

Funkcje biologiczne wybranych pierwiastków.

III. Cynk – składnik i aktywator enzymów

HELENA PUZANOWSKA-TARASIEWICZ, LUDMIŁA KUŹMICKA, MIROŚLAW TARASIEWICZ

Wyższa Szkoła Kosmetologii i Ochrony Zdrowia w Białymstoku, Zakład Nauk Chemicznych, kierownik: prof. dr hab. H. Puzanowska-Tarasiewicz

Funkcje biologiczne wybranych pierwiastków. **III. Cynk – składnik i aktywator enzymów**

Puzanowska-Tarasiewicz H., Kuźmicka L., Tarasiewicz M.

Wyższa Szkoła Kosmetologii i Ochrony Zdrowia w Białymstoku,
Zakład Nauk Chemicznych

Cynk spełnia wiele podstawowych funkcji metabolicznych w organizmie ludzkim jako część koenzymatyczna lub aktywator około 80 enzymów. Uczestniczy w przemianach metabolicznych lipidów, białek i węglowodanów. Jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu oddechowego i rozrodczego. Spełnia ochronną rolę w przypadkach zatrucia ołowiem, kadmem oraz uczestniczy w eliminacji wolnych rodników ponadtlenkowych (hamuje utlenianie nienasyconych kwasów tłuszczowych). Zapewnia prawidłowe funkcjonowanie skóry i błon śluzowych. Deficyt cynku w organizmie powoduje liczne dolegliwości i schorzenia układów: mięśniowego, nerwowego, pokarmowego, płciowego, hormonalnego, immunologicznego.

Słowa kluczowe: rola cynku w organizmie, niedobory, toksyczność

Pol. Merk. Lek., 2009, XXVII, 161, 419

Biological function of some elements and their compounds. **III. Zinc – component and activator of enzymes**

Puzanowska-Tarasiewicz H., Kuźmicka L., Tarasiewicz M.

Higher School of Cosmetology and Protection of Health in Białystok,
Poland, Department of Chemistry Sciences

Zinc plays many basic metabolic functions in human organism as a co-enzymatic or activator about 80 enzymes. It participates in metabolic changes of lipids, proteins and carbohydrates. Zinc easily binds with nucleic acids with beneficial effect on active transport, protein biosynthesis, transcription, and mRNA synthesis. It is inevitable for proper functioning of the respiratory and reproductive systems. Zinc acts protectively in lead and cadmium poisoning and it participates in the elimination of free superoxide radicals (it inhibits of oxygenation of non-saturated fatty acids). It enables normal functioning of the skin and mucous membranes. Zinc deficit can lead to many ailments and disorders of the following systems: muscular, nervous digestive, reproductive, hormonal, immune.

Key words: role of zinc in organism, deficiencies, toxicity

Pol. Merk. Lek., 2009, XXVII, 161, 419

W 1934 roku wykazano, że cynk jest pierwiastkiem niezbędnym do normalnego wzrostu i rozwoju ssaków. W organizmie człowieka znajduje się 2-4 g cynku, a więc mniej niż żelaza. Dzielne zapotrzebowanie na ten pierwiastek u dorosłych wynosi 10-15 mg. Zmienia się ono w zależności od wieku i wynosi 3-5 mg u niemowląt, 10 mg u dzieci [8]. Cynk do organizmu dostarczany jest głównie z pożywieniem pochodzenia zwierzęcego – mięso, jaja, wątroba, ryby, ostrygi – lub pochodzenia roślinnego – nasiona dyni, słonecznika, kielki pszenicy i otręby pszenne, cebula, czosnek. Jest gromadzony głównie w skórze, kościach i mięśniach. Duże ilości tego pierwiastka znajdują się też w wątrobie, trzustce, nerkach i śledzionie.

Wchłanianie cynku następuje w jelicie cienkim, głównie w dwunastnicy [10]. Jego przyswajalność wynosi 20-40% i jest większa z pokarmów pochodzenia zwierzęcego. Po spełnieniu funkcji biologicznych cynk jest wydalany z organizmu przez przewód pokarmowy i nerki.

