

Zwei und drei ist sieben. Oder gar zehn?

In memoriam Hermann Esterbauer

Erich F. Elstner

In der „biologischen Chemie“ passieren Dinge, die wir zunächst nicht verstehen, da wir glauben alles genau ausrechnen zu können. Solche geheimnisvollen Geschehnisse ermöglichen aber Vorgänge, die für eine Gefahrenminderung des Lebens unumgänglich sind. Dafür hat die Natur ein paar molekulare „Barrackentricks“ ausgepackt, die hier vorgestellt werden sollen. Anscheinend kann aber diese Biochemie kein „Mathe“, denn sie „boostert“.

Einführung

Der Booster

Unter „Booster“ versteht man in der Technik des Maschinenbaus Hilfsaggregate z. B. bei Dampflokotomotiven oder Raketenantrieben. Bekannt ist auch bei Düsentriebwerken der „Nachbrenner“ oder bei Autos der „Turbolader“. Anscheinend holt er mit etwa der gleichen Benzinmenge und demselben 2L-Motor 50 oder mehr PS mehr heraus. In der Medizin (Immunologie) hat sich dieser Begriff erst relativ spät eingebürgert und verbreitet, als man Abhängigkeiten der Immun-Grundreaktion von bestimmten Zusatzreaktionen erkannte. Zink gilt als so ein „Immun-Booster“, eine Auffrischungsimpfung wird auch als Boosterimpfung bezeichnet. Damit könnte man (chemisch nicht immer ganz korrekt) den „Booster“ auch als eine Erweiterung des Begriffs der Katalyse sehen.

In dieser kurzen Abhandlung wird aufgezeigt, auf welche Weise bestimmte Naturstoffe, durch Vielfalt in Struktur oder in Analogie, als „Vitamin- oder Heilbooster“ wirken und so dem Schutz oder der Verteidigung gegen Schädigungen von Mikroorganismen oder Ernährungsfehlern dienen können.

Die Biochemie boostert

In der Biochemie beobachtet man, dass manche Reaktionen durch Komponenten beschleunigt werden, die anscheinend mit der eigentlichen Reaktion selbst gar nichts zu tun haben. Dies soll an ein paar Beispielen gezeigt werden.

Wie werden wir „ranzig“?

Bei einer Konferenz sagte James Fee (ein Bio-anorganischer Chemiker aus den USA) einmal beim Abendbrot: „Friends, we are not getting old, we are just getting rancy and rusty“. Damit meinte er die Rolle der Sauerstoffaktivierung bei „iron overload“ (tox. Eiseneffekte).

Unser Blutfett, besonders das „schlechte“ LDL, oxidiert unter „fett-rostigen“ Bedingungen und es entstehen sog. „plaques“, die zur Arterienverkalkung führen. Diesen Vorgang kann man im Labor nachstellen. Dabei spielt die Übergangsmetallkatalyse (Cu, Fe) anscheinend eine entscheidende Rolle.

Achtung: Der Infarkt naht! Nicht nur im Straßenverkehr, auch durch LDL-Oxidation, und Entstehung von Schaumzellenbildung und Fettstreifen in den Arterien, ihre Wände werden „ranzig“.

Wenn das LDL oxidiert kann man messen, dass seine optische Dichte im UV-Licht zunimmt: in einem Messgerät (Spektralfotometer) steigt die Messkurve nach einer bestimmten Zeit steil an. Je später das erfolgt (Latenzzeit, lag-Phase), desto besser. Denn dieser Beginn der Fettoxidation („ranzig werden“) zeigt an, dass alle „inneren“ Schutzfaktoren gegen diese Oxidation aufgebraucht sind. Diese Methode (neben anderen, grandiosen Erkenntnissen!) hat unser „Freund und einmalig-genialer Kollege“, der leider viel zu früh verstorbene Biochemiker und Kettenraucher (60–70 Zigaretten/Tag) Herrmann Esterbauer, in Graz entwickelt und sich damit ein weltweit bekanntes und anerkanntes, wissenschaftliches Denkmal gesetzt: Die einfachste Nachstellung der Initialreaktionen von Atherosklerose durch physiologische relevante Cu^{++} -Oxidation von

