

Válaszok Dr. Hazai Lászlónak, az MTA doktori értekezésemre adott bírálatára

Szeretném megköszönni Dr. Hazai László gyors és alapos munkáját a bírálat elkészítésében és támogatását a dolgozattal kapcsolatban.

A feltett kérdésekre az alábbiakban válaszolok:

1. A karotinoidokat sokféle molekulával összekapcsolták, ahogy az irodalmi részben leírja aszkorbinsavtól E-vitaminig, flavonoktól terpénekig, vagy akár a porfirinvázzal is. Ezek származékoknak, vagy konjugátumoknak tekinthetők? A hibrid elnevezést eléggé elkerüli, erről mi a véleménye? Kérdésem a saját munkája során előállított származékokra is vonatkozik.

A fenti származékok konjugátumoknak tekinthetők, mert mindkét kiindulási molekula teljes egészében megtalálható a termékben és rövidebb, vagy hosszabb összekötő elem van köztük. A hibridet (öszvér) a szó eredeti értelmében használjuk, tehát amikor a termékben mindkét kiindulási anyagból van egy kisebb-nagyobb részlet, de egy mindkettőtől jelentősen különböző molekula jön létre, sok esetben új tulajdonságokkal.

2. Mi lehetett az oka karotinoidok szintetikus kutatása visszaszorulásának az ezredfordulóra világszerte?

Ennek valószínűleg egyik oka az, hogy a témában munkálkodó professzorok nyugdíjba mentek és a kutatócsoportok megszűntek. Másik ok lehet – az előbbivel is összefüggésben – a karotinoidokkal való munka nehézsége, a know-how hiánya. A klasszikus szintetikus kutatások jelentős része köthető a karotinoidok előállítását végző ipari szereplőkhöz (DSM, BASF). Bár a karotinoidokat ipari méretben továbbra is totálszintézissel állítják elő, egyre inkább előtérbe kerülnek a természetes források és a mostanában divatos biotechnológiai módszerek alkalmazása, az ipari szerves kémiai kutatás és fejlesztés már nem olyan hangsúlyos, mint korábban.

3. Sok más növény mellett miért pont a közép-amerikai növények karotinoidtartalmával foglalkoztak, mi volt ennek a háttere? Egy egyszerű tudományos kapcsolat, vagy ezeknek a növényeknek is a gyógynövényként való alkalmazása vagy esetleg valami más elképzelés?

Murillo professzor Panamából 2009-ben azért vette fel velünk a kapcsolatot, mert kappa-végcsoportot tartalmazó karotinoidokat talált a helyi növényekben és ezeknek a karotinoidoknak Deli József professzor a legnagyobb szakértője. Közös munka kezdődött, melynek eredményeképp számos ottani növény karotinoidösszetételét írtuk le és pár új karotinoidot is felfedeztünk. Panama óriási biodiverzitása szinte kimeríthetetlen kutatni valót kínál karotinoid szempontból is. Mint vizsgálataink során kiderült, több növény gyümölcse kiváló A-provitamin forrás, amely a térségben gyakori A-vitamin hiány kezelésre is alkalmas lehet.

4. Kutatásai végeredményeként tud-e javasolni olyan növényt, melyből érdemes lehet nagyobb mennyiségben izolálni újonnan felfedezett biológiailag hatékony karotinoid vegyületet? Ez a kérdésem az algákra is vonatkozik, amelyek hasznosítása igen érdekes feladat.

A kapszorubin a piros paprika minor kappa-karotinoidja, amely a zamia levelében és magjában, valamint a jipi-japa termésében fő karotinoidként fordul elő, hatékonyan izolálható. Erőteljesebb biológiai hatással rendelkezik, mint sok más karotin, de a részletes biológiai vizsgálatoknak – legalábbis eddig – határt szabott a nehéz hozzáférhetősége.

A szapotexantin a mamey általunk felfedezett új karotinoidja, mely egyben A-provitamin is. Mamelyből nagyobb mennyiség izolálása is lehetséges.

Bixa orellana-ból izolálható a bixin, akár ipari mennyiségben is. Sokféle biológiai hatását vizsgálták, antivirális hatását mi írtuk le Herczegh Pállal és Borbás Anikóval kooperációban. Ebben a projektben jelenleg is állítunk elő ígéretes biológiai hatással rendelkező bixin konjugátumokat, melyről szabadalmi okok miatt nem oszthatok meg részleteket.

Egyes algák kiváló forrásai olyan ritka karotinoidszármazékoknak, melyeket szintetikusan meglehetősen nehézkes előállítani. Ilyen a *C. Raciborskii*-ből nagyobb mennyiségben általunk izolált karotinoid-glikozid is, mellyel esetleg lehet a jövőben biológiai vizsgálatokat végezni.

Ezen kívül a legtöbb alga vagy mikroalga nagy mennyiségben és viszonylag könnyen izolálható formában termel speciális karotinoidokat, ezeket jelenleg is kiterjedten használják karotinoidok előállítására. Bizonyos algák mérgezőek, így sajnos pl. az élelmiszeriparban nem használhatóak.

5. Mi volt az oka annak, hogy a szintetikus munka során előnyben részesítette a béta-karotinok szénhidrátszármazékainak kutatását? Milyen biológiai hatást vártak ezektől a származékoktól?

