연 구 동 향

Lycopene : Its Properties and Relationship to Human Health

김 선 아
식품기능연구본부 기능평가연구팀

본고에서는 Kun 등(Food reviews international, 2006, 22: 309-333)의 원고를 바탕으로 리코펜의 구조적 특성, 안정성, 생화학적·면역기작, 질환예방효과 등을 기술하였으며 현재 유통되고 있는 건강보조식품 및 상품을 소개하였다.

Ⅰ. 서 론

리코펜은 자연계에 널리 분포하고 있는 600여 종의 카로티노이드 중 하나로 토마토의 대표적인 적색소원으로 그동안 수많은 연구의 대상이 되어 왔다. 그동안의 역학적 연구에 따르면 토마토의 섭취량은 암과 심장질환 발병과 음의 상관성을 보여주고 있으며 구체적으로는 산화적 손상으로부터 세포를 보호하여 만성질환의 감소에 기여하고 세포간 물질 교환을 촉진시키며 호르몬이나 면역시스템, 대사과정의 조절을 통해 건강을 증진시키는 것으로 보고되고 있다.

Ⅱ. 본 론

1. 구조적 특성

리코펜(분자량: 536.85 Daltons)은 11개의 공액 이중 결합(conjugated diene)을 지닌 비환식 탄화수소(acyclic hydrcarbon, 그림 1)로 이론적으로 공액 이중 결합의 수가 11개이므로 211 즉, 2,048가지의 기하학적 배열을 가정할 수 있으나, 열역학적으로 가장 안정한 구조는 모두 trans형으로 배열한 구조로 식물체에서 주로 존재하는 형태이다. 그러나 체내에서의 리코펜은 cis형 이성질체가 최소 60%포함하는 이성질체 혼합물로 확인되고 있다. 체내에서 주로 발견되는 이성질체는 5-cis>all-trans>9-cis>13-cis>15-cis>7-cis>11-cis의 순이며, 특히 5-cis형은 all-trans형보다 열역학적으로 좀더 안정한 형태이다(그림 2).

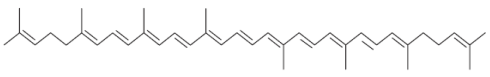

Fig 1. All-*trans* Lycopene

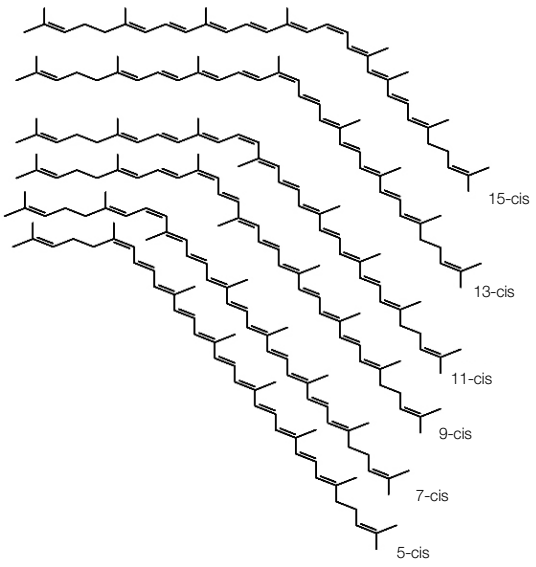

Fig 2. Lycopene geometrical isomers.

2. 안정성

리코펜은 카로티노이드의 일반적 특성인 환구조가 없는 대칭형 평면구조로 비타민 A 활성이 없으며 공액 이중 결합이 많아 산화적 분해에 민감한 구조를 갖는다. 일반적으로 카로티노이드는 온도와 빛, 산소, 이중결합을 불안정하게 만드는 활성물질 등에 의해 분해가 되며 이는 리코펜도 유사하다. 최근 Offord 등(2002)은 리코펜과 같은 카로티노이드의 안정성을 증가시키기 위해 비타민 C 또는 E와 함께 nano입자를 만들어 세포실험을 실시한 결과, 리코펜을 안정화하였고 특히 비타민 E는 리코펜의 산화적 변이를 방지하는 것으로 보고하였다. Lee 와 Chen(2002)은 열과 조명에 의한 리코펜의 안정성을 비교한 결과, 50℃에서는 이성화 반응이, 100℃, 150℃에서는 분해반응이 우세하게 진행되는 것으로 보고하였고, 특히 조명하에서는 이성화가 주요 반응인 것으로 보고하였다. McClain 등(2003)은 결정형 리코펜의 안정성을 실험하기 위해 빛이 완전히 차단되고 불활성 기체가 충진된 용기에 담아 5, 25, 35℃의 온도조건하에서 저장한 결과, 30개월 후에도 안정하게 유지되는 것으로 보고하였다. 그러나 리코펜을 4℃, 20W 형광 조명하에서 6시간 보관했을 때 리코펜 함량이 98%에서 2.6%로 감소하여 결정형의 리코펜보다는 올레오레진이나 캡슐형이 상업적으로 이용되고 있다.