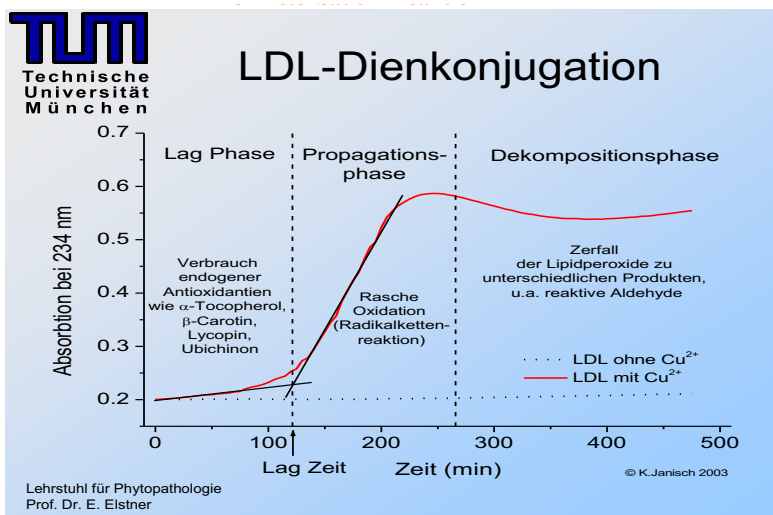


Abb. 1 Der Verlauf der Oxidation von LDL Cu^{2+} -Ionen: Die „Esterbauer-Reaktion“

isoliertem LDL oder Blutplasma, wie in der Abb. 1 dargestellt.

Mit dieser Methode lassen sich sehr schnell potentielle Arzneimittel testen, ob sie gegen Atherosklerose hilfreich sein könnten. Das gleiche gilt natürlich auch für Lebensmittel und Naturstoffe (s.u.).

Kerstin Janisch [K. Janisch et al Food Res. Int. 2002] hat Extrakte aus Traubenkernen (und/oder Kiefernriden) untersucht und gefunden, dass diese Extrakte („Pycnogenol“ genannt), wie vielfach beschrieben, vorzügliche Eigenschaften als Antioxidanzien aufweisen, darunter auch die des LDL-Schutzes. Das war auch medizinisch bereits wohl bekannt. Durchaus überraschend war aber, dass ein Zusatz von „unwirksamem“ Molkepulver, welches als solches keine einschlägige Wirkung zeigte (der „Nullwert“ blieb nach Zusatz bei 76 min), den protektiven Effekt des Traubenkernextraktes (2.5 µg Pycnogenol) von 794 min auf 884 min. „boostern“ konnte.

Zu diesem Beispiel mag man sagen: hier sind tausende von Verbindungen und Molekülen vertreten, da kann man doch nichts Exaktes aussagen. Stimmt! Wenn man aber einzelne, bekannte Moleküle auswählt, geht dann die Reaktion damit auch? Dann könnte man ja vielleicht erklären, wie dieser „Barackentrick“ funktioniert.

Das einfachere Modell

Nehmen wir das Vitamin C und das bekannte Flavonoid „Rutin“: Ein Versuch soll die Kooperativität von Vitamin C und Rutin zeigen.

