

БИОХИМИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ЦИНКА В НЕКОТОРЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА.

Нуриддинова Ш.О.

студентка Ташкентского Педиатрического Медицинского Института

Цой.А.В.

студентка Ташкентского Педиатрического Медицинского Института

Султанбаева А.С.

студентка Ташкентского Педиатрического Медицинского Института

Научный руководитель: Акбарходжаева Х.Н.

*доцент кафедры медицинская и биологическая химия, медицинская биология,
общая генетика*

АННОТАЦИЯ

Цинк занимает второе место в списке самых распространенных микроэлементов в теле человека, после железа и цинка. Он входит в состав более чем 3000 ферментов: гидролаз, трансфераз и лигаз [1]. Примерно 70 % всех ферментов, входящих в состав цинка, являются каталитическими. Помимо этого, он является субстратом, или регулятором активности ферментов [2]. Такое большое количество ферментов объясняется необходимостью цинка в синтезе ДНК, белков, липидов и жиров. Он необходим, чтобы нормализовать геном [2]. Также цинк обладает антиоксидантными свойствами при повреждении ДНК, а также в процессе синтеза биологически активных веществ, таких как метионин, который нужен для репарации ДНК [3].

Ключевые слова: *ДНК, пища, альбумин, ЖКТ, ферменты, конформация, ЦНС, рецептор, нейроны, везикулы, гипергликемия, эякулят, антиоксидант.*

ABSTRACT

Zinc is the second most abundant micronutrient in the human body, after iron and zinc. It is part of more than 3000 enzymes: hydrolases, transferases, and ligases [1]. Approximately 70% of all enzymes that make up zinc are catalytic. In addition, it is a substrate or regulator of enzyme activity [2]. Such a large number of enzymes is explained by the need for zinc in the synthesis of DNA, proteins, lipids and fats. It is necessary to normalize the genome [2]. Zinc also has antioxidant properties in DNA damage, as well as in the process of synthesis of biologically active substances, such as methionine, which is needed for DNA repair [3].

Key words: DNA, food, albumin, gastrointestinal tract, enzymes, conformation, CNS, receptor, neurons, vesicles, hyperglycemia, ejaculate, antioxidant.

ВВЕДЕНИЕ

Больные с мальнутрицией, алкоголизмом, воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, мальдигестией, мальабсорбции и других патологических состояний, приводящих к снижению усвоения цинка, имеют тенденцию к повышенной недостаточности данного микроэлемента. Симптомы недостаточности цинка являются неспецифическими, можно отметить наиболее часто встречающиеся патологические изменения как задержка роста, диарея, алопеция, глоссит, дистрофия, снижение иммунитета, гипогонадизм у мужчин, снижение скорости регенерации и быстрое старение.

Общее количество цинка 1,4-2,3 г данные значения корректны как для мужского, так и для женского пола. В плазме содержания цинка относительно постоянна 1 мкг/л и находится в связанном состоянии с альбуминами и альфа 2-макроглобулином. Так же он содержится в мышцах, костях, сперматозоидах, предстательной железе, эритроцитах и тканях глаза. Потребность в цинке тела человека в максимальных значениях достигает в день 20 мг. Из-за отсутствия какого-либо его места хранения приводит к быстрому снижению при проблемах с пищей или с ЖКТ. Основной путь выведения цинка – ЖКТ. Фекальный цинк является с одной стороны неабсорбированным из пищевых ресурсов экзогенный, а с другой стороны секретлируемый эндогенный цинк [6]. Кроме того, почки ежедневного экскретируют цинк в пределах 400-600 мкг, и довольно большое количество, а именно в день до 1,5 мг расходуется на рост волос, десквамацию кожи и эякуляцию [4,5].

ОБСУЖДЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Различные пищевые продукты содержат разное количество цинка. Например, в яичном белке содержится 0,02 мг цинка на 100 г продукта, в легкоусвояемом мясе - 1 мг, а в устрицах - 75 мг. Красное мясо, печень, яйца и дары моря являются хорошими источниками цинка из-за отсутствия химических составных частей, которые могут препятствовать его усвоению, и наличия определенных аминокислот, которые улучшают его растворимость. Цинк также содержится в хлебных злаках из цельного зерна, причем больше всего его содержится в отрубях и зародышевых частях зерна. Однако продукты из цельных зерен и белки растений содержат цинк в менее доступной форме из-за наличия фитиновой кислоты, которая может препятствовать его усвоению. Орехи и бобы являются относительно хорошими растительными источниками

цинка. Концентрация цинка в растениях увеличивается, если они выращиваются на почвах, богатых цинком или обработанных удобрениями. Диеты, состоящие в основном из молока, яиц, домашней птицы и рыбы, содержат меньше цинка и белка, чем диеты, состоящие из морепродуктов, говядины и другого красного мяса. Вегетарианские диеты, содержащие много бобов, цельного зерна, орехов и сыра, богаты цинком и белком. Цинк является важным элементом питания, который необходим для многих функций в организме, включая рост и развитие, иммунную функцию и здоровье кожи. Недостаток цинка может привести к различным проблемам со здоровьем, включая задержку роста и развития, повреждение иммунной системы и проблемы со зрением. Поэтому важно убедиться, что ваша диета содержит достаточное количество цинка [5].

Цинк является отличной кислотой Льюиса, то есть акцептором электронной пары, благодаря чему он полезен как катализатор в ферментативных реакциях [7]. Ион также имеет изменчивую координационную геометрию, которая используется белками для быстрого изменения конформации для выполнения биологических реакций [8]. Как пример можно привести карбоангидразу и карбоксипептидазу. Первый в крови превращает СО в H_2CO_3 , и он же катализирует обратную реакцию. Без данного фермента реакция требовала бы в миллионы раз больше времени или высокую щелочную среду с рН 10 и даже выше. Второй ферментирует расщепление пептидных связей во время переваривания белков. Между концевым пептидом и $\text{C}=\text{O}$ группу присоединенной к цинку, образуется координатная ковалентная связь, которая придает углероду положительный заряд. Это способствует создать гидрофобный карман на ферменте рядом с цинком, который притягивает неполярную часть перевариваемого белка [9].

Цинковые пальцы – это структурный мотив белка, который характеризуется координацией одного или двух ионов цинка для стабилизации складки. Белки цинковых пальцев подразделяются на различные группы и семейства исходя из трехмерной структуры. Так же их разделяют относительно идентичности лигандов и первичной структуры белка. Но, несмотря на огромное разнообразие белков с цинковым пальцем почти все они функционируют как модули взаимодействия с ДНК, РНК. Подсчитано, что до 1% генома человека кодируют белки с цинковым пальцем. Различия в них заключается для изменения специфичности для связывания конкретного белка [10]. Сам цинковый палец состоит около из 20 аминокислот, ионов цинка. Zn^{2+} связывает 2 гистидина и 2 цистеина. Zn^{f} -это домен содержащий множество

пальцевидных выступов, образующие контакты с молекулой-мишенью. Некоторые связывают цинк, а некоторые связывают другие металлы, например, железо или даже процесс может проходить без металлов. Мотивы Znf могут находиться в нескольких неродственных супер семействах белков, различных по последовательности и структуре. Они показывают значительную универсальность в связывании, так между представителями одного класса одни связывают ДНК, другие белок. К примеру, Znf мотивные белки могут участвовать в развитии эпителия, клеточной адгезии, сворачивании белка, ремоделировании хроматина, в транскрипции, трансляции, транспортировке нуклеиновых кислот. Сами мотивы являются стабильными и не претерпевают конформационным изменениям при связывании с молекулой мишенью.

Цинксодержащие нейроны – это клетки, которые имеют везикулы с Zn^{2+} в пресинаптических утолщениях, работают вместе с кальцием в проведении импульсов. Такие нейроны входят в подкласс глутаминергических нейронов. Цинксодержащие нейроны были обнаружены во всей нервной системе даже в гиппокампе, миндалевидном теле и неокортиксе. Ионы цинка являются мощными модуляторами аминокислотных рецепторов особенно рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA). По одной из теорий цинк секретруемый из пресинаптической щели способен контролировать «окно» постсинаптической возбудимости, подавляя повышенное возбуждения путем угнетения в NMDA-рецепторов. При этом он практически не влияет на физиологическую частоту возбуждений [12].

