

2

Toxicité cellulaire

A l'inverse d'autres métaux et métalloïdes, le plomb ne constitue pas un élément nécessaire à la vie des cellules eucaryotes. Par contre, son introduction modifie la biologie de la cellule en perturbant une myriade de voies métaboliques et de processus physiologiques.

C'est à l'état libre ionisé que le plomb exerce ses effets toxiques dans la cellule selon plusieurs mécanismes : interaction avec de nombreuses protéines par l'intermédiaire de leurs groupements thiols et inhibition de l'initiation de la synthèse protéique au niveau des ribosomes ; effet oxydant direct ou indirect par l'intermédiaire de l'accumulation de précurseurs de l'hème ; perturbation de l'homéostasie calcique et interférence sur de nombreux processus cellulaires cytoplasmiques ou membranaires médiés par le calcium.

Action sur la biosynthèse de l'hème

Le plomb libre ionisé modifie les propriétés de nombreuses protéines cytosoliques et membranaires, en se liant de façon réversible avec les groupements thiols. Il inhibe ainsi l'activité de nombreuses enzymes. Un point d'impact majeur se situe au niveau des enzymes de la biosynthèse de l'hème (figure 2.1). L'hème est synthétisé à partir de succinyl-CoA et de glycine au terme de huit réactions enzymatiques. Les précurseurs des porphyrines, δ -aminolévulinate (ALA) et porphobilinogène (PBG) sont d'abord formés, puis les porphyrinogènes et porphyrines et, enfin, l'hème par incorporation de fer (Fe^{2+}) dans la protoporphyrine IX. L'enzyme la plus sensible au plomb est l'acide δ -aminolévulinique déshydratase (ALAD) qui catalyse la condensation de deux molécules d'ALA pour donner le PBG. L'ALAD est la cible privilégiée du plomb dans l'érythrocyte, alors qu'il a longtemps été considéré que cette cible était l'hémoglobine (Bergdahl et coll., 1997b). Pour son activité, cette enzyme requiert du zinc (Zn^{2+}) qui empêcherait l'auto-oxydation des groupements thiols du site actif. En prenant la place du Zn^{2+} , le Pb^{2+} permettrait cette oxydation, empêchant ainsi la condensation des deux molécules d'ALA (Goering, 1993). L'addition de Zn^{2+} en excès et/ou d'un agent réducteur, comme le dithiothréitol (DTT), restaure complètement l'activité enzymatique (Sassa et coll., 1975 ; Satija et Vij, 1995 ; Munoz et coll., 1993). En

agissant sur les groupements thiols, la S adénylméthionine (SAM) a été utilisée avec succès dans certaines intoxications saturnines (Batlle, 1986). Un nouveau traitement par l'acide dimercaptosuccinique (DMS), qui chélate préférentiellement le Pb^{2+} , est en cours d'évaluation (Schwartz et coll., 1997a et b).

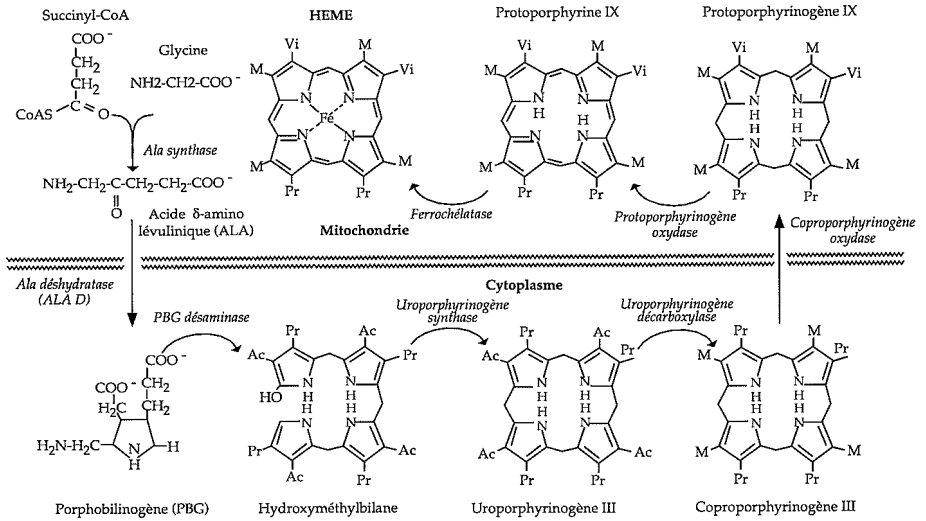


Figure 2.1 : Synthèse de l'hème (d'après Kaminsky et coll., 1993).

L'inhibition de l'ALAD entraîne une accumulation d'ALA dans le plasma et une excrétion urinaire augmentée de ce composé. L'inhibition de l'ALAD érythrocytaire a été proposée comme test sensible d'exposition au plomb. Le rapport de l'activité de l'ALAD, en absence et en présence de dithiothréitol et de zinc, serait le paramètre le mieux corrélé au taux de plomb dans le sang (Chisolm et coll., 1985). Cependant, compte tenu de l'abaissement de la valeur limite acceptable de la plombémie de 250 à 100 $\mu g/l$, une publication récente a démontré que le test d'inhibition de l'ALAD aurait, pour ces valeurs, une faible sensibilité (37 %), d'autant plus qu'il peut exister, de manière concomitante, un déficit en fer (Chalevelakis et coll., 1995).

