

# Biološke uloge karotenoida

---

**Bazarota, Ana**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:986944>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-01**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Ana Bazarota

# **Biološke uloge karotenoida**

Završni rad

Zagreb, 2023.

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Ana Bazarota

# **Biological roles of carotenoids**

Bachelor thesis

Zagreb, 2023.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu Preddiplomskog sveučilišnog studija Biologije na Botaničkom zavodu Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Ivane Šola.

---

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu  
Prirodoslovno-matematički fakultet  
Biološki odsjek

Završni rad

## Biološke uloge karotenoida

Ana Bazarota

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Karotenoidi su skupina široko rasprostranjenih biljnih specijaliziranih metabolita. Osim što imaju važnu ulogu u biljnoj stanici, proširujući spektar apsorpcije svjetlosti i štiteći klorofil od fotooksidacijskog oštećenja, pokazali su se i kao vrlo korisne komponente u ljudskoj prehrani. Njihova karakteristična struktura omogućuje im antioksidacijsku aktivnost i u animalnim stanicama. Suzbijanjem reaktivnih kisikovih spojeva i ostalih štetnih produkata metabolizma, štite razna tkiva ljudskog organizma. Sastavni su dio mrežnice oka i jedna su od stavki u sintezi vitamina A. Nalaze se i u membranama stanica gdje im je glavna uloga kontrola fluidnosti i permeabilnosti fosfolipidnog dvosloja. Likopen i  $\beta$ -karoten tema su mnogih istraživanja zbog svog potencijalnog preventivnog učinka na razne bolesti, posebice rak. Reguliranjem ekspresije gena smanjuju broj tumorskih stanica i potiču njihovu apoptozu, a antioksidacijskim svojstvima umanjuju i posljedice razvoja bolesti. Bioraspoloživost karotenoida izazovna je tema za istraživanje jer zahtjeva razumijevanje različitih mehanizama apsorpcije i disperzije u tkivima. Karotenoidi pokazuju veliki potencijal u liječenju raznih bolesti i kliničkih stanja, međutim potrebna su još mnoga istraživanja koja bi u potpunosti objasnila njihovo djelovanje i stvorila mogućnost korištenja tih spojeva u medicinske svrhe.

Ključne riječi: antioksidans, bioraspoloživost, likopen, prevencija, vitamin A,  $\beta$ -karoten  
(18 stranica, 5 slika, 50 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)  
Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ivana Šola

# BASIC DOCUMENTATION CARD

---

University of Zagreb  
Faculty of Science  
Department of Biology

Bachelorthesis

## Biological roles of carotenoids

Ana Bazarota

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

Carotenoids are a group of wide spread plant specialized metabolites. In addition to having an important role in the plant cell, expanding the spectrum of light absorption and protecting chlorophyll from photooxidative damage, they are also very useful components in human nutrition. Their characteristic structure enables them to have antioxidant activity in animal cells as well. By suppressing reactive oxygen compounds and other harmful products of metabolism, they protect various tissues of the human body. They are an integral part of the retina of the eye and component in synthesis of vitamin A. They can also be found in cell membranes, where their main role is to control the fluidity and permeability of the phospholipid bilayer. Lycopene and  $\beta$ -carotene are the subject of many studies due to their potential preventive effect on various diseases, especially cancer. By regulating gene expression, they reduce the number of tumor cells and promote their apoptosis, and with their antioxidant properties, they reduce the consequences of disease development. The bioaccessibility of carotenoids is a challenging topic for research because it requires an understanding of different mechanisms of absorption and dispersion in tissues. Carotenoids show great potential in the treatment of various diseases and clinical conditions, however, many more studies are needed to fully explain their action and create the possibility of using these compounds for medical purposes.

Keywords: antioxidant, bioavailability, lycopene, prevention, vitamin A,  $\beta$ -karoten  
(18 pages, 5 figures, 50 references, original in: Croatian)  
Thesis is deposited in Central Biological Library.

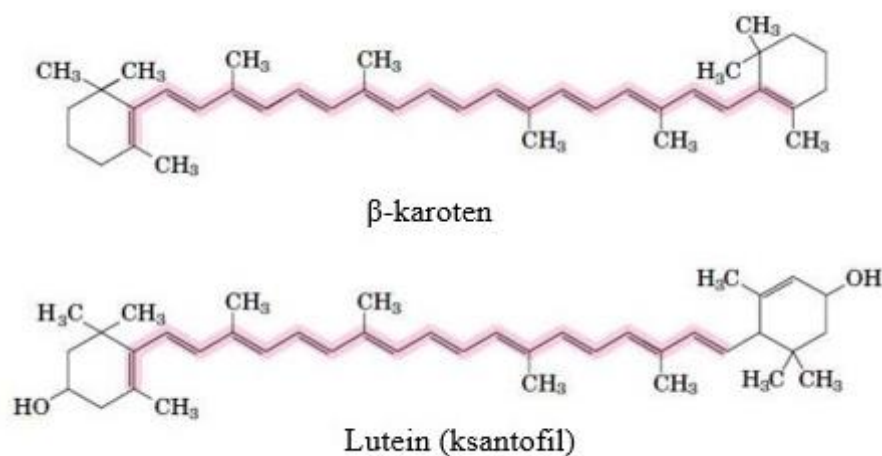
Mentor: Dr. Ivana Šola, Assoc. Prof.

