

Zur Funktion und Verteilung des Zinks im tierischen Organismus

Dr. J. Pallauf

1.	Zur biochemischen Funktion des Zinks im Stoffwechsel	Seite 20
1.1	Enzyme	21
	1 Zink-Metalloenzyme	21
	2 Zink-Enzym-Komplexe	22
	3 Zink als Enzym-Inhibitor	22
1.2	Hormone	23
	1 Insulin	23
	2 Glucagon	24
	3 Sonstige Hormone	24
1.3	Nucleinsäurestoffwechsel und Proteinsynthese	24
2.	Verteilung und Dynamik des Zinks im tierischen Organismus	25
2.1	Zinkkonzentration verschiedener Gewebe und Organe	25
	1 Blut und Blutfraktionen	25
	2 Geschlechtsorgane	26
	3 Leber und andere innere Organe	26
	4 Verschiedene Organproben, Epidermalgebilde und Ganzkörper	—
2.2	Relative Zinkanteile einzelner Organe	—
3.	Zur Dynamik des Zinks im tierischen Organismus	—
3.1	Untersuchungen mit ⁶⁵ Zn	—
3.2	Depletions- und Repletionsstudien	—
	1 Zinkzulageversuche	—
	2 Depletionsversuche	—
	3 Repletionsversuche	—
3.3	Absorption und Retention von Zink	—
3.4	Exkretion von Zink	—
4.	Zur Toxizität von Zink	—

Mit der aufsehenerregenden Entdeckung von Tucker und Salmon (1955), nach der die Parakeratose des Schweines prophylaktisch und therapeutisch durch Zinkzulagen zu behandeln ist, wurde eine weltweite Untersuchung von Zinkstoffwechselstörungen an landwirtschaftlichen Nutztieren eingeleitet. Abgesehen von wenigen artspezifischen Abweichungen waren Inappetenz, reduziertes Wachstum, Hodenatrophie bei männlichen Tieren, parakeratotische Hautschäden und Alopezie bei Rindern (Miller und Miller, 1962; Miller et al., 1965, 1966; Ott et al., 1965 a; Pitts et al., 1966; Mills et al., 1967 b), Schafen (Mills und Dalgarno, 1967; Mills et al., 1967 b), Ziegen (Miller et al., 1964) und Schweinen (Hoekstra et al., 1956; Miller et al., 1968 a) die häufigsten Mangelsymptome.

Vor rund 100 Jahren stellte Raulin (1869) erstmals fest, daß Zink für das Wachstum von *Aspergillus niger* unentbehrlich ist. Nach der Jahrhundertwende erschienen Arbeiten über die Verbreitung des Zinks im biologischen Material (Rost und Weitzel, 1919; Bertrand und Vladesco, 1921; Lutz, 1926; Burstein, 1929) und dessen Toxizität (Drinker et al., 1927). Bedingt durch unzureichende halbsynthetische Diäten einerseits und analytische Schwierigkeiten andererseits, verliefen anfangs viele Untersuchungen ergebnislos. Insbesondere fehlende Vitaminergänzungen (Bertrand und Benzon, 1922; McHargue, 1926) führ-

ten zu Mißerfolgen und ließen Spurenelementmangelerscheinungen infolge zu kurzer Überlebenszeit der Versuchstiere nicht evident werden. Newell und McCollum schließen 1933 noch aus ihren Versuchen mit einer „zinkfreien“ Casein-Saccharose-Diät, daß Zink „wahrscheinlich kein essentieller Ernährungsfaktor für das Rattenwachstum“ sei. Der dabei spektrographisch ermittelte Zinkgehalt der verwendeten Diät von weniger als 0,1 mg/kg muß nach heutiger Kenntnis sehr angezweifelt werden. Ein Jahr später konnten jedoch Todd et al. (1934) den Nachweis über die Unentbehrlichkeit des Spurenelementes Zink für das Wachstum der Ratte erbringen. Stirn et al. (1935) sowie Hove et al. (1937) bestätigten dieses Ergebnis, das erst in jüngerer Zeit auf andere Tierarten, wie z. B. Schwein (Tucker und Salmon, 1955), Huhn (O'Dell und Savage, 1957), Pute (Kratzer et al., 1958) und Rind (Legg und Sears, 1960) erweitert wurde.

Nach anfänglich rein quantitativen Gehalts- und Bedarfsuntersuchungen wendet sich der Schwerpunkt der Spurenelementforschung in jüngster Zeit immer mehr den Gesetzmäßigkeiten bei der Verwertung zu. Die Verwertung resultiert aus der echten Absorption im Intestinaltrakt und der Verfügbarkeit im Intermediärstoffwechsel.

Wenn die Versorgung unserer landwirtschaftlichen Nutztiere untersucht werden soll, ist es zunächst erforderlich, Aufgaben und Dynamik des Zinks im tierischen Organismus zu studieren. Für ernährungsphysiologische Untersuchungen entsprechender Gesetzmäßigkeiten dürfte die Ratte als klassisches Laborversuchstier am besten geeignet sein. Dies war ausschlaggebend bei der Zusammenstellung des vorliegenden Literaturberichtes über Funktion und Verteilung des Zinks im tierischen Organismus.

1. Zur biochemischen Funktion des Zinks im Stoffwechsel

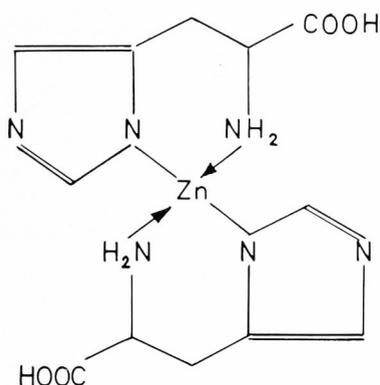
Die vielfältigen Funktionen des Zinks im Stoffwechsel, die seinen essentiellen Charakter begründen, sind bis heute nur zu einem geringen Teil geklärt. Seit den vor rund einem Jahrzehnt erschienenen Literaturübersichten (Perrault und Chain, 1958; Devuyt et al., 1960; Underwood, 1962; Vallee, 1962) ergaben sich durch eine Fülle von Arbeiten jedoch eine ganze Reihe von neuen Erkenntnissen über die Aufgaben des Zinks im tierischen Organismus.