ROLA BIOLOGICZNA CYNKU I JEGO ENZYMÓW

Cynk spełnia ważną rolę jako kwas Lewisa w wielu metaloenzymach, ponieważ:

- jest jonem o konfiguracji d^{10} i dlatego nie ulega wpływom pola ligandów, które może determinować określoną liczbę koordynacyjną i geometrię kompleksu,
- procesy wymiany ligandów przy cynku są szybkie (substraty i produkty mogą być szybko wprowadzane i usuwane),
- przy małych wartościach pH nie ulega hydrolizie z utworzeniem hydroksokompleksów,
- w warunkach biologicznych nie wykazuje właściwości redoks [5].

Cynk pełni podstawową rolę w wielu procesach biologicznych, m.in.:

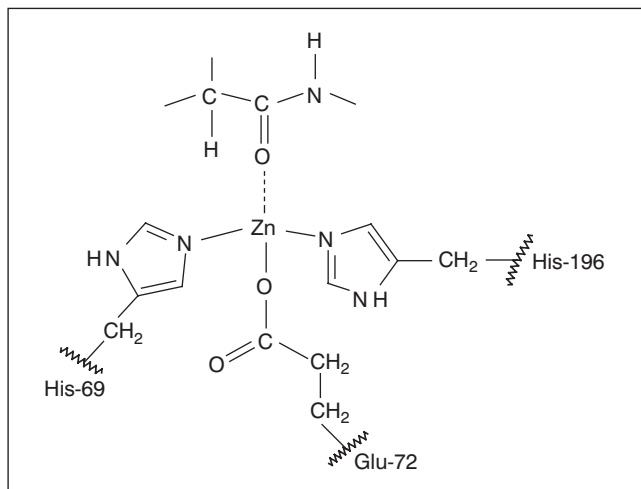
- bierze udział w metabolizmie kwasów nukleinowych, w biosyntezie RNA i DNA oraz biosyntezie białek,
 - spełnia ważną rolę w ekspresji genów i ma wpływ na strukturę i funkcjonowanie błon komórkowych,
 - wykazuje działanie przeciwutleniające i hamuje utlenianie nienasyconych kwasów tłuszczowych,
 - bierze udział w magazynowaniu insuliny w trzustce i jej uwalnianiu,
 - spełnia znaczącą rolę w procesach odpornościowych wpływając na układ immunologiczny,
 - jest niezbędny do utrzymywania prawidłowego stężenia witaminy A w osoczu, prawidłowego funkcjonowania skóry i błon śluzowych,
 - bierze udział w utrzymywaniu równowagi jonowej w organizmie, takich pierwiastków śladowych, jak: selen, miedź, mangan, magnez,
 - jako antagonistka kadmu i ołowiu działa odtruwająco na te metale ciężkie,
 - wchodzi w skład lub jest aktywatorem około 80 cynkoenzymów, takich jak: dehydrogenaza alkoholowa, dehydrogenaza mleczanowa, dehydrogenaza jabłczanowa, dehydrogenaza glutationowa, dehydrogenaza aldehydu 3-fosforoglicerynowego, anhydraza węglanowa, fosfataza zasadowa, karboksypeptydaza, polimeraza RNA, polimeraza DNA, transkarbamylaza asparaginianowa [5, 8],
 - bierze udział w aktywacji takich enzymów jak: aldolaza, enolaza, cellulaza, karnozydaza, lecytynaza, arginaza, dezaminaza histydy, dipeptydaza (glicylo-glicynowa, glicylo-leucynowa) [8].
- Cynk jako składnik polimerazy bierze udział w biosyntezie RNA, a także DNA. Wchodząc w skład dysmutazy nad-

