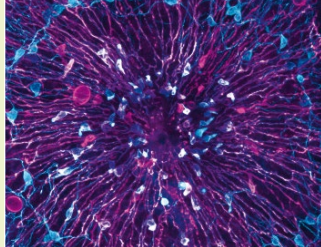
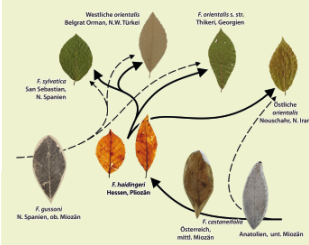


SONDERDRUCK
aus

4 | 2022

VBio

Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland



EVOLUTION
Die Buche als
Art-Mosaik

MIKROBIOLOGIE
Mikrobiom trifft
Nervensystem

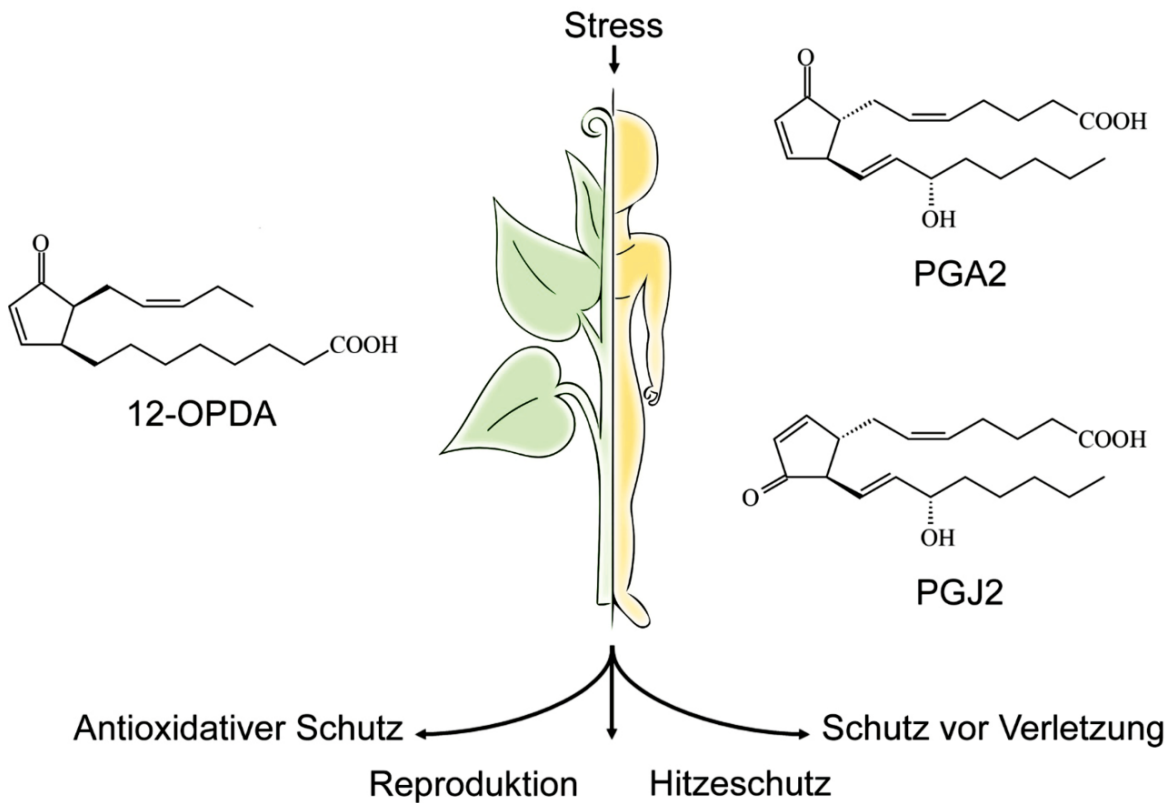
BOTANIK
Neophyten in
Deutschland

BIOLOGIE

IN UNSERER ZEIT

Artenschutz in Sambia





Oxydierte Fettsäurederivate steuern zelluläre Anpassungen

Funktionale Konvergenz des Oxylin-Signalling zwischen Pflanze und Tier

MADITA KNIEPER | JOEL N. BAYER | KARL-JOSEF DIETZ | ANDREA VIEHHAUSER

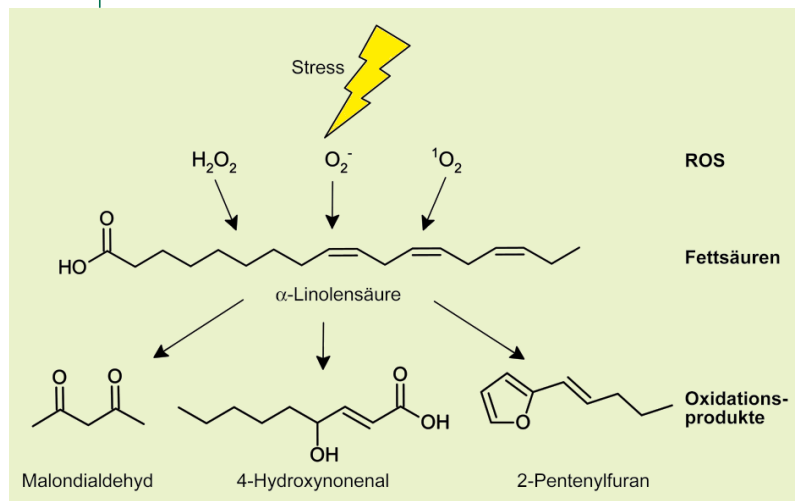
Wenn Pflanzen, Tiere, Mikroorganismen oder auch der Mensch ungünstigen abiotischen Umweltbedingungen, Pathogenen oder Fressfeinden ausgesetzt sind, hängen Gesundheit, Fitness und Überleben davon ab, die Stresssignale auf zellulärer Ebene wahrzunehmen, weiterzuleiten und geeignete Verteidigungsmechanismen einzuleiten. In diesem Prozess spielen ungesättigte Fettsäuren, die mit Sauerstoff reagieren, eine wichtige Rolle. Diese Substanzen werden Oxyline genannt.

