

BIRÁLÓI VÉLEMÉNY

Szarka András: „Vízoldható antioxidánsok kéz a kézben: C-vitamin és Glutation” című
MTA doktori értekezéséről

A doktori értekezés 173 oldal terjedelmű, egy gépelt oldal 45 sorból és soronként 90 leütésből áll, a papír mindkét oldalára nyomtattak. Felkért bírálóként kellemes meglepetést okozott a viszonylag vékony kivitelű művet kézbe venni, azonban mondanivalója súlyos, mert Szent-Györgyi Albert kutatásainak folytatására vállalkozott. Az értekezés belső címlapján egy Szent-Györgyitől vett idézet olvasható, mely az élelem és a környezet összefüggésére hívja fel figyelmünket. Az értekezés szerzője a Bevezetés és célkitűzések fejezetben (10-113. oldalon) részletesen ismerteti ahogy Nobel-díjas tudósunk vizsgálta a biológiai oxidáció folyamatát és fedezte fel, majd nagyobb mennyiség kinyerésével izolálta a C-vitamint és így – más kutatókkal együttműködve - lehetőség nyílt a szerkezet meghatározására. Harminc évvel később a Szent-Györgyi tanítvány Straub F. Brúnó és Venetianer Pál számolt be arról, hogyan vesz részt a C-vitamin oxidált formája, a dehidroaszkorbát a fehérje diszulfid kötések kialakulásában, amikor a fehérjék cisztein oldalláncainak SH-csoportjai a protein diszulfid izomeráz (PDI) közreműködésével diszulfidkötésekké oxidálódnak, az elektronok a tiol csoportokról pedig a dihidroaszkorbátra kerülnek és aszkorbáttá redukálják. . A Szerző ezzel a két előzménnyel magyarázza az értekezés címében kiemelt másik vízoldható antioxidáns, a glutationnal összekapcsolását: „Vízoldható antioxidánsok kéz a kézben”. A folyamat részletesebb tanulmányozása az Orvosi Vegytani Intézetben kezdődött meg az 1990-es években Bánhegyi Gábor és munkatársai révén állati szövetekben, majd az ezredforduló után a növényekben folyó aszkorbát bioszintézis útvonala ismertté vált. A Szerző és munkatársai a folyamat pontos lokalizációját, a növényi alapanyagcseréhez való viszonyát, kinetikai sajátosságait törekedtek felderíteni, hogy lehetőség nyíljon nagyobb C-vitamin tartalmú növények létrehozására és ezzel jobban eltartható és megnövelt értékű élelmiszerek előállítására.

Formai szempontból az értekezés szerkezete az előírásoknak megfelel, a Szerző mondanivalóját tartalmazó kézirat 3 nagy fejezetből áll:

1. Irodalmi háttér (58 oldalban)
2. Kísérleti módszerek (18 oldalban)
3. Eredmények és értékelésük (44 oldalban),

A 3 nagy fejezet kéziratához az értekezés elején rövidítésjegyzék, bevezetés és célkitűzések, a végén pedig összefoglalás, köszönetnyilvánítás és irodalomlista járul. Ez utóbbi 529 közleményt sorol fel további 35 oldalon, így az értekezés teljes terjedelme 173 oldal. Ebben az irodalomlistában a Pályázónak 8 db angol nyelven írt, első szerzős publikációja szerepel, valamint társszerző további 7 többszerzős tudományos cikkben. A bevezetőmben név szerint említettekén kívül még néhány magyar szerző (Lásztity Radomír, Mandl József, Blázovits Anna) nevére akadtam, az értekezés szűkebb szakterületéről magyar nyelven megjelent cikkekre hivatkozás azonban rendkívül kevés, összesen 12 közlemény. Bátran állíthatom, hogy a Pályázó hazánkban úttörő és hézagpótló munkát végzett, amikor tevékenységét a címben feltüntetett témára összpontosította és erről értekezést írt.

Formai szempontból az értekezésben kevés hibát, gépelési elírást találtam, említésre méltó csupán a 75. oldalon a háztartási gén, a 86. oldal alulról 4 sorában a megfigyelésből hiányzó g betű és a 114-116. oldalon a 12. és 13. táblázat egyik olvashatatlan oszlopa.

