

Lebensmittelchemie 2008

Tanja Schwerdtle, Andrea Hartwig

Aktuelle Beispiele für die Wirkung von Halbmetallen in Lebensmitteln sind Arsen und Selen: In Lebensmitteln aus dem Meer wurden neue Arsenverbindungen entdeckt und die toxische Wirkung von Arsenmetaboliten untersucht. Die biochemische Funktion des essenziellen Spurenelements Selen ist heute besser verstanden, wobei das Halbmetall, je nach Spezies und Konzentration, toxisch wirken kann.

◆ Viele Metallverbindungen, die wir tagtäglich mit der Nahrung aufnehmen, sind essenzielle Mineralstoffe und Spurenelemente, zum Beispiel mit Calcium, Magnesium, Kupfer, Eisen oder Zink. Andere sind für den Menschen krebserregend wie Verbindungen des Arsens, Cadmiums, Nickels oder Bleis. Toxische und kanzerogene Wirkungen können bei gestörten oder noch nicht voll ausgebildeten Regulierungsmechanismen des Körpers (Homöostase) auch bei essenziellen Elementen auftreten. So wurden im Falle einer Kupferüberladung, wie sie bei Morbus-Wilson-Patienten oder auch Kleinkindern auftreten kann, unter anderem Lebersversagen und neuronale Störungen beobachtet.

Die oftmals enge Verknüpfung zwischen essenzieller und toxischer Wirkung zeigt sich besonders bei Übergangsmetallen wie Eisen, Kupfer und Mangan. Eine ihrer wichtigsten Funktionen besteht darin, Ein-Elektronen-Übergänge zu katalysieren. Dadurch erzeugen sie aber auch reaktive Sauerstoffspezies, die Makromoleküle der Zelle schädigen können. So kann eine übermäßige Manganzufuhr, zum Beispiel durch mit Mangan belastetes Trinkwasser oder mit Mangan angereicherte Lebensmittel in ers-

ter Linie bei Kindern neurologische Symptome verursachen; eine chronische Manganintoxikation durch Einatmen manganhaltiger Stäube am Arbeitsplatz führt zu Manganismus, ein neurologischer Phänotyp, welcher der Parkinson-Krankheit gleicht.¹⁾

Ähnlich wie bei den Übergangsmetallen verhält es sich bei den Halbmetallen, auch hier verschwimmen die Grenzen zwischen „gut und böse“. Aktuelle Beispiele sind Arsen und das essenzielle Selen.

Arsen in Lebensmitteln – anorganisch und organisch

◆ Menschen nehmen Arsen, das in der Umwelt ubiquitär ist, in erster Linie über die Nahrung auf. Gegenwärtig ist arsenbelastetes Trinkwasser eines des größten Umweltprobleme weltweit. So wird der von der WHO empfohlene Grenzwert von 10 µg Gesamtarsen pro L Trinkwasser (dies entspricht dem Grenzwert der Deutschen Trinkwasser-Verordnung) in zahlreichen Ländern, beispielsweise in Indien, Thailand, Argentinien und Mexiko um mehrere Größenordnungen überschritten. In Deutschland enthält das Trinkwasser nur geringe Mengen Arsen (im Mittel 0,4 µg·L⁻¹). Die Nahrungsaufnahme trägt hier zu über 90% zur

Arsengesamtaufnahme bei, wobei bis zu 50% von Lebensmitteln aus dem Meer stammt.^{2,3)}

Im Trinkwasser und in Getränken liegt Arsen nahezu ausschließlich in anorganischer Form vor, in terrestrischen Lebensmitteln zum großen Teil. In marinen Lebensmitteln, Fischen, Meeresfrüchten und Algen, kommen hingegen vor allem organische Arsenverbindungen vor. In den letzten fünf Jahren fand die Arsenpeziation zahlreiche neue Arsenverbindungen wie Arsenozucker oder Arsenolipide in diesen Lebensmitteln.^{4,5)}

