

# Animal welfare, etológia és tartástechnológia



## Animal welfare, ethology and housing systems

Volume 3

Issue 1

Gödöllő  
2007



## A KAROTINOID KUTATÁS NEM SZOKVÁNYOS KÍSÉRLETI ÁLLATAI\* IRODALMI ÁTTEKINTÉS

*Gregosits Balázs, Kerti Annamária, Bárdos László*

Szent István Egyetem, MKK, Állatélettani és Állat-egészségtani Tanszék, Gödöllő

[Bardos.Laszlo@mkk.szie.hu](mailto:Bardos.Laszlo@mkk.szie.hu)

### Összefoglalás

Az állatok és az ember karotinoid anyagcserejének általánosítható és speciális folyamatainak ismerete lehetőséget ad a legmegfelelőbb modell állat kiválasztására. Az emberre jellemző karotinoid felszívódáshoz és szöveti elosztáshoz nem a szokásos laboratóriumi állatok (egér, patkány, nyúl), hanem az újabb keletű kísérleti állatok, a mongol ugróegér és a vadászgörény jellemzői hasonlatosak. A retinában lezajló speciális karotinoid metabolizmust (sárgafolt elfajulás, AMD) a japán fürjjel lehet modellezni. A karotinoidok és a rák, valamint az immunológiai kölcsönhatások esetében a görény és a rágcsálók a legjobb modellek. A megfelelő kísérleti állat és elrendezés kiválasztása a karotinoid kutatásban is nehéz feladat.

*Kulcsszavak:* karotinoidok, retinoidok, állatkísérletek,

### Non usual experimental animals in the carotenoid research

#### Abstract

Because of there are characteristic differences between animals and human in the carotenoid metabolism, the choose for the suitable model animal is very difficult. The absorption and tissue distribution is very similar to humans in Mongolian gerbils and ferrets instead of common laboratory rodents (mice, rats, rabbits). Japanese quail is a good model for the investigation of retinal carotenoid metabolism (macula degeneration, AMD). The immunological interaction and the cancer research are carried out in laboratory rodents and ferrets. Choosing for adequate model animals and experimental setup are hard tasks in the field of carotenoid study as well.

*Keywords:* carotenoids, retinoids, animal experiments

\* OTKA T 042846 & NKTH-GAK-00140



## Bevezetés

Az állatjólét (*animal welfare*) elvárásainak megfelelően az állatkísérletek végzésekor egyre nagyobb körben terjed az ún. 3R stratégia. Az „R”-ek közül az első, a „Reduce”, azaz a kísérletbe vont állatok létszámának csökkentése, a második, a „Refine”, a finomítás, abban, hogy a módszerek a lehető legkevesebb kellemetlenséggel járjanak az állat számára, és a harmadik, a „Replace”, azaz helyettesíthetőség, vagyis lehetőleg ne állatokon végezzék a kísérleteket hanem sejt-, ill. szövetkultúrákban, vagy számítógépes modellekkel (*Garthoff* 2005). A karotinoidokkal és metabolikus kapcsolatuk miatt a retinoidokkal (A-vitamin hatású vegyületek) folyó vizsgálatok esetében legtöbbször a szervezet sokrétű reakciójának megismerése a cél, így mégis szükséges az alkalmas állatfaj kellő számú egyedének kísérletbe vonása. Állat modellek használata előnnyel is járhat. Így pl.: szigorú feltételek mellett, de könnyebben kivitelezhető akár izotóppal jelzett anyagok alkalmazása, és nemcsak vér, de szövetminták is szinte korlátlanul nyerhetők (*Van Vliet*, 1996). A karotinoidok több élettani hatása már régóta ismeretes. Nőtt irántuk az érdeklődést amióta számos nagy lélekszámú embercsoportra kiterjedő, és hosszan tartó vizsgálatban azt találták, hogy a karotin tartalmú gyümölcsök és zöldségek fogyasztása számos rákos megbetegedés kockázatát csökkenti beleértve a tüdő-, elő- és prosztatarákot, gyomor-, bélrendszeri elváltozásokat (*Block és mtsai*, 1992). A karotinoidban bőséges táplálkozás csökkenti a szív-érrendszeri megbetegedések esélyét, és az életkor előrehaladtával összefüggő egyik jelentős látáskárosodást jelentő sárgafolt degeneráció (*age related macula degeneration*, AMD) előfordulását (*Snodderly*, 1995), valamint az arra alkalmas karotinoidokból származó A-vitamin hiány következtében jelentkező farkasvakság (*hemeralopia*) és szemkiszáradás (*xerophthalmia*) előfordulását (*Fawzi és mtsai.*, 1993). Az egyik legegyszerűbb szerkezetű, nem gyűrűs karotinoid a likopin. Ezt tartalmazó gyümölcsök és zöldségek fogyasztása kedvező hatással van a prostata rák rizikójának csökkenésére (*Giovannucci és mtsai.*, 1995), a béta-karotin kiegészítés, pedig még idős emberekben is fokozza a killer sejtek aktivitását (*Ribaya-Mercado és mtsai.*, 1992). A karotin felvétel és egyes betegségek rizikója között összefüggés számos kérdést vet fel. Vajon a karotinoidok önmagukban is védő faktorok, vagy csak más tényezőkkel kölcsönhatásban hatékonyak, vagy a táplálékban és/vagy a szövetekben kimutatható szintjük csak jelzője bizonyos folyamatoknak?

