

TEJSAVAS (LAKTÁT) ACIDÓZIS

Csala Miklós

A vérplazma normális pH-ja, az ún. fiziológias pH 7,4 körül van – az artériás vére kicsit magasabb, a vénásé alacsonyabb. A sejtek citoplazmája általában ettől az értéktől nem tér el jelentősen, de egyes sejtorganellek lumenében alacsonyabb (pl. Golgi apparátus, lizoszóma, endoszóma) vagy magasabb (pl. mitokondrium) a pH. A stabil pH fenntartása, vagyis a plazma kémiai puffer rendszereinek egyensúlyozása, aktív élettani-biokémiai folyamat, amelyben a központi idegrendszer, a légzés és a veseműködés játsza a főszerepet.

Az acidózis orvosi szakszó, a vér pH-jának csökkenését, vagyis savas irányba való eltolódását jelenti, és nyilvánvalóan együtt jár az intracelluláris pH változásával is. Mivel a fehérjék konformációja és működése pH-függő, az acidózis veszélyes állapot, amelyet mihamarabb meg kell szüntetni. Az acidózis azonban nem diagnózis, hanem változatos kórállapotok következménye és kísérőjelensége. Észlelésekor mindig az alapvető ok kiderítése és annak kezelése a helyes orvosi gyakorlat. A vér pH-ja ugyanis egyaránt csökken kezeletlen inzulinfüggő cukorbetegségben vagy a légzés elégtelensége esetén (amelyet szintén több lehetséges ok kiválthat); és a betegek nyilvánvalóan nem egyforma – vérlúgosító – kezelésre szorulnak. Fontos tehát, hogy az orvos tisztában legyen a vér sav-bázis rendszereivel, az azokat egyensúlyban tartó biokémiai és élettani folyamatokkal, de ugyanilyen fontos, hogy ismerje a vér savasodásához vezető biokémiai, illetve patobiokémiai állapotokat is. Egy acidózisról szóló konzultációs anyag ezért rendkívül szerteágazó és terjedelmes írás lenne. Az olvasó által most kézben tartott vagy megnyitott dolgozat azonban csupán a komplex témakör egyetlen szeletére fókuszál. A címnek megfelelően itt a tejsav (helyesebben annak disszociált származéka, a laktát) felszaporodásával járó állapotok tárgyalása következik. Először a laktátmetabolizmus legfontosabb biokémiai (normál) hátterét tekintjük át, majd kitérünk azokra a lehetséges (fiziológias és patológias) állapotokra, melyek a vér pH-jának csökkenését – részben vagy egészben – a laktát koncentrációjának emelkedése révén idézik elő. Mivel a biokémia, molekuláris és sejtbiológia tantárgy nem klinikai tárgy, a releváns patológias állapotokat itt csupán a jobb megértés céljából tárgyaljuk; és nem kívánjuk megtanítani azok részletes tünettanát, diagnosztikáját és terápiás lehetőségeit.

1. A piruvát és laktát anyagcseréjének áttekintése

A piroszőlősav (fiziológiás pH-n piruvát) és a tejsav (fiziológiás pH-n laktát) energiában gazdag tápanyag molekulák, amelyek gyakorlatilag minden sejtbe bejuthatnak, energiájukat azonban csak aerób metabolizmusú sejtek képesek kinyerni. Piruvát és laktát azokban a sejtekben halmozódik fel, amelyek számára a bennük lévő energia nem hozzáférhető (anaerób sejtek) vagy felesleges (pazarló aerób sejtek). A két karbonsav közül jelentősebb mennyiségben mégis csupán a laktát jelenik meg a keringésben, mert azok a sejtek, amelyek a metabolizmusuk során keletkező piruvátból nem képesek energiát kinyerni, ezt a piruvátot még felhasználják a NADH oxidálására (ld. laktát-dehidrogenáz), így piruvát helyett mindig laktátot termelnek és szecernálnak a vérbe. Azok a sejtek, amelyek képesek a piruvát hasznosítására, laktátot vesznek fel a vérből, és azonnal piruváttá oxidálják további felhasználásra. A vér laktátkoncentrációja végsősoron a laktáttermelő és laktátfogyasztó sejtek anyagcseréjének dinamikus egyensúlyából alakul ki, ami nem a tápanyagfelvételtől, hanem az aerób és anaerób anyagcseréjű sejtek aktivitásának arányától függ. Egészséges – akár éhező, akár jóllakott – ember vérében a laktát koncentrációja 1-2 mM, míg a piruvaté ennek kb. 20-ad része.

A sejtek citoplazmájában monoszaharidok (glukóz, fruktóz, galaktóz), glicerin vagy egyes aminosavak (alanin, szerin, glicin, cisztein) lebontásakor piruvát keletkezik. Aerób anyagcseréjű sejtekben (ld. később) az említett módokon kívül a vérből felvett laktátból is keletkezhet piruvát. A piruvát további sorsa az adott sejt és a szervezet anyagcsere-állapotától függ.

Aerób anyagcseréjű sejtekben a piruvát bejut a mitokondrium mátrixába, és ott anyagcseréje a további bontás vagy a szintézis irányába haladhat. A piruvát-dehidrogenáz (PDH) komplex oxidatív dekarboxilezéssel acetyl-KoA-vá (lebontás), a piruvát-karboxiláz (PC) pedig ATP-igényes karboxilezéssel oxálacetáttá (szintézis) alakítja. Az utóbbi lépés a citrátkör egyik legfontosabb feltöltő („anaplerotikus”) reakciója, amelyet egyben a glukoneogenezis első lépésének is tekintünk. A piruvátból keletkezett acetyl-KoA oxálacetáttal reagálva citrátot képez, és tovább bomlik a citrátkörben vagy a mitokondriumból kijutva lipid- (zsírsav- és koleszterin-) szintézisre fordítható.

