

Rola wybranych składników mineralnych w procesach oksydacyjnych organizmu

MIROSLAW KLECZKOWSKI*, **, WŁODZIMIERZ KLUCIŃSKI*,
JACEK SIKORA*, RYSZARD KASZTELAN**

*Katedra Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159 C, 02-786 Warszawa

**Zakład Higieny Weterynaryjnej Oddział w Łomży, ul. Nowogrodzka 160, 18-400 Łomża

Kleczkowski M., Kluciński W., Sikora J., Kasztelan R.

Role of selected minerals in the oxidative processes of organisms

Summary

Trace elements play an important function in the biological oxidation of living organisms. However, they can have a double role. The first of them consists of antioxidant functions, which are made up of nonenzymatic and enzymatic mechanisms. Antioxidant mechanisms protect subcellular structures against harmful influences of free radicals. Free radical processes take place in animals under pathological conditions. The second role can lead to biological oxidation, oxidative stress and subsequently to the cell damage of animal organisms, causing many different diseases. A central role in generating oxidative stress is played by Fenton and Fenton-like reactions. Transition metal ions and their complexes catalyse Fenton and the Fenton-like reactions. Mineral feeding of animals may have profitable and unprofitable results for the productivity and health of animals.

Keywords: oxidative stress, defence mechanisms, trace elements

W ciągu ostatniego półwiecza udowodniono, że powstawanie coraz liczniejszej grupy chorób zwierząt i ludzi stanowi skutek upośledzonej bądź nadmiernej dostępności pierwiastków śladowych (7, 21). Udział biopierwiastków w patogenezie chorób zależy między innymi od ich właściwości chemicznych, stanu fizjologicznego organizmu oraz wielu czynników biogeochemicznych i antropogenicznych. Warunkują one przechodzenie mikroelementów przez poszczególne ogniwa łańcucha troficznego: gleba-roślina-zwierzę-człowiek.

Budowa i funkcje żywych komórek uwarunkowane są właściwościami biopolimerów, które zależą między innymi od jonów wielu pierwiastków, w tym metali przejściowych. W makrocząsteczkach tych między poszczególnymi monomerami występują oddziaływania niekowalencyjne. Ponieważ liczba oddziaływań jest dość wysoka, dlatego wpływają one na energię swobodną cząsteczki, prowadząc do powstawania struktur wtórnych, zwanych konformacjami. Dość często są one niebezpieczne dla całego organizmu. Nowo powstałe struktury mogą w decydujący sposób wpływać na właściwości fizyczne i biologiczne biopolimerów, w tym także na gromadzenie i przekazywanie informacji oraz sterowanie i regulacje procesami metabolicznymi.

Obserwacja niezwykle fascynujących zjawisk stojących na pograniczu biofizyki molekularnej, komór-

kowej, układów biologicznych czy organizmów zwierząt i ludzi nabiera szczególnego znaczenia w przypadku stosowania w żywieniu pasz lub żywności wytwarzanej lokalnie. Dzieje się tak dlatego, że rozmieszczenie składników mineralnych w glebie jest z reguły nierównomierne i dodatkowo łatwo podlega zmianom pod wpływem olbrzymiej liczby czynników pochodzenia zarówno geochemicznego, jak i antropogenicznego. Dlatego przy analizie dostępności składników mineralnych zawartych w paszy i żywności należy uwzględnić ich podwójną rolę, jaką pełnić mogą w przemianach pośrednich: antyoksydacyjną i prooksydacyjną, oraz skutki metaboliczne, a następnie funkcjonalne i strukturalne. Istnienie wymienionych zjawisk można potwierdzić w trakcie klinicznych obserwacji zwierząt i ludzi przebywających przez dłuższy okres na terenach o wysokim ryzyku zachorowalności na choroby niedoborowe (4, 13, 24).

