

# Phloroglucinolderivate Guttiferon G, Aristoforin und Hyperforin: Inhibitoren der menschlichen Sirtuine SIRT1 und SIRT2\*\*

Claudia Gey, Sergiy Kyrylenko, Lothar Hennig, Lien-Hoa D. Nguyen, Anita Büttner, Hung D. Pham und Athanassios Giannis\*

Professor Peter Welzel zum 70. Geburtstag gewidmet

Sirtuine sind Histondesacetylasen der Klasse III und homolog zum Silent Information Regulator 2 (Sir2) der Hefe.<sup>[1]</sup> Die durch die Sirtuine verursachte Desacetylierung ist NAD<sup>+</sup>-abhängig, wobei die abgespaltene Acetylgruppe auf die ADP-Ribose-Einheit von NAD<sup>+</sup> übertragen wird; dabei entstehen 2'-O-Acetyl-ADP-Ribose (O-AADPR) und freies Nicotinamid.<sup>[2]</sup> Beim Menschen wurden bisher sieben Enzyme dieser Klasse identifiziert (SIRT1–7), aber ihre Funktionen sind noch kaum aufgeklärt.<sup>[3]</sup> Am besten untersucht wurden SIRT1 und SIRT2.<sup>[4,5]</sup>

Man weiß, dass SIRT1 das Tumorsuppressorprotein p53 inaktiviert, indem es die Acetylgruppe aus der Seitenkette von Lys382 entfernt.<sup>[4]</sup> Auf diese Weise unterbindet SIRT1 die durch DNA-Schädigung oder Stress induzierte Zellapoptose. Andere Transkriptionsfaktoren, die durch SIRT1 desacetyliert werden, sind die Forkhead-Transkriptionsfaktoren FOXO1, FOXO3 und FOXO4 sowie Ku70, NFκ-B und MyoD.<sup>[5]</sup> Darüber hinaus reguliert SIRT1 die HIV-Replikation durch Desacetylierung des viralen Transkriptionsfaktors Tat.<sup>[6]</sup> SIRT2 desacetyliert zusammen mit der Histondesacetylase 6 (HDAC6) α-Tubulin<sup>[7]</sup> und reguliert dadurch die Mikrotubulibildung. In Einklang damit ist der Befund, dass SIRT2 die Terminierung der Mitose innerhalb des Zellzyklus kontrolliert.<sup>[8]</sup>

Nach der Identifizierung des Sir2-Proteins der Hefe als einen Regulator der Genexpression legten anschließende

Untersuchungen nahe, dass Sirtuine verschiedene zelluläre Prozesse beeinflussen, z. B. den Energiemetabolismus, das Fortschreiten des Zellzyklus, die Muskeldifferenzierung, die Fettmobilisierung und die Alterung.<sup>[5]</sup> Aus diesen Gründen ist es von großem pharmakologischem Interesse, die Sirtuin-Aktivität durch niedermolekulare Verbindungen zu regulieren. Bis heute kennt man allerdings nur wenige Inhibitoren der Sirtuine. Unter diesen Inhibitoren sind mit Ausnahme von Nicotinamid, das bei der Desacetylierung freigesetzt wird und als ein endogener Inhibitor durch Blockierung der NAD<sup>+</sup>-Hydrolyse fungiert,<sup>[9]</sup> die meisten synthetischer Natur und wurden beim Screening von Substanz-Bibliotheken identifiziert.

Sirtuin-Inhibitoren können grob unterteilt werden in NAD<sup>+</sup>-Derivate (Nicotinamid, Carba-NAD<sup>+</sup>, NADH), Cumarinderivate (Dihydrocumarin, A3, Splitomicin, HR73) und 2-Hydroxynaphthaldehydderivate (2-OH-Naphthaldehyd, Sirtinol, *para*-Sirtinol, M15, Cambinol).<sup>[6,10]</sup> Andere Inhibitoren sind CD04097 (das aus drei hoch substituierten Benzolringen besteht), das tricyclische Derivat JFD00244 sowie das Indolderivat EX527.<sup>[11]</sup> Der bisher wirksamste Inhibitor ist EX527, das SIRT1 im nanomolaren Bereich und SIRT2 im niedrigen mikromolaren Bereich<sup>[11b]</sup> inhibiert; Sirtinol inhibiert nur SIRT2 (IC<sub>50</sub> = 38 μM).<sup>[12a]</sup> Kürzlich wurden mehrere Adenosinmimetika als Inhibitoren der Sirtuine beschrieben.<sup>[12b]</sup>

