

**Ciklopeptidektől a terfenil-kinonokig:  
biológiailag aktív metabolitok magyarországi  
nagyombafajokból**

Doktori értekezés tézisei

**Kovács Bernadett**

Szegedi Tudományegyetem

Farmakognóziái Intézet

Szeged

2018



**Szegedi Tudományegyetem**  
**Gyógyszertudományok Doktori Iskola**  
**Farmakognózia Ph.D. program**  
Programvezető: Prof. Dr. Hohmann Judit DSc.

**Farmakognóziai Intézet**

Témavezetők:

**Prof. Dr. Hohmann Judit DSc.**

**Dr. Ványolós Attila Ph.D.**

**Ciklopeptidektől a terfenil-kinonokig:**  
**biológiailag aktív metabolitok magyarországi nagygombafajokból**

Doktori értekezés tézisei

**Kovács Bernadett**

**Szigorlati bizottság:**

Elnök: Prof. Dr. Máthé Imre DSc.

Tagok: Prof. Dr. Kéry Ágnes Ph.D., Dr. Zupkó István Ph.D.

**Bírálati bizottság:**

Elnök: Prof. Dr. Révész Piroska DSc.

Opponensek: Dr. Béni Szabolcs Ph.D., Dr. Vasas Gábor DSc.

Tag: Dr. Szakonyi Zsolt Ph.D.

Szeged  
2018



## **BEEZETÉS**

A nagygombák az élővilág harmadik legnépesebb országának makroszkopikus képviselői. Rendszertanilag nem határolhatóak körül egzakt módon; Chang és Miles definíciója szerint a nagygombák olyan makroszkopikus gombák, amelyek földfeletti vagy földalatti termőteste elég nagy ahhoz, hogy szabad szemmel látható és kézzel gyűjthető legyen. A gombák több szempontból is fontos szerepet töltenek be az emberiség életében. Az ehető fajok a kiegyensúlyozott táplálkozás szerves részét képezik, míg az ún. gyógygombákat kedvező farmakológiai hatásainak köszönhetően már évezredek óta széles körben alkalmazzák a Távol-Kelet országában. Néhány pszichedelikus tulajdonságú gombát pedig kultikus célokra használnak számos természeti népcsoportnál.

A jelenlegi tudományos ismereteink alapján a gombafajok száma 140 ezerre becsülhető, amelyek csupán 10%-áról rendelkezünk pontos információkkal. A nagygombák legfontosabb osztályát a bazídiumos gombák képezik, amelyből mintegy 700 faj rendelkezik valamilyen pozitív élettani hatással. A bazídiumos gombák farmakológiai hatásai igen széles körűek, amelyek közül a tumorelles és az antimikrobiális hatás a leginkább tanulmányozott.

Az elmúlt évtizedekben az antibiotikumokkal szemben fellépő rezisztencia globális problémává nőtte ki magát. Jelenleg a legsúlyosabb gondot a multirezisztens baktériumok és a nozokomiális fertőzések jelentik. A nagygombákból származó metabolitok az antimikrobiális terápiában először 1979-ben jelentek meg, amikor a tiamulin - a pleuromutilin félszintetikus származéka - állatgyógyászati alkalmazását jóváhagyták. 2007-ben engedélyezték a retapamulint, egy másik pleuromutilin származékot az impetigo helyi kezelésére.

A daganatos betegségek a fejlett és fejlődő országokban egyaránt a vezető halálokok egyikét képezik. A magasabb rendű gombák közül néhány

faj nagymolekulájú komponenseit, mint a *Lentinus edodes*-ből izolált lentinánt és *Trametes versicolor*-ból származó kresztint a kemo- és sugárterápia kiegészítő kezelésekként néhány távol-keleti országban (pl. Japán) már a klinikai gyakorlatban alkalmazzák. Emellett számos kismolekulájú, változatos szerkezetű gombametabolit bizonyult tumor ellenes hatásúnak, úgymint az szeszkviterpén illudinek, a triterpén ganodermasavak vagy a meroterpén szerkezetű terreumolok.

## CÉLKITŰZÉSEK

2012-ben a Szegedi Tudományegyetem Farmakognóziai Intézetében kutatások kezdődtek a Magyarországon honos gombafajok antiproliferatív és antimikrobiális hatású természetes vegyületeinek felkutatása céljából. Ennek keretében feladatomból volt a szűrővizsgálatok alapján kiválasztott négy gombafaj részletes mikokémiai és farmakológiai vizsgálata (*Gymnopus fusipes* (Bull.:Fr.) Gray, *Tricholoma populinum* J.E.Lange, *Scleroderma bovista* Fr., *Tapinella atrotomentosa* (Batsch) Šutara).

