

agocs.attila_230_24

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**TERMÉSZETES KAROTINOIDOK IZOLÁLÁSA ÉS KOVALENS
MÓDOSÍTÁSA**

AGÓCS ATTILA

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
BIOKÉMIAI ÉS ORVOSI KÉMIAI INTÉZET**

PÉCS, 2025

agocs.attila_230_24

1. Bevezetés

A karotinoidok növények, gombák, algák és baktériumok által szintetizált tetraterpén pigmentek. Mivel minden fotoszintetizáló organizmusban megtalálhatóak, rendkívül elterjedtek a Földön, de az egyes élőlényekben általában csak mg-os mennyiségben fordulnak elő. Jelenleg kb. 750 természetes karotinoidot ismerünk, ezek közül 10-15 hozzáférhető nagyobb mennyiségben, mert szintetikusan vagy biotechnológiai úton előállíthatóak. A fotoszintetikus apparátusban elsősorban a megfelelő hullámhosszúságú fény elnyelése a feladatuk, de van szerepe antioxidáns hatásuknak is. Az állati szervezet csak módosítani képes a felvett karotinoidokat, de ott *de novo* szintézis nem történik.

A humán gyógyászat szempontjából azok a legfontosabb karotinoidok, melyekből a szervezetben A-vitamin keletkezhet (szubsztituálatlan β -végcsoportot tartalmaznak), de bármelyikük viselkedhet lipofil antioxidánsként a szervezetben. Nem csak direkt antioxidáns hatásuk fontos, a karotinoidok vagy származékaik jelátviteli funkciókat is elláthatnak. Ezekből következik, hogy egyes karotinoidok vagy származékaik sokrétű másodlagos hatással is rendelkeznek, mint gyulladáscsökkentő hatás (asztaxantin-biszszukcinát), a kognitív képességek javítása (lutein), makuladegeneráció csökkentése (lutein, zeaxantin), vagy rákmegelőzés (likopin).

A karotinoidok intenzív kutatásának kezdete egybeesik kutatócsoportunk 100 évvel ezelőtti alapításával. Pécsen az 1970-es évekig Zechmeister László, majd Cholnoky László vezetésével elsősorban a karotinoidok izolálása és egyre pontosabb szerkezetfelderítése zajlott. A szintetikus módszerek fejlődésével sok karotinoid totálszintézise is megvalósult az elmúlt 40 évben, de a karotinoidokkal kapcsolatos szintetikus kutatások a 2000-es évekre visszaestek és jelenleg csak néhány olyan hely van a világon, ahol ezzel foglalkoznak. Szintetikus szerves kémikusként 20 évvel ezelőtt kerültem Pécsre és erre az elhanyagolt területre próbálunk azóta is koncentrálni, különös tekintettel a szénhidrátszármazékokra, hiszen azelőtt, kutatói karrierem első 10 évében leginkább azokkal foglalkoztam. Ezzel egyidejűleg folytattuk a szerkezetfelderítéssel és izolálással kapcsolatos munkákat és még az elmúlt 15 évben is sikerült felfedezni új szerkezetű karotinoidokat.

MTA Doktori dolgozatom egyfelől egységes, mert minden egyes kutatási téma a karotinoidokkal kapcsolatos, másrészt nagyon változatos, hiszen az izolálástól a szerves szintézisen keresztül a fizikai-kémiáig és a biokémiáig sokféle területen átível, ami jól visszaadja kutatócsoportunk mindennapi kutatási tevékenységét is. Mivel világszerte már nagyon kevés helyen művelik a karotinoidkémiaát, csoportunk egyik nem titkolt célja a

karotinoidokkal kapcsolatos több évtizedes tudás megőrzése és átörökítése, valamint új területekkel és szempontokkal történő megújítása. Célunk tehát az, hogy egyrészt folytassuk azt a jól bevált és biztos háttérrel rendelkező karotinoid kutatást, amit elődeink magas szinten műveltek, másrészt pedig továbbfejlesszük új irányokba, mint a szerves szintetikus kémia, fizikai-kémia vagy éppen a biokémiai vizsgálatok.

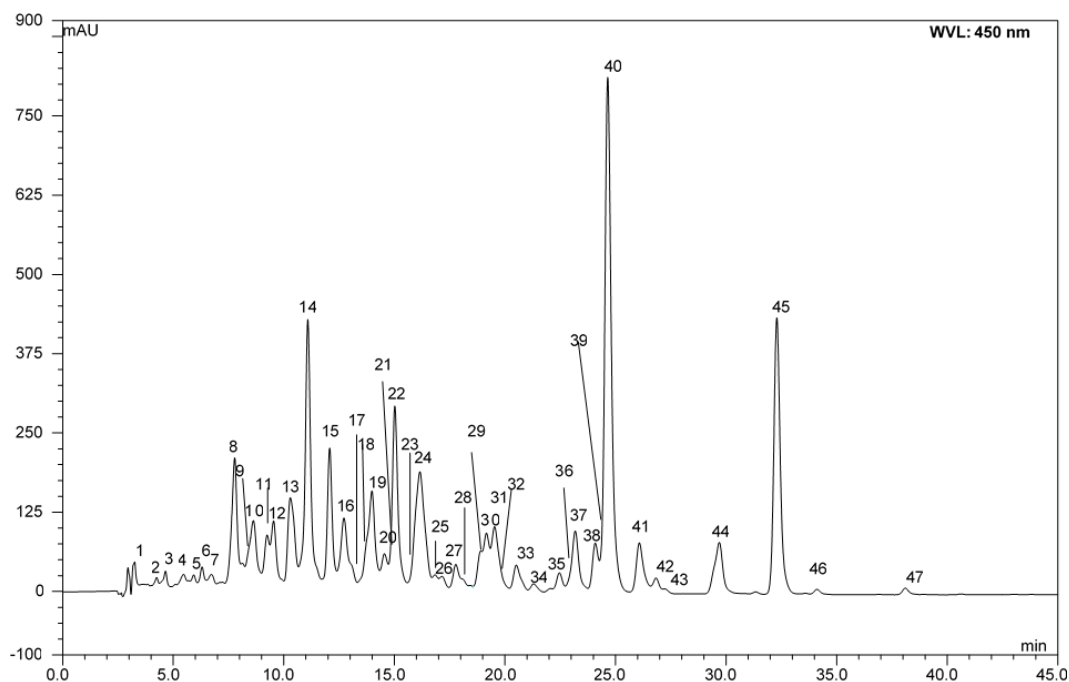
Jelen tézisekben a dolgozat ábráit használom az eredeti ábra- és vegyületszámozással.

2. Eredmények

2.1. Karotinoidok izolálása és szerkezetvizsgálata

Kutatócsoportunkban húsz évvel ezelőtt, a korábban említett módon, elsősorban szintetikus célokat tűztünk ki, azonban a nagy hagyományokkal rendelkező izolálással és szerkezetfelderítéssel kapcsolatos vizsgálatokat is folytattuk.¹ Ha valamilyen új metodikai lehetőség adódott vagy ismeretlen szerkezetű karotinoidot találtunk, azokat megvizsgáltuk és a bennük rejlő lehetőségeket igyekeztük kiaknázni. A közép-amerikai trópusi növények vizsgálata, amelyet 15 évvel ezelőtt kezdtünk a panamai Enrique Murillo professzorral együttműködve, különösen sok újdonságot és érdekességet szolgáltatott.