Oxyline entstehen konditional bei Umweltstress wie Hitze oder Verletzungen, zeigen vielfältige chemische Strukturen und erfüllen wichtige Steuerfunktionen, beispielsweise in Form der *cis*-12-Oxophytodiensäure (*cis*-12-OPDA) und der daraus hervorgehenden Jasmonsäure bei Pflanzen und als Prostaglandine bei Tieren. Obwohl diese beiden Signalwege unabhängig voneinander entstanden zu sein scheinen und unterschiedliche Enzyme nutzen, fasziniert die synthetische und funktionale Konvergenz der Oxyline zwischen Tier und Pflanze.

Vom Membranlipid zum Regulator

Fettsäuren sind Hauptbausteine von Lipiden und essenzielle Komponenten aller lebenden Zellen. Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren sind Bestandteile der Biomembranen und steuern beispielsweise deren Fluidität. Sie dienen

ABB. 1 | UNTER STRESSBEDINGUNGEN GEBILDETE REGULATOREN



Die unter Stressbedingungen erhöhte Synthese von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) führt u. a. zu vermehrter Oxidation von Fettsäuren wie zum Beispiel der C18-Fettsäure α-Linolensäure. Dadurch entsteht eine Vielfalt an Oxidationsprodukten, zu denen Malondialdehyd, 4-Hydroxynonenal und 2-Pentenylfuran zählen.

als Energiequellen und als Ausgangssubstrate für zellwirksame Mediatoren und Hormone. Die Omnipräsenz von Lipiden und die Einfachheit ihrer enzymatisch-chemischen Modifikation könnten der Grund sein, warum Lipidderivate allen Zellen als Signalmoleküle dienen, beispielsweise bei Bakterien im *Quorum sensing* der Zell-Zell-Kommunikation, bei dem die Genexpression abhängig von der Zelldichte der Bakterienpopulation reguliert wird.

Solche Signalstoffe und Regulatoren werden insbesondere aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFAs = *polyunsaturated fatty acids*) freigesetzt, die chemisch in Anwesenheit von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), insbesondere Singulett-Sauerstoff, Superoxidanionen-Radikalen und Hydroxylradikalen, gebildet werden. Dabei entsteht ein Potpourri an Oxidationsprodukten wie reaktive Aldehyde, die mit Proteinen oder anderen zellulären Strukturen reagieren und molekulare Anpassungsreaktionen oder Zellschäden auslösen können (Abbildung 1).

IN KÜRZE

- Ungesättigte Fettsäuren werden sowohl in Pflanzen als auch Tieren mit Sauerstoff zu strukturell vielfältigen Oxylipinen umgesetzt, die als **zelluläre Signalstoffe** wirken. Dies erfolgt insbesondere unter Stressbedingungen.
- Manche Oxylipine weisen einen Cyclopentenonring als reaktive Gruppe auf, die mit Proteinthiolen reagiert. Hierzu gehören einige Prostaglandine der Tiere und die Oxophytodiensäure (OPDA) der Pflanzen. Trotz unterschiedlicher Synthesewege lösen sie ähnliche zelluläre Reaktionen aus, wie beispielsweise eine **Erhöhung der antioxidativen Abwehr**.
- Seit kurzem steht OPDA durch einen **optimierten biokatalytischen Syntheseprozess** in größeren Mengen zur Verfügung, wodurch die zellulären Funktionen des *cis*-12-OPDA nun in bisher nicht möglicher Weise untersucht werden können.

Derivate ungesättigter Fettsäuren, vor allem auch in Form von Oxylipinen, erfüllen herausragende Funktionen in biologischen Systemen, beispielsweise als Pheromone bei der Chemotaxis und bei Befruchtungsvorgängen von Kieselalgen, Braunalgen oder Insekten, als Leitchemikalien zum Auffinden von Nahrung oder als reaktive Aldehyde zur Abwehr von Fressfeinden. Viele der beteiligten Synthesewege beginnen mit der enzymatischen Peroxidierung durch Lipoxygenasen (LOX) [1]. Im Gegensatz zur zufälligen radikalischen Sauerstoffanlagerung durch ROS erlauben Enzyme, PUFAs hochspezifisch zu oxidieren. Beispiele für beteiligte Enzyme sind die α-Dioxygenasen und LOX, die definierte Fettsäure-Hydroperoxide bilden [2, 3].

Oxylipine finden sich ubiquitär in allen Lebewesen und ihr vermehrtes Auftreten wird als Biomarker für zellulären Stress gewertet [4]. Malondialdehyd (Abbildung 1) ist ein reaktives Abbauprodukt oxidierter Lipide und wird weltweit zum einfachen Nachweis für vermehrte Lipidoxidation in Zellen eingesetzt. Alleine das *Web of Science* nennt bei einer Recherche mit Malondialdehyd als Suchwort mehr als 50.000 Publikationen, die von Malondialdehyd als Biomarker für Krebs bis zum Nachweis von Umweltstress bei Pflanzen reichen. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass aus Membranlipiden zahlreiche weitere Botenstoffe wie Acylglyceride oder Inositolphosphate freigesetzt werden können, die hier nicht weiter vorgestellt werden, aber die die Bedeutung von Lipiden und deren Derivaten in der zellulären Kommunikation unterstreichen. Ausgangssubstrat für die Synthese von Prostaglandinen, einer Oxylipin-Gruppe in Tieren, ist häufig die vierfach ungesättigte C20-Fettsäure Arachidonsäure (C20:4) [2], während in Pflanzen hauptsächlich die C16-Fettsäure Hexadecatriensäure (C16:3) oder die C18-Fettsäuren α-Linolensäure (C18:3) und Linolsäure (C18:2) oxidiert werden [5].

Die Reaktivität von Oxylipinen

Viele der Oxylipine – erwähnt wurde bereits das Malondialdehyd – enthalten reaktive chemische Gruppen, die mit funktionellen Gruppen anderer Biomoleküle der Zelle reagieren. Aldehydgruppen oder Carbonylgruppen, α,β-konjugiert mit C-C-Doppelbindungen, reagieren mit Thiolen oder Aminen und inaktivieren dadurch Biomoleküle oder führen zu Erbgutschädigungen. Dies kann erneut anhand von Malondialdehyd veranschaulicht werden, das mit Amingruppen von Lysin reagieren kann (Abbildung 2a) und inter- oder intramolekulare Vernetzungen der Proteine verursacht. Die Reaktion mit Guanin, einer Base der Nucleinsäuren, kann zu Deletionen oder Insertionen in der Erbinformation führen (Abbildung 2b).

