

MEKANISME KERJA DAN FUNGSI HAYATI VITAMIN E PADA TUMBUHAN DAN MAMALIA

Sabrina Aprilisa Martha¹, Ferry F. Karwur², Ferdy S. Rondonuwu³

^{1,2,3}Magister Biologi Universitas Kristen Satya Wacana,

Jl. Diponegoro 52-60, Salatiga – Jawa Tengah

E-mail: sabrinamartha@gmail.com

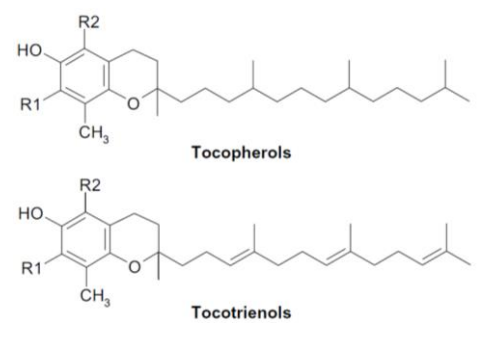
ABSTRAK

Vitamin E ditemukan oleh Evans dan Bishop pada tahun 1922 sebagai nutrisi penting dalam fungsi reproduksi mamalia. Kemudian ditemukan kembali pada tahun 1950 oleh Klaus Schwarz dalam konteks sistem antioksidan seluler (bersama asam amino dan selenium). Vitamin E yang meliputi tokoferol dan tokotrienol, merupakan molekul larut lemak yang memainkan peran penting dalam kesehatan mamalia, namun hingga saat ini, pemahaman mengenai mekanisme kerja dan fungsi hayatnya masih terbatas. Vitamin E hanya disintesis oleh organisme fotosintetik, salah satunya tumbuhan hijau. Kajian ilmiah ini mengupas fungsi hayati vitamin E pada tumbuhan serta perannya pada mamalia (meliputi peran baru di luar antioksidan), didasarkan pada aspek ekofisiologis. Vitamin E pada tumbuhan diketahui memiliki peran sebagai pelindung tilakoid dari cekaman oksidatif, serta sebagai antioksidan dalam respon pertahanan fotosintesis. Hal ini serupa dengan peran pada hewan, bahwa vitamin E mencegah terjadinya penyakit kronis, terutama yang terkait komponen cekaman oksidatif: penyakit jantung, aterosklerosis, dan kanker. Melalui kajian ilmiah secara komprehensif dan mendalam ini, ditemukan beberapa fungsi vitamin E di luar fungsi spesifiknya sebagai antioksidan pada tumbuhan maupun mamalia, terutama peran penting yang ditemukan pada tokotrienol. Vitamin E mencegah peroksidasi lipid selama masa dormansi benih, perkecambahan, dan perkembangan awal benih (pada tumbuhan), memiliki peran dalam 'cell signaling', daya proteksi DNA, lemak, protein, dan berperan dalam respon imun (pada mamalia). Tokotrienol, sebagai salah satu jenis vitamin E, perlu mendapatkan perhatian lebih karena memiliki fungsi anti-oksidatif, anti-hiperkolesterolemik, anti-angiogenik, dan neuroprotektif yang berbeda dengan tokoferol. Penelitian tambahan diperlukan untuk menentukan situs intraseluler spesifik yang mempengaruhi fungsi tokotrienol untuk sepenuhnya memahami mekanisme efek anti-kanker dan apoptosis. Selain itu, nilai potensi senyawa ini sebagai agen kemoterapi dalam pencegahan dan pengobatan berbagai kanker perlu diteliti lebih lanjut.

Kata kunci: Vitamin E, Fungsi Hayati, Tumbuhan, Mamalia

PENDAHULUAN

Vitamin E pertama kali ditemukan oleh Evans dan Bishop pada tahun 1922 sebagai nutrisi yang esensial dalam fungsi reproduksi. Pada tahun 1950, Klaus Schwarz menempatkan vitamin E sebagai salah satu faktor dalam konteks sistem antioksidan seluler, bersama asam amino sulfur dan selenium. Relevansi vitamin E dalam hubungannya dengan mamalia sulit dibuktikan hingga pada akhir tahun 1950, Denham Harman mengemukakan teori radikal bebas terkait proses penuaan dan peroksidasi lipid. Teori ini merupakan konsep awal mengenai stres oksidatif dan peran penting vitamin E sebagai antioksidan dalam sistem hayati. Vitamin E terdiri dari dua grup: tokoferol dan tokotrienol, keduanya disebut tokokromanol. Peran tokokromanol telah banyak dikaji pada tumbuhan dan mamalia, namun mekanisme kerja dan fungsi hayatnya belum terkaji mendalam. Tokokromanol terdiri dari struktur cincin kromanol dan rantai cabang poliprenil yang jenuh (pada tokoferol) dan 3 ikatan ganda tak jenuh (pada tokotrienol) (Gambar 1).



