

A katalázkutatás kétszáz éve, 1818–2018

Góth László dr.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Orvosi Laboratóriumi és Képző Diagnosticszék, Debrecen

L. J. Thénard és J. L. Gay-Lussac francia tudósok 1818-ban fedezték fel a hidrogén-peroxidot. Thénard megfigyelte, hogy a növényi és állati szövetek a hidrogén-peroxidot bontják. O. Loew 1900-ban kataláznak (catalase) nevezte azt az anyagot, amelynek tulajdonítható a hidrogén-peroxid bontása oxigénné és vízzé. A korai kutatások a kataláznak diagnosztikai és tumormarkeri (toxohormon) jelentőséget tulajdonítottak. Az acatalasaemiának mint örökletes katalázhiánynak 3 típusa (japán, svájci és magyar) vált ismertté. A katalázzal foglalkozó legújabb közlemények főbb területei az oxigénből képződő szabad gyökök hatásainak vizsgálata, valamint az acatalasaemia és a diabetes kapcsolata. *Orv Hetil.* 2018; 159(24): 959–964.

Kulcsszavak: kataláz, hidrogén-peroxid, szabad gyökök, acatalasaemia, meghatározás

Bicentennial of catalase research, 1818–2018

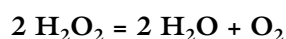
L. J. Thénard and J. L. Gay-Lussac discovered hydrogen peroxide in 1818. Later, Thénard noticed that animal and plant tissues decompose hydrogen peroxide. The substance which is responsible for this reaction was named as catalase by O. Loew in 1900. The catalase enzyme was regarded as a diagnostic and a tumour marker in the late years of the 19th century and in the early years of the 20th century. Acatalsaemia, an inherited deficiency of enzyme catalase, was studied in Japan, Switzerland and Hungary. The recent findings on catalase are focusing on the effects of reactive oxygen species and on the association of acatalasemia and diabetes mellitus.

Keywords: catalase, hydrogen peroxide, free radicals, acatalasemia, measurements

Góth L. [Bicentennial of catalase research, 1818–2018]. *Orv Hetil.* 2018; 159(24): 959–964.

(Beérkezett: 2018. február 18.; elfogadva: 2018. március 11.)

Kevés biomolekula kutatása büszkélkedhet 200 éves múlttal. Ezen kevesek közül az egyik a kataláz enzim. A kataláz enzim (EC1.11.1.6, szubsztrátja a H_2O_2) a hidrogén-peroxid bontását katalizálja. A reakció eredményeként víz és oxigén keletkezik.



A kezdet

Thénard francia kémikus és *Gay-Lussac* francia fizikus, vegyész 1818-ban fedezték fel a hidrogén-peroxidot. A két kísérletező megfigyelte: ha a bárium-peroxidot hideg, hígított kénsavval reagáltatták, akkor buborékos víz („oxygenated water”) keletkezett. Ez a termék a labilis hidrogén-peroxid, amely spontán is bomlik oxigénbuborék képződése közben [1]. *Thénard* a hidrogén-peroxid-

dal kísérletezve azt találta, hogy a növényi és állati szövetek a hidrogén-peroxidot bontják, miközben gáz (oxigén)-buborékok képződnek [2]. Később vált ismertté, hogy a fenti szövetekben található kataláz enzim felelős a hidrogén-peroxid bontásáért. Ennek a katalizátor-nak, az új enzimnek, *Loew* a „catalase” (kataláz) nevet javasolta, a katalitikus hatásának tulajdoníthatóan [3, 4]. A *Loew* által 1900-ban javasolt „catalase” név már 1901-ben szerepel egy *Science*-közleményben [5]. *Loevenhart* és *Kastle* 1903-ban bizonyították, hogy a hidrogén-peroxid kataláz által történő bontásakor nem atomos, hanem molekuláris (O_2) oxigén keletkezik [6].

A kataláz által történő hidrogén-peroxid-bontási reakció sebessége mintegy millió (10^6)-szorosa a Fe^{2+} -ionok által történő reakció sebességének. A kataláz H_2O_2 szubsztrátjának meghatározására titrimetriás módszereket alkalmaztak már a XIX. század végén és a XX. század

első éveiben. A reakcióban keletkező oxigén térfogatának mérésére az előzőhöz hasonlóan nagyszámú, ismert volumetriás módszer állt rendelkezésre. Az egyszerű szubsztrát, a nagy reakciósebesség, a termék, illetve szubsztrát meghatározásának analitikai módszerei kínáltak az enzim széles körű vizsgálatának lehetőségeit.

