

Ненад КРСТИЋ, Руџица НИКОЛИЋ, Милена КРСТИЋ, Департаман за хемију, Природно-математички факултет, Универзитет у Нишу,
(e-mail: nenad.krstic84@yahoo.com)

БИОЛОШКИ ЗНАЧАЈ МАНГАНА

Манган има веома важну биолошку улогу, иако је присутан у малим количинама у организму. Углавном се налази у ћелијама јетре, дубрега, панкреаса, а има га и у костима и срцу у животињском свету.

Овај микроелемент, важан за људски живот и здравље, у биолошким системима је везан са протеинима у комплексним фракцијама. Значајан је за формирање везивног ткива, раст и развој костију, синтезу холестерола, регулацију и ниво глукозе у крви. Такође, учествује у синтези масних и нуклеинских киселина. Манган је потребан за синтеза интерферона – протеина који су значајни и важни за имунитет. Ензими који садрже манган, заједно са витамином К учествују у згрушавању крви. Овај метал је важан за нормално функционисање мозга и нервног система, а укључен је и у синтезу хормона тироидне жлезде. Саставни је неколико физиолошки важних металoenзима (ариназа, пируват-карбоксилаза и супероксиддисмутаза), енoлаза, а такође је и активатор већег броја ензима (хидролазе, киназе, декарбоксилазе, трансферазе), иако да има важну улогу у редокс процесима у организму. Код биљака, манган улази у састав фотосинтетичких протеина и ензима. Главна улога мангана је везана за синтезу у процесу фотосинтезе. Процес фотосинтезе се одвија у хлоропластима (органеле које садрже зелени пигмент хлорофил). У овом процесу, под дејством светлости и разменом електрона, долази до разградње воде при чему се као производ добија кисеоник. Манган је биљкама доступан у облику јона (Mn^{2+}), и као такав се транспортује кроз изданке биљака.

РАСПРОСТРАЊЕНОСТ

У Земљиној кори је манган заступљен са око 0,1%. Најважније руде мангана су по саставу оксидне или хидратисани оксиди са следећим минералима: пиролузит (MnO_2), манганит ($MnO(OH)$), браунит (Mn_2O_3), родохрозит ($MnCO_3$), хаусманит (Mn_3O_4).

Према валентној електронској конфигурацији Mn: $[Ar] 4s^2 3d^5$ може да гради једињења у различитим оксидационим стањима: +2, +3, +4, +6, +7, тако да се понаша у природним условима и као регулатор оксидо-редукционих процеса у природној средини. [1]

Намирнице у којима се може наћи манган су: житарице, кестени, лешници, бадеми, зелено поврће (посебно спанаћ), маслине, грашак, авокадо, кокос, шљиве, ананас, банане. Значајан извор мангана је и зелени чај (нпр. једна кесича зеленог чаја садржи 0,5 - 1,5 mg мангана), а има га и у сувом бобичастом воћу (боровницама и купинама), као и у зачинама, ђумбиру и каранфилићу.

Дневне потребе човека за манганом су око 2 mg. У телу одраслог човека има око 10-20 mg мангана и унос не би требало да прелази 10 mg дневно због нежељених ефеката истог. Дневне потребе крећу се од 0,003 mg код одојчади па до 2 mg код трудница и одраслих мушкараца. Уравнотеженом исхраном се задовољава дневна потреба за манганом. Велике количине овог олигоелемента су штетне, али без њега би многи метаболички процеси били угрожени. Количина мангана у организму не сме да пређе 20 mg. [2, 3, 4]

МАНГАН У ЉУДСКОМ ОРГАНИЗМУ

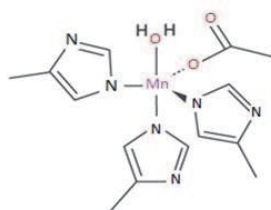
У биолошким системима оксидациона стања мангана су: Mn(II), Mn(III), Mn(IV). Као редокс активни метал, активност истог зависи од присуства других метала у организму. Постоји велика разлика између мангана и осталих редокс активних метала као што је гвожђе.