Die reaktive Gruppe einiger tierischer Prostaglandine (z. B. PGA₂) und des pflanzlichen *cis*-12-OPDA ist ein Cyclopentenonring, der eine α,β-ungesättigte C-C-Bindung konjugiert zu einer Carbonylgruppe aufweist (Abbildung 3) und mit Thiolen reagieren kann (Abbildung 2c). Somit gehört *cis*-12-OPDA zu der Untergruppe von Oxylipinen, die als reaktive elektrophile Spezies (RES) bezeichnet wer-

den. Ihre α,β -ungesättigte Carbonylstruktur besitzt eine hohe chemische Reaktivität. Schwache elektrophile Oxylipine teilen diese Fähigkeit jedoch nicht [6]. Prostaglandine und *cis*-12-OPDA werden im Folgenden weiter behandelt, da sie als primär enzymatisch entstehende Oxylipine Ähnlichkeiten in ihrer Biosynthese und chemischen Struktur aufweisen und interessanterweise auch ähnliche regulatorische Funktionen übernehmen. Sie reichern sich bei Einwirkung biotischer und abiotischer Stressoren, bei Krankheit und Entzündung an und stärken die Abwehr gegenüber verschiedenen Stressoren [7].

Die Synthese der *cis*-12-Oxophytodiensäure

Das in Pflanzen enzymatisch erzeugte *cis*-12-OPDA ist eines der am besten charakterisierten Oxylipine in Pflanzen [8, 9]. Stresszustände als exogene Trigger führen zu einem Anstieg der ROS-Konzentration in den Chloroplasten und aktivieren Lipasen, die α -Linolensäure aus Glycerolipiden der Plastidenmembran freisetzen (Abbildung 4). Die α -Linolensäure wird durch die 13-LOX durch Anlagerung eines Moleküls molekularen Sauerstoff an Position C13 oxidiert [9], wodurch 13-Hydroperoxyoctadeca-9,11,15-triensäure (13-HPOT) entsteht [10, 11]. Im nächsten Schritt erzeugt die Allenoxid-Synthase (AOS) ein instabiles Epoxid, das durch die Allenoxid-Cyclase (AOC) stereospezifisch zu *cis*-12-OPDA zyklisiert [9]. Nach Export aus den Plastiden wird *cis*-12-OPDA in den Peroxisomen am Cyclopentenonring reduziert und durch dreimalige β -Oxidation um 6 C-Atome verkürzt. Dadurch entsteht das Phytohormon Jasmonsäure, das als eigenständiges Signalmolekül in der Stressanpassung der Pflanzen wirkt [10–12].

Umsteuerung der Genexpression durch *cis*-12-OPDA

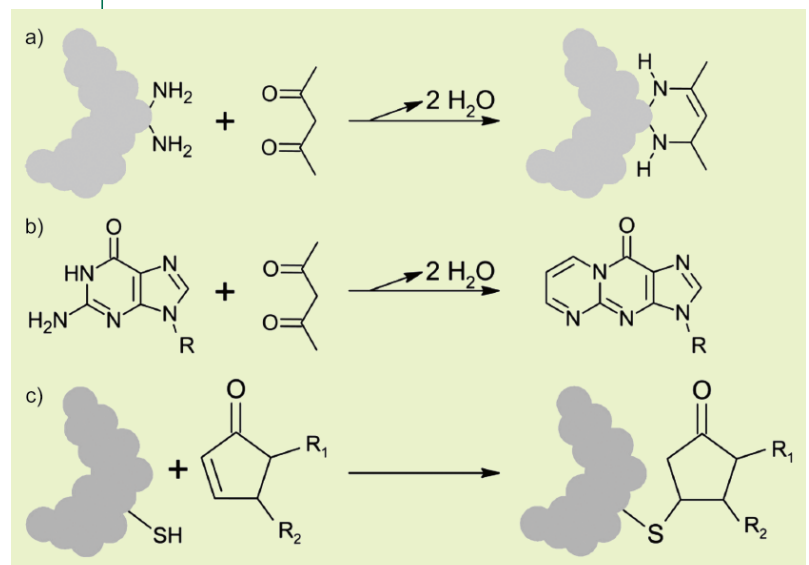
Starke Hinweise auf eine von Jasmonsäure getrennte regulatorische Bedeutung von *cis*-12-OPDA ergaben sich durch Versuche mit einer *Arabidopsis thaliana*-Mutante, die einen Defekt in den Peroxisomen aufweist. Das durch die Mutation betroffene Enzym ist die OPDA-Reduktase 3 (OPR3), das den ersten Schritt der Jasmonsäuresynthese aus *cis*-12-OPDA katalysiert. Obwohl das Enzym fehlte und deshalb keine Jasmonsäure gebildet werden sollte, wurden nach Verwundung in der Pflanze Jasmonsäure-abhängige Gene aktiviert. Dies führte zu der Vermutung, dass *cis*-12-OPDA unter anderem die Expression von Abwehrgenen modulieren und somit Schutzmechanismen unter Stressbedingungen steuern kann [13].

Diese Signalwirkung von *cis*-12-OPDA wurde nachfolgend infrage gestellt, da nach Pilzbefall auch in der Mutante Transkripte für OPR3 gefunden werden konnten, die vermutlich auf Spleißen zurückzuführen sind und zu funktionellen Transkripten und somit auch zur Synthese von Jasmonsäure führen [14]. Dadurch ergab sich in Hinblick auf sämtliche Studien, die mit der *opr3*-Mutante durchgeführt worden waren, die Frage, ob tatsächlich *cis*-12-OPDA für die beobachteten Effekte, wie

etwa Änderung der Genexpression, verantwortlich ist. Durch die Verwendung von RNA-Interferenz in Tomaten konnte die Produktion von OPR3 letztendlich ausgeschlossen und die Wirksamkeit von *cis*-12-OPDA bestätigt werden. Auch wenn Jasmonsäure für eine systemische Reaktion erforderlich ist, konnte somit gezeigt werden, dass die lokale Induktion von *cis*-12-OPDA die Abwehrgenexpression ersetzen kann [15]. Die spätere Entdeckung, dass auch ohne die in den Peroxisomen enzymatisch katalysierte Reaktion eine Synthese von Jasmonsäure stattfindet, wurde dadurch erklärt, dass eine Biosynthese von Jasmonsäure zusätzlich über einen β -Oxidationsweg von *cis*-12-OPDA erfolgt [16, 17].