3. 식이원 및 섭취량

리코펜은 대부분 (85% 이상) 토마토 및 토마토 가공품에 의해 섭취되며 이외에 식이원으로는 수박, 구아바, 파파야 등이 있으며(표 1), 캐나다인을 대상으로 식이 섭취 조사를 통해 토마토 가공품으로부터 평균 일일 식이 리코펜의 함량을 추정한 결과는 표 2와 같다.

4. 대사 및 세포내 분포

카로티노이드에 대한 소장에서의 흡수 및 타겟 세포로의 이동은 많은 연구가 보고되고 있다. 리코펜은 세포에서는 cis형이 trans형보다 우세하게 존재하는데 이는 cis형이 세포에서의 흡수가 용이하여 세포로의 이동이 용이하기 때문으로 보고 있다. 식이로부터의 리코펜의 생체이용성(bioavailability)은 리코펜이 들어있는 매트릭스, 리코펜의 물리적 상태, 소화 전·후의 입자크기, 식이섬유의 존재 등으로 인해 마이셀 형성에 저해를 받는 것으로 보고되고 있으며 특히 지방의 형태와 농도가 장으로부터 혈장으로 리코펜의 흡수를 조절하는 것으로 보고되고 있다. Stahl 등(1992)과 Gartner 등(1997)에 따르면, 체내에서 혈중 리코펜 함량은 가공된 토마토 쥬스의 소비 후에는 증가하나 생과일 쥬스의 섭취 후에는

Table 1. Consumption analysis of daily lycopene intake in the US.

Food description	Consumption by entire population		
	Lycopene (μg/g)	Food (g/day)	Lycopene (mg/person/day)
Beef stew, potatoes, and vegetables	3.02	7.17	0.021649
Beef sliced with vegetables and potatoes in sauce (frozen meal)	2.85	0.02	0.000056
Meatloaf in tomato sauce with potatoes and vegetables (frozen meal)	9.30	0.18	0.001643
Pizza with meat, thin crust	44.49	18.06	0.803671
Pizza with meat and vegetables thin crust	20.71	8.45	0.175078
Spaghetti with tomato sauce, meatless	159.90	15.62	2.497259
Pasta with tomato sauce and cheese, canned	31.62	4.89	0.154658
Lasagna with cheese and meat sauce (diet frozen)	77.5	0.19	0.014831
Grapefruit, raw (include grapefruit,non-frozen)	14.62	8.34	0.121918
Apricots, raw	0.05	0.12	0.000006
Apricots, cooked or canned, drained solids	0.65	0.08	0.000052
Persimmons, raw	1.58	0.37	0.00058
Watermelon, raw	48.68	24.28	1.181914
Tomatoes, raw	30.25	36.55	1.105536
Tomatoes cooked from fresh, no specifics as to method	44	0.53	0.023424
Tomatoes, canned, low sodium	97.08	0.15	0.014468
Tomato and vegetable juice, mostly tomato (including V-8 juice)	96.6	3.49	0.336814
Tomato catsup	170.08	8.28	1.408644
Tomato sauce	159.16	1.62	0.258596
Tomato paste	293.3	0.05	0.013474
Tomato puree	166.7	0.09	0.014977
Tomato soup, canned, undiluted	109.2	0.13	0.014637
Green peppers and onions, cooked (fat added)	30.92	0.37	0.011534
Vegetable soup, canned, undiluted	19.3	0.03	0.000616
Minestrone soup, home recipe	14.8	1.14	0.016869
Vegetable beef soup prepared with water	3.64	2.46	0.008965
Total			8.201869

Table 2. Lycopene content and estimated intake of tomatoes and tomato products in Canada

Product	Lycopene content (ppm)	Lycopene intake mg/day/subject	% of total daily lycopene intake
Tomatoes	125.4 ± 1.6	12.7	50.5
Tomato puree	195.6 ± 2.8	1.02	4.1
Tomato paste	365.0 ± 3.6	2.29	9.1
Tomato sauce	130.6 ± 1.2	1.52	6.0
Spaghetti sauce	191.2 ± 1.3	2.44	9.7
Pizza sauce	121.7 ± 0.8	0.66	2.6
Chili sauce	168.3 ± 1.6	0.30	1.2
Tomato ketchup	123.9 ± 2.1	0.53	2.1
Barbecue sauce	42.9 ± 0.6	0.06	0.2
Tomato juice	101.6 ± 0.6	2.2	8.7
Tomato soup	44.1 ± 0.6	0.79	3.1
Clam cocktail	43.3 ± 0.2	0.50	2.0
Bloody Mary mix	42.3 ± 0.3	0.15	0.6
Total			25.16

증가하지 않는 것으로 나타났으며 이는 가공 중 열처리에 의한 세포 손상으로 리코펜의 방출이 용이하게 되고 cis형 리코펜이 생성되는 등의 기작으로 리코펜의 생체이용성이 증가한 것으로 보고하였다. 표 3은 체내에 축적된 리코펜의 분포를 보여주는 것으로 주로 고환, 부신, 간, 전립선 세포에 분포하며 신장, 폐, 난소에는 소량 존재하는 것으로 보고되고 있다.

