

متیل مرکوری القاکننده سمیت عصبی و مرگ سلوی

ترجمه: هدا نانوا زاده^۱، دکتر امیر جلالی^۲

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد سم‌شناسی

۲. گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

خلاصه

متیل مرکوری سمی است با آثار مخرب و قدرت انتشار بالا که بر روی سیستم عصبی بزرگسالان و کودکان در حال رشد اثرات سوء و مخرب دارد. به دنبال تجمع در زنجیره غذایی، مواجه مزمن با این ماده از راه مصرف ماهی و آبزیان دریایی هنوز هم مهمترین عامل نگرانی برای سلامتی انسان‌ها است. تماس مداوم با این ماده ممکن است منجر به تعییرات نورولوژیک شود که شامل تعییرات و اختلالات شناختی و یادگیری است. جیوه القاکننده سمیت عصبی است و شناسایی مکانیسم‌های ایجاد‌کننده آن مهمترین دغدغه پژوهشی است. سه مکانیسم عمده مشخص شده القاکننده آسیب سلوی توسط جیوه عبارتند از:

۱- برهم زدن هموستاز کلسيم

۲- القا اکسیدانیو استرس از طریق تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد اکسیژن یا کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانتیو بدن

۳- تداخل با گروه‌های سولفیدریل

در این مقاله، گزارشی از جدیدترین یافته‌های به دست آمده در زمینه شرایط القاکننگی سمیت سلوی و مرگ سلوی ایجاد شده توسط متیل مرکوری در سیستم‌های عصبی و آندوکرینی ارایه شده است.

میان کارگران کارخانجات مشاهده شد، نخستین بافته‌های مسمومیت با متیل مرکوری را مشخص کرد. کالبد شکافی یکی از آن کارگران، اولین بررسی هیستوپاتولوژیک بود که این تشریح تغییرات مورفولوژیک در مغز را به همراه کاهش عملکرد سلول‌های مخچه نشان داد.

در سال ۱۹۵۰ و اوایل ۱۹۶۰، دو فاجعه بزرگ در ژاپن ابتدا در مینیماتا و سپس در نیگاتا رخ داد. طبق برآورد به عمل آمده در سال ۱۹۹۹، ۲۲۶۳ مورد مسمومیت با متیل مرکوری در خلیج مینیماتا و ۶۹۰ نفر در نیگاتا شناسایی شدند. در این دو رویداد، افراد از طریق مصرف غذاهای دریابی دچار مسمومیت گردیده بودند.

متیل مرکوری توسط کارخانجات تولیدکننده استالدیید در محیط رها می‌شود و به‌وسیله ماهی و حلوون صدف‌دار در زنجیره غذایی آبی تجمع پیدا می‌کند. در خلیج مینیماتا، تغییرات نورولوژیک به‌طور خاص در میان ماهی‌گیران و خانواده آن‌ها گزارش شدند. بیماران دارای اختلالات حسی در اندام‌های انتهایی بودند که با آتاکسی، ضعف دو طرفه میدان دید، کری و ضعف سخن گفتن همراه بودند.

لرزش، حرکات غیرطبیعی چشم و گهگاه اختلالات روانی، اختلالات بیوایی و چشایی نیز وجود داشت. در مسمومیت شدید بیماران دچار از کارافتادگی و ناتوانی شده و فوت می‌کردند. این سندروم که توسط مسمومیت با متیل مرکوری به وجود آمد، بیماری مینیماتا نام‌گذاری گردید. تغییرات هیستوپاتولوژیک وابسته به تماس با متیل مرکوری اغلب با سیستم عصبی، به‌خصوص