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>2.KAROTENOIDI U BILJKAMA .....</b>	<b>2</b>
<b>3. KAROTENOIDI U LJUDSKOM ORGANIZMU.....</b>	<b>3</b>
<b>3.1. VITAMIN A I MAKULARNI KAROTENOIDI.....</b>	<b>4</b>
<b>3.2. ULOGA KAROTENOIDA U BIOLOŠKIM MEMBRANAMA .....</b>	<b>7</b>
<b>3.3. ULOGA KAROTENOIDA U ZAŠTITI STANICA KOŽE.....</b>	<b>8</b>
<b>3.4. ULOGA KAROTENOIDA U PREVENCIJI RAKA .....</b>	<b>8</b>
<b>3.4.1. LIKOPEN I RAK PROSTATE.....</b>	<b>9</b>
<b>3.4.2. RAK PLUĆA- PROBLEMATIKA <math>\beta</math>-KAROTENA .....</b>	<b>10</b>
<b>4. IZAZOVI NA PUTU PREMA BOLJEM RAZUMIJEVANJU BIORASPOLOŽIVOSTI KAROTENOIDA.....</b>	<b>12</b>
<b>5. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>13</b>
<b>6. LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>18</b>

# 1. UVOD

Karotenoidi su u mastima topivi prirodni pigmenti koji se sintetiziraju u biljkama i gljivama, no prisutni su u manjim koncentracijama i u ostalim fotosintetskim organizmima kao što su bakterije i alge, te u životinjama i ljudima (Higdon, 2004). To su linearne molekule terpenoidne građe s konjugiranim dvostrukim vezama (Slika 1). Njihova karakteristična kemijska i fizička svojstva omogućuju im apsorpiranje svjetlosti i inaktivaciju slobodnih radikala (Lintig i sur., 2004) te ih time čine važnim komponentama biljnog, ali i životinjskog organizma. S obzirom na (ne)prisutnost kisika, karotenoide dijelimo u dvije skupine, karotene koji ne sadrže kisik i ksantofile koji sadrže kisik.



**Slika 1.** Razlika u građi karotenoida s obzirom na (ne)prisutnost kisika na primjeru  $\beta$ -karotena iz skupine karotena i luteina iz skupine ksantofila. Preuzeto i prilagođeno prema radu Taiz i Zeiger (2002).

Jedna su od najraširenijih skupina pigmenata u prirodi, do danas je poznato preko 750 različitih tipova karotenoida (Higdon, 2004), a nalazimo ih u voću i povrću kao što su brokula, špinat, batat i paprika (Keijer i sur. 2005). Sastavni su dio kromoplasta kod biljaka te uzrokuju žuto, narančasto i crveno obojenje plodova i cvjetova, ali se mogu naći i u životinjskim vrstama, npr. kod ptica, kukaca i riba, gdje sudjeluju u obojenju tijela i perja (Stahl i Sies, 2004). Poznati su po svojim antioksidacijskim svojstvima i ostalim fiziološkim funkcijama među kojima su

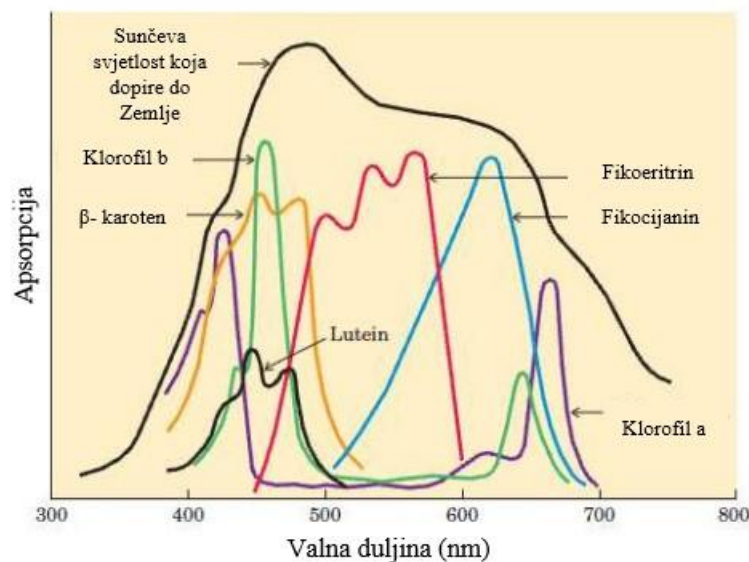


najistaknutije imunostimulacija i moguća uloga u prevenciji razvoja tumora (Dulinska i sur. 2004).

## 2.KAROTENOIDI U BILJKAMA

Fotosinteza je važan biološki proces u kojem se pomoću energije sunčevog zračenja anorganska tvar pretvara u organsku. Pretvorbom svjetlosne energije u kemijsku, ugljikov dioksid iz atmosfere i voda spajaju se u organske produkte među kojima je glavni produkt glukoza (Pevalek-Kozlina, 2003).

Nalaze se u tilakoidnim membrana u blizini proteinskih antena i reakcijskih središta, a imaju dvije ključne uloge: apsorpcija svjetlosne energije i zaštita klorofila od svjetlosnih oštećenja. Opisuju se kao pomoćni pigmenti uz klorofil *b*. Njihova glavna uloga u procesu fotosinteze temelji se na apsorpciji svjetlosnih valnih duljina između 380 i 550 nm, čime doprinose proširenju spektra boja za pokretanje samog procesa (Slika 2).



**Slika 2.** ApSORpcijski spektar pigmenata koji sudjeluju u procesu fotosinteze. Preuzeto i prilagođeno prema radu Nelson i Cox (2005).