tlenkowej (Zn-SOD), uczestniczy w eliminacji wolnych rodników ponadtlenkowych. Poprzez swój udział w strukturach i aktywacji wielu enzymów cynk jest stymulatorem syntezy białek [10]. Dostępnymi dla cynku miejscami wiązania białek są, oprócz wiązania peptydowego, grupa $-NH_2$ azotu końcowego aminokwasu, grupa COO^- węgla końcowego aminokwasu oraz grupy funkcyjne w łańcuchach bocznych reszt aminokwasowych, takich jak: histydyna (His), cysteina (Cys), tyrozyna (Tyr), kwas glutaminowy (Glu), kwas asparaginowy (Asp) [5].

Enzymy zawierające metale są to enzymy, w których jon metalu jest głównym czynnikiem procesu katalitycznego. Można je podzielić na dwie grupy:

- enzymy z mocno związanymi jonami metali, zwane metaloenzymami, np. karboksypeptaza A, anhidraza węglanowa, dehydrogenaza alkoholowa, dysmutaza ponadtlenkowa,
- enzymy, z których jony metali są stosunkowo łatwo uwalniane, nazywane enzymami aktywowanymi jonami metali, np. dehydropeptydaza, dihydroorotaza, cellulaza, mannozydaza; w tym przypadku w kompleksie enzym- Me^{2+} cynk stanowi element nietrwale związany z białkami.

Zadaniem cynku w cząsteczce enzymu może być udział w stabilizacji przestrzennej enzymu, bezpośredni udział w katalizie enzymatycznej oraz aktywacja enzymu, który w przypadku braku metali wykazuje znacznie obniżoną aktywność. Różnice między cynkoenzymami, a kompleksem enzym- Me^{2+} ilustrują różnice w stałych dysocjacji. Dla karboksypeptydazy zawierającej trwale związany cynk, stała jest równa $3,2 \times 10^{10}$, zaś dla kompleksu enolaza- Zn^{2+} wynosi 2×10^5 [8]. Karboksypeptaza A, zawierająca cynk(II), była pierwszym metaloenzymem, w którym określono miejsce wiązania metalu (ryc. 1).

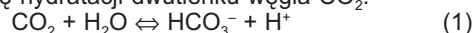


Ryc. 1. Koordynacja jonu Zn(II) w miejscu aktywnym karboksypeptydazy A [5]
Fig. 1. Coordination of Zn(II) ion in active place of carboxypeptidase A [5]

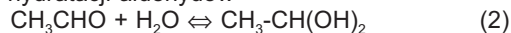
Jak wynika z ryciny 1, jon cynku(II) jest skoordynowany z dwoma imidazolowymi łańcuchami histydyny oraz z dwukleczkową grupą karboksylanową kwasu glutaminowego. Piąte miejsce w sferze koordynacyjnej kompleksu zajmuje cząsteczka wody. W obecności substratów lub inhibitorów grupa karboksylanowa Glu-72 jest skoordynowana jednokleczkowo. Karboksypeptydaza A katalizuje hydrolizę trzy- i czteropeptydów. Jon cynku(II) gromadzi w tej reakcji reaktywne grupy (grupę karboksylową oraz reszty aminokwasowe) uczestniczące w rozerwaniu wiązania peptydowego. Przyroda wytworzyła więc wydajny układ chemiczny ułatwiający przebieg katalitycznej hydrolizy wiązań peptydowych przy obojętnym pH.

Anhidraza węglanowa była jedną z pierwszych biocząstek, w której odkryto cynk. Występuje ona głównie w płu-

cach i nerkach. W biokompleksie tym, jon cynku(II) jest skoordynowany z trzema imidazolowymi łańcuchami bocznymi histydyny (His-94 i His-96, His-119) poprzez atomy azotu. Dalsze miejsce koordynacyjne jest zajęte przez cząsteczkę wody lub jon hydroksylowy OH^- (zależnie od pH). Całkowity ładunek biokompleksu pozostaje niezmienny i wynosi +2, gdyż wszystkie cząsteczki zajmujące miejsca koordynacyjne w biokompleksie są obojętne. Enzym ten katalizuje odwracalną reakcję hydratacji dwutlenku węgla CO_2 :

