

Zmiany w metabolizmie glikozaminoglikanów pod wpływem działania ołowiu

The effect of lead on the metabolism of glycosaminoglycans



I WPROWADZENIE

Macierz zewnątrzkomórkowa ECM (*Extracellular Matrix*) jest swoistym biologicznym klejem łączącym puste miejsca pomiędzy komórkami. Podstawowymi jej składnikami są białka kolagenowe, niekolagenowe oraz proteoglikany (PG). W skórze i tkance podskórnej siatkowata budowa PG wywołuje efekt sita, które przepuszcza jedynie małe, wartościowe cząsteczki do wnętrza skóry. Proteoglikany są środkiem transportu przeciwciał, hormonów, mediatorów reakcji zapalnej oraz toksyn, odpowiadają za stan napięcia komórek,

ułatwiają ich ruch i szybką dyfuzję cząsteczek przez błony komórkowe, biorą udział w procesach krzepnięcia. Chronią strukturę i właściwości mechaniczne komórek poprzez wiązanie się cząsteczek oraz innych składników macierzy zewnątrzkomórkowej: kolagenu, elastyny i fibronektyny. Poprzez oddziaływania, głównie elektrostatyczne, wchodzą w interakcję z cząsteczkami macierzy pozakomórkowej, takimi jak enzymy, czynniki wzrostu i ich receptory, czynniki transkrypcyjne i białka strukturalne.

**Barbara Turczyn
Anna Skoczyńska
Anna Wojakowska**

Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych
Zawodowych
i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytet Medyczny
we Wrocławiu
ul. Borowska 213
50-556 Wrocław

T: +48 71 736 4000
E: barbara.turczyn@umed.
wroc.pl

» 194

I STRESZCZENIE

Glikozaminoglikany są elementami konstrukcyjnymi proteoglikanów, które łącznie z białkami kolagenowymi i niekolagenowymi stanowią podstawowe składniki macierzy pozakomórkowej. Proteoglikany biorą udział w krzepnięciu, dyfuzji rozpuszczalnych w wodzie cząsteczek przez błony komórkowe i chronią strukturę komórkową. Ilościowe i jakościowe zaburzenia syntezy glikozaminoglikanów są związane z patologią systemową i narządową. Ołów, współdziałając z elementami macierzy zewnątrzkomórkowej, zaburza metabolizm glikozaminoglikanów. To działanie ołowiu połączone jest ze wzrostem peroksydacji lipidów w ścianie naczyń. Glikozaminoglikany mogą być stosowane jako biomarker toksycznego działania ołowiu.

I ABSTRACT

Glycosaminoglycans are the constructive elements for proteoglycans, which along with collagen and non-collagen proteins constitute the basal extracellular matrix components. Proteoglycans take part in coagulation, diffusion of soluble in water particles through cellular membranes and protect cellular structure and mechanical properties. The quantitative and qualitative disturbances in glycosaminoglycans synthesis are associated with organ and system pathology. Lead interacts with basal extracellular matrix disturbing metabolism of glycosaminoglycans. This effect of lead is connected with increasing lipid peroxidation in vessel walls. Glycosaminoglycans can be used as an sensitive indicator of toxic influence of lead.

otrzymano / received

15.05.2014

poprawiono / corrected

10.06.2014

zaakceptowano / accepted

17.07.2014

Słowa kluczowe: glikozaminoglikany, ołów, lipidy

Key words: glycosaminoglycans, lead, lipids

I CHARAKTERYSTYKA

Cząsteczkami budulcowymi PG są glikozaminoglikany (GAG), złożone z powtarzających się jednostek dwucukrowych: hialuronianu, siarczanu heparanu, heparyny, siarczanu keratanu, siarczanu 4-chondroityny, siarczanu 6-chondroityny i siarczanu dermatanu. Glikozaminoglikany, nazywane również mukopolisacharydami lub śluzowielocukrami, tworzą skomplikowane struktury przestrzenne przez przyłączenia się do rdzenia białkowego proteoglikanów za pomocą wiązań kowalencyjnych.

