

Tokotrienole – mniej znana strona witaminy E

Tocotrienols – lesser known side of vitamin E

Stanisław Witkowski

Instytut Chemii, Uniwersytet w Białymstoku, ul. Ciołkowskiego 1k, 15-245 Białystok,
e-mail: wit@uwb.edu.pl

Słowa kluczowe: witamina E, tokotrienole, aktywność biologiczna
Keywords: vitamin E, tocotrienols, biological activity

Streszczenie

Witaminę E stanowi grupa ośmiu związków – tokochromanoli (czterech tokoferoli i czterech tokotrienoli), wykazujących aktywność najaktywniejszego i najważniejszego przedstawiciela: α -tokoferolu. Do niedawna uwaga badaczy skupiała się niemal wyłącznie na α -tokoferolu, który jest preferencyjnie zatrzymywany w organizmie, gdzie pełni liczne funkcje: antyoksydacyjną, stabilizującą i regulującą właściwości strukturalno-funkcjonalne błon komórkowych, a także regulującą aktywność licznych enzymów. Pozostałe tokoferole i tokotrienole są szybko metabolizowane i wydalane z organizmu. Z tego względu traktowano je jako zbędne i nie przypisywano im większego znaczenia biologicznego. Od kilku dekad wzrasta zainteresowanie badaczy innymi tokochromanolami, zwłaszcza γ -tokoferolem oraz tokotrienolami, które wykazują często aktywność biologiczną całkowicie odmienną niż α -tokoferol. Tokotrienole obniżają poziom cholesterolu hamując reduktazę HMG-CoA, kluczowy enzym w biosyntezie cholesterolu. Wykazują aktywność przeciwnowotworową przeciwdziałając angiogenezie i proliferacji komórek, a także indukując apoptozę i wzmacniając układ odpornościowy. W stężeniach nanomolowych działają neuroprotekcynie, szczególnie chroniąc komórki nerwowe przed toksycznym działaniem glutamianu. Wykazują także działanie kardioprotekcyjne, a także antyosteoporotyczne.

W artykule przedstawione zostały najważniejsze aspekty działania biologicznego tokotrienoli, które przejawiają interesujące działanie prozdrowotne w aspekcie zarówno suplementacji, jaki potencjalnych zastosowań terapeutycznych.

Summary

Vitamin E is composed of eight compounds – tocopherols (four tocopherols and four tocotrienols), that reveal antioxidant activity of the most active and the most important representative: α -tocopherol. Until recently the scientific interest has been focused almost exclusively on α -tocopherol, that is preferentially retained in the organism, in which it

plays numerous functions: antioxidative, stabilizing and regulating structural and functional properties of molecular membranes as well as regulating activity of numerous enzymes. Other tocopherols and tocotrienols are fastly metabolized and excreted. For this reason they were regarded as redundant and the aspects of their biological activity were ignored. For last decades the interest in other tocochromanols has been increased, especially that in γ -tocopherol and tocotrienols, that show biological activity often not shared by α -tocopherol. Tocotrienols lower cholesterol level *via* inhibition of HMG-CoA reductase, the key enzyme in cholesterol biosynthesis. They show anticancer activity by counteracting angiogenesis and proliferation as well as by induction of apoptosis and improving of immunological functions. At nanomolar concentration they demonstrate neuroprotecting activity especially from glutamate-toxicity. They also show cardioprotective and antiosteoporotic action.

In the article the most important aspects of biological activity of tocotrienols are presented. They show many beneficial properties in aspects of supplementation and potential therapeutical application.

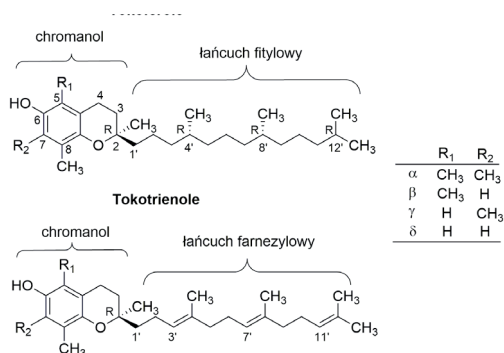
Wstęp

Witamina E jest wszechobecnym składnikiem lipidowych fragmentów błon komórkowych, a także lipoprotein. Mimo, że została odkryta ponad 90 lat temu jako czynnik niezbędny w procesie rozmnażania u szczurów, należy do najmniej poznanych spośród wszystkich witamin w aspekcie działania biologicznego [1]. Dotychczas nie zostały dokładnie zdefiniowane objawy niedoboru ani nie udało się wytworzyć eksperymentalnie stanu hipowitaminozy E u zwierząt doświadczalnych. Witamina E nie pełni roli kofaktora żadnego z enzymów, a jej deficyt powoduje znacznie szerszy zakres zaburzeń w organizmie niż w przypadku innych witamin.

Witaminę E stanowi grupa ośmiu tokochromanoli (witamerów) różniących się ilością i położeniem grup metylowych przy pierścieniu aromatycznym chromanolu (formy α -, β -, γ - i δ -) oraz lipofilowym łańcuchem w pozycji 2: fitylowym w tokoferolach lub farnezylowym w tokotrienolach (Rys. 1) [2]. Wszystkie naturalne tokoferole posiadają trzy centra stereogeniczne o konfiguracji R (2R,4'R,8'R), natomiast naturalne tokotrienole posiadają jedno centrum stereogeniczne (2R) oraz trzy wiązania podwójne o konfiguracji *trans*.