Anaerób körülmények között a PDH és a PC enzimek nem használják a piruvátot, így az voltaképpen csak egy (bár fontos) célra használható fel: a felesleges NADH NAD⁺-dá való oxidálására. A keletkező laktátot az ilyen sejtek a vérbe juttatják, hogy aerób sejtek felhasználhassák.

1.1. Laktát-dehidrogenáz

A glikolízis (egyéb) enzimeihez hasonlóan a laktát-dehidrogenáz (LDH) enzim is minden humán sejt citoplazmájában jelen van. A tetramer szerkezetű enzim H és M alegységeket tartalmaz változó összetételben, így ötféle izoenzim (LDH_{1-5}) jöhet létre, és ezek expressziója az adott sejtre vagy szövetre jellemző. Ennek a jelenségnek csekély biokémiai, ám annál nagyobb orvosi jelentősége van. Nekrotizáló szövetekből ugyanis rájuk jellemző LDH izoenzimek kerülnek a vérkeringésbe, így laboratóriumi vizsgálattal kimutatható és lokalizálható az elhalás (pl. szívinfarktus diagnosztikája).

Az LDH izoenzimek a piruvát redukcióját, illetve laktát oxidációját katalizálják NADH vagy NAD^+ felhasználásával. Mivel más enzim nem termel és nem fogyaszt érdemi mennyiségű laktátot, ez a reakció az egyik irányban a laktáttermelés egyetlen módja, a másik irányban a laktátfelhasználás kötelező első lépése.



Az LDH által katalizált reakció a szervezet szintjén reverzibilis, és aktuális iránya a citoszól $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$, valamint $[\text{piruvát}]/[\text{laktát}]$ arányaitól függ. Éppen ezért egyes sejtek esetében a reakció nem igazán tekinthető reverzibilisnek. Bizonyos sejtekben az ott uralkodó viszonyok között a reakció csak laktáttermelés irányába folyhat (laktáttermelők). Más sejtekben a laktát mindig oxidálódik, és normálisan soha nem fordul elő laktáttermelés (laktátfogyasztók). Vannak olyan szövetek (pl. izomszövet, ld. lejjebb), amelyek a körülményektől függően termelik vagy fogyasztják a laktátot.

1.2. Laktát-transzporterek

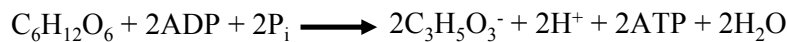
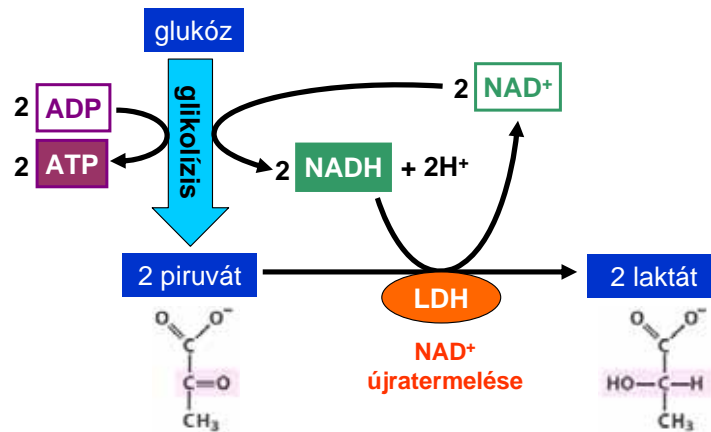
A biológiai membránok nem átjárhatók a poláros és különösen a töltéssel rendelkező molekulák számára. Ilyen molekulák átjutását a membránban elhelyezkedő (azt átérő), többé-kevésbé specifikus transzporter fehérjék teszik lehetővé. Ismert például, hogy a víz aquaporin fehérjék, míg a glukóz GLUT transzporterek (illetve a bélhámsejtek és vese tubulussejtek apikális membránjában SGT transzporterek) segítségével jut át a plazmamembránon. A laktát sejtekből és sejtekbe való ki- és bejutása szintén fehérjemediált folyamat, melyet a monokarboxilát-transzporter (MCT) család különböző tagjai (elsősorban az MCT1-4) katalizálnak. Az MCT fehérjék passzív monokarboxilát-proton szimporterek, vagyis az egyértékű szerves savmaradék anionnal (pl. laktát, piruvát, acetát) együtt egy H^+ iont is átjuttatnak a membránon, ami a gyakorlatban egy

tejsav, piroszőlősav, illetve ecetsav transzportját jelenti. Mivel az extracelluláris tér és a citoplazma pH-ja rendszerint nem tér el jelentősen, a transzport iránya a laktát koncentráció gradiensétől függ: laktáttermelő sejtekben kifelé, laktátfogyasztókban befelé irányul. Az MCT transzporterek szinte minden sejtben jelen vannak, így a szervezet minden sejtje képes – anyagcseréjétől függően – laktátot szekretálni vagy felvenni.

1.3. Aerób és anaerób anyagcsere

Aerób a sejt anyagcséréje, ha az ATP-termeléshez O_2 -t képes felhasználni, vagyis működik az oxidatív foszforiláció. Ennek két alapfeltétele, hogy a sejt rendelkezik ép és működőképessé mitokondriummal, valamint elegendő oxigén áll rendelkezésre. Ennek értelmében **anaerób** metabolizmusról beszélünk, ha a sejt nem jut hozzá az oxigénhez és/vagy nem képes a sejtlégzésre.

