierdzono, że GA ogranicza rozwoju arteriosklerozy poprzez hamowanie utleniania LDL, prawdopodobnie w wyniku hamowania produkcji ponadtlenku przez komórki makrofagów (37,41).

Kwas galusowy jest również silną substancją ściągającą. Stosowany jest samodzielnie lub w obecności innych substancji, do zatrzymywania krwotoków, towarzyszących m.in. chorobie wrzodowej żołądka. Mechanizm hamowania krwawienia polega na kurczeniu i uszczelnianiu naczyń krwionośnych oraz koagulacji białek (42,43). Poza hamowaniem wewnętrznego krwawienia, działanie przeciwkrwotoczne GA stosuje się w leczeniu trudno gojących się i ropiejących ran. Ściągające i wysuszające właściwości GA wykorzystuje się w terapii przewlekłej biegunki. Kwas ten, podobnie jak inne garbniki, poraża zakończenia nerwowo-czuciowe i motoryczne perystaltyki jelit. Co więcej, GA z udziałem swych grup hydroksylowych tworzy wiązania wodorowe z cząsteczkami białek zlokalizowanych na powierzchni błon śluzowych przewodu pokarmowego, powodując ich denaturację. Prowadzi to do hamowania przenikania płynów ustrojowych przez błony śluzowe, co ogranicza wysięki zapalne (42-44). Inną dolegliwością, w której leczeniu kwas galusowy okazał się skutecznym środkiem, jest nadpotliwość. GA stosowany miejscowo na skórę tworzy warstwę uszczelniającą, powstałą ze zdenaturowanej keratyny skóry i białek błon śluzowych, która powoduje absorbowanie wydzielanej wody i łju oraz zamykanie porów skórnych (26,43)

Poza antybakteryjnymi właściwościami, kwas galusowy okazał się związkiem o działaniu przeciwwirusowym. W badaniach prowadzonych przez Kratza i wsp. wykazano hamujący wpływ GA i jego pochodnych na wirusy *Herpes simplex* typu 1 (HSV-1) i ludzkiego niedoboru odporności (HIV-1). W pierwszym przypadku blokanie infekcji przebiega na poziomie wiązania się patogenu do komórki i jego penetracji. Prawdopodobnie kwas galusowy powoduje odłączenie się wirusów już

związanych z komórką ofiary w wyniku zaburzeń struktury glikoprotein zlokalizowanych na otoczce wirusa. GA i jego pochodne blokują ekspresję wirusowych białek: ICP27, GC, GD i VP5, przez co ograniczają penetrację i replikację wirusa. W przypadku infekcji wirusem HIV-1 inhibicja polega na blokowaniu aktywności wirusowej integrazy (19).

4. Podsumowanie

W dobie wzrastającej chemizacji środowiska naturalnego coraz więcej uwagi poświęca się pozyskiwaniu związków biologicznie czynnych ze źródeł naturalnych. Do substancji, które znalazły zastosowanie w przemyśle oraz lecznictwie, ze względu na swoje działanie antyseptyczne, antyoksydacyjne, przeciwnowotworowe, należy kwas galusowy. Poznanie procesu biosyntezy tego związku, warunków wpływających na intensywność jego syntezy i fizjologii roślin produkujących kwas galusowy z większą wydajnością może przyczynić się do ograniczenia jego chemicznej syntezy i pozyskiwania go metodą biosyntezy z udziałem roślin uprawnych.

Praca finansowana ze środków na naukę w latach 2007-2010 jako projekt badawczy własny nr N N305 3626 33.