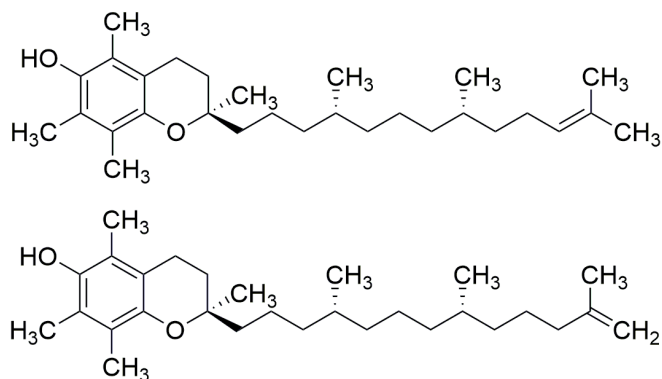
W roku 2000 wyizolowano z otrębów ryżowych dwa desmetylotokotrienole pozbawione grup metylowych przy pierścieniu aromatycznym chromanolu, a jeden z nich nie posiada także grupy metylowej w pozycji 2 (didesmetylotokotrienol) (Rys. 3) [6].

Tokotrienole – mniej znana strona witaminy E

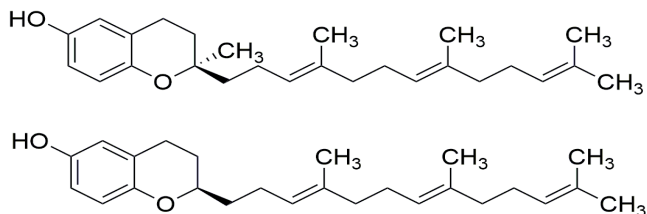


Rysunek 1. Budowa chemiczna tokoferoli i tokotrienoli.

Drugą grupę stanowią tokomonoenole (Rys. 2) wyizolowane z zimnowodnych organizmów morskich (kryl, ikra łososa, fitoplankton), oleju palmowego, z nasion dyni [3, 4, 5].

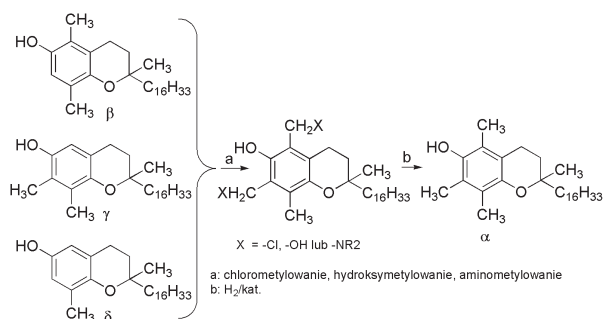


Rysunek 2. Struktury chemiczne tokomonoenoli



Rysunek 3. Struktury chemiczne desmetylo- i didesmetylotokotrienolu

Według powszechnie przyjętej definicji witamina E to grupa związków (witamerów) wykazujących aktywność najważniejszego i najaktywniejszego przedstawiciela: α -tokoferolu. Pośród opublikowanej dotychczas literatury na temat witaminy E, 95% dotyczy α -tokoferolu. Pozostałym tokochromanolom nie przypisywano większego znaczenia biologicznego. Z tego względu terminy: witamina E i α -tokoferol bywają często używane jako synonimy. Przed 1996 rokiem mieszaninę pozostałych tokoferoli pozyskiwanych z materiału roślinnego poddawano chemicznej transformacji do naturalnego RRR- α -tokoferolu (Rys. 4), który był wykorzystywany w suplementacji jako naturalny preparat witaminy E [7].



Rysunek 4. Chemiczna transformacja mieszaniny β -, γ - i δ -tokoferoli do α -tokoferolu

Od kilku dziesięcioleci uwaga badaczy zaczęła się kierować w stronę pozostałych tokochromanoli [8]. Okazało się, że inne tokoferole wykazują szereg właściwości, których nie przejawia α -tokoferol. Szczególnie dużym zainteresowaniem zaczęły cieszyć się tokotrienole, które bywają nazywane „witaminą E XXI wieku” [9]. Jednakże zaledwie 1% całej literatury o witaminie E dotyczy tokotrienoli. Wzrost zainteresowania tą grupą związków w ostatnich dziesięcioleciach ilustruje fakt, że wg bazy PubMed po roku 2000 opublikowano 2/3 wszystkich publikacji, jakie ukazały się dotychczas na temat tokotrienoli [10].

W porównaniu z tokoferolami, tokotrienole są znacznie słabiej rozpowszechnione w świecie roślin. Spośród 80 przebadanych roślin tylko 24 zawierają znaczące ilości tokotrienoli [11]. Głównym ich źródłem są nasiona zbóż (owies, jęczmień, ryż), a także olej palmowy i olej z otrąb ryżowych. Olej palmowy zawiera szczególnie duże ilości tokotrienoli (do 0,8 g/kg), głównie γ -tokotrienolu (46%) i α -tokotrienolu (22%) [12]. Zawartość tokotrienoli, a także α -tokoferolu w wybranych olejach zostały zestawione w Tabeli 1 [13, 14].

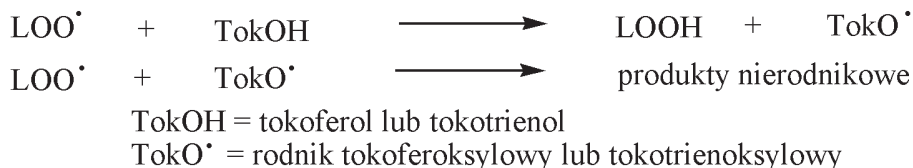
Tokotrienole – mniej znana strona witamin E

Tabela 1. Zawartość tokoferoli i tokotrienoli w wybranych surowcach (mg/100 g)

Źródło	Tokotrienole				Tokoferole
	α	β	γ	δ	α
	(mg/100g)				
Olej palmowy	14,6	3,2	29,7	8,0	15,0
Otręby ryżowe	23,6	-	34,9	-	32,4
Kiełki pszenicy	2,6	18,1	-	-	133,0
Orzech kokosowy	0,5	0,1	-	-	0,5
Soja	0,2	0,1	-	-	7,5
Oliwa	-	-	-	-	11,9

Tokotrienole występują zazwyczaj w olejach, w których dominują tokoferole. Wyjątkiem jest olej palmowy, w którym tokotrienole stanowią aż 70% ogólnej zawartości witaminy E [15]. Jedynym źródłem tokotrienoli nie zawierającym domieszki tokoferoli jest anatto – olej pozyskiwany z nasion arnoty właściwej, który zawiera 90% δ -tokotrienolu i 10% γ -tokoferolu [16, 17].

