

Agócs Attila „*Természetes karotinoidek izolálása és kovalens módosítása*” című
MTA Doktori Értekezésének bírálata

A karotinoidek jelentőségét nem szükséges részletesebben ecsetelni, hiszen a nélkülözhetetlen A-vitamin révén ezzel nagyjából mindenki tisztában van. A pécsi Karotinoidekémiai Kutatócsoport 1923-ban alakult meg Zechmeister László vezetésével. Ő, majd Cholnoky László elsősorban karotinoidek izolálásával és azok szerkezetének meghatározásával foglalkoztak. Utóbbi cél azért az 1970-es évekig nem volt kis feladat. Később Molnár Péter és Deli József bekapcsolódásával intenzifikálódtak a szintetikus kutatások. Utóbbiak azonban világszerte visszaestek a 2000-es évekre. Ezért hívták kb. két évtizede Pécsre Agócs Attilát, aki azóta jelentősen hozzájárult a szóban forgó terület fellendítéséért.

Értekezésének irodalmi része 16 oldalból áll. Röviden beavatja az olvasót a karotinoidek biológiai és antioxidáns hatásába, a célvegyületek izolálásába, majd összefoglalja a különféle származékokkal kapcsolatos szintetikus eredményeket, ill. módosításokat. Imponálóak a fullerén- és flavonoid-származékok. Utóbbi esetben viszont lemaradt az ábráról (2.3 ábra) a védőcsoport leszedése a Wadsworth–Emmons (vagy Wittig–Horner) reakciólépés alkalmazása után. Jelölt egy Sliwka idézettel mutat rá a karotinoidekémiai kutatások nehézségeire, a váratlan problémák felmerülésére, és a gyakran kiábrándítóan alacsony hozamokra. Az ún. hidrophil karotinoidek között a cukor-származékok, valamint a mono- és difoszfátok emelhetők ki.

Agócs Attila két külön területen ért el komoly eredményeket.

1.) A csoport hagyományainak megfelelően folytatta a karotinoidek izolálását és azok szerkezetazonosítását. Természetesen a primer extraktumok meglehetősen bonyolult összetételűek voltak, a HPLC kromatogramok nem ritkán több tucat komponenst mutattak. Fáradságos preparatív kromatográfiás szétválasztásokra volt szükség. A kapott frakciókat konzekutív módon tovább kellett finomítani. Ismert és új komponenseket egyaránt találtak. Az analízisben nagy szerepe volt az MS analízisnek és gyakran – akár származékolás után – NMR spektroszkópiát is segítségül hívtak.

A piros húsú mammy 47 komponenséből csupán 9-ről nem sikerült információt szerezni. A fő komponens (11,2%) a Szapotexantin, ami egy új karotinoid. Ennek származékolásával további komponenseket is azonosítani tudtak. Sőt a fő komponens bioszintézisére is javaslatot tettek. Fontos eredmény még, hogy sikerült azonosítani a kriptokapszin 5,6- és 5,8-epoxidját, továbbá a 3'-dezoxi-kapszantin-5,6-epoxidot. Ez esetekben is tettek bioszintetikus megfontolásokat.

Kérdezem, hogy a 3.1 táblázatban miért szerepel kétszer (37. és 38. tételként) a β -Kriptoxantin-5,8-epoxid?

Továbbá szeretném tudni, hogy a molekulatömegek HRMS-sel is lettek-e mérve az elemi összetétel megerősítése céljából?

Illetve mely esetekben volt NMR jellemzés, továbbá az csak ^1H NMR, vagy esetleg ^{13}C NMR azonosítás is volt-e?

Nagyon jó ötlet volt a kapszoneoxantin bonyolult izolálási procedúrájának bemutatása a 3.9 ábrán. A fáradtságos munkán kívül információt kaphattunk az alkalmazott oszlop töltetekről és az eluensekről is.

A mammei témát egy impozáns ábrával zárja le Jelölt, amin a feltételezett bioszintézis-utakat mutatja be. A konklúzió az, hogy a mammeiben némiképpen másképp történik a bioszintézis, mint a többi növényben.

Szintén a trópusról származó jipi-japa termését és a zamia leveleit és magjait vizsgálta. Az eredményeket csak nagy vonalakban ismerhetjük meg az értekezésből. A jipi-japa kivonatából 23 komponenst mutattak ki, melyek közül 15-öt azonosítottak. A zamia (barna) leveleiben 32 vegyületet találtak, melyek közül 17-et azonosítottak. Utóbbiak között piros és sárga színűek is voltak. A 3.12 ábra tanúsága szerint a piros komponensek részaránya fél év alatt fokozatosan csökkent, míg a sárga komponensek mennyisége először kicsit csökkent, majd nőtt.

Kérdezem, hogy lehet-e tudni (sejteni), hogy milyen átalakulás van a háttérben?