Table 3. Levels of lycopene in human tissue

Tissue	Lycopene (nmol/g wet wt)
Testes	4.34-21.36
Adrenal	1.9-21.6
Liver	1.28-5.72
Adipose	1.3
Kidney	0.15-0.62
Ovary	0.28
Lung	0.22-0.57
Prostate	0.8

5. 생화학적/면역학적 기작

리코펜은 주로 항산화제, 세포간 물질 교환 촉진, 돌연변이생성억제, 종양세포증식억제, 항종양 면역능 증가 등의 작용을 하는 것으로 보고되고 있으나 아직까지 정확한 기작은 밝혀지지 않고 있다(Clinton, 1998). 체내에서 trans형으로 섭취된 리코펜이 cis형으로 전환된다는 보고 이후로 리코펜의 대사체에 대한 연구가 이루어졌다. 주요 대사체는 5,6-dihydroxy-5′,6′-hihydrolycopene, 2,6-cyclolycopene-1,5-diol A and B 등이 인체에서 발견되었다. Ferreira 등(2003)은 장점막과 soy lipoxygenase 존재하에 *in vitro* 환경에서 대사체를 분석한 결과, 다양한 대사체를 확인하였으며(그림 3), 인간에게 리코펜이 미치는 건강 증진 효과는 이러한 대사체의 활성과 관련이 높을 것으로 제시하였다. Velmurugan 등(2001)은 리코펜이 GSH 의존적인 간해독시스템을 조절하여 위암을 방어하는 것으로 보고하였다. Ben-Dor 등(2001)은 리코펜 유도체가 β

-carotene으로부터 유도된 retinoic acid처럼 세포핵의 수용기에 대한 리간드로 작용하여 호르몬처럼 작용할 것이라 하였으며, Karas 등(2000)은 인간의 유방암세포에서 리코펜이 AP-1 수준을 자극하는 것으로 보고하였다. Aust 등(2003)은 리코펜의 산화로 생성된 dialdehyde 2,7,11-trimethyl-tetradecahexaene-1, 14-dial이 WB-F344 세포에서 GJC을 자극하는 결과를 보고하였다.

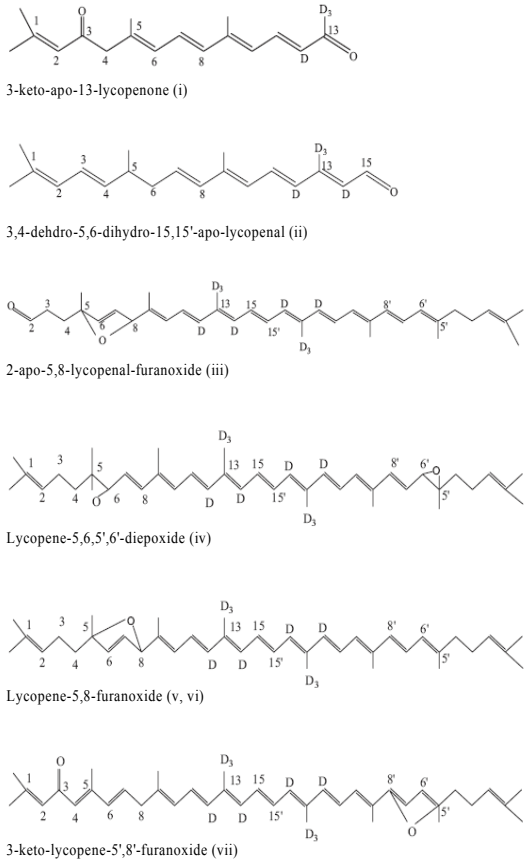

Fig 3. (i-vii). The proposed structures of lycopene metabolites incubated with rat intestinal mucosa post-mitochondrial fraction and soy luipoxygenase. i-ii are cleavage products and iii-vii are oxidative products.

