



## PARADIGMAVÁLTÁS A SZABADGYÖK-KUTATÁS TERÜLETÉN

BLÁZOVICS ANNA Dr. DSc  
Kísérletes és Sebészeti Műtéttani Tanszék, Városmajori Szív- és  
Érgyógyászati Klinika  
E-mail: blazovics.anna@pharma.semmelweis-univ.hu

DOI: <http://doi.org/10.23716/MTT.5.2022.08>

---

### Absztrakt

A mérsékelt oxidatív stressz az élet fontos része. Az oxidatív stressz kulcsmodulátor, amely extracellulárisan és intracellulárisan módosítja a ligand-receptor kölcsönhatásokat, és befolyásolja a génextpressziót.

Hosszú ideig úgy vélték, hogy az antioxidánsoknak csak a szabad gyökök elleni védekezésben van jelentősége. Az antioxidánsok maguk is szabad gyökök, és prooxidáns tulajdonságokkal bírhatnak. A vitaminok és más bioaktív molekulák prooxidáns és antioxidáns hatása dóziszfüggő.

Az antioxidánsok fontossága nem kétséges olyan betegségek terápiájában, amelyekben a szabad gyökök jelen vannak. Ámbár a „Janus arcú” antioxidánsok megállíthatják a fehérje foszforilációját és a transzkripciós faktorok aktivációjának gátlását, ezáltal befolyásolhatják a sejtek proliferációját, és megállíthatják az oxidatív stressz elleni adaptációs mechanizmusokat.

**Kulcsszavak:** redox-homeosztázis, vitaminok, flavonoidok, glükozinolátok, étrendkiegészítők

---

### Röviden a szabadgyök-kutatásról

A szabadgyök-kutatás az elmúlt évtizedek alatt újra és újra az érdeklődés középpontjába került. Kezdetben a szabad gyökök káros hatását ismerték fel, és számos betegség kapcsán igazolták a gyökös reakciók felerősödését. Bizonyítást nyert, hogy a rádióaktív sugárzás következtében jelentkező betegségekben, a neurológiai, a cardiovascularis, a gastrointestinális, a nefrológiai, az ophthalmológiai, a dermatológiai, a reumatológiai stb. kórképekben és a gyógyszer mellékhatásokban, illetve a különböző szövetek gyulladásszerű és rákos folyamataiban, valamint az öregedés során igazolható a

szabadgyökös reakciók romboló hatása és az antioxidáns védelem elégtelensége [FEHÉR – CSOMÓS – VERECKEI 1987].

Ezek a felismerések a kutatókat arra ösztönözték, hogy a szabadgyökös károsodások kivédésére megfelelő antioxidáns védelmet biztosítsanak, így főleg a táplálékforrásokban található antioxidáns molekulák felkutatása került előtérbe.

A “Declaration of Saas Fee” (1992) értelmében az antioxidánsok az egészség megőrzéséhez szükséges aktív komponensek, melyek jól kiegyensúlyozott táplálkozással jutnak a szervezetbe. [CADENAS – PACKER 1996] Jobban kifejtve, a szervezet igényeinek megfelelően a zöldségek és a gyümölcsök napi rendszerességgel történő fogyasztása mind a biológiaiilag aktív vegyületeket, mind a fémionokat képesek pótolni.

Éveken át minden, magára sokat adó kutatóhely és klinika a betegek antioxidáns kezelésével foglalkozott mindaddig, amíg a humán tanulmányok és klinikai vizsgálatok eredményeinek kiértékelése kapcsán arra a megállapításra jutottak, hogy az antioxidánsok terápiás alkalmazása nem alkalmas a betegségek meghatározó gyógymódjára. Később az is ismertté vált a nagy kohorsz tanulmányok (ATBC-study /The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study, 1994/; CARET-study /Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial, 1996/) kapcsán, hogy a túlzott mértékű antioxidáns terápia megnöveli a halálozási arányt [ROWE 1996: 1369, BLÁZOVICS 2017: 133, BJELAKOVIC – NIKOLOVA – GLUUD – SIMONETTI – GLUUD 2007: 842].

A szabadgyökös kutatások akkor kerültek újra előtérbe, amikor kiderült, hogy a szabad gyökök az életfolyamatok meghatározó elemei, bár ez már korábban is sejthető volt Szent-Györgyi Albert Nobel-díjas professzor 1940-es években végzett fehérjékre vonatkozó kutatási eredményeiből, vagyis, hogy a fehérjék élő állapotban csak *in vivo*, az élő sejtben lehetnek, és a kristályosítás során elvesztik „élő” jellegüket. Az élő állapot elektronspin-rezonancia (ESR) jelet ad, paramágneses. Ez a megállapítás csak évtizedekkel később nyert végleges bizonyítást. Pohl (1977) és munkatársai mérései is alátámasztották, hogy a fehérjék vezetőképesége a vegyértéksáv telítettségére utal, és az élő szövetek ESR szignáljáért főleg a sejtalkotórészek fehérjéinek szabad gyök jellege a felelős [POHL – GASCOYNE – SZENT-GYÖRGYI 1977: 1558, SZENT-GYÖRGYI 1995: 327].

A molekuláris biológusok is meglepődve tapasztalták, hogy a jelátviteli mechanizmusok működésének meghatározó tényezői a fiziológiás körülmények között képződő szabad gyökök és az antioxidáns vitaminok (scavengerek), illetve derivátumaik sejten belüli aktív jelenléte.

Felismerték, hogy az oxidatív stressz számos extracelluláris és intracelluláris folyamatot indukál. Befolyásolja a ligand-receptor kölcsönhatásokat. Szekunder messzengernek, pleiotrop modulátornak tekinthető, mert hatással van számos

szignáltranszdukciós molekulára a citokinek és a sejtfelszíni adhéziós fehérjék aktiválásakor [POWIS – GASDANSKA – BAKER 1997: 329].

A sejtciklus szabályozása függ az intracelluláris redoxi-állapottól, mivel a szignáltranszdukció meghatározó lépései egyaránt érzékenyek az oxidatív stresszre és az antioxidánsokra. A DNS-szintézist, a szelektív génkifejeződést, az enzimaktiválásokat, a sejtproliferációt, az apoptózist és az autofágiát egyaránt befolyásolja a redox-homeosztázis változása.

Mindeközben kiderült, hogy az antioxidáns típusú vegyületek nemcsak gyökfogó karakterük, hanem egyéb hatások révén is, melyből nem zárható ki a molekulastruktúra scanvenger tulajdonsága, képesek hatni az élő szervezetre. További fontos felismerés volt az, hogy az antioxidánsok koncentrációfüggően prooxidánsok, mely tény ismét új kutatási irányokat nyitott meg [BLÁZOVICS 2007: 226].