L'atteinte neurologique retrouvée dans l'intoxication saturnine ressemble à celle des porphyries aiguës, en particulier la porphyrie aiguë intermittente (déficit en porphobilinogène désaminase ou PBGD) et la très rare porphyrie de Doss (déficit en acide δ -aminolévulinique déshydratase). Elles sont toutes deux caractérisées par une accumulation très importante d'ALA dans le plasma et une excrétion urinaire très élevée (Kappas et coll., 1995). Le mécanisme physiopathogénique responsable des signes cliniques communs au saturnisme et à la porphyrie aiguë (vomissements, constipation, douleurs abdominales, neuropathie périphérique, troubles neuropsychiatriques) est

certainement en relation avec l'accumulation d'ALA. Ce dernier est un analogue structural du neurotransmetteur GABA et pourrait donc exercer son effet neurotoxique par l'intermédiaire de cette voie (Silbergeld et coll., 1982 ; Muller et Snyder, 1977 ; Brennan et Cantrill, 1979). D'autre part, l'ALA, en tant qu'agent pro-oxydant, exerce un "stress oxydatif" sur de nombreuses organelles de la cellule, et induit le relargage de fer à partir de la ferritine (Oteiza et coll., 1995).

La deuxième enzyme inhibée par le plomb est la ferrochélatase. Cette enzyme est capable de former différentes métalloporphyrines en utilisant comme substrat Fe^{2+} (hème), Co^{2+} (Co-protoporphyrine IX) et Zn^{2+} (Zn-protoporphyrine IX). L'inhibition de l'enzyme par Pb^{2+} et la non-disponibilité de Fe^{2+} aboutit à l'accumulation de zinc-protoporphyrine IX (ZPP), caractéristique de l'intoxication chronique.

Les cytochromes P450 sont des hémoprotéines qui jouent un rôle important dans le métabolisme oxydatif d'un grand nombre de composés endogènes et exogènes. L'inhibition de la biosynthèse de l'hème par le plomb peut interférer avec la biogenèse de ces hémoprotéines, quantitativement les plus importantes dans le foie. La diminution du cytochrome P450 dans le saturnisme est la conséquence de deux mécanismes : une diminution de la transcription de l'apoprotéine (indépendante de l'hème) et une baisse de la saturation en hème de celle-ci par la limitation du pool d'hème (Jover et coll., 1996).

La plombémie plasmatique (PbP) est un meilleur indicateur que celle du sang total (PbB) en ce qui concerne le plomb disponible interagissant avec les enzymes de la biosynthèse de l'hème. Les corrélations sont meilleures avec l'ALA urinaire (ALAU), la coproporphyrine urinaire (CPU) et la plomburie (PbU) (Hirata et coll., 1995).

En résumé, les effets du plomb sur le métabolisme de l'hème entraînent une augmentation de l'ALA et de la coproporphyrine urinaires, ainsi que de la protoporphyrine érythrocytaire. L'arrêt de l'exposition au plomb se traduit par une diminution rapide des taux d'ALA et de coproporphyrine urinaires et une diminution lente de la protoporphyrine érythrocytaire.

Susceptibilité génétique

D'une manière globale, la plombémie est nettement plus élevée chez les hommes que chez les femmes et varie significativement avec l'âge, montrant une tendance générale à l'augmentation de celle-ci (Awad et coll., 1981).

Nombre de réponses biologiques aux facteurs environnementaux sont modulées par l'existence d'un polymorphisme génétique. Une telle relation a donc été recherchée au niveau du gène ALAD, susceptible de retentir sur le niveau de plombémie chez les individus. L'ALAD possède deux allèles, ALAD^1 et ALAD^2 , responsables de trois isoenzymes différant par leur charge : ALAD1-1 , ALAD1-2 et ALAD2-2 . Dans la population caucasienne, la fréquence génique est de 0,89 pour ALAD^1 et 0,11 pour ALAD^2 , aboutissant à

une fréquence de 80 % pour le phénotype ALAD1-1, 19 % pour le phénotype ALAD1-2 et 1 % pour le phénotype ALAD2-2. D'un point de vue biochimique, ces trois isoenzymes ont la même activité enzymatique dans les érythrocytes humains (Battistuzzi et coll., 1981). L'hypothèse de travail stipulait que les individus ayant un allèle ALAD² seraient plus sensibles aux effets toxiques du plomb, du fait d'une liaison plus importante du plomb à la sous-unité ALAD2. Les résultats des différentes études effectuées sont résumés dans le tableau 2.I.

Tableau 2.I : Résumé des statistiques sur la corrélation entre phénotype ALAD et plombémie.