Zink und andere Schwermetalle treten im lebenden Gewebe nicht als freie Ionen auf, sondern nahezu aus-

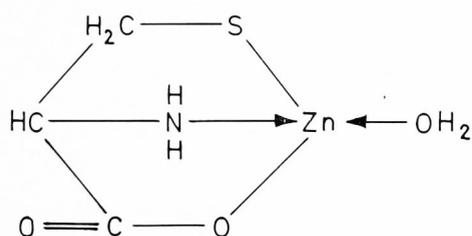
schließlich in Form organischer Komplexverbindungen (Weitzel, 1956). Die bevorzugten Ligandatome des Zn^{++} sind Schwefel, Stickstoff und Sauerstoff (Bersin, 1963). Aus präparativen Untersuchungen (Weitzel und Fretzdorff, 1956) und potentiometrischen Komplexstabilitätsmessungen (siehe Weitzel, 1956) geht hervor, daß speziell Imidazol- und Thiolverbindungen eine sehr hohe Zinkaffinität besitzen. In den von Weitzel (1956) beschriebenen, unter physiologischen Bedingungen beständigen Metallkomplexen hat Zink die Koordinationszahl vier. Abbildung 1 (Seite 21) zeigt dafür einige Beispiele. Es sind jedoch auch Komplexe möglich, in denen Zink als Zentralatom die Koordinationszahl sechs erreicht (Mahler, 1961; Hoppe, 1970).

ABBILDUNG 1

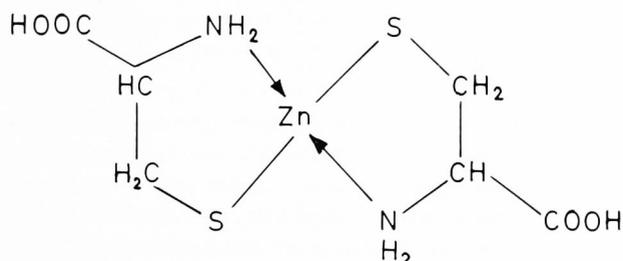
Beispiele für Zink-Komplexe biogener Liganden
(Weitzel et al. 1955, 1957; Weitzel 1956)



a) Zink-histidin (1:2)



b) Zink-cysteinat - monohydrat (1:1:1)



c) Zink-cystein (1:2)

Im folgenden werden die wichtigsten Grundtatsachen der biochemischen Funktionen des Zinks aufgezeigt und einige Schwerpunkte eingehender behandelt.

1.1 Enzyme

Als Bestandteil von Enzymen spielt Zink eine sehr entscheidende Rolle. Innerhalb der großen Zahl von Zinkenzymen werden trotz fließender Übergänge im allgemeinen zwei Gruppen, nämlich Zinkmetalloenzyme einerseits und Zink-Enzym-Komplexe andererseits unterschieden (Valle, 1956). Erstere enthalten Zink als festen Bestandteil des Moleküls in einem fixierten Verhältnis von Proteinanteil zu Metallion. Der Schwermetallanteil ist hierbei in der Regel weder dialysierbar noch durch andere Elemente austauschbar. Seine gewaltsame Entfernung führt zum irreversiblen Aktivitätsverlust und zur Zerstörung des Metalloproteins, wie es beispielsweise für Eisen im Hämoglobin oder Kupfer im Coeruloplasmin zutrifft. Bei Zink-Enzym-Komplexen hingegen ist Zink nur locker mit dem Proteinanteil verbunden, dialysierbar und in vielen Fällen durch andere Schwermetalle zu ersetzen.

1.1.1 Zink-Metalloenzyme

In Übersicht 1 (Seite 22) werden Metalloenzyme wiedergegeben, deren Zinkgehalte bisher bekannt sind. Obwohl Meldrum und Roughton (1934) eine Giftwirkung des Zinks auf die Kohlensäureanhydratase ähnlich der von Cyanid und Kohlenmonoxid festzustellen glaubten, konnten Keilin und Mann (1939, 1940) einige Jahre später eindeutig nachweisen, daß die aus Rindererythrozyten isolierte Kohlensäureanhydratase 0,33% Zn als essentiellen Bestandteil enthält. Erstmals traten damit fundierte Kenntnisse über die Funktion des Zinks im Stoffwechsel an die Stelle von Hypothesen. Dieses Enzym spielt an der Grenze zwischen anorganischem und organischem Stoffbereich durch die Katalyse der CO_2 -Hydratation sowie der H_2CO_3 -Dehydratation eine entscheidende Rolle beim normalen Ablauf physiologischer Vorgänge (Bratfisch und Gibian, 1966).

Zu den weiteren heute bekannten Zinkmetalloenzymen zählen neben den alkalischen Phosphatasen, Carboxypeptidasen, neutralen Proteasen und Aldolasen (Li, 1966) verschiedene Dehydrogenasen, wie Alkohol-, Lactat- und Glutamatdehydrogenase (Lit. siehe Übersicht 1) sowie Malatdehydrogenase (Harrison, 1963). Der Wirkungsmechanismus des Zinks in diesen Enzymen ist bislang nur teilweise geklärt. Es ist jedoch bekannt, daß sich Zink mit NAD/NADP (Wallenfelds und Sund, 1957) sowie Sulfhydryl- und Aminogruppen (Weitzel, 1956; Mahler, 1961) von Proteinen und Substanzen, die als Enzymsubstrate dienen, verbindet. Nach Dixon und Webb (1966) besteht die biochemische Funktion des Zinks in den Dehydrogenasen entweder in der Koppelung des Substrates an das aktive Zentrum oder im Zusammenhalt der Proteinuntereinheiten des Enzyms.

