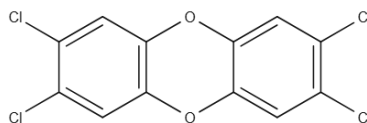


### Токсиколошки особини на TCDD

2,3,7,8-тетрахлородибензо-*p*-диоксин (TCDD) е една од најтоксичните синтетски хемикалии. Грпага на групата диоксини, кои не само што се сметаат за високо токсични перзистентни загадувачи на животната средина, туку и се типични загадувачи во храната. TCDD се синтетизира инцидентно, главно како нус производ на различни термички и индустриски процеси. Експозицијата на TCDD генерално се должи на експозиција преку загаден воздух и консумирање на контаминирана животинска храна. Диоксините се екстремно стабилни и не подлежат на физичка, хемиска и биолошко разградување, истите биоакмулираат и биомагнифицираат во почвата и животинското масно ткиво.

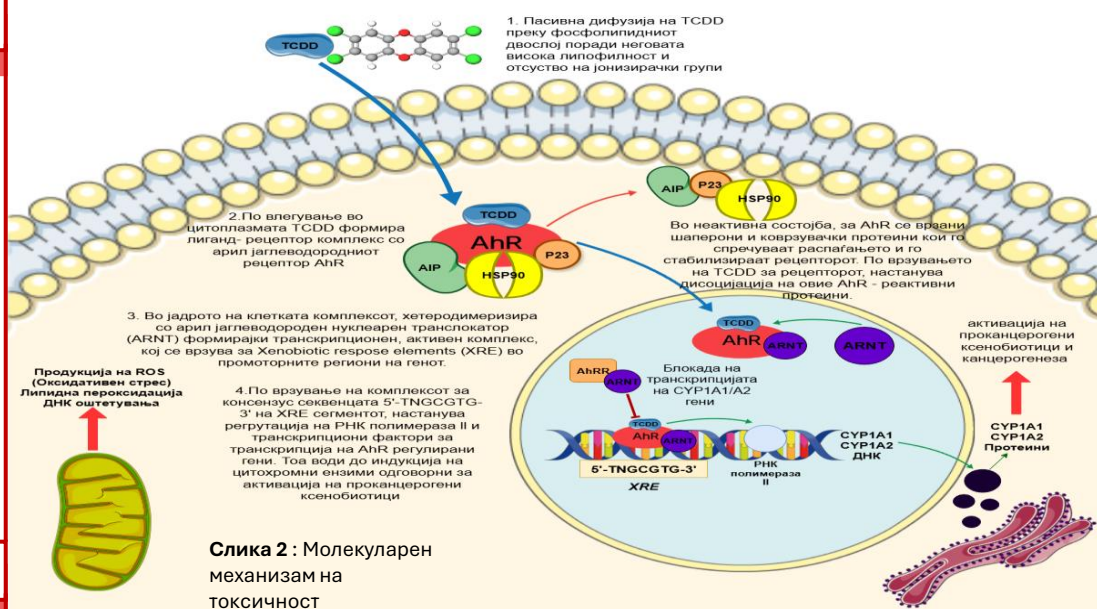


Слика 1: Структурна формула на на 2,3,7,8-тетрахлородибензо-*p*-диоксин (TCDD)

### Механизам на метаболитка токсичност

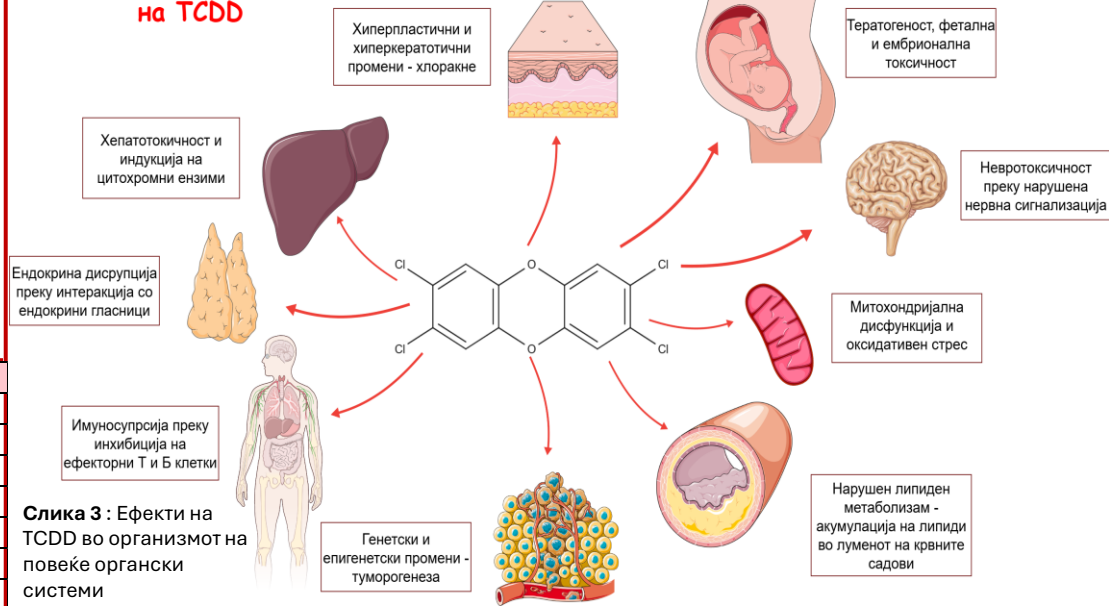
Токсичноста на TCDD пред сè е посредувана преку активација на арил јаглеводородниот рецептор (AhR). AhR е лиганд-зависен транскрипциски фактор и јадрен ксеносензор. Клеточната сигнализација вклучува: формирање на лиганд-рецептор комплекс, транслокација на комплексот во клеточното јадро, формирање хетеродимер со арил јаглеводороден јадрен транслокатор (ARNT), врзување за „елементите на одговор на ксенобиотиците“ (DRE/XRE секвенци), што резултира со засилена експресија на гени кои што симултано ги зголемуваат нивоата на CYP- mRNA и на CYP ензимите (главно CYP1A1 и CYP1A2). Дополнително, преку индукција на CYP1A1, TCDD може да се метаболизира до реактивни метаболити што го зголемува канцерогениот потенцијал по негенотоксичен пат, сместувајќи го истиот во групата на епигенетски канцерогени.