A továbbiakban jónéhány citrusféle (narancs, mandarin, grapefruit, citrom stb.) héjának és húsának karotinoid-összetételét vizsgálták HPLC-vel. Az 5,6-epoxi-karotinoidok izolálása során azt találták, hogy a szilikagélen való kromatográfia után 5,8-epoxidokká alakultak át. Meg kell jegyezni, hogy a megfogalmazás, mi szerint „a szilikagélek enyhén savas pH-ja miatt” történik az átalakulás, helytelen. A szilikagélnek ugyanis önmagában nincs pH-ja, csak savas hidroxicsoportjai vannak.

Kérdezem, hogy a citrusfélék származási (földrajzi) helye mennyiben befolyásolhatja a komponensek arányát?

A gyógynövények karotinoid összetételének vizsgálatát tárgyaló részben nincs hivatkozás a 3.16 kromatogramra.

A lutein-származékokat taglaló 3.1.4 fejezet kissé „idegen testnek” tűnt jelen bíráló számára. A „magasabb rendű növények kloroplasztidjainak vizsgálata valahogy felvezetés nélkül került említésre.

A hazai alfajfajok vizsgálata is értékes eredményekhez vezetett, új komponenseket is azonosítottak.

2.) A karotinoidok szintetikus módosítása c. fejezet talán az értekezés legfontosabb része. Ismét visszaköszön – felvezetésként – a Sliwka idézet, csak kissé konkrétan, tudniillik, hogy a célvegyületek bomlékonyak, mert érzékenyek a levegőre, a fényre és a savakra. Az átalakításokat mellékreakciók kísérhetik, a termelések tipikusan 20–50% közöttiek.

A szintetikus munka során „dimer” karotinoid-származékok szerepelnek. Valóban igényes munkára lehetett szükség. Álljon itt két megjegyzés:

- a „dimer” kifejezés pongyola, az előállított molekulák inkább biszkarotin-származékok
- ebben a fejezetben (és a következőkben is) zavaró, hogy Jelölt nem tüntette fel a karotinoidokat (, csak betűvel írta ki a neveket).

Egy trisz(karotinoid) szintézise után Jelölt a hidrófil-karotinoidokkal kapcsolatos eredményeiről számol be. A vízoldhatóságot főleg PEG-molekularészek beépítésével érték el a sav-funkció(k) észterezésével. Jónéhány esetben tetraetilén-glikolt, ill. oktaetilén-glikolt alkalmaztak. Más modellek, így acetilén-egységet tartalmazó karotinoidok esetén „PEG-”aziddal klick-reakcióval vitték be a hosszabb láncot.

Azután Jelölt – a szívéhez érhetően közel álló – karotinoid-szénhidrát-származékok szintéziséről számol be. A 3.32a ábrán bemutatott β -karotin és „glükóz-tiol” kapcsolásának magyarázata számomra nem érthető. Nem világos milyen dikation képződik, és az hogyan reagál.

Bemutatná Jelölt a részleteket?

Jelen formájában és tartalmával a 3.35 és 3.36 ábrák kémiai lényege nem érthető. Jó lenne felírni a teljes reakciósémákat, még ha nagyok is a képletek.

Fontos része az értekezésnek a karotinoid–flavonoid, –glikopeptid, –melatonin és –kurkumin-konjugátumok szintézise.

Végül a karotinoidok – mint lipofil molekulák – vizes közegben megvalósuló aggregációját (szupramolekuláris szerveződését) tanulmányozták és becsülték az antioxidáns hatást. Pontosabb antioxidáns (gyökfogyó) hatást mértek egér makrofág sejtvonalon. Nem tapasztaltak citotoxikus mellékhatást.

Kérdések: 1.) Hogyan látja Jelölt összességében a karotinoidok jelentőségét? 2.) Mely származékoknak lehet kiemelt jelentősége gyógyszer/gyógyhatás vonatkozásában? 3.) Napjainkban, ill. a jövőben az izolálás vagy a módosítás válhat jelentősebbé? 4.) Szóba jön-e a totál szintézis?

Összességében megállapítható, hogy Agócs Attila DSc értekezése komoly tudományos eredményeket tartalmaz mind az izolálás/származékolás és azonosítás, mind a szintetikus módosítás és szerkezetazonosítás területén. Értekezésében nemzetközi színvonalú nagy volumenű munkáról számol be. 34 nemzetközi folyóiratcikk/könyvfejezet képezi az értekezés alapját.

Az általam vélt kisebb hibákra fentebb felhívtam a figyelmet. Sajtóhibát csak elvétve találtam. A helyenként színes ábrák emelték a színvonalat.

Véleményem szerint Agócs Attila értekezése megfelel a „kémiai tudomány doktora” címmel szemben támasztott követelményeknek. A művet vitára alkalmasnak tartom. Sikeres védelem után melegen támogatom Jelölt számára a DSc fokozat odaítélését.

Budapest, 2026. április 9.



Keglevich György (egyetemi tanár)
a kémiai tudomány doktora