Stres oksydacyjny

W ostatnich latach zwrócono szczególną uwagę na powstawanie stresu oksydacyjnego oraz udział pierwiastków śladowych w utlenianiu biologicznym zachodzącym z udziałem wolnych rodników różnego pochodzenia, a szczególnie tlenu i azotu. Reakcje z udziałem wolnych rodników są nierozzerwalnym elementem prawidłowych przemian metabolicznych, czego przykładem może być wybuch tlenowy fagocytów.

Aktywne biologicznie cząsteczki tlenu lub azotu mogą więc mieć działanie zarówno korzystne dla organizmu, jak i niekorzystne. Wielokierunkowość ich oddziaływania spowodowana jest szczególną strukturą elektronową, wynikającą z nieparzystej liczby elektronów na ostatniej powłoce elektronowej. Obecność elektronu niesparowanego jest przyczyną niskiej trwałości cząsteczki, co niesie ze sobą wysoką reaktywność chemiczną. Zachodzące interakcje między wolnymi rodnikami i molekułami subkomórkowymi mogą przybierać charakter zarówno odwracalnych, jak i nieodwracalnych modyfikacji struktur powstających na skutek utleniania. Gromadzenie się nieodwracalnych uszkodzeń jest jednym z podstawowych czynników sprawczych utraty aktywności biologicznej lipidów, kwasów nukleinowych, cukrowców oraz innych aktywnych cząsteczek powstających z powodu przejścia w formę utlenioną. Ostatecznie dochodzi do starzenia się, zwyrodnienia i powstawania wielu chorób.

Najlepiej poznanym miejscem wytwarzania reaktywnych form tlenu (ROS) są mitochondria w monocytach i neutrofilach. Komórki te zostały wyposażone w tzw. tlenozależny układ niszczenia wewnętrznego (10).

Za przebieg niszczenia drobnoustrojów odpowiedzialna jest oksydaza NADPH (fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego). Pełni ona rolę katalizatora jednoelektronowej redukcji O_2 do $O_2^{\cdot-}$ (anionorodnik ponadtlenkowy). Pomimo że $O_2^{\cdot-}$ ulega procesowi dysmutacji do H_2O_2 (nadtlenuk wodoru), to jednak stanowi istotny czynnik zapoczątkowujący wytwarzanie OH^{\cdot} (rodnik wodorotlenowy), O^{\cdot} (tlen singletowy) i ClO^{\cdot} (anion kwasu podchlorawego), a także NO^{\cdot} (rodnik tlenku azotu). Innym miejscem generowania RFT jest retikulum endoplazmatyczne. Podczas mitochondrialnego transportu elektronów wytwarzane są również reaktywne formy tlenu, szczególnie gdy ma miejsce jednoelektronowa redukcja tlenu. Jednak szybkość generowania RFT zależy od sprawności łańcucha oddechowego (3, 12), na który mają dość znaczny wpływ między innymi stężenia NAD (dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego) i koenzymu Q , posiadającego właściwości zarówno prooksydacyjne, jak i antyoksydacyjne (17, 19).

W wyniku jednoelektronowej redukcji tlenu oksydaza ksantynowa zależna od molibdenu może wytwarzać $O_2^{\cdot-}$, zaś w wyniku redukcji dwuelektronowej – H_2O_2 (14). Przykład stanowi reakcja Fentona, gdzie z H_2O_2 w obecności Cu^+ generuje się w rodnik hydroksylowy. Podobne zjawisko możemy obserwować także podczas wytwarzania ROS w wyniku autooksydacji adrenaliny (17). Do uwalniania jonów metali przejściowych, podczas nagłego generowania ROS, dochodzi także z białek lub podczas kaskady kwasu arachidonowego (11, 18).

Reakcje wolnorodnikowe mają na ogół charakter lawinowy, lecz przebiegający w pewnych granicach. Granice te wyznaczone są przez stopień sprawności mechanizmów antyoksydacyjnych. Czasami dochodzi jednak do zachwiania dość kruchej równowagi między wytwarzaniem a usuwaniem ROS. Wówczas stan taki prowadzić może do podwyższenia stężenia wolnych rodników, w wyniku tego powstaje zjawisko określane jako stres oksydacyjny (22). Stres oksydacyjny może być jedną z przyczyn predysponujących do powstawania wielu chorób zwierząt i ludzi wymienionych w tab. 1 (1, 9, 23).

