

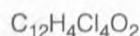
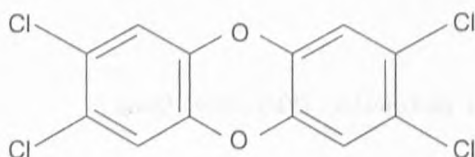
Bożena Bukowska, Wirgiliusz Duda

TOKSYCZNE DZIAŁANIE DIOKSYN

Dioksyny aktualnie stały się związkami powszechnie zanieczyszczającymi środowisko. Są przy tym akumulowane przez żywe organizmy i jako toksyny mogą powodować zaburzenia w normalnym ich funkcjonowaniu. Artykuł jest przeglądowym opracowaniem dotyczącym problemu toksycznego wpływu dioksyn na żywe organizmy, szczególnie zaś na komórki i ich błony. W artykule opisano głównie działanie 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyny na organizmy zwierząt.

WSTĘP

Na przestrzeni ostatnich 15–20 lat do wykazu ekologicznych zagrożeń cywilizacji ludzkiej doszła jeszcze możliwość globalnego zatrucia środowiska dioksyną i jej związkami pochodnymi. W świetle prowadzonych aktualnie badań naukowych okazuje się, że emitowane są do atmosfery, wód śródlądowych i do gleby grupy związków, których stężenie w emisji jest bardzo małe – nierzadko prawie niezmiernie – ale ze względu na ich niezwykle silne właściwości toksyczne, są bardzo niebezpieczne dla zdrowia ludzi i zwierząt [8]. Niektóre z tych związków chemicznych nie są truciznami o działaniu natychmiastowym i nie powodują zatem powstania doraźnych dolegliwości. Toksyczne działanie tych związków polega głównie na powolnym, ale bardzo skutecznym uszkodzaniu narządów wewnętrznych ustroju. Skutki tych uszkodzeń często pojawiają się dopiero po kilku latach od narażenia, tj. przyjęcia niewielkich dawek tych trucizn. Do takich związków należą m. in. dibenzo-p-dioksyny. Pod pojęciem „dioksyny” rozumie się najczęściej grupę związków, w skład której wchodzi polichloro- i polibromopochodne dibenzo-p-dioksyny i dibenzofurany. Najbardziej toksycznym izomerem PCDDs jest 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioksyna (TCDD) o poniższym wzorze:



Rys. 1. TCDD

ŹRÓDŁA DIOKSYN

Dioksyny dostają się do środowiska zarówno w wyniku działalności technicznej człowieka, jak i w sposób naturalny, w wyniku pożarów lasów i innego rodzaju skupisk roślinnych. Ocenia się, że w USA w wyniku pożarów lasów powstaje ok. 20 kg dioksyn rocznie. Pożary upraw rolnych mają również swój udział w ogólnym bilansie, wnosząc dodatkowo ok. 10 kg rocznie omawianych związków. Całkowitą roczną „produkcję” dioksyn szacuje się w USA na blisko 400 kg. W większości jest to efekt działalności ludzkiej [70]. Między 1920 r. a 1940 r. prędkość odkładania się dioksyn była stosunkowo stała, później od 1950 r. do 1970 r. wzrosła o rząd wielkości. Przyczyną tego dużego wzrostu była wielka eksplozja użycia chlorków w przemyśle [39]. Między rokiem 1970 a 1983 szybkość sedymentacji dioksyn obniżyła się o 30%, co wiązało się ze zmniejszeniem antropogenicznej produkcji związków – chlorowanych fenoli. Próbkę gleb pochodzące z regionu Wielkich Jezior i z Europy wykazują analogie co do zawartości omawianych tu związków [33]. Emitowane do wód dioksyny mogą kumulować się w tkankach zwierząt wodnych, które następnie (jako pokarm) same stają się źródłem TCDD dla innych organizmów. Badania zależności pomiędzy ilością spożywanych krabów, a w innym przypadku morświnów (narażonych na TCDD występującą w wodzie), a ilością kumulowanych dioksyn w organizmie, w pełni potwierdziły tę zależność [57, 74].

Człowiek jest narażony na działanie dioksyn poprzez kontakt ze skażonym środowiskiem, skażonymi produktami oraz poprzez spożywanie skażonej żywności. Stwierdzono, że od 90 do 95% ładunku dioksyn pochodzi z żywności. Głównym źródłem dioksyn w pożywieniu są tłuszcze. Badania przeprowadzone w Niemczech wykazały, że mleko, mięso i produkty mięsne, ryby i produkty rybne zawierają największe ilości dioksyn, np. mleko krów pochodzących z delty Renu w Holandii zawiera od 0,0014 do 0,0022 $\mu\text{g/kg}$ tłuszczu [30]. Dzienna dawka akceptowana przez człowieka, nie wywołująca objawów chorobowych, wynosi od 1 do 10 pg/kg wagi ciała.