Tijekom fotosinteze, pigmenti apsorbiraju velike količine energije koje mogu uzrokovati značajna oštećenja membrana ukoliko se ta energija ne uspije pohraniti fotokemijski (Pevalek-

Kozlina, 2003). Ako se elektron s pobuđenog klorofila ubrzo ne prenese na reakcijsko središte, dolazi do nastanka vrlo reaktivnog oblika kisika koji nazivamo singletni kisik. To je molekula kisika u kojoj su svi elektroni spareni te je, kao takva, vrlo štetna za biljnu stanicu i njene stanične elemente, posebice lipide koji su sastavni dio bioloških membrana. U ovom slučaju karotenoidi imaju značajnu ulogu u zaštiti lipida, ali i same stanice. Preuzimaju elektron s klorofila, vraćajući ga tako u osnovno stanje, i otpuštaju višak te energije u obliku topline.

### **3. KAROTENOIDI U LJUDSKOM ORGANIZMU**

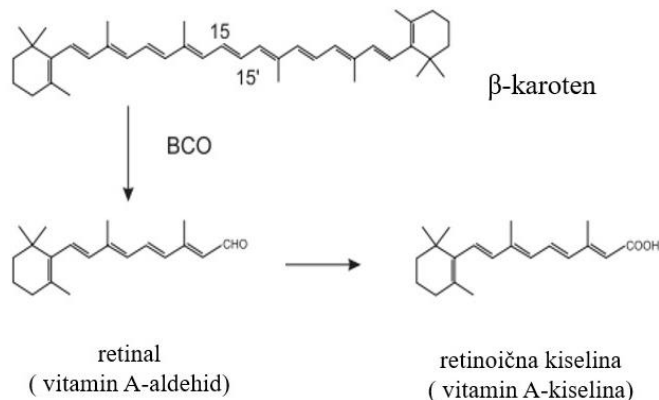
Ljudski organizam ne može sintetizirati karotenoide, zato ih je ključno unositi putem prehrane. Najzastupljeniji karotenoidi u ljudskom organizmu su  $\beta$ -karoten, likopen, lutein,  $\beta$ -kriptoksantin i  $\alpha$ -karoten, čineći 90% ukupne količine karotenoida koji se nalaze u ljudskoj krvi (Dembinska-Kiec i sur., 2004; Dulinska i sur., 2005). Skladište se u obliku retinalnih estera, a njihov transport vrše proteini.

Put transporta karotenoida objašnjen je na primjeru  $\beta$ -karotena. U lumenu tankog crijeva,  $\beta$ -karoten se ugrađuje u lipidne micle, kojima se prenosi do stanica crijeva gdje prelazi u hilomikrone koji izlučuju karotenoid u limfu. Limfom dolaze do jetre, te se pomoću lipoproteinskih tjelešaca prenose u krv i cirkulacijom dolaze do različitih tkiva (JaapKeijer i sur., 2005).

Karakteristična struktura karotenoida omogućuje im apsorpciju svjetlosnih zraka i inaktiviranje slobodnih radikala koji su produkti metaboličkih i patoloških procesa. Zahvaljujući antioksidacijskim svojstvima, karotenoidi pokazuju niz pozitivnih bioloških učinaka na ljudsko zdravlje. Primjerice, štite mrežnicu oka od fotooksidacije, reguliraju fluidnost biomembrana, reduciraju rizik od srčanih bolesti, određenih vrsta raka te senilne makularne degeneracije (Lintig i sur., 2004).

### 3.1. VITAMIN A I MAKULARNI KAROTENOIDI

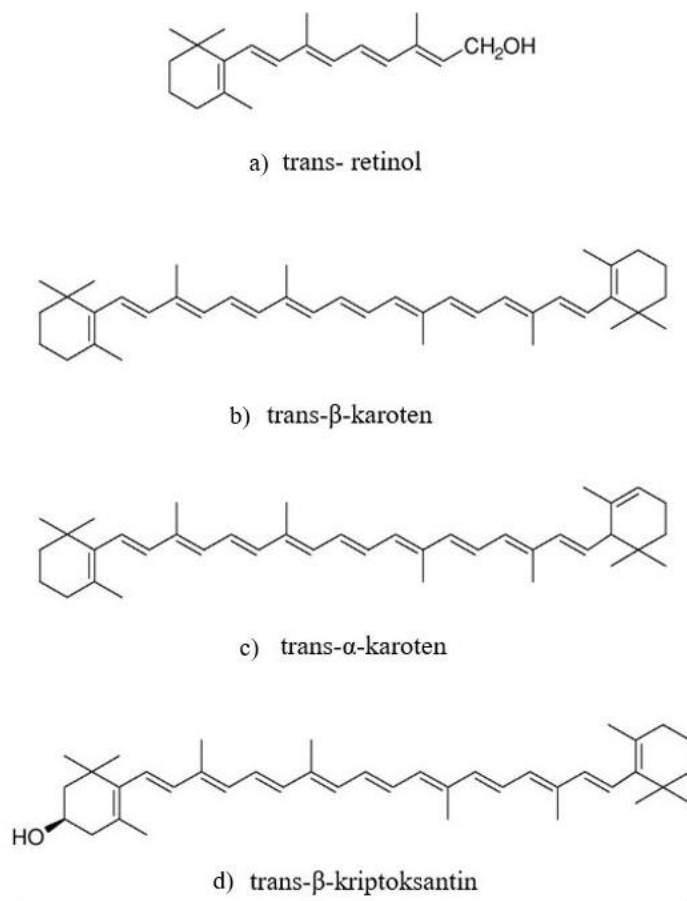
Jedna od najvažnijih uloga karotenoida u životinjskom, pa tako i ljudskom organizmu, je ta što su oni prekursori u sintezi vitamina A (Slika 3). Ovdje se posebno ističu  $\alpha$ - i  $\beta$ -karoten.



