

Polyphenole als molekulare Richtfaktoren des Metabolismus

**Prof. em. Dr. rer. nat.
Erich F. Elstner**

Schutz und Auslöser zentraler Lebensfunktionen

Nichtkalorische Inhaltsstoffe unserer Nahrung, d.h. Moleküle, die nicht einem katabolen Weg unter Energiegewinn zugehören, erscheinen uns – außer Vitaminen und Mineralien – auf den ersten Blick ziemlich nutzlos. Die Tatsache, dass sie „kostenpflichtig“ entsorgt werden müssen und/oder in der „Ballaststofftonne“ landen, hat in der Vergangenheit dazu geführt, dass sie als molekularer Kompost galten. Tatsächlich haben viele aber, ähnlich den Vitaminen, Schutz- und Regelfunktionen und sind deshalb für unser Leben von analoger Bedeutung. Zahlreiche unter ihnen könnte man auch „Garanten“ vieler Lebensfunktionen sehen, denn sie wirken als:

- Aktivatoren oder Hemmstoffe von Enzymen, also Enzymregulatoren;
- Antioxidantien;
- Anstoß zur Ablesung von Genen;
- Weg zu „versperrten“ Genen über die Epigenetik;
- Modulatoren immunologischer Prozesse und
- Aktivierung von Entsorgungsmetabolismen.

Um diese wichtigen Eigenschaften zu dokumentieren, sollen „Molekülstars“ aus Rotwein und Tee vorgestellt werden.

Allgemeines

Flavonoide, Anthocyane und Catechine

„Klassische“ Untergruppen der Polyphenole sind die Flavonoide, Anthocyane und Catechine, mit wiederum verschiedenen Untergruppen. Es gibt rund 6500 unterschiedliche Flavonoide, wobei die meisten an Glukose oder Rhamnose gebunden sind (Glykoside); Pflanzen synthetisieren Polyphenole nicht für den Arzt oder Apotheker, sondern zum eigenen Schutz vor „Infektionen“; man nennt sie dann Phytoalexine. Ihre Synthese ist sehr energieaufwändig und wir Tiere sind dazu nicht in der Lage, denn wir besitzen keinen „Shikimisäure-Syntheseweg“ und keine Photosynthese. Die Flavonoide wurden in den 1930er Jahren durch den Nobelpreisträger Albert von Szent-Györgyi entdeckt und als Vitamin P („Permeabilitätsfaktor“) bezeichnet.

Die Entsorgung

Unverdaubare Stoffe, welche nicht in das Prinzip der Katabolismen von Kohlenhydraten, Fett oder Eiweißen

passen, werden primär zur Wassergängigkeit hydroxyliert („Phase I“, katalysiert durch die P450-Monooxygenasen) und nach Bindung an einen hydrophilen Träger (Zucker, Sulfat: „Phase II“) ausgeschieden [C. Yeh and G. Yen: *Effect of vegetables on human phenolsulfotransferases in relation to their antioxidant activity and total phenolics. Free Rad. Res. (2005) 39, 893–914. 9]*. Diese beiden Enzymsysteme werden durch Polyphenole induziert, wobei sie selbst, neben potenziell toxischen Xenobiotika, über die Nieren ausgeschieden werden.

Effekte auf die Gesundheit

Einige Flavonoide wirken gegen Entzündung und haben antivirale, krampflösende oder endothelschützende Eigenschaften. Häufige Flavonoide, wie Quercetin, Rutin oder Catechin, sind gute Antioxidantien oder Hemmstoffe für Enzyme wie Xanthinoxidase (Gicht!). Von großer Bedeutung ist jedoch die „Induktion“ der Synthese körpereigener, antioxidativer Enzyme und „Entgiftungssysteme“, wie Superoxiddismutase(n), Katalase, Peroxidasen oder dem „P450“-Komplex (Monooxygenasen)-System. Manche gesundheitlichen Vorteile der Flavonoide werden durch Milch zunichtegemacht („Pseudo-Michael-Addition“), deshalb wirken sie in Milkschokolade oder Schwarztee mit Milch verringert oder kaum.

Besonders bemerkenswert ist die kooperative („über-additive“) Funktion vieler dieser Flavonoide mit der Ascorbinsäure: Sie sind quasi ihr Reaktions- und auch ihr Regenerationspartner, in Pflanzen, in Tieren und im Salat.