R1	R2	Tipe
CH ₃	CH ₃	α
H	CH ₃	β
CH ₃	H	γ
H	H	δ



Gambar 1. Struktur Tokoferol dan Tokotrienol. Jumlah dan posisi grup metil pada cincin kromanol α -, β -, γ -, dan δ tertera pada tabel (Sumber: Vasanthi *et al.*, 2012)

Dua sub grup dari tokokromanol dapat diklasifikasikan menjadi isomer yang berbeda, yaitu α -, β -, γ -, dan δ - tergantung pada jumlah dan posisi grup metil pada cincin kromanol. Tingkat kejenuhan rantai dan metilasi cincin kromanol merupakan hal kritis yang menentukan biopotensi vitamin E. Tokotrienol yang memiliki 3 ikatan ganda dan rantai cabang tak jenuh bersifat lebih stabil dan mudah mengakses lapisan asam lemak jenuh pada membran sel, serta secara signifikan lebih potensial dibandingkan tokoferol pada sebagian besar peran hayati. Untuk menganalisis dua sub grup vitamin E tersebut, maka kajian ilmiah ini membahas mekanisme kerja sekaligus fungsi hayatinya pada tumbuhan dan mamalia (tidak hanya sebagai antioksidan, namun juga fungsi baru yang dapat ditemukan). Fungsi penting ini dikaji dalam hubungannya dengan defisiensi vitamin E, metabolisme, evolusi, dan ekofisiologi.

PEMBAHASAN

1. Fungsi Hayati Vitamin E pada Tumbuhan

Vitamin E hanya disintesis oleh organisme fotosintetik, serta memiliki fungsi antioksidan yang serupa pada tumbuhan maupun pada mamalia. Hal ini sangat relevan dengan perspektif evolusioner berdasarkan penelitian terhadap 266 spesies. Vitamin E tersebar pada bagian yang berbeda pada tumbuhan, misalnya tokoferol terkandung pada kloroplas, vakuola, nukleus dari daun jawawut, serta mitokondria pada alga hijau. Salah satu isomer tokoferol, yaitu α -T ditemukan dominan pada daun, sedangkan bagian lain, seperti biji, bunga, dan akar, dominan mengandung γ -T. Pada plastid, tokoferol terkandung pada lapisan selubung luar dan membran tilakoid yang merupakan permukaan polar kromanol hidrofilik. Kandungan tokoferol pada jaringan tumbuhan lebih tinggi jika dibandingkan tokotrienol. Tokotrienol terletak pada jaringan non-fotosintetik, misalnya pada biji sebagian besar tumbuhan monokotil dan sebagian kecil tumbuhan dikotil.

Pada tumbuhan, vitamin E berperan dalam mencegah peroksidasi lipid selama masa dormansi benih, perkecambahan, dan perkembangan awal benih. Dalam keadaan cekaman oksidatif, seperti paparan cahaya yang terlalu tinggi, produksi vitamin E meningkat untuk memproteksi membran lipid dari foto-oksidasi dan foto-sistem II dari foto-inaktivasi. Tiap isomer vitamin E memiliki peran masing-masing, misalnya α -T berperan dalam kondisi oksidatif stres karena perubahan kadar mineral sedangkan γ -T meningkatkan fisiologi tumbuhan pada kondisi stres osmotik sorbitol. Studi terkini juga menunjukkan bahwa akumulasi β -T serta α -T meningkatkan toleransi stres foto-oksidatif pada strain defisien xantofil dari *Chlamydomonas reinhardtii*. Pada tingkat stres rendah, mekanisme proteksi antioksidan lain menyebabkan defisiensi parsial tokoferol. Efek yang paling nyata dari defisiensi tokoferol pada tumbuhan ialah dampak pada pembenihan, kematangan biji, ekspor karbohidrat, akumulasi antosianin pada daun, disertai hambatan pertumbuhan, penuaan dini, dan berkurangnya tingkat toleransi terhadap stres cahaya.