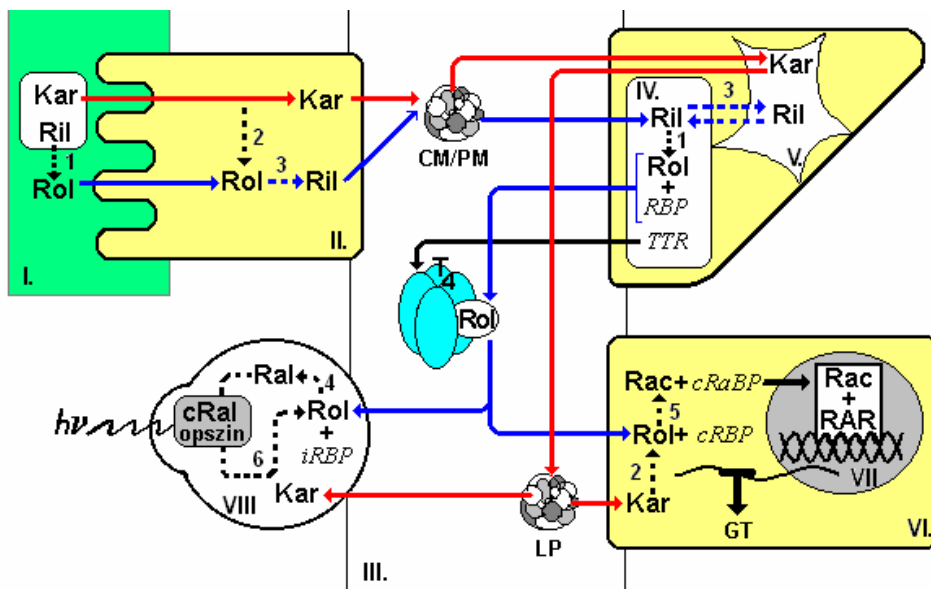
A felszívódás és szöveti eloszlás kérdése különösen fontos, hiszen a karotinoidok többségének van saját aktivitása, és csak kevesebb fejt ki provitamin hatást. A karotinoid metabolizmus akár egyéneknél is változó tényezője közül az egyes karotinoidoknak a táplálékban való fiziko-kémiai sajátosságai, a részben ebből fakadó felszívódásbeli eltérések és a bélhámsejtben történő esetleges átalakulás és/vagy a transzport-molekulakomplexbe csomagolás az, ami azután a szöveti felvételt is meghatározza.

A szövetekbeni történések (*felvétel, tárolás, izomerizáció*) szintén több kérdést vet fel, ami egy univerzális, azaz minden vizsgálati szempontra egyaránt alkalmas állati modell kiválasztását nem teszi lehetővé (Furr és mtsai., 1997). A karotinoidoknak az állatok anyagcseréjében játszott szerepét és a tápláléklánc jellegét is figyelembe véve, végső soron az ember metabolizmusában betöltött funkciók megértése a cél. Ideális az lenne, ha a biológiailag hatékony karotinoidok esetében a felszívódás, az anyagcsere, illetve a betegségek megelőzésében játszott szerepük emberekben tisztázódna. Az emberen folyó vizsgálatoknak szigorú az etikai megítélése. Csak a már előzetes kísérletek során bizonyítottan felhasználható anyagokkal végezhető vizsgálatok. A vizsgált populáció nagyságának, homogenitásának szervezése bonyolult koordinációt igényel, ami megnehezíti és megrágtja a vizsgálatokat. Kézenfekvő, hogy állati modellt kell alkalmazni.

Mivel a teljes metabolikus azonosság ember és az állatok között elképzelhetetlen érthető, hogy nincs általánosan használható kísérleti állat ezen a területen sem.

## A karotinoid metabolizmus főbb lépései

A karotinoid metabolizmus részletes ismertetése nem tartozik a lap profiljába, de az eltérő kísérleti megközelítéseket igénylő vizsgálatokhoz választandó különböző kísérleti állatok bemutatásához szükséges az anyagforgalom *1. ábrán* történő bemutatása.



I. béltartalom, II. bélhámsejt, III. keringés, IV. májparenchima sejt, V. Ito-féle zsírraktározósejt, VI. perifériás karotinoid/retinoid metabolizáló sejt, VII. sejtmag, VIII. szem;

Enzimek: 1. észterázok (lipáz, foszfolipáz A2), 2. karotináz (15,15'-dioxigenáz), 3. ARAT (acil-CoA-retinol-transzferáz), 4.-5. nem specifikus alkohol (retinol) dehidrogenázok (ADH, Aldh1-3), 6. a látási ciklus enzimejei (ADH, izomeráz)

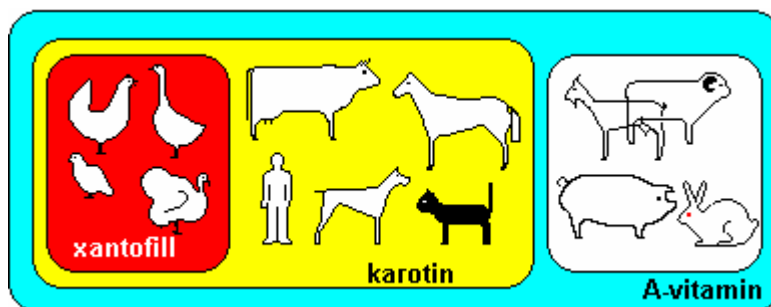
Kar: karotin, Ril: retinil-észter, Rac:retinsav, RBP: retinol binding protein, TTR: transztiretin, CM/PM: chilomicron/portomicron, LP: lipoprotein, T<sub>4</sub>- tiroxin, cRBP: celluláris retinol-kötőfehérje, cRaBP: celluláris retinsav-kötőfehérje, RAR: magreceptor, GT:géntermék, iRBP: fotoreceptor retinoidkötő fehérjeje

