Archive of SID

# مطالعه توزیع داخل سلولی ایندیوم در هپاتوسیتهای موش صحرایی

دکتر سیدمحمد علی غفاری* ، دکتر سید علی اصغر مشتاقی**

**چکیده:**

ایندیوم یکی از عناصر توکسیک گروه سه جدول تناوبی است که در علوم پزشکی برای این فلز و اشکال رادیوایزوتوپ آن ( $^{111}In$ و $^{113}In$ ) مصارف زیادی همانند ردیابی سلامت کارگرانی که در صنایع اتمی کار می کنند درمان و تشخیص محل تومورها و عفونت ها و همچنین تشخیص بیان ژن ها در مهندسی ژنتیک ذکر شده است. بخاطر اهمیت کاربردی این فلز و همچنین سمیت آن در این مطالعه توزیع درون سلولی ایندیوم در بخش های مختلف سلول های کبدی بررسی گردید.

در این مطالعه از موش های صحرایی نر بالغ از نژاد Wistar با وزن متوسط ۲۰۰-۱۵۰ گرم که در گروه های پنج تایی دسته بندی شده بودند استفاده شد، پس از تعیین $LD_{50}$ ، روزانه به مدت ۶۰ روز به هر موش مورد آزمایش ۰/۳۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان، یون ایندیوم در فرم کلرید ایندیوم به صورت داخل صفاقی تزریق گردید (در این مدت به گروه شاهد سرم فیزیولوژی تزریق شد). پس از پایان مدت تزریق غلظت ایندیوم در نمونه های سرم و بخش هموژن کبد، کلیه، و مغز حیوانات و همچنین فراکشن های مختلف درون سلولی هپاتوسیت ها توسط دستگاه جذب اتمی بدون شعله اندازه گیری گردید.

با استفاده از این مطالعه $LD_{50}$ یون ایندیوم حدود ٤/۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان به دست آمد و مشخص گردید که طی تزریق مزمن این عنصر در فرم کلرید ایندیوم عمدتاً تجمع بافتی آن در بافتهای مورد نظر به صورت کلیه > کبد > مغز می باشد. مطالعه غلظت درون سلولی این یون در فراکشن های هپاتوسیت ها نشان داد که اساساً ایندیوم پس از ورود به سلولهای کبدی در هسته و میتوکندری متمرکز می گردد و توزیع درون سلولی آن به صورت میتوکندری > هسته > Lysosome < Postlysosome است.

با توجه به نتایج بدست آمده معلوم می گردد که طی تزریق مزمن ایندیوم، این عنصر قادر است در بافت های مهمی چون کبد و کلیه تجمع یافته و توزیع درون سلولی آن در سلولهای کبدی نیز اساساً در دو اندامک میتوکندری و هسته صورت می گیرد.

**کلید واژه ها :** ایندیوم / جذب اتمی / موش / هپاتوسیت ها

**مقدمه :**

ایندیوم از عناصر سمی موجود در طبیعت بوده که مصارف صنعتی و پزشکی متعددی دارد. از مهمترین مصارف صنعتی این فلز به کارگیری آن در صنایع نیمه هادی است بطوریکه نسبت به نیمه هادی هایی که از سیلیکون تشکیل شده اند، سرعت انتقال الکترونی سریعتری دارا می باشند. بنابراین انتظار می رود جهت اختراعات الکترونیکی آینده کاربردهای وسیعتری پیدا نماید (۱).