2. Fungsi Hayati Vitamin E pada Mamalia

Studi epidemiologi melaporkan bahwa asupan diet tinggi vitamin E berhubungan dengan berkurangnya resiko penyakit kardiovaskuler, sedangkan asupan diet antioksidan lain, seperti vitamin C dan β -karoten, tidak menunjukkan hal yang sama. Hal ini membuktikan bahwa vitamin E berperan lebih dari sekedar antioksidan biasa.

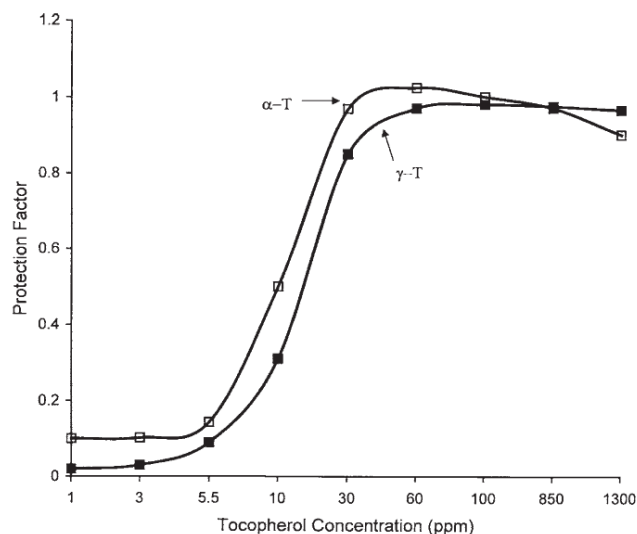
Fungsi Antioksidan

Oksidasi merupakan reaksi kimia yang menimbulkan radikal bebas, yaitu molekul yang memiliki satu atau lebih elektron bebas (tak berpasangan) yang sangat reaktif pada orbit atomik atau molekuler. Pada sistem hayati, radikal bebas disebut *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) yang dilepaskan selama proses metabolik. Pada konsentrasi rendah, ROS dan RNS memiliki fungsi vital pada aktivitas mutagenik dan serangan patogen, namun dalam konsentrasi tinggi menyebabkan stress nitrosatif serta degradasi oksidatif pada lemak, protein, dan



DNA, yang mengakibatkan beberapa penyakit: diabetes, kardiovaskuler, dan kanker. Efek negatif dari ROS dan RNS dapat diminimalisir oleh antioksidan, misalnya vitamin E, vitamin C, karotenoid, antioksidan thiol, dan flavonoids. Fungsi vitamin E sebagai antioksidan *chain-breaking* yaitu mencegah reaksi radikal bebas dan disfungsi mitokondrial akibat stres oksidatif.

Penggunaan model yang terdiri dari asam lemak bebas, asam lemak metil ester, atau substrat triasilgliserol murni menjadi pendekatan utama dalam penelitian mengenai faktor yang mempengaruhi aktivitas antioksidan vitamin E (Gambar 2). Sebagai antioksidan, vitamin E berperan pada regulasi sinyal seluler, proliferasi sel, dan ekspresi gen, serta memicu radikal peroksil lipid dengan menyumbangkan atom hidrogen, bereaksi dengan oksigen reaktif, serta spesies nitrogen. Mekanisme vitamin E dalam melindungi lipid dari oksidasi stres berbeda secara *in vivo* dan *in vitro*. Pada studi *in vivo*, misalnya, α -T merupakan antioksidan *chain-breaking* larut lemak yang utama dan paling efisien. Tokoferoksil radikal dapat diubah menjadi tokoferol secara *in vivo*, sedangkan secara *in vitro* perubahan tersebut tidak terjadi.



Gambar 2. Efek penambahan α - and γ -tokoferol pada stabilitas minyak murni bunga matahari. *Peroxide Value* (PV) dan faktor proteksi dihitung sebagai berikut: PF (*Protection Factor*) = $(PV_{\text{control}} - PV_{\text{sample}}) / PV_{\text{control}}$. α -T, α -tokoferol; γ -T, γ -tokoferol (Sumber: Eitenmiller dan Lee, 2004)

Pada tahun 1996, Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) melaporkan lebih dari 2000 pasien angiografikal aterosklerosis koroner dengan suplemen vitamin E (400-800 IU/hari) selama kurang dari 2 tahun secara signifikan dapat mengurangi kejadian kematian kardiovaskular dan infark miokard nonfatal sebesar 77%. Studi di Jepang dengan 60 pasien dengan *coronary spastic angina*, suplementasi selama 30 hari dengan dosis 300 mg α -T menampakkan penurunan kadar *TBARS* (*Thiobarbituric Acid-Reactive Substrate*) sebagai indikator peroksidasi lipid.