A korai diagnosztikai próbálkozások [7]

A hidrogén-peroxid bontását oxigén keletkezése közben különböző vizsgálati mintáknál több szerző is tapasztalta, és ezt akár diagnosztikai jelként is tekinthették. *Schönbein* ezt a jelenséget a vérnél 1863-ban [8], *Bergergrun* pedig a vörösvértesteknél figyelte meg 1888-ban [9]. *Gottstein* 1893-ban vizsgálta a vér-katalázaktivitást anaemia, diabetes, nephritis esetén, bár vizsgálatai jelentős különbséget nem mutattak ezekben a megbetegedésekben [10]. *Jolles és Oppenheim* 1905-ben 100 egyén vizsgálata alapján már „referenciaértékeket” határozott meg [11].

Gottstein a baktériumoknál elsőként 1893-ban írta le a hidrogén-peroxid bontóképeséget [10]. *Beijernick* vizsgálta baktériumoknál, hogy bontják-e a hidrogén-peroxidot. Ez a teszt katalázpróba néven ma is használatos, a katalázpozitív és a kataláznegatív baktériumok elkülönítésére. A katalázpróba azon alapul, hogy egyes baktériumok felszínén a humán szervezet által a baktériumok elpusztítására termelt hidrogén-peroxid elleni védekezés céljából kataláz enzim található. Ezt a katalázt detektáljuk a hozzáadott hidrogén-peroxid segítségével [12].

Dalmady és Torday [13] révén magyar kutatók is találhatók a korai katalázvizsgálók között. Ők 1907-ben úgy vélték, hogy a vérkataláz azokban a betegségekben csökken, amelyek súlyos anaemiával társulnak. Ezen logikus megfigyelést később sokan megerősítették.

Winternitz és mtsai 1911-ben jelentették meg az első, részletes „normál-” értéket is magában foglaló és az ehhez történő viszonyítást alkalmazó közleményüket. A szerzők a vérkataláz vizsgálatának diagnosztikai szerepet tulajdonítottak fertőző betegségekben, sárgaságban, vese- és szívelégtelenségben, terhességi anaemiában és egyes hematológiai megbetegedésekben [14].

Winternitz és Meloy 1908-ban kadáveres mintákból a szövetek katalázaktivitásait vizsgálta különböző megbetegedésekben (vesegyulladás, tüdőgyulladás, tuberkulózis, diabetes) [15].

A kataláz és a tumorok

A májszövet csökkent katalázaktivitásáról tumoros megbetegedésekben *Winternitz* (1908) és *Blumenthal* (1909) a 20. század első évtizedében már beszámoltak, amit azután *Rosenthal* (1921) megerősített [15–17].

Greenstein és mtsai több enzim aktivitásának változását vizsgálták tumoros és nem tumoros állatoknál. A szerzők azt találták, hogy a tumoros patkány májszövetében csökkent a katalázaktivitás [18]. Ezt az eredményt to-

vábbi vizsgálataik követték, de ezek már kizárólagosan a kataláz enzimmel történtek. Patkányoknál és egereknél a szerzők megfigyelték a máj-katalázaktivitás spontán emelkedését a tumor eltávolítása után. A tumorextraktum *in vitro* azonban nem csökkentette a máj katalázaktivitását [19–21].

Greenstein kutatási eredményeit ismerve *Nakahara és Fukuoka* vizsgálták a tumoros máj katalázaktivitásának csökkenési mechanizmusát. A japán kutatók kísérleti eredményeik alapján azt találták, hogy a tumoros máj termel egy „hormonszerű” toxikus anyagot, amely felelős a kataláz csökkenéséért. Ebből kiindulva ezt az anyagot elnevezték toxohormonnak. A toxohormon hőstabil, vízdoldékony, alkohollal kicsapható anyag, amelyet a tumoros máj termel, és a máj-katalázaktivitást csak *in vivo* képes csökkenteni [22].

Az 1940-es és az 1950-es évtized tumorkutatásai főként a katalázcsökkenés jelenségére koncentráálódtak. Két országból származott a legtöbb kísérleti eredmény, az egyik az Amerikai Egyesült Államok (USA), míg a másik Japán volt. Ezen eredmények közül újként említhető, hogy ha a tumoros szövetet, illetve annak összetevőit injektálták kísérleti állatokba (egér, patkány), akkor detektálható volt a máj-katalázkoncentráció csökkenése.