1. Meghatároztuk a mamey (*Pouteria sapote*) karotinoid-összetételét, a HPLC-n megkülönböztethető csaknem 50 komponens nagy részét azonosítottuk (3.2. ábra).²



3.2. ábra A mamey teljes extraktumának HPLC kromatogramja (C30 oszlop, 450 nm)

A csúcsok többsége κ -végsoporttal rendelkező karotinoidokhoz tartozott. A rendkívül összetett mamey extraktumot többlépéses kromatográfiával alkotórészeire bontottunk, számos addig ismeretlen dezoxi-kappa végsoportot tartalmazó karotinoidot (szapotexantin,³ dezoxi-kapszorubin, didezoxi-kapszorubin, 3'-dezoxi-kapszantin⁴) izoláltunk, illetve azok epoxidjait⁵ és *cisz*-izomereit írtuk le és jellemeztük spektroszkópiai módszerekkel.⁶ Izoláltuk és azonosítottuk a minor allén-karotinoidokat.⁷ A mamey karotinoid-összetétele és az előforduló karotinoidok koncentrációja alapján kiegészítettük a karotinoidok bioszintetikus sémáját és elhelyeztük abban az újonnan felfedezett dezoxi κ -karotinoidokat. A kappa-karotinoidokról áttekintő cikket is írtunk,⁸ valamint az izolálási és azonosítási módszereikről egy könyvfejezetet.⁹

2. Magas kapszorubintartalmú trópusi növényeket találtunk, amelyek közül a jipi-japának (*Carludovica palmata*) és a *Zamia dressleri*-nek a karotinoid-összetételét is meghatároztuk.¹⁰ Ez utóbbi zamia faj levelei barnán bújnak elő és csak több hónap alatt válnak zölddé. Ezt az érdekes jelenséget is leírtuk és megmagyaráztuk a festékek kompartmentilizációjával a tilakoid-membránban és azon kívül.¹¹

3. Vizsgáltuk különböző citrusfélék – különösen a kumquat – héjának és húsának karotinoid-összetételét, ami élelmiszeripari szempontból is fontosnak bizonyult és a hivatkozások szerint egy referenciamunkának tekinthető ezen a területen.¹²

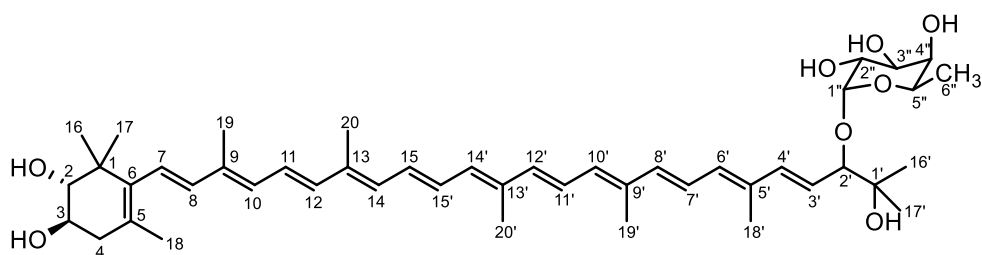
4. Az epoxi-karotinoidok elválasztására a kereskedelmi forgalomban elérhetőnél olcsóbb, enyhén lúgos szilikagélt fejlesztettünk ki (Silica-9), amit azóta is használunk nagyobb mennyiségű karotinoid-extraktumok tisztítására.¹³

5. Szentesi sárga paradicsompaprikából sikerült izolálnunk nagyobb mennyiségű (1-2 mg) latoxantint, amely egy 3,5,6-trihidroxi- β -végsoporttal is rendelkező epoxi-karotinoid. Más trihidroxi-karotinoidokkal is összehasonlítva meghatároztuk a hidroxilcsoportok konfigurációját és magyarázatot adtunk ezen vegyületek természetes keletkezésére.¹⁴

6. Meghatároztuk számos gyógynövény teljes karotinoid-összetételét.¹⁵ Ezek közül a *Telekia speciosa* különösen érdekes volt, mert sok β -karotin-5,6-epoxidot és β -karotin-5,6,5',6'-diepoxidot találtunk benne. Ezek nagyon ritkán fordulnak elő növényekben nagyobb mennyiségben, mert általában továbbalakulnak, izomerizálódnak. A *Calendula officinalis*-ban pedig viszonylag sok 5,8-epoxi-karotinoid található, amelyek analízisekor kiderült, hogy egyes epoxidok konfigurációjának megadása helytelen az irodalomban, így ezt is javítottuk.¹⁶

7. A lutein a szem és az agy egészséges működéséhez elengedhetetlen karotinoid. Megvizsgáltuk 20 gyógynövény virágának luteintartalmát.¹⁷ Ezek a virágok különösen sok (9Z)-, (9'Z)- és (13Z)-,(13'Z)-lutein izomert tartalmaztak, néha szokatlan karotinoid-összetétel mellett. Irodalmi adatok alapján a *cis*-izomerek általában jobban felszívódnak és antioxidáns hatásuk is nagyobb lehet. A luteinről áttekintő cikket is írtunk.¹⁸

8. Magyarországon is honos, különböző taxonómiájú algafajok karotinoid-összetételét is megvizsgáltuk.¹⁹ A *Dunaliella salina*, az *Euglena sanguinea* és a *Nostoc sp.* is jelentős mennyiségű karotinoidot tartalmazott, de nagyon különbözőeket: a *Dunaliellában* lutein, az *Euglenában* a ritka diatoxantin, a *Nostoc*-ban az echinenon volt a fő karotinoid. Egy további cianobaktérium, a *Cylindrospermopsis raciborskii* karotinoid-összetételét vizsgálva egy ismeretlen, poláros karotinoid volt a fő komponens. Izolálást és származékképzést követően spektroszkópiai vizsgálatok alapján megállapítottuk, hogy ez a vegyület a 2-hidroxi-(3R,2'S)-mixol-2'- α -L-fukozid, amelyet korábban csak nagyon minor komponensként izoláltak egy termofil cianobaktériumból (3.22. ábra).²⁰