Tab. 1. Ważniejsze choroby zwierząt i ludzi, w których patogenezie istotną rolę mogą odgrywać wolne rodniki

Nazwa układu, narządu objętego schorzeniem lub zespołu chorobowego	Nazwa schorzenia
Układ pokarmowy	Rak jelita grubego, zapalenie wątroby, owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, zapalenie trzustki
Układ wydalniczy	Kłębuszkowe zapalenie nerek
Układ oddechowy	Zwłóknienie torbielowate, rozedma płuc, dysplazja oskrzelowo-płucna
Układ kostno-mięśniowy	Mięśniochwat enzootyczny koni, mięśniochwat porażenny koni, dystrofia mięśniowa, osteochondroza, reumatoidalne zapalenie stawów
Kopyta i racice	Ochwat
Układ nerwowy	Depresja maniakałna, schizofrenia, syndrom Downa, stwardnienie rozsiane, zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych, zawał mózgu, zwyrodnienie nerwów wzwojowych, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, choroby motoneuronów
Układ krwionośny	Zapalenie naczyń krwionośnych, miażdżycza naczyń, zawał mięśnia sercowego, choroba niedokrwienna serca, kardiomiopatie połkowe, niedokrwienie ogólne
Układ powłokowy	Oparzenie słoneczne, zapalenie skóry, uczulenie na światło, oparzenie
Układ rozrodczy	Niepłodność, zaburzenia w wytwarzaniu plemników, zatrzymanie łożyska
Erytrocyty	Niestabilność hemoglobiny, talasemia, skutki działania wioocyny i konwicyny pochodzącej z nasion bobu
Skutki autoimmunoagresji	Toczeń rumieniowaty
Oko	Jaskra
Choroby o charakterze ogólnym	Przewlekłe stany zapalne różnych narządów, wstrząs septyczny, przyspieszone procesy starzenia, wstrząs krwotoczny, choroba popromienna, nowotwory różnych narządów, osłabienie odporności
Zatrucia	Zatrucie jonami żelazawymi, zatrucie endotoksynami bakteryjnymi, zatrucie glinem, zatrucie metalami ciężkimi, zatrucie chlorowcoalkanami
Choroby metaboliczne	Zespół stłuszczenia wątroby u krów, uszkodzenia żołądka i jelit solami żelaza zawierającymi jon żelazawy, cukrzyca, niedobór seleniu i witaminy E, nadczynność tarczycy, niedobór miedzi i cynku

Udział pierwiastków śladowych w ochronie oksydacyjnej

Wśród wielu składników mineralnych na szczególną uwagę zasługują jony metali przejściowych, a wśród nich cynk, mangan, miedź i żelazo, jak również selen i krzem. Wymienione mikroelementy biorą udział w przenoszeniu elektronów na takie makrocząsteczki, jak: białka, lipidy i kwasy nukleinowe. Wchodzą w skład centrów katalitycznych enzymów bądź też pozostają w formie wolnej. Wymienione pierwiastki biorą udział w ochronie komórek przed oksydacyjnym oddziaływaniem tlenu. Dzieje się to między innymi w wyniku: wzrostu aktywności enzymów, zmiatania wolnych rodników pochodzenia tlenowego, wygaszania tlenu singletowego, obniżania tempa przebiegu procesów prooksydacji i przyspieszenia dysmutacji anionorodników nadtlenkowych ($O_2^{\cdot-}$) (2, 8). Wymienione procesy biochemiczne wynikające z właściwości chemicznych jonów metali przejściowych stanowią proces korzystny, chroniący organizm np. przed zatruciem niektórymi metalami oraz przed stresem oksydacyjnym.

