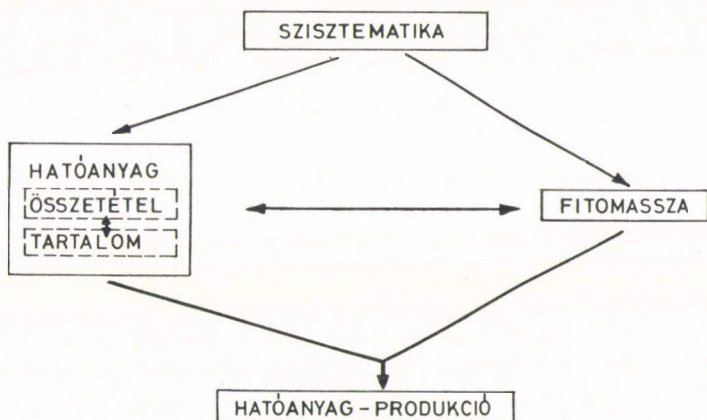


INDOLALKALOID-TARTALMÚ NÖVÉNYEK PRODUKCIÓ-ÖKOLÓGIAI ÉRTÉKELÉSE

ifj. MÁTHÉ IMRE

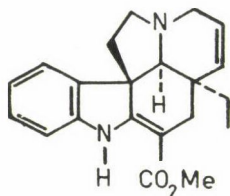
MTA Botanikai Kutatóintézete, Vácrátót

Az MTA Botanikai Kutatóintézetében több, mint másfél évtizede folyik a biológiailag aktív anyagokat tartalmazó növények vizsgálata azzal a céllal, hogy a gyógyszeripar számára hasznosítható lehetőségekre hívjuk fel a figyelmet. Vizsgálataink jellegzetessége, hogy ezek produkció-ökológiai szemléletűek. A hasznosíthatóság megállapításához — a genetikai adottságok meghatározta intervallumon belül — a környezeti hatások által kiváltott hatóanyag- és fitomassza-változékonyság tanulmányozására fektetjük a súlyt. Ez a megközelítés lehetőséget ad a vizsgált paraméterek között nemcsak elméleti összefüggések feltárására, hanem a hasznosítás szempontjából néhány lényegesebb tájékoztató jellegű információ, pl. a fajta kiválasztása, gyűjtési idő, talajigény, tájhatás, hasznos hozam stb. megszerzésére is. Vizsgálatainknak a 70-es évek elején kialakított (18) általános sémáját az 1. ábra szemlélteti. E szerint célkitűzésünket a hatóanyag-produkció megállapítását a hatóanyag-tartalom és a fitomassza értékelésén keresztül közelítjük meg. A vázlaton feltüntetett legfontosabb vizsgálati szempontok közötti összefüggéseket a növények térbeli és időbeli változékonyságának tanulmányozásán keresztül igyekszünk feltárni. Ilyen szemlélettel — természetesen különböző mélységig végezve a vizsgálatokat — számos hazánkban honos vagy meghonosítható elsősorban terpén-



1. ábra. A hatóanyag-produkció vizsgálatának menete

származékokat tartalmazó fajok értékelését végeztük el az elmúlt évek során (pl. Solanaceae, Rubiaceae családba tartozó fajok). A tanulmányozott növények sorában nagy a jelentősége azoknak a jelenleg is folyó vizsgálatoknak, melyek az Apocynaceae családba tartozó taberszonin indolalkaloidot tartalmazó fajokra, így az észak-amerikai eredetű *Amsonia* és *Rhazya* fajokra vonatkoznak. A taberszonin (2. ábra) alkalmas ugyanis olyan fontos vinkamin