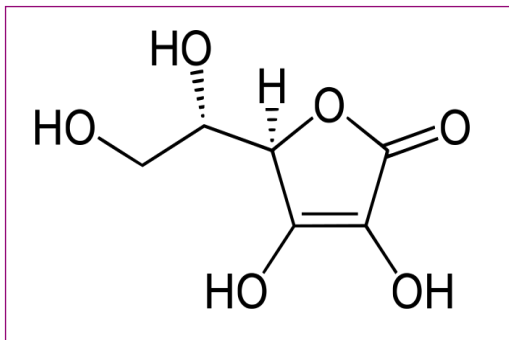


Abb. 2 Vitamin C

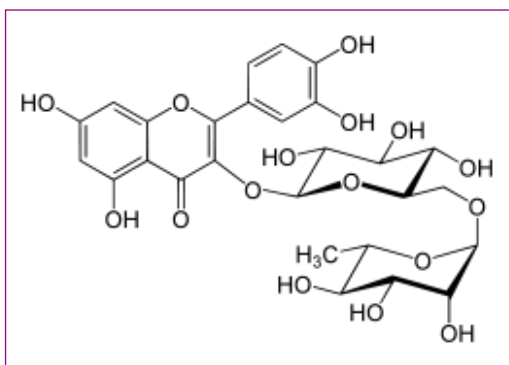


Abb. 2 Rutin

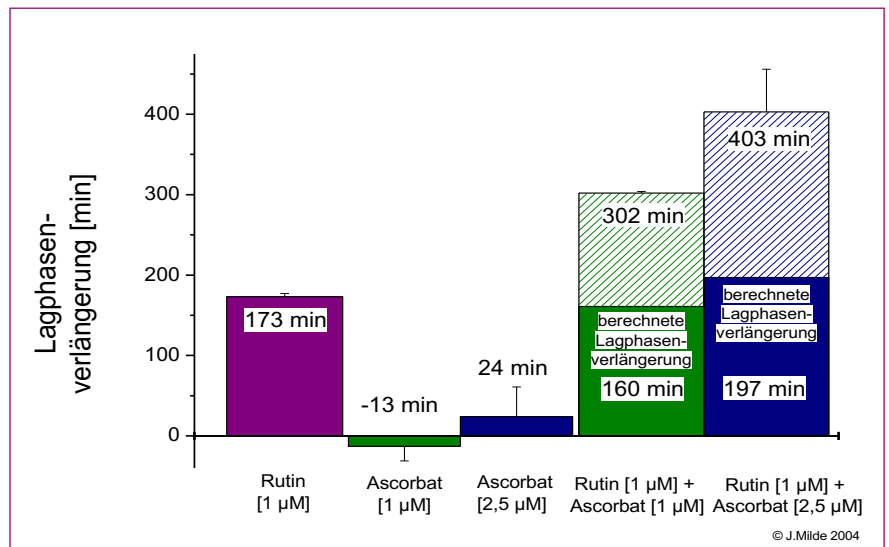


Abb. 3 Effekt von Ascorbat und Rutin auf die LDL Oxidation

Aus der Abb. 3 sind die „Lag-Phasen“ der LDL-Oxidation als Balkendiagramme dargestellt. Es ist erkennbar, dass anscheinend die Mathematik bei diesem sog. kooperativen Effekt wieder nicht stimmt: Das „Low density Lipoprotein“ (LDL) wird einem oxidativen Stress ausgesetzt und gleichzeitig mit Antioxidanzien behandelt: Rutin allein bewirkt eine Verzögerung von 173 min., Ascorbat (1 micromolar) allein jedoch wirkt schwach prooxidativ mit einer 13 min. Beschleunigung der Oxidation. Werden jedoch beide Substanzen zugegeben, so bewirken sie in Kombination 302 min. Verzögerung und nicht nur die berechneten 160 min. Bei höherer Ascorbatkonzentration (2.5 micromolar) ergibt die Rechnung sogar: $173 + 24 = 197$ 403 min Verzögerung.

Es gibt eine „Hackordnung“ der Antioxidanzien

LDL besitzt außen eine Schicht aus Phospholipiden und unverestertem Cholesterin, in diese Hülle ist das Apolipoprotein B-100 eingebettet. Der Kern enthält Cholesterinester, die häufigste Fettsäure ist die Linolsäure; dies ist einer der Gründe, warum LDL oxidationsempfindlich ist. LDL enthält verschiedene endogene Antioxidanzien um den Angriff von Oxidanzien zu verhindern. Diese befinden sich je nach Fettlöslichkeit im Inneren des Partikels (Carotinoide) oder weiter an der Außenseite (Vitamin E). Dieses ist am stärksten vertreten, jedes LDL-Partikel enthält etwa sechs Moleküle Vitamin E (α -Tocopherol); der Gehalt an β -Carotin ist etwa 0,3 mol/mol LDL. Als weitere fettlösliche Antioxidanzien kommen andere Carotinoide und das reduzierte Coenzym Q10 (Ubichinon) vor.

Mit Ubichinol als auch α -Tocopherol (Vitamin E) im LDL stellt man bei der kupferinduzierten LDL-Oxidation eine längere Oxidationsverzögerung als die zu erwartenden, additiven 90 min, nämlich 150 min.