■ مقدمه

ترکیبات حاوی جیوه از جمله مهمترین آلاینده‌های محیطی هستند. عمله انتشار طبیعی جیوه از آتش‌شسان‌ها، رسوبات اقیانوس‌ها، آتش‌سوزی‌های جنگل می‌باشد. در حالی که منابع عمله جیوه شامل معادن، کارخانجات خاص و احتراق سوخت‌های فسیلی هستند. زمانی که این ماده در محیط رها می‌شود، قادر است وارد چرخه جهانی گردد. جیوه آلی در رودخانه‌ها، دریاچه‌ها و اقیانوس‌ها با واکنش متیلاسیون که توسط باکتری‌های احیاکننده سولفات‌صورت می‌گیرد، از جیوه معدنی حاصل می‌شود. در زنجیره غذایی آبی، متیل مرکوری به میزان زیاد در ماهی‌های گوشتخوار مخصوصاً در کبد، مغز، کلیه و ماهیچه تجمع پیدا می‌کند. ماهی صدف و پستانداران دریابی عمده‌ترین منابع تماس انسان با متیل مرکوری هستند.

□ سمیت عصبی متیل مرکوری

در حالی که آثار سمی جیوه معدنی از دوران باستان شناخته شده بود ولی عواقب مخرب تماس با ترکیبات آلی جیوه در قرن نوزدهم کشف شد. در سال ۱۹۶۵، چند سال پس از اولین سنتز متیل مرکوری توسط Frankland، دو شیمیدان به علت تماس با این ماده فوت کردند و یکی از آن‌ها پس از ریخته شدن دی‌متیل مرکوری بر کف آزمایشگاه دچار این مسمومیت شد.

در آغاز قرن بیستم، متیل مرکوری به عنوان قارچ‌کش در کشاورزی استفاده می‌شد، افزایش صنایع تولیدی آن منجر به تماس شغلی با این ماده گردید.

در سال ۱۹۳۸، عالیم نورولوژیک که در

در سال‌های اخیر به دنبال بهبود وضعیت کارخانجات صنعتی و تلاش برای کاهش انتشار جیوه در محیط، آلوگی به متیل مرکوری از طریق مصنوعی، به طور قابل ملاحظه‌های کاهش یافته است.

به هر حال، جیوه همچنان یک آلاینده جهانی است و مناطقی از جهان، به خصوص در کشورهای توسعه یافته، وجود دارند که میزان آلوگی آنان همچنان بالا است.

مشخصات عالیم نورولوژیک مسمومیت با متیل مرکوری همچون اختلالات حسی، لرزشی اختلال در تشخیص نقاط و ضعف در تعادل، اخیراً در ساکنان مناطق ماهی‌گیرنشین بزرگی، جایی که ماهی‌های آلوه به متیل مرکوری مصرف شده نیز گزارش گردیده است. مناطق ساحلی خاصی از دریای مدیترانه به علت وجود رسوبات طبیعی سولفور جیوه، میزان متیل مرکوری بالا در غذاهای دریایی نشان می‌دهند.

بعضی دریاچه‌ها و مناطق ساحلی سوئد و فنلاند به علت انتشار عمدۀ جیوه از کارخانجات آلکالین کلرین در گذشته و استفاده امروزی این ماده به عنوان نگهدارنده در صنایع نیشکر و کاغذ همچنان آلوه هستند، به همین علت در سوئد پیشنهادهایی جهت محدودسازی مصرف ماهیان به خصوص برای زنان در سنین بارداری، ارایه شده است. آلوگی ماهی‌ها منجر به لزوم رعایت توصیه‌های پزشکی در مصرف ماهی بسیاری از کشورها گردید.

احتمال این که تماس با دوزهای کم متیل مرکوری باعث عواقب خطناک بر سیستم عصبی

کورتکس و اعصاب حسی محیطی مرتبط است. در میان بیماران میnimata، کاهش شدید نورون‌ها همراه تکثیر عمدۀ سلول‌های گلیال، وجود حفرات کوچک در مغز، پرخون شدن عروق و ورم کورتکس مغز مشاهده شد.

میان زخم‌های پاتولوژیک کورتکس بینایی و مخچه با اختلالات بینایی و آتاکسی بیماران احتمالاً ارتباط نزدیکی وجود دارد.