Az oxidatív foszforiláció rendkívül hatékony ATP-termelő folyamat – aerób sejtekben a termelt és felhasznált ATP zöme e forrásból származik. Egy glukózmolekula aerób lebontása 36-38 ATP molekulát eredményez, amelyből 32-34 az oxidatív foszforiláció terméke. Anaerób (humán) sejtek azonban csupán egy módon tudnak ATP-t termelni: glukóz molekula oxidáció nélküli kettéhasításával, amelyet anaerób glikolízisnek nevezünk. A glikolízis második fázisában a molekula oxidációja is megkezdődik: a gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenáz által katalizált lépésben 1,3-biszfoszfoglicerát keletkezését NAD^+ redukciója kíséri. Az 1,3-biszfoszfoglicerátban létrejött magas energiájú vegyes foszforsav-anhidridet a következő lépés szubsztrát szintű foszforilációra (ATP-termelés) használja. A keletkező (glukózonként két) NADH viszont az anaerób sejtben haszontalan, és a sejt kénytelen visszaoxidálni NAD^+ -dá, hogy a gliceraldehid-3-foszfát-dehidrogenáz tovább működhesse. A NADH visszaoxidálását a glikolízis által termelt két piruvát teszi lehetővé, melyek – a laktát dehidrogenáz segítségével – laktáttá redukálódnak. Anaerób sejtekben tehát a glikolízis összességében nem oxidatív, részleges bomlás. A folyamat végterméke a laktát, amely a glukózból elméletileg kinyerhető energia túlnyomó – de az anaerób sejt számára hozzáférhetetlen – részét még tartalmazza, ezért az anaerób glikolízis energiakinyerő hatásfoka nagyon alacsony (1. ábra).

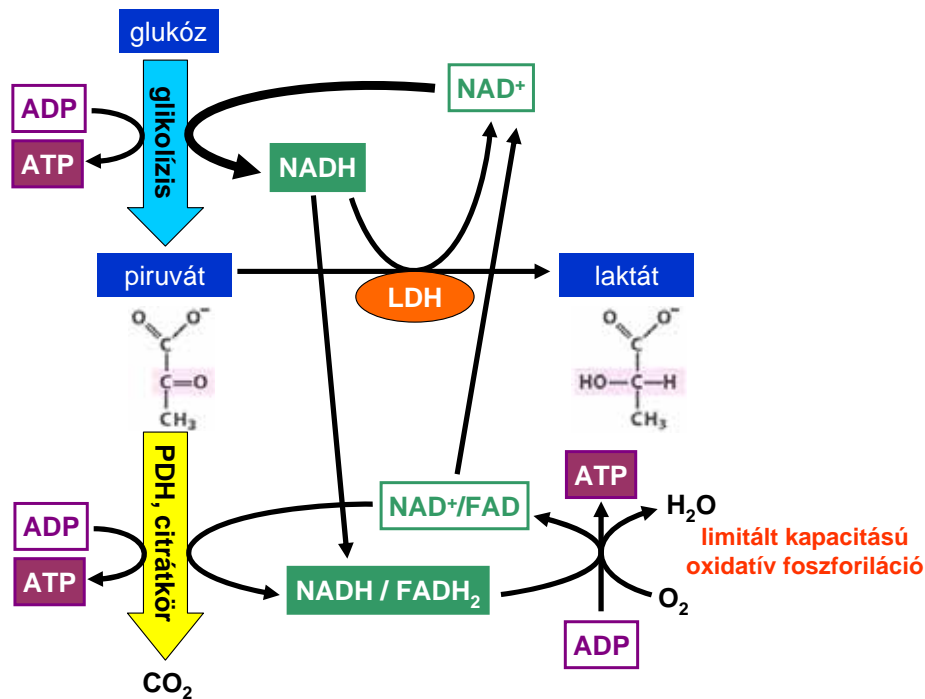


1. ábra. Anaerób glikolízis

Mivel a NAD^+/NADH redox rendszer legfontosabb feladata, hogy a katabolizmus során összegyűjtött elektronokat a légzési lánc 1-es komplexéhez szállítsa, és táplálja az oxidatív foszforilációt, nem meglepő, hogy a $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$ arány jelentős eltérést mutat aerób és anaerób sejtekben. Aerób körülmények között a NADH gyorsan fogy, így az arány alacsony, míg anaerób sejtekben NADH-túlkínálat van, és az arány magas.

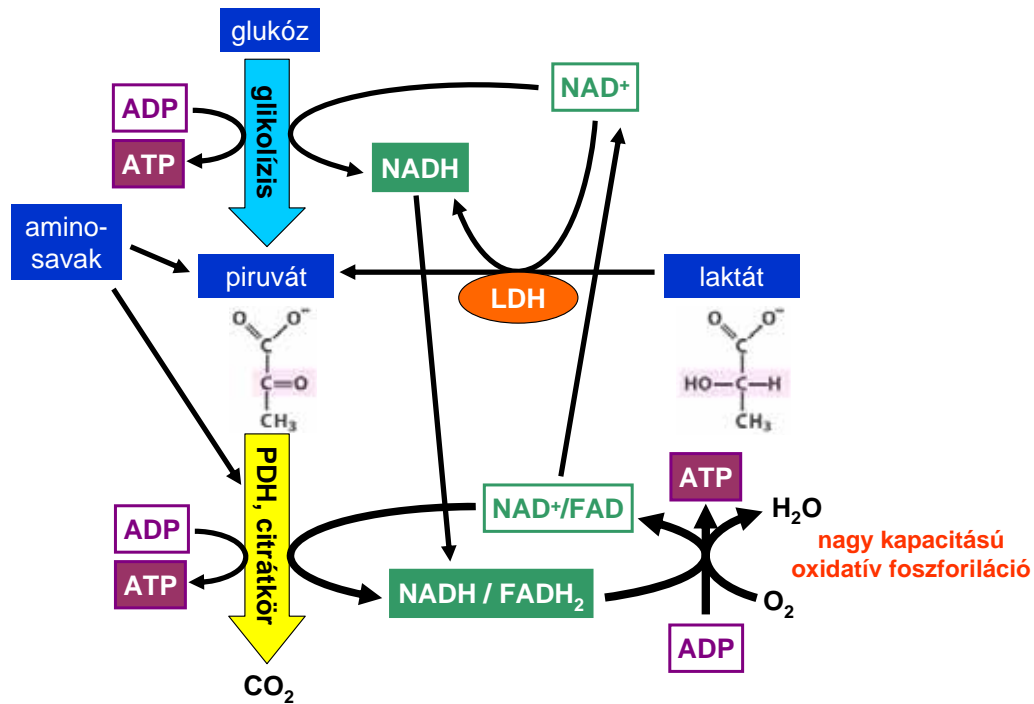
1.4. Aerób és anaerób anyagcseréjű sejtek