Munkám során célul tűztem ki:

- A kiválasztott fajok mikokémiájával és farmakológiájával kapcsolatos szakirodalom áttekintését és rendszerező összefoglalását.
- A gombakivonatok sejtproliferációt gátló hatásának vizsgálatát, valamint a Gram-pozitív és -negatív baktériumok kivonatokkal szembeni érzékenyégének értékelését.
- A kiválasztott fajok különböző polaritású kivonatainak elkészítését.
- A biológiailag aktív szekunder metabolitok hatáskövetett izolálását.

- A metabolitok szerkezet-meghatározását NMR és MS spektroszkópia segítségével.
- Az izolált vegyületek *in vitro* farmakológiai hatásainak értékelését.

## ESZKÖZÖK ÉS MÓDSZEREK

Az antiproliferatív és az antimikrobiális szűrővizsgálatok keretében tanulmányozott bazídiumos gombafajokat Északkelet-Magyarországon gyűjtöttük 2013-2014 között. A preparatív vizsgálatokhoz felhasznált *G. fusipes* (2 kg) Észak-Magyarországról származott (2013. július), míg a *T. populinum* (3 kg), *S. bovista* (4 kg) és a *T. atrotomentosa* (2 kg) termőtestét Szegeden és környékén gyűjtöttük 2013-ban, 2014-ben és 2015-ben.

A preparatív munka kezdeti lépéseként a fagyasztva szárított vagy friss gombát metanollal perkoláltuk, majd a betöményített kivonatokat 50%-os metanollal elegyítettük. Ezt követően először *n*-hexánnal, majd kloroformmal extraháltunk. A szűrővizsgálatokhoz a gombafajokból vizes kivonatokat is készítettünk.

A vegyületek tisztításához többlépcsős kromatográfiás eljárásokat alkalmaztunk, úgymint légköri nyomású oszlopkromatográfiát (OCC), rotációs planárokromatográfiát (RPC), flash kromatográfiát (FCC) és nagy hatékonyságú folyadékkromatográfiát (HPLC). Állófázisként normál vagy fordított fázisú szilikagélt használtunk.

Az izolált vegyületek szerkezet-meghatározása különböző spektroszkópiai módszerek (NMR és MS) felhasználásával történt. Az **1** és **2** vegyületek szerkezetének felderítéséhez szükség volt a spektroszkópiai módszerek, Marfey származékképzésen alapuló módszerének és a molekula modellezés együttes alkalmazására.

A kivonatok, majd a tiszta vegyületek antiproliferatív hatását különböző humán karcinóma sejtvonalakon [cervix adenokarcinóma (HeLa), petefészek karcinóma (A2780), epiteliális eredetű bőrkarcinóma (A431), különböző emlő adenokarcinómák (MCF7, MDA-MB-231 és T47D)] vizsgáltuk MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid) teszt felhasználásával.

A szűrővizsgálatok során a kivonatok antimikrobiális hatását különböző antibiotikum-rezisztencia profillal rendelkező 11 standard és 9 klinikai baktériumtörzsön értékeltük korongdiffúziós módszerrel. 10 mm-nél nagyobb gátlási zóna esetén meghatároztuk a MIC (minimális gátló koncentráció) értékeket is mikrodilúciós módszerrel. A kivonatok, majd a *T. atrotomentosa* izolált vegyületei és az antibiotikumok közötti kombinált antimikrobiális hatás értékelése érdekében checkerboard-módszert használtunk.

A xantin-oxidáz enzim gátló hatást spektrofotetriás módszerrel vizsgáltuk. A xantinból képződő húgysav abszorbanciáját 290 nm-en FluoStar Optima plate olvasó felhasználásával határoztuk meg. A *T. atrotomentosa* izolált vegyületeinek antioxidáns tulajdonságát DPPH és ORAC módszerek segítségével értékeltük.

## **EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSÜK**

### **A gombafajok antiproliferatív és antimikrobiális hatásának szűrővizsgálata**

A szűrővizsgálatok során célunk a Magyarországon honos nagygombákból készített kivonatok sejtproliferációt gátló és antimikrobiális tulajdonságának értékelése volt.

A kivonatok antiproliferatív hatását különböző humán karcinóma sejtvonalakon tanulmányoztuk. A vizsgálatok során a *G. fusipes* (árvégű fülőke) kloroformos kivonata a tanulmányozott sejtvonalak mindegyikén



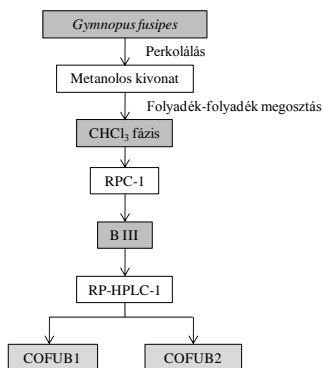
kiemelkedő hatást mutatott. A *S. bovista* (fakó áltrifla) kloroformos kivonatának ugyancsak jelentős antiproliferatív hatása volt, míg a *T. populium* (nyárfa-pereszke) kivonatai esetén csupán kismértékű sejtnövekedés-gátlást tapasztaltunk.