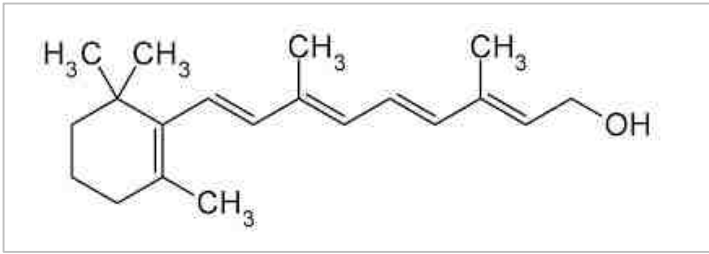
Az antioxidánsok megállíthatják a fehérje foszforilációját és a transzkripció faktorok aktivációjának gátlását, ezáltal befolyásolhatják a sejtek proliferációját, és megállíthatják az oxidatív stressz elleni adaptációs mechanizmusokat [HALLIWELL 2000: 1179, SIMOPOULOS – ORDOVAS 2004].

## **Néhány példa az antioxidáns vitaminok jelentőségéről a szignáltranszdukcióban**

### ***A-vitamin***

A növényekben megtalálható retinoidok, a béta-karotin és az állati szervezetben belőle képződő A-vitamin poliizoprenoid lipidek. Molekulaszerkezetüknek köszönhetően elektronakceptorok, fémkelátorok és szinglett oxigén scavengerek. Az antioxidáns hatás önmagában azonban nem ad magyarázatot sem a különböző fiziológiás hatásokra, sem a koncentrációfüggő toxicitásra, a súlyos mellékhatások kifejlődésére.

Az A-vitamin létfontosságú a látás, növekedés, szaporodás, csontanyagcsere és az immunrendszer folyamataiban. Az A-vitamin fontos szerepet tölt be az epitheliális struktúrák proliferációjában és differenciálódásában. A-vitamin hiányában módosul az epitheliális funkció, fokozódik az epidermális keratinizálódás és a nyálkahártyák pikkelyes metapláziája. Az A-avitaminózis farkasvaksághoz, xerophthalmiához, cholelithiasishoz és a különböző fertőzések elhatalmasodásához vezethet. Az A-hipervitaminózis szintén súlyos tüneteket, a nyálkahártyák kiszáradását, az egészséges bőrfelület intenzív hámlását okozza, mely elváltozások miatt a súlyos fertőzések tovább ronthatják a betegek állapotát [VÁSÁRHELYI – BLÁZOVICS – FEHÉR 1993: 845, BLÁZOVICS – FEHÉR 1996: 124, BLÁZOVICS 2009: 53].



1. ábra: A-vitamin

A retinoidok hatásmechanizmusának megismerésében lényeges lépések voltak a mag retinsav-receptor, később a retinolkötő protein felfedezése, az intracelluláris transzportmechanizmus és a celluláris felvétel szabályozásának felderítése, a magreceptorok és válaszelemek génszakaszainak klónozása [LEID – KASTNER – CHAMON 1992: 427, SASS – TZIMAS – 1994: 69, SATO – ARAI – MIYATA – TOKITA – YAMAMOTO – TANABE – INOUE 1993: 17705, WEI – EPSIKOPON – PIANTEDOSI – MAEDA – SHIMADA – GOTTESMAN 1995: 866].

A retinoidok metabolizmusa, transzportja és tárolása a sejtekben, szövetekben szigorúan szabályozott. Ha a rendszer bármelyik egységében zavar keletkezik, az kihat az egész rendszer működésére. Az A-vitamin és az aktív retinoid metabolitok mint ligand-dependens transzkripciós faktorok vesznek részt a génszabályozásban, és hatásuk pleiotróp [PETKOVICH – BRAND – KRUST – CHOMON 1987: 444, PETKOVICH 1992: 443].

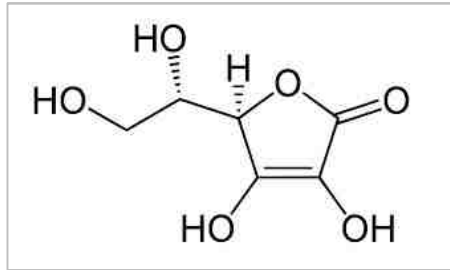
Az A-vitamin terápiás alkalmazása alkoholisták esetében ellenjavalt, mert az I. osztályba tartozó aldehid-dehidrogenáz (ADH) az alkoholok széles skáláját képes katalizálni. Ez az enzim metabolizálja az A-vitamint is. A retinsav pozitív feed back hatást fejt ki az ADH-ra. A májban raktározódó A-vitamin, ill. közvetlen prekursora a  $\beta$ -karotin is károsodik alkohol hatására [WALADKHANI – KUNZ – ZIMMERMANN – CLEMENS 1997:739, YOSSIDA – HSU – DAVE 1992: 239]. A túlzott A-vitaminfogyasztás a gyulladásos bélbetegség fellángolását okozhatja [TRAGONE – VALPIANI – MIGLIO – ELMI – BAZZOCCHI – PIPITONE – LAFRANCHI, 1995: 47].

### **C-vitamin**

A C-vitamin koncentrációfüggően antioxidáns és prooxidáns tulajdonságú. A C-vitamin elengedhetetlen számos enzimatis reakcióhoz. Aszkorbinsav szükséges például a kollagén, a karnitin, a katekolamin és a norepinefrin neurotranszmitter szintéziséhez [BÜRZLE – HEDIGER 2012: 357].

A C-vitamin hiánya a skorbut kialakulását eredményezi, amelyhez valószínű a C-vitamin prooxidáns hatása is hozzájárul. E tulajdonság mind a kis

koncentrációk ( $10^{-4}$  –  $10^{-5}$  mol/l), mind a jelentős mennyiségű C-vitamin-fogyasztás (3–4 g/nap) mellett is igazolható [BLÁZOVICS – AMBRUS – MATHIASZ – VERECKEI – FEHÉR 1986: 18]. A C-vitamin kedvezőtlen hatása például az is, hogy alkoholistákban fokozza a mikroszomális enzimindukciót, mely szabad gyökök képződéséhez vezet [HAGYMÁSI – BLÁZOVICS 2004: 1421].



