● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال اول، شمارهٔ ۳، صفحه ۲۹ الی ۳۶ ، تابستان ۱۳۷۸

تاثیر تماس مزمن با سرب بر میزان DNA، پروتئین و تغییرات Ultrastructure غدد تحت فکی موش صحرایی

دکتر محمد عبداللهی [۱]، دکتر غلامرضا ابری [۲]، دکترمحمدشریف‌زاده [۳]، دکتر حسن مرزبان [۲]، دکتر مهدی تراب جهرمی [۲]

خلاصه

سابقه و هدف: سرب سبب تغییرات ساختمانی و بیوشیمایی در سلولهای مختلف بدن می‌گردد ولی در مورد غدد اگزوکرین اطلاعات کافی در دست نیست. این مطالعه به اثرات سرب بر روی تغییرات ساختمانی غدد تحت فکی موش صحرایی پس از تجویز طولانی مدت (۲۴ روزه) دوزهای مختلف آن می‌پردازد.

مواد و روشها: حیوانات بوسیله آب حاوی دوزهای ۰/۰۱، ۰/۰۴ و ۰/۰۵ درصد از سرب مسموم DNAگشتند. یک گروه از موشها به عنوان گروه کنترل، آب معمولی دریافت کردند. پس از اتمام دوره، مسمومیت ابتدا غدد تحت فکی در حالت بیهوشی از حیوانات جدا شدند، سپس میزان پروتئین، کلسیم داخل سلولی و سرب آنها اندازه‌گیری شد. همچنین غده‌ها پس از مراحل آماده سازی، میزان سرب آنها با میکروسکوپ الکترونی (EM) مورد بررسی قرارگرفت. ضمناً از حیوانات نمونه‌های خون تهیه شد و اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: میزان پروتئین و DNA غدد در گروههایی که سرب ۰/۰۴ و ۰/۰۵ درصد دریافت کرده بودند، کاهش محسوسی نشان داد. کلسیم غده در گروههای ۰/۰۴ و ۰/۰۵ درصد کاهش داشت ولی سرب در این دو گروه افزایش نشان می‌داد که نشاندهنده تجمع سرب در غده است. مطالعات EM در گروههای ۰/۰۴ و ۰/۰۵ درصد نشاندهنده آسیبهای متوسطی به اجزاء سلولی بود که شامل تورم و تغییر شکل و میتوکندری‌ها می‌شود. dilation متوسط شبکهٔ اندوپلاسمی خشن (RER)، وجود وزیکولهای ریز در آن و دژنراسیون متوسط سلولی آثاری بودند که در دوزه‌های ۰/۰۴ و ۰/۰۵ درصد سرب دیده شد.

نتیجه گیری: به نظر می‌رسد که سرب با کاهش سطح انرژی داخل سلولی و آسیب به RER و نیز کاهش کلسیم که در روند اگزوسیتوز نقش مهمی دارد باعث کاهش این روند می‌گردد. در ضمن با کاهش cAMP در سنتز پروتئین اختلال ایجاد کرده که نوبه خود باعث کاهش DNA سلول می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: سرب، تماس مزمن، غدد تحت فکی ، DNA، پروتئین، تغییرات ساختمانی.

---

۱ ـ استادیار دانشگاه‌علوم پزشکی تهران ـ فارماکولوژیست و متخصص سم‌شناسی

۲ ـ استادیار دانشگاه‌علوم پزشکی تهران ـ متخصص علوم تشریح

۳ ـ استادیار دانشگاه‌علوم پزشکی تهران ـ فارماکولوژیست

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.3.5.4]

مقدمه

گزارشات زیادی مبنی بر تغییرات ساختمانی و بیوشیمیایی، در سلولهای مختلف بدن به علت اثرات سرب وجود دارد اما مطالعات اندکی روی غدد بزاقی به عنوان ارگانهای اگزوکرین انجام شده است. ترشح در غدد اگزوکرین مراحل پیچیده‌ای دارد که فاکتورهای زیادی در آن درگیر هستند. ترشح بزاق بوسیله اعصاب اتونومیک کنترل می‌شود. بزاق شامل آب، الکترولیتها، پروتئین و آنزیم هاست که ترشح آب و الکترولیت‌ها عمدتاً بوسیله رسپتورهای آلفا-آدرنرژیک و کولینرژیک کنترل می‌شود و رسپتورهای بتا - آدرنرژیک در ترشح پروتئین دخیل هستند(۱). دو مکانیسم داخل سلولی عمده برای ترشح وجود دارد که شامل تولید cAMP، و شکسته شدن پلی فسفواینوزیتول غشاء پلاسمایی است(۱). تولید cAMP، ترشح اگزوکرین پروتئین را رهبری می‌کند(۲) و هیدورلیز سریع فسفاتیدیل اینوزیتول بی فسفات (PIP2) با واسطه رسپتورهای موسکارینی کولینرژیک در ترشح مایعات دخیل است(۵-۳).