Az antimikrobiális szűrővizsgálatok során 40 gombafaj hatását vizsgáltuk *in vitro* rezisztens és multidrog rezisztens standard és klinikai baktériumtörzsek ellen. Ennek során 16 faj mutatott jelentős vagy mérsékelt hatást. A legszélesebb antibakteriális spektrummal a *T. atrotomentosa* (bársonyostönkű cölöpgomba) kloroformos kivonata rendelkezett, amely a Gram-pozitív törzsek mellett standard és ESBL-pozitív *E. coli*, standard és multirezisztens *P. aeruginosa*, valamint multirezisztens *A. baumannii* ellen is hatásosnak bizonyult.

A szinergista antimikrobiális hatás vizsgálata érdekében a kivonatokat antibiotikumokkal együttesen használva értékeltük azok multirezisztens baktériumtörzsek ellen kifejtett hatását. Ennek során a *T. atrotomentosa* cefuroximmal kombinálva fokozta a farmakon meticillin-rezisztens *Staph. aureus* elleni antibakteriális hatását.

### A *G. fusipes* vegyületeinek izolálása

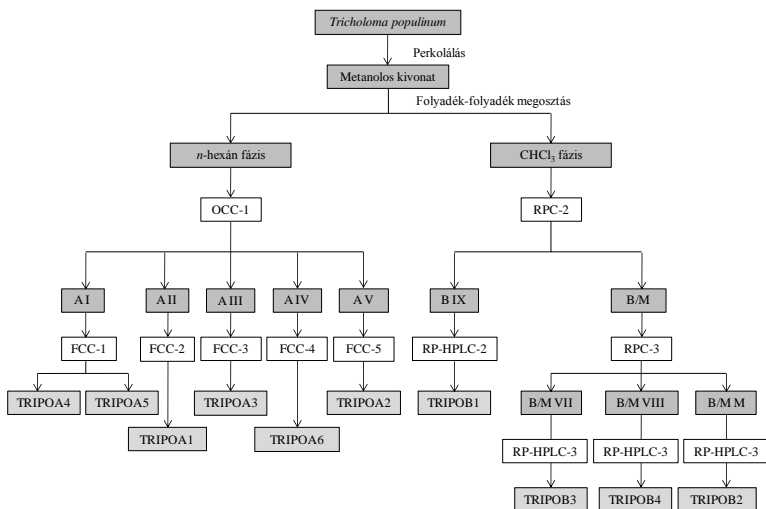
A *G. fusipes* kloroformos kivonatának frakcionálásához első lépésben RPC-t használtunk (1. ábra). A B III jelzésű frakciót RP-HPLC segítségével tovább tisztítottuk acetonitril – víz gradiens eluensrendszer alkalmazásával. Az elválasztási folyamat két tiszta vegyületet, COFUB1 (1) és COFUB2 (2) eredményezett.



1. ábra: *G. fusipes* vegyületeinek izolálása

## ***T. populinum* vegyületeinek izolálása**

A *T. populinum* *n*-hexános kivonatának frakcionálásához elsőként OCC-t alkalmaztunk (2. ábra). Az így kapott kombinált frakciókat több lépésben FCC segítségével tisztítottuk tovább. A preparatív kromatográfiai eljárásoknak köszönhetően a kivonatból 6 vegyületet izoláltunk: TRIPOA5 (3), TRIPOA4 (4), TRIPOA1 (5), TRIPOA3 (6), TRIPOA6 (7) és TRIPOA2 (8). A faj kloroformos kivonatának frakcionálásához több lépésben RPC-t használtunk, majd a kapott frakciók végső tisztítását fordított-fázisú HPLC-n végeztük. Az elválasztás során négy vegyületet nyertünk, kettőt tiszta formában [TRIPOB1 (9), TRIPOB3 (10)], kettőt epimerék keverékeként [TRIPOB2 (11), TRIPOB4 (12)].