**Slika 3.** Biosinteza vitamina A iz  $\beta$ -karotena pomoću proteina  $\beta, \beta$ -karoten-15,15'-oksigenaze (BCO). Preuzeto i prilagođeno prema radu Giuliano i sur. (2003).

Vitamin A je esencijalni vitamin svih kralješnjaka građen od 20 ugljikovih atoma s cikloheksenilnim prstenom i tetraenskim lancem s različitim terminalnim skupinama prema kojima se razlikuju derivati samog vitamina (Slika 4). U ljudi je većina vitamina A već sintetizirana u epitelnim stanicama crijevne sluznice iz provitamin A karotenoida te se od tamo transportira do jetre u kojoj se skladišti. Derivati vitamina A, tzv. retinoidi, jedna su od ključnih komponenti vida u kralješnjaka (Lintig i sur., 2004). Pomažu u formiranju stanica tijekom razvoja te imaju utjecaja na njihovu diferencijaciju, a bitni su i za sintezu rodopsina, vidnog pigmenta (Wald, 1960 i Vogt, 1984).

U ljudskoj prehrani, vitamin A može se naći u dva oblika: u obliku preformiranog vitamina A, npr. retinola i u obliku provitamin A karotenoida. Preformirani vitamin A uglavnom dolazi iz životinjskih proizvoda i suplemenata obogaćenih vitaminima, dok karotenoidi dolaze isključivo iz biljaka.



**Slika 4.** Strukturne formule derivata vitamina A (a) i provitamin A karotenoida (b,c,d).Preuzeto i prilagođeno prema radu Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients (2001).

Osim ključne uloge u razvoju vida, retinoidi sudjeluju i u signalizaciji velikog broja bioloških procesa u kralješnjaka. Ovdje je bitno istaknuti retinoičnu kiselinu. Retinoična kiselina ligand je za dvije skupine jezgrinih receptora: receptora za retinoičnu kiselinu (*retinoic acid receptors*, RARs) i receptora za retinoid X (*retinoid X receptors*, RXRs). Aktivni kompleksreceptora RAR/RXR je heterodimer koji ima ulogu u regulaciji transkripcije i ekspresije gena odgovornih za sintezu strukturalnih proteina (npr. keratina), enzima (npr. alkohol dehidrogenaze), te proteina izvanstaničnog matriksa (npr. laminina). Uz to, retinoična kiselina ključan je faktor tijekom embrionalnog razvoja. Uključena je u razvoj stražnjeg mozga, kralježnice i leđne moždine (Morriss-Kay i Sokolova, 1996) te u razvoj udova, srca, očiju i ušiju (Dickman i Smith, 1996; Hofmann i Eichele, 1994; McCaffery i Drager, 1995). Također, retinoidi su važni i za održavanje imunskog sustava kroz kontrolu diferencijacije i proliferacije

stanica u odgovoru na stimulans. Nalaze se i u testisima sisavaca gdje su ključan faktor za uspješnu spermatogenezu.

Karotenoidi, kao važan dio sinteze vitamina A, imaju veliki potencijal u prevenciji kroničnih bolesti i manjka vitamina A koji dovodi do noćnog slijepila i malformacija rožnice, a imaju utjecaj i na imunost sustav koji može dovesti do neplodnosti i malformacija tijekom embriogeneze. Zanimljivo je napomenuti kako, za razliku od samog vitamina A, visoke doze  $\beta$ -karotena ne uzrokuju hipervitaminozu što je dokaz da je pretvorba  $\beta$ -karotena u vitamin A strogo kontroliran proces (van Vliet i sur., 1996).

Osim retinoida i provitamin A karotenoida, u očuvanju oka i vida uključeni su i makularni ksantofilski karotenoidi lutein i zeaksantin. Makula ili žuta pjega dio je ljudskog oka i čini mjesto najoštrijeg vida. Dio je mrežnice oka te se nalazi na stražnjoj strani. Sama mrežnica građena je od živčanog tkiva, a makula je područje najveće koncentracije fotoreceptora tj. živčanih stanica za primanje svjetlosnih podražaja. Unutar makule nalaze se lutein i zeaksantin koji joj daju žuto obojenje (od tuda i naziv žuta pjega).

S obzirom na slabu topivost karotenoida u vodi, u biološkim tkivima, kao što je makula, lutein i zeaksantin nalaze se u sastavu lipidne membrane ili u kompleksu s proteinima.

Uz to što uzrokuju obojenje, smatra se i da imaju važnu ulogu u zaštiti samog tkiva. Ljudska mrežnica je tkivo bogato kisikom i dugim lančastim masnim kiselinama vrlo osjetljivim na lipidnu peroksidaciju koja je posljedica formiranja reaktivnih kisikovih spojeva (*reactive oxygen species*, ROS). Nastanak takvih spojeva potaknut je visokoenergetskom svjetlošću kratkih valnih duljina i ne dovodi samo do peroksidacije makule već i do peroksidacije okolnih tkiva. Ksantofilski karotenoidi sprječavaju oštećenja uzrokovana reaktivnim kisikovim spojevima tako što apsorbiraju dolazeće štetne zrake prije same mogućnosti formiranja ROS-ova ili suzbijanjem istih ako je već došlo do njihove formacije (Bhosale i Bernstein, 2005). Osim ova dva glavna karotenoida, u tkivu se mogu naći i značajne količine njihovih oksidacijskih produkata koji iniciraju antioksidacijsko djelovanje ovih spojeva (Bernstein i sur., 2001).