Категорија	Примери
Полихлорирани ароматични јаглеводороди (POPs)	TCDD, Фурани, Полихлорирани бифенили
Полициклически ароматични јаглеводороди (PAHs)	Бензо[а]пирен, 3-метилхлорантрен, Антрацен, Хризен
Фармаколошки / синтетички AhR лиганди	Омепразол, Лефлуноמיד, Траниласт, Тапинароф
Флавоноиди и природни фитохемикалии	Кверцетин, Ресвератрол, Генистеин, Кампферол, Куркумин
Индолни соединенија	Индол-3-карбинол (I3C), Кинуренин
Микробни метаболити	Триптамин, Скатол, 6-формилиндолил(3,2- <i>b</i> )карбазол
Ендогени лиганди	Билирубин, Биливердин, Метаболити на арахидонска киселина



Слика 2 : Молекуларен механизам на токсичност

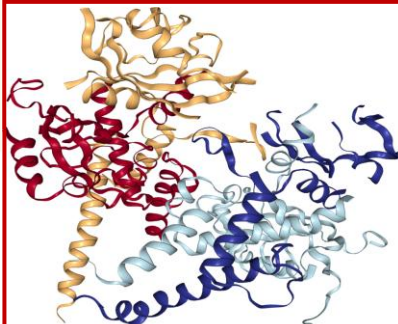
### Патофизиолошки ефекти на TCDD



Слика 3 : Ефекти на TCDD во организмот на повеќе организми системи

### Молекуларни особини на AhR

AhR е изграден од три домени: bHLH PAS и TAD домени. bHLH (basic helix-loop-helix доменот) е локализиран на N терминалниот крај и е одговорен за поврзување со конзензус секвенцата 5'-TNGCGTG-3' на XRE од молекулата на ДНК. хетеродимеризација со ARNT и јадрена транслокација. Разликуваме два PAS домени: PAS-A и PAS-B. PAS-A доменот е клучен за позиционирање во нуклеусот и е одговорен за димеризација со ARNT. PAS-B регионот е идентификуван како активен центар на рецепторот (лиганд-врзувачки домен). За него е карактеристично и што партиципира во ослободување на ко-врзувачките протеини и шапероните (p23, XAP-2, HSP90). На C терминалниот дел е лоциран TAD (трансактивациски домен) – домен богат со глутамин кој генерално е одговорен за транскрипциска активација на целните гени (CYP1A1, CYP1A2).

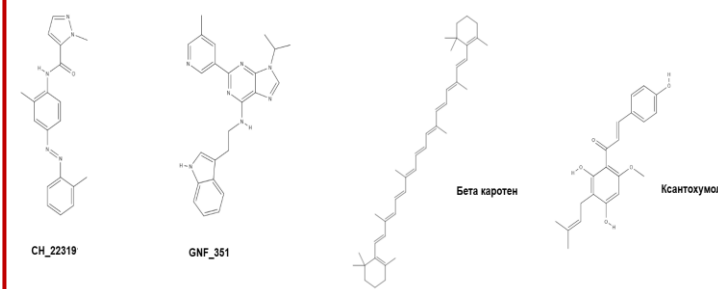


Домени на AhR  
 Жолти делови: bHLH + PAS B (N терминал)  
 Црвени делови: PAS A/PAS B интерфејс  
 Сини делови: PAS B (активен центар)  
 Сиви делови: Q регион (глутамин богати делови)

Слика 4: Структура на AhR



### Потенцијални синтетски и природни инхибитори на AhR



Слика 5: Природни и синтетски AhR инхибитори