در شیوع مسمومیت با متیل مرکوری در ژاپن اولین موارد مسمومیت پیش از تولد در آنجا دیده شد. یافته‌های پاتوفیزیولوژیک در مغز کاملاً تأیید‌کننده بود. مغز جنین از هم گسیختگی ساختمان سلولی و حساسیت بیشتر نسبت به متیل مرکوری را در مقایسه با مغز انسان بالغ نشان می‌داد.

عالیم تماس پیش از تولد با متیل مرکوری عبارتند از: عقب‌ماندگی ذهنی، آتاکسی، کاهش رفلکس عصبی، کوری. تماس زیاد به عقب‌ماندگی ذهنی شدید و مرگ می‌انجامد، در حالی که تماس متوسط منجر به اختلال مهارت‌های حرکتی می‌شود.

مورد دیگر شیوع مسمومیت با متیل مرکوری در اوایل سال ۱۹۷۰ در عراق اتفاق افتاد. زمانی که دانه‌های غلات آلوه به متیل مرکوری برای پختن نان استفاده شدند که این امر به مسمومیت هزاران نفر و مرگ ۴۵۹ نفر منجر شد.

عالیم پاتولوژی این شیوع با مشاهدات پیشین در جریان مسمومیت مینیماتا کاملاً هماهنگی داشت. به علاوه، مشخص گردید که تماس پیش از تولد با متیل مرکوری از مهاجرت سلول‌های نورونی ممانعت به عمل می‌آورد.

عارض طولانی مدت داشته باشد. این یافته‌ها بر روش‌های پیشگیری جهت جلوگیری از بروز بیماری‌های تخریبی اعصاب در سنین بالا تأکید می‌کند. جیوه موجب اختلال در سیستم آندوکرین حیوانی و انسانی می‌شود و می‌تواند غدد تیروئید آدرنال و سیستم تولیدمثلی را همانند سلول‌های درون‌ریز پانکراس تحت تأثیر قرار دهد.

□ جذب، توزیع و دفع متیل مرکوری

میزان جذب متیل مرکوری از یک گونه حیوانی به گونه دیگر تفاوت چندانی ندارد. متیل مرکوری تقریباً بهطور کامل از سیستم گوارشی انسان‌ها و حیوانات آزمایشگاهی جذب می‌شود و در اندام‌های مختلف مثل خون، کلیه و مغز تجمع پیدا می‌کند. نسبت غلظت مغزی به خونی در انسان تقریباً ۶ است. بیشتر از ۹۰ درصد متیل مرکوری خون در گلbul‌های قرمز، جایی که متیل مرکوری با سیستم هموگلوبین اتصال برقرار می‌کند، وجود دارد. درصدی از متیل مرکوری که با گلbul‌های قرمز خون پیوند می‌باید، در گونه‌های مختلف فرق می‌کند. نسبت گلbul‌های قرمز پلاسما در انسان تقریباً ۲۰، در میمون و موش سوری ۱۰ و در موش صحرایی ۳۰ است. اتصال متیل مرکوری به سلول‌های خونی، انتشار و ورودش به مغز را به تأخیر می‌اندازد.

بنابراین، موش صحرایی بالاترین نسبت غلظت مغزی به خونی را دارد، در حالی که موجودات ابتدایی پایین‌ترین نسبت را دارند. این تفاوت‌های مشخص در برداشت مغزی را باید زمانی که دوز تماس آزمایش‌های حیوانی تعیین می‌شود، مد نظر قرار گیرد.

پیش از تولد داشته باشد، با توجه به مطالعات صورت گرفته روی جوامع مصرف‌کننده ماهی تأیید شده است. اثرات نورولوژیک کودکان به دنبال تماس پیش از تولد به وسیله مطالعات صورت گرفته در کانادا گزارش شده است. سطح جیوه موى مادران در این گزارش ارتباط مستقیمی با فعالیت پایه عضلات در پستان دارد.

بیشتر داده‌های مطالعات اخیر Cohort اسپانیا و کانادا نشان می‌دهد که سطح جیوه موى کودکان با به تأخیر افتادن رشد یادگیری کودکان وابسته است.

