

Karotinoidok és szteroidok

Dr. Molnár Péter



**„Megújuló gyógyszerési kompetenciák
gyakorlatorientált elsajátítását szolgáló digitális tananyagok fejlesztése
magyar és angol nyelven,
az egyetemi oktatók felkészítése a 21. század oktatási kihívásaira”
Azonosítószám: TÁMOP-4.1.2.A/1-11/1-2011-0016**

Pécsi Tudományegyetem – Pécs, 2012-2013

A projekt az Európai Unió támogatásával
az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg

Kézirat lezárva: 2013. november

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszachenyiterv.gov.hu
06 40 638 638



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

A kiadásért felel a: Pécsi Tudományegyetem

Felelős szerkesztő: Dr. Molnár Péter

Egyéb fejlesztők: Tóth Dániel, Dr. Bencsik Tímea

Műszaki szerkesztő: Czulák Szilvia, Bencze Zsolt

Lektorálta: Dr. Schneider Gyula

Terjedelem: 113 oldal

Tartalom

KAROTINOIDOK.....	9
1. A karotinoidkémia rövid története.....	11
2. Karotinoid szénhidrogének, a karotinoidok poliénláncának <i>cisz-transz</i> (Z/E)-izomériája	13
2.1. Karotinoid alapszénhidrogének	13
2.1.1. Likopin.....	13
2.1.2. β -karotin (β,β -karotin)	13
2.1.3. α -karotin (β,ϵ -karotin).....	14
2.1.4. γ -karotin (β,Ψ -karotin).....	14
2.1.5. γ,γ -karotin	15
2.2. A karotinoidok poliénláncának <i>cisz-transz</i> (Z/E)-izomériája	15
3. Oxigéntartalmú karotinoidok.....	23
3.1. Karotinoid-alkoholok, karotinoid-epoxidok	23
3.1.1. Karotinoid-alkoholok.....	23
3.1.2. Karotinoid-epoxidok.....	25
3.2. Karbonilcsoportot tartalmazó karotinoidok	31
3.2.1. Asztaxantin és asztacin	31
3.2.2. Fukoxantin	32
3.2.3. Kapszantin és kapszorubin	33
4. Degradált karotinoidok; az A ₁ - és A ₂ -vitamin; a látás molekuláris alapja	35
4.1. Korábban izolált fontosabb degradált karotinoidok.....	35
4.1.1. Bixin	35
4.1.2. Krocetin	35
4.2. Néhány, a pécsi karotinoid-munkacsoport által izolált apo-karotinoid	36
4.2.1. β -citraurin (apo-8'-zeaxantinal).....	36
4.2.2. β -citraurin-epoxid (apo-8'-violaxantal), apo-10'-violaxantal és apo-12'-violaxantal.....	36
4.2.3. Apo-12'-violaxantol (perzikaxantin).....	37
4.3. A ₁ - és A ₂ -vitamin.....	38
4.3.1. Retinal és retinol	38
4.3.2. 11- <i>cisz</i> -retinal	39
5. Negyvennél több szénatomot tartalmazó karotinoidok; Aromás gyűrűt tartalmazó karotinoidok.....	41

6.	Új végcsoportokat tartalmazó karotinoidok	45
6.1.	3,6-Epoxi (oxabiciklo)-végcsoportot tartalmazó karotinoidok	45
6.2.	Exociklusos metilén-csoportot (γ -végcsoportot) tartalmazó karotinoidok.....	46
6.3.	3,5,6-Trihidroxí-végcsoportot tartalmazó karotinoidok	47
7.	A karotinoidok bioszintézise; biológiai, orvosi jelentőségük	49
7.1.	A karotinoidok bioszintézise	49
7.2.	A karotinoidok biológiai, orvosi, gyógyszerészeti jelentősége (rövid összefoglaló).....	53
7.2.1.	Előfordulásuk az emberi szervezetben.....	53
7.2.2.	A karotinoidok biológiai jelentősége növényeknél.....	53
7.2.3.	A karotinoidok biológiai, orvosi jelentősége az emberi és az állati szervezetekben.....	53
7.3.	A karotinoidok biológiai hatásai, orvosi, gyógyszerészeti jelentőségük (részletes összefoglaló)	54
7.3.1.	Antioxidáns- és prooxidáns-aktivitás	55
7.3.2.	Karotinoidok reakciói gyökökkel.....	56
7.3.3.	A karotinoidok és a rák	57
7.3.4.	Karotinoidok és a szív koszorúér-rendszer betegségei	57
7.3.5.	Karotinoidok és a szembetegségek	58
7.3.6.	A karotinoidok és egyéb betegségek.....	59
7.3.7.	A karotinoidok szerepe a biológiai membránok felépítésében.....	59

Irodalomjegyzék

a karotinoidokkal kapcsolatos fejezetek részletes kidolgozásához.....	61
Adatbázisok.....	63

SZTEROIDOK.....65

8.	A szteroidkémia rövid története; a szteroidok felosztása; a szterán-váz.....	67
8.1.	A szteroidkémia rövid története	67
8.2.	A szteroidok felosztása.....	67
8.3.	A szterán-váz.....	68
9.	A szteroid-alkoholok (szterinek); a D ₂ - és a D ₃ -vitamin	71
9.1.	Zooszterinek	71
9.2.	Fitoszterinek	72
9.3.	Mikoszterinek.....	74
10.	Az epesavak	77

11. Szívre ható glikozidok aglikonjai; varangymérgek	81
11.1. Szívre ható glikozidok aglikonjai	81
11.2. Szcilladienolidok, szcillaglikozidok, varangymérgek	83
12. Szteroid szaponinok.....	87
13. Nemi hormonok.....	89
13.1. Női nemi hormonok	89
13.2. Férfi nemi hormonok	92
14. Mellékvesekéreg-hormonok (kortikoszteroidok)	95
14.1. Glikokortikoidok.....	95
14.2. Mineralokortikoidok	96
15. Metamorfózis-hormonok, ekdiszterolok (ekdiszteroidok)	99
16. Szteránvázis alkaloidok. A szteroidok bioszintézise	103
16.1. Szteránvázis alkaloidok.....	103
16.1.1. Növényi eredetű szteránvázis alkaloidok.....	103
16.1.2. Állati eredetű szteránvázis alkaloidok	104
16.2. A szteroidok bioszintézise	105
16.2.1. A szterinek (koleszterin) bioszintézise	105
16.2.2. A szteroid hormonok (nemi- és mellékvesekéreg- hormonok) bioszintézise	108
Irodalomjegyzék	
a szteroidokkal kapcsolatos fejezetek részletes kidolgozásához	113
Adatbázis/Database.....	113

Kulcsszavak: izoprénvázas vegyületek, karotinoidok, (*E/Z*)-izoméria, szteroidok, nomenklatura, izolálás, szerkezet, reakciók, biológiai funkciók, kémiai- és bioszintézis.

A tananyag rövid leírása: A fenti című, kötelezően választható kreditpontos kurzus a magasabb szintű oktatása céljából kifejlesztett elektronikus tananyag. Tárgyalja az izoprénvázas vegyületek körébe tartozó karotinoidok és szteroidok fontosabb képviselőinek csoportosítását, nevezéktanát (nomenklatúráját), kémiai szerkezetét, fizikai és kémiai tulajdonságait, reakcióit, funkcióit, kémiai és bioszintézisét. A tananyag karotinoidokkal foglalkozó fejezetei (1. – 7. fejezet) a Pécsen nagy hagyományokkal rendelkező, a világon egyedülállóan immár 90 éve megszakítás nélkül működő karotinoidmunkacsoport legújabb eredményeiből is ízelítőt adnak. Tárgyalásra kerülnek a fontosabb karotinoidok biológiai hatásai, orvosi, gyógyszerészeti jelentőségük. A csatolt két irodalomjegyzék alapján a hallgatóság további alapos ismereteket szerezhet a természetben előforduló ezen két fontos vegyülettípusról.

KAROTINOIDOK

1. A karotinoidkémia rövid története

A **karotinoidok** izoprénvázas természetes pigmentek. Közülük legrégebben a sárgarépa (*Daucus carota*) pigmentje, a „karotin” ismert. Innen ered a karotinoid csoportnév. Minden növényben megtalálhatók; jelen vannak az emberi és az állati szervezetben is. Bioszintézisükre csak a baktériumok, algák, néhány gomba és a magasabbrendű növények szervezete képes; az állati és emberi szervezet nem! Felvételük a táplálékkal történik. Évente kb. 100 millió tonna karotinoid bioszintetizálódik (Zechmeister László; 1958.), amelyek főként oxigéntartalmú karotinoidok (lutein, violaxantin, neoxantin, fukoxantin).

Élénkpiros színű, 100-200°C közötti olvadásponttal rendelkező kristályos vegyületek.

Jellemzésükre, azonosításukra oldataik UV-VIS-spektrumát használják; az abszorpciós maximumok (λ_{\max} -ok) helyzete és intenzitása, valamint a spektrumok finomszerkezete az egyes karotinoidokra jellemző.

1831: Wackenroder sárgarépából kristályos „karotin” különített el.

1873: Harsten likopint izolált elsőként paradicsomból.

1907-1914: Willstätter és munkatársai megállapították a „karotin” és a likopin helyes összegképletét, amely $C_{40}H_{56}$.

A „karotin” más növényekben is jelen van; a klorofill állandó kísérője.

1928-ig csak 7 természetes lipochrom volt ismeretes, beleértve a „karotin” is.

1928: → fordulat a karotinoid-kutatásban Paul Karrer (Zürich), Richard Kuhn (Heidelberg), Zechmeister László és munkatársa Cholnoky László (Pécs) munkássága révén. Zechmeister L., Cholnoky L. és Vrabély V. kimutatták, hogy a β -karotin molekulájában 11 konjugált kettőskötés van jelen, ezek közül 9 a poliénláncban, 2 pedig egy-egy gyűrűrendszer tagja.

1931: Karrer: a karotinoidok poliénláncában 8-izoprén-egység kapcsolódik össze.

Döntő jelentőségű volt az adszorpciós oszlopkromatográfia (Tswett, 1903) alkalmazása és továbbfejlesztése (Zechmeister, Cholnoky, 1920-as évek második felétől; Kuhn, 1930-as évek). A módszernek köszönhetően 1948-ig már 65 különböző karotinoidot sikerült izolálni; 30-nak a szerkezete is ismertté vált.

Az izolálási és elválasztási módszerek (vékonyréteg-, papír-, és nagynyomású folyadék-kromatográfia = HPLC) továbbfejlesztése, a modern fizikai-kémiai szerkezetvizsgáló módszerek (röntgen-diffrakció; IR-, UV/VIS-, MS-, 1H - és ^{13}C -NMR, ORD- és CD-spektroszkópia) bevezetése és elterjedése, a kutatóhelyek gyarapodása oda vezetett, hogy 1970-ben már közel 400 féle karotinoid volt ismert, közülük 275-nek a szerkezete is. Az 1970-es évek elejére O. Isler és munkatársai (Hoffmann-La Roche; Basel) számos karotinoidot állítottak elő teljes kémiai szintézissel.

1987-re a természetes forrásból izolált karotinoidok száma közel 600-ra gyarapodott; napjainkban számuk a 700-at is meghaladja.

1934-ig megállapították a négy karotinoid-alapszénhidrogén: likopin-, α -, β -, és γ -karotin szerkezetét.

Szerkezetigazoló totálszintézisek: Karrer, Eugster, Inhoffen, Isler és munkatársaik (1950-1954). Karrer → Nobel-díj!

A szerkezetkutatásban akkoriban fontos szerepe volt a katalitikus hidrogénezésnek és az oxidatív lebontásnak.

A poliénjelleg felismerésével felmerült a geometriai izoméria kérdése is.

1935-től Zechmeister L., Cholnoky L., Tuzson P., Polgár A. a *cisz-transz* (Z/E)-izoméria felismerésével, az izomerek elválasztásával helyesen ítélték meg térszerkezeti kérdéseket.

2. Karotinoid szénhidrogének, a karotinoidok poliénláncának *cisz-transz* (Z/E)-izomériája

A $C_{40}H_{64}$ összegképletű terpén szénhidrogének a természetben nem fordulnak elő, de nagy jelentőségűek a $C_{40}H_{56}$ összegképletű szénhidrogének és származékaik, a KAROTINOIDOK.

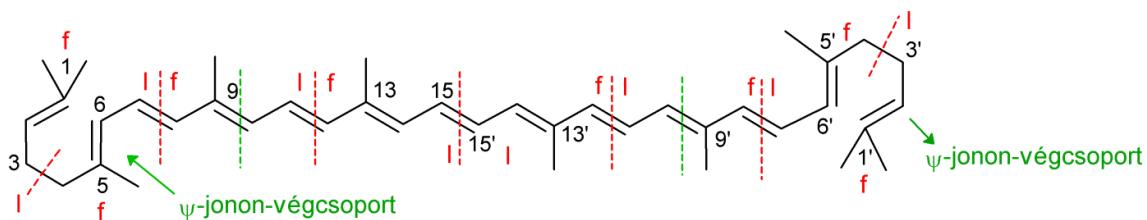
Konjugált kettőskötés-rendszert tartalmaznak, színesek, izoprénvázasak.

2.1. Karotinoid alapszénhidrogének

likopin (Ψ, Ψ -karotin)	} izomer vegyületek; összegképletük: $C_{40}H_{56}$
β -karotin (β, β -karotin)	
α -karotin (β, ϵ -karotin)	
γ -karotin (β, Ψ -karotin)	

2.1.1. Likopin

A likopin a paradicsom (*Lycopersicum esculentum*) színanyaga



2.1. ábra

A likopin szerkezeti képlete

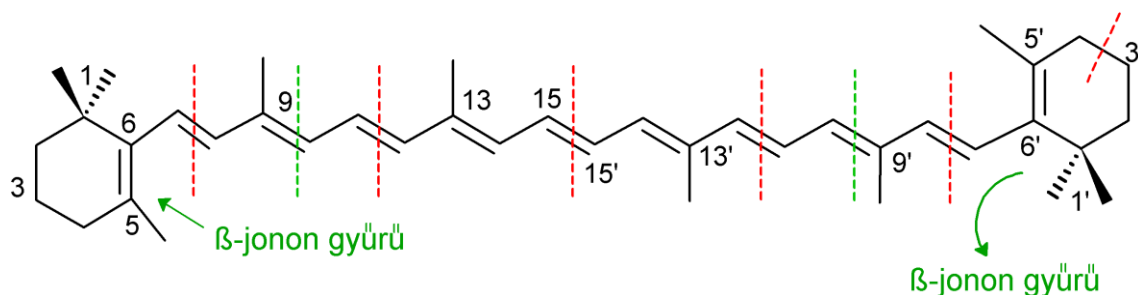
8 izoprénegység → közepén láb-láb-, a többi esetben fej-láb-illeszkedés.

Harsten különítette el elsőként 1873-ban; összegképletét Willstätter állapította meg 1907-1914 között.

Szerkezetigazolása: Karrer és munkatársai 1931-ben; totálszintézise: Karrer, Eugster, Inhoffen és munkatársaik 1950-ben.

2.1.2. β -karotin (β, β -karotin)

A β -karotin (β, β -karotin) a sárgarépból elkülöníthető; korábban egységesnek vélt „karotin” fő alkotórésze.



2.2. ábra

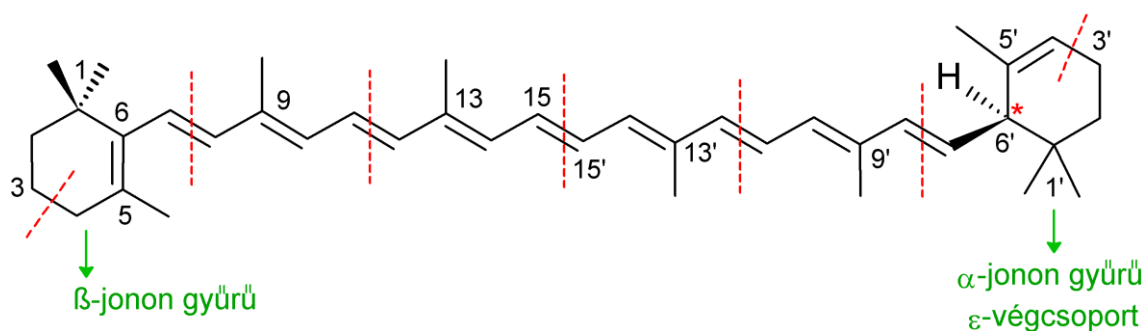
A β -karotin szerkezeti képlete

Szerkezetfelépítése: 1928-ban **Zechmeister, Cholnoky** és **Vrabély (Pécs)** kvantitatív katalitikus hidrogénezéssel igazolták, hogy a molekula 11 konjugált kettőskötést és 2 gyűrűt tartalmaz, tehát a poliénláncban 9 konjugált kettőskötés található. Karrer és munkatársai oxidatív lebontással ezen eredményt megerősítették.

Szerkezetbizonyító totálszintézis: Karrer, Eugster, Inhoffen 1950-ben. **A-vitamin-hatás!**

2.1.3. α -karotin (β,ϵ -karotin)

Az α -karotin (β,ϵ -karotin) a β -karotin kísérőanyaga. Optikailag aktív.



2.3. ábra

Az α -karotin (β,ϵ -karotin) szerkezeti képlete

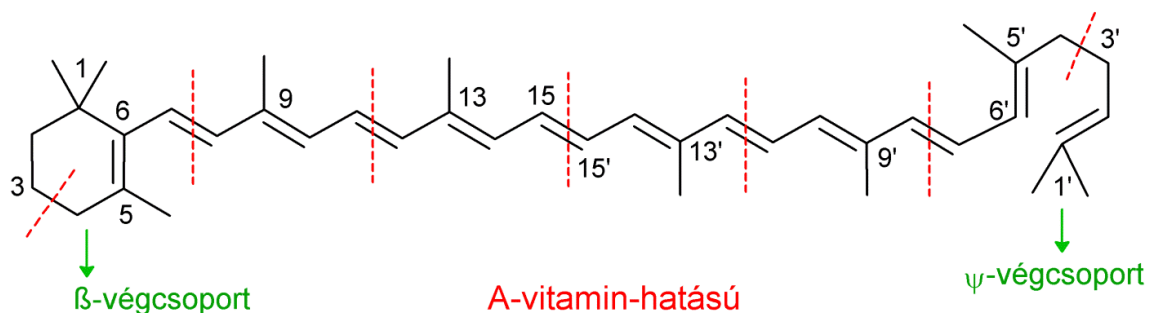
Elkülönítése, optikai aktivitásának igazolása:

Kuhn, 1931; szerkezetigazolása: Karrer, 1933-34; totálszintézise (racém!): Karrer, Eugster, 1950.

A természetessel azonos, ($6'R$) konfigurációjú (+)- α -karotin szintézise: Karrer, Eugster, Tschamer, 1957-58. **A-vitamin-hatású.**

2.1.4. γ -karotin (β,Ψ -karotin)

A γ -karotin (β,Ψ -karotin) a sárgarépból nyert „karotin” kromatografálásakor izolálta Kuhn és Brockman 1933-ban (35g „karotinból” 34 mg-ot!)



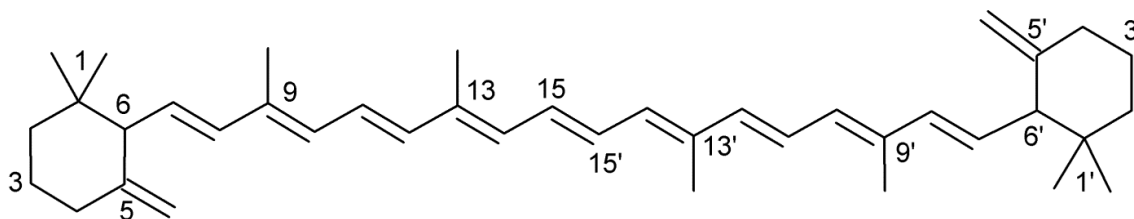
2.4. ábra

A β,ψ -karotin (β,ψ -karotin) szerkezeti képlete

Szintézise: Karrer, 1953; Isler, 1961; Weedon, 1965.

2.1.5. γ,γ -karotin

Az új nevezéktan szerinti γ,γ -karotin \rightarrow az 5- ill. 5'-helyzetben exociklusos metilénsoportokat tartalmaz.



2.5. ábra

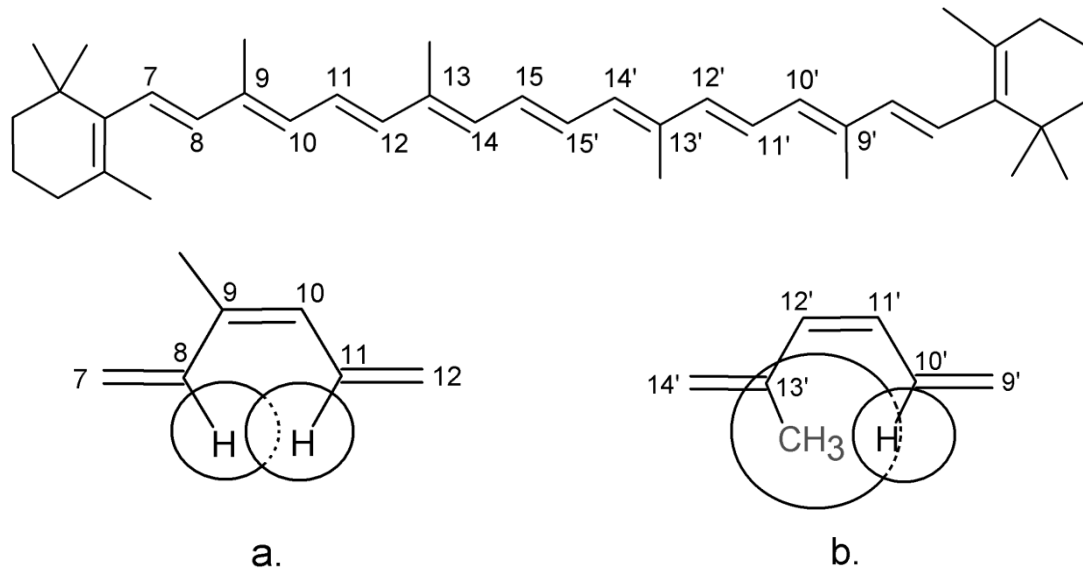
A γ,γ -karotin szerkezeti képlete

2.2. A karotinoidok poliénláncának *cisz-transz* (*Z/E*)-izomériája

A poliénlánc geometriai (*cisz-transz*; *Z/E*)-izomériájának vizsgálata az 1930-as évek második felétől indult fejlődésnek Zechmeister L., Polgár A., Tuzson P. és Cholnoky L. munkássága révén. Megfigyelték és bizonyították, hogy az izomerizáció már a kristályos karotinoidok feloldását követően szobahőmérsékleten, bár csekély mértékben, azonnal megindul, továbbá melegítés, az oldatok forralása, valamint fény hatására, továbbá katalizátorok jelenlétében lényegesen felgyorsul.

Az izomerizáció során mono-, di- és poli-*cisz*-izomerek egyaránt keletkezhetnek. Az elméletileg levezethető geometriai izomerek száma a likopin esetében 1056, a β -karotin esetében 272; közülük azonban a likopinnek csak 72, a β -karotinnak pedig csak 20 izomerje tekinthető termodinamikailag stabilnak.

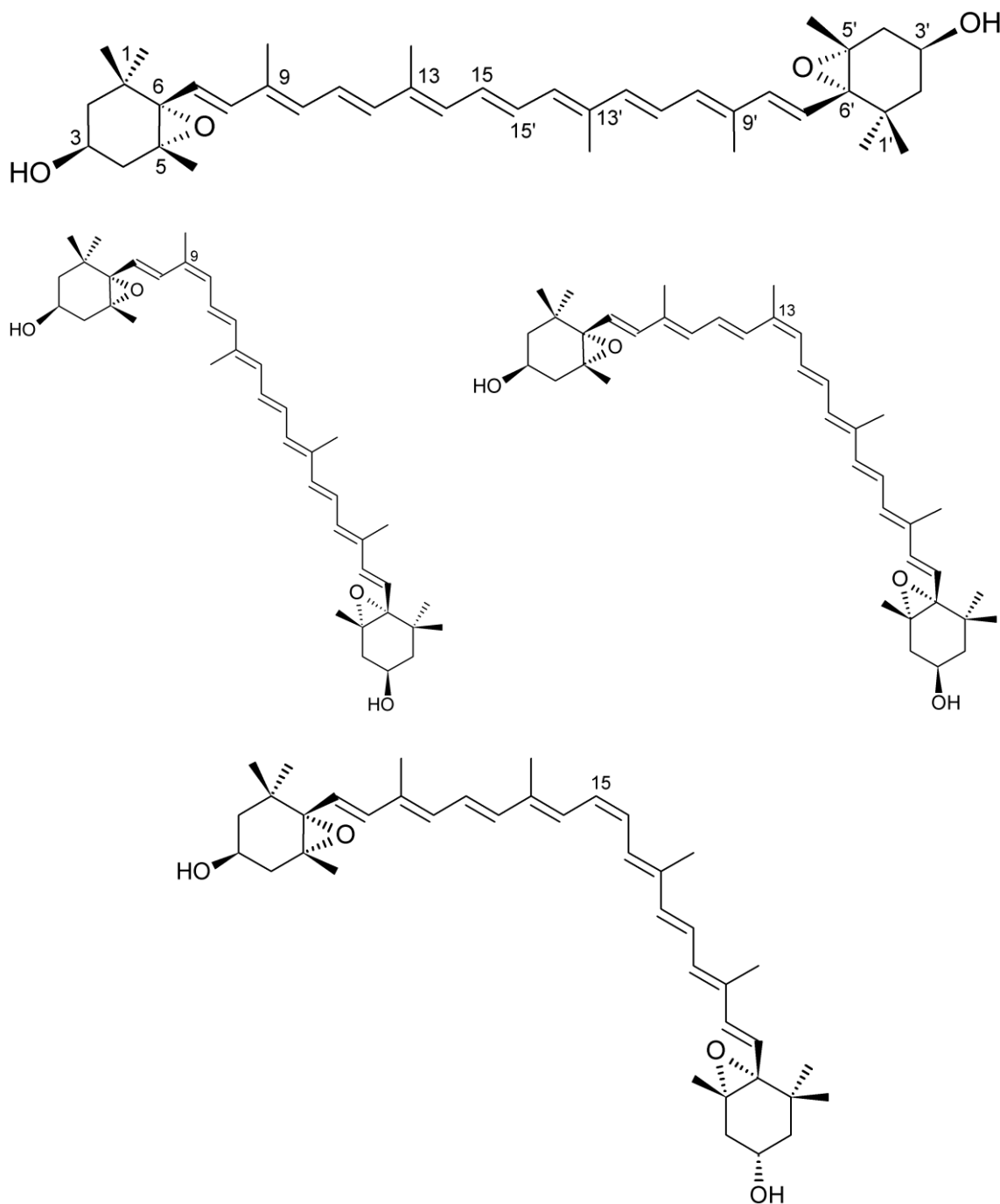
Pauling (1939) mutatott rá először arra, hogy az izomerizáció nem következik be egyformán könnyen minden olefinkötésnél. Megállapítása szerint valamely *össz-transz*-karotinoid *cisz*-karotinoiddá történő átizomerizálódása következtében a poliénláncban vagy két H-atom (a), vagy egy H-atom és egy metilcsoport (b) között jöhet létre átfedés.



2.6-8. ábra
A β -karotin szerkezeti képlete és a két átfedési típus

A fenti két átfedési típusnak megfelelően sztérikusan nem gátolt és sztérikusan gátolt *cisz* (*Z*)-izomereket különböztethetünk meg. Így a kromofor 9-, 13-, 15-, 13'- és 9'-helyzetű kettőskötéseinek izomerizálódása folytán képződhetnek termodinamikailag stabilabb, sztérikusan nem gátolt izomerek.

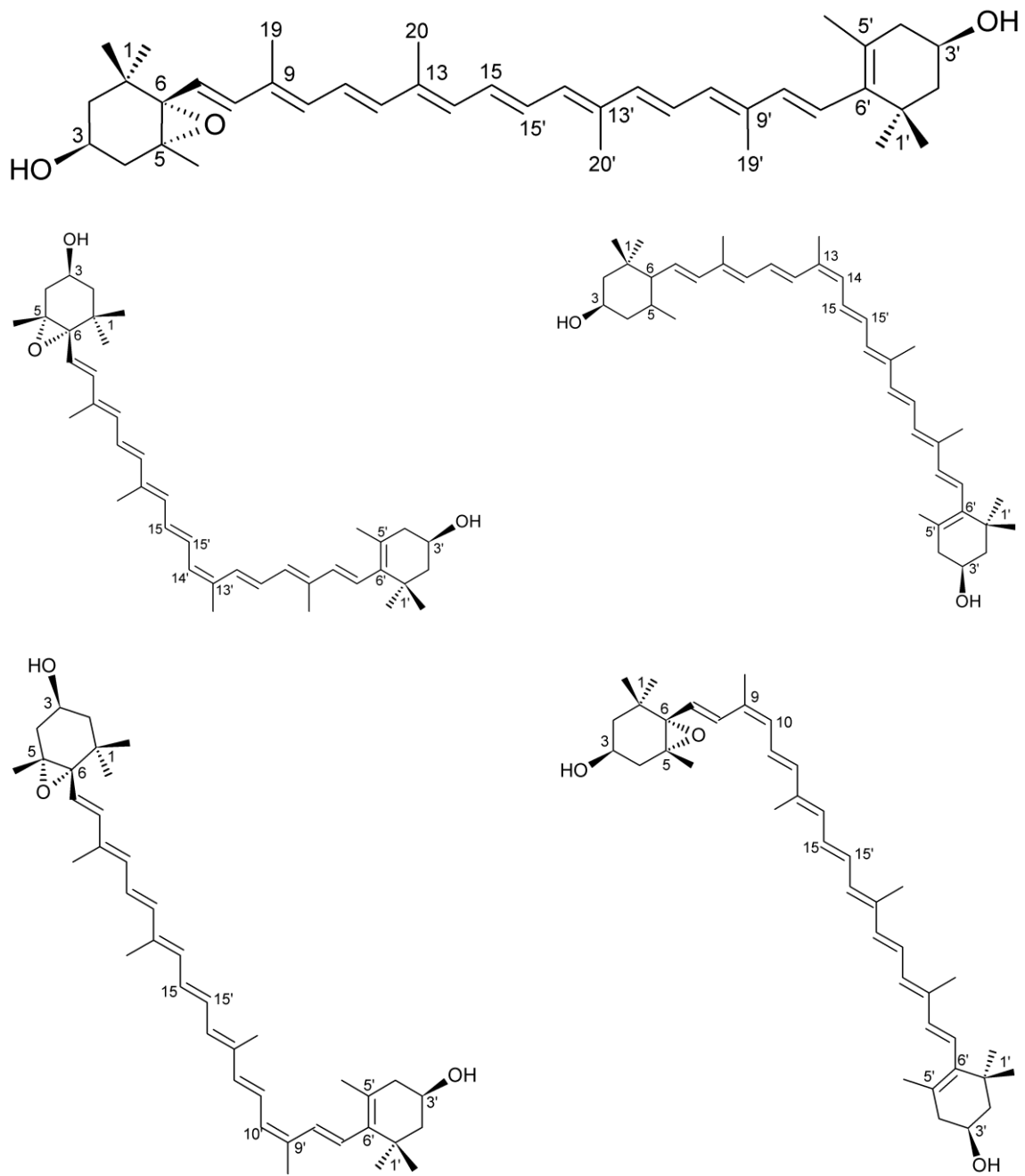
Szimmetrikus karotinoidok (azonos végcsoportokat tartalmaznak; pl. β -karotin, violaxantin) sztérikusan nem gátolt mono-*cisz*-izomerjei: 9-*cisz*-; 13-*cisz*-; 15-*cisz*.



2.9-12. ábra

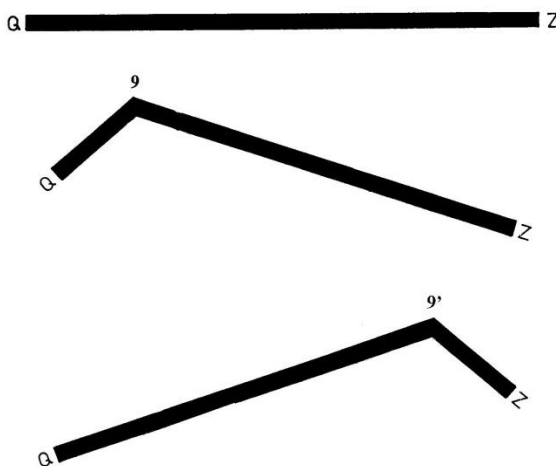
Az *össz-transz-*, a *9-cisz-*, a *13-cisz-* és a *15-cisz-*violaxantin képlete

Az aszimmetrikus karotinoidok (különböző végcsoportokat tartalmaznak, pl. α -karotin = β,ϵ -karotin; anteraxantin) szterikusan nem gátolt mono-*cisz-*izomerjei: *9-cisz-*, *9'-cisz-*, *13-cisz-*, *13'-cisz-*, *15-cisz-*. Aszimmetrikus karotinoidok izomerizációja során a *9-* és *9'-cisz-*, továbbá a *13-* és *13'-cisz-* izomerek $\sim 1:1$ arányú keveréke képződik.



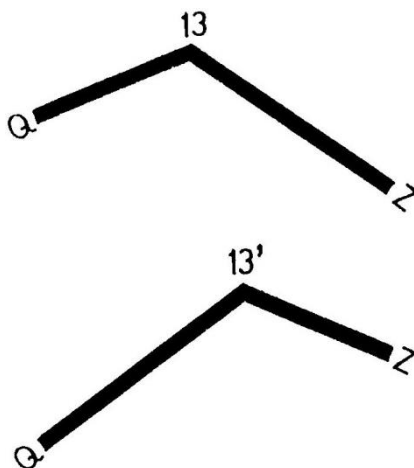
2.13-17. ábra

Az össz-*transz*-, a 13'-*cisz*-, a 13-*cisz*-, a 9'-*cisz*- és a 9-*cisz*-anteraxantin képlete

**2.18-20. ábra**

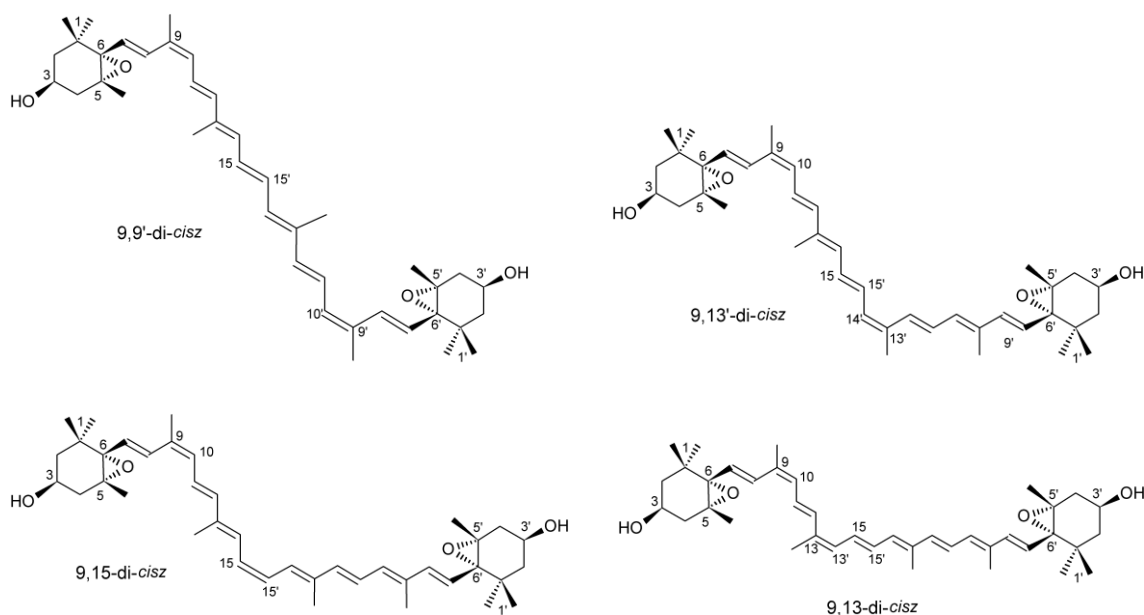
Egy aszimmetrikus karotinoid össz-*transz*-, 9-*cisz*- és 9'-*cisz*-izomerjének egyszerűsített képlete

A megfelelő 13- és 13'-*cisz* izomer-pár egyszerűsített képlete is hasonlóképpen szemléltethető:

**2.21-22. ábra**

A megfelelő 13-*cisz*- és 13'-*cisz*-izomer egyszerűsített képlete

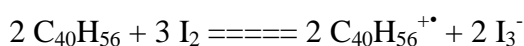
Sztérikusan nem gátolt di-*cisz*-izomerek: 9,9'-di-*cisz*; 9,13'-di-*cisz*; 9,15-di-*cisz*; 9,13-di-*cisz*.