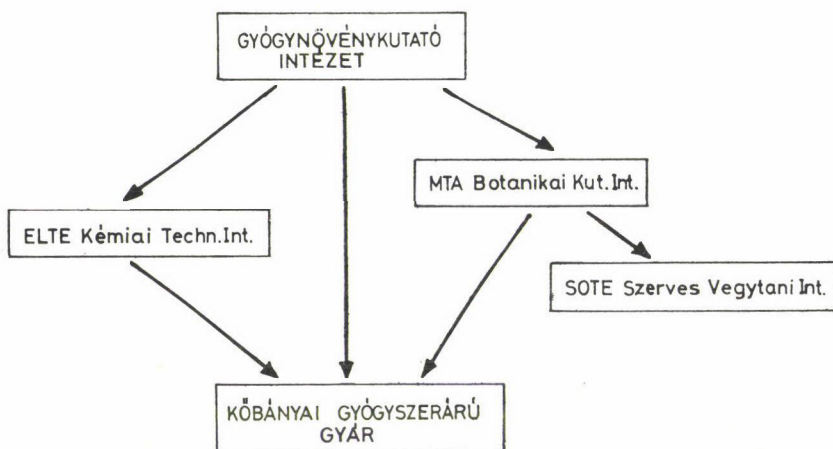


2. ábra. Taberszonin

származékok előállítására is, mint a Kőbányai Gyógyszerárugyár nemrégén forgalomba hozott, nemzetközileg is nagy érdeklődést keltő vérkeringésre ható gyógyszerei a Cavinton és Devincan.

Vizsgálataink célkitűzése — a totálszintézis lehetőségén túlmenően megfelelő, gazdaságos hazai növényi taberszonin forrás biztosítása. A taberszonin előfordulásával (23, 26, 7, 8, 28), szerkezetfelderítésével, valamint kémiájával, átalakíthatóságával (15, 9, 22, 8, 25, 1) foglalkozó irodalom értékelése helyett — ez itt egy rövid beszámoló formájában lehetetlen és indokolatlan is lenne — ez alkalommal csupán az *Amsonia* fajok hazai vizsgálatának történetéről próbálunk vázlatos áttekintést adni (3. ábra).

Az *Amsonia* vizsgálatok közvetlen előzményének tekinthető a hazai Vinca fajok alkaloid ezen belül a vinkamin-tartalomnak számos kutatócsoport



3. ábra. *Amsonia* vizsgálatok hazai kutatóhelyei

által (3, 11, 24, 13, 5, 21) — így Intézetünkben is (14, 15, 17, 16) — folytatott sokoldalú értékelése. A leginkább vizsgált és termesztésbe is vont *Vinca minor* azonban vinkamin forrásként kedvezőtlennek bizonyult, éppen bizonytalan hozama és általában az alacsony alkaloidprodukciónak miatt.

Az *Amsonia* vizsgálatok az 50-es évek második felében a Gyógynövény Kutató Intézetben kezdődtek, melynek igazgatója Tétényi Péter és akkori botanikusa Máthé Imre akadémikus volt (12). Ők hozták létre az első *Amsonia tabernaemontana* Walt. gyűjteményeket (12). 1964-től Máthé akadémikus Vácrátótra kerülésével a vizsgálatok két irányban folytatódtak.

A Gyógynövény Kutató Intézetben az *Amsonia tabernaemontana* Walt. termesztésbe vonására történtek kísérletek (6), melyhez kapcsolódott Zsádon Béla az ELTE Kémiai Technológiai Intézete jelenlegi professzorának nagy jelentőségű munkássága. ZSADON doktori értekezésében (29) és számos publikációban foglalta össze a növényben található alkaloidokkal, ezek kémiájával kapcsolatos legfontosabb eredményeket (27, 29, 30, 31, 33, 34, 35). Egyik leglényegesebb megállapítása, hogy a — megelőző ismeretekkel szemben (7) — a *tabernaemontana* magja jelentős, hasznosításra is alkalmas mennyiségben tartalmaz taberszonint (31, 29). Néhány biológiai jellegű megállapítást is tett, melyek munkánk során szintén támpontul szolgálnak (29).

A „vácrátóti vonalon” elsősorban az *A. tabernaemontana* Walt. rokon taxonjainak összegyűjtésére tevődött a hangsúly, melynek eredményeként jelentős gyűjteményt sikerült kialakítani már a hatvanas évek közepén. Az anyag kémiai vizsgálata Cláuder Ottó professzor irányításával a SOTE Szerves Kémiai Intézetében folyt (4, 9, 10, 2). E vizsgálatok elsősorban az *A. angustifolia* Ait. és *A. illustris* Woods. növények vegetatív részeire vonatkoztak, s kemotaxonomiai jelentőségű új eredményeket is szolgáltak.

