13. Biokémia és egészség

Ebben a fejezetben három, látszólag egymással szoros kapcsolatban nem lévő témakörrel fogunk foglalkozni. Az összefüggést az emberi táplálkozással és annak civilizációs hozadékaival való kapcsolatuk teremti meg. Az első részben a táplálkozás, a megfelelő tápanyagok bevitelének fontosságáról, a másodikban a szervezetünkben le nem bomló anyagok eltávolításának mechanizmusairól, a harmadikban napjaink egyik leggyakoribb táplálék-kiegészítőjének, az alkoholnak a lebontásáról lesz szó.

**13.1. A táplálkozás biokémiája**

Az emberek heterotróf élőlények. Döntően háromféle táplálékmolekula lebontásából nyerik ki a szervezetük működéséhez szükséges energia döntő részét: **szénhidrátokból, fehérjékből és zsírokból.** (Nukleinsavakból viszonylag kevés energiát nyerünk.) Ezt a három anyagot nevezzük **makronutrienseknek**. Szénhidrátokból és fehérjékből átlagosan 17 kiloJoule, zsírokból 38 kJ energia nyerhető ki grammonként.

 Egy ember napi energiaszükséglete függ a korától, nemétől, testtömegétől, testfelszínétől és természetesen a napi fizikai aktivitásától. Egy átlagos, 18-60 éves felnőtt férfinak kb. 11000, egy átlagos nőnek kb. 9000 kJ a napi energiaszükséglete. A nők energiaigénye jelentősen megemelkedhet **terhesség** vagy **szoptatás** következtében.

 A táplálkozás során nem csak a megfelelő mennyiségű energia-bevitelre kell figyelni. Az **aminosavak** mintegy **fele** az emberek számára **esszenciális**; ezek fehérjék formájában jutnak szervezetünkbe. Más, nem-esszenciális aminosavak felépítéséhez is szükségünk van nitrogénforrásra; döntően ezt is más aminosavak lebontásából, tehát végső soron a felvett fehérjékből szerezzük be. Mivel az emberi szervezetnek nincs speciális aminosav-raktára (zsírokat és szénhidrátokat tudunk raktározni), az egészség megőrzése szempontjából nagyon fontos a **rendszeres fehérjebevitel**. Javasolt a naponta minimum **0,8 g** fehérje bevitele **testsúlykilogrammonként**. Ez átlagosan kb. 30 g fehérjét jelent naponta, ezt hívjuk **élettani minimumnak**. Ennek a felével, kb. 15 g-mal is életben lehet maradni hosszabb ideig, ezt hívjuk **abszolút minimumnak**. Egyes aminosav-anyagcserebetegségben szenvedő emberek esetében ennek az értéknek a közelébe (kb. 20 g/nap-ra) kell csökkenteni a napi fehérjebevitelt.

 Az aminosavak és a nukleotidok lebontásából származó nitrogén kiürítése döntően (88%-ban) a **vizeletkiválasztás** feladata (a már említett módokon: urea, urát, kreatinin és csekély mértékben ammónia formájában). Kisebb mértékben (10%) ürítünk nitrogént a **széklettel** (epesavak, emésztőenzim-maradványok, fel nem szívódott peptidek, nukleinsavak, elhalt bélhámsejtek formájában), és még kevesebb távozik a hámrétegen át (izzadság, haj, köröm, elhalt bőrsejtek formájában).

 Egészséges felnőtt ember **nitrogénegyensúlyban** van: ugyanannyi nitrogént vesz fel, mint amennyit lead. Bizonyos esetekben nem tudunk megfelelő mennyiségű nitrogénhez jutni, ilyenkor több nitrogént ürítünk, mint amennyit fogyasztunk. Ilyenkor **negatív a N-mérleg**. Ilyen állapot jöhet létre hosszabb éhezés, betegség, sérülés, mentális stressz következtében. Ennek oka a magas adrenalin-, glukagon- és kortizol-szint okozta **katabolikus válasz**: fokozódik a **proteolízis** és a **glukoneogenezis**, aminek hatására nagy mennyiségű aminosav bomlik le a szervezetünkben.