ایندیوم به پرتوهای نوترونی حساس می باشد به

* استادیار گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

** استاد گروه بیوشیمی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

www.SID.ir

Archive of SID

همین علت ازآن جهت ردیابی (monitoring) سلامت کارگرانی که در صنایع اتمی کار می نمایند، استفاده می شود. در طبیعت رادیوایزوتوپ های مختلف ایندیوم شامل ایندیوم-۱۱۳(بانیمه عمر۱/۷ساعت)، ایندیوم-۱۱۱ (با نیمه عمر ۲/۸ روز)، ایندیوم-۱۱۴ (با نیمه عمر ۵۰ روز) و ایندیوم-۱۱۵ (با نیمه عمر $۱۰^{۵}$ ×۶ سال) یافت شده است، که از بین آنها ایندیوم-۱۱۱ و ایندیوم-۱۱۳ کاربرد وسیعی در پزشکی بالینی دارا می باشند (۲). از دیگر کاربردهای ایندیوم و رادیوایزوتوپ های ۱۱۱ و ۱۱۳ آن، درمان انواع تومورهاست (۵-۳). مکانیسم دقیق اثرات آنتی توموری ایندیوم ناشناخته است اما تصور بر آن بوده که این عنصر قادرست از طریق تداخل با عمل آهن مکانیسم های تکثیر سلولی را مختل نماید. اگرچه آهن برای عملکردهای مختلف سلولی مورد نیاز است اما یک نقش مهم در فعالیت آنزیم ریبونوکلئوتید ردکتاز دارا می باشد، که اهمیت بسزایی در سنتز DNA و تقسیم سلول بعهده دارد(۶). از کمپلکس ایندیوم-۱۱۱ با bleomycin جهت درمان انواع تومورها استفاده شده است و مطالعات مربوطه مشخص نمود که کمپلکس فوق قادرست بصورت رادیو- شیمی درمانی در بافت های سرطانی تاثیر بسزایی داشته باشد (۵). علاوه بر نقش آنتی توموری ایندیوم، از رادیوایزوتوپ های آن جهت تشخیص (imaging) محل تومورها و عفونتها نیز استفاده می شود. رادیوایزوتوپهای ۱۱۱ و ۱۱۳ ایندیوم تولید اشعه گاما می نمایند، به همین علت در gamma scintigraphy و در نتیجه تشخیص حائز اهمیت می باشند (۴،۷). بر اساس مطالعات انجام گرفته مشخص شده که در اکثر بیماریهای انسان خصوصاً نئوپلاسم ها، بیان رسپتور پپتیدهای ناظم (سوماتواستاتین، ماده P و کوله سیتوکینین) شدیداً افزایش می یابد، بنابراین از طریق نشاندار کردن پپتیدهای ناظم همانند سوماتواستاتین توسط رادیوایزوتوپ های ایندیوم می توان به تشخیص و یا درمان اختصاصی تومورها اقدام نمود (۸).

به کارگیری ایندیوم-۱۱۱ جهت تشخیص محل عفونتها نیز حائز اهمیت است، بطوریکه برخی مطالعات نشان داده است که IgM در محلهای عفونت متمرکز می شوند، بنابراین فرم نشاندار این آنتی بادی با $^{111}In$ کاربردوسیعی در تشخیص محل عفونت خواهد داشت(۹). مطالعات مختلف در رابطه با نشاندار کردن پروتئین ها با عناصر رادیواکتیو نشان داده است که پایداری ایندیوم-۱۱۱ در بدن و همچنین تجمع بافتی آن به مراتب بیشتر از دیگر رادیوایزوتوپهای عناصر از جمله $^{125}I$ است، به همین علت مصرف ایندیوم رادیواکتیو جهت تشخیص در سالهای اخیر کاربرد بیشتری پیدا نموده است (۱۰). بعلاوه در گروه دیگری از مطالعات مستقیماً گلبولهای سفید خون با ایندیوم-۱۱۱ نشاندار شد. تعداد این سلولها در هنگام عفونت افزایش می یابند که با تجمع در محل عفونت موقعیت عفونت قابل ردیابی خواهد شد (۱۱)، از این تکنیک جهت تشخیص و ردیابی استئومیلیت در بیماران دیابتی مبتلا به زخمهای پا (diabetic foot ulcers) که مصرف داروهای آنتی بیوتیکی می نمایند، استفاده میشود (۱۲).

با توجه به موارد کاربردی ذکر شده برای ایندیوم و همچنین افزایش به کارگیری آن در صنایع مختلف، احتمال مسمومیت با این فلز قابل پیش بینی می باشد. بر این اساس در تحقیق حاضر بصورت In Vivo توزیع داخل سلولی ایندیوم در هپاتوسیت های موش صحرایی مورد مطالعه قرار گرفت.

