บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาผลของ quercetin และ naringenin ซึ่งเป็นสารที่มีอยู่ในธรรมชาติ พบในพืชหลายชนิด เป็นสาร polyphenol ที่จัดอยู่ในกลุ่ม flavonoids เช่นเดียวกัน แต่ต่างกลุ่มย่อยกัน กล่าวคือ quercetin เป็น flavonol และ naringenin เป็น flavanone สารจากธรรมชาติหลายชนิดมีผลต่อการทำงานของไมโตคอนเดรีย เช่น สาร rotenone ที่เป็นสารสำคัญได้จากรากพืช คือ ต้นหางไหลหรือโล่ติ๊น (*Derris elliptica* (Roxb.) Benth.) วงศ์ Fabaceae ซึ่งจัดเป็นสารในกลุ่ม flavonoid ที่นำมาใช้ในการป้องกันและกำจัดแมลง (สมสุข ศรีจักรวาล, 2534) ซึ่ง rotenone ออกฤทธิ์เป็น respiratory chain inhibitor โดยยับยั้งที่ complex I ของ mitochondrial respiratory chain (Wallace และ Starkov, 2000) และยังมีการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ต่างๆของสารธรรมชาติในกลุ่ม flavonoids ดังกล่าวแล้วในบทที่ 2

ไมโตคอนเดรียเป็นออร์แกเนลล์ที่สำคัญในเซลล์ ทำหน้าที่สำคัญที่สุด คือ การสร้างพลังงานเคมีในรูปของ ATP ซึ่งจะถูกนำไปใช้ในกระบวนการต่างๆของร่างกาย การสร้าง ATP โดยไมโตคอนเดรียนั้นเกิดขึ้นที่เยื่อหุ้มชั้นใน เนื่องจากมีองค์ประกอบที่เป็นโปรตีนทำหน้าที่ประสานงานกันที่เรียกว่า electron transport chain โดยมีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับ กระบวนการ oxidative phosphorylation โดยไมโตคอนเดรียจะทำหน้าที่เก็บเกี่ยวพลังงานที่ได้จากกระบวนการ oxidation สารอาหารต่างๆ ได้แก่ คาร์โบไฮเดรต ไขมัน และ โปรตีน แล้วเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของ ATP นอกจากนี้ไมโตคอนเดรียยังมีเอนไซม์ที่ทำหน้าที่อื่นๆอีก เช่น เอนไซม์ monoamine oxidase เป็นต้น

ในการศึกษานี้ จึงทำการศึกษาผลของ flavonoids 2 ชนิด เป็นการเปรียบเทียบผลของ quercetin และ naringenin ต่อการทำงานของไมโตคอนเดรีย โดยใช้ไมโตคอนเดรียที่แยกจากตับของหนูขาวเป็นต้นแบบในการศึกษา (i*n vitro* model) ดังต่อไปนี้

1. ผลต่อกระบวนการ oxidative phosphorylation ของไมโตคอนเดรีย

จากผลการวิจัยในบทที่ 4 พบว่าทั้ง quercetin และ naringenin ออกฤทธิ์ยับยั้ง mitochondrial state 3 respiration ได้ แต่มีผลน้อยมากต่อ state 4 respiration ทั้งในกรณีที่ใช้ glutamate + malate และ succinate เป็นซับสเตรต แสดงว่า quercetin และ naringenin ออกฤทธิ์ยับยั้งการถ่ายทอดอิเล็กตรอนที่ตำแหน่ง complex I ของ respiratory chain เช่นเดียวกับ rotenone และ ยังสามารถยับยั้ง complex II ได้อีกด้วย เนื่องจากสามารถยับยั้งกระบวนการ

oxidative phosphorylation ที่ใช้ succinate เป็นซับสเตรต อาจจะเนื่องมาจากการที่สารทั้งสองนี้มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ succinate dehydrogenase ซึ่งทำหน้าที่ออกซิไดส์ succinate ให้เป็น fumarate และส่งอิเล็กตรอนเข้าสู่ complex II ของ mitochondrial respiratory chain เช่นเดียวกับการออกฤทธิ์ของ Cadmium (Hatefi, 1985) ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับ Hodnick และคณะ (1994) แต่ตรงข้ามกับรายงานของ Santos และคณะ (1998) การศึกษานี้จึงยืนยันฤทธิ์ของ quercetin และ naringenin ในการยับยั้ง respiratory chain ที่ complex I และ complex II