Zarówno tokoferole, jak i tokotrienole są uważane za najsilniejsze antyutleniacze funkcjonujące w podwójnych warstwach lipidowych błon komórkowych, chroniące je przed destrukcyjnym działaniem wolnych rodników. Ich aktywność polega na przerywaniu reakcji wolnorodnikowych na etapie propagacji podczas procesu peroksydacji lipidów.



Witamina E funkcjonuje *in vivo* jako silny zmiatacz rodników nadtlennokowych „LOO”. Rodniki nadtlennokowe reagują ponad 1000 razy szybciej

z α -tokoferolem niż z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi. W badaniach aktywności antyrodnikowej α -tokoferol i α -tokotrienol wykazują w testach prowadzonych w roztworach heksanowych jednakową aktywność, natomiast w liposomach aktywność α -tokotrienolu jest 1,5-krotnie wyższa w porównaniu z α -tokoferolem [18]. W mikrosomach wątroby szczura, w której peroksydacja lipidów była indukowana układem Fe(II) + NADPH aktywność ta była nawet 40-krotnie wyższa.

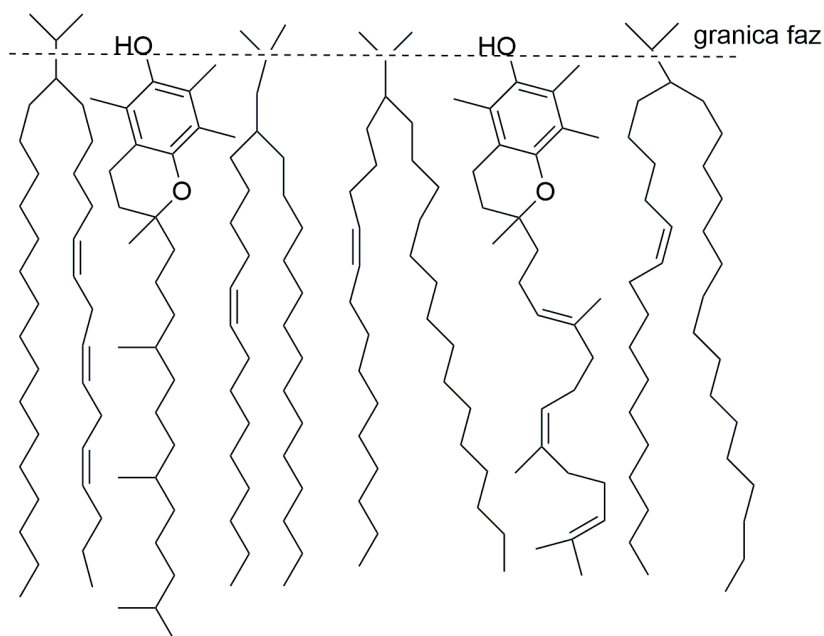
Badania wykazały, że tokotrienole są skuteczniejsze w zapobieganiu i hamowaniu peroksydacji lipidów [19]. Właściwość ta związana jest z obecnością w cząsteczce tokotrienolu potrójnie nienasyconego łańcucha farnezylowego, który zapewnia cząsteczce antyutleniaacza łatwiejsze wbudowywanie się, bardziej równomierne rozmieszczenie oraz lepszą penetrację błon komórkowych [20]. Należy podkreślić, że skuteczność zmiatania wolnych rodników w błonach jest bardziej uzależniona od mobilności antyutleniaacza i jego lokalizacji niż reaktywności chemicznej [18, 21].

Bardzo ważnym aspektem aktywności witaminy E jest regulacja właściwości strukturalno-funkcjonalnych błon komórkowych przez nadawanie im odpowiedniej trwałości, płynności i przepuszczalności. α -Tokoferol wchodzi w skład mikrodomen (raftów) w podwójnych warstwach fosfolipidowych związanych z tzw. heterogenicznością lateralną, natomiast α -tokotrienol jest rozmieszczony w błonach bardziej równomiernie [22]. Badania za pomocą NMR wskazują, że α -tokotrienol jest ulokowany bliżej powierzchni błony niż α -tokoferol, co może ułatwiać regenerację tokotrienolu z rodników tokotrienoksylowych na granicy faz w wyniku oddziaływania z innymi koantyoksydantami w fazie wodnej (np. kwas askorbinowy, glutation) [20]. Farnezyłowy łańcuch α -tokotrienolu jest obdarzony większą gęstością elektronową (wiązania podwójne) i jest krótszy w porównaniu z łańcuchem fitylowym α -tokoferolu. Powoduje to silniejszy efekt penetracji oraz większy wpływ na trójwymiarową strukturę błony, a także wywiera silniejszy efekt nieuporządkowania molekularnego, prawdopodobnie zwiększający oddziaływanie z rodnikami lipidowymi [18, 23].