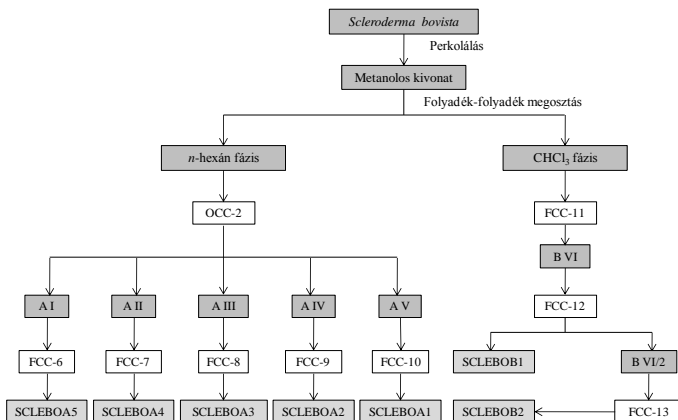


2. ábra: *T. populinum* vegyületeinek izolálása

## ***S. bovista* vegyületeinek izolálása**

A *S. bovista* *n*-hexános kivonatának frakcionálásához elsőször OCC-t használtunk (3. ábra), majd a kombinált frakciókat FCC segítségével tisztítottuk, melynek során 5 vegyületet izoláltunk: SCLEBOA4 (3), SCLEBOA5 (4), SCLEBOA3 (5), SCLEBOA2 (8) és SCLEBOA1 (13). A

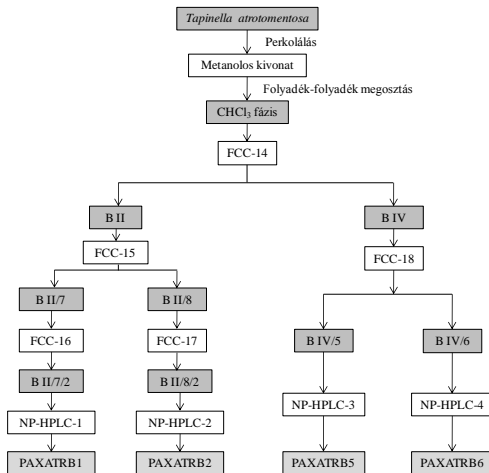
faj kloroformos kivonatának frakcionálása céljából több lépéses FCC-t alkalmaztunk, amely két vegyületet, SCLEBOB1 (14) és SCLEBOB2 (15) eredményezett.



3. ábra: *S. bovista* vegyületeinek izolálása

#### *T. atrotomentosa* vegyületeinek izolálása

A *T. atrotomentosa* kloroformos kivonatának frakcionálása céljából több lépésben FCC-t használtunk (4. ábra).

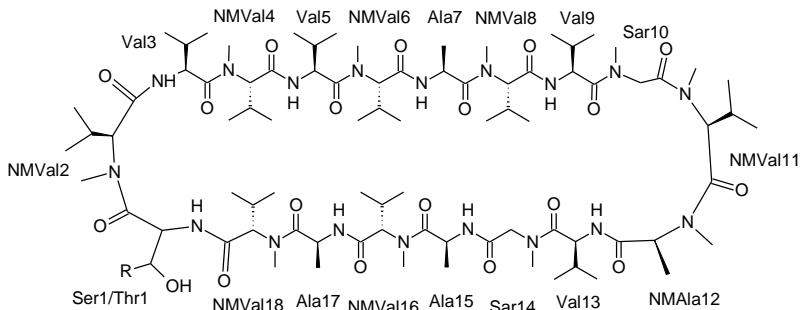


4. ábra: *T. atrotomentosa* vegyületeinek izolálása

A kapott frakciók végső tisztítását minden esetben NP-HPLC-n végeztük *n*-hexán – izopropanol – víz izokratikus eluens rendszer alkalmazásával. A preparatív kromatográfiás eljárások eredményeként négy vegyületet sikerült izolálnunk: PAXATRB1 (**16**), PAXATRB2 (**17**), PAXATRB5 (**18**) és PAXATRB6 (**19**).

### A *Gymnopus fusipes* ciklopeptid komponensei

*G. fusipes* kloroformos kivonatából két új ciklikus peptidet, a gimnopeptid A-t (**1**) és B-t (**2**) sikerült izolálnunk (**5. ábra**). A szakirodalmi adatok szerint ez a két új természetes vegyület a legnagyobb ciklopeptid a kalapos gombák csoportjából. Mindkét peptid 18 aminosav monomerből épül fel (három alanin, négy valin, két *N*-metil-glicin (Sar), egy *N*-metil-alanin, hét *N*-metil-valin és egy szerin/ treonin). A két izolált peptid mindösszesen egy aminosavban különbözik egymástól, az **1** vegyületben található szerint a **2** komponensben egy treonin helyettesíti.