Auteurs	Population totale	Phénotype		p	
		ALAD 1-1	ALAD 1-2 et 2-2		
Astrin et coll., 1987, USA	1 278	1 136	142	< 0,001	
	PbS (µg/l)	195 ± 116*	271 ± 152		
Wetmur et coll., 1991b, Allemagne	202	160	42	< 0,01	
	PbS (µg/l)	384 ± 168	470 ± 180		
Smith et coll., 1995, USA	688	592	96	0,89	
	PbS (µg/l) 78 ± 36	78 ± 36	77 ± 35		
Cohorte plomb osseux	122	101	21	0,85	
	PbS (µg/l) 80 ± 39	80 ± 41	82 ± 32		
	Rotule (µg/g)	13,1 ± 14,1	16,4 ± 9,2		0,18
	13,7 ± 13,4	13,4 ± 12,6	16,0 ± 6,5		0,17
	Rotule ajustée ¹	9,8 ± 9,1	7,8 ± 8,1		0,36
	13,8 ± 11,8	9,9 ± 8,2	7,5 ± 7,7		0,22
Schwartz et coll., 1995, Corée	307	273 ²	34 ³	0,50	
	PbS (µg/l)	290 ± 117	305 ± 175		
Bergdahl et coll., 1997 b	Travailleurs exposés	89	82	7	
		PbS (µg/l)	310,5 (76,6 à 931,5)	288 (159,4 à 496,8)	> 0,20
		Plomb osseux (µg/g)	28 (-11 à 101)	28 (8 à 90)	> 0,20
Travailleurs non exposés	34	24	10		
		PbS (µg/l)	37,3 (8,3 à 62,1)	37,3 (31,1 à 70,4)	> 0,20
		Plomb osseux (µg/g)	4 (-19 à 16)	6 (-3 à 18)	0,18

* : moyenne ± SD ; PbS : plombémie ; ¹ : sur l'âge des individus ; ² : durée moyenne d'exposition 4,7 ± 3,1 ans ; ³ : durée moyenne d'exposition 5,1 ± 3,3 ans (p = 0,48)

La première étude, effectuée au *Mount Sinai Medical Center*, a consisté à déterminer la plombémie et les isoenzymes de l'ALAD chez 1 278 individus (*New York City blood lead screening program*). Les individus homozygotes ou hétérozygotes pour l'ALAD² avaient une plombémie moyenne significativement supérieure aux individus homozygotes ALAD¹ (Astrin et coll., 1987). La seconde étude, aboutissant à la même conclusion, avait analysé un groupe

de 202 travailleurs allemands, plus ou moins exposés au plomb, dans une usine (Wetmur et coll., 1991a et b).

Deux études plus récentes d'une population américaine non exposée (Smith et coll., 1995) et d'une population coréenne exposée (Schwartz et coll., 1995) n'ont pas confirmé ces premiers résultats. Un dernier article très récent, cosigné par une équipe suédoise et les auteurs des premiers articles cités (Bergdahl et coll., 1997b), ne retrouve finalement pas d'association entre le génotype ALAD et la plombémie ou le taux de plomb osseux. De la même manière, l'éventuel effet de l'allèle ALAD² sur les paramètres de la fonction rénale n'est pas significatif (Smith et coll., 1995 ; Bergdahl et coll., 1997b).

Une étude effectuée sur un modèle de souris dupliquant le gène ALAD a montré que les animaux présentaient une fixation du plomb deux fois plus importante dans le sang et au niveau du foie et des reins, par rapport aux animaux ne possédant qu'une seule copie du gène. Parallèlement, cette duplication protégeait les souris contre l'accumulation de PPZ. Ce modèle animal, bien que ne reproduisant pas exactement le polymorphisme génétique de l'ALAD observé chez l'homme, pourrait toutefois permettre d'étudier l'influence du génotype sur l'accumulation du plomb dans l'organisme (Claudio et coll., 1997).

Dans le cadre de la susceptibilité génétique à l'intoxication par le plomb, McIntire et Angle (1972) ont mis en évidence parmi des enfants noirs exposés à une source industrielle de plomb, une plombémie et une concentration érythrocytaire en plomb plus élevées chez les sujets porteurs d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Par ailleurs, une équipe (Church et coll., 1993a et b) a étudié chez des travailleurs exposés professionnellement au plomb la présence d'une protéine intra-érythrocytaire de type métallothionine (protéine M). Chez l'un des sujets, cliniquement asymptomatique malgré une plombémie très élevée (1 800 µg/l), un composant de la protéine M (composant M5) liait spécifiquement le plomb. Les auteurs suggéraient que cette protéine pourrait séquestrer le plomb dans l'érythrocyte sous une forme non biologiquement toxique et constituer un facteur de protection vis-à-vis de l'intoxication.

Il faut mentionner enfin les très rares cas décrits, dans la littérature, de déficit génétique en ALAD (à l'état hétérozygote ou homozygote), conduisant à une toxicité neurologique sévère pour des expositions au plomb dans les limites du seuil acceptable lors de la surveillance des travailleurs exposés (400 µg/l) (Dyer et coll., 1993).

Inhibition de la synthèse protéique

La carence en hème induit également l'activation de la protéine kinase R (PKR) conduisant à la phosphorylation de la sous-unité α de l'un des facteurs d'initiation de la synthèse protéique, eIF-2 (Hurst et coll., 1987). Cette modification covalente inhibe très fortement la synthèse protéique (80 %

pour une concentration en plomb de 10^{-4} M). Cette phosphorylation est également observée à la suite d'une déplétion des réserves de calcium intracellulaire. La synthèse de transferrine est également inhibée par le plomb (Barnum-Huckins et coll., 1997).