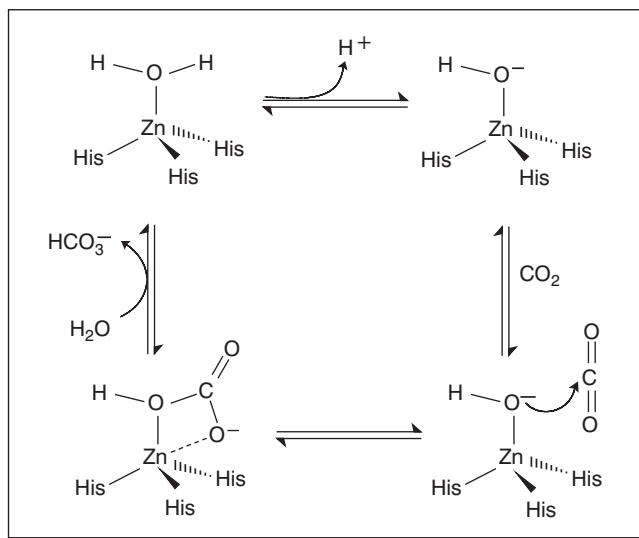


oraz reakcję hydratacji aldehydów



jak również reakcje hydrolizy różnych estrów [5].

Kinetyka działania anhidrazy węglanowej (reakcja 1) jest zależna od pH [9]; przy pH ~8 reakcja przebiega z szybkością bliską szybkości maksymalnej. Wraz z obniżeniem pH szybkość reakcji zmniejsza się. W roztworach obojętnych (pH ~7) w enzymie powstaje znacząca ilość jonu hydroksylowego OH^- – bezpośrednio związanego z cynkiem. Jon OH^- jest wystarczająco nukleofilowy, aby przeprowadzić atak na CO_2 z dużo większą łatwością niż cząsteczka wody. Mechanizm hydratacji CO_2 katalizowany przez anhidrazę węglanową przedstawia rycina 2.



Ryc. 2. Mechanizm działania anhidrazy węglanowej w reakcji hydratacji dwutlenku węgla [1]

Fig. 2. Mechanism of carbonic anhydrase activity in hydration reaction of carbon dioxide [1]

Z ryciny 2 wynika, że cynk ułatwia uwolnienie protonu H^+ z cząsteczki wody i utworzenie jonu hydroksylowego OH^- , który reaguje z CO_2 , przekształcając go w jon wodorowęglanowy HCO_3^- . Następnie następuje uwolnienie jonu wodorowęglanowego i związanie kolejnej cząsteczki wody oraz regeneracja miejsca aktywnego enzymu [1].

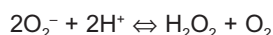
Stwierdzono, że niektóre anhidrazy węglanowe mogą prowadzić hydratację CO_2 z wyjątkowo dużą szybkością – około $10^6 s^{-1}$, co oznacza, że 1 mol cząsteczek enzymu może uwodnić w ciągu sekundy w temperaturze $37^\circ C$ 10^6 moli cząsteczek CO_2 . Stała szybkości niekatalizowanej reakcji hydratacji wynosi $7 \times 10^{-4} s^{-1}$; anhidraza węglanowa powoduje więc jej około 10^9 -krotne przyspieszenie [2].

Anhidrazy węglanowe typu α , β , γ – różniące się nieco między sobą – występują powszechnie w organizmach zwierzęcych oraz w pewnych mikroorganizmach. Najlepiej opisana została anhidraza ludzka typu β . Tworzy ona biokompleks o strukturze zniekształconego tetraedru z trzema resztami histydynowymi (His-117, His-93, His-95), czwarte miejsce koordynacyjne zajmuje prawdopodobnie woda [5].