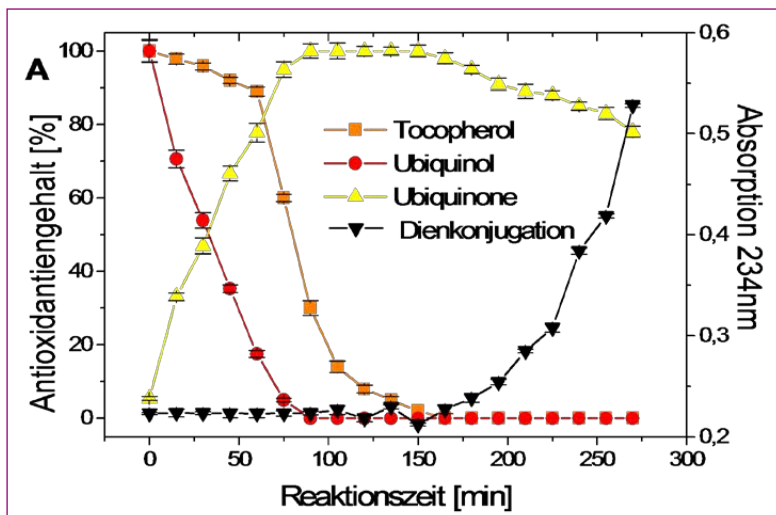


Abb. 4 Verlauf der Oxidation von Ubichinol und α -Tocopherol im LDL

Diese beiden Antioxidantien arbeiten kooperativ. Bei der Analyse dieser Wirkung, stellten wir während der Oxidation einen synergistischen Effekt fest: Ubichinol allein verlängert die Lag-Phase um etwa 20 min, α -Tocopherol um etwa 70 min. Zusammen zeigen die beiden Substanzen dann auch eine deutlich „gestaffelte Oxidation“, wie in Abb. 4 gezeigt. Man erkennt hier, dass die Oxidation des α -Tocopherols erst beginnt, wenn das gesamte Ubichinol zum Ubichinon oxidiert worden ist. Ubichinol ist also in der Lage, das α -Tocopherol vor Oxidation zu schützen. Erst wenn auch das Tocopherol komplett oxidiert ist, beginnt die „Dienkonjugation“ d.h. das „Ranzigwerden“ von LDL. Ähnliches gilt auch für einen kooperativen Schutz der LDL-Partikel durch die partikelgebundenen Carotinoide, Lycopin, Lutein und β -Carotin, oder Monoterpene mit „bisallylischen Gruppen“ wie die Terpinene. Aber auch für ganz andere Kombinationen, wie Zinksalze mit Histidin: Gleiches konnten wir nämlich für die leckere „Hühnersuppe“ zeigen, denn diese enthält die Histidin-Dipeptide, Anserin und Carnosin des Flugmuskels der Vögel.

Eine Erklärung mit Hilfe von Obstsalat

Pflanzen haben viele Schutzstoffe gegen Infektionen. Werden Pflanzen bei ihren Abwehrkämpfen gegen Pathogene nicht „chemisch unterstützt“, können, oder „müssen“ sie, induktiv mehr eigene Schutzstoffe produzieren und auch anwenden. Man erkennt diese Abwehrkämpfe an Fleckungen und Verfärbungen beim „biologischen Anbau“. Das sieht nicht immer vorteilhaft aus, lässt aber gleichzeitig auf ein höheres internes „Schutzpotenzial“ schließen. „Ist nicht hübsch, aber hat innere Werte!“ sagten wir, als wir noch „Jungmänner“ waren, bei bestimmten Gelegenheiten.

Und: Setzen Brauereien in Ländern ohne das Reinheitsgebot beim Bierbrauen nicht auch häufig Ascor-

binsäure zu, um die Reduktionskraft im Bier hoch zu halten und damit einem Geschmacksverlust vorzubeugen?

Genau dieses Prinzip gilt auch für den Obstsalat: Wenn die Gäste kommen, muss der Obstsalat schon angerichtet, darf aber (noch) nicht braun sein. Zum Schutz träufelt man Zitronensaft auf die geschnetzten Früchte. Was passiert da? Es wird ein natürliches Schutzsystem der Pflanzen ausgenutzt: Durch das Schneiden werden Verletzungen gesetzt und intakte Zellen werden „dekompartimentiert“. Phenolhaltiger Zellsaft gerät auf Membranflächen angeschnittener Zellen, welche (sonst verborgene, latente) Phenoloxidasen beherbergen. Diese kupferhaltigen Enzyme oxidieren die Phenole über sehr reaktive (und antiseptische) Semi-Chinon-Zwischenstufen zu den sog. Melaninen. Das sind, wie auch die Wund-Lignine, Kondensationsprodukte der Phenole und dienen auch einem ähnlichen Zweck, dem eines Wundverschlusses oder Verbandes. Der kommt aber erst dann, wenn die Wunde gesäubert ist. Das Vitamin C des Zitronensaftes (in der Pflanze hauptsächlich in den Chlorplasten versteckt, wo es ebenfalls Schutzaufgaben hat) ist im leicht sauren Milieu recht stabil und kann nun die Chinon-Zwischenstufe wieder zum ursprünglichen Phenol reduzieren und es entsteht kein braunes Melanin – so lange der Vorrat an Vitamin C reicht. Hier arbeiten drei Molekültypen kooperativ zusammen: Das Vitamin C, Phenole und die Fruchtsäuren wie z. B. die Zitronensäure. Sie stabilisieren sich gegenseitig und bewirken, dass die reaktiven Zwischenstufen (Chinone und Semichinone) möglichst lang für den Abwehrkampf zur Verfügung stehen.