Anorganisches Arsen ist krebserregend. Bei organischem Arsen ging man lange davon aus, dass es in marinen Lebensmitteln generell toxikologisch unbedenklich ist. Im Gegensatz zu den lebensmitteltoxikologisch unbedenklichen, lange bekannten und gut untersuchten Fischarsenverbindungen Arsenobetain und Arsenocholin ist die toxikologische Bedeutung der neu identifizierten Arsenverbindungen unklar. Gesichert ist lediglich, dass Fische, Krustentiere und Algen Arsen im Vergleich zu ihrer Umgebung bis zu einem Faktor 100 000 akkumulieren.⁶⁾

Da es in Deutschland keine Grenzwerte für Arsen in Lebensmitteln gibt (mit Ausnahme von Trink-

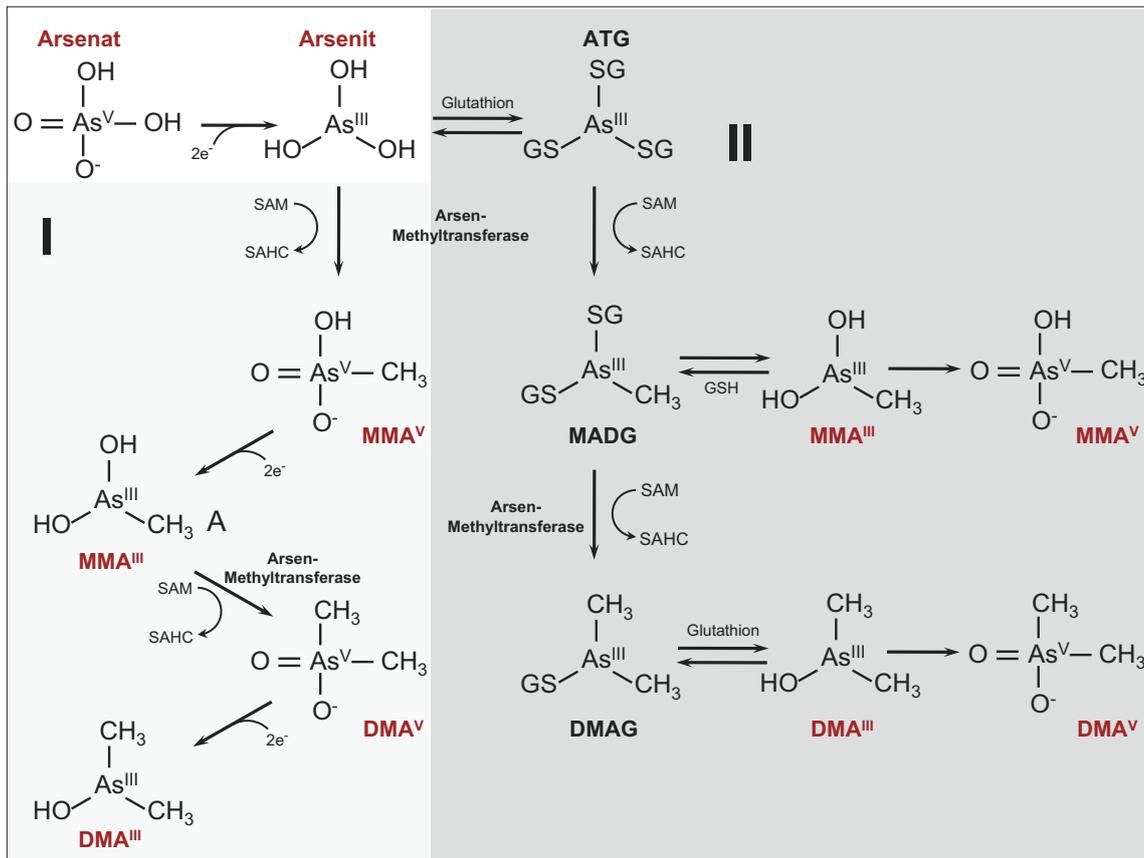


Abb. 1. Arsenmetabolismus beim Menschen. Diskutiert werden zwei alternative Wege (I, II). Im menschlichen Urin identifizierte Hauptmetabolite sind rot markiert. ATG, Arsenitriglutathion; MMA^{III} , monomethylarsonige Säure; MMA^{V} , Monomethylarsonsäure; MADG, Monomethylarson-diglutathion; DMA^{III} , dimethylarsonige Säure; DMA^{V} , Dimethylarsonsäure; DMAG, Dimethylarsinglutathion; SAHC, S-adenosylhomocystein; SAM, S-adenosylmethionin.

und Mineralwasser), können arsenbelastete Produkte zum Verbraucher gelangen. Dazu zählen vor allem neuartige marine Lebensmittel, z. B. Meeresalgen in Nori (Sushi) oder Fischölkapseln, aber auch Reis, der durch seine Kultivierung und Zubereitung große Mengen an anorganischem Arsen aus dem Wasser aufnehmen und anreichern kann.

Arsen-vermittelte Kanzerogenität

◆ Zahlreiche epidemiologische Studien belegen die kanzerogene Wirkung von anorganischem Arsen beim Menschen, so besteht ein Zusammenhang zwischen erhöhten Arsengehalten in Trinkwasser und dem vermehrten Auftreten von Haut-, Lungen-, Nieren-, Blasen-, und Lebertumoren.⁷⁾ Dennoch sind die Mechanismen der arsenvermittelten Kanzerogenese nach wie vor

