

KAROLINA BOMBOLEWSKA, JOANNA DRÓŹDŹ, BEATA KOIM-PUCHOWSKA

Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Collegium Medium w Bydgoszczy,  
Zakład Ekologii i Ochrony Środowiska, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9,  
85-094 Bydgoszcz, tel. (00 48 52) 585 38 08, fax (00 48 52) 585 38 07

## Wpływ środowiska na barierę antyoksydacyjną człowieka

*Influence of the environment on the natural antioxidant barrier*

### **Streszczenie:**

Tlen jest życiodajną substancją dla organizmów tlenowych na ziemi. Może powodować także uszkodzenia składników komórkowych, prowadząc do zaburzenia procesów fizjologicznych organizmu, rozwoju wielu schorzeń, a w konsekwencji nawet śmierci. Reaktywne formy tlenu (RFT) powstają zarówno w trakcie procesów zachodzących wewnątrz komórek, jak i pod wpływem działania zewnętrznych czynników środowiskowych, m.in.: zanieczyszczenie środowiska, dym tytoniowy, dieta, styl życia oraz metale ciężkie. Organizmy tlenowe wykształciły mechanizmy obronne przed działaniem szkodliwym RFT są to mechanizmy obrony antyoksydacyjnej: mechanizmy enzymatyczne (SOD, CAT), białka (ferrytyna, ceruloplazmina i haptoglobina.) oraz antyoksydanty niskocząsteczkowe: glutation, witamina E, witamina C, bilirubina, kwas moczowy. Zaburzenia równowagi pomiędzy powstawaniem reaktywnych form tlenu RFT a działaniem systemów obronnych organizmu, powodują stres oksydacyjny, który jest przyczyną poważnych zaburzeń metabolizmu komórkowego. Wzmocniona produkcja RFT powoduje niszczenie białek, błon komórkowych i DNA. Uszkodzenia DNA prowadzą do mutacji, a te leżą u podłoża procesów nowotworowych.

### **Abstract:**

Oxygen is the life-giving substance for aerobic organisms on earth. On the other hand, it can damage cellular components, leading to abnormal physiological processes in the body, the development of many diseases, and consequently death. Reactive oxygen species (ROS) are formed both in the course of processes inside the cells, as well as under the influence of external environmental factors such as environmental pollution, tobacco smoke, diet, lifestyle and heavy metals. Aerobic organisms have evolved defenses against harmful ROS, and their antioxidant defense mechanisms are: enzymatic mechanisms (SOD, CAT), proteins (ferritin, ceruloplasmin, and haptoglobin.) and the low molecular weight antioxidants: glutathione, vitamin E, vitamin C, bilirubin, and uric acid. An imbalance between the generation of reactive oxygen species and the effects of ROS defense systems of the body causes oxidative stress, which is the cause serious disturbances in cellular metabolism. Increased production of ROS causes the destruction of proteins, cell membranes and DNA. DNA damage leads to mutations and those processes underlie cancer.

**Słowa kluczowe:** środowisko, enzymy, człowiek, bariera antyoksydacyjna, reaktywne formy tlenu

**Keywords:** environment, enzymes, human, antioxidant barrier, reactive oxygen species

## Wstęp

Różnorodność czynników środowiskowych spowodowała, że w organizmach ludzkich kształtować zaczęły się liczne mechanizmy obronne. Rozwój fizjologicznie zróżnicowanych reakcji biochemicznych ma na celu zapewnienie jak najlepszej ochrony organizmu wobec zewnętrznych źródeł stresorów. Procesy te związane są między innymi ze wzrostem aktywności enzymów antyoksydacyjnych, jak również stężenia antyoksydantów nieenzymatycznych jako odpowiedzi na pojawiające się warunki stresowe, wynikające z przekroczenia fizjologicznego poziomu reaktywnych form tlenu. Całokształt reakcji składających się na barierę antyoksydacyjną określa możliwości antyoksydacyjnej obrony ściśle związanej z granicami indywidualnej tolerancji organizmu [1].

