

Válasz Prof. Dr. Biacs Péter bírálatára

Szeretném megköszönni Biacs Péter professzor úrnak, hogy elvállalta, dolgozatomban bírálatát, a dolgozatot és a kutatási témát illető elismerő szavait. Köszönöm, hogy felhívta a figyelmet a dolgozatban előforduló gépelési hibákra.

A következőkben szeretnék válaszolni a Professzor úr által feltett kérdésekre.

A paprika (*Capsicum annuum*) klimakterikus érése a zöld termés állapotában kezdődik meg, amely két színváltozási állapoton keresztül zajlik a biológiai érésig, amely két állapottal jellemezhető: a halvány pirossal és a mély pirossal. Itt fontos megjegyeznünk, hogy e későbbi állapot nem azonos a technológiai érettséggel, amely állapotban a paprika feldolgozható. A feldolgozást megelőzően a fűszerpaprikának 2-3 hetes túlérésen kell átesnie (Márkus és mtsai 1999).

Azt is fontos megjegyeznünk, hogy a paprika C-vitamin és karotinoid tartalma, azok érés során történő alakulása számos faktortól, így például a paprika fajtájától, a termőtalajtól és az időjárási körülményektől is jelentős mértékben függ (Biacs és mtsai 1992, Daood és mtsai 1996, Márkus és mtsai 1999). A paprika C-vitamin tartalma a karotinoidokkal és a tokoferollal ellentétben az érés utolsó fázisában csökkenő tendenciát mutat (Biacs és mtsai 1992, Daood és mtsai 1996, Márkus és mtsai 1999).

Az aszkorbinsavat nem véletlenül tartják a növényi sejtek leghatásosabb antioxidánsának, hiszen számos enzim és nem enzim reakcióban viselkedik elektron donoroként alacsony reaktivitású gyököt képezve, továbbá igen hatékony regenerációs mechanizmusa van. Közvetlenül is képes a szuperoxid anion és hidroxil gyök eliminálására, az α -tokoferol regenerálásán keresztül pedig hozzájárul a membránok antioxidáns védelméhez is. Nem utolsósorban a növényi sejt minden sejtorganelumban leírta jelenlétét.

A karotinoidok a kloroplasztban szintetizálódnak és ott is lokalizálódnak. A karotinoidok legalaposabban dokumentált antioxidáns sajátossága a szinglet molekuláris oxigén és a peroxil gyökök eliminálása (Truscott, 1990, Young és Lowe, 2001). A karotinoidok és a szinglet molekuláris oxigén kölcsönhatása nagyrészt a fizikai kioltáson nyugszik, amely közvetlen energiát átvitt a két molekula között. A szinglet molekuláris oxigén energiája a karotinoid molekulára adódik át, alapállapotú oxigént és triplet gerjesztett karotinoidot eredményezve (Stahl és Sies 2003). A karotinoidok további kémiai reakciók helyett a környező oldószer felé disszipálják energiájukat és visszatérnek alapállapotukba. A fizikai kioltással szemben a gerjesztett oxigén és a karotinoidok között lejátszódó kémiai reakció jóval kisebb jelentőségű, a teljes kioltás mindössze 0.05%-áért felelős (Stahl és Sies 2003). Tekintve, hogy a karotinoidok a szinglet oxigén fizikai kioltása alatt intaktak maradnak számos ilyen kioltási ciklusban vehetnek újra és újra részt.

Ahogy azt korábban említettem a karotinoidok másik alaposabban tanulmányozott antioxidáns sajátága a lipid peroxidáció során keletkező peroxil gyökök kioltása, amely hozzájárul ahhoz, hogy megszakadjon az a reakciósor, amely a lipofil kompartmentumok károsodásához vezet. A karotinoidok oxidációja során többek között olyan különböző anyagok keletkeznek, mint a karotinoid epoxidok és különböző lánchosszúságú apo-karotinoidok (Kennedy és Liebler, 1991).

