

1-MIM-Glucosinolat – ein mutagener Stoff im Brokkoli und anderem Gemüse

Mareike Bernau*, Hans-Rudolf Glatt
Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIFE)
Potsdam

*Absolventin im Masterstudiengang Toxikologie

Pflanzen stehen am Anfang der Nahrungskette und müssen sich gegen Fraßfeinde oder mikrobielle Krankheitserreger verteidigen. Beispielhaft für chemische Abwehrstoffe sind Glucosinolate (GLS). Es handelt sich um sekundäre Pflanzenmetaboliten, die in Gemüsesorten der Gattung *Brassica* vorkommen. Wichtige Vertreter sind Brokkoli, Weißkohl, Kohlrabi, Chinakohl und Steckrüben. Nach mechanischer Zerstörung von Pflanzengewebe gelangen die Glucosinolate mit dem pflanzlichen Enzym Myrosinase in Kontakt, wodurch reaktive Metaboliten gebildet werden. Diese reaktiven Metaboliten, die auch eine antimikrobielle und fungizide Wirkung haben, schützen die Pflanze.

1-Methoxy-3-indolylmethyl-glucosinolate

Unter den Glucosinolaten nimmt 1-Methoxy-3-indolylmethyl-glucosinolat (1-MIM-GLS) aufgrund seiner hohen mutagenen Aktivität eine Sonderstellung ein. 1-MIM-GLS gehört in Brokkoli neben Glucobrassicin, Glucoraphanin und Glucoiberin zu den Hauptglucosinolaten. Die Mutagenität von 1-MIM-GLS konnte in *in vitro* Experimenten zum Beispiel im AMES-Test mit den *Salmonella typhimurium* Stämmen TA100 und TA104 nachgewiesen werden. Zudem konnte mittels ³²P-Postlabeling gezeigt werden, dass eine Inkubation von unterschiedlichen *Brassica*-Homogenaten eine zeitabhängige Adduktbildung an endogener Pflanzen-DNA hervorruft. In einem weiteren AMES Test wurde gezeigt, dass dabei GLS beteiligt waren. Hydrolyseprodukte von 1-MIM-GLS führten in V79-Säugetierzellen ebenfalls zu Genmutationen.

Glucosinolate werden erst durch die Myrosinase-Aktivierung unter Abspaltung des Glucoserestes zu reaktiven Metaboliten. Aus 1-MIM-GLS entsteht 1-MIM-isothiocyanat, das anschließend nach Abspaltung der NCS-Gruppe und Bildung des instabilen Carbokations DNA und Proteine kovalent modifizieren kann. Zudem kann das instabile Carbokation mit Wasser zum korrespondierenden Alkohol (1-MIM-OH) reagieren. Dieser benzyliche Alkohol wird anschließend durch

Sulfotransferasen sulfoniert. Nach Abspaltung der Sulfatgruppe entsteht wiederum das instabile Carbokation, das mit DNA und Protein zu DNA- und Protein-Addukten reagiert.¹

Bedeutung für den Menschen

Die Pro-Kopf-Aufnahme von Brokkoli wurde bereits 1998 mit 6,8 g/Kopf/Tag ermittelt. Eine realistische Abschätzung der individuellen Aufnahme der Glucosinolate ist aufgrund der variierenden Gehalte nicht möglich. Je nach Art und Entwicklungsstatus der Pflanze unterliegt der Gehalt einer hohen Variabilität. Des Weiteren spielen äußere Umweltbedingungen, wie Temperatur, Bodenbeschaffenheit und mikrobielle Besiedlung eine Rolle. Allerdings ist bekannt, dass Brokkoli in Deutschland die Hauptaufnahmequelle für diese mutagenen Stoffe ist. Etwa 19% der gesamten Glucosinolate werden über Brokkoli aufgenommen.

Biomarker

Infolge der stark variierenden Gehalte von Glucosinolaten in der Nahrung sowie interindividueller Schwankungen beim Metabolismus ist eine Expositionabschätzung gegenüber Glucosinolaten nicht möglich, aber notwendig. Zur Ermittlung der Exposition des Menschen gegenüber reaktiven Metaboliten von 1-MIM-GLS sollen stabile Biomarker eingesetzt werden. 1-Methoxy-3-indolylmethyl-histidin (1-MIM-His), das in Proteinen vorkommt, wurde als Biomarker zur Abschätzung der Belastung mit GLS-haltiger Nahrung entwickelt. Durch Optimierung der Methode, bei der durch Erhöhung der Hämoglobin-Menge die Sensitivität der Analyse von 1-MIM-His aus humanem Blutproben gesteigert wurde, steht nun ein Biomarker zur Verfügung, mit dem die Exposition gegenüber reaktiven GLS-Metaboliten bis in den Femtomol-Bereich pro mg Probe bestimmt werden und anschließend in epidemiologischen Studien zur Klärung einer Assoziation von 1-MIM-GLS und Krebs-erkrankungen verwendet werden kann.²

1) Barknowitz G, Engst W, Schmidt S, Bernau M, Monien BH, Kramer M, Florian S, Glatt H. Identification and Quantification of Protein Adducts Formed by Metabolites of 1-Methoxy-3-indolylmethyl Glucosinolate in Vitro and in Mouse Models. *Chem Res Toxicol*. 2014 Feb 17;27(2):188-99

2) Bernau, Mareike. *Protein-Addukte des 1-Methoxy-3-indolylmethyl-glucosinolats: Untersuchung in verschiedenen Geweben der Maus und Optimierung des Nachweisverfahrens für humane Blutproben*. Masterarbeit im weiterbildenden Studiengang Toxikologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, 2014