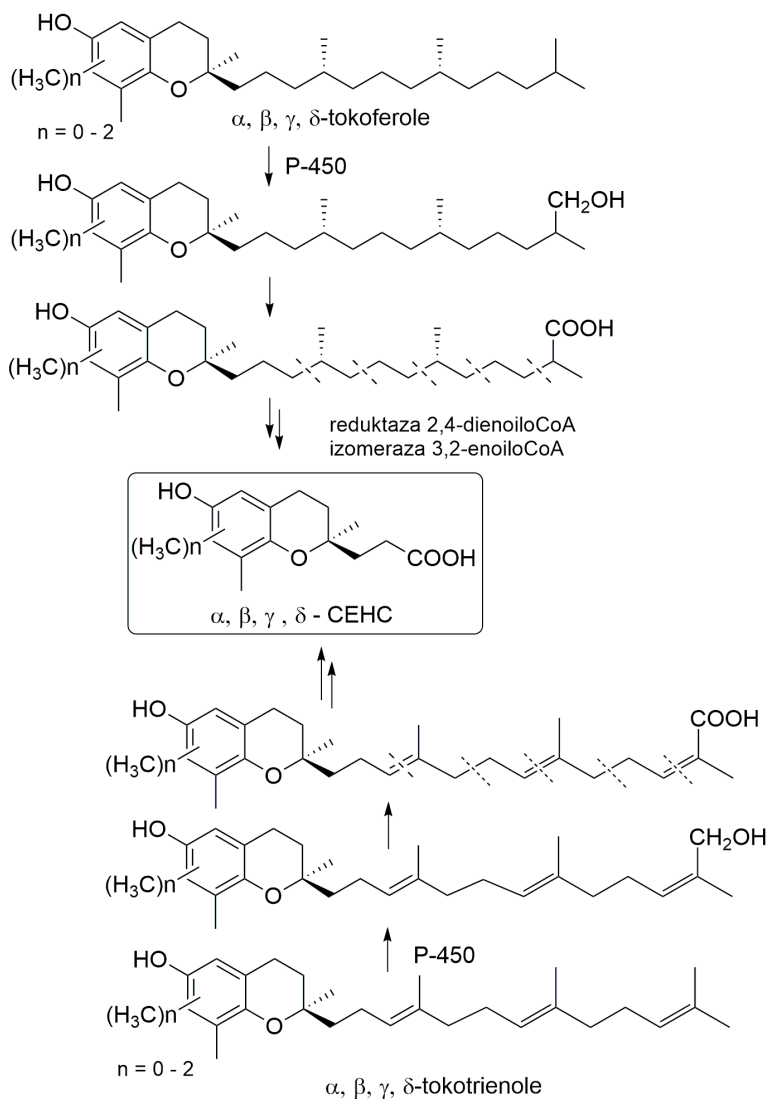
Witamina E jest przyswajana przez człowieka w ilości 20–70% zawartości w pożywieniu. W jelicie cienkim, ze zemułgowanej treści pokarmowej jest wchłaniana wraz z tłuszczami i w postaci chylomikronów dalej transportowana przez limfę do układu krwionośnego. W wyniku katabolizmu chylomikronów przy współdziałaniu lipaz lipoproteinowych, tokoferole i tokotrienole są częściowo uwalniane i transportowane do tkanek i komórek w mięśniach, szpiku, tkanki tłuszczowej, skóry oraz prawdopodobnie mó-

Tokotrienole – mniej znana strona witaminy E

zgu. Pozostała ilość, zawarta w tzw. remnantach, dociera do wątroby, gdzie α -tokoferol jest preferencyjnie wiązany przez białko α -TTP (*ang.* *α -Tocopherol Transporting Protein*) i przez krew we frakcji VLDL jest dostarczany do komórek (do błon komórkowych oraz organelli subkomórkowych) [24, 25]. Nadmiar RRR- α -tokoferolu, a także innych tokochromanoli, jest metabolizowany przez cytochrom P-450 (CYP4F2) i wydalany [26, 27]. Zarówno tokoferole, jak i tokotrienole są metabolizowane do identycznych metabolitów: α -, β -, γ - i δ -CEHC (karboksyetylochromanole) i wydalane (Rys. 6). Dzięki temu organizm utrzymuje właściwy poziom RRR- α -tokoferolu (20–30 μ M) poprzez jego selektywną retencję oraz specyficzny metabolizm pozostałych przedstawicieli witaminy E, które mogą być rozpoznawane jako „obce”. Proces ten jest związany z powinowactwem danego tokochromanolu do α -TTP, które przedstawia się następująco: RRR- α -tokoferol 100%, β -tokoferol 38%, γ -tokoferol 9%, δ -tokoferol 2%, α -tokotrienol 12% [28]. Z uwagi na przyspieszony metabolizm (większe powinowactwo do cytochromu CYP 4F2 [29]) czas półtrwania tokotrienoli w organizmie jest znacznie krótszy i wynosi dla α -, γ - i δ -tokotrienolu odpowiednio: 2,3, 4,4 i 4,3 godziny, podczas gdy dla α -tokoferolu wynosi 20 godzin [9].



Rysunek 5. Struktura błony z wbudowanym α -tokoferolem i α -tokotrienolem



Rysunek 6. Metabolizm tokoferoli i tokotrienoli

Metabolity witaminy E przejawiają także interesującą aktywność biologiczną [30, 31, 32]. Przykładowo, krótkołańcuchowy metabolit γ -tokoferolu, a także γ -tokotrienolu: γ -CEHC (zwany także LLU- α) hamuje produkcję prostaglandyny PGE2 poprzez inhibicję cyklooksygenazy-2, enzymu kluczowego w stanach zapalnych [33]. Metabolit ten wykazuje również aktywność natriuretyczną [34].

Dystrybucja poszczególnych tokochromanoli jest zróżnicowana w zależności od rodzaju tkanki. W skórze myszy karmionych olejem palmowym, do 15% całkowitej zawartości witaminy E stanowią tokotrienole, podczas gdy w mózgu występuje niemal wyłącznie α -tokoferol [35, 36]. Najwięcej tokotrienoli kumulowało się w tkance tłuszczowej. Według Sen i wsp. podawanie frakcji oleju bogatej w tokotrienole (tzw. TRF-*tocotrienol rich fraction*) powoduje wzrost stężenia tokotrienoli także w mózgu [37].