ขนาดความแรงในการเป็น respiratory chain inhibitor โดยพิจารณาจากค่า IC_{50} ในการยับยั้งการใช้ออกซิเจนในช่วง state 3 respiration เมื่อใช้ glutamate + malate เป็นซับสเตรต ของ quercetin คือ 44.69 µM และ ของ naringenin มีค่าเป็น 87.55 µM นั่นคือ quercetin มีความแรงในการเป็น complex I inhibitor มากกว่า naringenin

แต่เมื่อเปลี่ยนซับสเตรตเป็น succinate กลับพบว่า quercetin และ naringenin มีผลต่อ state 4 respiration แตกต่างกัน (รูปที่ 32 และ 35) กล่าวคือ quercetin ในขนาดสูง (200 µg) สามารถยับยั้งการใช้ออกซิเจนในช่วง state 4 แต่ naringenin นั้นมีแนวโน้มแสดงการกระตุ้นการใช้ออกซิเจนในช่วง state 4 ทั้งนี้กลไกการออกฤทธิ์ที่แน่นอนนั้นยังไม่ทราบ แต่เมื่อพิจารณาจากสูตรโครงสร้างทางเคมีของทั้ง quercetin และ naringenin ซึ่งมีความแตกต่างกัน (รูปที่ 1 และ 2) ได้แก่ การที่ quercetin มี hydroxyl groups ที่ตำแหน่ง 3,3' แต่ naringenin ไม่มี และยังมีความแตกต่างกันที่ ring C ของ flavone nucleus นั้น quercetin มี double bond จึงมีความสามารถที่จะให้และรับอิเล็กตรอนได้ง่ายกว่า naringenin จึงมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาต่างๆได้มากกว่า และยังมีหลายกลไกที่เกี่ยวข้องในการเกิด uncoupling เช่น การทำให้เยื่อหุ้มของไมโตคอนเดรียเสียหาย หรือทำให้โปรตอนที่ intermembrane space ไหลกลับเข้าสู่ matrix โดยไม่ผ่านทาง ATPsynthase หรือสารนั้นอาจสามารถกระตุ้นการทำงานของ uncoupling protein ที่มีอยู่แล้วตามธรรมชาติก็ได้

นอกจากนั้นยังพบว่า ทั้ง quercetin และ naringenin ทำให้ ค่า RCI ของไมโตคอนเดรียลดลง ซึ่งค่า RCI นี้ เป็นค่าที่แสดงถึงความสามารถของไมโตคอนเดรียที่แยกออกมาในการสร้างพลังงานในรูป ATP

ดังนั้นผลโดยรวมของ quercetin และ naringenin คือ ทำให้ไมโตคอนเดรียสร้างพลังงานในรูปของ ATP ให้แก่เซลล์ได้ลดน้อยลง โดยรบกวนการถ่ายทอดอิเล็กตรอนของ mitochondrial respiratory chain และ ลดความสามารถในการควบคู่กันของกระบวนการ oxidative และกระบวนการ phosphorylation ของไมโตคอนเดรีย (รูปที่ 25 - 30 และ 32 - 37)

จากการศึกษาผลของสารต่อการยับยั้งอัตราการใช้ออกซิเจนของไมโตคอนเดรียในสภาวะที่ถูกกระตุ้นด้วย DNP ได้ทั้งเมื่อใช้ glutamate + malate และ เมื่อใช้ succinate เป็นซับสเตรต ซึ่ง