unklar. Die Suche nach Wirkmechanismen ist dadurch erschwert, dass Arsen in Standardtests keine Mutagenität zeigt und Versuchstiere nach oraler Aufnahme nicht an Krebs erkranken.

Der Großteil der Studien zu den grundlegenden Mechanismen der Arsen-vermittelten Kanzerogenese wird daher nicht in vivo sondern an Zellkulturen oder auch in subzellulären Systemen durchgeführt; die Ergebnisse lassen sich letztlich an Zell- oder Gewebeprobe stark exponierter Personen verifizieren.

Die Induktion von oxidativem Stress und oxidativen DNA-Schäden, Einflüsse auf die Signaltransduktion und auf die Genexpression sind seit längerer Zeit als krebserregende Mechanismen in der Diskussion. Wechselwirkung mit DNA-Reparaturprozessen könnten ein Angriffspunkt sein, und auch die Arsenbiomethylierung scheint eine Rolle zu spielen.

Der Arsen-Metabolismus beim Menschen – die Biomethylierung

◆ Anorganisches Arsen verteilt sich nach Aufnahme über das Blut schnell in alle Gewebe und Organe. In der Leber wird es zu organischen drei- und fünfwertigen methylierten Arsenverbindungen verstoffwechselt (Abbildung 1). Lange Zeit galt diese Biomethylierung als Detoxifizierung, da die zuerst identifizierten fünfwertigen Metabolite weniger akut toxisch wirken, als die anorganischen Arsenverbindungen. Vor etwa acht Jahren wurden jedoch erstmals dreiwertige methylierte Arsenverbindungen in menschlichem Urin und anderen biologischen Proben wie Zellkulturen und tierischem Gewebe nachgewiesen, und erste Untersuchungen zeigten deren hohe Toxizität.⁸⁾ Aktuelle Arbeiten belegen die ausgeprägte genotoxische Wirkung dieser dreiwertigen methylierten Arsenmetabolite und zahlreiche Forschergruppen

