

УДК: 577.122.8

ИЗБЫТОК МЕДИ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Мусатова Н.М.¹

Работа выполнена под руководством кандидата биологических наук, доцента кафедры общей, биологической, фармацевтической химии и фармакогнозии Горецкой Т.И., ФГБОУ МИ ОГУ им. И. С. Тургенева

¹Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение орловский Государственный Университет имени И.С.Тургенева Медицинский институт, Орел, e-mail: nadyamusatova12@gmail.com

Аннотация. В статье представлена накопленная за последние годы информация о биохимической роли микроэлемента меди, которая является каталитическим компонентом ряда ферментов и структурным компонентом важных белков, а также участие медьсодержащего белка – церулоплазмينا в переносе химического элемента от различных органов. В результате точечных генетических мутаций могут происходить модификации в составе ферментов, приводящие к нарушению функционирования церулоплазмينا и его экскреции из тканей. Это влечет за собой изменение гомеостаза меди в организме, и химический элемент начнет накапливаться во внутренних органах. В высоких концентрациях ионы меди становятся высокотоксичными и вызывают биологические деструктивные изменения органов. В статье рассматривается гепатocereбральная дистрофия и биохимические изменения в организме при болезни Вильсона-Коновалова, ее этиология и патогенез. Распространенность этого заболевания по данным Orphanet составляет 1-9 случаев на 100000 населения. Клинические симптомы наиболее выражены у пациентов-гомозигот, имеющих 2 идентичные мутации, однако чаще встречаются люди, имеющие различные мутации в гомологичных хромосомах. Специфическими симптомами болезни Вильсона-Коновалова являются Кольцо Кайзера — Флейшера, проксимальная канальцевая дисфункция (синдром Фанкони) и смешанная желтуха гемолитико-паренхиматозного типа.

Ключевые слова: медь, биохимическая роль, церулоплазмин, болезнь Вильсона Коновалова, транспортный белок, избыток меди, АТФ-азы 7В.

EXCESS COPPER AND ITS EFFECT ON BIOCHEMICAL PROCESSES IN THE HUMAN BODY

Musatova N. M.¹

The work was carried out under the supervision of Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of General, Biological, Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy Goretskaya T.I. Orel State University named after I.S. Turgenev Medical Institute

¹Orel State University named after I.S. Turgenev Medical Institute, Orel, e-mail: nadyamusatova12@gmail.com

Annotation. The article presents the information accumulated in recent years on the biochemical role of the trace element copper, which is a catalytic component of a number of enzymes and a structural component of important proteins. Also the copper-containing protein- ceruloplasmin participates in the transfer of the chemical element from various organs. Modifications in the composition of enzymes can occur due to point genetic mutations. This leads to impaired ceruloplasmin function and its excretion from tissues. This will cause a change in the homeostasis of copper in the body, and the chemical element will begin to accumulate in internal organs. Copper ions become highly toxic and cause biological destructive changes in organs in high concentrations. The article deals with hepatocerebral dystrophy and biochemical changes in the body in Wilson Konovalov disease, its etiology and pathogenesis. The prevalence of this disease according to Orphanet is 1-9 cases per 100000 populations. Clinical symptoms are most severe in homozygous patients with 2 identical mutations, but individuals with different mutations in homologous chromosomes are more common. The specific symptoms of Wilson Konovalov disease are Kaiser-Fleischer Ring, proximal tubule dysfunction (Fanconi syndrome), and mixed jaundice of the hemolytic-parenchymatous type.

Keywords: Copper, biochemical role, ceruloplasmin, Wilson Konovalov disease, transport protein, copper excess, ATPase 7B.

Введение

В составе клеток организма человека содержится множество химических веществ, которые можно разделить на две большие группы: органические и неорганические. Последние можно подразделить на макро, микро и ультрамикроэлементы. Одними из эссенциальных микроэлементов являются медь, железо, марганец и молибден. Они входят в состав большого количества ферментов и белков. Медь содержится в органах человека в очень малом количестве. Суточная норма для взрослых составляет 30 мкг\кг, а для детей – 40 мкг\кг. Она содержится в металлосодержащем ферменте- супероксиддисмутазе, который предотвращает отрицательное воздействие свободных радикалов на цитоплазму клеток, в дофамин-β-гидроксилазе, обеспечивая синтез нейромедиаторов, необходимых для проведения нервного импульса в синапсе. Обеспечивает нормальную работу нервной, мочеполовой и пищеварительной систем.

Цель исследования

Целью научной статьи является рассмотрение процессов обмена меди в организме с участием церулоплазмينا, и биохимических изменений при накоплении избыточных ионов меди в результате нарушения процессов метаболизма.