6. 체내에서의 역할

6.1 Cancer

✣ ***Epidemiological studies :*** 수많은 연구에서 항산화제가 함유된 야채나 과실의 섭취는 암을 비롯한 만성질환의 위험을 감소시키는 것으로 보고되고 있다. 리코펜은 특히 전립선, 폐, 위에서 발생하는 암의 예방과 치료에 효과가 있는 것으로 관심이 높은 천연색소이다. 하버드 연구진은 카로티노이드와 전립선암과의 상관성을 연구한 결과, 리코펜만이 명확하게 전립선암에 대한 예방 효과를 갖는 것으로 보고하였다(1995). 식이를 통해 리코펜을 6.5 mg/d 이상 섭취한 사람에게서 전립선암의 위험이 21%가 감소하였고, 토마토가 들어간 식품을 일주일에 10회 이상 섭취한 그룹에서 일주일에 1.5회 정도 섭취한 그룹과 비교해서 35% 전립선암의 위험이 감소한 결과를 보고하였다. 예비실험에서는 전립선암 환자 26명을 대상으로하여 전립선암 수술 전에 3주간 임의로 리코펜 섭취 그룹(15mg, 2회/일)과 무섭취 그룹으로 나누어 식이를 조절하고 수술 동안 전립선 세포를 채취하여 연구한 결과, 리코펜 섭취 그룹은 리코펜 무섭취 그룹과 비교해서 암세포의 공격적인 증가가 유의적으로 감소한 것을 보고하였다. Franceschi 등(1994)은 토마토 섭취가 많은 사람의 25%에서 그렇지 않은 사람과 비교했을 때 위암의 위험이 30-60% 감소하는 것으로 보고하였고 Van Eenwyk 등(1991)은 토마토의 섭취가 적은 사람의 75%에서 자궁경부암의 위험이 3.5-4.7배 높다고 보고하였다.

✣ ***Cell culture studies :*** 리코펜은 인간의 백혈병 세포주의 세포 성장을 40% 억제하였고, C3H/10TI/2 mouse embryo fibroblast 세포주에서 methylcholanthrene에 의해 유도된

종양세포의 전이를 억제하였으며, 주요 gap junction 단백질의 해독 유전자인 connexin43의 발현을 촉진시켜 항암물질로 작용하는 것으로 보고되었다. 이외에도 CCl_4를 처리한 랫트의 간세포에서 리코펜 처리시 세포 생존율 증가 및 지질과산화 억제효과를 보였는데, 이는 리코펜이 마우스의 hepatocyte microcystin-LR에서 나타났던 간의 종양 촉진자(liver tumor promoters)를 방어하는 능력을 가졌기 때문이라 하였으며, 이는 리코펜이 P53나 Rb 항종양유전자와 같은 조절단백질의 발암물질에 의해 유도되는 인산화 과정을 억제하여 G0/G1 세포주기단계를 제어할 수 있기 때문으로 추정되고 있다. Raji 세포(Epstein-Barr virus genome carrying lymphoblastoid cells)를 사용한 *in vitro* 연구에서 리코펜은 12-*O*-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate-induced Epstein-Barr virus 활성을 억제하는 것으로 보고되었다.

✣ ***Animal studies :*** 리코펜은 랫트에 이식된 C-6 glioma cell (malignant brain cells)의 성장을 억제시켰고 이 효과는 리코펜을 glioma cell의 주입 전에 주었을 때 더 크게 나타났다. 리코펜의 지속적인 섭취(0.5 ppm)는 SHN virgin mice에서 유방 종양의 개시를 지연시키고 성장과 진전을 감소시켰는데 이는 유선의 thymidylate synthetase의 활성 감소, 혈청 유리 지방산과 prolactin의 함량 감소와 관련된 것으로 보고하였다. SHN retired mice를 이용한 연구에서는 리코펜이 helper T 세포를 증가시켜 면역반응을 증강시켰고, SD 랫트에서는 N-methylnitrosourea에 의한 aberrant crypt foci의 진전을 감소시키는 것으로 보고하였다. 렛트에서 Diethylynitrosamines에 의해 유도된 간의 preneoplastic foci가 리코펜섭취에 의해 유의적으로 감소되었는데 이는 산화적 기작이 아닌 cytochrome P450 2E1를 조절하여 보호효과를 갖는 것으로 추정되고 있다. 또한 리코펜은 Ishikawa (자궁내막세포), MCF-7(유방세포), NCI-H226 (폐세포) 등의 암세포 분화에 강력한 억제제로 보고되었는데 이는 인슐린과 같은 growth factor-I에 의한 성장을 억제하기 때문인 것으로 나타났다.

6.2 Coronary Heart Disease

✣ ***Epidemiological studies :*** 역학연구에서는 열처리된 토마토의 섭취가 LDL의 산화를 억제함으로서 CHD를 감소시킨다는 많은 연구가 보고되었다. Kohlmeir 등(1997)은 지방세포 생체검사에서 나타나는 항산화제 상태와 급성 심근경색의 관계를 연구하기 위해 유럽 10여 개국에서 case-control study를 실시한 결과, β-카로틴이 아닌 리코펜이 야채 소비에 의한 예방효과에 기여하는 성분으로 나타났으며, 심근경색을 앓고 있는 1,379명의 지방 시료를 건강한 사람과 비교한 결과, 리코펜 함량이 높은 그룹은 리코펜 함량이 낮은 그룹보다 심근경색의 위험이 50% 낮은 것으로 보고하였다.