2. ábra: C-vitamin

A C-vitamin regenerálását a szervezetben a glutation-dependens dehidroaszorbát redukáz végzi, de nem zárják ki, hogy nem enzimátikus úton a GSH-tól is kaphat hidrogént, azaz elektront. A C-és E-vitamin, ill. a C-vitamin és a glutation, valamint a karotinoidok a koenzim-Q, illetve a flavonoidok között szinergista kölcsönhatásokat írtak le. Ismert az is, hogy a liponsav regenerálja a C-vitamint, a glutationt és a tioredoxint [WINKLER – ORSELLI – REX 1994: 333; ROSE – BODE 1995: 955; MAY – QU – WHIETESSELL – COBB 1996: 543; PACKER – SLATER – WILSON 1979: 737].

Specifikus, nem átfedő transzportfehérjék végzik a C-vitamin oxidált/redukált formájának a biológiai membránokon való transzportját. Az L-aszorbinsav fiziológiás körülmények (pH 7,5) között  $\text{Na}^+$ -függő rendszereken keresztül jut be a sejtekbe az SVCT1 és SVCT2 transzporterek révén. Az SVCT2 nagyobb affinitást mutathat az aszorbinsav iránt, mint az SVCT1, de alacsonyabb maximális sebességgel működik. A két izoforma a szöveti eloszlásban is különbözik: az SVCT1 a hámszövetekben, míg az SVCT2 a tüdő és a vázizom kivételével a legtöbb szövetben megtalálható [LIANG – JOHNSON – JARVIS 2001: 87]. Az aszorbinsav oxidált formáját az SLC2 / GLUT enzimsalád (GLUT1, GLUT3 és GLUT4) tagjain keresztül történő könnyített szállítással osztja el a szervezetben [BÜRZLE - HEIDGER 2012: 357].

Redoxi szabályozással valósul meg az aszorbinsav koncentrációfüggő DNS-javító, illetve károsító hatása. Az aszorbinsav prooxidáns tulajdonságának köszönhető az AP-1 aktiválása, mely a DNS-károsodást

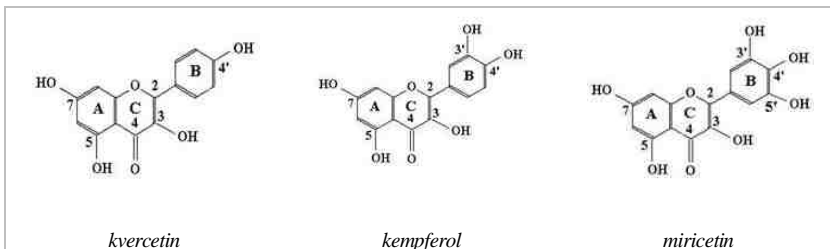


Az E-vitamin részt vesz a NF- $\kappa$ B (nukleáris faktor) és az AP-1 transzkripció faktorok szabályozásában is, és így befolyásolja a proliferációt és az antioxidáns enzimek szintézisét [AZZI 2004: 118, AZZI – GYSIN – KEMPNÁ – MUNTEANU – VILLACORTA – VISARIUS – ZINGG 2004: 585; BOSCOBOINIK – SZEWCZYK – HENSEY – AZZI 1991: 6188; GYSIN – AZZI – VISARIUS 2002: 1952, ZINGG – AZZI 2004: 1113].

## Növényi eredetű bioaktív molekulák jelentősége a jelátvitelben

### Flavonoidok

A vitaminokon és ásványi anyagokon kívül a természetes eredetű nem nutritív táplálkozási hatóanyagokhoz tartozó vegyületek egyik jelentős csoportja a humán élettani szempontból is fontos flavonoidok, melyek a növényvilág igen nagy változatosságot mutató fenolos komponensei. A flavonoidokhoz sorolhatók a difenil-propán-vázis oxigéntartalmú heterociklusos, és a velük szerkezeti izomér nyítláncú vegyületek, melyek a magasabb rendű növényekben, gyakorlatilag azok minden részében előfordulhatnak. A flavonoidok és izoflavonoidok nagy szerkezeti variációt mutatnak, és ma már több ezer képviselőjük molekulaszervezete ismert. A változatosság az oxidációfok és a szubsztitúció következménye. A flavonoidok a fenolos hidroxilcsoportok számában és helyzetében mutatnak nagy variabilitást. A hidroxilcsoportokat helyettesíthetik O-metil, O-alkil, O-glikozil-csoportok. Glikozidjaikban a glikozilcsoportok száma, típusa és helye határozza meg a vegyület tulajdonságait. A flavonozsármazékok között található kumaro- és izokumaro flavonok, furanoflavonok, biflavonok, kumesztánszármazékok, rotenoidok. E molekulák természetes funkciója a növények UV-sugárzástól, oxidatív károsodástól, rovar- és gombakártevőktől való megvédése. E csoport képviselői például a virágok és gyümölcsök színét adó antociánok is. A vizsgált növények csaknem 75%-ában található kvercetin és a kempferol, míg 10%-ukban a miricetin is kimutatható.



4. ábra

A legerjedtebb glikozid a rutin, a kvercetin cukorszármazéka, amely a növények 50%-ában megtalálható. Az izoflavonoidok és azok glikozidjai a hüvelyesekben fordulnak elő jelentős mennyiségben [LUGASI 2000: 1751].

E növényi polifenolok igazoltan jó scavenger/antioxidás molekulák, azonban in vivo felszívódásuk eredeti molekulaformájukban mindössze 1-2 százalék. A molekulák egyrészt a bélbaktériumok enzimjeinek hatására, másrészt a májmikroszómák CYP P450 enzimszisztémájának működése következtében jelentős átalakulást szenvednek. Tehát nem garantálható, hogy az egyszerre nagy mennyiségben bevitt komponensek valóban szükségesek az életminőség javítására. Ezért célszerű rendszeresen zöldség és gyümölcs formájában fogyasztani ezeket a biológiailag fontos, és a szervezet számára nélkülözhetetlen bioaktív anyagokat, vagyis biztosítani kell a steady state állapotot [LUGASI – BLÁZOVICS 2004, BLÁZOVICS 2007: 226].

Már számos polifenolról bebizonyították, hogy részt vesznek a celluláris antioxidáns hálózatban. A flavonoidok a mátrix-metalloproteinázok hatásos inhibitorai [GEBHARDT 2004].