غلظت یک میکروگرم بر گرم (μg/g) جیوه در مو با کاهش قدرت یادگیری، حافظه و توانایی‌های گفتاری ارتباط مستقیم دارد.

Grandy و همکاران رابطه میان تماس با جیوه از غذاهای دریایی در خلال حاملگی و اختلالات رشد در قسمت تکلم، حافظه و تمرکز همراه با کاهش عملکرد مغز را گزارش کردند.

مطالعات بعدی نشان داده که این تغییرات احتمالاً پایدار هستند. در حالی که در مطالعات دیگر هیچ ارتباطی بین تماس متیل مرکوری رژیم غذایی و تغییرات نورولوژیک مشاهده نشده است. نتایج متفاوت چنین مطالعاتی ممکن است به سایر ترکیبات موجود در رژیم غذایی، تفاوت‌های نژادی، نوع آزمون‌های صورت گرفته و سن کودکان بستگی داشته باشد. حد آستانه‌های که بهطور کشنده چنین را تحت تأثیر قرار دهد، بهطور دقیق تعیین نشده است. مطالعات آزمایشگاهی حیوانی که با داده‌های انسانی هماهنگی داشته نشان داده که تماس بیشتر با متیل مرکوری، می‌تواند

(۷۰ روز در انسان‌ها، ۱۶ روز در موش صحرایی ۸ روز در موش سوری و ۱۰۰۰ روز در ماهی و آبزیان).

متیل مرکوری تحت عمل دمتیلاسیون توسط متالوتیونین‌ها که خانواده پروتئین‌های غنی از سیستئین با تمایل بالا برای اتصال به مرکوری هستند، در اندام‌ها تجمع پیدا می‌کند. متالوتیونین‌ها در اندام‌های مختلف از جمله مغز حضور دارند.

■ مکانیسم سمیت سلولی متیل مرکوری

سمیت سلولی متیل مرکوری به سه مکانیسم

عمده نسبت داده می‌شود:

- اختلال در میزان کلسیم داخل سلولی
- القای استرس اکسیداتیو با تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد اکسیژن و کاهش قابلیت دفاعی در مقابل اکسیدها
- تداخل با گروه‌های سولفیدریل و تشکیل کمپلکس با ترکیبات حاوی تیول که پروتئین‌ها و پیتیدهای حاوی سیستئین و متیونین را هدف قرار می‌دهد. مواجه با متیل مرکوری موجب افزایش کلسیم داخل سلولی انواع مختلف سلول‌ها را نشان می‌دهد.
- در سلول‌های گرانولی مغز، تغییرات ابتدا با جابه‌جایی کلسیم از ذخایر داخل سلولی شکل می‌گیرد (فاز اول) و با وارد شدن کلسیم از کانال‌های غشاء‌ی دنبال می‌شود (فاز دوم). بر این اساس، شلات‌کننده‌های کلسیم و مسددهای کلسیم می‌توانند آسیب‌های ناشی از متیل مرکوری را بهبود بخشنند. سایر اثرات ایجاد شده به دنبال فعالیت ثانوی‌های مانند افزایش سطح اینوزیتول

متیل مرکوری از طریق سد خونی - مغزی با مکانیسمی که هنوز کاملاً مشخص نشده به تمام نواحی مغز وارد می‌گردد. ممکن است سیستم‌های حامل که شامل آمینواسیدهای خنثی هستند، جهت انتقال کمپلکس متیل مرکوری و سیستئین به کار گرفته شوند. مطالعات به عمل آمده با سانتریفوژهای افتراقی نشان داده که متیل مرکوری توزیع سلولی مشخصی ندارد، از این‌رو در همه قسمت‌های سلولی (هسته‌ای - میتوکندریایی - لیزوژومی و بخش محلول در آب) می‌تواند حضور داشته باشد.

متیل مرکوری می‌تواند از سد جفت نیز عبور کرده و به جنین برسد. به علاوه، در شیر ترشح می‌شود و بنابراین حین شیردهی به نوزاد برسد. به دنبال تماس با متیل مرکوری، ترکیبات جیوه عمدتاً از طریق کلیه‌ها و دستگاه گوارش دفع می‌شوند.