Mn има мањи редукциони потенцијал и термодинамички је стабилнији у односу на гвожђе у биолошким системима. Mn^{2+} и Fe^{3+} су јони исте електронске конфигурације (полупопуњене d орбитале), али је Mn^{2+} стабилнији у односу на Mn^{3+} , а Fe^{3+} јон је стабилнији у односу на Fe^{2+} јон ($E^\circ(Mn^{3+}/Mn^{2+}) = 1.51 V$, $E^\circ(Fe^{3+}/Fe^{2+}) = 0.77 V$). Због оваквог редокс потенцијала, Mn^{2+} јон може да учествује у редокс процесима на сличним супстратима као и Fe^{3+} јон, при чему је Mn^{2+} јон неактиван под условима у којима би Fe^{2+} јон изазвао стварање радикала. Према томе, ћелије могу да "толерирати" високе концентрације Mn^{2+} јона без негативних последица, што није случај са осталим биолошки важним редокс металима као што су гвожђе и бакар. [5]

Једна од физичко-хемијских особина, од којих зависи биолошка функција мангана, јесте та да Mn^{2+} јон (70 pm) има "сличан" јонски радијус као Mg^{2+} јон (72 pm), тако да се лако може заменити са Mg^{2+} јонима. Везе Mn^{2+} јона са лигандима су флексибилније од веза Mg^{2+} јона са лигандима, па та флексибилност доводи до ефикаснијег снижавања енергије активације. Супституцијом Mg^{2+} јона у активном центру ензима, долази до повећања активности ензима. [6, 7]

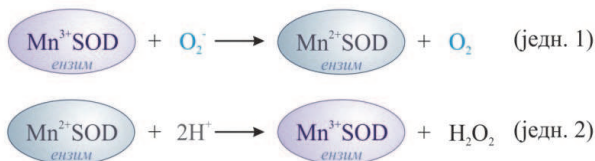
У фрагментима биомолекула комплексног типа манган остварује везе преко O-донор атома аминокиселинских остатака протеина, глутаминске киселине, воде или преко N-донор атома имидазоловог прстена хистидина (Слика 1). Mn је кофактор каталаза, пероксидаза и СОД (супероксид-дисмутаза) и сви ови ензими су укључени у процесу детоксикације од реактивних кисеоничних врста. СОД је један од примарних антиоксидативних ензима чија је улога смањење оксидативних оштећења. Антиоксидативни ензими произведени у људском телу су комплексни протеини у

чији састав улазе биометали као што су манган, цинк, бакар. Ензим Mn-SOD је пронађена у еукариотима, у митохондријалном матриксу. Потпуно функционалан ензим постоји као тетрамер. Mn-кофактор је пента координисан преко N-донор атома из His-52, His-107, His-198, O-донор атома из Asp-194 и молекула воде. [6, 8]



Слика 1. Mn у ензиму Mn-SOD.

SOD катализује конверзију супероксидног анјона у O_2 и H_2O_2 . Та трансформација се зове дисмутација па отуда назив SOD. Први молекул SOD редукује оксидовани Mn^{3+} стварајући неактивни молекул O_2 (Слика 2, једн. 1), а редукована форма ензима са (Mn^{2+}) тада реагује са секундарним SOD анјоном и два протона дајући H_2O_2 , (Слика 2, једн. 2), при чему се враћа оксидована форма ензима.

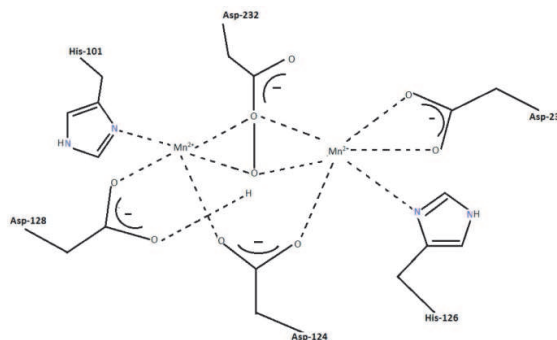


Слика 2. Реакција дисмутације

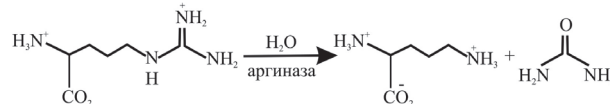
Реактивне кисеоничне врсте се формирају редукцијом O_2 . Једноелектронском редукцијом кисеоника настаје супероксид анјон (O_2^-), двоелектронском водоник-пероксид (H_2O_2), а троелектронском хидроксил радикал (HO^\cdot). Ове реактивне честице се јављају као последица нормалне метаболичке активности и при ниским концентрацијама имају важну улогу у ћелији. Кисеоник је од суштинског значаја за живот, али производи његове редукције га чине токсичном супстанцом за живи свет. Повећана продукција реактивних кисеоничних врста уз смањену антиоксидативну заштиту, може да доведе до оксидационих оштећења ћелије. На пример, здрав колаген је одговоран за еластичност коже и даје младалачки изглед кожи. Старењем, реактивне кисеоничне врсте постепено оштећују молекуларну структуру колагена, услед чега се јављају спољашњи знаци старења као што су боре и опуштање коже. Такође су способне да зауставе процес везивања протеина, липида и нуклеинских киселина мењајући њихову биолошку активност, а то може довести и до генетских мутација. [9, 10]