WCHŁANIANIE I ROZMIESZCZENIE TCDD W ORGANIZMIE

Decydującą rolę we wchłanianiu TCDD przez układ pokarmowy i skórę, odgrywa rozpuszczalnik. TCDD jest bardzo dobrze wchłaniana z przewodu pokarmowego, jeśli jest całkowicie rozpuszczalna w użytym nośniku. U szczurów S-D poziom wchłaniania sięga od 70 do 85% dawki podanej doustnie [51, 58]. Zdolność wchłaniania nie zależy tutaj od wieku zwierząt. Wartość rzędu 77% zastosowanej dawki nierozcieńczonej TCDD wnika przez skórę szczura w ciągu 4 dni. Jeśli rozcieńczy się TCDD w acetonie, to w ciągu 3 dni wchłonięte zostanie maksymalnie tylko 40% toksyny. W tym układzie wchłanianie zależy również od wieku szczurów i jest większe u osobników młodocianych (maleje z wiekiem) [7].

Wchłanianie TCDDs na drodze dootrzewnowej i podskórnej odbywa się prawdopodobnie tak efektywnie, jak w przypadku podania związku doustnie.

Po wchłonięciu TCDDs lub TCDFs jest transportowana przez krew i limfę w połączeniu z lipoproteinami i chylomikronami. Głównym miejscem koncentracji u szczura, myszy, chomika i świnki morskiej jest wątroba i tkanka tłuszczowa [52]. W hepatocytach TCDD koncentruje się przede wszystkim we frakcji mikrosomalnej, w ilości $46 \pm 8\%$ pochłoniętej dawki przez 3 dni po ekspozycji i spada następnie stopniowo w czasie [43]. Zawartość ww. związków w tkankach *Ictalurus punctatus* przedstawia tab. 1 [68].

Tabela 1

Zawartość TCDFs w tkankach *Ictalurus punctatus*

Tkanka	Lipidy (%)	Dzień po podaniu TCDFs		
		3	7	14
Wątroba	$3,78 \pm 0,23$	151 ^a	13,1	1,11
Nerka	$5,26 \pm 0,41$	116	18,6	1,98
Krew	$1,31 \pm 0,11$	31,9	9,21	1,82
Tkanka tłuszczowa	$89,9 \pm 1,55$	2,38	0,85	0,21
Mięśnie	$0,86 \pm 0,05$	19,3	5,85	3,56
Tkanki martwe (carcass)	$5,35 \pm 0,54$	2,95	0,89	0,93

^a ng TCDFs/g tłuszczu.

BIOTRANSFORMACJA I WYDALANIE

Biotransformacja TCDD w wątrobie ssaków przebiega znacznie wolniej w porównaniu z innymi, bardziej polarnymi metabolitami. U szczura wykryto co najmniej 8 metabolitów, z których większość jest wydalana w postaci glukuronidów [55]. Stwierdzono, że głównym szlakiem metabolicznym jest hydroksylacja bocznych pozycji. Równie ważną reakcją u szczura jest rozszczepienie jednego z wiązań eterowych [54, 61]. Głównie metabolizm TCDD, indukując aktywność monooksygenaz, uważany jest za proces detoksykacji. Możliwe, iż za toksyczność TCDD odpowiedzialny jest sam związek wyjściowy. Wiadomo bowiem, że niemetabolizowany TCDD pojawia się w żółci lub moczu szczurów, chomików, myszy, świnek i psów [34, 47].

U większości zwierząt laboratoryjnych dominującą drogą eliminacji TCDD jest wydalanie jej z kałem. Okres połowicznego wydalania (z całego ciała) po podanej pojedynczej dawce kształtuje się następująco: dla różnych szczepów szczurów od 16 do 31 dni, dla chomików 11–15 dni, dla świnek ok. 94 dni, dla myszy zależnie od szczepu (C57BL/6 – 11 dni, a dla DBA/2 – 24 dni). U naczelnych natomiast, opierając się na wstępnych doniesieniach dotyczących rebusów, sugeruje się, że półokres wydalania może być znacznie dłuższy niż jeden rok.

Uważa się, że wysoko chlorowane PCDDs/Fs, podobnie jak TCDD, są wysoce stabilne u ludzi, z czasem półtrwania wahającym się między 4 a 12 latami [23].

TOKSYCZNOŚĆ TCDD

TCDD jest jednym z najbardziej toksycznych związków zagrażających człowiekowi. Zasady obchodzenia się z PCDDs/PCDFs są podobne, jak w przypadku preparatów bakteryjnych lub radioaktywnych. Oszacowanie toksyczności analizowanej próbki dokonuje się przez określenie tzw. współczynnika równoważnego toksyczności I-TEQ. Wartości współczynników I-TEQ są wartościami współczynników wagowych wyrażających toksyczność poszczególnych PCDDs i PCDFs. W odniesieniu do najbardziej toksycznego izomeru 2,3,7,8-TCDD, TEQ przyjęto za 1, a dla najmniej toksycznego OCDD 1×10^{-3} [65].

Jedną z najbardziej intrygujących i zadziwiających cech charakteryzujących TCDD jest posiadanie odpowiedniego receptora wewnątrzkomórkowego

(AhR). Wykazuje on zmienność gatunkową. Jego rola fizjologiczna nie jest jeszcze poznana. Receptor ten co najmniej częściowo pośredniczy w działaniu TCDD. Najlepiej poznany efektem na poziomie molekularnym jest indukcja cytochromów CY1A1 i CYP1A2 w wątrobie. Jeśli chodzi o wrażliwość na ten związek, to waha się ona nawet dla szczepów tego samego gatunku (tab. 2).