## Tlen i reaktywne formy tlenu

Rozpowszechnienie tlenu w przyrodzie oraz jego udział w licznych procesach zachodzących w organizmie spowodowało, iż tlen określany jest jako pierwiastek życia. Od niego zależy normalny przebieg funkcji życiowych roślin i zwierząt. Bez tlenu człowiek jest w stanie przeżyć jedynie kilka minut, jest to pierwiastek absolutnie niezbędny, pozwalający nam żyć, jednakże z drugiej strony może także powodować uszkodzenia składników komórkowych, prowadząc do zaburzenia procesów fizjologicznych organizmu, rozwoju wielu schorzeń, a w konsekwencji nawet śmierci. Tlen może zarówno dawać życie, jak i je odbierać. Podwyższone stężenia tego pierwiastka może powodować uszkodzenia składników komórkowych, prowadząc do zaburzenia procesów fizjologicznych organizmu, rozwoju wielu schorzeń, a w konsekwencji nawet śmierci. W warunkach fizjologicznych organizmy tlenowe wykorzystują 98% tlenu w procesach komórkowych natomiast pozostałe 1-2% jest zredukowane do reaktywnych form tlenu, do których należą: nadtlenek wodoru, rodnik hydroksylowy oraz anionorodnik ponadtlenkowy [1].

Reaktywne formy tlenu powstają zarówno w trakcie procesów zachodzących wewnątrz komórek, jak i pod wpływem działania zewnętrznych czynników środowiskowych: zanieczyszczenie środowiska, dieta, styl życia, promieniowanie jonizujące UV. Zwrócić należy uwagę na fizjologiczną rolę biopierwiastków niezbędnych do funkcjonowania organizmu np. Ze, Fe i Se. Jednak np. Hg, Pb, Cd, As są substancjami obcymi dla organizmu i nawet w małych dawkach są bardzo toksyczne [2].

## Mechanizmy obronne człowieka przed działaniem czynników środowiskowych

Aby chronić się przed szkodliwym działaniem reaktywnych form tlenu, organizmy tlenowe wykształciły mechanizmy obronne składające się na barierę antyoksydacyjną

organizmu. Wśród mechanizmów antyoksydacyjnych znajdują się: mechanizmy enzymatyczne (dysmutaza ponadtlenkowa, katalaza), białka zaangażowane w utrzymanie homeostazy jonów metali przejściowych o właściwościach prooksydacyjnych (ceruloplazmina, ferrytyna, haptoglobina) oraz antyoksydanty niskocząsteczkowe (glutation, witamina E, witamina C, bilirubina, kwas moczowy), [3].

Na kondycję organizmu i tym samym prawidłowy przebieg procesów biochemicznych, także związanych z obroną antyoksydacyjną, wpływa nie tylko tryb życia, w tym: dieta, nawyki związane ze spożywaniem alkoholu, paleniem papierosów, stres, nadmierny wysiłek fizyczny, przebyte infekcje bakteryjne i wirusowe, lecz także związki chemiczne znajdujące się w środowisku. Człowiek nieustannie styka się z różnego rodzaju zanieczyszczeniami obecnymi w powietrzu, wodzie, glebie czy też substancjami toksycznymi kumulującymi się w łańcuchu troficznym i tym samym w spożywanych produktach pochodzenia zarówno roślinnego, jak i zwierzęcego. Niegdyś powszechnie stosowany w przemyśle i budownictwie azbest okazał się niebezpieczny dla zdrowia, między innymi poprzez udział w wytwarzaniu reaktywnych form tlenu. Reakcje wolnorodnikowe mogą być także generowane przez substancje chemiczne, stosowane jako środki ochrony roślin, w tym herbicydy bipirydylowe, jak paraquat czy dikwat, dopuszczone do użytku w Polsce [1, 4].

Pośród licznych zanieczyszczeń trafiających do środowiska przyrodniczego w wyniku działalności przemysłowej człowieka, istotny wpływ na zdrowie mają jony metali toksycznych i pierwiastków śladowych, które choć niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu, w nadmiarze mogą działać toksycznie. Powiązanie stresu oksydacyjnego z zanieczyszczeniem środowiska związanym z ekspozycją na niektóre pierwiastki chemiczne wskazuje, na konieczność uwzględnienia zaburzenia gospodarki pierwiastkowej, jako ważnego czynnika w ocenie zagrożenia zdrowia osób zamieszkujących tereny zanieczyszczone [5].

## Stres oksydacyjny

W sprawnie funkcjonującym organizmie istnieje stan równowagi pomiędzy powstawaniem reaktywnych form tlenu a działaniem wymienionych systemów ochronnych. Gdy równowaga ulega przesunięciu w stronę wzmożonej produkcji RFT, prowadzi to do powstania tzw. stresu oksydacyjnego, który jest przyczyną poważnych zaburzeń w metabolizmie komórkowym [2, 6].

Reaktywne formy tlenu mogą wchodzić w reakcje chemiczne ze składnikami komórkowymi, niszcząc białka, błony komórkowe i DNA. Uszkodzenia materiału genetycznego leżą u podłoża chorób nowotworowych [6].