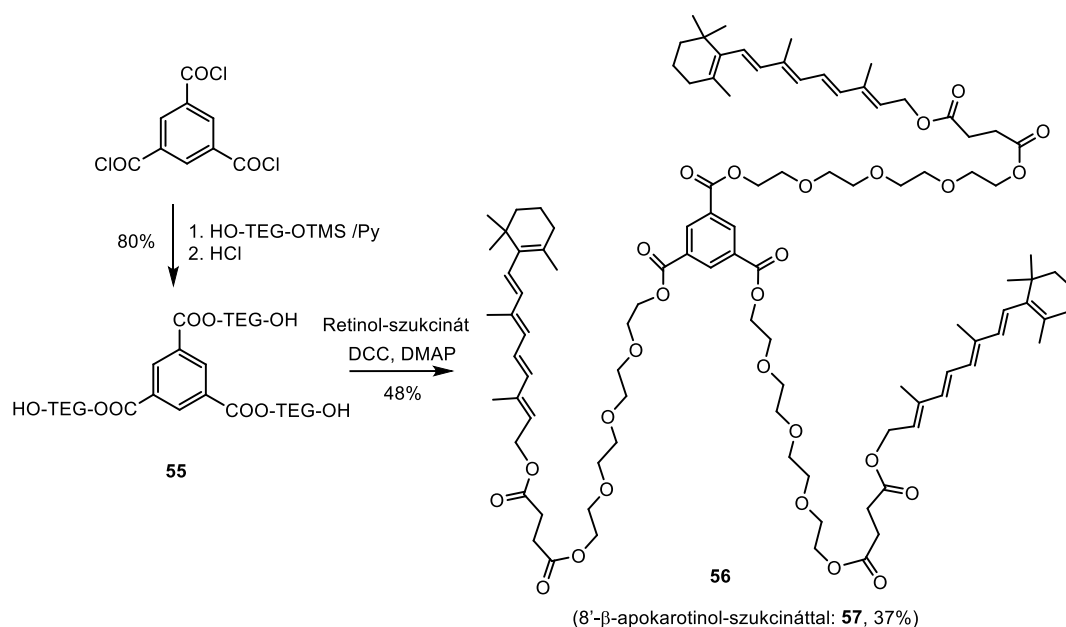
3.21. ábra. 2-hidroxi-(3R,2'S)-mixol-2'- α -L-fukozid, a *C. raciborskii* extraktum fő karotinoid-komponense.

2.2. Karotinoidok szintetikus módosítása

A karotinoidok átalakítását, származékképzését erőteljes korlátok közé szorítja a karotinoidok reaktivitása (vagy annak hiánya), illetve bomlékonysága, érzékenysége savakra, fényre, oxigénre. A fő kihívás az olyan enyhe reakciókörülmények megtalálása, amelyek mellett csak a kívánt átalakulások mennek végbe. A karotinoidok reakcióiban a jó kitermelés 50-60 % felettit jelent, sok esetben azonban 20-50 % közötti kitermeléseket sikerült elérni. Az alábbi szintézisek általában sok-sok próbálkozás és optimalás után valósulhattak meg mire sikerült kitörnünk a „nem történik semmi – elbomlik teljesen” dichotómiából. Általában a legegyszerűbb kapcsolási mód az észterképzés, amelyre számos példát találhatunk az irodalomban.²¹

9. Az antioxidáns hatás növelésének céljából karotinoid-dimer és trimer észtereket állítottunk elő két- és háromértékű aromás és alifás savakból hidroxi-karotinoidok acilezésével. Két- és háromértékű aromás alkoholokkal is sikerült karotinoid-észtereket képezni, ehhez karotinoid-szukcinátokat használtunk fel.²²

10. Elsőként kapcsoltunk kovalensen polietilén-glikolokat karotinoidokhoz.²³ A karotinoid-szukcinátok PEG-észterei sokkal jobban oldódtak vízben, mint a szukcinátok, a vízdoldhatóság a PEG-tartalommal nőtt, ám csak a két hosszabb PEG-láncot tartalmazó mPEG550 származékok mutattak valódi vízdoldhatóságot. Szerkezetileg legérdekesebbek azok a “szélkerék”-trimerek, melyek a korábban előállított karotinoid-trimerekre hasonlítanak, de egy TEG v. OEG összekötő elem is található bennük (3.29. ábra).²⁴

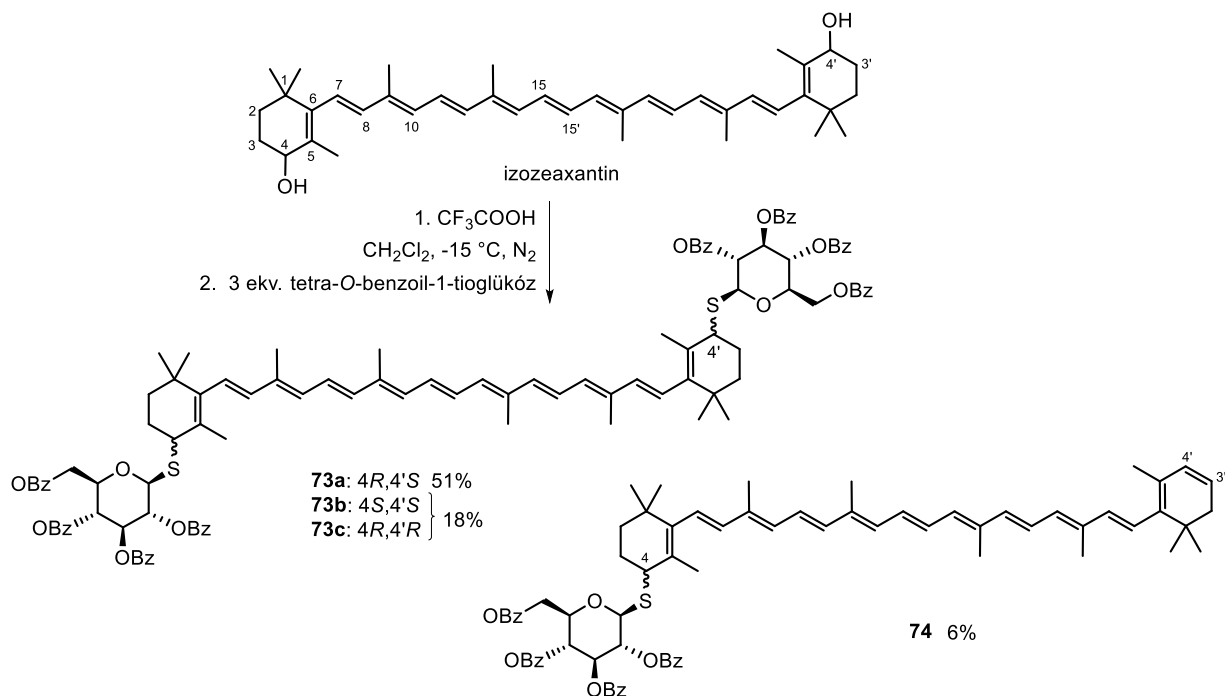


3.29. ábra. Szélkerék-trimerek.