A flavonoidok antioxidáns tulajdonságuk mellett, vagy annak tulajdoníthatóan számos metabolikus és katabolikus utat befolyásolhatnak. Gátolják a prosztaglandin és leukotrién bioszintézis utakat a foszfolipáz-A2 enzim gátlásával. A kvercetin gátolja a lipoxigenázok aktivitását, ezáltal antiinflammatorikus hatású. Hasonlóan gyulladáscsökkentő a COX2-blokkoló és iNOS-indukáló kempferol is. Gátló hatást fejtenek ki a MAP-kináz kaskád elemeire, ezáltal részt vesznek a jelátviteli mechanizmusokban, befolyásolhatják a riboszomális RNS transzkripcióját, fokozva a fehérjeszintézist. Befolyásolhatják az immunreakciókat, módosíthatják a lipidanyagcserét [POLYA – POLYA – KWEIFIO-OKAI 2002, BLÁZOVICS 2007: 226].

## **Glükozinolátok**

A glükozinolátokat sokáig antinutritív és toxikus vegyületeknek tartották goitrogén hatásuk miatt, de a világháború éveiben előtérbe került sugárvédő és antikarcinogén tulajdonságuk tanulmányozása. Ezek a vegyületek nem rendelkeznek scavenger tulajdonsággal, mégis kivédik a szabadgyökös reakciókat. A hatásmechanizmust azonban csak évtizedekkel később ismerték meg [LUGASI – VARGA 2006: 1361].

A glükozinolátok kémiai szerkezetüket tekintve  $\beta$ -tioglükozid-N-hidroxiszulfátok, Ezek a molekulák elsősorban a *Cruciferae* család tagjaiban, a *Brassica*- és *Raphanus*-fajokban találhatók [LUTOMSKI – SPEICHERT 1982: 151; CISKA – PISKULA – WASZCZU 1994: 36]. A növényekben a glükozinolátok fungicid, baktericid, nematocid hatást fejtenek ki. A glükozinolátok a sejtek sérülésekor azonban gyorsan hidrolizálnak a mirozináz enzim (EC 3.2.3.1)



hatására. A hidrolízis során instabil tiohidroxamát-O-szulfonáton keresztül biológiailag aktív elektrofilek, izotiocianátok, tiocianátok izocianátok és nitrilek keletkeznek. A keletkezett vegyületek típusa és %-os aránya az oldalláncoktól, a pH-tól és a  $\text{Fe}^{2+}$ -ion koncentrációjától függ. Az indol izotiocianátok szintén instabilak. Aszkorbinsav hiánya esetén indol-3-karbinol származékká alakulnak, majd dimereket, trimereket és tetramereket képeznek. C-vitamin jelenlétében aszkorbigén származékok keletkeznek, ezek is képezhetnek dimert és trimert is [LATTÉ – APPEL – LAMPEN 2011: 3287].

Az izotiocianátok konjugálódhatnak ciszteinnel vagy glutationnal, kapcsolódhatnak fehérjék tiol-csoportjához vagy aminná bomlanak le. E vegyületek többlépcsős átalakulás során kiürülnek a szervezetből [SONG – MORRISON – BOTTING – THORNALLEY 2005: 234].

Leggyakrabban tanulmányozott származékok az indol-3-karbinolok, a fenetil-izotiocianátok és a szulforafán. Az izotiocianátok indukálják a  $\gamma$ -glutamilsztein-szintetázt, így befolyásolják a redukált glutation szintézisét. Továbbá indukálnak egyes glutation-S-transzferáz izoenzimeket, melyek közül néhánynak jól körülírt glutation-peroxidáz aktivitása is van [GERHAUSER – YOU – LIU – MORIARTY – HAWTHORNE – MEHTA – MOON – PEZZUTO: 1997: 272]. Állatkísérletekben igazolták a redukált glutation mennyiségének növekedését, az oxidációs ráta csökkenését, a protein-nitroziláció visszaszorulását, a glutation-reduktáz és a glutation-peroxidáz aktivitásának növekedését [LUGASI – BLÁZOVICS – LEBOVICS – KOCSIS – KÉRY 2002: 365].

A glükozinolátok hidrolízis termékei molekulaszervezetük függvényében módosítják az 1. fázisú enzimeket, szelektíven aktiválják vagy gátolják a citokrom P450 izoenzimeket. E vegyületek indukálják a 2. fázisú enzimekhez tartozó glutation-S-transzferázokat, kinon-reduktázokat NAD(P)H-kinon-oxidoreduktázokat, UDP-glukuronil-transzferázokat, epoxi-hidrolázokat,  $\gamma$ -glutamilsztein-szintetázt, hemoxigenáz-1-et, mely enzimek elősegítik a karcinogének kiürülését azáltal, hogy különböző oldalláncok beépítésével növelik a molekula polaritását. Az izotiocianátok növelik a 2. fázisú enzimek génjeinek expresszióját az antioxidáns válaszelem (ARE) által mediált úton [KEUM – OWUOR – KIM 2003: 1351; KEUM – JEONG – KONG – 2004: 191].

A citoszolban található Nrf2 transzkripció faktor izotiocianátok hatására, transzlokálódik a sejtmagba, dimerizálódik a kisméretű Maf fehérjével és kötődik az antioxidáns válaszelemhez (ARE). Ez a folyamat eredményezi a detoxifikáló és antioxidáns fehérjék transzkripció aktiválását. E kaszkádban a MAP-kinázok fontos szabályozó és irányító szerepet töltenek be. Az izotiocianátok szerepet játszanak az apoptózisban is. A fenetil-izotiocianátok indukálják a c-Jun N-terminális kinázt (JNK), ami szerepet játszik az UV- és a

$\gamma$ -sugárzás, valamint a DNS-károsító anyagok által indukált apoptózisban. Hatásukra a kaszpáz-3 és -9 aktiválódik [CHEN – KONG, 2005: 318].

Az izotiocianátok gátolják NF- $\kappa$ B-t és AP-1-t is a MAPK szignálkaskád modulálásán keresztül [KEUM – JEONG – KONG – 2004: 191; ROBERTS – DER 2007: 3291].

Néhány izotiocianát befolyásolja az ösztrogén anyagcserét, ezáltal csökkentik a hormon-dependens daganatok előfordulását [LANGNER – RZESKI 2012: 394].