Występują powszechnie w organizmach roślinnych i zwierzęcych, większość z nich to substancje podporowe tkanki łącznej lub substancje śluzowe, stanowią tylko 0,1-0,3% całej masy skóry człowieka [1]. Ze względu na swoje właściwości znalazły szerokie zastosowanie m.in. w medycynie. Ponadto pełnią bardzo ważne funkcje biologiczne i fizjologiczne. Poprawiają cyrkulację krwi i limfy. Znajdują się w wielu kosmetykach oraz preparatach antycellulitowych.

Kwas hialuronowy, który jest jednym z głównych przedstawicieli GAG w skórze, stanowi 75% wszystkich glikozaminoglikanów [2]. Ma zdolność silnego wiązania wody i zatrzymywania jej w głębszych warstwach skóry. Jedna cząsteczka kwasu hialuronowego może związać do 250 cząsteczek wody. Zastosowany w kosmologii zapewnia trwały efekt nawilżenia, który jest widoczny w postaci splotenia zmarszczek oraz świetlistego wyglądu. Ponadto wpływa na zwiększenie odporności skóry, koi i łagodzi.

Zmiany w syntezie GAG, zarówno ilościowe, jak i jakościowe, są związane z patologią układu krążenia i narządów. Patologie te mogą wystąpić z powodu przewlekłego narażenia na oddziaływanie ciężkich metali, takich jak ołów, kadm i rtęć.

I EKSPOZYCJA NA DZIAŁANIE OŁOWIU

Ołów jest pierwiastkiem znanym od ponad 4500 lat. Należy do grupy metali ciężkich i jest powszechnie obecny w środowisku. Pomimo zmniejszenia emisji tego metalu w dalszym ciągu jest jedną z największych trucizn w Polsce. Antropogeniczna emisja ołowiu do atmosfery jest ponad stukrotnie większa od naturalnej, wynikającej z wietrzenia skał, erupcji wulkanów i pożarów lasów. W Polsce w 2012 roku wyniosła 553 552,3 kg, z czego najwięcej przypada na procesy spalania: w przemyśle (ok. 292 ton), poza przemysłem (ok. 137 ton) i w sektorze produkcji i transformacji energii (ok. 26 ton). Na procesy produkcyjne, transport drogowy i zagospodarowanie odpadów przypada pozostała ilość emitowanego ołowiu [3]. Narażenie zawodowe na działanie ołowiu występuje w hutnictwie cynku, miedzi i metali nieżelaznych, przy produkcji akumulatorów, kabli, drutów, czcionek drukarskich, łożysk, barwników, insektycydów oraz

podczas prac związanych z czyszczeniem zbiorników przemysłowych i przerobem złomu ołowiu. Charakterystycznym i najczęściej spotykanym objawem zatrucia ołowiem jest bladoszare zabarwienie skóry o żółtawym odcieniu (cera ołowicza) oraz niebiesko-czarna obwódka osadzającego się siarczku ołowiu, która już po kilku dniach może powstać na dżiastach (tzw. rąbek ołowiczy). Przy dalszym rozwoju zatrucia występuje ostry, silny skurcz mięśni gładkich jelit, zwykle w nocy powodujący silne bóle, obfite poty, biegunkę i wymioty. Ponadto mogą wystąpić takie objawy, jak: zwiększona pobudliwość nerwowa, zmęczenie, brak łaknienia, upośledzenie przyswajania pokarmów. Liczba ostrych zatruc ołowiem systematycznie maleje. Wzrasta natomiast ranga problemu przewlekłego, środowiskowego narażenia na działanie ołowiu, w którym głównym jego źródłem są ziemia, kurz, woda, pokarm, farby i lakiery [4]. Ołów nie ulega biodegradacji, dlatego gleba i kurz stanowią istotne źródło narażenia, szczególnie dla dzieci. Zaabsorbowany ołów jest trucizną kumulującą się w organizmie, przenika do krwiobiegu, gdzie jego większa część wbudowuje się do erytrocytów, następnie przenika do tkanek miękkich (ok. 25-40%) i do kości (ok. 15%), a pozostała ilość jest wydalana. Ołów silnie wiąże się z aminokwasami, hemoglobina, enzymami, kwasem rybonukleinowym (RNA) i kwasem deoksyrybonukleinowym (DNA). W ten sposób zaburzeniu ulega wiele metabolicznych dróg przemian. Skutkami toksyczności są: zaburzenia tworzenia krwi i niedokrwistość, nadciśnienie tętnicze, neuropatia, a także uszkodzenia mózgu.