11. Először végeztünk azid-alkin klikk-reakciók karotinoidokkal. A fenti PEG-származékhoz hasonló triazolokat állítottunk elő PEG-azidból és karotinoid-pentinoátokból a kiindulási anyagok és a reakciókörülmények optimalása után közepes kitermeléssel. A karotinoid-pentinoátokat a továbbiakban is használtuk klikk-reakciókban.²⁵

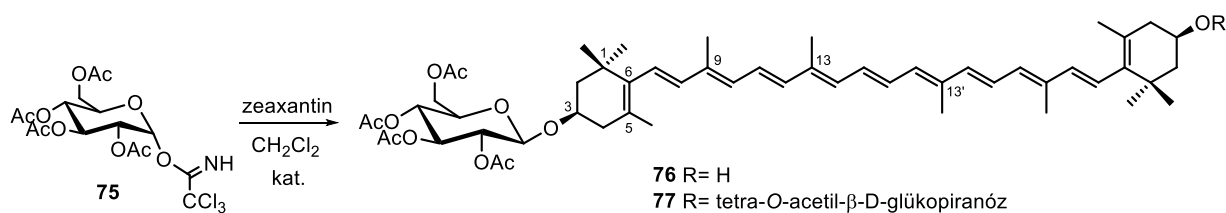
12. Hidrolitikusan stabil karotinoid-cisztein tioéter konjugátumot állítottunk elő úgy, hogy izo-zeaxantinból trifluor-ecetsavval dikationt képeztünk és azt *N*-acetyl-ciszteinnel reagáltattuk, ami elsősorban a nukleofilebb tiol-csoporttal reagált. Az így kapott aminosav adduktum emberi májsejttenyésztén hidrogén-peroxiddal kiváltott oxidatív stresszben enyhe védőhatást mutatott.²⁶

13. A karotinoidok savak hatására történő jellegzetes kationképzését kihasználva tioglikozidokat is előállítottunk izo-zeaxantinból és β -karotinból kiindulva. Bár a védőcsoportok eltávolítása több módon sem sikerült, a kidolgozott módszerrel megvalósítottuk a termoxanthin-mimetikumok szintézisének kulcslépését, és nagyon hatékonyan, egy lépésben tudtuk a könnyen hozzáférhető kiindulási karotinoidokat glikoziddá alakítani (3.32b.ábra).²⁷



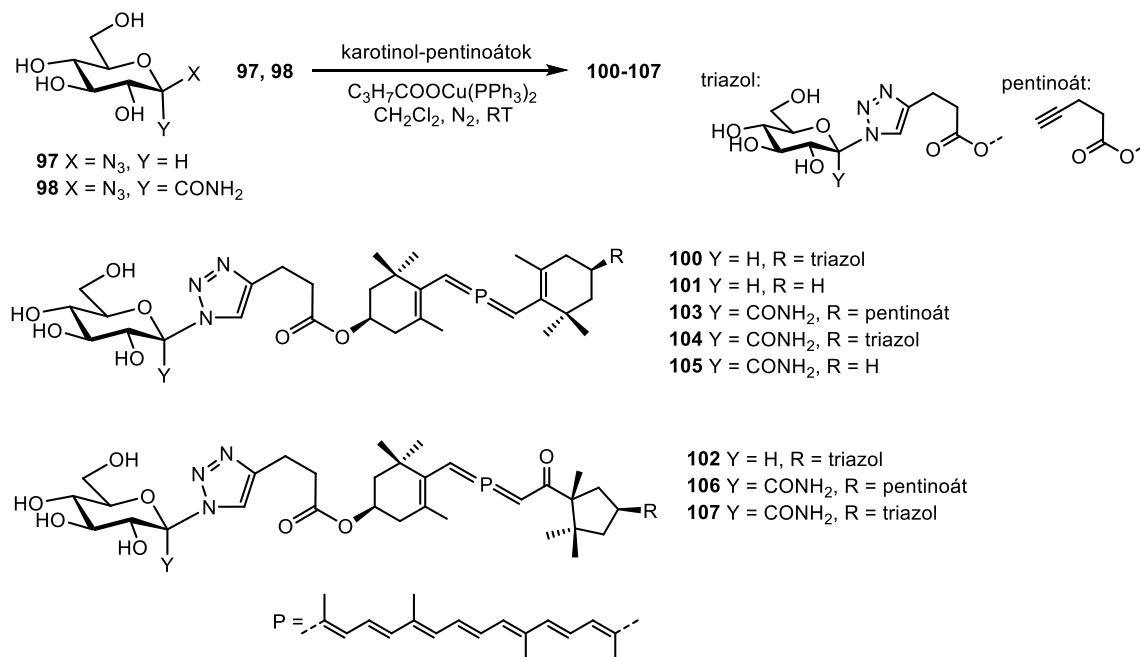
3.32b. ábra Tioterboxantin-analagonok előállítása

14. Karotinoidok glikozilezésére az irodalomban csak a kevésbé hatékony klasszikus Königs-Knorr reakció volt ismert, ezért modernebbnek tekinthető módszerek alkalmazását is megvizsgáltuk. Triklór-acetimidát donorral megfelelő katalizátor használatával azokat a hidroxikarotinoidokat sikerült glikozilezni, amelyek nem allil helyzetű hidroxilcsoportot tartalmaztak, azok ugyanis a savkatalizátor hatására bomlottak. Érdekes módon a Ferrier-reakció klasszikus körülményei között (bór-trifluorid-éteráttal) sikerült bisz-dezoxiglikozidokat előállítani kapszantinból és zeaxantinból triacetil-glükállal. A védőcsoportok eltávolítása itt sem járt sikerrel (3.34. ábra).²⁸



3.34. ábra A zeaxantin mono- és bisz-glükozidjainak előállítása

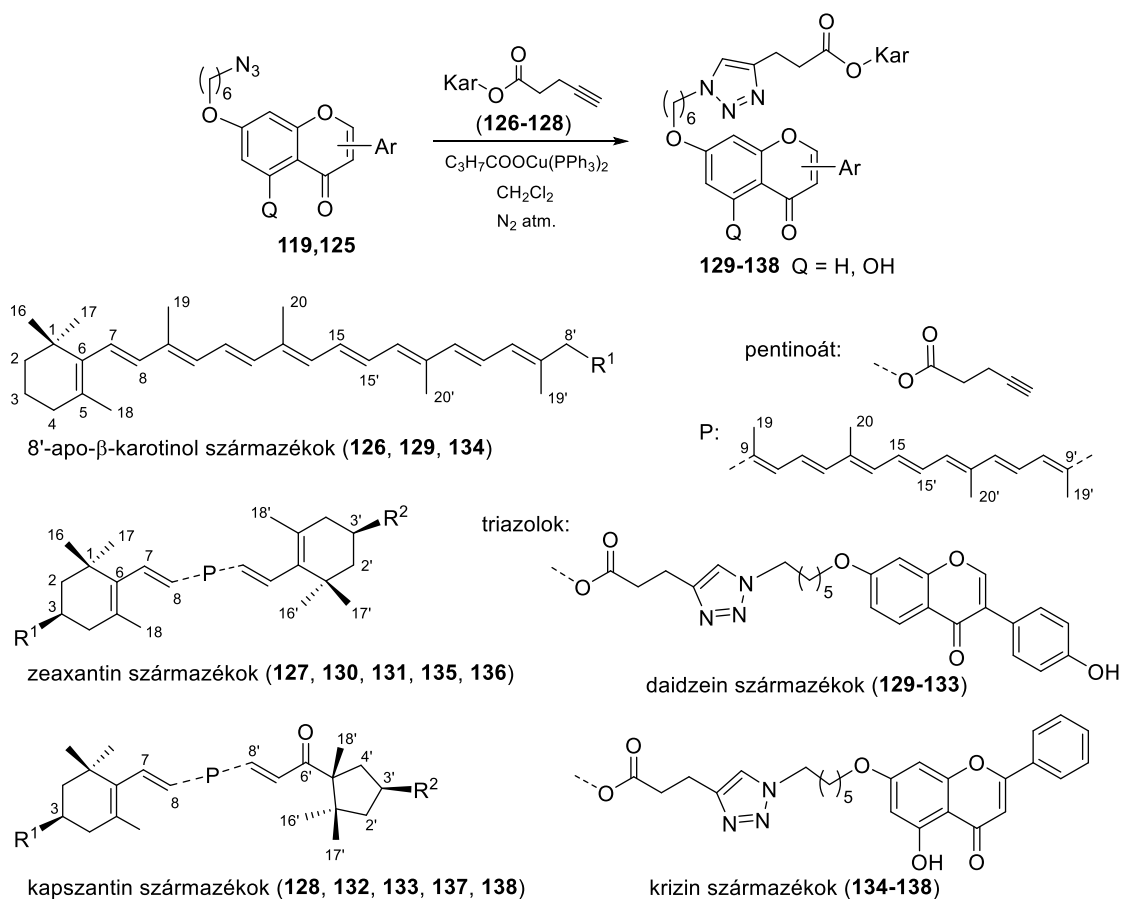
15. Mivel cukrokból rutinszerűen készíthető glikozil-azid, kézenfekvő volt ezeket a már előállított karotinoid-pentinoátokkal reagáltatni klikk-reakcióban (3.36. ábra).