 Ennek kompenzálására nagy protein- és kalóriatartalmú diétára van szükségünk, ugyanis a negatív N-mérleggel elöltött időszakokat mindig pozitív N-egyensúlynak kell követnie, amikor a N-bevitel meghaladja az ürítést. **Pozitív N-mérleg** található ezen kívül még **fejlődésben** lévő szervezetekben (gyerekekben), illetve **terhes és szoptató nőkben**.

 Hosszú ideig tartó aminosav-hiány súlyos krónikus betegségeket okozhat. Az aminosav-hiány lehet **mennyiségi és minőségi**, az utóbbi esetben csak néhány (esszenciális) aminosavból fogyasztunk keveset. A **mennyiségi** aminosav-hiányt is **két fajtára** oszthatjuk:

1. **Elégtelen kalóriabevitel** miatt a felvett csekély mennyiségű aminosav többsége a glukoneogenezis során glükózzá alakul. Ezt a betegséget **marasmus**nak hívjuk; a világ éhségövezeteiben található vékony, fejlődésben elmaradt gyerekek gyakran szenvednek ebben a betegségben.

2. Elégséges, de **fehérjeszegény** kalória-bevitel miatt alakulhat ki a **kwashiorkor** nevű betegség. Tünetei az ödéma, hasmenés és az immunrendszer károsodása miatti bőrfertőzések elszaporodása. Szintén elsősorban a világ legszegényebb vidékein előforduló betegség, de a civilizált országok legszegényebb társadalmi rétegeiben is előfordul.

**Minőségi** aminosav-hiány akkor alakulhat ki, ha a kalória- vagy fehérje-gazdag étrend ugyan biztosított, de egy vagy több **esszenciális aminosav** (többnyire triptofán, metionin, cisztein vagy lizin) mennyisége **nem elégséges** benne. Ez elsősorban az ovo-lakto vegetáriánusoknál (húson kívül tojást vagy tejet sem fogyasztanak) fordulhat elő, mivel egyes tápláléknövények bizonyos aminosavakban szegények. Ezért nekik különösen kell figyelniük a változatos étrend kialakítására.

 A szükségesnél nagyobb mértékű aminosav-bevitel többnyire nem okoz semmiféle problémát. Szélsőséges esetben megterhelheti a veseműködést, és az emiatt bekövetkező Ca2+-ürülést pótolni kell.

 A túlzott kalóriafogyasztás kóros elhízáshoz, ún. **metabolikus szindrómához** vezethet. A betegség egyik velejárója lehet a II típusú diabétesz, ami az **inzulin-rezisztenicia** eredménye. A zsírsejtekben gátlódik a glukóz-transzporter kihelyeződése, és a gátolt inzulin-jelpálya miatt aktiválódik a hormon-szenzitív lipáz. Ennek hatására több zsírsav jut a májba, ami több VLDL-t juttat a vérbe. Ezzel összefüggésben a **vér koleszterin** szintje is megemelkedik, ami **érelmeszesedéshez** vezethet.

 A táplálkozásban fontos szerepet töltenek be a szervezet számára esszenciális **vitaminok**. A zsírok körül elsősorban a többszörösen telített **linolsav** és **linolénsav**, valamint a szénlánc végétől számított harmadik és hatodik kötésben telítetlen (**ω3 és ω6**) zsírsavak fogyasztása elengedhetetlen. Zsírok fogyasztása ezen kívül még a zsírokban oldódó vitaminok (A, D) megfelelő **felszívódásához** is szükséges.

 Az **étkezési rostok** fogyasztása is része az egészséges táplálkozásnak. A rostok megkötik a glükóz-molekulákat, ezzel lassítják a felszívódását, ami lassabb vércukorszint-emelkedést és a β-sejtek számára kíméletesebb inzulin-termeltetést eredményez. A rostok megkötik ezen kívül a koleszterin egy részét, valamint a karcinogén (rákkeltő) anyagok egy részét is.

 Szükséges néhány genetikai hátterű, táplálkozással összefüggő betegségről is szót ejtenünk. A **tejcukor-érzékenységről** már volt szó, de a **tejfehérje-allergia** (leggyakrabban tehéntejben lévő kazein ellen) is jelentős létszámú populációt érint, főleg csecsemőket. Tejmentes diétával a betegség kezelhető, sőt többnyire a gyermek növekedésével az allergia eltűnik. A **glutén-érzékenység** egyes gabona-magvakban található **gliadin**, illetve **glutanin** fehérjékre kialakuló allergiát jelent. A betegség tünetei a hasmenés és a felszívódási zavarok. Gluténmentes diétával tünetmentességet érhetünk el.

