

Kwas liponowy – ważny antyoksydant pochodzenia zwierzęcego

Monika Wójcik

Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

Wysokie uprzemysłowienie i stresujący styl życia współczesnego człowieka łączy się z podwyższonym stresem oksydacyjnym oraz obniżoną ochroną antyoksydacyjną, co często przejawia się późniejszym rozwojem związanych z tym powikłań. Kwas liponowy to jeden z najważniejszych i najskuteczniejszych naturalnych antyoksydantów. Dzięki swym właściwościom i działaniu w znaczący sposób łagodzi objawy stresu oksydacyjnego oraz bierze udział w detoksykacji organizmu.

W żywych komórkach występuje w formie utlenionej i zredukowanej (rys.). Pod względem budowy chemicznej kwas liponowy (ALA) jest ośmiowęglowym, nasyconym kwasem tłuszczowym, w którego strukturze można wyodrębnić pierścień ditiolowy (zbudowany z trzech atomów węgla i dwóch atomów siarki) oraz krótki łańcuch alifatyczny. Natomiast postać zredukowana liponianu to kwas dihydroliponowy (DHLA). Taka budowa obu związków powoduje, że rozpuszczają się zarówno w rozpuszczalnikach organicznych, jak i nieorganicznych, dlatego działają na poziomie błon komórkowych oraz w samych komórkach. Zarówno ALA, jak i DHLA mogą przyjmować postać izomerów optycznych S lub R, które różnią się właściwościami biologicznymi. Ponadto kwas liponowy występuje w kompleksach wieloenzymatycznych, współdziałając z oksydoreduktazami, pełni funkcję koenzymu przenoszącego protony i elektrony w wielu szlakach metabolicznych.

Kwas liponowy, ze względu na swoją budowę chemiczną i funkcję, długo uznawany był za witaminę N. Dopiero badania

wykonane w latach 80. XX wieku temu zaprzeczyły. W doświadczeniu przeprowadzonym na szczurach, którym podawano znaczone radioaktywnie aminokwasy, tj. cystynę, cysteinę i metioninę (będące źródłem siarki) oraz octan i kaptylan (jako źródła węgla), wykazano obecność kwasu liponowego wytworzonego w ciągu doby z tych wyznakowanych komponentów w wątrobie zwierząt [5]. Udowodniono w ten sposób, że ALA może być syntetyzowany w organizmach zwierząt *de novo*. Jednak nie jest to jedyny sposób pozyskiwania ALA przez organizm. Drugim jego źródłem jest pokarm, głównie pochodzenia zwierzęcego. Przeprowadzone oznaczenia wskazują na dużą zawartość liponianu w podrobach wołowych – nerkach, sercu i wątrobie [11, 16] – tabela. Spożywając te produkty organizm przyswaja ALA początkowo w postaci lipolizyny, ta zaś dzięki enzymowi lipoamidazie jest hydrolizowana we krwi do kwasu liponowego [7].

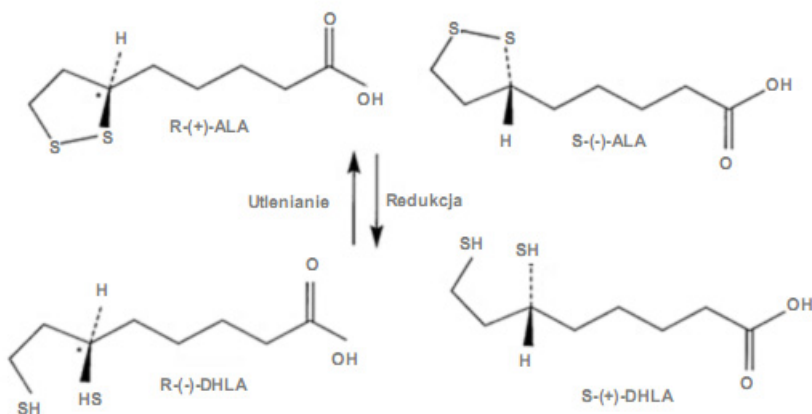
Tabela

Zawartość lipolizyny w podrobach wołowych badana metodą chromatografii gazowej – ECD