Wir beschreiben hier eine neue Klasse von Verbindungen natürlichen Ursprungs, die SIRT1 und SIRT2 im niedrigen mikromolaren Bereich inhibieren: Guttiferon G aus *Garcinia cochinchinensis*, einem in Vietnam wachsenden Baum; Hyperforin, ein bekannter Wirkstoff aus *Hypericum perforatum* (Johanniskraut), sowie sein synthetisches Derivat Aristoforin. Des Weiteren stellen wir die Hypothese auf, dass die pharmakologische Wirkung der Phloroglucinolderivate Hyperforin und Guttiferon in Zusammenhang mit ihrer Aktivität gegen Sirtuine steht.

Bei der Fraktionierung eines Petroletherextraktes aus der Rinde von *Garcinia cochinchinensis* wurde Verbindung **1** isoliert. Hochauflösende Massenspektrometrie ergab C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>O<sub>6</sub> als Summenformel ([M+H]<sup>+</sup>: *m/z* 671.4318). Mithilfe einer detaillierten 1D- und 2D-NMR-spektroskopischen Untersuchung wurde **1** als Guttiferon G identifiziert (Schema 1); die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopischen Daten (siehe Hintergrundinformationen) stimmen gut mit den Literaturdaten für Guttiferon G überein.<sup>[13]</sup>

Die Verbindung aus *Garcinia cochinchinensis* zeigte allerdings eine positive spezifische Drehung ([α]<sub>D</sub> =

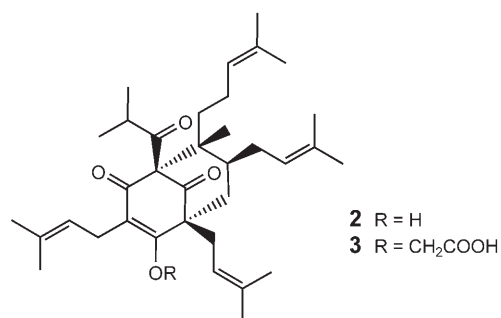
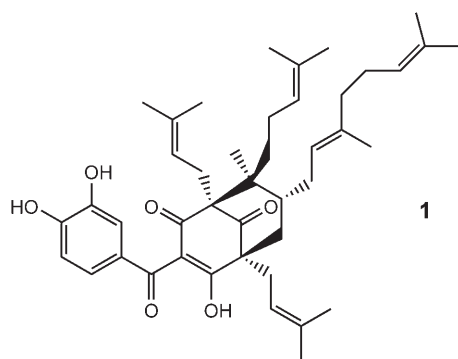
[\*] C. Gey, Dr. L. Hennig, A. Büttner, Prof. Dr. A. Giannis  
Institut für Organische Chemie  
Universität Leipzig  
Johannisallee 29, 04103 Leipzig (Deutschland)  
Fax: (+49) 341-973-6599  
E-Mail: giannis@uni-leipzig.de

Dr. S. Kyrylenko  
Department of Biochemistry  
University of Kuopio  
Yliopistontoranta 1E, 70210 Kuopio (Finnland)  
E-Mail: kyrylenk@messi.uku.fi

Dr. L.-H. Nguyen, Prof. Dr. H. D. Pham  
Department of Organic Chemistry  
University of Natural Sciences  
Ho Chi Minh City, 227 Nguyen Van Cu, District 5, HCMC (Vietnam)  
E-Mail: lienhoa@saigonnet.vn

[\*\*] Wir danken Prof. Peter Welzel für hilfreiche Diskussionen und dem Bundesministerium für Forschung und Technologie (BioChance-PLUS) für die finanzielle Unterstützung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