Bizonyos emberi sejtek (pl. májsejtek, vese kéregállomány sejtjei, idegsejtek) mindig aerób anyagcserét folytatnak. E sejtek citoplazmájában termelt NADH át tudja adni elektronjait a malát-aszpartát transzport rendszer vagy a glicerín-3-P-dehidrogenázok révén a légzési lánc komplexeinek, végül O_2 -nek. Ilyenkor a piruvát bejut a mitokondriumba és továbboxidálódik CO_2 -dá. Aerób sejtekben laktáttermelés csak akkor fordul elő, ha a glikolízis sebessége meghaladja az oxidatív metabolizmus (piruvát-dehidrogenáz, citrátkör, oxidatív foszforiláció) sebességét. A bőr fibroblasztjai, a vérlemezkék, a limfociták, az agyi gliasejtek (ld. még később) és a vese velőállománya anyagcseréjében például a glikolízis alapvető fontosságú. Ezek olyan foszfofruktokináz1 izoenzimet (PFK1-F) tartalmaznak, amely sokkal kevésbé szabályozott, mint a májban vagy az izomban található izoenzim (PFK1-L és PFK1-M). A PFK1-F izoenzim nem igényli allosztérikus aktivátorok jelenlétét és csak gyengén gátolható ATP-vel és citráttal. Ennek következtében a fent említett szövetek aerób körülmények között is tejsavat termelnek, mert az intenzív glikolízis során keletkezett piruvátot és NADH-t csak részben oxidálják tovább (2. ábra).

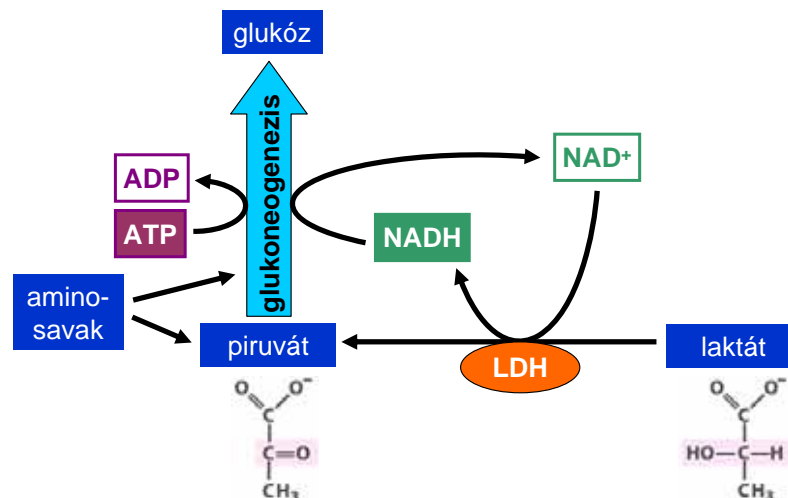


2. ábra. Laktáttermelés aerób sejtekben

A májban, a vörös izomrostokban és a vese kéregállományában a glikolízis szigorúan szabályozott folyamat. Ráadásul e szövetek sejtjei sok mitokondriummal, vagyis hatalmas oxidációs kapacitással rendelkeznek, így a glikolízis által termelt NADH-t mindig képesek újraoxidálni a légzési lánc közreműködésével. Normális körülmények között tehát e szövetekben nem termelődik laktát, sőt képesek a vérből felvett laktát oxidatív felhasználására. A vörös izomrostok a laktátot csak energiaforrásként hasznosítják (3. ábra), míg a máj és a vesekéreg akár glukózt is szintetizálhat belőle (glukoneogenezis, Cori-kör) (4. ábra). A laktátból tehát piruvát képződik, ami a mitokondriumban vagy acetyl-CoA-vá alakul (piruvát-dehidrogenáz; PDH) vagy oxálacetáttá (piruvát-karboxiláz; PC).



3. ábra. Laktátfelhasználás energiaforrásként aerób sejtekben
(pl. vörös izomrost, illetve máj vagy vesekéreg jóllakott állapotban)



4. ábra. Laktátfelhasználás glukóztermeléshez (aerób sejtekben)
(máj vagy vesekéreg éhezésben)

A szervezet bizonyos sejtjei/szövetei folyton anaerób módon kénytelenek működni. Klasszikus példa erre a vörösvértest. A mitokondriumaitól megfosztott vörösvértestek semmilyen érdeklődést nem mutatnak a rájuk bízott oxigén molekulák iránt, így eunuch háremőrökként gondoskodhatnak róluk, és megbízhatóan szállíthatják őket az oxigénre éhes aerób szövetekhez. Megemlítendő még a vese velőállománya, ahol

a megfelelő ozmotikus viszonyok fenntartása érdekében rossz a vérellátás, ezért az itt elhelyezkedő sejtek a tubulusokban áramló szűrletből veszik fel a tápanyagot, de innen kevés oxigénhez juthatnak. A velőállomány sejtjei tehát nem csak a glikolízis és oxidatív metabolizmus összehangolatlansága, hanem a relatív hipoxia miatt is laktáttermelők.