A zsírolldható karotinoidok, így növényi sejtekben elsősorban a kloroplaszt (és annak membránrendszerének) antioxidáns védelmében vesznek részt, míg a vízoldható aszkorbát minden sejtorganelumban előfordul, minden sejtorganelum antioxidáns védelmében szerepet kap. A karotinoid vegyületek, tehát a kloroplasztban vehetik át részben az aszkorbát antioxidáns szerepét, ahol a nem fotokémiai kioltás folyamatában egymással egyébként is együttműködnek.

Professzor úr második kérdése egy igen fontos problémát feszeget. A műszeres kísérletek egyik legfontosabb eleme maga a műszer (a másik kettő a műszert használó kutató, illetve a kísérletekhez szükséges reagensek). A belga és az olasz tartózkodásaim során valóban jóval hatékonyabb munkát tudtam végezni, amelyhez jelentős részben hozzájárult a jobb műszeres háttér. Mégsem emelnék ki egyetlen műszert sem, mivel a legtöbb műszerhez itthon is hozzá tudtam férni, de jóval nehezebben, ami kevésbé hatékony munkát eredményezett. Miben rejlik hatékonyságuk titka? A jobb szervezésben, a jobb műszerkihasználtságban. A magyar kutatóhelyeknél nagyobb költségvetéssel rendelkező nyugat-európai kutatóhelyeken rájöttek, hogy teljesebb műszerparkot tudnak beszerezni és üzemeltetni, ha azt jól kihasználják. Ezért központi egységeket hoztak létre, amelyeket a kutatóhely minden kutatója számára hozzáférhetővé tesznek. Az ott dolgozó állandó hozzáértő személyzet segít a technikai problémákban. Sajnos itthon még mindig sokszor találkozni (feltehetően presztízs okokból) ugyanazon kutatóhelyekre beszerzett párhuzamosan üzemeltett és nem kellően kihasznált műszerekkel. Sajnos még a saját közvetlen közelemben is nehéz bizonyos műszerek használatát elérni. Bár szóban az együttműködést hangoztatják, a tettek szintjén már sokszor más a helyzet. Éppen ezért nagyon fontosnak tartom, hogy egymást kiegészítő műszerparkot építsünk fel, amelyet egymás rendelkezésére tudunk bocsátani, egymásnak technikai segítséget tudunk nyújtani. Ilyen jó példával járjunk elő a fiatalabb generációk számára, hogy számukra az együttműködés már természetes legyen, a szűkösebb hazai forrásokból így széles, jól kihasznált műszerparkot építsünk fel, üzemeltessünk, így is javítva nemzetközi versenyképességünket.

A C-vitamin-glutation páros második tagja a jövőben bizonyosan gyakran fog szerepelni a sejthalállal, különböző sejthalál formákkal kapcsolatos kutatásokban, azok célpontjaként.

Egyértelműen erre következtethetünk abból a tényből, hogy a 2012-ben leírt új sejthalál forma a ferroptózis aktiválódása egyértelműen a glutationhoz, a glutation hiányhoz köthető (Dixon és mtsai 2009). A ferroptózis aktivátorait két osztályba sorolhatjuk: az első osztályba tartozó aktivátorok a glutation sejtbeli szintjét csökkentik, a második osztályba tartozók pedig a glutation-peroxidáz-4 aktivitását csökkentik, gátolják. Az újonnan leírt sejthalál forma mediátorai, kulcsfehérjéi jelenleg még ismeretlenek. A glutation egyértelműen központi szerepet tölt be a sejthalál folyamat aktiválásában, azonban a glutation szint csökkenését más sejthalál formákkal is összefüggésbe hozták, mint például az autofágia, az apoptózis és a nekroptózis. A kutatások egyik jövőbeli iránya így minden bizonnyal a glutation szerepét hivatott tisztázni a felsorolt sejthalál folyamatok aktiválásában, mechanizmusában.