## روش کار:

برای انجام این تحقیق از ۵۰ موش صحرایی (Rat)، نژاد Wistar استفاده گردید. موشها ،از جنس نر بالغ و با وزنی حدود ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم بودند، که در گروه های پنج تایی دسته بندی و علامت گذاری گردیدند و در خوردن غذا و نوشیدن آب آزاد بودند (غذای آنها از طریق کارخانجات فرآورده های غذایی به فرم مخصوص تهیه گردید). در این تحقیق ایندیوم بصورت محلول کلرید ایندیوم مورد استفاده قرار گرفت، که پس از تعیین $LD_{50}$ (۲،۱۳) به مقدار ۰/۳۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن و در حجم ۰/۲ میلی لیتر، بصورت داخل صفاقی و روزانه به مدت ۶۰ روز (تحت مزمن) به حیوانات مورد آزمایش تزریق شد، همزمان در این مدت به موشهای گروه شاهد سرم فیزیولوژی ۰/۹ درصد در حجم ۰/۲ میلی لیتر به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. پس از اتمام دوره تزریق، موشهای صحرایی (هردو گروه) از لانه حیوانات به آزمایشگاه منتقل شده و پس از بیهوش نمودن توسط اتر، بر روی تخته مخصوص جراحی ثابت گردیدند. سپس توسط سرنگ ۱۰ میلی لیتری ،

www.SID.ir

Archive of SID

حدود ۴ تا ۵ میلی لیتر خون از قلب حیوان بدست آمد، که بلافاصله و به آرامی در لوله های آزمایش بر چسب داری که قبلاً نشانه گذاری شده بودند، تخلیه گردیدند و پس از لخته شدن، سرم آن توسط سانتریفوژ (مدل Kubota KN-70 5000 rpm) در دور ۲۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه جدا شده و جهت اندازه گیری غلظت ایندیوم تا زمان آزمایش در دمای ۴ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. در مرحله بعد شکم موشهای صحرایی شاهد و مورد آزمایش باز گشته، کبد، کلیه ها و مغز آنها جدا گردیدند و پس از شستشو با محلول سرم فیزیولوژی سرد (۴ درجه سانتی گراد) در کاغذ آلومینیمی پیچیده و بعد از علامت گذاری جهت انجام آزمایشات مربوطه در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردیدند.

**روش تعیین $LD_{50}$ برای یون ایندیوم:** ترکیبات شیمیایی یون ایندیوم برای حیوانات آزمایشگاهی سمی می باشند، بنابراین اگر مقادیر زیادی یون ایندیوم وارد بدن حیوان شود، منجر به مرگ خواهد شد. به همین علت جهت بدست آوردن بهترین دوز تزریقی در این تحقیق، $LD_{50}$ تعیین گردید (۲،۱۳). برای تعیین $LD_{50}$، ۶ گروه موش صحرایی(هر گروه شامل ۵ حیوان بود) انتخاب شد. گروه اول (بعنوان شاهد) تحت تزریق سرم فیزیولوژی ۰/۹ درصد و ۵ گروه دیگر تحت تاثیر غلظتهای متفاوتی از یون ایندیوم (۲/۵-۶/۵ mg/Kg) در فرم کلرید ایندیوم، بصورت داخل صفاقی و به مدت ۱۰ روز (روزانه) قرار گرفتند. پس از پایان دوره مربوطه درصد مرگ و میر در هر گروه تعیین گردید و از طریق تبدیل نمودن به probit ، $LD_{50}$ بدست آمد.

**روش مطالعه توزیع بافتی ایندیوم:** در این مرحله غلظت ایندیوم، سرم و سه بافت کبد، کلیه و مغز موشهای صحرایی، بررسی گردید. بطوریکه ابتدا اعضای مورد نظر از فریزر (۲۰- درجه سانتی گراد) خارج گشته و در دمای آزمایشگاه مدتی قرار داده شدند تا از حالت یخ زدگی خارج گردند، در این حالت یک گرم از هر نمونه جدا گشته و پس از ریز نمودن، با ۹ میلی لیتر محلول ساکاروز ۰/۲۵ مولار مخلوط گردید. مخلوط حاصل توسط homogenizer به مدت ۲ دقیقه در دور ۱۰۰۰-۶۰۰ rpm هموژنیز شد و سپس توسط mesh صاف گردید (۱۴،۱۵). به بافت هموژن صاف شده ، محلول ۱۰ درصد ترایتون X-۱۰۰ (با نسبت ۱ به ۵) افزوده شد و به شدت مخلوط گردید. سپس مخلوط حاصل در دور ۲۰۰۰ rpm به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ گشته و غلظت ایندیوم در بخش رویی هر نمونه توسط دستگاه جذب اتمی بدون شعله مورد سنجش قرار گرفت (۱۶،۱۷).