دمتیلاسیون متیل مرکوری که به‌طور عمده در کبد رخ می‌دهد، مرحله مهمی در فرآیند دفع به شمار می‌رود. متیل مرکوری و جیوه معدنی در کبد، توسط گلوتاتیون و ترکیبات مشابه به صورت کونژوگه در آمده و در صفراء ترشح می‌شوند. به هر حال، متیل مرکوری در روده با سیکل روده‌ای - کبدی جذب مجدد می‌شود. میزان دفع متیل مرکوری وابسته به گونه است و به تفاوت‌های وزن و سطح بدن حیوانات مواجه شده با مقادیر یکسان متناسب است.

متیل مرکوری بستگی دارد. در حیوانات آزمایشگاهی و انسان‌ها، میزان دفع متیل مرکوری به‌طور مستقیم با سطح بدن نیمه عمر دفع در گونه‌های مختلف فرق می‌کند

با متیل کوری به طور موفقیت‌آمیزی مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

این حقیقت که دفروکسامین در مقابل آسیب اکسیداتیو ناشی از متیل کوری می‌تواند مؤثر باشد نشان می‌دهد که واکنش‌های آهن - کاتالاز در تشکیل رادیکال‌های آزاد دخالت دارند.

افزایش سطح رادیکال‌های آزاد که به وسیله متیل مرکوری القا می‌شود احتمالاً با تغییرات عملکرد میتوکندریایی مرتبط است. متیل کوری در میتوکندری تجمع پیدا می‌کند و مصرف اکسیژن را کاهش می‌دهد، زنجیره انتقال الکترون را با آسیب به کمپلکس دگرگون و سبب کاهش پتانسیل غشای سلوی می‌شود. تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن در میتوکندری احتمالاً با استرس اکسیداتیو محیطی، بدتر می‌شود.

عواملی که تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن را افزایش می‌دهند، عبارتند از: آلائینده‌های هوا برای مثال ذرات پاتوژن و فلزات موجود در هوا که وابسته به آن‌ها هستند، UV و اشعه‌های یونیزیان و مواد خارجی سمی موجود در رژیم غذایی. این عوامل ممکن است که با افزایش تولید رادیکال‌های هیدروکسیل سلول را نسبت به آسیب‌های وابسته به متیل مرکوری به وسیله حساس کنند. مواد سمی اغلب جایگاه‌های اثر متعددی دارند و عاقبت تماس با متیل کوری از مسیرهای پیچیدهای به وجود می‌آیند. به نظر می‌رسد عمدۀ آسیب سلوی ناشی از متیل مرکوری به میزان آنتی‌اکسیدان‌های خارج سلوی بستگی دارد. بنابراین، ذخیره پیش‌سازهای گلوتاتیون احیا شده در نورون‌ها به وسیله آستروسویت‌ها و غلظت‌های خارج سلوی

- تری‌فسفات و تغییرات فسفریلاسیون پروتئین‌ها ایجاد می‌شود.

آزاد شدن کنترل نشده کلسیم از میتوکندری در جریان استرس اکسیداتیو، شرایطی که از عدم تعادل میان تولید رادیکال‌های آزاد و مقابله آن‌ها با سد دفاعی آنتی‌اکسیدانی سلول ایجاد می‌گردد، نیز گزارش شده است.

میزان رادیکال‌های آزاد اکسیژن بافت مغز و مدل‌های مختلف *in vitro* اعصاب، پس از تماس با متیل مرکوری افزایش می‌یابد. افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن در انواع دیگر سلول هم گزارش شده است.

مواجه با متیل مرکوری افزایش تولید سوپراکسید آزاد، پراکسید هیدروژن و لبید پراکسیداتیون را القا می‌کند. به علاوه، مقادیر افزایش یافته پراکسی‌نیتریت نیز در کورتکس پس سری Rat مواجه شده با متیل مرکوری گزارش گردیده است. اتصال متیل مرکوری با گلوتاتیون احیا شده در نتیجه تمایل بالای آن برای گروه‌های سولفیدریل، قابلیت آنتی‌اکسیدانی آن را کاهش می‌دهد.