2.23-26. ábra

A violaxantin 9,9'-, 9,13'-, 9,15- és 9,13-di-*cisz*-izomerjének képlete

Az izomerizációs módszerek közül legismertebb az oldatban történő **termikus izomerizáció**, amely gyökös mechanizmusú folyamat. Ismert a **jóddal katalizált fotoizomerizáció**, amely viszont karotinoid-gyök-kationok [töltés-átviteli (charge-transzfer) komplexekhez hasonló típusú részecskék; Car^{•+}] képződésén keresztül zajlik:



A **termikus izomerizáció** során szimmetrikus karotinoidokból a következő összetételű kvázi-egyensúlyi elegyek képződnek:

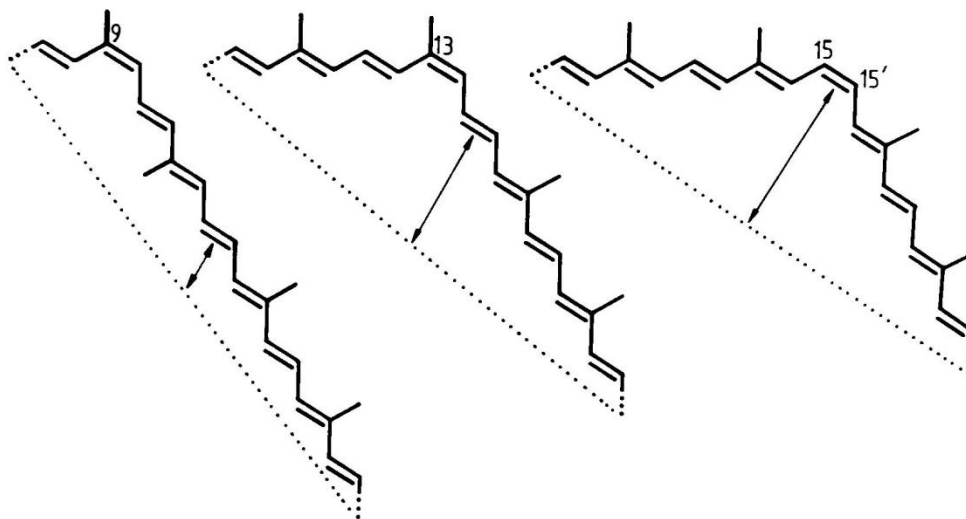
9- <i>cisz</i> :	nyomokban
13- <i>cisz</i> :	~25%
15- <i>cisz</i> :	~5%
össz- <i>transz</i> :	~70%

A **jóddal katalizált fotoizomerizáció** során képződő kvázi-egyensúlyi elegyek összetétele:

9- <i>cisz</i> :	~25%
13- <i>cisz</i> :	10%
15- <i>cisz</i> :	5%
di- <i>cisz</i> -izomerek keveréke:	~10%
össz- <i>transz</i> :	~50%

A (*Z*)-izomerek poliénláncának térszerkezetére e vegyületek UV/VIS-spektroszkópiái tulajdonságai alapján következtethetünk. Mivel az össz-*transz* karotinoidok poliénláncának szerkezete közelíti meg legjobban a koplanaritást, e vegyületek moláris extinkciós koefficiense (ϵ) minden esetben nagyobb, mint a megfelelő (*Z*)-izomereké. Az izomerek spektrumában a megfelelő össz-*transz*-vegyület λ_{max} -aihoz képest (*Z*) kettős kötésenként ~4-7 nm hipszokróm (alacsonyabb hullámhossz-értékek irányába történő) eltolódás észlelhető. A *cisz*-izomerek

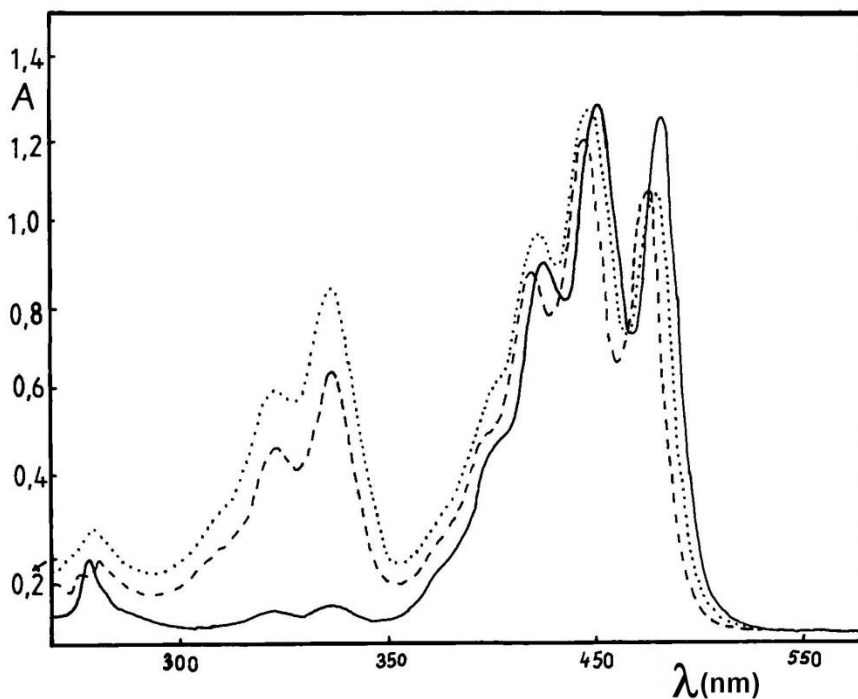
spektrumában az össz-*transz*-karotinoidok legnagyobb hullámhosszú λ_{\max} -ához képest ~140 nm-rel alacsonyabb hullámhossz-értéknél megjelenik az ún. *cisz*-csúcs (*cis*-peak), amelynek intenzitása arányos a konjugált rendszer középpontja, valamint a poliénlánc két végpontját összekötő egyenes felezési pontja közötti távolság négyzetével.



2.27-29. ábra

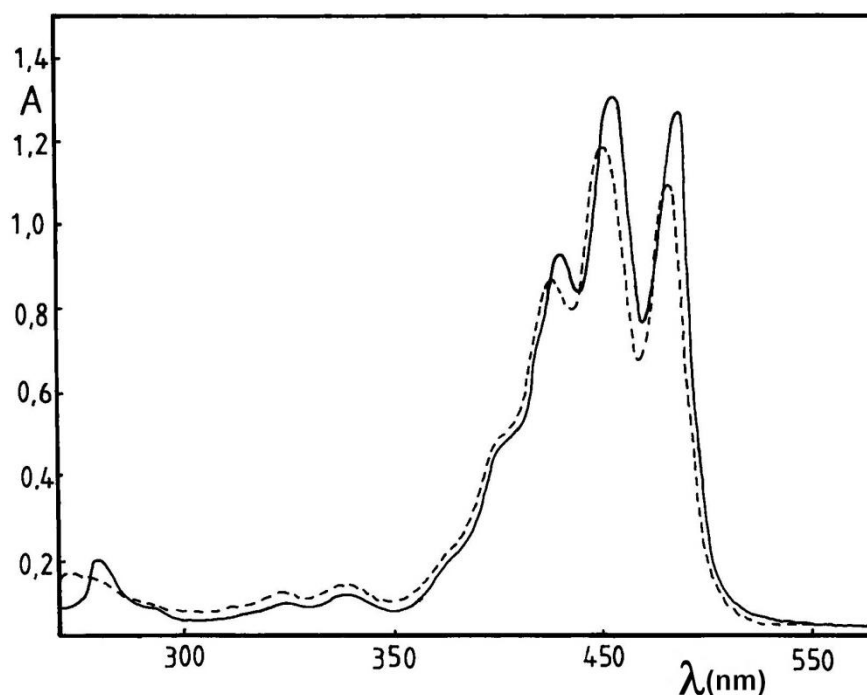
A *cisz*-csúcs intenzitásának értelmezése

Ennek megfelelően a (15Z)-izomerek *cisz*-csúcsának intenzitása a legnagyobb, a (13Z)-, valamint a (13'Z)-izomereké már valamivel kisebb, a *cisz*-kettőskötés periferiális helyzete [(9Z)- és (9'Z)-izomerek] esetén a *cisz*-csúcs intenzitása kicsi.



2.30. ábra

Az össz-*transz*-, 13-*cisz*- és 15-*cisz*-violaxantin spektruma



2.31. ábra

Az össz-*transz*- és a 9-*cisz*-violaxantin spektruma

Az izomerek UV/VIS-spektroszkópiai jellemzése céljából Inhoffen bevezette az ún. kvóciens ($Q = A_{\max}/A_{\text{cisz-csúcs}}$) fogalmát. A centrális-*cisz* (15*Z*)-izomerek Q -értéke $\sim 1,5-1,6$, a (13(13'*Z*))-izomereké ~ 2 , a periferiális (*Z*)-izomerek esetében $Q > 10$. Az újabb szakirodalom ezen értékek reciprokának 100-szorosát, a $\%A_{\text{cisz-csúcs}}/A_{\max}$ -értékeket ($= 1/Q \cdot 100$) használja a *cisz*-csúcs relatív intenzitásának számszerű jellemzésére.

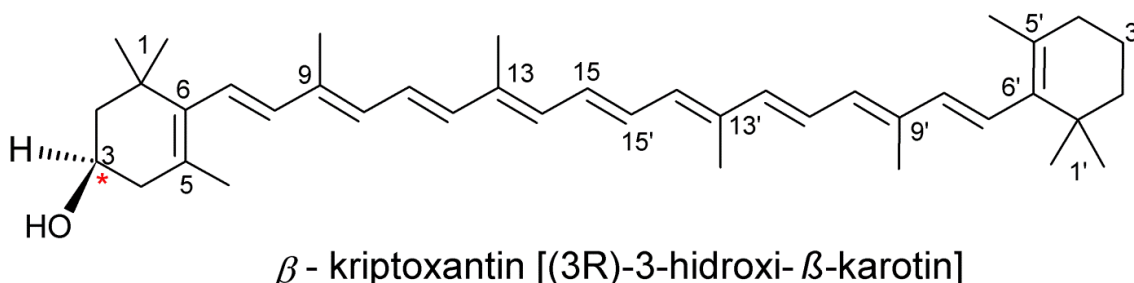
A tárgyalt UV/VIS-spektroszkópiai tulajdonságok mellett a (15*Z*)-izomerek IR-spektrumában egy jellegzetes új sáv jelenik meg $\sim 780 \text{ cm}^{-1}$ hullámszám-értéknél, amely a *cisz* diszubsztituált kettőskötés C – H síkra merőleges deformációs rezgésére jellemző.

Az izomerek UV/VIS- és IR-spektroszkópiai tulajdonságai alapján bár gyakran következtetni lehet a *cisz*-kettőskötések helyére, a poliénlánc geometriájának egzakt meghatározását azonban csak az 1970-es, 1980-as években tért hódító ^{13}C -NMR-spektroszkópia adott lehetőséget. Ezen túlmenően az utóbbi évtizedekben alkalmazott nagy térerősségű (400-600 MHz) ^1H -NMR-spektroszkópiai módszerek, a különféle egy- és kétdimenziós (1D, 2D) technikák, valamint ^1H - és ^{13}C korrelációs módszerek [2D ^1H , ^1H - és ^1H , ^{13}C -COSY, 2D ROESY, Fourier INDOR, DID (Double INDOR Difference), NOE, 1D- és 2D TOCSY, DEPT-135, ^1H , ^{13}C -HSQC, ^1H , ^{13}C -HMBC) tették lehetővé a szerkezetigazolást.

3. Oxigéntartalmú karotinoidok

3.1. Karotinoid-alkoholok, karotinoid-epoxidok

3.1.1. Karotinoid-alkoholok

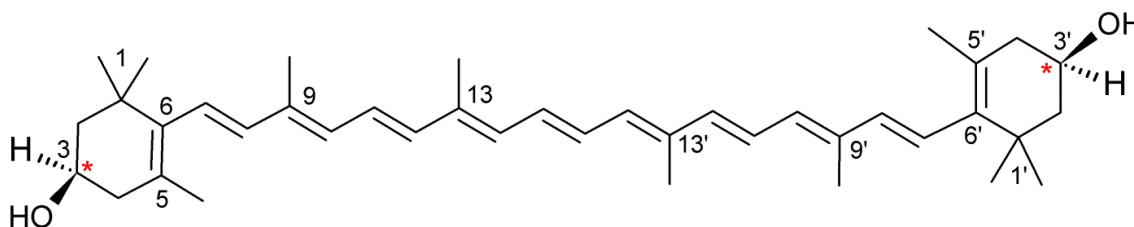


3.1. ábra

A β -kriptoxantin szerkezeti képlete

Izolálás: Kuhn, Grundmann (1933): Physalis-fajok bogyójából. Előfordul: kukoricában, tojás sárgájában, őszibarackban, piros paprikában. A-vitamin-hatású. A karotinoidok geometriai (cisz-transz)-izomériáját e vegyületen tanulmányozták először Zechmeister, Tuzson (1935-1938).

3.1.1.1. Zeaxantin [(3R,3'R)-3,3'-dihidroxi- β -karotin]

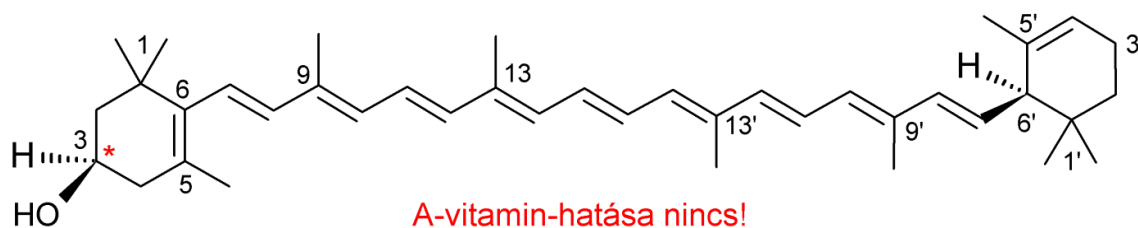


3.2. ábra

A zeaxantin szerkezeti képlete

Izolálás: Karrer (1929) kukoricából; szerkezetigazolás: Karrer (1931-33); előfordul gyümölcsökben, levelekben, Physalis fajokban.

3.1.1.2. α -kriptoxantin [(3R,6'R)-3-hidroxi- α -karotin]



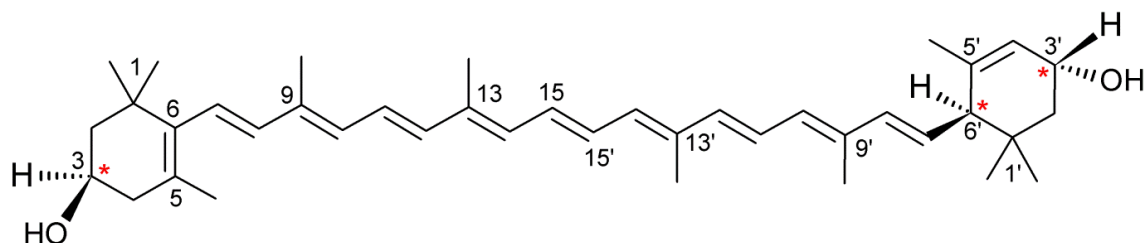
3.3. ábra

Az α -kriptoxantin szerkezeti képlete

Izolálás: **Cholnoky, Szabolcs, Nagy (1958)** sárga paprikából; szerkezetazonosítás: **Szabolcs, Rónai (1969)**.

→ Kimutatták, hogy a OH-csoport a β -jonon gyűrűn van!

3.1.1.3. Lutein [(3R,3'R,6'R)-3,3'-dihidroxi- α -karotin; xantofill]



3.4. ábra

A lutein szerkezeti képlete

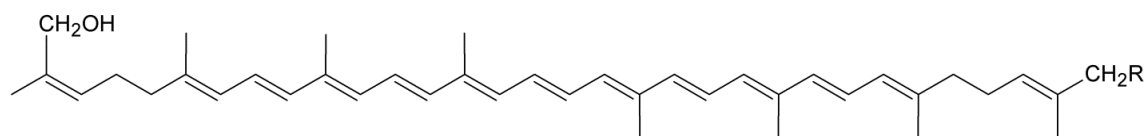
Az őszi lomb sárga pigmentje, a **klorofill** állandó kísérője. Izolálás: Willstätter, Mieg (1907); Kuhn (1931) tojás sárgája; szerkezetigazolás: Karrer (1933). A luteinek elméletileg $2^3 = 8$ optikai izomerje lehetséges. Közülük a növényvilágban a lutein mellett csupán néhány növényben, ill. növényi részben a 3'-epilutein fordul még elő [pl. a mocsári gólyahír (*Caltha palustris* virágzatában)].

A lutein nem mutat A-vitamin-hatást.

3.1.1.4. Aciklusos xantofillok: likoxantin és likofill

Izolálásuk: Zechmeister, Cholnoky (1936): paradicsomból.

Szerkezetigazolás: Cholnoky, Szabolcs, Markham, Weedon (1968).



R = H : likoxantin = 16-hidroxi-likopin

R = OH : likofill = 16,16'-dihidroxi-likopin

3.5-6. ábra

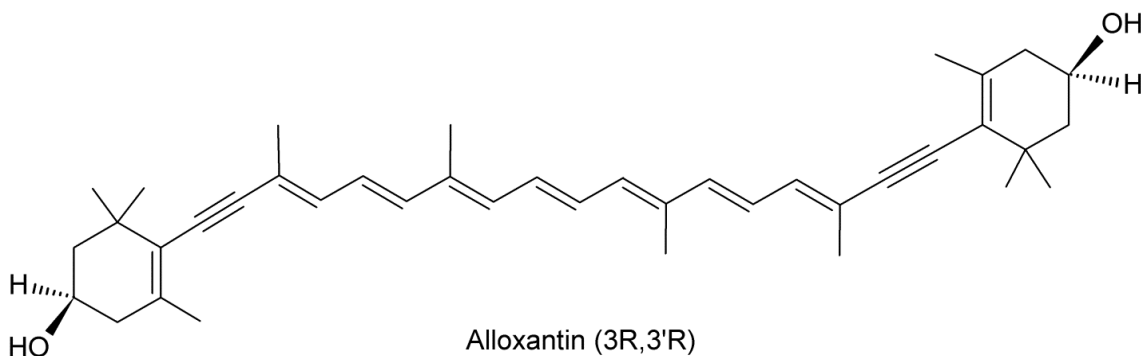
A likoxantin és a likofill szerkezeti képlete

3.1.1.5. Alloxantin

Az alloxantin az első C₄₀-karotinoid-alkohol, amelynek molekulájában **acetilénkötések** ismertek fel.

Izolálása: Chapman (1966), *Cryptomonas ovata* nevű tengeri algából; később több más algafajban, tengeri rákokban, kagylókban is megtalálták.

Szerkezetigazolása: NMR-spektroszkópiával, Mallams, Waight, Weedon (1967).



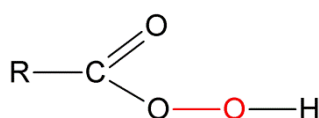
3.7. ábra

Az alloxantin szerkezeti képlete

A vegyület királis centrumainak (3R)-, ill. (3'R)-konfigurációját katalitikus hidrogénezéssel igazolták. Az alloxantinból és a zeaxantinból katalitikus hidrogénezés során ugyanaz a perhidro-származék képződik.

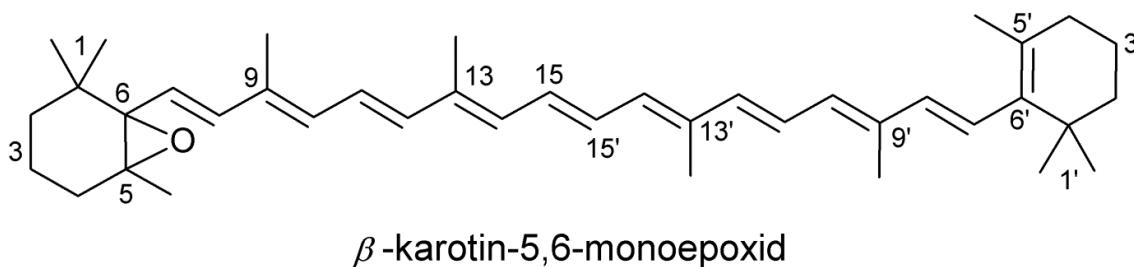
3.1.2. Karotinoid-epoxidok

A karotinoid-epoxidok elterjedtek a növényvilágban; szerepet játszanak a fotoszintézisben; karotinoid szénhidrogénekből, ill. OH-csoportokat tartalmazó karotinoidok észtereiből perkarbonsavakkal (pl. ftálmonopersav) mesterségesen is előállíthatók.



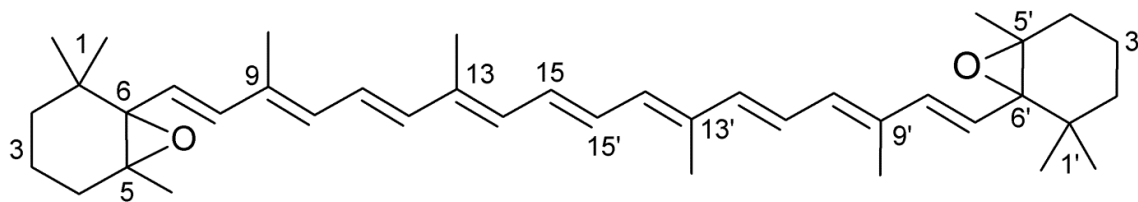
3.8. ábra

Egy perkarbonsav szerkezeti képlete



3.9. ábra

A β -karotin-5,6-monoepoxid szerkezeti képlete

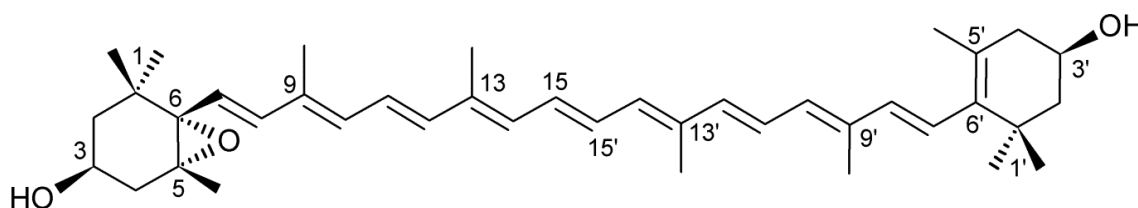


β -karotin-5,6,5',6'-diepoxid

3.10. ábra

A β -karotin-5,6,5',6'-diepoxid szerkezeti képlete

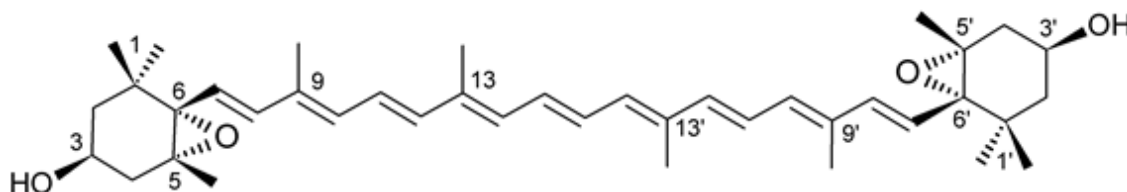
A β -karotin-monoepoxid A-vitamin-hatású, a β -karotin-diepoxid nem.



Anteraxantin (Zeaxantin-monoepoxid)

3.11. ábra

Az anteraxantin szerkezeti képlete



Violaxantin (Zeaxantin-diepoxid)

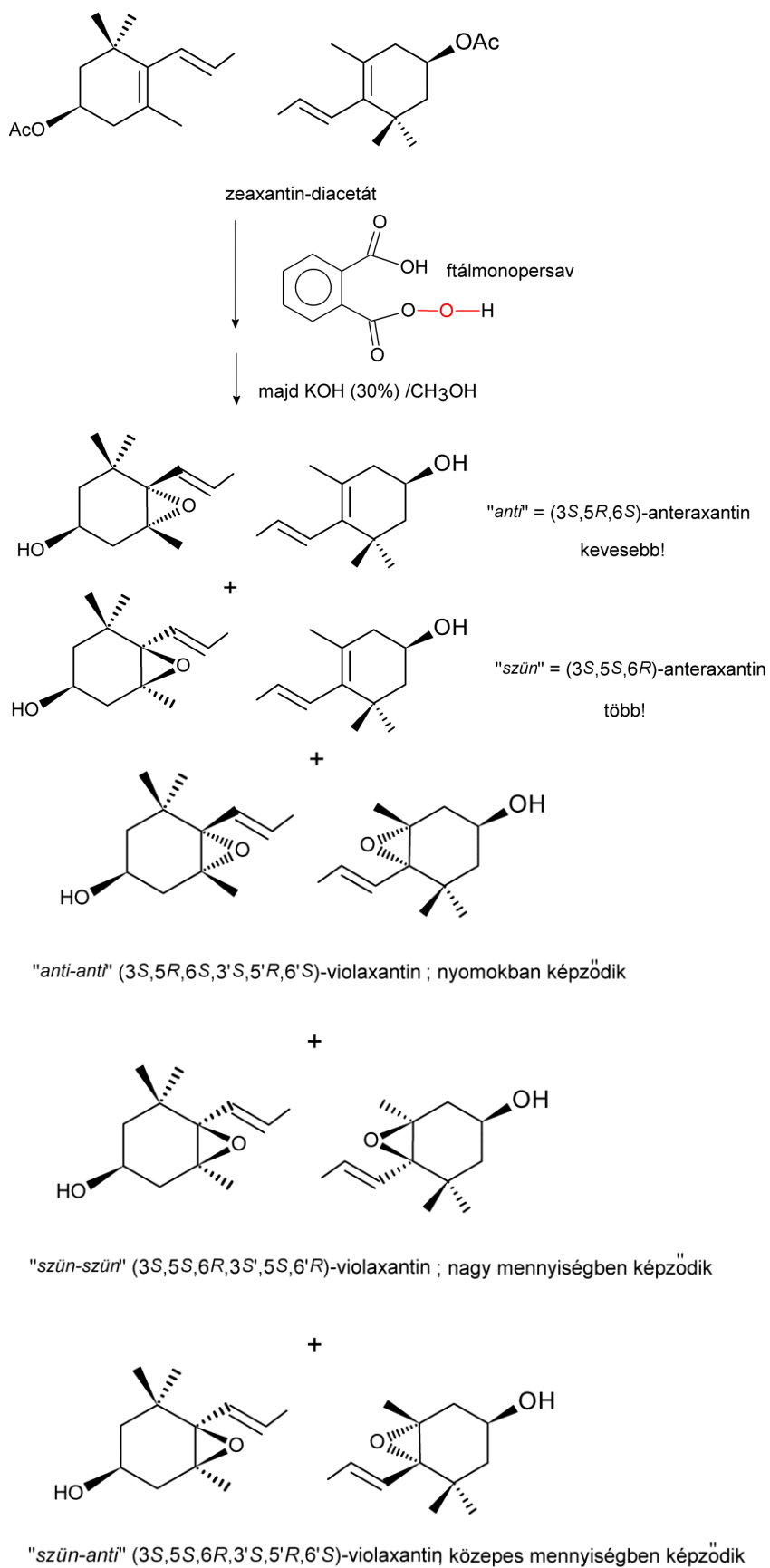
3.12. ábra

A violaxantin szerkezeti képlete

A **zeaxantin**, az **anteraxantin** és a **violaxantin** a **xantofill-ciklus** kulcsvegyületei.

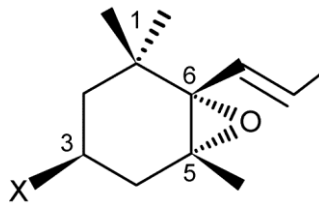
A *9-cisz*-anteraxantin a virágpor fő karotinoidja; a *9-cisz*-violaxantin (= violeoxantin) pedig a sárga árvácska szirmában és a narancshéjban fő komponensként (az össz-karotinoid-tartalom ~60%-a) fordul elő. Ezen utóbbi két természetes forrásban fellelhető a violaxantin *13-cisz*- és a *15-cisz*-izomerje, továbbá jelen vannak a vegyület már említett *di-cisz*-izomerjei (*9,9'*-, *9,13'*-, *9,13*- és *9,15*-*di-cisz*-izomerek) is.

A karotinoid-epoxidok laboratóriumi körülmények között is előállíthatók a megfelelő karotinoid szénhidrogénből, vagy hidroxil-csoportot tartalmazó karotinoidok észtereiből abszolút éteres oldatban perkarbonsavakkal történő epoxidálás útján; pl.



3.13-18.ábra
A zeaxantin-diacetát epoxidálása,
majd a reakcióelegy hidrolízise során képződő termékek

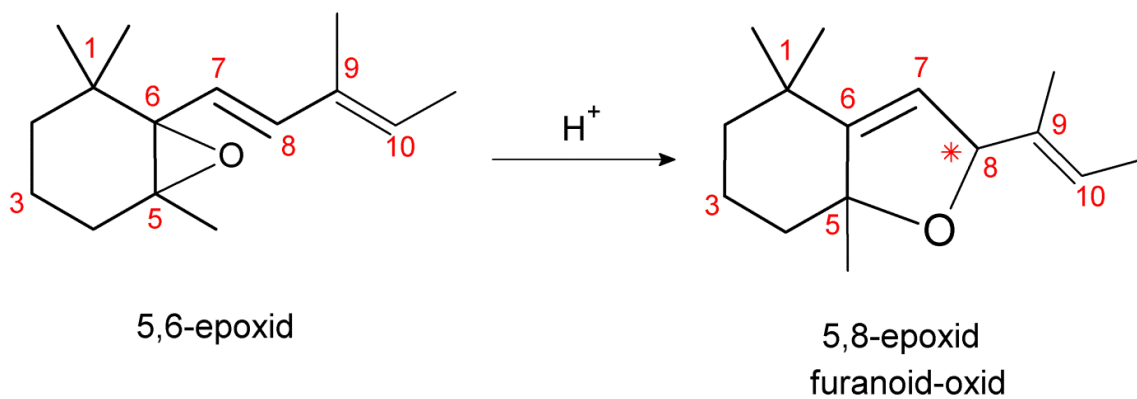
A természetben sztereospecifikus enzimreakció eredményeként kizárólag az anti-epoxidok [(3S,5R,6S)-epoxidok] bioszintetizálódnak:



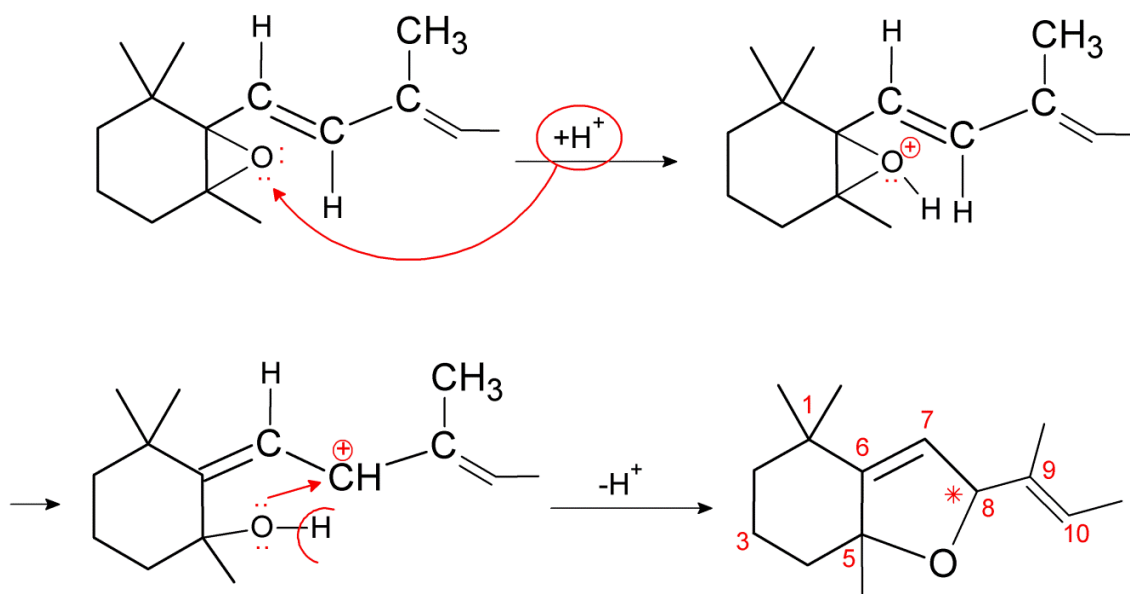
3.19. ábra

Egy *anti* (3S,5R,6S)-epoxi-végcsoport általános képlete

A karotinoid-5,6-epoxidok savra nagyon érzékenyek; kloroformos, vagy benzolos oldatban savnyomok hatására **karotinoid-5,8-epoxidokká (furanoid-oxidokká)** rendeződnek át:



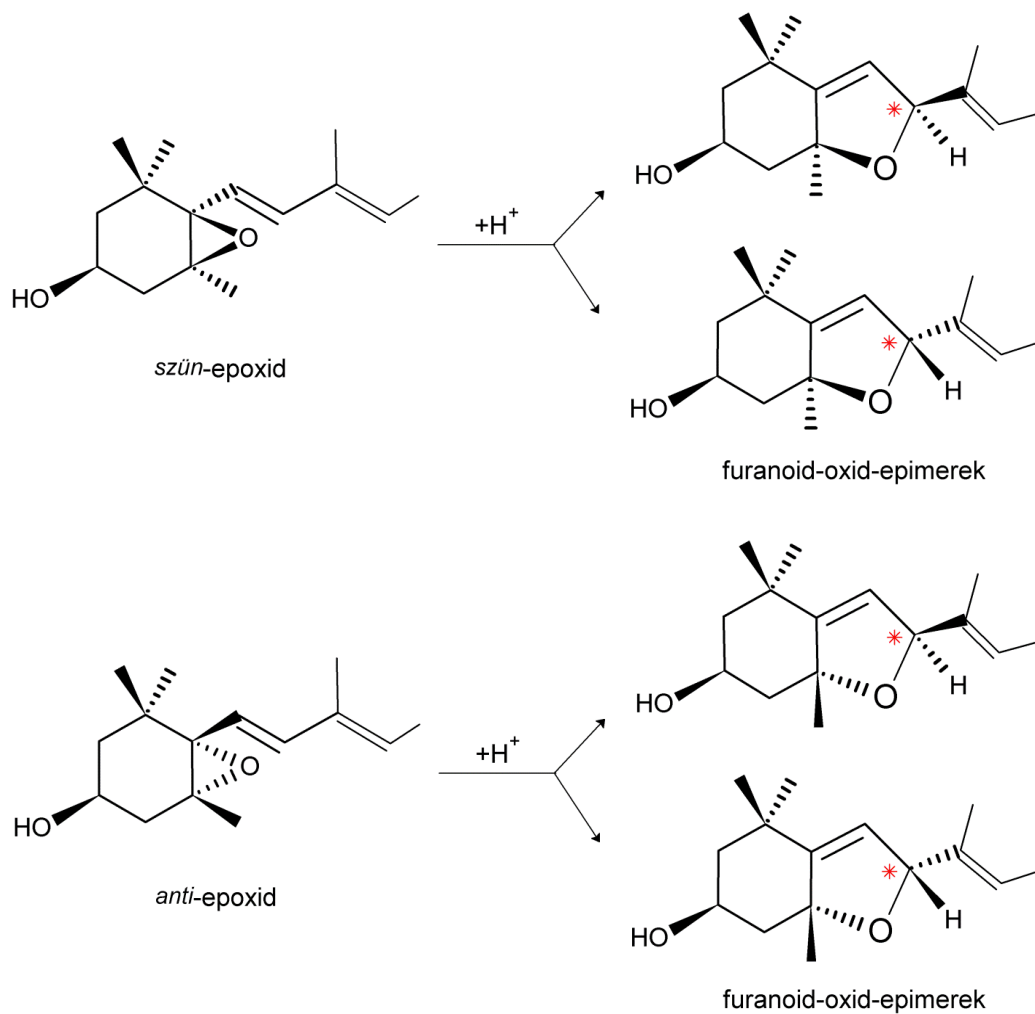
A reakció mechanizmusa:



3.20-25. ábra

5,8-epoxidok (furanoid-oxidok) képződése 5,6-epoxidokból

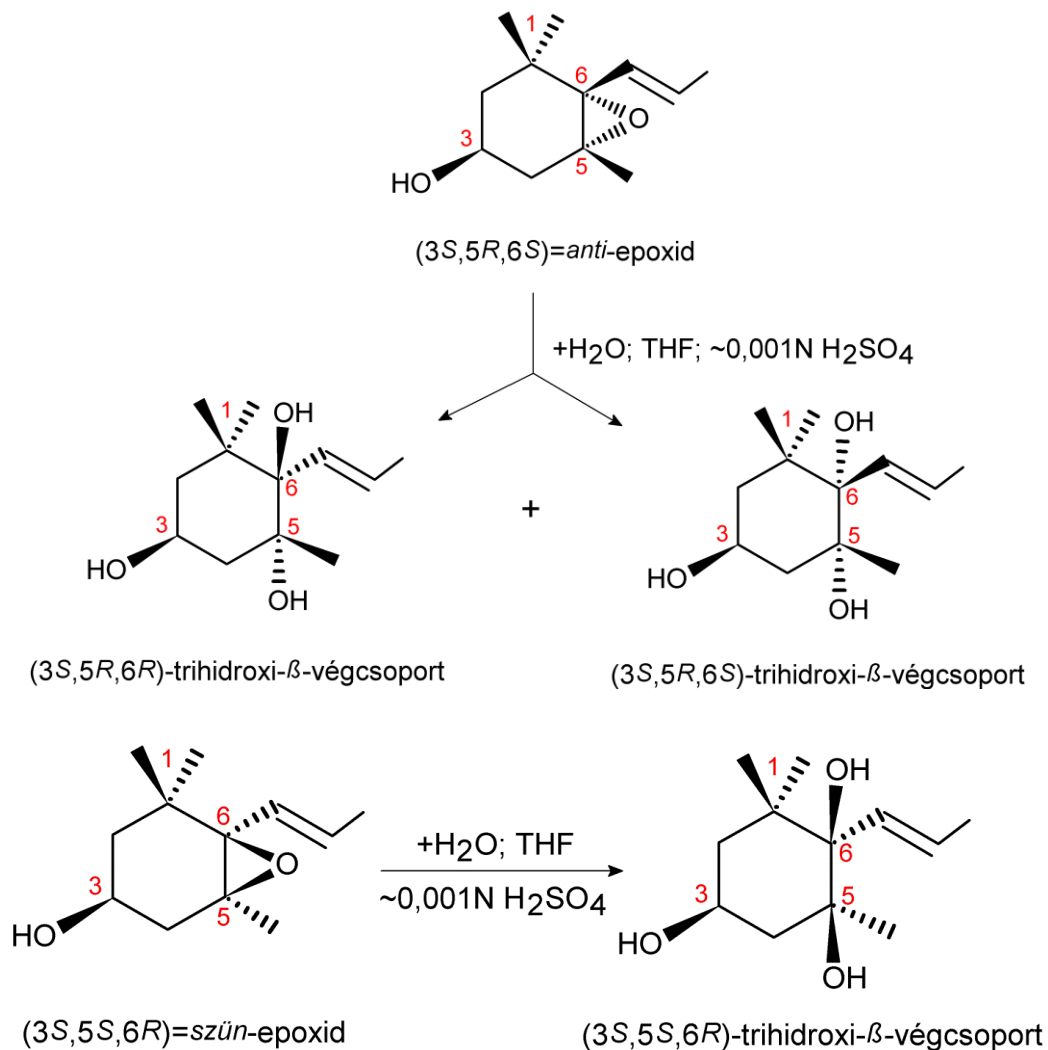
A protonkatalizált izomerizáció során mind a szün-, mind az anti-epoxidokból 1-1 pár furanoid-oxid képződik:



3.26-31. ábra

Szün- és anti-epoxidokból képződő furanoid-oxid epimerpárok

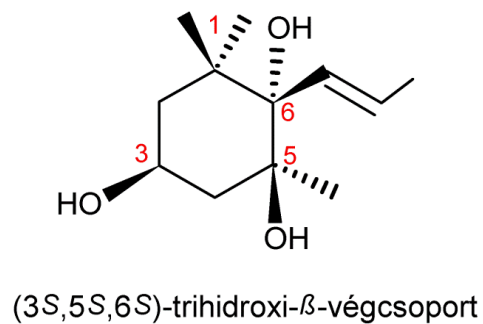
Híg savak hatására a karotinoid-5,6-epoxidok **hidrolitikus gyűrűfelylása** is lejátszódhat:



3.32-36. ábra

Anti- és *szün-*karotinoid-5,6-epoxidok hidrolitikus gyűrűfelylása

Elméletileg van még egy lehetőség, de ez a vegyület **nem képződik** a *szün-*epoxidból:

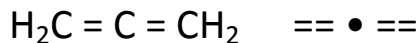


3.37. ábra

A *szün-*epoxidból nem képződő trihidroxi-β-end csoport

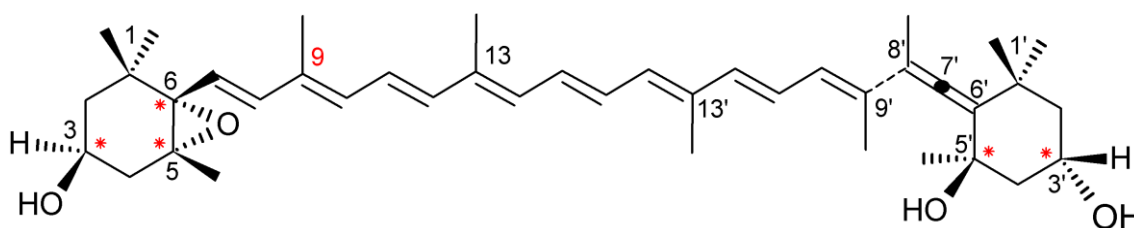
Vizsgálataink szerint a természetben előforduló 3,5,6-trihidroxi-karotinoidokban ez a végcsoport, valamint a (3*S*,5*R*,6*R*)- és a (3*S*,5*R*,6*S*)-trihidroxi- β -végcsoport fordul elő.

További fontos karotinoid-epoxid az allén-kötést is tartalmazó **neoxantin**, amely minden zöld levélben előfordul. A vegyület a **neoxantin – X** (össz-*transz*-neoxantin korábbi neve) 9-*cisz*-izomerje.



3.38. ábra

Az allén (propadién) szerkezeti képlete



3.39. ábra

A neoxantin – X és a neoxantin [= (9*Z*)-neoxantin – X] szerkezeti képlete

Első izolálás: Strain (1938); szerkezetigazolás: Chlnoy, Szabolcs, Tóth, Weedon (1966-69).

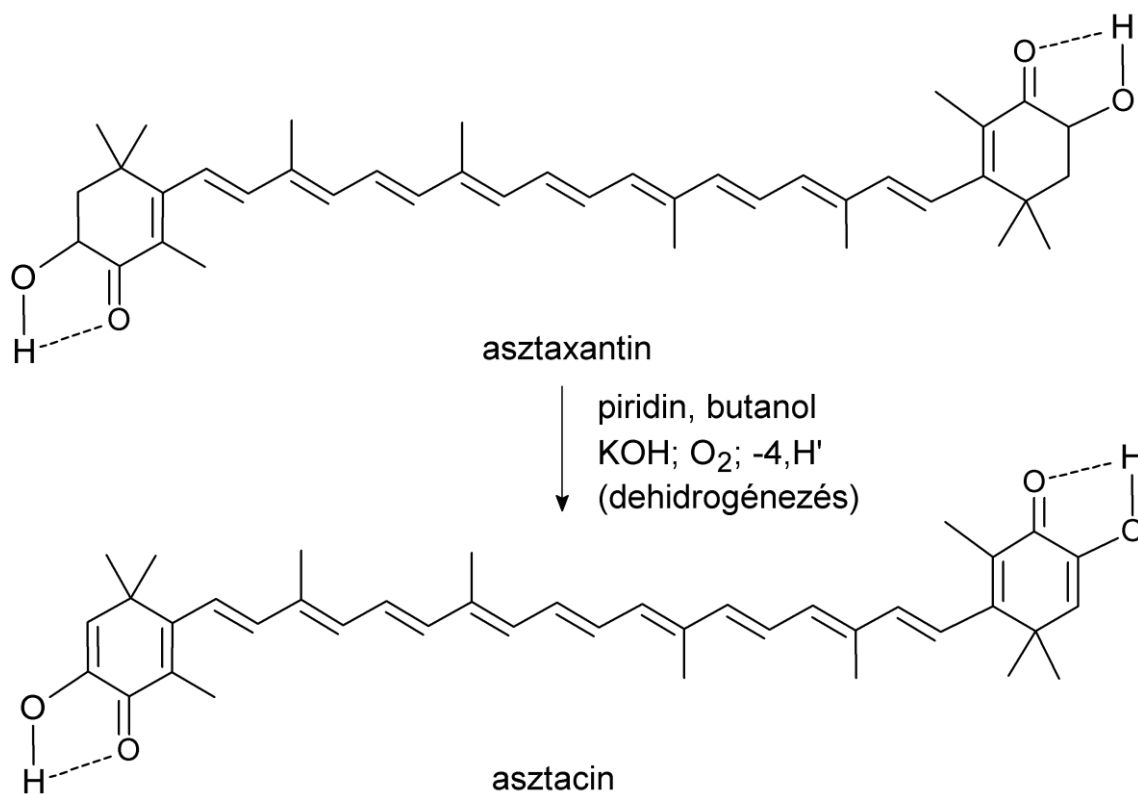
3.2. Karbonilcsoportot tartalmazó karotinoidok

3.2.1. Asztaxantin és asztacin

Az **asztaxantin** (3,3'-dihidroxi-4,4'-diketo- β -karotin): kötött állapotban (fehérjékkel alkot komplexeket \rightarrow karotinoproteidek) a homár és más gerinctelen állatok pigmentje. Megtalálható madarak (pl. flamingó) tollazatában és néhány algában is.

Első izolálás: Kuhn, Lederer (1933).

Az **asztaxantin** és a belőle oxidáció (dehidrogénezés) révén képződő **asztacin** [Davies, Weedon (1960)] szerkezetét hidrogénkötések stabilizálják.



3.40-41. ábra

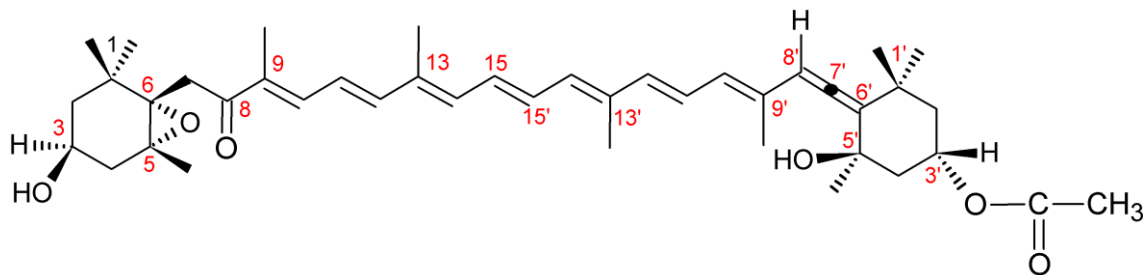
Az asztaxantin és az asztacin szerkezeti képlete; asztacin képződése asztaxantinból

Az asztaxantin és észterei fehérjékkel karotinoproteidekké kapcsolódnak, amelyeknek színe eltér a fehérjékhez kötődő szabad karotinoid-komponensek színétől (sárga, vörös, bíbor). A karotinoproteidek vízben történő főzés hatására elbomlanak: → így alakul ki a főtt homár és rákok piros színe. Innen ered a közmondás: „Vörös lett, mint a főtt rák.”

3.2.2. Fukoxantin

A **fukoxantin** [(3*S*,5*R*,6*S*,3'*S*,5'*R*,6'*R*)-5,6-epoxi-3,3',5'-trihidroxi-6',7'-didehidro-5,6,7,8,5',6'-hexahidro-β,β-karotin-8'-on-3'-acetát]: nem a gyűrűhöz kapcsolódó, hanem a poliénláncba beépült karbonilcsoportot tartalmaz. A tengeri barna algák és moszatok (pl. *Fucus vesiculosus*) jellegzetes pigmentje.

Első izolálás: Heilbron (1935).



3.42. ábra

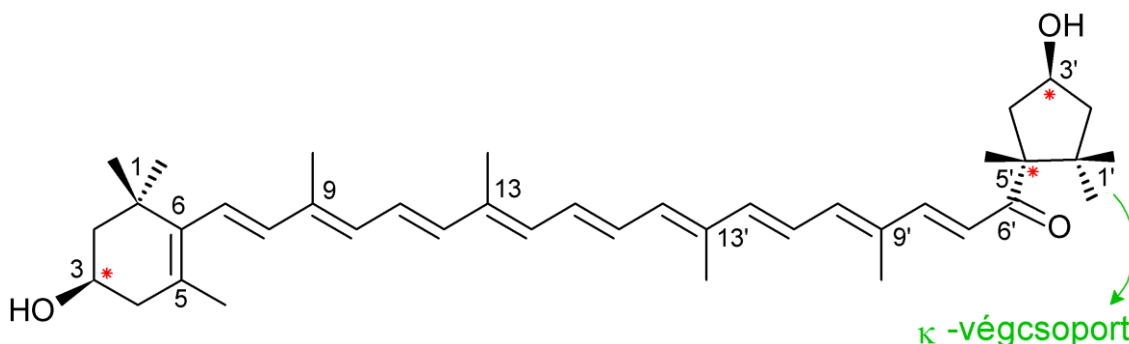
A fukoxantin szerkezeti képlete

A fukoxantin volt az első karotinoid, amelyben felismerték az allénkötés jelenlétét.

Szerkezetfelderítése: Cholnoky, Szabolcs, Tóth, Weedon, Mc Cornick (1967-1969).

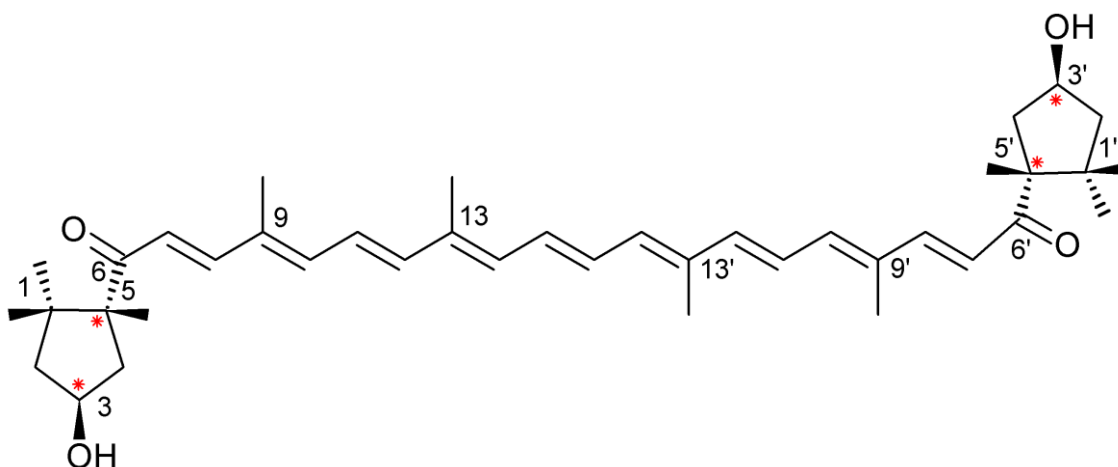
3.2.3. Kapszantin és kapszorubin

A karbonilsoportot tartalmazó karotinoidok további fontos képviselői a **kapszantin** [(3R,3'S,5'R)-3,3'-dihidroxi-β,κ-karotin-6'-on] és a **kapszorubin** [(3S,5R,3'S,5'R)-3,3'-dihidroxi-κ,κ-karotin-6,6'-dion]. Ezen karotinoidok a piros paprika érése folyamán képződnek. A kapszantin a piros paprika fő karotinoidja.



3.43. ábra

A kapszantin szerkezeti képlete



3.44. ábra

A kapszorubin szerkezeti képlete

Izolálás: Zechmeister, Cholnoky (1927-1935). Ők állapították meg helyesen, hogy a kapszantin egy dihidroxi-monoketon, a kapszorubin pedig egy dihidroxi-diketon, szerkezetüket 1960-ig azonban tévesen ítélték meg; az öttagú aliciklusos (ciklopentán) gyűrű (κ-végcsoport) helyett nyíltláncú szerkezetet valószínűsítettek.

Szerkezet-meghatározás: Weedon, Entschel, Karrer, ill. Cholnoky, Szabolcs egymástól függetlenül (1960).

A szerkezet pontos meghatározásában döntő szerepet játszottak az akkoriban új spektroszkópai módszerek (IR- és NMR-spektroszkópia). A kapszantinból Oppenauer-oxidáció során kapszanton (monohidroxi-diketon), a kapszorubintól pedig kapszanton

(tetraketon) képződik. Ezen oxidációs termékek IR-spektrumában fellelhető volt a ciklopentanonra jellemző intenzív karbonilsáv. Ennek alapján, valamint több más modellvegyület spektroszkópiai adatait is tekintve, továbbá a vegyületek kémiai reakciói során nyert termékek részletes vizsgálata alapján következtetni lehetett a két fenti karotinoid szerkezetére. Az IR-spektroszkópiai adatok alapján történt szerkezetmeghatározás a Karrer-munkacsoport érdeme, az oxidatív lebontási termékek előállítása és vizsgálata alapján történt szerkezetigazolás pedig a pécsi karotinoid-munkacsoport tagjai, Chohnoky L. és Szabolcs J. nevéhez fűződik.

A 3- és 3'-helyzetű aszimmetriacentrumok abszolút konfigurációjának meghatározása néhány évvel később történt meg Weedon, Szabolcs, Tóth és munkatársaik munkássága révén. (1969).

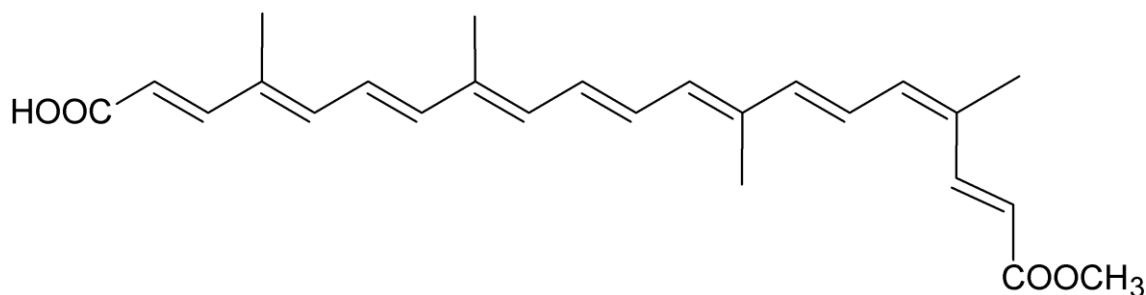
4. Degradált karotinoidok; az A₁- és A₂-vitamin; a látás molekuláris alapja

A degradált karotinoidok (apo-karotinoidok) a karotinoidok poliénláncának excentrikus, illetve centrális oxidatív hasadása révén képződő vegyületek. A lánchasadás a természetben enzimek, a laboratóriumban pedig oxidálószerrek hatására játszódik le.

4.1. Korábban izolált fontosabb degradált karotinoidok

4.1.1. Bixin

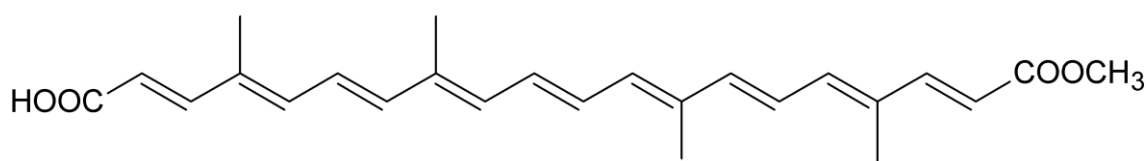
A bixin a *Bixa orellana* pigmentje. Sötétibolya kristályos vegyület; összegképlete: C₂₅H₃₀O₄. Első izolálása: Etti (1878); szerkezet-felderítése: Kuhn és munkatársai (1928-1932) → kvantitatív katalitikus hidrogénezéssel és oxidatív lebontással. Megállapították, hogy a bixin egy α,ω -dikarbonsav-monometilészter. A bixin volt az első természetes forrásból izolált cisz-polién:



4.1. ábra

A bixin szerkezeti képlete

Zechmeister mutatott rá, hogy a bixin cisz-izomer; a megfelelő transz-vegyület a β -bixin, amely a bixin jóddal katalizált fotoizomerizációja során főtermékként képződik (1942-1944).



4.2. ábra

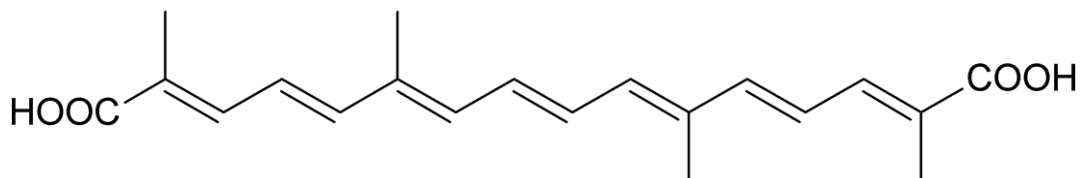
A β -bixin szerkezeti képlete

A bixin és a β -bixin szerkezetét NMR-spektroszkópiával Weedon és munkatársai igazolták (1970).

4.1.2. Krocetin

Krocetin: a sáfrányból (*Crocus sativus*) izolálható kristályos vegyület. Összegképlete: C₂₀H₂₄O₄. A vegyület egy α,ω -dikarbonsav, amely a sáfrányban genciobiózzal képzett észtere, a **krocín** formájában fordul elő.

A krocetin Pt-katalizátor jelenlétében 7 mol H₂ hatására **perhidro-krocetinné** alakul; krómsavval (H₂CrO₄) történő oxidációja 4 mol **ecetsavat** eredményez. Karrer, Kuhn és munkatársaik ezen eredmények alapján következtettek a vegyület alábbi szerkezetére (1931-1932):



4.3. ábra

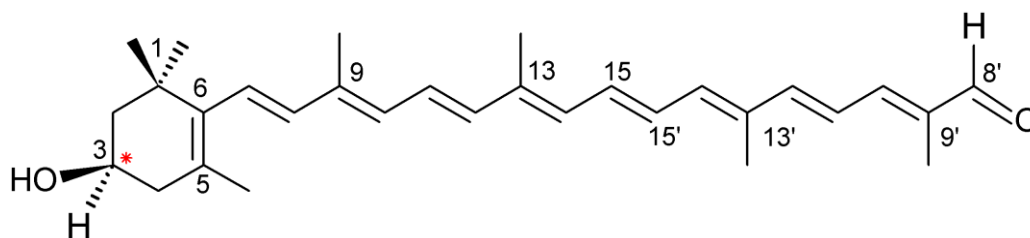
A krocetin szerkezeti képlete

A krocetin, valamint a *cisz*- és *transz* krocetin-dimetilészter biológiai jelentőséggel rendelkeznek a *Chlamydomonas*-algák ivaros szaporodásában. Az algák gamétái ugyanis csak krocetin hatására válnak mozgékonyvá. A hím- és nőnemű gaméták csak krocetin-dimetilészter jelenlétében egyesülnek. A *cisz* : *transz* arány más a hím- és nőnemű gamétákban; a hím- és nőnemű gamétákban a *cisz* : *transz* arány 1 : 3; a nőneműekben 3 : 1.

4.2. Néhány, a pécsi karotinoid-munkacsoport által izolált apokarotinoid

4.2.1. β-citraurin (apo-8'-zeaxantinal)

β-citraurin (apo-8'-zeaxantinal): A vegyületet elsőként pécsi kutatók, Zechmeister és Tuzson izolálták elsőként narancshéjból 1937-ben. A vegyület szerkezetét Karrer és munkatársai igazolták 1937-1938-ban.



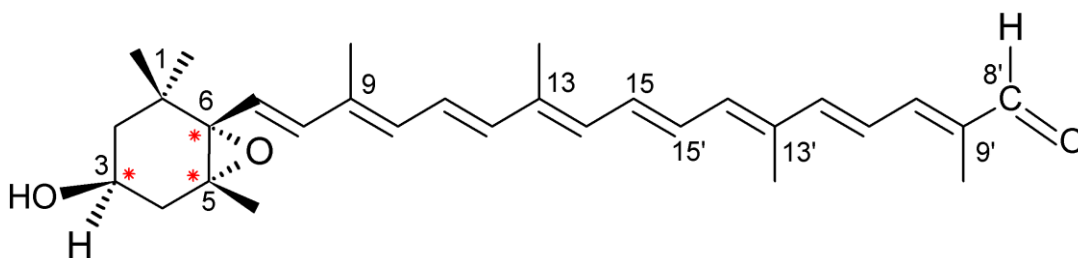
4.4. ábra

A β-citraurin (apo-8'-zeaxantinal) szerkezeti képlete

A vegyület zeaxantin-diacetátból is előállítható kémiletes, alkalikus káliumpermanganáttal történő oxidáció, majd a reakcióelegy hidrolízise révén.

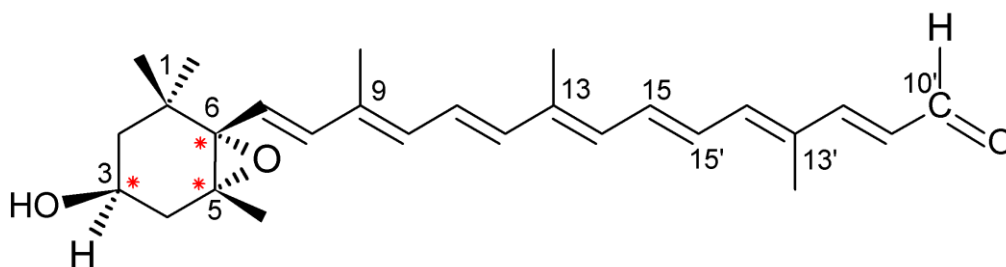
4.2.2. β-citraurin-epoxid (apo-8'-violaxantal), apo-10'-violaxantal és apo-12'-violaxantal

A β-citraurin mellett narancshéjból további három fontosabb epoxi-apokarotinoid izolálható, a **β-citraurin-epoxid (apo-8'-violaxantal)**, az **apo-10'-violaxantal** és az **apo-12'-violaxantal**. A két utóbbi vegyület a violaxantin alkalikus káliumpermanganáttal történő oxidációjának főtermékei (Molnár, Szabolcs, 1980).



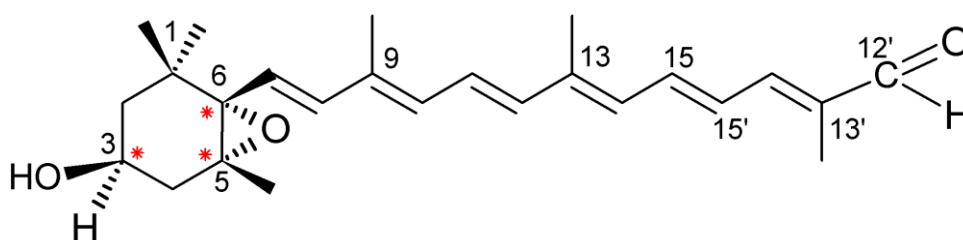
4.5. ábra

A β -citraurin-epoxid (apo-8'-violaxantal) szerkezeti képlete



4.6. ábra

Az apo-10'-violaxantal szerkezeti képlete

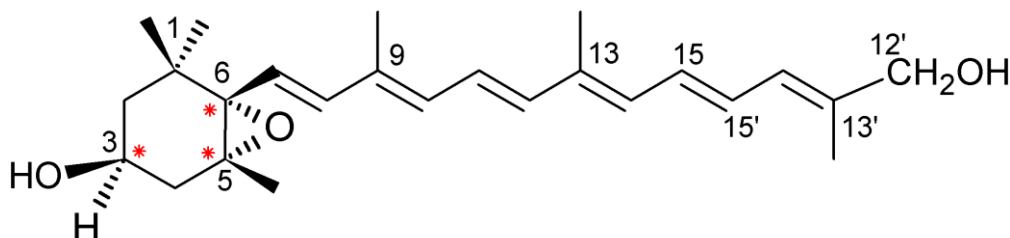


4.7. ábra

Az apo-12'-violaxantal szerkezeti képlete

4.2.3. Apo-12'-violaxantol (perzikaxantin)

Az apo-12'-violaxantal komplex fémhidridekkel (NaBH_4 ; LiAlH_4) történő redukciója a megfelelő primer alkohol, az **apo-12'-violaxantol (perzikaxantin)** képződéséhez vezet, amelyet tiszta kristályos állapotban őszibarackból (*Prunus persica*) is izoláltunk (Molnár, Szaboles, Radics, 1987).

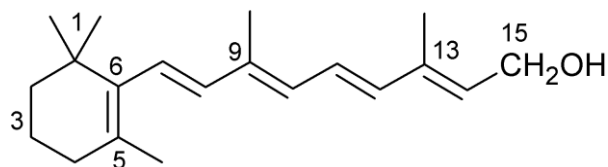


4.8. ábra

Az apo-12'-violaxantol (perzikaxantin) szerkezeti képlete

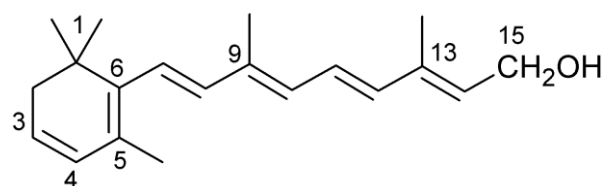
4.3. A₁- és A₂-vitamin

A degradált karotinoidok legfontosabb képviselői az **A₁-vitamin** (retinol; axeroftol; apo-15-β-karotinol) és az **A₂-vitamin** (3,4-dehidro-retinol).



4.9. ábra

Az A₁-vitamin (retinol) szerkezeti képlete



4.10. ábra

Az A₂-vitamin (3,4-dehidro-retinol) szerkezeti képlete

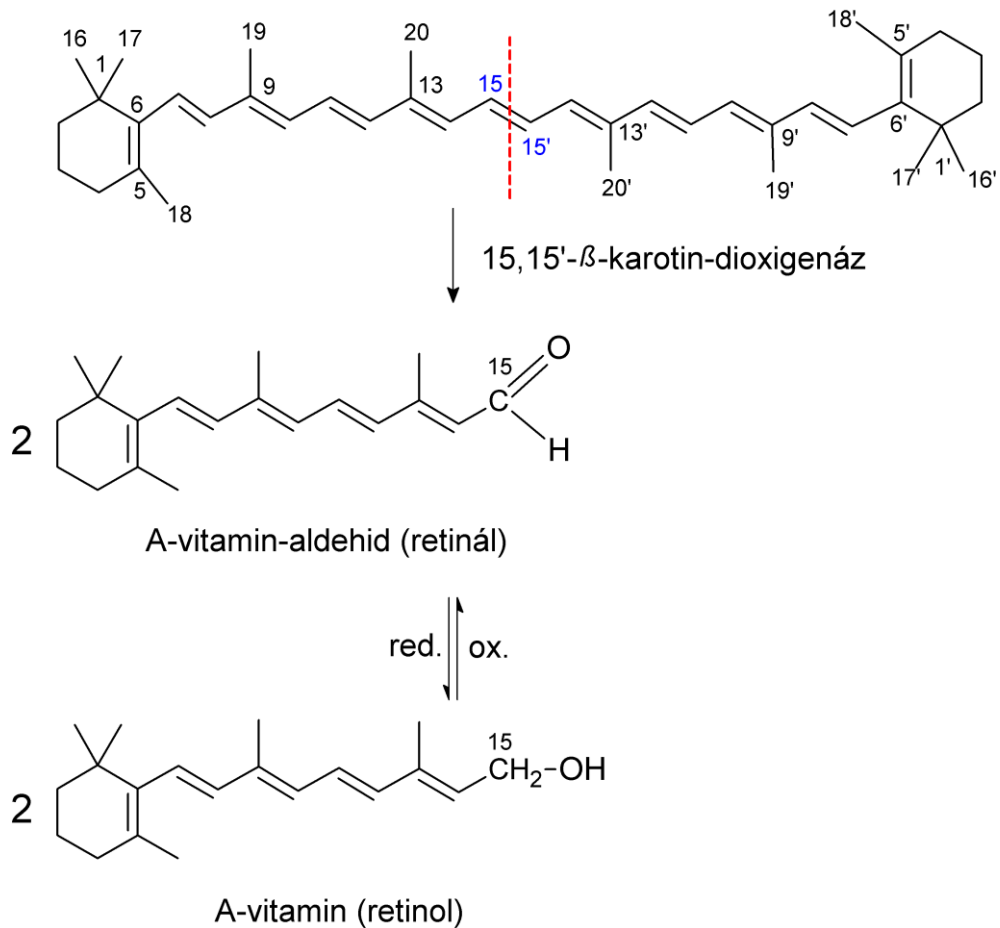
Az A₁-vitamin tengeri halak májából, az A₂-vitamin édesvízi halak májából izolálható. A-vitamin-hiány esetén szürkületi vakság (xeroftalmia) lép fel.

Az A₁-vitamint elsőként Karrer és munkatársai izolálták (1931-1933). Szerkezetét Kuhn, Morris és munkatársaik határozták meg (1937).

A továbbiakban az A₁-vitamint egyszerűen A-vitaminként említjük.