Podroby wołowe	Zawartość lipolizyny (µg/g)
Nerki	2,64
Serce	1,51
Wątroba	0,86
Mózg	0,27
Płuca	0,12

Stopień, w jakim organizm jest w stanie przyswoić liponian zależy od źródła, z jakiego on pochodzi, ale także od enancjomeru, w jakim związek ten występuje. Izomer R kwasu liponowego jest przyswajany w 38%, zaś izomer S w 28%. Ta różnica wynika z tego, że w komórkach organizmu ALA jest redukowany do DHLA przez enzym dehydrogenazę dihydroliponianową, której działanie jest selektywne w stosunku do izomerów optycznych. Ta jej własność powoduje, że enancjomer R jest redukowany znacznie szybciej niż postać S liponianu [15, 3]. Następnie DHLA poddawany jest działaniu reduktazy glutationowej, która z kolei szybciej redukuje izomer S kwasu dihydroliponowego, niż jego postać R. Jednak w świetle przedstawionych badań [2] okazuje się, że w żywych organizmach oba izomery utleniają się i redukują bez względu na konformację przestrzenną. Ponadto badanie *in vivo* poziomu ALA we krwi człowieka jest znacznie utrudnione, ze względu na jego szybką i intensywną β-oksydację w wątrobie [17].

Wolne rodniki są integralną częścią wielu procesów biochemicznych i fizjologicznych zachodzących w organizmach żywych. Głównym ich źródłem są reaktywne formy tlenu (ROS): anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$), rodnik wodoronadtlenkowy (HO_2^{\cdot}), rodnik hydroksylowy (OH^{\cdot}), tlenek azotu (NO^{\cdot}). Podobne właściwości mają także



Rys. Struktura kwasu liponowego (ALA) i dihydroliponowego (DHLA) oraz ich enancjomerów R i S

związki nie będące wolnymi rodnikami, tj. nadtlenuk wodoru (H_2O_2), nadtlenoazotyn(III) ($ONOO^-$) oraz tlen singletowy (1O_2). Istnieją także wolne rodniki organiczne, powstające w wyniku reakcji wolnych rodników z kwasami nukleinowymi, białkami oraz lipidami komórek organizmu [1]. Zdrowy organizm ludzki będący w homeostazie samodzielnie reguluje poziom wytwarzanych i usuwanych wolnych rodników. Czynniki, takie jak: chroniczny stres, niewłaściwe żywienie, zanieczyszczenia środowiska, patogeny czy duży wysiłek fizyczny naruszają tę równowagę, prowadząc do wzmożonej produkcji reaktywnych form tlenu, czyli tzw. stresu oksydacyjnego, który przyczynia się do powstawania wielu chorób, nowotworów, szybszego starzenia się organizmu [22]. Z tego powodu organizmy wykształciły specjalne mechanizmy obrony przed skutkami stresu oksydacyjnego. Biorą w nich udział antyoksydanty, takie jak kwas liponowy i dihydroliponowy, które mogą wchodzić w reakcje z rodnikowymi i nierodnikowymi ROS. Mechanizm unieszkodliwiania wolnych rodników przez ALA polega na przeprowadzaniu ich w kationorodnik kwasu liponowego, ten zaś jest łatwo metabolizowany do liponianu z udziałem przeciwutleniaczy wewnątrzkomórkowych, które następnie są regenerowane przez DHLA [12]. Badania wykazały działanie kwasu liponowego na wybrane reaktywne formy tlenu, takie jak: rodnik hydroksylowy (OH^\cdot), tlen singletowy (1O_2), kwas podchlorawy ($HOCl$) i nadtlenoazotyn(III) ($ONOO^-$) oraz działanie kwasu dihydroliponowego na: rodniki peroksydowe (ROO^\cdot), anionorodnik ponadtlenkowy ($O_2^{\cdot-}$), kwas podchlorawy ($HOCl$), nadtlenoazotyn(III) ($ONOO^-$) oraz rodnik hydroksylowy (OH^\cdot) [14, 18]. Ponadto skuteczne w walce z ROS okazały się być metabolity kwasu liponowego zmiatające tlen singletowy (1O_2) [21].