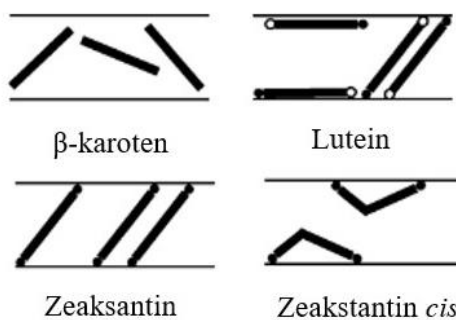
### 3.2. ULOGA KAROTENOIDA U BIOLOŠKIM MEMBRANAMA

Biološke membrane definiraju volumen stanica te kontroliraju kretanje molekula u unutrašnjem, ali i vanjskom okruženju stanica. Uz kontrolu gibanja molekula, sudjeluju i u ekspresiji gena, sintezi, proizvodnji energije te transportu.

Karotenoidi se ugrađuju u membrane tako da je kromofor u cijelosti uronjen u fosfolipidni hidrofobni dio membrane. U slučaju ksantofila, polarne grupe orijentirane su na dvije suprotne strane membrane (Slika 5), što omogućuje stvaranje vodikovih veza s hidrofilnim dijelom lipidnih molekula. Takva lokalizacija i orijentacija dovode do optimalnih uvjeta za interakciju s alkilnim lancima lipida preko van der Waalsovih sila (Gruszecki i Strzalka, 2004). Zahvaljujući tim interakcijama, pigmenti kontroliraju fluidnost membrane i modificiraju barijere za difuziju iona i malih molekula kao što je kisik.

Hidrofobni dio membrana, sastavljen od masnih kiselina, potencijalna je meta napada ROS-ova koji dovode do potpune degradacije. U membranama, kao i u makuli, karotenoidi imaju ulogu zaštite od svjetlosnih oštećenja tako što suzbijaju ROS-ove i ostale tipove energetski pobuđenih molekula te uklanjaju slobodne radikale (Krinsky, 1979).

Smatra se da karotenoidi imaju veliku ulogu modulatora fizičkih svojstava membrana koje ne sadrže kolesterol jer je učinak polarnih skupina na membranu gotovo identičan učinku kolesterola koji također regulira gustoću i permeabilnost (Subczynski i sur., 1994).



**Slika 5.** Orijentacija i lokalizacija karotenoidnih pigmenta u hidrofobnom dijelu lipidne membrane. Preuzeto i prilagođeno prema radu Gruszecki i Strzalka (2004).

### **3.3. ULOGA KAROTENOIDA U ZAŠTITI STANICA KOŽE**

Dodaci prehrani koji sadrže  $\beta$ -karoten diljem svijeta se koriste kao oblik oralne zaštite kože (Sies i Sathl, 2004). Izlažući kožu UV zračenju, povećava se rizik od fotooksidacijskog oštećenja formiranjem ROS-ova. Fotooksidacijsko oštećenje, osim što uzrokuje degradaciju staničnih lipida, proteina i DNA, uzrokuje i preuranjeno starenje kože, nastanak eritema (crvenila kože) te razvoj fotodermatitisa i tumora kože (Berneburg i Krutmann, 2000). Kao što je već navedeno, i u ovom slučaju karotenoidi vrše ulogu antioksidansa uklanjajući i suzbijajući štetne spojeve nastale svjetlosnim zračenjem.

Uz  $\beta$ -karoten, u zaštiti kože važan je i likopen. Istraživanja su pokazala da likopen sudjeluje u poboljšanju stanja eritemauzrokovanih UV zračenjem i to konzumacijom paste od rajčice, što je dokaz da se bolest može smanjiti i kontrolirati prehranom (Stahl i Sies, 2004). Osim likopena, kombinacija  $\beta$ -karotena i vitamina E također umanjuje razvoj eritema.

### **3.4. ULOGA KAROTENOIDA U PREVENCIJI RAKA**

Rak je općeprihvaćeni naziv za zloćudne tumore (Hrvatska enciklopedija, 2021). Prevencija se smatra boljom opcijom od lijeka, pogotovo u slučajevima gdje se liječenje asocira s citotoksičnim i invazivnim procedurama (Bertram i Vine, 2005). Možemo ju podijeliti na dva oblika: primarnu i sekundarnu. Primarna prevencija odnosi se na strategije uklanjanja izvora kancerogenih utjecaja, npr. duhanski proizvodi, prehrana i UV izlaganje. S druge strane, sekundarna prevencija se bazira na inhibiciji posljedica kancerogenih izlaganja.

Jedna od poznatijih metoda sekundarne prevencije je uporaba retinoida i karotenoida koji nisu uključeni u sintezu vitamina A (ne-provitamin A karotenoidi). Epidemiološkim istraživanjima je dokazano da ne-provitamin A karotenoidi posjeduju kemopreventivnu aktivnost i povezani su sa smanjenim rizikom od raka (Bertram i Vine, 2005). Kombiniranim liječenjem s oba tipa karotenoida mogući su vrlo učinkoviti rezultati kemoprevencije, no za to su potrebna daljnja istraživanja koja bi otkrila postupak istovremene aktivacije operativnih mehanizama i jednih i drugih karotenoida.

### 3.4.1. LIKOPEN I RAK PROSTATE

Rak prostate jedan je od vodećih zdravstvenih problema širom svijeta. Osim starosti, podrijetla i genske predispozicije, na razvoj raka utječu i faktori kao što su pušenje, pretilost i manjak tjelovježbe (Crawford, 2003).