DNP นี้เป็นสาร uncoupler มีฤทธิ์กระตุ้นการใช้ออกซิเจนของไมโตคอนเดรียโดยไม่เกิดการสร้าง ATP เนื่องจากสามารถจับกับโปรตอนที่ด้านนอกของเยื่อหุ้มชั้นใน แล้วเคลื่อนที่เข้าไปใน matrix โดยไม่ผ่านทาง F_1F_0-ATPsynthase แล้วจึงแตกตัวให้ H^+ ได้ จึงทำให้ไมโตคอนเดรียสูญเสีย proton gradient ไม่สามารถสร้าง ATP ได้ แต่ยังคงสามารถออกซิไดส์ซับสเตรตและใช้ออกซิเจนได้ในอัตราที่สูงกว่าปกติด้วย (Lehninger และคณะ, 2000) โดยฤทธิ์ในการยับยั้งการใช้ออกซิเจนในสภาวะที่ถูกกระตุ้น (uncoupled mitochondria) ของ quercetin และ naringenin นี้เพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น ทั้งในกรณีที่ใส่สารทดสอบก่อนและหลัง DNP (รูปที่ 38 - 45) และเมื่อพิจารณาจากค่า IC_{50} ในการยับยั้งอัตราการใช้ออกซิเจนของไมโตคอนเดรียในสภาวะที่ถูกกระตุ้นด้วย DNP พบว่า ทั้งเมื่อใช้ glutamate + malate และ เมื่อใช้ succinate เป็นซับสเตรตนั้น การใส่ quercetin ก่อนกระตุ้นการใช้ออกซิเจนด้วย DNP มีค่า IC_{50} ต่ำกว่าเมื่อใส่ quercetin หลังจากกระตุ้นด้วย DNP แล้วเล็กน้อย กล่าวคือมีค่าเป็น 68.11 µM และ 62.39 µM เมื่อใส่ quercetin ก่อน DNP และ มีค่าเป็น 45.81 µM และ 50.03 µM เมื่อใส่ quercetin หลังจากใส่ DNP ส่วน naringenin นั้นมีความแตกต่างกันกับ quercetin กล่าวคือ เมื่อใช้ glutamate + malate เป็นซับสเตรตนั้น เมื่อใส่ naringenin ก่อนกระตุ้นการใช้ออกซิเจนด้วย DNP มีค่าสูงกว่า เมื่อใส่ naringenin หลังจากใส่ DNP (มีค่าเป็น 209.86 µM และ 166.98 µM ตามลำดับ) แต่เมื่อใช้ succinate เป็นซับสเตรตนั้น การใส่ naringenin ก่อนการใส่ DNP มีค่า IC_{50} ต่ำกว่าเมื่อใส่ naringenin หลังจากใส่ DNP คือมีค่าเป็น 148.97 µM และ 171.35 µM ตามลำดับ

แต่อย่างไรก็ตามทั้ง quercetin และ naringenin นี้สามารถยับยั้งอัตราการใช้ออกซิเจนของไมโตคอนเดรียในสภาวะที่ถูกกระตุ้นด้วย DNP ได้ทั้งเมื่อใช้ glutamate + malate และ เมื่อใช้ succinate เป็นซับสเตรตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ซึ่งอาจแสดงถึงความสามารถของสาร quercetin และ naringenin ในการต่อต้านพิษของสารที่มีฤทธิ์เป็น uncoupling agent ต่อไมโตคอนเดรียได้ โดยจากผลการทดลองนี้ แสดงให้เห็นว่าที่ quercetin ความเข้มข้น 31.22 µM (20 µg) และ naringenin ความเข้มข้น 52.03 และ 104.06 µM (30 และ 50 µg) ที่ทำให้เกิดความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการใส่สารทดสอบก่อนและหลังการกระตุ้นการใช้ออกซิเจนด้วย DNP ซึ่งเป็น uncoupler แต่จากการวิจัยนี้ ยังไม่สามารถอธิบายสาเหตุของความแตกต่างที่เกิดขึ้นในความเข้มข้นดังกล่าวได้ ซึ่งควรมีการศึกษาต่อไปเพื่อหาเหตุผลของความแตกต่างเฉพาะในช่วงความเข้มข้นนี้

2. ผลต่อการทำงานของเอนไซม์ ATPase ของไมโตคอนเดรีย

ในการวิจัยนี้ทำการศึกษาผลของสารทดสอบ flavonoid พิจารณาเทียบกับ DNP ซึ่งเป็นสาร uncoupler ที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ ATPase พบว่าทั้ง quercetin และ naringenin ในทุกความเข้มข้นที่ทำการศึกษามีผลให้ปริมาณ Pi ที่ปลดปล่อยจากปฏิกิริยาการสลาย ATP เพิ่มสูงขึ้นเล็กน้อย (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) แสดงว่าสารทดสอบ flavonoid ทั้งสองนี้ไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ ATPase (รูปที่ 46 - 47)