Oprócz własnego działania antyoksydacyjnego ALA oraz DHLA wspomagają regenerację przeciwutleniaczy wewnątrzkomórkowych, tj. zredukowanej postaci glutationu, witaminy C oraz witaminy E. Mechanizm odtwarzania zredukowanej postaci glutationu z jego postaci utlenionej wiąże się z wyższym potencjałem reakcji redoks pary ALA i DHLA. Skutkuje to bezpośrednią redukcją utlenionego glutationu do jego postaci zredukowanej za pomocą kwasu dihydroliponowego [4]. Zwiększenie poziomu zredukowanego glutationu w komórkach podnosi natomiast poziom regeneracji innych antyoksydantów niskocząsteczkowych – kwasu askorbinowego i tokoferolu. Dodatkowo DHLA uczestniczy w nieenzymatycznym, bardzo szybkim odtwarzaniu witaminy C z dehydroaskorbinianu, co stanowi nieocenione źródło tej witaminy w czasie wzmożonego stresu oksydacyjnego [3]. Pośrednio przyczynia się także do zwiększonej regeneracji tokoferolu, poprzez uczestnictwo we wspomnianych wcześniej reakcji redoks utlenionego glutationu do jego postaci zredukowanej oraz odtwarzania askorbinianu, a zwiększenie natężenia obu tych reakcji bezpośrednio zwiększa redukcję witaminy E [8]. Kwas dihydroliponowy (DHLA) wpływa także na ważny antyoksydant niskocząsteczkowy koenzym Q. Powoduje przekształcenie nieaktywnej formy tego koenzymu, dostarczanej z pożywieniem – ubichinonu, w jego formę aktywną – ubichinol [10].

Stres oksydacyjny może być także wywoływany przez normalnie występujące w organizmie i katalizujące przebieg wielu reakcji enzymatycznych metale przejściowe. Podobnie jak wolne

rodniki są one niezbędne w każdym żywym organizmie, ponieważ ze względu na swoją silną reaktywność są donorami bądź akceptorami elektronów w tychże reakcjach. Jednak jako samodzielne jony niezwiązane z białkami, ich właściwości stają się zgubne dla organizmu i prowadzą do powstawania reaktywnych form tlenu [13]. Jedną z wielu właściwości kwasu liponowego i jego postaci zredukowanej jest wiązanie takich właśnie jonów metali przejściowych, zwane chelatowaniem. ALA jest wykorzystywany do chelatowania jonów cynku, miedzi, ołowiu i manganu. DHLA wiąże ponadto bardzo toksyczne dla organizmu jony kobaltu, niklu i rtęci oraz jony żelaza (III) i (II). Do tworzenia kompleksów blokujących jony cynku, miedzi, kadmu, manganu i ołowiu są wykorzystywane również metabolity liponianu [20].

Wytwarzanie białek ostrej fazy powoduje uruchomienie czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, który jest jedną z głównych odpowiedzi immunologicznych komórki na takie bodźce, jak: stres, wolne rodniki, antygeny i cytokiny. Zaburzenia w regulacji NF- κ B przyczyniają się do postawiania nowotworów, stanów zapalnych oraz chorób autoimmunologicznych [6]. Badania przeprowadzone na szczurach wskazują na immunomodulujące działanie kwasu liponowego. ALA hamuje wytwarzanie mediatorów reakcji zapalnej [9]. Przyczynia się do inhibicji wydzielania czynnika martwicy guza TNF- α , a co za tym idzie zapobiega aktywacji NF- κ B, co ma duże znaczenie w leczeniu chorób autoimmunologicznych. Ponadto antyoksydacyjne działanie ALA i DHLA neutralizuje wolne rodniki, będące wtórnymi przekaźnikami sygnału uwalniania czynnika transkrypcyjnego, co ułatwia leczenie chorób o podłożu autoimmunologicznym [19].