Különleges az **izomszövet** helyzete, mert ennek anyagcseréje nyugalomban, valamint kíméletes, enyhe izommunka során inkább aerób, míg bemelegítés nélkül végzett, megerőltető, intenzív aktivitás közben anaerób. A pihenő izomszövet alacsony energiaigényének kitermeléséhez kellő mennyiségű oxigén áramlik az ide futó erekben. Ha azonban hirtelen ugrásszerűen megnő az energiaigény (a kontrakció ATP-fogyasztása), azonnal kialakul a relatív hipoxia, és a sejteknek anaerób módon kell szembenézni a feladattal. Ilyenkor a gyors, de fáradékony *fehér izomrostok* működnek, amelyek éppen erre specializálódtak. E sejtek nem rendezkedtek be oxidatív energiahasznosításra; alig tartalmaznak mitokondriumot és mioglobint, ezért nagyon kevés bennük a színes fehérje (citokróom) – innen a nevük. Viszont nagy mennyiségű glikogént raktározhatnak, és magas szinten fejezik ki a glikogén-anyagcsere, illetve a glikolízis enzimeit, beleértve a laktát-dehidrogenázt is. A fehér izomrostokban a glikolízis által termelt NADH és piruvát nem használódhat fel oxidatív anyagcsere-utakon, ezért a piruvát laktáttá redukálódik, ami azután kijut a sejtől a vérbe. A laktát-dehidrogenáz tehát biztosítja a kofaktor- (NAD⁺-) ellátást e sejtek egyetlen ATP-termelő folyamata, a glikolízis számára (1. ábra). Ha az izommunka tovább tart, a szervezetnek ideje van alkalmazkodni, vagyis fokozódik a légzés és szívműködés, valamint az erek konstriktiója és dilatációja (a keringés „redisztribúciója”) átirányítja az oxigéndús vért a működő izomszövetekbe, az anyagcsere megint – a sokkal hatékonyabb – aerób mederbe terelődhet. Ilyen jellegű aktivitásra specializálódtak a lassú, de kitartó *vörös izomrostok*. Ezek rengeteg mitokondriumot tartalmaznak, ezért hatalmas oxidatív kapacitásuk van, és glukóz, zsírsavak, ketontestek, aminosavak, laktát felhasználásával szinte korlátlan ideig tartósan és egyenletesen termelik az ATP-t, de gyors kontrakcióra, illetve anaerób anyagcsere-re nem képesek.

Az **agyban** a laktát-anyagcsere egy sajátos sejt-sejt közötti kapcsolat részét képezi. A neuronok és gliasejtek metabolizmusa több ponton összekapcsolódik, így a gliasejtek különböző intermedierekkel táplálják az idegsejteket. Az aminosav-, illetve neurotransmitter-metabolizmus témaköréhez tartozik, hogy a glutamaterg neuronok által szekretált glutamátot a környező gliasejtek felveszik, glutaminná alakítják, és szekretálják. A szekretált glutamin egy része elszállítja az ammóniát az agyból, másik

részét a neuronok felveszik, és újrahasznosítják (pl. glutamáttermeléshez). Az viszont szorosan kapcsolódik e konzultációs anyag témájához, hogy a gliasejtek nagy kapacitással metabolizálják a glukózt, melyet – a glikolízis és oxidatív katabolizmus összehangolatlansága miatt – részben laktáttá alakítanak. A gliasejtek által szekretált laktátot a (nagyaffinitású MCT-t tartalmazó) neuronok felveszik, és energiaforrásként hasznosítják. Természetesen a neuronok is képesek a glukóz lebontására, és nem teljesen érthető, miért előnyös, ha „előbontott” formában is rendelkezésükre áll. Minden esetre megfigyelték, hogy az aktivált glutamáterg neuronok több laktátot fogyasztanak, és ezt a szomszédos gliasejtek fokozott laktáttermelése teszi lehetővé („lactate shuttle”).

2. Emelkedett laktátszinttel járó állapotok

A laktáttermelés és -fogyasztás egyensúlyának eltolódása (mindig az előbbi javára) a vér laktátkoncentrációjának emelkedéséhez vezet. A laktáttermelés fokozódása vagy a laktátfelhasználás csökkenése külön-külön is lehetséges, de a kettő gyakran egyszerre jelentkezik. A tejsavas acidózis életveszélyes állapot lehet a vér pH eltolódása, de különösen az azt előidéző anyagcsere zavar miatt.

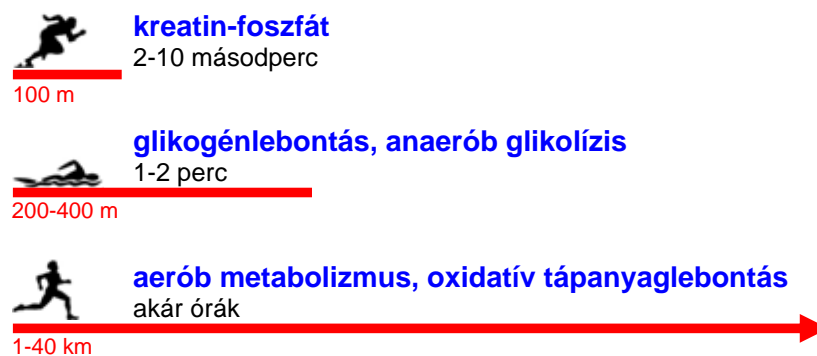
2.1. Fokozott laktáttermelés

A laktáttermelés felerősödhet egészséges emberben is, ha a fehér izomrostok jelentős tömegben aktiválódnak. Ez akkor fordul elő, ha hirtelen – bemelegítés nélkül – gyors, intenzív izommunkát végzünk. Tulajdonképpen ez az egyetlen olyan állapot, amely tejsavas acidózist okoz, de nem minősíthető kórosnak (fiziológias laktacidózis).