Kampschmidt összefoglaló közleményében viszont kétségét fejezte ki a toxohormonnal kapcsolatban. Az ugyan elfogadott, hogy az állatokba bejuttatott tumoros szövet vagy annak összetevői csökkentik a májban a katalázt, de az nem bizonyított, hogy a toxohormon a tumor terméke [23].

Miyazaki és mtsai később feltételezték, hogy a sejtmag hiszton- és nemhiszton-fehérjei között lehetne keresni a katalázcsökkenésért felelős anyagot [24].

A tumoros katalázcsökkenés jelensége *Uenoyama és Ono* 1973-as közleménye alapján a következőként magyarázható. A szerzők a tumoros szövetből izoláltak egy faktort (F_{act}), amely a tumoros szövetben kisebb aktivitású, mint a nem tumoros szövetben. Egy másik faktort is izoláltak (F_{inh}), amelynek aktivitása viszont a tumoros szövetben a nagyobb. Ezek a faktorok nem inaktíválják egymást, hanem inkább versengenek. Ezek alapján mondható, hogy a tumoros szövetben az F_{inh} inhibíciós faktor nagyobb aktivitása miatt csökken a katalázszintézis [25]. Ez a szabályozás (epigenetika) napjaink egyik fő genetikai kutatási irányzata.

A két szerző az előbbihez csatlakozó közleményben a következő mechanizmust feltételezi. Az inhibíciós faktor (F_{inh}) a katalázt szintetizáló poliriboszómákhoz kötődve csökkenti az enzim fehérjéjének szintézisét. Az aktiváló faktor (F_{act}) megszünteti a poliriboszóma és az inhibíciós faktor közötti kapcsolatot, kötődik a poliriboszómához, és indítja a kataláz fehérjeszintézisét [26].

A legújabb ismeretek szerint számos transzkripció faktor és mechanizmus szabályozza a katalázexpressziót és a tumorokban ennek a megváltozását. A transzkripció faktorok közül említendő a proteinkináz-B (Akt/PKB), a FoxO3 (forkhead box protein, FOX transzkripció

ciós faktor-család), a NF-Y (nukleáris faktor-Y), a PI3K (foszfoinozítid-3-kináz), a PPAR γ (peroxiszómoproliferátort aktiváló receptor- γ) és a Sp1 (specificity protein-1, cinkujjas transzkripció faktorok családja) [27].

Az acatalasaemia

Az acatalasaemia a kataláz enzim veleszületett hiányának homozigóta formája. Ez a veleszületett enzimhiányoknak is az egyik első leírása, amely a japán *Takahara Shigoko* nevéhez fűződik [28, 29]. *Takahara* szájszészprofesszor 1946. december 25-én egy 11 éves kislányt kezelt láz, fogínygyulladás, szájüregi gangréna és a jobb oldali nasalis üregben levő tumor miatt. A tumor eltávolítása után a professzor a vérző műtéti helyet az akkor (ma is) szokásos módon, hidrogén-peroxid oldattal akarta fertőtleníteni. A hidrogén-peroxid hatására azonban nem indult meg az oxigénbuborék-képződés, és a vér barnásfeketére változott. *Takahara* először azt gondolta, hogy tévedésből ezüst-nitrátot használt, és ezért megismételte az öblítést frissen készített hidrogén-peroxid oldattal. Az eredmény ugyanaz lett. Ekkor azt gondolta, hogy a kislány véréből hiányozhat a kataláz enzim, amely elbontaná a hidrogén-peroxidot. A jelenségről feltételezte, hogy örökletes, ezért a kislány családjánál is vizsgálta a tüneteket, és mérte a vér-katalázaktivitásokat. A kislány édesanyja szerint a hat gyermeke közül még kettőnél (egy fiú és egy leány) hasonló tünetek (szájüregi gangréna) tapasztalhatók. Az enzim hiánya ezeknél a gyermekeknél és további három családtagnál is detektálható volt. Később *Takahara* még további két családnál is észlelte a jelenséget. A három családban 9 acatalasaemiás (feltehetően homozigóta mutáns) és 45 hypocatalasaemiás (feltehetően heterozigóta mutáns, 76,6% aktivitással) egyénről számolt be, és referenciaként 20 kontrollegyén vér-katalázaktivitásához történt a hasonlítás. A katalázhiány több generációnál nyomon követhető, és a három acatalasaemiás családban gyakori volt, hogy a szülők első- vagy másodfokú unokatestvérek voltak.