**روش مطالعه توزیع داخل سلولی ایندیوم در هپاتوسیت ها:** برای این مطالعه مطابق روش قبل کبد موشهای صحرایی شاهد و مورد آزمایش به فرم هموژن در آمدند، سپس ۱۰میلی لیتر نمونه هموژن بتدریج روی ۱۰ میلی لیتر ساکاروز ۰/۳۴ مولار افزوده شد. مخلوط حاصل به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۲۰۰۰ rpm سانتریفوژ گردید. تمام محلول رویی جدا شده و بخش رسوب یافته در ۵ میلی لیتر ساکاروز ۰/۲۵ مولار مجدداً هموژن شد. محلول هموژن یافته مجدداً بر روی ۵ میلی لیتر ساکاروز ۰/۳۴ مولار افزوده شد و در دور ۲۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه عمل سانتریفوژ تکرار گردید و همانند مرحله قبل بخش رویی جدا و بخش رسوب یافته در ساکاروز ۰/۲۵ مولار به صورت هموژن در آمد، این بخش هموژن شده محتوی فراکشن هسته است. محلولهای رویی بدست آمده از دو مرحله قبل به مدت ۱۵ دقیقه در دور ۱۰۰۰۰ rpm سانتریفوژ گردیدند، که محلول رویی حاصل از این سانتریفوژ جدا شده و رسوب حاصل نیز در ۵ میلی لیتر ساکاروز ۰/۲۵ مولار به فرم هموژن در آمد. محلول هموژن حاصل محتوی فراکشن میتوکندریایی می باشد. در آخرین مرحله، محلول رویی مرحله قبل به مدت یک ساعت در دور ۲۵۰۰۰ rpm (۶۰۰۰۰ × g) سانتریفوژ شد، که محلول رویی حاصل بعنوان فراکشن post-lysosome جدا گردید و رسوب حاصل پس از هموژن شدن (همانند مراحل قبل) بعنوان فراکشن لیزوزومی درنظر گرفته شد(۱۵-۱۴). فراکشنهای بدست آمده (هسته، میتوکندری، لیزوزوم و post-lysosome) با محلول ۱۰ درصد ترایتون X-۱۰۰ (با نسبت ۱ به ۵) کاملاً مخلوط گشته و پس از سانتریفوژ در دور پائین (به مدت چند دقیقه) غلظت ایندیوم در بخش رویی بدست آمده از هر نمونه توسط دستگاه جذب اتمی بدون شعله اندازه گیری شدند (۱۶،۱۷).

**نتایج :**

نتایج حاصل از بررسی اثر غلظتهای مختلف ایندیوم

www.SID.ir

Archive of SID

(۲/۵-۶/۵ mg/Kg) نشان داد که دوز کشنده نیمی از موشهای تحت تزریق ($LD_{50}$) حدود ۴/۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان می باشد (جدول ۱).

**جدول ۱: تعیین $LD_{50}$ برای یون ایندیوم**

| گروه | غلظت یون ایندیوم(mg/Kg) | لگاریتم غلظت ایندیوم | تعداد مرگ و میر | درصد مرگ و میر | Probit |
|---|---|---|---|---|---|
| ۱ | ۲/۵ | ۰/۴ | ۰ | ۰ | ۰ |
| ۲ | ۳/۵ | ۰/۵ | ۲ | ۴۰ | ۴/۷۵ |
| ۳ | ۴/۵ | ۰/۶ | ۳ | ۶۰ | ۵/۲۵ |
| ۴ | ۵/۵ | ۰/۷ | ۴ | ۸۰ | ۵/۸۴ |
| ۵ | ۶/۵ | ۰/۸ | ۵ | ۱۰۰ | ۷/۳۴ |

تمام حیوانات شاهد در طول مدت تزریق سرم فیزیولوژیک (۰/۹٪) زنده باقی ماندند ( n =۵ ).

بنابراین دوز غیر کشنده سمی حدود ۲/۱ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن خواهد بود که بر این اساس ۰/۳۵ میلی گرم یون ایندیوم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۶۰ روز (روزانه)به موشهای مورد آزمایش تزریق شد.