α -T merupakan bentuk yang paling dominan dari vitamin E pada mamalia dan memiliki fungsi antioksidan maupun non-antioksidan. Pada konsentrasi 25–50 μ M, α -T dapat mengatur pola sinyal transduksi melalui mekanisme yang independen dari fungsi antioksidan. α -T juga dapat menghambat aktivitas protein kinase C pada sel otot. Pada paru-paru, α -T terakumulasi pada sel alveolar tipe II dan disekresi bersama surfaktan ke dalam aliran epitelial. Selain itu, α -T memiliki peran dalam mengorganisir aktivitas pemacu radikal: cincin kromanol bereaksi dengan radikal peroksil lipid untuk membentuk α -tokoferoksil radikal bebas yang teroksidasi serta menghambat propagasi radikal tersebut dan menstabilisasi asam lemak tak jenuh pada lipoprotein dan membran sel. α -T merupakan faktor protektif pada penyakit kardiovaskuler dan inflamasi.

Selain α -T, isomer vitamin E lain, seperti α -T3 juga memiliki peran sebagai antioksidan. α -T3 merupakan antioksidan paling berpotensi dalam melawan peoksidasi lipid pada grup vitamin E. Studi *nuclear magnetic resonance* mengindikasikan bahwa α -T3 terletak dekat dengan permukaan membran yang memfasilitasi daur ulang. Ketidakefektifan pada ekor fitil tokotrienol membangun konformasi unik pada membran lipid dengan fleksibilitas tinggi pada rantai cabang, sehingga penetrasi ke dalam



jaringan yang memiliki permukaan lemak jenuh, seperti otak, berlangsung efisien. Hal ini mengontribusi akses yang lebih mudah pada askorbat untuk mengurangi α -tokotrienoksil radikal, sehingga memacu regenerasi antioksidan dari α -T3 menjadi lebih efektif dibandingkan α -T pada otak.

Pengukuran aktivitas antioksidan secara *in vitro* maupun *in vivo* membuktikan bahwa tokotrienol memiliki aktivitas antioksidan lebih kuat dibandingkan tokoferol. Hal ini dikarenakan: (a) tokotrienol terdistribusi lebih banyak pada membran lipid, (b) interaksi lebih efisien dari cincin kromanol dengan radikal lipid, (c) efisiensi lebih tinggi dalam daur ulang kromanoksil radikal. Berdasarkan penelitian pada sampel tikus, α -T3 terbukti empat puluh kali lebih efektif dibandingkan α -T dalam proteksi membran mikrosomal hati dan mitokondria otak terhadap peroksidasi lipid.

Tokoferol dapat meningkatkan penyerapan tokotrienol dalam tubuh lebih dari dua kali lipat. Suplementasi gabungan α -T dan α -T3 mampu memproteksi tulang dari bahaya oksidatif dan mampu menjaga matriks tulang trofisme, serta menstimulasi formasi tulang trabekular. Efek ini berkaitan dengan fungsi antioksidan tokotrienol terhadap peningkatan transportasi dan penggunaan kalsium. Hal ini juga didukung oleh penelitian bahwa konsentrasi vitamin E pada plasma darah terbukti lebih rendah pada wanita osteoporosis, dibandingkan dengan wanita non-osteoporosis.

Fungsi Khusus dari Tokotrienol yang Tidak Dijumpai pada Tokoferol

Salah satu sub grup dari vitamin E, yaitu tokotrienol, kurang mendapat perhatian dari para peneliti, hingga pada akhir tahun 1980 tokotrienol diketahui memiliki potensi menurunkan kolesterol serta berperan sebagai anti kanker. Diperkirakan hanya 1% dari semua literatur vitamin E dan penelitian selama 30 tahun terakhir yang membahas mengenai tokotrienol. Penelitian terkini menunjukkan bahwa tokotrienol memiliki potensi fungsi hayati lebih besar dari tokoferol, dan bioaktivitasnya sangat ditentukan oleh karakteristik struktural. Aktivitas antioksidatif tokotrienol berasal dari *chain breaking property* yang menetralsir radikal peroksil dan alkosil selama peroksidasi lipid.