Niższy poziom tokotrienoli w organizmie wynika z kilku faktów. Po pierwsze, niska zawartość w pożywieniu z uwagi na uboższe źródła w pokarmie roślinnym. Dzienna porcja tokotrienoli, spożywana przez Japończyków, wynosi zaledwie ok. 2 mg [38]. Po drugie, powinowactwo α -tokotrienolu wobec białka transportującego α -TTP jest ok. 8,5-krotnie niższe niż α -tokoferolu [28]. Po trzecie, powinowactwo α -tokotrienolu do cytochromu P-450 4F2 jest wyższe niż α -tokoferolu, co jest związane z jego szybszym metabolizmem [29]. I po czwarte, tokotrienole są słabiej wchłaniane z przewodu pokarmowego [39].

Ogromne zainteresowanie tokotrienolami w ostatnich latach zostało wywołane bardzo interesującymi właściwościami biologicznymi, których nie wykazuje α -tokoferol. Maksymalne stężenie α -tokotrienolu u osobników suplementowanych wynosi średnio: 3 μM w osoczu krwi, 1,7 μM w lipoproteinach LDL, 0,9 μM w trójglicerydowej frakcji lipoproteinowej oraz 0,5 μM we frakcji HDL [40]. Mikromolowe stężenia tokotrienolu hamują aktywność reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutaroilo koenzymu A (reduktaza HMG-CoA), enzymu wątrobowego odgrywającego kluczową rolę w biosyntezie cholesterolu [41, 42, 43]. Aktywność ta jest związana z działaniem antyhipercholesterolemicznym [44], a także przeciwnowotworowym [45]. Poszczególne tokotrienole wykazują aktywność obniżającą poziom cholesterolu w następującej kolejności: δ - > γ - > α - > β - [41].

Tokotrienole przejawiają aktywność przeciwnowotworową, co jest związane z obecnością poliizoprenowego łańcucha w cząsteczce. Izoprenoidy, w tym tokotrienole, powodują zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G_1 i apoptozę w ludzkich i mysich komórkach nowotworowych [46, 47]. Aktywność antyproliferacyjną w stężeniach mikromolowych zbadano na wielu rodzajach komórek nowotworowych: piersi, okrężnicy, wątroby, płuc, żołądka, skóry, trzustki i prostaty [9, 48]. Stwierdzono, że tokotrienole blokują angiogenezę w komórkach nowotworowych poprzez regulację sygnalizacji czynnika wzrostu w komórkach śródbłonna [49]. Zwiększają także system odpornościowy i hamują migrację komórek nowotworowych [50]. γ - i δ -Tokotrienole

przejawiają tendencję do kumulacji w tkance nowotworowej, co ma istotne znaczenie dla ich aktywności przeciwnowotworowej [51]. Podawanie frakcji TRF może selektywnie chronić zdrowe komórki nabłonka prostaty [52]. Spośród wszystkich tokotrienoli, najsilniejsze działanie wykazuje δ -tokotrienol [53]. Podawany doustnie znacznie podwyższa jego stężenie w nowotworze trzustki u myszy i hamuje jego wzrost [54].

Witamina E ma zasadnicze znaczenie dla normalnego funkcjonowania systemu nerwowego [55, 56]. Z powodu wysokiej zawartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (20:4, 22:6), dużego zużycia tlenu oraz niedoboru niektórych enzymów antyoksydacyjnych, mózg jest szczególnie wrażliwy na destrukcyjne działanie wolnych rodników. Sen i wsp. zaobserwowali, że nawet śladowe ilości α -tokotrienolu przejawiają właściwości neuroprotektoryjne. Suplementacja preparatami TRF u kobiet w ciąży powoduje wzrost stężenia α -tokoferolu i α -tokotrienolu w mózgu matki odpowiednio 0,1 oraz 5-krotnie, natomiast w mózgu płodu zawartość α -tokotrienolu wzrasta ponad 20-krotnie [57]. α -Tokotrienol, a nie α -tokoferol, w stężeniach nanomolowych zapobiega śmierci komórek neuronowych, wywoływanej przez glutaminian [58]. Ponadto α -tokotrienol wykazuje silne właściwości regulujące transdukcję sygnałów, które odpowiadają za funkcje neuroprotektoryjne. W stężeniach nanomolowych także zapobiega neurodegeneracji związanej z udarem [59].

Tokotrienole silniej niż tokoferole zapobiegają chorobom układu sercowo-naczyniowego [60]. Suplementacja preparatami doustnymi zapobiega udarom [61].

Tokotrienole są znacznie skuteczniejsze niż tokoferole w przeciwdziałaniu stresowi oksydacyjnemu w skórze ekspozowanej na promieniowanie UV oraz światło słoneczne [62]. Shibata i wsp. stwierdzili, że bezwłose myszy karmione dietą zawierającą otręby ryżowe zgromadziły w skórze 90% γ -tokotrienolu. Interesujący jest fakt, że obecność α -tokoferolu w pożywieniu obniża poziom przyswojonego α -tokotrienolu, natomiast nie obniża poziomu γ -tokotrienolu [63].

Tokotrienole pochodzące z anatto (wyłącznie formy δ - i γ), podawane w ilości 60 mg dziennie, zapobiegają osteoporozie związanej z niedoborem testosteronu [64]. Należy zauważyć, że zastosowanie preparatu witaminy E zawierającego także α -tokoferol, np. z oleju palmowego, zmniejsza skuteczność działania antyosteoporotycznego, wywołanego działaniem tokotrienolu. Efekt ten jest powodowany obniżoną biodostępnością tokotrienoli w obecności α -tokoferolu [65].

