Determining the effective dose of cadmium on viability and connexin43 gene expression in RAW264-7 cell line

Vahid Naseh*, Masoud Salehypour, Ameneh Moghadas, Sahar Farzaneh

Department of Biology, Parand Branch, Islamic Azad university, Tehran, Iran.

Abstract

Aim and Background: Toxic metals such as cadmium and the oxidative stress caused by them can develop many Disease such as atherosclerosis. Atherosclerosis is a progressive chronic inflammatory disease that leads to the coronary ischemic with the accumulation of fats at the branching point of the vessels. Dysfunction of many genes, such as connexin, which play a role in lipid homeostasis, can cause atherosclerosis. The present study investigates the effect of cadmium on the expression level of connexin 43 gene in RAW264-7 cell line.

Material and methods: In this study, RAW264-7 cell line was cultured and affected by different doses of cadmium chloride. IC_{50} was determined using MTT test, RNA was extracted and connexin 43 gene expression was evaluated by Real Time PCR method. The results were analyzed using SPSS software with oneway ANOVA statistical method.

Result: Our findings showed that the expression of connexin 43 gene in polluted cells by 6.3 μM cadmium had a significant increase compared with control group, especially in a short time. Also, the IC_{50} results indicate a decrease in cell viability in this concentration.

Conclusion: It seems that cadmium in moderate concentrations and in a short time can exert cytotoxic effects on the scavenger receptors of macrophage cells by increasing the expression of connexin 43 gene in RAW264-7 cell line and lead to the development of atherosclerosis.

Keywords: cadmium, connexin 43, cell line RAW264-7, atherosclerosis, Iau Science.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-27]

Corresponding author:
Department of Biology, Parand Branch, Islamic Azad university, Tehran, Iran.
Email: Vahid55vet@yahoo.com

تعیین دوز موثر کادمیوم بر میزان زیستایی و بیان ژن کانکسین ۴۳ در رده سلولی RAW264-7

وحید ناصح*، مسعود صالحی پور، آمنه مقدس، سحر فرزانه

گروه زیست شناسی، واحد پرند، دانشگاه آزاد اسلامی. تهران. ایران

چکیده

سابقه و هدف: فلزات سمی مانند کادمیوم و استرس اکسیداتیو ناشی از آن‌ها می‌تواند موجب پیشرفت بسیاری از بیماری‌ها همچون آترواسکلروزیس شوند. آترواسکلروزیس یک پدیده‌ی پیش رونده التهابی مزمن است که با تجمع چربی‌ها در محل انشعاب عروق منجر به بروز بیماری‌های ایسکمی دهنده می‌شود. اختلال در عملکرد ژن‌های بسیاری همچون کانکسین‌ها که در هموستاز چربی‌ها نقش دارند می‌تواند موجب بروز آترواسکلروزیس شود. مطالعه حاضر به بررسی اثر کادمیوم بر میزان بیان ژن کانکسین ۴۳ در رده سلولی RAW264-7 می‌پردازد .

مواد و روش‌ها: در این پژوهش رده سلولی RAW264-7 کشت داده و تحت تاثیر دوزهای مختلف کلرید کادمیوم قرار داده شد. IC50 با استفاده از تست MTT تعیین، RNA استخراج و میزان بیان ژن کانکسین ۴۳ به روش Real-time PCR ارزیابی شد. نتایج با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS با روش آماری one way ANOVA آنالیز گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که بیان ژن کانکسین ۴۳ در سلول‌های آلوده شده توسط دوز ۶/۳ میکرومولار کادمیوم در زمان کوتاه نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد. همچنین نتایج IC_{50} بیانگر کاهش زیستایی سلول‌های در این غلظت می‌باشد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد کادمیوم در غلظت‌های متوسط و در زمان کوتاهی می‌تواند با افزایش بیان ژن کانکسین ۴۳ در رده سلولی RAW264-7 اثرات سایتوتوکسیک بر گیرنده‌های Scavenger سلول‌های ماکروفاژی گذاشته و منجر به پیشرفت آتروسکلروزیس شود.

واژگان کلیدی : کادمیوم ، کانکسین ۴۳ ، رده سلولی RAW264-7 ، آتروسکلروزیس، Iau Science.

مقدمه

کادمیوم (Cadmium) فلزی سمی بوده که عمدتا در باطری‌ها، رنگ‌ها و پوشش آبکاری‌ها به عنوان ثبات بخش در مواد پلاستیکی بکار می‌روند. نشان داده شده که پراکسیداسیون لیپیدها نتیجه اولیه قرار گرفتن در معرض کادمیوم است (۱) . کادمیوم می‌تواند سبب کاهش فعالیت برخی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز در روده، کبد وکلیه، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز در خون و گلوتاتیون S ترانسفراز در پلاسما شود (۲). قرار گرفتن در معرض کادمیوم سبب افزایش قابل توجه بیان ژن‌های STAT(Signal transducer and activator of transcription)، IL-6 (Interleukin6)، آنزیم‌های التهابی، MMP-2 (Matrix metalloproteinases) و COX (Cyclooxygenase) می‌شود(۳،۴). تحقیقات نشان داده‌اند که غلظت‌های بالای کادمیوم سبب مرگ سلولی و غلظت‌های کم آن موجب القا تکثیر سلولی می‌شود(۵،۶). کادمیوم دارای نیمه عمر طولانی تا ۳۰ سال است که پس از ورود به بدن دفع نشده و در بافت‌هایی همچون کبد، کلیه، چربی، عضلات، استخوان‌ها و مفاصل رسوب کرده و جایگزین دیگر املاح معدنی مورد نیاز بدن می‌گردد. این فلز به طور معمول از طریق نوشیدن آب و غذای آلوده توسط ریه‌ها و دستگاه گوارش وارد بدن می‌شود. شواهد نشان می‌دهند که کادمیوم می‌تواند با اثر بر چرخه سلولی در فازهای G_0، G_1 و G_2 سبب افزایش یا توقف چرخه سلولی و در عین حال افزایش یا کاهش بیان ژن‌های آپوپتوتیک در غلظت‌های گوناگون شود (۷). کادمیوم در هسته، سبب فشرده شدن کروماتین و کوچک‌تر شدن هسته سلول می‌شود(۸). این فلز متحرک در بدن با تولید رادیکال‌های آزاد موجب اکسیداسیون چربی‌ها و پروتئین‌ها و آغاز آسیب‌های پاتولوژیک مختلف می‌شود.