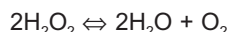
Jednym z najlepiej poznanych enzymów cynku jest dehydrogenaza alkoholowa [6]. Składa się ona z 2 podjed-

nostek, z których każda zawiera dwa jony cynku. Jeden z jonów pełni funkcję katalityczną, a drugi strukturalną. Jon pełniący funkcję katalityczną, skompleksowany przez grupy tiolowe dwóch reszt cysteinianowych i imidazolowy azot histydyny odpowiada za reakcję przemiany etanolu w acetaldehyd [6]. Mechanizm tych reakcji opisano w monografii Hay'a [5].

Dysmutaza ponadtlenkowa Cu-Zn (SOD) jest dimerem dwóch identycznych podjednostek, z których jedna zawiera jony cynku(II) skoordynowane z trzema resztami histydyny i jedną resztą asparaginową, druga – jony miedzi(I,II) skoordynowane z czterema resztami histydyny. W związku z tym sumaryczny ładunek kompleksu wynosi +1 dla formy Cu(I). Ten dodatni ładunek wraz z dodatkowymi ładunkami z pobliskich bocznych łańcuchów aminokwasowych ułatwia generowanie potencjału elektrostatycznego, który przyciąga ujemnie naładowany substrat O_2^- do miejsca aktywnego. Działanie dysmutazy ponadtlenkowej polega bowiem na dysproporcjonowaniu jonu ponadtlenkowego zgodnie z równaniem:



Powstający w reakcji potencjalnie szkodliwy nadtlenek wodoru jest usuwany przez enzym katalazę – złożony z wielu podjednostek zawierających w swych miejscach aktywnych grupy hemowe [6].



Ze względu na ograniczoną objętość artykułu, nie opisano innych enzymów cynku. Dane te można znaleźć w pracy [8] i monografiach [1, 2, 5, 9], szczególnie zaś informacje dotyczące aktywności biologicznej cynku w opracowaniach Czerpaka [3] i Nogowskiej [11] oraz Kabaty-Pendias [7].

Cynk uczestniczy w metabolizmie kwasów nukleinowych i biosyntezie białka. Pierwiastek ten jest niezbędnym składnikiem polimerów RNA i DNA – enzymów odpowiedzialnych za replikację i transkrypcję materiału genetycznego [8]. Cynk spełnia ważną rolę w regulacji procesów układu immunologicznego [3]. Bierze także udział w aktywowaniu takich enzymów, jak: lecytynazy i aminopeptydazy, oraz enzymów trawiennych [11]. Działa przeciwzapalnie i bakteriostatycznie, korzystnie wpływa na gojenie się ran, zwłaszcza skóry [3]. Jony cynku(II) są elementem budowy toksyny botulinowej, która jest stosowana powszechnie w dermatologii estetycznej do usuwania zmarszczek mimicznych [4].

Cynk spełnia istotną rolę w procesach odczuwania smaku. Pierwiastek ten jest składnikiem białka znajdującego się w receptorach smakowych, które warunkują prawidłową czynność kubków smakowych.

W ostatnich latach cynk uznawano za pierwiastek o działaniu przeciwutleniającym, gdyż:

- zmniejsza tworzenie rodników $\cdot OH$ i $O_2\cdot^-$ spowodowane przez niektóre metale przejściowe, m.in. Fe i Cu (Zn konkuruje z już wymienionymi metalami prooksydacyjnymi),
- tworzy chelaty z grupami sulfhydrylowymi, przez co ochrania je przed procesami prooksydacyjnymi, wywołując zmiany przestrzenne w podjednostkach enzymatycznych tzn. redukuje ich reaktywność [11],
- bierze udział w regulacji metabolizmu witaminy A, która tworzy kompleksowe połączenia z białkiem albuminowym przy jego współdziałaniu [3],
- podwyższone stężenie cynku w diecie wykazuje działanie przeciwutleniające dzięki zwiększeniu metalotioneiny cynkowej w wątrobie, nerkach i jelicie.