3.36. ábra. Karotinol-pentinoátok CuAAC reakciója védetlen cukor-azidokkal

Ezekben az esetekben az egyszerű réz(I)-sók nem működtek, viszont bisz-trifenil-foszfono-réz(I)-butirát komplexszel nagyon jó kitermeléssel játszódtak le a reakciók még védetlen cukrokkal is, így akár egy lépésben is hidrofíl karotinoid-monoszacharid konjugátumokat kaphattunk. A védetlen L-aszkorbinsav 6-azidját is előállítottuk és reagáltattuk pentinoátokkal.²⁹

16. Karotinoid-flavonoid konjugátumokat állítottunk elő úgy, hogy a daizeint és a krizint egy összekötő elemmel azido-csoporttal láttuk el és ezeket kapcsoltuk karotinoid-pentinoátokhoz (3.39. ábra). Tanulmányoztuk a termékek antioxidáns hatását és az ezzel összefüggő aggregációs viselkedésüket. A zeaxantin és kapszantin konjugátumoknál nőtt szignifikánsan az antioxidáns hatás, de míg a zeaxantinszármazékok különböző típusú aggregátumokat képeztek, a kapszantinnál nem volt ilyen megfigyelhető.³⁰

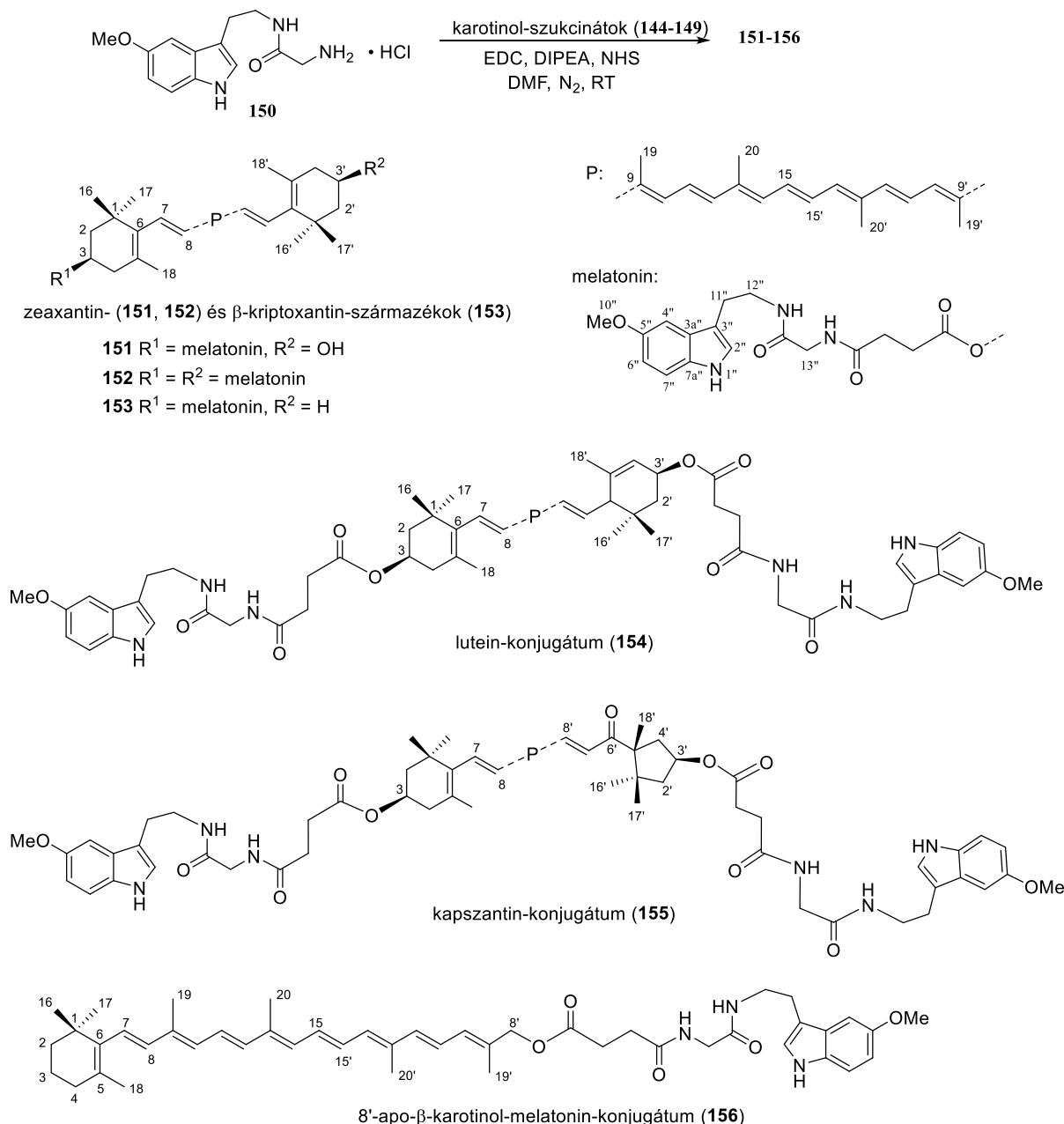


flavonoid	Kar-pentinoát	R ¹ = R ² = triazol	R ¹ = triazol, R ² = pentinoát
119	126 (8'-apo-β-karotinol)	129 (monotriazol) 62%	-
119	127 (zeaxantin)	130 (bisztiazol) 42%	131 (monotriazol) 7%
119	128 (kapszantin)	132 (bisztiazol) 40%	133a (monotriazol) 22%
			133b (R ¹ = pentinoát, R ² = triazol) 23%
125	126 (8'-apo-β-karotinol)	134 (monotriazol) 75%	-
125	127 (zeaxantin)	135 (bisztiazol) 59%	136 (monotriazol) 60%
125	128 (kapszantin)	137 (bisztiazol) 88%	138 (monotriazol) 21%

3.38. ábra. A daidzein és krizin 7-azidoheksil-étereinek kapcsolása karotinoid-pentinoátokkal azid-alkin klikk-reakcióval.