I WPŁYW OŁOWIU NA UKŁAD KRĄŻENIA

Narażenie na metale ciężkie: ołów, kadm i rtęć, istotnie wpływa na zwiększoną częstość występowania chorób układu krążenia. Liczba prac naukowych poruszających tę zależność zwiększyła się od czasu ogłoszenia teorii o śródbłonku naczyńnym jako docelowym narzędzie dla toksycznego działania metali ciężkich [5]. W badaniach doświadczalnych wykazano, że ołów i kadm indukują nadciśnienie tętnicze i zmiany miażdżycowe [6]. Mechanizmy świadczące o toksycznym działaniu ołowiu na naczynia krwionośne są coraz lepiej poznane. Do badań nad tymi mechanizmami wykorzystywane są hodowle komórek śródbłonka i mięśni gładkich [7]. Ołów nie wykazuje bezpośredniej toksyczności wobec komórek śródbłonka, ale hamuje procesy naprawcze śródbłonka, w przypadku gdy zostanie uszkodzony przez inne czynniki [8]. Wynika to z osłabienia odpowiedzi czynników wzrostu fibroblastów, w tym pośredniczy zahamowanie syntezy perlekanu, dużego proteoglikanu siarczanowo-heparanowego. Ołów sprzyja proliferacji komórek mięśni gładkich naczyń w ich warstwie środkowej i ma wpływ na syntezę

zewnątrzkomórkowych elementów tkanki łącznej, hamuje syntezę wersikanu, dużego proteoglikanu siarczanowo-chondroitynowego [9]. Pośredniczy w syntezie prostacykliny, mającej silne właściwości wazodilatacyjne, oraz hamuje adhezję i agregację płytek. Obniża aktywność fibrynolityczną endotelium poprzez hamowanie syntezy tkankowego aktywatora plazminogenu i indukowanie syntezy inhibitora typu I aktywatora plazminogenu w komórkach śródbłonna [10]. Ołów ma także wpływ na krzepnięcie krwi, które jest związane z obniżeniem stężenia siarczanu heparanu, jednego z glikozaminoglikanów, w komórkach śródbłonna [11]. Znajduje się on na powierzchni komórek i bierze udział w zapobieganiu tworzenia skrzepin, a zawarty w środowisku podśródbłonkowym hamuje proliferację mięśni gładkich, pośredniczy także w syntezie prostacykliny [12]. Zwiększona zawartość GAG w krwiobiegu zaobserwowana w grupie hutników ze stężeniem ołowiu we krwi, mieszczącym się w zakresie 200-400 µg/l, w porównaniu z grupą kontrolną może świadczyć o uszkodzeniu ciągłości śródbłonna wyścielającego naczynia krwionośne [13]. Podobne obserwacje zwiększonego występowania chorób układu krążenia uzyskano w badaniach osób narażonych na ołów w stężeniu do 400 µg/l [14]. Jednocześnie w wyżej wymienionych badaniach stwierdzono największy wzrost stężenia GAG w moczu także w grupie mężczyzn ze stężeniem ołowiu we krwi wynoszącym 200-400 µg/l. Ołów w stosunkowo małych dawkach może powodować wydalanie wraz z moczem dużych cząsteczek GAG. Niezależnie od stężenia ołowiu we krwi w grupach badanych hutników stwierdzono występowanie także zależności liniowych pomiędzy GAG i stężeniem cynku. Prawdopodobnie jest to związane z działaniem metaloproteinaz cynkozależnych rozkładających proteoglikany do glikozaminoglikanów. Wpływ ołowiu na GAG może więc być efektem indukowania zmian w ścianie naczyń [15].

I PODSUMOWANIE

Przedstawione powyżej badania wskazują na występowanie związku pomiędzy glikozaminoglikanami i ołowiem oraz układem red-ox, a także pomiędzy glikozaminoglikanami i sprawnością mechanizmów nerkowych [16]. Dotyczy to jednak tylko tych osób, u których stężenia ołowiu nie przekraczają 150 µg/l (w grupie kontrolnej).