نویسنده مسئول:
گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند. تهران. ایران
پست الکترونیکی: Vahid55vet@yahoo.com:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۷/۱۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۲۰

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-27]

آترواسکلروزیس (Atherosclerosis) عامل اصلی بیماری-های قلبی عروقی و علت ۳۸ درصد مرگ‌ها در ایران و حدود ۵۰ درصد تمام مرگ‌ومیر در جهان می‌باشد. افراد دارای رژیم‌های غذای پرچرب، قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی، مصرف دخانیات و ... می‌توانند از عوامل آترواسکلروزیس باشند(۹). مطالعات نشان داده‌اند که اکسیداسیون چربی‌ها مانند LDL (Low-density lipoprotein) یک مرحله کلیدی در شروع آترواسکلروزیس و جذب سلول‌های التهابی مانند مونوسیت‌ها به محل التهاب عروق است(۹). مونوسیت‌ها از طریق گیرنده‌های خود ox-LDL(Oxidized low-density lipoprotein) و لیپیدهای دیگر را جذب کرده و به سلول‌های کفی (Foam Cell) تمایز می‌یابند که موجب تجمع و تشکیل پلاک در عروق می‌شوند(۱۰). غالب بررسی‌ها ارتباط معنی‌داری میان اثر فلزات سمی مانند کادمیوم و بسیاری از بیماری‌ها همچون سرطان و بیماری-های قلبی نشان داده‌اند. مکانیسم‌های آسیب کادمیوم به DNA هنوز مشخص نیست اما مشاهده شده که می‌تواند به طور غیرمستقیم با اثر بر پروتئین‌های غشایی، تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS= reactive oxygen species)، شکستن اتصالات پروتئین-DNA، یا به طور مستقیم با آسیب یا شکستن رشته‌های DNA اثرات خود را اعمال نماید(۱). کانکسین‌ها (Connexins) پروتئین-های غشایی در محل اتصالات شکافدار هستند که با ایجاد کانال‌ها در تغییرات یون‌ها و متابولیت‌های کوچک بین سیتوزول و فضای خارجی سلولی یا بین سلول‌های همسایه نقش دارند. کانکسین‌ها با ایجاد اختلال در عملکرد سلول-های اندوتلیال به عنوان اولین رویداد در پیشرفت آترواسکلروزیس نقش دارند و در فیزیولوژی عروق مهم هستند، زیرا ارتباط سلول به سلول در دیواره‌ها را حمایت می‌کنند. یکی از مهم‌ترین کانکسین‌هایی که در سلول‌های عضله صاف عروق به طور پراکنده بیان می‌شود، Cx43 می-باشد که به وسیله CDs لنفوسیت‌های T در اتصالات شکاف‌دار سیناپس‌ها بیان شده (۱۱) و در سیستم ایمینولوژیک دخیل است. فعال شدن لنفوسیت T موجب افزایش فعالیت کانکسین ۴۳ و در نتیجه کاهش تجمع پلاکتی می‌شود. پلاکت‌ها موجب تشکیل اتصالات شکاف‌دار و افزایش رگ‌زایی و پرولیفراسیون می‌شوند که در پیشرفت آترواسکلروزیس نقش دارد(۱۲،۱۳).

