

HD 630

**TOKSIKOLOGISKE
ASPEKTER
VED ENKELTE
TUNGMETALLER**

**AV INSTITUTTSJEF, DOSENT TOR NORSETH
YRKESHYGIENISK INSTITUTT, OSLO**

HD 630

**TOKSIKOLOGISKE
ASPEKTER
VED ENKELTE
TUNGMETALLER**

**AV INSTITUTTSJEF, DOSENT TOR NORSETH
YRKESHYGIENISK INSTITUTT, OSLO**

1) og det synes å være karakteristisk at disse metaller utfører sin biologiske funksjon i denne faste posisjon.

Tabell 1

Essensielle tungmetaller
Cr Mn Fe Co Cu Zn Mo

Mulige essensielle tungmetaller
V Ni Ge Ag Cd Sn Sb Au
Hg Pb

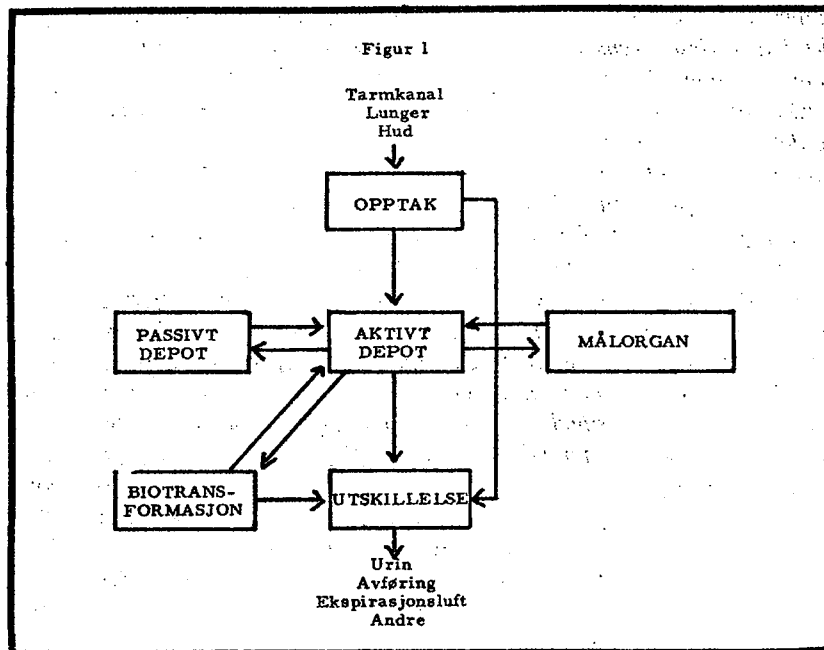
Lette metaller som calcium og magnesium, natrium eller kalium, har derimot først og fremst sin funksjon som mobile kationer. Dannelse av chelater av spesifikk karakter vil kunne føre til store forandringer i affiniteten mellom de enkelte stoffer og metaller. Fra et toksikologisk synspunkt er det tungmetallenes reaksjoner med proteiner som er av størst betydning.

Tungmetallenes toksikodynamikk, eller hvordan de påvirker organismen, er altså avhengig av deres reaksjoner med cellenes proteiner.

Tungmetallenes Toksikokinetikk

For å forstå tungmetallenes reaksjonsmønster, er det imidlertid viktig å forstå det toksikokinetiske aspekt, eller hvordan organismen påvirker tungmetallene. Binding til mindre organiske molekyler er sannsynligvis viktig i denne forbindelse, likeledes kompleksdannelse med uorganiske ioner som OH^- og Cl^- . Figur 1 viser skjematisk de forhold som har betydning.

Det som på figur 1 er betegnet som målorgan kan naturligvis være et organ eller et organsystem, men også et enkelt bindingssted i en spesiell cellegruppe, eller i alle celler, avhengig av hvilket organisasjonsnivå vi opererer på. Figuren er sterkt forenklet, og en må regne med at hver enkelt av de compartments som er skissert vil kunne inneholde en eller flere avdelinger. Det er sannsynlig at størstedelen av de tunge metaller innen hver



TOKSIKOLOGISKE ASPEKTER VED ENKELTE TUNGMETALLER

compartment finnes i alle fall i 2 former, én fast bundet til makromolekyler og én bundet til mindre molekyler tilgjengelig for transport. Transport mellom compartments kan tenkes skje bundet til spesielle transportproteiner, men vil i de fleste tilfeller måtte forutsette binding til mindre molekyler i en overføringsfase.

Opptak og utskillelse er viktige prosesser for mengden i målorganet ved tungmetall-eksposisjon. Mekanismene er lite kjent, og tilsynelatende meget kompliserte. Vi ser imidlertid at dette ikke er de eneste faktorer av betydning.