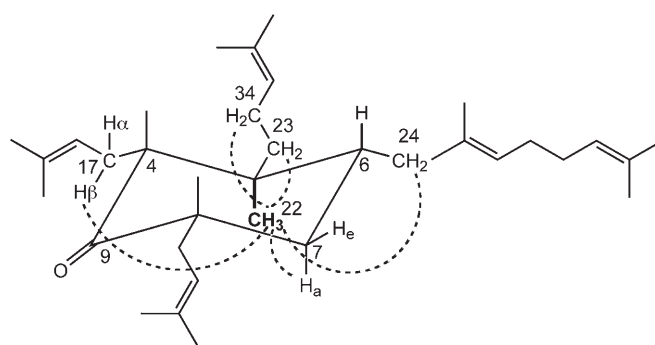


**Schema 1.** (+)-Guttiferon G (**1**), Hyperforin (**2**) und Aristoforin (**3**). Die absolute Konfiguration von **1** ist vorläufig.

+ 27.1 deg cm<sup>3</sup> g<sup>-1</sup> dm<sup>-1</sup>,  $c = 1.7$  g cm<sup>-3</sup>, CHCl<sub>3</sub>), während die spezifische Drehung des aus *Garcinia macrophylla* isolierten Guttiferon G negativ ist ( $[\alpha]_D = -25$  deg cm<sup>3</sup> g<sup>-1</sup> dm<sup>-1</sup>,  $c = 0.04$  g cm<sup>-3</sup>, CHCl<sub>3</sub>).<sup>[13a]</sup> Dies lässt darauf schließen, dass das von uns isolierte Guttiferon G das (+)-Enantiomer ist (Schema 1).

1D-NOESY-Experimente bei 700 MHz (Einstrahlung bei der Resonanzfrequenz von CH<sub>3</sub>-22, H-6 und H-7a) sowie die Kopplungskonstante von 13.0 Hz zwischen H-6 und H-7a weisen darauf hin, dass *ent*-Guttiferon G eine Sesselkonformation einnimmt, bei der sich alle Isoprenseitenketten in äquatorialer Position befinden. Abbildung 1 zeigt die NOESY-Korrelationen von Guttiferon G, die nach Einstrahlung bei der Resonanzfrequenz von CH<sub>3</sub>-22 erhalten werden.

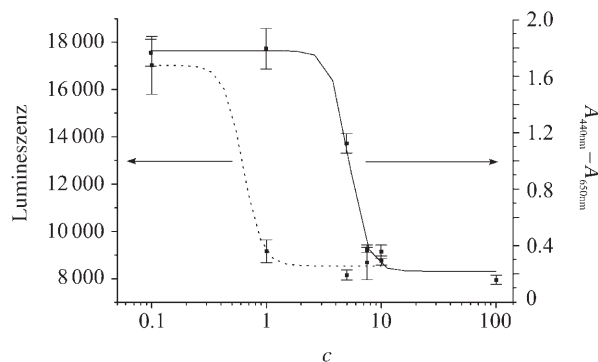
Guttiferone sind eine interessante Naturstoffklasse aus der Familie der Guttiferae und zeichnen sich durch eine Reihe von biologischen Aktivitäten aus. So reduzieren die Guttiferone A–F z.B. die zytopathischen Effekte in HIV-infizierten Zellen.<sup>[14]</sup> Guttiferon E inhibiert die Depolymerisation der Mikrotubuli zu Tubulin,<sup>[15]</sup> und Guttiferon I ist ein Ligand der X-Rezeptoren der Leber.<sup>[13a]</sup> Bekanntlich ist SIRT1 ein Regulator der HIV-Transkription<sup>[6]</sup> und SIRT2 eine Tubulin-Desacetylase,<sup>[7a]</sup> weshalb wir uns entschieden, Guttiferon G auf seine Inhibitorwirkung gegen Sirtuine zu untersuchen. In der Tat erwies sich Guttiferon G als potenter Inhibitor von rekombinantem menschlichem SIRT1 und SIRT2, mit IC<sub>50</sub>-Werten von 9 bzw. 22 μM (Tabelle 1).