Tabela 2

Ostra letalność dla TCDD [54]

Gatunek, szczep, płeć	Droga podania	DL ₅₀ [μg/kg]	Czas, po którym nastąpił zgon (dzień)	Strata masy ciała (%)
Świnka morska	d.u.	2,0	> 5	50
♂		0,6–2,1	5–42	–
Norka (♂)	d.u.	4,2	7–17	31
Kurczak	d.u.	< 25	12–21	–
Bażant (♂)	d.o.	~ 25	21–49	25–40
Rezus (♂)	d.u.	~ 70	14–34	13–38
Szczur/L-E (♂)	d.u.	17,7	13–35	35
♀	d.u.	9,8	13–34	26
♂	d.o.	~ 10	15–23	39
Szczur/Szerman, Spartan				
(♂)	d.u.	22	9–27	–
(♀)		45	13–43	–
Szczur/S-D (♂)	d.o.	60	–	–
♀		25	–	–
Osobniki młodociane		25	–	–
Szczur/Fischer, Horlan				
(♂)	d.u.	340	28	43
Szczur/H/W (♂)	d.u.	> 7200	29,37	46
♀	d.u.	> 7200	17–42	34
♂	d.o.	> 3000	23–34	46
Mysz/C57BL/6 (♂)	d.u.	182	24	25
DBA/2 (♂)		2570	21	33
B6D2F ₁ (♂)		296	25	34
Mysz/C57BL/6	d.o.	132	–	–
DBA/2		620	–	–
B6D2F ₁		300	–	–
Królik (nowozelandzki)	d.u.	115	6–39	–
Biały (mieszaniec)	p.s.	275	12–22	–
Biały	d.o.	~ 50	7–10	11
Chomik syryjski	d.u.	1157	2–47	1
♂	d.u.	5051	9–43	–
Mieszaniec	d.o.	> 3000	1–32	–

d.o. – podanie dootrzewne, d.u. – podanie doustne, p.s. podanie podskórne, – brak danych.

Inną właściwością TCDD jest opóźnienie efektów śmiertelnych, przy czym niezależnie od dawki śmierć następuje co najmniej w tydzień po ekspozycji. Przed śmiercią zwierzęta poddane działaniu TCDD gwałtownie tracą na masie ciała, co jest określane jako „niszczący syndrom”. Zjawisko to generalnie odnotowuje się niezwykle rzadko przy zatruciach ostrych innymi związkami toksycznymi. Jednym z dobitnych argumentów przemawiających za toksycznością TCDD jest immunosupresja [42]. Związek ten wykazuje duże zdolności do specyficznego oddziaływania z limfocytami B i T. Stwierdzono również, że w niskich dawkach TCDD wzmacnia odpowiedź immunologiczną komórki, a w wyższych hamuje tę funkcję immunologiczną. Natomiast jeśli chodzi o odpowiedź humoralną zanotowano wzrost IgG, zależny od dawki podanej dioksyny [22]. TCDD wykazuje działanie odległe. Rozumie się przez to działanie przesunięte w czasie, przewlekłe, rozwijające się na skutek kumulacji trucizny w organizmie, lub też w wyniku nagromadzenia się niewielkich uszkodzeń morfologicznych lub biochemicznych w obrębie narządów [63].

U osób narażonych na działanie dioksyn zaobserwowano większą zachorowalność na nowotwory skóry, żołądka oraz występowanie mięsaków tkanek miękkich bądź chłoniaków [18, 24, 62]. Ott i Zober zbadali w 1993 r. grupę pracowników, którzy 20 lat wcześniej pracowali przy produkcji trichlorofenolu w Ludwigshafen w Niemczech. Badacze ci stwierdzili, iż efekty kancerogenne (*chlorakne*) występują u pracowników, gdy dawka pochłoniętej dioksyny była $>1 \mu\text{g/kg}$ masy ciała [48]. Również badania epidemiologiczne (z 1997 r.) zachorowalności na raka wśród pracowników ekspozowanych na dioksyny, prowadzone w 12 krajach, potwierdziły wzrost w stosunku do grupy kontrolnej liczby osób ze specyficznymi zmianami nowotworowymi [35].

Stwierdzono, że omawiana dioksyna jest teratogenna, szczególnie dla mysz, u których powoduje zaburzenia w rozwoju podniebienia, prowadzące do powstania rozszczepu – szczeliny, jak również jest przyczyną powstawania wodonercza [16, 32, 46].

W doświadczeniu na szczurach (S-D) stwierdzono, że TCDD łączy się z białkami jądrowymi w wartościach przedstawionych w tab. 3 [26].