**5. ábra:** A gimnopeptid A (**1**) (R = H) és B (**2**) (R = CH<sub>3</sub>) aminosav-szekvenciája

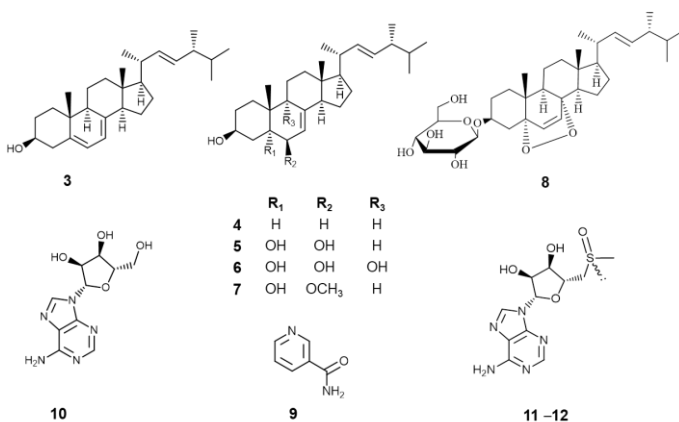
A gimnopeptid A és B megszámú *N*-metil aminosavat tartalmaz: a 18 aminosav egység közül 10 *N*-metilezett. A normál és *N*-metil aminosavak váltakozva fordulnak elő mindkét ciklopeptidben, kivéve a 11-es pozícióban. A ciklikus peptidek a nagygombafajok világában egy meglehetősen ritka vegyületcsoportot képeznek. A lepketaplóból (*Trametes*

*versicolor*) izolált ciklikus heptapeptidtől, a (-)-ternatintól eltekintve, ciklopeptideket csak néhány súlyosan mérgező fajokat tartalmazó nemzetség (*Amanita*, *Conocybe*, *Galerina*, *Lepiota* and *Omphalotus*) esetén találunk.

### A *Tricholoma populinum* szteroid és szulfinil-adenozin komponensei

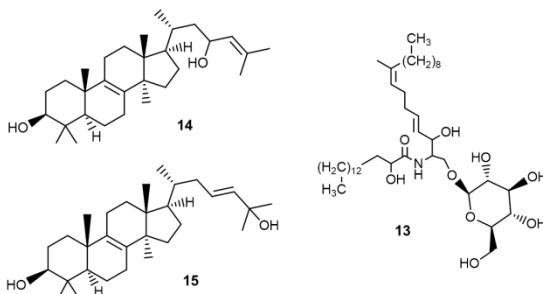
A *T. populinum* kivonatából 10 vegyületet (**3-12**) izoláltunk, amelyek közül 9-et elsőként mutatunk ki a fajból. Az *n*-hexános kivonatból izolált vegyületek szerkezet-meghatározása során 6 ergosztánvázsal rendelkező triterpént azonosítottunk: ergoszterint (**3**), 3 $\beta$ -hidroxiergoszta-7,22-diént (**4**), cereviszterint (**5**), 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,9 $\alpha$ -tetrahidroxiergoszta-7,22-diént (**6**), a cereviszterin metilszármazékát (**7**) és a glükopiranozil-5,8-epidioxiergoszta-6,22-diént (**8**).

A nyárfapereszke kloroformos kivonatának feldolgozása során 4 vegyületet nyertünk. A korábban már azonosított nikotinamid (**9**) mellett adenzin típusú komponenseket (**10-12**) izoláltunk. A metilszulfinil-adenozin szerkezettel rendelkező **11** és **12** vegyület (5'-dezoxi-5'-metilszulfiniladenozin epimerjei) rendkívül ritkák a gombák másodlagos anyagcsere-termékei között.



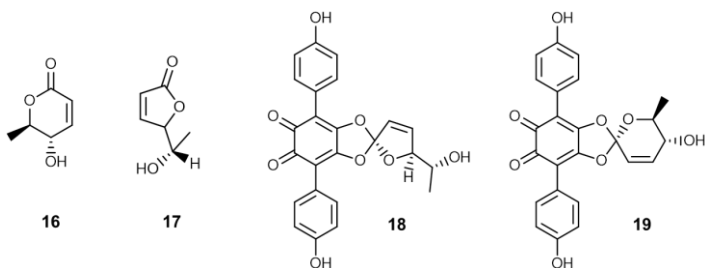
### A *Scleroderma bovista* ceramid és szteroid típusú vegyületei

A *S. bovista* metanolos kivonatából 7 vegyületet (**3-5**, **8**, **13-15**) izoláltunk, amelyek mindegyikét elsőként mutattuk ki a fajból. A preparatív munka során 6 triterpén típusú szteroidot azonosítottunk: ergoszterin (**3**), 3 $\beta$ -hidroxiergoszta-7,22-dién (**4**), cereviszterin (**5**), 3 $\beta$ -*O*-glükopiranozil-5,8-epidioxiergoszta-6,22-dién (**8**), 23-hidroxi-lanoszterol (**14**) és lanoszta-8,23-dién-3 $\beta$ ,25-diol (**15**). A gombafaj *n*-hexános kivonatából kimutatott cerebrozid B (**13**) egy glükóz molekulához kapcsolt ceramid típusú vegyület.