Sprawne usuwanie reaktywnych form tlenu odbywa się w kilku etapach. Wśród mechanizmów enzymatycznych dużą rolę odgrywa dysmutaza ponadtlenkowa przetwarzająca rodnik ponadtlenkowy w nadtlenek wodoru, który jest usuwany przez katalazy lub peroksydazy glutationowe. Enzym ten ma trzy formy: cytozolową CuZnSOD (SOD-1), mitochondrialną MnSOD (SOD-2) i pozakomórkową EC-SOD (SOD-3), która występuje w tkankach, osoczu i płynach zewnątrzkomórkowych. Katalaza przekształca nadtlenek wodoru, będący źródłem wolnych rodników, w wodę i tlen cząsteczkowy [7].

Neutralizacja wolnych rodników tlenowych nie jest prostym procesem jednoetapowym. Mechanizmy antyoksydacyjne muszą współdziałać ze sobą w celu zapewnienia jak najlepszej ochrony. Aktywności enzymów antyoksydacyjnych wzajemnie się uzupełniają, prowadząc do zobojętnienia anionowego rodnika ponadtlenkowego. Do prawidłowego przebiegu tego procesu konieczne są jony pierwiastków śladowych, jak cynk, miedź, mangan i żelazo. Jednocześnie udział metali przejściowych w reakcji Fentona podkreśla istotność utrzymania homeostazy pierwiastkowej dla zapewnienia równowagi pro- i antyoksydacyjnej organizmu [3, 8].

Niewielki stres oksydacyjny występuje w wielu sytuacjach życiowych. Przykładem może być wysiłek fizyczny, który prowadzi do zwiększenia intensywności oddychania i tym samym zwiększenia szybkości wytwarzania  $O_2$ , jak również wpływ czynników środowiskowych.

Nasilenie stresu oksydacyjnego można określić trzema sposobami: przez bezpośrednią ocenę stężenia antyoksydantów w osoczu (enzymatycznych i nieenzymatycznych), przez badanie całkowitej zdolności antyoksydacyjnej w osoczu (metodą FRAP, ORAC, TEAC i TRAP) oraz przez pomiar biomarkerów stresu oksydacyjnego, definiowanych jako biologiczna molekula, której chemiczne istnienie jest modyfikowane przez ROS [9].

### **Środowiskowe źródła stresu oksydacyjnego**

Równowagę tlenową organizmu zaburzać mogą wewnątrzkomórkowe źródła reaktywnych form tlenu, procesy oksydoredukcyjne łańcucha oddechowego, jak i reakcje obronne komórek układu immunologicznego. Istnieją również zewnątrzkomórkowe czynniki generujące stres oksydacyjny. Istotne znaczenie dla sprawności i utrzymania dużej efektywności bariery antyoksydacyjnej organizmu ma nie tylko tryb życia, a zwłaszcza dieta, nawyki związane ze spożywaniem alkoholu, paleniem papierosów, stres, nadmierny wysiłek fizyczny, przebyte infekcje bakteryjne i wirusowe, lecz także substancje znajdujące się w środowisku [10]. Indukcja procesów prooksydacyjnych i osłabienie mechanizmów antyoksydacyjnych mogą wynikać z zaburzeń równowagi pierwiastkowej organizmu,

co związane jest z ekspozycją środowiskową na niektóre metale.

Toksyczność i udział w powstawaniu stresu oksydacyjnego pierwiastków chemicznych zależna jest od ich właściwości oksydoredukcyjnych oraz reaktywności z innymi związkami chemicznymi i ich aktywnymi grupami chemicznymi. Metale toksyczne, zwłaszcza kadm i ołów, są pierwiastkami niebiorącymi bezpośredniego udziału w reakcjach redox („redox-inactive”). Ich toksyczność związana jest przede wszystkim z osłabieniem efektywności głównych antyoksydantów komórki, szczególnie tych zawierających grupy tiolowe, np. glutation. Metale te mogą także brać udział w uszkodzaniu mitochondriów i tym samym pośredniczyć w reakcjach generujących reaktywne formy tlenu. Pierwiastki bezpośrednio zaangażowane w reakcje redox („redox-active”), szczególnie takie jak miedź czy żelazo, katalizują reakcję Fentona, która jest najsilniejszą reakcją generującą rodniki hydroksylowe zachodzącą w organizmie [11].

Konsekwencje stresu oksydacyjnego, i tym samym przekroczenia fizjologicznego poziomu RFT, związane są z uszkodzeniem błon komórkowych w wyniku lipo-peroksydacji, oksydacyjnym uszkodzeniem białek, prowadzącymi do utraty ich funkcji oraz oksydacyjnymi uszkodzeniami DNA, w wyniku których może dochodzić do powstawania mutacji genetycznych, a nawet do śmierci komórki. Mechanizmy indukcji stresu oksydacyjnego przez metale i jego skutki w organizmie wykazują znaczne możliwości plastycznego oddziaływania [12].