✣ ***Cell culture studies :*** 최근 J-774A.1 대식세포주를 이용한 연구에서 β-카로틴과 리코펜은 아세테이트에 의한 콜레스테롤 합성을 60-70% 억제시키는 것으로 보고하였다. Balestrieri 등(2004)는 송아지의 폐동맥 내피세포에 동맥경화, 염증반응 등과 관련되는 산화적 스트레스를 주기 전에 리코펜을 처리한 결과, platelet-activating factor(PAF)와 acyl-PAF 생합성에 해당하는 효소인 acetyltransferase(AT)와 transacetylase(TA)를 조절하는 것으로 보고하였다.

✣ *Animal studies :* 동맥경화의 주요단계인 LDL의 산화적 변이는 리포프로테인과 관련된 항산화제에 의해 보호된다. Suganuma와 Inakuma (1999)는 동맥경화를 유도하는 식이로 hyperchoesterolemia가 유도된 마이스에 토마토를 섭취시켜 그 효과를 연구하였다. 토마토의 동결건조분말 20%가 포함된 동맥경화유도 식이를 섭취한 마우스는 혈장의 지방 과산화 수준이 증가하지 않았고 아세틸콜린에 의해 유도되는 vaso-relaxation을 대조군 수준으로 유지하였다. 이는 토마토가 산화로부터 혈장 지질을 보호함으로서 동맥경화를 예방하는 효과를 가지며 주요 토마토 성분은 리코펜인 것으로 보고하였다.

6.3 기타 질환

리코펜은 암과 CHD 뿐만 아니라 방사선 방호에 효과적이며, HIV 양성인 여성과 어린이의 혈청검사에서 리코펜 수준이 낮게 나타나 혈중 리코펜함량이 낮으면 면역시스템을 더욱 악화시키는 것과 관련이 있을 것으로 추정되어 연구가 진행되고 있다. 이외에도 혈중 리코펜 농도는 노인층의 뇌기능저하, β-thalassemia, Alzheimer's, 당뇨와의 관련성이 높은 것으로 보고되고 있다.

7. 상품동향

리코펜는 건강증진효과에 대한 기대와 함께 기능성 천연색소와 food supplements로 상용화되고 있다(그림 4). 최근 이스라엘의 라이코레드(LycoRed)사는 토마토 리코펜 제품 토맷오레드(Tomat-O-Red) 제품을 출시하여 미국내 승인을 받았고 식품용 천연색소를 생산하고 있으며 특히 기존에 유통되고 있던 리코펜의 가격을 약 65% 수준으로 낮춤으로서 상품의 이용성을 증

Fig 4. Foods and food supplements added lycopene

가시켰다. 국내 식품업계에서도 리코펜의 기능적 가치에 대한 소비자의 인지도가 증가하면서 스낵이나 음료에 천연색소 소재로 이용이 증가하고 있는 추세이다.

Ⅲ. 결 론

지금까지 리코펜의 구조적 특성 및 안정성, 생화학적·면역기작, 질환예방효과 등을 기술하고 현재 유통되고 있는 건강보조식품 및 상품을 제시하였다. 그러나 아직까지 리코펜을 비롯한 지용성 색소는 식품 소재로의 활용시 용해성과 안정성 저하가 큰 문제가 되고 있으며 학계 및 산업계에서는 이를 해결하기 위해 RESS, microencapsulation, freezing drying 등의 기술과 함께 나노테크놀러지를 응용한 제품화 기술 개발을 위해 노력하고 있다. 또한 리코펜의 기능적 우수성이 보고되면서 대사체 및 이의 영양유전체학적 연구가 활발하게 진행되고 있어 리코펜과 질환의 관련성 및 작용 기전이 곧 명확하게 이루어 질 것으로 기대된다.