**1. ábra: Karotinoidok és retinoidok emésztése, felszívása, metabolizmusuk főbb lépései**

Figure 1: The main steps of digestion, absorption and metabolism of carotenoids and retinoids

A hasznosító szövetekben lejátszódó karotinoid anyagcsere is nagy faji eltéréseket mutat (Castenmiller és mtsai., 1998). A közel 600-féle természetben előforduló karotinoid közül, csak  $\beta$ -jonon gyűrűt tartalmazó, mintegy 50-nek van provitamin aktivitása. Legelterjedtebb a  $\beta$ -karotin, az  $\alpha$ -karotin, és a  $\beta$ -kriptoxantin. A  $\beta$ -karotin a leghatékonyabb provitamin ami alkalmas a harmadik világ országaiban főként a gyermekeket sújtó vaksággal is járó A-vitaminhiány megelőzésére (Humphrey és mtsai., 1992). Ennek a világméretű egészségi problémának a megoldását biotechnológiai módszerrel a  $\beta$ -karotint szintetizáló gén rizsnövénybe történő bevitelével, az ún. „aranyrizs” kifejlesztésével is igyekeztek megoldani (Potrykus, 2001), aminek termelésével majd a táplálkozásban történő felhasználásával kapcsolatban megoszlanak a vélemények.

Az ember és néhány más faj vékonybél hámsejtjei a karotinoidokat csak részben metabolizálják, és jelentős részben (akár 70-80 %) intakt formában, a keringésbe is juttatják. Egyes fajokban, pl.: sertés, juh, házinyúl, patkány véréből nem mutatható ki karotinoid, de felszívódást követően a bélfodri nyirokerek **Ril**-észter-tartalma nő, ami a bélhámsejtben lezajló A-vitaminná alakulását jelez (Bárdos, 1988). A madarakban, a bélbolyhi nyirokerek hiányában, ún. portomikron (PM), majd annak metabolizálódása után, az LDL frakcióban található ezek a festékek\*. A depozícióban is fajra jellemző jelentős különbségek vannak. Emlősökben az A-vitaminná alakulást leszámítva nem változnak a karotinoidok, tárolásuk szerény mértékű a zsírszövetben és a májban. A madarakban jelentősebb a raktár (bőr, toll, zsír, tojássárgája) aminek nemcsak metabolikus, de jelző funkciója is van (nászruháék, csőrök, torkok színe) (2. ábra).



2. ábra. A karotinoidtranszformáció és tárolás függvényében kialakuló fajonkénti különbségek  
Figure 2: Differences due to carotenoid transformation and storage of species

Emberben az étrendi karotinoid sértetlenül is felszívódik, de át is alakul, így hozzájárul az egyén A-vitamin ellátottságához. (de Pee, és mtsai., 1998). A karotinoidok részt vesznek a sejt-sejt közötti kommunikációban (Stahl és mtsai., 1998), az immunválasz kialakításában (Bendich, 1989) és a reprodukciós folyamatokban is.

\* A karotinoidokat a legtöbb irodalom pigmentnek nevezi. A pigment, vagy festék nem szinonim megjelölése a színezéknek. A pigmentekre az a jellemző, hogy valójában nem oldódnak a közegben. A karotinoidok viszont egyenletesen feloldódnak a transzport (lipoprotein) részecskékben, ill. a szöveti tárolás helyén, a lipidokban.



Ilyen sokrétű kérdés vizsgálatához az ideális állati modell jellemzői a következők lennének: 1) élettani mértékű bevitel esetén a karotinoidok nagyobb hányada változatlan (ép) formában szívódjon fel; 2) hasonló legyen a vér- és a szöveti-eloszlásuk, mint emberben; 3) a modell akár valamely betegségi állapotra is vonatkozzon; 4) legyen könnyen beszerezhető; 5) laboratóriumi követelményeknek is feleljen meg (tartás, takarmányozás, kezelhetőség); 6) ne legyen drága. (Lee és mtsai., 1999).

Sajnos egyik kísérleti állat sem felel meg egyszerre az összes kritériumnak. Az 1. és 2. pont sem érvényesül minden emberben, nagy az egyéni eltérései a táplálékkal felvett karotin felszívódási, átalakulási, a transzport és raktározódási mértékében (Borel és mtsai, 1998).

### Az állatmodell kiválasztása

A szempontok között a legfontosabb az adott kérdésben az emberhez viszonyított élettani hasonlóság. Az 1. táblázat a karotinoid kutatások kísérleti állat modelljeit mutatja be. A leggyakoribb élettani, kórtani kérdések a következők: felszívódás, átalakulás és metabolizmus, A-vitamin hiány, kardiovaszkuláris megbetegedések (CVD), immunfunkció, időskori sárgafolt elfajulás (age-related macula degeneration, AMD) és a rák. A modell állatok vizsgálati elvárásoknak való megfelelése eltér egymástól.