Enzym	isoliert aus	Molekulargewicht ca.	Zinkgehalt		Enzymfunktion	Literatur
			%	Gramm-atom / Mol		
Kohlensäureanhydratase	Rindererythrozyten	30.000	0,33	1	$H_2CO_3 \rightleftharpoons CO_2 + H_2O$	Keilin und Mann, 1939, 1940;
Alkohol-dehydrogenase	Hefe	150 000	0,17	4	Alkohol + NAD ⁺ \rightleftharpoons Aldehyd oder Keton + NADH + H ⁺	Vallee und Hoch, 1955;
Alkohol-dehydrogenase	Pferdeleber	73 000	0,18	2	Alkohol + NAD ⁺ \rightleftharpoons Aldehyd oder Keton + NADH + H ⁺	Vallee und Hoch, 1956, 1957;
Carboxypeptidase A	Rinderpankreas	34 000	0,18	1	Hydrolyse von Peptiden	Vallee und Neurath, 1954;
Alkalische Phosphatase	E. coli	80 000	0,17	2	Spaltung von Phosphomonoestern	Garen und Levinthal, 1960; Plocke et al., 1962;
Alkalische Phosphatase	Schweiniere	37 000	0,17	1	Spaltung von Phosphomonoestern	Mathies, 1958;
Lactat-dehydrogenase	Skelettmuskel beim Kaninchen		0,07		Lactat + NAD ⁺ \rightleftharpoons Pyruvat + NADH + H ⁺	Vallee und Wacker, 1956; Gregolin und Singer, 1963;
Glutamat-dehydrogenase	Rinderleber	100 000	0,03	2-4	Glutamat + H ₂ O + NAD(P) ⁺ \rightleftharpoons 2-Oxoglutarat + NH ₃ ⁺ + NAD(P)H + H ⁺	Vallee et al., 1955;
Carboxypeptidase B	Schweinepankreas	34 300	0,19	1	Hydrolyse von Peptiden	Folk et al., 1960;
Neutrale Protease	B. subtilis	35 000	0,20	1	Hydrolyse von Proteinen	McConn et al., 1964; Tsuru et al., 1964;

Die Bedeutung des Zinks als funktioneller Bestandteil von NAD- und/oder NADP-enhaltenden Enzymen geht auch aus Untersuchungen von Changet al. (1961) an Ratten- und Kückenlebern hervor. Bei der Alkoholdehydrogenase aus Pferdeleber unterscheiden Drum et al. (1967) zwei verschiedene Zink-Bindungsarten, nämlich „strukturell verborgenes“ und „austauschbares“, mit dem aktiven Zentrum verbundenes Zink. Neueste Ergebnisse der Röntgenstrukturanalyse liefern jedoch bei diesem Enzym weder Anhaltspunkte für eine Lokalisierung von Zink im aktiven Zentrum, noch sprechen sie für eine direkte Beteiligung an der Coenzymbindung (Brändén, 1969).

1.1.2 Zink-Enzym-Komplexe

Über Zahl und Art der durch Zinkionen aktivierten Enzyme finden sich bei den einzelnen Autoren, soweit eigene Untersuchungen zugrunde liegen, unterschiedliche Angaben (Vallee, 1959, 1962; Mahler, 1961; Dixon und Webb, 1966; Hennig, 1966a; Forbes, 1967). Dies erklärt sich teilweise daraus, daß in vielen Fällen Zn²⁺ nicht streng spezifisch wirkt, sondern am selben Enzym auch andere zweiwertige Kationen die Funktion des Cofaktors beziehungsweise Aktivators übernehmen können.

Es erscheint schwierig, die Ergebnisse von in-vitro-Versuchen eindeutig zu interpretieren. Größtenteils geben die obigen Autoren etwa 15 durch Zink aktivierte Enzyme bzw. Enzymgruppen an. Nach der Zusammenstellung von Vallee (1962) zählen hierzu Glycylglycin-Dipeptidase, Arginase, Dehydropeptidase, Alanyl- und Leucylglycin-Dipeptidase, Tripeptidase, Glycyl-L-Leucin-Dipeptidase, Amino-peptidase, Histidin-Desaminase, Carnosinase, alkalische Phosphatase, Lecithinase, Enolase, Aldolase aus Hefe und aus Clostridien sowie Oxalacetat-Decarboxylase. Dabei ist das

Zinkion nur bei Glycylglycin-Dipeptidase und bei Dehydropeptidase alleiniger Aktivator, während bei allen übrigen durch Zink aktivierten Enzymen zwischen zwei und — wie im Falle der Oxalacetat-Decarboxylase — zehn verschiedene aktivierende Kationen festgestellt wurden.

1.1.3 Zink als Enzym-Inhibitor

Eine Inhibitorwirkung von Zn²⁺ auf bestimmte Enzyme zeigten Weitzel und Schaege (1959) am Beispiel der Fructosediphosphat-Aldolase und der Triosephosphat-Dehydrogenase. Durch Zusatz von Zink in Konzentrationen, wie sie in biologischem Material anzutreffen sind (10⁻⁴ bis 10⁻³ Mol, entsprechend rund 6,5 bis 65 µg Zn je g Frischgewebe), wurde in vitro die Aktivität beider Enzyme in nahezu gleichem Maße reduziert. Die Reaktivierung des durch Zn²⁺ blockierten Enzymsystems gelang durch das Hinzufügen des stark zinkbindenden Äthylendiamin-tetraacetats (ÄDTA).