نتایج حاصل از تنظیم دستگاه جذب اتمی بدون شعله توسط محلولهای استاندارد ایندیوم (۱۰۰ µg /L-۲۵) نشان داد که اپتیمم شدت جریان مورد استفاده برای لامپ hollow-cathode ایندیوم ۷ میلی آمپر، ضخامت شکاف(slit width) ۰/۷ نانومتر و طول موج مناسب ۳۰۳/۹ نانومتر می باشد. طبق این اندازه گیری ها بهترین شرایط اتمیزه کردن ایندیوم نیز بدست آمد (جدول ۲).

**جدول ۲: شرایط اتمیزه کردن ایندیوم توسط دستگاه جذب اتمی بدون شعله**

| مرحله | زمان (ثانیه) | حرارت (درجه سانتیگراد) |
|---|---|---|
| Drying stage | ۱۵ | ۹۰ |
| | ۱۵ | ۳۰۰ |
| Ashing stage | ۳۰ | ۸۰۰ |
| Atomization stage | ۵ | ۱۶۰۰ |
| پاکسازی لوله گرافیتی | ۳ | ۱۷۰۰ |

اندازه گیری غلظت ایندیوم در سه بافت کبد، کلیه و مغز موشهای صحرایی نشان داد که طی تزریق ایندیوم بصورت مزمن، مقدار ایندیوم در این بافت ها به ترتیب برابر با ۷/۷، ۹/۱ و ۱/۲ میکروگرم به ازای هر گرم بافت مورد نظر می باشد (جدول ۳).

**جدول ۳: مقادیر سرمی و بافتی ایندیوم در موشهای صحرایی تحت تزریق مزمن با ایندیوم**

| بافت | مقدار ایندیوم |
|---|---|
| سرم | ۵۴۰ ± ۴۸ (µg/L) |
| کلیه | ۹/۱ ± ۲/۶ (µg/gr) |
| کبد | ۷/۷ ± ۱/۸ (µg/gr) |
| مغز | ۱/۲ ± ۰/۷ (µg/gr) |

نتایج حاصل از تعیین غلظت ایندیوم در اجزاء مختلف سلولهای کبدی مشخص نمود که پس از تزریق مزمن ایندیوم غلظت این عنصر در هسته، میتوکندری، لیزوزوم و فراکشن post-lysosome به ترتیب معادل با ۳/۸، ۴/۷، ۰/۹ و ۱/۷ میکروگرم به ازای هر گرم بافت کبد می باشد (جدول ۴).

**جدول ۴: مقادیر داخل سلولی ایندیوم در هپاتوسیت های موشهای صحرایی تحت تزریق مزمن ایندیوم**

| اجزاء سلولی | مقدار ایندیوم (µg/gr liver) |
|---|---|
| هسته | ۳/۸ ± ۱/۴ |
| میتوکندری | ۴/۷ ± ۱/۶ |
| لیزوزوم | ۰/۹ ± ۰/۳ |
| Post-lysosome | ۱/۷ ± ۰/۵ |

## بحث:

ایندیوم از عناصر سمی گروه سه جدول تناوبی است که تنها فرم اکسیداسیون ۳+ آن در سیستم های آبی پایدار می باشد. متابولیسم این فلز نیز همانند دیگر نمکهای معدنی فلزات، شامل جذب، توزیع، ذخیره و دفع است، که بین آنها در اندامهای مختلف یک موجود ارتباطاتی وجود دارد (۳). معمولیترین راههای در معرض قرارگیری با ایندیوم و در نتیجه مسمومیت با آن استنشاق و جذب گوارشی است. بر اساس مطالب بیان شده در مقدمه مشخص می گردد که افزایش توجه و در نتیجه مصرف ایندیوم در عصر کنونی احتمال مسمومیت با این فلز را قابل پیش بینی می نماید.

این مطالعه غلظت ایندیوم در کبد، کلیه، مغز و اجزاء درون سلولی هپاتوسیت ها را پس از مسمومیت

www.SID.ir

Archive of SID

مزمن با این فلز مورد بررسی قرار می دهد. با استفاده از تعیین $LD_{50}$ ، دوز مسمومیت زای غیر کشنده ایندیوم برای حیوانات مورد آزمایش بدست آمد. طبق نتایج بدست آمده $LD_{50}$ حدود ۴/۲ میلی گرم ایندیوم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن مشخص گردید. که تقریباً مشابه گزارشات قبلی بوده، بطوریکه محدوده $LD_{50}$ برای کلرید ایندیوم در موش صحرایی۰/۳۳ تا ۳/۶ میلی گرم ایندیوم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گزارش شده است (۲).