A *Takahara*-tünet

Az orális gangréna, a veleszületett katalázhiány klinikai tünete „*Takahara disease*” néven vált ismertté az irodalomban. A japán acatalasaemiás egyéneknél tapasztalt szájüregi gangréna, fogínygyulladás, foghiány *Takahara* szerint a szájban a *haemolyticus Staphylococcusok* és *Pneumococcusok* által termelt hidrogén-peroxid oxidatív szövetkárosító hatásának tulajdonítható. A jelenség az 1950-es évek közepétől csak szórványosan és később már egyáltalán nem volt detektálható a japán acatalasaemiásoknál. Japánban az 1948–1950-es években a szegényes táplálkozási viszonyok és az alapvető szájhygiéna hiánya lehetett az okozója az orális gangrénának [30].

Acatalasaemia és a diabetes mellitus

Az acatalasaemiát több éven át tünetmentes enzimhiánynak tulajdonították [31]. A századfordulón megjelent *Lancet*-közlemény vetette fel a diabeteszsel való kapcsolatot. A veleszületett katalázhiányos egyéneknél fokozottan fordul elő a diabetes mellitus, különösen annak 2-es típusa. Későbbi kutatások ezt megerősítették, azzal kiegészítve, hogy az acatalasaemiásoknál korábban manifesztálódik ($43,1 \pm 10,9$ versus $56,3 \pm 11,2$ év) a 2-es típusú diabetes; ez főként a nőket (nő: 19, férfi: 9) érinti, valamint gyakoribb a 2-es típus, mint az 1-es típus (2-es típus 20 versus 1-es típus 1). Feltételezhető, hogy a katalázhiány miatt megnő a hidrogén-peroxid-koncentráció, és az életen át tartó hidrogén-peroxid kimerítheti a pancreas oxidációra érzékeny béta-sejtjeit [32–34].

Acatalasaemia a világ különböző országaiban

Az irodalomban 2017-ig 125 acatalasaemiás egyénről számoltak be, akik 61 acatalasaemiás családban a világ 12 országában található. A földrészek országaiban detektált veleszületett katalázhiány és a detektálás éve a következő. Ázsia: Japán: 1948, Korea: 1968; Afrika; Közel-Kelet: Irán: 1984; Amerika: USA: 1963, Mexikó: 1974, Peru: 1977, Kanada: 1995. Európa: Svájc: 1961, Izrael: 1963, Németország: 1977, Ausztria: 1988, Magyarország: 1992.

Az acatalasaemia gyakorisága 0,08/1000 Japánban, 0,04/1000 Svájcban és 0,05/1000 Magyarországon, a heterozigóta gyakoriság Magyarországon 2,3/1000. Az acatalasaemiások többségét (91) Japánban detektálták, míg kevesebbet Svájcban (11) és Magyarországon (2). Az acatalasaemia három típusa ismert, ezek a japán, a svájci és a magyarországi típus. A katalázhiányért felelős DNS-mutáció csak 17 homozigótánál (Japán: 2 család, Svájc, Észak-Amerika, Ausztria, Magyarország: 1-1 család) és 65 heterozigótánál ismert. Magyarországon 12 olyan DNS-mutációt találtak, amely felelős a veleszületett katalázhiányért [33, 35, 36].

A kataláz szerepe a szabad gyökök folyamatokban

A szabad gyökök (free radicals), illetve azok fragmentjei párosítatlan spinű elektronokat tartalmaznak. Ezek az elektronok nagyon gyorsan igyekeznek a kisebb energiaszintű párosított spinű elektron állapotába kerülni, aminek tulajdoníthatóan fokozott a reakciókészségük.

A humán szervezetben főként az oxigénből és a nitrogénből képződő szabad gyökök játszanak szerepet. A ROS (reactive oxygen species) az oxigénből képződött szabad gyökök és ezek termékeinek összefoglaló elnevezése. A szabad gyökök kutatásának kezdete *McCord* és *Fridovich* közleménye megjelenésének (1969) évére datálható [37, 38].

Az oxigénből képződött szuperoxid aniont a szuperoxid-dizmutáz enzim konvertálja hidrogén-peroxiddá. A hidrogén-peroxid nem gyök, de fémionok jelenlétében a nagyon agresszív hidroxilgyök képződését generálhatja a *Fenton*- és *Haber-Weiss*-reakciókban. A hidrogén-peroxid kis koncentrációban fiziológiás, mivel több jelátviteli folyamatban játszik szerepet [39–42].