## **Fémek és nemfémek jelentősége a szabad gyökök képződésében, az antioxidáns védelemben és a jelátvitelben**

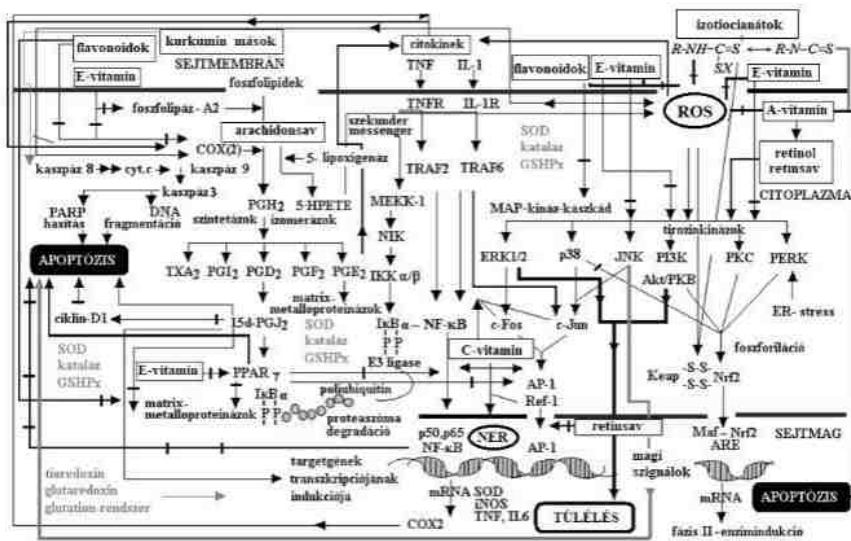
Az ezredforduló körül egyre nagyobb figyelem irányult a fémek és nemfémek elemek, vegyületek élettani funkcióinak a megismerésére. Fémionok szükségesek a redoxi rendszerek működéséhez. A redox-homeosztázis szoros kapcsolatban van az elem-homeosztázissal [CHUKHLOVIN – TOKALOV – YAGUNOV – WESTENDORF – REINCKE – KARBE 2001: 153; VÁLI – SZENTMIHÁLYI – TABA – FÉBEL – BLÁZOVICS 2006: 292].

A szabad gyökök képződésében a fémionoknak katalitikus szerepük van, míg a szabad gyökök eliminálása a metalloprotein CuZnSOD, MnSOD, Fe tartalmú kataláz és a Se dependens glutation-peroxidáz enzimek segítségével történik. Az élettanilag fontosnak ismert elemek mellé több, korábban toxikusnak vélt elem (Cr, Se, Ni, V) is az érdeklődés középpontjába került [SZENTMIHÁLYI – BLÁZOVICS – KOCSIS – FEHÉR – LAKATOS – VINKLER 2000: 359; BLÁZOVICS – SZENTMIHÁLYI – LUGASI – BALÁZS – HAGYMÁSI – BÁNYAI – THEN – RAPAVI – HÉTHELYI 2003: 869].

A molekuláris biológiai kutatásoknak köszönhetően kiderült, hogy a fémek esszenciális szerepet játszanak a szignálmechanizmusok szabályozásában és a transzkripciós faktorok működésén keresztül a gének kifejeződését befolyásolják. A nyomelemek befolyásolják például a NF- $\kappa$ B az AP-1 valamint a Keap1 transzkripciós faktorok működését. Szerepük igazolt a NF- $\kappa$ B proteaszóma degradátumok esetében is. A foszfor és a kén sejten belüli optimális koncentrációja nélkül gátlódik a jelátvitel. A szelén szuboptimális koncentrációja blokkolhatja az antioxidáns védelem kulcsfontosságú tagját, a glutation-redox-rendszert. Az NF- $\kappa$ B DNS-hez történő kapcsolódása a DNS-kötő doménben található p50 alegység „apo62” cisztein redoxi-állapotának függvénye. Ez a kapcsolat az As, Cd, Co, Cr, Ni és Pb nehézfémionok hatására károsodhat. Az NF- $\kappa$ B-mediált transzkripció során a V, a Cu és más nyomelemek, különös jelentőséggel bírnak az allergiás, krónikus gyulladáson, degeneratív vagy tumoros folyamatokban [GELAGUTASHVILI – MIKELADZE –

SAPOJNKOVA 1997: 159; KUDRIN 2000: 129; HARTWIG – MULLENDERS – SCHLEPEGRELL – KASTEN – BEYERSMANN 1994: 4045].

A szulfhidrilcsoportokban gazdag metallotioneinek szabályozó szerepet töltenek be az esszenciális és a toxikus fémionok megkötésével. In vitro igazolt scavenger tulajdonságuk is. Az a tény, hogy mind a fémionok, mind a szabad gyökök, illetve prooxidánsok, a citokinek és hormonok egyaránt indukálják szintézisüket, azt bizonyítja, hogy működésük jelentősen befolyásolja a sejten belüli redoxi-viszonyokat. Overexpressziójuk növeli a sejtek és szövetek oxidatív stresszel szembeni védelmét [MULDER – VAN DER SLUYS VEER – VERSPAGET – GRRIFIOEN – PENA – JANSSENS – LAMERS 1994: 472].



5. ábra: Sztgnáltranszdukció, szabadgyökös folyamatok, antioxidánsok [BLÁZOVICS 2007: 226, magyar fordítás, és kiegészítés].

Kudrin szerint a szabad gyökök és fémionok sejten, illetve sejtmagon belüli jelenléte, szerepe a sztgnáltranszdukció során arra enged következtetni, hogy e faktorok szerves részét képezik egy ősi, evolúciós stressz-adaptációs mechanizmusnak [KUDRIN 2000: 129].

## Étrendkiegészítők

A szabad gyök és antioxidáns témakörrel kapcsolatos kutatási eredmények viszonylag szűk körben ismertek kellő mélységben, így a laikus közönség számára az a téves felfogás erősödött meg, hogy az antioxidánsok és a

vitaminok, valamint a nyomelemek bőséges fogyasztása fontos az egészségmegőrzés szempontjából. Ez a megközelítés veszélyes, mert fő forrásként nem a helyes táplálkozás kerül előtérbe, hanem az étrendkiegészítők (tabletták, porok, kapszulák, sűrítvények stb.) orvosi kontroll nélküli fogyasztása.

Az étrendkiegészítők klinikai tesztelése csak ritkán vagy egyáltalán nem történik meg, és így gyakorlatilag nincs semmiféle ismeret azok hatásáról. Csupán a szakirodalmak alapján lehet tájékozódni az egyes komponensekre vonatkozóan, amire nincsenek felkészülve sem a betegek, sem az orvosok a megszámlálhatatlan mennyiségű készítménnyel kapcsolatban. Példaként említhető, hogy a bejelentett étrendkiegészítők száma hazánkban 2004 és 2020.12.11. közötti időszakban 20199 volt az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (<https://ogyei.gov.hu>) [2020.12.11.] adatai szerint.

Az élelmiszernek minősülő termékek címkéjén nem szerepelhet semmiféle egészségre vonatkozó utalás a jelenlegi jogszabályok értelmében, és azt nem is sugallhatja, ha az nem került bizonyításra [LUGASI – HORACSEK – MARTOS 2010: 1563].