Poza tym omawiany związek może powodować jednoniciowe pęknięcia DNA [5, 75], stymulację protoonkogenów z grupy C-ras [71] oraz wywoływać zaburzenia w funkcji czynników wzrostu EGF (naskórkowy czynnik wzrostu) i TGF α (transformujący czynnik wzrostu) [14, 62]. W przypadku gdy dawka TCDD była powtarzana, TCDD wpływała na syntezę i degradację hemu, prowadzącą do wzrostu bilirubiny w moczu i ostatecznie do porfirii i żółtaczki [53, 73]. TCDD zaburza normalną homeostazę i równowagę hormonalną ustroju. TCDD może powodować albo obniżenie, albo podwyższenie poziomu cyrkulacji tyroksyny. Podobny efekt jest obserwowany dla glukokortykoidów

Tabela 3

Łączenie TCDD z białkami jądrowymi

Frakcja jądrowa	TCDD przyłączona [ng/mg białka]
Otoczka jądrowa	6,2
Błona	0,5
Kompleks porowy + lamina	0,08
Ekstrakt jądrowy	0,04
Chromatyna	0,76
Histony	0,02
Białka niehistonowe	0,82
Jąderko	0,92
DNA	0,0055
Jądrowy RNA	0

[12]. Jeżeli oboje rodzice zostali poddani wysokiej ekspozycji na TCDD, to mogą wystąpić zmiany w proporcji płci noworodków na korzyść płci żeńskiej. Badaniami objęto dzieci urodzone w latach 1977–1984 w Seveso (Włochy), których rodzice pochodzili ze strefy A – o najwyższej ekspozycji na TCDD po awarii zakładów chemicznych. Czas badania obejmował, jak się przypuszcza, w przybliżeniu 1 okres połowicznego rozpadu TCDD [40].

Powyższy opis działania toksycznego dioksyn nie wyczerpuje w pełni jej potencjału, a intensywne badania nad tym związkiem dostarczają wciąż nowych danych.

WPŁYW TCDD NA METABOLIZM WEWNĄTRZKOMÓRKOWY

Węglowodany

Okazuje się, że TCDD osłabia glukoneogenezę alaniny [28]. Dzieje się to prawdopodobnie przez inhibicję kluczowych enzymów: karboksylaz fosfopirogronianowych ((E.C. 4.1.1.3.1.); (E.C. 4.1.1.32)) i karboksylazy pirogronianowej (E.C. 6.4.1.1.) [66, 67, 78]. Innym zaobserwowanym efektem jest inhibicja glikogenolizy w wątrobie, co objawia się gromadzeniem glikogenu w tym organie [15]. W procesie tym stwierdzono obniżenie aktywności (E.C.2.4.11.) fosforylasy glikogenowej. Potwierdzeniem zaburzeń w glukoneogenezie mogą być doświadczenia, w których sprawdzano wpływ diety na śmiertelność; okazało się, że dieta wysokowęglowodanowa przedłuża życie badanym zwierzętom w porównaniu z dietą wysokotłuszczową. TCDD wpływa również na transport błonowy glukozy [25, 79]. Jest to efekt

tkankowo specyficzny. Poziom transportu obniża się w tkance tłuszczowej i w trzustce, a rośnie w wątrobie. Najprawdopodobniej związane jest to z budową transporterów, których określony typ dominuje w poszczególnych organach. Glut-4 wydaje się formą najbardziej podatną na działanie TCDD. Transporter ten występuje właśnie w tkance tłuszczowej. Ponadto stwierdzono, iż większe jest oddziaływanie TCDD na transport glukozy w obecności insuliny, niż podczas jej braku [20, 21, 37]. Dioksyny zaburzając gospodarkę cukrową organizmu mogą doprowadzić do powstania cukrzycy, co wiąże się z odpowiednim wysokim poziomem glukozy we krwi. Potwierdzają to badania przeprowadzone na weteranach wojennych biorących udział w akcji „Agent Orange” [31].

Lipidy

Jak już wspomniano, TCDD wywołuje gwałtowny spadek masy ciała, co jest w głównej mierze rezultatem utraty tłuszczów. Związki te są preferowane jako surowce energetyczne w okresie po ekspozycji na TCDD. Następnym obserwowanym zjawiskiem jest hipertriglicerydemia, którą stwierdzono zarówno *in vivo*, jak i *in vitro* [37]. Należy tutaj jeszcze wspomnieć o obniżeniu aktywności kluczowego enzymu w syntezie kwasów tłuszczowych, karboksylazy acetylo-CoA (E.C.6.4.1.2.), o ok. 65%, i inhibicji lipazy lipoproteinowej [44].

Białka

Metabolizm białkowy wydaje się być mniej narażony na działanie TCDD w porównaniu z tłuszczami i węglowodanami. Znotowano statystyczne zmiany (przeważał wzrost), odnoszące się do nagromadzenia w plazmie różnych aminokwasów [15, 53]. Sugeruje się także, iż wzrost ilości wolnego tryptofanu w plazmie, wzrost poziomu serotoniny w mózgu, jak również spadek wolnej albuminy w plazmie po ekspozycji na TCDD wiążą się ściśle z mechanizmem działania dioksyn [73].

ZMIANY BIOCHEMICZNE W BŁONACH KOMÓRKOWYCH

TCDD wywołuje liczne zmiany w błonach komórek wątrobowych. Powoduje zwiększenie ich przepuszczalności, zaburza transport i funkcje

enzymatyczne. Wywołuje również pewne zmiany fizykochemiczne, jak obniżenie płynności błon mikrosomalnych, mitochondrialnych i plazmatycznych [17, 33]. Te efekty wydają się być związane z uszkodzeniem oksydacyjnym, które – jak się sugeruje – przyczynia się do wpływu wapnia do komórki. Problemem jest tutaj stwierdzenie, czy efekty te są pierwotne, czy wtórne [4, 69].