ดังนั้น ทั้ง quercetin และ naringenin สามารถรบกวนการสร้างพลังงาน ATP ของไมโตคอนเดรียได้ โดยออกฤทธิ์เป็น mitochondrial respiratory chain inhibitor โดยที่ไม่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ ATPase แต่อย่างใด

3. ผลต่อการเกิด lipid peroxidation ของไมโตคอนเดรีย

ทั้ง quercetin และ naringenin ยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ของไมโตคอนเดรียที่ถูกเหนี่ยวนำโดย ascorbate กับ ferrous sulfate ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกันกับ EDTA ซึ่งเป็นสารที่สามารถยับยั้งการเกิด lipid peroxidation (รูปที่ 48 - 49) ซึ่งการเกิด lipid peroxidation จะทำให้สูญเสียคุณสมบัติของชั้น lipid bilayer ของเยื่อหุ้ม เป็นอันตรายต่อเยื่อหุ้มโดยตรงจึงไม่สามารถรักษาสภาพ คงรูปร่างและหน้าที่ได้ตามปกติ และความเข้มข้นที่มีผลยับยั้งการเกิด lipid peroxidation นี้ต่ำกว่าความเข้มข้นที่มีผลต่อกระบวนการหายใจของไมโตคอนเดรีย กล่าวคือ quercetin ในช่วงขนาด 10 -200 µg (9.58 – 191.69 µM) สามารถยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หรือยับยั้งได้ถึง 88 – 95 % แต่ที่ขนาดตั้งแต่ 20 µg (31.22 µM) จึงเริ่มทำให้ค่า RCI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน naringenin นั้น ในช่วงขนาด 15 -200 µg (15.97 – 223.64 µM) สามารถยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ได้อยู่ในช่วงประมาณ 48 – 92 % ในขณะที่ขนาดตั้งแต่ 80 µg (156.09 µM) จึงเริ่มทำให้ค่า RCI ลดลง กล่าวคือ ในขนาดที่มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ได้นั้นต่ำกว่าขนาดที่มีผลยับยั้งการหายใจของไมโตคอนเดรีย และเมื่อพิจารณาจาก quercetin และ naringenin ในความเข้มข้นที่เท่ากัน คือ 95.85 µM นั้น จะเห็นได้ว่า quercetin มีความแรงในการยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ได้ 98.82 % ซึ่งมากกว่า naringenin ที่สามารถยับยั้งได้ 76.64 %

โดย EDTA ซึ่งเป็นสาร chelating agent สามารถจับกับ metal ion ได้ และสามารถยับยั้งการเกิด lipid peroxidation โดยจับกับ Fe^{2+} ion เกิดเป็น EDTA-iron complexes (Tampo และคณะ, 1994) และเมื่อพิจารณาจากโครงสร้างทางเคมีดังที่กล่าวแล้ว จึงมีความเป็นไปได้ที่ quercetin มีความแรงมากกว่า naringenin ในการยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ดังนั้น จาก

การที่ quercetin และ naringenin นี้สามารถยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ของไมโตคอนเดรียได้ จึงอาจกล่าวได้ว่าสาร flavonoid ทั้งสองนี้มีฤทธิ์ปกป้องไมโตคอนเดรียได้

ซึ่งหากการที่ quercetin และ naringenin ยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ได้ด้วยการที่สามารถจับกับ Fe^{2+} ion ก็จะมีความสอดคล้องกับการที่ quercetin และ naringenin สามารถยับยั้งการถ่ายทอดอิเล็กตรอน ใน complex I และ complex II ของ mitochondrial respiratory chain ซึ่งมี iron sulfur (Fe – S) centers เป็นองค์ประกอบได้นั้น อาจเนื่องมาจากการที่ quercetin และ naringenin นี้จับกับ Fe^{2+} ion ของ Fe – S centers ของ complex I และ complex II ได้

