

Oxidativer Metabolismus von Alternariol und Alternariolmonomethylether in Lebermikrosomen

Nils H. Schebb¹, Erika Pfeiffer¹, Ronald Maul², Timo Gehring³, Joachim Podlech³ und Manfred Metzler¹

¹Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung für Lebensmittelchemie und Toxikologie, Universität Karlsruhe, Deutschland, 76128 Karlsruhe.

² Institut für Lebensmittelchemie, Universität Hamburg, Deutschland, 20146 Hamburg

³ Institut für Organische Chemie, Universität Karlsruhe, Deutschland, 76128 Karlsruhe

Alternariol (AOH) und Alternariolmonomethylether (AME) sind Mykotoxine, welche von Schimmelpilzen der Gattung *Alternaria* gebildet werden. Durch Befall von Lebensmitteln – v.a. Getreide und Gemüse – mit *Alternaria ssp.* gelangen die Mykotoxine in die Nahrungskette. Über die Toxikologie von AOH und AME ist nur wenig bekannt, insbesondere liegen kaum Daten über den Metabolismus von AOH und AME vor.

Deshalb haben wir den oxidativen *in vitro* Metabolismus von AOH und AME in Human-, Schweine- und Rattenlebermikrosomen (HLM, SLM, RLM) in Anwesenheit von NADPH untersucht. AOH und AME sowie ihre Metabolite wurden nach Flüssig/Flüssig-Extraktion mittels HPLC-DAD analysiert und mittels GC-MS und HPLC-ESI-MS charakterisiert.

Aus AOH wurden durch alle Mikrosomen vier monohydroxylierte Metabolite gebildet. Die Umsetzung von AME mit RLM führte zu vier monohydroxylierten und einem dihydroxylierten Metaboliten, während durch SLM und HLM nur die vier monohydroxylierten Produkte gebildet wurden. AME wurde durch alle Mikrosomen zu AOH demethyliert.

Auf der Grundlage der GC-MS-(MS)–Spektren der trimethylsilylierten Verbindungen konnte ein Fragmentierungsmodell vorgeschlagen werden, das die Identifizierung der monohydroxylierten AME Metabolite erlaubt. Zentral sind hierbei folgende Reaktionen (s. Abb.). (I) Abspaltung von CH₃ aus TMS-O-Ether in β-Stellung zur Ketogruppe, (II) Abspaltung von Si(CH₃)₄ aus zwei vicinalen, silylierten aromatischen Hydroxygruppen, (III) Abspaltung von CH₃ und CO unter Ringverkleinerung. Der Vergleich mit chemisch synthetisierten 4-HO-AME bestätigt die aus den Spektren abgeleitete Struktur. Dem Modell folgend, handelt es sich bei allen mit der HPLC detektierten oxidativen Produkte von AOH und AME um aromatisch hydroxylierte Metabolite, wobei alle –außer 10-HO-AME - Catechole sind.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass AOH und AME *in vitro* einem ausgeprägten Metabolismus unterliegen. Die Oxidation zu Catecholen könnte eine kritische metabolische Aktivierung darstellen. Weitere Untersuchungen, insbesondere zur Konjugation der oxidativen Metabolite, sind notwendig, um die toxikologische Relevanz des Metabolismus der *Alternaria* Toxine zu beurteilen.