### Lakton és terfenil-kinon származékok a *Tapinella atrotomentosa* fajból

A *T. atrotomentosa* kloroformos kivonatából 4 vegyületet izoláltunk (**16-19**), amelyeket korábban már azonosítottak a gombafajban. A spektroszkópai adatok alapján a vegyületek közül az ozmundalakton (**16**) és az 5-hidroxi-2-hexén-4-olid (**17**) lakton típusú vegyület, míg a spiromentin C (**18**) és B (**19**) terfenil-kinon származék. Az ibolyaszínű spiromentin B és C ritka  $\gamma$ - és  $\delta$ -lakton-spiroacetál csoporttal rendelkezik, amely a 4,5-dihidroxi-1,2-benzokinon részhez kapcsolódik.



## Az izolált vegyületek farmakológiai jellemzése

### A *G. fusipes* ciklopeptid vegyületeinek antiproliferatív hatása

A gimnopeptid A (1) és B (2) antiproliferatív hatását 5 különböző humán karcinóma sejtvonalon (HeLa, A431, MCF-7, MDA-MB-231 és T47D) értékeltük. A vizsgált vegyületek nanomólos tartományú  $IC_{50}$  értékei (14-88 nM) jól érzékeltek, hogy milyen erőteljes sejtnövekedést gátló tulajdonsággal rendelkezik a két peptid.

### A *T. populinum* vegyületeinek biológiai aktivitása

A *T. populinum* *n*-hexános kivonatából izolált komponensek (5-8) citotoxikus aktivitását emlőkarcinóma sejtvonalakon (MCF-7, T47D és MDA-MB-231) vizsgáltuk. A T47D sejtekkel szemben a cereviszterin (5) és a 3 $\beta$ -*O*-glükopiranozil-5,8-epidioxiergoszta-6,22-dién (8) bizonyultak a legaktívabbnak (50,2  $\pm$  1,6% és 46,0  $\pm$  1,4% sejt növekedés gátlás), míg a cereviszterin metilszármazéka (7) szignifikánsan gátolta a MDA-MB-231 sejtek növekedését (54,7  $\pm$  1,6%). A 9-12 vegyületek a xantin-oxidáz enzim gátló hatásának értékelése során nem tapasztaltunk szignifikáns enzimbenítő tulajdonságot.

### A *S. bovista* másodlagos anyagcsere-termékeinek antiproliferatív hatása

A vizsgálatok során a 8, 13-15 vegyületek antiproliferatív hatását értékeltük különböző karcinóma sejtvonalakon (HeLa, A2780, MDA-MB-231 és

MCF-7). A lanoszta-8,23-dién-3 $\beta$ ,25-diol (**15**) erősebb hatást mutatott a HeLa (62,21  $\pm$  1,95% sejtnövekedés gátlás) és a MCF-7 sejteken (73,32  $\pm$  2,76%), mint a 23-hidroxi-lanoszterol (**14**) (42,88  $\pm$  7,79% és 37,39  $\pm$  5,89%), ellenben a **14** az A2780 sejteken aktívabbnak bizonyult (68,47  $\pm$  2,94% vs. 54,07  $\pm$  4,22%). A 3 $\beta$ -*O*-glükopiranozil-5,8-epidioxiergoszta-6,22-dién (**8**) szignifikáns hatású volt az A2780 sejtvonalon (53,27  $\pm$  6,37%), míg a cerebrozid B (**13**) csupán mérsékelt hatást mutatott a vizsgált karcinóma sejteken.

### ***T. atrotomentosa* vegyületeinek potenciális biológiai aktivitása**

#### **Antimikrobiális hatás**

A *T. atrotomentosa* kloroformos kivonatából nyert vegyületek (**16-19**) antimikrobiális hatását mikrodilúciós módszerrel vizsgáltuk (**1. táblázat**). A vegyületekkel szemben legérzékenyebb baktériumtörzsek a multirezisztens *A. baumannii* és az ESBL *E. coli* voltak. A vegyületek közül az 5-hidroxi-2-hexén-4-olid (**17**) bizonyult a legaktívabbnak, de az *A. baumannii* és ESBL-pozitív *E. coli* törzsek ellen az ozmundalakton (**16**) és a spiromentin C (**18**) is jelentős hatást mutatott. Vizsgálataink szerint a **16-19** metabolitok cefuroximmal együtt alkalmazva nem fokozzák a farmakon antibakteriális hatását.