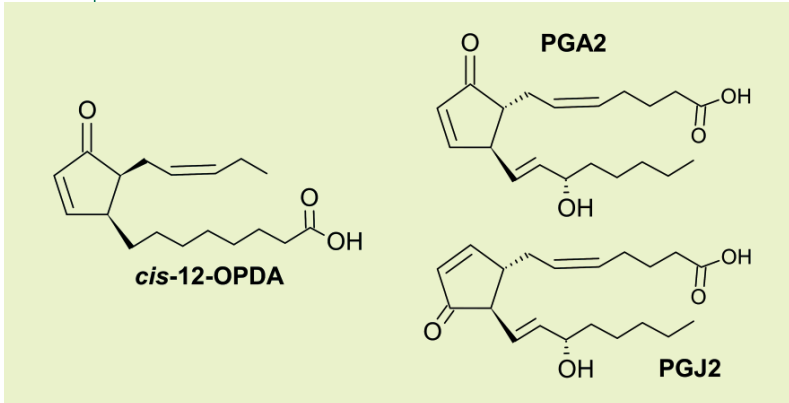
cis-12-OPDA wirkt nicht nur als Regulator Jasmonsäure-abhängiger Gene, sondern steuert eine Vielzahl von *cis*-12-OPDA-spezifisch aktivierten Genen unabhängig und ohne das Vorliegen von Jasmonsäure [9, 18]. Es handelt sich dabei größtenteils um Gene, die für intrazelluläre Kommunikation und Transkriptionsfaktoren kodieren und eine Stressanpassung der Pflanze ermöglichen. So kam es unter anderem zu einer Hochregulation des Zinkfingerproteins SAP 12, welches eine Funktion bei der Entgiftung von ROS besitzt, oder einer Proteinkinase, wodurch die zelluläre Proteinphosphorylierung verändert wird. Des Weiteren waren auch Calmodulin-ähnliche Proteine mit ihrer Funktion im Ca^{2+} -abhängigen *Signalling* oder auch mehrere Hitzeschockproteine von der *cis*-12-OPDA-abhängigen Regulation betroffen [9]. Eine Übersicht einiger dieser und weiterer Gene, deren Genexpression in *Arabidopsis thaliana* durch *cis*-12-OPDA beeinflusst

ABB. 2 | REAKTIVITÄT VON OXYLIPINEN



Durch die Reaktion mit Amingruppen von Lysinresten in Proteinen (a) sowie mit der DNA-Base Guanin (b) kann sich Malondialdehyd, ein Produkt der stressbedingten Lipidoxidation, auf verschiedene Biomoleküle auswirken. Auch elektrophile Spezies wie Oxylipine interagieren mit Aminosäureresten von Proteinen. Dies erfolgt in diesem Fall mittels Michael-Addition, bei der die Oxylipine über ihren Cyclopentenonring an Cysteinreste von Proteinen binden (c).

ABB. 3 | STRUKTURELLE ÄHNLICHKEIT PFLANZLICHER UND TIERISCHER OXYLIPINEN



Das pflanzliche Oxylin *cis*-12-OPDA sowie die tierischen Prostaglandine A2 und J2 ähneln sich strukturell stark. Dabei ist insbesondere der Cyclopentenring, der allen gemeinsam ist, von besonderem Interesse.

wird, zusammen mit ihren Genprodukten ist in Tabelle 1 zusammengestellt.

Physiologische Wirkung des *cis*-12-OPDA

Inzwischen sind zahlreiche Stressanpassungen beschrieben, die durch *cis*-12-OPDA ausgelöst werden. Ein Zusammenhang zwischen Thermotoleranz und *cis*-12-OPDA wurde im Brunnenlebermoos (*Marchantia polymorpha*), das keine Jasmonsäure synthetisiert, dokumentiert. So reichert sich unter Hitze *cis*-12-OPDA an, das über Jasmonsäure-unabhängige Wege Gene der Thermotoleranz regulierte. Elektrophile Eigenschaften des *cis*-12-OPDA spiel-

ten bei der Signalweiterleitung in der Zelle eine wesentliche Rolle (Abbildung 2c). Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass dieser Stoffwechselweg auch in Blütenpflanzen konserviert ist. Es ist somit davon auszugehen, dass *cis*-12-OPDA eine ursprüngliche Rolle beim Schutz vor Hitzestress spielte und im Kontext der durch die globale Erwärmung verursachten steigenden Temperaturen und zunehmenden Anzahl von Umweltkatastrophen wie beispielsweise Waldbränden von Interesse ist [16].