TCDD a białka integralne błon komórkowych

Działając dioksyną na błony hepatocytarne zwierząt stwierdzono obniżenie zdolności do łączenia egzogennych lipoprotein o niskiej gęstości. Tłumaczono ten efekt obniżeniem aktywności ich receptorów [11]. TCDD zaaplikowana *in vivo* wywołuje głęboki wzrost aktywności kinaz w błonach plazmatycznych hepatocytów. Aktywacja kinaz obejmuje kinazę C i podobne kinazy tyrozynowe [10, 45].

Peroksydacja lipidów

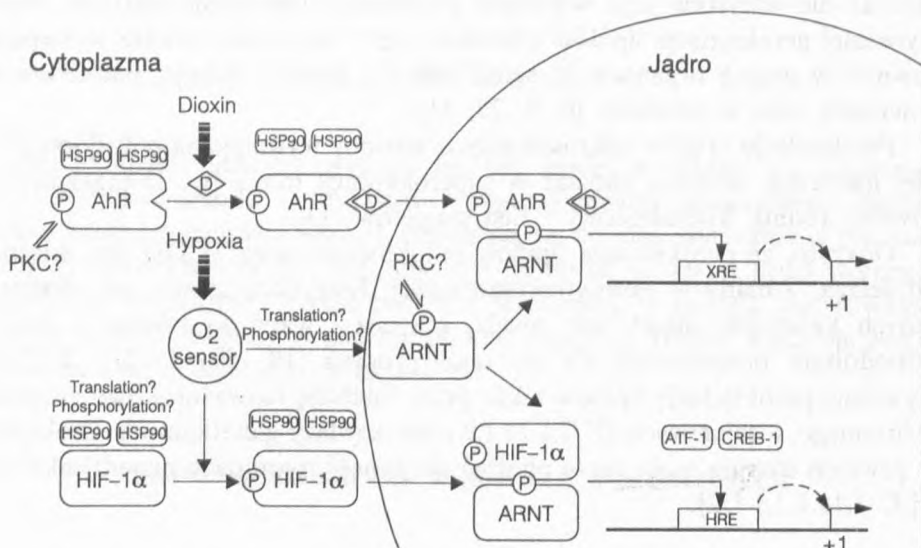
Wiele przeprowadzonych badań potwierdza nasilenie tego procesu, chociaż nie wszystkie jego wskaźniki przybierają identyczne wartości. Najwyraźniej peroksydację lipidów obserwuje się w wątrobie, chociaż występuje również w innych organach, tj. sercu, jądrach, grasicy, mózgu, nadnerczach i nerkach oraz w surowicy [6, 9, 27, 41].

Peroksydację lipidów mikrosomalnych wątroby wywołuje najprawdopodobniej nadtlenek wodoru, chociaż w superoksydacji mogą być zaangażowane również rodnik hydroksylowy i tlen singletowy [3].

Odkryto, że peroksydacja lipidów indukowana przez TCDD jest zależna od żelaza. Zmiany w wewnątrzkomórkowej dystrybucji żelaza, jak również innych kationów, takich jak: miedź, magnez i wapń są zgodne i prawdopodobnie przyczyniają się do tego procesu [19, 69, 75–77]. TCDD wywołuje peroksydację lipidów także przez inhibicję najważniejszego enzymu ochronnego, a mianowicie (E.C.1.11.1.9.) peroksydazy glutationowej. Dioksyna w pewnym stopniu może także obniżać aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (E.C 1.15.1.1.) [52].

RECEPTORY WĘGLOWODORÓW AROMATYCZNYCH

Receptory te nazywa się również receptorami dioksyn. TCDD, jak uprzednio wspomniano, jest najefektywniejszym syntetycznym ligandem dla AhR. Z tym receptorem mogą łączyć się również i inne węglowodory aromatyczne, chociaż wykazują mniejsze powinowactwo, należą do nich m. in.: wielocykliczne węglowodory aromatyczne, heterocykliczne aminy aromatyczne, roślinne flawonoidy, indolokarbazole, PCBs (polichlorofenole), PCDFs [64]. Receptor ten jest białkiem cytoplazmatycznym, chociaż nie wyklucza się możliwości występowania wolnych AhR w jądrze [1]. Przypuszcza się, że AhR należy do grupy czynników transkrypcyjnych z charakterystycznym N-terminalnym motywem. Efekty wywołane za pośrednictwem AhR określa się mianem efektów dioksynopodobnych. Przyjmuje się, że system wzmacniacz – receptor AhR reguluje liczne geny. Najlepiej udokumentowana jest indukcja ekspresji genu CYP1A1, kodującego cytochrom P-450 oraz zależnych od niego enzymów [2, 49, 50, 72]. Ilość całkowita wolnego AhR w komórce spada ze wzrostem dawki (1–1000 pmola), jak i z czasem (1–24 godz.) działania TCDD. Koreluje to z równoczesnym wzrostem ilości białka P450 1A1 [56]. Poza tym można jeszcze nadmienić o indukcji innych enzymów zależnych od powyższego systemu reakcji, tj. gliceroaldehydo-3-fosfo-dehydrogenazy [38] czy UDP-glukuronozylotransferazy [36]. Wiadomo również, że dioksyny podobnie jak tlen („hipoksja”) regulują ekspresję



Rys. 2. Hipoksja i dioksyny aktywują sygnał drogą transdukcji [25]

genów (np. kodujących białka odpowiedzialne za transport glukozy i różnych glikolitycznych enzymów) w komórkach wątroby myszy [25, 79].