1. táblázat. A karotinoid-metabolizmus egyes területeinek vizsgálatára használt állatok

FAJ	A vizsgálat célja							Tartás
	Felszívódás	Metabolizmus	A- vitamin hiány	Fejlődés-tani	CVD	Immuno-lógiai	AMD	
Egér	*	*	***	*	-	***	-	Szokásos laboratóriumi (állatházi) körülmények
Patkány	*	*	***	-	-	***	-	
Mongol ugróegér	***	***	*	-	**	**	-	
Vadászgörény	***	***	*	-	-	-	-	
Borjú (szopós)	***	**	*	-	-	-	-	Speciális állatházi körülmények
Főemlősök	***	***	-	-	***	-	***	
Madarak	**	**	*	**	-	*	***	
Zebra dánió	-	*	-	***	-	-	-	

A \*-ok száma a felhasználhatóság mértékével arányos.

Table 1. Experimental animals used for investigations for carotenoid metabolism



**1. kép: Vadas színű mongol ugróegér**  
*Picture 1: Mongolian gerbil*  
(fotó: Peter Maas)

### ***Mongol ugróegér***

A Mongol ugróegér kalandos módon jutott el a kísérleti állatok közé. Az első „sárga patkány”-ként leírt példányokat 1866-ban küldte a párizsi Természettudományi Múzeumba egy utazó Észak-Kínából. A múzeum zoológusaitól hosszú körme alapján, egy Meriones nevű görög harcos sisakdíszéhez hasonlítva *Meriones unguiculatus* (=körmös harcos) nevet kapta az állatka. Máiig ez a tudományos neve a rágcsálók (*Rodentia*) rendjében, a hörcsögfélék (*Critidae*) családján belül önálló nemzetségbe sorolt (*Meriones*) fajnak. A múlt század 30-

as éveiben kelet-Mongóliában kb. 20 pár befogásával kezdődött el a tenyésztésük. Ez a populáció a mai, számos színváltozatban tenyésztett ugróegér őse. Az USA-ban 1954-ben elkezdődött nemcsak a házikedvenc, de a laboratóriumi állat karrierjük is. Tíz évvel később került át a faj Nagy-Britanniába, majd onnan a kontinensre. A felnőtt állat 60-80 g súlyú, törzse 110-130 mm, farka – ami nem csupasz, hanem dús szőrű és a végén bojtos - 95-105 mm hosszú. Mellső végtagjai rövidek. Hosszú és igen izmos hátulsó lábával a kis állat 1 m hosszú és közel fél méter magas szökkenésekkel igen gyorsan halad, ha menekülésre készítenek.

A karotinoid kutatásban több előnyös tulajdonsággal bíró faj könnyen beszerezhető, kezelhető és mivel kicsi, nagy számban tartható. A  $\beta$ -karotint sértetlenül abszorbeálják, amit a dózist követő 4. órában egy szérum csúcs jelez, mielőtt főleg a májban, a lépben, a vesében és mellékvesében, valamint a zsír- és tüdő szövetben elraktározódna (Pollack és mtsai., 1994). A likopin is felszívódik, jelentős felhalmozást eredményezve a májban, a mellékvesében és a lépben, valamint nyomokban, a veséből és a szívből is kimutatható. A táplálék lutein kiegészítése esetén sem a vér, sem a szöveti szint nem növekedett és az antioxidáns kapacitásban sem mutatkozott javulás (Molldrem és mtsai., 2004). Az ugróegér az emberhez hasonló hatásfokkal képez A-vitamint a  $\beta$ -karotinból (Lee et és mtsai., 1999). Mindebből az következik, hogy a mongol ugróegér igen alkalmas kísérleti állat a karotinoid felszívódás és metabolizmus tanulmányozására, valamint egy karotinoid-készítmény A-vitamin prekursor hatékonyságának megítélésére



**2. kép. Vadászgörény**

Picture 2. Ferret

(fotó: dr. Fodor Kinga)

### **Vadászgörény**

A vadászgörény (*Mustella putorius furo*) az északi területek kivételével Európa szerte elterjedt gyakori menyétféle kisragadozó, a közönséges görény változata, amit a mediterrán vidéken patkány és üregi nyúl irtásra háziásítottak. Az eredeti tenyésztési cél napjainkra jórészt megváltozott, hisz sokan, mint társállatot tartják és egyre gyakoribb kísérleti állata bizonyos biológiai, takarmányozási vizsgálatoknak is.

Ezek az állatok sok szempontból nagyobb igényűek, mint pl. a kistrágyaságok, de sajátosságaik miatt vannak előnyeik. A vadászgörényeket a karotinoid kutatás számos területén használják (felszívódás és hasznosulás (*bioavailability*), az izomer metabolizmus, étrendi kölcsönhatások). A felszívódási vizsgálathoz igen előnyös az, hogy a nagyobb testű, és jól altatható görényben a *v. portae*, sőt a nagyobb nyirokerek is kanülizálhatók (Boileau és mtsai., 1999). A görényekben dózis-függő módon jelenik meg a szérumban a  $\beta$ -karotin és felszívódnak más karotinoidok is. A húsevőkben nagy a retinol mellett a retinil-észter koncentráció a vérben (Bárdos 1988). A felszívódás utáni időszakot kivéve, emberben ez nem jellemző, ami felhívja a figyelmet a görény és az ember közötti retinoid metabolizmus különbségeire. Érdekességnek tekinthető a „dohányzásra szoktatott”, azaz definiált dohányfüst dózist inhaláló görények tüdő karcinogenezisével összefüggő alkalmazása (Fox és mtsai., 1997).