Цинк участвует в нескольких клеточных процессах, включая апоптоз или запрограммированную гибель клеток. Во время апоптоза цинк играет двойную роль как незаменимого, так и токсического элемента. Он действует как проапоптотический фактор, активируя каспазы, семейство протеазных ферментов, играющих решающую роль в апоптозе, и способствуя высвобождению цитохрома c из митохондрий. С другой стороны, цинк также играет антиапоптотическую роль, предотвращая чрезмерную активацию каспаз и снижая выработку активных форм кислорода (АФК), которые могут повредить клетку. Баланс между этими двумя ролями цинка определяет, подвергается ли клетка апоптозу или выживает [13].

У больных с сахарным диабетом и недостатком цинка при его введении наблюдалось повышение секреции цинка и улучшения состояния. Это привело к большому количеству исследований. Так на сегодняшний день достоверным считается информация о том, что Zn^{2+} и Ca^{2+} . В β -клетках островковой системы пре-проинсулин образует проинсулин путем отщепления специальной

сигнальной последовательности. Далее проинсулин транспортируется в комплекс Гольджи, где секвестрируется в Zn^{2+} и Ca^{2+} , обогащенные секреторные везикулы в форме агрегированных Zn^{2+} и Ca^{2+} содержащих гексамерных комплексов, обозначаются как $(Zn^{2+})_2(Ca^{2+})_6$ (Proin)₆. В последующем в везикулах после отщепления С-пептида трипсин- и карбоксипептидаза подобными ферментами комплекс $(Zn^{2+})_2(Ca^{2+})_6$ превращается в $(Zn^{2+})_2(Ca^{2+})_6$ (In)₆ [14]. Удаление С-пептида приводит к сильному снижению растворимости из-за чего этот комплекс кристаллизуется. Такая форма является специальной неактивной формой хранения гормона инсулина, который должен сначала превратиться в мономер инсулина [15]. Перед образованием мономера из гексамера образуются димеры инсулина, два димера комбинируясь образуют тетрамер $(Zn^{2+})_2(In)_4$ который при обогащении еще одним димером образует гексамер [15]. Таким образом и проинсулиновые гранулы и инсулиновые гранулы связаны с Zn^{2+} , кроме того Zn^{2+} необходим для образования из проинсулиновых гексамер нерастворимых инсулиновых кристаллов [16,17]. Следовательно, для корректной гексамеризации и процессинга инсулина в β -клетке необходим Zn^{2+} , это и объясняет экспрессию большого количества Zn-транспортных белков в β -клетках [18]. Следующим этапом кристаллический инсулин секретруется из β -клеток, кристаллы растворяются и гексамер диссоциирует на активные мономеры инсулина и ионы Zn^{2+} , приводящее к быстрому снижению осмотического давления ионов Zn^{2+} и изменение pH с кислой 5,5 до 7,4. При этом при гипергликемии повышенное содержание Zn^{2+} могут играть весомую роль при гибели клеток по паракринному механизму и приводить к развитию сахарного диабета 2 типа [17].

Согласно ВОЗ по исследованию и обработке эякулята предполагает референсное значение нормы $Zn \geq 2,4$ мкмоль/эякулят [19]. В семенную жидкость цинк поступает главным образом из предстательной железы в виде комплекса с цитратом. Интересно подметить что в предстательной железе цинка больше в 87 раз чем в плазме крови [20]. Так же в больших значениях можно обнаружить в клетках Лейдига, в сперматогониях типа В и сперматозоидах [21]. Именно сперматозоид служит носителем запаса Zn для нормального течения дробления и даже фиксации бластулы в полость матки. Стоит упомянуть о важной не прямой, но очень сильной антиоксидантной функции этого иона. Цинк являясь активатором металлотионеинов – белков с низкой молекулярной массой, способных препятствовать окислительному стрессу и регулятором супероксиддисмутазы-фермента, разрушающего

супероксидный радикал, сохраняет клетку от излишней кислородной агрессии, проявляя не прямое мощное антиоксидантное влияние.