اندازه گیری غلظت ایندیوم پس از پایان دوره تزریق (۶۰ روز) توسط دستگاه جذب اتمی بدون شعله در سرم و بافتهای کبد، کلیه و مغز موشهای صحرایی تحت تزریق مزمن با این عنصر نشان داد که مقدار سرمی این عنصر در حیوانات مورد آزمایش (µg/L) ۴۸ ± ۵۴۰ می باشد، بعلاوه در بین سه بافت کبد، کلیه و مغز بیشترین غلظت بافتی آن مربوط به کلیه ها (µg/gr ۲/۶ ± ۹/۱) و کمترین غلظت برای مغز (µg/gr ۰/۷ ± ۱/۲) بدست آمد. مقدار ایندیوم بافت کبد (µg/gr) ۱/۸ ± ۷/۷ تعیین شد که اندازه گیری مقادیر ایندیوم در بخشهای مختلف درون سلولی این بافت مشخص نمود که توزیع این عنصر در هپاتوسیت اساساً در میتوکندری (µg/gr ۱/۶ ± ۴/۷) و هسته (µg/gr ۱/۴ ± ۳/۸) می باشد. مطالعات انجام شده در مورد چگونگی توزیع و تجمع ایندیوم در بافت های سالم و توموری نشان می دهد که این عنصر از طریق اتصال به موکوپلی ساکاریدهای اسیدی و یا زنجیره کربوهیدراتهای سولفاته موجود در گلیکوپروتئینهای، بافتهای توموری و یا لیزوزوم های سلولها،در اینگونه بافت ها متراکم می گردد (۲۰-۱۸).

با توجه به تجمع بالای ایندیوم در میتوکندری و هسته هپاتوسیت ها چنین می توان پیشنهاد داد که احتمالاً یکی از آثار مسمومیت درون سلولی با این یون فلزی، تداخل در متابولیسم درون سلولی آهن است بطوریکه موجب اختلال در فعالیت های سلولی نیازمند به آهن خواهد شد. در این رابطه گزارشات دیگران نشان داده است که ایندیوم قادر است فرایندهای سلولی که نیاز به آهن دارند (همانند تولید هموگلوبین) را متوقف سازد (۲۱). دیگر تحقیقات نیز مشخص نموده است، اثر ایندیوم بر بافت های سرطانی از طریق تداخل این عنصر جهت شرکت آهن در مکانیسمهای تکثیر سلولی می باشد (۶). اهمیت وجود آهن در تکثیر سلولی به خوبی شناخته شده است، بطوریکه آهن توسط ترانسفرین و رسپتورهای سلولی به طریق اندوسیتوز وارد سلول می گردد (۲۲). اگرچه آهن برای عملکردهای مختلف سلولی نیاز است، اما اهمیت بسیار زیادی در فعالیت آنزیم ریبونوکلئوتید ردکتاز موجود در هسته سلول دارد. این آنزیم مسئول تبدیل ریبونوکلئوتیدها به دزوکسی ریبونوکلئوتیدهاست که یک واکنش محدود کننده سرعت در سنتز DNA را کاتالیز می نماید (۶). بدین طریق بر اساس تحقیقات دیگران، روی اتصال ایندیوم (۲۳) و دیگر کاتیون ها (۲۴،۲۵) به ترانسفرین و نتایج حاصل از این پروژه، چنین می توان پیشنهاد نمود که احتمالاً طی مسمومیت با ایندیوم رشد سلول مختل می گردد، که این عمل را از طریق تداخل در رسیدن آهن بداخل سلول و در نتیجه کاهش ورود آن بداخل هسته انجام می دهد. البته در این زمینه نیاز به تحقیقات بیشتری می باشد.