A H₂O₂ nagy koncentrációja viszont toxikus hatású a fehérjékre, DNS-re, lipidekre, és számos patológiás folyamatban is szerepet játszik. A szervezet több védekezőmechanizmussal (antioxidánsok és enzimek) rendelkezik a szabad gyökök károsító hatásának leküzdésére. A védekezőmechanizmus enzimei között meg kell említeni a hidrogén-peroxid-metabolizmust szabályozó katalázt [43].

Kataláz kutatások a XXI. században

Napjaink nemzetközi kataláz kutatásaiba bepillantást nyerhetünk a meghatározási módszerek nemzetközi idézettsége és az acatalasaemia genetikája elemzésének segítségével.

A kataláz meghatározási módszerek idézettsége

A kataláz enzim aktivitásának meghatározására a nemzetközi irodalom szerint a leggyakrabban az alábbi négy módszert alkalmazták. Ezek a módszerek, zárójelben az összes idézettségük (2017. 12. 31-ig) a Google Scholar szerint (<http://scholar.google.com/gothlaszlo/sajat>) a következők.

1. *Beers RF, Sizer IW.* A spectrophotometric method for measuring breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J Biol Chem.* 1952; 195: 133–140. (5649)

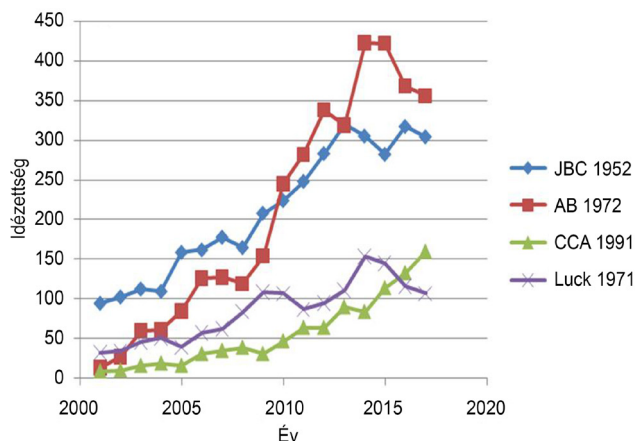
2. *Simha AK.* Colorimetric assay of catalase. *Anal Biochem.* 1972; 47: 389–394. (3636)

3. *Luck H.* Catalase. In: Bergmeyer HU. (ed.) *Methods of enzymatic analysis.* Academic Press, New York, NY, 1971; pp. 885–893. (2144)

4. *Góth L.* A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clin Chim Acta* 1991; 196: 143–151. (1001)

A meghatározási módszerekről készült ugyan az összeállítás, de feltehetően ezek az idézettségek főként a katalázvizsgálatok számát tükrözik. Az 1. ábra mutatja, hogy 2000-től 2015-ig növekedett mind a 4 meghatározás idézettsége.

2015-től csak a 4. módszer idézettségének növekedése töretlen, és amelynek az idézettsége 2017 decemberében a 1001 (Google Scholar), 882 (ResearchGate) és 767 (Scopus) (www.scopus.com/gothlaszlo/universityofdebrecen és www.researchgate.net). A kataláz meghatározási módszert leggyakrabban Kínában (268×), Törökországban (154×) és Indiában (51×) alkalmazták. Az összeállítás Magyarországról 11 közleményt sorolt fel, amelyből 9 önidézettség és 2 további hazai szerzők közleménye. A cikkek között a legtöbb (98%) a közlemény



1. ábra | A leggyakoribb kataláz meghatározási módszerek idézettsége 2000-től 2018-ig

(745), és a katalázaktivitás meghatározását a következő tudományágakban alkalmazták: Biokémia-Genetika-Molekuláris biológia (272), Medicina (249), Agrár- és Biológiai tudomány (205), Környezetvédelem (128), valamint Farmakológia-Toxicológia-Gyógyszerészet (123).