Keve Tibor, a Kőbányai Gyógyszerárugyár Növénykémiai Osztályának vezetője 1979-ben mérlegelte — többek között az *A. tabernaemontana* Walt.-ból a taberszonin kinyerésének és vinkamin származékokká történő átalakíthatóságának gazdaságossági mutatóit. Az ő javaslatára került sor az ipari hasznosítást közvetlenül szolgáló sokoldalú vizsgálatok megindítására. Javaslatára a Gyár a mielőbbi hasznosítás megoldása érdekében koordinálta a hazai *Amsonia* kutatásokat, és így Intézetünk is szerepet kapott elsősorban a létrehozott állományok produkció-ökológiai értékelésével a sokoldalú munkában (3. ábra).

Kiindulási alapul az Intézetünk kísérleti területén meglevő idősebb (néhány esetben 16 éves) *Amsonia* és *Rhazya* növények több mint 100 tételből (különböző eredetű, telepítésű állományok) álló gyűjtemény szolgált. Ezen növények hajtásprodukciónak vegetációs periódus alatti vizsgálata adta az első lehetőséget az összehasonlító taxonomiai értékelésre, melyről itt is beszámolunk (20).

A legnagyobb tételszámban rendelkezésünkre álló *A. illustris* Woods., *A. angustifolia* Ait., *A. tabernaemontana* Walt. valamint *Rhazya orientalis*

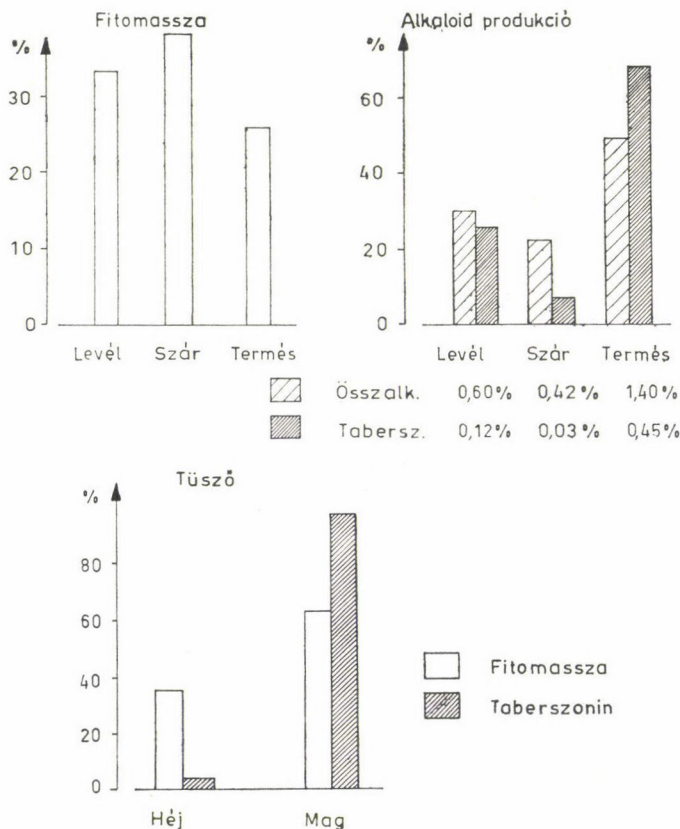
1. táblázat

Amsonia és *Rhazya* magok alkaloid-tartalma (szárazsúly%) (1980. október)

	n	Összes		Taberszonin		Összes %-a
		\bar{x}	s	\bar{x}	s	
<i>A. tabernaemontana</i>	13	1,31	± 0,27	0,76	± 0,21	58,0
<i>A. angustifolia</i>	21	1,23	± 0,28	0,81	± 0,28	67,0
<i>A. illustris</i>	8	1,10	± 0,21	0,72	± 0,33	65,4
<i>A. salicifolia</i>	2	1,40		0,82		58,6
<i>Rhazya orientalis</i>	4	1,17	± 0,28	0,79	± 0,18	68,0

A. DC. elsősorban virág és levélmorfológiai bélyegeken, valamint a növények magassági adataiban különböznek egymástól (36, 37, 19). Ez utóbbi szempontból az első két faj között kisebb a különbség, mint a többi fajok között.