Бројни су ензими са димерним Mn центрима. Један од њих је аргиназа која катализује хидролизу L-аргинина до L-орнитина и урее. Сваки човек лучи око 10 kg урее годишње, као резултат хидролизе аргинина у завршном кораку циклуса урее. Ова реакција омогућава одлагање "азотног отпада" при разлагању протеина, а катализована је од стране ензима јетре – арги-

назе (Слика 4). Све аргиназе, било да су из еукариота или прокариота садрже две спарене Mn(II) подјединице (Слика 3). [11]



Слика 3. Димерни Mn центри у ензиму аргиназа.фиф



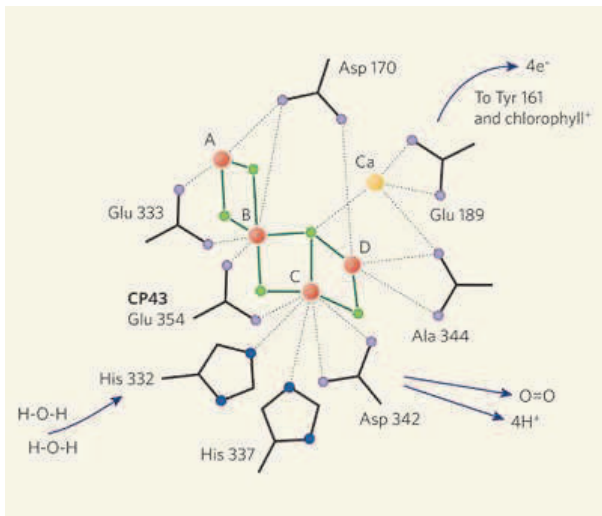
Слика 4. Реакција хидролизе L-аргинина до L-орнитина и урее.

МАНГАН У БИЉНОМ СВЕТУ

Биолошка улога овог елемента у биљном свету везана је за његово присуство у хлорофилу и учешће у процесу фотосинтезе. Манган је потребан биљкама за процес разградње воде, који је примарни корак у циклусу исхране биљака. Фотосинтетичка разградња воде или еволуција кисеоника је једна од најважнијих реакција на планети, јер се у процесу кружења воде обезбеђује целокупни кисеоник у атмосфери. [12]

Један од првих стадијума фотосинтезе укључује тзв. - фотосистем II. Фотосистем II је мултимолекулски протеинско-пигментни комплекс "уроњен" у липидни матрикс тилакоида. Центар фотосистема II је сложени кластер $[Mn_4Ca]$. Овај кластер је преко атома кисеоника везан за реакционе центре протеина (Слика 5). Реакциони центар фотосистема II је окружен молекулима хлорофила (Слика 6). [13]

Молекул хлорофила је добар фоторецептор јер садржи незасићене двоструке везе. Након апсорпције светлости, односно добијања енергије, молекул хлорофила почиње да вибрира. Та вибрациона тј. резонанциона енергија се преноси од једног до другог молекула хлорофила све док не стигне до молекула P680 (Слика 6). То је један од облика молекула хлорофила који апсорбује светлост на 680 nm. Када се P680 побуди, апсорпцијом фотона, он преноси електрон на феофитин (молекул хлорофила у коме је Mg^{2+} јон замењен са два протона). Тај електрон се даље креће, пролази кроз пластохинон А и долази до пластохинона В. Када прими довољно електрона овај мали молекул (пластохинон В) се ослобађа из фотосистема и носи своје електроне до следеће компоненте у електрон-транспортном ланцу. Пластохинони врше транспорт електрона и протона у процесу фотосинтезе. Када се електрон пренесе са молекула P680 на феофитин до-