4. ผลต่อการทำงานของเอนไซม์ monoamine oxidase (MAO) ของไมโตคอนเดรีย

MAO เป็น marker enzyme ของผนังชั้นนอกของไมโตคอนเดรีย ทำหน้าที่ออกซิไดส์สาร amine ในการศึกษานี้ใช้ tyramine เป็นซับสเตรตของเอนไซม์ MAO ชนิดไม่จำเพาะเจาะจง ใช้ 5-HT เป็นซับสเตรตของเอนไซม์ MAO-A และ ใช้ benzylamine เป็นซับสเตรตของเอนไซม์ MAO-B เพื่อทำการศึกษาผลของสารทดสอบต่อการทำงานของเอนไซม์ MAO ในการออกซิไดส์ซับสเตรตทั้งสามชนิดนี้

พบว่า quercetin มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MAO ได้ เมื่อพิจารณาจากค่า IC_{50} (μM) นั้น quercetin สามารถยับยั้ง MAO-A ได้มากกว่าเอนไซม์ MAO-B โดยมีค่า IC_{50} ของการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MAOชนิดไม่จำเพาะเจาะจง, MAO-A และ MAO-B คือ 104.96, 165.11 และ 197.34 μM โดยลำดับ

ส่วน naringenin นั้น สามารถยับยั้ง MAO-A ได้มากกว่าเอนไซม์ MAO ชนิดไม่จำเพาะเจาะจง และมากกว่า MAO-B โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 51.26, 246.32 และ 269.81 μM โดยลำดับ

ในส่วนของ epigallocatechin gallate (EGCG) ซึ่งเป็นสาร polyphenol ที่มีปริมาณมากที่สุดในชาเขียวนั้น พรทิพา ตระการรังสี (2547) ได้ทำการวิจัยพบว่า EGCG ที่ความเข้มข้นสูงตั้งแต่ 454.48 μM เมื่อใช้ glutamate + malate เป็นซับสเตรตนั้น มีฤทธิ์เป็น uncoupler และยับยั้งการใช้ออกซิเจนใน state 3 respiration และทำให้ค่า RCI ลดลง แต่ เมื่อใช้ succinate เป็นซับสเตรตนั้น ไม่มีฤทธิ์กระตุ้นการใช้ออกซิเจนใน state 4 respiration มีฤทธิ์ยับยั้งการใช้ออกซิเจนใน state 3 respiration และทำให้ค่า RCI ลดลง แสดงว่ามีฤทธิ์เป็น mitochondrial respiratory chain inhibitor ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งได้ทั้ง complex I และ complex II เช่นเดียวกันกับ quercetin และ naringenin และสามารถยับยั้งฤทธิ์กระตุ้นการใช้ออกซิเจนของไมโตคอนเดรียของ DNP ได้ มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MAO ได้ทั้ง MAO-A และ MAO-B โดยสามารถ