4.3.1. Retinal és retinol

A β-karotint és a szubsztituálatlan β-jonon-gyűrűt tartalmazó karotinoidok a szervezetben A-vitamin-aldehiddé (retinal), majd A-vitaminná (retinol) alakulnak:

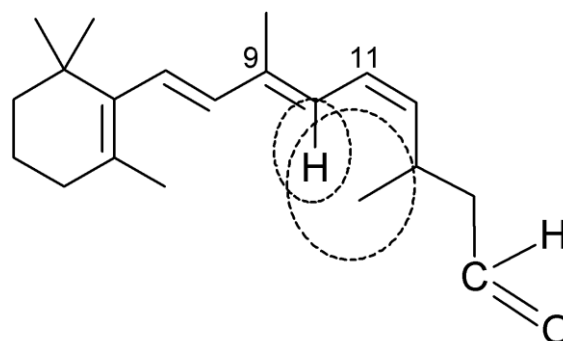


4.11-13.ábra

A-vitamin-aldehyd (retinal) és A-vitamin (retinol) képződése β -karotinból

4.3.2. 11-*cisz*-retinal

A fenti vegyületek fontos szerepet játszanak a **látás élettanában**: A látóbíborban az A-vitamin (retinol) A-vitamin-aldehiddé (retinal) oxidálódik, majd 11-*cisz*-formájában (szterikusan gátolt *cisz*-izomer!) az **opszin** nevű fehérjével **rodopszinná** kapcsolódik.

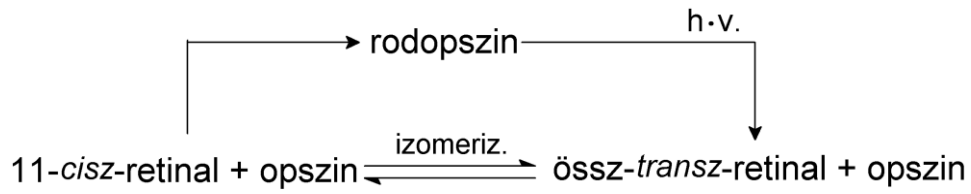


4.14. ábra

A 11-*cisz*-retinal szerkezeti képlete

A szem ideghártyáján az ideg-végződésekben sötétben egy bíborszínű összetett fehérje, a rodopszin (látóbíbor) halmozódik fel. Fényenergia ($\Delta E = h \cdot \nu$) hatására a

rodopszinban kötött **11-*cisz*-retinal** a stabilabb **össz-*transz*-retinallá** izomerizálódik át, s ez rögtön lehasad a rodopszinról. Enzim hatására az össz-*transz*-retinal 11-*cisz*-retinallá izomerizálódik át, amely opszinnal kapcsolódva újra rodopszinná alakulhat (a rodopszin tehát regenerálódik):

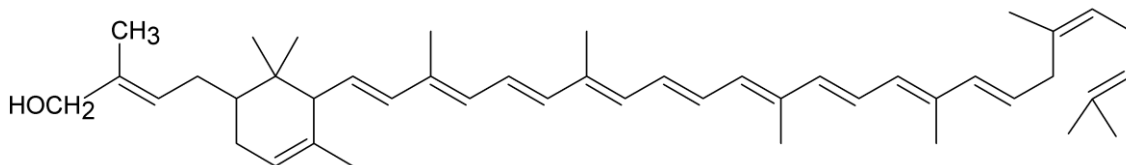


4.15. ábra

A látás folyamatának vázlatos ciklusa

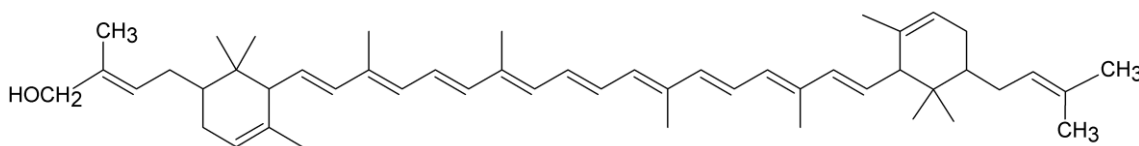
5. Negyvennél több szénatomot tartalmazó karotinoidok; Aromás gyűrűt tartalmazó karotinoidok

Baktériumokban C_{45} - és C_{50} -karotinoidok is előfordulnak. A *Flavobacterium dehydrogenans* egyik fő karotinoidja a 9 izoprénrészből felépülő **nonaprenoxantin** és a 10 izoprén-egységet tartalmazó **dekaprenoxantin**. Izolálásuk, szerkezetigazolásuk: Liaaen-Jensen, Weeks, Weedon (1966-1969).



5.1. ábra

A nonaprenoxantin szerkezeti képlete



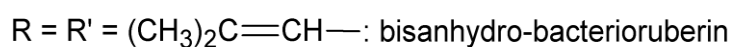
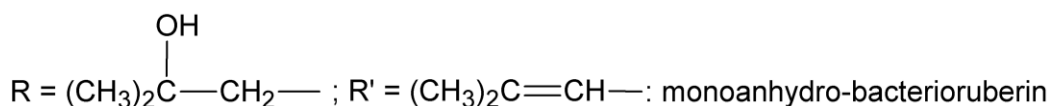
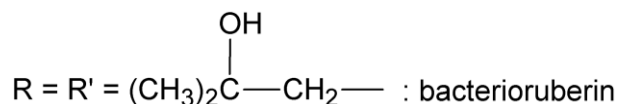
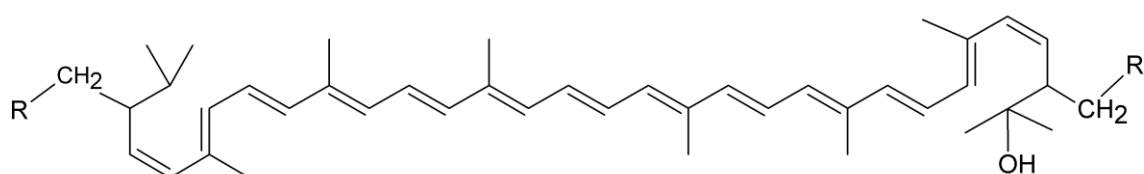
5.2. ábra

A dekaprenoxantin szerkezeti képlete

Az említett vegyületek a baktériumokban szabad állapotban és glikozidjaik formájában egyaránt előfordulnak.

Az 1970-es évek közepéig még további tíz C_{45} - ill. C_{50} -karotinoidot izoláltak baktériumokból; többségüknek a szerkezetét is megállapították.

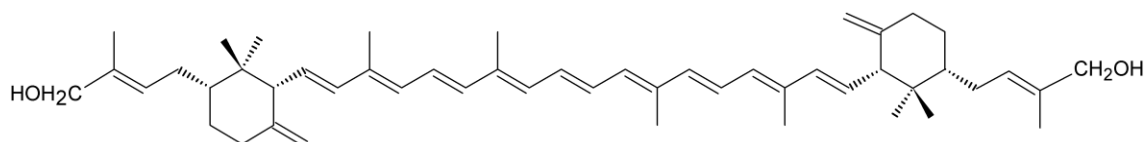
A nyílt szénláncú C_{50} -karotinoidok csoportjába tartozik a négy tercier hidroxilcsoportot tartalmazó **bakterioruberin**, valamint egyszeresen és kétszeresen dehidratált származéka a **monoanhidro-bakterioruberin** és a **biszanhidro-bakterioruberin**. A vegyületeket elsőként a *Halobacterium salinarium* nevű baktériumból izolálta Liaaen-Jensen (1970).



5.3-5. ábra

A bakterioruberin, a monoanhydro- és bisanhydro-bakterioruberin szerkezeti képlete

Exociklusos metilén-csoportokat (γ -végcsoportokat) tartalmazó C₅₀-karotinoid a **szarcinaxantin**, amelyet 1977-ben elsőként Liaaen-Jensen és munkatársai izoláltak a *Micrococcus luteus* (korábbi neve: *Sarcina lutea*) nevű baktériumból. A vegyületet Weeks és munkatársai később (1980) a *Cellulomonas biazotea* nevű baktériumban is megtalálták.



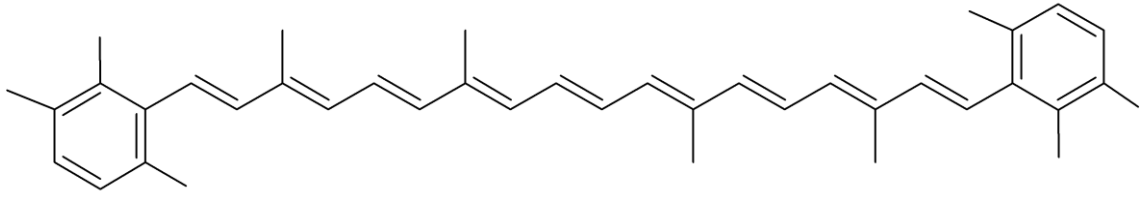
5.6. ábra

A szarcinaxantin szerkezeti képlete

A példaként említett C₄₅- és C₅₀-karotinoidok többségét izolálásukat követően szintetikus úton is előállították; pl. a szarcinaxantint Pfander, Bartels és munkatársaik 1993-ban.

Nem zárható ki, hogy a természetben C₆₀- és C₇₀-karotinoidok is előfordulnak, eddig azonban ilyen vegyületeket nem sikerült izolálni. Szintetikus úton azonban norvég és pakisztáni kutatók (Sliwka, Partali, Zeeshan) az utóbbi néhány évben C₅₀-karotinoid-dialdehideket, C₅₀-, C₆₀-, C₇₀-, C₈₀- β -karotint és -zeaxantint állítottak elő. A C₈₀-zeaxantin az eddig előállított leghosszabb szénláncú polién.

A természetben **aromás gyűrűt (gyűrűket)** tartalmazó C₄₀-karotinoidok is fellelhetők. Egy tengeri szivacs (*Reniera Japonica*) színezéke az **izorenieratin** (C₄₀H₄₈), valamint két további izomerje, amelyek csak az aromás gyűrűkhöz kapcsolódó metilcsoportok helyzetében különböznek. A vegyület és származékainak izolálása, a vegyületek szerkezetigazolása oxidatív lebontással és szintézissel már az 1950-es évek második felében megtörtént; Yamaguchi és munkatársai (1957-1959).

**5.7. ábra**

Az izorenieratin szerkezeti képlete

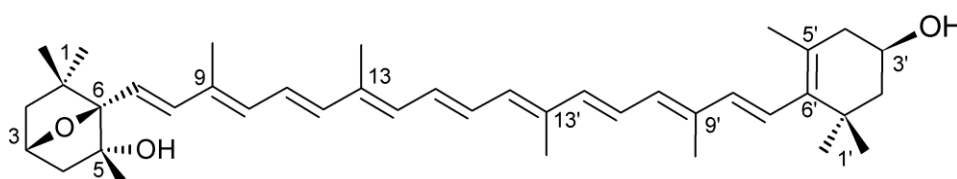
Egy *Streptomyces* faj a vegyület 3-hidroxi- és 3,3'-dihidroxi-származékát is tartalmazza. Ezen fenol-jellegű karotinoidok szerkezetét Arcamone és munkatársai lebontással és szintézissel igazolták (1969-1970).

6. Új végcsoportokat tartalmazó karotinoidok

6.1. 3,6-Epoxi (oxabiciklo)-végcsoportot tartalmazó karotinoidok

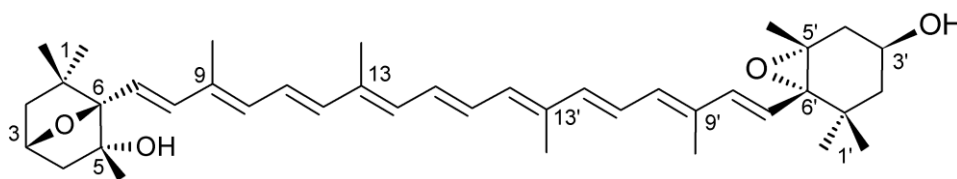
Ilyen típusú karotinoidokat Jensen és munkatársai izoláltak elsőként mélytengeri algákból 1984-ben.

Az 1980-as években egymástól függetlenül a japán T. Matsuno (Kyoto) és munkatársai, valamint pécsi munkacsoportunk izolált 3,6-epoxi-végcsoportot tartalmazó karotinoidokat. A japán kutatók sütőtökből, mi Pécsen pedig – a paprika-karotinoidok bioszintézis-sémájának addig hiányzó láncszemeit vizsgálva – pirosra érő „fekete” paprikából izoláltunk ilyen típusú, akkoriban váratlanul új szerkezetű karotinoidokat.



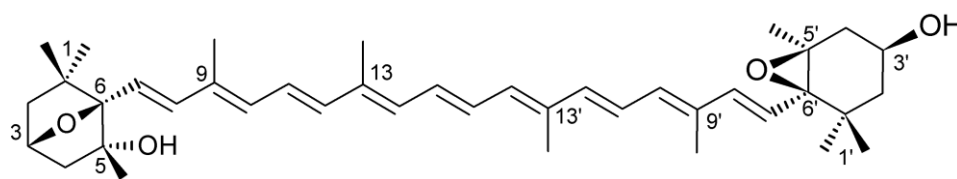
6.1. ábra

A kukurbitaxantin A szerkezeti képlete



6.2. ábra

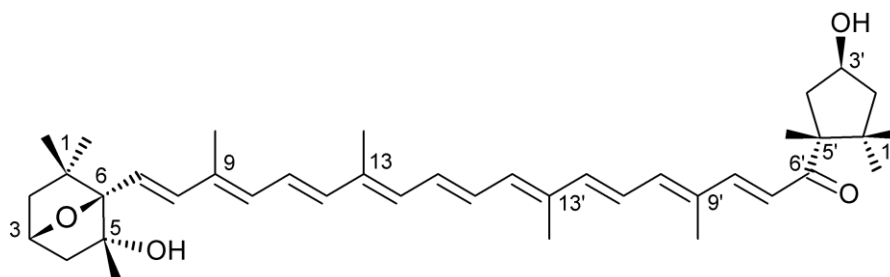
A kukurbitaxantin B szerkezeti képlete



6.3. ábra

A szün-kukurbitaxantin B szerkezeti képlete

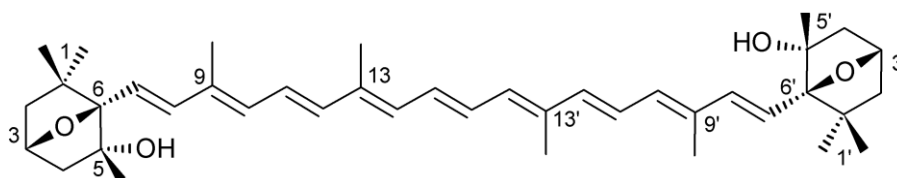
A **kukurbitaxantin A** és **B** sütőtökből, illetve pirosra érő „fekete” paprikából történő izolálását és szerkezet-azonosítását közel egyidőben közöltük a japán kutatókkal 1986-ban, sőt megjegyezzük, hogy a pécsi csoport közleménye (G. Pattenden munkacsoportjával együttműködve; Nottingham, UK) a japán csoportéhoz viszonyítva két héttel korábban jelent meg. A **kukurbitaxantin B**-t, valamint a megfelelő **szün-kukurbitaxantin B**-t szemiszintetikus úton is előállítottuk a kukurbitaxantin ftálmopersavval történt epoxidálásával (C. H. Eugster munkacsoportjával együttműködve; Zürich; 1990-1993), majd elvégeztük teljes szerkezetazonosításukat.



6.4. ábra

A kapszantin-3,6-epoxid szerkezeti képlete

A **kapszantin-3,6-epoxidot** pirosra érő „fekete” paprikából izoláltuk; szerkezetét G. Pattenden (Nottingham, UK) munkacsoportjával történt együttműködés keretében határoztuk meg (1986).

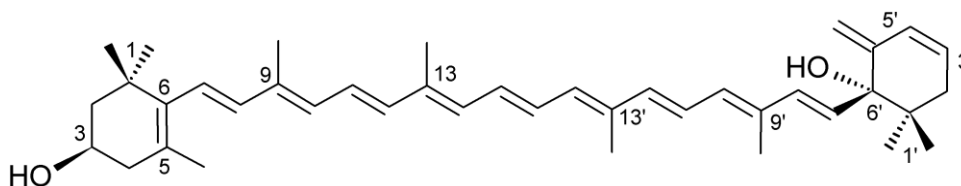


6.5. ábra

A cikloviolaxantin szerkezeti képlete

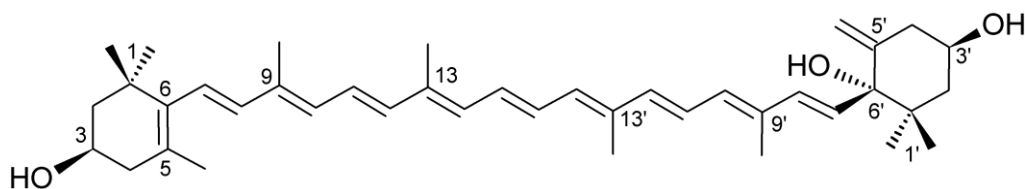
6.2. Exociklusos metilénsoportot (γ -végcsoportot) tartalmazó karotinoidok

Pirosra érő „fekete” paprikából, majd később piros paradicsom-paprikából további új, exociklusos metilénsoportot (γ -végcsoportot) tartalmazó karotinoidokat izoláltunk. A **nigroxantint** 1990-1992-ben izoláltuk; szerkezetét H. Pfander munkacsoportjával (Bern) együttműködve sikerült meghatároznunk 1993-1995-ben. A vegyület hidratált származékának, a **prenigroxantinnak** az izolálása és szerkezetigazolása ugyancsak a berni munkacsoporttal együttműködve történt meg 2000-2001-ben.



6.6. ábra

A nigroxantin szerkezeti képlete

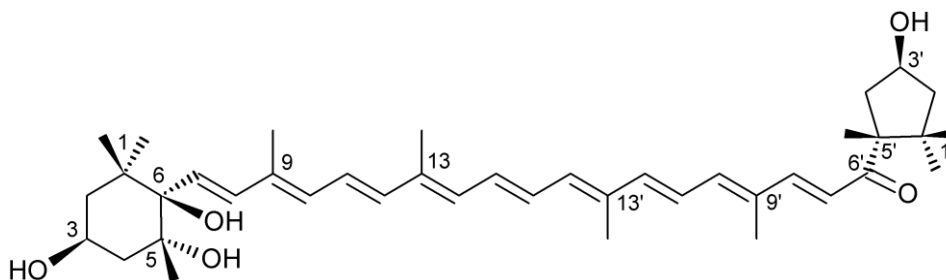


6.7. ábra

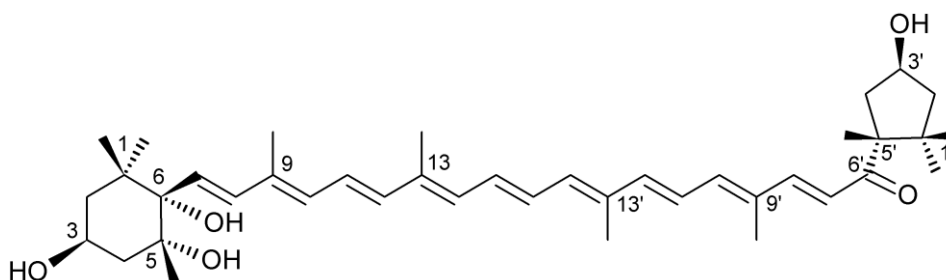
A preniroxanthin szerkezeti képlete

6.3. 3,5,6-Trihidroxi-végcsoportot tartalmazó karotinoidok

Az új végcsoportokat tartalmazó karotinoidok között említhetők a 3,5,6-trihidroxi-végcsoportot tartalmazó vegyületek, amelyek a bioszintézis során a megfelelő 3-hidroxi-5,6-epoxi-végcsoportot tartalmazó karotinoidok hidrolitikus gyűrűfelnyílása révén képződhetnek (ld. 18.-19. oldal). Munkacsoportunk is számos 3,5,6-trihidroxi-végcsoportot tartalmazó karotinoidot izolált természetes forrásból, valamint állított elő *anti*- és *szűn*-3-hidroxi-5,6-epoxi-karotinoidok híg savval katalizált hidrolitikus gyűrűfelnyitásával. Közülük példaként a (3*S*,5*R*,6*R*,3'*S*,5'*R*)-, (3*S*,5*R*,6*S*,3'*S*,5'*R*)- és a (3*S*,5*S*,6*S*,3'*S*,5'*R*)-**kapszokarboxantint** említjük. Az utóbbit kis mennyiségben előforduló (minor) komponensként piros paprikából sikerült izolálnunk. A (3*S*,5*R*,6*R*,3'*S*,5'*R*)- és a (3*S*,5*R*,6*S*,3'*S*,5'*R*)-kapszokarboxantint szemisztetikus úton állítottuk elő *anti*-kapszantin-5,6-epoxid savval katalizált hidrolitikus gyűrűfelnyitásával. A megfelelő *szűn*-kapszantin-5,6-epoxid savval katalizált hidrolitikus gyűrűfelnyílása az irodalmi adatokkal összhangban kizárólag a (3*S*,5*S*,6*R*,3'*S*,5'*R*)-kapszokarboxantin képződéséhez vezetett, amely vegyület a természetben nem fordul elő. Az említett kapszokarboxantinok teljes szerkezetigazolását munkacsoportunk végezte el az 1990-es évek közepén.

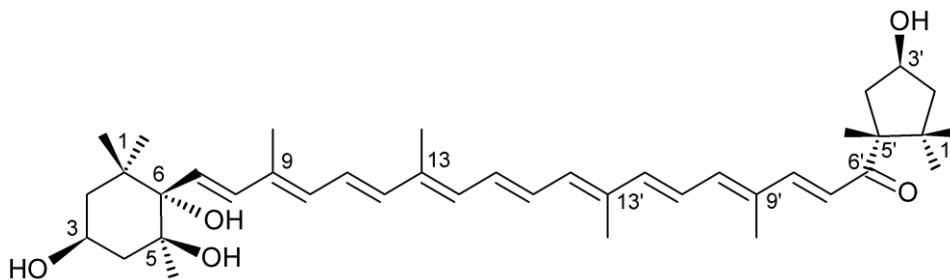


6.8. ábra

A (3*S*,5*R*,6*R*,3'*S*,5'*R*)-kapszokarboxantin (= kapszokarboxantin) szerkezeti képlete

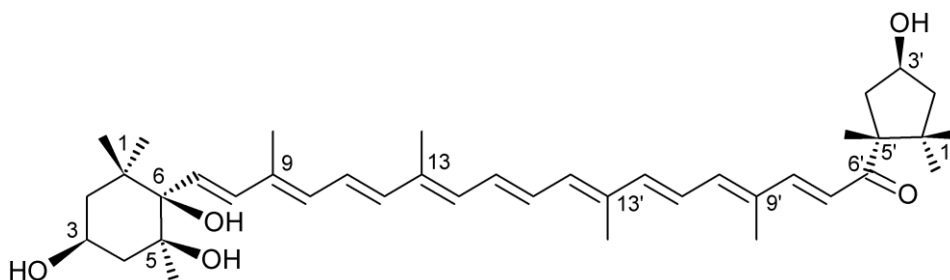
6.9. ábra

A (3*S*,5*R*,6*S*,3'*S*,5'*R*)-kapszokarboxantin (6-epi-kapszokarboxantin) szerkezeti képlete



6.10. ábra

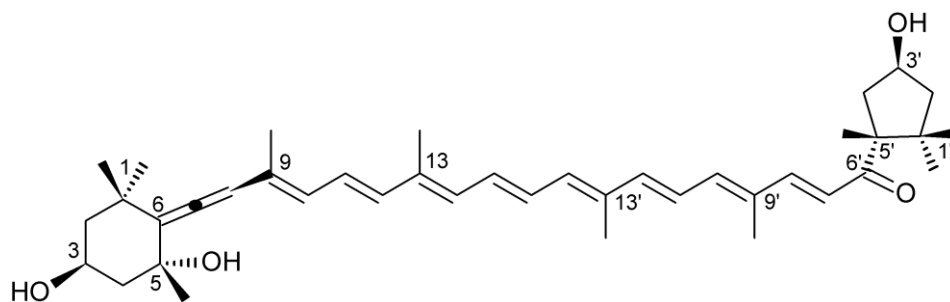
A (3*S*,5*S*,6*S*,3'*S*,5'*R*)-kapszokarboxantin (5,6-diepi-kapszokarboxantin) szerkezeti képlete



6.11. ábra

A (3*S*,5*S*,6*R*,3'*S*,5'*R*)-kapszokarboxantin (5-epi-kapszokarboxantin) szerkezeti képlete

Új karotinoidként izoláltuk az 1990-es évek végén *Asparagus falcatus* L. piros bogyóterméséből a **kapszoneoxantint**, amelynek két végcsoportja már korábban ismert volt, de azt a karotinoidot, amely e két végcsoportot ebben a kombinációban tartalmazza, eddig nem izolálták. A vegyület teljes szerkezetazonosítása is munkacsoportunkban történt meg.



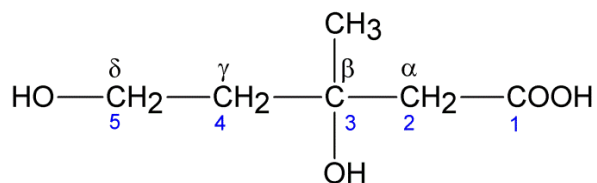
6.12. ábra

A kapszoneoxantin szerkezeti képlete

7. A karotinoidok bioszintézise; biológiai, orvosi jelentőségük

7.1. A karotinoidok bioszintézise

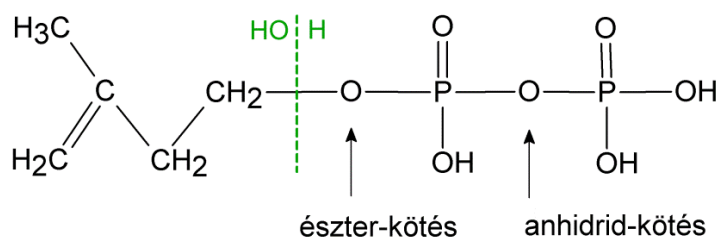
A terpének, karotinoidok bioszintézise a **mevalonsav**ból többszörös foszforilezésével, dekarboxilezéssel és vízvesztéssel képződő **izopentenil-pirofoszfátból** (IPP = aktív izoprén) történik.



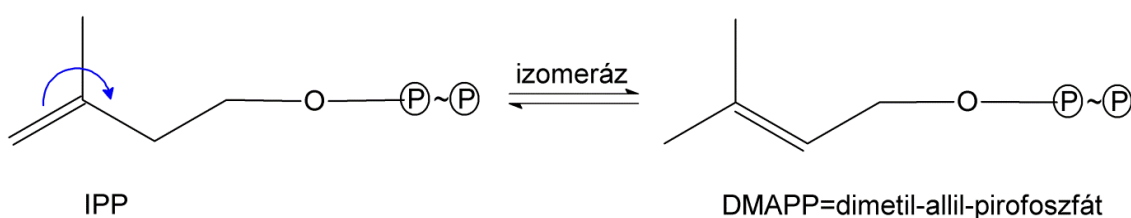
mevalonsav = β, δ -dihidroxi- β -metilvaleriánsav

7.1. ábra

A mevalonsav szerkezeti képlete



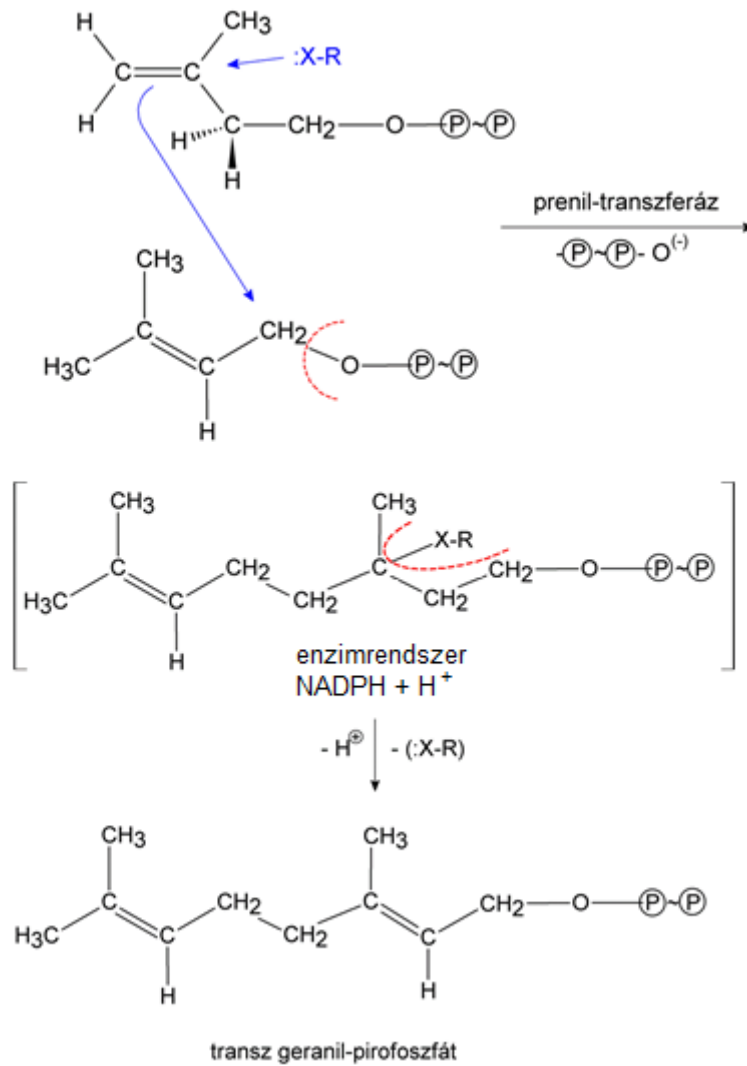
IPP = izopentanol pirofoszforsavval ($\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$) kézett észtere



7.2-4. ábra

Az IPP és a DMAPP szerkezeti képlete

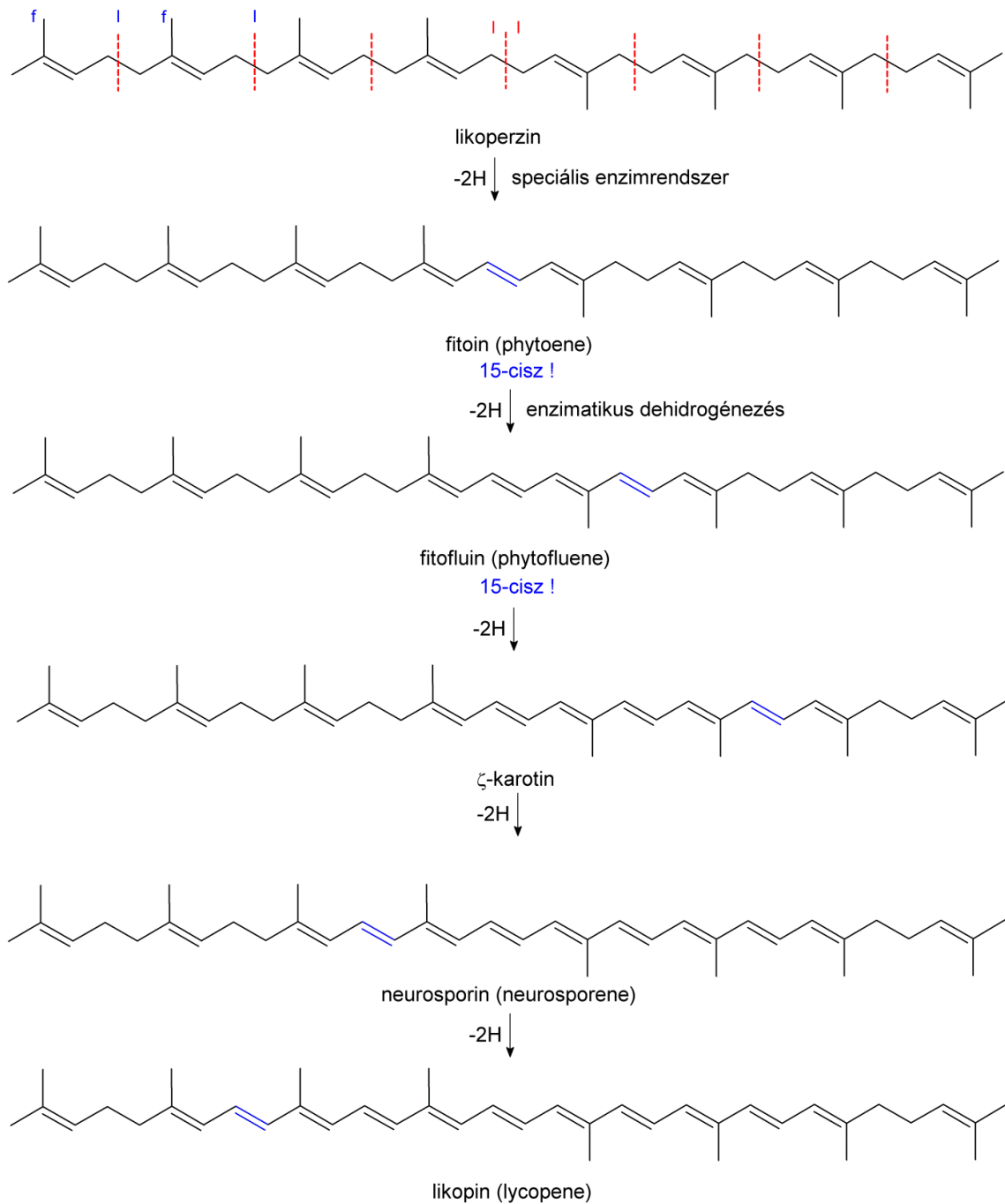
Az első láb-fej izoprénrész-kapcsolódás a prenil-transzferáz enzim hatására az **IPP** és a **DMAPP** közt lejátszódó reakció révén jön létre. A reakció mechanizmusa úgy értelmezhető, hogy az enzim egyik elektrondonor csoportja (:X-R) az IPP $\text{C}_{(2)}$ -szénatomjához kapcsolódik; ez a folyamat a $\text{C}_{(1)}$ -szénatomnak a DMAPP ellen intézett nukleofil támadását váltja ki. Létrejön a két izoprénrész láb-fej típusú kapcsolódása, amelyet protonlehasadás, majd az enzim elektrondonor csoportjának szabaddá válása követ. A reakció sztereoselektíven **transz geranyl-pirofoszfát** képződéséhez vezet (Popják, Cornforth, 1966):



7.5-8. ábra

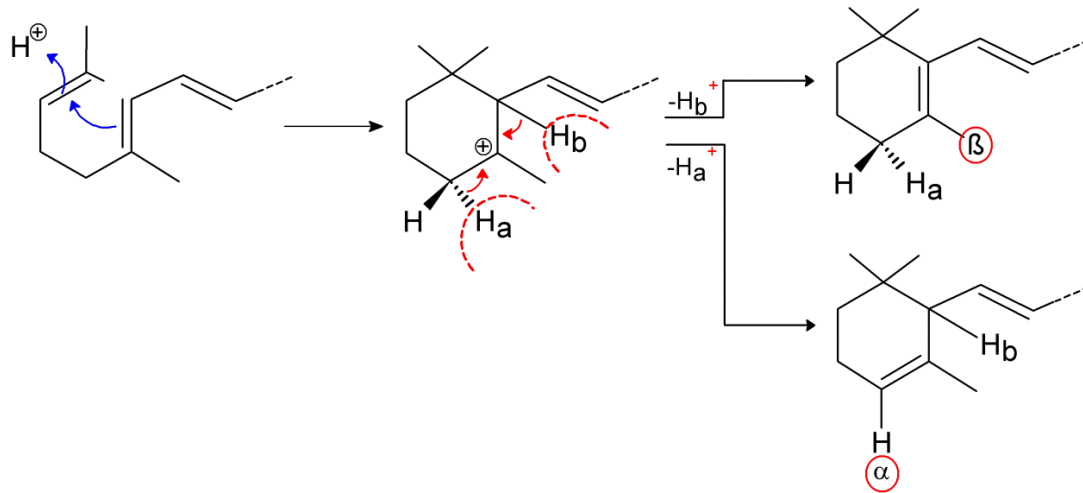
A *transz* geranyl-pirofoszfát képződése

2 össz-transz geranyl-geranyl-pirofoszfát →
likoperzin = 7,8,11,12,15,7',8',11',12',15'-dekahidro-likopin

**7.9-14. ábra**

A likopin képződése geranyl-geranyl-pirofoszfátból

A likopinból a ciklohexenil-végcsoporthat tartalmazó karotinoidok bioszintézise is protonkatalizált mechanizmussal értelmezhető. Az enzim-szubsztrát komplex térszerkezete az átmeneti karbéniumion (karbokation) deprotonálódását, ezáltal a gyűrűben a kettőskötés kialakulásának a helyét szelektíven, vagy az α -, vagy a β -jonon-gyűrűnek (ϵ -, vagy β -végcsoporthat) megfelelően biztosítja.