OBJAWY NIEDOBORU CYNKU W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Spożywanie niewłaściwie przetworzonej żywności, chemizacja rolnictwa, zatrucie środowiska naturalnego, to przyczyny prowadzące do niedoboru biopierwiastków w organizmie, w tym również cynku. Niedobór cynku może się wiązać z nie-

dostatecznym dostarczaniem tego pierwiastka do organizmu z pożywieniem. Tylko bowiem część cynku zawartego w diecie, tj. 8-29 % zostaje wchłonięta. Z pokarmów pochodzenia roślinnego cynk wchłania się trudno ze względu na dużą ilość kwasu fitynowego, który chelatując cynk utrudnia jego wchłanianie [3]. Dlatego niedobór tego pierwiastka występuje szczególnie w krajach, gdzie w diecie dominują pokarmy roślinne.

Do głównych objawów klinicznych zespołu niedoboru cynku należą: ograniczenie wytwarzania przeciwciał, zmniejszenie proliferacji komórek, obniżenie wytwarzania cytokin, zaburzenia metabolizmu cynku, tj. zmniejszenie jego stężenia w osoczu, w wydalonym moczu i pocie [8,11]. Niedobór cynku może wystąpić w stanach wymagających zwiększonego zapotrzebowania na cynk: ciąża, laktacja, rekwalescencja, duży wysiłek fizyczny. Do niedoboru cynku może prowadzić również upośledzone wchłanianie z jelit w następstwie długotrwałych biegunek, złego wchłaniania, stanów po dużej resekcji jelit [13]. Deficyt cynku powoduje wiele dolegliwości i schorzeń w funkcjonowaniu organizmu. Hipocynkemia prowadzi do wystąpienia objawów chorobowych, które wyrażają się:

- zahamowaniem wzrostu i opóźnieniem dojrzewania,
- zmianami skórными (egzemy, rozstępki, wysychanie skóry, upośledzeniem gojenia się ran),
- brakiem apetytu i utratą masy ciała,
- brakiem odporności na infekcje,
- zaburzeniami psychicznymi i zaburzeniami neurosenso-rycznymi,
- zaburzeniami widzenia i objawami starzenia się,
- obniżeniem stężenia testosteronu i podwyższeniem amoniaku w surowicy,
- zwiększeniem tolerancji na glukozę (co prowadzi do cukrzycy).

Nadmiar cynku, podobnie jak innych metali z grupy pierwiastków śladowych, jest szkodliwy i może powodować wymioty, osłabienie, niedokrwistość [7]. Stwierdzono także zaburzenia seksualne spowodowane niedoborem cynku [13]. Zatrucie ludzi cynkiem następuje głównie w wyniku spożycia owoców lub warzyw opryskiwanych preparatami cynkowymi lub produktów przechowywanych w naczyniach cynkowych. U ludzi narażonych na długotrwałe działanie pyłu cynkowego i tlenku cynku występuje podrażnienie dróg oddechowych, zaburzenie funkcjonowania przewodu pokarmowego, niedokrwistość, bezsenność, upośledzenie pamięci, zaburzenia słuchu i nadmierna potliwość [12].

PODSUMOWANIE

Cynk spełnia wiele podstawowych funkcji w organizmie ludzkim:

- jest ważnym składnikiem lub aktywatorem enzymów trawiennych,
- bierze udział w metabolizmie kwasów nukleinowych, białek, węglowodanów i lipidów,
- spełnia istotną rolę w funkcjonowaniu układu oddechowego, rozrodczego i immunologicznego,
- jako antagonistka kadmu i ołowiu, działa odtruwająco na te metale ciężkie,
- jest niezbędny do prawidłowej adaptacji wzroku w ciemności,
- korzystnie wpływa na przyspieszenie gojenia się ran, zwłaszcza skóry, jako przeciwutleniacz hamuje syntezę rodnika ponadtlenkowego $O_2\cdot^-$ i hydroksylowego $\cdot OH$ przez metale przejściowe (zjawisko to jest związane z konkurencją pomiędzy Zn, a metalami prooksydacyjnymi, takimi jak Fe i Cu);
- jest odpowiedzialny za replikę i transkrypcję materiału genetycznego (niedobór Zn prowadzi m.in. do zahamowania podziału dojrzewania i funkcjonowania komórek, zahamowania płodu i niedorozwoju mózgu).

