

# Sesquiterpene und Sesquiterpenoide in Kräutern und Blüten – Untersuchungen zu ihrem Vorkommen und ihrer physiologischen Wirkung

**Benedikt Slavik<sup>a</sup>, Dieter Janzen<sup>b</sup>, Simon Röhrer<sup>c</sup>, Simon Vlad Luca<sup>c</sup>, Tamara Ströbel<sup>d</sup>, Christina Fey<sup>e</sup>, Helene M. Loos<sup>a,f</sup>, Daniela Zdziebło<sup>d,e</sup>, Mirjana Minceva<sup>c</sup>, Carmen Villmann<sup>b</sup> und Andrea Büttner<sup>\*a,f</sup>**

<sup>a</sup> Lehrstuhl für Aroma- und Geruchsforschung, Department Chemie und Pharmazie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Henkestraße 9, 91054 Erlangen

<sup>b</sup> Universitätsklinikum Würzburg, Institut für Klinische Neurobiologie, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 97078 Würzburg

<sup>c</sup> Biothermodynamik, Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt, Technische Universität München, Maximus-von-Imhof-Forum 2, 85354 Freising

<sup>d</sup> Universitätsklinikum Würzburg, Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin (TERM), Röntgenring 11, 97070 Würzburg

<sup>e</sup> Fraunhofer-Institut für Silicatforschung (ISC), Translationszentrum für Regenerative Therapien (TLZ-RT), Röntgenring 11, 97070 Würzburg

<sup>f</sup> Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung (IVV), Giggenhauser Str. 35, 85354 Freising