شواهد نشان داده‌اند که غلظت‌های گوناگون کادمیوم می-تواند بر بیان ژن‌ها و بروز بیماری‌ها اثرات مهمی داشته باشد. در مطالعات مختلف ثابت شده است که کادمیوم با القا تغییر بیان کانکسین در غشای سلول‌ها سبب پیشرفت آسیب در آن‌ها می‌گردد(۱۴،۱۵). با توجه به مطالب گفته شده، هدف از این مطالعه تعیین اثر دوز کشنده و سایتوتوکسیک دوزهای گوناگون کادمیوم بر میزان بیان ژن کانکسین ۴۳ در سلول‌های ماکروفاژی رده Raw264-7 بوده که در پیشرفت آترواسکلروزیس نقش دارند.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه رده‌ی سلولی RAW264-7 (ATCC #TIB-71,Iran) ماکروفاژ موش از بانک ذخایر سلولی انستیتو پاستور تهیه گردید و در محیط کشت RPMI640 حاوی ۱۰٪ سرم گاوی (FBS) (Gibco,USA) و ۱درصد آنتی بیوتیک‌های پنی‌سیلین-استروپتومایسین در انکوباتور دمای ۳۷ درجه سلسیوس CO_2 دار ۵٪ تکثیر داده شدند. پس از آماده سازی سلول‌ها، تعدادی از محیط‌های کشت به عنوان نمونه‌های شاهد در نظر گرفته شد و هیچ ماده‌ای به آن‌ها اضافه نشد. اما به محیط‌های مورد آزمون غلظت‌های مختلف کلرید کادمیوم رقیق شده در دوزهای ۰/۲۵، ۰/۰۵، ۰/۰۱، ۰/۰۲، ۰/۰۴، ۰/۰۸، ۱/۸، ۳/۱، ۶/۳، ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکرومولار اضافه گردید. زمان‌های انکوباسیون و شمارش سلول نیز شامل زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بود و برای هر رقت و هر زمان انکوباسیون سه تکرار گذاشته شد. جهت سنجش میزان تکثیر و زنده ماندن سلول‌ها از روش MTT (Atocel, Austria) استفاده گردید.MTT نمک محلول زرد رنگی است که میتوکندری سلول‌های زنده توانایی احیا آن را دارد و کریستال‌های نامحلول بنفش رنگ به نام فرمازان تولید می‌کنند. به این منظور در بازه‌های زمانی ۲۴ ، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تیمار، محیط کشت رویی سلول‌ها جدا گردید و به آن‌ها محیط کشت جدید حاوی ۱۰٪ محلول MTT اضافه گردید. سپس سلول‌ها به مدت ۳-۴ ساعت در انکوباتور و در شرایط تاریکی نگه داری شدند تا کریستال‌های فرمازان تشکیل شود و توسط دستگاه الایزا BioTek (A DYNA Tech, MR) در طول موج ۵۷۰ نانومتر اندازه گرفته شد. میزان رنگ تولید شده با تعداد سلول‌هایی که از نظر متابولیک فعال هستند رابطه مستقیم دارد، به این صورت که هرچه شدت رنگ بیشتر باشد نشانگر تعداد سلول‌های زنده‌ی بیشتر است. جهت تعیین IC_{50} از نرم افزار Pharm-PCS statistical package استفاده شد و نمودار مربوط به هر بازه زمانی رسم گردید. جهت سنجش کمی میزان بیان ژن کانکسین ۴۳ از روش Real time PCR استفاده گردید. به این صورت که پس از لیز سلول‌ها و استخراج RNA به روش ترایزول سریعا به میکروتیوب‌های RNase-free منتقل شدند. جهت بررسی

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-27]

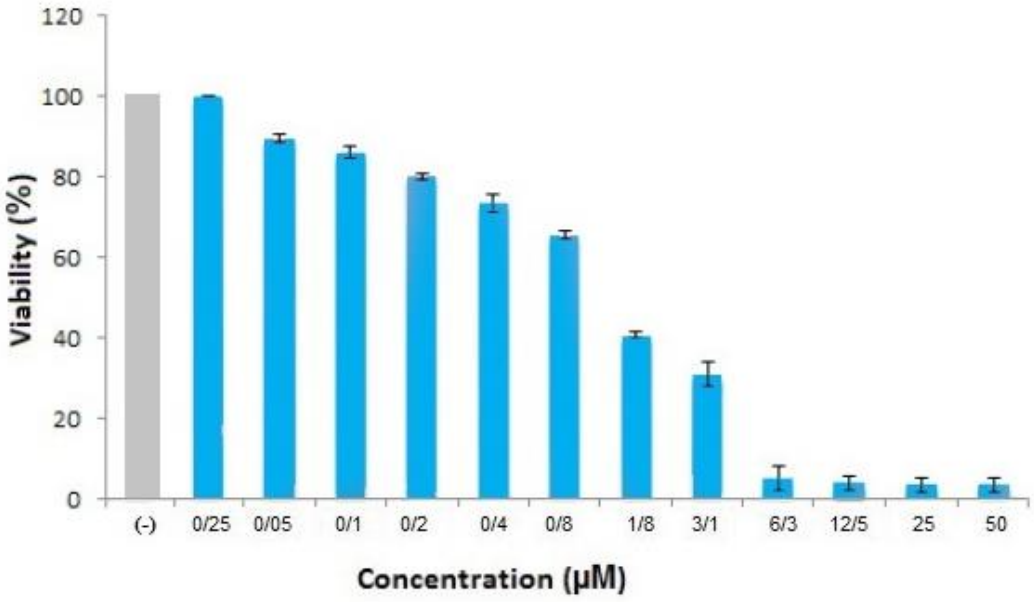
کیفیت RNAهای استخراج شده، چند نمونه به صورت رندوم بر روی ژل آگارز ۲ درصد، الکتروفورز شده و توسط اسپکتروفتومتری در طول موج‌ها ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر اندازه‌گیری شدند. به دلیل ناپایداری RNA توسط سنتز cDNA کیازول به صورت رشته مکمل درآمدند تا در مراحل بعدی مورد استفاده قرار گیرند. سپس در دمای -70˚C نگه داری گردید. سنجش بیان ژن (Real Time PCR) توسط کیت SYBER Green (Takara ,Japan) صورت پذیرفت. شاخص‌های عمل PCR به صورت زیر بود: ۹۵ درجه سلسیوس به مدت ۱۰ دقیقه، ۴۰ سیکل (۹۵˚C به مدت ۱۵ ثانیه،˚C ۶۰ به مدت ۶۰ ثانیه). در این مطالعه از ژن GAPDH به عنوان ژن خانه دار استفاده شد. توالی پرایمرها به شرح زیر می‌باشد:

GAPDH:
Forward"TGCCACTGAAGACTGTGC",
Reverse"GCATGCAGGGATGATGTTCT"
Cx43: F"CACTCTCACCTATGTCCTCCTG",
R"GCTGGCTTGCTTGTTGTAATTGC"

نتایج واکنش با استفاده از روش Delta Delta CT با استفاده از Efficiency تصحیح شده، مورد بررسی قرار گرفتند. Efficiency هر یک از واکنش‌ها به طور اختصاصی و با استفاده از نرم افزار LinReg محاسبه و در معادله مورد استفاده قرار گرفت. تمام نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار (S.D.) ارائه شدند. تفاوت میان گروه‌ها توسط تست ANOVA one-way و Turkey multiple comparision در نرم‌افزار SPSS مشخص گردید و سطح معنی‌دار بودن در $P\leq0.05$ در نظر گرفته شد.