7.15-18. ábra

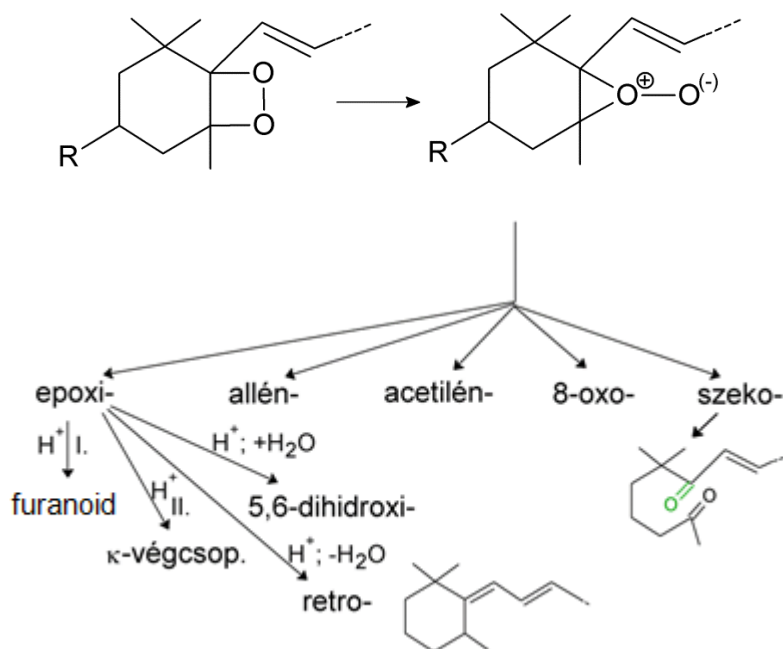
Az α (ϵ)- és a β -végcsoportok képződése

Goodwin és munkatársai kétféle izotópjelzett mevalonsavból kiindulva kimutatták (1965-69), hogy az α - és β -végcsoport egymástól függetlenül képződik a megfelelő nyílt szénláncú prekursorból, azaz egyik gyűrű sem izomerizálódik át a másik gyűrűvé.

Ismervén az α -karotin C_{60} aszimmetriacentrumának konfigurációját ($R!$), a gyűrűzáródás sztereokémiai jellemzőire is következtetni tudtak: \rightarrow a β -jonon-gyűrűvé záródás térszerkezeti feltétele az, hogy a megfelelő enzim székalkatúvá preformálja a láncvéget. Az α -jonon-gyűrűvé (ϵ -végcsoport) záródást viszont olyan enzimnek kell irányítania, amely a láncvéget kádalkatúvá preformálja.

Az oxigéntartalmú karotinoidek hidroxil-csoportjai és epoxid-részletei a bioszintézis utolsó fázisában alakulnak ki. $^{18}O_2$ – izotóppal, valamint „nehéz” vízzel (D_2O) végzett kísérletek eredményei arra utalnak, hogy a hidroxil- és az epoxi-csoportok oxigénatomja nem vízből, hanem molekuláris oxigénből származik (Yamamoto, 1962, 1965).

A molekuláris oxigén alternatív feltételezés szerint gyűrűs peroxidként épül be (Weedon):



7.19-22. ábra

A molekuláris oxigén feltételezett beépülése;
néhány fontos végcsoport bioszintézisének vázlatja

7.2. A karotinoidok biológiai, orvosi, gyógyszerészeti jelentősége (rövid összefoglaló)

7.2.1. Előfordulásuk az emberi szervezetben

Az emberi szervezetben előforduló karotinoidok összes mennyisége: ~ 100-150 mg.

80-85 % a zsírszövetben; 8-12 % a májban; 2-3 % az izomzatban; ~ 1 % a vérszérumban fordul elő.

Az emberi vérszérum fő karotinoidjai: β -karotin (15-30 %), α -karotin, β -kriptoxantin, likopin, lutein, zeaxantin + egyéb xantofillok, fitoin, fitofluin és a felsorolt vegyületek *cis*z (Z)-izomerjei.

Metabolizmus: bél nyálkahártyájában, májban.

A β -karotinból a 15,15'- β -karotin-dioxigenáz enzim hatására a molekula centrális oxidatív hasadása révén 2 mol A-vitamin-aldehid (retinal) keletkezik, amelynek redukciója 2 mol A-vitaminhoz (retinol), oxidációja pedig 2 mol A-vitamin-karbonsavhoz (A-vitamin-sav) vezet.

7.2.2. A karotinoidok biológiai jelentősége növényeknél

Szerepet játszanak a **fotoszintézis** folyamatában, a fényenergia átvételében, átadásában → „antenna-pigmentek”;

Fotoprotektív (fényvédő) hatást fejtenek ki.

7.2.3. A karotinoidok biológiai, orvosi jelentősége az emberi és az állati szervezetekben

- Hiányuk esetén károsodik a fiziológiai teljesítőképesség; hosszantartó hiányuk halálhoz is vezethet.
- Antimutagenikus hatással rendelkeznek.

- Megakadályozzák a metilkolantrénnal vagy röntgensugárzással mesterségesen kiváltott daganatok terjedését.
- Kemoprotektív és kemopreventív ágensként szerepelnek bizonyos rákbetegségek, főként a bőrrák ellen.
- Hatást gyakorolnak az immunrendszerre.
- Citoprotektív (sejtvédő) hatást fejtenek ki. Gátolják a sejtmembrán-károsodást okozó szabad gyökök és a szingulett oxigén ($^1\text{O}_2$: UV-sugárzás hatására képződik; a lazító molekula-orbitáljain elhelyezkedő két párosítatlan elektron ellentétes spin-momentumú) képződését.
- Antioxidánsok, lipidperoxidációs inhibitorok.
- Karotinoid-tartalmú élelmiszerek rendszeres fogyasztásával csökken a rák, különösen a tüdőrák kockázata.
- A szérumkarotinoid-koncentráció az átlagosnál alacsonyabb:
 - dohányosoknál;
 - UV-besugárzásnak tartósan kitett egyéneknél;
 - a nyaki idegek rendellenes működésével kapcsolatos idegrendszeri betegségekben
 - szenvedőknél;
 - a placenta leszakadásával kapcsolatos nőgyógyászati betegségekben szenvedőknél;
 - szürkehályog esetén;
 - sarlósejtes vérszegénység esetén;
 - koraérett gyermekeknél.

7.3. A karotinoidek biológiai hatásai, orvosi, gyógyszerészeti jelentőségük (részletes összefoglaló)

N. I. Krinsky és E. Johnson „Carotenoids actions and their relation to health and disease” c. dolgozata (Molecular Aspects of Medicine 26, 459-516, 2005) alapján.

Epidemiológiai vizsgálatok eredményei bizonyítják, hogy a karotinoidekban gazdag zöldségfélék és gyümölcsök fogyasztása előnyös, mert a karotinoidek számos betegség, pl. különböző **rák- és szembetegségek** kialakulásának kockázatát csökkentik.

Eddig főként a β -karotin, a likopin, a lutein és a zeaxantin biológiai hatását vizsgálták.

β -karotin forrás: sárgarépa; zöldségfélék; gyümölcsök (brokkoli, zöldborsó, sütőtök, papaya, mangó, kajszi- és őszibarack).

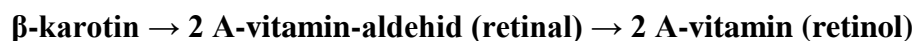
Likopin-forrás: paradicsom, görögdinnye.

Lutein-forrás: zöldségfélék, bársonyvirág; gyermekláncfű virág; kanadai aranyvessző virágzata; napraforgó, csicsóka, érdeslevelű napraforgó, mocsári gólyahír virágja.

Zeaxantin-forrás: kukorica, Physalis fajok termése (pl. *Physalis alkekengi*), *Lycium halimifolium* (ördögcérna, sem fű sem fa) termése; ez utóbbi különösen nagy mennyiségben tartalmaz zeaxantint (> 90%).

Jótékony tulajdonságaik elsősorban **antioxidáns hatásuknak** tulajdoníthatók.

Közismert, hogy a β -karotin a poliénlánc centrális jellegű **oxidatív hasadása** (β -karotin-dioxigenáz) során **A-vitamin-aldehiddé** (retinal), amely redukció révén az élő szervezetben **A-vitaminná** (retinol) alakul:



A lutein és a zeaxantin védőhatást fejt ki bizonyos **szembetegségek**, pl. az **időskori makula (sárga folt)-degeneráció** és a **szürkehályog** ellen, mert ezen karotinoidok elnyelik a szembe érkező káros ultraibolya sugarakat. Az említett karotinoidok főként a különböző zöldségfélékben és gyümölcsökben fordulnak elő; a likopin pedig a paradicsomban és a belőle készített termékekben.

Megemlítendő, hogy a tojás sárgája is fontos lutein- és zeaxantin-forrás.

Ugyanakkor kimutatták, hogy a β -karotin nagy dózisban történő adagolása dohányosok és azbeszttel dolgozók esetében kedvezőtlen hatást fejt ki.

Összességében mégis megállapítható, hogy a zöldségfélékben és gyümölcsökben gazdag étrend számos betegség megelőzése érdekében előnyös.

Napjainkban már több mint 700 természetben előforduló karotinoid szerkezetét ismerjük (Carotenoids Handbook, Eds.: G. Britton, S. Liaaen-Jensen, H. Pfander, Birkhäuser Verlag, Basel-Boston-Berlin, 2004).

Közülük csupán mintegy két tucat fordul elő az emberi vérben és a többi szövetben. Meg kell említenünk a karotinoidok *cisz-transz* (Z/E)-izomerizációját, számos *cisz* (Z)-izomer és a különböző oxidációs termékek előfordulását is.

Egyértelmű, hogy ezen izomerizáció rendkívül jelentős szerepet játszik a látás folyamatában, de egyéb humán-biológiai szerepe még nem teljesen tisztázott.

A β -karotin és a likopin szénhidrogének, a lutein és a zeaxantin oxigéntartalmú (OH-csoportokat tartalmazó) karotinoidok, xantofillek. A karotinoid-szénhidrogének a keringés folyamatában főként a kis sűrűségű lipoproteinekben (low-density lipoproteins; LDL) lokalizálódnak, a xantofillek viszont megoszlanak a kis- és a nagy sűrűségű lipoproteinek (high-density lipoproteins; HDL) között. A karotinoidok **védőhatása** elsősorban **antioxidáns aktivitásuknak** tulajdonítható, azonban a védőhatás során egyéb mechanizmusok is érvényesülnek.

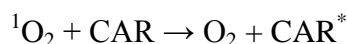
A lutein és a zeaxantin abszorberálják a káros ultraibolya sugárzást, emellett szerepet játszanak az időskori makula-degeneráció és a hályog létrejöttének megelőzésében.

7.3.1. Antioxidáns- és prooxidáns-aktivitás

A karotinoidok megakadályozzák a lipidek oxidációját és antioxidáns hatást fejtenek ki a plazmában.

A karotinoidok megakadályozzák a lipidek oxidációját és antioxidáns hatást fejtenek ki a plazmában.

Kioltják, inaktíválják a gerjesztett állapotú, **szinglet oxigént** [a jelenség az alapja a karotinoidok fotoprotektív (fényvédő) hatása megértésének is]:



A triplett (gerjesztett) állapotú karotinoid visszaalakul alapállapotú karotinoiddá, miközben a felvett energiát az oldószer-rendszerrel történő rotációs és vibrációs kölcsönhatások következtében leadja:



A fenti folyamatokban a karotinoidok katalizátorként működnek, miközben inaktíválják a rendkívül veszélyes és reaktív, gerjesztett állapotú szinglet oxigénmolekulákat.

A karotinoidok antioxidáns hatást fejtenek ki a liposzómákban. Elsősorban a hidroxil-csoportokat tartalmazó karotinoidok védőhatást fejtenek ki **fotooxidációs** és

gyökök által iniciált **peroxidációs** folyamatokkal szemben. A zeaxantin pl. képes reagálni a peroxi-salétromos-savval (H-O-O-N=O; peroxinitrit) a liposzómákban, védőhatást gyakorolva azokra. Ezen megfigyelés alapján feltételezhető, hogy a zeaxantin megvédi a retina sárga foltjának (makula) környezetét a peroxinitrit által okozott támadástól.

Kimutatták a karotinoidok, az α -tokoferol és a C-vitamin (aszorbinsav) keverékének antioxidáns hatását *in vitro* és *ex vivo* és *in vitro* rendszerekben.

7.3.2. Karotinoidok reakciói gyökökkel

Közismert, hogy a karotinoidok elvesztik színüket („bleaching”), ha gyökökkel vagy oxidáló ágensekkel lépnek kölcsönhatásba. Ezen folyamat során vagy a poliénlánc centrális, ill. excentrikus oxidatív hasadásával vagy a reakciópartnerek kettős kötés(ek)re történő addíciójával kell számolnunk. A poliénlánc oxidatív hasadásakor vagy karbonil-vegyületek (apo-karotinoidok: aldehidek, ketonok) vagy epoxidok képződnek. Kimutattak egy különleges szerkezetű addíciós terméket is, a 4-nitro- β -karotint, mely akkor képződik, ha a β -karotin NO₂-tartalmú füsttel lép kölcsönhatásba.

A karotinoidok a különféle gyökökkel háromféle lehetséges mechanizmus szerint reagálnak:

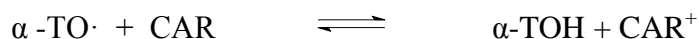
- | | | |
|--|---------|-------------------------------------|
| (1) Gyökök addíciója karotinoidokra: | CAR + R | → R-CAR· |
| (2) Gyökökre történő elektronátvitel: | CAR + R | → CAR ⁺ + R ⁻ |
| (3) Allil-típusú (helyzetű) hidrogénelvonás: | CAR + R | → CAR· + RH |

A lipid-peroxil-gyökök (R-O-O·) a poliénlánc bármelyik szénatomjára addicionálódhatnak, amely folyamat során stabil, szénatomon centrált, rezonancia-határszerkezetekkel jellemezhető gyökök (ROO-CAR·) képződnek. Mivel ezek a gyökök meglehetősen stabilak, megbolygatják a lipid-peroxidáció kezdő lépését, magyarázva a karotinoidok oldatban történő antioxidáns hatásának sokféle lehetőségét.

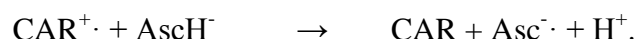


Az elektronátviteli (elektrontranszfer) reakciók során képződő karotinoid-kation-gyökök (gyök-kationok) CAR⁺ különleges spektroszkópai módszerekkel (ENDOR, HYSCORE, LFP) vizsgálhatók. Ezen gyök-kationok (kation-gyökök) fontos szerepet játszanak a II sz. fotorendszer működésében (fotoprotektív hatás).

Elektron-transzfer reakció játszódik le az E-vitamin-gyök = α -tokoferol-gyök és a karotinoidok között (Mortensen, Skibsted, 1996), mely egyensúlyra vezető folyamat:



Truscott és munkacsoportja megfigyelte, hogy elektron-transzfer reakció játszódik le a karotinoidok és a C-vitamin (aszorbinsav) között is (2001):



A karotinoidok hatást gyakorolnak a sejtekben lejátszódó folyamatokra:

- növekedést-gátló hatás
- antimutagenikus hatás
- genotoxicitásra gyakorolt hatás
- rosszindulatú transzformációkra gyakorolt hatás

- e.) sejtek közötti kommunikációra gyakorolt hatás
 f.) egyéb hatások; pl. apokarotinoidok képesek xenobiotikus metabolizáló enzimek létrehozására (Tang, Stahl, Siess).

7.3.3. A karotinoidok és a rák

Számos epidemiológiai vizsgálati eredmény arra utal, hogy azon embereknél, akik nagyobb mennyiségben fogyasztanak karotinoid-tartalmú zöldségfélét és gyümölcsöt, bizonyos rákbetegségek, elsősorban a tüdő- és gyomorrák kockázata csökken (Block, 1992; Ziegler, 1996). A karotinoidok tehát kemopreventív ágensekként viselkednek. Rákmegelőző hatásuk különféle mechanizmusokkal magyarázható. Az A-provitamin-hatással rendelkező karotinoidok hatást gyakorolnak a sejtosztódásra (sejtproliferációra). Antioxidáns funkciójuk következtében megelőzhetik a sejtekben levő DNS- és más molekulák szabad-gyökök által indukált károsodását.

7.3.3.1. A β -karotin rákellenes hatása

A vonatkozó vizsgálatok több mint 70%-a megerősítette, hogy a β -karotin csökkenti a mellrák és a tüdőrák kockázatát.

CaroCare^R: természetes β -karotint tartalmazó táplálékkiegészítő → DSM Nutritional Products, Basel (a Hoffmann-La Roche cég jogutóda).

7.3.3.2. A likopin rákellenes hatása

Már 1979-ben kimutatták, hogy likopin-gazdag étrend (hetenként nagyobb mennyiségű paradicsom fogyasztása) esetén csökken a **nyelőcső-, gyomor- és hasnyálmirigy-rák** kockázata. A likopinban gazdag étrend és a mellrák kockázata között nem találtak összefüggést, ugyanakkor megjegyzendő, hogy a mell zsírszövetében mérhető likopin-koncentráció és a mellrák kockázata között reciprok összefüggés áll fenn.

A paradicsom rendszeres (hetenként legalább 4 vagy több alkalommal történő) fogyasztása szignifikánsan csökkenti a **prosztatatarák** kockázatát. A legkifejezettebb hatás a sűrített paradicsom, a legkisebb a paradicsom-italok fogyasztása esetén mérhető. A prosztatában 1996-ban a likopinnak mintegy 14-18 *cisz*-izomerjét sikerült kimutatni; a *cisz*-izomerek az össz-likopin-tartalomnak mintegy 80 %-át alkotják. Ugyanakkor a likopin *cisz*-izomerjeinek a mennyisége a vérben az össz-likopin-tartalomnak ~50%-a, táplálékainkban pedig mindössze 5-10%-a. Mivel a *cisz*-izomerek térszerkezete különbözik a megfelelő össz-*transz* karotinoidok térszerkezetétől, így metabolizmusuk is eltérő.

A likopin kemopreventív hatásának pontos mechanizmusa még tisztázásra vár.

Likopintartalmú táplálékkiegészítők:

a.) Szintetikus likopint tartalmaz: LycoVit → BASF AG, Németország.

Likopintartalma: 11,45%, ennek 77%-a össz-*transz*-likopin, 23%-a különböző *cisz*-likopin-izomer keveréke.

b.) Természetes, paradicsom-eredetű likopint tartalmaz:

Lyc-O-MatoTM → LycoRed Natural Products Industries Ltd., Israel.

7.3.4. Karotinoidok és a szív koszorúér-rendszer betegségei

A karotinoidok antioxidáns hatásuk következtében fejtenek ki védőhatást a koszorúér-rendszer-betegségek ellen. Ezen betegségek fő előidézője ugyanis a kis sűrűségű lipoproteinek (low-density lipoproteins; LDL) oxidációja. Az LDL oxidációja ugyanis az endotélium sejteinek atheroszklerotikus károsodását eredményezi. Az a tény, hogy a keringés folyamatában az LDL a β -karotin és a likopin fő szállítója, továbbá ezen

karotinoidok reagálni képesek a peroxi-gyökökkel és képesek hatástalanítani a szinglet oxigént, alátámasztja az említett hipotézist. Az 1996-ban végzett epidemiológiai vizsgálatok eredményei megerősítették (Mayne), hogy a karotinoidokban és antioxidáns vitaminokban gazdag étrend csökkenti a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának kockázatát. Karotinoidokat mutattak ki ugyanis a lipidekben gazdag atheroszklerotikus plakkokban, bár azok likopin-koncentrációja alacsony volt. A szérumkarotinoid-koncentráció és a szívizom-infarktusz kockázata között nem mutattak ki összefüggést. Három kísérlet eredménye egybehangzóan igazolta a kardiovaszkuláris betegségek és a szérumkarotinoid-koncentráció közötti fordított összefüggést, dohányosok esetében azonban három kísérlet közül csak egy esetben volt igazolható ezen összefüggés.

7.3.5. Karotinoidok és a szembetegségek

A lutein és a zeaxantin védőhatást fejtenek ki bizonyos szembetegségek esetén. A retinában és a szemlencsében kizárólag a lutein és a zeaxantin, valamint ezen karotinoidok metabolitjai fordulnak elő (Krinsky, Snodderly, 1995; Bernstein és munkatársai, 2001; Yeum és munkatársai, 1995).

7.3.5.1. Az időskori makula-degeneráció (Age-related Macular Degeneration; AMD)

A lutein és a zeaxantin a retinában a sárga folton (macula lutea) koncentrálnak. A sárga folt környezete (fovea) felelős a látásélességünkért és az tartalmazza a legtöbb fotoreceptort. A retina széle körül a zeaxantin koncentrációja rohamosan, a lutein koncentrációja pedig fokozatosan csökken (Bone, Handelman, 1988, 1997). A retina és környezete fény által iniciált károsodását megelőzendő a lutein és a zeaxantin védelmet nyújtanak az időskori makula-degenerációval szemben.

A lutein és a zeaxantin védőhatását kétféleképpen magyarázzák.

- a.) Az egyik hipotézis szerint ezen színanyagok megszűrik, abszorbeálják a fotoreceptorokat legjobban károsító kék fényt (Ham, 1983, 1984).
- b.) A másik hipotézis alapja az a tény, hogy ezen karotinoidok antioxidánsként határt szabnak a szövetekben fellépő oxidatív stressz-hatásoknak (Schalch, 1992; Khachik és munkatársai, 1997).

Kimutatták, hogy a retina fény által történő károsodása következtében szabadgyökök képződnek, amelyek a membránok lipidjeinek peroxidációját eredményezik (Ham, 1983, 1984). Ezen szabadgyököket képesek hatástalanítani a karotinoidok, mint antioxidánsok (Schalch, 1992; Krinsky, 2001).

Humán vizsgálatok eredményei bizonyították, hogy a karotinoidokban gazdag étrend ezen színanyagoknak a retinában történő felhalmozódásához vezet, amely a degeneráció elleni védelmet szolgálja.

Hammomd és munkatársai (1997) 11 személlyel végeztek vizsgálatokat, akik a szokásos étrendjük mellett 15 héten keresztül naponta még 60g spenótot (lutein-tartalma 11mg; zeaxantin-tartalma 0,3mg) is fogyasztottak. 8 személynél kimutatták a szérumkarotinoid-szint és a sárga folt karotinoid-tartalmának növekedését egyaránt, két személynél jelentősen nőtt a szérumkarotinoid-szint, de nem változott a sárga folt karotinoid-tartalma, egy személy esetében mind a szérumkarotinoid-szint, mind a sárga folt karotinoid-tartalma változatlan maradt. Az említett kísérlethez hasonlóan Landrum és munkatársai (1997) arra az eredményre jutottak, hogy az étrend 30 mg/nap luteinnel 140 napon át történő kiegészítése mind a szérumkarotinoid-koncentrációnak, mind a sárga folt lutein-tartalmának növekedéséhez vezetett.

Az emberi szemlencsében is a lutein és a zeaxantin jelenléte mutatható ki. Az 1990-es évek végén végzett vizsgálatok eredményei egyértelműen bizonyították, hogy ezen karotinoidok bevitele jelentős szerepet játszik a hályog megelőzésében is.

7.3.5.2. Zeaxantin- és lutein-tartalmú táplálékkiegészítők

- OptisharpTM: → DSM Nutritional Products, Basel; elsősorban zeaxantint tartalmaz, de utal a luteinnel történő kombináció jelentőségére;
- Béres Egészségtár Szemerő Lutein Forte: → Béres Gyógyszertár Zrt.; www.beres.hu;
- Optic Guard Formula: étrendkiegészítő tabletták;
- Lutein Plusz: étrendkiegészítő kapszula; www.pharmaphorte.hu;
- Lutein Plusz Extra: étrendkiegészítő kapszula; www.enpatikam.hu;

7.3.6. A karotinoidok és egyéb betegségek

Az 1990-es évek közepén kimutatták (Coodley, Periquet és munkatársaik, 1995), hogy **HIV-fertőzött** nők esetében a likopin, az α -karotin és a β -karotin koncentrációja a vérérszékben alacsonyabb az egészségesekhez viszonyítva, amely arra utal, hogy a HIV-fertőzöttek szervezetében is káros oxidatív folyamatok játszódnak le. Az említett összefüggés tisztázása további vizsgálatokat igényel.

7.3.7. A karotinoidok szerepe a biológiai membránok felépítésében

A karotinoidok képesek beépülni a biológiai membránokba, mivel molekulájuk mérete szinte azonos a ketős rétegű membránok méretével → a szegecsekhez hasonlóan tartják össze a biológiai membránokat (Pashkow és munkatársai, 2008).

Az **össz-transz karotinoidok stabilizáló hatást** fejtenek ki a membránokra, megkönnyítik az elektronok mozgását a membránon belül, képesek elektronok felvételére és leadására egyaránt. **Ioncsatorna-blokkoló** hatást is kifejtenek, ezáltal gátolhatják bizonyos ionok, molekulák bejutását a sejtekbe, amely pl. lehetővé teszi, hogy **terápiás szerekként** nyerjenek alkalmazást **kardiovaszkuláris oxidatív stressz** és a vele kapcsolatos **gyulladásos folyamatok** megakadályozásában.

A karotinoidok **cisz-izomerjei** is képesek beépülni a biológiai membránokba. A *cisz*-izomerek a membránok **flexibilitását** biztosítják.

Irodalomjegyzék a karotinoidokkal kapcsolatos fejezetek részletes kidolgozásához

1. P. Karrer, E. Jucker: Carotinoide, Birkhäuser Verlag, Basel, 1948.
2. L. Zechmeister und L. v. Cholnoky: Die chromatographische Adsorptionsanalyse, Springer Verlag, Berlin, 1938.
3. L. Zechmeister: *Cis – Trans* Isomeric Carotenoids, Vitamins A and Arylpolyenes, Springer Verlag, Wien, 1962.
4. O. Isler (Ed.): Carotenoids, Birkhäuser Verlag, Basel, 1971.
5. Molnár Péter: 5,6- és 5,8-karotinoid-epoxidok oxidációja alkalikus kálium-permanganáttal, Egyetemi doktori értekezés, Pécs, 1975.
6. B. C. L. Weedon (Ed.): Carotenoids – 4, Pergamon Press, Oxford – New York – Toronto – Sydney – Paris – Frankfurt, 1976.
7. J. Szabolcs: Some Studies on the Stereochemistry of Carotenoids, Pure Appl. Chem. 47, 147-159 (1976).
8. Bruckner Győző: Szerves Kémia II-2. kötet; 47. Carotinoidok, 1416-1464. old., Tankönyvkiadó, Budapest, 1981.
9. O. Straub (Ed.): Key to Carotenoids, Birkhäuser Verlag, Basel – Boston – Berlin, 1987.
10. H. Pfander, M. Gerspacher, M. Rychener, R. Schwabe (Eds.): Key to Carotenoids, 2nd enlarged and revised edition, Birkhäuser Verlag, Basel – Boston – Berlin, 1989.
11. N. I. Krinsky, M. M. Mathews-Roth, R. F. Taylor (Eds.): Carotenoids, Chemistry and Biology, Plenum Press, New York – London, 1989.
12. Molnár Péter: Mono- és di-*cis* karotinoidok konfigurációjának meghatározása, új karotinoidok izolálása, a (*Z/E*)-izomerizáció kinetikája, Kandidátusi értekezés, Pécs, 1989.
13. G. Britton, S. Liaaen-Jensen, H. Pfander (Eds.): Carotenoids Vol. 1A: Isolation and Analysis, Birkhäuser Verlag, Basel – Boston – Berlin, 1995.
14. G. Britton, S. Liaaen-Jensen, H. Pfander (Eds.): Carotenoids Vol. 1B: Spectroscopy, Birkhäuser Verlag, Basel – Boston – Berlin, 1995.
15. H. A. Franck, A. J. Young, G. Britton, R. J. Cogdell (Eds.): Advances in Photosynthesis, Kluwer Academic Publishing, 1999.
16. Deli József: Paprikakarotinoidok vizsgálata: Analízis, izolálás, szerkezetazonosítás, Akadémiai Doktori Értekezés, Pécs, 2001.
17. J. Deli, P. Molnár: Paprika Carotenoids: Analysis, Isolation, Structure Elucidation, Current Organic Chemistry, 6, 1197-1219 (2002).
18. G. Britton, S. Liaaen-Jensen, H. Pfander (Eds.): Carotenoids – Handbook, Birkhäuser Verlag, Basel – Boston – Berlin, 2004.

19. Molnár Péter: A karotinoidok poliénláncának (*E/Z*)-izomériája; növénybiokémiai vizsgálatok; karotinoid-izomerek előfordulása, izolálása, azonosítása. Akadémiai Doktori Értekezés, Pécs, 2004.
20. N. I. Krinsky, S. T. Mayne, H. Siess (Eds.): Carotenoids in Health and Disease. Marcel Dekker, Inc., New York, 2004.
21. P. Molnár, M. Kawase, N. Motohashi: Isolation, Crystallization and Handling of Carotenoids, (*E/Z*)-Isomerization of Carotenoids, Ch. 6, in Functional Polyphenols and Carotenoids with Antioxidative Action (Ed. N. Motohashi), pp.111-131, Research Signpost, Trivandrum, Kerala, India, 2005. Könyvfejezet.
22. N. I. Krinsky, E. J. Johnson: Carotenoid actions and their relation to health and disease (Review), Molecular Aspects of Medicine 26,459-516 (2005).
23. U. Obermüller-Jevic, K. Krämer, H. Siess (Eds.): Carotenoids and Retinoids: Molecular Aspects and Health Issues. AOCS Press, 2005.
24. G. Britton, S. Liaaen-Jensen, H. Pfander (Eds.): Carotenoids Vol. 4: Natural Functions, Birkhäuser Verlag, Basel – Boston – Berlin, 2008.
25. F. J. Pashkow, D. G. Watumull, C. L. Campbell: Astaxanthin: A Novel Potential Treatment of Oxidative Stress and Inflammation in Cardiovascular Disease, Am. J. Cardiol. 101 (Suppl.) 58D-68D (2008).
26. G. Britton, S. Liaaen-Jensen, H. Pfander (Eds.): Carotenoids Vol. 5: Nutrition and Health, Birkhäuser Verlag, Basel – Boston – Berlin, 2009.
27. J. T. Landrum (Ed.): Carotenoids – Physical, Chemical and Biological Functions and Properties. USA CRC Press (www.crcpress.com), 2009.
28. P. Molnár: Research of the (*E/Z*)-isomerization of carotenoids in Pécs since the 1970s (Review), Archives of Biochemistry and Biophysics 483 (2), 156-164 (2009); Highlight Issue: Recent Achievements of Carotenoid Science and Technology (Eds.: H. Hashimoto, J. T. Landrum, W. Miki), Amsterdam – Boston – Jena – London – New York – Oxford – Paris – Philadelphia – San Diego – St. Louis.
29. H. Nishino, M. Murakoshi, H. Tokuda, Y. Satomi: Cancer prevention by carotenoids (Review), Archives of Biochemistry and Biophysics 483 (2), 165-168 (2009); Highlight Issue: Recent Achievements of Carotenoid Science and Technology (Eds.: H. Hashimoto, J. T. Landrum, W. Miki), Amsterdam – Boston – Jena – London – New York – Oxford – Paris – Philadelphia – San Diego – St. Louis.
30. Molnár J., Engi H., Gyémánt N., Schelz Zs., Spengler G., Ocsovszki I., Szűcs M., Hohmann J., Szabó M., Tanács L., Molnár P., Deli J., Krenn L., Kawase M., Wakabayashi H., Kurikara T., Shirataki Y., Sakagami H., Motohashi N., Didiziapetris R.: Multidrug Resistance Reversal on Cancer Cells by Selected Carotenoids, Flavonoids and Anthocyanins, Top. Heterocycl. Chem. 15, Vol. 1: Bioactive Heterocycles (ed. Motohashi N.), Chapter 4, pp. 133-159 (2008) Springer Verlag, Berlin – Heidelberg – New York – Barcelona – Budapest – Hongkong – London – Milano – Paris – Singapore – Tokyo. Könyvfejezet.
31. Molnár J., Serly J., Pusztai R., Vincze I., Horváth Gy., Molnár P., Deli J., Maoka T., Zalatnai A., Enjo F., Tokuda H., Nishino H.: Putative Supramolecular

- Complexes Formed by Carotenoids and Ascorbic Acid to Reverse Multidrug Resistance in Cancer Cells, *Anticancer Res.* 32, 502-518 (2012).
32. M. Zeeshan: Syntheses and properties of long chain polyenes – Syntheses and properties of cationic and anionic polyene lipids, Thesis for the degree of PhD, NTNU Norwegian University of Technology, Faculty of Natural Sciences and Technology, Department of Chemistry, Trondheim, 2012.
 33. M. Zeeshan, H.-R. Sliwka, V. Partali, A. Martinez: Electron uptake by classical electron donators: astaxanthin and carotenoid aldehydes, *Tetrahedron Letters* 53, 4522-4525 (2012).
 34. M. Zeeshan, H.-R. Slivka, V. Partali, A. Martinez: The longest polyene, *Organic Letters* 14, 5496-5498 (2012).

Adatbázisok

1. <http://www.carotenoidsociety.org/>;
2. <http://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/np050354%2B>;
3. <http://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jo900432r>
4. Databases: Carotenoid section of the Lipid Database

SZTEROIDOK

8. A szteroidkémia rövid története; a szteroidok felosztása; a szterán-váz

8.1. A szteroidkémia rövid története

A vegyületcsoport legrégebben ismert és legtöbbet tanulmányozott tagjának neve *koleszterin*; e vegyület nevéből származtatható a „szteroidok” csoportnév. A koleszterint tiszta, kristályos állapotban elsőként Chevreul izolálta epekőből 1815-ben. A koleszterin név is tőle származik [kholé = epe; sztereosz = szilárd, kő (görögül)]. A vegyületet később más természetes anyagokból is elkülönítették. Különösen sok koleszterint tartalmaznak a gerinces (elsősorban a nagytestű) állatok (szarvasmarha, ló) és az ember agy- és idegszövevei, a halak spermája. Kossel mondta ki először 1881-ben, hogy a koleszterin az állati és emberi sejtek elsődleges alkotórésze. Az 1860-as és 1870-es években Beneke és Hesse növényi magvakból is izoláltak a koleszterinhez hasonló tulajdonságú vegyületeket. Már ekkor felmerült, hogy többféle, egymással rokon szerkezetű „szterin” van jelen a természetben.