Receptor AhR w formie nieaktywnej ma postać stabilnego heterodimeru ze stabilną termicznie proteiną HSP 90 (być może kompleks zawiera jeszcze inne białka). Kompleks AhR/HSP90 pośredniczy w połączeniu z dioksyną, następnie HSP90 jest uwalniany, a AhR z dioksyną przemieszcza się do wnętrza jądra. Po przemieszczeniu do jądra tworzy się heterodimer pomiędzy AhR receptorowym a ARNT jądrowym przekaźnikiem, który aktywuje ekspresję genów XRE (CYP450A1). Następnie AhR łączy się z powierzchnią boczną DNA od końca 5' genu CYP1A1. Obszary te odczytywane są w przeciwnym kierunku do miejsca rozpoczęcia transkrypcji genu CYP1A1 i kodują wzmacniacze transkrypcyjne reakcji na dioksyny. Wzmacniacze są warunkowo niedostępne dla białek łączących się z DNA podczas braku aktywacji. Receptor w połączeniu z ligandem wiąże się z wnętrzem głównej bruzdy i pozostaje w kontakcie z rdzeniem rozpoznanej sekwencji. Sugeruje się udział białek kinazo-zależnych, a tym samym i fosforylację, w tych procesach, ale jest to jeszcze kwestionowane. Ponadto zakłada się istnienie nietrwałych białkowych inhibitorów, które modulują działanie TCDD.

W podobny sposób regulowane są geny (HRE), kodujące enzymy (np. enzymy glikolityczne) w odpowiedzi na niski poziom tlenu („hipoksja”). Tutaj receptor transkrypcyjny (HIF-1) jest stymulowany przez tlen, a kompleks HIF-1 α /ARNT w jądrze dodatkowo wspomagany jest przez czynniki ATF-1 i CREB-1.

Z powodu braku danych odnośnie do toksyczności (szczególnie danych określających działanie odległe trucizn), stopień powinowactwa do AhR służy jako środek zastępczy do określania toksyczności *in vitro* pośród związków dioksynopodobnych. Uzyskane dane wykorzystuje się do wnioskowania odnośnie do struktury miejsca wiązania się dioksyn z AhR [53, 60].

PRZYCZYNA ŚMIERCI

Jak dotychczas nie można jednoznacznie określić przyczyn śmierci wywołanej przez TCDD. Obserwowany „niszczący syndrom”, powodujący zgon, wydaje się być tzw. czynnikiem energetycznym. Objaw ten powoduje bowiem wyczerpywanie się zasobów energetycznych organizmu, a w szczególności tłuszczu.

Przejęściowe zmiany w funkcjonowaniu serca również wskazują na obecność krytycznego czynnika, choć w tym wypadku odkrycia nie są zbyt spójne. Przyczynę tych zmian upatruje się raczej w zaburzeniu metabolizmu wapnia [13].

Kolejną z proponowanych przyczyn śmierci jest wstrząs endotoksyczny [59], wywołany przez dioksynę. W tych rozważaniach bierze się również pod uwagę peroksydację lipidów jako czynnik krytyczny. Zastosowane tutaj antyperoksydanty zmniejszały śmiertelność i/lub przedłużały życie badanym zwierzętom. Czasami w takich wypadkach nie występował objaw „niszczącego syndromu” [29]. Istotnym do odnotowania jest też fakt, że odnaleziono zmiany patologiczne w organach i tkankach zwykle nie umożliwiające znalezienia przyczyny wysokiej śmiertelności. Wyjątek mogą stanowić zdarzające się groźne martwice wątroby, obserwowane np. u królików.

Podsumowując można powiedzieć, że stwierdzone zmiany patologiczne są często nieadekwatne do skali śmiertelności.