Epidemiološka istraživanja pokazala su da su muškarci koji su konzumirali velike količine rajčice (rajčica je najveći izvor karotenoida likopena) imali značajno manji rizik od razvoja raka prostate (Mills i sur. 1989; Giovannucci i sur., 1995). Povećana stopa konzumacije proizvoda od rajčice povezana je s povećanim antioksidacijskim učinkom u organizmu čovjeka (Stacewicz-Sapuntzakis i Bowen, 2004).

Uz antioksidacijski učinak, konzumiranje rajčice povećalo je i apoptotski indeks područja obuhvaćenih rakom. To saznanje otvorilo je moguću hipotezu da proizvodi rajčice induciraju apoptozu tumorskih stanica i koče daljnji razvitak raka. Molekularna istraživanja potvrdila su apoptotičku aktivnost putem smanjenja aktivnosti gena uključenih u sintezu enzima, inzulinskih faktora rasta i interleukina bitnih za razvoj tumorskih stanica. Uz to, došlo je i do smanjene ekspresije gena za upalne procese, kao što su citokini i imunoglobulini te do smanjene aktivnosti androgena. Zanimljivo je napomenuti kako likopen nije utjecao na rast prostate, već je samo modulirao ekspresiju gena nužnih za njeno zdravlje (Stacewicz-Sapuntzakis i Bowen, 2005).

Bioraspoloživost likopena povećava se kuhanjem proizvoda i prisutnošću masti u jelima, koje će uvećati vjerojatnost formiranja karotenoidnih micela i njihove apsorpcije u crijevima (Stahl i sur., 1992; Furr i sur., 1997.).

Iako je za likopen dokazano da je bioaktivna stavka animalnih stanica, ne može se isključiti mogućnost njegovog sinergističkog djelovanja s ostalim fitokemikalijama unutar rajčice poput fenola, glikoalkaloida i ostalih karotenoida.

Povećani unos biljnih proizvoda bogatih likopenom može predstavljati jedan od načina zaštite od razvoja bolesti, međutim, potrebna su daljnja klinička istraživanja za definiranje terapije koja uključuje suplementaciju likopenom.



### 3.4.2. RAK PLUĆA- PROBLEMATIKA $\beta$ -KAROTENA

Epidemiološka proučavanja pokazala su poveznicu između visokih koncentracija  $\beta$ -karotena u plazmi i smanjenog rizika od nastanka raka, posebice raka pluća. Problematika te hipoteze javila se prilikom dva istraživanja: istraživanje u Finskoj (*Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Trial*) i istraživanje u Sjedinjenim Američkim Državama (*Beta-Carotene and Retinol Efficacy (CARET) Trial*) dovela su do novih saznanja. ATBC istraživanje provodilo se na 29 133 pušača između 50 i 69 godina. Ispitanicima se dnevno davalo ili 20 miligrama  $\beta$ -karotena ili 50 miligrama vitamina E kroz 5 do 8 godina, što je pokazalo neočekivane rezultate. Naime, ispitanicima koji su primali dozu  $\beta$ -karotena uočena je povećana učestalost raka pluća te povećani mortalitet (Albanes i sur., 1996). Gotovo identični rezultati pokazali su se i u CARET istraživanju (Omenn i sur., 1996). U ovom istraživanju je sudjelovalo 18 314 ispitanika, ali je to, osim pušača, uključivalo i bivše pušače te radnike koji su izloženi azbestu. Dnevno im se davalo 30 miligrama  $\beta$ -karotena i doza retinilpalmitata (palmitat vitamina A).

U oba istraživanja je, uz povećani mortalitet uzrokovan rakom pluća, utvrđen i povećani mortalitet od kardiovaskularnih bolesti koje su se pojavile povećanim unosom ispitivanog karotenoida (Rapola i sur., 1997).

Dokazano je da postoje mnogi faktori koji mogu utjecati na metabolizam karotenoida i na njihove aktivnosti (Xiang-Dong i Russell, 1999).

$\beta$ -karoten može biti efektivan u prevenciji raka pluća, ali samo ako se unosi prije ili tijekom inicijalne faze bolesti. Problem se javlja kada  $\beta$ -karoten poprimi pro-kancerogenu ulogu. Suplementacija  $\beta$ -karotenom inhibira apsorpciju luteina koji također može imati kemopreventivnu aktivnost. Također,  $\beta$ -karoten može pokazivati prooksidacijsko djelovanje u oksidacijskim uvjetima, kao što su pluća pušača i ljudi koji rade s azbestom te tako inicirati razvoj raka (Dulinska i sur., 2005). Ovakav dvojak učinak na pluća pokazuje kompleksnost biološke aktivnosti  $\beta$ -karotena, a sam mehanizam izazivanja raka kod pušača i dalje nije istražen.

Osim dvojake uloge u prevenciji raka pluća, pojavljuje se problem i s rakom prostate. Naime, male koncentracije  $\beta$ -karotena uspješno se konvertiraju u retinol i posljedično u retinoičnu kiselinu koja ima pozitivan učinak na proliferaciju stanica raka prostate, dok visoke koncentracije  $\beta$ -karotena u krvi pokazuju upravo suprotno - antikancerogeni učinak modulirajući ekspresiju gena uključenih u proces (slično kao likopen).

Djelovanje  $\beta$ -karotena proučeno je i na slučaju leukemije. Na molekularnoj razini, ovaj karotenoid ima sposobnost regulacije ekspresije gena uključenih u stanični ciklus. Ovdje se posebno ističe njegova aktivnost u povećanju ekspresije gena BAX koji su jedni od glavnih regulatornih gena apoptoze stanica koje zahvaća ova zloćudna bolest (Sacha i sur. 2005).