### **Szopós borjak**

Gyakran szükséges a nagyobb mennyiségű szövet- és/vagy vérminta vétele és a mintavételezés megismétlése ugyanattól az állattól. Az ilyen igényeket a szopós borjak jól kielégíthetik. A borjak szopós korban még „monogasztrikusnak” tekinthetők, és ahogy az emberben, a bélhámsejtekben a  $\beta$ -karotin csak kis mértékben alakul át retinoiddá. Többszöri vérminta vétele mellett jól végezhető a májbiopszia. A karotinoid felszívódás kinetikája nagyon hasonlít az emberben tapasztaltakhoz (Poor és mtsai., (1993). Azaz a legjobb hatásfokkal abszorbeálódó  $\beta$ -karotin mellett más karotinoid is felszívódik (kanthaxanthin, lutein, likopin és  $\alpha$ -karotin) (Bierer és mtsai., 1995, Poor és mtsai., 1987). A szopós borjak a karotinoid felszívódás és metabolizmus tanulmányozására ugyan ideális kísérleti állatok, de a klasszikus „laboratóriumi” tartásuk természetesen nem oldható meg. A speciális tartásmód ellenére, jól kísérleti elrendezéssel és szervezéssel nagyszámú értékelhető adatot szolgáltathatnak.

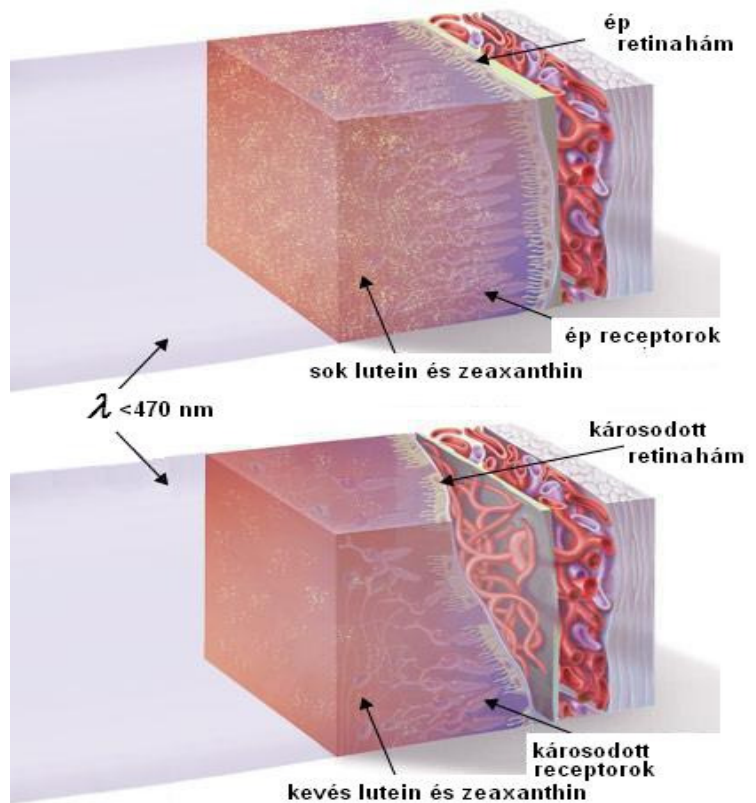


Az ilyen vizsgálatokban borjak tartását, takarmányozását és viselkedését jól ismerő szakember (állattenyésztő, állatorvos) fontos munkatársa lehet a kutatócsoportnak.

### Patkányok és egerek

Ezek a rágcsálók a laboratóriumok klasszikus kísérleti állatai, így a karotinoid kutatásban is szerepelnek. Speciális alkalmazásuk a rákkutatás (Sun és mtsai., 1997), és az immunfunkció értékelése (Bendich, 1989). A kidolgozott módszerek, beleértve biotechnológiai (pl.: *transzgenikus*, „*knock-out*”) technikákat is, a betegségek és a karotinoid felvétel közötti összefüggések tanulmányozására jó alapot adnak. A patkányok májának A-vitamin tároló kapacitását gyakran vizsgálják a  $\beta$ -karotin A-vitaminná történő alakulás indikátoraként (Biesalski és mtsai., 1993). A patkány már az enterocitákban konvertálja a  $\beta$ -karotint retinoiddá (1. ábra), így az intakt felszívódás nem jellemző, ami a klasszikus Zechmeister féle „karotin állat”, ill. „fehér vs. sárga zsírú fajok” megállapításokból is következik (Zechmeister és mtsai., 1934)(2. ábra).

Ezeket a laboratóriumi rágcsálókat gyakran használják olyan rákos folyamatok kutatásában, ahol a táplálékban adott karotinoidok hatását vizsgálják (Moon, 1989, Nagasawa és mtsai., 1995, Santos és mtsai., 1996, Youping és mtsai., 1997). Ugyanez mondható el a karotinoidok egyes immunfunkciókat befolyásoló vizsgálatára is (Bendich, 1989). A kívánt szöveti karotinoid és/vagy retinoid szint kialakítása érdekében, ilyenkor igen nagy dózisban alkalmazzák a karotinoidokat. Ennek következtében az emberre vonatkoztatott eredményeket csak nagy körültekintéssel lehet kezelni.