LITERATURA

- [1] Abott B. D., Perdew G. H., Birnbaum L. S. (1994), *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **126**, 16–25.
- [2] Ahlborg U. G., Lipworth L., Ernstoff L. T., Hsieh C.-C., Hanberg A., Baron J., Trichopoulos D., Adami H.-O. (1995), *Critical Rev. Toxicol.*, **25** (6), 463–531.
- [3] Al-Turk W. A., Shara M. A., Mohammadpour H., Stohs S. J. (1988), *Drug. Chem. Toxicol.*, **11**, 55–70.
- [4] Alsharif N. Z., Grandjean C. J., Murray W. J., Stohs S. J. (1990), *Xenobiotica*, **20**, 979–988.
- [5] Alsharif N. Z., Schlueter W. J., Stohs J. (1994), *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **26**, 392–397.
- [6] Bagchi D., Shara M. A., Bagchi M., Hassoun E. A., Stohs S. J. (1993), *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **123**, 83–88, 1993.
- [7] Banks Y. B., Brewster D. W., Brinbaum L. S. (1990), *Fundam. Appl. Toxicol.*, **15**, 163–173.
- [8] Bestervelt L. L., Piper D. W., Pitt J. A., Piper W. N. (1994), *Toxicol. Lett.*, **70**, 139–145.
- [9] Bombick D. W., Matsumura F. (1987), *Life Sci.*, **41**, 429–436.
- [10] Bombick D. W., Matsumura F., Madhukar B. V. (1984), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **118**, 548–554.
- [11] Brinbaum L. S. (1995), *Environmental Health Perspectives*, 103 (Suppl. 7), 89–94.
- [12] Canga L., Pardi L., Blanck T. J. J., Silver R. B., Rifking A. B. (1993), *Mol. Pharmacol.*, **44**, 1142–1151.
- [13] Choi E. J., Toscano D. G. (1991), *J. Biol. Chem.*, **266**, 9591–9597.
- [14] Christian B. J., Menahan L. A., Peterson R. E. (1986), *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **83**, 360–378.
- [15] Couture L. A., Harris M. W., Brinbaum L. S. (1990), *Fundam. Appl. Toxicol.*, **15**, 142–150.
- [16] Davidson M. D., Fujimoto J. M. (1987), *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **87**, 57–66.
- [17] De Stefano F. (1995), *Questions and Answers*, 273, Nr 19, 1494.
- [18] Elsenhans B., Forth W., Richter E. (1991), *Arch. Toxicol.*, **65**, 429–432.
- [19] Enan E., Liu P. C. C., Matsumura F. (1992a), *J. Biol. Chem.*, **267**, 19785–19791.

- [20] Enan E., Liu P. C. C., Matsumura F. (1992b), *J. Environ. Sci. Health B.*, **27**, 495–510.
- [21] Fan F., Wierda D., Rozman K. K. (1996), *Toxicology*, **106**, 221–228.
- [22] Flesch-Janys D., Becher M., Gurn P., Jung D., Konietzko, Mantz A., Pöpke O. (1996), *J. Toxicol. Environ. Health*, **47**, 363–378.
- [23] Gaido K. W., Manes S. C. (1995), *Toxicol. App. Pharmacol.*, **133**, 34–42.
- [24] Gassmann M., Kvietikova I., Rolfs A., Wenger R. H. (1997), *Kidney Internat.*, **51**, 567–574.
- [25] Glitz E., Buff K. (1996), *Biochim. Biophys. Acta*, **1291**, 35–39.
- [26] Goel M. R., Shara M. A., Stohs S. J. (1988), *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **4**, 255–262.
- [27] Gorski J. R., Weber L. W. D., Rozman K. (1990), *Arch. Toxicol.*, **64**, 66–71.
- [28] Hassan M. Q., Mohammadpour H., Hermansky S. J., Murray W. J., Stohs S. J. (1987), *Gen. Pharmacol.*, **18**, 547–550.
- [29] Hendriks A. J., Wever H., Olie K., van de Guchte K., Liem A. K. D., van Oosterom R. A. A., van Zorge J. (1996), *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **31**, 236–270.
- [30] Henriksen G. L., Ketchum N. S., Michalek J. E., Swaby J. A. (1997), *Epidemiology*, **8**, Nr 3, 252–258.
- [31] Huuskonen H., Unkila M., Pohjanvirta R., Tuomisto J. (1994), *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **124**, 174–180.
- [32] Jones G. (1975), *J. Pathol.*, **116**, 101–105.
- [33] Kedderis L. B., Diliberto J. J., Linko P., Goldstein J. A., Birnbaum L. S. (1991), *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **111**, 163–172.
- [34] Kogevinas M., Becher H., Benn T., Bertazzi P. A., Boffetta P., Bueno-de-Mesquita H. B., Coggon D., Colin D., Flesch-Janys D., Fingerhut M., Green L., Kauppinen T., Littorin M., Lynge E., Mathews J. D., Neuberger M., Pearce N., Saracci R. (1997), *Amer. J. Epidemiology*, **145**, 1061–1075.
- [35] Münzel P. A., Bookjans G., Mehner G., Lehmköster S., Bock K. W. (1996), *Arch. Biochem. Biophys.* **335**, No 1, 205–210.
- [36] Matsumura F. (1995), *Am. J. Clin. Nutr.*, **61**, 695–701.
- [37] McNulty S. E., Toscano W. A. (1995), *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **212**, No. 1, 165–171.
- [38] Meharg A. A., Osborn D. (1995), *Nature*, **375**, 353–354.
- [39] Mocarelli P., Brambilla P., Gerthoux P. M., Patterson D. G., Needham L. L. (1996), *Lancet*, **348**, Nr. 9024, 409.
- [40] Mohammadpour H., Murray W. J., Stohs S. J. (1988), *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **17**, 645–650.
- [41] Moos A. B., Kerkvliet N. I. (1995), *Toxicol. Lett.*, **81**, 175–181.
- [42] Nagao T., Yamashita K., Golor G., Bittmann H., Körner W., Hagemaier H., Neubert D. (1996), *Life Sci.*, **58**, 325–336.
- [43] Neville M. C., Walsh C. T. (1995), *Am. J. Clin. Nutr.*, **61**, 687–694.
- [44] Newsted J. L., Giesy J. P. (1993), *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **118**, 119–130.
- [45] Olson J. R., McGarrigle B. P. (1992), *Chemosphere*, **25**, 71–74.
- [46] Olson J. R., Gasiewicz T. A., Neal R. A. (1980), *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **56**, 78–85.
- [47] Ott M. G., Zober A. (1996), *Occupational and Environmental Med.*, **53**, 606–612.
- [48] Ourlin J. C., Vilarem M.-J., Daujat M., Herricane M.-C., Domergue J., Joyeux H., Baulieux J. (1997), *Analyt. Biochem.*, **247**, 34–44.
- [49] Park J.-Y. K., Shigenaga M. K., Ames B. N. (1996), *Biochemistry*, **93**, 2322–2327.
- [50] Piper W. N., Rose J. Q., Gehring P. J. (1970), *Environ. Health. Perspect.*, **5**, 241–244.