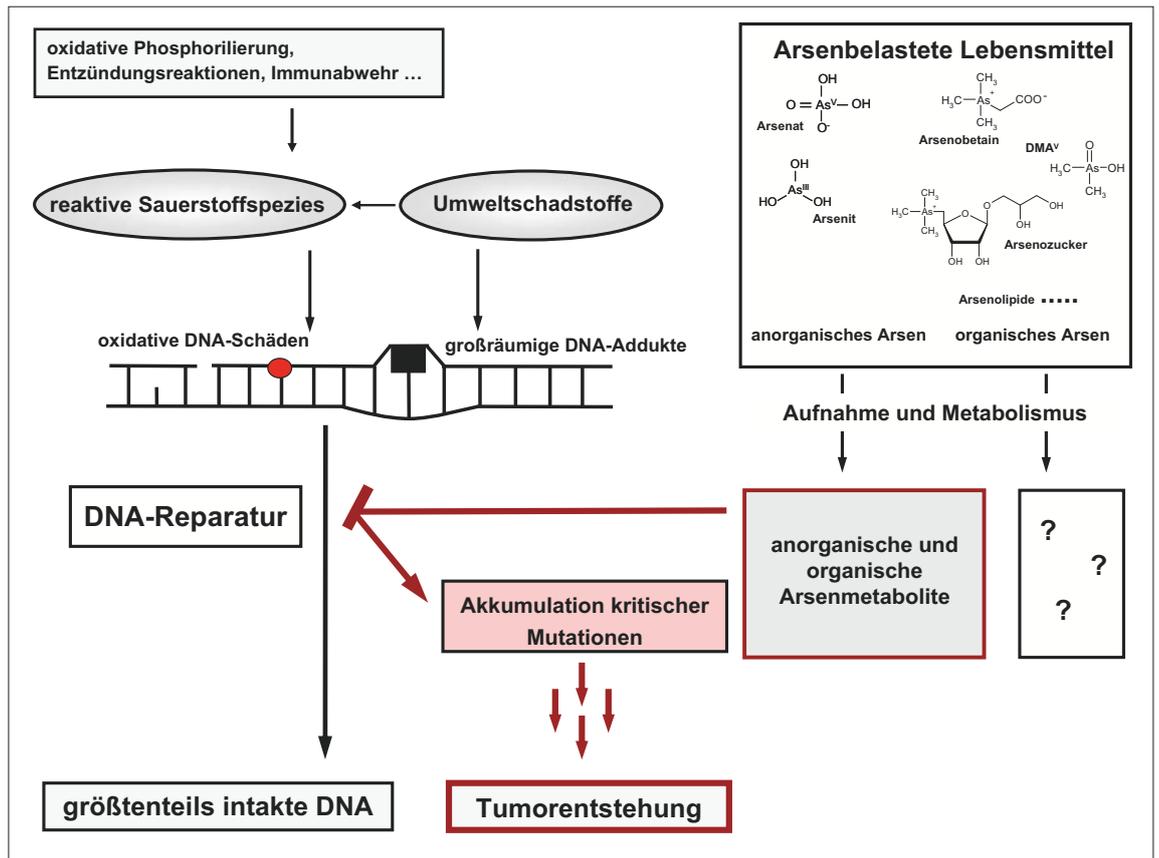


Abb. 2. Vorkommen von Arsen in Lebensmitteln und Hemmung der DNA-Reparatur als grundlegender Mechanismus der arsenvermittelten Kanzerogenese.

gehen davon aus, dass diese Verbindungen maßgeblich an der kanzerogenen Wirkung von Arsen beteiligt sind. Die genauen Schritte und Mechanismen des Arsenmetabolismus sind jedoch unklar,⁹⁾ über die Existenz weiterer Glutathion-konjugierter oder anderer schwefelhaltiger Arsenmetabolite wird diskutiert, daher besteht auf dem Gebiet nach wie vor Forschungsbedarf.

Hemmung der DNA-Reparatur

◆ Arsen inhibiert zwei wichtige DNA-Reparaturwege, die oxidative DNA-Schäden und helixverzerrende, durch Umweltschadstoffe induzierte DNA-Addukte reparieren. Die Persistenz dieser DNA-Schäden kann zu Mutationen führen und damit zur Tumorentstehung beitragen.