Weitzel et al. (1959) fanden auch bei in-vitro-Versuchen über die Acetylierung (Acetylierungstest mit Leberextrakt) eine Hemmwirkung von Zinkionen auf das beteiligte Enzymsystem. Da die proteinogenen Thiolgruppen die höchste Zinkaffinität aller zinkbindenden Gruppen des Eiweißes aufweisen dürften, schließen die Verfasser auf eine Zink-Mercaptidbindung, durch die die Funktion der Apoenzyme unterbunden wird.

Es bleibt vorerst noch ungeklärt, wie die lebende Zelle ihre zur enzymatischen Funktion notwendigen freien SH-Gruppen vor der Blockierung durch Zink schützt. Desgleichen ist denkbar, daß normalerweise ein Teil des von Sulfhydrylgruppen abhängigen Bestandes an Biokatalysatoren durch dieses Schwermetall inaktiviert ist. Die Ergebnisse lassen jedenfalls eine

mögliche regulative Rolle des Zinks im Stoffwechsel der Zelle vermuten. Dabei könnten über Steuerungsmechanismen, wie etwa Hormonen, enzymatische Umsetzungen durch die Freisetzung von Enzymreserven über die Entfernung von Zinkionen beschleunigt oder durch ihre Zufuhr reversibel gehemmt werden (Weitzel et al., 1959).

Unter diesem Aspekt dürften auch die bereits erwähnten Ergebnisse von Meldrum und Roughton (1934) zu betrachten sein, bei denen Zn in Form einer 0,001 molaren Zinksulfatlösung die Aktivität der Kohlenensäureanhydratase um über 50% hemmte. Im heutigen Sinne wirkt das Zink nicht als Enzymgift, was den vollständigen Verlust der Aktivität bedeuten würde (Karlson, 1966), sondern als Inhibitor mit reversibler Wirkung.

Die alkalische Phosphatase, die zu den Zink-Metalloenzymen gehört, kann ebenfalls durch Zink gehemmt werden (Dixon und Webb, 1966). Auch Pyrophosphatase, Pantothenatsynthetase, Kreatin-Transphorylase und Prolidase zählen zu den durch Zink inhibierten Enzymen (Hennig, 1966a).

Die seit langem bekannte hohe Zinkkonzentration vieler Schlangengifte hat entgegen ursprünglichen Vermutungen keinen toxischen Effekt. Sie schützt wahrscheinlich die Giftdrüse vor Schädigungen durch das eigene Sekret (Weitzel, 1956). Untersuchungen von Kaye (1955) lassen vermuten, daß Zink dabei durch Verdrängung des Magnesiums von der 5-Nucleotidase des nativen Giftes enzymhemmend wirkt. Erst die nach dem Schlangenbiß einsetzende Dissoziation des Zinks dürfte somit die toxische Wirkung des Giftdrüsensekretes ermöglichen.

1.2 Hormone

Im Gegensatz zu den Enzymen, bei denen heute immerhin eine Reihe von Funktionen des Zinks weitgehend geklärt ist, liegen über die Rolle dieses Spurenelementes bei verschiedenen Hormonen trotz vieler Untersuchungen kaum eindeutige Befunde vor.

1.2.1 Insulin

Scott (1934) wies erstmals Zink im kristallinen Insulin nach und zeigte, daß ein Austausch durch Cadmium, Kobalt oder Nickel möglich ist. Bei Umkristallisation blieb der jeweilige Gehalt an durchschnittlich 0,52% Zn, 0,77% Cd oder 0,44% Co konstant (Scott und Fischer, 1935).

Das Zink-Bindungsvermögen des Insulins ist stark pH-abhängig. Bei pH 5 werden etwa 0,5%, bei pH 6 rund 1% und bei pH 7 etwa 2% Zn aufgenommen (Weitzel, 1956). Die Sättigungsgrenze des Insulins geben Eisenbrand und Wegel (1941) auf Grund ihrer Untersuchungen mit 2,7 - 3,5% Zn an. Weitzel (1956) hingegen fand, daß der maximale Zinkgehalt des Insulins bei 2,2% liegt, was der Aufnahme von zwei Grammatom Zink pro Mol Insulin (MG 5750) entspricht. Der Autor vermutet, daß das Zink im Insulin ausschließlich mit Hilfe des Imidazolringes des Histidins gebunden wird.

Die durch die Zinkbindung des Insulins entstehenden Doppelmoleküle und höheren Aggregate (Karlson, 1966) führen bei konstantem pH mit steigender Zinkaufnahme zur Schwerlöslichkeit des Insulins. Während zinkfreies Insulin z. B. in Acetatpuffer mit pH 7,2 praktisch völlig löslich ist, wird die Löslichkeit bei einem Zinkgehalt von 0,5% bereits erheblich reduziert und geht bei über 1,0% Zn nahezu gänzlich verloren (Cunningham et al., 1955).

Nach Weitzel (1956) bildet „die Löslichkeit des Insulins als Funktion des Zinkgehaltes ein eindrucksvolles Beispiel für die Beeinflussung der Eigenschaften von Proteinen durch Spuren komplex gebundener Schwermetalle“.

Bei diesen Experimenten zur Zink-Insulinbildung handelt es sich jedoch ausschließlich um Versuche in vitro. Ein Zink-Insulin-Komplex konnte in vivo bisher nicht nachgewiesen werden. Von Maske (1955) stammt die Hypothese, daß Insulin in einer zinkreichen und damit schwerlöslichen Form in den B-Zellen der Langerhans'schen Inseln des Pankreas vorliegt und die Abgabe durch eine Öffnung der Zink-Insulin-Bindung erfolgt. Dazu wäre allerdings ein eigener Steuerungsmechanismus erforderlich.