Ⅳ. 참고문헌

1. Willstatter, R.; Escher, H.H.; Uber den Farbstoff der Tomate. Z. Physiol. Chem. 1910, *64*, 47.61.
2. Isler, O. Introduction . In *Carotenoids*; Isler, O, Ed; Birkhauser: Basel, Switzerland, s; p.11.27.
3. Duggar, B.M. Lycopersicon: The red pigment of the tomato and the effects of conditions on its development. Washington Uni. Stud. 1913, *1*, 22.45.
4. Schunck, C.A. Proc. Royal Soc. London. 1903, *72*, 165.
5. Zhang, L.X; Cooney, R.V.; Bertram, J.S. Carotenoids enhance gap junctional communication and inhibit lipid peroxidation in C3H/10T1/2 cells: relationship to their cancer chemopreventive action. Carcinogenesis 1991, *12*, 2109.2114.
6. Aust, O.; Ale-Agha, N.; Zhang, L.; Wollersen, H.; Sies, H.; Stahl, W. Lycopene oxidation product enhances gap junctional communication. Food Chem. Toxicol. 2003, *41* (10), 1399.1407.
7. Karrer, P.; Helfenstein, A.; Widmer, R. Pflanzenfarbstoffe IX. Zur Kenntnis des Crocetins und Lycopins, Helv. Chim. Acta. 1928, *11*, 1201.1209.
8. Karrer, P; Heifenstein, A; Wenrli, H.; Wettstein, A. Ueber die Konstitution des Lycopins und Carotins Acta. Pflanzenfarbstoffe XXV 1930, *14*, 154.162.
9. Kuhn, R. Grundmann, C. Die Konstitution des Lycopins. Ber. Deutsch. Chem. Ges. 1932, *65*, 1880.1889.
10. Davies, B.H. Carotenoids. In *Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments*, Vol. 2, 2nd ed.; Goodwin, T.W., Ed.; Academic Press: New York, 1976; 38.65.
11. Moss, G.P.; Weedon, B.C.L. Chemistry of the carotenoids. In *Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments*, Vol. 1, 2nd ed.; Goodwin, T.W., Ed.; Academic Press: New York, 1976; 149.224.
12. Chasse, G.A.; Chasse, K.P.; Kucsman, A.; Torday, L.L.; Papp, J.G. Conformational potential energy surfaces of a lycopene model. J. Mol. Struct (Theochem) 2001, *571*, 7.26.
13. Zechemister, L.; LeRosen, A.L.; Schroeder, W.A.; Polgar, A.; Pauling, L. Spectral characteristics and configuration of some stereoisomeric carotenoids including prolycopene and procarotene. J. Am. Chem. Soc. 1943, *65*, 1940.1955.
14. Zechemister, L.; LeRosen, A.L.; Went, F.W.; Pauling, L. Prolycopene, a naturally occurring stereoisomer of lycopene. Proc. Natl. Acad. Sci. 1941, *27*, 468.474.
15. Wilberg, V.C.; Rodriguez-Amaya, D.B. HPLC Quantitation of major carotenoids of fresh and processed guava, mango, and papaya. Lebensmittei Wiss. Technol. 1995, *28*, 474.480.
16. Emenhiser, C.; Sander, L.C.; Schwartz, S.J. Capability of a polymeric C_{30} stationary phase to resolve cis-trans carotenoid isomers in reversed-phase liquid chromatography. J. Chromatogr. A. 1995, *707*, 205.216.
17. Chasse, G.A.; Mak, M.L.; Deretey, E.;

Farkas, I.; Torday, L.L.; Papp, J.G.; Sarma, D.S.R.; Agarwal, A.; Chakravarthi, S.; Agarwal, S.; Rao, A.V. An ab initio computational study on selected lycopene isomers. J. Mol. Struct (Theochem) 2001, *571*, 27.37.

18. Schierle, J.; Bretzel, W.; Buhler, I.; Faccin, N.; Hess, D.; Steiner, K.; Schuep, W. Content and isomeric ratio of lycopene in food and human blood plasma. Food Chem. 1997, *59* (3), 459.465.
19. Pauling, L. Recent work on the configuration and electronic structure of molecules with some applications to natural products: Isomerism and the structure of carotenoids. Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe 1939, *3*, 227.229.
20. Zechemister, L. *Cis-trans* isomeric carotenoids, vitamin A and arylpolyenes. In *Carotenoids*; Goodwin, T.W., Ed.; Academic Press: New York, 1962; 38.155.
21. Scita, G. Stability of β-carotene under different laboratory conditions. Meth. Enzymol. 1992, *213*, 175.185.
22. Crouzet, J.; Kanasawud, P. Formation of volatile compounds by thermal degradation of carotenoids. Meth. Enzymol. 1992, *213*, 54.62.
23. Offord, E.A.; Gautier, J.C.; Avanti, O.; Scaletta, C.; Runge, F.; Kramer, K.; Applegate, L.A. Photoprotective potential of lycopene, β-carotene, vitamin E, vitamin C and carnosic acid in UVA-irradiated human skin fibroblasts. Free Rad. Biol. Med. 2002, *32* (12), 1293.1303.
24. Lee, M.T.; Chen, B.H. Stability of lycopene during heating and illumination in a model system. Food Chem. 2002, *78*, 425.432.
25. McClain, R.M.; Bausch, J. Summary of safety studies conducted with synthetic lycopene. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2003, *37*, 274.285.
26. Otteneder, H. Dtsch. Lebensm. Rundsch. 1986, *82*, 14.
27. Rentel C.; Srohschein, S.; Albert, K; Bayer, E. Silver-plated vitamins: A method of detecting tocopherols and carotenoids in LC/ESI-MS coupling. Anal. Chem. 1998, *70*, 4394.
28. Hagiwara, T.; Yasuno, T.; Funayama, K.; Suzuki, S. Determination of lycopene, alpha-carotene and beta-carotene in serum by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry with selected-ion monitoring. J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl. 1998, *708*, 67.73.
29. van Breemen, R.; Schmitz, H.; Schwartz, S. Continuous flow fast atom bombardment liquid chromatography/mass spectrophotometry of carotenoids. Anal. Chem. 1993, *65*, 965.969.
30. Ibanez, E.; Sebastian, S.L.; Tabera, J.; Reglero, G. Separation of carotenoids by subcritical fluid chromatography with coated, packed capillary columns and neat carbon dioxide. J. Chromatogr. A. 1998, *823*, 313.319.
31. Kaufmann, R.; Wingerath, T.; Kirsch, D.;