Effets sur les oxydations cellulaires

Dans les années récentes, le rôle des dérivés actifs de l'oxygène (DAO ou ROS, *reactive oxygen species*) a été mis en évidence dans de très nombreux processus toxiques. La chaîne des réactions est résumée sur la figure 2.2. Le premier DAO produit de manière constante *in vivo* est l'anion superoxyde. Ce radical est à l'origine de la formation de radicaux beaucoup plus toxiques comme le peroxyde d'hydrogène ou le radical hydroxyle, l'un des radicaux libres les plus réactifs. Ce radical réagit avec des molécules biologiques à l'endroit même où il est produit, en particulier au niveau des structures lipidiques des membranes cellulaires. La peroxydation lipidique conduit à une désorganisation cellulaire. Cet effet délétère sera d'autant plus prononcé que les systèmes de défense antioxydante sont absents, insuffisants ou dépassés.

L'activité pro-oxydante du plomb a été étudiée et démontrée dans de nombreuses études. Le plomb joue *in vitro* un rôle de catalyseur des réactions de peroxydation des lipides (Christie et Costa, 1984 ; Yiin et Lin, 1995 ; Shafiqur-Rehman et coll., 1995 ; Sandhir et Gill, 1995 ; Gurer et coll., 1998), potentiellement responsable de la toxicité du plomb sur différents organes. Ainsi, Dominguez et coll. (1995) ont pu mettre en évidence sur les fibroblastes humains l'effet cytotoxique du plomb à des concentrations très élevées : la durée de vie des cellules exposées était diminuée et la peroxydation des lipides augmentée.

L'exposition prolongée au plomb s'accompagne d'une augmentation de la production des dérivés actifs de l'oxygène (Vaziri et coll., 1997) et d'une diminution en glutathion et en groupements sulfhydriles (Skoczynska, 1997). Parallèlement, une baisse de l'excrétion urinaire d'oxyde nitrique est observée dans un modèle d'hypertension induite par le plomb chez le rat (Vaziri et coll., 1997 ; Ding et coll., 1998). Cette production accrue de dérivés oxydants a également été démontrée *in vivo* dans le sperme de rat (Hsu et coll., 1997), corrélée à une perturbation fonctionnelle des spermatozoïdes.

Bondy et Guo (1996) ont montré que le plomb potentialisait *in vitro* la formation de DAO induite par le fer, suggérant ainsi que le niveau de fer *in vivo* pourrait être un facteur intervenant dans la sévérité de l'intoxication par le plomb.

Parallèlement à l'augmentation de la peroxydation des lipides, l'activité de la plupart des enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase et glutathion réductase) est expérimentalement inhibée par

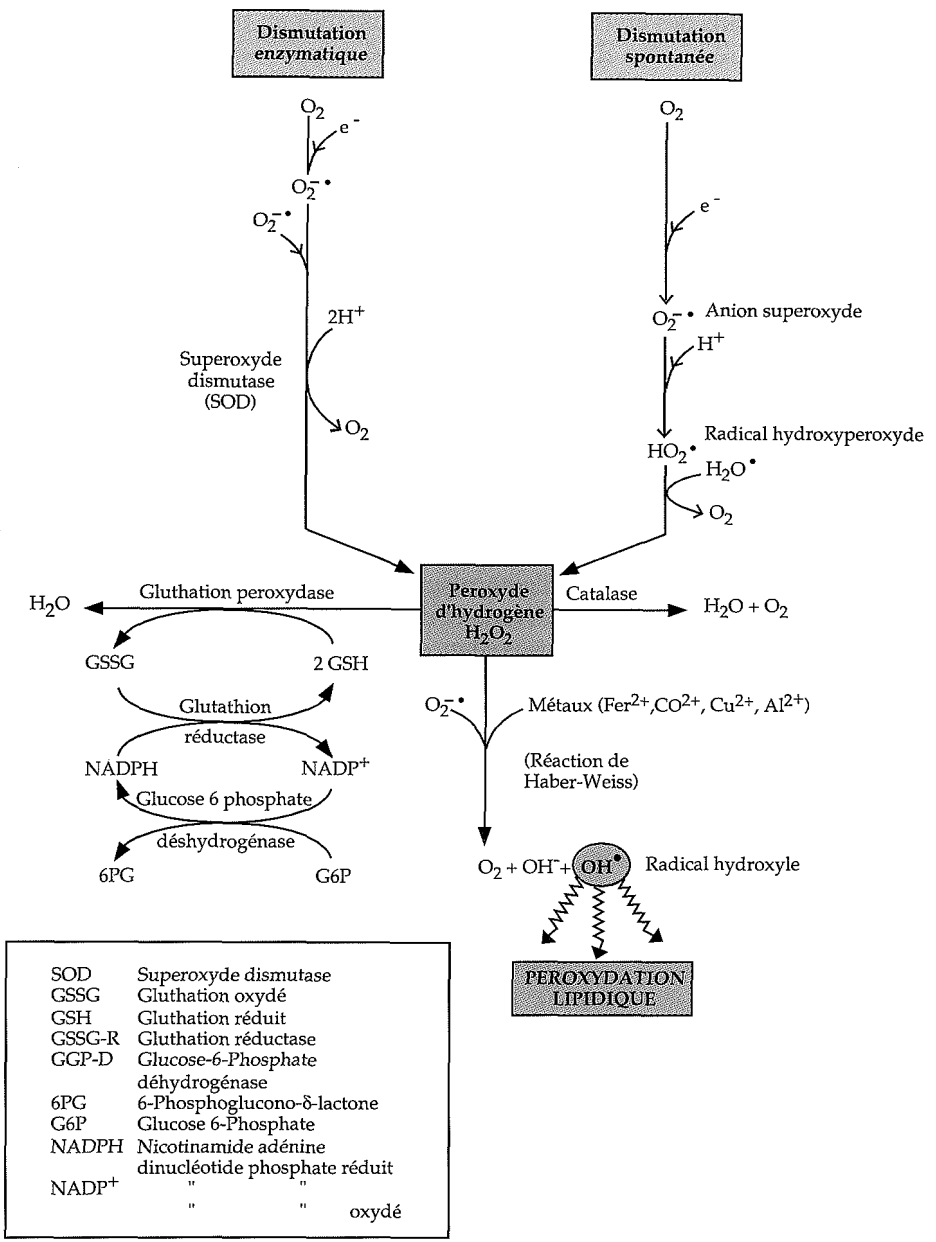


Figure 2.2 : Cascade des réactions oxydatives.