Uz učinak u prevenciji raka pluća, prostate i leukemije,  $\beta$ -karoten inhibira rast tumorskih stanica melanoma, debelog crijeva te stanice raka dojke i oralne sluznice (Sacha i sur. 2005).

## **4. IZAZOVI NA PUTU PREMA BOLJEM RAZUMIJEVANJU BIORASPOLOŽIVOSTI KAROTENOIDA**

Karotenoidi su dobar pokazatelj kako nedostatak razumijevanja strukture hrane i kompleksnosti njihova ponašanja u probavi i disperziji u tkivima može dovesti do pogrešnih tumačenja istraživačkih rezultata. Osim pogrešnih tumačenja, nastupaju zabune i neznanja oko prave važnosti tih spojeva za ljudsko zdravlje.

Mjerenje i razumijevanje bioraspoloživosti karotenoida prožeto je poteškoćama. Glavna četiri izazova čine mehanizam otpuštanja karotenoida iz hrane i procesiranje u apsorptivnu formu, prijenos iz lumena crijeva u ostatak tkiva, interpretacija reakcije plazme, te individualne razlike u metabolizmu pojedinaca (Faulks i Southon, 2004).

Dosadašnja saznanja pokazala su dvije činjenice: a) otpuštanje karotenoida iz biljnih stanica ne događa se u probavi, već tijekom pripreme i obrade hrane prilikom koje se stanice uništavaju, te b) najveći limitirajući faktor za apsorpciju u ljudskom tijelu je topivost ovih spojeva u probavnom traktu. Za dodatna pojašnjenja njihove uloge potrebno je provesti još detaljnih istraživanja.

## 5. ZAKLJUČAK

Karotenoidi su prirodni biljni pigmenti koji se mogu naći i u animalnim organizmima. U animalni, s time i ljudski organizam unose se putem prehrane bogate žutim i zelenim voćem i povrćem. Zbog svoje građe i antioksidacijskih svojstava jedan su od važnijih komponenti bioloških membrana i stadija staničnog ciklusa. U biljkama se nalaze u sklopu fotosintetskog aparata gdje im je glavna uloga zaštita klorofila i proširenje apsorpcijskog spektra svjetlosti. Dio su puta sinteze vitamina A te su jedni od regulatora fluidnosti i permeabilnosti biomembrana. Glavninu njihove biološke uloge čini njihov fotoprotektivni učinak na membrane i uklanjanje oksidativnog stresa u tkivima, ali i sposobnost genske regulacije. Potencijal karotenoida u prevenciji raka, posebice raka prostate i raka pluća, stvara sve veću potrebu za daljnjim istraživanjima njihove bioraspodjelivosti i moguću upotrebu u medicinske svrhe.

## 6. LITERATURA

Albanies D., Heinonen O.P., Taylor P.R., Virtamo J., Edwards B.K., Rautalahti M., Hartman A.M., Palmgren J., Freedman L.S., Haapakoski J., Barrett M.J., Pietinen P., Malila N., Tala E., Liippo K., Salomaa E.R., Tangrea J.A., Teppo L., Askin F.B., Taskinen E., Erozan Y., Greenwald P., Huttunen J.K. (1996): Alpha-tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of baseline characteristics and study compliance. *J. Natl. CancerInst.*, 88, 1560-1570.

Bernstein P.S., Khachik F., Carvalho L.S., Muir G.J., Zhao D.Y., Katz N.B. (2001): Identification and quantitation of carotenoids and their metabolites in the tissue of the human eye. *Exp. EyeRes.* 72, 215-223.

Bertram J.S., Vine A.L. (2004): Cancer prevention by retinoids and carotenoids: Independent action on a common target. *Biochim. Biophys. Acta* 1740, 170-178.

Bhosale P., Bernstein P.S. (2005): Synergistic effects of zeaxanthin and its binding protein in the prevention of lipid membrane oxidation. *Biochim. Biophys. Acta* 1740, 116-121.

Dembinska-Kiec A., Polus A., Kiec-Wilk B., Grzybowska J., Mikolajczyk M., Hartwich J., Razny U., Szumilas K., Banas A., Bodzioch M., Stachura J., Dyduch G., Laidler P., Zagajewski J., Langmann T., Schmitz G. (2004): Proangiogenic activity of beta-carotene is coupled with the activation of endothelial cell chemotaxis. *Biochim. Biophys. Acta* 1740, 222-239.

Dickman, E.D. and Smith, S.M. (1996): Selective regulation of cardiomyocyte gene expression and cardiac morphogenesis by retinoic acid. *Dev. Dyn.*, 206: 39-48.

Dulinska J., Gil D., Zagajewski J., Hartwich J., Bodzioch M., Dembinska-Kiec A., Langmann T., Schmitz G., Laidler P. (2004): Different effect of beta-carotene on proliferation of prostate cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1740, 189-201.

Faulks R.M., Southon S. (2004): Challenges to understanding and measuring carotenoid bioavailability. *Biochim. Biophys. Acta* 1740, 95-100.

Giguere V., Ong E.S., Segui P., Evans R.M. (1987): Identification of a receptor for the morphogen retinoic acid. *Nature* 330, 624-629.

Giuliano G., Al-Babili S., von Lintig J. (2003): Carotenoid oxygenases: cleave it or leave it. *Trends Plant Sci.* 8, 145-149.

Goralczyk R., Wertz K., Lenz B., Riss G., BuchwaldHunziker P., Geatrix B., Aebischer C.-P., Bachmann H. (2004):  $\beta$ -Carotene interaction with NNK in the AJ-mouse model: Effect on cell proliferation, tumor formation and retinoic acid responsive genes. *Biochim. Biophys. Acta* 1740, 179-188.