**Abbildung 1.** Ausgewählte NOESY-Korrelationen von **1**; a = axial, e = äquatorial.

Diese Entdeckung veranlasste uns zur Untersuchung der Inhibitorwirkung des strukturell verwandten Naturstoffes Hyperforin (**2**) und seines synthetischen Derivates Aristoforin (**3**).<sup>[16]</sup> In der Tat sind beide Verbindungen potente Inhibitoren von SIRT1 und SIRT2 (Tabelle 1), ein Hinweis auf das Phloroglucinolgerüst als gemeinsames Wirkprinzip. Die inhibitorische Aktivität der Phloroglucinole war gegen SIRT1 doppelt so hoch wie gegen SIRT2. Interessanterweise wurden Zn<sup>2+</sup>-abhängige Histondesacetylasen (Klasse I und II) bis zu einer Konzentration von 300 μM nicht inhibiert.

Zur Untersuchung der zytotoxischen Wirkung dieser Phloroglucinolderivate wurden HUVE-Zellen mit **1–3** inkubiert und mithilfe des WST-1-Tests (Roche) auf ihre Viabilität untersucht. Die Zellproliferation wurde durch 5-Brom-2'-desoxyuridin(BrdU)-Inkorporation und anschließende Quantifizierung mit einem ELISA-Test verfolgt. Dabei stellten wir fest, dass **1** und **3** weniger zelltoxisch waren als **2** (siehe Tabelle 1 für IC<sub>50</sub>-Werte), die Zellproliferation jedoch stärker inhibierten (Abbildung 2). Somit sind **1** und **3** spezifischer in ihrer Wirkung.



**Abbildung 2.** Bestimmung der antiproliferativen Wirkung (----) und der Zytotoxizität (—) von **1** in HUVE-Zellen (siehe auch Experimentelles); Konzentration  $c$  in μM; Dreifachbestimmungen bei sieben verschiedenen Inhibitorkonzentrationen.

**Tabelle 1:** IC<sub>50</sub>-Werte (μM) der Phloroglucinolderivate **1–3** für die Inhibition von SIRT1 und SIRT2, die Zelltoxizität und die Proliferation von HUVE-Zellen.

Verbindung	SIRT1	SIRT2	Zytotoxizität	Proliferation
Guttiferon G ( <b>1</b> )	9 ± 0.2	22 ± 0.5	5.3 ± 0.2	0.6 ± 0.1
Hyperforin ( <b>2</b> )	15 ± 0.5	28 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.15 ± 0.1
Aristoforin ( <b>3</b> )	7 ± 0.2	21 ± 1	4.9 ± 0.1	0.59 ± 0.09

Anders als für Guttiferon G, dessen biologische Eigenschaften nur wenig untersucht sind, wurde für Hyperforin eine Vielzahl an pharmakologischen Wirkungen beschrieben.<sup>[17]</sup> Hyperforin wirkt bekanntermaßen antidepressiv und induziert darüber hinaus Apoptose bei Krebszellen von soliden Tumoren und hämatologischen Krebserkrankungen, ist antiangiogen und antimetastatisch und hat antibakterielle Eigenschaften. Des Weiteren bindet Hyperforin an den Pregnan-X-Rezeptor und induziert so die Expression der CYP3A4-Isoform von Cytochrom-P450. Kürzlich wurde gezeigt, dass die antidepressive Wirkung von Hyperforin von der Aktivierung von Kationenkanälen in Neuronen abhängig ist. Dadurch kommt es zu einer Reduktion der vom Natriumgradienten getriebenen Wiederaufnahme von Neurotransmittern aus dem synaptischen Spalt.<sup>[18]</sup> In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass das Produkt der Sirtuin-katalysierten Desacetylierung, O-AADPR, die Aktivität von TRPM2, einem nichtselektiven Kationenkanal im Gehirn, reguliert.<sup>[19]</sup>

Auf der Grundlage unserer Untersuchungen lässt sich spekulieren, ob nicht einige der oben beschriebenen Wirkungen von Hyperforin (und Guttiferon G) zumindest zum Teil auf ihre Inhibitorwirkung gegen SIRT1 und SIRT2 zurückgeführt werden können. Wir vermuten, dass Phloroglucinole wie **1** und **2** Modulatoren von Protein-Protein-Wechselwirkungen sind, die auf Bromodomänen basieren (Proteindomänen, die N-acetylierte Lysinseitenketten an den N-terminalen Enden von Histonen erkennen).