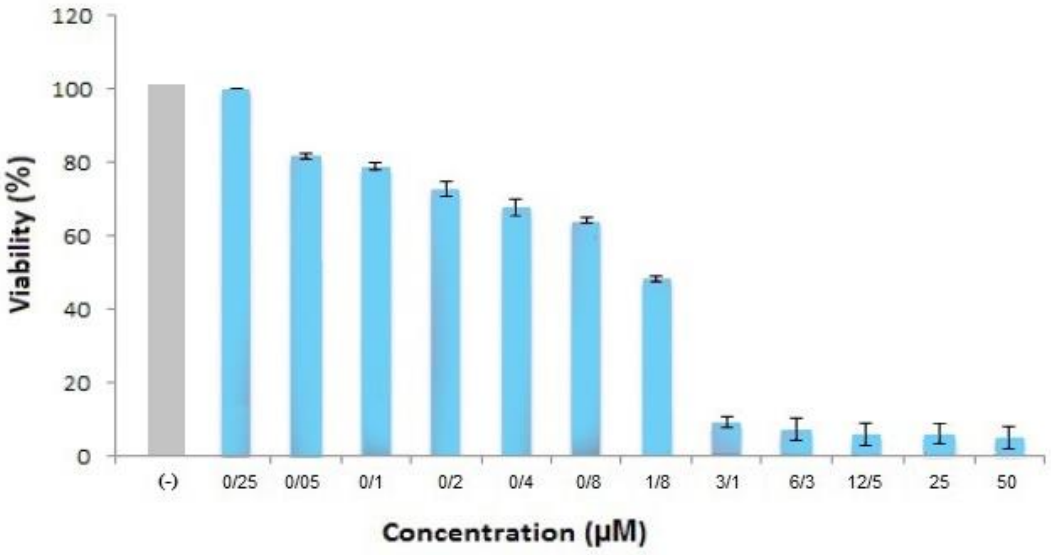
نتایج

نمودارهای ۱ و ۲ و ۳ اثر سایتوتوکسیتی غلظت‌های مختلف کلریدکادمیوم بر روی رده‌ی سلولی RAW264-7 پس از ۲۴ ، ۴۸ و ۷۲ ساعت را نشان می‌دهد. با بررسی و مقایسه ۳ نمودار در ساعت‌های مختلف مشخص است که کلریدکادمیوم از همان ساعات ابتدایی اثرات سایتوتوکسیک خود را بر سلول‌ها اعمال کرده و سبب کاهش تعداد سلول‌های زنده در محیط کشت می‌شود. این مقایسه به خوبی در نمودار ۴ قابل مشاده است. در اینجا مقدار IC_{50} در بازه‌های زمانی مختلف نشان داده شده و با گروه کنترل مقایسه شده است. نمودار ۵ میزان بیان ژن کانکسین ۴۳ در زمان‌های مختلف در مقایسه با ژن مرجع یعنی GAPDH بررسی شده است. نتایج سطح معنی‌داری ($p<0.05$) را نشان می‌دهد.

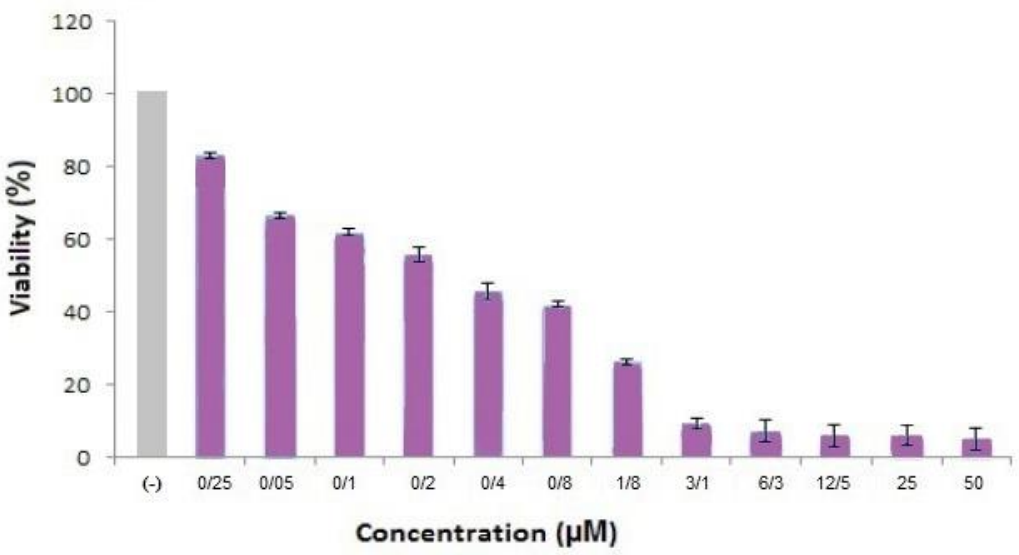


نمودار۱: بررسی اثر غلظت‌های ۰/۲۵، ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۲، ۰/۴، ۰/۸، ۱/۸، ۳/۱، ۶/۳، ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکرومولار کلریدکادمیوم به مدت ۲۴ ساعت بر روی رده‌ی سلولی RAW264-7 که حاکی از افزایش سایتوتوکسیتی این فلز در غلظت‌های بالا به ویژه در غلظت ۶/۳ دارد که مقدار IC_{50} برابر ۹۸/۴ میکرومولار است.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-27]