Ołów, oddziałując na elementy macierzy zewnątrzkomórkowej, zaburza metabolizm glikozaminoglikanów. To zjawisko może być związane z nasileniem peroksydacji lipidów w ścianie naczyń. Oznaczenie GAG w surowicy i w moczu, szczególnie w zakresie małych stężeń ołowiu we krwi, może służyć jako biomarker toksycznego działania ołowiu na układ krążenia.

I LITERATURA

1. E.F. Bernstein, C.B. Underhill, P.J. Hahn, D.B. Brown, J. Uitto: **Chronic sun-exposure alters both the content and distribution of dermal glycosaminoglycans**, Br J Dermatol, 135, 1996, 255-262.
2. S. Akimoto, H. Hayashi, H. Ishikawa: **Disaccharide analysis of the skin glycosaminoglycans in systemic sclerosis**, Br J Dermatol, 126, 1992, 29-34.
3. **Krajowy bilans emisji SO₂, NO_x, CO, NH₃, NMLZO, pyłów, metali ciężkich i TZO za lata 2011-2012 w układzie klasyfikacji SNAP**, Raport syntetyczny, KOBIZE Krajowy Ośrodek Bilansowania i Zarządzania Emisjami.
4. A. Skoczyńska: **Ołów jako czynnik ryzyka chorób układu krążenia**, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006, 57-66.
5. T. Kaji, M. Suzuki, C. Yamamoto, A. Mishima, M. Sakamoto, H. Kozuka: **Severe damage of cultured vascular endothelial cell monolayer after simultaneous exposure to cadmium and lead**, Arch. Environ. Contam. Toxicol. Lett, 44, 1995, 219-227.
6. T. Kaji, S. Ohkawara, M. Inada, C. Yamamoto, M. Sakamoto, H. Kuzuka: **Cadmium-induced alteration of glycosaminoglycans with an enhancement of heparin-like activity in cultured vascular endothelial cells**, Toxicology, 94, 1994, 161-171.
7. T. Kaji, S. Ohkawara, M. Inada, C. Yamamoto, M. Sakamoto, H. Kuzuka: **Cadmium stimulation of glycosaminoglycan synthesis by cultured vascular endothelial cells: comparison of various cell types**, Biol. Pharm. Bull., 17, 1994, 454-457.
8. T. Kaji, S. Ohkawara, M. Inada, C. Yamamoto, M. Sakamoto, H. Kuzuka: **Alteration of glycosaminoglycans induced by cadmium in cultured vascular smooth muscle cells**, Arch. Toxicol., 68, 1994, 560-565.
9. Y. Fujiwara, C. Yamamoto, T. Kaji: **Proteoglycans synthesized by cultured bovine aortic smooth muscle cells after exposure to lead: lead selectively inhibits the synthesis of versican, a large chondroitin sulfate proteoglycan**, Toxicology, 154, 2000, 9-19.
10. C. Yamamoto, T. Wakata, Y. Fujiwara, T. Kaji: **Induction of synthesis of a large heparan sulfate proteoglycan, perlecan, by thrombin in cultured human coronary smooth muscle cells**, Biochim. Biophys. Acta, 1722, 2005, 92-102.
11. M. Kaplan, M. Aviram: **Macrophage plasma membrane chondroitin sulfate proteoglycan binds oxidized low-density lipoprotein**, Atherosclerosis, 149, 2000, 5-17.
12. Y. Fujiwara, T. Kaji: **Lead inhibits the core protein synthesis of a large heparan sulfate proteoglycan perlecan by proliferating vascular endothelial cells in culture**, Toxicology, 133, 1999, 159-169.
13. B. Turczyn, A. Skoczyńska, A. Wojakowska: **Glikozaminoglikany w surowicy i w moczu u pracowników przewlekle narażonych na działanie ołowiu**, Medycyna Pracy, 61(5), 2010.
14. J. Antonowicz-Juchniewicz: **Środowiskowy i zawodowy wpływ metali ciężkich na rozwój zmian patologicznych w naczyniach krwionośnych (Rozprawa habilitacyjna)**, Akademia Medyczna we Wrocławiu, 2001, 31-48.
15. C. Whatling, W. Mc Pheat, E. Hurt-Camejo: **Matrix management: assigning different roles for MMP-2 and MMP-9 in vascular remodeling**, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 24, 2004, 10-12.
16. M.C. Houston: **The role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction**, Altern. Ther. Health Med., 13, 2007, 128-133.