Susannah Havermann

2009 Abschluss als Lebensmittelchemikerin (Diplom), Universität Karlsruhe. 2013 Promotion an den Universitäten Düsseldorf und Münster im Rahmen des DFG-Graduiertenkollegs 1427. Seit 2013 wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Universität Halle.

Preis der Gesellschaft für Toxikologie 2014 (Kurzvortrag)

Modulation of stress resistance and related signalling in cell culture and *Caenorhabditis elegans* by baicalein derivatives

SUSANNAH HAVERMANN

INSTITUT FÜR AGRAR- UND ERNÄHRUNGSWISSENSCHAFTEN,
UNIVERSITÄT HALLE-WITTENBERG

10.1007/s12268-014-0487-1
© Springer-Verlag 2014

■ In der Traditionellen Chinesischen Medizin werden Extrakte aus dem Baikal-Helmkraut *Scutellaria baicalensis* zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen eingesetzt. Ein Hauptbestandteil dieser Extrakte ist Baicalein, ein Flavonoid mit drei Hydroxylgruppen (Positionen 5, 6 und 7). Wir konnten bereits zeigen, dass Baicalein ein Aktivator des redoxsensitiven Nrf2/ARE-Signalweges in Hct116 humanen Kolonkarzinomzellen ist und auch SKN-1, das Homolog im Modellorganismus *Caenorhabditis elegans*, beeinflusst (Abb. 1, [1]). Dieser Signalweg moduliert u. a. die zelluläre Antwort auf Stressoren (z. B. Prooxidantien, Elektrophile) durch Regulation der Expression von antioxidativen und Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen. In *C. elegans* ist zudem ein Einfluss von SKN-1 auf den Alterungsprozess beschrieben. Wir haben

vergleichende Untersuchungen mit methylierten Derivaten von Baicalein durchgeführt, um die für die biologischen Wirkungen relevanten Strukturelemente zu identifizieren. Hierzu wurden Oroxylin A (Baicalein-6-O-methylether), Negletein (Baicalein-7-O-methylether) und Baicalein-5,6,7-O-trimethylether verwendet (Abb. 1).

Baicalein, Oroxylin A und Negletein erwiesen sich als potente Antioxidantien im zellfreien System (TEAC[trolox equivalent antioxidant capacity]-Assay), in Hct116-Zellen und *C. elegans* (Dichlorfluorescein[DCF]-Assays), während die Methylierung aller drei Hydroxylgruppen diese Fähigkeit blockiert. Eine Aktivierung des Nrf2-Signalweges in Hct116-Zellen konnte mittels Western Blot und eines Reporter-Gen-Assays jedoch neben Baicalein lediglich für Negletein (*ortho*-ständigen Hydroxylgruppen an C5 und C6) festgestellt werden.

In *C. elegans* konnten wir mithilfe von transgenen SKN-1::GFP-exprimierenden Nematoden zeigen, dass alleine Baicalein zu einer Translokation des alterungsassoziierten Nrf2-Homologs SKN-1 in die Zellkerne führt. Eine Verlängerung der Lebensspanne des Modellorganismus konnte hingegen für Baicalein und Negletein festgestellt werden. Untersuchungen mit einem DAF-16::GFP-exprimierenden Stamm ergaben, dass Negletein die Translokation dieses Homologs der humanen FoxO-Transkriptionsfaktoren bewirkt. Ein Zusammenhang zwischen dieser DAF-16-Modulation und der Lebensverlängerung durch Negletein konnte in einer Lebensspannen-Analyse von DAF-16-mutanten *C. elegans* festgestellt werden.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass Baicalein und sein 7-O-methyliertes Derivat Negletein Modulatoren Stress-assoziiierter Signalwege sind, wobei sich allerdings trotz ähnlicher chemischer Struktur die biologischen Ziele unterscheiden. ■

▲ **Abb. 1:** Das Flavonoid Baicalein ist ein potenter Aktivator des Nrf2/ARE-Signalweges in Hct116-Zellen (links) und beeinflusst auch das entsprechende Homolog SKN-1 in *Caenorhabditis elegans* (rechts), wie hier anhand von GFP (grün fluoreszierendes Protein)-Fusionsproteinen jeweils exemplarisch gezeigt. Zur Untersuchung von Struktur-Aktivitätsbestimmungen wurden die methylierten Derivate Oroxylin A (Baicalein-6-O-methylether), Negletein (Baicalein-7-O-methylether) und Baicaleintrimethylether verwendet.

Literatur

- [1] Havermann S, Rohrig R, Chovolou Y et al. (2013) Molecular effects of baicalein in Hct116 cells and *Caenorhabditis elegans*: activation of the Nrf2 signalling pathway and prolongation of lifespan. J Agric Food Chem 61:2158–2164

Korrespondenzadresse:

Dr. Susannah Havermann
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Institut für Agrar- und Ernährungswissenschaften
AG Biofunktionalität sekundärer Pflanzenstoffe
Weinbergweg 22
D-06120 Halle (Saale)
Tel.: 0345-55-22381
susannah.havermann@landw.uni-halle.de
www.landw.uni-halle.de/prof/biofunktionalitaet