**5. kép. A sárgafoltdegeneráció (AMD) kialakulásának vázlatja**

Picture 5. The development of AMD

(© 2004 AMD Alliance International engedélyével)



### ***Nem emberszabású főemlősök***

A majmokban a retina sárgafoltja (*macula lutea*) igen hasonló szerkezetű, mint az emberben. Ezen a területen egyes oxi-karotinoid molekulák (*lutein, zeaxanthin*) felhalmozódása fontos a fény kék- és UV-tartományának szűrésében. A fényszűrő csökkenő hatásfoka a korral járó makula degeneráció (AMD) kialakulását okozza (*Snodderly és mtsai., 1991*)(5. kép).

A főemlősök igen jól használhatók még számos szív és érrendszeri megbetegedés és a karotinoid ellátottság tanulmányozásához (*Bond és mtsai., 1980*). Az adott kérdéshez igen gondosan kell megválasztani a megfelelő majomfajt, mivel a karotinoid felszívódás hatékonyságában eltérő faji sajátosságok vannak (*Snodderly és mtsai., 1991*). A drága majmok tartása is költséges, több előnyük van: 1) a legszorosabb evolúciós és metabolikus összefüggésben állnak az emberrel, 2) többszörös *in vivo* mintavétel (vér, biopátum) is nyerhető ugyanazon állattól. A nem emberszabású főemlősöket csak ritkán használják, mivel a hozzáférhetőségük is korlátozott, drágák és különleges létesítményeket és igen speciális szakmai ismereteket igényelnek.

### ***Egyéb emlős fajok***

Rákkutatásban **hőrcsög**öket használtak a karotinoid hatás (*Santos és mtsai., 1996*), valamint toxikológiai tanulmányokhoz (*Beems és mtsai., 1987*). A **nyulak** is tipikus fehér zsírú állatok, azaz a bélhámsejtekben igen nagy a 15,15'-dioxigenáz aktivitás (*Lakshmanan és mtsai., 1972*). Ezért alkalmasak a karotinoid-felszívódás és -tárolás megítélésére, illetve a  $\beta$ -karotin és az ateroszklerotikus folyamatok kölcsönhatásának vizsgálatára (*Sun és mtsai., (1997)*). **Kutyá**kat a karotinoidok immunfunkciókban játszott szerepének tanulmányozására használnak (*Chew és mtsai., 1998, Kim és mtsai., 1998*). Állatorvosi dietetikában fontos tényező az, hogy a **macskák**ban szintén változatlan formában szívódik fel a  $\beta$ -karotin, és az nem alakul át A-vitaminná. Így ezeknek a társállatoknak az A-vitamin igénye nem elégíthető ki takarmány karotinoid forrással.

### ***Madarak***

A **házi tyúk**okat, a felszívódás és a hasznosulás értékeléséhez használtak modellnek (*Poor és mtsai., (1993, Tyczkowski és mtsai., 1986)*). Táplálkozás-életteni jelentőségük azok a megfigyelések amelyekben brojler csirkéknek adott likopin a T-2-toxin tartalmú táp etetésekor bekövetkező citotoxikus hatást csökkentette és a sejtvédő hatást *in vitro* is sikerült bizonyítani (*Leal, és mtsai., (1998)*). A karotinoid metabolizmus szövet specifikus szabályozásának és a funkciók megismerésének igen jó modellje csirke, mivel az embrionális fejlődés alatt a sziktömlő membránjának és a májszövetnek, kikelést követően a vékonybélhám sejtjeinek van jelentős karotinoid metabolizáló képessége (*Poor és mtsai., 1987*).



### 3. kép: Japánfűrj pár

Picture 3. Japanese quail  
(fotó: Bárdos László)

A **japánfűrj** számos biológiai (genetikai, endokrinológiai, toxikológiai), és a házi tyúkkal való közeli rokonsága miatt baromfityenyészési vizsgálatban szolgál modellként. Az Eurázsiai elterjedt fűrj alfaját (*Coturnix coturnix japonica*) a XIII-XIV. században házasították Japánban.

Az először díszállatként tartott madár egyre intenzívebb tojástermelése és megnövekedett testsúlya miatt gazdasági állattá vált. Sorsa a II. világháborúban majdnem megpecsételődött, de az ötvenes évek elejére hamarosan ismét

sikerült felszaporítani, sőt világszerte több színváltozatban tojás, ill. hústermelésre szelektált vonalakban terjedt el.

A tyúkfélék táplálékában levő természetes karotinoidforrásnak tekinthető zeaxanthinnak és luteinnek a *macula lutea*-ban történő akkumulációja élettani folyamat. Mivel a fűrj retinájában a *macula* igen hasonlít az emberi szem azonos képletéhez, így az oxikarotinoidoknak az AMD kifejlődésében betöltött szerepét jól lehet tanulmányozni ebben a madárban (Thomson és mtsai., 2002). Ez a faj rövid életű, tehát gyorsan öregszik, így az életkor előrehaladtával előforduló degeneratív folyamatok is hamarabb jelentkeznek bennük (Kunert és mtsai., 1997).

### Halak

A zebra dáníó (*Brachidanio rerio*) kedvelt, nem nagy igényű, szobahőmérsékletű vízben is tartható és akár háromhetente is szaporítható, Elő-Indiából származó 4-5 cm hosszú akváriumi hal. Az egyszerre lerakott 30-40 ikra kelése 24-72 óra alatt megy végbe, amit követően 5-7 nap múlva már szabadon úszik az ivadék. A karcsú halacska nevét az ezüstös sárga alapszínű testen végighúzó 4 db sötét kékeszürke hosszanti csíkjáról kapta.