Der Zinkgehalt des gesamten Pankreas wurde von vielen Autoren untersucht. Da das Inselorgan z. B. beim Menschen am Pankreas nur zu 2% beteiligt ist (Pschyrembel, 1969), überschreitet die Zinkkonzentration der gesamten Bauchspeicheldrüse den Gehalt im übrigen Körpergewebe nicht wesentlich. Eisenbrand und Sienz (1941) konnten zeigen, daß im Zinkgehalt des Pankreas gesunder und an Diabetes mellitus leidender Personen kein signifikanter Unterschied besteht, wenn die Werte auf fettfreies Drüsen-gewebe bezogen werden. Den qualitativen histochemischen Nachweis von Zink in den Langerhans'schen Inseln führte erstmals Okamoto (1942).

Bei Knochenfischen, deren Inselorgane im Gegensatz zu allen übrigen Wirbeltieren weitgehend getrennt vom exokrinen Pankreasteil liegen, stellten Weitzel et al. (1953) einen Zinkgehalt des endokrinen Gewebes (A- und B-Zellen) von 500 - 1000 µg Zn/g Frischgewebe fest. Im exokrinen Gewebeteil des Pankreas hingegen fanden die Autoren mit rund 30 µg Zn/g Frischgewebe eine dem übrigen Körper ähnliche Zinkkonzentration.

Im Zusammenhang mit dem Insulin konnte jedoch die physiologische Rolle des Zinks noch nicht endgültig geklärt werden. Andererseits bringen auch die Ergebnisse von Cunningham et al. (1955), wonach durch Injektion appliziertes zinkarmes Insulin (10 - 18 µg Zn/g) im Organismus voll wirksam ist, keinen Beweis für die Entbehrlichkeit des Zinks bei der endogenen Wirkung dieses Hormons. Mit Weitzel et al. (1956) muß nämlich angenommen werden, daß auch zinkfreies Insulin sehr bald nach der Injektion auf Grund seiner zinkaffinen Gruppen aus dem niemals vollständig depletierten Körper Zink anlagert.

Quarterman et al. (1966) wiesen bei Zinkmangelratten eine Reduzierung der Glucosetoleranz nach und schlossen deshalb auf eine verringerte Insulinsekretion

des unter einem Zinkdefizit leidenden Organismus. Bei Studien *in vitro* ergaben sich ebenfalls Hinweise für einen Einfluß des Zinks auf die Insulinwirksamkeit (Quartermann, 1967 b). Hiernach erscheint eine engere Beziehung zwischen Zink und Insulin wahrscheinlich. Jedoch auch die neueren zusammenfassenden Arbeiten (Hennig, 1966 a; Orten, 1966; Forbes, 1967; Mills et al., 1969) führen keine schlüssigen Beweise an, ob einerseits Zink die endogene Insulinfunktion oder andererseits Insulin den Zinkstoffwechsel kontrolliert.

1.2.2 Glucagon

Das zweite Hormon des Pankreas, das Glucagon, wird in den A-Zellen des Inselorgans gebildet und wirkt im Gegensatz zum Insulin durch Stimulierung der Phosphorylaseaktivität hyperglucämisierend („HG-Faktor“). Die biochemischen Funktionen des Zinks sind dabei ebenfalls noch weitgehend ungeklärt.

Staub und Mitarbeiter (1955) konnten zinkfreies kristallines Glucagon nachweisen und fanden keine Änderung der biologischen Wirkung nach Zugabe von Zink. Ebenso wie beim Insulin muß jedoch angenommen werden, daß auch hochgereinigte Präparate unmittelbar nach der Injektion wiederum Zink anlagern. In A-Zellen aus der Bauchspeicheldrüse von Enten, die auf Grund anatomischer Besonderheiten des Vogelpankreas eine Trennung von A- und B-Zellen ermöglicht, wurden von Weitzel et al. (1956) mit 564 - 810 µg Zn/g Frischgewebe ebenfalls sehr hohe, den B-Zellen gleichzusetzende Zinkgehalte gefunden. Nach der allerdings nicht unangefochtenen Theorie dieser Autoren liegt Glucagon ähnlich wie das Insulin als Zink-Histidyl-Peptid im Inselorgan vor und ist durch eine gemeinsame Vorstufe mit seinem Gegenspieler im Blutzuckerstoffwechsel verbunden.

Bufe (1965) nimmt für Glucagon eine „wesentliche Bedeutung des Zinks“ an, während er dies beim Insulin nicht vermutet. Da keine eindeutigen Beweise vorliegen, stehen zur Klärung dieses Fragenkomplexes bislang nur Hypothesen zur Verfügung.

1.2.3 Sonstige Hormone

Untersuchungen am Corticotropin des Wales deuten an, daß Zink einen funktionellen Bestandteil des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) darstellt (Holterman und Heier, 1952). Zinkzusätze zu Präparaten dieses wahrscheinlich in den acidophilen α -Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildeten Proteohormons erhöhen und verlängern seine physiologische Wirkung und haben in der Pharmazie praktische Bedeutung erlangt (Vallee, 1962; Pschyrembel, 1969). Ein in der Hypophyse vermuteter Zinkreichtum konnte experimentell allerdings nicht nachgewiesen werden (Kocsis et al., 1953; Millar et al., 1958).

Beim Somatotropin (STH) werden ebenfalls Beziehungen zum Zink diskutiert, jedoch enthalten reine Präparate aus Rinderhypophysen kaum Spuren dieses Schwermetalles (Orten, 1966).