A szteroidok kutatása a múlt század elején (1903-1908) Windaus és Diels munkássága eredményeként indult fejlődésnek. Diels 1908-ban igazolta, hogy a koleszterin gyűrűrendszere aliciklusos és négy gyűrűt tartalmaz. Wieland 1912-ben kezdett el foglalkozni az epesavak szerkezetének vizsgálatával. Windaus már 1914-ben valószínűsítette, hogy a koleszterin és az epesavak szerkezete hasonlóságot mutat, sőt 1919-ben minden kétséget kizáróan igazolta, hogy a koleszterin és az epesavak gyűrűváza azonos. Ezt követően közel másfél évtizednyi intenzív kutatómunkára volt szükségük ahhoz, hogy a koleszterin és az epesavak alapvegyületének a kolánsavnak a pontos szerkezetét meg tudták állapítani 1932-ben. Ezt követően a szteroidok kutatása jelentősen felgyorsult. 1935-ben kiderült, hogy a szterineken és az epesavakon kívül a természetes szénvegyületek további öt csoportja ugyancsak **szterán-** azaz **ciklopentano-perhidro-fenantrén-vázat** tartalmaz. További tíz év elteltével szteránvázis alkaloidokat is sikerült természetes forrásból izolálni. 1945-ig meghatározták az addig ismert szteroidok többségében az aszimmetriacentrumok relatív és abszolút konfigurációját is.

A mai modern spektroszkópiai módszerek (UV-VIS, IR, NMR, MS, CD) segítségével napjainkban azonnal lehetővé válik a természetes forrásból izolált, illetve szintetikus úton előállított új szteroidok teljes szerkezetazonosítása.

8.2. A szteroidok felosztása

1. Szteroid alkoholok (szterinek)

- a.) zooszterinek (állati és emberi szervezetben előforduló szterinek)
- b.) fitoszterinek (növényekben előforduló szterinek)
- c.) fungi- vagy mikoszterinek (gombákban előforduló szterinek)

2. Epesavak

- a.) glikoepesavak
- b.) tauroepesavak

3. Szívre ható glikozidok és varangymérgek

- a.) digitaloglikozidok (kardenolid-glikozidok)
- b.) szcillaglikozidok (szcilladienolid-glikozidok)

c.) varangymérgek

4. Szteroid szaponinok

5. Nemi hormonok

a.) női nemi hormonok: ösztrogének és gesztagének

b.) férfi (hím) nemi hormonok: androgének

6. Mellékvesekéreg-hormonok (kortikoszteroidok)

a.) glükokortikoidok

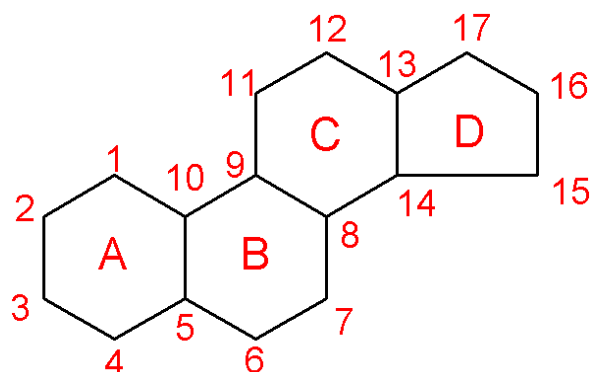
b.) mineralokortikoidok

7. Metamorfózis-hormonok, ekdiszteroidok

8. Szteránvázis alkaloidok

8.3. A szterán-váz

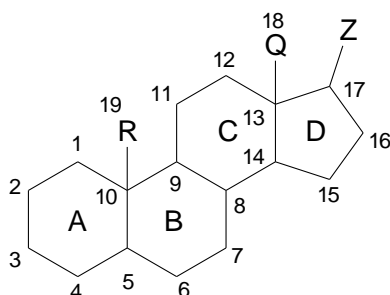
A szteroidok alapváza a **szterán-váz** vagy **gonán-váz** vagy **ciklopentano-perhidro-fenantrén-váz**.



8.1. ábra

A szterán-váz

Egy természetben előforduló szteroid szerkezetét az alábbi általános képlettel jellemezhetjük:



8.2. ábra

Egy természetben előforduló szteroid általános képlete

A képlet a gyűrűk nemzetközi szakirodalomban alkalmazott szokásos jelölését és a gyűrűk szénatomjainak számozását is bemutatja.

Néhány szteránvázis alkaloid kivételével a Q atomcsoport mindig metilcsoportot (- CH₃), az R csoport az ösztrogének és néhány szívre ható glikozid kivételével

ugyancsak mindig metilcsoportot jelent. A szteroidok egyes csoportjai közötti szerkezetbeli különbséget a Z csoport minősége határozza meg. Ha a Z csoport alkil- vagy alkenil-csoport, szterinekről, ha láncvégi karboxi-alkil-csoport, epesavakról, ha hidroxil-, keto- vagy acetyl-csoport, nemi hormonokról, ha hidroxiacetyl-csoport, mellékvesekéreg-hormonokról, ha telítetlen öt- vagy hattagú laktongyűrű, szívreható glikozidokról illetve varangymérgekről beszélünk. A szteroid szaponinok és a szteránvázas alkaloidok molekulája a Z szubsztituens helyett egy a D-gyűrűhöz anellált heterociklusos molekularészt tartalmaznak. A 3-as szénatomhoz csaknem minden esetben hidroxilcsoport kapcsolódik, a gyűrűrendszer egy vagy két kettőskötést tartalmazhat. Az ösztrogének egyik jellemző vonása, hogy molekulájukban az A-gyűrű minden esetben aromás. Az ösztrogének egy bizonyos csoportjában a B-gyűrű is az.

9. A szteroid-alkoholok (szterinek); a D₂- és a D₃-vitamin

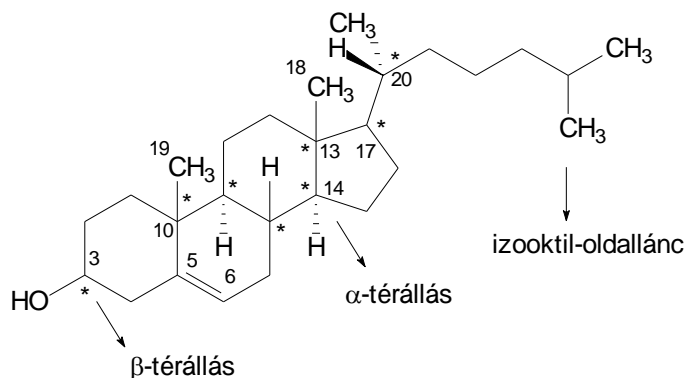
A szteinek (szterolok) a szteroidok csoportjába tartozó alkoholok, amelyek részben szabadon, részben nagyobb szénatomszámú alifás karbonsavakkal képzett észterek formájában vannak jelen az élő szervezetekben. Mind jól kristályosodó, színtelen, optikailag aktív vegyületek. Vízben nem, de zsíroldó szerekben és zsírokban kitűnően oldódnak. Az utóbbi tulajdonságuk miatt a természetes anyagokból zsíroldó szerekkel oldhatók ki (extrahálhatók).

9.1. Zooszterinek

Zooszterinek (állati és emberi szervezetben előforduló szterinek): → legfontosabb képviselőjük a **koleszterin (koleszterol)**. A vegyületet elsőként *Chevreur* izolálta 1915-ben epekőből, amelynek fő alkotórésze. A koleszterin az emberi szervezet és a gerinces állatok szöveteiben 0,05-5,00 % mennyiségben fordul elő. Legnagyobb a velőállomány, az idegszövetek koleszterin-tartalma (szárazanyagra számítva ~10%), ezért ipari méretekben nagytestű állatok (ló, szarvasmarha) agyvelejéből állítják elő.

A koleszterin vízmentes oldószerekből (éter, petroléter) színtelen tük formájában, vizes alkoholból 1 mól kristályvízzel lemezek formájában kristályosodik ki; op.: 149°C.

Az emberi vérszérum koleszterinszintje, amelynek normális értéke 5 mmol/dm³, a zsíranszárcsere fontos mutatója. Kóros lerakódása arterioszklerózishoz, epekőképződéshez vezet.



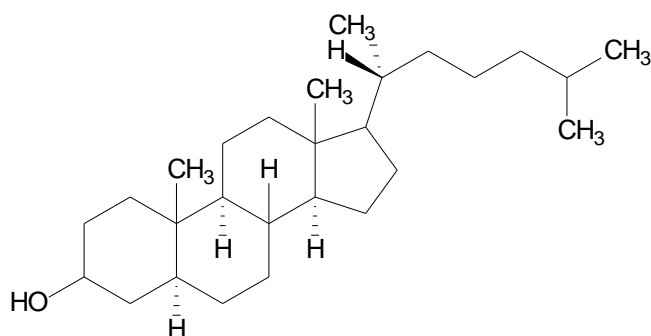
9.1. ábra

A természetes koleszterin szerkezeti képlete

A vegyület összesen 8 aszimmetriacentrumot (királis centrumot) tartalmaz; ezért lehetséges sztereoiszomerjeinek száma $2^8 = 256$. A konfiguráció (a szubsztituensek térállásának) vonatkoztatási alapja a 10-es számú szénatomhoz kapcsolódó metilcsoport konfigurációja. A 10-es számú metilcsoporttal megegyező térállású szubsztituenseket **β-térállású** szubsztituenseknek, az ellentétes térállásúakat pedig **α-térállású** szubsztituenseknek nevezzük. A B és C, valamint a C és D gyűrűk illeszkedése (anellációja) *transz*. A gyűrűvázhoz kapcsolódó valamennyi szubsztituens egymáshoz viszonyítva *cisz*-helyzetű. Az a tény, hogy a koleszterin térszerkezetét a fenti képlettel pontosan jellemezhetjük, a természetes szénvegyületek szerkezetkutatásának egyik kiemelkedő fontosságú eredménye.

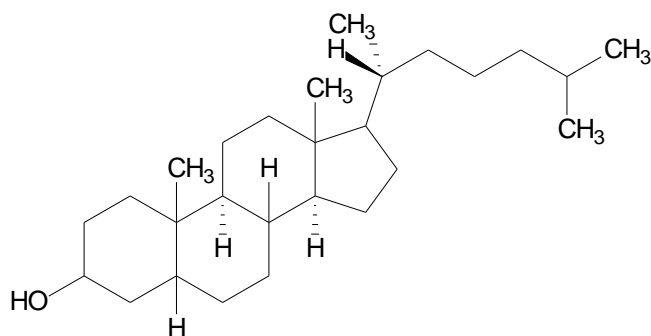
A koleszterin rendkívül fontos, mert e vegyületen keresztül játszódik le az emberi és az állati szervezetben az epesavak, a nemi hormonok, a mellékvesekéreg-hormonok és az ekdiszteroidok bioszintézise. Korábban a nemi hormonok mesterséges előállításánál (parciálszintézisének) kiindulási anyagként alkalmazták. Ilyen irányú gyakorlati jelentősége időközben megszűnt, azonban ma is használják a gyógyászati szempontból rendkívül fontos D₃-vitamin (kolekalciferol) mesterséges előállításánál kiindulási anyagként.

Az emberi és az állati szervezet szöveteiben a koleszterin mellett kis mennyiségben **kolesztanol** is jelen van, amely a koleszterin telített származéka. A vegyületben az A és B gyűrűk anellációja *transz*, tehát ugyanolyan, mint a *transz*-dekalinban. A koleszterinnek azon telített származékát, amelyben viszont az A és B gyűrűk illeszkedése *cisz*-típusú, **koproszterinnek** nevezzük. A vegyület az ember és a ragadozó állatok bélsarában fordul elő.



9.2. ábra

A kolesztanol szerkezeti képlete



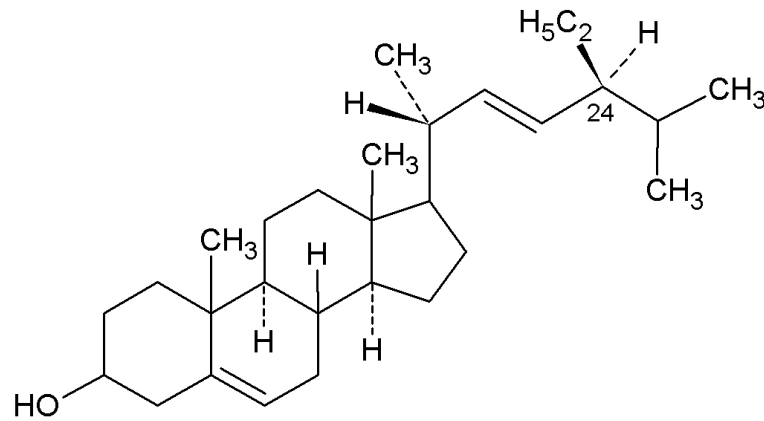
9.3. ábra

A koproszterin szerkezeti képlete

9.2. Fitoszterinek

Fitoszterinek (növényi szterinek): Szerkezetük csak abban különbözik a koleszterinétől, hogy molekulájukban a C₂₄-szénatomhoz metil-, vagy etilcsoport kapcsolódik.

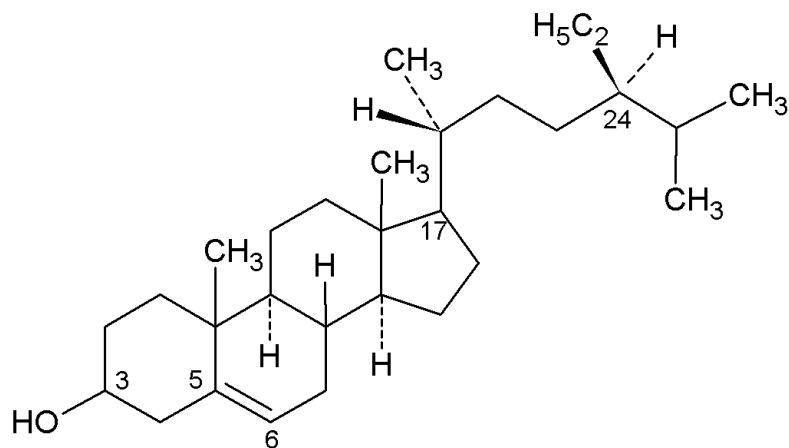
A legelterjedtebb növényi szterinek egyike a **sztigmaszterin**, amely elsősorban a kalabárbab (*Physostigma venenosum*) és a szója (*Glycine soja*) termésének olajában fordul elő. Korábban fontos szerepet játszott néhány nemi hormon szerkezetének vizsgálatánál és félszintetikus úton történő előállításánál.



9.4. ábra

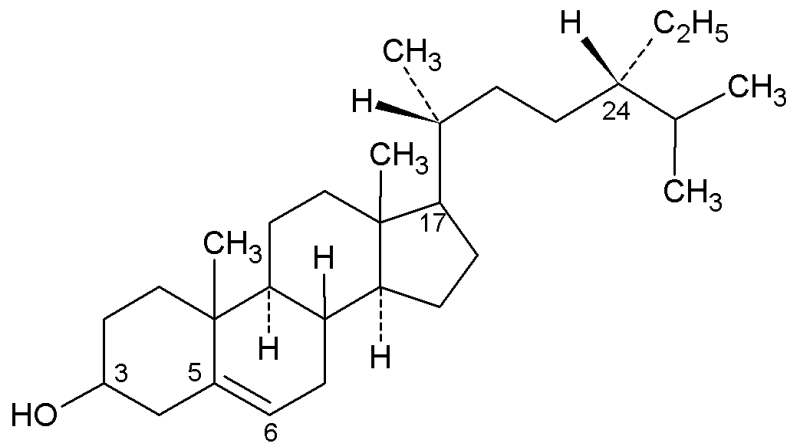
A sztigmaszterin szerkezeti képlete

A sztigmaszterin mellett a legtöbb növényi zsíros olajban a **β -** és a **γ -szitoszterin** is megtalálható. A β -szitoszterin a gyapotmag olajának fő komponense, a γ -szitoszterin pedig elsősorban szójaolajból izolálható. Mindkét vegyület a sztigmaszterin oldalláncban telített származéka. Érdekességük, hogy csak a C₂₄-szénatom, mint aszimmetriacentrum konfigurációjában különböznek.



9.5. ábra

A β -szitoszterin szerkezeti képlete



9.6. ábra

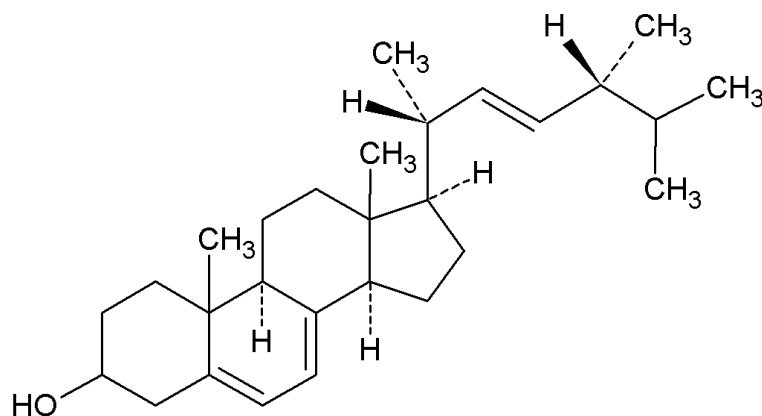
A γ -szitoszterin szerkezeti képlete

9.3. Mikoszterinek

Mikoszterinek (fungiszterinek; gombákban előforduló szterinek); a D₂- és a D₃-vitamin: A mikoszterinek legfontosabb képviselője az **ergoszterin**, mert belőle állítható elő a **D₂-vitamin**. Ebben a fejezetben tárgyaljuk a **7-dehidro-koleszterint** is, amely bár zooszterin, de szerkezete hasonló az ergoszterinéhez. A vegyület a **D₃-vitamin** félszintetikus úton történő előállításának kiindulási anyaga.

Az ergoszterint elsőként Tanret izolálta anyarozsból (*Claviceps purpurea*) 1889-ben, de később egyéb gombákban is megtalálták. Kiderült az is, hogy a vegyület az élesztő szterin-frakciójának egyik fő komponense.

Az ergoszterin színtelen kristályos vegyület; 96%-os alkoholból 1 mól kristályvizzel lemezek formájában, éterből vagy etilacetátból kristályvíz nélkül, tük formájában kristályosodik ki. Pontos szerkezetfelfedezése Windaus és munkatársainak érdeme (1925-1934).

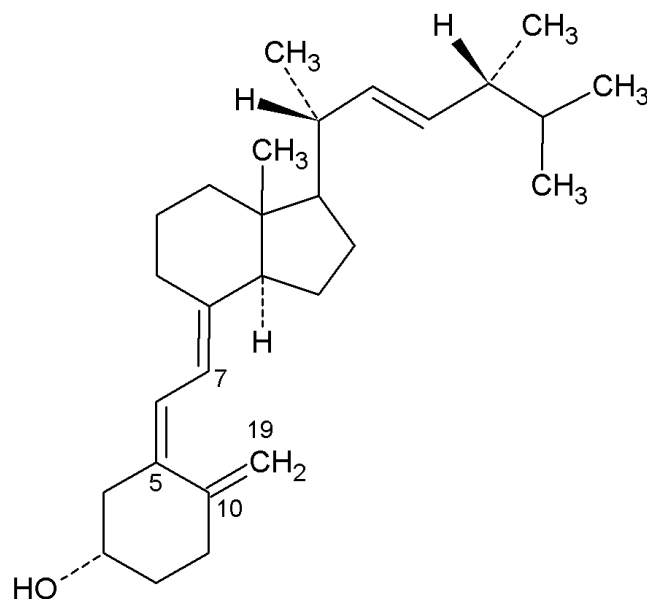


9.7. ábra

Az ergoszterin szerkezeti képlete

Windaus már 1925-ben megfigyelte, hogy az ergoszterin oldatban, ultraibolya fényvel történő besugárzás ($\Delta E = h \cdot \nu = h \cdot c/\lambda$; h = Planck-féle állandó, ν = frekvencia, c = fénysebesség, λ = hullámhossz) hatására gyűrűfelnyílás révén (fotokémiai reakció)

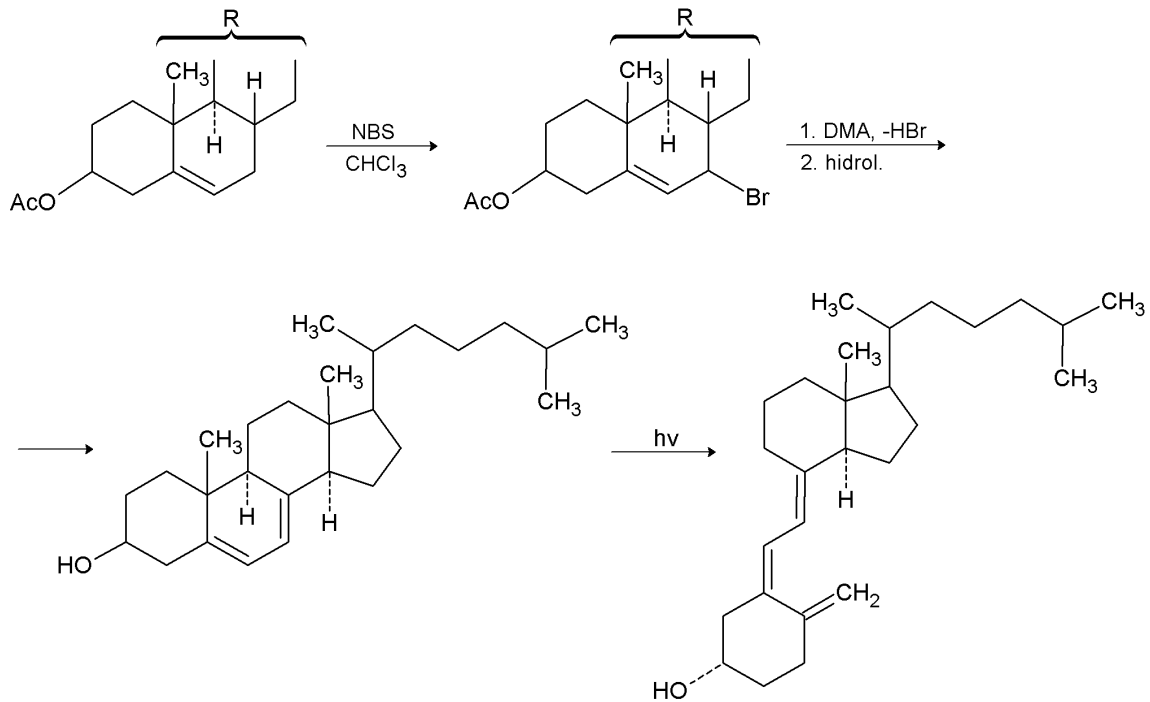
D₂-vitaminná (ergokalciferollá) alakul. A C10-szénatomhoz a metilcsoport helyett exociklusos metiléncsoport (= CH₂) kapcsolódik.



9.8. ábra

A D₂-vitamin (ergokalciferol) szerkezeti képlete

A **7-dehidro-koleszterin** UV-fénnyel történő besugárzásának eredményeként nyerhető a **D₃-vitamin**. A 7-dehidro-koleszterint koleszterinből állítják elő. Először a koleszterin C3-helyzetű szekunder alkoholos OH-csoportját acetilezik; így a koleszteril-acetátot nyerik. A koleszteril-acetátot N-bróm-szukcinimiddel (NBS) kezelik; a reakció eredményeként 7-bróm-koleszteril-acetát képződik. A 7-bróm-koleszterint dimetil-anilinnel (DMA) dehidrohalogénezik (H–Br elvonása), majd a reakcióelegyet lúgos hidrolízisnek vetik alá. A HBr-elimináció eredményeként a C7- és C8-szénatomok között egy újabb kettőskötés épül ki; 7-dehidro-koleszterin képződik. A vegyület alkoholos vagy benzolos oldatban, indifferens gáztérben 275-300 nm hullámhossz-tartományú fénnyel kvarclombikban történő besugárzása a B-gyűrű felnyílását eredményezi, így **D₃-vitamin (kolekalciferol)** képződik. A fenti reakciósort a **9.9-12. ábrák** szemléltetik.



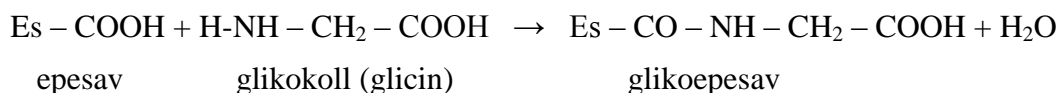
9.9-12. ábra

A D₃-vitamin (kolekalciferol) előállításának alapreakciói

A D-vitaminok biológiai szerepe: a kalcium- és foszfátanyagcsere szabályozása. Hiányuk gyermekkorban **angolkórt** (rachitis), felnőttkorban **csonttritkulást** eredményez.

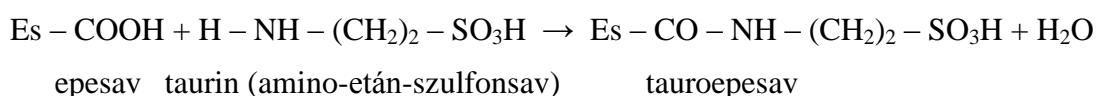
10. Az epesavak

Az epesavak szteránvázas karbonsavak (Es – COOH); az élő szervezetekben (epében) nem szabad állapotban, hanem **glicinnel** (glikokollal) és **taurinnal** képzett peptidszerű vegyületeik, az ún. „**páros epesavak**”, ill. azok nátriumsói formájában fordulnak elő. A „páros epesavak” lehetnek **glikoepesavak** és **tauroepesavak**.



10.1. ábra

A glikoepesavak képződése

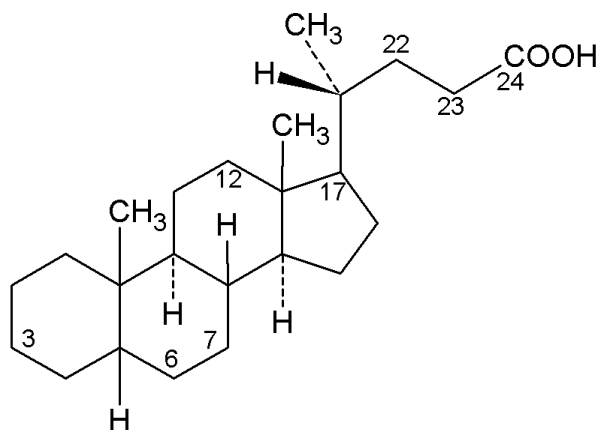


10.2. ábra

A tauroepesavak képződése

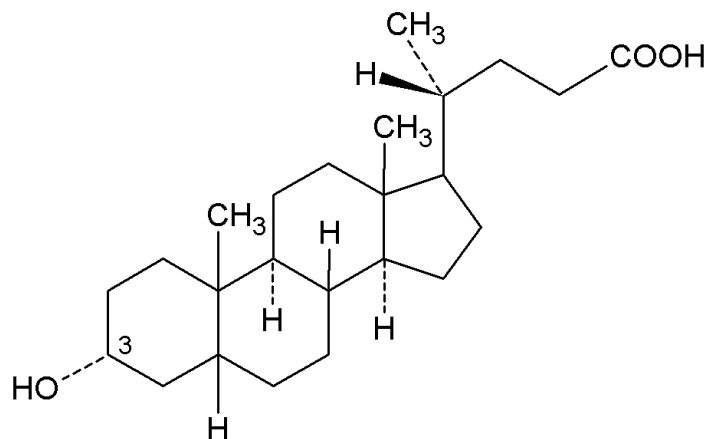
A gliko- és tauroepesavak aránya az epe eredetétől függően változik. Az emberi epében csökkenő előfordulásuk sorrendjében a következő epesavak találhatóak meg: **kolsav**, **dezoxikolsav**, **litokolsav**, **kenodezoxikolsav**. A sertésépében előforduló **hiodezoxikolsav** (sertés görögül: hys) pl. az adott fajra jellemző.

A fent említett epesavak (szerkezetük a **10.4-7. ábrákon** látható) az **5 β -kolánsav** α -hidroxi-származékai. A kolánsav nem fordul elő a természetben.



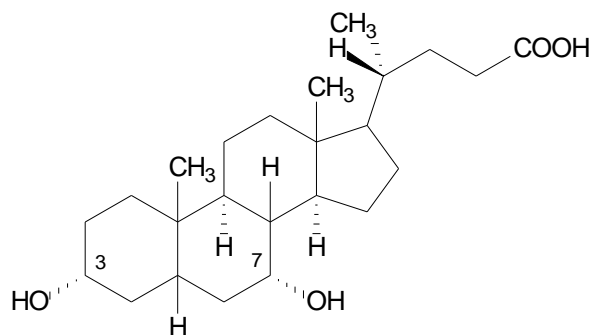
10.3. ábra

A kolánsav szerkezeti képlete



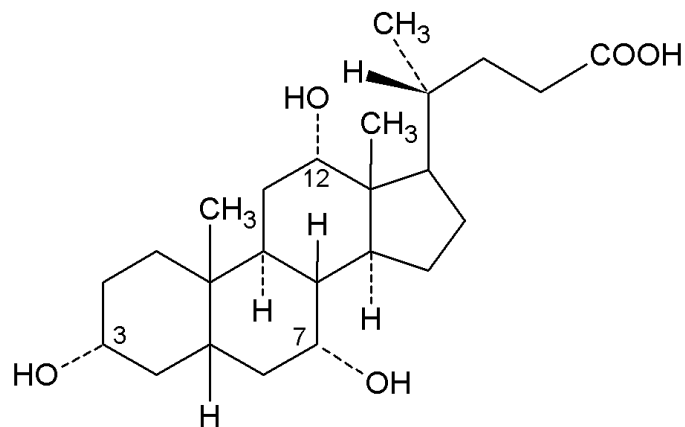
10.4. ábra

A litokolsav (3α -hidroxi-kolánsav) szerkezeti képlete



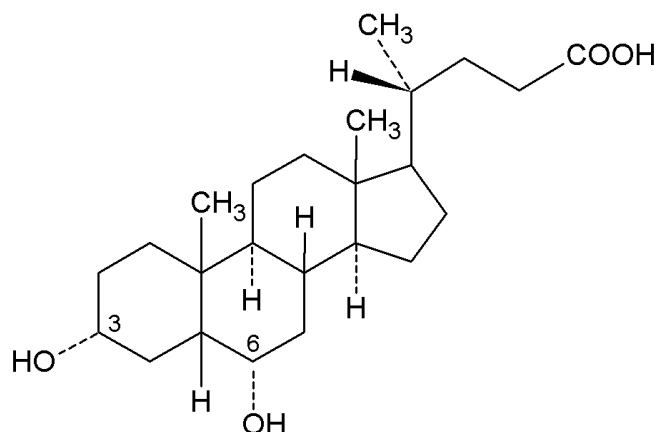
10.5. ábra

A kenodezoxikolsav ($3\alpha,7\alpha$ -dihidroxi-kolánsav) szerkezeti képlete



10.6. ábra

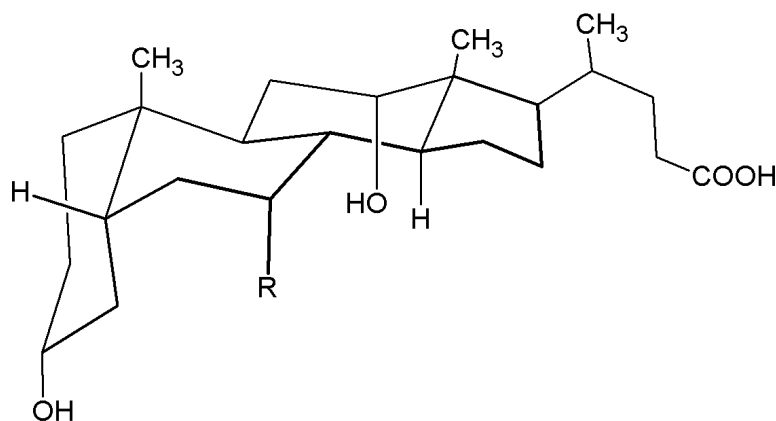
A kolsav ($3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -trihidroxi-kolánsav) szerkezeti képlete



10.7. ábra

A hiidezoxikolsav ($3\alpha,6\alpha$ -dihidroxi-kolánsav) szerkezeti képlete

Az epesavak fentiekben megismert szerkezetének felderítése Wieland és munkatársai nevéhez fűződik (1912-1936). Az epesavak a májban képződnek a koleszterin enzimatiskus lebontása révén. Biológiai szerepük a vízben nem oldódó zsírok, zsírszerű anyagok, provitaminok és vitaminok felszívódásának és hasznosításának elősegítése. A tárgyalt epesavak mindegyike 3α -helyzetű hidroxilcsoportot tartalmaz. Ezen szerkezeti tulajdonságukkal függ össze az a tény, hogy a lipidok emulgeálására képesek (ld. **10.8-9.** ábra). Az epesavak sajátos térszerkezetük következtében a víz-lipid határfelületen orientáltan helyezkednek el; csökkentik a zsírcseppek felületi feszültségét. Ez a tény a magyarázata annak, hogy képesek a zsírok, zsírszerű anyagok emulgeálására, felszívódásuk, emésztésük elősegítésére.



10.8-9. ábra

Az epesavak térszerkezeti képlete; biológiai jelentőségük magyarázata

R = OH: kolsav ($3\alpha, 7\alpha, 12\alpha$ -trihidroxi-kolánsav);

R = H: dezoxikolsav ($3\alpha, 12\alpha$ -dihidroxi-kolánsav)

A medveepében található urzodezoxikolsav ($3\alpha,7\beta$ -dihidroxi-kolánsav) molekulájában az egyik szekunder alkoholos OH-csoport kivételesen β -térállású. A vegyületet az orvosi

gyakorlatban újabban koleszterin-tartalmú epekövek feloldására, primer epezsugorodás és krónikus vírushepatitisz ellen sikerrel alkalmazzák. A tauro-dezoxi-

kolsavról, mint nem mérgező vegyületről a közelmúltban derült ki, hogy neurológiai betegségek (pl. Parkinson- és Alzheimer-kór) gyógyítására eredményesen alkalmazható.

11. Szívre ható glikozidok aglikonjai; varangymérgek

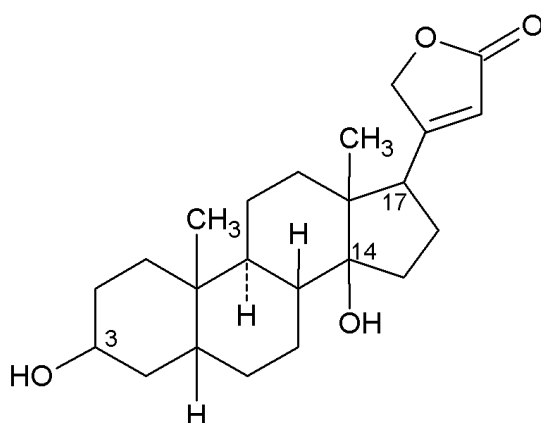
11.1. Szívre ható glikozidok aglikonjai

A *Scrophulareaceae*, *Liliaceae*, *Ranunculaceae*, *Apocynaceae* családokba tartozó növények vizes kivonatai olyan anyagokat tartalmaznak, amelyek serkentik a szívizom működését. A felsorolt családokba tartozó növények közül elsősorban a gyűszűvirág-fajok (*Digitalis purpurea*, *Digitalis lanata*), a gyöngyvirág (*Convallaria majalis*), a Földközi-tenger partjainál honos tengeri hagyma (*Scilla maritima*) és az Afrikában honos *Strophantus*-fajok vizes kivonatai tartalmaznak ilyen hatóanyagokat. Az említett anyagokról már régen kiderült, hogy bonyolult összetételű **glikozidok**. Meglepően erős hatással rendelkeznek; gyógyászati adagjuk felnőtt emberek esetében ~1 mg/nap, letális adagjuk 0,08 – 1 mg/testsúly-kilogramm. Túladagolásuk szívbénulást okozhat.

Az említett glikozidok híg savas hidrolízise cukrokat és **szteránváz** **aglikonokat** – **genineket** – eredményez.