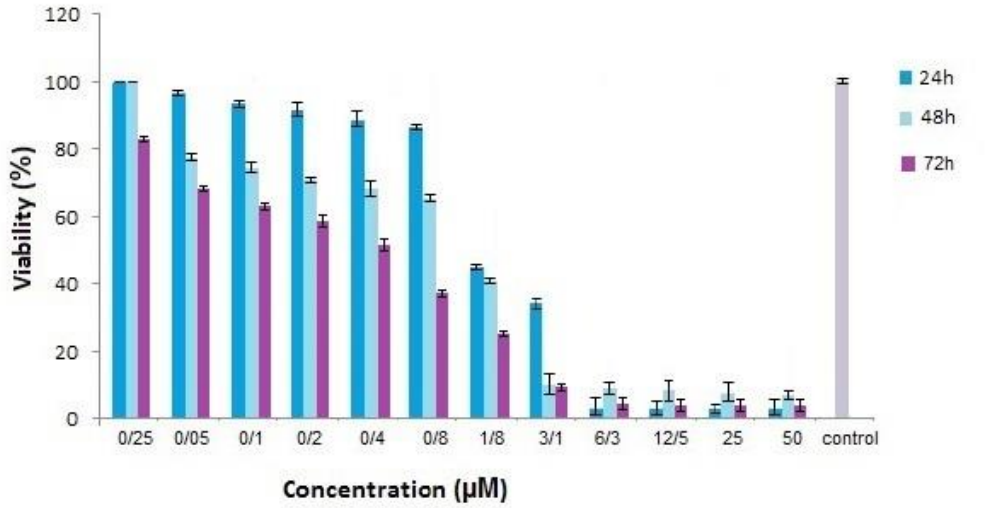


نمودار ۲ : بررسی اثر غلظت‌های ۰/۲۵، ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۲، ۰/۴، ۰/۸، ۱/۸، ۳/۱، ۶/۳، ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکرومولار کلریدکادمیوم به مدت ۴۸ ساعت بر روی رده‌ی سلولی RAW264-7 . در این نمودار IC_{50} برابر ۹۳/۰۱ میکرومولار در غلظت ۳/۱ پس از ۴۸ ساعت می‌باشد.

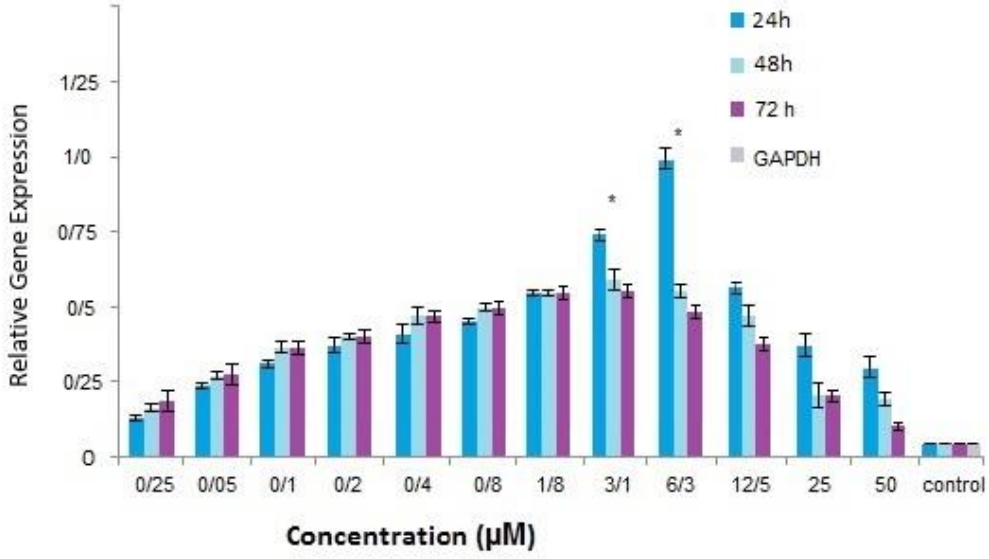


نمودار ۳ : بررسی اثر غلظت‌های ۰/۲۵، ۰/۰۵، ۰/۱، ۰/۲، ۰/۴، ۰/۸، ۱/۸، ۳/۱، ۶/۳، ۱۲/۵، ۲۵ و ۵۰ میکرومولار کلریدکادمیوم به مدت ۷۲ ساعت بر روی رده‌ی سلولی RAW264-7 . در این نمودار IC_{50} برابر ۹۴/۰۳ میکرومولار در غلظت ۳/۱ پس از ۷۲ ساعت می‌باشد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-27]



نمودار ۴: مقایسه تاثیر کلریدکادمیوم بر روی زیستایی سلول‌های RAW264-7 در شیب زمان. همان‌طور که مشاهده می‌شود IC_{50} سلول‌ها در گروه کنترل ثابت بوده و حدود ۱۰۰ می باشد، اما به تدریج در بازه زمانی طولانی‌تر و غلظت‌های بالای کادمیوم کاهش می‌یابد به طوری که ۴۸ ساعت پس از تیمار سلول‌ها با غلظت ۳/۱ میکرومولار کلریدکادمیوم، تقریبا ۹۰ درصد سلول‌ها دچار مرگ شدند. این درحالیست که در ساعت ۷۲ پس از تیمار با کلریدکادمیوم، تقریبا نتایجی مشابه با ساعت ۴۸ به دست آمد.