l'exposition au plomb (Sandhir et Gill, 1995). Chez des sujets exposés en milieu professionnel, l'activité de la G6PD est diminuée, tandis que celle de la glutathion réductase est élevée, suggérant un mécanisme compensateur à la perte de radicaux sulfhydriles (Howard, 1974). Pourtant, le taux de glutathion

réduit est bas dans des érythrocytes de sujets exposés au plomb, reflétant une insuffisance de réduction du glutathion oxydé et une capacité diminuée de défense cellulaire contre le stress oxydatif. L'activité de la superoxyde dismutase et de la catalase est diminuée dans les érythrocytes des sujets exposés (Ito et coll., 1985 ; Sugawara et coll., 1991), alors que l'activité superoxyde dismutase du plasma est augmentée (Sugawara et coll., 1991 ; Costa et coll., 1997). Les peroxydes formés à partir des lipides sont élevés dans le sérum et l'activité de la glutathion peroxydase est augmentée chez les sujets exposés au plomb, à des niveaux de plombémies compris entre 400 et 1 000 µg/l (Ito et coll., 1985 ; Monteiro et coll., 1985 ; Solliway et coll., 1996).

Une fraction de l'action prooxydante du plomb s'exerce également très certainement par l'intermédiaire de l'accumulation de l'ALA. Ce dernier peut, en effet, générer l'ion superoxyde selon les réactions indiquées dans la figure 2.3 (Hermès-Lima, 1995). L'administration *in vitro* d'ALA à des cellules de hamster (CHO) entraîne une baisse du glutathion réduit (GSH), une augmentation du glutathion oxydé (GSSG) et une augmentation du malonyldialdéhyde ou MDA, traduisant une activation de la peroxydation des lipides (Neal et coll., 1997). Chez le rat, l'administration d'ALA déclenche un stress oxydatif au niveau du foie, du cerveau et des muscles, qui s'accompagne d'une augmentation de la capacité antioxydante du plasma (Demasi et coll., 1997). Cette activité prooxydante d'ALA a été mise en évidence au niveau des lipides (peroxydation de liposomes riches en cardiolipides), des protéines (oxydation de l'hémoglobine en méthémoglobine), de l'ADN (coupure simple-brin dans l'ADN plasmidique) et des mitochondries (Hermès-Lima et coll., 1991, 1992 ; Onuki et coll., 1994 ; Oteiza et Bechara, 1993).

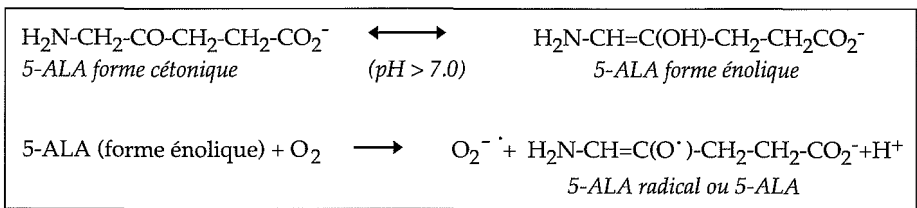


Figure 2.3 : Génération d'ion superoxyde par l'ALA (d'après Hermès-Lima, 1995).

Plomb et homéostasie calcique cellulaire

Le plomb altère l'homéostasie calcique et interfère sur les processus cellulaires et moléculaires médiés par le calcium aux niveaux membranaire et cytoplasmique.

Tableau 2.11 : Actions du plomb sur l'homéostasie calcique et les processus cellulaires et moléculaires médiés par le calcium (d'après Pounds et coll., 1991).

Interaction	Transduction du signal Ca^{2+} et homéostasie	Récepteur Ca^{2+} et systèmes de réponse
Directe	Canaux Ca^{2+} de la membrane plasmique	Troponine C Ostéocalcine Calbindine Oncomoduline
Indirecte	Adénylate cyclase $\text{Na}^+, \text{K}^+ / \text{ATPase}$	Adénylate cyclase
Secondaire	Hydrolyse de l'ATP Diminution de l'hème Liaison groupements thiols des protéines	Liaison groupements thiols des protéines

Au niveau de la membrane cellulaire, le plomb entre en compétition avec le calcium au niveau des systèmes de transports membranaires comme les canaux calciques voltage dépendants, (Büsselberg et coll., 1994) et les Ca^{2+} -ATPases membranaires (Bettaïya et coll., 1996) qui sont des éléments importants dans le maintien de l'homéostasie calcique.