Zakres badań nad witaminą E w ostatnich dziesięcioleciach znacznie się poszerzył. Zainteresowania badaczy z różnych dziedzin w znacznym stop-

niu przesunęły się z α -tokoferolu w kierunku pozostałych tokochromanoli, szczególnie γ -tokoferolu i tokotrienoli. Ich działanie prozdrowotne stwarza duże możliwości w profilaktyce, a także terapii wielu chorób cywilizacyjnych, takich jak nowotwory, choroby neurodegeneracyjne czy choroby układu sercowo-naczyniowego.

Podsumowanie

Witamina E to grupa ośmiu tokochromanoli, wykazujących działanie najaktywniejszego przedstawiciela: α -tokoferolu. Dotychczas uwaga badaczy skupiała się głównie na α -tokoferolu, natomiast pozostałym tokoferolom oraz tokotrienolom nie przypisywano większego znaczenia. Ich poziom w organizmie jest niski z uwagi na mniejszą przyswajalność i przyspieszony metabolizm. Od kilku dziesięcioleci wzrasta zainteresowanie tokotrienolami, które wykazują wiele właściwości biologicznych, których nie przejawia α -tokoferol. Związki te wykazują m.in. aktywność neuroprotekcyjną, antynowotworową, antyhipercholesterolemiczną itp. Zakres badań nad tą grupą związków coraz bardziej się poszerza z uwagi na ich potencjalne zastosowanie zarówno w profilaktyce, jak i w terapii licznych chorób.

Literatura

- [1] Evans H.M., Bishop K.S., On the existence of the hitherto unrecognized dietary factor essentials for reproduction, *Science*, 1922, 56, s. 650–651.
- [2] Azzi A., Stocker A., Vitamin E: non-antioxidant roles, *Progress in Lipid Research*. 2000, 39, s. 231–255.
- [3] Yamamoto Y., Fujisawa A., Hara A., Dunlap W.C., An unusual vitamin E constituent (-tocomonoenol) provides enhanced antioxidant protection in marine organisms adapted to cold-water environments, *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 2001, 98, s. 13144–13148.
- [4] Shen Y., Lebold K., Lansky E.P., Traber M.G., Nevo E., ‘Tocol-omic’ Diversity in Wild Barley, *Short Communication, Chemistry and Biodiversity*, 2011, 8, s. 2322–2330.
- [5] Butinar B., Bucar-Miclavic M., Mariani C., Raspor P., New vitamin E isomers (gammatocomonoenol and alpha-tocomonoenol) in seeds, roasted seeds and roasted seed oil from the Slovenian pumpkin variety ‘Slovenska golica’, *Food Chemistry*, 2011, 128, s. 505–512.
- [6] Qureschi A.A., Mo H., Packer L., Peterson D.M., Isolation and identification of novel tocotrienols from rice bran with hypocholesterolemic, antioxidant, and antitumor properties, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2000, 48, s. 3130–3140.
- [7] Netscher T., Synthesis and production of vitamin E. „Lipids synthesis and Manufacture” (F.D.Gunstone Ed.), Shifield Academic Press Ltd., Shifield UK, s. 250–267.
- [8] Saldeen K., Saldeen T., Importance of tocopherols beyond α -tocopherol: evidence

- from animal and human studies, *Nutrition Research*, 2005, 25, s. 877–889.
- [9] Aggarwal B.B., Sundaram Ch., Prasad S., Kannappan R. Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: its potential against cancer and other diseases, *Biochemical Pharmacology*, 2010, 80, s. 1613–1631.
- [10] Sen C.K., Khanna S., Rink C., Roy S., Tocotrienols: the emerging face of natural vitamin E, *Vitamins and Hormones*, 2007, 76, s. 203–261.
- [11] Horvath G., Wessjohann L., Bigirimana J., Jansen M., Guisez Y., Caubergs R., Horemans N., Differential distribution of tocopherols and tocotrienols in photosynthetic and non-photosynthetic tissues, *Phytochemistry*, 2006, 67, s. 1185–1195.
- [12] Vasanthi H.R., Parameswar R.P., Das D.K., Sundram K., Gapor A., Lipid-lowering property of tocotrienols in cardioprotection, *Lipid Technology*, 1992, 4, s. 137–141.
- [13] Shepard A.J., Pennington J.A.T., Weihrauch J.L., Analysis and distribution of vitamin E in vegetable oils and foods, Packer L., Fuchs J. eds. *Vitamin E in Health and Disease*, 1993, s. 9–31, Marcell Dekker, Inc. New York NY.
- [14] Ong A.S.H., Natural sources of tocotrienols, Packer L., Fuchs J. eds., *Vitamin E in Health and Disease*, 1993, s. 3–8. Marcell Dekker, Inc., New York, NY.
- [15] Sundram K., Sambathamurti R., Tan Y.A., Palm fruit chemistry and nutrition, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2003, 12, s. 355–362.
- [16] Frega N., Mozzon M., Bocci F., Identification and estimation of tocotrienols in the anatto lipid fraction by gas chromatography-mass spectrometry, *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 1998, 75, s. 1723–1727.
- [17] Tan B., Tocotrienols: the New Vitamin E. Spacedocnet, www.spacedocnet.net. 2010.
- [18] Serbinova E., Kagan V., Han D., Packer L., Free radical and intramembrane mobility in the antioxidant properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol, *Free Radical Biology and Medicine*, 1991, 10, s. 263–275.
- [19] Suarna C., Hood R.L., Dean R.T., Stocker R., Comparative antioxidant activity of tocotrienols and other natural lipid soluble antioxidants in homogenous system, and in rat and human lipoprotein, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1993, 1166, s. 163–170.
- [20] Packer L., Weber S.U., Rimbach G., Molecular Aspects of α -Tocotrienol Antioxidant Action of Cell Signalling, *Journal of Nutrition*, 2001, 131, s. 369–373.
- [21] Yoshida Y., Saito Y., Jones L.S., Shigeri Y., Chemical Reactivities and Physical Effects in Comparison between Tocopherols and Tocotrienols: Physiological Significance and Prospects as Antioxidants, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2007, 104, s. 439–445.
- [22] Jacobson K., Mouritsen O.G., Andersen R.G.W., Lipid rafts: at a crossroad between cell biology and physics, *Nature Cell Biology*, 2007, 9, s. 7–13.
- [23] Suzuki Y.J., Tsuchiya M., Wassal S.R., Choo Y.M., Govil G., Kagan V.E., Packer L., Structural and dynamic membrane properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol: implication to the molecular mechanism of their antioxidant potency, *Biochemistry*, 1993, 32, s. 10692–10699.
- [24] Zingg J.M., Azzi A., Non-antioxidant activities of vitamin E, *Current Medicinal Chemistry*, 2004, 11, s. 1113–1133.
- [25] Lemaire-Awing S., Desrumaux C., Neel D., Lagrost L., Vitamin E transport, membrane incorporation and cell metabolism: Is α -tocopherol in lipid rafts an oar in the lifeboat?, *Molecular Nutrition and Food Research*, 2010, 54, s. 631–640.
- [26] Stocker A., Molecular mechanisms of vitamin E transport, *Annals of the New York*