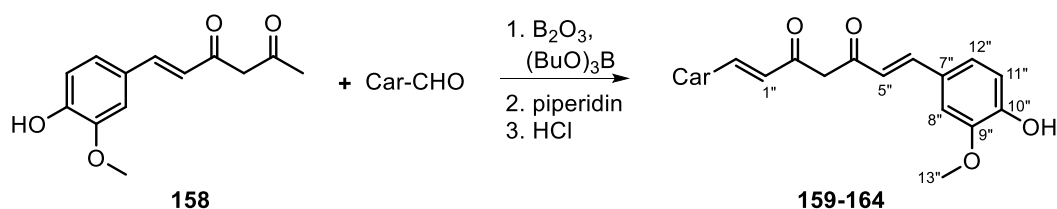
17. Teikoplaninból, annak pszeudoaglikonjából és a rokon risztocetin-aglikonból új lipofil apokarotinoid-glikopeptid konjugátumokat készítettünk. A vírusellenes hatást SARS-CoV-2 ellen teszteltük Vero E6 sejtekben, sejtéletképességi vizsgálattal és vírus-RNS kvantitatív PCR-rel megerősítve a vírusreprodukció elleni mikromoláris gátló hatásukat. Érdekes módon a kiindulási apokarotinoidok közül a bixin és a 8'-β-apo-karotinsav önmagában is figyelemreméltó SARS-CoV-2 elleni aktivitást fejtett ki. Az apokarotinoidok főként katapszin B és L affinitással rendelkeztek.³¹

18. Az önmagában is pleiotróp hatású melatonin amidszármazékával karotinoid-konjugátumokat állítottunk elő a szinergikus hatás reményében (3.43. ábra). Két módszerrel mértünk antioxidáns hatást (ABTS és FRAP): a lutein és a kapszantin-szukcinátjai, valamint melatonin-konjugátumai is jóval magasabb TEAC ill. FRAP értéket mutattak, mint a kiindulási anyagok, a többi karotinoidnál nem volt ilyen egyértelmű tendencia. Vizsgáltuk a termékek aggregációját is vizes oldatban. A melatonin-származékok általában 10-200 nm közötti aggregátumokból álló stabil kolloidokat képeznek.³²



3.43. ábra. Karotinol-szukcinátok kapcsolási reakciója amino-melatoninal

19. A melatoninhoz hasonlóan a kurkuminből is készítettük konjugátumokat karotinoid-szukcinátok felhasználásával. Kurkumin-karotinoid hibrideket is előállítottunk apokarotinoid-aldehidek és hemikurkumin kondenzációjával (3.47. ábra), miután sikerült olyan enyhébb körülményeket találnunk, amit a karotinoidok is bomlás nélkül túlélnek. Ezen vegyületek egyik oldala kurkuminszerű, míg a másik karotinoid, így igen hosszú konjugált kettőskötés rendszerrel és sötét ibolya színnel rendelkeznek.



No.	Karotinoid-aldehyd (CAR-CHO)	hozam
159	8'-apo-β-karotinal	50 %
160	12'-apo-β-karotinal	45 %
161	8'-apo-β-asztaxantinal	44 %
162	8'-apolikopinal	46 %
163	12,12'-apo-dialdehyd (C10-dial)	39 %
164	krocetindial	kb. 30 %

3.47. ábra. Kurkumin hibridek szintézise karotinoid-aldehidekből

Minden előállított vegyület antioxidáns hatását és aggregációs hajlamát megvizsgálva megállapítottuk, hogy míg etanolban aggregációval nem kell számolnunk, foszfát-pufferben nagy méretű (200-1000 nm-

es) aggregátumok képződnek. A hemikurkumin hibridek esetében megállapítottuk, hogy oldószertől függetlenül a fenolos rész hozzájárulása az antioxidáns hatáshoz sokkal jelentősebb, mint a konjugált kettőskötések száma, az antioxidáns hatás arányos a hemikurkumin egységek számával.³³

2.3. Biokémiai és fizikai-kémiai vizsgálatok

20. Mivel a karotinoidok ABTS mérésére az irodalomban nem található sztenderd protokoll, és a korábbi tapasztalataink alapján sokszor történik aggregáció karotinoidszármazékok vizes oldatában, szisztematikus vizsgálatot végeztünk 8 karotinoid TEAC mérésének oldószer- és koncentrációfüggésére, megvizsgáltuk az aggregáció és a TEAC értékek kapcsolatát is. A keletkező aggregátumok méretét nagyban befolyásolja az alkalmazott oldószerek minősége és a kiindulási karotinoidkoncentráció. Méréseink alapján bizonyos méretű (néhány molekulát tartalmazó) aggregátumok jelentősen megnövelik az antioxidáns kapacitást, valószínűleg a lehetséges töltéstranszfer miatt, míg annál nagyobbak esetében a TEAC értékek elvárt csökkenése tapasztalható.³⁴

21. A reaktív oxigénszármazékok (ROS) termelése a gyulladásos makrofágok indukciójának egyik legfontosabb jele, ezért a ROS szintjét LPS-indukált és karotinoiddal kezelt makrofág sejtekben mértük. Bár több karotinoid ROS gátlását is mérték korábban, a miénkhez hasonló összehasonlító vizsgálatot nem végeztek, illetve mi a karotinoid-szukcinátokat is bevontuk a vizsgálatba. A lutein és a kapszantin, valamint szukcinátjaik mutatták a legjobb védőhatást (még nem közölt eredmények).

22. Vizsgáltuk a lutein,³⁵ a 3'-epilutein és az oxolutein³⁶ védőhatását idegsejtekre glutamát által kiváltott oxidatív stresszben, ill. hatásukat a sejtek vasanyagcseréjére és a lipid peroxidációra.³⁷ Mindegyik karotinoid szignifikáns védőhatást mutatott, különösen a 3'-epilutein. A karotinoidok izolálását, illetve szintézisét mi végeztük.

23. A karotinoidok, ill. a karotinoid-szukcinátok vízoldhatósága nem megfelelő bizonyos orvosi alkalmazásokhoz, viszont ciklodextrinbe (RAMEB) zárva már *in vivo* is alkalmazhatónak tűnnek szemcseppként. Ezzel kapcsolatos *ex vivo* felszívódási vizsgálatokat végeztünk a Semmelweis Egyetemmel kooperációban lutein- és zeaxanthin-biszszukcináttal.³⁸

3. Összefoglalás és az eredmények hasznosítása

A dolgozatomban az elmúlt 20 évben a PTE ÁOK Karotinoidkémiai Kutatócsoportban végzett projektekről adtam számot. A nagy hagyományokkal rendelkező csoport új lendületet kapott, amikor néhány fiatal kutató csatlakozott hozzá 2005 körül. A hagyományos, elsősorban izolálással kapcsolatos munkát többen elsajátítottuk és tovább is fejlesztettük, valamint a saját előképzettségünknek megfelelően a szerves szintézist is előtérbe helyeztük és eleinte kevesebb, később több sikerrel alkalmaztuk karotinoidszármazékok előállítására.