Stahl, W; Sies, H. Analysis of carotenoids and carotenol fatty acid esters by matrix assisted laser desorption ionization (MALDI) and MALDI-postsource-decay mass spectrometry. Anal. Biochem. 1996, *238* (2), 117.128.

32. Khachik, F.; Goli, M.B.; Beecher, G.R.; Holden, J.; Lusby, W.R.; Tenorio, M.D.; Barrera, M.R. Effect of food preparation on quantitative distribution of major carotenoid constituents of tomatoes and several green vegetables. J. Agric. Food Chem. 1992, *40*, 390.398.
33. Pol, J.; Hyotylainen, T.; Aho, O.R.; Riekkola, M.L. Determination of lycopene in food by online SFE coupled to HPLC using a single monolithic column for trapping and separation. J. Chromatogr. A. 2004, *1052*, 25.31.
34. Agarwal, S.; Rao, A.V. Tomato lycopene and low density lipoprotein oxidation: a human dietary intervention study. Lipids. 1998, *33*, 981.984.
35. Rao, A.V.; Waseem, Z.; Agarwal, S. Lycopene content of tomatoes and tomato products and their contribution to dietary lycopene. Food Research International 1998, *31* (10), 737.741.
36. Adsule, P.G.; Dan, A. Simplified extraction procedure in the rapid spectrophotometric method for lycopene estimation in tomato. J. Food Sci. Technol. 1979, *16*, 216.
37. Beerh, O.P.; Siddappa, G.S. A rapid spectrophotometric method for the detection and estimation of adulterants in tomato ketchup. Food Technol. 1959, *13*, 414.418.
38. Sadler, G.; Davis, J; Dezman, D. Rapid extraction of lycopene and β-carotene from reconstituted tomato paste and pink grapefruit homogenates. J. Food Sci. 1990, *55*, 1460.1461.
39. Davis, A.R.; Fish, W.W.; Veazie, P.P. A rapid spectrophotometric method for analyzing lycopene content in tomato and tomato products. Postharvest Biol. Technol. 2003, *28*, 425.430.
40. Fish, W.W.; Veazie, P.P.; Collins, J.K. A quantitative assay for lycopene that utilizes reduced volumes of organic solvents. J. Food Comp. Anal. 2002, *15*, 309.317.
41. Tzouganaki, Z.D.; Politou, J.A.; Koupparis, M.A. Development and validation of liquid chromatographic method for the determination of lycopene in plasma. Analytica Chimica Acta. 2002, *467*, 115.123.
42. Wei, Y.; Zhang, T.; Xu, G.; Ito, Y. Application of analytical and preparative high-speed counter-current chromatography for separation of lycopene from crude extract of tomato paste. J. Chromatogr. A. 2001, *929*, 169.173.
43. Vasapollo, G.; Longoa, L.; Rescio, L.; Ciurlia, L. Innovative supercritical CO_2 extraction of lycopene from tomato in the presence of vegetable oil as co-solvent. J. of Supercritical Fluids 2004, *29*, 87.96.
44. Allen, C.M.; Smith, A.M.; Clinton, S.K.; Schwartz, S.J. Tomato consumption increases lycopene isomer concentrations in breast milk and plasma of lactating woman.