1. táblázat | Magyarországi acatalasaemiás mutációk és betegségek

| Típus | Mutáció helye | Mutáció típusa | Katalázfehérje | Betegség (n) |
|-------|---------------|----------------|----------------|--|
| A | 2. exon | c.138_139insGA | p.Val134X | 2-es típusú diabetes (6) |
| B | 2. exon | c.79_80insG | p.Thr71X | Skizofrénia (2) |
| C | 7. intron | IVS7+5C>T | | 1-es típusú diabetes (1) 2-es típusú diabetes (1) |
| D | 9. exon | c.1060G>A | p.Arg354His | 2-es típusú diabetes (1) |
| E | 9. exon | c.113C>T | p.Arg365Cys | Vitiligo (2) |
| F1 | 2. exon | c.161T>A | p.Asp54Glu | 2-es típusú diabetes (2) |
| F2 | 2. exon | c.201G>C | p.Glu68Asp | 2-es típusú diabetes (3) |
| G1 | 2. exon | c.106_107insC | p.Glu71X | 2-es típusú diabetes (2) Kissejtes anaemia (2) |
| H1 | 4. exon | c.379C>T | p.Arg127Tyr | Gestációs diabetes (1) Kissejtes anaemia (1) |
| H2 | 4. exon | c.390T>C | p.Arg130Leu | 2-es típusú diabetes (2) |
| H3 | 4. exon | c.431A>T | p.Asp43Val | 2-es típusú diabetes (2) |

A veleszületett katalázhiány genetikája Magyarországon

Magyarországon a veleszületett katalázhiányos egyének-nél 11 fajta DNS-mutációt azonosítottunk. Ezen betegek közül 19 betegnek 2-es típusú és 1 betegnek 1-es típusú diabetes mellitusa volt. A 6 további katalázhiányos beteg közül 3-nál kissejtes anaemia, 2-nél vitiligo és 2-nél skizofrénia volt a betegség (1. táblázat).

Ezek a vizsgálati eredmények arra engednek következtetni, hogy a fenti megbetegedések patomechanizmusában a veleszületett katalázhiány, -csökkenés miatt megnövekedett hidrogén-peroxid-koncentráció hosszú időn át kifejtett krónikus és toxikus hatása játszhat szerepet. A katalázgén mutációjának típusa nem tűnik meghatározónak, mivel mindegyik típusú mutációnál kialakulhatott a diabetes [33, 34, 36, 43, 44].

Következtetések

A kataláz szubsztrátjának 1818-ban történő előállításának lehetősége a vele történő vizsgálódásokat. Ennek köszönhetően figyelték meg, hogy a növényi és állati szövetek elbontják a hidrogén-peroxidot. A hidrogén-peroxid katalitikus bontásáért felelős anyag a kataláz nevet kapta. A katalázról foglalkozó monográfiák [31, 45] a hidrogén-peroxid felfedezését *Thénard*-nak tulajdonítják, a kataláz nevet pedig *Loew* 1901-es közleményével datálják [4]. Az újabb kutatás szerint a hidrogén-peroxid felfedezése *Thénard* és *Gay-Lussac* munkájának eredménye [1], és *Loew* 1900-as [3] közleményében már szerepel a 'catalase' név.

A kataláz diagnosztikai szerepéről már a 20. század első éveiben jelentek meg közlemények. Ennek ellenére a vér- és a szérum-katalázmeghatározás különösebb diagnosztikai jelentőségre nem tett szert, viszont a katalázpróba 1893-tól [12] használatos eljárás a bakteriológiában.

A korai tumorkutatás egyik jelentős területe volt a tumoros máj katalázcsökkenésének (toxohormon) vizsgálata. Ezen vizsgálatok főbb eredménye az, hogy a figyelmet az epigenetika, a katalázfehérje expressziójának vizsgálata felé irányította.

A reaktív oxigén-szabadgyökök és hatásaik vizsgálata a 1960-as és az 1970-es években kezdődött a biológiában és az orvostudományban [37, 38]. A szabad gyökök elleni védekezésben szerepet játszó enzimek között a katalázal kapcsolatos közlemények száma a XXI. század első éveiben egyértelmű növekvő trendet mutat.

Az egyik első, veleszületett katalázhiány 1952-es leírása [29] óta jelennek meg az acatalasaemiával foglalkozó közlemények. A veleszületett katalázhiány a ritka betegségek közé sorolható, homozigóta előfordulása 0,05/1000 Magyarországon. A más országokban is hasonló gyakorisága miatt a vele foglalkozó közlemények száma alacsonynak mondható. A legújabb közleményekben az acatalasaemia genetikai okait vizsgálják a szerzők.