Wir haben demonstriert, dass die Naturstoffe (+)-Guttiferon G und Hyperforin sowie dessen synthetisches Derivat Aristoforin als Inhibitoren der menschlichen SIRT1 und SIRT2 wirken, wobei SIRT1 stärker inhibiert wird als SIRT2. Wir konnten auch zeigen, dass (+)-Guttiferon G und Aristoforin weniger toxisch als Hyperforin sind, aber die Zellproliferation stärker inhibieren. Diese Verbindungen können wertvolle Hilfsmittel auf dem Gebiet der Epigenetik sein und könnten verwendet werden, um die Rolle der Sirtuine in Prozessen wie Krebs, Alterung, neurodegenerativen Erkrankungen, Adipositas und Diabetes zu beleuchten. Es wird interessant sein zu untersuchen, inwieweit andere Mitglieder aus der Naturstoffklasse der Phloroglucinole<sup>[20]</sup> die Aktivität von Histon-modifizierenden Enzymen modulieren können.<sup>[21,22]</sup>

## Experimentelles

### Isolierung und Strukturaufklärung von Guttiferon G:

Das in Südvietnam gesammelte Rindenmaterial von *Garcinia cochinchinensis* (2.1 kg) wurde luftgetrocknet, zerkleinert und in einer Soxhlet-Apparatur 32 Stunden mit Petrolether extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurden 78 g Extrakt erhalten. Dieser wurde säulenchromatographisch an Kieselgel unter Verwendung eines Stufengradienten von EtOAc in Petrolether in sieben Fraktionen aufgetrennt. Fraktionen, die keine klaren Abgrenzungen bei der Dünnschichtchromatographie ergaben oder nur Lipide enthielten, wurden nicht weiter untersucht. Fraktion 5 (14 g) wurde säulenchromatographisch (Kieselgel, Aceton/Petrolether-Gradient) in sieben Fraktionen aufgetrennt, von diesen wurde Fraktion 2 zur weiteren Fraktionierung verwendet (Kieselgel, Aceton/Petrolether-Gradient, neun Fraktionen). Aus der dritten Fraktion dieses Reini-

gungsschrittes (1.1 g) wurden schließlich 80 mg Guttiferon G durch zwei weitere Chromatographieschritte an Kieselgel (Aceton/Petrolether- und EtOAc/Petrolether-Stufengradienten), Ausschlusschromatographie (Sephadex LH-20, CHCl<sub>3</sub>/MeOH 1:1) und Chromatographie an Diolphase (EtOAc/Petrolether-Gradient) isoliert.

Die Zuordnung der Protonensignale erfolgte unter Einsatz von standardisierten Pulssequenzen sowie 1D- und 2D-NMR-spektroskopischen Messungen (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, APT, H,H-COSY, HMQC, HMBC, NOESY). Die Spektren wurden an einem Varian-Mercury-400-MHz-, einem Bruker-DRX-600- sowie einem Bruker-Avance-700-NMR-Spektrometer in [D<sub>4</sub>]Methanol und [D<sub>5</sub>]Pyridin aufgenommen. Der Drehwinkel wurde an einem Schmidt-und-Hansch-Polartronic-D-Polarimeter bestimmt. Die Konzentration des Naturstoffs betrug 1.7 g pro 100 mL CHCl<sub>3</sub>, die Länge der Küvette 5 cm. Das Molekulargewicht wurde mit hochauflösender Massenspektrometrie an einem Bruker-7-T-APEX-II-FT-ICR-Massenspektrometer ermittelt.