نمودار ۵: میزان بیان ژن Cx43 در زمان‌های ۲۴ ، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تیمار با کلریدکادمیوم نسبت به گروه کنترل.
همان‌طور که مشاهده می‌شود میزان بیان mRNA ژن Cx43 در سلول‌های آلوده شده توسط کلریدکادمیوم در ساعت ۲۴ پس از تیمار به ویژه در غلظت ۶/۳ در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد ($p=1.1$). همچنین در مقایسه با ساعت ۴۸ این میزان در غلظت ۳/۱ برابر ($p=0.7$) و در ساعت ۷۲ تغییر معنی‌داری در هیچ از غلظت‌ها نشان نمی‌دهد. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار (S.D. ±) و نسبت به بیان ژن GAPDH در سطح معنی‌داری $P<0.05$ نرمالایز شدند. تفاوت میان گروه‌ها توسط تست ANOVA one-way و Turkey multiple comparision در نرم افزار SPSS مشخص گردید.

بحث

کادمیوم یک فلز سمی بوده که از طریق استنشاق و یا همراه با مواد غذایی وارد بدن شده و سبب ایجاد مشکلات بسیاری در اندام‌های مختلف بدن می‌شود. یکی از بیماری‌هایی که می‌تواند تحت تاثیر کادمیوم ایجاد شود آترواسکلروز می باشد. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-27]

کلریدکادمیوم در غلظت‌های پایین حتی اثر سایتوتوکسیتی بالایی بر روی رده‌ی سلولی RAW264-7 ماکروفاژی دارد که این امر به دلیل القای آپوپتوز در این سلول‌ها می‌باشد. Keli و همکارانش در سال ۲۰۱۳ دریافتند که کادمیوم می‌تواند سبب افزایش استرس اکسیداتیو در محل انشعاب عروق به ویژه آئورت شود که نتیجه آن ایجاد آترواسکلروزیس می‌باشد. قرار گرفتن در معرض کادمیوم با افزایش فعالیت تنگ کننده‌ی عروق آنژیوتانسین II می‌باشد(۱۶). کلریدکادمیوم در بازه‌ی زمانی کوتاه‌تر اثر سایتوتوکسیتی بیشتری روی رده سلولی RAW264-7 دارد؛ به طوری که IC50 ۲۴ ساعت بعد از تیمار سلول‌ها با غلظت ۶/۳ میکرومولار برابر ۹۸/۴ بوده در حالی که ۴۸ ساعت پس از تیمار سلول‌ها با غلظت ۳/۱ میکرومولار تقریبا ۹۰ درصد سلول‌ها دچار مرگ شدند و این نتیجه پس از ۷۲ ساعت تفاوت چندانی با بازه‌ی زمانی ۴۸ ساعته نشان نداد. این نتایج بر خلاف نتایج تحقیقات پیشین که انتظار می‌رفت در غلظت‌های بالا و طولانی مدت، کادمیوم سبب افزایش مرگ سلولی شود (۵،۶) می‌تواند احتمالا به دلیل پاسخ‌های ویژه سلول در مواجهه با استرس باشد. به این صورت که سلول‌ها به دنبال قرار گرفتن در معرض کادمیوم که بقای آن‌ها را به خطر می‌اندازد، حساسیت بالایی نشان دادند ودلیل آن می‌تواند نقش متفاوت ژن P_{53} در طول استرس سلولی ناشی از کادمیوم باشد(۱۷). کادمیوم با تسریع شکل‌گیری واکنش‌پذیری اکسیژن مانند آنیون سوپراکسید، رادیکال‌های هیدروکسیل و پراکسید هیدروژن که واسطه سمیت سلولی است (۱۸) و برهم زدن تعادل بین آنتی اکسیدان‌ها و عوامل اکسیدکننده‌ی سلولی به مولکول‌های حیاتی با ارزش مانند آنزیم‌ها، پروتئین‌ها و لیپیدهای غشایی آسیب می‌رساند(۱۹). نتایج بررسی مولکولی اثر کادمیوم بر بیان ژن کانکسین ۴۳ در سلول‌های RAW264-7 ماکروفاژی نیز حاکی از افزایش معنی‌دار بیان در ساعت ۲۴ پس از تیمار در غلظت ۶/۳ و همچنین افزایش mRNA در غلظت ۳/۱ میکرومولار در ساعت ۴۸ پس از مواجهه با کلریدکادمیوم می‌باشد که دلیل آن می‌تواند شباهت این فلز با گروه‌های آهن و روی در ساختار سلول‌ها و آنزیم‌ها می‌باشد. با اینکه هنوز مکانیسم دقیق نحوه عمل کادمیوم روشن نمی‌باشد، اما احتمالا کادمیوم با اتصال به پروتئین غنی از سیستئین مانند متالوتیونین سبب افزایش ۳۰۰۰ برابری فولدینگ شده و به دلیل تشابه شیمیایی با zn جذب و وظایف متابولیسمی روی را جایگزین می‌نماید. این عنصر میل شدیدی جهت ترکیب با گروه‌های تیول در آنزیم‌های پروتئین‌ساز دارد. تغییرات در فلز ضروری روی با متابولیسم کادمیوم مرتبط است و با کمک SLC39A14 انجام می‌گردد(۲۲-۲۰). همچنین در بدن نیز مشابهت ساختمان شمیایی کادمیوم و آهن می‌تواند منجر به بروز اختلالات مختلف در مسیر متابولیسمی آهن گردد. تحقیقات نشان داده‌اند که کادمیوم به حالت رقابتی به جای آهن به ترانسفرین متصل می‌شود و سبب تغییرات در ژن گیرنده ترانسفرین با سوخت و ساز کادمیوم می‌شود (۲۳). Daniel Rodjakovic و همکارانش در مطالعاتی که بر روی عملکرد ژن کانکسین ۴۳ در ماکروفاژها بررسی نمودند چنین توصیف کردند که ژن بیان کننده پروتئین کانکسین۴۳ به طور سیستمیک با ماکروفاژها که به عنوان اولین خط دفاعی در برابر پاتوژن‌ها، التهابات، کلسترول بالا و بسیاری موارد دیگر نقش دارند در ارتباط‌اند و به عنوان دروازه‌ای به محیط پیرامون ماکروفاژها اجازه عمل می‌دهند. افزایش بیان Cx43 سبب افزایش توانایی مهاجرت ماکروفاژها و تمایز آن‌ها به مونوسیت‌ها می‌شود. مونوسیت‌ها در محل التهاب در پاسخ به فاکتورهای التهابی شروع به فاگوسیت و هضم پاتوژن‌ها و عوامل اکسیداسیون می‌کنند. حال با ورود داروها و مواد فلزی سمی بیان Cx43 تغییر یافته که فاگوسیتوز نیز در پی آن تغییر می‌یابد(۲۴). در واقع با ورود کادمیوم واکنش‌های التهابی ماکروفاژها و تنظیم عوامل التهابی و آپوپتوزی و همچنین اختلال عملکرد میتوکندری جهت فعال شدن پاسخ دفاعی ایمنی افزایش می‌یابد(۲۵). بدین صورت که از طریق مهار زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری به واسطه آزادسازی O_2 سبب جداسازی کمپلکس‌های II و III سبب بر هم خوردن تعادل ردوکس‌های سلولی و افزایش محصولات ROS مانند OH، H_2O_2 و ... می‌شود(۲۶،۲۷). در مقاله‌ای که توسط yin و همکارانش در سال ۲۰۱۴ مورد مطالعه قرار گرفت به بررسی مهم‌ترین عامل خطر آترواسکلروزیس یعنی OX-LDL پرداختند. آن‌ها اثرات OX-LDL بر کانکسین ۴۳ را مورد بررسی قراردادند و دریافتند که siRNA کانکسین ۴۳ سبب گسترش HUVEC و مهار OX_LDL می‌شود(۲۸). در مطالعه‌ای که توسط Camila و همکارانش در سال ۲۰۱۳ بر روی موش‌ها انجام گرفت نشان دادند که بیان NOX_2 در خون افرادی که در معرض کادمیوم هستند مشابه افرادی است که در معرض استرس اکسیداتیو قرار کرفته‌اند و کاهش NO را نشان می‌دهند(۲۹). از سوی دیگر کادمیوم با هدف قرار دادن گیرنده‌های Scavenger ماکروفاژها حذف رادیکال‌های آزاد را از آن‌ها گرفته و سبب افزایش ROS و بر هم خوردن تعادل سیستم آنتی‌اکسیدانی و بدین ترتیب پیشرفت آترواسکلروزیس می‌شود(۲۷). این یافته‌ها نشان می‌دهد که قرار گرفتن در معرض کادمیوم موجب گسترش

