

Válaszok Dr. Keglevich Györgynek, az MTA doktori értekezésemre adott bírálatára

Szeretném megköszönni Dr. Keglevich György rendkívül alapos bírálatát, kritikai észrevételeit, megjegyzéseit és a dolgozat támogatását. A bírálat végén négy explicit kérdés található, de a szövegben előtte is vannak kérdések és megjegyzések, amire úgy érzem, reflektálnom kell. Ezeket 8 pontba szedtem, így összesen 12 kérdésre/megjegyzésre szeretnék az alábbiakban válaszolni:

1. 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?

Az 5,6-epoxidokból két diasztereomer 5,8-epoxid keletkezik savkatalizált átrendeződésben, ebben az esetben ezek elváltak a kromatogramon, így két csúcsot ad a két izomer.

A csúcsok azonosítása (és tisztaságvizsgálata) az UV-spektrumuk és a HPLC-MS mérés alapján történt. HRMS, vagy elemanalízis mérés csak az újonnan felfedezett anyagoknál történt, amennyiben azok megfelelő mennyiségben kinyerhetők voltak. A már ismert anyagok azonosításához általában nincs szükség NMR-re, de az újonnan leírt anyagoknál ^1H , ^{13}C és sokszor 2D méréseket is végeztünk a szerkezetazonosításhoz.

2. 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?

Véleményünk szerint ezt a furcsa viselkedést egyrészt a piros és sárga karotinoidok kompartmentalizációja magyarázhatja: a sárga, fotoszintézisben résztvevő karotinoidok a tilakoid-membránban találhatók szabad formában, míg a pirosak azon kívül, észteresítve. A sárga fotoszintetikus karotinoidok mennyisége némi fluktuációt mutat, de ez zöld növényekben szokásos jelenség. A piros karotinoidok szolgálhatnak növényi (növekedési) hormonok prekursoraként is, folyamatos csökkenésük arra utal, hogy nem, vagy csak nagyon kis mértékben

szintetizálódnak a levél kibújása után.

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

Valószínűleg jelentősen befolyásolja. Az általunk vizsgált mamey gyümölcsnél például még az is fontos volt, hogy melyik fáról lett leszedve, még ha hasonló érési fázisban is voltak az egyes gyümölcsök. Az összetétel ilyen erős diverzitását tervezzük is bemutatni a közeljövőben.

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

Köszönöm az észrevételt. Ugyanott a 3.2. táblázatra történő hivatkozás is hiányzik, ezeket beillesztettem.

5. A lutein-származékokat taglaló 3.1.4 fejezet kissé idegen testnek tűnt jelen bíráló számára. A "magasabb rendű növények kloroplasztja"-nak vizsgálata valahogy felvezetés nélkül került említésre.