Beispiel direkter Wirkungen und Toxikologie

Polyphenole aus Weintrauben hemmen *Streptococcus mutans*, die Plaques und Biofilme auf Zähnen bilden und wirken so vorbeugend gegen Zahnkaries. Apigenin, Quercetin und Kaempferol wirken cytostatisch (Antitumor-Wirkung). Procyanidine in Blaubeeren wirken bakterizid und immunstimulatorisch.

Schutz vor Krebs

Mehrere Berichte diskutieren antikanzerogene Wirkungen, sowohl in der Anfangs- als auch der Promotionsphase der Tumorbildung. Catechine, Anthocyane und Flavonoide wirken besonders im Magen-Darmtrakt, da ein großer Teil nicht absorbiert wird und bis in den Dickdarm gelangt; der Ort der Absorption hängt davon ab, ob sie glykosidiert sind oder nicht. Besonders wirksam sind Flavonoide aus Äpfeln, Zwiebeln, grünem Tee und Blaubeeren, besonders aus Aronia.

Schutz vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Manche Flavonoide senken die Thromboxanbildung und beeinflussen dadurch die Blutgerinnung. Einige schützen auch vor LDL-Oxidation und senken den Cholesterinspiegel, aber nicht das HDL. Eine verbesserte Endothelfunktion wird insbesondere für grünem Tee, rotem Traubensaft und dunkle Schokolade (> 70% Kakaoanteil) beschrieben [Graf B.A., Milbury P.E., Blumberg, J.B.: *Flavonols, flavones, flavanones, and Human Health: Epidemiological Evidence. J Med Food* 8, 281–290 (2005) PMID 16176136 und Watzl B., Leitzmann C.: *Bioaktive Substanzen in Lebensmitteln*, 3. unveränderte Auflage, Hippokrates, Stuttgart 2005, ISBN 3–8304–5308–6].

Stilbene und Catechine

Gesundheit und Langlebigkeit durch das Resveratrol des Rotweins?

Bei der Diskussion um Langlebigkeit steht die Lebensführung im Mittelpunkt und man stieß kürzlich dabei – oh Wunder – auf eine ganz grundlegende Bedingung: Viel Obst und Gemüse und wenig Kalorien. Die zu Grunde liegenden biochemischen Abläufe überraschen: Beim Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* verdoppelt das Ausschalten des Gens *daf-2*, das einen künstlichen Hungerzustand bewirkt, die Lebensspanne. Dieses Gen beim Wurm entspricht beim Menschen dem Gen IGF-1, welches für den „Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor-1“ kodiert und dadurch die Aufnahme des „Brennstoffs“ Glucose in die Zellen reguliert. Durch einen geringeren Stoffumsatz (Glucoseverbrennung) entstünden dann auch weniger „Sauerstoffradikale“ (ROS) und damit auch weniger bleibende Schäden. So weit, so gut.

Die Veränderungen der Kalorienzufuhr führen bei Hefen und Fadenwürmern zur Aktivierung des sog. *sir2*-Enzyms, welches die „Zugänglichkeit“ der DNA durch Histon-Deacetylierung (also Modifikation) erschwert und als Bindeglied zwischen Stoffwechsel und Genomstabilität gilt.

Die Sirtuin-Aktivierung

Sirtuin 1 (*sirt-1*), das menschliche Gegenstück von *sir2*, das in der Hefe als Folge der Nahrungsbeschränkung die Lebensspanne erhöht, kann durch Polyphenole wie Resveratrol induziert werden. Dieses sehr „alte“, seit Millionen Jahren konservierte Prinzip, ist bei allen Eukaryonten, von den Hefen bis zum Menschen, als universeller Stressverminderungs- und Langlebigkeitsinduktor zu finden. Die Arbeitsgruppe um David Sinclair [K. T. Howitz et al 2003 *Nature*, 2003, 425:191–196] publizierte Details über den Mechanismus der Beeinflussung des Enzyms (SIRT1) aus Bäckerhefe. Das Enzym, eine NAD⁺-abhängige Deacetylase wird in ihrer Affinität (sog. Michaelis Konstante) zum angebotenen Substrat verändert, was eine Verminderung des Kalorie-Angebote simuliert und die DNA-Stabilität

und Lebenszeit beim Fadenwurm um 70% verlängert. Die untersuchten Substanzen erhöhen die Affinität zum Substrat, Fluor de Lys (ein synthetisches, fluoreszierendes Lysin 382-Peptid) und damit seine Deacetylierung. Man fand weitere 17 Phenolkörper als Sirtuinaktivatoren dieses Typs, die wie das Resveratrol Hydroxylgruppen in 3-, 5-, und 4-Position besitzen. Es ergibt sich damit eine Art „Hackordnung“ von Aktivitäten und Strukturen:

