

**Az OTKA által támogatott, K-76176 azonosító számú,
„Karotinoidok és karotinoid-izomerek növénybiokémiai jelentősége”
című kutatási téma szakmai záró jelentése**

(témavezető: Dr. Molnár Péter egyetemi tanár, az MTA, a kémiai tudomány doktora)

■ 2009-ben elért tudományos eredmények:

1. A PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézete karotinoid munkacsoportjának és a PTE ÁOK Farmakognóziai Tanszékének a karotinoidok *cisz-transz* (Z/E)-izomerizációjával kapcsolatos, az 1970-es évek elejétől napjainkig folyó kutatásainak eredményei az *Arch. Biochem. Biophys.* folyóirat „Recent Achievements of Carotenoid Science and Technology” c. külön kötetében jelentek meg.

2. W. Schwab professzor munkacsoportjával (Department of Biomolecular Food Technology, TU München) együttműködve elvégeztük néhány (9Z)-, (9'Z)-, (9Z,9'Z)-, (9Z,13Z)-, (9Z,13'Z)-karotinoid, -karotinoid-5,6-epoxid és egy új, a *Rosa damascena*-ból izolált, a 9-*cisz*-karotinoidokat, karotinoid-epoxidokat excentrikusan hasító oxigenáz enzim (RdCCD1) kölcsönhatásának vizsgálatát. Mivel az abszcisszinsav (ABA), mint fontos növényi hormon is a (9Z)-karotinoid-5,6-epoxidok excentrikus jellegű oxidatív hasadása révén képződik, eredményeink növényi biokémiai szempontból is különösen nagy jelentőségűek.

Ezen együttműködés keretében elvégeztük a karotinoid-dioxigenáz enzim 4 génjének klónozását és funkcionális jellemzését is.

3. L. D. Kispert professzor (Department of Chemistry, University of Alabama, Tuscaloosa) munkacsoportjával együttműködve EPR (Electron Paramagnetic Resonance)-spektroszkópiával és DFT (Density Functional Theory)-számításokkal vizsgáltuk a 9'-*cisz*-neoxantinból (9'-*cis* Neo) képződő karotinoid-gyökök szerkezetét, tulajdonságait, valamint vizsgáltuk ezen részecskék jelenlétét az LHC II fénygyűjtő komplexben (Light Harvesting Complex).

Vizsgáltuk továbbá egyéb, a zeaxantinból (Zea), a violaxantinból (Vio), a luteinből (Lut) és a 9'-*cis* neoxantinból (9'-*cis* Neo) származó semleges karotinoid-gyökök szerepét az LHC II komplexben.

4. Prof. Dr. Molnár József (SZTE Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet) kutatócsoportjával, valamint a vele együttműködő nemzetközi partnerekkel vizsgáltuk a paradicsom lektinjének az ABC-transzporterekkel történő kölcsönhatását rákos sejtekben. Megvizsgáltuk ezen kölcsönhatást egy általunk korábban izolált 5,6-epoxi-szeko-karotinoid, a szemi- β -karotinon-epoxid jelenlétében is.

Ugyancsak Molnár József professzor munkacsoportjával történt együttműködés keretében vizsgáltuk a klorofill-a és a klorofill-b rákos sejtek multidrog-rezisztenciájára gyakorolt hatását.

■ 2010-ben elért tudományos eredmények:

1. A PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézetének karotinoid-munkacsoportjával együttműködve meghatároztuk a kanadai aranyvessző (*Solidago canadensis*) és a vérehulló fecskefű (*Chelidonium majus*) virágzatának karotinoid-analízisét, majd elvégeztük néhány más gyógynövény virágzatának és termésének karotinoid-analízisét is. Megállapítottuk, hogy

a vérehulló fecskefű virágzata karotinoid-tartalmának ~75%-a lutein-5,6-epoxid. A vegyületet tiszta, kristályos állapotban izoláltunk.

2. Prof. Dr. Molnár József (SZTE Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet) és Prof. Dr. M. Kawase (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University, Matsuyama, Ehime, Japan) munkacsoportjával együttműködve sor került a *Golden Delicious* alma héjából izolálható karotinoidok *Helicobacter pylori* baktérium elleni hatásának vizsgálatára.