Wpływ mikroelementów na kształtowanie się aktywności antyoksydacyjnej w organizmie zwierząt i ludzi może polegać na: bezpośrednim oddziaływaniu antyoksydacyjnym jonów pierwiastków uczestniczących w reakcjach chemicznych, aktywności antyoksydacyjnej kształtującej się w wyniku interakcji zachodzącej między pierwiastkami, aktywności antyoksydacyjnej stanowiącej wynik interakcji synergistycznej lub antagonistycznej z antyoksydantami nieenzymatycznymi i na udziale jonów pierwiastków śladowych w budowie cząsteczek enzymów posiadających właściwości antyoksydacyjne.

Najbardziej interesującym przedstawicielem grupy pierwiastków śladowych, charakteryzującym się podwójną rolą w utlenianiu biologicznym jest cynk. Pierwiastek pełni określoną funkcję w każdej z czterech wyżej wymienionych kategorii aktywności antyoksydacyjnej. Pierwsza z nich wynika z jego właściwości przeciwutleniających, lecz tylko wówczas, gdy w płynach ustrojowych czy w tkankach występuje w podwyższonych stężeniach. Mechanizm właściwości przeciwutleniających cynku śródkomórkowego nie jest poznany. Mechanizm antyoksydacyjny cynku zewnątrzkomórkowego zaliczany do kategorii drugiej polega na hamowaniu wytwarzania reaktywnych form tlenu przy współudziale jonów metali przejściowych oraz na ochronie grup tiolowych przed utlenianiem. Do trzeciej kategorii aktywności antyoksydacyjnej można zaliczyć współzależność stężenia pierwiastka od α -tokoferolu, kwasu askorbinowego i witaminy E w osoczu (6). Zbliżone wyniki badań zaobserwowano również podczas łącznej suplementacji bydła cynkiem i molibdenem oraz cynkiem i siarką. Ostatnią grupę aktywności przeciwutleniającej stanowi udział cynku w kształtowaniu aktywności dysmutazy nadtlenkowej pełniącej niezwykle ważną rolę w kształtowaniu

potencjału antyoksydacyjnego krwi zwierząt i ludzi. Ponadto wzrost stężenia cynku w płynach ustrojowych i tkankach prowadzi do hamowania fragmentacji DNA oraz poprawę wytwarzania cytokin. Kolejnym pierwiastkiem, mogącym pełnić funkcje antyoksydacyjne, może być miedź. Wymieniona właściwość występuje jednak tylko wówczas, gdy mikroelement wejdzie w skład dysmutazy nadtlenkowej lub ceruloplazminy.

Wielkość aktywności dysmutazy nadtlenkowej jest charakterystyczna dla różnych stanów chorobowych. Przy współudziale dysmutazy nadtlenkowej wolne rodniki tlenowe usuwane są z komórek w reakcji dysmutacji. Jony Cu, Zn, Mn i Fe są aktywatorami enzymu. Znane są różne typy SOD, zawierające w swych strukturach wyżej wymienione metale, od których składu zależy ich występowanie. Mechanizm działania dysmutaz polega na katalizowaniu reakcji syntezy nadtlenku wodoru z anionorodników nadtlenkowych (16). Zaobserwowano wzrost aktywności SOD zarówno pod wpływem zwiększonego stężenia Cu, Zn, jak i tlenu oraz w trakcie rozwoju stanów zapalnych. Ponadto mangan nadaje właściwości antyoksydacyjne manganozależnej dysmutazie nadtlenkowej, selen – selenozależnej peroksydazie glutationowej, żelazo – katalazie.