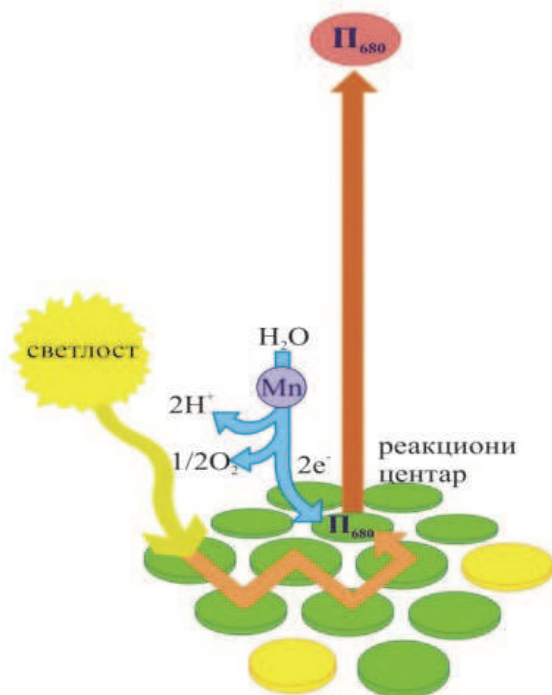


Слика 5. Модел структуре $[Mn_4Ca]$ кластера у фотосистему II.

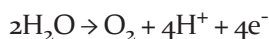
трација мангана као и недостатак мангана мења физиолошке, биохемијске и молекуларне процесе на ћелијском нивоу биљака. Географско порекло врста и климатски услови утичу на степен токсичности мангана код биљних врста. Познавање начина узимања мангана, акумулације и механизма резистенције је од великог значаја за побољшање приноса неких биљних култура, као и из еколошких разлога. [16]



Слика 7. Токсичност мангана на лишћу пасуља – појава неправилних жуто-зелених зона и браон некротичних мрља.



Слика 6. Процес фотосинтетичког разлагања воде. лази до формирања позитивног наелектрисања P_{680}^+ , који је веома јак оксиданс и врши оксидацију воде при чему се формира молекула O_2 и водонични јони:



Водонични јони, који се стварају оксидацијом воде, помажу у формирању трансмембранског протонског градијента за синтезу молекула АТФ-а (носиоца енергије). Обзиром да циклус енергије почиње са манганом, количина енергије која се троши ограничена је процентом мангана који је доступан за синтезу АТФ-а. [14, 15]

Манган се сматра суштинским микроелементом за метаболичке процесе у биљкама. Повећана концен-

ИСКОРИШЋЕНОСТ (БИДОСТУПНОСТ) МАНГАНА

На усвајање једног метала из земљишта утиче састав истог, киселост и базност земљишта, као и присуство других елемената. Између биодоступности мангана и гвожђа постоји корелација која се огледа у томе да превише мангана у организму смањује искоришћење гвожђа. А ако у организму има вишка гвожђа, могућност искоришћавања мангана се смањује, тако да то доводи до његовог недостатка. Такође, повећан унос калцијума или фосфора спречава апсорпцију мангана. Недостатак калцијума повећава апсорпцију мангана. [17]

ПОРЕМЕЋАЈИ МЕТАБОЛИЗМА МАНГАНА

Манган се уноси у организам преко хране и воде. Прекомеран, али и недовољан, унос овог биоелемента је штетан по здравље људи.

Недостатак мангана у организму може довести до смањене синтезе везивног и скелетног ткива, до поремећаја у метаболизму угљених хидрата и липида. Дефицит може довести и до поремећаја у систему за равнотежу. Симптоми који се јављају услед недостатка мангана су: слабост, вртоглавица, несвестица, губитак слуха, спорији раст косе и ноктију.

Прекомеран унос мангана може довести до смањења функције јетре, репродуктивних, респираторних и психичких поремећаја. Повећан унос мангана нарушава активност металоензима са бакром.

Симптоми који се јављају као последица различитих нивоа токсичности мангана су од болова у мишићима и поремећене равнотеже па до несанице и различитих неуролошких поремећаја, па се и ниво токсич-

ности дефинише као блага, умерена и озбиљна токсичност. [17]

Манган ретко изазива нежељене ефекте кад се узима орално. Може бити токсичан за људе који често удишу паре мангана, као што су индустријски радници у челичанама и рудницима. Тада манган не долази до јетре већ иде до мозга и може доћи до појаве “манганског лудила” које се манифестује главобољом, раздражљивошћу, поремећајима у говору. [7]

БИОДИСТРИБУЦИЈА МАНГАНА У ОРГАНИЗМУ

На апсорпцију мангана у танком цреву утичу метали као што су Mg, Ca, Fe јер углавном користе исте протеине за апсорпцију тако да веће количине ових метала додатно успоравају апсорпцију мангана и могу нарушити његову равнотежу у организму. Апсорбован Mn се транспортује крвотоком, до јетре где се везује за албумин, а затим се преноси до других ткива. Екскреција мангана се врши првенствено преко дигестивног тракта (фецеса), док је излучивање преко урина заступљено у веома малим количинама.