## **Összefoglalás és következtetés**

Tudományos bizonyítékok alapján egyértelművé vált, hogy a szabad gyökök a földi élet meghatározó tényezői. A több évtizedes kitartó kutatómunka eredményeképpen leszögezhető, hogy az egészséges szervezet érzékeny a redoxpotenciál változásaira, ezért a szabadgyök-túlprodukcióra azonnal reagál, a gyököket befogja, az oxidatív károsodásokat korrigálja, majd a károsodott molekulákat eltakarítja a fagocitózis, az autofágia, vagy a proteaszóma degradáció mechanizmusán keresztül.

Az egészséges szervezet elegendő antioxidáns védelemmel rendelkezik. Ezt a védelmet enzimatis és nem enzimatis úton biztosítja. A beteg szervezetében jelentősen megváltozhat a védelem minősége és a rendelkezésre álló antioxidáns vegyületek mennyisége. Az antioxidáns védelem függ a genetikai adottságoktól és a külső, főleg táplálkozási tényezőktől.

Élégtelen védelem híján betegségek alakulnak ki, vagy a már kialakult betegségek progressziója figyelhető meg a vitaminok, a nem nutritív táplálkozási faktorok és a fémek hiánya miatt.

Ennek tudatában kijelenthető, hogy világszerte indokolatlanul óriásira nőtt az étrendkiegészítők piaca, és mára már szinte követhetetlen alkalmazásuk a prevencióban és a betegellátásban.

A kutatók és orvosok azonban úgy ítélik meg, hogy az étrendkiegészítőkre megfelelő minőségű és mennyiségű táplálkozás esetében nincs szükség. Betegségek kapcsán pedig konzultálni kell orvossal, gyógyszerésszel, dietetikus szakemberrel. A természetes eredetű készítmények számos ismert és ismeretlen hatásmechanizmusú biológiailag aktív vegyületet tartalmaznak. A hosszú távon adott drogok, illetve kivonatok jelentősen befolyásolhatják szervezet redox-homeosztázisát. Nem ismertek a gyógyszerkölcsonhatások, szinergizmusok és antagonizmusok. Ezeknek az ismereteknek a hiányában a különböző hatóanyagok megadózisa az életminőség romlásához, sőt halálhoz is vezethet.

A bőséges, nyersen és főzve ehető zöldségek és gyümölcsök fogyasztása bizonyítottan csökkenti számos gastrointestinális daganat kockázatát, és jótékonyan befolyásolja a szív- és érrendszer betegségeit is. Zöldség-, gyümölcs- és főzelékfélékből a nemzetközi ajánlás 400–800 g/nap. Magyarországon 2000-ben a háztartások egy főre jutó élelmiszervásárlásából számított zöldség- és gyümölcsmennyiség becsült értéke mindössze 285 g/nap volt. A fentiekből következik, hogy az elégtelen növényi élelmiszerfogyasztás, mint kockázati tényező jelen van a táplálkozásban, és ez egyben az antioxidáns-bevitel hiányát, valamint az antioxidáns/prooxidáns rendszer kiegyensúlyozatlanságát is jelenti, mely alapja lehet a fokozott oxidatív stresszel összefüggésbe hozható megbetegedések egyre gyakoribb megjelenésével [DÖRNYEI – KOVÁCS – SZÉKELY – DINYA – BLÁZOVICS 2006: 29].

## **A Paradigm shift in the Field of Free Radical Research**

Moderate oxidative stress is an important part of the life. Oxidative stress is a key modulator, which modifies the ligand-receptor interactions extracellularly and intracellularly, and influences the gene expression.

The “antioxidant” concept has meaning only in defense against free radicals for a long period. Antioxidants are also free radicals themselves, and they can exert prooxidant properties. The prooxidant and antioxidant effects of vitamins and other bioactive scavenger molecules are dose dependent.

Their importance is not doubtful in the therapy of diseases in which free radicals are also involved. Although the “Janus face” antioxidants can stop the protein phosphorylation, and the inhibition of activation of transcription factors, therefore also influence the cell proliferation and injure the adaptation mechanisms against oxidative stress.

**Keywords:** redox homeostasis, vitamins, flavonoids, glucosinolates, dietary supplements

## Irodalom

- [1] FEHÉR, J., – CSOMÓS, G., – VERECKEI, A.: *Free radical reactions in medicine*, Springer Verlag, 1987.
- [2] CADENAS, E., – PACKER, L.: Saas Fee Declaration. In: *Handbook of antioxidant*, Marcel Dekker, Inc. New York, 1996.
- [3] ROWE, P.M.: CARET and ATBC refine conclusions about beta-carotene, *LANCET*, 348. (1996):9038. 1369-1369.
- [4] BLÁZOVICS, A.: A szabadgyök-kutatás évtizedei és magyar vonatkozásai, *Kaleidoscope*, 8. (2017):14. 133–148.
- [5] BJELAKOVIC, G., NIKOLOVA, D., GLUUD, L.L., SIMONETTI, R.G., GLUUD, C.: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: Systematic review and meta-analysis, *JAMA*, 297. (2007):8. 842–857.
- [6] POH, H.A., GASCOYNE P.R., SZENT-GYÖRGYI, A.: Electron spin resonance absorption of tissue constituents, *Proc Natl Acad Sci USA*, 74. (1977):1. 1558–1560.
- [7] SZENT-GYÖRGYI, A.: In: NAGY, I.Z.: Semiconduction of proteins as an attribute of the living state: the ideas of Albert Szent-Györgyi revisited in light of the recent knowledge regarding oxygen free radicals, *Exp Gerontol.*, 30. (1995):3–4. 327–335.
- [8] POWIS, G., GASDANSKA, J. R., BAKER, A.: Redox signalling and the control of cell growth and death, *Adv Pharmacol.*, 38. (1997):329–358.
- [9] BLÁZOVICS, A.: Redox homeostasis, bioactive agents and transduction therapy, *Signal Transduct Ther*, *Bentham Sci.*, 2. (2007):3. 226–239.
- [10] HALLIWELL, B.: The antioxidant paradox, *Lancet*, 355. (2000):9210. 1179–1180.
- [11] SIMOPOULOS, A.P., ORDOVAS, J.M.: *Nutrigenetics and nutrigenomics. World Review of Nutrition and Dietetics*, Karger, 2004.
- [12] VÁSÁRHELYI, B., BLÁZOVICS, A., FEHÉR, J.: Az A-vitamin analóg- és származék család jelentősége a sejtműködés szabályozásában, *Orv. Hetil.*, 134. (1993):16. 845–848.
- [13] BLÁZOVICS, A., FEHÉR, J.: Sikerek és kudarcok a retinoid terápiában, *Gyógyszereink* 46. (1996):124–129.
- [14 ] BLÁZOVICS, A.: *A szabad gyököktől a táplálkozás tudományáig*, 150. (2009):2. 53–63.