Материалы и методы исследования

Медь попадает в организм вместе с пищей и всасывается в кишечнике, где с помощью белка DMT1 попадает в энтероцит и транспортируется в аппарат Гольджи. В аппарате Гольджи при накоплении ионов металла синтезируется фермент АТФаза 7А. Он участвует в выведении меди (с затратой аденозинтрифосфатов) из клетки в общий кровоток в комплексе с альбумином и транскуприном. После чего через воротную вену медь попадает в печень. Через мембрану гепатоцита медь проходит с помощью белка-транспортера Ctrl. Чтобы предотвратить аккумуляцию меди внутри печени активизируются элиминационные механизмы. Фермент АТФаза 7В участвует в образовании активной формы церулоплазмينا из апо-церулоплазмينا, а также присоединяет медь к белку, высвобождая ее из гепатоцитов с дальнейшей экскрецией с жёлчью [1, с.1254-1259].

Одним из ключевых элементов обмена меди является церулоплазмин- это медьсодержащий α₂- гликопротеид, в состав которго входят: аминокислоты, углеводы и ионы меди. Белковая часть молекулы гомологична молекуле фактора V свертывания крови [2, с.180-189]. Углеводная часть состоит из глюкозамина, лактозы, мальтозы, фукозы и сиаловой кислоты. В активных центрах церулоплазмينا содержится шесть атомов меди. Они подразделяются на три основные группы: ионы I тип имеет четыре лиганда (два атома азота имидазольного кольца гистидина, атом серы цистеина и метионина). Ионы II и III типа в качестве лигандов имеют четыре атома азота имидазольных колец гистидина.

Внутри молекулы церулоплазмينا ионы меди транспортируются между активными центрами. Выделяют три вида активных центров: T1Cu- синие, T2Cu- не синие, T3Cu- биядерные. Этот процесс протекает в 7 стадий. Вначале происходит восстановление: два синих центра и ион железа +2 восстанавливается до иона железа +3. Далее два электрона от первого T1Cu и Fe+2 восстанавливают биядерный центр. После чего с оставшегося восстановленного синего центра и центр T3Cu электроны переносятся на центр T2Cu [2, с 104-108.].

Молекулы церулоплазмينا являются главными белками-переносчиками меди в организме. Нарушения, возникающие в этой системе, являются причиной патологических процессов, связанных с накоплением ионов меди в организме и его токсическим действием. Одним из таких нарушений является гепатocereбральная дистрофия или болезнь Вильсона-Коновалова.

Болезнь Вильсона-Коновалова- тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание. Оно возникает из-за точечной мутации в 13 хромосоме гена АТР7В. Аминокислота гистидин заменяется на глутаминовую кислоту [3, с.81]. Нарушается синтез белка АТФаза 7В, необходимого для связывания меди с церулоплазмином, и выведение меди из организма. Она накапливается в печени, головном мозге, селезенке, почках, роговице, хрусталике глаза и других внутренних органах, нарушая их функционирование и вызывая некротические процессы.

Клинические симптомы заболевания наиболее выражены у гомозиготных носителей мутации. При гетерозиготности клинические симптомы заболевания у индивидуума не проявляются, но они могут проявиться у половины его потомства. Наиболее распространенная форма наследования — это компаундгетерозиготность — наличие различных мутации в гомологичных хромосомах, каждая из которых унаследована от одного из родителей.

Биохимические изменения при болезни Вильсона Коновалова затрагивают каждую клетку организма. Ионы меди фиксируются на мембране эритроцитов, изменяя белково-липидные комплексы, и увеличивают проницаемость мембраны и осмотическую хрупкость. В результате снижается деформируемость эритроцитов, что может привести к гемолизу клеток.

Изменения в почках связаны с отложением меди в проксимальных извитых канальцах, что приводит к повреждению базальных мембран капсулы Шумлянско-Боумена. Затем развивается проксимальная канальцевая дисфункция (синдром Фанкони), проявляющаяся аминоацидурией, глюкозурией, гиперфосфатурией и гиперкальциурией.

Ионы меди также накапливаются в виде кольцеобразных структур вокруг радужки глаз на границе роговицы и склеры. Это Кольцо Кайзера — Флейшера имеет коричневый цвет с зелеными и желтыми оттенками. На ранних стадиях его можно определить при

офтальмоскопии, на более поздних стадиях можно определить и невооруженным глазом.

У пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова может встречаться любое поражение печени. Серьезные нарушения возникают в системе образования первичных желчных кислот. Это происходит из-за изменения последовательности синтеза, в результате чего накапливаются промежуточные метаболиты: глициновые и тауриновые конъюгаты, атипичные желчные спирты, сульфатиды и глюкурониды. Данные нарушения наблюдаются при β -гидрокси- Δ^5 - Δ^27 -стероидоксиредуктазной недостаточности. Вторичный метаболитический дефект синтеза желчных кислот называется Синдром Цельвегера, он же будет связан с болезнью пероксисомного биогенеза [4, с. 35–40].