Ismert, hogy a membránba épült lipofil és a szabad vízoldható antioxidánsok szinergiában fejtik ki védő hatásukat. Célunk termoxantin analogonok előállítása volt, ezek mindkét β -végcsoportjukon egy-egy szénhidrátegységet tartalmaznak és nagyszerűen be tudnak épülni a sejtmembránba a foszfolipidekkel párhuzamosan. A természetben előforduló hasonló származékok elősegítik a *Thermus* fajok sejtmembránjainak hőstabilitását, vagy például egyes *Staphylococcus* fajok esetén védelmet biztosítanak az antibiotikum kezeléssel szemben. Ezeket a származékokat igen körülményes a mikroorganizmusokból izolálni, ezért indokolt a szintézisük. Biológiai vizsgálatuk mindenképpen ígéretes, mivel amfipatikus jellegük révén hatékony védelmet adhatnak az oxidatív stressz ellen, azáltal, hogy kapcsolatot képeznek a membránok hidrofób belseje és külső vizes közeg antioxidáns rendszerei (pl. glutation) között.

6. A flavonoid konjugátumoknál mi volt a szerepe a triazolgyűrűnek, amely önmagában is farmakofornak tekinthető? Ugyanez a kérdésem vonatkozik a cukrokkal történő konjugációra is, ahol szintén alkalmazott triazolgyűrűt.

A triazolgyűrű az azid-alkin klikk-reakció „mellékterméke”, amit azért használunk általánosan kapcsolásra, mert jól működik enyhe körülmények között. Azt, hogy okoz-e valamilyen hatást a gyűrű jelenléte, nem vizsgáltuk, az antioxidáns hatás szempontjából maga a triazol részlet indifferens. Mivel egy hidrofil részletről van szó, valószínűleg hatással lehet a molekulák vizes közegben történő szupramolekuláris szerveződésére, különösen a flavonoidszármazékok esetében.

7. Az *N*-acetyl-cysteine (NAC) önmagában is igen erős antioxidáns. Ennek karotinoid konjugátuma mérsékelt antioxidáns hatást mutatott, tudjuk ezt magyarázni?

A NAC származék szintézisének az volt a célja, hogy hidrophil karotinoidot állítsunk elő. Az a nagyon egyszerű módszer, amivel ez sikerült (karotin dikationnal történő reakció), jó nukleofil tiol-csoportot kíván, ezért esett a választás a NAC-ra. A NAC jó antioxidáns hatása ennek a tiolcsoportnak köszönhető, ez azonban a reakcióban elvész, a végtermékben az aminosav csupán hidrophil csoportot biztosít, az antioxidáns tulajdonság tehát csak a karotinoid részből származik.

8. A NAC, a melatonin és a karotinoidok erős antioxidánsok. Tudunk-e valamit ezen igen eltérő szerkezetek hatásmechanizmusáról? Mi volt az elképzelés a NAC és a melatonin konjugációra történő kiválasztásánál?

A NAC elsősorban mint a glutathion prekürzora fontos, de önmagában is van gyulladáscsökkentő hatása. A mi esetünkben csak hidrophilebbé próbáltuk vele tenni a karotinoidot, de a termék antioxidáns hatása nem volt kiemelkedő, és az csak a karotinoidból származott.

A melatonin direkt gyökfogó hatása miatt rendkívül erős antioxidáns. Képes fémionokkal is kelátkomplexet képezni, azaz másodlagos antioxidáns hatást is mutat. Ismert, hogy a mitokondriumban dúsul, a ROS-t semlegesítő enzimek expresszióját is növeli. Itt az elsődleges elképzelés a zeaxantin-melatonin konjugátum szemcseppben történő alkalmazása volt, a konjugátum elvileg a zeaxantinál (vagy luteinnél) erősebb makulavédő hatással rendelkezett volna. Sajnos oldhatósági problémák miatt ez nem valósult meg.

9. Bár vegyületeik közül részletesen vizsgálták antioxidáns hatást, antiproliferatív hatásokra történt vizsgálatokról, még a legígéretesebbnek látszó, pl. triazol, flavon, kurkumin vagy más konjugátumokra vonatkozóan sem számolt be. Történt a disszertáció összeállítása óta ilyen vizsgálat, ami igen érdekes lehetne, vagy szerepel-e a tervek között ilyen a továbbiakban? Valószínűleg érdekes hatások lehetnek várhatók.

Intézetünkben a karotinoidok direkt antioxidáns hatását, illetve a gyulladáscsökkentő jelátvitelre gyakorolt hatását tudjuk tanulmányozni sejtkultúrákon. Eddigi vizsgálatainkat többnyire

RAW264.7 leukémiás egér makrofág sejtvonalon végeztük, illetve SH-SY5Y humán neuroblasztóma sejtvonalon is történtek vizsgálatok, és a vegyületeink általában nem mutattak antiproliferatív hatást. Ennek ellenére tervezzük emlőtumoros sejtvonalak (MDA-MB-231, MCF-7) alkalmazását, illetve egészséges bélhámsejtek (Caco-2) és retinasejtek (ARPE-19) vizsgálatát is. Ezen kívül együttműködésben vizsgáljuk egyes származékok anti-epilepsziás hatását zebradánió embrió-modellben, néhány karotinoid ill. származék pedig vírusellenes hatást is mutatott. A kapszaicin-analóg származékoknak a fájdalomcsillapításban lehet szerepe (ez egyelőre szabadalmi bejelentés alatt van).

Pécs, 2026.5.15.



Dr. Agócs Attila