Amint az a korábbiakból kiderült, a vázizomzatot különböző izomrostok keveréke alkotja. Egyes izomrostok (gyors-fehér) a tejsavtermelő sejtek közé tartoznak, mert mitokondriumot alig tartalmaznak, és a hirtelen nagyon erőteljes izommunkában aktívak, amikor a vérkeringés még nem szállít elegendő O_2 -t az izomhoz, így anyagcseréjük anaerób: a tárolt glikogént glikogenzolízissal és glikolízissal keresztül laktáttá alakítják. A glikogén fermentálása glukóz-egységenként csak 3 ATP-t szolgáltat, de amíg az izom oxigénellátása nem fokozódik, addig jobb ATP-forrás nem áll rendelkezésére. Ezek az izomrostok persze hamar kifáradnak. Részben azért, mert a glikogén raktárukat percek alatt képesek kimeríteni, részben, mert a rengeteg tejsav felhalmozódik és gátolja mind a neuromuszkuláris ingerületátvitelt, mind az izomrost glikolízisét. A másik fajta izomrostok (lassú-vörös) ezzel szemben a laktátfelhasználók közé tartoznak, mert rengeteg mitokondriumot tartalmaznak, és enyhébb izommunkában vagy a vérkeringés

átrendezése után aktívak, amikor a vér elegendő O_2 -t szállít az izomhoz. Anyagcseréjük aerób: szabad zsírsavat, ketontesteket, glukózt és laktátot vesznek fel a vérből, és ezeket CO_2 -dá oxidálva jó hatékonysággal nyerik ki a felhasználható szabad energiát (ATP).

A megerőltető izommunkának azt a szakaszát, amikor főleg a fehér izomrostok működnek, két további szakaszra bonthatjuk. Az első néhány (2-10) másodpercben a sejtek kreatin-foszfát tartalma teszi lehetővé a kontrakciót a rohamosan fogyó ATP pufferolása révén. Ezután az idő közben aktiválódott glikogeno-glikolízis – edzettségtől és intenzitástól függően – egy-két percig képes kielégíteni a működő izom ATP-igényét. Mivel ilyenkor az izom rendkívüli sebességgel termeli a laktátot, ezt a szakaszt „laktikus fázis”-nak nevezzük (5. ábra). Ez az állapot nem nevezhető kórosnak, de orvosi-biokémiai szempontból kívánatosnak sem. Ilyenkor a vér tejsav koncentrációja magasabb lehet, mint akármilyen kóros állapotban. Atlétákban például rövid, de kimerítő edzés után 22 mM (!) tejsavszintet mértek.



5. ábra. Az izomműködés metabolikus fázisai

A vérben felgyülemlt tejsav a máj, a vesekéreg és a vörös izomrostok közreműködésével használódik el. Akár a mitokondriumban oxidálódik széndioxiddá és vízzé, akár glukózzá alakul (májban vagy vesében), amihez a zsírsavoxidáció szolgáltat ATP-t, mindenképpen fokozza az O_2 -fogyasztást. Ezért a rövid de megerőltető izommunka után még sokáig fokozott a légzés, és a jelenséget „oxigénadósság”-nak nevezik. Érdekes, hogy míg az ilyen megterhelésnek kitett atléták vérében csak 6-8 órás pihenés után áll vissza a normális tejsavszint, ha az edzést kíméletesebb kocogással folytatják, akkor a folyamat sokkal gyorsabb. A jelenség magyarázata, hogy pihenéskor a laktátfelhasználás szinte kizárólag a májra marad, a tovább tréningező sportolóknak viszont a vörös izomrostok jelentős mennyiségű laktátot fogyasztanak, és hozzájárulnak az oxigénadósság rendezéséhez.

Patológiás körülmények is kiválthatnak fokozott laktáttermelést; ilyenkor aerób sejtek/szövetek válnak anaeróbbá az oxigénellátás és/vagy -felhasználás zavarai miatt. Az oxigénellátás zavarait légzési, illetve keringési elégtelenség, valamint a vér oxigénszállító képességének csökkenése okozhatja. Ez utóbbi lehet pl. anémia (csökkent vörösvértest-képzés vagy hemolízis miatt), illetve szénmonoxid-mérgezés következménye. Az oxigén-felhasználás zavarát a légzési lánc mérgezései (pl. cianid, azid, szénmonoxid) vagy enzimdefektusai idézhetik elő. A légzési lánc komplexei (elsősorban az I. és IV. komplex) vagy a mitokondriális ATP-szintáz csökkent működését okozó mutációk ismertek a klinikumban. Mindegyik tejsavas acidózissal jár, és a klinikai képet az agykárosodás uralja.

2.2. Csökkent laktátfogyasztás

A máj a legfontosabb laktátfogyasztó szerv, sőt, a laktátfogyasztás tekinthető a máj egyik legfontosabb anyagcsere-funkciójának; így laktacidózis óhatatlanul kialakul olyan állapotokban, amikor a máj összes funkciójának ellátására képtelenné válik (heveny és idült májelégtelenség). Néha a máj anyagcseréje csak megváltozik, aminek következtében kevésbé vagy egyáltalán nem képes laktátot felhasználni. Ilyen állapotot idéznek elő a glukoneogenezist gátló mérgezések (pl. alkohol, egyes gyógyszerek), valamint a glukoneogenezis különböző enzimdefektusai (pl. a von Gierke betegség, vagyis a glukóz-6-foszfát hiánya), amelyeket az Orvosi Patobiokémia (szerk.: Mandl J. és Machovich R.) könyv szénhidrát-anyagcsere patobiokémiáját tárgyaló fejezete részletez. Ezek mellett a fruktóz metabolizmusa is hasonló zavart okoz a májsejtben.

A táplálékkal felvett fruktóz kisebb része felhasználható olyan sejtekben, amelyek hexokinázt tartalmaznak, és így a fruktózt egy lépésben fruktóz-6-foszfáttá, a glikolízis intermedierjévé alakítják. Többsége azonban a májsejtekben metabolizálódik, ahol trióz-foszfátok szintjén csatlakozik a glikolízishez, és piruvát-túltermelést idéz elő. Ez három fő okkal magyarázható:

- a) a fruktokináz enzim kapacitása lényegesen nagyobb, mint a glukokinázé
- b) a fruktóz lebontása kikerüli a glikolízis legfőbb szabályozott lépését (PFK1-et)
- c) a keletkező fruktóz-1-P és fruktóz-1,6-bisz-P (ld. fruktóz-anyagcsere) aktiválja a piruvát-kinázt.