PIŚMIENNICTWO

1. Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L.: *Biochemia*. Wyd. Nauk. PWN. Warszawa, 2005.
2. Bertini i wsp.: *Zinc enzymes*. Birkhauser Verlag. Basle, 1986.
3. Czerpak R., Jabłońska-Trypuć A.: *Aktywność biologiczna pierwiastków w aspekcie fizjologii skóry i aplikacji w kosmetyce. Cz. II. Mikroelementy*. Pol. J. Cosmetol., 2008, 11, 9-24.
4. Glinka R.: *Zastosowanie cynku i jego pochodnych w formach farmaceutycznych i kosmetycznych*. Pol. J. Cosmetol., 2001, 1, 17-24.
5. Hay R.W.: *Chemia bionieorganiczna*. Wyd. Nauk. PWN. Warszawa, 1990.
6. Kafarski P., Lejczak B.: *Chemia bioorganiczna*. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa, 1994.
7. Kabata-Pendias A., Pendias H.: *Biogeochemia pierwiastków śladowych*. Wyd. Nauk. PWN, Warszawa, 1999.
8. Kulikowska E., Moniuszko-Jakoniuk J., Miniuk K.: *Rola cynku w procesach fizjologicznych i patologicznych organizmu*. Pol. Tyg. Lek., 1991, 46, 470-473.
9. Lippard S.J., Berg J.M.: *Podstawy chemii bionieorganicznej*. Wyd. Nauk. PWN. Warszawa, 1998.
10. Łoniewski I., Wójcicki J., Pawlik A.: *Wchłanianie z przewodu pokarmowego cynku podawanego w skojarzeniu z witaminą E*. Farm. Polska, 1997, 53, 684-688.
11. Nogowska M., Jelińska A., Muszalska I., Stanisław B.: *Funkcje biologiczne makro- i mikroelementów*. Farm. Polska, 2000, 56, 995-1003.
12. Seńczuk W.: (red.), *Toksykologia*. PZWL. Warszawa, 1990.
13. Szreniawski Z.: *Polekowe zmiany stężenia cynku*. Farm. Polska, 1998, 54, 1965-1067.

Otrzymano 14 maja 2009 r.

Adres: Helena Puzanowska-Tarasiewicz, Wyższa Szkoła Kosmetologii i Ochrony Zdrowia w Białymstoku, 157875 Białystok ul. Krakowska 9, tel.: 085 749 94 30, e-mail: kuzmicka@uwb.edu.pl

XXXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc

1-4 września 2010 r. Mikołajki

Główne tematy zjazdu:

- POChP
- astma i alergie
- śródmiąższowe choroby płuc
- zakażenia układu oddechowego
- obturacyjny bezdech we śnie
- nadciśnienie płucne i zator tętnicy płucnej
- gruźlica i inne mykobakteriozy
- rzadkie choroby układu oddechowego

Kierownik naukowy: Prof. dr hab. med. Władysław Pierzchała

Organizator: Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, Samodzielny Publiczny Zespół Gruźlicy i Chorób Płuc w Olsztynie

Pharma2pharma, ul. Ogrodowa 1a/3, Warszawa

tel.: (22) 254 86 95, faks: (22) 833 31 49, e-mail: biuro@zjazdptchp.pl

<http://www.zjazdptchp.pl>

Ważne daty: do 31 marca 2010 roku – zgłoszenia prac oryginalnych; do 30 czerwca 2010 roku – zgłoszenia uczestnictwa