Pada patogenesis suatu penyakit, bahaya oksidatif dapat terakumulasi selama beberapa tahun, hingga mengarah pada penurunan neuronal serta berimplikasi pada penyakit neurodegeneratif seperti Huntington, Alzheimer, dan Parkinson. Hal ini terbukti pula melalui penelitian pada sampel tikus, bahwa neuro-degenerasi dapat dicegah dengan 250 nanomolar α -T3, tetapi tidak dengan α -T. α -T3 memiliki kemampuan tinggi dalam mengkoordinasi transduksi sinyal dan sangat terkait dengan fungsi neuroprotektif tersebut.

Kelebihan lain dari tokotrienol yang tidak dimiliki tokoferol adalah kemampuan menurunkan kolesterol. Tokotrienol mengubah metabolisme steroid dan mendorong pengeluaran steroid dari usus, serta merangsang katabolisme kolesterol. Selain itu, tokotrienol memiliki aktivitas anti-inflamatori dan anti-angiogenik yang tidak dijumpai pada tokoferol. Observasi ini terkait dengan kadar plasma tokotrienol yang rendah pada beberapa studi, yang menunjukkan efek metabolik kuat dan peran yang vital dalam metabolisme tubuh.

Kemampuan potensial lain dari tokotrienol yaitu menginduksi penahanan siklus sel, menahan adhesi molekul, menghambat faktor nuklear- κ B, dan meregulasi c-Myc serta telomerase. Penelitian juga membuktikan bahwa kombinasi tokotrienol dengan obat anti-tumor menghasilkan respon sinergik secara signifikan dibandingkan dengan pemberian obat anti-tumor secara individual (misalnya pada penurunan resiko kanker payudara). Studi klinik lanjutan perlu dilakukan untuk mengonfirmasi penemuan bahwa tokotrienol berpotensi sebagai agen anti kanker yang dapat dikombinasikan dengan pengobatan untuk penyembuhan penderita kanker

Metabolisme (Biopotensi dan Bioavailabilitas)

Vitamin E diserap dalam usus halus dan masuk dalam sirkulasi tubuh melalui sistem limfatik, diserap bersama lipid dalam bentuk kilomikron, menuju ke hati. Setelah melewati hati, α -T lebih banyak terkandung dalam plasma karena adanya seleksi spesifik oleh hepatic α -T *Transfer Protein* (α -TTP). Sedangkan β -, γ -, dan δ -T disekresi ke dalam empedu dan ekskresi melalui feses.

Beberapa penelitian dilakukan untuk mengetahui perbandingan metabolisme α -T dan α -T3, misalnya penelitian pada mikrosom dan mitokondria tikus. Penelitian ini membuktikan bahwa



suplementasi tokotrienol membuat jaringan jantung lebih resisten terhadap peroksidasi lipid secara *in vitro* dibandingkan suplementasi dengan tokoferol. Walaupun pada awalnya tokotrienol merupakan senyawa fenolik yang lebih inferior dibandingkan tokoferol, terkait retensi jaringan, namun kini telah terbukti bahwa secara oral, suplementasi tokotrienol dapat terabsorpsi dari intestinal sampai ke aliran darah.

Selain pada jantung, suplementasi α -T3 yang berasal dari minyak kelapa sawit menunjukkan peningkatan bioavailabilitas α -T3 pada jaringan maupun beberapa organ vital, termasuk otak, dan dalam jumlah yang cukup dapat melemahkan stroke neuropati. Suplementasi α -T3 pada manusia juga menghasilkan tingkat plasma darah lebih tinggi untuk melindungi neuron terhadap neurotoksik.

KESIMPULAN

Vitamin E merupakan nutrisi yang memiliki aktivitas antioksidan maupun non antioksidan yang penting bagi tumbuhan dan mamalia. Secara alami, terdapat delapan isoform vitamin E: α , β , γ , δ -tokoferol dan tokotrienol. Pada tumbuhan, vitamin E memainkan peran penting sebagai antioksidan pada membran fotosintetik dan memberi dampak positif pada berbagai proses fisiologis tumbuhan. Pada 10 tahun terakhir, fungsi signifikan dari vitamin E telah banyak diteliti, namun lokalisasi subseluler atau distribusi skala evolusioner masih memerlukan penelitian lebih lanjut, terutama mengenai tokotrienol. Hal tersebut tidak dapat tercakup secara keseluruhan pada kajian ilmiah ini, namun dapat menjadi isu menarik yang dibahas pada kajian ilmiah berikutnya.