- [15] LEID, M., KASTNER, P., CHAMBON, P.: Multiplicity generates diversity in the retinoic acid signaling pathways, *Trends Biochem Sci.*, 17. (1992):10. 427–433.
- [16] SASS, J.O., TZIMAS, G., NAU, H.: 9-cis-retinoyl-beta-D-glucuronide is a major metabolite of 9-cis-retinoic acid, *Life Sci.*, 54. (1994):6. 69–74.
- [17] SATO, Y., ARAI, H., MIYATA, A., TOKITA S., YAMAMOTO, K., TANABE, T., – INOUE, K.: Primary structure of alfa-tocopherol transfer protein from rat liver. Homology with cellular retinaldehyde-binding protein, *J Biol Chem.*, 268. (1993):24. 17705–17710.
- [18] WEI, S., EPSIKOPON, V., PIANTEDOSI, R., MAEDA, S., SHIMADA, K., GOTTESMAN, M.E., BLANER W.S.: Studies on the metabolism of retinol and retinol-binding protein in transthyretin-deficient mice produced by homologous recombination, *J Biol Chem.*, 270. (1995):2. 866–870.
- [19] PETKOVICH, M., BRAND, N.J., KRUST, A., CHOMBON, P.: A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors, *Nature*, 330. (1987):6147. 444–450.
- [20] PETKOVICH, M.: Regulation of gene expression by vitamin A: The role of nuclear retinoic acid receptors, *Annu Rev Nutr.*, 12. (1992):443–471.
- [21] WALADKHANI, A.R., KUNZ, P., ZIMMERMANN, W., CLEMENS, M.R.: Changes in human serum alcohol dehydrogenase activity during retinoic acid treatment of cancer patients, *Alc Alcohol.*, 32. (1997):6. 739–743.
- [22] YOSSIDA, A., HSU, L.C., DAVE, V.: Retinal oxidation activity and biological role of human cytosolic aldehyde dehydrogenase, *Enzyme*, 46. (1992):4-5. 239–244.
- [23] TRAGONE, A., VALPIANI, D., MIGLIO, F., ELMI, G., BAZZOCCHI, G., PIPITONE, E., LAFRANCHI, G.A.: Dietary habits as risk factors for inflammatory bowel disease, *Eur J Gastroenterol Hepatol.*, 7. (1995):1. 47–51.
- [24] BÜRZLE, M., HEDIGER, N.A.: Functional and physiological role of vitamin C transporters, *Curr Top Membr.*, 70. (2012):357–375.
- [25] BLÁZOVICS, A., AMBRUS, D., MATHIASZ, D., VERECKEI, A., FEHÉR, J.: A CH 402 antioxidáns hatása patkány agy szubcelluláris frakciók  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -ATP-áz és  $\text{Mg}^{++}$ -ATP-áz aktivitásaira aszkorbinsav jelenlétében és hiányában, *Kísérl. Orvostud.*, 38. (1986):18–21.
- [26] HAGYMÁSI, K., BLÁZOVICS, A.: Antioxidánsok a májvédelemben, *Orv. Hetil.*, 145. (2004): 27. 1421–1425.

- [27] WINKLER, B.S., ORSELLI, S.M., REX, T.S.: The redox couple between glutathione and ascorbic acid: A chemical and physiological perspective, *Free Rad. Biol. Med.*, 17. (1994):4. 333–349.
- [28] ROSE, R.C., BODE, A.M.: Glutathione-ascorbic acid redox couple – Comments, *Free Rad Biol Med.*, 18. (1995):5. 955–956.
- [29] MAY, J.M., QU, Z.C., WHIETESSELL, R.R., COBB, C.E.: Ascorbate recycling in human erythrocytes: Role of GSH in reducing dehydroascorbate, *Free Rad Biol Med.*, 20. (1996) 4. 543–551.
- [30] PACKER, J.E., SLATER, T.F., WILSON, R.I.: Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C, *Nature*, 278. (1979):5706. 737–742.
- [31] LIANG, W.J., JOHNSON, D., JARVIS, S.M.: Vitamin C transport systems of mammalian cells, *Mol Membr Biol.*, 18. (2001):1. 87–95.
- [32] LUNEC, J., HOLLOWAY, K.A., COOKE, M.S., FAUX, S., GRIFFITHS, H.R., EVANS, M.D.: 2'-deoxyguanosine: Redox regulation of DNA repair in vivo, *Free Rad Biol Med.*, 33. (2002):7. 875–885.
- [33] ELŐDI P.: *Biokémia*, Akadémiai Kiadó, Budapest 1980.
- [34] AZZI, A.: The role of alpha-tocopherol in preventing disease. *Eur J Nutr.*, 43. (2004):Suppl. 1. 118–125.
- [35] AZZI, A., GYSIN, R., KEMPNÁ, P., MUNTEANU, A., VILLACORTA, L., VISARIUS, T., ZINGG, J.M.: Regulation of gene expression by alpha tocopherol, *Biol Chem.*, 385. (2004):7. 585–591.
- [36] BOSCOBOINIK, D., SZEWCZYK, A., HENSEY, C., AZZI, A.: Inhibition of cell proliferation by alpha-tocopherol. Role of protein kinase C, *J Biol Chem.*, 266. (1991):10. 6188–6194.
- [37] GYSIN, R., AZZI, A., VISARIUS, T.: Gamma- tocopherol inhibits human cancer cycle progression and cell proliferation by down-regulation of cyclins, *Faseb*, 16. (2002):14. 1952–1954.
- [38] ZINGG, J.M., AZZI, A.: Non-antioxidant activities of vitamin E, *Curr Med Chem.*, 11. (2004):9. 1113–1133.
- [39] LUGASI, A.: Az élelmiszer eredetű flavonoidok potenciális egészségvédő hatása, *Orv. Hetil.*, 141. (2000):32. 1751–1761.
- [40] LUGASI, A., BLÁZOVICS, A.: Az egészséges táplálkozás tudományos alapjai. 4. számú útmutató az egészség megőrzéséhez, PXP Nyomda, Budapest, 2004.



