



Influence of environmental pollution on human health condition technology

Karolina BOMBOLEWSKA¹, Joanna DRÓŹDŹ², Beata KOIM-PUCHOWSKA³

^{1,2,3} Collegium Medicum, ul. M. Curie Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz, 50-370 Wrocław, tel.: 52-58-53-987, fax.: 52-58-53-807, e-mail: karbom@doktorant.umk.pl

Abstract

Environmental degradation is a major factor affecting the health of people who are living in areas of anthropogenic. Exposure to heavy metals in the place of residence and destabilization of the bioelement's economy, are a common source of environmental stress. The human body is exposed to the effects of many chemicals compounds that occur in the environment. Depending on the necessities of life essential components needed to proper functioning are provided with air, food or water. Xenobiotics are foreign substances that penetrate in with above mentioned. The man has a cellular enzyme systems capable of biotransformation of lipophilic compounds. The enzyme glutathione S-transferase (GST) is one of the major enzymes involved in phase II biotransformation reactions.

Keywords:

Streszczenie

Wpływ zanieczyszczeń środowiska na kondycję zdrowotną człowieka

Degradacja środowiska jest głównym czynnikiem wpływającym na kondycję ludzi zamieszkujących tereny antropogeniczne. Ekspozycja na metale ciężkie w miejscu zamieszkania i destabilizacja gospodarki biopierwiastkami, są powszechnym źródłem stresu środowiskowego. Organizm ludzki narażony jest na oddziaływanie wielu związków chemicznych występujących w środowisku. W zależności od potrzeb życiowych z powietrzem, pożywieniem czy wodą do organizmu dostarczane są niezbędne składniki potrzebne do prawidłowego funkcjonowania. Wraz z nimi przedostają się także substancje obce nazywane ksenobiotykami. Człowiek posiada komórkowe systemy enzymatyczne m. in. Transferazy S-glutationowe zdolne do biotransformacji lipofilnych związków chemicznych.

Słowa kluczowe:

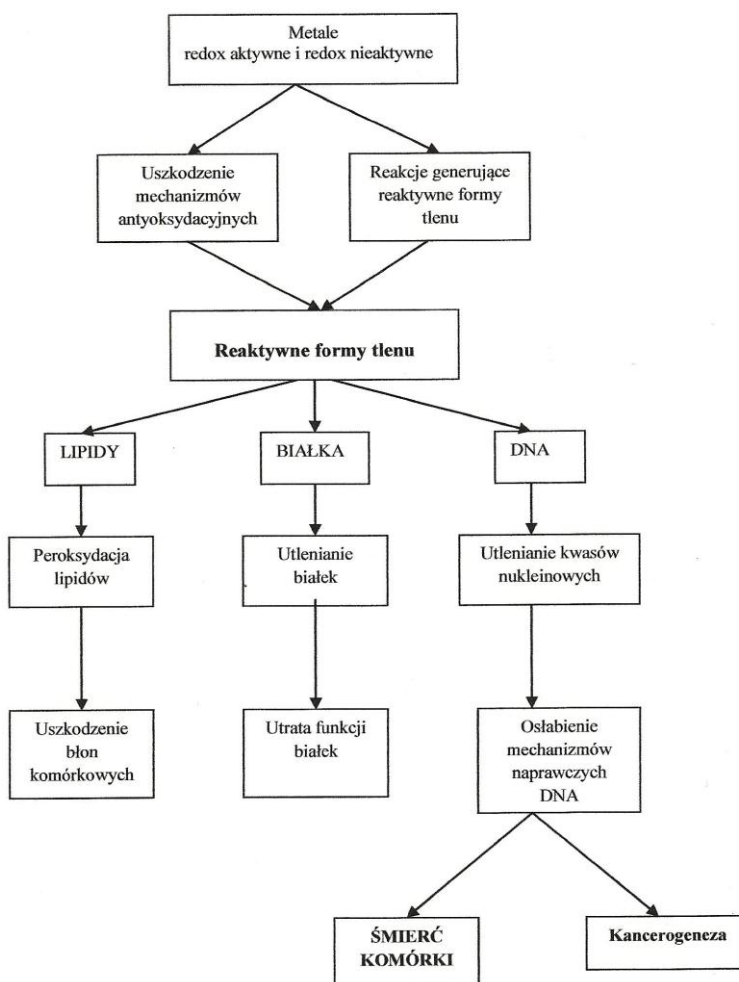
1. Wstęp

Reakcje organizmu na stresory zewnętrzne i wewnętrzne (fizjologiczne) mają podłoże warunkowane czynnikami środowiskowymi (makroelementy, mikroelementy, toksyczne metale ciężkie). Wiąże się one z wpływem zanieczyszczeń środowiska na sprawność enzymatycznych mechanizmów antyoksydacyjnych (aktywność dysmutazy ponadtlenkowej SOD, katalazy CAT, glutationu w postaci zredukowanej GSH i utlenionej GSSG) [1, 2]. Wśród mechanizmów enzymatycznych są ponadto transferazy S-glutationowe (GST). Stanowią one rodzinę enzymów zakwalifikowanych do klas GSTA, GSTM, GSTT, GSTP biorących udział w detoksykacji i wydalaniu ksenobiotyków środowiskowych różnego typu [3]. Zasadniczym kryterium odpowiedzi organizmu na działanie substancji niebezpiecznych jest jego indywidualna wrażliwość. Jest ona uwarunkowana czynnikami biologicznymi i środowiskowymi, które wpływają na zróżnicowane mechanizmy odpowiedzi. Czynniki te odpowiedzialne są za powstawanie nowotworów. Liczne doniesienia sugerują, że czynniki środowiskowe są przyczyną 60% wszystkich nowotworów, a czynniki genetyczne za 5% do 10% tych przypadków.

2. Działanie wolnych rodników na organizm ludzki

Wolny rodnik to atom lub cząsteczka zdolna do niezależnej egzystencji, mająca na powłoce walencyjnej jeden lub kilka niesparowanych elektronów (np. O_2^- -rodnik ponadtlenkowy, OH^- -rodnik hydroksylowy). Stabilny stan

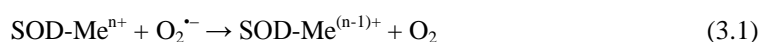
energetyczny osiągany jest poprzez przejście elektronu z otaczających cząstek i wytworzenie pary elektronowej. Cząsteczka pozbawiona elektronu staje się wolnym rodnikiem, a szereg takich przemian prowadzi do powstania łańcuchowej reakcji oksydoredukcyjnej [4]. W organizmie żywym głównym źródłem wolnych rodników tlenowych są procesy oddechowe komórki. W procesach katalizowanych przy udziale enzymów takich jak oksydaza NADPH, oksydaza ksantynowa, oksydaza aldehydowa, lipooksygenaza, cyklooksygenaza powstają wolne rodniki, ich źródłem jest także proces autooksydacji związków biologicznie czynnych, np. hydrochinonów, epinefryny, hemoglobiny i związków tiolowych [5]. Procesy fagocytozy przebiegają również z uwolnieniem dużej ilości wolnych rodników. Działanie promieniowania jonizującego i mikrosomalnej hydroksylacji związków egzogennych takich, jak adriamycyna, nitrofurantoina, czy czterochlorek węgla stanowią kolejne źródło dużej ilości wolnych rodników. W warunkach prawidłowych w organizmie istnieje równowaga pomiędzy utleniaczami a przeciwutleniaczami. Wzrost produkcji wolnych rodników lub spadek aktywności antyoksydacyjnej powoduje zachwianie tej równowagi i dochodzi do zaburzeń struktury i funkcji komórek, a w efekcie do ich śmierci (rys. 2.1). Reaktywne formy tlenu atakują wszystkie rodzaje składników komórkowych tj. związki niskocząsteczkowe (askorbinian, nukleotydy nikotynoamidoadeninowe) oraz makromolekuły (lipidy, białka, węglowodany oraz kwasy nukleinowe). Odpowiedzią komórki jest wzmożenie aktywności enzymów chroniących przed RFT (reaktywne formy tlenu). W obronie organizm wykorzystuje mechanizmy enzymatyczne i nieenzymatyczne [6, 7].



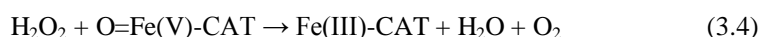
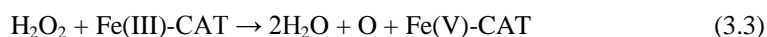
Rys 2.1. Mechanizmy indukcji stresu oksydacyjnego przez metale i jego skutki w organizmie [4].