Au niveau intracytoplasmique, le calcium ionisé joue un rôle majeur de messenger intracellulaire en se liant sur divers récepteurs et effecteurs. Le plomb interfère avec ces processus dépendants du calcium en prenant sa place sur des sites spécifiques au niveau de protéines liant spécifiquement le calcium (Simons, 1986). Le plomb active la calmoduline (Goldstein, 1993) et la protéine kinase C (Goldstein, 1993 ; Schanne et coll., 1997) et pourrait ainsi altérer les mécanismes de signalisation intracellulaire (Simons, 1993). De plus, le plomb inhibe les mécanismes de captation et de stockage mitochondrial du calcium qui sont également des éléments régulateurs de l'homéostasie calcique (Pounds et coll., 1991).

En conclusion, les mécanismes à l'origine de la toxicité du plomb sont multiples et touchent potentiellement toutes les cellules de l'organisme. Toutefois, les mécanismes modulés par le plomb seront différemment évoqués dans les divers systèmes étudiés. L'altération de l'homéostasie calcique et l'intervention dans les processus cellulaires et moléculaires médiés par le calcium sont vraisemblablement à l'origine des effets du plomb au niveau du système nerveux central. Les interactions avec des protéines cellulaires, en particulier l'inhibition de l'activité des enzymes impliquées dans la biosynthèse de l'hème comme l'ALAD, touchent plus spécifiquement le système hématopoïétique. L'induction de la production de radicaux libres avec peroxydation des lipides directement ou par l'intermédiaire de l'accumulation d'ALA représente un des mécanismes de la toxicité cellulaire du plomb particulièrement évoqué à propos des troubles des fonctions de reproduction.

BIBLIOGRAPHIE

ASTRIN KH, BISHOP DF, WETMUR JG, KAUL B, DAVIDOW B, DESNICK RJ. Delta-Aminolevulinic acid deshydratase isoenzymes and lead toxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1987, **514** : 23-29

AWAD L, HUEL G, LAZAR P, BOUDENE C. Factors of interindividual variations of blood lead levels (author's transl). *Rev Epidemiol Santé Publique* 1981, **29** : 113-124

BARNUM-HUCKINS KM, MARTINEZ AO, RIVERA EV, ADRIAN EK JR et coll. A comparison of the suppression of human transferrin synthesis by lead and lipopolysaccharide. *Toxicology* 1997, **118** : 11-22

BATTISTUZZI G, PETRUCCI R, SILVAGNI L, URBANI FR, CAIOLA S. Delta-Aminolevulinatate : a new genetic polymorphism in man. *Ann Hum Genet* 1981, **45** : 223-229

BATTLE AM. Lead intoxication and acute porphyria : development and positive experience in their therapy. In : Porphyrins and porphyrias, NORDMANN Y, Ed., Colloque INSERM/J. Libbey Eurotext Ltd, 1986, **134** : 189-200

BERGDAHL IA, GRUBB A, SCHUTZ A, DESNICK RJ, WETMUR JG et coll. Lead binding to delta-aminolevulinic acid dehydratase (ALAD) in human erythrocytes. *Pharmacol Toxicol* 1997a, **81** : 153-158

BERGDAHL IA, GERHARDSSON L, SCHUTZ A. Delta-aminolevulinic acid deshydratase polymorphism : influence on lead levels and kidney function in humans. *Arch Environ Health* 1997b, **52** : 91-96

BETTAYIA R, YALLAPRAGADA PR, HALL E, RAJANNA S. In vitro effect of lead on Ca^{2+} -ATPase in synaptic plasma membranes and microsomes of rat cerebral cortex and cerebellum. *Ecotoxicol Environ Safety* 1996, **33** : 157-162

BONDY SC, GUO SX. Lead potentiates iron-induced formation of reactive oxygen species. *Toxicol Lett* 1996, **87** : 109-112

BRENNAN MJ, CANTRILL RC. Delta-aminolaevulinic acid is a potent agonist for GABA autoreceptors. *Nature* 1979, **280** : 514-515

BUSSELBERG D, MICHAEL D, PLATT B. Pb^{2+} reduces voltage- and N-methyl-D-aspartate (NMDA)-activated calcium channel currents. *Cell Mol Neurobiol* 1994, **14** : 711-722

CHALEVELAKIS G, BOURONIKOU H, YALOURIS AG, ECONOMOPOULOS T, ATHANASELIS S, RAPTIS S. Delta-Aminomaevulinic acid dehydratase as an index of lead toxicity. Time for a reappraisal ? *Eur J Clin Invest* 1995, **25** : 53-58

CHISOLM JJ JR, THOMAS DJ, HAMILL TG. Erythrocyte porphobilinogen synthase activity as an indicator of lead exposure in children. *Clin Chem* 1985, **31** : 601-605

CHRISTIE NT, COSTA M. In vitro assessment of the toxicity of metal compounds. *Biol Trace Elem Res* 1984, **6** : 139-158

CHURCH HJ, DAY JP, BRAITHWAITE RA BROWN SS. Binding of lead to a metallothionein-like protein in human erythrocytes. *J Inorg Biochem* 1993a, **49** : 55-68

CHURCH HJ, DAY JP, BRAITHWAITE RA BROWN SS. The speciation of lead in erythrocytes in relation to lead toxicity : case studies of two lead-exposed workers. *Neurotoxicology* 1993b, **14** : 359-364

CLAUDIO L, LEE T, WOLFF MS, WETMUR JG. A murine model of genetic susceptibility to lead accumulation. *Fundam Appl Toxicol* 1997, **35** : 84-90