Kutatásunk alapkutatás, így az eredmények közvetlenül nem hasznosíthatók a legtöbb esetben. Az izolált vegyületek vagy az általunk használt reakciók eredményeként kapott hidrofíl származékok és más konjugátumok további fejlesztés, formulálás után alkalmasak lehetnek élelmiszeripari (színezék vagy biofortifikáció) vagy gyógyászati felhasználásra is, mint azt a fenti szemcseppes példa is mutatja. A konjugátumok közül egyes cukorszármazékok a természetben is előfordulnak, de természetes forrásból való izolálásuk nem gazdaságos, így a szintetikus előállítás teszi lehetővé a további biológiai vizsgálatokat. Az általunk kutatott (és részben felfedezett) kappa-végcsoportot tartalmazó karotinoidok élettani hatásait eddig kevésbé vizsgálták, sok hatásuk erőteljesebb lehet, mint a β -végcsoportot tartalmazó karotinoidoké, így ezen a területen még elég nagy a potenciál. Miután felfedeztük, hogy a vadon élő mamey nagyon jó A-provitamin forrás, a jövőben e gyümölcs fogyasztása fontos lehet a jellemzően A-vitamin hiányos közép-amerikai népességnél.

Különösen érdekes megfigyelésünk, hogy a karotinoidok kis mértékű aggregációja igen jelentősen megnöveli az egyelektron-átmenetes mechanizmus szerinti antioxidáns kapacitást. Ezt a jelenséget az alkalmazott anyagtudományi kutatásokban tovább hasznosíthatják, és akár a mesterséges fotoszintézisben, vagy egyéb nanotechnológiai alkalmazásokban felhasználhatják.

Bár sejtenyészet szinten már mi is végeztünk vagy végeztettünk biológiai vizsgálatokat sok új származékkal, itt még távol vagyunk a konkrét alkalmazásoktól.

4. Irodalomjegyzék

A dolgozat alapját képező közlemények: 34

1. Agocs, A.; Turcsi, E.; Nagy, V.; Deli, J., Isolation and Analysis of Carotenoids in Hungary from Zechmeister until Today. *Processes* **2022**, *10* (4).
2. Murillo, E.; Turcsi, E.; Szabo, I.; Mosquera, Y.; Agocs, A.; Nagy, V.; Gulyas-Fekete, G.; Deli, J., Carotenoid Composition of the Fruit of Red Mamey (*Pouteria sapota*). *J Agr Food Chem* **2016**, *64* (38), 7148-7155.
3. Murillo, E.; McLean, R.; Britton, G.; Agocs, A.; Nagy, V.; Deli, J., Sapotexanthin, an A-Provitamin Carotenoid from Red Mamey (*Pouteria sapota*). *J Nat Prod* **2011**, *74* (2), 283-285.
4. Turcsi, E.; Murillo, E.; Kurtan, T.; Szappanos, A.; Illyes, T. Z.; Gulyas-Fekete, G.; Agocs, A.; Avar, P.; Deli, J., Isolation of beta-Cryptoxanthin-epoxides, Precursors of Cryptocapsin and 3'-Deoxycapsanthin, from Red Mamey (*Pouteria sapota*). *J Agr Food Chem* **2015**, *63* (26), 6059-6065.
5. Gulyas-Fekete, G.; Murillo, E.; Kurtan, T.; Papp, T.; Illyes, T. Z.; Drahos, L.; Visy, J.; Agocs, A.; Turcsi, E.; Deli, J., Cryptocapsinepoxide-Type Carotenoids from Red Mamey (*Pouteria sapota*). *J Nat Prod* **2013**, *76* (4), 607-614.
6. Murillo, E.; Agocs, A.; Nagy, V.; Kiraly, S. B.; Kurtan, T.; Toribio, E. M.; Lakey-Beitia, J.; Deli, J., Isolation and identification of sapotexanthin 5,6-epoxide and 5,8-epoxide from red mamey (*Pouteria sapota*). *Chirality* **2020**, *32* (5), 579-587.
7. Agocs, A.; Murillo, E.; Turcsi, E.; Beni, S.; Darcsi, A.; Szappanos, A.; Kurtan, T.; Deli, J., Isolation of allene carotenoids from mamey. *J Food Compos Anal* **2018**, *65*, 1-5.
8. Murillo, E.; Nagy, V.; Agócs, A.; Deli, J., Carotenoids with κ -end group. In *Carotenoids: Food Sources, Production and Health Benefits*, Yamaguchi, M., Ed. Nova Science Publishers Inc.: **2013**; pp 49-78.
9. Nagy, V.; Murillo, E.; Deli, J.; Agócs, A., Isolation and analysis of carotenoids with κ -end group. In *Carotenoid Analysis*, Melendez-Martinez, A. J., Ed. Springer: 1 New York Plaza, New York, NY 10004, U.S.A., **2025**, publication date July 25th.
10. Murillo, E.; Deli, J.; Nagy, V.; Molinar-Toribio, E.; Sandor, V.; Marton, K.; Agocs, A., Carotenoid profile of two capsorubin-rich tropical plants. *J Food Compos Anal* **2021**, *97*.
11. Murillo, E.; Nagy, V.; Menchaca, D.; Deli, J.; Agócs, A., Changes in the Carotenoids of *Zamia Dressleri* Leaves during Development. *Plants* **2024**, *13* (9).
12. Agócs, A.; Nagy, V.; Szabó, Z.; Márk, L.; Ohmacht, R.; Deli, J., Comparative study on the carotenoid composition of the peel and the pulp of different citrus species. *Innov Food Sci Emerg* **2007**, *8* (3), 390-394.
13. Nagy, V.; Agocs, A.; Turcsi, E.; Deli, J., Isolation and purification of acid-labile carotenoid 5,6-epoxides on modified silica gels. *Phytochem Analysis* **2009**, *20* (2), 143-148.
14. Nagy, V.; Agocs, A.; Turcsi, E.; Molnar, P.; Szabo, Z.; Deli, J., Latoxanthin, a minor carotenoid isolated from the fruits of yellow paprika (*Capsicum annuum* var. *lycopersiciforme* flavum). *Tetrahedron Lett* **2007**, *48* (51), 9012-9014.
15. Varga, E.; Balázs, V. L.; Sándor, V.; Agócs, A.; Nagy, V.; Király, S. B.; Kurtán, T.; Molnár, P.; Deli, J., Carotenoid Composition of *Telekia speciosa*. *Plants* **2023**, *12* (24).
16. Balazs, V. L.; Gulyás-Fekete, G.; Nagy, V.; Zubay, P.; Szabó, K.; Sándor, V.; Agócs, A.; Deli, J., Carotenoid Composition of *Calendula officinalis* Flowers with Identification of the Configuration of 5,8-Epoxy-carotenoids. *Acs Agr Sci Technol* **2023**, *3* (11), 1092-1102.
17. Nagy, V.; Agócs, A.; Balázs, V. L.; Purger, D.; Filep, R.; Sándor, V.; Turcsi, E.; Gulyás-Fekete, G.; Deli, J., Lutein Isomers: Preparation, Separation, Structure Elucidation, and Occurrence in 20 Medicinal Plants. *Molecules* **2023**, *28* (3).
18. Nagy, V.; Agocs, A.; Deli, J., In Vitro and In Vivo Transformations of Lutein. *Mini-Rev Org Chem* **2009**, *6* (3), 211-219.
19. Deli, J.; Gonda, S.; Nagy, L. Z.; Szabo, I.; Gulyas-Fekete, G.; Agocs, A.; Marton, K.; Vasas, G., Carotenoid composition of three bloom-forming algae species. *Food Res Int* **2014**, *65*, 215-223.