**13.2. Biotranszformáció**

Biotranszformáción azt értjük, hogy a szervezet a lebontani nem képes anyagokat átalakítja, majd kiürítésre előkészíti. **Endobiotikumoknak** nevezzük mindazokat az anyagokat, amelyek a szervezet normális metabolizmusa során keletkeznek, de lebontó mechanizmus híján nem tudnak lebomlani (és energiát szolgáltatni), ezért azokat ki kell ürítenünk (különben felszaporodásuk kóros folyamatokat indítana el). Ilyenek például a szteroid hormonok, az eikozanoidok, a hem stb. **Xenobiotikumoknak** azokat az anyagokat hívjuk, amelyeket a külső környezetből veszünk föl, gyakran toxikusak, de lebontani nem tudjuk őket. Ilyenek például a gyógyszerek, a táplálkozás során magunkhoz vett növényvédőszerek, rovarirtószerek, tartósítószerek. Mind az endo-, mind a xenobiotikumokra jellemző, hogy vízben többnyire rosszul oldódnak (**hidrofóbok**), ezért szükséges őket átalakítani, mielőtt kiürítenénk.

 A biotranszformáció a májsejtekben történik, és **három fázisra** osztható. Az elsőben (előkészítési fázis) olyan reakciók történnek a vegyülettel, melyek során alkalmassá válik arra, hogy valamilyen konjugátum hozzákapcsolódjon. Ebben a fázisban a molekula biológiai aktivitása (vagy toxicitása) többnyire még nem csökken, sőt akár növekedhet is. A második fázisban (konjugációs fázis) egy olyan csoport kapcsolódik az anyaghoz, amely többnyire jelentősen csökkenti a biológiai aktivitását (vagy toxicitását), és megnöveli a vízben való oldhatóságát. A biotranszformáció harmadik fázisában a konjugált endo- vagy xenobiotikum elhagyja a májsejtet.

**13.2.1. Előkészítő fázis**

Ebben a fázisban valamilyen **funkciós csoport** létrehozása történik meg. Ez többnyire oxidációs, redukciós vagy hidrolítikus lépések során történik meg, melyeket **monooxigenázok**, dehidrogenázok, dioxigenázok vagy hidrolázok katalizálnak. Az enzimek általában **alacsony szubsztrát-specificitásúak**. A leggyakrabban a **citokróm P450 enzimcsalád** tagjai vesznek részt a katalízisben, melyek széles specificitású **monooxigenázok**. Az enzimek hemet tartalmaznak, és az **endoplazmás retikulum elektrontranszfer-láncának** tagjai. Az enzimekre az elektronok a **NADPH**-ról kerülnek a **citokróm P450-reduktáz** elektronszállító közreműködésével, mely FAD és FMN prosztetikus csoportokat tartalmaz, és szintén az elektrontranszfer-lánc tagja (13-1. ábra).



13.1. ábra

**13.2.2. Konjugációs fázis**

A konjugációs fázisban legtöbbször a kialakított funkciós csoport(ok)hoz fog kapcsolódni egy vagy több konjugátum. Ezek általában **hidrofil csoportok**, melyek egyrészt az endo- vagy xenobiotikum hidrofobicitását, másrészt biológiai aktivitását (toxicitását) csökkentik. Ilyen konjugációs mechanizmusok például a szulfatálás, az acetilálás, a metilálás vagy a glutationos konjugáció. A leggyakoribb konjugáció a **glukuronidáció**, melynek során **UDP-glukuronsav** glukuronilcsoportja kapcsolódik az inaktiválni kívánt molekulához, miközben UDP szabadul fel (13-2. ábra). A konjugációs fázisban részt vevő enzimek szintén széles szubsztrát-specifitásúak.