COSTA CA, TRIVELATO GC, PINTO AMP, BECHARA EJH. Correlation between plasma δ -aminolevulinic acid concentrations and indicators of oxidative stress in lead-exposed workers. *Clin Chem* 1997, **43** : 1196-1202

DEMASI M, COSTA CA, PASCUAL C, LLESUY S, BECHARA EJH. Oxidative tissue response promoted by δ -aminolevulinic acid promptly induces the increase of plasma antioxidant capacity. *Free Rad Res* 1997, **26** : 235-243

DING Y, VAZIRI ND, GONICK HC. Lead-induced hypertension II. Response to sequential infusions of L-arginine, superoxide dismutase and nitroprusside. *Environ Res* 1998, **76** : 107-113

DOMINGUEZ MC, SOLE E, GONI C, BALLABRIGA A. Effect of aluminum and lead salts on lipid peroxidation and cell survival in human skin fibroblasts. *Biol Trace Elem Res* 1995, **47** : 57-67

DYER J, GARRICK DP, INGLIS A, PYE IF. Plumboporphyria (ALAD deficiency) in a lead worker : a scenario for potential diagnostic confusion. *Br J Ind Med* 1993, **50** : 1119-1121

GOERING PL. Lead-protein interactions as a basis for lead toxicity. *Neurotoxicology* 1993, **14** : 45-60

GOLDSTEIN G. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism. *Neurotoxicology* 1993, **14** : 97-102

GURER H, OZGUNES H, NEAL R, SPITZ DR, ERCAL N. Antioxidant effects of N-acetylcysteine and succimer in red blood cells from lead-exposed rats. *Toxicology* 1998, **128** : 181-189

HERMES-LIMA M, VALLE VGR, VERCESI AE, BECHARA EJH. Damage to rat liver mitochondria promoted by δ -aminolevulinic acid-generated reactive oxygen species : connections with acute intermittent porphyria and lead-poisoning. *Biochim Biophys Acta* 1991, **1056** : 57-63

HERMES-LIMA M, CASTILHO RF, VALLE VGR, BECHARA EJH, VERCESI. Calcium-dependent mitochondrial oxidative damage promoted by δ -aminolevulinic acid. *Biochim Biophys Acta* 1992, **1180** : 201-206

HERMES-LIMA M. How do Ca^{2+} and δ -aminolevulinic acid-derived oxyradicals promote injury to isolated mitochondria ? *Free Radic Biol Med* 1995, **19** : 381-390

HIRATA M, YOSHIDA T, MIYAJIMA K, KOSAKA H, TABUCHI T. Correlation between lead in plasma and other indicators of lead exposure among lead-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1995, **68** : 58-63

HOWARD JK. Human erythrocyte glutathione reductase and glucose 6-phosphate dehydrogenase activities in normal subjects and in persons exposed to lead ? *Clin Sci Mol Med* 1974, **47** : 515-520

HSU PC, LIU MY, HSU CC, CHEN LY, LEON GUO Y. Lead exposure causes generation of reactive oxygen species and functional impairment in rat sperm. *Toxicology* 1997, **122** : 133-143

HURST R, JEFFREY R, MATTS RL. Inhibition of rabbit reticulocyte lysat protein synthesis by heavy metal ions involves the phosphorylation of the (-subunit of the eukaryotic initiation factor 2. *J Biol Chem* 1987, **25** : 15939-15945

ITO Y, NIIYA Y, KURITA H, SHIMA S, SARAI S. Serum lipid peroxide level and blood superoxide dismutase activity in workers with occupational exposure to lead. *Int Arch Occup Environ Health* 1985, **56** : 119-127

JOVER R, LINDBERG RL, MEYER UA. Role of heme in cytochrome P450 transcription and function in mice treated with lead acetate. *Mol Pharmacol* 1996, **50** : 474-481

KAMINSKY P, KLEIN M, DUC M. Physiopathologie de l'intoxication par le plomb inorganique. *Rev Med Interne* 1993, **14** : 163-170

KANEMATSU M, TAKAGI K, MASUDA N, SUKETA Y. Lead inhibits nitric oxide production transiently by mRNA level in murine macrophage cell lines. *Biol Pharm Bull* 1996, **19** : 949-951

KAPPAS A, SASSA S, GALBRAITH RA, NORDMANN Y. The Porphyrrias. In : The Metabolic and molecular bases of inherited disease. SCRIVER CR, BEAUDET AL, SLY WS & VALLE D, Eds vol II, 7th edition 1995 : 2103-2159

MC INTIRE MS, ANGLE CR. Air lead : relation to lead in blood of black school children deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Science* 1972, **77** : 520-522

MONTEIRO HP, ABDALLA DS, ARCURI AS, BECHARA EJ. Oxygen toxicity related to exposure to lead. *Clin Chem* 1985, **31** : 1673-1676

MONTEIRO HP, BECHARA EJH, ABDALLA DSP. Free radicals involvement in neurological porphyrias and lead poisoning. *Mol Cell Biochem* 1991, **103** : 73-83

MULLER WE, SNYDER SH. Delta-Aminolevulinic acid influences on synaptic GABA receptor binding may explain CNS symptoms of porphyria. *Ann Neurol* 1977, **2** : 340-342