Verbindung	Rel. Aktivität	Struktur
Resveratrol	13.4	Trihydroxystilben
Butein	8.5	Tetrahydroxychalkon
Piceatannol	7.9	Tetrahydroxystilben
Isoliquiritigenin	7.6	Trihydroxychalkon
Fisetin	6.6	Tetrahydroxyflavon
Quercetin	4.6	Pentahydroxyflavonol

Tab. 1 Aktivität von Polyphenolen bei der Induktion von Sirtuinen

Das heißt, dass der gesamte Mechanismus auf einem Wirkprinzip besteht, bei dem die Einzelakteure austauschbar und ersetzbar sind. Man hat eine generelle, vereinfachte aber mutige Hypothese aufgestellt:

Resveratrol > Sirtuinaktivierung > Gene bleiben „eingehüllt“ („still“) > weniger Genexpression, weniger zelluläre Proliferation, weniger Gen-„schäden“ > erhöhte Gesundheit/Langlebigkeit, weniger Krebs etc.

Auf diese Mitteilung in *Nature* gab es natürlich weitere Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen [z. B. Kaeberlein, M. et al. *Substrate-specific activation of sirtuins by resveratrol. J Biol Chem.* 2005 Apr 29; 280(17):17038–45], welche die Arbeiten von Sinclair insofern relativierten, als sie herausfanden, dass die Veränderung der Affinitäten zum Substrat, dem Fluor de Lys, durch die untersuchten Substanzen spezifisch nur für dieses Substrat galten und nicht für Substrate, welche den fluoreszierenden Anhang nicht hatten. Da es aber genügend Hinweise darauf gibt, dass Resveratrol (und analoge Struktu-

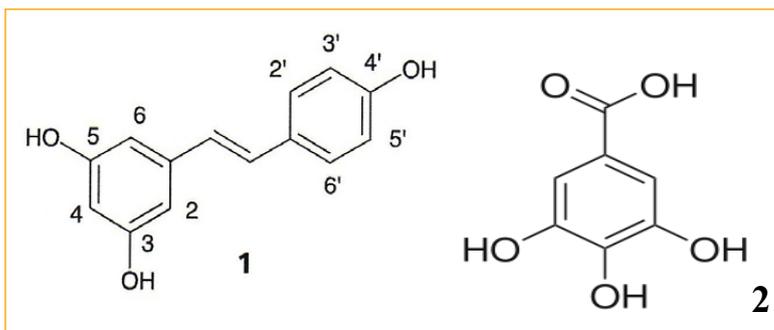


Abb. 1 Strukturen von Resveratrol (1) und Gallussäure (2)

ren?, Abb.1) in den genannten Modellen lebensverlängernd wirkt, schlagen die Autoren alternative, oder zusätzliche Wege der Wirkungsweise. Diese betreffen

- eine Wirkung als Antioxidanzien oder über die Induktion der Synthese endogene-antioxidativer Systeme, oder
- ein Eingreifen in die Bioenergetik über die Hemmung der mitochondrialen ATPase oder die Konkurrenz mit dem Coenzym Q (Q-10) in der Atmungskette und damit indirekt eine Erniedrigung der Effizienz der Energieausbeute und dadurch eine Wirkung über die Sirtuinaktivierung.

[Borra MT et al. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *J Biol Chem.* 2005 Apr 29; 280(17):17187–95]

Die Redoxregulation

Ein anderer und ganz neuer Mechanismus über die „Redoxregulation“ durch Resveratrol wurde kürzlich von S. Das et al beschrieben: [“Redox regulation of resveratrol-mediated switching of death signal into survival signal”, *Free Radic. Biol. Med.* 2008, 44: 82–90].

Aus dieser Studie geht hervor, das Resveratrol ein „Todessignal“, hervorgerufen durch die Reperfusion (Wiederdurchblutung) ischämischer Herzen, in ein „Überlebenssignal“ umwandelte. Dabei spielt anscheinend das eisenhaltige Thioredoxin, Trx-2, mit Redoxeigenschaften ($\text{Fe}^{2+} \leftrightarrow \text{Fe}^{3+}$) eine zentrale Rolle. Also eine Steuerung der Steuerung über den sog. „energy charge“ oder den „reduction charge“? Sind deshalb gar Redox- oder Signale von Gruppenübertragungspotenzialen der Epigenetik übergeordnet? Sinnvoll wäre es, denn Signale, welche die „Reduktionskraft“ bzw. den „Energiesstatus“ der Zellen und Gewebe widerspiegeln, geben ja Auskunft über die „Finanzlage“ des gesamten Stoffwechsels.