Literatura

1. Sikorski Z. E., (2002), *Chemia żywności*, WNT, Warszawa.
2. Davies D. P., Giovanelli J., Rees T., (1969), *Biochemia roślin*, PWRiL, Warszawa.
3. Davis B. D., (1950), US Public Health Serv., 315-325.
4. Weaver L. M., Herrmann K. M., (1997), *Trends Plant Sci.*, 2, 346-351.
5. Herrmann K. M., (1995), *The Plant Cell*, 7, 907-919.
6. www.sbcs.qmul.ac.uk/_(22.04.2009).
7. Ishikura N., Hayasida S., Tazaki K., (1984), *Bot. Mag. Tokyo*, 97, 355-367.
8. Saijo R., (1983), *Agric. Biol. Chem.*, 47, 455-460.
9. Dewick M., Haslam E., (1969), *Biochem. J.*, 113, 537-542.
10. Werner R. A., (2004), *Phytochemistry*, 65, 2809-2813.
11. Kambourakis S., Draths K. M., Frost J. W., (2000), *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 9042-9043.
12. Staunton J., Weissman K. J., (2001), *Nat. Prod. Rep.*, 18, 380-416.
13. Molyneux R. J., Mahoney N. E., Campbell B. C., Kim J. H., (2005), *Agr. Res.*, 53 (3), 16-17.
14. www.innovationaccess.ucdavis.edu/ncd.cfm?ncdid=711_(22.04.2009).
15. Lulai E. C., Orr P. H., Glynn M. T., (1997), United States Patent, nr 5635452.
16. Verhagen J., Scott T. R., Giza K. B., (2002), United States Patent Application, nr 20020068123.
17. Bradley T. G., Mcadam R. L., (1979), United States Patent, nr 4134857.
18. Anli R. E., Vural N., (2009), *Molecules*, 14, 289-297.
19. Müller-Kratz J., Andrighetti-Fröhner C. R., Kolling D. J., Lean P. C., (2008), *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 103 (5), 437-442.
20. Stupans I., Stretch G., Hayball P., (2000), *J. Nutr.*, 9 (130), 2367-2370.
21. van der Meer H. L. M., (1987), *Contact Dermatitis*, 16 (5), 260-262.
22. Pleszczyńska M., Szczodrak J., (2005), *Biotechnologia*, 1 (68), 152-165.

23. www.hortimex.com.pl__(22.04.2009).
24. www.pfpz.pl__(22.04.2009).
25. Samy P. R., Gopalakrishnakone P., (2008), *Evid. Based Complement. Altern. Med.*, nen036v1.
26. Reddy N. R., Pierson M. D., Lechowich R. V., (1982), *Appl. Environ. Microbiol.*, 43 (4), 835-839.
27. Tsuneki H., Ishizuka M., Terasawa M., Wu J., Sasaoka T., Kimura I., (2004), *BMC Pharmacology*, 4, 1-10.
28. Yukihiro H., Akiyo I., Fumiko T., Natsuki M., (1992), *European Patent Office*, nr 05736821A1.
29. Hosoda K., Wang M., Liao M., Chuang C., Iha M., Clevidence B., Yamamoto S., (2003), *Diabetes Care*, 26 (6), 1714-1718.
30. Ani V., Naidu K. A., (2008), *Eur. Food Res. Technol.*, 226 (4), 897-903.
31. Kim S., Jun H., Suk K., Choi B., Lim H., (2006), *Soc. Toxicol.*, 91 (1), 123-31.
32. Faried A., Kurnia D., Faried L. S., Usman N., Miyazaki T., Kato H., Kuwano H., (2007), *Int. J. Oncol.*, 30, 605-613.
33. Rahden-Staroń I., (1990), *Postępy Biochem.*, 3-4, 16-22.
34. Agarwal C., Tyagi A., Agarwal R., (2006), *Mol. Cancer Ther.*, 5 (12), 3294-3302.
35. Samman S., Sandström B., Bjorndal Toft M., Bukhave K., Jensen M., Sorensen S., (2001), *Am. J. Clin. Nutr.*, 73, 607-612.
36. Yen G., Duh P., Tsai H., (2002), *Food Chem.*, 79, 307-313.
37. Calka J., Zasadowski A., Juranek J., (2008), *Bromat. Chem. Toksykol.*, XLI (1), 5-14.
38. Hour T., Liang T., Chu I., Lin J., (1999), *Food Chem. Toxicol.*, 37, 569-579.
39. Isuzugawa K., Inoue M., Ogihara Y., (2001), *Biol. Pharm. Bull.*, 24 (9), 1022-1026.
40. Ban J. Y., Nguyen H. T., Lee H., Cho S. O., Ju S., Kim Y. J., (2008), *Biol. Pharm. Bull.*, 31 (1), 149-153.
41. Appeldoorn C. C. M., Bonnefoy A., Lutters B. C. H., Daenens K., (2005), *Circulation*, 111, 106-112.
42. www.chestofbooks.com/health/materia-medica-drugs/Manual-Of-Dental-Materia-Medica-And-Therapeutics/Acidum-Gallicum-Gallic-Acid.html__(22.04.2009).
43. www.rozanski.gower.pl/diarrhoe.html__(25.05.2009).
44. www.luskiewnik.strefa.pl/akne/p11.htm__(22.04.2009).