Die Oxidation von LDL ist auch so ein Prozess: „ungesättigten“ Fettsäuren wird durch die Oxidation ein Elektron „gestohlen“ und dadurch werden sie „ranzig“. Das messen wir: die LICHTABSORPTION, d. h. die LDL-Kurve, steigt nach oben (Abb. 1). Aber erst, wenn die „inneren Schutzstoffe“ verbraucht sind.

Die „Redoxbeziehung“ zwischen dem Vitamin C und bestimmten Polyphenolen vom Quercetin-Typ wie Rutin und ähnlichen „Elektronendonatoren“ (und davon gibt es hunderte!) ist in den obigen (Abb. 2) Formeln wiedergegeben: Endiolen wie die reduzierte Ascorbinsäure und o-Dihydroxy-Strukturen, wie sie in zahlreichen Polyphenolen auftreten, agieren synergistisch („kooperativ“) weil sie sich so ähnlich sind und zeigen damit gegenseitige Schutzwirkungen. Dies geschieht über die benachbarten, durch ein „ π -System“ gekoppelten Hydroxyl(-OH)Gruppen, die in beiden Substanzklassen etwa gleichen Abstand zueinander haben: HO - C = C - OH und damit Elektronenübergänge in beiden Richtungen erlauben. Man nennt dies ein „Redoxpaar“. Wie in mancher Ehe: Es geht hin und her. Wie auch immer. Und das ist die Booster Wirkung:

Die „Nach-Lieferung“ der gestohlenen Elektronen erfolgt so zu sagen über einen „By pass“, zum Beispiel von der Ascorbinsäure über die Phenolstoffe vom oben erwähnten ortho-Chinontyp. Es wird damit eine zweite Straße, ein neuer Versorgungsweg eröffnet, wie beim Turbolader. Dort wird dem „dicken“ Dieselöl bei der Verbrennung mehr Sauerstoff zugehechelt. Wie auch dem Herzen durch einen ByPass oder einen Stent. Der Diesel produziert aber bei Sauerstoffmangel nur Gestank und Ruß, im Herzen darüber hinaus noch viel gefährlicheren, physiologischen „Stunk“: Dieselruß-Feinpartikel oder Holzstaubruß sind für Herz und Lunge noch problematischer als das NO₂. Das wird fast nie erwähnt. Und schuld daran ist u. a. wieder das „redox-aktive“ Eisen in ihren MIKRO-Partikeln (sog. Fenton-Reaktion), auch hier ein Booster, der aber garnicht zum Vorteil gereicht, sondern extrem aggressiv wirkt.

Und noch 'n Gedicht

Als ich fast im Stau erstoff
da japste ich nach Sauerstoff
Ein forscher Schritt zur frischen Brise
behob die anaerobe Krise

Erich F. Elstner
TUM School of Life Sciences
Lehrstuhl für Phytopathologie
Emil-Ramann-Straße 2
85354 Freising | Deutschland

Literatur

Jens Milde¹, Erich F. Elstner¹ and Johanna Graßmann²: Synergistic effects of phenolics and carotenoids on human low-density lipoprotein oxidation; *Mol. Nutr. Food Res.* 2007, 51, 956 – 961;
¹ Department of Plant Sciences, Institute of Phytopathology, Laboratory for Applied Biochemistry, Munich Technical University, Freising-Weihenstephan, Germany; ² Institute of Vegetable Sciences, Munich Technical University, Freising-Weihenstephan, Germany