A magok kémiai analízise mindegyik fajnál taberszonint szolgáltatott mint főalkaloidot (1. táblázat) (20). Az összalkaloid és taberszonin tartalom



4. ábra. Az *Amsonia angustifolia* produkciójának szervenkénti %-os megoszlása a termésérés szakaszában

szempontjából statisztikailag értékelhető különbségeket a taxonok között nem találtunk. Az összalkaloid tartalmat Tropeolin 000 amfiindikátor felhasználásával (29), a taberszonin mennyiségét petroléteres kivonás, és kromatográfiai elválasztás után fotometriásan mértük (20).

Megvizsgáltuk az alkaloid-tartalom szervenkénti és természetesen belüli eloszlását. E tekintetben sem találtunk jelentős különbségeket a fajok között. Az eloszlás illusztrálására az *A. angustifolia* Ait. produkció eloszlását a termésérés fázisában a 4. ábrán szemléltetjük. A levonható leglényegesebb következtetés, hogy elsődleges taberszonin forrásként a mag vehető figyelembe e fajnál is, mint az *A. tabernaemontana* Walt.-nál (29, 31).

Az ikertüsző alkaloidtartalmának változását a vegetációs periódus alatt követtük nyomon. E vizsgálat során az összalkaloid és ezen belül a taberszonin a termésfejlődés egész időszakát figyelembe véve a 2. táblázatban feltüntetett átlagokat adta. A vizsgált fajoknál az eltelt napok függvényében a változások lineáris regressziós egyenletekkel jól jellemezhetők, amit a megadott korrelációs koefficiensek értékei is igazolnak. A negatív előjel ugyanakkor jelzi, hogy a termés fejlődésével az alkaloidtartalom csökkenő tendenciát mutat. A változás mértékéről az adatok szórása és a variációs koefficiensek tájékoztatnak. Ezen értékek az egész vegetációs periódusra, azaz több mint 100 napos fejlődési időszakra vonatkoznak.

Megvizsgáltuk a hajtásonkénti fitomassza átlagos mennyiségének alakulását is. Az 5. ábrán is jól látható, hogy a legnagyobb hajtásonkénti fitomasszát az *A. illustris* Woods., *A. angustifolia* Ait. adta; ezt követte az *A. tabernaemontana* Walt., s a legalacsonyabb hozammal jelentkezett a *Rhazya orientalis* A. DC. Ezen az ábrán feltüntettük a hajtásonkénti terméssúly, valamint egy-egy tüsző súlyának alakulását is. Mindkét utóbbi paraméternél az *A. angustifolia* Ait. és az *A. illustris* Woods. kedvezőbbnek mutatkozott, mint az *A. tabernaemontana* Walt. Ezek a különbségek statisztikailag is jól igazolhatóak.

2. táblázat

A tüsző vegetációs periódusra vonatkozó alkaloid-tartalma (súly %)

		Alkaloid			
		\bar{x}	$\pm s$	cv%	r*
<i>Amsonia illustris</i>	a	1,30	0,31	23,8	-0,93
	b	0,47	0,11	23,4	-0,91
<i>A. angustifolia</i>	a	1,36	0,36	26,5	-0,92
	b	0,53	0,05	9,4	-0,94
<i>A. tabernaemontana</i>	a	1,69	0,26	15,4	-0,97
	b	0,48	0,08	16,7	-0,93
<i>Rhazya orientalis</i>	a	1,53	0,34	22,2	-0,57
	b	0,51	0,11	21,6	-0,79