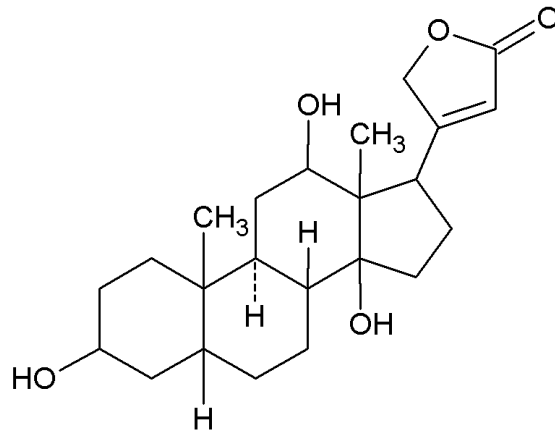
A geninek szénatomszámuk és szerkezetük alapján két csoportra oszthatók. Az első csoportba tartozó geninek 23 szénatomot, a szteránváz C17-szénatomjához β -helyzetben kapcsolódó öttagú α - β telítetlen γ -laktongyűrűt (butenolidgyűrűt) tartalmaznak. Ezeket a genineket **digitaloid-genineknek** vagy **kardenolidoknak** nevezzük (a „kard” = „card” előtag a szív szóra utal). A második (kisebb) csoportba tartozó geninek 24 szénatomot tartalmaznak, és molekulájukban a szteránváz C17-szénatomjához egy hattagú, α - β , γ - δ kétszeresen telítetlen δ -laktongyűrű (pentadienolidgyűrű) kapcsolódik. Ezen utóbbi genineket **szcilladienolidoknak** nevezzük. Ebbe a csoportba tartoznak a **varangymérgek** alapvegyületei, a **bufogeninek** is.

Kardenolidok: A legfontosabb kardenolidok a **digitoxigenin**, a **digoxigenin**, a **gitoxigenin**, a **sztrofantidin** és az **uzarigenin**. Az uzarigenin kivételével valamennyi kardenolid a digitoxigenin származékának tekinthető, ugyanis molekulájában az A és B gyűrű *transz*-típusú, míg a többi kardenolidban *cisz*-típusú.

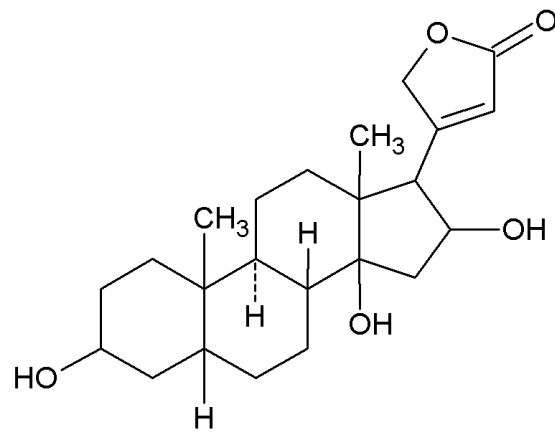


11.1. ábra

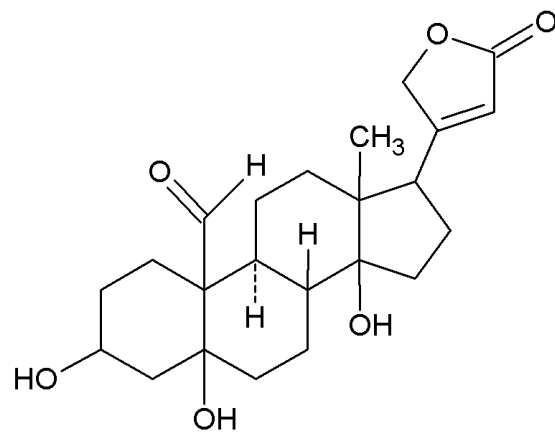
A digitoxigenin szerkezeti képlete



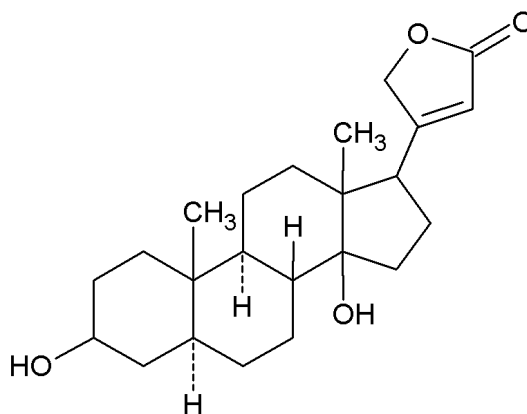
11.2. ábra
A digoxigenin szerkezeti képlete



11.3. ábra
A gitoxigenin szerkezeti képlete



11.4. ábra
A sztrofantidin szerkezeti képlete



11.5. ábra

Az uzarigenin szerkezeti képlete

A szívre ható glikozidokban a cukorrész (di-, tri- vagy tetraszacharid) a szteránváz C3-helyzetű β -térállású szekunder alkoholos OH-csoportjához kapcsolódik glikozidos kötéssel.

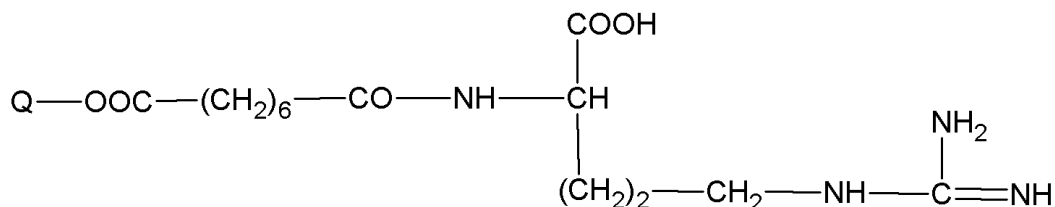
Gyógyászati szempontból különösen jelentős aglikon (genin) a **sztrofantidin**. Glikozidjai (konvallatoxin, konvallozid) a gyöngyvirágból (*Convallaria majalis*) is megtalálhatók.

11.2. Szcilladienolidok, szcillaglikozidok, varangymérgek

Már említettük, hogy a Földközi-tenger partvidékén honos tengeri hagyma (*Scilla maritima*) vörös és fehér változata szívre ható glikozidokat tartalmaz. Kiderült, hogy a varangyok (*Bufo*-fajok) bőrmirigy-váladékában található szívre ható mérgező anyagok, a **bufotoxinok** is hasonló szerkezetű vegyületek, mint a tengeri hagyma fenti változataiban előforduló szcillaglikozidok aglikonjai, a **szcilladienolidok**. Közös szerkezeti elemük az α - β , γ - δ kétszeresen telítetlen δ -lakton-gyűrű, ezért e vegyületeket **pentadienolidoknak** is nevezzük.

A varangyok bőrmirigyének mérges váladékában előforduló hatóanyagok két csoportra oszthatók:

- adrenalin- és triptamin-származékok;
- koleszterin-, ergoszterin-, γ -szitoszterin- és szcilladienolid-típusú bufogeni- nek, ill. ezen vegyületek szuberilargininnel acilezett származékai, a bufotoxi- nok.

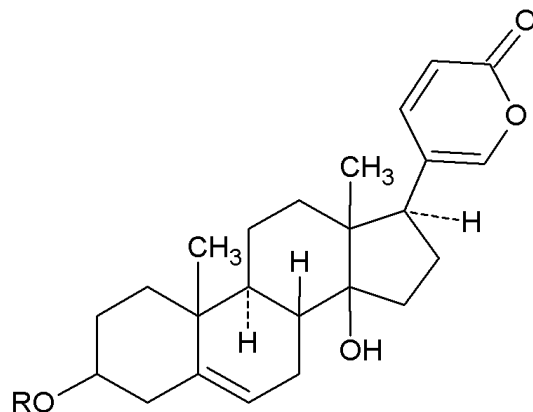


11.6. ábra

A bufotoxin szuberilarginin-molekularésze

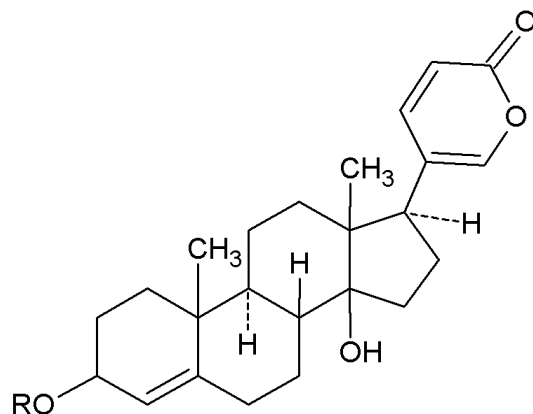
A **bufotoxin** molekulájában a szuberilarginin- atomcsoport a **bufotalin** nevű bufogenin 14 β -helyzetű terciér hidroxilcsoportját acilezi.

A már említett szerkezeti rokonság két szcillaglikozid, a **szcillaren A** és a **szcillarenin- β -D-glükozid**, továbbá három szteránvázas varangyméreg, a **bufalin**, a **bufotalin** és a **bufotoxin** szerkezetének összehasonlításakor felismerhető.



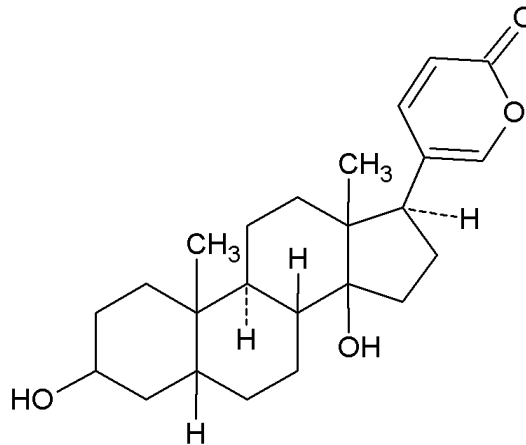
11.7. ábra

A szcillaren-A szerkezeti képlete
R = D-glükozido-L-ramnozil-csoport

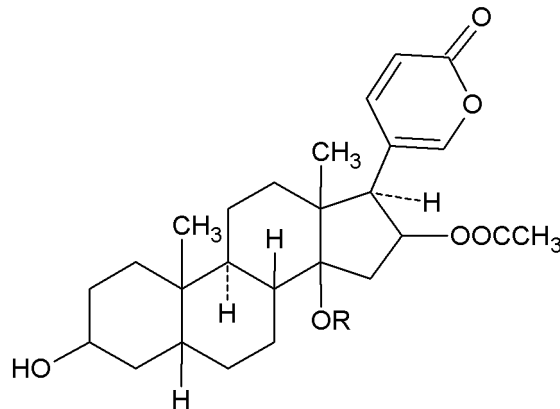


11.8-9. ábra

A szcillarenin és a szcillarenin- β -D-glükozid szerkezeti képlete
szcillarenin: R = H; szcillarenin- β -D-glükozid: R = β -D-glükopiranozil-csoport



11.10. ábra
A bufalin szerkezeti képlete



11.11-12. ábra
A bufotalin és a bufotoxin szerkezeti képlete
bufotalin: R = H; bufotoxin: R = suberilarginin-csoport

A kardenolidok és a bufadienolidok a szívizomra hatnak. Megállapítást nyert, hogy a glikozidok mindig hatásosabbak, mint a szabad aglikonok. A hatásosság összefügg a vegyületek felszívódásának sebességével, polaritásával, a szervezetben történő átalakulásával és kiürülésével. Felszívódásuk akkor gyorsabb, ha nagyobb a lipidoldékonyságuk.

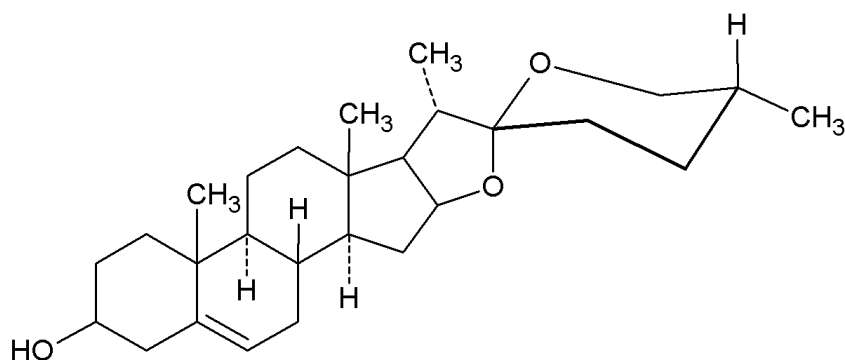
A szívre ható glikozidokat arteriosclerosis, hypertonia, asthma cardiale, akut szívelégtelenség, szívbillentyű-hibák, továbbá súlyos betegségek következményeként létrejött szívelégtelenség esetén alkalmazzák.

12. Szteroid szaponinok

A szaponinok a növényekben előforduló glikozidok különleges csoportjába tartoznak; vizes oldataik ugyanis szappanoldat-szerűen habzanak. Másik jellegzetes tulajdonságuk, hogy oldataik képesek a vörös vértesteket feloldani (hemolizálni); ezért erős mérgeknek tekinthetők. Ez a hatásuk az emberi szervezetben és a magasabbrendű állatok szervezetében nem jelentkezik akkor, ha felvételük a szájon át, a táplálékkal együtt történik. A tápcsatornán keresztül ugyanis nem képesek felszívódni. Érbe fecskendezve azonban kifejtik a már említett mérgező hatásukat.

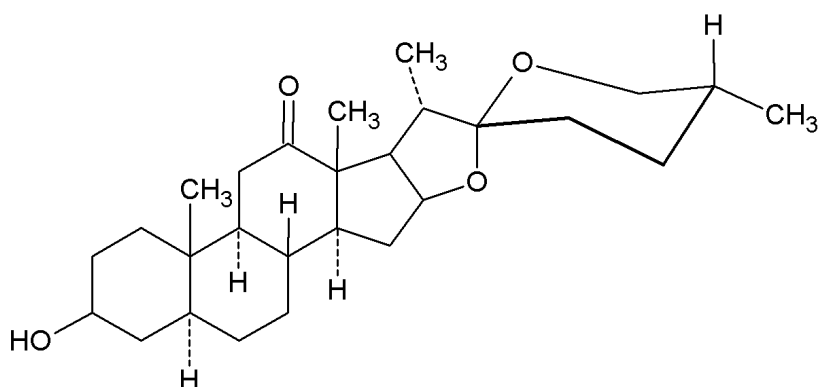
A híg savas hidrolízisük során keletkező aglikonokat **szapogenineknek** nevezzük. A szapogeninek jelentősége abban áll, hogy a szteroidhormonok félszintetikus úton történő előállításának olcsóbb kiindulási anyagai, mint a korábban alkalmazott szterinek. Közös szerkezeti jellemvonásuk az, hogy molekulájukban a szteránvázhoz egy metilcsoporttal szubsztituált tetrahidrofurán-gyűrű anellálódik, amelyhez – spiroketál-szerkezetet alkotva – ugyancsak egy metilcsoporttal szubsztituált tetrahidro- γ -pirán-gyűrűs szerkezeti rész kapcsolódik.

A szapogeninek közül különösen jelentős vegyület a **dioszgenin** és a **hecogenin**. A vegyületekből félszintetikus úton nemi hormonok, pregnán (17-etil-szterán)-, ill. pregnén-származékok nyerhetők.



12.1. ábra

A dioszgenin szerkezeti képlete



12.2. ábra

A hecogenin szerkezeti képlete

A dioszgenint először egy Japánban honos *Dioscorea*-faj (*Dioscorea tokoro*) gumójából izolálták (1936). Az 1940-es években kiderült, hogy egy Mexikóban vadon és dúsan termő *Dioscorea*-faj („cabeza de negro”) még több dioszgenint tartalmaz, valamint e növényből könnyen kinyerhető.

A hecogenint először (1947) egy Texas államban vadon termő *Agave*-fajból (*Hectia texensis*) izolálták, majd később (1951-1952) megállapították, hogy egy Kelet-Afrikában termesztett *Agave*-faj (*Agave sisalana*) levelei a vegyületet még nagyobb mennyiségben tartalmazzák.

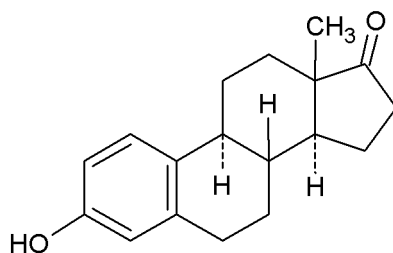
13. Nemi hormonok

A nemi hormonok az ivarmirigyekben képződő szteránvázis vegyületek; a normális nemi funkciókat és a másodlagos nemi jelleg kialakulását biztosítják.

13.1. Női nemi hormonok

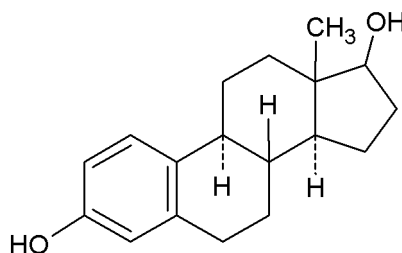
A női nemi hormonok főként a petefészekben és a placentában, kisebb mértékben a mellékvesében szintetizálódnak. A nemi ciklus, a női nemi jelleg kialakításában, szabályozásában, illetve a terhességi folyamatok szabályozásában vesznek részt. Két típusuk ismeretes, az **ösztrogének** vagy folliculus hormonok és a **gesztagének** vagy terhességi hormonok.

Az **ösztrogének** a nemi ciklusban a sejtosztódási (proliferációs) fázis kiváltói. Az emberi és az állati szervezetben három ösztrogén-hatású vegyület termelődik, az **ösztron**, az **ösztadiol** és az **ösztriol**. Szerkezetvizsgálatuk során kiderült, hogy mindhárom vegyület A-gyűrűje aromás. Ennek megfelelően molekulájukban a 10-es számú szénatomhoz nem kapcsolódik metilcsoport, vagyis a vegyületekben hiányzik a 19-es metilcsoport. Az ilyen szteroidokat **19-nor-szteroidoknak** nevezzük. Az említett vegyületeket először 1929-ben és 1930-ban izolálták terhes nők vizeletéből (Butenandt, Doisy és Marrian). A leghatásosabb természetes eredetű ösztrogén, az ösztadiol, az ösztron redukciója révén mesterségesen is előállítható. Leggyengébb hatást az ösztriol mutat, ezért a nőgyógyászatban csak speciális esetekben alkalmazzák.



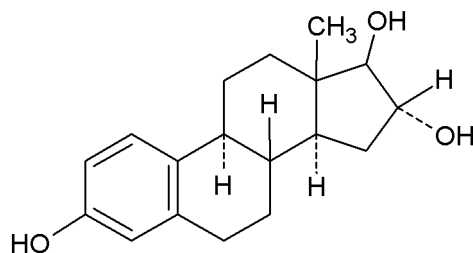
13.1. ábra

Az ösztron szerkezeti képlete



13.2. ábra

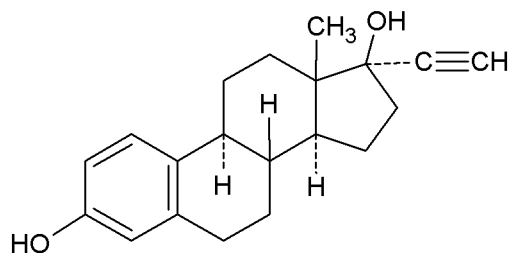
Az ösztadiol szerkezeti képlete



13.3. ábra

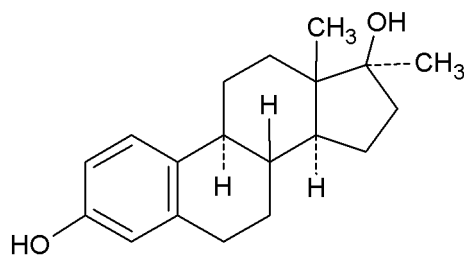
Az ösztriol szerkezeti képlete

A molekulaszervezet és a biológiai hatás összefüggésének vizsgálata céljából az említett természetben előforduló ösztrogének szerkezetét különböző kémiai átalakításokkal módosították. Az így nyert származékok közül megemlítendő a **17α-etinil-ösztradiol**, amely injekció formájában alkalmazva az ösztradiollal azonos hatást mutat. Amennyiben perorálisan adagolják, hatása az ösztradiolénak mintegy tizenkétszerese. Megállapították, hogy a **17α-metil-ösztradiol** is erős ösztrogén-hatással rendelkezik.



13.4. ábra

A 17α-etinil-ösztradiol szerkezeti képlete

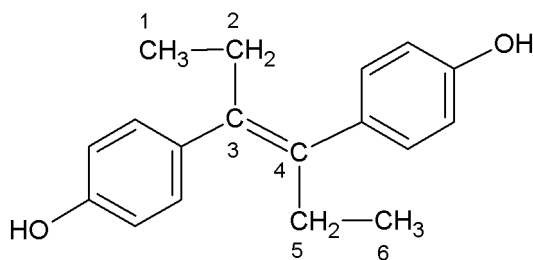


13.5. ábra

A 17α-metil-ösztradiol szerkezeti képlete

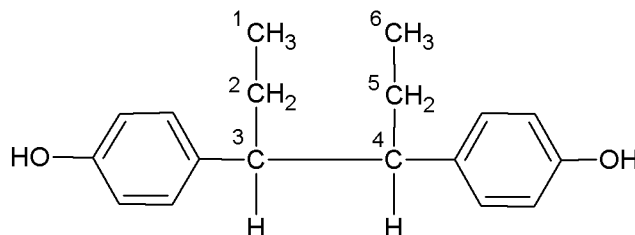
A hatástani vizsgálatok azt mutatták, hogy a szabad fenolos OH-csoport jelenléte nem feltétele a biológiai hatásnak, mert a fent említett természetes eredetű és mesterséges ösztrogének 3-metilétere is hatásosaknak bizonyultak. Ez utóbbi hatás azonban jóval gyengébb a szabad OH-csoportot tartalmazó vegyület hatásához viszonyítva.

Már viszonylag korán (1936-ban) észlelték, hogy az ösztrogén-hatásnak nem feltétele a szteránváz jelenléte, ugyanis kimutatták, hogy pl. a **p,p'-dihidroxí-α,α'-dietyl-transz-stilbén** [*transz-p,p'*(vagy 4,4')-dihidroxí-dietyl-stilbén; **stilbösztrol**], valamint a **hexösztrol** [3,4-di-(*p*-hidroxifenil)-hexán] *mezo*-alakja is erős ösztrogén-hatást mutat.



13.6. ábra

A stilbösztrol szerkezeti képlete

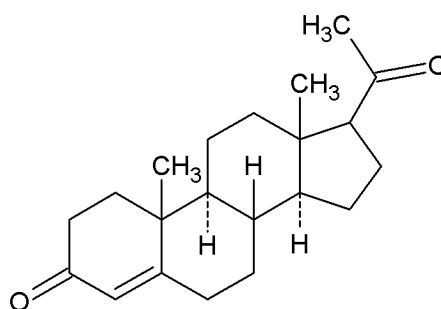


13.7. ábra

A hexösztrol szerkezeti képlete

Már viszonylag régóta ismert, hogy az említett szteroid- és nem szteroid jellegű ösztrogének egyaránt alkalmasak a mellrák és a prosztaták gyógykezelésére. Ugyanakkor hosszantartó alkalmazásuk estén káros mellékhatások léphetnek fel.

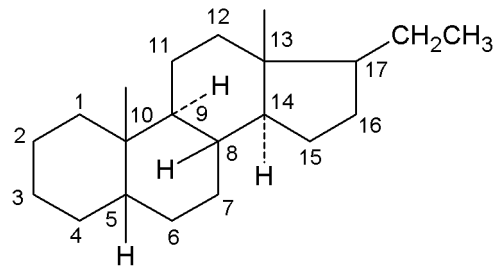
A **gesztagén hormonok** legfontosabb képviselője a **progeszteron** vagy sárgatest-hormon (corpus luteum hormon). A vegyületet 1934-ben izolálták először tiszta, kristályos állapotban sertés-petefészek sárga testjeiből (Alten, Butenandt, Hartmann, Slotta és munkatársaik).



13.8. ábra

A progeszteron szerkezeti képlete

A **progeszteron** (4-pregnén-3,20-dion vagy Δ^4 -pregnén-3,20-dion) a **pregnán** (17-etil-szterán) származéka.



13.9. ábra

A pregnán szerkezeti képlete

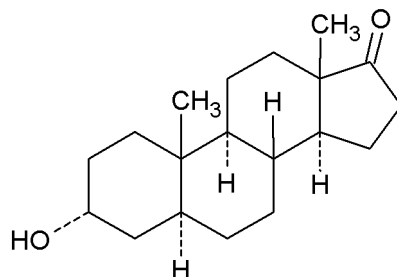
Mivel a **progeszteron** természetes forrásból történő izolálása rendkívül rossz hatásfokkal jár, ezért már az 1950-es években eljárást dolgoztak ki a vegyület félszintetikus úton történő előállítására. Megemlítjük, hogy a vegyület viszonylag egyszerűen és gazdaságosan állítható elő a már tárgyalt **sztigmaszterinből**, valamint a **dioszgeninből**.

A **progeszteron** a menstruációs ciklusban a méh nyálkahártyájára gyakorol hatást. Legfontosabb biológiai funkciója a terhesség fenntartása, új petesejt érésének meggátlása. A vegyület a **mellékvesekéreg-hormonok** prekursora.

13.2. Férfi nemi hormonok

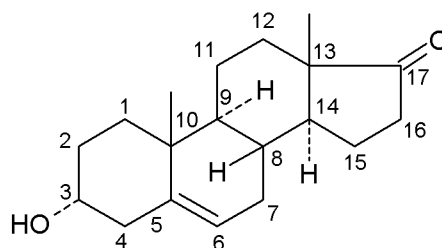
A férfi nemi hormonok vagy **androgének** a herék intersticiális sejtjeiben az agyalapi mirigy által termelt polipeptid-jellegű hormon hatására szintetizálódnak. Felelősek a másodlagos nemi jellemzők (mélyebb hang, szakáll, testszőrzet) kialakulásáért, hatást gyakorolnak az anyagcserére fokozzák a fehérjék beépülését az izomzatba és a csontokba; → **anabolikus hatást** fejtenek ki.

A férfi nemi hormonok legfontosabb képviselői az **androszteron** (3 α -hidroxi-androsztán-17-on), az **5-dehidro-androszteron** (3 α -hidroxi-5-androsztén-17-on) és a **tesztoszteron** (17- β -hidroxi-4-androsztén-3-on). Az **androszteront** és az **5-dehidro-androszteront** elsőként férfiak vizeletéből izolálták Butenandt és munkatársai (1934). A 17-ketoszteroidokat közös néven úgynevezett ürítési termékeknek nevezzük. Az említett androgének alapváza az **androsztán-váz**; tehát az **androsztán** (10,13-dimetil-szterán) származékainak tekinthetők. Ez utóbbi vegyület nem fordul elő a természetben.

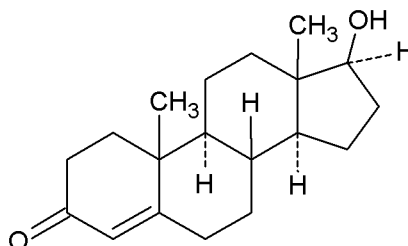


13.10. ábra

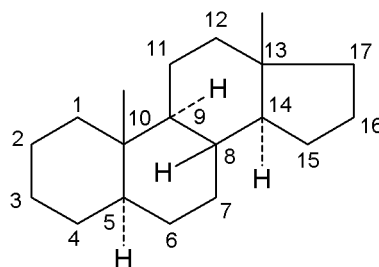
Az androszteron szerkezeti képlete

**13.11. ábra**

Az 5-dehidro-androszteron szerkezeti képlete

**13.12. ábra**

A tesztoszteron szerkezeti képlete

**13.13. ábra**

Az androsztán (10,13-dimetil-szterán) szerkezeti képlete

Élettani szempontból leghatékonyabb androgén a **tesztoszteron**, legkevésbé hatékony az **androszteron**. A **tesztoszteron** erős fiziológiai hatásáért elsősorban a 3-as helyzetű ketocsoport, valamint a 17-es C-atomon jelenlévő β -helyzetű szekunder alkoholos OH-csoport felelős. A vegyület az ivarmirigyek növekedését és normális funkcióját is szabályozza.

Az androgének mesterséges úton is előállíthatók, pl. koleszterinből, kolesztanolból és epikolesztanolból. A szteroidkutatás egyik fontos törekvése volt már az 1930-as, 1940-es évektől kezdve, hogy az androgénhatás háttérbe szorításával kidolgozzanak olyan szerkezetmódosító eljárásokat, amelyek előtérbe helyezik az anabolikus hatás lényeges fokozását. Számos ilyen hatású vegyület előállítására került sor, amelyek egyrészt vagy az **androszteron** vagy a **tesztoszteron** származékainak tekinthetők, másrészt az ún. **19-nor-szteroidok** csoportjába tartoznak. Az utóbbi vegyületsoporra példa a **16 α -metil-19-nor-tesztoszteron**.

14. Mellékvesekéreg-hormonok (kortikoszteroidok)

A mellékvesekéreg-hormonok (kortikoszteroidok) lehetnek a) **glikokortikoidok** és b) **mineralokortikoidok**.

A **glikokortikoidok** funkciói: a szénhidrát-anyagcserét szabályozzák; gyulladásgátlók.

A **mineralokortikoidok** a szervezet sóháztartását szabályozzák.

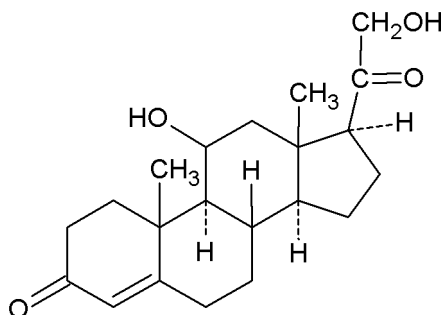
A mellékvesekéreg-hormonok a **pregnán** (17-etil-szterán) származékainak tekinthetők; bioszintézisük a **progesteronból** történik.

A mellékvesekéreg-hormonok izolálása az 1930-as, 1940-es években kezdődött Schwingle, Pfiffner, Kendall és Reichstein, valamint munkatársaik munkássága révén. Kutatásuk az 1950-es, 1960-as években jelentős fejlődésnek indult (szintézis; szerkezetmódosítás).

14.1. Glikokortikoidok

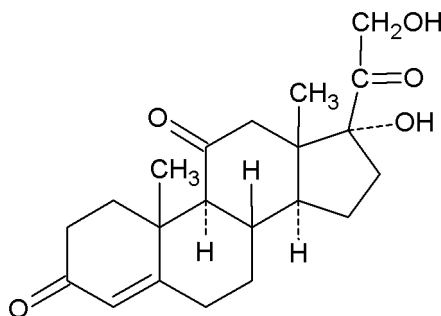
Glikokortikoidok: a vegyületcsoport legfontosabb képviselői a **kortikoszteron**, a **kortizon** (17 α -hidroxi-11-oxo-kortikoszteron), a **hidrokortizon** (kortizol) és a **prednizon** (a kortizon Δ^1 -dehidro-származéka) és a **prednizolon** (a hidrokortizon vagy kortizol Δ^2 -dehidro-származéka).

Stressz hatására fokozódik a szervezet kortikoszteroid (elsősorban glikokortikoid)-termelése (Selye János).



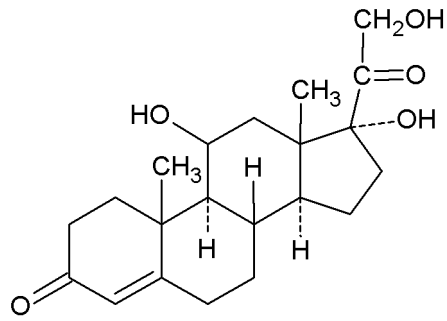
14.1. ábra

A kortikoszteron szerkezeti képlete



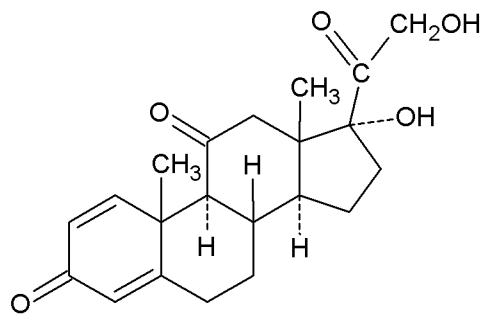
14.2. ábra

A kortizon szerkezeti képlete



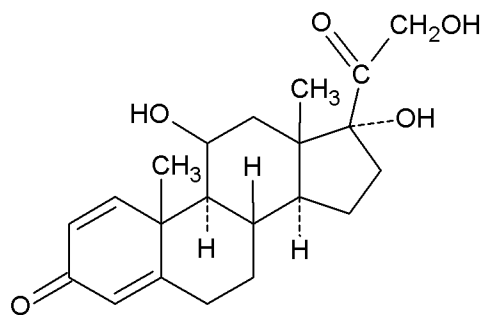
14.3. ábra

A hidrokortizon szerkezeti képlete



14.4. ábra

A prednizon szerkezeti képlete

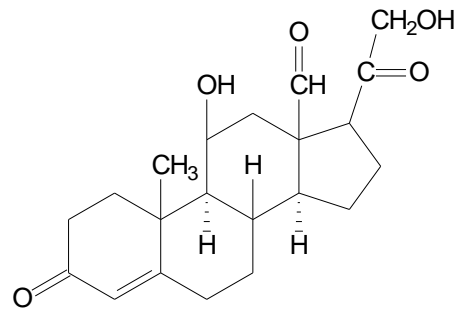


14.5. ábra

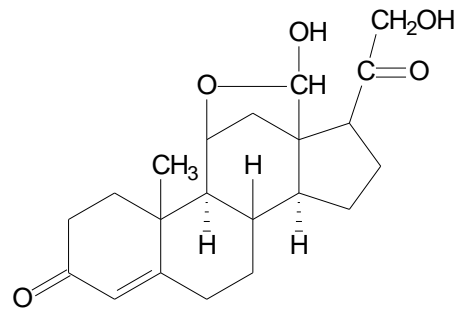
A prednizolon szerkezeti képlete

14.2. Mineralokortikoidok

Mineralokortikoidok: legfontosabb képviselőik az **aldoszteron** és az **aldoszteron-ciklo-félacetál (hemiacetál)**.

**14.6. ábra**

Az aldoszteron szerkezeti képlete

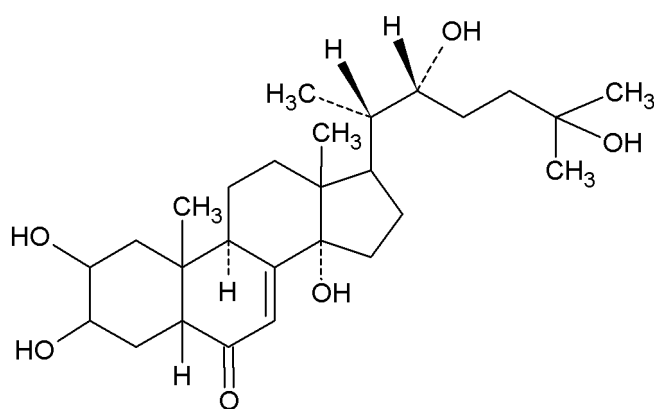
**14.7. ábra**

Az aldoszteron-ciklofélacetál szerkezeti képlete

A mellékvesekéreg-hormonok termelésének zavarai vagy kiesése súlyos anyagcserezavarokat okoz. Mellékvesekéreg-hormonhatás hiánya esetén jelentkező klasszikus kórkép az **Addison-kór**, amelynek klinikai tünetei a következők: a bőr és nyálkahártya pigmentációja, étvágytalanság, gyengeség, fáradékonyság, kimerültség, hányás, nagyfokú lefogyás, hasi fájdalom, idegesség, emocionális labilitás. Csökken a kortikoszteroidok és a 17-ketoszteroidok ürítése a vizeletben, amely ACTH (adenokortikotrop-hormon) hatására sem fokozódik.