Tokotrienole – mniej znana strona witaminy E

Academy of Sciences, 2004, 1031, s. 44–59.

- [27] Jiang Q., Natural forms of vitamin E: metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy, *Free Radical Biology and Medicine*, 2014, 72, s. 76–90.
- [28] Hosomi A., Arita M., Sato Y., Kiyose C., Ueda T., Igarashi O., Arai H., Inoue K., Affinity for α -tocopherol transfer protein as a determinant of the biological activities of vitamin E analogs, *FEBS Letters*, 1997, 409, s. 105–108.
- [29] Sontag T.J., Parker R.S., Influence of major structural features of tocopherols and tocotrienols on their omega-oxidation by tocopherol-omega-hydroxylase, *Journal of Lipid Research*, 2007, 48, s. 789–800.
- [30] Grammas P., Hamdheydari L., Benaksas E.J., Mou S., Pye Q., Wechter W.J., Floyd R., Stewart C., Hensley K., Anti-inflammatory effects of tocopherol metabolites, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2004, 319, s. 1047–1054.
- [31] Jiang Q., Jin X., Lill M.A., Danielson M.L., Freiser H., Huang J., Long-chain carboxychromanols, metabolites of vitamin E, are potent inhibitors of cyclooxygenases., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105, s. 20464–20469.
- [32] Wallert M., Mosig S., Rennert K., Funke H., Ristow M., Pellegrino R.M., Cruciani G., Galli F., Lorkowski S., Birringer M., Long-chain metabolites of α -tocopherol occur in human serum and inhibit macrophage foam cell formation in vitro, *Free Radical Biology and Medicine*, 2014, 68, s. 43–51.
- [33] Jiang Q., Elson-Schwab I., Courtemanche C., Ames B.N., Gamma-tocopherol and its major metabolite, in contrast to alpha-tocopherol, inhibit cyclooxygenase activity in macrophages and epithelial cells, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000, 97, s. 11494–11499.
- [34] Wechter W.J., Kantoci D., Murray Jr, E.D., D'Amico D.C., Jung M.E. Wang W.H., Kantoci D., Wechter W.J., Murray Jr., E.D., Dewind S.A., Borchardt D. Saeed I., Khan S.I., Endogenous natriuretic factors 6: the stereochemistry of a natriuretic gamma-tocopherol metabolite LLU-alpha, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1997, 282, s. 648–656.
- [35] Hayes K.C., Pronczuk A., Liang J.S., Differences in the plasma transport and tissue concentration of tocopherols and tocotrienols: observations in human and hamsters., *Proceedings of Society Experimental Biology and Medicine*, 1993, 2002, s. 353–359.
- [36] Podda M., Weber C., Traber M.G., Packer L. Simultaneous determination of tissue tocopherols, tocotrienols, ubiquinol, and ubiquinones, *Journal of Lipid Research*, 1996, 37, s. 893–901.
- [37] Sen C.K., Khanna S., Roy S., Tocotrienols: vitamin E beyond tocopherols, *Life Sciences*, 2006, 78, s. 2088–2098.
- [38] Sookwong P., Nakagawa K., Yamaguchi Y., Miyazawa T., Kato S., Kimura F., Miyazawa T., Tocotrienol Distribution in Foods: Estimation of daily Tocotrienol Intake of Japanese Population, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2010, 58, s. 3350–3355.
- [39] Ikeda S., Uchida T., Ichikawa T., Watanabe T., Uekaji Y., Nakata D., Terao K., Yano T., Complexation of Tocotrienol with γ -cyclodextrin Enhances Intestinal Absorption of Tocotrienol in Rats, *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 2010, 74, s. 1452–1457.
- [40] Khosla P., Patel V., Whinter J., Rakhkovskaya M., Roy S., Sen C.K., Postprandial levels of the natural vitamin E tocotrienol in human circulation, *Antioxidants and Redox Signaling*, 2006, 8, s. 1059–1068.