Концентрация ионов меди оказывает большое влияние на работу нервной системы. Ионы металла входят в состав дофамин- β -гидроксилазы, которая участвует в превращение дофамина, аскорбата и кислорода в норэпинефрин, дегидроаскорбат и воду. Также медь предохраняет нейроны от эксайтотоксического действия возбуждающего нейротрансмиттера-глутамата. При заболевании Вильсона-Коновалова, не связанная с церулоплазмином медь является нейротоксичной. Она свободно может проникать через гематоэнцефалический барьер в спинной и головной мозг и вызывать окислительный стресс, связанный с взаимодействием меди с белками А β и Тау [5, с.44]. Токсическое действие увеличивает окислительные повреждения липидов, белков и ДНК, вызывая нейродегенеративные расстройства, такие как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, болезнь Альцгеймера. Избыток меди также нарушает способность клеток микроглии выделять оксид азота, излишки которого смещает редокс-потенциал в прооксидантную сторону. Это приводит к уменьшению скорости ответной реакции нервной системы организма [6, с.1929-1938].

Токсическое действие избытка меди оказывает воздействие на защитные механизмы, которые обеспечивает супероксиддисмутаза – один из основных ферментов антиоксидантной системы. Эта система состоит из металлоферментов, которые можно разделить на две группы: изофермент Cu-SOD и изофермент Zn-SOD. Основная ее роль заключается в регуляции биоактивности монооксида азота, который реагирует с анион-радикалами кислорода с образованием высокотоксичного пероксинитрита, и поддержании их концентрации в клетке на низком уровне. Нарушения в антиоксидантной системе приводят к увеличению образования активного синглетного кислорода, который является наиболее реактогенной формой, от которого нет защитных механизмов в организме [7, с.3-6].

Выводы или заключение

Проведенный анализ литературы показывает, что гомеостаз меди лежит в основе нормального функционирования клеток организма, а нарушения обмена этого элемента

вливают на формирование различных патологических состояний. Одним из них является гепатоцеребральная дистрофия или болезнь Вильсона-Коновалова. При этом возникают биохимические изменения, нарушающие работу нервной системы и синтеза желчных кислот, а также ослабляющих антиоксидантную систему защиты организма.

Главная причина заболевания лежит в нарушении синтеза АТФ-азы 7В, которая должна обеспечивать связь и экскрецию меди с церулоплазмином. Это означает, что роль церулоплазмينا в метаболизме меди заключается не только своевременного предоставления меди тканям, но и в выведения ее излишнего количества из клеток.

Список литературы

1. Ващенко В. И., Ващенко Т. Н. Церулоплазмин от метаболита до лекарственного средства // ПФБН. 2006. №3. – С с.1254-1259; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tseruloplazmin-ot-metabolita-do-lekarstvennogo-sredstva> (дата обращения: 03.04.2024).
2. Мошков К.А., Зайцев В.Н., Романовская Е.В., Стефанов В.Е. Церулоплазмин: внутримолекулярный перенос электронов и ферроксидазная активность // Фундаментальные исследования. 2014, № 3-1. – С. 104-108; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33594> (дата обращения: 03.04.2024).
3. Парахонский А.П. РОЛЬ МЕДИ В ОРГАНИЗМЕ И ЗНАЧЕНИЕ ЕЕ ДИСБАЛАНСА // ЕГИ. 2015. №4 (10). - с.81 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-medi-v-organizme-i-znachenie-ee-disbalansa> (дата обращения: 31.03.2024).
4. Намазова-Баранова Л. С., Полякова С. И. Нарушения синтеза первичных желчных кислот // Российский педиатрический журнал. 2015. №6. - с. 35–40 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-sinteza-pervichnyh-zhelchnyh-kislot> (дата обращения: 31.03.2024).
5. Костина О. В., Преснякова М. В., Альбицкая Ж. В. Биологическая роль меди в патогенезе расстройств аутистического спектра у детей: обзор литературы // Экология человека. 2020. №4. - с.44 URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheskaya-rol-medi-v-patogeneze-rasstroystv-autisticheskogo-spektra-u-detey-obzor-literatury> (дата обращения: 31.03.2024).
6. Гетке Л.М., Чоу-Джонсон Х.С., Чоу К.К. Медь: токсикологическая значимость и механизмы. Arch Toxicol. 2014 Ноябрь;88(11): 1929-1938. doi: 10.1007/s00204-014-1355-g. Epub 2014, 9 сентября. PMID: 25199685; PMCID: PMC4339675.
7. Волыхина В. Е., Шафрановская Е. В. Супероксиддисмутазы: структура и свойства // Вестник ВГМУ. 2009. №-4. - с.3-6; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/superoksiddismutazy-struktura-i-svoystva> (дата обращения: 03.04.2024).