### 4. kép: Zebra dáníó

Picture 4. Zebrafish  
(fotó: dr. Urbányi Béla)

Ez a halacska számos biológiai modell kísérleti állata lett napjainkra. A zebra dáníó genomját 2002-re tisztázták. A célzott genomiális beavatkozások terén a rákkutatásban, mint új kísérleti modell nagy jövőt ígér. Az embrionális fejlődés alatti változások tanulmányozásában a transzparens ikrák vizsgálata. A dáníóból klónozott 15,15'-dioxigenáz gén expressziójával sikerült bizonyítani az enzimaktivitás elmaradása miatt a prekursorból ( $\beta$ -karotin) származó retinoid

nem áll rendelkezésre a fejlődéshez az fejlődési zavarokhoz vezet (Lampert és mtsai., 2003).



## Következtetések

A karotinoidok élettani hatásának megismeréséhez elengedhetetlen olyan állatkísérletek végzése, amelyekből nyert eredmények az emberre érvényes táplálkozási és/vagy terápiás ajánlásokhoz vezetnek. Az érvényes állatvédelmi és állatkísérleti szabályozások mellett nagy körültekintést igényel, hogy az adott vizsgálatra melyik nem szokványos kísérleti állatfajt kell választani. A karotinoid felszívódás és metabolizmus tanulmányozására a legjobb vizsgálati alannak a mongol ugróegér, a görény és a szopós borjú tűnik.

Ezekben az állatokban a karotinoidforgalom mellett a rizikó faktorok (*szérum lipidprofil*) táplálkozás függősége is az emberéhez hasonló. A klasszikus vitaminhiány betegségek és anyagcsere kórképek modellezésére eddig főleg a laboratóriumi rágcsálók szolgáltak. Az egerek és/vagy patkányok a rák, az immunfunkció és az A-vitamin hiány vagy túladagolás okozta elváltozások vizsgálatára alkalmazhatók leginkább. A rágcsálók általában standard tenyészetekből származnak, könnyen beszerezhetők és kezelhetők, így a leggazdaságosabb laboratóriumi modellnek számítanak. Egyéb emlősök, mint pl. a görény, a kutya egyes élettani mutatóik alapján ugyan jobban hasonlíthatók az emberhez, mint a rágcsálók, de drágábbak valamint a tartásuk és takarmányozásuk és a bánásmód is több szakértelmet igényel. A nem emberszabású főemlősök ideális kísérleti állatok lennének, de nehezen hozzáférhetőek, rendkívül drágák és nem könnyű a kezelésük laboratóriumi körülmények között. A napjainkban még kuriózumnak tekinthető egyéb fajok pl.: az AMD modellezésében (*japán fűrj*) vagy a fejlődésbiológiai vizsgálatokban (*csirke embrió, zebra dánió*) nyitnak új lehetőségeket a kutatásban.



## Irodalomjegyzék

- Bárdos L.* (1988): Az A-vitamin-szint összetevőinek (retinol, retinil-észter) és az összkarotin-tartalom mérése biológiai folyadékokból. *Magy Áo. Lapja*; 43. 113-116.
- Beems R. B., Beek, L. et al.* (1987): Subchronic (106-day) toxicology and nutrition studies with vitamin A and  $\beta$ -carotene in Syrian hamsters. *Nutr Rep Int.*; 35.765-770.
- Bendich A.* (1989): Carotenoids and the immune response. *J Nutr.*,119. 112-115.
- Bierer TL, Merchen NR, Erdman JW, Jr.* (1995): Comparative absorption and transport of five common carotenoids in preruminant calves. *J. Nutr.*; 125. 1569-1577.
- Block G, Patterson B, Subar A.* (1992): Fruit, vegetable, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer*; 18. 1-29.
- Boileau AC, Merchen NR, et al.* (1999): cis-Lycopene is more bioavailable than trans-lycopene in vitro and also in vivo in the lymph-cannulated ferret. *J Nutr.*; 129. 1176-1181.
- Bond MG, Bullock BC et al.* (1980): Myocardial infarction in a large colony of nonhuman primates with coronary artery atherosclerosis. *Am J Pathol.*; 101. 675-692.
- Borel P, Grolier P, et al.* (1998): Low and high responders to pharmacological doses of beta-carotene: proportion in the population, mechanisms involved and consequences on beta-carotene metabolism. *J Lipid Res.*, 39. 2250-60.
- Castenmiller JJM, West C E.* (1998): Bioavailability and bioconversion of carotenoids. *Annu. Rev. Nutr.*; 18. 19-38
- Chew BP, Park JS, et al.* (1998): Role of dietary  $\beta$ -carotene in modulating cell-mediated and humoral immune response in dogs. *FASEB J.*; 12. A967(abs.)
- de Pee S, Bloen MW, et al.* (1998): Reappraisal of the role of vegetables in the vitamin A status of mothers in Central Java, Indonesia. *Am J Clin Nutr.*; 68. 1068-1074.
- Fawzi WW, Herrera MG, et al.* (1993): Vitamin A supplementation and dietary vitamin A in relation to the risk of xerophthalmia. *Am J Clin Nutr.*; 58. 385-391.
- Fox JG, Dangler CA, et al.* (1997): Helicobacter mustelea-associated gastric adenocarcinoma in ferrets (*Mustela putorius furo*). *Vet Pathol.*; 34. 225-229.
- Furr HC, Clark RM.* (1997): Intestinal absorption and tissue distribution of carotenoids. *J Nutr Biochem.*; 8. 364-377.