Kwas liponowy, jak również jego zredukowana postać, posiada wiele korzystnych właściwości istotnych dla organizmu. Jego wpływ antyoksydacyjny, wspomagający regenerację przeciwutleniaczy wewnątrzkomórkowych, chelatujący, jak również immunomodulujący powoduje, że staje się on coraz popularniejszym nutraceutykiem. Wysoka zawartość tego kwasu, występującego naturalnie w podrobach wołowych, może skłaniać konsumentów do sięgania po te produkty żywnościowe. Kwas liponowy cechuje łatwa przyswajalność, przenikanie przez barierę krew-mózg oraz dobra tolerancja przez organizm człowieka, dlatego współczesna medycyna wiąże duże nadzieje ze stosowaniem kwasu liponowego w leczeniu wielu chorób, także cywilizacyjnych. Już dziś liponian z powodzeniem stosowany jest w terapii chorób autoimmunologicznych, w tym cukrzycy, stwardnienia rozsianego, astmy, alergii, w przeciwdziałaniu uszkodzeniom serca, nerek, wątroby, mózgu, siatkówki oka związanych z ich niedotlenieniem lub zatruciem, w nadciśnieniu czy łagodzeniu skutków chemioterapii. Ponadto ALA, ze względu na swoje właściwości, jest szeroko rozpowszechnionym składnikiem stosowanym w preparatach kosmetycznych ograniczających procesy starzenia, odżywkach dla sportowców czy suplementach redukujących tkankę tłuszczową.

Literatura: 1. **Bartosz G.**, 2003 – Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa. 2. **Biewenga G.P., Haenen G.R., Bast A.**, 1997 – Gen. Pharmacol. 29, 315-331. 3. **Biewenga G.P., Dorstijn M.A., Verhagen J.V., Haenen G.R., Bast A.**, 1996 – Biochem. Pharmacol. 51(3),

233-238. 4. Bustamante J., Lodge J.K., Marcocci L., Tritschler H.J., Packer L., Rihn B.H., 1998 – Free Radic. Biol. Med. 24, 1023-1039. 5. Dupre S., Spoto G., Matarese R.M., Orlando M., Cavallini D., 1980 – Arch. Biochem. Biophys. 202, 361-365. 6. Gilmore T., 2006 – „Oncogene” 25 (51), 6680–6684. 7. Hayakawa K., Oizumi J., 1988 – Enzyme 40, 30-36. 8. Kagan V.E., Shvedova A., Serbinova E., Khan S., Swanson C., Powell R., Packer L., 1992 – Biochem. Pharmacol. 44, 1637-1649. 9. Kiemer A.K., Muller C., Vollmar A.M., 2002 – Immunol. Cell. Biol. 80, 550-557. 10. Kozlov A.V., Gille L., Staniek K., Nohl H., 1999 – Arch. Biochem. Biophys. 363, 148-154. 11. Lodge J.K., Youn H.D., Handelman G.J., 1997 – J. Appl. Nutr. 49, 3-11. 12. Lu C., Liu Y., 2002 – Arch. Biochem. Biophys. 406, 78-84. 13. Malińska D., Wiñarska K., 2005 – Postępy Hig. Med. Dośw. 59, 539. 14. Packer L., Witt E.H., Tritschler H.J., 1995 – Free Radic. Biol. Med. 19,

227-250. 15. Pick U., Haramaki N., Constantinescu A., Handelman G.J., Tritschler H.J., Packer L., 1995 – Biochem. Biophys. Res. Commun. 206, 724-730. 16. Satoh S., Shindoh M., Min J. Z., Toyo'oka T., Fukushima T., Inagaki S., 2008 – Analytica Chimica Acta. 618 (2), 210-217. 17. Schupke H., Hempel R., Peter G., Hermann R., Wessel K., Engel J., Kronbach T., 2001 – Drug Metab. Dispos. 29, 855-862. 18. Scott B.C., Aruoma O.I., Evans P.J., O'Neill C., Van der Vliet A., Cross C.E., Tritschler H., Halliwell B., 1994 – Free Radic. Res. 20, 119-133. 19. Sen C.K., Packer L., 1996 – FASEB J. 10, 709-720. 20. Sigel H., Prijs B., McCormick D.B., Shih J.C., 1978 – Arch. Biochem. Biophys. 187, 208-214. 21. Suzuki Y.J., Tsuchiya M., Packer L., 1993 – Free Radic. Res. Commun. 8, 115-122. 22. Ziemiański Ś., Wartanowicz M., 2001 – Normy żywienia człowieka. Fizjologiczne podstawy. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa.