A piruvát-túltermelés akadályozza a laktát felhasználását a májsejtekben. Ha önmagában nem is idéz elő súlyos laktacidózist, fruktóz (és persze szaharóz) orális

bevitele kerülendő, fruktóz parenterális adása pedig tilos minden olyan állapotban, amikor a tejsavas acidózis veszélye fennáll.

Megemlítendő, hogy fruktóz-intoleranciában (aldoláz B defektusa) fruktózt/szaharózt tartalmazó étel fogyasztása a hipoglikémia (és egyéb eltérések) mellett tejsavas acidózist is kivált, amely leginkább a májsejtek működésképtelenségével magyarázható. Ilyenkor ugyanis a májsejtek által felvett fruktóz ATP felhasználásával fruktóz-1-foszfáttá alakul, és a folyamat (a soron következő enzim hiánya miatt) ezen a ponton elakad, és kialakul a foszfátcsapda. A súlyos ATP- és foszfáthiány a glukoneogenezist (ATP-igényes) és a piruvátlebontást (a foszfátigényes oxidatív foszforilációhoz kapcsolt folyamat) egyaránt megbénítja. A máj tehát nem képes ellátni alapvető – glukóztermelő és laktátelimináló – funkcióit.

2.3. A laktátmetabolizmus összetett zavarai

A laktáttermelés fokozásának és a laktátfogyasztás hátráltatásának együttes előidézésével váltanak ki laktacidózist azok a veleszületett vagy szerzett anyagcsere zavarok, amelyek a két legfontosabb piruvátfogyasztó enzim (a piruvát-dehidrogenáz komplex, és a piruvát-karboxiláz) egyikének működését akadályozzák. Ilyenkor valójában a laktátfogyasztó sejtek laktáttermelővé válnak.

A piruvát aerób anyagcseréjében kulcsszerepet játszó PDH és PC enzimek működését akadályozhatja – és így laktacidózishoz vezethet – az enzimfehérjékben található prosztetikus csoportokat szolgáltató vitaminok hiánya is. A PDH komplex csökkent aktivitását okozhatja a tiamin (B₁ vitamin) hiánya, a PC aktivitása pedig biotinfüggő. Mindkét vitamin hiánya elsősorban a felszívódás – gyakran alkoholizmus által okozott – zavarai, esetleg helytelen parenterális táplálás következtében szokott kialakulni. A tiaminhiányt a vörösvértestek transzketoláz aktivitásának mérésével lehet diagnosztizálni.

Eszméletlen és/vagy hipoglikémiás betegek gyakran kapnak intravénás glukózkezelést. A komplikációk megelőzésére, a fentiek értelmében ilyenkor tiamint is kell adni, mert ha a beteg tiaminhiányos állapotban van, akkor a glukóz adása akár halálos laktát acidózist okozhat. Különösen nagy ennek a veszélye éhező vagy alkoholistá beteg esetén.

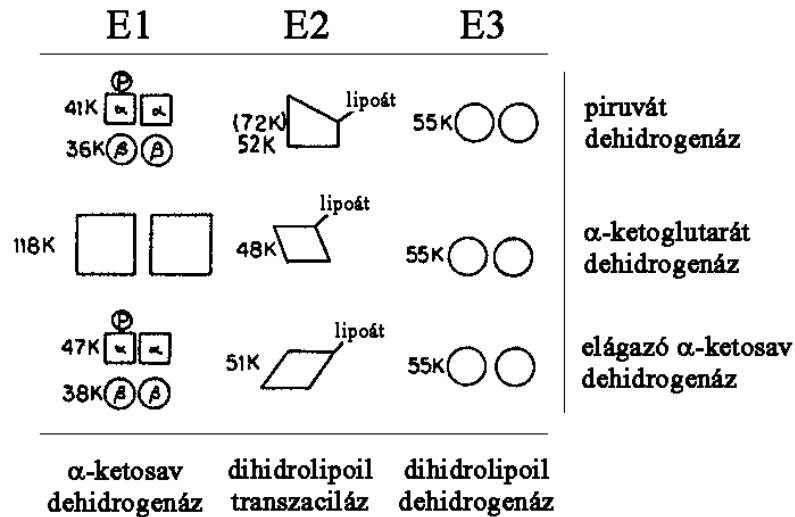
A PDH, illetve PC enzimek – következőkben tárgyalandó – veleszületett defektusai esetén is gyakran alkalmaznak nagy dózisu tiamin- és/vagy biotinkezelést, amely néha eredményesnek bizonyul. Ezzel megelőzhető, hogy a genetikai hibát

vitaminhiány súlyosbítja; illetve elérhető hogy a csökkent képességű enzimfehérje elérje a tőle telhető legnagyobb aktivitást. Feltételezik azt is, hogy egyes mutációk által előidézett konformációzavarokat vagy szerkezeti instabilitásokat a nagy koncentrációban jelen lévő kofaktor/prosztetikus csoport részben korrigálhat.