Pada mamalia, aktivitas antioksidan telah terbukti pada tokoferol maupun tokotrienol yang menyumbangkan hidrogen fenolik ke lipid radikal bebas dan menghambat proses peroksidasi. Penemuan adanya peran antiangiogenik, antiproliferatif, dan efek apoptotik oleh tokotrienol, serta perannya sebagai penginduksi fungsi imunologi, tidak hanya menciptakan horizon baru agen potensial anti tumor, tetapi juga memperkuat gagasan bahwa tokotrienol memiliki peran lebih dari sekedar antioksidan biasa.

Kajian ilmiah ini memberi gambaran tentang peran multifaset tokoferol dan tokotrienol pada tumbuhan dan mamalia, dengan berbasis bukti yang menggarisbawahi potensinya sebagai antioksidan dan di luar antioksidan. Secara kolektif, kajian ini juga menimbulkan pertanyaan menarik apakah tokotrienol dapat diuji lebih lanjut dalam penelitian klinis skala kecil untuk mencegah risiko kardiovaskular. Hasil penelitian tersebut akan menghasilkan nilai yang menguntungkan. Oleh karena itu perlu mengonfirmasi temuan sebelumnya mengenai potensi tokotrienol yang dapat bertindak sebagai agen pencegah perkembangan kanker melalui angiogenesis.

Kajian ilmiah ini juga menunjukkan bahwa tokotrienol mempengaruhi banyak jalur terkait dengan tumorigenesis. Penelitian tambahan diperlukan untuk menentukan situs intraseluler spesifik yang mempengaruhi fungsi fisiologis tokotrienol dan sasaran derivatif untuk sepenuhnya memahami mekanisme aksi mediasi efek antikanker dan apoptosis. Selain itu, nilai potensi senyawa ini sebagai agen kemoterapi dalam pencegahan dan pengobatan berbagai penyakit kanker perlu diteliti lebih lanjut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Beasiswa Unggulan Kemendiknas RI

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal M.K., Agarwal M.L., Athar M., Gupta S. (2004) Tocotrienol rich fraction of palm oil activates p53, modulates Bax/Bcl2 ratio and induces apoptosis independent of cell cycle association. *Cell Cycle* 3, 205–211
- Aggarwal, B.B., Sundaram, C., Prasad, S., Kannappan, R. (2010) Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: Its potential against cancer and other chronic diseases. *Biochem. Pharmacol.* 80, 1613–1631
- Ahn K.S., Sethi G., Krishnan K., Aggarwal B.B. (2007) Gamma-tocotrienol inhibits nuclear factor-kappa B signaling pathway through inhibition of receptor-interacting protein and TAK1 leading to