3. Enzymy antyoksydacyjne uczestniczące w procesach detoksykacji

Antyoksydanty to substancje, które w niewielkich stężeniach chronią przed utlenianiem lub opóźniają utlenianie substratów. Do skutecznie działających ochronnych mechanizmów antyoksydacyjnych należą między innymi enzymatyczne mechanizmy antyoksydacyjne w skład których wchodzi m.in.: dysmutaza ponadtlenkowa SOD, katalaza CAT, glutation - w formie zredukowanej GSH i formie utlenionej GSSG [8]. Rodzina dysmutaz ponadtlenkowych jest składnikiem zarówno komórkowego jak i pozakomórkowego systemu antyoksydacyjnego. Enzymy należące do tej grupy to metaloenzymy zawierające w swych centrach aktywnych jony metali (Fe, Cu, Zn, Mn). W komórkach ludzkich znajdują się trzy formy SOD: cynkowo-miedziowa (CuZnSOD) w cytozolu i przestrzeni międzybłonowej mitochondriów, manganowa (MnSOD) prawie wyłącznie w mitochondriach i dysmutaza pozakomórkowa (ECSOD). Wszystkie izoenzymy SOD u ludzi są kodowane przez geny jądrowe, syntetyzowane w cytoplazmie i transportowane do odpowiednich kompartmentów komórkowych. Dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) jest istotnym elementem obrony komórek przed toksycznym działaniem wolnych rodników tlenowych. Przyspiesza ona rozkład rodnika ponadtlenkowego do nadtlenu wodoru i tlenu cząsteczkowego:



Jest to możliwe dzięki szczególnej budowie i konformacji tego enzymu. CuZnSOD jest homodimerem, o masie około 35 kDa, natomiast MnSOD jest tetramerem o masie około 80 kDa. Gen dla MnSOD jest zlokalizowany na chromosomie 6, natomiast dla CuZnSOD na chromosomie 21 [9, 10]. Enzym, który zbudowany jest z czterech identycznych podjednostek o masie cząsteczkowej około 60 kDa to katalaza, głównie zlokalizowana w peroksysomach komórek ssaków. W każdej podjednostce osadzony jest układ hemowy z położonym centralnie atomem żelaza, związanym w miejscu aktywnym pięcioma wiązaniami koordynacyjnymi oraz cząsteczka NADPH. Katalaza wykazuje aktywność katalazową i peroksydazową. Przy dużym stężeniu nadtlenu wodoru główną jej funkcją jest udział w jego rozkładzie do wody i tlenu (aktywność katalazowa). Natomiast przy małym stężeniu H_2O_2 dominuje aktywność peroksydazowa katalazy, a substratami są związki o charakterze donorów np. etanol, metanol, fenol i inne [11]. Reakcja dysproporcjonowania nadtlenu wodoru katalizowana przez katalazę zachodzi w dwóch etapach. Najpierw nadtlenek wodoru jest zredukowany do wody przy udziale jonu żelaza Fe^{3+} . Następnie przy udziale powstałego Fe(V) -CAT utleniana jest kolejna cząsteczka nadtlenu wodoru z wytworzeniem tlenu cząsteczkowego i wody:

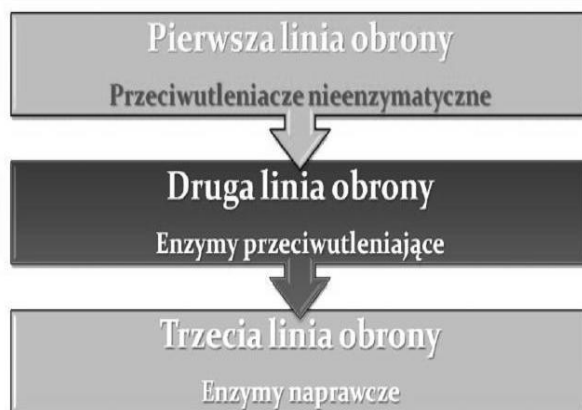


Glutation odgrywa istotną rolę w utrzymaniu fizjologicznej równowagi między prooksydantami i antyoksydantami, co decyduje o życiu i śmierci komórek. Enzym ten występuje w tkankach organizmu ludzkiego w kilku postaciach redoksowych, z których najistotniejsze są: glutation zredukowany (GSH) i glutation utleniony (GSSG). Obecność każdej z tych postaci w zależności od rodzaju komórki i jej stanu metabolicznego może być dla organizmu korzystna lub niepożądana. W eukariotycznej komórce zredukowana postać glutationu (GSH) występuje w większości, natomiast postać utleniona (GSSG) stanowi mniej niż 1% całości. Glutation występuje w cytoplazmie, mitochondriach i w jądrze - w stężeniach dochodzących do 10 mM. W siateczce endoplazmatycznej jego stężenie sięga zaledwie 2 mM. Działanie enzymu polega głównie na zneutralizowaniu nadtlenu wodoru H_2O_2 pojawiającego się w substancjach lipidowych (tłuszczowych) zawartych w błonach komórkowych. Dokonuje tego przy współudziale enzymu peroksydazy glutationowej selenozależnej. Glutation jest również cenny jako antyoksydant neutralizujący wolne rodniki w wątrobie, mózgu, nerkach i oczach – narządach, w których powstaje ich najwięcej i które są najbardziej narażone na ich destrukcyjne działanie, co objawia się m.in. uszkodzeniami wątroby, chorobami neurodegeneracyjnymi układu nerwowego (Alzheimera, Parkinsona, SM) oraz zmianami w gałce ocznej (np. zaćma). Neutralizuje toksyny (np. pestycydy i inne chemiczne trucizny) w wątrobie. Przeciwdziała przedostawaniu się toksyn do płynów międzykomórkowych i komórek. Jest ważnym czynnikiem zabezpieczającym przed szkodliwym działaniem wszelkiego rodzaju promieniowania jonizującego – zwłaszcza rentgenowskiego. Odgrywa znaczącą rolę w walce z zapaleniami tkanki łącznej (stan chorobowy powodowany głównie infekcjami bakteryjnymi) oraz zaburzeniami w krążeniu

limfatycznym [12]. Do enzymów antyoksydacyjnych uczestniczących w procesach detoksykacji i kształtowania odpowiedzi organizmów żywych na wszelkie źródła stresowe środowiska zaliczają się również transferazy S-glutationowe, biorące udział w reakcjach II fazy biotransformacji. Stanowią one rodzinę wielofunkcyjnych enzymów, których rola polega na komórkowej detoksyfikacji i obronie makromolekuł przed reaktywnymi związkami elektrofilowymi. Chronią one komórki nie tylko przed szkodliwymi oddziaływaniami związków chemicznych o właściwościach elektrofilowych, ale także przed produktami stresu oksydacyjnego. Transferazy S-glutationowe katalizują reakcje sprzęgania związków elektrofilowych w tym ksenobiotyków ze zredukowanym glutationem (GSH). W wyniku reakcji redukcji nadtlenu wodoru z wykorzystaniem glutationu jako donora protonów powstaje utleniona postać glutationu (GS⁺). Deprotonacja cząsteczki glutationu zachodzi przy aktywnym udziale reszty aminokwasu tyrozyny (Tyr-O⁻), która znajduje się w centrum katalitycznym transferazy. Końcowe produkty są wydalane z moczem bądź metabolizowane do nietoksycznych kwasów merkapturowych [13].

4. System obrony antyoksydacyjnej

Kontakt żywego organizmu z tlenem cząsteczkowym oprócz korzyści związanych z uzyskiwaniem energii życiowej wiąże się z powstawaniem reaktywnych form tego pierwiastka (RFT), z których większość stanowią cząsteczki o charakterze wolnych rodników. Ocenia się, że 2-5% tlenu pochłoniętego przez organizm ulega konwersji do RFT. Aby przeciwdziałać samoutlenianiu organizmy wykształciły złożony system obrony antyoksydacyjnej, oparty na współdziałaniu wielu wyspecjalizowanych zespołów. Mechanizm obrony antyoksydacyjnej organizmu następuje w trzech etapach (rysunek 4.1). Pierwsza linia obrony nie dopuszcza do powstawania wolnych rodników tlenowych oraz ich reakcji ze związkami biologicznie czynnymi. Odpowiadają za to enzymy antyoksydacyjne np. dysmutaza ponadtlenkowa, która zapobiega tworzeniu rodnika hydroksylowego i przekształca anionorodnik ponadtlenkowy w H₂O₂, a także enzymy tj. peroksydaza glutationowa i katalaza oraz białka wiążące jony pierwiastków przejściowych. Drugą linię obrony stanowią tzw. wymiatacze RFT. W środowisku wodnym są to witamina C, kwas moczowy oraz glutation, a w środowisku litofilnym witamina E, karotenoidy oraz ubihydrochinon. Związki te przerywają łańcuchowe reakcje wolnorodnikowe, a także nierodnikowe reakcje utlenienia. Ostatnia linia obrony, trzecia polega na usuwaniu skutków reakcji RFT z biomolekułami. Działanie enzymów antyoksydacyjnych na tym etapie polega na odtwarzaniu prawidłowej struktury uszkodzonych cząsteczek wywołanych działaniem wolnych rodników [14].