### Isolierung von Hyperforin und Synthese von Aristoforin:

Hyperforin wurde direkt aus Johanniskraut nach der Methode von Adam et al.<sup>[23]</sup> isoliert und gemäß Lit. [16] derivatisiert. Dabei wurde das Hyperforin zunächst mit Bromessigsäureethylester zum C- und O-Alkylderivat umgesetzt. Letzteres wurde schließlich mit wässriger NaOH-Lösung zu Aristoforin verseift. Hyperforin und Aristoforin wurden bei -80°C aufbewahrt, Hyperforin zusätzlich unter Argon und Lichtausschluss.

### Enzymexpression und -reinigung:

Die menschlichen Desacetylasen SIRT1 und SIRT2 wurden als Glutathion-S-Transferase(GST)-Fusionsproteine in *E. coli* DH5α überexprimiert. Die Klonierung der Vektoren erfolgte analog zu Lit. [11a]. Die Bakterienkulturen wurden nach Erreichen eines OD<sub>600</sub>-Werts (OD<sub>600</sub>=optische Dichte bei 600 nm) von 0.6 mit 0.5 mM IPTG (Isopropyl-β-D-thiogalactopyranosid) induziert und bei 25°C unter Zusatz von Ampicillin 5 h inkubiert. Die Zellen wurden durch Zentrifugieren geerntet und entweder mit einer French Press oder mit Lysozym/Ultraschall-Behandlung aufgeschlossen. Die löslich exprimierten Proteine wurden durch Affinitätschromatographie an GSTrap-HP-Säulen (Amersham Biosciences) angereichert und mit 10 mM Glutathion eluiert. Die GST-Fusionsproteine zeigten eine NAD<sup>+</sup>-abhängige Desacetylaseaktivität, die mit Nicotinamid inhibiert werden konnte. Außerdem wurden zur Identifizierung der Proteine Natriumdodecylsulfat(SDS)-Gelelektrophoresen nach Laemmli durchgeführt.<sup>[24]</sup>

### Sirtuin-Aktivitätstest:

Zur Bestimmung der Sirtuininhibition diente ein Radioaktivitätstest mit [<sup>3</sup>H]-markiertem Tubulinpeptid MP5DKTIGG als Substrat.<sup>[11a]</sup> Dabei wurde das Peptid zunächst mit [<sup>3</sup>H]Essigsäure und BOP-Reagens (BOP = 1-Benzotriazolyl-oxyltris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat) gemäß dem Histondesacetylase-Kit (Upstate Biotechnology) acetyliert. Die enzymatische Desacetylierung erfolgte in 100 µL HDAC-Puffer (15 mM Tris/HCl, pH = 7.9, 0.25 mM EDTA, 10 mM NaCl, 10 % Glycerol (v/v), 10 mM Sulfanylethanol; Upstate Biotechnology) mit 40000 cpm Peptidsubstrat und 500 µM NAD<sup>+</sup> als Cosubstrat. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 µg rekombinantem GST-SIRT1 oder GST-SIRT2 gestartet. Nach Inkubation bei 37°C über Nacht wurde das gebildete, [<sup>3</sup>H]-acetylierte Produkt extrahiert und in einem Flüssigkeitsszintillationszähler quantifiziert. Es wurden Dreifachbestimmungen durchgeführt. IC<sub>50</sub>-Werte wurden durch sigmoidale Regression von mindestens sieben Messpunkten (sieben verschiedene Inhibitorkonzentrationen) mithilfe des Programms Origin (Version 6.0) bestimmt.

### Zellviabilitäts- und Proliferationstests:

Zur Bestimmung der Viabilität der Zellen nach Inkubation mit den Naturstoffen wurde das WST-1-Reagens (Roche) verwendet. 5000–10000 Human-umbilical-Vein(HUVE)-Zellen (PromoCell) wurden in Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen 24 h in einem Gesamtvolumen von 100 µL Medium pro Vertiefung kultiviert. Nach Waschen der Zellen und Ersetzen von verbrauchtem Medium (Endvolumen: 95 µL) wurde mit 5 µL gelöstem Naturstoff verschie-

dener Konzentrationen versetzt. Dabei wurde beachtet, dass der DMSO-Gehalt 0.5% (v/v) nicht überstieg. Nach 24-stündiger Inkubation wurde WST-1 gemäß dem Testprotokoll zugegeben und die Absorption gemessen.