Biotransformasjon vil kunne føre til økt utskillelse, eller detoksifisering. Likeledes vil opptak i passivt depot føre til nedsatt mengde giftstoff i målorganet.

Generelt kan en si at de tunge metaller utskilles langsomt. En må derfor være klar over deres tendens til retensjon med akkumulering av gjentatte små doser. En toksisk dose kan på denne måten bygges opp over lang tid. Mobiliteten innen organismen er liten.

Transport, opptaks- og utskillelsesmekanismen har stor betydning når det gjelder den kroniske skade, eller skade av den art en vil vente å finne ved naturforurens-

ning. Og innen den industrielle toksikologi er disse faktorer av stor betydning.

Den eneste generalisering som kan gjøres med hensyn til den toksikologiske effekt av tungmetaller er at de som gruppe reagerer lett med en rekke bindingssteder i cellen. Alle andre forhold ved tungmetaller som gifter avhenger av biologiske faktorer, det vil si kjemisk sammensetning og karakteristikk av den enkelte celle, samt den strukturelle og funksjonelle organisasjon av celler.

I den intakte organisme vil et meget stort antall bindingssteder konkurrere om tunge metaller. Alle disse vil ha en gitt strukturell eller funksjonell oppgave, men betydning av denne oppgave når det gjelder å opprettholde en integrert funksjon vil være meget forskjellig. Som en følge av dette vil tungmetallene bindes til aktive og inaktive sites fra et toksikologisk synspunkt. I de fleste tilfeller vil bare en meget liten del av det metall som er bundet være ansvarlig for den toksikologiske effekt. Dette gjelder en rekke giftstoffer, men er karakteristisk for tungmetallene på grunn av den store reaktivitet overfor en rekke vanlig forekomende komponenter i cellen.

De inaktive sites vil tjene som en beskyttelse av cellens, en organelles eller et enzyms funksjon. Disse forhold vil også gjøre det vanskelig å trekke konklusjoner fra binding av tungmetall i et komplekst biologisk system til den toksikologiske effekt. Både en evaluering av dose/responsforholdet, og en identifisering av sensitive steder for de enkelte metaller i gitte celler vanskeligjøres. Nyere forsøk har vist at denne divergering av metallene til ikke sensitive ligander er noe mer enn en tilfeldighet og kan tjene som en spesifisert detoksifiseringsmekanisme for tunge metal-

ler. Det har vist seg at kadmium, sannsynligvis også kvikksølv, bindes meget effektivt til et protein av størrelsesorden MW 10.000 med en rekke -SH grupper og stor bindingskapasitet for disse metaller. Dette protein finnes vesentlig i nyre og lever — de organer som mest effektivt binder nettopp disse metaller. Dette protein binder også sink meget sterkt, og det er mulig at sink er nødvendig for syntese av proteinet. Den toksiske effekt av kadmium på nyrer synes å være avhengig av mengden sink, slik at en økt mengde sink fører til mindre effekt av den samme dose kadmium. Av stor interesse er at lavgradig kadmiumeksposisjon synes å kunne indusere syntese av det detoksifiserende protein, muligens har også andre metaller samme effekt. Dette åpner visse perspektiver når det gjelder adaptivering til en stadig økende forurensning, og kan også muligens forklare eksperimentell interaksjon mellom en rekke metaller som er beskrevet. Det er altså ikke tilstrekkelig å benytte den totale mengde i et organ som indisium på mengden som er ansvarlig for den toksiske effekt. Tidsfaktoren for opptak av den aktuelle dose er viktig. Dette forhold kan illustreres

ved uorganisk kvikksølv. Kvikksølvklorid i en mengde av 3-4 mg/kg som enkeltinjeksjon dreper halvparten av de behandlede rotter, dette tilsvarer omkring 30-50 mikrogram Hg/g nyre, og rottene dør under bildet av en akutt nyresvikt. Dersom en derimot gir disse rotter 1 mg Hg/kg døgn kan en bygge opp kvikksølvmengden i nyrer til 100 mikrogram/g eller mer uten å få noen nedsatt nyrefunksjon av betydning. Det er altså ikke nødvendigvis noe gitt forhold mellom totaldose, hverken i hele organismen, i et organ eller i en celle, og den mengde som gir den toksiske effekt.

Primær og sekundær skade

Når det gjelder å finne fram til hvorledes de tunge metaller utøver sin skade, er det viktig at en studerer de primære og ikke de sekundære forandringer. Det er klart at enhver forandring av et sensitivt sted innen cellen vil føre til en rekke sekundære forandringer av stor betydning for organismens funksjon. Uten kjennskap til organismens reaksjonsmønster på forskjellige former for primær skade, er det derfor ikke mulig å drive fruktbar toksikologisk forskning. Dette gjelder selv om en primært

ikke er interessert i klinisk symptomatologi eller generelle forgiftningstegn. Det synes derfor mest fruktbart å beskrive en eventuell skade på cellenivået idet alle celler har prinsipielle likheter selv i en komplisert organisme. Vi vil i denne omgang ikke ta hensyn til cellenes organisasjon i vev eller organer.