- [41] Parker R.A., Pearce B.C., Clark R.W., Gordon D.A., Wright J.J., Tocotrienols regulate cholesterol production in mammalian cells by post-transcriptional suppression of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, *Journal of Biological Chemistry*, 1993, 268, s. 11230–11238.
- [42] Pearce B.C., Parker R.A., Deason M.E., Dischino D.D., Gillespie E., Qureshi A.A., Volk K., Wright J.J., Inhibitors of cholesterol biosynthesis. 2. Hypocholesterolemic and antioxidant activities of benzopyran and tetrahydronaphthalene analogues of the tocotrienols, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1994, 37, s. 526–541.
- [43] Pearce B.C., Parker R.A., Deason M.E., Qureshi A.A., Wright J.J., Hypocholesterolemic activity of synthetic and natural tocotrienols, *Journal of Medicinal Chemistry*, 1992, 35, s. 3595–3606.
- [44] Qureschi A.A., Sami S.A., Salser W.A., Khan F.A. Dose-dependent suppression of serum cholesterol by tocotrienol-rich fraction (TRF25) of rice bran in hypercholesterolemic humans, *Atherosclerosis*, 2002, 161, s. 199–207.
- [45] Elson C.E., Qureshi A.A., Coupling of cholesterol- and tumor-suppressive action of palm oil to the impact of its minor constituent of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity, *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 1995, 52, s. 205–207.
- [46] Yu W., Simmons-Menchaca M., Gapor A., Sanders B.G., Kline K., Induction of apoptosis in human breast cancer cells by tocopherols and tocotrienols, *Nutrition and Cancer*, 1999, 33, s. 26–32.
- [47] Thierault A., Chao J.T., Wang Q., Gapor A., Adeli K., Tocotrienol: a review of its therapeutic potential, *Clinical Biochemistry*, 1999, 32, s. 309–319.
- [48] Sigounas G., Anagnostou A., Steiner M., DL-Alpha-tocopherol induces apoptosis in erytroleukemia, prostate, and breast cancer cells, *Nutrition Research*, 1997, 28, s. 30–35.
- [49] Miyazawa T., Shibata A., Sookwong P., Kawakami Y., Eitsuka T., Asai A., Oikawa S., Nakagawa K., Antiangiogenic and anticancer potential of unsaturated vitamin E (tocotrienol), *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2009, 20, s. 79–86.
- [50] Kashiwagi K., Harada K., Yano Y., Kumadaki Y., Hagiwara K., Takebayashi J., Kido W., Virgona N., Yano T., A redox-silent analogue of tocopherol inhibits hypoxic adaptation of lung cancer cells, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 365, s. 875–881.
- [51] Hiura Y., Tachibana H., Arakawa R., Aoyama N., Okabe M., Sakai M., Yama K., Specific accumulation of γ - and δ -tocotrienols in tumor and their antitumor effect in vivo, *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2009, 20, s. 607–613.
- [52] Yap W.N., Chang P.N., Han H.Y., Lee D.T., Ling M.T., Wong Y.C., Yap Y.L., Gamma-tocotrienol suppresses prostate cancer cell proliferation and invasion through multiple-signalling pathways, *British Journal of Cancer*, 2008, 9, s. 1832–1841.
- [53] Husain K., Francois R.A., Yamauchi T., Perez M., Sebt S.M., Malafa M.P., Vitamin E delta-tocotrienol augments the antitumor activity of gentacibine and suppression constitutive NF-kappaB activation in pancreas cancer, *Molecular Cancer Therapeutics*, 2011, 10, s. 2363–2372.
- [54] Husain K., Francois R.A., Hutchinson S.Z., Neuger A.M., Lush R., Coppola D. Sebt S., Malafa M.P., Vitamin E δ -Tocotrienol Levels in Tumor and Pancreatic Tissue of Mice after Oral Administration, *Pharmacology*, 2009, 83, s. 157–163

Tokotrienole – mniej znana strona witaminy E

- [55] Muller D.P., Goss-Sampson M.A., Role of vitamin E in neural tissue, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1989, 570, s. 146–155.
- [56] Muller D.P., Goss-Sampson M.A., Neurochemical, neurophysiological, and neuropathological studies in vitamin E deficiency, *Critical Reviews in Neurobiology*, 1990, 5, s. 239–263.
- [57] Sen C.K., Khanna S., Roy S., Tocotrienol. The Natural Vitamin E to Defend the Nervous System?, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004, 1031, s. 127–142.
- [58] Khanna Roy S., Ryu H., Bahadduri P., Swaan P.W., Ratan R.R., Sen C.K., Molecular basis of vitamin E action: tocotrienol modulates 12-lipoxygenase, a key mediator of glutamate induced neurodegeneration, *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278, s. 43508–43515.
- [59] Sen C.K., Khanna S., Roy S., Pocker L., Molecular basis of vitamin E action. Tocotrienol potently inhibits glutamate-induced pp60(c-Src) kinase activation and death of HT-4 neuronal cells, *Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275, s. 13049–13055.
- [60] Prothi S., Allison T.G., Hensrod D.D., Vitamin E supplementation in the prevention of coronary heart disease, *Mayo Clinic Proceedings*, 2001, 76, s. 1131–1136.
- [61] Khanna S., Roy S., Slivka A., Craft T.K., Chaki S., Rink C., et. al. Neuroprotective properties of the natural vitamin E alpha-tocotrienol, *Stroke*, 2005, 36, s. 2258–2264.
- [62] Weber C., Podda M., Rallis M., Thiele J.J., Traber M.G., Packer L., Efficacy of topically applied tocopherol and tocotrienols in protection of marine skin from oxidative damage induced by UV-irradiation, *Free Radical Biology and Medicine*, 1997, 22, s. 761–769.
- [63] Ikeda S., Tohyama T., Yoshimura H., Hamamura K., Abe K., Yamashita K., Dietary α -tocopherol decreases α -tocotrienol but not γ -tocopherol concentration in rats, *Journal of Nutrition*, 2003, 133, s. 428–434.
- [64] Chin K.Y., Abdul Majeed S., Fozi N.F.M., Ima-Nirwana S. Annatto, Tocotrienol Improves Indices of Bone Static Histomorphometry in Osteoporosis Due to Testosterone Deficiency in Rats, *Nutrients*, 2014, 6, s. 4974–4983.
- [64] Chin K.Y., Ima-Nirwana S., The effects of alpha-tocopherol on bone: A double-edged sword?, *Nutrients*, 2014, 6, s. 1424–1441.

Do cytowania:

Witkowski S., Tokotrienole – mniej znana strona witaminy E, *Herbalism*, 2016, 1 (2), s. 7–21.