Das Proliferationsvermögen der Zellen nach Naturstoffexposition wurde durch Messung der Inkorporation von 5-Brom-2'-desoxyuridin (BrdU) in neu synthetisierte DNA ermittelt (Roche Elisa Assay). Um teilungsfähige Zellen zu erhalten, wurden 3000–4000 HUVE-Zellen pro Vertiefung auf einer Platte mit 96 Vertiefungen 24 h vor Inkubation mit den Naturstoffen ausgesät. Die Zugabe der Naturstoffe erfolgte analog wie beim Viabilitätstest. Die Zellen wurden insgesamt 72 h mit den Naturstoffen inkubiert. Anschließend wurde der BrdU-Gehalt gemäß dem Protokoll unter Verwendung eines Orion-Microplate-Luminometers (Bertholt) bestimmt.

Eingegangen am 22. Dezember 2006,  
veränderte Fassung am 6. Februar 2007  
Online veröffentlicht am 22. Mai 2007

**Stichwörter:** Enzyme · Epigenetik · Inhibitoren · Naturstoffe

- [1] S. Imai, C. M. Armstrong, M. Kaeberlein, L. Guarente, *Nature* **2000**, *403*, 795–800.
- [2] a) A. Sauve, V. L. Schramm, *Biochemistry* **2003**, *42*, 9249–9256; b) J. Landry, J. T. Slama, R. Sternglanz, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *278*, 685–690.
- [3] a) R. A. Frye, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1999**, *260*, 273–279; b) R. A. Frye, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2000**, *273*, 793–798.
- [4] H. Vaziri, S. K. Dessain, E. N. Eaton, S. Imai, R. A. Frye, R. A. Weinberg, *Cell* **2001**, *107*, 149–159.
- [5] A. Sauve, C. Wolberger, V. L. Schramm, J. D. Boeke, *Annu. Rev. Biochem.* **2006**, *75*, 435–465.
- [6] S. Pagans, A. Pedal, B. J. North, K. Kaehlcke, B. L. Marshall, A. Dorr, C. Hetzer-Egger, P. Henklein, R. A. Frye, M. W. McBurney, H. Hruby, M. Jung, E. Verdin, M. Ott, *PLoS Biol.* **2005**, *3*, 0210–0220.
- [7] a) B. J. North, B. L. Marshall, M. T. Borra, J. M. Denu, E. Verdin, *Mol. Cell* **2003**, *11*, 437–444; b) Y. Zhang, N. Li, C. Caron, G. Matthias, D. Hess, S. Khochbin, P. Matthias, *EMBO J.* **2003**, *22*, 1168–1179.
- [8] S. C. Dryden, F. A. Nahhas, J. E. Nowak, A.-S. Goustin, M. A. Tainsky, *Mol. Cell. Biol.* **2003**, *23*, 3173–3185.
- [9] J. L. Avalos, K. M. Bever, C. Wolberger, *Mol. Cell* **2005**, *17*, 855–868.
- [10] a) M. Porcu, A. Chiarugi, *Trends Pharmacol. Sci.* **2005**, *26*, 94–103; b) B. Heltweg, T. Gattabont, A. D. Schuler, J. Posakony, H. Li, S. Goehle, R. Kollipara, R. A. DePinho, Y. Gu, J. A. Simon, A. Bedalov, *Cancer Res.* **2006**, *66*, 4368–4377.
- [11] a) A. J. Tervo, S. Kyrilenko, P. Niskanen, A. Salminen, J. Lepänen, T. H. Nyrönen, T. Järvinen, A. Poso, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6292–6298; b) A. D. Napper, J. Hixon, T. McDonagh, K. Keavey, J.-F. Pons, J. Barker, W. T. Yau, P. Amouzegh, A. Flegg, E. Hamelin, R. J. Thomas, M. Kates, S. Jones, M. A. Navia, J. O. Saunders, P. S. DiStefano, R. Curtis, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8045–8054.