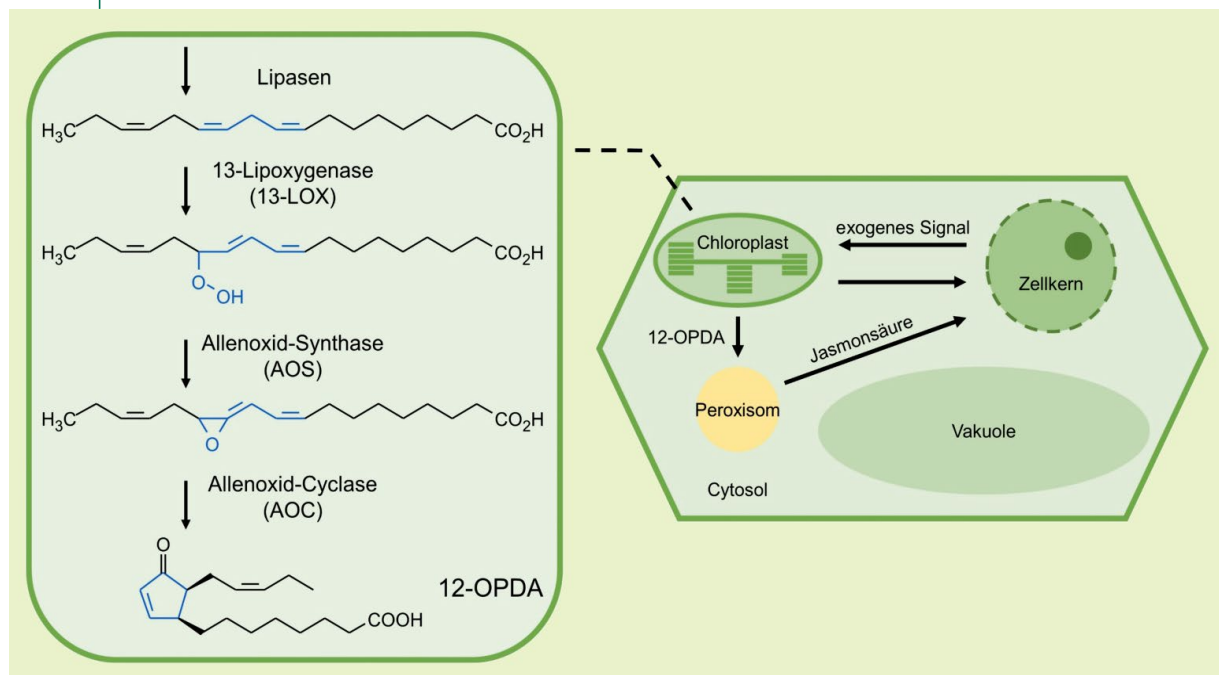
cis-12-OPDA reguliert darüber hinaus die Samenruhe und wirkt hierbei zusammen mit der Abscisinsäure (ABA), einem weiteren die Ruhephase fördernden Pflanzenhormon. Beim Übergang zur Samenruhe steigt die *cis*-12-OPDA-Konzentration [19, 20], vermutlich ausgelöst durch die ABA-induzierte Genexpression plastidärer Phospholipasen. Dadurch ergibt sich eine Verbindung zwischen der ABA-vermittelten abiotischen Stressreaktion und der Oxylin-Signalgebung [21].

Speicherung von *cis*-12-OPDA

In einigen Pflanzenarten, insbesondere innerhalb der Familie *Brassicaceae*, zu der beispielsweise *Arabidopsis thaliana*, *Camelina microcarpa* sowie *Capsella rubella* gehören, kann *cis*-12-OPDA in Form von sogenannten Arabidopsiden oder Cyclo-Oxylin-Galactolipiden an Membranlipide wie Monogalactosyl-Diacylglycerol und Digalactosyl-Diacylglycerol gebunden und so gespeichert werden. Durch diese Speicherung kann eine schnelle Bereitstellung von *cis*-12-OPDA bei Stresseinwirkung und somit ein „Reservoir“ an Jasmonsäure-Vorläufern gewährleistet werden. Auch 13-Hydroperoxy-Oktadekatriensäure

ABB. 4 | SYNTHESE VON *CIS*-12-OPDA

Die Synthese von *cis*-12-OPDA beginnt mit der Freisetzung von α -Linolensäure durch Lipasen. Über eine enzymatische Kaskadenreaktion wird aus α -Linolensäure das Oxylin *cis*-12-OPDA gebildet.



(13-HPOT), das erste Zwischenprodukt in der *cis*-12-OPDA-Synthese, lässt sich membrangebunden in diesen Organismen finden, wodurch eine Synthese von *cis*-12-OPDA direkt an der Membran ermöglicht wird. Arabidopside akkumulieren insbesondere unter Stressbedingungen wie Pathogenbefall oder auch Verwundung [3, 22, 23]. Ebenso finden sich Konjugate aus *cis*-12-OPDA und Glutathion (GSH), denen eine Rolle als vakuoläre Transport- und Speicherform zur Aufrechterhaltung einer nicht toxischen *cis*-12-OPDA-Konzentration in der Zelle zugeschrieben werden [23].

Oxylipine in anderen Organismen

Oxylipine erfüllen auch in Bakterien, Pilzen und Tieren und somit in allen Domänen des Lebens wichtige regulatorische Funktionen. Die tierischen Oxylipine, die auch als Eicosanoide bezeichnet werden, sind wie die pflanzlichen Oxylipine sehr gut erforscht. Insbesondere die Prostaglandine, eine Untergruppe der Eicosanoide, weisen strukturelle Ähnlichkeiten zu *cis*-12-OPDA auf (Abbildung 3). So besitzen die PGJ2 und PGA2 ebenfalls einen Cyclopentenon-Anteil und reagieren dadurch mit Thiolresten von Proteinen [9, 24]. Diese Interaktion erfolgt durch die chemische Michael-Addition. Bei dieser Reaktion werden Proteine, die eine freie SH-Gruppe besitzen, über eine Esterbindung an die Carbonylgruppe des Michael-Akzeptors, in diesem Fall das PGA2 oder PGJ2, gebunden.

Tierische Oxylipine ähneln in ihrer Funktion *cis*-12-OPDA

Auch funktionell lassen sich Gemeinsamkeiten von Prostaglandinen und *cis*-12-OPDA finden. Prostaglandine regulieren Entzündungsreaktionen und Schmerzempfinden und spielen genau wie *cis*-12-OPDA bei Pflanzen eine wichtige Rolle bei Verwundungen. Dabei erfüllen einige Prostaglandine eine pro-inflammatorische Funktion (Prostaglandin E2) und verstärken das Schmerzempfinden; für andere wurde aber auch eine anti-inflammatorische Rolle nachgewiesen (PGA2 und PGJ2) [24, 25]. Gemeinsam sind beiden die Reaktion mit Hitzeschockproteinen [9] und die Stimulation der Thiol-Synthese. Durch verstärkte Bildung von Thiolen, die zum Beispiel wichtiger Bestandteil von antioxidativen Molekülen wie Glutathion sind, wird oxidativem Stress entgegengewirkt. Ähnlich wie Oxylipine bei Pflanzen fördern Prostaglandine die Reproduktion des Menschen. Dies betrifft sowohl den Eisprung, die Befruchtung, die Entwicklung des Embryos als auch das Einleiten der Wehen [9, 24–26].