- Garthoff B.* (2005): Alternatives to animal experimentation: The regulatory background *Toxicol. Appl Pharmacol.*; 207. 388-392.
- Giovannucci E, Ascherio A, et al.* (1995): Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.*; 87. 1767-1776.
- Humphrey JH, West KP, Jr Sommer A.* (1992): Vitamin A deficiency and attributable mortality among under-5-year olds. *Bull. WHO*; 70. 225-232.
- Kim HW, Chew BP et al.* (1998): Modulation of cell-mediated immunity by dietary lutein in dogs. *FASEB J.*;12. A966 (abs.)
- Kunert K, Fitzgerald MEC, et al.* (1997): Activated microglia among the photoreceptors in aging birds. *Invest Ophthalmol.*; 39. 561 (abs.)
- Lakshmanan MR, Chansang H, Olson JA.* (1972): Purification and properties of carotene 15,15'-dioxygenase of rabbit intestine. *J Lipid Res.*, 13. 477-482.
- Lampert JM, Holzschuh J, et al.* (2003): Provitamin A conversion to retinal via the  $\beta,\beta$ -carotene-15,15'-oxygenase (bcx) is essential for pattern formation and differentiation during zebrafish embryogenesis. *Development*; 130. 2173-2186.
- Leal M, De Mejia, et al.* (1998): Effect of Carotenoids on Cytotoxicity of T-2 Toxin on Chicken Hepatocytes In Vitro. *Toxicol in Vitro*; 12. 133-139.
- Lee ChM, Boileau AC, et al.* (1999): Review of Animal Models in Carotenoid Research *J.Nutr.*; 129. 2271-2277.
- Molldrem KL, Tanumihardjo SA, et al.* (2004): Lutein Supplements Are Not Bioavailable in the Mongolian Gerbil While Consuming a Diet with or without Cranberries. *Int J Vitam Nutr Res.*; 74. 153-160.
- Moon RC.* (1989): Comparative aspects of carotenoids and retinoids as chemopreventive agents for cancer. *J Nutr.*; 119. 127-134.
- Nagasawa H, Mitamura T, et al.* (1995): Effects of lycopene on spontaneous mammary tumor development in SHN virgin mice. *Anticancer Res.*; 15. 1173-1178.
- Pollack J, Campbell JM, et al.* (1994): Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*) absorb  $\beta$ -carotene intact from a test meal. *J Nutr.*; 124. 869-873.
- Poor CL, Miller SD, et al.* (1987): Animal models for carotenoid utilization studies: evaluation of the chick and the pig. *Nutr Rep Int.*; 36. 229-234.



- Poor CL, Bierer TL, et al. (1993): The accumulation of a and b carotene in serum and tissues of preruminant calves fed raw and steamed carrot slurries. *J Nutr.*; 123. 1296–1304.
- Potrykus I. (2001): Golden Rice and Beyond. *Plant Physiol.*; 125. 1157-1161.
- Ribaya-Mercado JD, Fox et al. (1992):  $\beta$ -Carotene, retinol and retinyl ester concentrations in serum and selected tissues of ferrets fed  $\beta$ -carotene. *J Nutr.*; 122. 1898-1903.
- Santos MS, Meydani SN, et al. (1996): Natural killer cell activity in elderly men is enhanced by  $\beta$ -carotene supplementation. *Am J Clin Nutr.*; 64. 772-777.
- Snodderly DM, Handelman GJ, Adler AJ. (1991): Distribution on individual macular pigment carotenoids in central retina of macaque and squirrel monkeys. *Investig. Ophthalmol Vis Sci.*; 32. 268-279.
- Snodderly DM. (1995): Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr.*; 62. 1448S-1461S.
- Stahl W, Sies H. (1998): The role of carotenoids and retinoids in gap junctional communication. *Intl.J Vit Nutr Res.*; 68. 354-359.
- Sun J, Giraud DW, et al. (1997):  $\beta$ -Carotene and  $\alpha$ -tocopherol inhibit the development of atherosclerotic lesions in hypercholesterolemic rabbits. *Int. J Vitam Nutr Res.*; 67. 155-163.
- Thomson LR, Toyoda Y, et al. (2002): Elevated retinal zeaxanthin and prevention of light-induced photoreceptor cell death in quail. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 43. 3538-3549.
- Tyczkowski JK, Hamilton PB. (1986): Lutein as a model dihydroxycarotenoid for the study of pigmentation in chickens. *Poult Sci.*; 65. 1141-1145.
- Van Vliet T. (1996): Absorption of  $\beta$ -carotene and other carotenoids in humans and animal models. *Eur J Clin Nutr.*; 50. S32-S37.
- Youping G, Root MM, et al. (1997): Effects of carotenoid-rich food extracts on the development of preneoplastic lesions in rat liver and in in vivo and in vitro antioxidant status. *Nutr Cancer*; 27. 238-244.
- Zechmeister L, Tuzsn P. (1934): Zur Kenntnis der tierischen Fettfarbstoffe *Ber Dtsch Chem Ges.*; 67. 154-155.