بر طبق این یافته‌ها مشخص شده که آنتی‌اکسیدان‌ها (آنزیمی و غیرآنزیمی) در برابر آسیب ناشی از متیل مرکوری از سلول محافظت می‌کنند. ویتامین E و مشق‌های آن (ترولاکس، توکوفرول و توکوتربنول)، مهارکننده‌های آلفا‌لیپویک لبید پراکسیداتیون GSH، سلنیوم و آنزیم کاتالاز بعضی از اثرات مخرب متیل مرکوری را خنثی می‌کنند. به علاوه، نتایج تماس با متیل مرکوری می‌تواند توسط بعضی مواد سمی بدتر شود.

رزین‌های تیولی جهت درمان بیماران مسموم

انواع مختلف سلول‌های عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد مشخص شده است.

■ الای مرگ سلولی به وسیله متیل مرکوری

مواجه با مواد سمی می‌تواند منجر به آسیب نسبی اعمال و یا مرگ سلولی شود. این مسئله به نوع آسیب، نوع سلول و مکانیسم‌های دفاعی سلول بستگی دارد. میزان تماس ممکن است مهم باشد آسیب سلول به وسیله آپوپتوز (که فرآیندهای فعال بوده و به انرژی ATP احتیاج دارد) و یا به وسیله مرگ غیرفعال سلولی (نکروز) اتفاق می‌افتد.

مرگ از طریق آپوپتوز با تغییرات بیوشیمیایی و مورفولوژیک از قبیل کوچک شدن سلول، تجمع کروماتین‌ها و فرآیندهای تجزیه‌های داخل سلولی رخ می‌دهند. در حالی که در نکروز، تورم اندامک‌ها و سلول‌ها و متعاقب آن التهاب و ترکیدن سلول اتفاق می‌افتد.

برخلاف سلول‌های مخچه موش صحرایی سلول‌ها در مناطق دیگر مغز (کورتکس در موش سوری) در مواجه با متیل مرکوری دچار آپوپتوز شدند. مرگ سلولی، ممکن است شامل از بین رفتن سلول‌های محافظه عصبی (آستروسیت‌ها) باشد که در مغز میمون‌هایی که تماس مزمن با مقادیر کم متیل مرکوری داشته‌اند، گزارش شده است. همچنین آپوپتوز در سلول‌های آندوکرین گلیال و نورونی مواجه شده با متیل مرکوری در *in vitro*، نورون‌های مخچه جوندگان، سلول‌های هیبوکمپ موش سوری، سلول‌های گلیال انسانی و سلول‌های نوروبلاستومای موش سوری گزارش شده است. در سلول‌های بنیادین نورونی، متیل

GSH برای حفاظت سلول‌ها در مقابل اثرات سمیت عصبی متیل مرکوری حیاتی است. مشخص شده متیل مرکوری در برداشت سیستئین (پیش‌سازی کلیدی در سنتز GSH) دخالت می‌کند.

تخلیه GSH در سلول‌های نورونی آسیب‌پذیری سلول نسبت به متیل مرکوری را افزایش می‌دهد. علاوه بر نقش آنتی اکسیدانی GSH، کونژوگه شدن آن با متیل مرکوری برای دفع متیل مرکوری در انواع سلول‌های عصبی حیاتی است. به نظر می‌رسد در کشت‌های اولیه آستروسیت جدا شده از مغز تکامل نیافته موش صحرایی خروج اختصاصی کونژوگه GSH - متیل مرکوری به وسیله سیستم انتقالی اسید آلی حساس به پروبنسید و ال - آمینواسید خنثی، انجام می‌گیرد.