13-2. ábra

**13.2.3. Kiürítési fázis**

A konjugálódott termékeknek valahogy el kell távozniuk a májsejtből. A transzportot a többi, a biotranszformáció folyamatában részt vevő enzimhez hasonlóan széles szubsztrát-specificitású enzimek, az ún. **ABC-transzporterek** végzik. A transzporterek ATP-kötőhelyet tartalmaznak, energiafelhasználással transzportálják a konjugátumokat a vérbe vagy az epébe, melyek ennek megfelelően a **vizeletbe** vagy a **székletbe** ürülnek.

**13.3. Az alkohol metabolizmusa**

Az alkoholt (**etanol)** az emberi szervezet nem termeli, csak a táplálkozás során juthat szervezetünkbe. **Enyhe méreg**, 5 ezreléknél nagyobb vérbeli koncentrációja halálos kimenetelű lehet. Energiatartalama kb. 30 kJ/g, ami nagyobb, mint a fehérjéké vagy a szénhidrátoké. Az alkohol lebontása a **májban** történik, ami többféle úton haladhat, de alapvetően három lépésben, **acetaldehiden** és **ecetsavon** keresztül végül **acetil-KoA** keletkezik belőle. Az acetil-KoA a már ismert módokon vagy bekerül a citrátkörbe, vagy lipidek (zsírsavak, koleszterin), illetve ketontestek szintetizálódnak belőle.

**13.3.1 A metabolikus útvonalak**

A három metabolikus lépés közül az első, az etanol-acetaldehid átalakulás háromféle úton mehet végbe. Az egyik út a **citoplazmában található**: az etanol az **alkohol-dehidrogenáz** enzim és NAD segítségével acetaldehiddé oxidálódik, miközben NADH keletkezik. Az alkohol-dehidrogenáz Km-je 0,2-2 mM, tehát már igen alacsony alkoholkoncentrációnál eléri aktivitásának maximumát (1 ezrelékes alkohol-koncentráció 21,7 mM-nak felel meg, tehát itt már bőven eléri aktivitásának maximumát). Az akohol-dehidrogenáz **nem indukálható** (vagy csak kis mértékben indukálható), normál állapotban ez alakítja át az alkohol nagyobb részét.

A második út az endoplazmás retikulumban található, itt a **CYP2E1** széles specifitású **monooxigenáz** végzi az alkohol acetaldehiddé alakítását, miközben **NADPH**-t és oxigént használ fel. A CYP2E1 a citokróm P450 enzimcsalád tagja, transzkripciósan és poszt-transzlációsan is indukálható. Normális esetben az alkohol átalakításának kb. 30%-át, indukált állapotban **65-70%-át** ez az enzim végzi. Az alkoholon kívül más szubsztrátokat is felismer, például acetaldehidet, fenolt, étereket, anilint, acetaminofent, szén-tetrakloridot stb. Az enzim **féléletideje** kb**. 7 óra**, de alkohol jelenlétében ez jelentősen, kb. **37 órára** nőhet. Folyamatos vagy gyakori alkoholfogyasztás következtében a CYP2E1 gén átírása felerősödik.

 A harmadik útvonal a peroxiszómákban található **kataláz** enzimhez köthető, mely **hidrogén-peroxid** segítségével oxidálja az alkoholt; a reakció során acetaldehid, és két vízmolekula keletkezik. Ennek az útvonalnak igen kicsi a jelentősége, az összes alkohol maximum 5-10%-ának átalakításáért felelős.

 A keletkezett acetaldehid azután két úton alakulhat ecetsavvá. Egyrészt a már ismertetett CYP2E1 enzim segítségével, NADPH és oxigén felhasználásával az endoplazmás retikulumban, másrészt a mitokondrium belsejében **aldehid-dehidrogenáz** enzim segítségével. A reakcióhoz acetaldehiden kívül NAD-ra és vízre van szükség, ecetsav és NADH termelődik.

 Az utolsó metabolikus lépés szintén több helyszínen, a citoplazmában, a mitokondriumban vagy a peroxiszómában játszódik le, KoA és ATP felhasználásával **acetil-KoA** és pirofoszfát keletkezik. A reakciót az **acetil-KoA-szintetáz** enzim katalizálja (13-3. ábra).