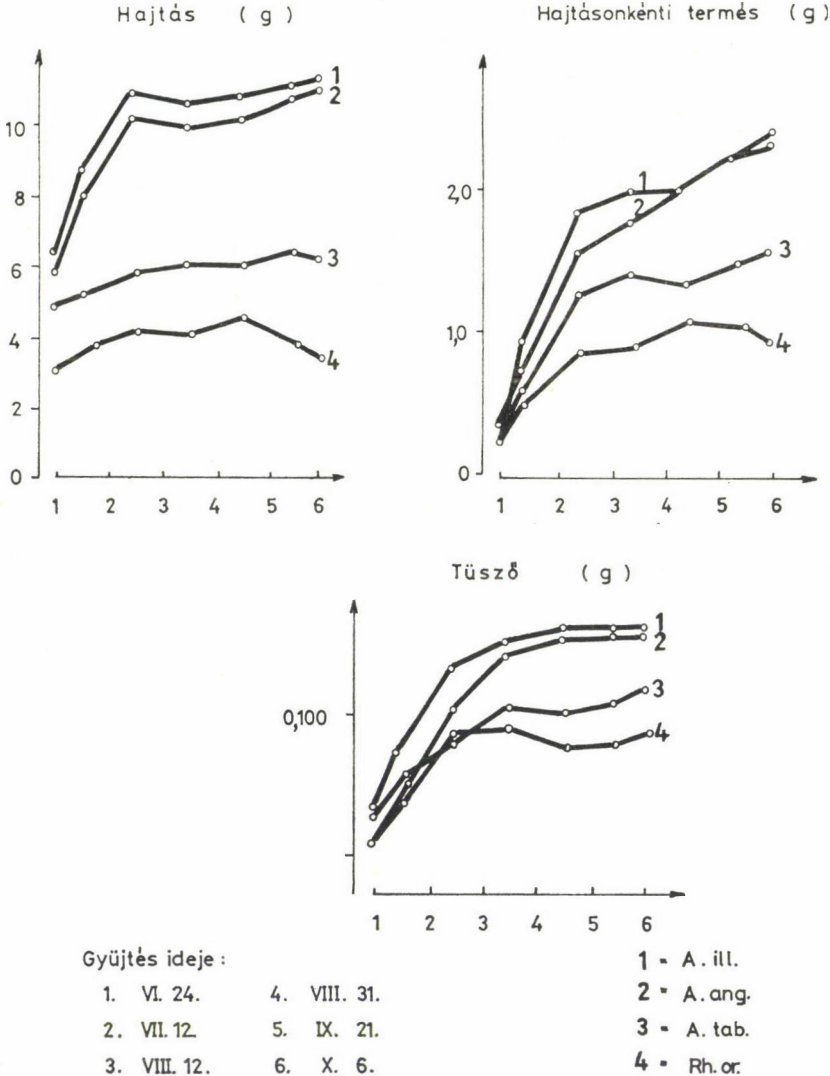
a: totál

b: taberszonin

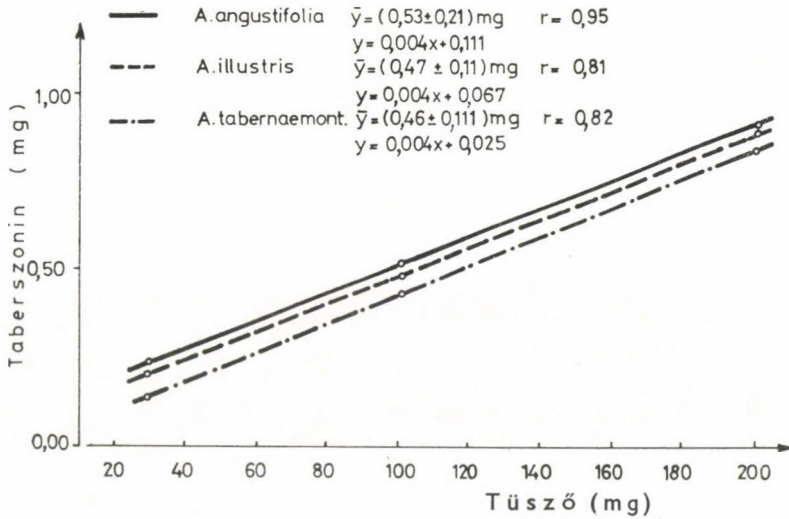
* korrelációs koefficiens (alkaloid-tartalom az idő függvényében)

A termés súlyváltozása és az alkaloid-produkció, mint két változó között erős pozitív korreláció mutatkozott, ami arra enged következtetni, hogy a termés fejlődése során az alkaloid-tartalom (taberszonin %) csökkenése kisebb mértékű, mint a termés súlygyarapodása (6. ábra).