اتصال جیوه با گروه‌های SH پیتیدی، با تغییر در ساختار پروتئین‌ها و غیرفعال ساختن آنزیم‌ها، عوارض حاد مختلفی داشته باشد. اتصال متیل مرکوری به توبولین و اختلالات میکروتوبولی متعاقب، مکانیسم احتمالی برای تغییرات سایتواسکلتال پیش‌بینی شده است. متیل مرکوری می‌تواند سبب مهار پمپ سدیم - پتانسیم و سنتز پروتئین گردد. به علاوه، متیل مرکوری تمایل زیادی به سلنیوم که نقش خاصی در مغز دارد (برای محافظت در مقابل آسیب اکسیدانتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن دارد)، ایفا می‌کند. شواهد اخیر در مطالعات *in vitro* نشان می‌دهند که کاهش فعالیت سلنیوم در سلول‌های مواجه شده با متیل مرکوری، به فعالیت پراکسیدازی گلوتامین وابسته می‌باشد. این مسئله که متیل مرکوری

اعضای خانواده پیش ساز آپوپتوتیک تعامل می کند انجام می گردد. جابه جایی کاتپسین B به هسته پر تئولیز وسیع، شکافت مستقیم و فعال سازی کاسپاز منجر می شود.

نتیجه ■

پاسخ نورو توکسیک به متیل مرکوری وابسته به نوع سلول است و سلول های بنیادین نورونی به عملکرد سمی آن بیشتر حساسیت نشان می دهند. شواهدی که متیل مرکوری می تواند مسیرهای مختلف مرگ سلولی را شروع کند، نیز وجود دارند. با در نظر گرفتن پیچیدگی سیستم عصبی و وجود مکانیسم های خارج سلولی گسترده که ممکن است با محرك های نورو توکسیک تحت تأثیر قرار بگیرند، باید الگوهای سلولی مختلف برای مطالعات *in vitro*، جهت شناخت تأثیرات نورو توکسیک و مکانیسم های ملکولی مربوط به آنها مورد استفاده قرار گیرد.

مرکوری آپوپتوز را از مسیر کلاسیک میتوکندری القا می کند. در سیتوزول، سیتوکروم C با فاکتور ۱ آپوپتوتیک فعال کننده پروتئاز^۱ و اکشن می دهد که این مسأله به فعال سازی پروکاسپاز^۲ منجر می شود که متعاقب آن، این آنزیم شکسته و پروکاسپاز^۳ فعال خواهد شد.

به علاوه، پروتئازهای تنظیم کننده کلسیم^۴ در سلول های بنیادین نورونی مواجه شده با متیل مرکوری فعال می شوند که وابسته به افزایش Calpain کلسیم خارج سلولی است. فعال سازی در سلول های مخ که در تماس با متیل مرکوری قرار گرفته اند، تشخیص داده شده که توسط آنتی اکسیدان ها مهار می گردد.

همچنین جابه جایی فاکتور القای آپوپتوز^۵ از فضای داخل غشایی میتوکندری به هسته پس از تماس با متیل مرکوری اتفاق می افتد که به تجمع کروماتین و شکسته شدن میزان زیادی از DNA به قطعاتی با وزن ملکولی بالا منجر می شود که این حالت از شاخص های آپوپتوز است.

لیزوژوم ها به استرس اکسیداتیو بسیار حساس هستند و ممکن است از طریق فرآیندهای خارج لیزوژومی، اکسیداتیو کاتالیز گردیده توسط آهن به آپوپتوز منجر شوند. وجود پروتئازهای لیزوژومی به عنوان عوامل اجرایی در مرگ سلولی القا شده به وسیله متیل مرکوری در آستروسیت ها و هیپو کامپ همانند سلول های هیپوفیزی نقش حیاتی ایفا می کند. یکی از مکانیسم هایی که به وسیله آنها آنزیم های لیزوژومی ممکن است مستقیماً در مرگ سلولی شرکت کنند که از طریق نفوذ آنزیم به سیتوپلاسم، جایی که کاتپسین با

زیرنویس ها

1. Apoptotic protease-activating factor-1 (Apaf-1)
2. Calpains
3. apoptosis inducing factor (AIF)

منبع

Ceccatelli S. Dare E. Moors M. Methyl mercury-induced neurotoxicity and apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*, www.elsevier.com/locate/chembioint, 2010