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-27]

آسیب اندوتلیال، التهاب، آسیب عروق و ایجاد آترواسکلروزیس می‌شود(۲۹). بنابراین با توجه به اینکه افراد از راه‌های مختلف همچون مصرف دخانیات و سیگار، از طریق مصرف موادغذایی مانند برنج، غلات و سبزیجات آلوده به کادمیوم که توسط خاک جذب می‌شوند و سبب انواع آسیب‌های کلیوی، اسکلتی استخوانی و ایجاد انواع سرطان‌ها می‌شوند در معرض این فلز سمی قرار دارند، بررسی مکانیسم‌های مولکولی اثر این ماده دارای اثرات درمانی گسترده‌ای بر سلامت افراد می‌باشد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد تیمار سلول‌ها با کلرید کادمیوم اثرات سایتوتوکسیتی مخربی بر آن‌ها دارد. همچنین بیان ژن کانکسین ۴۳ که از ژن‌های دخیل در بروز آترواسکلروزیس با اختلال در ماکروفاژهای اندوتلیال عروق است پس از مواجهه با کلریدکادمیوم به طور چشمگیری افزایش می‌یابد و این نتایج مختلف به دست آمده توسط محققین را توجیه می‌نماید. برای شناخت کامل و دقیق اثر فلزات سمی و نقش ژن‌ها و پروتئین‌های گوناگون بر روند آترواسکلروزیس، مطالعه اثر سایر فلزات توسط روش‌هایی مانند وسترن بلاتینگ و مطالعه بافت‌شناسی می‌تواند سودمند باشد.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-27]