**منابع :**


1. Yamauchi H, Takahashi K, Yamamura Y, Fowler BA. Metabolism of subcataneous administered indium arsenide in the hamster. Toxicol Appl Pharmacol 1992; 116: 66-70.
2. Frank P, Castronovo JR, Henry N, Wagner Jr. Comparative toxicity and pharmacodynamics of ionic indium chloride and hydrated indium oxide. J Nucl Med 1973; 14: 677-682.
3. Seligman PA, Schleicher RB, Siriwardana G, Domenico J, Gelfand EW. Effects of agents that inhibit cellular iron incorporation on bladder cancer cell proliferation. Blood 1993; 82: 1608-1617.
4. Zayas F, Charamza O, Alcorta LF. Preparation of ratio pharamaceuticals for human gammagraphy. Rev Cubana Farm 1985; 19: 405-411.
5. Kairemo KJ, Ramsay HA, Paavonen TK, Tagesson M, Ljunggren K, Strand SE. Biokinetic of indium-111-bleomycin complex in head and neck cancer implementation for radiochemotherapy. Cancer Detect Prev 1997; 21: 83-90.
6. Engstrom Y, Erikson S, Thelander L. Ribonucleotide reductase from calf thymus. Purification and properties.


www.SID.ir

Archive of SID

Biochemistry 1979; 18: 2941-2948.
7. Krishnaiah YS, Rao BK, Prasad YV, Satyanaraya S. Gamma scintigraphy: Imaging technique for non-invasive in vivo evaulation of oral dosage forms. Indian Drugs 1998; 35: 387-399.
8. Reubi JC. Regulatory peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. Q J Nucl Med 1997; 41: 63-70.
9. Subramanian R, Vallabhajoshula S, Lipszyc H, Zhao Q, Murray J, Shaban S. Preclinical studies of indium-111-labeled IgM: A human monoclonal antibody for infection imaging. J Nucl Med 1997; 38: 1054-1059.
10. Staud F, Nishikawa M, Morimoto K, Takakura Y, Hashida M. Diposition of radioactivity after injection of liver targeted proteins labeled with $^{111}$In or $^{125}$I: Effect of labeling on distribution and excretion of radioactivity in rats. J Pharm Sci 1999; 88: 577-585.
11. Martin WR. Use of radiolabeled white blood cells in the diagnosis of infectious disease. ASHP. Midyear. Clinical Meeting. 1992; 27: SPG-35.
12. Newman LG, Palestro CJ, Schwartz M, Stagnaro-Green A. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcer: Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium-111-oxyquinoline. JAMA. 1991; 266: 1246-1251.
13. Miller LC, Tainter ML. Estimation of the $LD_{50}$ and its error by means of logarithmic probit graph papper. Proc Soc Exp Biol Med 1944; 57: 261-264.
14. Woods JS, Caver GT, Fowler BA. Altered regulation of hepatic heme metabolism by indium chloride. Toxicol Appl Pharmacol 1979; 49: 455-461.
15. Colovick SP, Kaplan NO. Methods in enzymology .New York: Academic press, 1955; 1: 16-19.
16. Tietz NW. Textbook of clinical chemistry. Philadelphia: W.B. Saunders , 1986: 72-149.
17. Ichida T, Nobuka M. Determination of serum copper with atomic absorption spectrophotometry. Clin Chi Acta 1969; 24: 299-303.
18. Goyer RA. Toxic effects of metals. In: Klaassen CD (ed). Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1996; 691-736.
19. Ando A, Ando I, Hiraki T, Takeshita M, Hisada K. Mechanism of tumor and liver concentration of $^{111}$In and $^{169}$Yb: $^{111}$In and $^{169}$Yb binding substance in tumor tissues and liver. Eur J Nucl Med 1982; 7: 292-303.
20. Saha GB, Boyd CM. Tissue distribution of [$^{67}$Ga] citrate and $^{111}$InCl in mouse with adenocarcinoma. Int J Nucl Med Biol 1983; 10: 223-226.
21. Fowler BA. Indium. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk VB, (eds). Hand book on the toxicology of metals. Vol 2. Amsterdam: Elsevier, 1986: 267-275.
22. Baynes RD, Skikne BS, Cook JD. Circulating transferin receptors and assessment of iron status. J Nutr Biochem 1994; 5: 322-330.
23. Battistuzzi G, Calzolai L, Messori L, Sola M. Metal induced conformational heterogeneity of transferrin: A spectroscopic study of indium (III) and other metal (III) – substituted transferrin. Biochem Biophys Res Commun 1995; 206: 161-170.
24. Aisen PH, Aasa R, Redfield AG. The chromium, manganese and cobalt complexes of transferrin. J Biol Chem 1969; 244: 4628-4633.
25. Li H, Sadler PJ, Sun H. Unexpectedly strong binding of a large metal ion (Bi) to human serum transferrin. J Biol Chem 1996; 271: 9483-9489.

www.SID.ir