3. Prof. Dr. Molnár József (SZTE Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet), Prof. Dr. Hohmann Judit (SZTE Farmakognózi Intézet), Prof. Dr. K. Michalak (Department of Biophysics, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland) és Prof. Q. Wang (Department of Respiratory Medicine, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, China) munkacsoportjával együtt megvizsgáltuk néhány karotinoid (kapszantin, kapszorubin, likopin, lutein, anteraxantin, violaxantin), flavonoid és kínai gyógynövénykivonat multidrog-rezisztenciát módosító hatását Pgp- vagy MRP1-fehérjéket expresszáló rákos sejteken. A kapszantin és a kapszorubin jelentős P-gp-inhibitor-hatást mutattak, a többi vizsgált karotinoid mérsékeltebb hatású volt. DSC (differential scanning calorimetry)-módszerrel vizsgáltuk, hogy miként képesek módosítani az említett karotinoidok a lipid kettősrétegek biofizikai tulajdonságait.

4. Az MTA Növényvédelmi Kutatóintézete, a PTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézete, valamint a Semmelweis Egyetem Farmakognózi Intézete kutatóival együttműködve megvizsgáltuk a kakukkfű (*Thymus vulgaris* L.) – illóolaj komponenseinek viselkedését a BioAréna rendszerben.

5. L. D. Kispert professzor (Department of Chemistry, University of Alabama, Tuscaloosa) munkacsoportjával együttműködve EPR (Electron Paramagnetic Resonance)- és DFT (Density Functional Theory)-módszerekkel vizsgáltuk a zeaxantinból, a violaxantinból, a luteinből és a (9'Z)-neoxantinból képződő semleges szabad gyökök szerkezetét és fotoprotektív szerepüket a fotoszintézisben. Vizsgáltuk az asztaxantin, az asztaxantinból képződő gyökök és az asztaxantin különböző fémionokkal képzett komplexeinek (Ca^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+}) fotoprotektív szerepét UV/VIS-, NMR-, EPR-, IR- és MS-spektroszkópia alkalmazásával.

6. A PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai-, Farmakológiai és Farmakoterápiái-, Gyógyszer technológiai és Biofarmáciai Intézete, az MTA Kémiai Kutatóközpont, valamint a CYCLOLAB Kft. munkatársaival együttműködve tovább folytattuk néhány karotinoid (likopin, β -karotin, lutein) neurogén gyulladási folyamatokra kiváltott hatásának vizsgálatát *in vitro* és *in vivo* modellekben.

7. A PTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézete, a PTE TTK Növényélettani Tanszék, valamint a Semmelweis Egyetem Farmakognózi Intézete munkatársaival együttműködve megvizsgáltuk különböző illóolajok antibakteriális hatását.

2011-ben elért tudományos eredmények:

1. Az MTA Balatoni Limnológiai Kutatóintézete, az ELTE Mikrobiológiai Intézete és Növényanatómiai Intézete kutatóival együttműködve meghatároztuk egy eddig ismeretlen édesvízi alga-törzs [*Chloroparva pannonica* gen. et sp. nov. (Trebouxiophyceae, Chlorophyta)] pontos karotinoid-összetételét.

2. Olasz kutatócsoportokkal [Consiglio per la Ricerca e la Sperimentazione in Agricoltura, Unità di Ricerca per la Frutticoltura di Forlì (CRA-FFR) Magliano Forlì, Italy; Italian Agency for New Technologies, Energy and the Sustainable Economic Development (ENEA), Trisaia Research Center, Rotondella (MT), Italy] történt együttműködés keretében meghatároztuk két őszibarack-variáns [’Redhaven’ (RH) és ’White Redhaven’ (WRH)] karotinoid-összetételének változását az érési folyamat öt-öt különböző stádiumában.

3. A PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai-, Farmakológiai és Farmakoterápiai-, Gyógyszer technológiai és Biofarmáciai Intézete, az MTA Kémiai Kutatóközpont, valamint a CYCLOLAB Kft. munkatársaival együttműködve tovább folytattuk néhány karotinoid (likopin, β -karotin, lutein) neurogén gyulladási folyamatokra kiváltott hatásának vizsgálatát *in vitro* és *in vivo* modellekben.