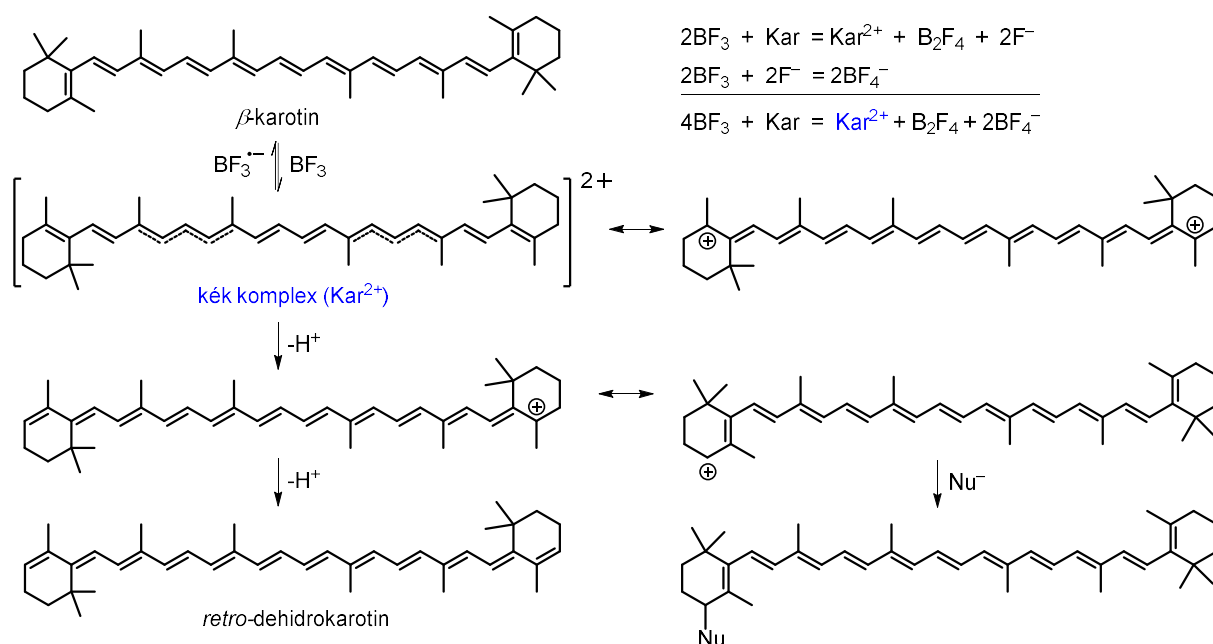
Valójában a lutein-származékokat tartalmazó fejezet beleolvadhatott volna az előzőbe, de a lutein biológiai jelentősége és a származékok biokémiai vizsgálata miatt meglátásom szerint indokolt a külön fejezetet. A témához 5-6 cikkünk is szorosan kapcsolódik, köztük egy áttekintő közlemény is.

6. 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).

A dimer elnevezés valóban inkább laborzsargon, de még a cikkekben is így írtuk eleinte sajnos (és a bírálók sem javították ki). A leggyakrabban használt karotinoidok képletét a 3.23. ábrán adtam meg, utána a legtöbb esetben a nevükkel hivatkoztam rájuk helytakarékosági és áttekinthetőségi okokból.

7. 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 a Jelölt a részleteket?

A β -karotin $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ hatására két egymást követő egyelektron-transzfer reakcióban oxidálódik, melynek során $[\text{Kar}]^{2+} 2\text{BF}_4^-$ komplex alakul ki. Ebben a komplexben a kétszeres pozitív töltés delokalizált, azonban deprotonálódást követően nukleofil reagensekkel szelektíven a 4-es helyzetben reagál.



Mivel az egyszerűen pozitív töltésű kation hajlamos további deprotonálódásra és *retro*-dehidrokarotinná alakulásra, bázikus jellegű nukleofilek alkalmazása csak kis mértékben eredményez szubsztitúciós reakciót. Ezzel szemben tiolokkal jó hozammal kaptuk a szubsztituált termékeket. 4,4'-dihidroxi- β -karotinból savak hatására klasszikus ionos mechanizmussal, vízkilépéssel keletkezik dikation, amely 4 és 4' helyzetekben szubsztituálható.

A fenti reakciók mechanizmusát, a keletkező gyökök és kationok szerkezetét ESR és NMR-spektroszkópiával részletesen vizsgálták, ld. B. F. Lutnaes et al. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 5149–5152. ([https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)00978-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)00978-4)), B. F. Lutnaes et al. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 4064-4072. (<https://doi.org/10.1039/B307531A>), G. Kildahl-Andersen et al. *Org.*

Biomol. Chem. **2004**, 2, 2496-2506. (<https://doi.org/10.1039/B406913G>)

8. 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.

Mindkét ábrához közvetlenül utána magyarázó táblázat tartozik (együtt is hivatkoztam őket), de ezek sajnos a tördeléskor a következő oldalra csúsztak. A cikkekben általában pont az a követelmény, hogy ilyen tömör ábrák készüljenek, még ha kicsit nehezebb is megtalálni a keresett molekulát az R csoportok sűrűjében.