**1. táblázat 16-19** vegyületek antimikrobiális hatása

Vegyület	MIC értékek ( $\mu\text{g ml}^{-1}$ )			
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	ESBL <i>Escherichia coli</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	MRSA
<b>16</b>	10	10	-	250
<b>17</b>	6	10	50	250
<b>18</b>	20	10	50	250
<b>19</b>	-	100	-	-



## Antioxidáns hatás

A *T. atrotomentosa* kloroformos kivonatából izolált vegyületek (**16-19**) antioxidáns hatását DPPH és ORAC módszerrel értékeltük. Az ORAC mérés során a spiromentin C (**18**) és a spiromentin B (**19**) bizonyult a leghatásosabbnak, a két vegyület hatása erőteljesebb volt, mint a referencia anyagként használt aszkorbinsavé (**2. táblázat**). Az ozmundalakton (**16**) és az 5-hidroxi-2-hexén-4-olid (**17**) kisebb mértékű aktivitást mutattak. A DPPH teszt eredményei alapján a **16** és **17** vegyületek nem rendelkeznek antioxidáns aktivitással, míg a **18** és **19** komponensek antioxidáns értékelése ennél a módszernél nem volt lehetséges azok ibolya színe miatt, amely átfedést mutatott a reagens hasonló színével.

**2. táblázat 16-19** vegyületek antioxidáns hatása

Vegyület	ORAC antioxidáns hatás (mmolTE/g)
<b>16</b>	0,74 ± 0,30
<b>17</b>	3,85 ± 0,34
<b>18</b>	<b>16,21 ± 0,38</b>
<b>19</b>	<b>11,23 ± 0,58</b>
Aszkorbinsav	<b>6,97 ± 0,01</b>

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Őszinte köszönetemet és nagyrabecsülésemet szeretném kifejezni Prof. Hohmann Juditnak, a Farmakognóziai Intézet vezetőjének és dr. Ványolós Attilának, akik szakmai tudásukkal mindvégig segítették munkámat.

Köszönettel tartozom minden társszerzőnek a hatékony közös munkáért. Köszönöm dr. Papp Vikornak, valamint a Miskolci és a Zempléni Gombász Egyesület gombagyűjtésben és –meghatározásban nyújtott segítségét. Hálás vagyok dr. Béni Zoltánnak és dr. Dékány Miklósnak az NMR és MS mérésekért, valamint dr. Krámos Balázsnak a molekulamodellezésért. Őszinte köszönetem dr. Zupkó Istvánnak, dr. Bózsity Noéminek, dr. Sinka Izabellának és Bérdi Péternek az antiproliferatív vizsgálatokért, dr. Liktör-Busa Erikának, dr. Csupor-Löffler Boglárkának, dr. Lázár Andreának, dr. Urbán Editnek, dr. Szekeres Andrásnak és dr. Kerekes Erikának az antimikrobiális vizsgálatokért, dr. Orbán-Gyapai Orsolyának az xantin-oxidáz aktivitás mérésekért és dr. Zomborszki Zoltán Péternek az antioxidáns vizsgálatokért.

Köszönöm a Farmakognóziai Intézet minden munkatársának a munkámhoz nyújtott segítségét. Köszönetemet szeretném kifejezni dr. Rédei Dórának, aki a doktori munka elkezdésére inspirált. Hálás vagyok dr. Csupor Dezsőnek, hogy lehetőséget biztosított szakmai ismereteim mind szélesebb körű bővítéséhez. Köszönöm dr. Vasas Andreának és dr. Veres Katalinnak önzetlen segítségüket. Hálás köszönetemet fejezem ki Hevérné Herke Ibolyának a laboratóriumi munkában nyújtott segítségéért.

Köszönöm a Richter Gedeon Centenárium Alapítvány és a GINOP 2.3.2-15-2016-00012 anyagi támogatását.

Köszönetemet szeretném kifejezni Klisics Krisztinának és Fodor Sándornak az elmúlt években nyújtott segítségükért, támogatásukért és ösztönzésükért.

Hálásan köszönöm családom szerető támogatását és megértését.