Gruszecki W.I., Strzalka K. (2004): Carotenoids as modulators of lipid membrane physical properties. *Biochim. Biophys. Acta* 1740, 108-115.

Higdon J. (2004)  *$\alpha$ -Carotene,  $\beta$ -Carotene,  $\beta$ -Cryptoxanthin, Lycopene, Lutein, and Zeaxanthin.* Oregon State University. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/carotenoids>(pristupljeno 25.8.2023.)

Hofmann C, Eichele G. (1994): Retinoids in development. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, editors. *The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine.* New York: Raven Press; 1994. pp. 387–441.

Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/> doi: 10.17226/10026

Keijer J, Bunschoten A., Palou A., Franssen-van Hal N.L.W. (2004): Beta-carotene and the application of transcriptomics in risk-benefit valuation of natural dietary components. *Biochim. Biophys. Acta* 1740, 139-146.

Krinsky N.I. (1979): Carotenoid protection against oxidation. *Pure Appl. Chem.* 51, 649-660.

McCaffery P, Dräger UC. Retinoic acid synthesizing enzymes in the embryonic and adult vertebrate. *Adv Exp Med Biol.* 1995;372:173-83. doi: 10.1007/978-1-4615-1965-2\_23. PMID: 7484377.

Mills P.K., Beeson W.L., Phillips R.L., Fraser G.E. (1989): Cohort study of diet, lifestyle and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* 64, 598-604.

Morriss-Kay G. M., Sokolova N. (1996): Embryonic development and pattern formation. *FASEBJ.* 10 :961-968.

Nelson, D. L., Cox, M. M. (2005.) *Lehninger Principles of biochemistry.* W.H.Freeman& Co., SAD.

Omenn G.S., Goodman G.E., Thornquist M.D., Balmes J., Cullen M.R., Glass A., Keogh J.P., Meyskens F.L., Valanis B., Williams J.H., Barnhart S., Hammar S. (1996): Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 334, 1150 – 1155.

Petkovich M., Brand N.J., Krust A., Chambon P. (1987): A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors. *Nature* 330, 444-450.

Pevalek-Kozlina B. (2003): *Fiziologija bilja.* Profil-Klett, Zagreb. Str. 157- 169.

*Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje.* Leksikografski zavod Miroslav Krleža, 2021. Pristupljeno 25.8. 2023. <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=51675>

Rapola J.M., Virtamo J., Ripatti S., Huttunen J.K., Albanes D., Taylor P.R., Heinonen O.P. (1997): Randomised trial of alpha-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 349, 1715 – 1720.

Rodriguez A.M., Sastre S., Ribot J. Palou A. (2004): Beta-carotene uptake and metabolism in human lung bronchial epithelial cultured cells depending on delivery vehicle. *Biochim. Biophys. Acta* 1740, 132-138.

Sacha T., Zawada M., Hartwich J., Lach Z., Polus A., Szostek M., Zdzilowska E., Libura M., Bodzioch M., Dembinska-Kiec A., Skotnicki A.B., Goralczyk R., Wertz K., Riss G., Moele C., Langmann T., Schmitz G. (2004): The effect of  $\beta$ -carotene and its derivatives on cytotoxicity, differentiation, proliferative potential and apoptosis on three human acute leukemia cell lines: U-937, HL-60 and TF-1. *Biochim. Biophys. Acta* 1740, 206-214.

Sies H., Stahl W. (2004): Nutritional protection against skin damage from sunlight. *Annu. Rev. Nutr.* 24, 173-200.

Stacewicz-Sapuntzakis M., Bowen P.E. (2005): Role of lycopene and tomato products in prostate health. *Biochim. Biophys. Acta* 1740, 202-205.

Stahl W., Sies H. (2004): Bioactivity and protective effects of natural carotenoids. *Biochim. Biophys. Acta* 1740, 101-107.

Taiz, L., Zeiger, E. (2002.) *Plant physiology*. Sinauer Associates, Inc. Publishers, SAD.

Van Vilet T., van Vlissingen M.F., van Schaik F., van denBerg H. (1996): beta-Carotene absorption and cleavage in rats affected by the vitamin A concentration of the diet. *J. Nutr.* 126, 499-508.

Vogt K. (1984): Is the fly visual pigment a rhodopsin. *Z. Naturforsch.* 39c, 196-197.

Von Lintig J., Hessel S., Isken A., Kiefer C., Lampert J.M., Voolstra O., Vogt K. (2004): Towards a better understanding of carotenoid metabolism in animals. *Biochim. Biophys. Acta* 1740, 122-131.

Wald G. (1960): The molecular basis of visual excitation. *Nature* 219, 800-807.



## 7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Zagrebu 25.07.2001. godine. Osnovnu školu Vugrovec-Kašina završavam 2016. godine. Maturu polažem 2020. godine u Gimnaziji Sesvete te iste te godine upisujem preddiplomski studij Biologija na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. Akademske godine 2022./2023. odrađujem laboratorijsku stručnu praksu u Hrvatskom herbariju pod vodstvom prof. dr. sc. Tonija Nikolića. Iste godine volontiram na Danu i noći PMF-a. Dobitnica sam STEM stipendije Ministarstva znanosti i obrazovanja Republike Hrvatske u akademskoj godini 2020./2021. Tijekom predškolskog i osnovnoškolskog obrazovanja pohađam školu stranih jezika Kramer i Kramer. Tečno govorim engleski i njemački jezik. Što se tiče digitalnih vještina, imam puno iskustva s Microsoft programima kao što su Word, Excel i PowerPoint.