### **Podsumowanie**

W związku z faktem, iż człowiek nieustannie znajduje się pod wpływem substancji obecnych w jego środowisku, ustalenie udziału czynników środowiskowych w procesach oksydacyjnych organizmu ma istotne znaczenie w kompleksowej ocenie zagrożenia stresem oksydacyjnym. Określenie kierunku oddziaływania zmian stężenia jonów pierwiastków chemicznych w organizmie na barierę antyoksydacyjną jest ważne dla oceny czynników mogących zaburzać równowagę pro- i antyoksydacyjną. Może to być pomocne w podjęciu działań mających na celu usprawnienie funkcjonowania mechanizmów antyoksydacyjnych u osób, u których stwierdzono ograniczenie ich efektywności. Wobec licznych doniesień opisujących udział reaktywnych form tlenu w stanach patologicznych, ważne jest podjęcie badań środowiskowych, obejmujących analizę poziomu pierwiastków we krwi w powiązaniu z efektywnością mechanizmów antyoksydacyjnych. Może to pomóc w określeniu zagrożenia stresem oksydacyjnym osób zamieszkujących obszary znajdujące się pod bezpośrednim wpływem działalności człowieka.

LITERATURA

- [1] Ahamed M., Fareed M., Kumar A., Siddiqui W., Siddiqui M.: Oxidative stress and neurological disorders in relation to blood lead levels in children. *Redox. Rep.* 2008; 13. Supl. 3: 117-122.
- [2] Mena S., Ortega A., Estrela J.: Oxidative stress in environmental-induced carcinogenesis. *Mutat. Res.* 2009; 674. Supl. 1-2: 36-44.
- [3] Leelakunakorn W., Sriworawit R., Soontaros S.: Ceruloplasmin oxidase activity as a biomarker of lead exposure. *J. Occup. Health.* 2005; 47. Supl. 1: 56-60.
- [4] Lauwerys R., Amery A., Bernard A., Bruaux P., Buchet J., Claeys F., De Plaen P., Ducoffre G., Fagard R., Lijnen P., Nick L., Roels H., Rondia D., Saint-Remy A., Sartor F., Staessen J.: Health effects of environmental exposure to cadmium: objectives, design and organization of the Cadmibel study: a cross-sectional morbidity study carried out in Belgium from 1985 to 1989. *Environ. Health. Perspect.* 1990; 87: 283-289.
- [5] Kumar R., Kumar P., Sharma P., Sher Singh Bisht S.: Modulation of oxidative stress responsive enzymes by excess cobalt. *Plant. Scien.* 2002; 162. Supl. 3: 381-388.
- [6] Kasperczyk S., Kasperczyk J., Ostalowska A., Zalejska-Fiolka J., Wielkoszyński T., Świętochowska E., Birkner E.: The role of the antioxidant enzymes in erythrocytes in the development of arterial hypertension among humans exposed to lead. *Biol. Trace. Elem. Res.* 2009; 130. supl. 2: 95-106.
- [7] Ikediobi C., Badisa V., Ayuk-Takem L., Latinwo L., West J.: Response of antioxidant enzymes and redox metabolites to cadmium induced oxidative stress in CRL-1439 normal rat liver cells. *Int. J. Mol. Med.* 2004; 14. Supl. 1: 87-92.
- [8] Hanna P., Kaduska M., Mason R.: Oxygen-derived free radical and active oxygen complex formation from cobalt(II) chelates in vitro. *Chem. Res. Toxicol.* 1999; 5. Supl. 1: 109-115.
- [9] Gałęcka E., Mrowicka M., Malinowska K., Gałęcki P.: Wybrane substancje nieenzymatyczne uczestniczące w procesie obrony przed nadmiernym wytwarzaniem wolnych rodników. *Pol. Mer. Lek.* 2008; XXV. Supl. 147: 269-272.
- [10] Dryden G., Deaciuc I., Arteel G., McClain C.: Clinical implications of oxidative stress and antioxidant therapy. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2005; 7. Supl. 4: 308-316.
- [11] Culotta V.: Superoxide dismutase, oxidative stress, and cell metabolism. *Curr. Top. Cell. Regul.* 2000; 36: 117-132.
- [12] Ahamed M., Siddiqui M.: Environmental lead toxicity and nutritional factors. *Clin. Nutr.* 2007; 26. Supl. 4: 400-408.