ยับยั้ง MAO-A ได้มากกว่า MAO-B เช่นเดียวกับ quercetin และ naringenin ข้อแตกต่างคือ EGCG ตั้งแต่ความเข้มข้น 219.54 μM แสดงฤทธิ์ในการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ ATPase ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ส่วนการศึกษาของ Buss และคณะ (2005) ที่พบว่า quercetin ความเข้มข้น 25 – 300 μM ยับยั้งการใช้ออกซิเจนของไมโตคอนเดรียใน state 3 respiration เมื่อใช้ซับสเตรตทุกชนิด และทำให้การสร้าง ATP ลดลง โดยมี IC_{50} เท่ากับ 32.6 μM ซึ่งสอดคล้องกับฤทธิ์ในการต้านเซลล์มะเร็ง *in vivo* นั้นต้องการความเข้มข้นของ quercetin ในพลาสมาระหว่าง 10 – 100 μM ซึ่งการรับประทานจะไม่สามารถทำให้ถึงความเข้มข้นระดับนี้ได้ในร่างกายมนุษย์ เช่นเดียวกับการศึกษาผลของ flavonoids ที่มีโครงสร้างต่างกันต่อกระบวนการสร้างพลังงานของไมโตคอนเดรีย ซึ่ง ATPนี้มีผลต่อกระบวนการตายของเซลล์ (necrosis หรือ apoptosis) โดย Dorta และคณะ (2005) ที่พบว่า quercetin ทำให้ mitochondrial ATP level ลดลง ซึ่งจะเหนี่ยวนำให้เกิด necrosis ส่วน catechin นั้น ไม่ได้ทำให้ ATP levelลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ทำให้เกิด mitochondrial permeability transition pore จึงน่าจะเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการ apoptosis มากกว่า นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า quercetin สามารถบรรเทาพิษต่อตับของ paracetamol อันเนื่องมาจากผลเสียต่อการทำงานของไมโตคอนเดรียได้ โดยลดการทำงานของเอนไซม์ ATPase ลดการทำงานของเอนไซม์ glutathione reductase (GSH-R) และเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ glutathione peroxidase (GSH-Px) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการต้านอนุมูลอิสระ (Guzy และคณะ, 2004) ซึ่ง Badary และคณะ (2005) พบว่า naringenin สามารถลดพิษต่อไตของยา cisplatin ได้ โดยการที่ naringenin มีฤทธิ์ต้านสารอนุมูลอิสระ จากการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ glutathione peroxidase (GSH-Px) เอนไซม์ superoxide dismutase (SOD) และเอนไซม์ catalase

จากการศึกษาข้างต้นสามารถสรุปผลของ quercetin และ naringenin ต่อการทำงานของไมโตคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาว ได้ดังนี้

1. quercetin และ naringenin เป็น mitochondrial respiratory chain inhibitor ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งได้ทั้ง complex I และ complex II
2. quercetin และ naringenin สามารถยับยั้งฤทธิ์กระตุ้นการใช้ออกซิเจนของไมโตคอนเดรียของ DNP ซึ่งเป็นสาร uncoupler ได้
3. quercetin และ naringenin ไม่มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ ATPase ของไมโตคอนเดรีย

4. quercetin และ naringenin มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ที่ถูกเหนี่ยวนำโดย ascorbate และ $FeSO_4$

5. quercetin และ naringenin สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MAO ของไมโตคอนเดรียได้ด้วยขนาดความเข้มข้นของสารแตกต่างกัน โดยมีแนวโน้มในการยับยั้ง MAO-A ได้มากกว่า MAO-B

ดังนั้น quercetin และ naringenin รวมทั้ง EGCG ซึ่งเป็นสาร flavonoid เช่นเดียวกัน แต่อยู่ในต่างกลุ่มย่อยและมีโครงสร้างแตกต่างกัน ซึ่งอาจส่งผลต่อกลไกการออกฤทธิ์ของสาร จึงทำให้มีผลต่อการทำงานของไมโตคอนเดรียไม่เหมือนกันทุกประการ เช่น การที่มีผลต่อกระบวนการ oxidative phosphorylation ทำให้การสร้าง ATP ได้ลดลง ผลต่อการทำงานของเอนไซม์ ATPase และฤทธิ์ต้านการเกิด lipid peroxidation ของไมโตคอนเดรีย

ในประเด็นการนำไปใช้ประโยชน์นั้น quercetin และ naringenin อาจจะมีฤทธิ์ปกป้อง membrane จากความสามารถต้านการเกิด lipid peroxidation และ มีผลในการต่อต้านพิษของสารที่มีฤทธิ์เป็น uncoupler เช่น NSAIDs, ethanol จากการที่มีฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นการใช้ออกซิเจนของ DNP ได้ แต่ในขณะเดียวกันก็อาจจะแสดงผลเสียต่อเซลล์ได้ด้วยการลดการสร้างปริมาณ ATP ดังนั้น จึงควรมีการศึกษาถึงฤทธิ์หรือผลของ flavonoids ในการศึกษา *in vivo* ต่อไป รวมทั้งควรทำการศึกษาเพื่อพัฒนาโครงสร้างทางเคมีของสาร และ รูปแบบการบริหารยาเพื่อให้มีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น สะดวกในการบริหารยา เกิดประโยชน์และมีความปลอดภัยต่อผู้ใช้มากที่สุด