Udział pierwiastków śladowych w aktywności prooksydacyjnej

Jednym z jonów metali przejściowych, który może nie być związany z białkami, a występującym jako jon jednowartościowy, jest miedź. Pierwiastek stwarza zagrożenie dla organizmu wynikające ze zwiększonych możliwości powstawania wolnych rodników. Przykład stanowić może reakcja Fentona, która pełni centralną pozycję w kształtowaniu mechanizmów prooksydacyjnych. Podobną rolę pełnić mogą także jony żelaza. Jednak z uwagi na brak białek wiążących Fe w mózgu, tkanka ta jest szczególnie wrażliwa na jego zwiększone stężenia. Nadmiar jonów żelaza, Fe^{2+} , katalizując reakcję podobną do reakcji Fentona prowadzi do uszkodzania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (5). Jednak niska biodostępność żelaza i miedzi, zawartych w paszy bydła, przyspiesza wchłanianie manganu. Mangan dwuwartościowy w tempie przyspieszonym ulega utlenianiu do trójwartościowego, który następnie gromadzi się szczególnie w mitochondriach komórek mózgu bydła o genotypie ubogim w manganozależną dysmutazę nadtlenkową. Nieobecność lub bardzo niska aktywność zależnych od selenu, miedzi, cynku lub żelaza czynników zmiatających reaktywne formy tlenu w astrocytach stanowi czynnik zapoczątkowujący łańcuch reakcji o charakterze autooksydacyjnym. Rozpoczęty proces może prowadzić do rozwijania się procesów zwyrodnieniowych i powstawania białka prionowego PrP (proteinase-resistant-protein). Nadmierna utrata Cu z komórek mózgu spowodowana przyspieszonym tempem prze-

mian w białku prionowym PrP powoduje, że białko to nie może dłużej wiązać się z tym pierwiastkiem. Dlatego białko PrP wiąże Mn^{+++} , który posiada silne właściwości oksydacyjne i może prowadzić do modyfikacji struktur subkomórkowych centralnego układu nerwowego włącznie z kwasami nukleinowymi. Z drugiej zaś strony poprzez swe właściwości Mn^{+++} może także doprowadzić do zmian w strukturze cząsteczek białka PrP, doprowadzając do powstania jego form zakaźnych (20). Tak więc powstające wysoce reaktywne molekuly mogą w procesie reakcji odwracalnych lub nieodwracalnych wytwarzać molekuly wtórne reagujące z elementami subkomórkowymi. Nieodwracalny charakter reakcji chemicznych przyczynia się do powstawania zmian wewnątrzkomórkowych prowadzących do licznych schorzeń zwierząt.

Podsumowując rolę wybranych składników mineralnych, a zwłaszcza jonów metali przejściowych w procesach oksydacyjnych organizmu, należy stwierdzić, że pełnić one mogą podwójną rolę w utlenianiu biologicznym – prooksydacyjną i antyoksydacyjną. Wyrażać się ona może zarówno korzystnymi, jak i niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi oraz produkcyjnymi. Charakter ich zależy jednak od wielkości podaży, właściwości chemicznych jonów, stanu fizjologicznego i zdrowotnego zwierząt oraz od liczby i stopnia oddziaływania czynników pochodzenia geochemicznego i antropogenicznego.

Piśmiennictwo

1. Bankson D. D., Kestin M., Rifai N.: Role of free radicals in cancer and atherosclerosis. Clin. Lab. Med. 1993, 13, 463-480.
2. Bartosz G.: Druga twarz tlenu. PWN, Warszawa 1995, s. 135.
3. Beyer R. E.: The participation of coenzyme Q in the free radical production and antioxidation. Free Rad. Biol. Med. 1990, 20, 545-565.
4. Bis-Wencel H., Saba L., Odój J., Nowakowicz-Dębek B., Kaproń B.: Wybrane wskaźniki stanu oksydacyjnego koni przed okresem intensywnego użyt-