Az **1. fejezet (Irodalmi háttér)** tulajdonképpen egy kitűnően szerkesztett és összefogott monográfia, melyet a Szerző később akár külön kiadványban publikálhat. Az első, nagyobb terjedelmű anyag a C-vitamin anyagcserét ismerteti a növényekben, valamint összefoglalja az aszkorbát növényi sejtekben betöltött funkcióit, ismerteti a C-vitamin koncentrációját különböző növényi forrásokban, végül pedig bemutatja az aszkorbát reciklálását, az aszkorbát-glutation ciklust. Szerző egy kisebb fejezetben foglalkozik a C-vitamin transzportjával, melyben összeveti a növényi sejtekben lejátszódó folyamatot az emlős (humán) sejtekével. Hasonló megközelítést alkalmaz a Szerző, amikor a harmadik alfejezetben a glutationra vonatkozó ismereteket szintén két oldalról közelíti: növényi sejtekben és emlős sejtekben. Ennél a fejezetnél azonban a Szerző nem csak a bioszintézis és funkció, hanem a glutationnak a sejthalálban betöltött szerepét is kiemeli.

1. A paprika termésének növekedésével az aszkorbinsav-tartalom maximális koncentrációt érhet el, mely az un. biológiai érettség állapotában fokozatosan csökken, véleménye szerint az antioxidáns szerepet mennyire vehetik át a lassan felhalmozódó karotinoid vegyületek?

A **2. fejezet (Kísérleti módszerek)** mutatja be mekkorát fejlődött a biokémia technikai háttere Szent-Györgyi és munkatársainak kísérletei óta, milyen úton haladt a tudomány és milyen hangsúly eltolódásokon ment keresztül. A 38 alfejezetben bemutatott technikák felsorolásával a Szerző kitűnően érzékelteti azt a hatalmas biológiai, kémiai és fizikai eszköztárat, mely a 13 évig tartó kutatásai során rendelkezésére állt. Ezek egy meghatározó részéhez magyar intézetekben kapott hozzáférést, míg mások használatára külföldi tanulmányútjain nyílt lehetősége. A Szerző egy-egy technika illetve módszer bemutatására maximum fél oldalt szánhatott, de így is értékesnek tartom, hogy eszköztárát megismerhetjük. Néhány példával megkísérlem érzékeltetni őket: növényi és emlős sejt kultúrák, mikroszóma és mitokondrium izolálás, aszkorbát és glutation koncentráció mérés HPLC-vel, enzimaktivitás mérések, mitokondriális respiráció vizsgálatok, sejtek életképességének meghatározása.

2. Biokémiai kutatásaihoz melyik külföldön elért műszerrel illetve kutatást szolgáló berendezéssel végzett munka bizonyult rendkívül hasznosnak, eredményesnek? Javasolja-e ennek – vagy más eszköznek – beszerzését kutatómunkája folytatásához?

A **3. fejezet (Eredmények és értékelésük)** 12 alfejezetének szinte mindegyikében a mitokondriális transzport kifejezéssel találkozunk, ezek közül a 3.7. Hipotetikus modell a leginkább meghatározó: „A mitokondrium, a mitokondriális elektrontranszfer szerepe a C-vitamin szintézisben, regenerációban; az aszkorbát/DHA redox páros szerepe a mitokondriális elektrontranszferben (az értekezés 103. oldalán). A fejezet közepén (3.5) és végén (3.12) jóval kevesebb helyet kap a glutationnal kapcsolatos kutatások eredményeinek bemutatása, ezek jól illusztráltak. A 127. oldalon adja ennek indoklását: „Kísérleteink harmadik szakaszában főszereplőnek a C-vitamin mellett a legfontosabbnak tartott vízzoldható antioxidáns a GSH-t (redukált glutationt) választottuk”. A GSH hiány kiváltotta sejthalálformák (3.12.1) közül a nagy dózisú acetaminofen kezelés és a következményes extrém GSH hiány (3.12.0.) a 43.-47. ábrákkal, míg a ferroptózis szerepe az APAP (acetaminofen) kiváltotta sejthalál folyamatában (3.12.2) a 17.-21. táblázatokban került bemutatásra.

3. Milyen irányban folytatható a glutationnal megkezdett kutatás? A glutaminból, ciszteinből és glikokollból álló tripeptidnek milyen folyamatokban lehet aktivátor szerepe?