Bei der Reparatur helixverzerrender DNA-Schäden und bei einer reparaturassoziierten zellulären Signalreaktion zeigen die dreiwertigen methylierten Arsenmetabolite stärkere inhibierende Effekte in niedrigeren

Konzentrationen als das anorganische Arsenit.¹⁰⁻¹²⁾

Die Effekte auf DNA-Reparaturprozesse lassen auf Wirkungsverstärkungen mit anderen Umweltschadstoffen schließen. Damit übereinstimmend belegen mehrere Studien eine comutagene Wirkung von Arsen.

Gefährdungspotenzial von Arsen in Lebensmitteln

◆ Weltweit sind vermutlich über 200 Millionen Menschen erhöhten Arsenkonzentrationen im Trinkwasser ausgesetzt. Eine Zunahme von Hautschäden tritt bereits ab Arsenkonzentrationen von $5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ auf, erhöhte Tumorfrequenz, in erster Linie von Haut und Lunge, zeigt sich bereits bei Arsengehalten von $50 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.⁷⁾

In Deutschland werden die Grenzwerte für Trinkwasser und Mineralwässer selten überschritten. Die Gefährdung durch Arsen in Lebensmitteln insgesamt ist zur Zeit nicht abzuschätzen. Sowohl die lebensmittelchemische und lebens-

mitteltoxikologische Forschung als auch die nationalen und internationalen Lebensmittelüberwachungsbehörden haben Arsen bislang zu wenig Beachtung geschenkt; weder sind alle Arsenspezies in Lebensmitteln identifiziert, noch gibt es gesicherte Aussagen über die Veränderung der Spezies während der Lebensmittelzubereitung, der Aufnahme und Verstoffwechslung beim Menschen oder zur gesundheitlichen und toxikologischen Relevanz.

Das Beispiel Arsen verdeutlicht, dass die Lebensmittelchemie heute zur Gewährleistung der Lebensmittelsicherheit und damit zur Festlegung von Grenzwerten instrumentelle Analytik und Wirkungsanalytik einsetzen und miteinander verknüpfen muss.

Das essenzielle Selen in Lebensmitteln

◆ Das essenzielle Spurenelement Selen findet sich überall dort, wo auch Schwefel vorkommt. In Lebensmit-

teln liegt es vorwiegend in Form von selenhaltigen Aminosäuren vor, in pflanzlichen Lebensmitteln als Selenomethionin, in tierischen Lebensmitteln als Selenocystein. Anorganische Selenverbindungen wie Natriumselenit und Natriumselenat sind als Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt. Der Selengehalt in Lebensmitteln hängt vom Selengehalt der Böden ab und ist daher regional sehr unterschiedlich. Besonders selenreiche pflanzliche Lebensmittel sind Paranüsse und Vollkornbrot, in tierischen Lebensmitteln findet sich viel Selen in Niere, Leber, Geflügel und Fisch.

Optimale Selenversorgung

◆ Gesicherte Daten zur optimalen Selenversorgung fehlen. Krankheiten, bei denen Selenmangel zumindest eine Rolle spielt, wurden in Gebieten Chinas festgestellt, in denen Menschen täglich weniger als 30 µg Selen aufnehmen. Die wissenschaftlichen Gesellschaften für Ernährung in Deutschland, Österreich und der Schweiz schätzen die angemessene Zufuhr auf 30 bis 70 µg pro Tag für Erwachsene.¹³⁾ Über die tatsächliche Aufnahmemenge in Deutschland fehlen repräsentative Erhebungen. Regionale Studien ergaben Selenzufuhren von 30 bis 40 µg pro Tag bei Frauen und 40 bis 50 µg pro Tag bei Männern. In den USA ist die tägliche Selenaufnahme mit 60 bis 160 µg wesentlich höher.¹⁴⁾