MUNOZ JJ, ROCA C, SANTOS JL, ARROYO M, DE SALAMANCA RE. Effect of zinc or S-adenosyl-l-methionine on long term administration of low doses of lead to rats. *Pharmacol Toxicol* 1993, **73** : 189-191

NEAL R, YANG P, FIECHTL J, YILDIZ D, GURER H, ERCAL N. Pro-oxidant effects of delta-aminolevulinic acid (delta-ALA) on Chinese hamster ovary (CHO) cells. *Toxicol Lett* 1997, **91** : 169-178

ONUKI J, MEDEIROS MHG, BECHARA EJH, DI MASCIO P. δ -Aminolevulinic acid induces single-strand breaks in plasmid pBR322DNA in the presence of Fe^{2+} ions. *Biochim Biophys Acta* 1994, **1225** : 259-263

OTEIZA P, BECHARA EJH. δ -Aminolevulinic acid induces lipid peroxidation in cardiolipin-rich liposomes. *Arch Biochem Biophys* 1993, **305** : 282-287

OTEIZA PI, KLEINMAN GC, DEMASI M, BECHARA EJH. δ -Aminolevulinic acid induces iron release from ferritin. *Arch Biochem Biophys* 1995, **316** : 607-611

POUNDS JG, LONG GJ, ROSEN JF. Cellular and molecular toxicity of lead in bone. *Environ Health Perspect* 1991, **91** : 17-32

SANDHIR R, GILL KD. Effect of lead on lipid peroxidation in liver of rats. *Biol Trace Element Res* 1995, **48** : 91-97

SASSA S, GRANICK S, KAPPAS A. Effect of lead and genetic factors on heme biosynthesis in the human red cell. *Ann N Y Acad Sci* 1975, **244** : 419-440

SATIJA NK, VIJ AG. Preventive action of zinc against lead toxicity. *Indian J Physiol Pharmacol* 1995, **39** : 377-382

SCHANNE FA, LONG GJ, ROSEN JF. Lead induced rise in intracellular free calcium is mediated through activation of protein kinase C in osteoblastic bone cells. *Biochim Biophys Acta* 1997, **1360** : 247-254

SCHWARTZ BS, LEE BK, STEWART W, AHN KD, SPRINGER K, KELSEY K. Associations of delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype with plant, exposure duration, and blood lead and zinc protoporphyrin levels in Korean lead workers. *Am J Epidemiol* 1995, **142** : 738-745

SCHWARTZ BS, LEE BK, STEWART W, AHN KD, KELSEY K, BRESSLER J. Associations of subtypes of hemoglobin with delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype and dimercaptosuccinic acid-chelatable lead levels. *Arch Environ Health* 1997a, **52** : 97-103

SCHWARTZ BS, LEE BK, STEWART W, SITHISARANKUL P, STRICKLAND PT et coll. Delta-Aminolevulinic acid dehydratase genotype modifies four hour urinary lead excretion after oral administration of dimercaptosuccinic acid. *Occup Environ Med* 1997b, **54** : 241-246

SHAFIQ-UR-REHMAN S, CHANDRA O, ABDULLA M. Evaluation of malondialdehyde as an index of lead damage in rat brain homogenates. *Biometals* 1995, **8** : 275-279

SILBERGELD EK, HRUSKA RE, BRADLEY D, LAMON JM, FRYKHOLM BC. Neurotoxic aspects of porphyrinopathies : lead and succinylacetone. *Environ Res* 1982, **29** : 459-471

SIMONS TJB. Cellular interactions between lead and calcium. *Br Med Bull* 1986, **42** : 431-434

SIMONS TJ. Lead-calcium interactions in cellular lead toxicity. *Neurotoxicology* 1993, **14** : 77-86

SKOCZYNSKA A. Lipid peroxidation as a toxic mode of action for lead and cadmium. *Med Pr* 1997, **48** : 197-203

SMITH CM, WANG X, HU H et coll. A polymorphism in the delta-aminolevulinic acid dehydratase gene may modify the pharmacokinetics and toxicity of lead. *Environ Health Perspect* 1995, **103** : 248-253

SOLLIWAY BM, SCHAFFER A, PRATT H, YANNAI S. Effects of exposure to lead on selected biochemical and haematological variables. *Pharmacol Toxicol* 1996, **78** : 18-22

SUGAWARA E, NAKAMURA K, MIKAYE T, FUKUMURA A, SEKI Y. Lipid peroxydation and concentration of glutathione in erythrocytes from workers exposed to lead. *Br J Ind Med* 1991, **48** : 239-242

VAZIRI ND, DING Y, NI Z, GONICK HC. Altered nitric oxide and increased oxygen free radical activity in lead-induced hypertension : effect of lazaroid therapy. *Kidney Intern* 1997, **52** : 1042-1046

WETMUR JG, KAYA AH, PLEWINSKA M. Molecular characterization of the human delta-aminolevulinate dehydratase (ALAD2) allele : implication for molecular screening of individuals for genetic susceptibility to lead poisoning. *Am J Human Genet* 1991a, **49** : 757-763

WETMUR JG, LEHNERT G, DESNICK RJ. The delta-aminolevulinate dehydratase polymorphism : higher blood lead levels in lead workers and environmentally exposed children with the 1-2 and 2-2-isozymes. *Environ Res* 1991b, **56** : 109-119

YIIN SJ, LIN TH. Lead-catalyzed peroxidation of essential unsaturated fatty acid. *Biol Trace Element Res* 1995, **50** : 167-172