- [41] GEBHARDT, R.: Differential inhibition of protein kinases and matrix metalloproteinases by natural flavonoids, a general survey, COST 926 Meeting Budapest, 2004.
- [42] POLYA, G.M., POLYA, Z., KWEIFIO-OKAI, G.: Biochemical pharmacology of anti-inflammatory plant secondary metabolites, In: *Recent Progress in Medicinal Plants* 8, (Sighn E. and Govil J.N.) V.K. SCI TECH Publishing, Houston, Texas, USA, 2002, 1–22.
- [43] LUGASI, A., VARGA, T.: Nem-nutritív bioaktív növényi komponensek: A glükozinolátok étrendi forrásai és táplálkozás-élettani jelentőségük, *Orv. Hetil.*, 147. (2006): 29. 1361–1368.
- [44] LUTOMSKI, J., SPEICHERT, H.: Black radish as a source of various phytopharmaceuticals, *Pharm Unserer Zeit*, 11. (1982):5. 151–155.
- [45] CISKA, E., PISKULA, M., WASZCZU, K.: *Glucosinolates in Cruciferous vegetables grown in Poland*. In: *Bioactive substances in food of plant origin*. (H. Kozłowska, J. Fornal, and Z. Zdunczyk, Eds.), Polish Academy of Science, Olsztyn, 1994, 36–39.
- [46] LATTÉ, K.P., APPEL, K.E., LAMPEN, A.: Health benefits and possible risks of broccoli – An overview, *Food Chem Toxicol.*, 49. (2011):12. 3287–3309.
- [47] SONG, L., MORRISON, J.J., BOTTING, N.P., THORNALLEY, P.J.: Analysis of glucosinolates, isothiocyanates, and amine degradation products in vegetable extracts and blood plasma by LC-MS/MS, *Anal Biochem.*, 347. (2005):2. 234–243.
- [48] GERHAUSER, C., YOU, M., LIU, J., MORIARTY, R.M., HAWTHORNE, M., MEHTA, R.G., MOON, R.C., PEZZUTO, J.M.: Cancer chemopreventive potential of sulforaphane, a novel analogue of sulforaphane that induces phase II drug-metabolizing enzymes, *Cancer Res.*, 57. 272–278, (1997) 57. 272–278.
- [49] LUGASI, A., BLÁZOVICS, A., LEBOVICS, V.K., KOCSIS, I., KÉRY, Á.: Beneficial health effect of black radish and in vivo experimental conditions, In: *Phytochemistry and Pharmacology*, Vol. 2. (Sighn E. and Govil J.N. Eds.) pp 365–375, SCI TECH Publishing LLC, Texas, USA, 2002, 365–375.
- [50] KEUM, Y.S., JEONG, W.S., KONG, A.N.T.: Chemoprevention by isothiocyanates and their underlying molecular signaling mechanisms, *Mut Res.*, 555. (2004):1–2. 191–202.
- [51] KEUM, Y.S., OWUOR E.D., KIM, B.R.: Involvement of Nrf2 and JNK1 in the activation of antioxidant response element (ARE) by chemopreventive

agent phenethyl isothiocyanate (PEITC), *Pharm Res.*, 20. (2003):9. 1351–1356.

[52] CHEN, C., KONG, A.N.T.: Dietary cancer-chemopreventive compounds: from signaling and gene expression to pharmacological effects, *Trends Pharmacol Sci.*, 26. (2005):6. 318–326.

[53] ROBERT, P.J., DER, C.J.: Targeting the Raf-MEK-ERK mitogen-activated protein kinase cascade for the treatment of cancer, *Oncogene*, 26. (2007):22. 3291–3310.

[54] LANGNER, E., RZESKI, W.: Dietary derived compounds in cancer chemoprevention, *Contemp Oncol (Pozn)*, 16. (2012):5. 394–400.

[55] CHUKHLOVIN, A.B., TOKALOV, S.V., YAGUNOV, A.S., WESTENDORF, J., REINCKE, H., KARBE, L.: In vitro suppression of thymocyte apoptosis by metal-rich complex environmental mixtures: potential role of zinc and cadmium excess, *Sci Total Environ*. 281: (2001):1–3. 153–163.

[56] VÁLI, L., SZENTMIHÁLYI, K., TABA, G., FÉBEL, H., BLÁZOVICS, A.: Connection between redox homeostasis and metal ion homeostasis in hepatic ischaemia reperfusion injury of the rat, *Trace Elem Electrolyt.*, 23. (2006):4. 292–298.

[57] SZENTMIHÁLYI, K., BLÁZOVICS, A., KOCSIS, I., FEHÉR, E., LAKATOS, B., VINKLER, P.: The effect of fat rich diet and alcohol on ion concentration in bile fluid in rats, *Acta Aliment Hung.*, 29. (2000):Suppl. 1. 359–366.

[58] BLÁZOVICS, A., SZENTMIHÁLYI, K., LUGAS, A., BALÁZS, A., HAGYMÁSI, K., BÁNYAI, É., THEN, M., RAPAVI, E., HÉTHELYI, É.: In vitro analysis of the properties of Beiqishen tea, *Nutrition*, 19. (2003):10. 869–875.

[59] GELAGUTASHVILI, E.S., MIKELADZE, I.V., SAPOJNIKOVA, N.A.: Binding and the nature of Co(II), Ni(II), Zn(II) ion interaction with nucleosomes, *J Inorg Biochem.*, 65. (1997):4. 159–161.

[60] KUDRIN, A.V.: Trace elements in regulation of NF- $\kappa$ B activity, *J Trace Elem Med Biol.*, 14. (2000):3. 129–142.

[61] HARTWIG, A., MULLENDERS L.H.F., SCHLEPEGRELL, R., KASTEN, U., BEYERSMANN, D.: Nickel(II) interferes with the incision step in nucleotide excision repair in mammalian cells, *Cancer Res.*, 54: (1994): 4045–4051.

[62] MULDER, T.P., VAN DER SLUYS VEER, A., VERSPAGET, H.W., GRRIFOEN, G., PENA, A.S., JANSSENS, A.R., LAMERS, C.B.: Effect of oral zinc supplementation on metallothionein and superoxide dismutase concentrations in patients with inflammatory bowel disease, *J Gastroenterol Hepatol.*, 9. (1994):5. 472–477.

[63] LUGASI, A., HORACSEK, M., MARTOS, É.: Étrend-kiegészítők a hazai piacon: a termékek forgalmazását, összetételét meghatározó jog-szabályi előírások. *Orv. Hetil.*, 151. (2010):39. 1563–1572.

[64] DÖRNYEI, O., KOVÁCS, Á., SZÉKELY, E., DINYA, E., BLÁZOVICS, A.: Antioxidánsok fogyasztására vonatkozó felmérések gyulladássos bélbetegségekben. *Orv. Hetil.* 147. (2006):23. 29–37.