In den vergangenen Jahren wurden diskutiert, ob eine bessere Selenversorgung vor Krebs- und Herz-Kreislauferkrankungen schützt. Es fehlt jedoch der epidemiologische Nachweis. In einer Interventionsstudie in den USA (Select) nahmen 35000 männliche Teilnehmer sieben Jahre lang täglich 200 µg Selen in Form von Selenomethionin als Nahrungsergänzungsmittel auf. Bei den Teilnehmern sank nicht wie erhofft das Prostata-Tumor-Risiko, sondern es zeigte sich eine höhere Inzidenz an Diabetes Typ II; diese noch nicht sicher belegten Ergebnisse führten dazu, dass die Studie im Herbst 2008 vorzeitig abgebrochen wurde.

Biochemische Funktionen von Selen

◆ Selen ist Bestandteil durch 25 Gene kodierter Selenoproteine, deren Funktion nur teilweise aufgeklärt ist. Zu den bislang charakterisierten Selenoproteinen gehören die Glutathionperoxidasen, Thioredoxinreduktasen, Deiodasen und Selenoprotein P.¹⁴⁾

Selen hat mehr biochemische Funktionen als die oft hervorgehobene antioxidative. Selenverbindungen oxidieren Thiolgruppen in reduzierendem Milieu und greifen so in den zellulären Redoxstatus ein.¹⁵⁾ Die Konsequenzen gehen weit über die direkten selenabhängigen enzymatischen Reaktionen hinaus: Sie umfassen die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren¹⁶⁾ sowie einen von Maret und Mitarbeitern postulierten Einfluss auf den zellulären Zinkhaushalt, indem reduzierbare Selenverbindungen Zink aus Metallothionein freisetzen und dieses für essentielle Funktionen verfügbar machen.¹⁷⁾ Es finden sich zudem Thiolgruppen in Proteinen, die das Zellwachstum regulieren und die Integrität der genetischen Information gewährleisten, so in Transkriptionsfaktoren, DNA-Reparatur- sowie Tumorsuppressorproteinen; hier würde eine Zinkfreisetzung dazu führen, dass die betreffenden Proteine ihre Funktion verlieren. Zudem erscheint die Frage der Selenspezies von Bedeutung, da Selen in biochemischer Umgebung in Oxidationsstufen von –II bis + VI vorliegt.

Einfluss auf DNA-Reparatur- und Tumorsuppressorprozesse

◆ Der Einfluss von Selenverbindungen unterschiedlicher Oxidationsstufen auf DNA-Reparatur- und Tumorsuppressorprozesse wurde zunächst an isolierten DNA-Reparaturproteinen und Zink bindenden Proteindomänen untersucht.

Bei der bakteriellen Formamido-pyrimidin-DNA-Glykosylase (Fpg), die für die Reparatur oxidativer DNA-Schäden verantwortlich ist, hemmen reduzierbare Selenverbindungen



GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER



Karriereservice und Stellenmarkt

- ✗ Informationen rund um Arbeitsmarkt und Beruf
- ✗ Stellenmarkt in den „Nachrichten aus der Chemie“ und im Internet
- ✗ Bewerberdatenbank für Fach- und Führungskräfte aus der Chemie
- ✗ Bewerbungsseminare und -workshops
- ✗ Jobbörsen
- ✗ Rechtsberatung
- ✗ Gehaltsumfrage

GDCh-Karriereservice und Stellenmarkt

Postfach 90 04 40
60444 Frankfurt am Main

Tel. 069 7917-665
Fax 069 7917-322
E-Mail karriere@gdch.de

www.gdch.de/karriere

dungen (Natriumselenit, Phenylseleninsäure, Phenylselenylchlorid, Selenocystin, Ebselen und 2-Nitrophenylselenocyanat) abhängig von der Konzentration die Aktivität. Darüber hinaus führen sie dazu, dass aus der Zinkfinger-Domäne des menschlichen DNA-Reparaturproteins Xeroderma Pigmentosum A (XPAz) Zink freigesetzt wird. Demgegenüber waren sowohl die schwefelhaltigen Analoga als auch die vollständig reduzierten Selenverbindungen Selenomethionin und Methylselenocystein in beiden Testsystemen inaktiv.