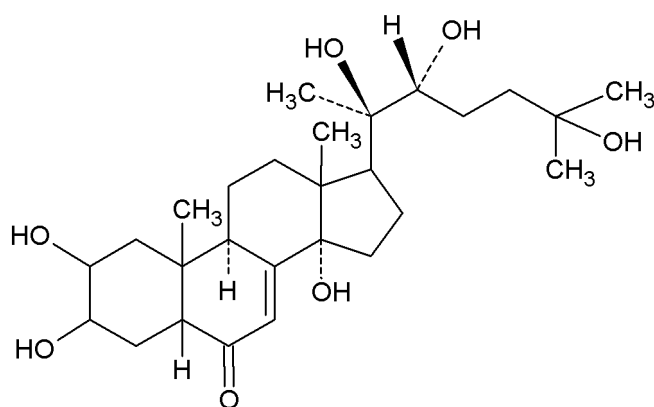
15. Metamorfózis-hormonok, ekdiszterolok (ekdiszteroidok)

Az 1940-es és 1950-es években Butenandt és munkatársai selyemhernyóból (*Bombyx mori*) a hernyó bebábozódását elősegítő és szabályozó 27 szénatomot tartalmazó szteránvázis hormont izoláltak kristályos állapotban. A vegyületnek a vedlés görög eredetű elnevezése (ecdysis) alapján az **ekdizon** nevet adták. Az 1950-es évek második felében az említett munkacsoport kutatói ugyancsak selyemhernyóból egy hasonló fizikai és kémiai tulajdonságokkal rendelkező vegyületet izoláltak; ezért a korábban izolált vegyületet **α -ekdizonnak**, a később izolált vegyületet **β -ekdizonnak** nevezték el. Az 1960-as évek végén spektroszkópiai módszerekkel (IR-, UV-, NMR-, ORD- és tömegspektroszkópia), valamint röntgendiffrakciós vizsgálatokkal igazolták az **α -** és **β -ekdizon** szerkezetét.



15.1. ábra

Az α -ekdizon szerkezeti képlete

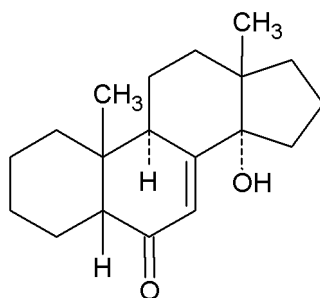


15.2. ábra

A β -ekdizon szerkezeti képlete

A fenti vizsgálatokkal egyidőben nemcsak rovarokból, hanem különféle rákokból is sikerült ekdizon-hatású szteránvázis vegyületeket izolálni és szerkezetüket igazolni. A szerkezetigazolások során kiderült, hogy minden ekdizon-hatású vegyületben közös az 5-ös C-atomon β -térállású H-atomot, a 6-os C-atomon ketocsoportot, a 7-es és 8-as C-atomok között kettőskötést tartalmazó, a 14-es C-atomon α -térállású OH-csoportot

hordozó $10\beta,13\beta$ -dimetil-szterán-váz; röviden, a 14α -hidroxi-7-én-6-on rendszer. Megjegyzendő még, hogy az ekdizonok többségének molekulájában nemcsak a 3-as, hanem a 2-es C-atomon is β -térállású szekunder alkoholos OH-csoport van jelen.



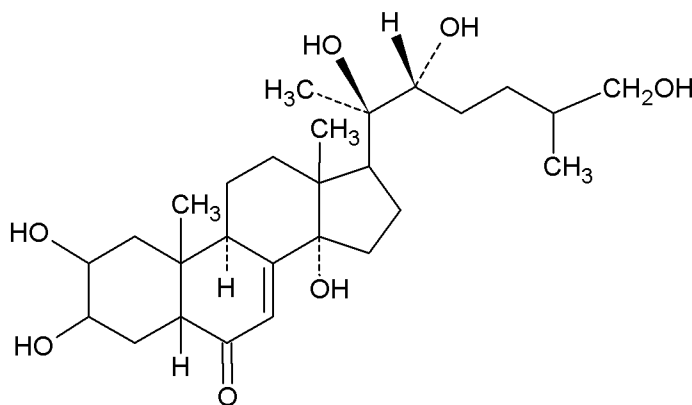
15.3. ábra

Az ekdiszterolok közös váza

Az 1960-as évtized utolsó éveiben különös véletlen folytán, mintegy meglepetésként növényekből (Taivan szigetén honos *Podocarpus nakaii* leveleiből készült drogból; Távol-Keleten honos *Achyranthes faurei* gyökeréből) is sikerült ekdiszterolokat izolálni (Nakanishi, Takemoto és munkatársaik). Ekkor az állati szervezetekből izolált ekdizonokat **zoekdizonoknak**, a növényekből izolált ekdizonokat pedig **fitoekdizonoknak** nevezték. Az 1970-es évek elejétől használják az **ekdiszteroidok**, ill. **ekdiszterolok** gyűjtőnevet.

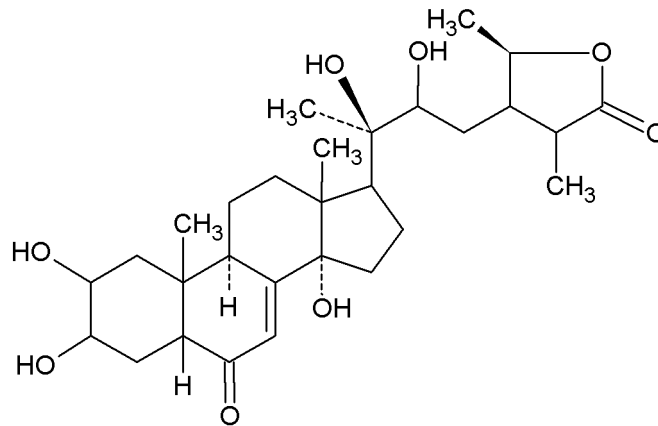
A **fitoekdizonok** főként a páfrányfélékben (*Polypodeaceae*) fordulnak elő, továbbá megtalálhatók a nyitvatermők közül a tiszafafélékben (*Taxaceae*) és a kőtiszafafélékben (*Podocarpaceae*) is. A zárvatermő növényekben csak szórványosan vannak jelen.

Példaként a cikászból (pálmápáfrány; *Cycas*) izolálható **inokoszteront** és **ciaszteront** említjük.



15.4. ábra

Az inokoszteron szerkezeti képlete



15.5. ábra

A ciazsteron szerkezeti képlete

Az újabb vizsgálatok során kiderült, hogy az ekdiszteroidok a növényekben nagyságrendekkel nagyobb mennyiségben bioszintetizálódnak, mint a rovarokban. Mivel nem, vagy csak kismértékben toxikusak, kedvezően befolyásolnak bizonyos élettani folyamatokat. Legjelentősebb hatásuk az, hogy mellékhatások nélkül fokozzák a fehérjeszintézist. Hatásmechanizmusuk és metabolizmusuk tisztázása azonban további vizsgálatokat igényel.

Az ekdiszteroidokat újabban a géntechnológia területén is alkalmazzák, így felvetődik annak a lehetősége, hogy a jövőben, kontrollált körülmények között a humán terápiában is felhasználást nyerhetnek.

Bár utaltunk arra, hogy a növényekben nagyobb mennyiségben bioszintetizálódnak, mint a rovarokban, jelenlétüket eddig az ismert növényfajoknak csupán ~2%-ában vizsgálták. Ennek ellenére a már izolált és azonosított fitoekdiszteroidok száma napjainkban a 300-at is meghaladja. Hatásmechanizmusukhoz és metabolizmusukhoz hasonlóan növényfiziológiai szerepük pontos tisztázása is további vizsgálatok tárgyát képezi.

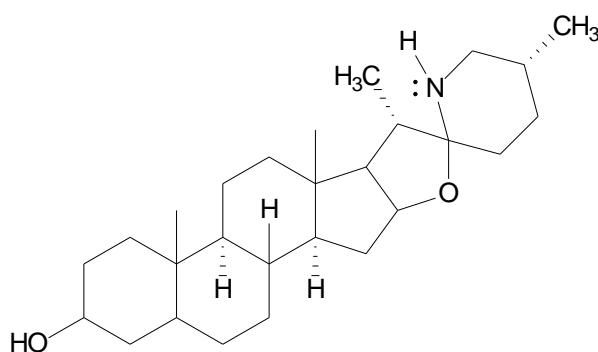
16. Szteránvázas alkaloidok.

A szteroidok bioszintézise

16.1. Szteránvázas alkaloidok

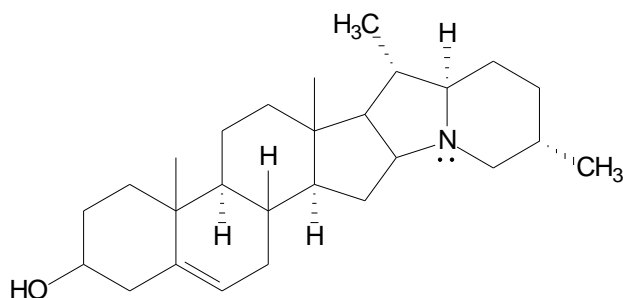
16.1.1. Növényi eredetű szteránvázas alkaloidok

Ezen vegyületek a növényvilágban glikozidjaik formájában fordulnak elő. Szerkezetükre jellemző, hogy molekuláikban a szterán-váz D-gyűrűjéhez további heterociklusos gyűrűk kapcsolódnak. A **tomatin** a paradicsom leveléből, a **szolanin** a burgonya leveléből és terméséből (magjából) izolálható. A szénhidrát-részek hidrolitikus lehasítása révén a **tomatidin**, illetve a **szolanidin** nevű aglikonok izolálhatók. A **tomatidin** molekulájában a szterán-váz D-gyűrűjéhez egy metilcsoporttal szubsztituált tetrahydrofuran-gyűrű (E-gyűrű) kondenzálódik, majd ahhoz egy ugyancsak metilcsoporttal szubsztituált piperidin-gyűrű (F-gyűrű) kapcsolódik. A két utóbbi gyűrűnek van egy közös szénatomja; az ilyen típusú vegyületeket *spirovegyületeknek* nevezzük. A **szolanidin** esetében a szterán-váz D-gyűrűjéhez egy metilcsoporttal szubsztituált pirrolidin-gyűrű (E-gyűrű), majd ahhoz egy piperidin-gyűrű kondenzálódik (F-gyűrű).



16.1. ábra

A tomatidin szerkezeti képlete



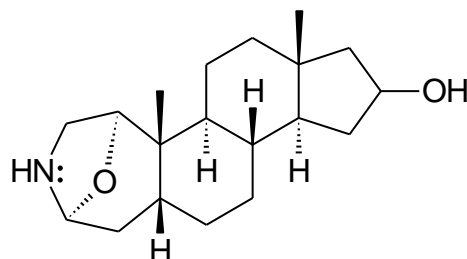
16.2. ábra

A szolanidin szerkezeti képlete

A természetes forrásból viszonylag könnyen és nagy mennyiségben izolálható fent említett aglikonokat gyógyszeripari alapanyagokként használják a különféle szteránvázas gyógyszerek és hormonok előállítására.

16.1.2. Állati eredetű szteránvázis alkaloidok

Az állati eredetű szteránvázis alkaloidok elsősorban a kétéltűek bőr- és mirigyvádékáiban fordulnak elő. Az eddigi vizsgálatok azt mutatják, hogy megvédik az állatok bőrét a gomba- és baktérium-eredetű fertőzésekkel szemben. Az állati eredetű szteránvázis alkaloidok egyik fontos képviselője a **szamanderin**. A vegyület és származékai a különböző szalamandra-fajokból izolálhatók.

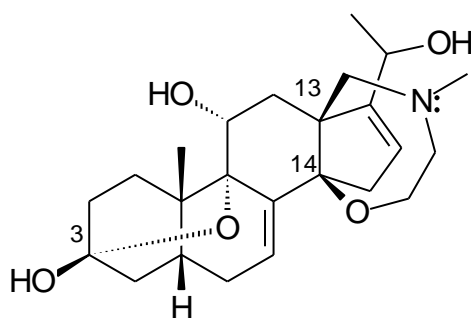


16.3. ábra

A samanderin szerkezeti képlete

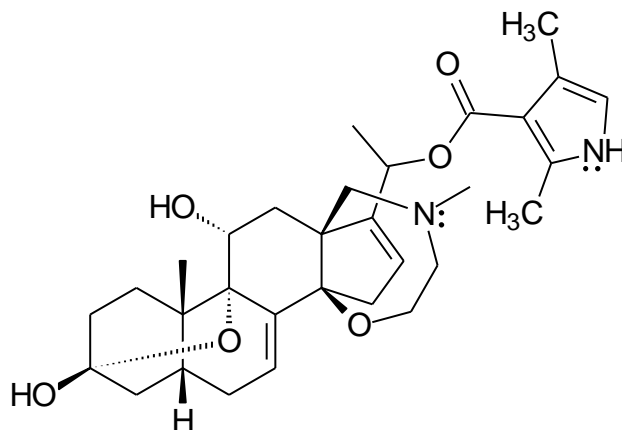
A vegyület szerkezetét vizsgálva megállapítható, hogy az A- és B-gyűrűk anellációja *cisz*-típusú anelláció, továbbá érdekességként említhető az A-gyűrű *izoxazolidin*-gyűrűvel történt kibővülése. A vegyület az androszteron egyik, epoxi-csoportot is tartalmazó származékából félszintetikus úton is előállítható.

Az állati eredetű szteránvázis alkaloidok további fontos képviselői a **batrachotoxinin A** és a **batrachotoxin**. A vegyületeket a Kolumbiában honos, erősen színes béka, a *Phyllobates aurotaenia* mirigyvádékából izolálták és nyílmérgekként alkalmazták. A mirigyvádék hatóanyagaival kapcsolatos vizsgálatok már 1871-ben megkezdődtek. A vegyületek szerkezetét azonban csak röntgenszerkezet-vizsgálattal sikerült megállapítani; előbb a **batrachotoxinin A**, majd később a **batrachotoxin** szerkezetét tisztázták. A vegyületek neve a „béka” szó görög jelentésére (batrachos) vezethető vissza.



16.4. ábra

A batrachotoxinin A szerkezeti képlete



16.5. ábra

A batrachotoxin szerkezeti képlete

A vegyületeket később szintézissel és parciál-szintézissel is előállították. Megjegyezzük, hogy a szintézis során a kémikusok számára a legnagyobb kihívást a C(3)- és C(9) szénatomok közötti éterkötés, valamint a C(13)- és C(14) szénatomok közötti, metilcsoporttal szubsztituált heterociklus kiépítése jelentette. A **batrachotoxin** élettani jelentősége az, hogy szerepet játszik a biológiai membránok permeabilitásának szabályozásában, továbbá az ún. nátrium csatornák szelektív, hatékony és irreverzibilis aktivátora. Antagonistája a tetrodotoxin nevű alkaloid.

16.2. A szteroidok bioszintézise

16.2.1. A szterinek (koleszterin) bioszintézise

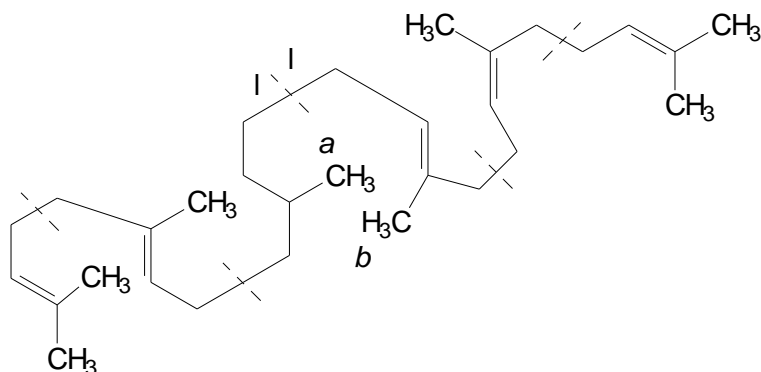
A szteroidok bioszintézisének vizsgálata az emberi és állati szervezetekben egyaránt képződő **koleszterin** bioszintézisének vizsgálatával kezdődött. A vizsgálatokhoz nagy segítséget nyújtott az izotópjelzéses módszerek bevezetése és alkalmazása (Bloch, Corforth, Popják; 1950-es évtized). $^{18}\text{O}_2$ -izotóppal dolgozva lehetett például igazolni azt a tényt, hogy az összes szterinben megtalálható C(3) helyzetű, β -térállású OH-csoport oxigénatomja nem vízből, hanem molekuláris oxigénből (O_2) származik (Corey, 1966).

Megállapították, hogy a koleszterin bioszintézise a zsírsavak bioszintézis-sémájából ágazik el; az acetoacetyl-koenzim A mevalonsavvá történő átalakulásával indul meg, majd ezt követően az izoprénvázas vagyületek bioszintézisének útján halad, egészen a **szkválén** képződéséig. A szkválén a szterinek bioszintézisének közvetlen prekursorja.

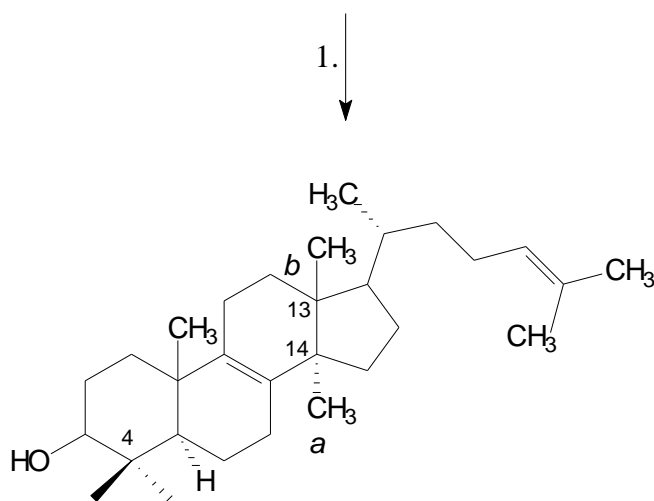
A **koleszterin szkválénből** történő bioszintézise a következő öt lépésben megy végbe:

- 1.) A **szkválén** (16.6. ábra) **lanoszterinné** (16.7. ábra) izomerizálódik. Ez a folyamat négy kettőskötés megszűnésével és a szteroidokra jellemző négy gyűrűt tartalmazó váz kialakulásával jár együtt. Közben a szkválén *a* jelzésű metilcsoportja átvándorol a kialakuló szterán-váz C(14)-es szénatomjára, a *b* jelzésű metilcsoport pedig a képződő szterán-váz C(13)-as szénatomjára (**1. lépés**).
- 2.) A **lanoszterin** C(14) helyzetű metilcsoportja karboxilcsoporttá oxidálódik, majd az oxidációt követő decarboxileződés eredményeként a lanoszterinből **14-dezmetil-lanoszterin** képződik (**2. lépés; 16.8. ábra**).

- 3.) A **14-dezmetil-lanoszterin** C(4)-helyzetű metilcsoportjai a fenti folyamathoz hasonló oxidatív átalakulás, majd dekarboxileződés (CO₂-elimináció) révén lehasadnak; a folyamat **zimoszterin** képződéséhez vezet (**3. lépés; 16.9. ábra**).
- 4.) A **zimoszterin** C(8)-C(9) szénatomjai közötti kettőskötés a C(5)-C(6) szénatomok közé helyeződik át, amely folyamat **dezmoszterin** képződését eredményezi (**4. lépés; 16.10. ábra**).
- 5.) A **dezmoszterin** C(24)-C(25) szénatomjai közötti kettőskötés telítődik; így **koleszterin** képződik (**5. lépés; 16.11. ábra**).



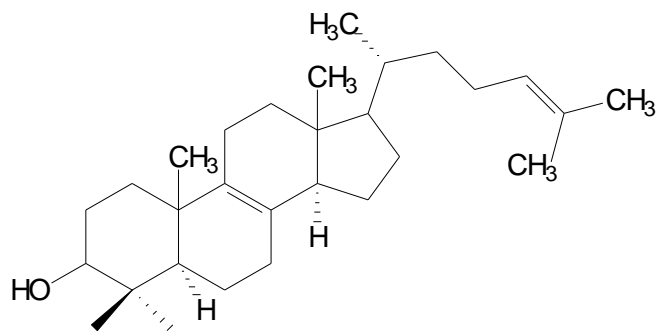
16.6. ábra
össz-transz-szkvalén



16.7. ábra
lanoszterin

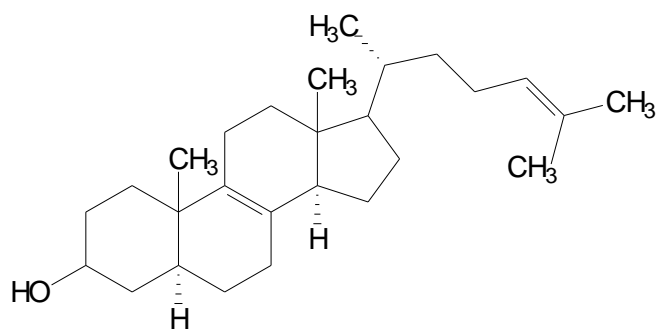
2.

↓



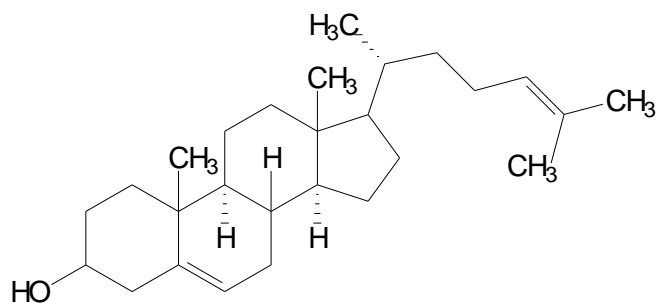
16.8. ábra
14-dezmetil-lanoszterin

3.
↓

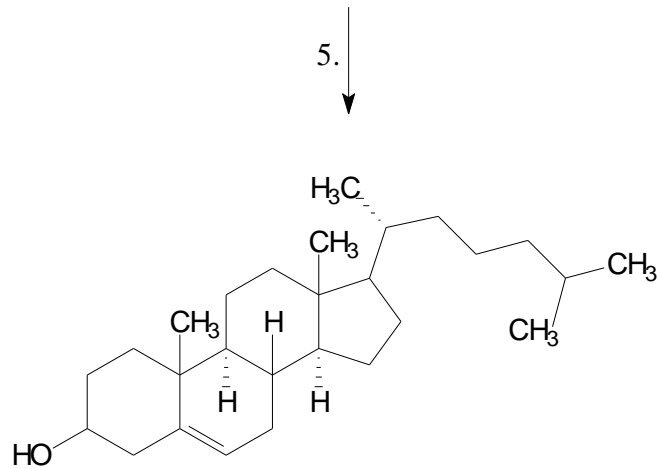


16.9. ábra
zimoszterin

4.
↓



16.10. ábra
dezmoszterin



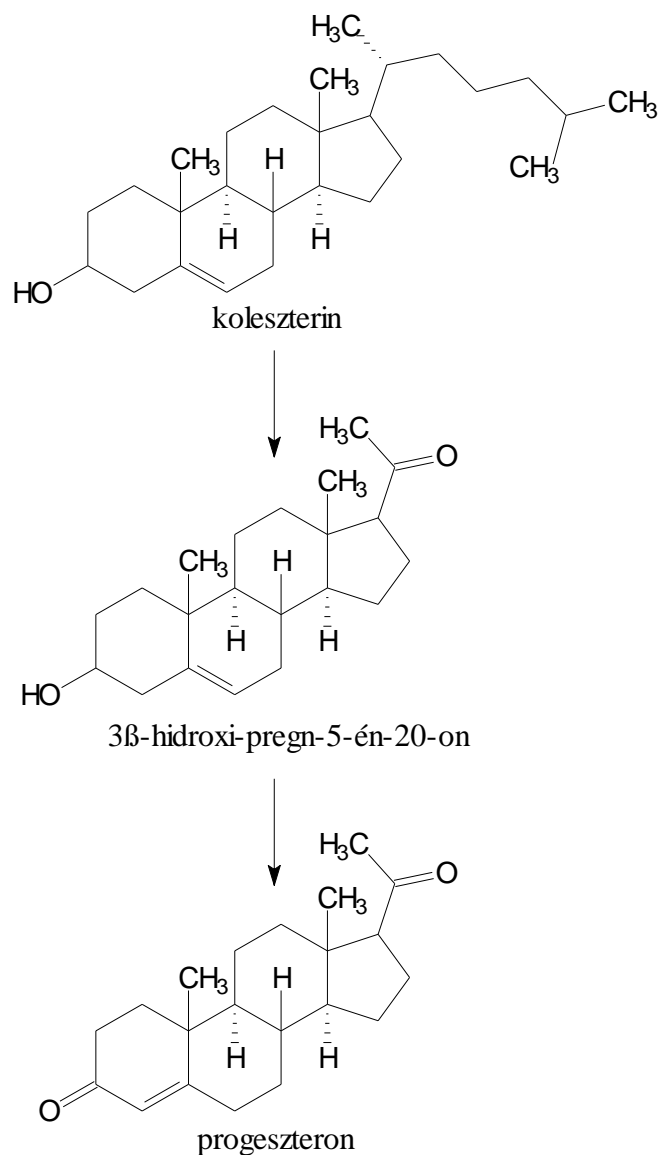
16.11. ábra
koleszterin

16.6-11. ábra: A koleszterin bioszintézisének vázlata

A fenti reakciólépéseket az adott reakciókra specifikus enzimek katalizálják.

16.2.2. A szteroid hormonok (nemi- és mellékvesekéreg-hormonok) bioszintézise

A **koleszterinnek** az élő szervezetekben szteroid-hormonokká történő átalakulását a C-17 helyzetű izooktil-láncnak acetylcsoporthá történő oxidatív átalakulása vezeti be. A reakciót egy speciális enzimrendszer katalizálja. A képződő **3 β -hidroxipregn-5-en-20-on progeszteron**ná oxidálódik, amelyből a bioszintézis további folyamatai során egyrészt nemi hormonok, másrészt mellékvesekéreg-hormonok (kortikoszteroidok) keletkezhetnek.



16.12-14. ábra

A progeszteron bioszintézisének vázlata

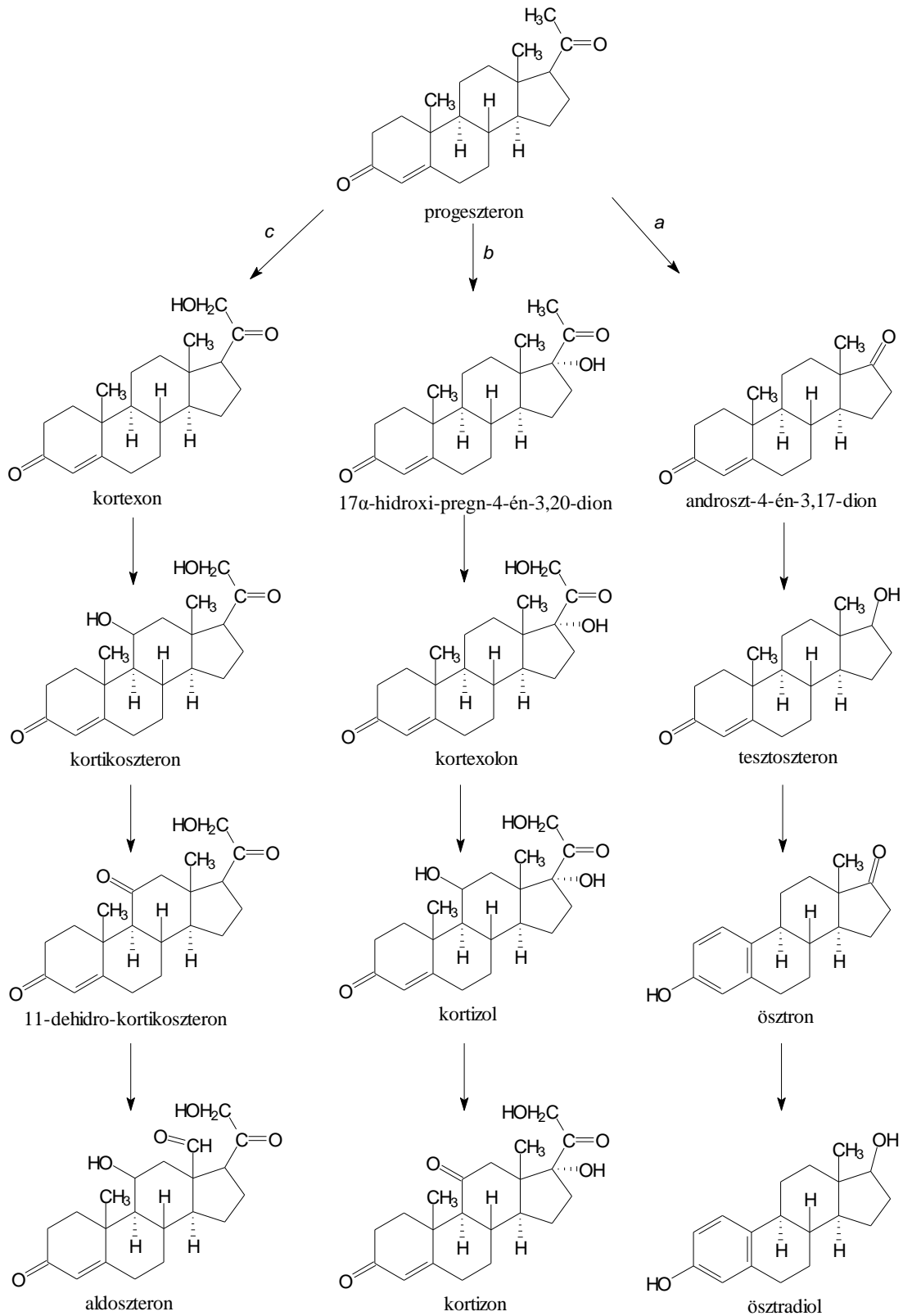
A fenti reakciósor eredményeként képződő **progeszteron** a továbbiakban a következő három reakcióirány szerint alakulhat át (16.15-27. ábra):

- a) A **progeszteron** C-17 helyzetű oldalláncának teljes oxidatív lebomlása következtében **androszt-4-en-3,17-dion** képződik. A vegyület részleges redukció révén **tesztoszteronná** alakul. A **tesztoszteron** A-gyűrűjének aromatizációjával **ösztrom** és **ösztradiol**, vagyis a két legfontosabb ösztrogén hormon képződésére van lehetőség (16.15-27. ábra; a) reakcióút).
- b) A **progeszteron** molekulájába előbb a C-17 helyzetű szénatomra α -helyzetben hidroxilcsoport épül be. A reakció **17 α -hidroxi-pregn-4-en-3,20-dion** képződését eredményezi. A következő lépésben az utóbbi vegyület C-20 helyzetű metilcsoportja hidroximetil-csoporttá oxidálódik, amelynek eredményeként **kortexolon** képződik. A **kortexolon** a C-11 helyzetű szénatomján tovább oxidálódik, így az említett C-atomon a β -térállású szekunder alkoholos hidroxilcsoport megjelenésével **kortizol** képződik, majd ezen szekunder alkoholos hidroxilcsoport ketocsoporttá történő oxidációja

kortizon képződéséhez vezet. A reakciósor a két legfontosabb glikokortikoid képződését eredményezi (**16.15-27. ábra, b) reakcióút**).

- c) A reakcióút első lépésében a **progeszteron** C-20 helyzetű metilcsoportja hidroximetil-csoporttá oxidálódik, ekkor **kortexon** képződik. A második és harmadik lépésben a kortexon C-11 helyzetű szénatomján történik oxidáció. A folyamatok során a β -térállású szekunder alkoholos hidroxilcsoport létrejöttével előbb **kortikoszteron**, majd annak további oxidációjával **11-dehidro-kortikoszteron** képződik. A reakcióút záró lépéseiben a C-13 helyzetű szénatomon lévő metilcsoport aldehid-csoporttá történő oxidációjával, valamint a C-11 helyzetű ketocsoport szekunder alkoholos hidroxilcsoporttá történő redukciójával **aldoszteron** képződésére nyílik lehetőség. Az utóbbi reakcióút szerint tehát a mineralokortikoidok bioszintézise valósul meg (**16.15-27. ábra, c) reakcióút**).

In vivo kísérletekkel bizonyítást nyert, hogy az **ekdiszteroidok** bioszintézisének is közvetlen prekürzora a **koleszterin**.



16.15-27. ábra

Az androgének, az ösztrogének és a kortikoszteroidok progesteronból történő bioszintézisének vázlata

Az epesavak bioszintézise: *In vivo* vizsgálatok eredményei szerint az **epesavak** is **koleszterinből** bioszintetizálódnak. Az epesavak képződéséhez vezető biogenetikus folyamatok során először az epesavakra jellemző 5β -gyűrűváz alakul ki, amelybe beépülnek az α -térállású hidroxilcsoportok. Kimutatták, hogy a C-17 helyzetű szénatomhoz kapcsolódó izooktil-oldallánc csak a már említett folyamatokat követően bomlik le az epesavakra jellemző, karboxil-csoportot tartalmazó oldalláncá.

A butenolidok (kardenolidok) bioszintézise: ^{14}C -izotóppal C-3 helyzetben jelzett **mevalonsavval** végzett kísérletek eredményei arra utalnak, hogy az említett vegyület ammóniumsóját a gyapjas gyűszűvirág (*Digitalis lanata* L.) képes a megfelelő radioaktív nyomjelzett **digitoxigeninné** alakítani. Ezen kísérlet, valamint további kísérletek eredményei arra utalnak, hogy a **kardenolidok** nagy valószínűséggel **szkválénből** egy **pregnánváz** intermedieren keresztül képződhetnek.

Irodalomjegyzék a szteroidokkal kapcsolatos fejezetek részletes kidolgozásához

1. Bruckner Győző: Szerves kémia II-2. kötet; Izociklusos vegyületek, II. Aliciklusos vegyületek, Szteroidok című fejezet, 1465-1641. old., Tankönyvkiadó, Budapest, 1981.
2. Gergely Pál, Penke Botond, Tóth Gyula: Szerves és bioorganikus kémia, Semmelweis Kiadó, Budapest, 2004.
3. R. Hänsel, O. Sticher, E. Steinegger: Pharmakognosie – Phytopharmazie, 6. Auflage, Springer Verlag, Berlin • Heidelberg • New York • Barcelona • Budapest • Hongkong • London • Mailand • Paris • Singapur • Tokyo, 1999.
4. Tóth László: Gyógynövények, Drogok, Fitoterápia, Kossuth Egyetemi Kiadó, Debreceni Egyetem, Debrecen, 2005.
5. D. L. Nelson and M. M. Cox: Lehninger, Principles of Biochemistry, Fifth Edition, Chapter 10, Lipids, W. H. Freeman and Company, 2008.
6. D. L. Nelson and M. M. Cox: Lehninger, Principles of Biochemistry, Fifth Edition, Chapter 21, Lipid Biosynthesis, W. H. Freeman and Company, 2008.
7. Berg • Tymoczko • Stryer: Biochemistry, Seventh Edition, Chapter 12: Lipids and Cell Membranes, Copyright ©; W. H. Freeman and Company, 2012.

Adatbázis/Database

Steroid Section of Lipid Database: **LIPID METABOLITES AND PATHWAYS STRATEGY (= LIPID MAPS)**, Supported by National Institute of General Medical Sciences; Lipidomics Gateway, Lipid Classification System; **Sterol Lipids [ST]**.