13-3. ábra

**13.3.2. Az alkohol káros hatásai**

Az alkohol a májban viszonylag gyorsan metabolizálódik: Egy egészséges, nem alkoholista felnőtt mája átlagosan óránként kb. 10 g alkoholt képes lebontani. A túlzott alkoholfogyasztásnak komoly következményei lehetnek. A következmények lehetnek rövid és hosszú távúak is. Az azonnali, akut következmények közé két jelenséget sorolhatunk:

1. Az alkohol **részleges szétkapcsoló szer.** A mitokondriális elektrontranszport-lánc alkohol jelenlétében ugyan gyorsabban működik, mint normális esetben, és az oxigénfogyasztás is nő, mégis csökken az ATP-termelődés. (Alkohol diétán többek között ezért nem lehet elhízni.)

2. Az etanol hatással lehet különböző **receptor-ioncsatornák** működésére (GABA, NMDA). A megváltozott ion-egyensúly elsősorban az idegrendszer sejtjeinek patológiás működését okozhatja. Ezzel magyarázható az alkoholfogyasztás következtében megváltozott viselkedési mintázat (vidámság, gátlástalanság, erőszakosság), a lassú felfogóképesség, a lassú reakcióidő.

A krónikus következmények igen változatosak lehetnek. Az etanol például képes a membrán **foszfo-gliceridek** zsírsav-észtereivel reakcióba lépni. A leszakadó zsírsav-etilészterek miatt az ott maradó membrán rigiditása (fluiditása) megváltozik, ami károsítja a membrán működését. Ez szintén kihat a sejtek (pl. idegsejtek) működésére.

Az alkohol átalakulásakor az alkohol-dehidrogenáz és az aldehid-dehidrogenáz enzimek jelentős mennyiségű **NADH**-t termelnek. A NADH-többlet egyrészt eltolja a piruvát-laktát átalakulási reakciót a **laktát képződésének** irányába, ezért **tejsavas acidózis** léphet fel, ami a vér pH-jának csökkenését, ezáltal rosszullétet, súlyosabb esetben ájulást, kómát okozhat. A keletkezett sok NADH ezen kívül **gátolja a citrátkör enzimeit** és a zsírsav-oxidáció enzimeit. Az NADH az előbbi esetben a zsírsav-szintézis irányába mozdítja a metabolizmust, az utóbbi esetben a zsírsavak lebontását gátolja. Ráadásul a sok NADH a glicerin-3P keletkezésének irányába tolja el a G3PDH enzim által katalizált reakciót, ami a **G3P felszaporodását** okozza. Ez a három tényező együttesen okozhatja a májsejtekben a lipidek kóros felszaporodását, a **zsírmáj** kialakulását.

Rendszeres alkoholfogyasztás esetén a CYP2E1 indukálódik, mennyisége megnövekszik. Mivel az enzim részt vesz a **biotranszformációs** folyamatokban is, ez súlyos gondot okozhat a gyógyszeradagok beállításánál. Ilyenkor ugyanis bizonyos gyógyszerek gyorsabban inaktiválódnak és ürülnek ki a szervezetből, ezért kevésbé hatásosak. Ráadásul a fokozott oxigénfelhasználás okozhat lokálisan **hipoxiás** körülményeket, megzavarva ezzel a normális metabolizmust. Mivel a CYP2E1 a biotranszformáció előkészítő fázisában szereplő monooxigenáz, fokozott működésének következtében felszaporodhatnak az endo- vagy xenobiotikumokból képződött **mérgező intermedierek**.

Mindezen káros hatásokon kívül a metabolizmus során keletkező intermedier, az **acetaldehid erős méreg**: kovalens kötéssel kapcsolódva ún. adduktokat képez más molekulákkal, súlyosan károsítva azok működését. Például a máj apolipoproteinjeit károsítva **akadályozza a VLDL termelést**, a tubulin citoszkeletális fehérjéket károsítva pedig akadályozza a már elkészült **VLDL szekrécióját**. Ezek a defektek elősegítik a **zsírmáj** kialakulását. Még nagyobb probléma, ha az adduktok képződése a DNS-hibajavító enzimeket vagy a glutationt (GSH) károsítják: a **csökkent antioxidáns védelem** a csökkent hibajavító képességgel a **DNS-mutációk** elszaporodását okozhatja, ami elősegítheti **májrák** kialakulását.

Az alkohol tehát sok tekintetben károsíthatja a szervezetet, rombolhatja az egészséget. Ezért fontos a mértékletes alkoholfogyasztás.