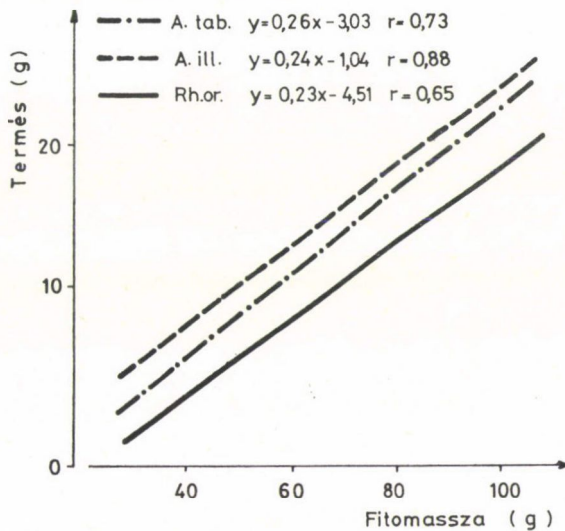
Tőosztással létrehozott állományok azonos időpontban (1981. szeptember) begyűjtött növényegyedeinek termését megvizsgáltuk a föld feletti fitomassza függvényében (7. ábra). Azt tapasztaltuk, hogy legalább középerős korrelációs koefficiensekkel jellemezhetően pozitív korreláció mutatkozik az



5. ábra. Amsonia és Rhazya hajtások fitomassza változása a vegetációs periódus alatt (1981)

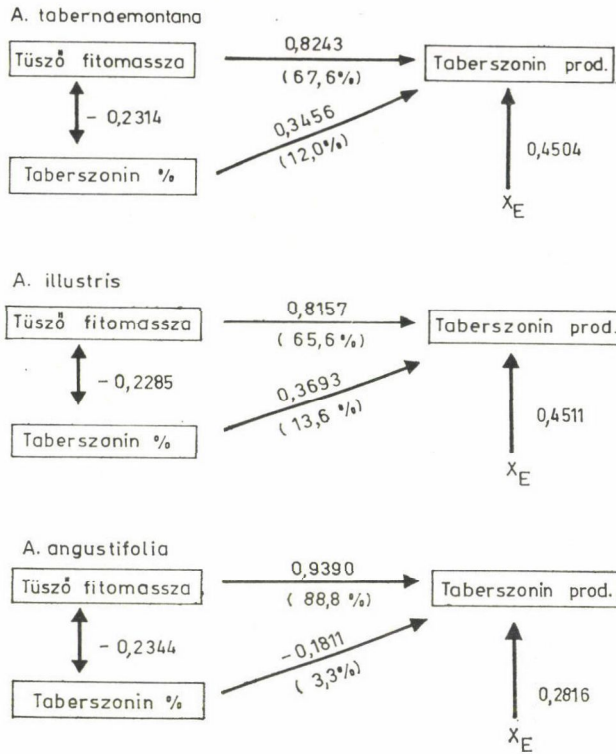


6. ábra. Amsonia tüsző taberszonin-produkciójának növekedése a Folliculus súlyának függvényében



7. ábra. Tőosztással létesített állományokban a termés földfeletti fitomassza összefüggése (1981. október)

össznövényi fitomassza és a termés mennyisége között. A korreláció szorossága bizonyos mértékig az adott taxontól is függ. Az eddigiekből arra lehet következtetni, hogy az Amsonia fajoknál a hatóanyag (taberszonin) produkciót elsősorban nem a termés alkaloid %-értéke, hanem a termés mennyisége, ez utóbbit pedig az össznövényi fitomassza határozza meg.



8. ábra. Pathdiagramok a termés taberszonin produktójára

Matematikailag a töösztással nyert állományok adatainak PATH-analízise segítségével jól érzékeltethetjük a két változó befolyásának arányait az alkaloid-produkcióra (8. ábra). A diagramokból is az tűnik ki, hogy az alkaloid-tartalom (taberszonin %) ingadozása várhatóan kisebb mértékben hat az alkaloid-produkcióra, mint a fitomassza változása. Ebből pedig — jelen ismereteink alapján legalábbis — az következik, hogy a maghozam szerinti taxon kiválasztásnak kell nagyobb jelentőséget tulajdonítani, mint az alkaloid-tartalom szerintinek.