منابع

1- Rafati Rahimzadeh M, Rafati Rahimzadeh M, Kazemi S, Moghadamnia AA. Cadmium toxicity and treatment: An update. Caspian J Intern Med. 2017; 8(3):135-145.
2- Patra RC, Rautray AK, Swarup D. Oxidative stress in lead and cadmium toxicity and its amelioration. Vet Med Int. 2011; 2011:457327.
3- Olszowski T, Gutowska I, Baranowska-Bosiacka I, Piotrowska K, Korbecki J, Kurzawski M, Chlubek D. The Effect of Cadmium on COX-1 and COX-2 Gene, Protein Expression, and Enzymatic Activity in THP-1 Macrophages. Biol Trace Elem Res. 2015; 165(2):135-44.
4- Kundu S, Sengupta S, Chatterjee S, Mitra S, Bhattacharyya A. Cadmium induces lung inflammation independent of lung cell proliferation: a molecular approach. J Inflamm (Lond). 2009: 12; 6: 19.
5- Templeton DM, Liu Y. Multiple roles of cadmium in cell death and survival. Chem Biol Interact. 2010; 188(2):267-75.
6- López E, Figueroa S, Oset-Gasque MJ, González MP. Apoptosis and necrosis: two distinct events induced by cadmium in cortical neurons in culture. Br J Pharmacol. 2003; 138(5):901-11.
7- Rodríguez J, Mandalunis PM. A Review of Metal Exposure and Its Effects on Bone Health. J Toxicol. 2018; 2018:4854152.
8- Karimi O, Hesaraki S, Mortazavi SP. The effects of cadmium on the ultrastructure and metallothionein levels in the liver and kidneys of Japanese quail. Iran J Toxicol 2018; 12: 21-5.
9- Lusis AJ. Atherosclerosis. Nature. 2000; 407(6801):233-41.
10- Kevin J. Woollard and Frederic Geissmann. Monocytes in atherosclerosis: subsets and functions. 2010. 7(2): 77–86.
11- Bermudez-Fajardo A, Ylihärsilä M, Evans WH, Newby AC, Oviedo-Orta E. CD4+ T lymphocyte subsets express connexin 43 and establish gap junction channel communication with macrophages in vitro. J Leukoc Biol. 2007; 82(3):608-12.
12- Pfenniger A, Chanson M, Kwak BR. Connexins in atherosclerosis. Biochim Biophys Acta. 2013; 1828(1):157-66.
13- Chadjichristos CE, Derouette JP, Kwak BR. Connexins in atherosclerosis. Adv Cardiol. 2006; 42: 255-267.
14- Fang MZ, Mar WC, Cho MH. Cadmium-induced alterations of connexin expression in the promotion stage of in vitro two-stage transformation. Toxicology. 2001; 161(1-2):117-27.
15- Liu Q, Ji X, Ge Z, Diao H, Chang X, Wang L, Wu Q. Role of connexin 43 in cadmium-induced proliferation of human prostate epithelial cells. J Appl Toxicol. 2017; 37(8):933-942.
16- Angeli JK, Cruz Pereira CA, de Oliveira Faria T, Stefanon I, Padilha AS, Vassallo DV. Cadmium exposure induces vascular injury due to endothelial oxidative stress: the role of local angiotensin II and COX-2. Free Radic Biol Med. 2013; 65:838-848.
17- Ravindran G, Chakrabarty D, Sarkar A. Cell specific stress responses of cadmium-induced cytotoxicity. Anim Cells Syst (Seoul). 2016; 21(1):23-30.
18- Rentschler, G. Genetic variability and cadmium metabolism and toxicity. Division of Occupational and Environmental Medicine.2014; 29: ISBN 978-91-876-53-3
19- Satarug S, Garrett SH, Sens MA, Sens DA. Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. Environ Health Perspect. 2010; 118(2):182-90.
20- Brzóska MM, Moniuszko-Jakoniuk J. Interactions between cadmium and zinc in the organism. Food Chem Toxicol. 2001; 39(10):967-80.
21- Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. Interdiscip Toxicol. 2014; 7(2):60-72.
22- Girijashanker K, He L, Soleimani M, Reed JM, Li H, Liu Z, Wang B, Dalton TP, Nebert DW. Slc39a14 gene encodes ZIP14, a metal/bicarbonate symporter: similarities to the ZIP8 transporter. Mol Pharmacol. 2008; 73(5):1413-23.
23- MOSHTAGHIE A. A.TAGHIKHANI M. SANDUGHCHIN M.CADMIUM INTERACTION WITH IRON METABOLISM, IN VITRO AND IN VIVO STUDIES. Journal of Islamic Academy of Sciences. 1994; 7: 3, 145-150.
24- Rodjakovic D, Salm L, Beldi G. Function of Connexin-43 in Macrophages. Int J Mol Sci. 2021; 22(3):1412.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-27]

25- Lu Y, Wang XM, Yang P, Han L, Wang YZ, Zheng ZH, Wu F, Zhang WJ, Zhang L. Effect of gap junctions on RAW264.7 macrophages infected with H37Rv. Medicine (Baltimore). 2018; 97(35): e12125.
26- Wang Y, Fang J, Leonard SS, Rao KM. Cadmium inhibits the electron transfer chain and induces reactive oxygen species. Free Radic Biol Med. 2004; 36(11):1434-43.
27- Waisberg, M., Joseph, P., Hale, B. and Beyersmann, D. Molecular and Celluar Mechanisms of Cadmium Carcinogenesis. Toxicology. 2003; 192, 95-117.
28- Yin G, Yang X, Li B, Yang M, Ren M. Connexin43 siRNA promotes HUVEC proliferation and inhibits apoptosis induced by ox-LDL: an involvement of ERK signaling pathway. Mol Cell Biochem. 2014; 394(1-2):101-7.
29- Almenara CC, Broseghini-Filho GB, Vescovi MV, Angeli JK, Faria Tde O, Stefanon I, Vassallo DV, Padilha AS. Chronic cadmium treatment promotes oxidative stress and endothelial damage in isolated rat aorta. PLoS One. 2013; 8(7): e68418.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-27]