4. L. D. Kispert professzor (Department of Chemistry, University of Alabama, Tuscaloosa) munkacsoportjával együttműködve EPR (Electron Paramagnetic Resonance)-, DFT (Density Functional Theory)- és pulzáló ENDOR (Electron Nuclear Double Resonance)-módszerekkel vizsgáltuk az $n = 15$ -től $n = 9$ -ig terjedő számú konjugált kettőskötést tartalmazó nyílt láncú karotinoid-gyök-kationokból protonvesztés révén képződő semleges karotinoid-gyökök szerkezetét, relatív energia-értékeit és ezen részecskék jelenlétét biológiai rendszerekben, továbbá fotoprotektív szerepüket a fotoszintézisben. A karotinoid-gyök-kationok neurosporinból ($n = 9$), szferoidénből ($n = 10$), likopinből ($n = 11$), szferoidenből ($n = 11$), anhidrorodovibrinből ($n = 12$), spirilloxantinből ($n = 13$) és biszdehidrolipopinből ($n = 15$) képződtek; az említett karotinoidok klorofillal történő reakciója ugyanis a megfelelő $\text{Car}^{\bullet+} \cdots \text{Chl}^{\bullet-}$ *charge-transfer-komplexek* képződéséhez vezetett.

5. Prof. Dr. Molnár József (SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet), Prof. Dr. Vincze Irén (SZTE TTIK Szerves Kémiai Tanszék), Dr. Zalatnai Attila (Simmelweis Egyetem I. Patológiai és Kísérletes Rákkutató Intézet), továbbá T. Maoka (Research Institute for Production Development, Food Function and Chemistry, Kyoto), H. Tokuda (Department of Complementary and Alternative Medicine, Clinical R&D, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University) és H. Nishino (Ritsumeikan Global Innovation Research Organization, Ritsumeikan University, Kusatu) japán professzorok munkacsoportjaival történő együttműködés keretében vizsgáltuk a karotinoidok és a C-vitamin kölcsönhatása révén képződő, vélelmezett szupramolekuláris komplexek multidrog-rezisztencia-gátló hatását rákos sejtekben.

6. Laboratóriumunkban meghatároztuk két *Euphorbia* taxon, az *Euphorbia cyparissias* L. (farkas kutyatej) és az *Euphorbia epithymoides* L. (színeváltó kutyatej) össz-karotinoid-tartalmát és karotinoid-összetételét. A farkas kutyatej felleveleiből nyert extraktum hipofázikus frakciójában neolutein A-t [(13Z)+(13’Z)-lutein], neolutein B-t [(9Z)+(9’Z)-lutein], lutein-5,6-epoxidot és luteint azonosítottunk. A színeváltó kutyatej extraktumának hipofázikus frakciója neolutein A-t, neolutein B-t és luteint, epifázikus frakciója β -karotint tartalmazott. Megállapítottuk, hogy mindkét vizsgált taxon fő karotinoidja a lutein.

7. Prof. Dr. R. G. Berger (Institut für Lebensmittelchemie, Leibniz Universität Hannover) kutatócsoportjával együttműködve a *Marasmius scorodoni* nevű gombából izolált „DyP-peroxidáz MsP2” enzim segítségével vizsgáltuk a β -karotin, a likopin, a lutein és a kapszantin szintelen bomlástermékek képződéséhez vezető enzimátikus hasítását.

■ 2012-ben elért tudományos eredmények:

1. A Budapesti Corvinus Egyetem Gyógy- és Aromanövény Tanszéke és a PTE TTK Biológiai Intézet Növényélettani Tanszéke munkatársaival együttműködve elvégeztük négy kakukkfű-faj illóolaj kemotípus RAPD-PCR analízisét.

2. Prof. Dr. Molnár József (SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet), Prof. Dr. M. Kawase (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Matsuyama University), Prof. Dr. K. Satoh (School of Medicine, Showa University, Shinagawa, Tokyo), Prof. T. Tanaka, Dr. S. Tani (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai University, Sakado), Prof. Dr. H. Sakagami (Department of Dental Pharmacology, Meikai University, School of Dentistry, Sakado) munkacsoportjaival együttműködve vizsgáltuk a csipkebogyó metanolos és éteres extrakciója során laboratóriumunkban izolált hypo- és epifázikus fitoxantin-keverékek anti- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), citotoxikus, multidrog-rezisztencia-gátló és szabadgyök-fogó hatását.