#### **Az értekezés alapjául szolgáló közlemények:**

1. Béni Z, Dékány M, **Kovács B**, Csupor-Löffler B, Zomborszki ZP, Kerekes E, Szekeres A, Urbán E, Hohmann J, Ványolós A  
Bioactivity-guided Isolation of Antibacterial and Antioxidant Metabolites from the Mushroom *Tapinella atrotomentosa*  
*Molecules* **23**, 1082 (2018) If: 3.098\*
2. **Kovács B**, Béni Z, Dékány M, Bózsity N, Zupkó I, Hohmann J, Ványolós A  
Isolation and Structure Determination of Antiproliferative Secondary Metabolites from the Potato Earthball Mushroom, *Scleroderma bovista* (Agaricomycetes)  
*International Journal of Medicinal Mushrooms* **20**:(5) pp. 411-418. (2018) If: 1.211\*
3. **Kovács B**, Béni Z, Dékány M, Orbán-Gyapai O, Sinka I, Zupkó I, Hohmann J, Ványolós A  
Chemical Analysis of the Edible Mushroom *Tricholoma populinum*: Steroids and Sulfyniladenosine Compounds  
*Natural Product Communications* **12**:(10) pp. 1583-1584. (2017) If: 0,773
4. Ványolós A, Dékány M, **Kovács B**, Krámos B, Bérdi P, Zupkó I, Hohmann J, Béni Z  
Gymnopeptides A and B, Cyclic Octadecapeptides from the Mushroom *Gymnopus fusipes*  
*Organic Letters* **18**:(11) pp. 2688-2691. (2016) If: 6,579

---

\* 2017. évi számítás alapján.

5. Liktor-Busa E, **Kovács B**, Urbán E, Hohmann J, Ványolós A  
Investigation of Hungarian Mushrooms for Antibacterial Activity and Synergistic Effects with Standard Antibiotics against Resistant Bacterial Strains  
*Letters in Applied Microbiology* **62**:(6) pp. 437-443. (2016) If: 1,575
6. Ványolós A, **Kovács B**, Bózsity N, Zupkó I, Hohmann J  
Antiproliferative Activity of Some Higher Mushrooms from Hungary against Human Cancer Cell Lines  
*International Journal of Medicinal Mushrooms* **17**:(12) pp. 1145-1149. (2015) If: 1,357

### **Egyéb közlemények:**

1. **Kovács B**, Zomborszki ZP, Orban-Gyapai O, Csupor-Löffler B, Liktor-Busa E, Lazar A, Papp V, Urban E, Hohmann J, Vanyolos A  
Investigation of Antimicrobial, Antioxidant, and Xanthine Oxidase-Inhibitory Activities of *Phellinus* (Agaromycetes) Mushroom Species Native to Central Europe  
*International Journal of Medicinal Mushrooms* **19**:(5) pp. 387-394. (2017) If: 1,211

### **Előadások és poszterek:**

1. Ványolós A, **Kovács B**, Béni Z, Dékány M, Krámos B, Liktor-Busa E, Zomborszki ZP, Zupkó I, Hohmann J  
Hungarian Mushrooms as Untapped Source of Natural Products: from Screening Studies to Biologically Active Metabolites  
65<sup>th</sup> International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research – GA2017; Bázél, Svájc, 2017. szeptember 3-7.
2. **Kovács B**, Béni Z, Dékány M, Zupkó I, Hohmann J, Ványolós A  
A fakó áltrifla (*Scleroderma bovista* Fr.) tartalomanyagainak vizsgálata, Fiala Gyógynövénykutatók Fóruma; Budakalász, 2016. június 24.

3. **Kovács B**, Béni Z, Dékány M, Zupkó I, Hohmann J, Ványolós A  
Isolierung und Strukturaufklärung von Naturstoffen aus *Scleroderma bovista*  
Phytokongress; Bonn, Németország, 2016. június 2-4.
4. Zomborszki ZP, **Kovács B**, Papp V, Hohmann J, Csupor D, Ványolós A  
Antioxidative Aktivität von mitteleuropäischen Phellinus-Arten  
Phytokongress; Bonn, Németország, 2016. június 2-4.
5. **Kovács B**, Béni Z, Dékány M, Zupkó I, Hohmann J, Ványolós A  
A nyárfa-pereszke (*Tricholoma populinum* J. E. Lange)  
tartalomanyagainak vizsgálata  
Fiatal Gyógynövénykutatók Fóruma; Budakalász, 2015. június 24.
6. Ványolós A, **Kovács B**, Béni Z, Dékány M, Hohmann J  
Mycochemical Study of the Mushroom *Tricholoma populinum*  
63<sup>rd</sup> International Congress and Annual Meeting of the Society for  
Medicinal Plant and Natural Product Research – GA2015; Budapest,  
2015. augusztus 23-27.
7. Ványolós A, **Kovács B**, Hohmann J  
A gombák bemutatkoznak: egy átfogó, farmakológiai szűrővizsgálat  
eredményei  
XIV. Magyar Gyógynövény Konferencia; Pannonhalma, 2015. május  
29-30.
8. Ványolós A, Zupkó I, **Kovács B**, Hohmann J  
Investigation of the antiproliferative activity of some higher macrofungi  
22<sup>nd</sup> Conference on Isoprenoids; Prága, Csehország, 2014. szeptember  
7-10.