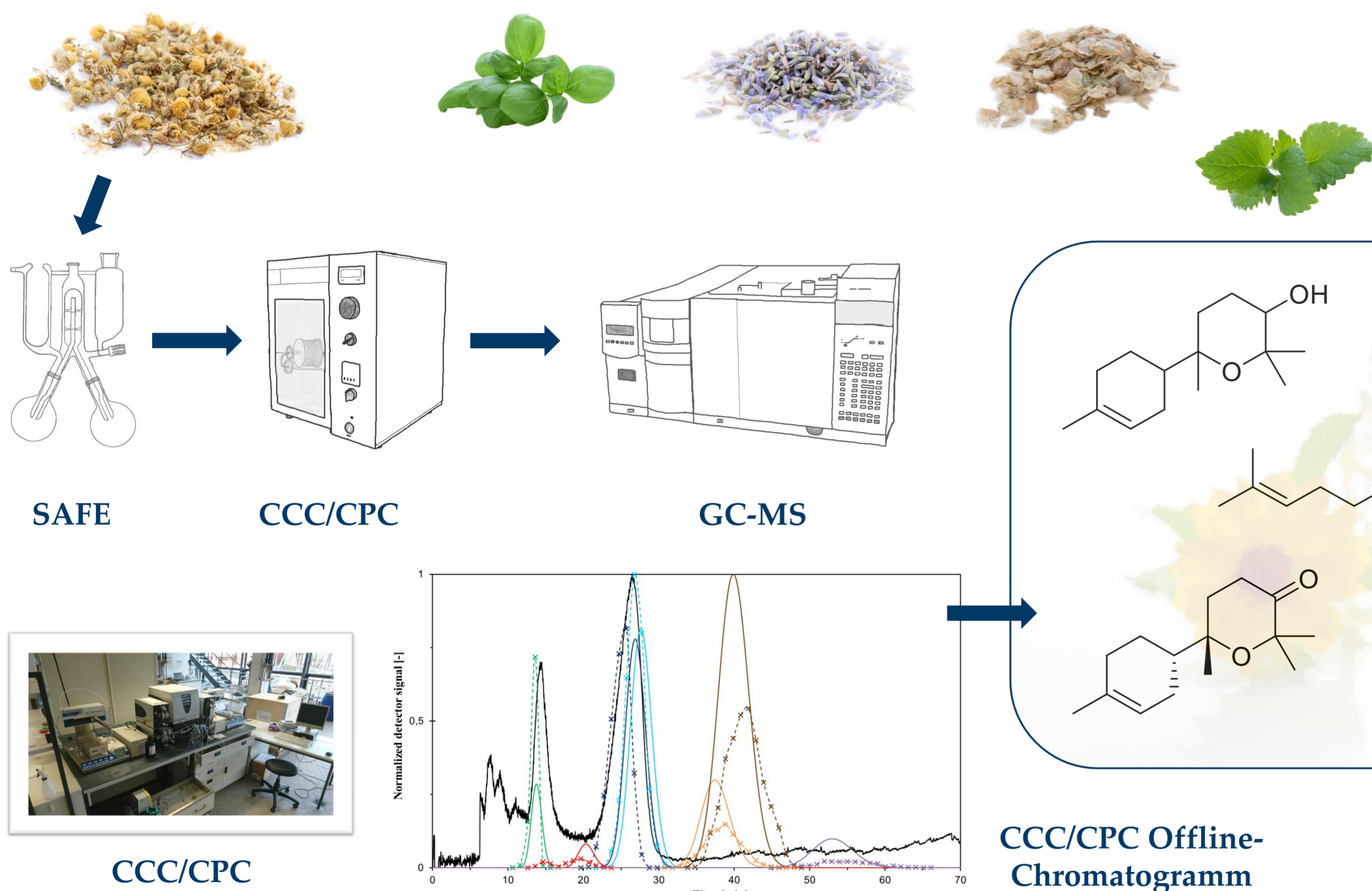
## Einleitung

Als Bestandteil ätherischer Öle stellen Sesquiterpene und Sesquiterpenoide (SQTs) eine wichtige Naturstoffklasse dar. Da sie auch Bestandteil vieler Lebensmittel sind, ist es wichtig, grundlegende Kenntnisse hinsichtlich ihrer Aufnahme und Metabolisierung, aber auch hinsichtlich möglicher physiologischer Wirkungen zu gewinnen. In früheren Studien wurde etwa gezeigt, dass SQTs eine positiv modulierende Wirkung auf den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor, den wichtigsten inhibitorischen Rezeptor im zentralen Nervensystem, haben [1]. Ziel der hier vorgestellten interdisziplinären Studien war es, SQTs in verschiedenen Pflanzen zu identifizieren, zu quantifizieren und zu isolieren **1**. Anschließend sollten diese auf ihre physiologischen Wirkungen hin charakterisiert werden. Dabei wurde zunächst betrachtet, inwieweit die Stoffe bei Aufnahme in den Körper verstoffwechselt werden **2**. Dafür wurde ein standardisiertes Verdauungssystem etabliert und zur Untersuchung verschiedener SQTs eingesetzt. Weitere physiologische Studien dienten der Untersuchung der Bioverfügbarkeit der SQTs nach oraler Aufnahme **3**. Dabei wurde die Permeabilität durch die Dünndarmbarriere mit Hilfe von Caco-2 Zellen betrachtet. Ein weiterer Fokus bei den physiologischen Untersuchungen der SQTs lag auf den potenziell modulierenden Wirkungen der SQTs auf den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor **4**.



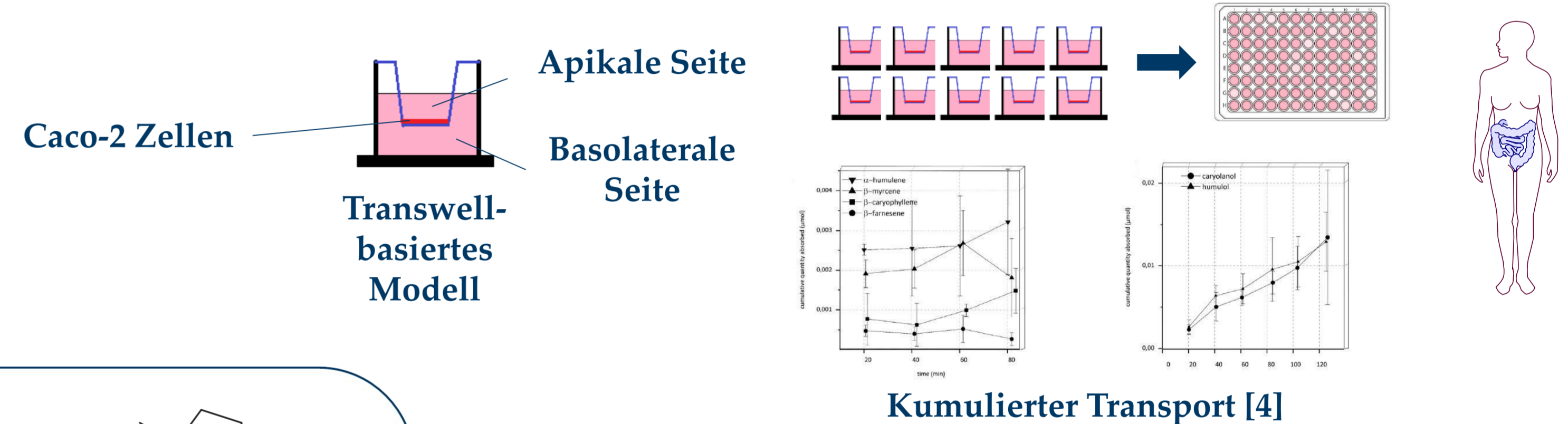
### 1 Isolierung, Identifizierung und Quantifizierung [2]