Ennek ellenére csak 17 acatalasaemiásnál ismert a betegségért felelős mutáció, és a többi 104 még vizsgálatra vár. Az acatalasaemia és a 2-es típusú diabetes kapcsolata az egyik újabb kutatási irányzat. Az eddigi eredmények alapján feltételezhető, hogy a krónikus katalázhiány emelkedett hidrogén-peroxid-koncentrációt okozhat, ami károsítja a hasnyálmirigy oxidációra érzékeny béta-sejtjeit.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

Érdeklőségek: A szerzőnek nincsenek érdeklőségei.

Irodalom

- [1] Russel CA. (ed.) Chemistry, society and environment: A new history of the British chemical industry. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2000; p. 182.
- [2] Thénard LJ. Observations sur des nouvelles combinaisons entre l'oxigène et divers acides. Annales de chimie et de physique 1818; 2: 306–312.
- [3] Loew O. A new enzyme of general occurrence in organisms. Science 1900; 11: 701–702.
- [4] Loew O. Catalase: A new enzyme of general occurrence, with special reference to the tobacco plant. U. S. Department of Agriculture Report No. 68. Washington, 1901.
- [5] May W. Catalase, a new enzyme of general occurrence. Science 1901; 14: 815–816.
- [6] Loevenhart AS, Kastle JH. On the catalytic decomposition of hydrogen peroxide and the mechanism of induced oxidations together with a note on the nature and function of catalase. As to the mode of action of hydrogen peroxide as an oxidizing agent, and its catalytic decomposition by various substances. Am Chem J. 1903; 29: 397.
- [7] Góth L. One of the earliest enzyme in diagnostics is the catalase. [Az enzimdiagnosztika egyik legkorábbi enzime, a kataláz.] Orv Hetil. 1992; 133: 499–500. [Hungarian]
- [8] Schönbein, CF. Über die katalytische Wirksamkeit organischer Materien und deren Verbreitung in der Pflanzen- und Tierwelt. J Prakt Chem. 1863; 89: 323–344.
- [9] Bergergrun P. Über die Wechselwirkung zwischen Wasserstoffsuperoxyd und verschiedenen Protoplasmaformen. Inaug. Diss. Dorpat, 1888.
- [10] Gottstein A. Ueber die Zerlegung des Wasserstoffsuperoxyds durch die Zellen, mit Bemerkungen über eine makroskopische Reaktion für Bakterien. Virchows Arch. 1893; 133: 295–307.
- [11] Jolles A, Oppenheim M. Beiträge zur Kenntnis der Blutfermente. Virchows Arch Pathol Anat Physiol. 1905; 180: 185.
- [12] Beijernick MW. Bemerkung über die Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds durch lebende Organismen. Naturw Rundschau 1893; 8: 671.
- [13] Dalmady Z, Torday A. Die Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds durch das Blut. Wiener Klin Wochenschr. 1907; 20: 457.
- [14] Winternitz MC, Henry GR, McPhedran F. The determination of the catalytic activity of the blood as a clinical diagnostic method. Arch Int Med. 1911; 7: 624.
- [15] Winternitz MC, Maloy CR. On the occurrence of catalase in human tissues and its variations in diseases. J Exper Med. 1908; 10: 759–781.

