



Susannah Havermann

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

Name des Preises: Preis der Gesellschaft für Toxikologie (Kurzvortrag)

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

VORNAME NAME: Simone Wilke, Stephan Stolz, Wim Wätjen, Susannah Havermann

INSTITUT/ORGANISATION: Institut für Agrar- und Ernährungswissenschaften, AG „Biofunktionalität sekundärer Pflanzenstoffe“, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

In der Traditionellen Chinesischen Medizin werden Extrakte aus *Scutellaria baicalensis* zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen eingesetzt. Ein Hauptbestandteil dieser Extrakte ist Baicalein, ein Flavonoid mit drei Hydroxy-Gruppen (Position 5, 6 und 7). Wir konnten bereits zeigen, dass Baicalein ein Aktivator des redox-sensitiven Nrf2/ARE-Signalweges in Hct116 humanen Kolonkarzinomzellen ist und auch SKN-1, das Homolog im Modellorganismus *Caenorhabditis elegans* beeinflusst [1]. Dieser Signalweg moduliert unter anderem die zelluläre Antwort auf Stressoren (z. B. Prooxidantien, Elektrophile) durch Regulation der Expression von antioxidativen und fremdstoffmetabolisierenden 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 verwendeten wir Oroxylin A (Baicalein-6-O-methylether), Negletein (Baicalein-7-O-methylether) und Baicalein-5,6,7-O-trimethylether. Baicalein, Oroxylin A und Negletein erwiesen sich als potente Antioxidantien im zellfreien System (TEAC-Assay), in Hct116-Zellen und *C. elegans* (DCF-Assays), während die Methylierung aller drei Hydroxy-Gruppen 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 Hydroxy-Gruppen an C5 und C6) festgestellt werden.

In *C. elegans* konnten wir mit Hilfe 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.

Es konnte zusammenfassend gezeigt werden, dass Baicalein und sein 7-O-methyliertes Derivat Negletein Modulatoren stress-assoziiierter Signalwege sind, wobei sich jedoch trotz ähnlicher chemischer Struktur die biologischen Ziele unterscheiden.

Literatur:

[1] Havermann, S., Rohrig, R., Chovolou, Y., Humpf, H.-U., Wätjen, W. (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., 2158-64.