Rys 4.1. Linie obrony układu antyoksydacyjnego [5].

5. Podsumowanie

Utrzymanie odpowiedniej równowagi organizmu, jest istotne dla zachowania właściwej jego kondycji, natomiast zaburzenie jej może prowadzić do większego narażenia na działanie czynników szkodliwych. Ustalenie wzajemnych interakcji i zależności pomiędzy ważnymi dla organizmu elementami, a szczególnie mechanizmami antyoksydacyjnymi, jest istotne w ocenie potencjału antyoksydacyjnego organizmu i tym samym możliwości ochrony przed stresem oksydacyjnym. Wykształcenie wielu elementów antyoksydacyjnych o różnym mechanizmie działania powoduje, iż organizm jest w stanie, do pewnej granicy, ochronić się przed negatywnym wpływem pośrednich metabolitów tlenu, których powstawanie towarzyszy wielu podstawowym

reakcjom biologicznym organizmu. Różnorodność mechanizmów antyoksydacyjnych, jest zatem koniecznością. Sprawne funkcjonowanie bariery antyoksydacyjnej zapewnia zarówno ograniczenie powstawania reaktywnych form tlenu, neutralizację, jak również ochronę przed uszkodzeniami powodowanymi przez przekroczenie ich fizjologicznego poziomu. Całościowa ocena antyoksydacyjnych możliwości obrony organizmu, powinna zatem opierać się na analizie mechanizmów zaangażowanych we wszystkie aspekty ochrony antyoksydacyjnej, obejmujące zarówno reakcje enzymatyczne, jak i nieenzymatyczne.

Literatura

1. Chiang K., Chio C., Chiang Y., Liao C., 2009. Assessing hazardous risks of human exposure to temple airborne polycyclic aromatic hydrocarbons. *Journal of Hazardous Materials* 166, 676-685.
2. Pavanello S., Clonfero E., 2000. Biological indicators of genotoxic risk and metabolic polymorphisms. *Mutat Res.* 285-308
3. Barańska M., Skrętowicz J., 2009. Genetycznie uwarunkowany polimorfizm utleniania i acetylacji w nowotworach przewodu pokarmowego. *Polski Merkuriusz Lekarski* XXVI, 145-147.
4. Bartosz G., 2006. Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
5. Kabata-Pendias A., Pendias H., 1993. Biogeochemia pierwiastków śladowych. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
6. Ercal N., Gurer-Orhan H., Aykin-Burns N., 2001. Toxic metals and oxidative stress part I: Mechanisms involved in metal induced oxidative damage. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 6, 529-539.
7. Radwańska-Wala B., Buszman E., Druźba D., 2008. Udział reaktywnych form tlenu w patogenezie chorób ośrodkowego układu nerwowego. *Wiadomości lekarskie* 61, 67-73
8. Weinberger M., Miller J., Fineberg N., Luft F., Grim C., Christian J., 1987. Association of haptoglobin with sodium sensitivity and resistance of blood pressure. *Hypertension* 10, 443-446.
9. Gacko M., Worowska A., Karwowska A., Łapiński R., 2006. Extracellular superoxide dismutase in vascular wall. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 15, 925-932.
10. Dryden G., Deaciuc I., Arteel G., McClain C., 2005. Clinical implications of oxidative stress and antioxidant therapy. *Current Gastroenterology Reports* 7, 308-316.
11. Ihara H., Hashizume N., Hasegawa T., Yoshida M., 2004. Antioxidant capacities of ascorbic acid, uric acid, a-tocopherol, and bilirubin can be measured in the presence of another antioxidant, serum albumin. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 18, 45-49.
12. Zakrzewski S., 2000. Podstawy toksykologii środowiska. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
13. Seńczuk W., 2002. Toksykologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa.
14. Dekant W., 2009. The role of biotransformation and bioactivation in toxicology. *EXS* 99, 57-86.