- suppression of antiapoptotic gene products and potentiation of apoptosis. *J Biol Chem* 282, 809–820
- Butterfield, D. A., Perluigi, M., Reed, T., Muharib, T., Hughes, C. P., Robinson, R. A. S., and Sultana, R. (2012) Redox Proteomics in Selected Neurodegenerative Disorders: From Its Infancy to Future Applications. *Antioxidants and Redox Signaling* Vol. 00, Number 00, 1-46
- Cho, S., Falk, M., Fahey, G. C. (2009) *Generally Recognized As Safe (GUS) Determination for the Use of Palm Tocotrienol Rich Fractions (TRF) as Ingredients in Food*. Malaysian Palm Oil Board Washington, D.C.
- Devaraj, S., Tang, R., Adams-Huet, B., Harris, A., Seenivasan, T., de Lemos J.A., Jialal, I. (2007) Effect of high-dose alpha-tocopherol supplementation on biomarkers of oxidative stress and inflammation and carotid atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Am J Clin Nutr* 86, 1392–1398
- Eitenmiller, R. and Lee, J. (2004) *Vitamin E: Food Chemistry, Composition, and Analysis*. Marcel Dekker Inc. New York
- Fairus, S., Nor, R.M., Cheng, H.M, Sundram K (2006) Postprandial metabolic fate of tocotrienol-rich vitamin E differs significantly from that of α -tocopherol. *Am J Clin Nutr* 84, 835–842
- Falk, J. and Bosch, S. M. (2010) Tocochromanol functions in plants: antioxidation and beyond. *Journal of Experimental Botany* 61 (6), 1549–1566
- Gee, P. (2011) Unleashing the untold and misunderstood observations on vitamin E. *Genes Nutr.* 6, 5–16
- Guan, F., Li, G., Liu, A. B., and Lee, M. J. (2012) d- and g-Tocopherols, but not α -Tocopherol, Inhibit Colon Carcinogenesis in Azoxymethane-Treated F344 Rats. *Cancer Prev Res* 5(4), 644 – 657
- Han, N. M. and May, C. Y. (2012) Determination of Antioxidant in Oil Palm Empty Fruit Bunches. *American Journal of Applied Sciences* 9 (11), 1862-1867
- Havaux, M., Eymery, F., Porfirova, S., Rey, P., and Dormann, P. (2005) Vitamin E Protects against Photoinhibition and Photooxidative Stress in *Arabidopsis thaliana*. *The Plant Cell* 17, 3451–3469
- Hincha, D. K. (2008) Effects of α -tocopherol (vitamin E) on the stability and lipid dynamics of model membranes mimicking the lipid composition of plant chloroplast membranes. *FEBS Letters* 582, 3687–3692
- Inokuchi, H., Hirokane, H., Tsuzuki, T. (2003) Anti-angiogenic activity of tocotrienol. *Biosci Biotechnol Biochem* 67, 1623–1627
- Kannappan, R., Ravindran, J., Prasad, S. (2010) Gamma-tocotrienol promotes TRAIL-induced apoptosis through reactive oxygen species/extracellular signal-regulated kinase/p53-mediated upregulation of death receptors. *Mol Cancer Ther* 9:2196–2207
- Kannappan, R., Yadav, V.R., Aggarwal, B.B. (2010) Gamma-tocotrienol but not Gamma-tocopherol blocks STAT3 cell signaling pathway through induction of protein-tyrosine phosphatase SHP-1 and sensitizes tumor cells to chemotherapeutic agents. *J Biol Chem* 285, 33520–33528
- Kannappan, R., Gupta, S. C., Kim, J. H., and Aggarwal, B. B. (2012) Tocotrienols fight cancer by targeting multiple cell signaling pathways *Genes Nutr* 7, 43–52
- Khanna, S., Patel, V., Rink, C., Roy, S., Sen, C.K. (2005) Delivery of orally supplemented alpha-tocotrienol to vital organs of rats and tocopherol-transport protein deficient mice. *Free Radical Biol Med.* 39, 1310-1319
- Khanna, S., Roy, S., Parinandi, N.L., Maurer, M., Sen, C.K. (2006) Characterization of the potent neuroprotective properties of the natural vitamin E alpha-tocotrienol. *J Neurochem.* 98, 1474–1486
- Khanna, S., Roy, S., Ryu, H., Bahadduri, P., Swaan, P.W., Ratan, R.R., Sen, C.K. (2003) Molecular basis of vitamin E action: tocotrienol modulates 12-lipoxygenase, a key mediator of glutamate-induced neurodegeneration. *J Biol Chem.* 278, 43508-43515
- Khanna, S., Roy, S., Slivka, A., Craft, T.K., Chaki, S., Rink, C., Notestine, M.A., DeVries, A.C., Parinandi, N.L., Sen, C.K. (2005) Neuroprotective properties of the natural vitamin E alpha-tocotrienol. *Stroke.* 36, 2258–2264