Манган је доступан у облику суплемената, као и остали елементи који имају биолошку улогу. Соли мангана које се могу користити су сулфати, цитрати, сукцинати, фумарати итд. Суплементи мангана се могу узимати као таблете или капсуле, обично са другим витаминима и минералима у облику мултивитамина. Дијететске суплементе треба узимати под надзором лекара због интеракције мангана са лековима и појаве нежељених ефеката на организам. [2, 4]

МЕДИЦИНСКИ ЗНАЧАЈ МАНГАНА

Манган се може користити за спречавање појаве болова код жена са предменструалним синдромом. Неопходан је за здравље костију, тако да помаже смањењу развоја остеопорозе. Истраживања су показала да манган у мањој мери може да смањи развој неких болести, али не потврђују да може да лечи одређене болести. На пример, неке студије су показале да људи који болују од артритиса имају низак ниво СОД а да људи који болују од дијабетеса имају низак ниво мангана, али нема доказа да манган може да помогне у лечењу дијабетеса и артритиса.

Обзиром да утицај мангана на организам са медицинског аспекта није довољно проучен, потребно је извршити више клиничких истраживања. [7]

ЗАХВАЛНИЦА

Овај рад је урађен у оквиру Пројекта Министарства просвете, науке и технолошког развоја Републике Србије III45017

Abstract

BIOLOGICAL IMPORTANCE OF MANGANESE

Nenad KRSTIĆ, Ružica NIKOLIĆ, Milena KRSTIĆ,
Department of Chemistry, Faculty of Sciences and Mathematics, University of Nis, (e-mail: nenad.krstic84@yahoo.com)

Manganese (Mn) is a trace mineral of importance to human life and health, and is associated with proteins in biological systems. It is found mostly in bones, liver and kidneys. Manganese is a component of physiologically important enzymes (superoxide dismutase, arginase). Superoxide dismutase reduces oxidative damage. Manganese is also an essential element for plants, as it helps in the process of photosynthesis. Photosystem II uses solar energy to power the oxidation of water to dioxygen by a special centre containing four Mn ions.

Manganese deficiency in the body may lead to reduced synthesis of connective and skeletal tissues and cause disturbances in the metabolism of carbohydrates and lipids. Excessive intake of manganese can lead to a decrease in liver function, respiratory and mental disorders. Manganese is available in a wide variety of forms.

ЛИТЕРАТУРА

1. I. Filipović, S. Lipanović (1995) *Opća i anorganska kemija, Školska knjiga, Zagreb.*
2. C. A. Burtis, E. R. Ashwood, D. E. Bruns (2008) *Fundamentals of Clinical Chemistry, Elsevier.*
3. V. Daničić (2012) *Vitaminologija, Tarifa Beograd, Beograd.*
4. umm.edu/health/medical/altmed/supplement/manganese
5. D. A. Skoog, D. M. West (1982) *Fundamentals of Analytical Chemistry, Holt-Saunders International, Philadelphia.*
6. R. R. Crichton (2008) *Biological Inorganic Chemistry An Introduction, Elsevier.*
7. A. F. Wells, (1984) *Structural Inorganic Chemistry, Clarendon Press, Oxford University Press in Oxford [Oxfordshire], New York.*
8. E. Luk, M. Carroll, M. Baker, V. C. Culotta (2003) *Oxygen toxicity and the health and survival of eukaryote cells, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 100(18) 10141-10143.*
9. D. Kiefer (2006) *Superoxide dismutase Boosting the Body's Primary Antioxidant Defence, Life Extension Magazine.*
10. J. W. Whittaker (2010) *Metal Uptake by Manganese Superoxide Dismutase, Biochimica Biophysica Acta 1804(2), 298-307.*
11. D. E. Ash (2004) *Structure and Function of Arginases, Journal of Nutrition, 134(10), 2760S-2764S.*
12. P. J. Lester (2005) *Manganese in plants – some insight into the function of it, Quantum Laboratories Ltd.*
13. J. F. Allen, W. Martin (2007) *The water-splitting reaction centre, Nature, 445, 610-612.*
14. D. Goodsell (2004) *Photosystem II.*
15. B. Miles (2003) *Photosystem I and II.*
16. R. Millaleo, M. Reyes-Diaz, A. G. Ivanov, M. L. Mora and M. Alberdi (2010) *Manganese as essential and toxic element for plants: transport, accumulation and resistance mechanisms, Journal of Soil Science and Plant Nutrition, 10(4), 470 - 481.*
17. E. Blaurock-Busch (2002) *The Clinical effects of Manganese (Mn), Townsend Letter, 180, 92.*