TAB 1. AUSGEWÄHLTE ZIELGENE VON *CIS*-12-OPDA

| Genprodukt | Genbeispiel | Gennummer | Genexpression |
|----------------------|---|-----------|---------------|
| Calcium-Sensoren | Calmodulin-ähnliches Protein 40 | At3g01830 | Stimulation |
| | Calmodulin-ähnliches Protein 45 | At5g39670 | Stimulation |
| Enzymhemmung | Familie der Invertase/ Pektin-Methylesterase-Inhibitoren | At5g62340 | Hemmung |
| Hitzeschock | Hitzeschockprotein | At1g53540 | Stimulation |
| Oxidativer Stress | FAD-Oxidoreduktase | At1g30700 | Stimulation |
| | Glutathion-S-Transferase 6 | At2g47730 | Stimulation |
| Phosphorylierung | Proteinkinase | At3g25250 | Stimulation |
| | Kinase-ähnliches Protein | At4g23190 | Stimulation |
| Transkriptionsfaktor | Ethylen-responsiver Transkriptionsfaktor | At1g22810 | Stimulation |
| | C2H2- Zinkfinger-Transkriptionsfaktor | At2g37430 | Stimulation |
| Transporter | ABC-Transporter | At1g15520 | Stimulation |
| Wurzelhaarbildung | Prolin-reiches Protein | At3g62680 | Hemmung |
| Zellwandorganisation | Glycosidasefamilie 9 | At1g48930 | Hemmung |

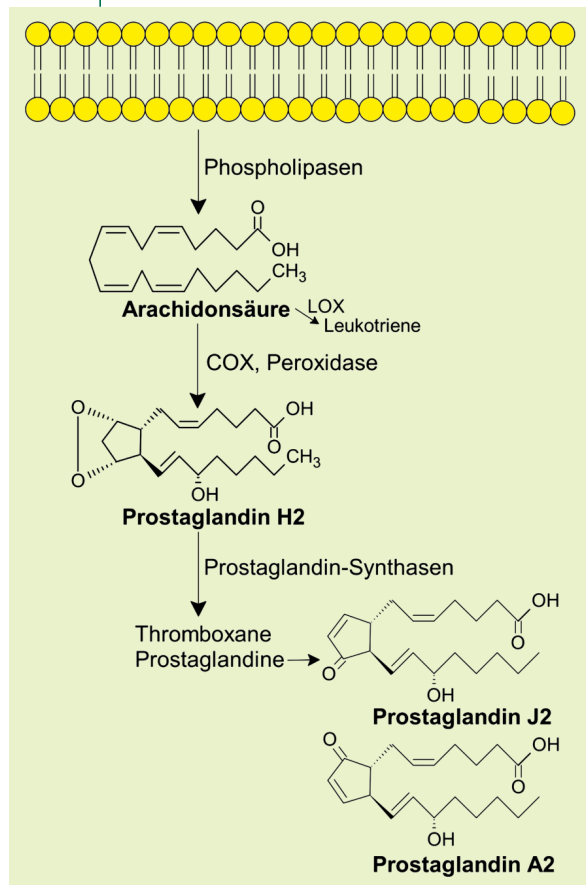
In *Arabidopsis thaliana* wird die Expression einiger Gene durch *cis*-12-OPDA stimuliert oder auch gehemmt. Angegeben ist der Wirkmechanismus sowie das jeweilige Genbeispiel mit der entsprechenden Gennummer; modifiziert nach [9]. Die Tabelle zeigt eine Auswahl betroffener Gene.

Synthese der Prostaglandine

Die Synthese von Prostaglandinen erfolgt aus C20-Fettsäuren wie Arachidonsäure, Eicosapentaensäure und Dihomo- γ -linolensäure über die Prostaglandin-H-Synthasen (Cyclooxygenasen, COX) [9, 24, 25]. Schmerzmittel wie Aspirin und Ibuprofen hemmen die COX1 und COX2 und unterbinden die Schmerzentstehung. Wie die α -Linolensäure in der *cis*-12-OPDA-Synthese werden auch diese drei Fettsäuren über Lipasen freigesetzt, dann aber durch die COX zu Prostaglandinen umgewandelt [24, 25]. Dabei entsteht zunächst das Prostaglandin H2, das als Grundgerüst für alle weiteren Prostaglandine dient. Da das Prostaglandin H2 instabil ist, wird es rasch durch Prostaglandin-Synthasen in andere Prostaglandine (PGD2, PGE2, PGf2, PGI2 sowie TXA2) überführt [24, 25] (Abbildung 5). Dieser Prozess ist gewebespezifisch: So entsteht Prostaglandin I2 beispielsweise in vaskulären Endothelzellen, die die innerste Zellschicht unserer Blutgefäße bilden [24, 25]. Die einzelnen Prostaglandine unterscheiden sich in den Modifikationen ihrer Kohlenstoffatome sowie in der Fettsäure, aus der sie gebildet werden.

Zusätzlich zu COX finden sich in tierischen Organismen ebenfalls LOX. Dabei handelt es sich im Gegensatz zu den 13-LOX der *cis*-12-OPDA-Synthese um 5-, 8-, 12- und 15-LOX. Diese Enzyme unterscheiden sich in ihrer Regio-spezifität. Statt des C13-Atoms werden C5, C8, C12- oder C15 oxygeniert. Auch für die LOX dient Arachidonsäure als Substrat, aus dem statt Prostaglandinen beispielsweise sogenannte Leukotriene synthetisiert werden [25]. Letztere unterscheiden sich von Prostaglandinen hauptsächlich durch ihren Syntheseort und die beteiligten Enzyme. Während Prostaglandine von COX in sämtlichen Geweben und Zelltypen gebildet werden, entstehen Leukotriene mithilfe von 5-LOX überwiegend in den weißen Blutkörperchen,

ABB. 5 | SYNTHESE VON PROSTAGLANDINEN



Die Synthese von Prostaglandinen beginnt mit der Freisetzung von Fettsäuren wie Arachidonsäure durch Lipasen. Aus Arachidonsäure entsteht zunächst das instabile PGH₂, das enzymvermittelt in andere Prostaglandine wie PGJ₂ und PGA₂ umgewandelt wird.

den Leukozyten, sowie in Makrophagen und Mastzellen [27]. Funktionell teilen beide Arten von Oxylipinen wiederum einige Gemeinsamkeiten: So sind sowohl Leukotriene als auch Prostaglandine an hypersensitiven, allergischen Reaktionen im Menschen wie etwa Asthma beteiligt, was erneut als Parallele zur Funktion von *cis*-12-OPDA in der hypersensitiven Reaktion von Pflanzen gesehen wird [25]. Im Gegensatz zu *cis*-12-OPDA werden Prostaglandine nicht gespeichert, sondern stets *de novo* synthetisiert [27].