Die relativ hohe Zinkkonzentration in verschiedenen Geweben der männlichen Geschlechtsorgane von Ratten, wie dorsolaterale Prostata, Nebenhoden und Hoden oder auch dem Sperma (Mawson und Fischer, 1951) sowie die degenerativen Veränderungen der Testes bei einer Zinkdepletion (Millar et al., 1958) lassen enge Beziehungen des Zinks zu den Sexualhormonen vermuten. Mawson und Fischer (1952a, 1953) konnten weiterhin zeigen, daß der hohe Zinkgehalt in dorsolateraler Rattenprostata und Humansperma den durch Kohlensäureanhydratase bedingten Bereich um ein Vielfaches übertrifft. Über eine mögliche essentielle Funktion des Spurenelementes im Hormonstoffwechsel kann damit trotzdem nichts Näheres ausgesagt werden.

Als weitgehend spekulativ erscheint andererseits die von Gunn und Gould (1958) geäußerte Theorie, daß der hohe Zinkgehalt verschiedener Bestandteile akzessorischer männlicher Geschlechtsdrüsen evolutionsgeschichtlich begründet werden könnte und seine ursprüngliche Aufgabe in der Fortpflanzungsphysiologie durch die Befruchtungsart der Säugetiere überholt wäre.

Millar et al. (1960) schließen aus ihren Untersuchungen über den Einfluß von Testosteron- und Gonadotropinjektionen bei Zinkmangelratten, daß hohe Zinkkonzentrationen für die Funktion des Keimepithels und die Aufrechterhaltung der Spermatogenese essentiell sein könnten.

Versuche mit dem radioaktiven Isotop ^{65}Zn an Ratten (Millar et al., 1957) und Küken (Turk und Lease, 1963) deuten auf wechselseitige Beeinflussung von Zinkstoffwechsel und Sexualhormonen hin. Auch zur Aktivität der Nebennieren scheinen Beziehungen zu bestehen (Forbes, 1967).

1.3 Nucleinsäurestoffwechsel und Proteinsynthese

Biochemische Funktionen des Zinks werden in jüngster Zeit auch beim Stoffwechsel der Ribonucleinsäuren (RNS) und der Desoxyribonucleinsäuren (DNS) sowie bei der Proteinsynthese vermutet. Fujioka und Liebermann (1964) konnten bei Ratten durch Verabreichung von ÄDTA die normalerweise einer partiellen Hepatektomie folgende Zunahme der DNS-Syntheserate verhindern. Von den geprüften Kationen war nur Zink in der Lage, diese Blockierung wieder aufzuheben. Die Autoren schließen deshalb auf einen Zn-Bedarf bei der DNS-Synthese, während sich für eine direkte Beteiligung dieses Spurenelementes an der RNS- und Proteinsynthese bei diesen Untersuchungen keine Anhaltspunkte ergaben.

Auf Grund der Arbeiten von Hsu et al. (1968, 1969a, 1969b, 1970) über den Stoffwechsel von ^{14}C -markiertem Glycin, Cystin und Methionin bei Zinkmangelratten ist eine Beteiligung des Zinks an der Proteinsynthese nicht auszuschließen.

Nach Theuer und Hoekstra (1966) läßt der signifikant erhöhte oxydative Abbau von ^{14}C -markierten Aminosäuren bei mit Zink unterversorgten Ratten auf einen Proteinsynthesedefekt schließen. Bereits inner-

halb der ersten fünf Tage nach Beginn einer Zinkmangelfütterung bei Ratten fanden Williams und Chesters (1970) einen kontinuierlichen Abfall der Einbaurate von ³H-Thymidin in die DNS von Leber, Hoden, Nieren und Milz.

Auch Sandstead und Rinaldi (1969) konnten bei ihren Versuchen mit Tritium-markiertem Thymidin zeigen, daß bei Zinkmangel in der Rattenleber eine Schwächung der DNS-Synthese zu verzeichnen ist.

Becker (1968) stellte bei Zinkmangelratten ebenfalls eine reduzierte DNS-Synthese fest, die durch Injektion von Zink nicht zu erhöhen war und deshalb wahrscheinlich als Sekundärwirkung des durch Zinkmangel verringerten Wachstums zu werten ist.

In Rattenhoden ließ sich bei einem Zinkdefizit keine signifikante Verminderung der Bildungsrate von DNS aufzeigen. Hingegen war nach diesen Untersuchungen der DNS- und Gesamtproteingehalt der Hoden reduziert. Da der Einbau von ¹⁴C-Leucin in Protein und von ¹⁴C-Adenin in RNS jedoch unbeeinflusst blieb, wird eine Zunahme des Protein- und RNS-Katabolismus unter den Bedingungen des Zinkmangels vermutet (Macapinlac et al., 1968).

Mills et al. (1969) fanden in Leber und Pankreas von Mangelratten ebenfalls eine geringe, jedoch gleichmäßige Abnahme der RNS-Konzentration, bezogen auf Frischgewicht oder Gesamteiweiß. Ob diese Differenzen im RNS-Gehalt durch Synthesedefekte oder durch Erhöhung der Umsetzungsrate verursacht waren, konnte nicht einwandfrei geklärt werden. Bei Küken gelang es nicht, einen signifikanten Einfluß des Diät-Zinkspiegels auf den Gehalt der Leber an DNS und RNS nachzuweisen (Turk, 1965 a, 1966).

Da die quantitative Bestimmung der Nucleinsäurekonzentrationen letztlich nur indirekte Schlüsse auf den komplexen Prozeß von Synthese und Stoffwechsel zuläßt, sind die angeführten Ergebnisse nur mit Einschränkungen zu interpretieren. Die Konstanthaltung aller übrigen Faktoren dürfte bei solchen Untersuchungen nicht immer vollends zu realisieren sein. Somit könnte die teilweise Widersprüchlichkeit dieser Untersuchungsergebnisse auch hierin begründet liegen.

