

Kurzfassung der Dissertation Secondary Plant Metabolites as Putative Modulators of Desaturases – Studies in Cultured Cells and Laboratory Mice

Die vorliegende Dissertation hatte das Ziel, den Einfluss verschiedener sekundärer Pflanzenstoffe auf die Modulation von Desaturasen und damit den Lipidstoffwechsel abzuschätzen. Dies lag darin begründet, dass die langkettigen Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaen- und Docosahexaensäuren potentiell dazu beitragen können, das Risiko ernährungsbedingter Krankheiten zu senken. Für die Klasse der Sphingolipide werden darüber hinaus wichtige regulatorische Funktionen im Kontext von Zelltod und –überleben diskutiert. Desaturasen sind sowohl an der Synthese von Omega-3-Fettsäuren, als auch von Sphingolipiden beteiligt, indem diese Doppelbindungen in die Kohlenstoffkette der Fettsäuren einfügen. Die diätetische Modulation dieser Desaturasen zur endogenen Fettsäuresynthese ist bislang unzureichend untersucht.

In einem initialen Screening wurde die Wirkung von zwölf Flavonoiden (Apigenin [API], Biochanin A, Daidzein, Equol, Fisetin, Formononetin, Luteolin, Genistein, Orobol, Pratensein, Prunetin, und Quercetin) und drei Stilbenen (Resveratrol [RSV], Lunularin, und Dihydro-Resveratrol) auf die mRNA steady state Level der Desaturasen 4, 5 und 6 (DEGS1, FADS1 und FADS2) in Hepatozyten, Myozyten und Adipozyten determiniert. Zwei effektive Substanzen (RSV und API) wurden nachfolgend detaillierter in Hepatozyten erforscht.

Es zeigte sich, dass RSV *in vitro* die Transkription von FADS1 und FADS2 induzierte und somit potentiell einen positiven Einfluss auf Omega-3-Fettsäure-Spiegel haben könnte. Da diese Induktion jedoch weder *in vitro* noch anschließend in Mäusen *in vivo* zu höheren Konzentrationen an FADS-Protein, Eicosapentaen- oder Docosahexaensäure führte, scheint RSV Desaturasen posttranskriptionell zu hemmen. *In vitro* resultierte die RSV-Applikation in erhöhten Konzentrationen gesättigter Fettsäuren, während die *in vivo* Gabe zu mehr einfach ungesättigten Fettsäuren führte. Beides spricht für potentiell stressmindernde Einflüsse von RSV durch die Senkung der Gehalte mehrfach ungesättigter Fettsäuren.

Während 20 μM API verschiedene Gene des Sphingolipid-Metabolismus induzierte, aber Zellüberleben nicht beeinflusste, hemmten 200 μM die Sphingolipid-Synthese und führten zu Zelltod. Die experimentelle Hemmung der Receptor interacting protein 1-Kinase oder der Katalase führten bei jeweils gleichzeitiger Gabe von 20 μM API zu Zelltod und verringerte außerdem die Expressierung der Gene, welche für Proteine kodieren, die an der Synthese von Sphingolipiden beteiligt sind. Apigenin scheint dosisabhängige hormetische Effekte auf einige Gene der Sphingolipid-Synthese zu haben. Der potentielle Anstieg an Sphingosin-1-Phosphat, welches mit Zellüberleben assoziiert wird, sowie die Induktion der Rezeptorproteinkinase EGFR (epidermal growth factor receptor) könnten möglicherweise Zelltod verhindern. Des Weiteren zeigte das Zellüberleben nach der Behandlung mit 20 μM API einen Zusammenhang zu der Receptor interacting protein 1-Kinase und der Katalase.

Generell scheinen sekundäre Pflanzenstoffe regulatorische Effekte auf die Expressierung von Desaturasen zu haben, wobei sowohl Dosis-, als auch Zelltyp-Abhängigkeiten zu beobachten waren. Die Substanzen Daidzein, Genistein, Pratensein und Quercetin, welche in dieser Studie *in vitro* die Transkription von Desaturasen induzierten, sollten dahingehend noch weiter erforscht werden. Resveratrol führte zwar *in vitro* zu einer Induktion von FADS1 und FADS2, steigerte aber weder *in vitro* noch *in vivo* die Lebergehalte an Eicosapentaen- und Docosahexaensäure. Apigenin zeigte sich *in vitro* als möglicher Modulator der Sphingolipid-Synthese.