- [12] a) C. M. Grozinger, E. D. Chao, H. E. Blackwell, D. Moazed, S. L. Schreiber, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 38837–38843; b) J. Trapp, A. Jochum, R. Meier, L. Saunders, B. Marshall, C. Kunick, E. Verdin, P. Goekjian, W. Sippl, M. Jung, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7307–7316.
- [13] a) K. Herath, H. Jayasuriya, J. G. Ondeyka, Z. Guan, R. P. Borris, E. Stijfhoorn, D. Stevenson, J. Wang, N. Sharma, K. MacNaul, J. G. Menke, A. Ali, M. J. Schulman, S. B. Singh, *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 617–619; b) R. B. Williams, J. Hoch, T. E. Glass, R. Evans, J. S. Miller, J. H. Wisse, D. G. I. Kingston, *Planta Med.* **2003**, *69*, 861–864.
- [14] K. R. Gustafson, J. W. Blunt, M. H. G. Munro, R. W. Fuller, T. C. McKee, J. H. Cardellina II, J. B. McMahon, G. M. Cragg, M. R. Boyd, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10093–10102.
- [15] D. Roux, H. A. Hadi, S. Thoret, D. Guénard, O. Thoisson, M. Pais, T. Sévenet, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1070–1076.
- [16] M. Gartner, T. Müller, J. C. Simon, A. Giannis, J. P. Sleeman, *ChemBioChem* **2005**, *6*, 171–177.
- [17] a) C. Quiney, C. Billard, C. Salanoubat, J. D. Fourneron, J. P. Kolb, *Leukemia* **2006**, *20*, 1519–1525; b) M. A. Medina, B. Martínez-Poveda, M. I. Amores-Sánchez, A. R. Quesada, *Life Sci.* **2006**, *79*, 105–111.
- [18] a) M. Wonnemann, A. Singer, B. Siebert, W. E. Müller, *Pharmacopsychiatry* **2001**, *34*, 148–151; b) W. E. Müller, A. Singer, M. Wonnemann, *Pharmacopsychiatry* **2001**, *34*, 98–102; c) G. E. Eckert, J. H. Keller, C. Jourdan, M. Karas, D. A. Volmer, M. Schubert-Zsilavecz, W. E. Müller, *Neurosci. Lett.* **2004**, *367*, 139–143.
- [19] O. Grubisha, L. A. Rafty, C. L. Takanashi, X. Xu, L. Tong, A.-L. Perraud, A. M. Scharenberg, J. M. Denu, *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 14057–14065.
- [20] a) I. Pal Singh, S. B. Bharate, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 558–591; b) R. Ciochina, R. B. Grossman, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3963–3986.
- [21] Das Phloroglucinolderivat Garcinol (isoliert aus *Garcinia indica*) ist ein potenter Inhibitor der Histonacetyltransferasen p300 und PCAF: K. Balasubramanyam, M. Altaf, R. A. Varier, V. Swaminathan, A. Ravindran, O. P. Sadhale, T. K. Kundu, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 33716–33726.
- [22] Kürzlich wurde berichtet, dass SIRT1 und SIRT2 auch in der Lage sind, Histonpolypeptide zu desacetylieren. Dabei zeigt SIRT2 eine Präferenz für Histon H4-Lys16 (H4K16Ac) und SIRT1 eine Präferenz für Histon H3-Lys9 (H3K9Ac): a) A. Vaquero, M. B. Scher, D. H. Lee, A. Sutton, H. L. Cheng, F. W. Alt, L. Serrano, R. Sternglanz, D. Reinberg, *Genes Dev.* **2006**, *20*, 1256–1261; b) A. Vaquero, M. B. Scher, D. H. Lee, H. Erdjument-Bromage, P. Tempst, D. Reinberg, *Mol. Cell* **2004**, *16*, 93–105.
- [23] P. Adam, D. Arigoni, A. Bacher, W. Eisenreich, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4786–4793.
- [24] U. K. Laemmli, *Nature* **1970**, *227*, 680–685.