Ob es sich bei den ähnlichen Synthesewegen und Funktionen von Oxylipinen in Pflanzen und Tieren um eine homologe oder konvergente analoge Evolution handelt, ist unklar. So wäre es zum einen möglich, dass das Vorkommen von Prostaglandinen in tierischen bzw. *cis*-12-OPDA in pflanzlichen Organismen auf einen gemeinsamen Ursprung zurückzuführen ist (homologe Evolution). Andererseits könnte es sich um eine Anpassung an ähnliche Umweltbedingungen wie etwa Stress handeln, die in beiden Organismengruppen unabhängig voneinander erfolgte (analoge Evolution). Auf alle Fälle erscheint die Hypothese naheliegend, dass die Präsenz der teils ungesättigten Lipide, ihre spontane oder enzymatisch katalysierte Reaktivität mit Sauerstoff und die Vielfalt der entstehenden Produkte einen flexiblen „Werkzeugkasten“ bereitstellte, um gezielte Anpassungsreaktionen bei Stress und Krankheit in allen Lebewesen zu ermöglichen. Wei-

tere Forschung hängt von der Verfügbarkeit hinreichender Mengen an Oxylipinen ab.

Effiziente biotechnologische Synthese des *cis*-12-OPDA

Die biologische Wirkung der Prostaglandine bei Tieren und Menschen und von *cis*-12-OPDA bei Pflanzen wird weiterhin intensiv erforscht, wobei dies von der Verfügbarkeit der Verbindungen limitiert wird. Prostaglandine können synthetisch oder biotechnologisch hergestellt werden [28]. Sie alle liegen im Hochpreissegment der Feinchemikalien, was ihrer Verwendung in größerem Umfang entgegensteht. Kürzlich wurde ein biokatalytischer Prozess etabliert, der die natürlichen Enzyme als rekombinante Katalysatoren einsetzt, um aus α -Linolensäure *cis*-12-OPDA im Grammaßstab, in hoher Reinheit und ohne unerwünschte Nebenprodukte zu synthetisieren [29]. Damit steht *cis*-12-OPDA für größere Experimente und für chemische Modifikationen zur Verfügung, um neue Eigenschaften zu erreichen. Dies wird die Analyse der *cis*-12-OPDA-Wirkung *in vitro* und *in vivo* ermöglichen. Offene Fragen betreffen die Wirkung der *cis*-12-OPDA-Protein-Addukte, die Reversibilität der OPDAylierung, die Identifizierung der OPDA-Rezeptoren und die Rolle des *cis*-12-OPDA im Informationsaustausch zwischen zellulären Kompartimenten. Die nun bessere Verfügbarkeit des *cis*-12-OPDA wird diese wichtige Forschung bei Pflanzen befördern, und es können in den kommenden Jahren neue Einsichten zur Funktion und Wirkweise dieses Oxylipins erwartet werden.

Zusammenfassung

Oxylipine sind Oxidationsprodukte von Membranlipiden. Sie spielen eine wichtige Rolle als Regulatoren von Anpassungs- und Entwicklungsprozessen und können teils durch ihre Reaktivität zelluläre Strukturen schädigen und Mutationen auslösen. Die tierischen Prostaglandine und die pflanzliche *cis*-12-Oxophytodiensäure sind Oxylipine, die auf unterschiedlichen Wegen enzymatisch aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren synthetisiert werden. Umso überraschender ist, dass sie in Tieren und Pflanzen teils ähnliche molekulare und physiologische Wirkungen hervorrufen, was auf eine funktionelle Konvergenz hinweist.

Summary

Functional convergence of oxylipin signalling in plants and animals

Oxylipins are oxidation products of membrane lipids. They play important roles as regulators of adaptive and developmental processes. Due to their high reactivity, they can damage cellular structures and cause mutations. The prostaglandins of animals and the *cis*-12-oxophytodienoic acid of plants are oxylipins. They are enzymatically synthesized by way of different pathways from polyunsaturated fatty acids. This is all the more surprising as they cause similar molecular and physiological effects in animals and plants which indicates a functional convergence.

Schlagworte:

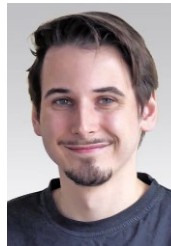
Oxylipin; *cis*-12-OPDA; Prostaglandin; mehrfach ungesättigte Fettsäuren