- [16] Blumenthal F, Brahn B. Die Katalasewirkung in normaler und carcinomatöser Leber. *Z Krebsforsch.* 1909; 9: 436–440.
- [17] Rosenthal E. Investigation on the catalase content of the liver and blood of cancer mice. *Dtsch Med Wschr.* 1921; 2270–2277.
- [18] Greenstein JP, Jenrette WV, White J. The relative activity of xanthine dehydrogenase, catalase, and amylase in normal and cancerous hepatic tissues of the rat. *J Natl Cancer Inst.* 1941; 2: 17–22.
- [19] Greenstein JP, Jenretter WV, White J. The liver catalase activity of tumor-bearing rats and the effect of extirpation of the tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1941; 2: 283–291.
- [20] Greenstein JP, Andervont HB. The liver catalase activity of tumor-bearing mice and the effect of spontaneous regression and of removal of certain tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1942; 2: 345–355.
- [21] Greenstein JP. Further studies of the liver catalase activity of tumor bearing animals. *J Natl Cancer Inst.* 1943; 3: 397–404.
- [22] Nakahara W, Fukuoka F. A toxic cancer tissue constituent as evidenced by its effect on liver catalase activity. *Jap Med J.* 1948; 1: 271–277.
- [23] Kampschmidt RF. Mechanism of liver catalase depression in tumor-bearing animals: A review. *Cancer Res.* 1965; 25: 34–45.
- [24] Miyazaki K, Nagao Y, Matumoto K, et al. Nuclear proteins capable of depressing in vivo liver catalase. *GANN* 1973; 64: 449–463.
- [25] Uenoyama K, Ono T. Post-transcriptional regulation of catalase synthesis in rat liver and hepatoma: Factors activating and inhibiting catalase synthesis. *J Mol Biol.* 1973; 74: 439–452.
- [26] Uenoyama K, Ono T. Post-transcriptional regulation of catalase synthesis in rat liver and hepatoma: Binding of inhibiting factor(s) with polyribosomes synthesizing catalase. *J Mol Biol.* 1973; 74: 453–466.
- [27] Glorieux C, Zamocky M, Sandoval JM, et al. Regulation of catalase expression in healthy and cancerous cells. *Free Rad Biol Med.* 2015; 87: 84–97.
- [28] Takahara S, Miyamoto H. Three cases of progressive oral gangrene due to lack of catalase in the blood. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1948; 51: 163. [Article in Japanese]
- [29] Takahara S. Progressive oral gangrene probably due to lack of catalase in the blood (acatalasemia). *Lancet* 1952; 260: 1101–1104.
- [30] Matsunaga T, Seger R, Hoger L, et al. Congenital acatalasemia. A study of neutrophil function after provocation with hydrogen peroxide. *Pediatr Res.* 1985; 19: 1187–1190.
- [31] Aebi H, Wyss SR. Acatalasemia. In: Stanbury JD, Wingaarden JB, Frederickson DS. (eds.) *The metabolic basis of inherited diseases.* Fourth edn. McGraw Hill, New York, NY, 1977; pp. 1972–1807.
- [32] Góth L, Eaton JW. Hereditary catalase deficiency and increased risk of diabetes. *Lancet* 2000; 356: 1820–1821.
- [33] Góth L, Nagy T. Inherited catalase deficiency: Is it benign or a factor in various age related disorders? *Mut Res Rev Mut Res.* 2013; 753: 147–154.
- [34] Góth L, Nagy T, Káplár M. Acatalasemia and type 2 diabetes mellitus. [A veleszületett katalázhiány (acatalasemia) és a 2-es típusú diabetes mellitus.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 393–398. [Hungarian]
- [35] Góth L, Rass P, Páy A. Catalase enzyme mutations and their association with diseases. *Mol Diagn.* 2004; 8: 141–149.
- [36] Nagy T, Paszti E, Kaplar M, et al. Further acatalasemia mutations in human patients from Hungary with diabetes and microcytic anemia. *Mutat Res.* 2015; 772: 10–14.
- [37] McCord JM, Fridovich I. The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Intern Med.* 1978; 89: 122–127.
- [38] McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymatic function for erythrocyte hemoglobin (hemocuprein). *J Biol Chem.* 1969; 244: 6049–6055.
- [39] Seton-Rogers S. Metabolism: Giving antioxidants a bad rap. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 686–687.
- [40] Baumann K. Letting H₂O₂ work. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010; 11: 234–235.
- [41] Veal E, Day A. Hydrogen peroxide as a signaling molecule. *Antioxid Redox Signal.* 2011; 15: 147–151.
- [42] Burgoyne JR, Oka S, Ale-Agha N, et al. Hydrogen peroxide sensing and signaling by protein kinases in the cardiovascular system. *Antioxid Redox Signal.* 2013; 18: 1042–1052.
- [43] Góth L. The hydrogen peroxide paradox. [A hidrogén-peroxid paradoxon.] *Orv Hetil.* 2006; 147: 887–893. [Hungarian]
- [44] Góth L. Catalase, an old enzyme with new features. [Kataláz, egy régi enzim új arculatai.] Akadémiai Kiadó, Budapest, 2009. [Hungarian]
- [45] Takahara S. Acatalasemia in Japan. In: Beutler H. (ed.) *Hereditary disorders of erythrocyte metabolism.* Grane and Shratton, New York, NY, 1968; pp. 21–40.

(Góth László dr.,
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4012
 e-mail: goth@med.unideb.hu)

A rendezvények és kongresszusok híryanagának leadása

a lap megjelenése előtt legalább 40 nappal lehetséges, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
 Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: edit.budai@akademiai.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.