- [51] Pohjanvirta R., Tuomisto J. (1990), *Food Chem. Toxicol.*, **28**, 677–686.
- [52] Pohjanvirta R., Tuomisto J. (1994), *Pharmacol. Rev.*, 483–532.
- [53] Poiger H., Busser H. R. (1984), *Biological Mechanisms of Dioxin Action* ed. by A. Poland and R. Kimbrough, pp. 39–47, *Bambury Report 18*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York.
- [54] Poiger H., Schlatter Ch. (1979), *Nature*, (Lond.) **281**, 706–707.
- [55] Pollenz R. S. (1996), *Mol. Pharmacol.*, **49**, 391–398.
- [56] Rebecka Johansen H., Alexander J., Rossland O. J., Planting S., Lovik M., Gaarder P. I., Gdynia W., Bjerve K. S., Becher G. (1996), *Environm. Health Perspectives*, **104**, Nr 7, 756–763.
- [57] Rose J. Q., Ramsey J. C., Wentzler T. H., Hummel R. A., Genring P. J. (1976), *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **36**, 209–226.
- [58] Rosenthal G. J., Lebetkin E., Thigpen J. E. (1989), *Toxicology*, **56**, 239–251.
- [59] Sanderson J. T., Bellward G. D. (1995), *Toxicol. App. Pharmacol.*, **132**, 131–145.
- [60] Sauohata T., Olson J. R., Neal R. A. (1982), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **105**, 341–346.
- [61] Sewall C. H., Lucier G. W., Tritscher A. M., Clark G. C. (1993), *Carcinogenesis* (Lond.), **14**, 1885–1893.
- [62] Sieńczuk W. (1994), *Toksykologia*, Warszawa.
- [63] Silkworth J. B., Brown J. F. (1996), *Clin. Chem.*, **42**, 8 (B), 1345–1349.
- [64] Sokołowski M. (1994), *Dioksyiny. Ocena zagrożenia środowiska naturalnego oraz metody ich wykrywania*, Warszawa.
- [65] Stahl B. U., Beer D. G., Weber L. W. D. (1993), *Toxicology*, **79**, 81–95.
- [66] Stahl B. U., Beer D. G., Weber L. W. D., Lebofsky M., Rozman K. (1992), *Arch. Technol.*, **15** (Supp.), 151–155.
- [67] Steward A. R., Maslanka R., Stuard K. G., Kumar S., Sikka H. C. (1996), *Toxicol. App. Pharmacol.*, **139**, 430–436.
- [68] Stohs S. J., Alsharif N. Z. (1990), *Biological Reactive Intermediates IV*, ed. by C. M. Witmer et al., pp. 827–831, Plenum Press, New York.
- [69] Thomas V. M., Spiro T. G. (1994), *Life Sci.*, **58**, Nr 4, 325–336.
- [70] Tullis K., Olsen H. (1992), *J. Biochem. Toxicol.*, **7**, 107–116.
- [71] Unkila M., Pohjanvirta R., Tuomisto J. (1995), *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, **27**, Nr 5, 443–455.
- [72] Unkila M., Pohjanvirta R., MacDonald E., Tuomisto J. T., Tuomisto J. (1994), *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **128**, 280–292.
- [73] van Scheppingen W. B., Verhoeven A. J. I. M., Mulder P., Addink M. J., Smeenk C. (1996), *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **30**, 492–502.
- [74] Wahba Z. Z., Al-Bayati Z. A. F., Stohs S. J. (1988), *J. Biochem. Toxicol.*, **3**, 121–129.
- [75] Wahba Z. Z., Murray W. Y., Stohs S. J. (1990), *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **45**, 436–445.
- [76] Wahba Z. Z., Murray W. Y., Hassan M. Q., Stohs S. J. (1989), *Toxicology*, **59**, 311–323.
- [77] Weber L. W., Lebofsky M., Greim H., Rozman K. (1991), *Arch. Toxicol.*, **65**, 119–123.
- [78] Wenger R. H., Rolfs A., Kvietikova I., Spielmann P., Zimmermann D. R., Gassmann M. (1997), *Eur. J. Biochem.*, **246**, 155–165.

Bożena Bukowska, Wirgiliusz Duda

THE MOLECULAR EFFECTS OF ACTING OF DIOXINS

The dioxins can reach the environment, can be also accumulated in living organisms and make changes in normal function of these organisms. The article is a briefly review concerns the toxicity effect of dioxins on living organisms particularly on their cell membrane. This review surveys the current state of knowledge concerning the mechanism of action of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the animals.