Wpływ diety na udział wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w tkance mięśniowej jagniąt

Aurelia Radzik-Rant, Witold Rant

Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Skład kwasów tłuszczowych (FA) w diecie człowieka ma wpływ na proces syntezy cholesterolu, a przez to na regulację jego poziomu we krwi [3]. Kwasy nasycone (SFA), będące aktywatorami enzymu HMG-CoA w wątrobie odpowiadającemu za syntezę cholesterolu, zwiększają jego stężenie w surowicy krwi ludzi [13, 19]. Niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT), niesyntetyzowane w ustroju, poprzez obniżenie poziomu cholesterolu przyczyniają się do redukcji rozwoju miażdżycy. Ponadto kwasy te zwiększają odporność i hamują rozwój chorób nowotworowych. Głównym źródłem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) posiadających 18 atomów węgla w łańcuchu są produkty pochodzenia roślinnego, do których należą nasiona roślin oleistych i uzyskiwane z nich oleje. Z kolei długołańcuchowe kwasy tłuszczowe (LC) C20 i C22, jak arachidonowy (AA), ekozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA), mogą być wytwarzane z kwasów C18:2 i C18:3, a innym bogatym źródłem, zwłaszcza dla tych dwóch ostatnich, są ryby morskie [36].

Z kwasów C20 w wyniku przemian powstają metabolity w postaci eikozanoidów, jak: prostaglandyny (PG) – syntetyzowane w wielu tkankach, prostacykliny (PGI) – w śródbłonku naczyń, tromboksan (TXA) – w płytkach krwi i leukotrieny (LT) – w leu-

kocytach [11]. Z kwasu C20:4 AA należącego do rodziny *n*-6 powstają związki dienowe – PGE₂, PGI₂, TXA₂, LTA₄, zaś z kwasu C20:5 EPA z rodziny *n*-3 związki trienowe – PGE₃, PGI₃, TXA₃, LTA₅. Związki dienowe wykazują działanie proagregacyjne płytek krwi, poza PGI₂, nasilające stany zapalne oraz przyspieszają rozrost nowotworów, natomiast związki trienowe mają działanie obojętne bądź hamujące wyżej wymienione procesy. Zatem nadmiar w diecie kwasów *n*-3 może powodować zaburzenia krzepliwości, ale nadmiar kwasów *n*-6 wyrządza znacznie większe szkody, prowadzące do wzmagania procesów zapalnych, proliferacyjnych oraz miażdżycowych sprzyjających powstawaniu zakrzepów [20].

Istnieje konieczność zachowania odpowiedniej proporcji w spożywaniu kwasów należących do tych dwóch rodzin. Za fizjologiczną proporcję kwasów *n*-6/*n*-3 uznaje się 4:1. Zalecane dzienne spożycie kwasów EPA i DHA powinno wynosić 0,65 g, i nie mniej niż 0,22 g dla każdego z kwasów. Górna granica spożycia kwasu linolowego *n*-6 powinna kształtować się na poziomie 4,14-6,57 g dziennie. Kwasy linolenowy i linolowy, jako bardziej dostępne, nie mogą być traktowane jako biologiczne ekwiwalenty kwasów EPA i DHA ze względu na mniejszą aktywność. Chociaż z kwasu C18:3 może być syntetyzowany kwas EPA, a następnie DHA, należy pamiętać, iż aktywność niezbędnych do tego procesu enzymów może podlegać zmienności osobniczej oraz osłabiać się wraz z wiekiem [11]. U ludzi starszych jest znacznie osłabiona aktywność Δ^4 desaturazy, zatem wymagana jest suplementacja kwasu DHA. Kwas ten jest składnikiem błon komórkowych w obwodowym układzie nerwowym, korze mózgowej i siatkówce oka. Zapewnia zatem właściwy rozwój mózgu i ostrość widzenia, zwłaszcza u dzieci [14].

Kwasy PUFA dominują w produktach roślinnych i organizmach morskich, w produktach pochodzenia zwierzęcego ich zawartość jest niewielka. Odpowiednie żywienie zwierząt może zwiększyć ich zawartość w tkance mięśniowej. Chcąc podwyższyć poziom PUFA w mięsie jagnięcym trzeba pamiętać o pokonaniu bariery, jaką stanowi żwacz. Uwolnione w procesie lipoli-