Insgesamt zeigt die überwiegende Zahl der Arbeiten, daß Zink wahrscheinlich den Stoffwechsel von Nucleinsäuren und folglich auch die Proteinsynthese beeinflusst. Über die direkte Funktion des Zinkions liegen jedoch keine genaueren Angaben vor. Vermutet wird eine essentielle Rolle bei der polymeren Struktur (Forbes, 1967; Mills et al., 1969) dieser Makromoleküle, wofür Shin und Eichhorn (1968) bei in-vitro-Studien an DNS einen weiteren Hinweis liefern konnten.

2. Verteilung und Dynamik des Zinks im tierischen Organismus

Die Wiedergabe und Besprechung der verfügbaren Literaturergebnisse bezieht sich im wesentlichen auf die Ratte als klassisches Laborversuchstier. Unterlagen von anderen Spezies, wie landwirtschaftlichen Nutztieren, sollen dabei jedoch zu Vergleichen und Analogieschlüssen herangezogen werden.

2.1 Zinkkonzentration verschiedener Gewebe und Organe

Das Vorkommen von Zink in biologischem Material wurde bisher unter sehr verschiedenen Aspekten bei oftmals stark abweichenden Untersuchungsbedingungen studiert. Die Angaben der einzelnen Autoren zeigen vielfach größere Differenzen. In den nachfolgenden Übersichten 2-5 sind die in Originalarbeiten aufgeführten Ergebnisse zusammengefaßt. Die angegebenen Extremwerte beziehen sich nur teilweise auf depletierte Tiere einerseits und überhöhte Zn-Zulagen andererseits. Vielmehr dürften die besonders zu Beginn der Zinkanalytik angewandten Methoden häufig zu größeren Schwankungen geführt haben, wie auch Vallee und Altschule (1949) vermuten. Aus diesem Grunde wurden aus der Zeit vor dem Jahre 1920 stammende Analysenangaben nachfolgend nicht berücksichtigt.

ÜBERSICHT 2:

Zinkgehalte von Blut, Blutfraktionen und Geschlechtsorganen bei Ratten nach Literaturangaben Extremwerte in ()

Organ	Zinkgehalte in µg/g		Literatur
	Frischsubstanz	Trockensubstanz	
Blut	6,0—8,2 (2,0—9,5)		3, 7, 9, 10, 15, 16, 17, 28
Serum	1,1—1,9* (0,2—4,18)*		1, 4, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 23, 28
Erythrozyten	6,9—13,4* (1,51—16,5)*		4, 9, 11, 23, 27, 28
Geschlechtsorgane			
Uterus	14,4 ± 3,2*	132—176 (132—176)	19, 25
Ovarien	20 (20,0—90)		7, 19
Hoden	20—40 (13,6—82)	180—212 (142—220)	2, 7, 9, 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 26
Nebenhoden	28—40 (15,9—46,2)		19, 22
Prostata			
a) ventral	13,7 ± 3,2*		19
b) dorsolateral	63—180 (34,0—225)	874—891 (806—891)	19, 20, 21, 22

* µg/ml

*) Mittelwert mit Standardabweichung der Einzelwerte

[1] Barney et al.	1968	[15] Leiner u. Leiner	1941
[2] Bertrand u. Vladesco	1921	[16] Long	1961
[3] Burstein	1929	[17] Lutz	1926
[4] Campen van	1969	[18] Macapinlac et al.	1966
[5] Cox et al.	1969a	[19] Mawson u. Fischer	1951
[6] Dreosti et al.	1968	[20] Mawson u. Fischer	1952b
[7] Drinker et al.	1927	[21] Mawson u. Fischer	1953
[8] Gershoff	1968	[22] Millar et al.	1958
[9] Gilbert u. Taylor	1956	[23] Moses	1964
[10] Hove et al.	1938	[24] Prasad	1966
[11] Hove et al.	1940	[25] Prasad et al.	1967
[12] Hsu	1963	[26] Settlemire u. Matrone	1967a
[13] Hsu	1965	[27] Smirnov	1948
[14] Hsu et al.	1969a	[28] Spry u. Piper	1969

2.1.1 Blut und Blutfraktionen

Rattenblut enthält im Mittel zwischen 6,0 - 8,2 µg Zn je g Frischblut (Literatur siehe Übersicht 2). Im Blut von Milchkühen hingegen fand Kirchgöbner (1956, 1957, 1959) mit durchschnittlich 1,9 µg Zn/ml we-

sentlich geringere Gehalte. Von ähnlich niedrigen Werten bei normal ernährten Rindern berichten Kaweck (1964), Powell et al. (1964) und van Koetsveld (1966), während beim Schwein der Blutzinkspiegel mit 3 - 8 µg Zn/ml (Grünberg, 1961; Månson, 1964) deutlich höher und damit zwischen Ratte und Rind liegt.

Nach Underwood (1962) hängt der Zinkgehalt des Gesamtblutes und seiner Fraktionen nicht nur von der Höhe der Zinkaufnahme sondern auch vom Alter der Tiere ab. Geschlecht sowie Trächtigkeits- bzw. Laktationsstadium scheinen keinen signifikanten Einfluß auf den Blutzinkstatus auszuüben (Vikbladh, 1950; Kirchgeßner, 1957).

Rund 75 - 78% des Blutzinks befinden sich sowohl bei der Ratte (Gilbert und Taylor, 1956) als auch bei Mensch (Vallee und Gibson, 1948) und Rind (Kirchgeßner, 1957) in den Blutkorpuskeln. Dabei entfallen 3% auf Leukozyten (Vallee und Gibson, 1948) und der Rest auf Erythrozyten. Im Serum befinden sich somit etwa 22 - 25% des Gesamtblutzinks.