9. Hogyan látja Jelölt összességében a karotinoidok jelentőségét?

A karotinoidokat legnagyobb mennyiségben élelmiszerszínezékként használják fel. Egyre nagyobb az igény a természetes eredetű színezékek iránt, a karotinoidok alkalmazása azonban a hidrofób jellegük miatt korlátozott, ill. egyéb szolubilizáló anyagok felhasználását igényli. A modern biotechnológiai módszerek terjedésével a karotinoidok előállítása és formulálása egyre gazdaságosabbá vált, így egyre terjed az élelmiszeripari alkalmazásuk. Ezzel párhuzamosan lett egyre intenzívebb az emberi szervezetre gyakorolt hatások vizsgálata is. A háromévente megrendezett International Carotenoid Symposiumon a bemutatott kutatások döntő többsége a karotinoidok élettani hatásával kapcsolatos, és ezek eredményei alapján az International Carotenoid Society javasolja a WHO számára, hogy vezessen be napi referencia beviteli értékeket bizonyos karotinoidok esetében. A modern nyugati életformával járó gyulladásos és degeneratív megbetegedések kockázata igen nagymértékben csökkenthető megfelelő karotinoidbevitellel, ezért a jövőben várhatóan tovább növekszik az érdeklődés e vegyületek iránt. Ezen kívül a karotinoidok jelentősek lehetnek anyagtudományi szempontból is, hiszen a molekuláris méterű vezetékek és a mesterséges fotoszintézis kutatásában is igen ígéretesek lehetnek.

10. Mely származékoknak lehet kiemelt jelentősége gyógyszer/gyógyhatás vonatkozásában?

A természetes karotinoidok közül az A-provitamin hatásúak népegészségügyi jelentőséggel bírnak, különösen a trópusi régiókban. Ezek mellett a lutein és a zeaxantin a retinában és a központi idegrendszerben betöltött szerepük miatt kiemelkedő fontosságúak. Korábban úgy gondoltuk,

hogy az izolálásban rejlő lehetőségek már 20 éve kimerültek, mégis sikerült egy egész új karotinoidcsaládot felfedeznünk és valószínűleg a trópusokon továbbra is vannak még újdonságok. Ezek között számos A-provitamin szerkezetű vegyületet találtunk. A módosítás terén egyrészt a már meglévő biológiai hatások (antioxidáns, gyulladáscsökkentő hatás, fotoszintézis) erősítése, másrészt a polién rendszerek gyógyszeryszerűségének növelése lehet a cél (pl. logP csökkentése hidrofíl származékok formájában). További lehetőség a karotinoidok kapcsolása más bioaktív molekulákhoz, ami nekünk is az egyik fő profilunk.

11. Napjainkban, ill. a jövőben az izolálás vagy a módosítás válhat jelentősebbé?

12. Szóba jön-e a totálszintézis?

Mivel karotinoidszármazékok szintézisével kevesen foglalkoznak ezért nem valószínű a nagy volumenű módosított származékok megjelenése. Az utóbbi évtizedben előtérbe került a ipari méretű, mikroalgák felhasználásával végzett bioszintézis, amelyekkel akár génmódosítással megtámogatva sokféle karotinoid előállítható. Totálszintézis több karotinoidra is létezik, de a biotechnológiai módszer, illetve adott esetben egy alkalmas növény gazdaságosabb választás lehet bizonyos karotinoidok előállítására/kinyerésére. Az így előállított alapvegyületek módosításával sok esetben más karotinoidok vagy származékok is előállíthatók. A totálszintézis a karotinoidszerű poliének előállításában lehet érdekes, melyeket a nano/anyagtudományban lehet pl. mint molekuláris kapcsolókat hasznosítani.

Pécs, 2026.5.14.



Dr. Agócs Attila