SQTs aus Hopfen, Kamille, Lavendel, Zitronenmelisse und Basilikum wurden identifiziert und quantifiziert. Aufgrund des hohen Anteils an SQTs wurde zunächst Kamille für die weitergehenden Isolierungsexperimente herangezogen. Aus einer Kombination verschiedener destillativer sowie chromatographischer Verfahren konnten aus getrockneten Kamillenblüten die Sesquiterpenoide Spathulenol,  $\alpha$ -Bisabolol oxid B,  $\alpha$ -Bisabolol oxid A und  $\alpha$ -Bisabolol oxid A isoliert werden. Neben der *solvent assisted flavor evaporation* (SAFE) wurde dabei vor allem die *Countercurrent Chromatography* (CCC) eingesetzt.



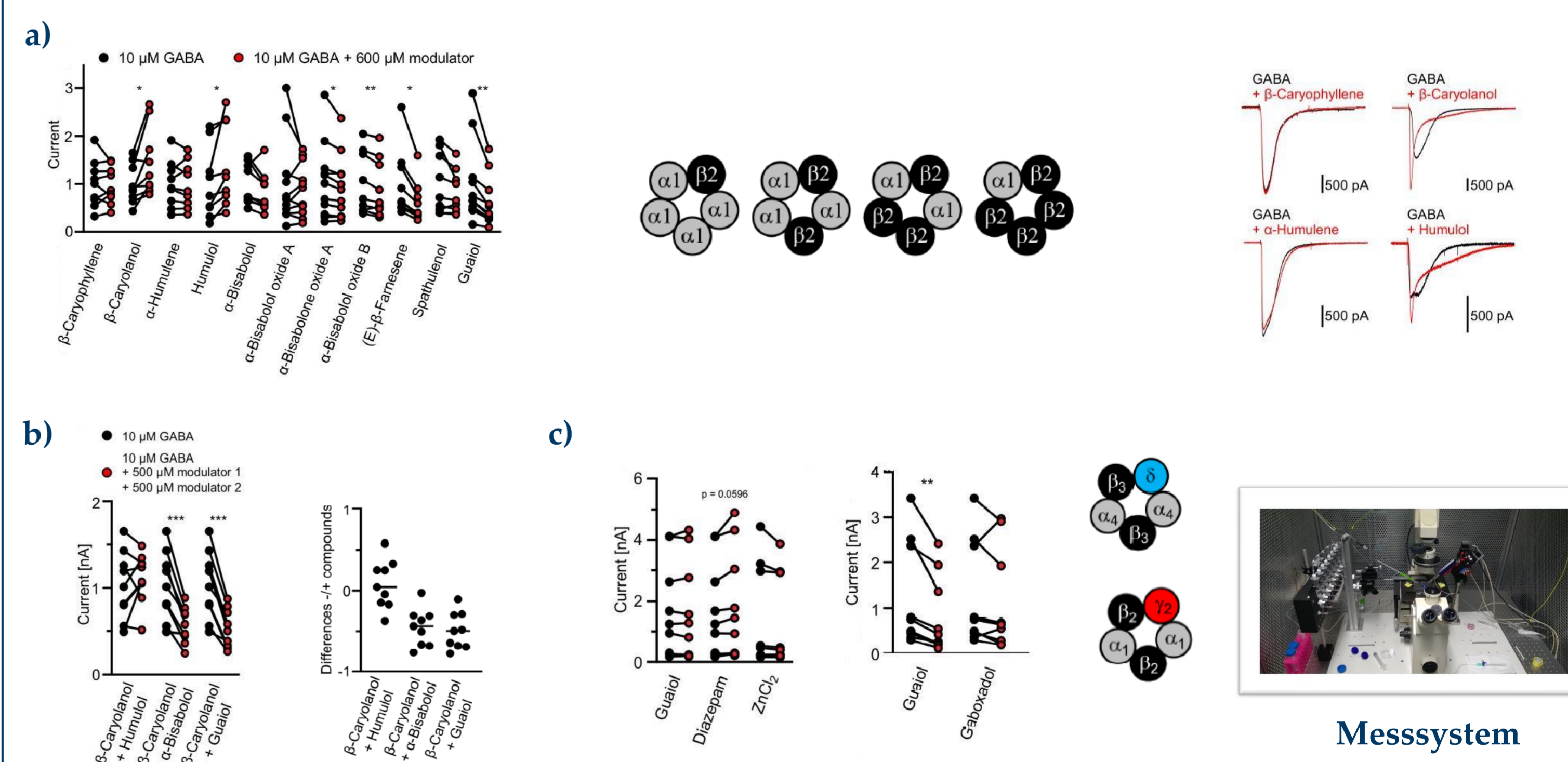
### 3 Caco-2 Transportstudien

In früheren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass vor allem SQTs mit einer Hydroxy-Gruppe eine hohe Bioverfügbarkeit aufweisen [4]. In den hier vorgestellten Experimenten wurde quantifiziert, wie sich die Konzentrationen der Stoffe auf der basalen Seite über einen definierten Zeitraum verändern. Dies erlaubte Rückschlüsse auf die Bioverfügbarkeit. Darüber hinaus wurde beobachtet, inwieweit Metabolisierungen während der Diffusion stattfinden.



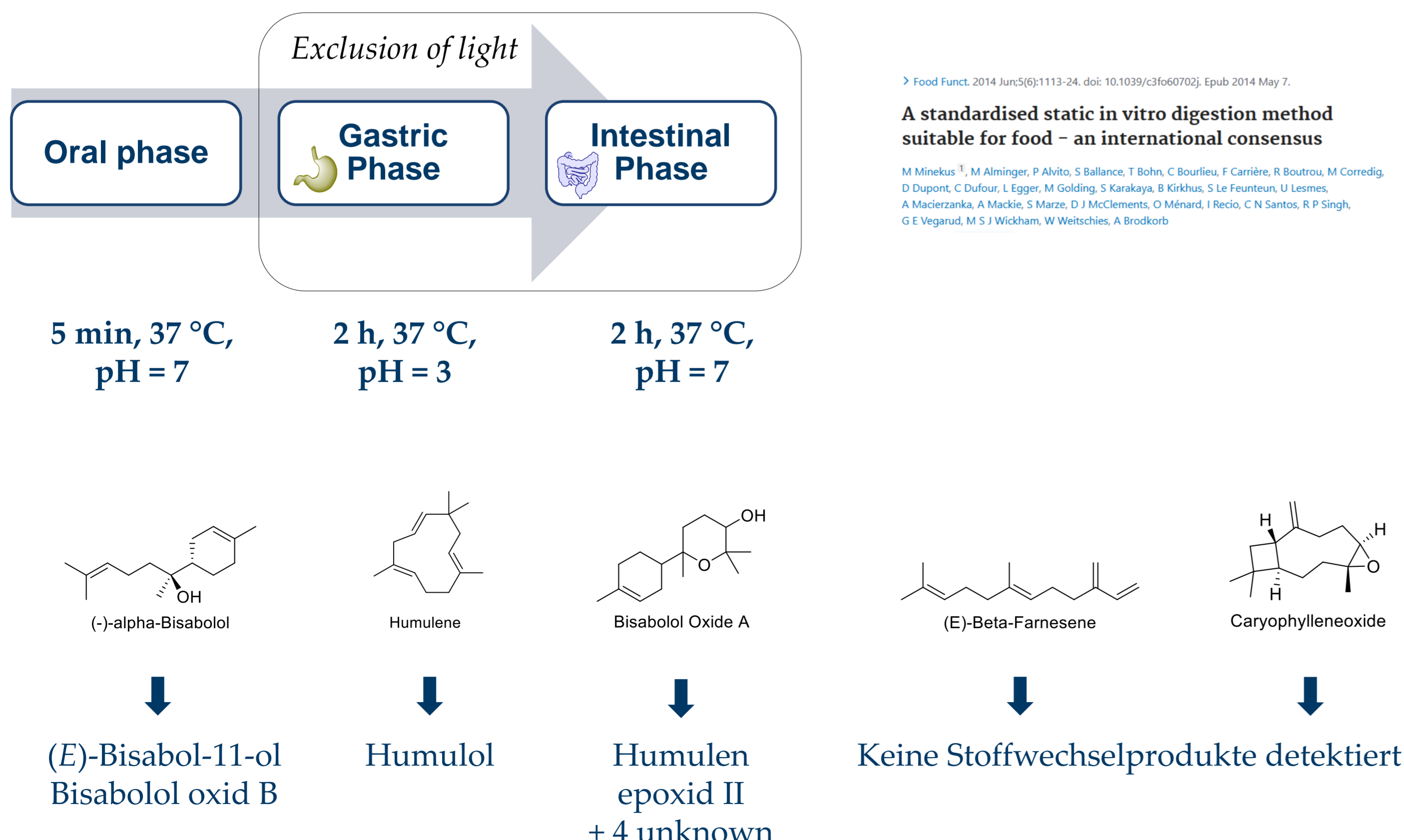
### 4 GABA<sub>A</sub>-Rezeptor Studien [5]