Összefoglalva az elhangzottakat megállapíthatjuk, hogy az általunk vizsgált fajok közül az *Amsonia angustifolia* Ait. és az *A. illustris* Woods. a fitomassza, ezen belül a termés és taberszonin produkció szempontjából hazai hasznosításra kedvezőbbnek mutatkozik, mint a gazdasági számítások alapján képező *A. tabernaemontana* Walt. faj. A fajok közötti különbségek mértékében azonban lehetnek eltérések a környezeti, pl. éghajlati, talaj stb. hatásoknak tulajdoníthatóan. Ezen hatások bemutatásától idő hiányában el kellett tekintenünk ez alkalommal.

Jelen — bizonyos értelemben szűk, részletkérdéseket taglaló — produkcióvizsgálatok jelentősége talán azzal érzékeltethető leginkább, ha a feltárt

különbségekben rejlő gazdasági lehetőségeket mérlegeljük. Ha pl. feltételezzük, hogy csupán 300 kg taberszonin felhasználásához kívánunk nyersanyagot biztosítani, akkor a fajok által képviselt produkció-különbözet már 1 millió Ft nagyságrendben jelentkezhet. Tudatában vagyunk és hangsúlyozzuk azt, hogy ahhoz, hogy e lehetőség valósággá váljék, még számos további kérdés tisztázását kell elvégezni. E lehetőség azonban fel sem merült volna, ha csupán a klasszikus értelemben vett szkrinelést folytatjuk, hiszen sem a hatóanyag-tartalom, sem a növények morfológiai összehasonlítása nem indokolta volna a részletesebb értékelést. Tehát ezen vizsgálatainknak is általánosítható következtetése az, hogy a „fitomassza” szemléletnek már a növények értékelése kezdeti szakaszában jelentkeznie kell, ami a hasznosítható növények körének bővítéséhez vezethet, s egyidejűleg támpontokat szolgáltathat az optimális hasznosítási feltételek megállapításához, azaz a szkrinelést követő további vizsgálatokhoz is.

Ilyen sokoldalú szkrinelések folytatására kiváló lehetőségeket biztosít Főhatóságunk, Intézetünk korábbi és jelenlegi Vezetősége Vácrátóton, amiért — ezen alkalmat is megragadva — köszönetünket fejezzük ki. Ugyancsak köszönettel tartozunk a Kőbányai Gyógyszerárugyár vezetőségének is az itt vázolt tevékenységünk anyagi támogatásáért. Nem utolsósorban köszönetemet fejezem ki kutatócsoportunk, a „Produkcióökológiai team” munkatársainak is sokoldalú, lelkes munkájukért.

IRODALOM

1. BIEMANN, K., FRIEDMANN-SPITELLER, M., SPITELLER, G.: *Tetrahedron Letters* 485 (1961).
2. BÖJTHÉNÉ-HORVÁTH, K., KOCSIS, Á., MÁTHÉ, I., TAMÁS, J., CLAUDEUR, O.: *Acta Pharm. Hung.* **44**, 66 (1974).
3. CLAUDEUR, O., MÁTHÉ, I., BÖJTHÉNÉ-HORVÁTH, K., GESZTESNÉ-KOCSIS, A.: *Herba Hung.* **8**, 29 (1969).
4. CLAUDEUR, O., KOCSIS, Á., BÖJTHÉNÉ-HORVÁTH, K., MÁTHÉ, I., TAMÁS, J.: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **75**, 423 (1973).
5. HUBAY, R.: *Herba Hung.* **6**, 27 (1967).
6. HUBAY, R., ZSADON, B.: *Herba Hung.* **9**, 13 (1970).
7. JANOT, M. M., POURAT, H., LE MEN, J.: *Bull. Soc. Chim. France* 707 (1954).
8. JANOT, M. M., LE MEN, J., FAN, C.: *Compt. Rend. Acad. Sci.* **248**, 3005 (1959).
9. KOCSIS, Á., BÖJTHÉNÉ-HORVÁTH, K., MÁTHÉ, I., TAMÁS, J., CLAUDEUR, O.: *Acta Pharm. Hung.* **44**, 70 (1974).
10. KOCSIS, Á., BÖJTHÉNÉ-HORVÁTH, K., CLAUDEUR, O., TÓTH, G., VARGA-BALÁZS, M., MÁTHÉ, I., TAMÁS, J.: 11th International Symposium on Chemistry of Natural Products (IUPAC) Varna, Bulgaria Sept. 17—23; Abstract Vol. 2. 21 (1978).
11. MÁRK, G., GRACZA, L., BÁRSONY, A., SZÁSZ, K.: *Herba Hung.* **8**, 19 (1969).
12. MÁTHÉ, I.: *Herba Hung.* **2**, 125 (1963).
13. MÁTHÉ, I., SZABÓ, Zné: *Herba Hung.* **2**, 289 (1963).
14. MÁTHÉ, I., PRÉCSÉNYI, I.: *Acta Agron. Acad. Sci. Hung.* **15**, 273 (1966).
15. MÁTHÉ, I., VÁCUJFALVI, D., KOVÁCS, M.: *Herba Hung.* **6**, 39 (1967).
16. MÁTHÉ, I. Jr.: *Bot. Közlem.* **56**, 93 (1969).
17. MÁTHÉ, I., CLAUDEUR, O., MÁTHÉ, I. Jr.: *Herba Hung.* **8**, 35 (1969).
18. MÁTHÉ, I. Jr.: Hazánkban honos vagy meghonosítható *Solanum* fajok és változatok produkciójának vizsgálata, tekintettel az ökológiai viszonyokra. Kandidátusi értekezés (1974).
19. MÁTHÉ I., MÁTHÉ, I. Jr.: Az *Euamsonia* subgenusba tartozó taxonok morfológiai jellemzői. *Bot. Közlem.* **69**, 145 (1982).