ВЫВОД

Микроэлемент, не имеющий депо хранения в организме человека. Который при нехватке в пищевом рационе быстро снижается может иметь огромную биохимическую и физиологическую роль. В данном обзоре было продемонстрировано некоторые из функций цинка, в здоровом организме человека. Так среди основных действий Zn^{2+} можно подметить его специфический способ соединения пептидами с образованием цинковых пальцев, его активирующее влияние на ферменты, его роль в передаче импульсов в ЦНС, важное значение в репродуктивной системе мужчин и многое другое.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. The role of zinc in genomic stability / R. Sharif [et al.] // *Mutat Res.* — 2012. — Vol. 733. — P. 111–121.
2. Andreini, C. A bioinformatics view of zinc enzymes / C. Andreini, I. Bertini // *J. Inorg. Biochem.* — 2012. — Vol. 111. — P. 150–156.
3. Bitanihirwe, B. K. Zinc: the brain's dark horse / B. K. Bitanihirwe, M. G. Cunningham // *Synapse.* — 2009. — Vol. 63. — P. 1029–1049.
4. Лифляндский, Владислав Геннадьевич. *Новейшая энциклопедия незаменимых веществ: витамины, минералы и другие биологически активные вещества.* ОЛМА Медиа Групп, 2004.
5. Барановский, А. Ю. "Диетология." (2012).
6. Шейбак, В. М. Биологическая роль цинка и перспективы медицинского применения цинк-содержащих препаратов / В. М. Шейбак, Л. Н. Шейбак. — Гродно, 2003. — 82 стр
7. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. PMID: 25057538.
8. *Стипанук, Марта Х. (2006). Биохимические, физиологические и молекулярные аспекты питания человека. W. B. Saunders Company. Стр. 1043-1067*
9. [Гринвуд и Эрншоу, 1997](#), стр. 1224-1225

10. Берг Дж.М. (апрель 1990). "Цинковые пальцы и другие домены, связывающие металлы. Элементы для взаимодействия между макромолекулами". Журнал биологической химии. **265** (12): 6513-6.
11. Laity JH, Lee BM, Wright PE. Zinc finger proteins: new insights into structural and functional diversity. *Curr Opin Struct Biol.* 2001 Feb;11(1):39-46. doi: 10.1016/s0959-440x(00)00167-6. PMID: 11179890.
12. Frederickson CJ, Moncrieff DW. Zinc-containing neurons. *Biol Signals.* 1994 May-Jun;3(3):127-39. doi: 10.1159/000109536. PMID: 7531563.
13. Perry DK, Smyth MJ, Stennicke HR, Salvesen GS, Duriez P, Poirier GG, Hannun YA. Zinc is a potent inhibitor of the apoptotic protease, caspase-3. A novel target for zinc in the inhibition of apoptosis. *J Biol Chem.* 1997 Jul 25;272(30):18530-3. doi: 10.1074/jbc.272.30.18530. PMID: 9228015.
14. Cadmium-113 nuclear magnetic resonance studies of bovine insulin: two-zinc insulin hexamer specifically binds calcium / J. L. Sudmeier [et al.] // *Science* – 2001. – Vol.212. – P.560–562.
15. Chausmer, A. B. Zinc, insulin and diabetes / A.B. Chausmer // *J. Am Coll Nutr* – 1998. – Vol.17. – P.109– 115
16. Dunn, M. F. Zinc–ligand interactions modulate assembly and stability of the insulin hexamer – a review / M. F. Dunn // *Biometals* – 2005. - Vol.18. – P.295–303
17. Zinc homeostasis in metabolic syndrome and diabetes / X. Miao [et al.] // *Front. Med.* – 2013. – Vol.7. – P.31-52.
18. Wijesekara, N. Zinc, a regulator of islet function and glucose homeostasis/ N. Wijesekara, F. Chimienti, M. B. Wheeler // *Diabetes Obes Metab* – 2009. – Vol.11. – P.202–214.
19. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization. 2010. Geneva (Switzerland): WHO Press
20. Favier A.E. The role of zinc in reproduction. Hormonal mechanisms. *Biol Trace Elem Res.* 1992;32:363–382. Doi: 10.1007/BF02784623.
21. Kambe T., Tsuji T., Hashimoto A., Itsumura N. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiol Rev.* 2015;95(3):749–784. Doi: 10.1152/physrev.00035.2014