Zwischen Blutserum und Blutplasma konnte keinerlei Unterschied im Zinkgehalt festgestellt werden (Vikbladh, 1950; Bufe, 1965), so daß die Werte vergleichbar sind. Die Zinkkonzentration schwankt nach den verfügbaren Angaben (Übersicht 2) bei Ratten im Mittel zwischen 1,1 - 1,9 µg/ml Serum und 6,9 - 13,4 µg/ml Erythrozyten. Bei Rind und Schaf ergibt sich aus den Arbeiten von Kirchgeßner (1957), Smith et al. (1964), Ott et al. (1965 a, 1965 b) und Mills et al. (1965) ein gegenüber der Ratte deutlich reduziertes Serumzinkniveau. Für das Schwein gilt dies nur in abgeschwächtem Maße (Grünberg, 1961; Hoekstra et al., 1967; Ullrey et al., 1967 und Shanklin et al., 1968), während Turk (1964, 1965 b) bei Geflügel Serumzinkwerte angibt, die mit 1,3 - 3,0 µg Zn/ml im Mittel etwas höher als bei Ratten liegen.

Wolff (1956) beobachtete bei Humansen mit durchschnittlich $1,3 \pm 0,14$ µg Zn/ml keine statistisch gesicherten Alters-, Geschlechts- oder Tadesdifferenzen. Demgegenüber fand Turk (1964) im Blutplasma von Legehennen signifikant höhere Zinkgehalte als bei gleichaltrigen Hähnen.

Ein von Vikbladh (1950) vermutetes spezifisches Trägerprotein für Zink im Serum, wie dies für Eisen das Transferrin — ein β -Globulin — darstellt, existiert nach Untersuchungen von Wolff et al. (1956) nicht. Anhand ihrer Ergebnisse mit dem radioaktiven Isotop ^{65}Zn schließen diese Autoren, daß zum einen eine festere Bindung von rund einem Drittel des Zinks an α_1 - und α_2 -Globuline mit geringerer Mobilität und zum anderen eine lockere Bindung von rund zwei Dritteln des Serumzinks an Albumine und β -Globuline bei hoher Dynamik vorliegt. In der locker gebundenen und wahrscheinlich leicht abspaltbaren Zinkfraktion wird dabei eine Transportform vermutet, die der Zinkübermittlung zwischen Absorptions-, Depot- und Verbrauchsorganen dient (Wolff et al., 1956).

Die von Berfenstam (1952) in vitro gefundenen enorm hohen Zinkbindungskapazitäten des Blutplasmas lassen darauf schließen, daß dem Serum eine wichtige

Ausgleichsfunktion im Zinkstoffwechsel zukommt. Kirchgeßner (1956) weist z. B. darauf hin, daß das gesamte Serumzink einer Kuh bei 25 kg Tagesmilchleistung jeweils innerhalb von fünf Stunden ersetzt werden muß.

In den Erythrozyten ist das Zink größtenteils an die Kohlendensäureanhydratase gebunden (Keilin und Mann, 1939; Vallee, 1959). In umfangreichen Arbeiten an Humanblut konnte Berfenstam (1952) zeigen, daß der Zinkgehalt in den Erythrozyten von der Fötalperiode über die Geburt bis zum erwachsenen Organismus ständig ansteigt und parallel dazu auch die Aktivität der Kohlendensäureanhydratase zunimmt. Im Gegensatz dazu ergaben sich für den Plasmazinkspiegel im Fötus die höchsten und beim Erwachsenen die niedrigsten Werte.

2.1.2 Geschlechtsorgane

Wie Übersicht 2 weiterhin zeigt, weisen unter den Geschlechtsorganen Hoden sowie Nebenhoden hohe und der dorsolaterale Lappen der Prostata höchste Zinkgehalte auf. Die Arbeiten von Mawson und Fischer (1951, 1952 a, 1952 b, 1953) ergaben für die dorsolaterale Prostata der geschlechtsreifen Ratte mit durchschnittlich 180 µg Zn pro g Frischsubstanz die höchste bekannte Zinkkonzentration aller Weichgewebezorgane. Dieser extrem hohe Zinkspiegel ist nur teilweise durch den Gehalt der dorsolateralen Prostata an Kohlendensäureanhydratase bedingt (Mawson und Fischer, 1952 a, 1953) und konnte bisher in seiner physiologischen Bedeutung nicht vollends geklärt werden.

2.1.3 Leber und andere innere Organe

Übersicht 3 gibt die im verfügbaren Schrifttum aufgefundenen Zinkgehalte für Leber, Nieren, Nebennieren, Milz, Lunge, Herz, Pankreas und Thymus wieder.

Besonders häufig wurde die Leber untersucht. Sie weist, wie die Zusammenstellung zeigt, außer dem Pankreas auch die höchste Zinkkonzentration aller angeführten Organe auf. In abnehmender Reihenfolge schließen sich Niere, Milz, Lunge, Herz und Thymus an.

Ein Vergleich der Zinkgehalte von prä- beziehungsweise postnatalen Lebern (Übersicht 3) läßt keine eindeutigen Schlüsse über die Höhe der Zinkspeicherung in der fötalen Leber zu.

Die subzelluläre Zinkverteilung innerhalb dieses zentralen Stoffwechselorgans wurde von Thiers und Vallee (1957) mittels Differentialzentrifugation untersucht und ist in Übersicht 4 aufgeführt.

Der Hauptteil des Leberzinks findet sich im klaren Überstand, der dem Zytoplasma entspricht, sowie in den Zellkernen und Zellrückständen. Auf den Stickstoffgehalt bezogen ergeben sich für Zytoplasma, Mikrosomen und Zellkerne die höchsten Zinkkonzentrationen, während die Mitochondrienfraktion die geringsten Gehalte aufweist. Die Verteilung des Zinks auf die verschiedenen Fraktionen stimmt dabei gut mit der intrazellulären Lokalisation bisher bekannter Zink-Metalloproteine überein (Thiers und Vallee, 1957).

(Schluß folgt)