20. MÁTHÉ, I. Jr., KEVE, T., VADÁSZ, Á., MÁTHÉ, I. Sen: Comparative study of tabersonine production of the shoots of *Amsonia* and *Rhazya* species. *Acta Agronomica* (in press)
21. NAGY, F., VÖRÖS, J., TÉTÉNYI, P., PAIZS, Lné, SZÁSZ, K., HUBAY, R., LŐRINCZ, Cs., BÁRSONY, A.: *Herba Hung.* **9**, 103 (1970).
22. PLAT, M., LE MEN, J., JANOT, M. M., WILSON, J. M., BUDZIKIEWICZ, H., DURHAM, L. J., NAKAGAWA, Y., DJERASSI, C.: *Tetrahedron Letters* 271 (1962).
23. PYUSKYULEV, B., KOMPIS, I., OGNYANOV, I., SPITELLER, G.: *Collection Czech. Chem. Commun.* **32**, 1289 (1967).
24. SZÁSZ, K., MÁRK, G.: in Taylor, W. I.; Tranworth, N. R.: *The Vinca Alkaloids* 279 (1973).
25. TAYLOR, W. I., in TAYLOR, W. I., FRANSWORTH, N. R.: *The Vinca Alkaloids*, p. 181 (1973).
26. TOMCZYK, H.: *Dissertationes Pharm. Pharmacol.* **20**, 63 (1968).
27. ZSADON, B., OTTA, K.: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **69**, 87 (1971).
28. ZSADON, B., KAPOSÍ, P.: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **69**, 241 (1971).
29. ZSADON, B.: *Vizsgálatok természetes indolalkaloidok izolálása és kémiai átalakítása körében. Doktori értekezés* (1973).
30. ZSADON, B., HORVÁTHNÉ-OTTA, K.: *Herba Hung.* **12**, 133 (1973).
31. ZSADON, B., DÉCSEI, L., OTTA, K., SZILASI, M., KAPOSÍ, P.: *Acta Pharm. Hung.* **44**, 74 (1974).
32. ZSADON, B., TAMÁS, J., SZILASI, M.: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **80**, 359 (1974).
33. ZSADON, B., SZILASI, M., TAMÁS, J., KAPOSÍ, P.: *Phytochemistry* **14**, 1438 (1975).
34. ZSADON, B., OTTA, H. K., TÉTÉNYI, P.: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **84**, 71 (1975).
35. ZSADON, B., TAMÁS, J., SZILASI, M., MAJER, Zs., KAPOSÍ, P.: *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **96**, 167 (1978).
36. WOODSON, R. E.: *Annales of the Missouri Botanical Garden* **15**, 379 (1928).
37. WOODSON, R. E.: *Annales of the Missouri Botanical Garden* **16**, 407 (1929).