20. Nagy, V.; Agocs, A.; Deli, J.; Gulyas-Fekete, G.; Illyes, T. Z.; Kurtan, T.; Turcsi, E.; Beni, S.; Dekany, M.; Ballot, A.; Vasas, G., Carotenoid glycoside isolated and identified from cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii*. *J Food Compos Anal* **2018**, *65*, 6-10.
21. Nagy, V.; Deli, J.; Agócs, A., Chemical Synthesis of Carotenoid Esters. In *Carotenoid Esters in Foods*, Mercadante, A. Z., Ed. RSC Publishing: **2019**; pp. 68-107.
22. Hada, M.; Nagy, V.; Gulyas-Fekete, G.; Deli, J.; Agocs, A., Towards Carotenoid Dendrimers: Carotenoid Diesters and Triesters with Aromatic Cores. *Helv Chim Acta* **2010**, *93* (6), 1149-1155.
23. Hada, M.; Petrovics, D.; Nagy, V.; Boddi, K.; Deli, J.; Agocs, A., The first synthesis of PEG-carotenoid conjugates. *Tetrahedron Lett* **2011**, *52* (25), 3195-3197.
24. Hada, M.; Nagy, V.; Deli, J.; Agocs, A., Hydrophilic Carotenoids: Recent Progress. *Molecules* **2012**, *17* (5), 5003-5012.
25. Hada, M.; Nagy, V.; Takatsy, A.; Deli, J.; Hait, J.; Agocs, A., Introduction of click chemistry to carotenoids. *Tetrahedron Lett* **2012**, *53* (19), 2480-2482.
26. Zand, A.; Agocs, A.; Deli, J.; Nagy, V., Synthesis of carotenoid-cysteine conjugates. *Acta Biochimica Polonica* **2012**, *59* (1), 149-150.
27. Nagy, V.; Agocs, A.; Turcsi, E.; Deli, J., Experiments on the synthesis of carotenoid glycosides. *Tetrahedron Lett* **2010**, *51* (15), 2020-2022.
28. Hanaura, M.; Agocs, A.; Boddi, K.; Deli, J.; Nagy, V., New methods for the synthesis of carotenoid glycosides. *Tetrahedron Lett* **2014**, *55* (26), 3625-3627.
29. Agocs, A.; Bokor, E.; Takatsy, A.; Lorand, T.; Deli, J.; Somsak, L.; Nagy, V., Synthesis of carotenoid-monosaccharide conjugates via azide-alkyne click-reaction. *Tetrahedron* **2017**, *73* (5), 519-526.
30. Linzembold, I.; Czett, D.; Boddi, K.; Kurtan, T.; Kiraly, S. B.; Gulyas-Fekete, G.; Takatsy, A.; Lorand, T.; Deli, J.; Agocs, A.; Nagy, V., Study on the Synthesis, Antioxidant Properties, and Self-Assembly of Carotenoid-Flavonoid Conjugates. *Molecules* **2020**, *25* (3).
31. Bereczki, I.; Papp, H.; Kuczmog, A.; Madai, M.; Nagy, V.; Agocs, A.; Batta, G.; Milankovits, M.; Ostorhazy, E.; Kos, J.; Zsigmond, A.; Hajdu, I.; Bajusz, D.; Hodek, J.; Weber, J.; Jakab, F.; Herczegh, P.; Borbas, A.; Mitrovic, A.; Lorincz, Z.; Keserii, G. M., Natural Apocarotenoids and Their Synthetic Glycopeptide Conjugates Inhibit SARS-CoV-2 Replication. *Pharmaceuticals* **2021**, *14* (11).
32. Czett, D.; Boddi, K.; Nagy, V.; Takatsy, A.; Deli, J.; Tone, P.; Balogh, G. T.; Vincze, A.; Agocs, A., Synthesis, Pharmacokinetic Characterization and Antioxidant Capacity of Carotenoid Succinates and Their Melatonin Conjugates. *Molecules* **2022**, *27* (15).
33. Santiago Jijón, D. C., Katalin Böddi, Gergely Gulyás-Fekete, Veronika Nagy, Anikó Takátsy, György T. Balogh, József Deli, Attila Agócs, Synthesis, antioxidant capacity and aggregation of carotenoid-curcumin conjugates and hybrids. *Plos One* **2025**, under review.
34. Czett, D.; Nagy, V.; Kurtan, T.; Kiraly, S.B. ; Szabo, P.; Agocs, A.; Deli, J.; Boddi, K., Effect of aggregation behaviour on the antioxidant capacity of carotenoids. *J Mol Liq* **2025**, *421* (126870).

A dolgozathoz kapcsolódó egyéb közlemények: 4

35. Pap, R.; Pandur, E.; Janosa, G.; Sipos, K.; Agocs, A.; Deli, J., Lutein Exerts Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects and Influences Iron Utilization of BV-2 Microglia. *Antioxidants* **2021**, *10* (3).
36. Pap, R.; Pandur, E.; Janosa, G.; Sipos, K.; Fritz, F. R.; Nagy, T.; Agocs, A.; Deli, J., Protective Effects of 3'-Epilutein and 3'-Oxolutein against Glutamate-Induced Neuronal Damage. *Int J Mol Sci* **2023**, *24* (15).
37. Pap, R.; Pandur, E.; Janosa, G.; Sipos, K.; Nagy, T.; Agocs, A.; Deli, J., Lutein Decreases Inflammation and Oxidative Stress and Prevents Iron Accumulation and Lipid Peroxidation at Glutamate-Induced Neurotoxicity. *Antioxidants* **2022**, *11* (11).
38. Angi, R.; Kalóczkai, A. J.; Kovács, A.; Marton, A.; Bárdos, V.; Dormán, P.; Katona, G.; Agócs, A.; Csorba, A.; Nagy, Z. Z.; Vincze, A.; Balogh, G. T., Harnessing cyclodextrins for enhanced ocular delivery of carotenoid derivatives: From development to ex vivo characterization. *Carbohydr Polym Tech* **2025**, *9*.