J. American Dietetic Assoc. 2002, *102* (9), 1257.1262.

45. Ferruzzi, M.G.; Nguyen, M.L; Sander, L.C.; Rock, C.L.; Schwartz, S.J. Analysis of lycopene geometrical isomers in biological microsamples by liquid chromatography with coulometric array detection. J. Chromatogr. B. 2001, *760*, 289.299.
46. Bohm, F.; Edge, R.; Burke, M.; Truscott, T.G. Dietary uptake of lycopene protects human cells from singlet oxygen and nitrogen dioxide.ROS components from cigarette smoke. J. Photochem. Photobiol. B: Biology 2001, *64*, 176.178.
47. Matulka, R.A.; Hood, A.M.; Griffiths, J.C. Safety evaluation of a natural tomato oleoresin extract derived from food-processing tomatoes. Regul. Toxicol. Pharmacol. 2004, *39*, 390.402.
48. Schweitzer, C.; Park, Y.; Song, W. In Abstracts 12th *International Carotenoid Symposium,* Cairns, Australia, July 18.23, 1999; 19.
49. Scott, K.J.; Thurnham, D.I.; Hart, D.J.; Bingham, S.A.; Day, K. The correlation between the intake of lutein, lycopene and beta carotene from vegetables and fruits, and blood plasma concentrations in a group of women aged 50.65 years in the UK. Br. J. Nutr. 1996, *75*, 409.418.
50. Pelz, R.; Schmidt-Faber, B.; Heseker, H. Carotenoid intake in the German National Food Consumption Survey. Z Ernahrungswiss 1998, *37* (4), 319.327.
51. Goldbohm, R.A; Brants, H.A; Hulshof, K.F; van den Brandt, P.A. The contribution of various foods to intake of vitamin A and carotenoids in The Netherlands. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 1998, *68* (6), 378.383.
52. Jarvinen, R. Carotenoids, retinoids, tocopherols and tocotrienols in the diet; the Finnish Mobile Clinic Health Examination Survey. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 1995, *65* (1), 24.30.
53. Stahl, W.; Sies, H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. J. Nutr. 1992, *122*, 2161.2166.
54. Erdman, J.W.; Poor, C.L.; Dietz, J.M. Factors affecting the bioavailability of vitamin A, carotenoids, and vitamin E. Food Technol. 1988, *42*, 214.221.
55. Clinton, S.K.; Emenhiser, C.; Schwartz, S.J.; Bostwick, D.J.; Williams, A.W.; Moore, B.J.; Erdman, J.W. Cis-trans lycopene isomers, carotenoids, and retinol in the human prostate. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1996, *5* (10), 823.833.
56. Johnson, E.J. Human studies on bioavailability and plasma response of lycopene. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1998, *218*, 115.120.
57. Rock, C.L.; Swenseid, M.E. Plasma β-carotene response in humans after meals supplemented with dietary pectin. Am. J. Clin. Nutr. 1992, *55*, 96.99.
58. Bohm, V. Intestinal absorption of lycopene from different types of oleoresin capsules.

J. Food Sci. 2002, *67* (5), 1910.1913.

59. Gartner, C.; Stahl, W.; Sies, H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. Am. J. Clin. Nutr. 1997, *66*, 116.122.
60. Agarwal, A.; Shen, H.; Agarwal, S.; Rao, A.V. Lycopene content of tomato products: its stability, bioavailability and *in vivo* antioxidant properties. J. Medicinal Food 2001, *4* (1), 9.15.
61. Wu, K.; Schwartz, S.J.; Platz, E.A.; Clinton, S.K.; Erdman, Jr. J.W.; Ferruzzi, M.G.; Willett, W.C.; Giovannucci, E.L. Variations in plasma lycopene and specific isomers over time in a cohort of U.S. Men. J. Nutr. 2003, *133*, 1930.1936.
62. Kaplan, L.A.; Lau, J.M.; Stein, E.A. Carotenoid composition, concentrations, and relationships in various human organs. Clin. Physiol. Biochem. 1990, *8*, 1.10.
63. Schmitz, H.H; Poor, C.L; Wellman, R.B ; Erdman, J.W. Concentrations of selected carotenoids and vitamin A in human liver, kidney and lung tissue. J. Nutr. 1991, *121*, 1613.1621.
64. Stahl, W.; Schwarz, W.; Sundquis, A.R.; Sies, H. Cis-trans isomers of lycopene and β-carotene in human serum and tissues. Arch. Biochem. Biophys. 1992, *294*, 173.177.
65. Parker, R.S. Carotenoid and tocopherol composition in human adipose tissue. Am. J. Clin. Nutr. 1988, *47*, 33.36.
66. Clinton, S.K. Lycopene: chemistry, biology, and implications for human health, and disease. Nutr. Rev. 1998, *56*, 35.51.
67. Khachik, F.; Beecher, G.R.; Smith, J.C. Lutein, lycopene, and their oxidative metabolites in chemoprevention of cancer. J. Cell Biochem. 1995, *22*, (Suppl.) 236.246.
68. Khachik, F.; Spangler, C.J.; Smith, J.C.; Canfield, L.M; Steck, A.; Pfander, H. Identification, quantification, and relative concentrations of carotenoids, and their metabolites in human milk, and serum. Anal. Chem. 1997, *69* (10), 1873.1881.
69. King, T.J.; Khachik, F.; Bortkiewicz, H.; Fukushima, L.H.; Morioka, S.; Bertram, J.S. Metabolites of dietary carotenoids as potential cancer preventive agents. Pure and Appl. Chem. 1997, *69* (10), 2135.2140.
70. Bertram, J.S.; King, T.; Fukishima, L.; Khachik, F. Enhanced activity of an oxidation product of lycopene found in tomato products and human serum relevant to cancer prevention. In *Antioxidant and Redox Regulation of Genes*; Sen, Ed.; Academic Press: New York, 2000; 409.424.