A Szerző értekezésének bevezetésében ismertetett célkitűzései között (a 13. oldal utolsó bekezdésében) hangsúlyozza, hogy „jelen dolgozatban összefoglalt kutatásainkat elsősorban a növényi C-vitamin bioszintetikus út felfedezése ihlette, és mint ilyenek növényi biotechnológiával és élelmiszertudománnyal kapcsolatosak.” Az értekezés elolvasásakor megkerestem azokat a növényeket, különösen az élelmezés és takarmányozás céljára alkalmasakat, melyekkel kapcsolatban említést tesz illetve kutatásokat folytatott. Az 1. Irodalmi háttér című fejezet 1.2 1. C-vitamin transzport a növényi sejtekben című alfejezetében árpa, dohány, bab és borsó protoplasztjával és plazmamembránjával végzett kutatások eredményeit ismerteti, később spenót kloroplaszt szubcelluláris aszkorbát transzportjáról összegyűlt ismereteket foglalja össze. Az elmúlt években a lúdfűben, rizsben és paradicsomban azonosítottak nukleotid-aszkorbát transzporter géneket. A 2. Kísérleti módszerek című fejezet 2.36. Élelmiszer minták preparálása C-vitamin meghatározási módszerek teszteléséhez című alfejezetében összesen négyféle, a táplálkozásban fontos szerepet játszó zöldség és gyümölcs C-vitamintartalmát elemezte, melyek citrom, narancs, paprika és paradicsom minták voltak. A 3. Eredmények és értékelésük című fejezetben a 3.1. – 3.3. alfejezetekben dohánysejtekből nyert BY2 mitokondriumokkal folytattak kísérleteket, melyek eredményeit összevethették a Zechmeister által vizsgált tök és lúdfű mintáknál tapasztaltakkal. 3.4. Fokozott ROS termelés és aszkorbát fogyasztás a PPR-40 Arabidopsisban című alfejezetben vad és a mutáns növényből izolált mitokondriumok vizsgálatát ismerteti a Szerző, összevetve más kutatók (Esaka és mtsai 1992) tök (Cucurbita pepo) auxin tartalmú tápoldatban fenntartott sejtjeivel. Az értekezés nagy érdeme, hogy a Szerző több alkalommal részletesen ismerteti kritikáját más szerzők korábban publikált adataival, amikor összeveti ezeket saját kutatási eredményeivel.

A vitaminokkal, antioxidánsokkal és más biológiailag aktív molekulákkal kiegészített (dúsított) élelmiszereket a szakirodalom funkcionális (egészségvédő) élelmiszereknek nevezi. A mediterrán gyümölcsökről (citrom, narancs) már eddig is ismert volt jelentős C-vitamin tartalmuk, melynek fogyasztása révén a skorbut betegséget megelőzőtőnek tartották. A magyar piacon is kapható C-vitaminnal dúsított (Hohes C) dobozott narancslé. A hatályban lévő szabályozás szerint ezek a speciális (különleges) termékek közé tartoznak és az áru címkéjén megelőzés vagy gyógyító hatás nem szerepelhet, csupán a fogyasztásánál fellépő kockázat csökkenthető. Természetesen jobb lenne a Szerző által javasolt út, amikor a növény termesztése során halmozódna fel több C-vitamin a termésben vagy bármelyik szövetben. A hazai mezőgazdaság jelenleg még nem fogékony ilyen fajtavariációk termesztésére, amíg ezek terméshozama nem haladja meg a hagyományos termékét. A hazai piac sem ismeri el különösebben (20-30% felárral) a funkcionális élelmiszereket például a rezveratrolos bort, így inkább külföldön hódítanak az egészségvédő termékek, különösen az étrend kiegészítők. A Szerző célkitűzése és kutatásainak eredményei alapján megfogalmazott javaslata élelmiszer-tudományi szempontból fontos, mert az élelmi anyagok minőségének megítélésénél a hagyományos jellemzők (tápérték, élvezeti érték) mellett erősödik az egészségre gyakorolt kedvező élettani hatás.

Az értekezés és a tézisek alapján Szarka András doktori munkájának eredményeit az MTA doktora cím megszerzéséhez alkalmasnak tartom, a nyilvános védés kitűzését javaslom.

Budapest, 2017. március 10-én.

Biacs Péter
a kémiai tudomány doktora (az MTA doktora)