Zink wurde auch in Gegenwart des in der Zelle hohen Überschusses von GSH (reduziertem Glutathion) zu GSSG (oxidiertem Glutathion) freigesetzt. Dies deutet darauf hin, dass derartige Reaktionen auch unter zellulären Bedingungen relevant sein können. Vergleichende Experimente mit Metallothionein ergaben schließlich für die meisten Verbindungen eine ähnliche Effektivität der Zinkfreisetzung zwischen XPAz und Metallothionein; mit Selenocystin und 2-Nitrophenylselenocyanat erwies sich das Zinkfinger-Peptid sogar als deutlich reaktiver.¹⁸⁾ Darüber hinaus wird das Tumorsuppressorprotein p53 durch reduzierbare Selenverbindungen in subzellulären Testsystemen umgefaltet und damit inaktiviert. Inwieweit diese Beob-

achtungen auf ganze Zellen übertragbar sind, ist Gegenstand der Forschung. Auffällig ist, dass Natriumselenit wesentlich stärker cytotoxisch als Selenomethionin ist. Das reduzierbare Natriumselenit, nicht aber das vollständig reduzierte Selenomethionin hemmt DNA-Reparaturprozesse. Das Tumorsuppressorprotein p53 bleibt hingegen in intakten Zellen funktionsfähig.^{19,20)}

Ausblick

◆ Um die Ergebnisse zum Selen zu beurteilen, sind Untersuchungen im intakten Organismus erforderlich. Dennoch bieten sie eine molekulare Grundlage, um essenzielle und toxische Wirkungen von Selenverbindungen miteinander zu verknüpfen. Eine Balance zwischen ausreichender Versorgung und Überversorgung ist notwendig, um Schutzmechanismen zellulärer Systeme gegenüber DNA-Schäden aufrecht zu erhalten. Eine ausgewogene Ernährung ist die Voraussetzung für eine adäquate Selenversorgung; dagegen ist die Nahrungsergänzung mit Selenpräparaten ohne besondere Indikation eher kritisch zu beurteilen.

Tanja Schwerdtle, Jahrgang 1975, studierte Lebensmittelchemie in Karlsruhe und promovierte dort im Jahr 2002; 2003 bis 2008 war sie wissenschaftliche Assistentin in Karlsruhe und an der TU Berlin. 2008 nahm sie einen Ruf auf eine Professur für Lebensmittelchemie an der Universität Münster an. Molekulare Mechanismen der Toxizität lebensmittelrelevanter Metallverbindungen, sowie Vorkommen und Wirkmechanismen essenzieller Mikronährstoffe sind Schwerpunkte ihrer Forschung. Tanja.Schwerdtle@uni-muenster.de

Andrea Hartwig, Jahrgang 1958, studierte Chemie an der Universität Bremen und promovierte dort 1987; 1996 habilitierte sie sich in Biochemie. Ab 1998 war sie Professorin für Lebensmittelchemie an der TH Karlsruhe, seit 2004 leitet sie das Fachgebiet Lebensmittelchemie und Toxikologie an der TU Berlin. Ihr Forschungsgebiet umfasst die Aufklärung von molekularen Wirkmechanismen krebserregender Metallverbindungen sowie der Einfluss essenzieller Spurenelemente auf die Stabilität des Genoms. Andrea.Hartwig@tu-berlin.de