2.3.1. A piruvát-dehidrogenáz komplex elégtelen működése

A PDH működésének veleszületett vagy szerzett elégtelensége akadályozza a piruvát aerób felhasználását a sejtekben, így lehetetlenné teszi a vérből felvett laktát felhasználását, sőt a sejtben keletkező piruvát egy részét is laktáttermelés irányába kényszeríti. Az előző fejezetben említett tiaminhiány mellett PDH-elégtelenséget okozhat az acetyl- vagy egyéb acil-KoA-k felszaporodása. Ezek ugyanis a komplexre gátló hatásúak (az acetyl-KoA, illetve a hosszú láncú zsíracil-KoA általi allosztérikus gátlás a PDH normál szabályozásának része). Acetyl/acil-KoA-k felszaporodását előidézheti a fokozott zsírsavoxidáció, de kiválthatja valamilyen acil-KoA szubsztráttal működő enzim (pl. a zsírsavoxidáció enzimeit vagy a metil-malonil-KoA-mutáz) defektusa is. A következő fejezetben tárgyalt piruvát-karboxiláz-elégtelenség szintén az acetyl-KoA felhalmozódása révén akadályozza a PDH működését. Ezekben az esetekben tehát a PDH-elégtelenség egy önálló anyagcserezavar másodlagos velejárója.

Az újszülöttkori (veleszületett) tejsavas acidózis leggyakoribb oka a PDH elsődleges defektusa, vagyis mutáció a komplex valamelyik enzimét kódoló génben, amely az adott enzim működészavarát, esetleg teljes hiányát okozza. A PDH komplex E1 (piruvát-dehidrogenáz) és E2 (dihidrolipoil-transzacetiláz) komponense specifikus, csak itt fordul elő, ezért ezek zavara csak a PDH komplexet érinti. Ugyanilyen szelektív PDH-deficienciát okoz a komplexet aktiváló PDH-foszfátáz hiánya. Az E3 komponens (dihidrolipoil-dehidrogenáz) azonban más enzimkomplexekben is megtalálható. A citrátkör α -ketoglutarát-dehidrogenáz komplexe és az elágazó láncú aminosavak lebontásában szereplő elágazó láncú α -ketosav-dehidrogenáz komplex a PDH-hoz hasonló szerkezetű, és a három komplex E3 alegysége azonos gén terméke (6. ábra). Az E3 defektusa tehát több ponton is akadályozza a metabolizmust, így nem csak tejsav, hanem α -ketoglutársav és elágazó láncú α -ketosavak is felhalmozódnak a vérben.



6. ábra. Hasonló szerkezetű α -ketosav-dehidrogenáz komplexek a mitokondriumban

A betegség klinikai képe és a laktát acidózis súlyossága attól függ, mennyi PDH aktivitás maradt. Legsúlyosabb esetben a tejsavszint nagyon magas, és a betegség agykárosodás következtében újszülött- vagy csecsemőkorban halált okoz. A legenyhébb esetben viszont csak szénhidrátterhelés vált ki tejsavas acidózist és ataxiás epizódokat, az agykárosodás pedig csak lassan alakul ki.

2.3.2. A piruvát-karboxiláz elégtelen működése

A glukoneogenezist érintő enzimdefektusok hipoglikémia mellett tejsavas acidózist is okoznak. Ilyen a foszfoenolpiruvát-karboxikináz (PEPCK) vagy a fruktóz-1,6-biszfoszfátáz hiánya, valamint a von Gierke kór néven ismert glukóz-6-foszfátáz-defektus; a leggyakoribb és legsúlyosabb glukoneogenezist érintő veleszületett enzimhiányos állapot mégis a piruvát-karboxiláz hiánya. A PC nem csupán a piruvátból kiinduló glukoneogenezis első lépése, hanem egyben (elsősorban) a citrátkör legfontosabb anaplerotikus reakciója is, így ennek elégtelen működése a piruvát metabolizmusát nem csak a glukóz szintézise, hanem a lebontás irányába is megakadályozza. A PC metabolikus kapcsolatai:

- glukoneogenezis (első lépése)
- citrátkör (anaplerózis)
- aerób glukózlebontás (acetyl-KoA belépése a citrátkörbe oxálacetátot igényel; a felhalmozódó acetyl-KoA gátolja a PDH-t)
- zsírsavak β -oxidációja (acetyl-KoA belépése a citrátkörbe oxálacetátot igényel)

- zsírsav- és koleszterinszintézis (acetyl-KoA transzportja a citoszólba oxálacetátot igényel)
- ketontesttermelés (acetyl-KoA felhalmozódása a májsejt mitokondriumában)
- urea ciklus (az aszpartát oxálacetátból keletkezik)
- neurotranszmitterek szintézise (piruvát → oxálacetát →→ α-ketoglutarát → glutamát → GABA; acetyl-kolin szintéziséhez az acetyl-KoA transzportja a citoszólba oxálacetátot igényel)

A súlyosan PC-deficiens gyermekeknek a tejsavas acidózis mellett, az urea ciklus zavara miatt, rendszerint hiperammonémiájuk is van, ami tovább súlyosbítja a központi idegrendszeri károsodásokat. Ráadásul jellegzetes demielinizáció (az axonok körüli mielinhüvely hiánya) figyelhető meg az agyban. Ennek oka, hogy a PC-deficiens glia sejtek nem képesek zsírsavakat szintetizálni, az agy pedig nem tudja a membránlipidek előállításához szükséges zsírsavakat felvenni a vérből (a vér-agy gát miatt).

Említettük, hogy a – biotin proszotikus csoporttal rendelkező – PC csökkent aktivitását biotinhoány is kiválthatja. A karboxiláz enzimek intracelluláris lebontásakor a biotin lizinhez kötve marad (biocitin). A biocitint a biotidináz enzim hasítja lizinre és biotinra az amidkötés hidrolízisével, így biztosítva a biotin újrahasznosítását. Biotidináz hiányában ugrásszerűen megnő a biotinszükséglet, és ezt a táplálkozás már nem fedezi, ami a karboxiláz enzimek (köztük a PC) működését gátolja, így tejsavas acidózishoz, neurológiai és bőrelváltozásokhoz vezet. Mivel ilyenkor nem csak a PC, hanem szinte minden karboxiláz enzim elégtelenül működik, a betegséget az angol szakirodalom „Multiple Carboxylase Deficiency” (MCD) néven is említi. Az állapot eredményesen kezelhető nagy dózisú biotin folyamatos szedésével.