Literatur

- [1] G. Pohnert, W. Boland (2002). The oxylipin chemistry of attraction and defense in brown algae and diatoms. *Nat. Prod. Rep.* 19, 108–122.
- [2] E. Blee (2002). Impact of phyto-oxylipins in plant defense. *Trends Plant Sci.* 7, 315–322.
- [3] A. Mosblech et al. (2009). Oxylipins: structurally diverse metabolites from fatty acid oxidation. *Plant Physiol. Biochem.* 47, 511–517.
- [4] C. H. Pohl et al. (2014). Oxidised fatty acids as inter-kingdom signaling molecules. *Molecules* 19, 1273–1285.
- [5] M. J. Mueller, S. Berger (2009). Reactive electrophilic oxylipins: pattern recognition and signalling. *Phytochemistry* 70, 1511–1521.
- [6] N. A. Eckardt (2008). Oxylipin Signaling in Plant Stress Responses. *Plant Cell* 20 (3), 495–497.
- [7] G. A. Howe, A. L. Schilmiller (2002). Oxylipin Metabolism in Response to Stress. *Curr. Opin. Plant Biol.* 5 (3), 230–236.
- [8] C. Wasternack, I. Feussner (2018). The Oxylipin Pathways: Biochemistry and Function. *Annu. Rev. Plant Biol.* 69 (1), 363–386.
- [9] D. Maynard et al. (2018). The function of the oxylipin 12-oxophytodienoic acid in cell signalling, stress acclimation, and development. *J. Exp. Bot.* 69 (22), 5341–5354.
- [10] A. Andreou et al. (2009). Biosynthesis of Oxylipins in Non-Mammals. *Prog. Lipid Res.* 48(3), 148–170.
- [11] D. Maynard et al. (2018). One-Pot Synthesis of Bioactive Cyclopentenones from α -Linolenic Acid and Docosaehaenoic Acid. *Bioorg. Med. Chem.* 26 (7), 1356–1364.
- [12] C. Wasternack, B. Hause (2014). Blütenduft, Abwehr, Entwicklung: Jasmonsäure – ein universelles Pflanzenhormon. *Biol. Unserer Zeit* 44, 164–171.
- [13] A. Stintzi et al. (2001). Plant defense in the absence of jasmonic acid: The role of cyclopentenones. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 12837–12842.
- [14] E. W. Chehab et al. (2011). Intronic T-DNA Insertion Renders *Arabidopsis* Opr3 a Conditional Jasmonic Acid-Producing Mutant. *Plant Physiol.* 156 (2), 770–778.
- [15] M. Bosch et al. (2014). Jasmonic Acid and Its Precursor 12-Oxophytodienoic Acid Control Different Aspects of Constitutive and Induced Herbivore Defenses in Tomato. *Plant Physiol.* 166 (1), 396–410.
- [16] I. Monte et al. (2020). An Ancient COI1-Independent Function for Reactive Electrophilic Oxylipins in Thermotolerance. *Curr. Biol.* 30 (6), 962–971.
- [17] A. Chini et al. (2018). An OPR3-Independent Pathway Uses 4,5-Dihydrojasmonate for Jasmonate Synthesis. *Nat. Chem. Biol.* 14 (2), 171–178.
- [18] N. Taki et al. (2005) 12-oxo-phytodienoic acid triggers expression of a distinct set of genes and plays a role in wound-induced gene expression in *Arabidopsis*. *Plant Physiol.* 139, 1268–1283.
- [19] A. Dave et al. (2016). Regulation of *Arabidopsis thaliana* seed dormancy and germination by 12-oxophytodienoic acid. *J. Exp. Bot.* 67 (8), 2277–2284.
- [20] A. Dave et al. (2011). 12-Oxophytodienoic Acid Accumulation during Seed Development Represses Seed Germination in *Arabidopsis*. *Plant Cell* 23 (2), 583–599.
- [21] K. Wang et al. (2018). Two Abscisic Acid-Responsive Plastid Lipase Genes Involved in Jasmonic Acid Biosynthesis in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell* 30 (5), 1006–1022.
- [22] A. K. Nilsson et al. (2012). Oxo-phytodienoic acid (OPDA) is formed on fatty acids esterified to galactolipids after tissue disruption in *Arabidopsis thaliana*. *FEBS Lett.* 586, 2483–2487.
- [23] W. Liu, S.W. Park (2021). 12-oxo-Phytodienoic Acid: A Fuse and/or Switch of Plant Growth and Defense Responses? *Front. Plant Sci.* 12, 724079.
- [24] B. Díez-Dacal, D. Pérez-Sala (2010). Anti-inflammatory prostanoids: focus on the interactions between electrophile signaling and resolution of inflammation. *Sci. World J.* 10, 655–675.
- [25] P. C. Calder (2020). Eicosanoids. *Essays Biochem.* 64, 423–441.
- [26] J. D. Niringiyumukiza et al. (2018). Prostaglandin E2 involvement in mammalian female fertility: ovulation, fertilization, embryo development and early implantation. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 16, 43.
- [27] C. D. Funk (2001). Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 5548, 1871–1875.
- [28] Y. Hayashi (2016). Pot economy and one-pot synthesis. *Chem. Sci.* 7, 866–880.
- [29] J. Löwe et al. (2020). From a Biosynthetic Pathway toward a Biocatalytic Process and Chemocatalytic Modifications: Three-Step Enzymatic Cascade to the Plant Metabolite *cis*-(+)-12-OPDA and Metathesis-Derived Products. *Adv. Sci.* 7, 1902973.

Verfasst von:

Madita Knieper studierte Biowissenschaften (B. Sc.) an der Universität Osnabrück gefolgt von Molekularer Zellbiologie (M. Sc.) an der Universität Bielefeld. Sie promoviert seit 2021 im Themenbereich der Synthese von Oxylipinen und Oxylipin-derivaten und ihrer biologischen Aktivität.



Joel Niklas Bayer studierte Biologie (B. Sc.) mit den Schwerpunkten Genetik, Physiologie und Zellbiologie an der Universität Bielefeld und beendet dort derzeit seinen Masterstudiengang Molecular Cell Biology.



Karl-Josef Dietz studierte Biologie an der Universität Würzburg mit den Schwerpunkten Pflanzenphysiologie, Physiologische Chemie, Pharmazeutische Biologie und Mikrobiologie. Nach der Promotion 1985 war er Postdoc an der Harvard University, erhielt 1997 den Ruf auf die C4-Professur für Biochemie und Physiologie der Pflanzen der Universität Bielefeld. Schwerpunkte seiner Forschung sind die Photosynthese und retrogrades Signalling, abiotische Stressanpassung bei Pflanzen und das Redox-regulatorische Netzwerk der Zelle.



Andrea Viehhauser studierte Biologie und Chemie für das Lehramt an Gymnasien an der Universität Würzburg und promovierte 1999 am Lehrstuhl Botanik I. Nach einem Postdoc-Aufenthalt an der University of Arizona kam sie 2000 an den Lehrstuhl für Biochemie und Physiologie der Pflanzen der Universität Bielefeld. Neben der abiotischen Stressanpassung bei Pflanzen interessiert sie sich für das Redox-regulatorische Netzwerk der Zelle, v. a. die Funktion von Cyclophilinen.

Korrespondenz

Dr. Andrea Viehhauser
Biochemie und Physiologie der Pflanzen
Universität Bielefeld
Universitätsstraße 25
33615 Bielefeld
Email: andrea.viehhauser@uni-bielefeld.de



Verband | Biologie, Biowissenschaften
& Biomedizin in Deutschland

**GEMEINSAM
FÜR DIE**

BIEWISSENSCHAFTEN

Gute Gründe, dem VBIO beizutreten:

- Werden Sie Teil des größten Netzwerks von Biowissenschaftlern in Deutschland
- Unterstützen Sie uns, die Interessen der Biowissenschaften zu vertreten
- Nutzen Sie Vorteile im Beruf
- Bleiben Sie auf dem Laufenden – mit dem VBIO-Newsletter und dem Verbandsjournal „Biologie in unserer Zeit“
- Treten Sie ein für die Zukunft der Biologie



www.vbio.de

Jetzt beitreten!