Das Paradebeispiel aus Tee: Gallo catechine Gallussäure

Polyphenole lassen sich mit Eisen(III)-Chlorid-Lösungen nachweisen und reagieren zu grün bis blau gefärbten Komplexverbindungen. Bei der amtlichen Folin-Ciocalteu-Methode für Wein und Saft erlaubt die Gesamtphenolbestimmung eine Qualitätsaussage auf der Basis: Der Gesundheitswert von Getränken oder Schokolade ist direkt proportional zu seinem Phenolgehalt und dies betrifft vor allem das antioxidative Profil und die Funktion als Induktor von Ausscheidungsprozessen für zahlreiche „Giftstoffe“ und körperfremde Elemente. Als Standard für die „Eichung“ auf Phenole gilt die Gallussäure. Die drei vicinalen Hydroxylgruppen (3,4,5-Trihydroxybenzoesäure, Abb.1) sind verantwortlich für die gute antioxidative Wirkung.

Epigallocatechingallat, EGCG

EGCG, das typische Tee-Catechin heißt chemisch: (2R,3R)-2-(3,4,5-Trihydroxyphenyl)-3,4-dihydro-1(2H)-benzopyran-3,5,7-triol-3-(3,4,5-trihydroxybenzoat). Ein Name so groß wie seine Bedeutung!

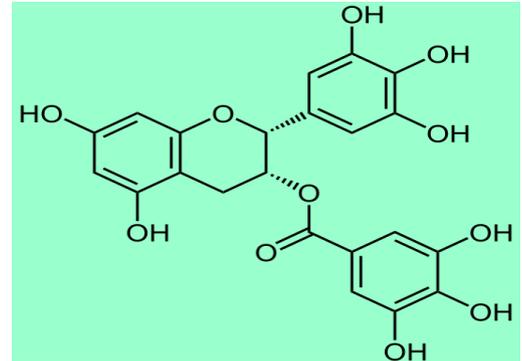


Abb. 2 Struktur von Epigallocatechingallat, EGCG

EGCG macht ein Drittel der Trockenmasse des grünen Tees aus. Es ist wie seine verwandten Catechine ein ausgezeichneter Radikalfänger, schon „äußerlich“ zu sehen an den vicinalen (benachbarten) Hydroxyl- (OH-)gruppen der zwei Gallatreste.

Aktuelle Daten deuten darauf hin, dass EGCG anticarcinogene Wirkungen hat. Es wird vermutet, dass dieses Catechin die Aktivität von Proteasen, wie z.B. die der Urokinase, hemmt. Diese Metalloproteinase spielt bei der Metastatisierung von Tumoren eine Rolle, da sie die Bildung von Blutgefäßen fördert und damit die Versorgung des Tumors fördert. EGCG stimuliert auch das Tumorsuppressorprotein P27, das den Zellzyklus kontrolliert und unkontrollierte Zellteilungen verhindert, die ja charakteristisch für Krebszellen sind. EGCG verhindert auch die Bildung von Amyloidfibrillen durch Bindung an die nativen, noch ungefalteten Polypeptidketten. Dadurch und über andere Mechanismen werden neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson und vor allen Multiple Sklerose beeinflusst bzw. möglicherweise verzögert. Die stimulierenden Effekte auf NO-Produktion und Vasodilatation wirken über die Gefäßendothelien hilfreich auf das Herz-Kreislauf-System ein.

Eine japanische Forschungsgruppe zeigte, dass EGCG ebenfalls die Invasion von HI-Viren in T-Lymphozyten verhindern kann, da es wie die HI-Viren eine Affinität zu den CD4-Molekülen an der Zelloberfläche der T-Lymphozyten aufweist. Durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren durch das EGCG kann das HIV nicht mehr an die T-Lymphozyten andocken. Dadurch wird offensichtlich eine Infektion verhindert.

Trotz aller Gesundheitsvorteile von Tees sagte ein weiser Engländer: „There are no guarantees in life, not for the present nor for the future“.