A glutation szint, redox státusz megváltozása, számos kritikus ponton ciszteint tartalmazó fehérjében cisztein-diszulfid átmenetet okozhat, amely a fehérje aktivitásának megváltozását, (aktiválódását, deaktiválódását eredményezheti). Erre jó példa a C-vitamin bioszintézis utolsó lépését katalizáló galaktono-1,4-lakton dehidrogenáz (Leferink és mtsai 2009). A vizsgálatoknak az ily módon aktiválódó/deaktiválódó fehérjékre is mindenképpen ki kell terjednie.

Növények esetében eddig kizárólag a hőstresszt írták le (ez év elején), mint ferroptózist kiváltó stresszort (Distéfano és mtsai 2017). Tekintve, hogy számos környezetszennyező anyag oxidatív stresszt, lipid peroxidációt, a glutation szint csökkenését váltja ki könnyen elképzelhető, hogy ezen hatások is ferroptotikus sejthalált váltanak ki. Ezen tényezők tanulmányozását követően javaslatokat tehetünk, hogy a ferroptózist kiváltó faktorok hatását tompíthassuk. Egy gyakorlati példán bemutatva: meleg nyarakon igen könnyen előfordulhat olyan magas hőmérséklet (43°C), amely bizonyítottan ferroptózist okoz. A ferroptózis gátlószerek eszközt adhatnak a kezünkbe, amellyel a klímaváltozás okozta extremitások ellen védekezhetünk. Így ezen a területen elért eredmények hozzájárulhatnak a környezeti-, agrár- és élelmiszerbiztonság növeléséhez.

Végezetül szeretném még egyszer megköszönni Biacs Péter Professzor úr értékes, új gondolatokat, kutatási ötleteket felvető bírálatát.

Tisztelettel kérem az opponensi véleményre adott válaszom elfogadását.

Budapest, 2017. március 19.



Szarka András

Referencia lista

Biacs, P. A.; Czinkotai, B.; Hoschke, A. (1992) Factors affecting stability of colored substances in paprika powders. *J. Agric. Food Chem.*, 40, 363-367.

Daood, H. G.; Vinkler, M.; Márkus, F.; Hebshi, E. A.; Biacs, P. A. (1996) Antioxidant vitamin content of spice red pepper (paprika) as affected by technological and varietal factors. *Food Chem.*, 55, 365-372

Distéfano, A.M., Martin, M.V., Córdoba, J.P., Bellido, A.M., D'Ippólito, S., Colman, S.L., Soto, D., Roldán, J.A., Bartoli, C.G., Zabaleta, E.J., Fiol, D.F., Stockwell, B.R., Dixon, S.J., Pagnussat, G.C., 2017. Heat stress induces ferroptosis-like cell death in plants. *J. Cell Biol.* doi:10.1083/jcb.201605110

Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. (2012) Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 149: 1060-1072.

Kennedy, T.A., Liebler, D.C., (1991) Peroxyl radical oxidation of beta-carotene: formation of betacarotene epoxides. *Chem. Res. Toxicol.* 4, 290–295.

Leferink NG, van Duijn E, Barendregt A, Heck AJ, van Berkel WJ. (2009) Galactonolactone dehydrogenase requires a redox-sensitive thiol for optimal production of vitamin C. *Plant Physiol* 150: 596-605.

Márkus F, Daood HG, Kapitány J, Biacs PA. (1999) Change in the carotenoid and antioxidant content of spice red pepper (paprika) as a function of ripening and some technological factors. *J Agric Food Chem.* 47:100-7.

Stahl W, Sies H. (2003) Antioxidant activity of carotenoids. *Mol Aspects Med.* 24:345-51.

Truscott, T.G., 1990. The photophysics and photochemistry of the carotenoids. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 6, 359–371.

Young, A.J., Lowe, G.M., (2001) Antioxidant and prooxidant properties of carotenoids. *Arch. Biochem. Biophys.* 385, 20–27.