Literatur

- 1) B. Michalke, S. Halbach, V. Nischwitz, J. Environm. Monit. 2007, 9(7), 650–6.
- 2) WHO, World Health Organisation, Arsenic and arsenic compounds, IPCS, 2001.
- 3) T. Schwerdtle, A. Hartwig, Arsen, in: Handbuch der Lebensmitteltoxikologie, (Hrsg.: H. Dunkelberg, T. Gebel, A. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, 2007, 729–756.
- 4) K. A. Francesconi, D. Kuehnelt, Analyst 2004, 129(5), 373–95.
- 5) A. Rimpler, J. S. Edmonds, M. Katsu, K. B. Jensen, W. Goessler, G. Raber, H. Gunnlaugsdottir, K. A. Francesconi, Angew. Chem. 2008, 120, 2705–2707.
- 6) W. R. Cullen, K. J. Reimer, Chem. Rev. 1989, 89, 713–764.
- 7) National Research Council, Arsenic in drinking water 2001 update, National Academy Press, Washington D. C., 2001.
- 8) J. S. Petrick, B. Jagadish, E. A. Mash, H. V. Aposhian, Chem. Res. Toxicol. 2001, 14, 651–656.
- 9) D. J. Thomas, Toxicol. Appl. Pharmacol. 2007, 222(3), 365–73.
- 10) T. Schwerdtle, I. Walter, A. Hartwig, DNA Repair 2003, 2(12), 1449–63.
- 11) I. Walter, T. Schwerdtle, C. Thuy, J. L. Parsons, G. L. Dianov, A. Hartwig, DNA Repair, 2007, 6(1), 64–70.
- 12) M. Nollen, F. Ebert, J. Moser, L. H. F. Mullenders, A. Hartwig, T. Schwerdtle, Mol. Nutr. Food Res. 2009, im Druck.
- 13) D-A-CH, Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), Österreichische Gesellschaft für Ernährung (ÖGE), Schweizerische Gesellschaft für Ernährung (SGE), Schweizerische Vereinigung für Ernährung (SVE), Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Umschau Braus, Frankfurt/Main, 2000.
- 14) L. Schomburg, J. Köhrl, Selen, in: Handbuch der Lebensmitteltoxikologie, (Hrsg.: H. Dunkelberg, T. Gebel, A. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, 2007, 2403–2446.
- 15) C. Jacob, G. I. Giles, N.M. Giles, H. Sies, Angew. Chem. 2003, 42, 4742–4758.
- 16) B. W. Youn, E. S. Fiala, O. S. Sohn, Nutr. Cancer 2001, 28–33.
- 17) Y. Chen, W. Maret, Eur. J. Biochem. 2001, 268, 3346–3353.
- 18) H. Blessing, S. Kraus, P. Heindl, W. Bal, A. Hartwig, Eur. J. Biochem. 2004, 271, 3180–3199.
- 19) C. Hall, A. Hartwig, Interaction of selenium compounds with environmental mutagens, in: Proceedings of the European conference on Metallobiomics (Hrsg.: A. Kyriakopoulos, B. Michalke, a. Graebert, G. Beschnidt), Herbert Utz Verlag, München, 2008, 93–97.
- 20) V. Klaus, H. Blessing, A. Hartwig, Impact of selenium compounds on the cell cycle control, in: Proceedings of the European conference on Metallobiomics (Hrsg.: A. Kyriakopoulos, B. Michalke, a. Graebert, G. Beschnidt), Herbert Utz Verlag, München, 2008, 139–143.

GDCh-Kurs
 Einführung in die Bestimmung von
 Elementspezies in Lebensmitteln
 Elementspeziation mit praktischen Übungen (675/09)
 8. - 10. Juni 2009, Erlangen
 Leitung: Dr. Peter Fecher

Highlights:
 Elementspezies in Lebensmitteln
 Methylquecksilber
 Anorganisches Arsen
 Kopplungstechniken

Anmeldung/Information:
 Gesellschaft Deutscher Chemiker e.V.
 Fortbildung
 Tel.: 069/7917-291, Fax: 069/7917-475
 fb@gdch.de, www.gdch.de/fortbildung2009