3. Prof. Dr. Molnár József (SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet), Prof. Dr. Vincze Irén (SZTE TTK Szerves Kémiai Tanszék), Prof. Dr. Zalatnai Attila (Simmelweis Egyetem I. Patológiai és Kísérletes Rákkutató Intézet, továbbá T. Maoka (Research Institute for Production Development, Food Function and Chemistry, Kyoto) H. Tokuda (Department of Complementary and Alternative Medicine, Clinical R&D, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University) és H. Nishino (Ritsumeikan Global Innovation Research Organization, Ritsumeikan University, Kusatu) japán professzorok munkacsoportjaival történt együttműködés keretében vizsgáltuk a karotinoidok és a C-vitamin kölcsönhatása révén képződő vélelmezett szupramolekuláris komplexek multidrog-rezisztencia-gátló hatását rákos sejtekben.

4. A PTE Gyógyszerészeti Intézet és Klinikai Központi Gyógyszertár, a Semmelweis Egyetem Farmakognóziái Intézet, továbbá a PTE ÁOK Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet munkatársaival együttműködve vizsgáltuk négy levendula-faj illóolajának baktériumellenes hatását.

5. Prof. Dr. L. D. Kispert (Department of Chemistry, University of Alabama, Tuscaloosa) munkacsoportjával együttműködve megvizsgáltuk az *Arabidopsis thaliana* L. (lúdfű) elvadult típusának intenzív napfényvel történő besugárzásakor a növényben képződő semleges karotinoid-gyököket (zeaxantin- és violaxantin-gyökök; gyök-kationok) és szerepüket a fotoszintézisben. Tanulmányoztuk a xantofill-ciklus karotinoidjainak tömegspektrometriai (ESI) jellemzőit, továbbá az asztaxantinból, a vegyület mono- és diésztereiből képződő karotinoid-gyökök lehetséges szerepét a fotoprotekcióban.

6. A PTE ÁOK Mikrobiológiai és Immunitástani Intézete, a PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézete, a PTE ÁOK Bioanalitikai Intézete és a Semmelweis Egyetem Farmakognóziái Intézete munkatársaival együttműködve lab-on-a-chip- és MALDI-TOF/MS-módszerekkel vizsgáltuk néhány illóolaj külső membrán-fehérjékre gyakorolt hatását.

7. A PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézete karotinoid-munkacsoportjának és a PTE ÁOK GYTSZ Farmakognóziái Tanszékének a karotinoidok *cisz-transz* (Z/E)-izomerizációjával kapcsolatos, az 1970-es évek elejétől napjainkig folyó kutatásainak eredményeit főszerkesztői felkérésre a *Magyar Kémiai Folyóirat* 2013-ban megjelenő egyik száma részére foglaltuk össze.

8. Prof. Dr. W. Schwab munkacsoportjával (Department of Biomolecular Food Technology, TU, München) együttműködve vizsgáltuk a karotinoidok (elsősorban 9-*cisz*-karotinoidok) azon oxidatív lebontási termékeit, amelyek a karotinoid-dioxigenáz enzim gyümölcsökből izolált génjei hatására képződnek.

9. A PTE ÁOK Biokémiai és Orvosi Kémiai Intézet, a PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet és a CYCLOLAB Kft. munkatársaival történt együttműködés keretében meghatároztuk az őszi oroszlánfog (*Leontodon autumnalis* L.) virágzatának összkarotinoid-tartalmát és karotinoid-összetételét, majd elvégeztük egyik fő komponensének (lutein) *in vitro* farmakológiai vizsgálatát.

10. A PTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, a PTE ÁOK Bioanalitikai Intézet és a PTE TTK Analitikai és Környezeti Kémia Tanszék munkatársaival együttműködve elvégeztük néhány *Lythrum salicaria* L. kivonat *in vitro* farmakológiai és fitokémiai vizsgálatát.

Pécs, 2013. január 10.

Dr. Molnár Péter
tanszékvezető egyetemi tanár
az MTA, a kémiai tudomány doktora