5. kowania rekreacyjnego i w trakcie jego trwania. Medycyna Wet. 2002, 58, 992-994.
5. Bondy S. C.: Reactive oxygen species: relation to aging and neurotoxic damage. Neuro. Toxicol. 1992, 13, 87-100.
6. Bray T. M., Bettger W. J.: The physiological role of zinc as an antioxidant. Free Radic. Biol. Med. 1990, 20, 28-291.
7. Brzezińska-Słobodzińska E.: Stres oksydacyjny i rola witaminy E oraz seleniu w zapobieganiu zatrzymania łożyska u krów. Medycyna Wet. 2003, 59, 382-385.
8. Jewett S. L., Rocklin A. M., Ghanevati M., Abel J. M., Marach J. A.: A new look at a time – worn system: oxidation of CuZn-SOD by H_2O_2 . Free Radic. Biol. Med. 1999, 26, 905-918.
9. Kankofer M.: The levels of of lipid peroxidation products in bovine retained and not retained placenta. J. Vet. Med. A 48, 207-212.
10. Kantorski J., Zeman K.: System tlenowego zabijania mikroorganizmów przez neutrofile. Post. Biol. Kom. 1990, 17, 361-377.
11. Kehrer J. P.: Free radicals as mediators of tissues injury and diseases. Critical Rev. Toxicol. 1993, 21, 21-48.
12. Kehrer J. P., Lund L. G.: Cellular reducing equivalent and oxidative stress. Free Rad. Biol. Med. 1994, 24, 65-67.
13. Kleczkowski M., Kluciński W., Sitariska E., Sikora J.: Stres oksydacyjny a wybrane wskaźniki stanu antyoksydacyjnego zwierząt. Medycyna Wet. 1998, 54, 166-171.
14. Kooij A.: A re-evaluation of the tissue distribution and physiology of xanthine oxidoreductase. Histochem. J. 1994, 26, 889-915.
15. Lachowski A.: Skład mineralny gleb w Polsce a choroby niedoborowe zwierząt. Medycyna Wet. 1994, 50, 58-60.
16. Malinowska A.: Biochemia. Wydawnictwo SGGW, Warszawa 1999, s. 78.
17. Malinowska A., Wójcik-Przybyłko E.: Biochemiczne aspekty stosowania koenzymu Q jako leku. Nowa Weterynaria 1998, 3, 47-50.
18. McCord J. M.: Free radicals and prooxidants in health and nutrition. Food Technol. 1994, 29, 106-118.
19. Monks T. J., Hanzlik R., Cohen G. M., Roos D., Graham D.: Quinone chemistry and toxicity. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1992, 112, 2-16.
20. Purdey M.: Metals and oxidative damage in neurological disorders. J. Nutr. Med. 1994, 43, 17-20.
21. Rutkowiak B.: Zaburzenia trawienne i metaboliczne w stadach krów mlecznych. PWRiL, Warszawa 198, s. 10.
22. Sies H.: Oxidative stress: oxidants and antioxidants. Exp. Phys. 1997, 82, 291-295.
23. Toyokuni S., Okamoto K., Yodoi J., Hiai H.: Persistent oxidative stress in cancer. FEBS Lett. 1995, 58, 1-3.
24. Underwood E. J., Suttle N. F.: Mineral nutrition of livestock. CABI Publishing, Wallingford 1999, s. 296.

Adres autora: prof. dr hab. Mirosław Kleczkowski, ul. Janusza Korczaka 5, 18-400 Łomża; e-mail: zhw2@wp.pl

Katedra i Klinika Rozrodu, Chorób Przeżuwaczy oraz Ochrony Zdrowia Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Akademii Rolniczej we Wrocławiu

organizuje w 2004 roku, w ramach Studium Specjalizacyjnego,
cykliczne szkolenia-warsztaty z zakresu



ROZRÓD PSÓW

Szkolenia odbywają się w formie dwóch spotkań w dniach sobota–niedziela,
w terminie 27–28 marca, 24–25 kwietnia oraz 29–30 maja.

Zapisy przyjmowane są do 15-go każdego miesiąca. Grupa szkoleniowa obejmuje 15 osób.
Informacji udziela i zgłoszenia przyjmuje lek. wet. Małgorzata Klimowicz
tel. (071) 32 05 318, tel. kom. 0 601 859 321; e-mail: draconis@ozi.ar.wroc.pl

Kierownik Studium Specjalizacyjnego
prof. dr hab. Jan Twardoń