Molekulare Modulatoren können die Struktur des Rezeptors beeinflussen, was z.B. zu einem erhöhten Einstrom von Chlorid-Ionen führt. Insgesamt wurden 11 SQTs an verschiedenen Rezeptor-Konfigurationen getestet. Bei Messungen an  $\alpha_1\beta_2$ -Subtypen konnten sowohl negative als auch positive allosterische Modulatoren charakterisiert werden (a). Additive Effekte bei Co-Applikation von zwei positiven Modulatoren führten nicht zu einer erhöhten positiven Modulation (b). Experimente mit anderen Subtypen zeigten, dass diese Untereinheiten entscheidend sein können für eine Modulation durch SQTs (c). Darüber hinaus wurden Modellierungen durchgeführt, die auf eine Bindung an die Neurosteroid-Bindungsstelle hindeuten.



### 2 Verdau-Experimente

Bei dem hier eingesetzten *in vitro* Verdauungssystem nach Minekus *et al.* [3] wurde der Verdauungsprozess in drei Phasen unterteilt: Die orale Phase, die Magen-Phase und die Darm-Phase. Bei jeder dieser Phasen wurden die spezifisch vorherrschenden Bedingungen, wie etwa der pH, aber auch typische vorkommende Enzyme angewendet und eingesetzt. Bei den eingesetzten SQTs konnten nur wenig strukturelle Veränderungen beobachtet werden. Die vorläufige Identifizierung der Derivate bestätigte die vorherigen Beobachtungen, dass vor allem der niedrige pH Wert für die Veränderungen verantwortlich ist. Einige SQTs zeigten sogar gar keine strukturellen Veränderungen.



## Literatur und Danksagung

- [1] Kessler, A. *et al.* GABA(A) receptor modulation by terpenoids from *Sideritis* extracts. *Mol Nutr Food Res* 58, 851-862, doi:10.1002/mnfr.201300420 (2014).
- [2] Slavik, B., Röhrer, S., Loos, H. M., Minceva, M. & Büttner, A. Isolation of sesquiterpenoids from *Matricaria chamomilla* by means of solvent assisted flavor evaporation and centrifugal partition chromatography. *Anal Bioanal Chem*, doi:10.1007/s00216-021-03400-w (2021).
- [3] Minekus, M. *et al.* A standardised static *in vitro* digestion method suitable for food - an international consensus. *Food Funct* 5, 1113-1124, doi:10.1039/c3fo60702j (2014).
- [4] Heinlein, A., Metzger, M., Walles, H. & Büttner, A. Transport of hop aroma compounds across Caco-2 monolayers. *Food Funct* 5, 2719-2730, doi:10.1039/c3fo60675a (2014).
- [5] Janzen, D. *et al.* Sesquiterpenes and sesquiterpenoids harbor modulatory allosteric potential and affect inhibitory GABA(A) receptor function *in vitro*. *J Neurochem*, doi:10.1111/jnc.15469 (2021).

Die Studien wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) finanziert (BU 1351/17-1 und VI586/8-1)