- Lampi, A. M. (2011) *Selected Topics in the Analysis of Lipids: Analysis of Tocopherols and Tocotrienols by HPLC*. AOCS Department of Food and Environmental Sciences
- M. Norazlina, P. L. Lee, H. I. Lukman, A. S. Nazrun, and S. Ima-Nirwana. (2007) Effects of vitamin E supplementation on bone metabolism in nicotine-treated rats. *Singapore Medical Journal* 48 (3), 195–199
- Mohamed, I. N., Borhanuddin, B., Shuid, A. N., and Fozi, N. F. M. (2012) Vitamin E and Bone Structural Changes: An Evidence-Based Review Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Article ID 250584, 1-14 doi:10.1155/2012/250584
- Nakagawa, K., Shibata, A., Yamashita, S., Tsuzuki, T., Kariya, J., Oikawa, S., Miyazawa, T. (2007) In vivo angiogenesis is suppressed by unsaturated vitamin E, tocotrienol. *J. Nutr.* 137, 1938–1943
- Nesaretnam, K., Meganathan, P., Veerasenam, S. D., Selvaduray, K. R. (2012) Tocotrienols and breast cancer: the evidence to date. *Genes Nutr* 7, 3–9
- Packer, L., Weber, S.U., Rimbach, G. (2001) Molecular aspects of α -tocotrienol antioxidant action and cell signalling. *J Nutr* 131, 369–373
- Piller, L. E., Abraham, M., Dormann, P., Kessler, F., and Besagni, C. (2012) Plastid lipid droplets at the crossroads of prenylquinone metabolism. *Journal of Experimental Botany* 63 (4), 1609–1618
- Porfirova, S., Bergmuller, E., Tropf, S., Lemke, R., and Dormann, P. (2002) Isolation of an Arabidopsis mutant lacking vitamin E and identification of a cyclase essential for all tocopherol biosynthesis. *PNAS* 99 (19), 12495–12500
- Rimbach, G., Moehring, J., Huebbe, P., Lodge, J. K. (2010) Gene-regulatory activity of alphatocopherol. *Molecules* 15,1746–1761
- Saldeen, K. and Saldeen, T. (2005) Importance of tocopherols beyond α -tocopherol: evidence from animal and human studies. *Nutrition Research* 25 (2005) 877 – 889
- Selvaduray, K. R., Radhakrishnan, A. K., Kutty, M. K., Nesaretnam, K. (2012) Palm tocotrienols decrease levels of pro-angiogenic markers in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and murine mammary cancer cells. *Genes Nutr* 7:53–61
- Sen, C. K., Khanna, S., Roy, S., and Packer, L. (2000) Molecular Basis of Vitamin E Action: Tocotrienol Potently Inhibit Glutamate-Induced pp60^{c-Src} Kinase Activation and Death of HT4 Neuronal Cells. *275* (17), 13049–13055
- Sen, C. K., Rink, C., and Khanna, S. (2010) Palm Oil–Derived Natural Vitamin E α -Tocotrienol in Brain Health and Disease. *J Am Coll Nutr.* 2010 June ; 29(3 Suppl): 314S–323S
- Sen, C.K., Khanna, S. and Roy, S. (2007) Tocotrienols in health and disease, The other half of the natural vitamin E family. *Mol. Aspects Med.* 28, 692-728
- Shahid, U., Khan, D. A., Noor, U., Butt, S. A. (2012) Effect of Tocotrienols on Lipid Profile in Rabbits. *Journal of Rawalpindi Medical College (JRMC)* 16 (1), 68-69
- Shahid, U., Shaukat, F., and Butt, S. A. (2012) Tocopherols; Effects on Intimal Thickening in Ascending Aorta of Cholesterol-Fed Rabbits. *Professional Med J.* 19(3), 000-000
- Sirikhachornkit, A., Shin, J. W., Baroli, R., and Niyogi, K. K. (2009) Replacement of α -Tocopherol by β -Tocopherol Enhances Resistance to Photooxidative Stress in a Xanthophyll-Deficient Strain of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Eukaryotic Cell.* 8 (11), 1648–1657
- Szymanska, R. And Kruk, J. (2010) Plastoquinol is the main prenyllipid synthesized during acclimation to high light conditions in Arabidopsis and is converted to plastochromanol by tocopherol cyclase. *Plant and Cell Physiology* 5, 537–545.
- Tan, B. (2005) Appropriate Spectrum Vitamin E and New Perspectives on Desmethyl Tocopherols and Tocotrienols. *The Journal of the American Nutricutical Association* 35, 8 (1)
- Trebst A. (2003) Function of beta-carotene and tocopherol in photosystem II. *Zeitschrift für Naturforschung C* 58, 609–620
- Vasanthi, H. R., Parameswari, R. P., and Das, D. K. (2012) Multifaceted role of tocotrienols in cardioprotection supports their structure: function relation. *Genes Nutr* 7, 19–28
- Watson, R. R. and Preedy, V. R. (2009) *Tocotrienols Vitamin E Beyond Tocopherols*. AOCS CRC Press. Taylor and Francis Group. New York



- Wong, M. and Lodge, J. K. (2012) A metabolomic investigation of the effects of vitamin E supplementation in humans. *Nutrition & Metabolism* 9, 110-129
- Wong, W. Y., Poudyal, H., Ward, L. C., and Brown, L. (2012) Tocotrienols Reverse Cardiovascular, Metabolic and Liver Changes in High Carbohydrate, High Fat Diet-Fed Rats. *Nutrients* 4, 1527-1541