Enzymene utgjør en viktig del av cellenes makromolekyler. Det meste av vårt kjennskap til virkningen av tunge metaller på cellenes enzymsystemer stammer fra eksperimentell bruk av metaller som enzyminhibitorer. Metallene er blitt benyttet for å studere enzymenes funksjon og struktur, uten relasjon til hvilken betydning en slik hemming ville ha for det samme enzym in vivo. Vi vet imidlertid at virkning av tungmetaller på enzymer kan føre til hemming, eller stimulering av aktiviteten. Jeg skal ikke nærmere behandle kinetikken ved disse reaksjoner, den er delvis meget komplisert. Det er en lang rekke sites som kan tenkes å være sensitive. For det første naturligvis de sites om har med binding av substrater eller cofaktorer å gjøre, men også sites som bestemmer enzymets konfigurasjon. Vi har videre en rekke metalloen-

zymer der et essensielt tungmetall er en nødvendig cofaktor; i slike enzymer kan de forskjellige metaller fortrenge hverandre med endret kinetikk til følge. Prinsipielt vil alle cellens enzymsystemer kunne endres på denne måte, avhengig av konfigurasjon og oppbygning.

På grunn av tungmetallenes store reaktivitet er det rimelig å anta at cellemembranen og de funksjoner som er knyttet til denne vil være spesielt utsatt. Isolerte celler har vært brukt for å studere virkningen av kvikksølv og uran på cellemembranen. Ved bruk av gjærceller og røde blodlegemer har en kunnet bestemme forskjellige sites, og hvilken betydning blokkering av disse har for cellemembranens forskjellige funksjoner. De forskjellige metallforbindelser viser her karakteristiske bindingsmønstre med karakteristiske biologiske svar.

En del av disse resultater, spesielt når det gjelder ionedistribusjon og transportmekanismer, har vist seg å ha praktisk betydning, blant annet når det gjelder å forstå den nyretoksiske effekt av disse metaller. Andre tenkelige følger av tungmetallers virkning på cellemembranen er hemmet substrattransport, en effekt som tilsynela-

TOKSIOLOGISKE ASPEKTER VED ENKELTE TUNGMETALLER

tende vil ytre seg som en enzymhemming i cellen.

Vi ser at trass i de meget store vanskeligheter med å korrelere virkningen på det molekylære nivå av tungmetaller med funksjonsnedsettelse, er dette mulig. Det som da fører til de spesifikke forgiftningsbilder er kritiske sites i kritiske cellegrupper i enkelte organer. Dette betyr at symptomatologien vil følge et bestemt mønster i forhold til dosen forutsatt identisk eksposisjon. Dersom imidlertid eksposisjonsmåte eller dose ikke er identisk, vil målorganet variere selv med samme tungmetall. Målorganet trenger heller ikke nødvendigvis være det organ, de celler eller de molekyler som inneholder mest av den aktuelle substans. Det vi er interessert i i vår forurensningsproblematikk, er først og fremst det målorgan som er mest følsomt, som reagerer først ved den art eksposisjon vi har.

Jeg har hittil sett bort fra andre skader enn den som kan forklares i kjemisk terminologi. Jeg har sett bort fra de spesielle reaksjonsmekanismer i biologiske systemer som kan føre til allergier eller overraskende, til kreftutvikling, fosterskader, eller ødeleggelse av arveegenskapene. Slike forandrin-

ger er beskrevet etter tungmetall-eksposisjon, men er neppe spesifikke. Slike resultater av våre forurensninger er skremmende, dessuten vanskelig å oppdage. En finner sjelden noe dose/responsforhold, epidemiologien må ha en sentral stilling.

Toksisitet og forgiftningsrisiko

Vi ser at tungmetaller har en betydelig toksisitet, jeg skal derfor til slutt få minne om at toksisitetsbegrepet alene ikke kan benyttes når miljøvernproblematikken diskuteres. Det er viktig å føre inn begrepet forgiftningsrisiko, eller om en vil «hazard», i relasjon til «toxicity». Forskjellen kan meget godt illustreres ved kvikksølv, 3-4 mg/kg vil drepe halvparten av de dyr som injiseres, men for metyllkvikksølv er omkring 16 mg/kg nødvendig. Likevel utgjør metyllkvikksølv en langt større forgiftningsrisiko. Dette kan ikke foruties før man kjenner toksikokinetikken, dessuten mulighetene for å bli eksponert. Likeledes er det viktig å skille mellom eksposisjon og dose når en vurderer dose/effektforholdet. Samme eksposisjon kan for forskjellige individer føre til varierende dose og derved et annet resultat. ■