برخی فاکتورهای داخل سلولی نقش مهمی در ترشح بزاق دارند، مانند کلسیم که گوانیلات سیکلاز را تحریک کرده و غلظت cGMP راافزایش می‌دهد(۳و۶). برخی از پروتئین‌های تنظیمی مثل کالمودولین و PKC(پروتئین کیناز C) نیز تحت تاثیر کلسیم هستند. ثابت شده است که سرب می‌تواند در چند مسیر تنظیمی جایگزین کلسیم شود (۹-۷). همچنین برخی گزارشها نشان داده‌اند که سرب می‌تواند سنتز کالمودولین و PKC را مهار کند (۱۱و۱۰). گزارشهایی هم موجود است که نشان می‌دهد فسفریلاسیون پروتئین وابسته به cAMP، بوسیله سرب مهار می‌شود (۱۴-۱۲). مطالعات قبلی آسیب و تخریب سلولهای آسینی غدد بزاقی را توسط سرب نشان داده است (۱۵). همچنین قبلاً گزارش شد که تجویز سرب، میزان پروتئین، کلسیم و آنزیم لیزوزیمی رادر غدد بزاقی تحت فکی را تغییر می‌دهد(۱۶). بر پایه این اطلاعات مطالعه حاضر برای توضیح مکانیسم تغییرات ناشی از سرب و نشان دادن تخریب سلولی حاصل از تجویز طولانی مدت سرب توسط اندازه‌گیری پروتئین و DNA و کلسیم داخل سلولی غدد تحت فکی طرح ریزی شده است .

مواد و روشها

همه مواد مصرفی غیر از استات سرب (که از شرکت Merk تهیه شد) از شرکت سیگما فراهم شدند.

حیوانات: مطالعه با ۲۸ موش صحرایی بالغ نر از نژاد Sprague-Dawley به وزن میانگین بین ۲۵۰g-۲۰۰ انجام شد. پس از چند روز که از سازگاری با محیط جدید گذشت موشها بطور تصادفی به دو گروه کنترل و تحت تجربه تقسیم شدند. حیوانات به مقدار کافی و بدون محدویت از آب و غذا بهره‌مند بوده و یک سیکل روشنایی - تاریکی ۱۴ به ۱۰ ساعت برای آنها در نظر گرفته شد.

روش مسموم کردن حیوانات: موشها طبق پروتوکل موجود(۱۶) آب معمولی حاوی مقادیر ۰/۰۱ و ۰/۰۴ و ۰/۰۵ درصد از سرب را به مدت ۲۴ روز در یافت کردند. گروه کنترل، آب حاوی استات سدیم دریافت نمودند.

جداسازی غده‌ها: تمامی حیوانات ابتدا بوسیله مقدار ۵۰mg/kg پنتوباربیتال سدیم بطور داخل صفاقی بیهوش شدند. پس از نیم ساعت، برای بیهوش ماندن حیوانات مجدداً مقدار ۳۰mg/kg پنتوباربیتال به آنهاتزریق شد(۱۷). این اعمال در ساعت ۸ صبح انجام شدند. سپس حیوانات بطور Supine روی شیشه تشریح فیکس شده و غده‌های راست و چپ آنها جدا و تمیز شدند. سپس بافت‌های پیوندی و سایر ضمائم آنها از بافت اصلی غده جدا گشته و وزن شدند. غده‌های سمت چپ برای مطالعات میکروسکوپ الکترونی در نظر گرفته شده و غده‌های سمت راست برای اندازه‌گیری پروتئین، DNA کلسیم و سرب انتخاب شدند. پس از جدا کردن غده‌ها و در حالیکه حیوانات هنوز بیهوش بودند مقداری خون مستقیماً از قلب آنها گرفته شد و برای اندازه‌گیری سرب خون به آزمایشگاه مربوطه ارسال گردید.

آماده سازی نمونه‌ها برای EM: یک برش به ابعاد $1mm^2$ از بافت‌ها جدا گشته و در محلول ۲/۵٪ گلوتارالدئید و سپس محلول ۲٪ اسمیوم تتروکساید فیکس شد. سپس

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.3.5.4]

نمونه‌ها بطور سری در الکل آبگیری شده و در رزین Epon 812 قالب‌گیری شدند. سپس با یک Ultramicrotome مدل LKB Mova برشهای بسیار نازکی از نمونه‌ها تهیه شد و با استفاده از دستگاه میکروسکوپ الکترونی Zeiss EM 10c نمونه‌ها مورد مطالعه قرار گرفتند.

اندازه‌گیری پروتئین تام و DNA: غده‌های سمت راست حیوانات ابتدا در محلول‌تری کلرواستیک اسید ۵٪ قرار گرفته و سپس توسط یک هموژنیزه کننده شیشه‌ای یکنواخت شدند. DNA از محلول هموژنیزه بوسیله روش ice-cold perchloric precipitation استخراج شده (۱۸) و بوسیله متد بورتون میزان DNA بدست آمد (۲۰ و ۱۹). برای اندازه‌گیری پروتئین، پس از هموژنیزاسیون و استخراج چربیها و سانتریفوژ میزان پروتئین بر اساس متد لوری بدست آمد (۲۱).

اندازه‌گیری کلسیم و سرب: ابتدا بافت‌ها به مدت ۱۸ ساعت در دمای $105^{\circ}c$ برای بدست آمدن وزن خشک آنها قرار داده شدند. سپس به مدت ۲۴ ساعت در دمای $550^{\circ}c$ خاکستر شده و به باقیمانده، ابتدا مقدار 0.1 ml 0.1 N KCL افزوده و سپس توسط 0.1 ml از سود 0.1 N خنثی شدند (۲۲). سپس میزان کلسیم و سرب آنها با استفاده از دستگاه اتمیک مدل Shimadsu AA-680 آنالیز شد (۲۴ و۲۳). تمامی ظروف مورداستفاده برای اندازه‌گیری کلسیم وسرب کاملاً شسته شده و در اسید نیتریک ۱۰٪ غوطه‌ور شدند.

آنالیز آماری: تمامی مقادیر بصورت Mean+SE گزارش شدند.مطالعات‌آماری بااستفاده‌از نرم‌افزار PCSانجام شد.

یافته‌ها

اثرات دوزهای مختلف سرب بر غده تحت فکی در جدول ۱ خلاصه شده است. وزن بدن، میزان مصرف آب و غذا توسط حیوانات در طی دوره مسمومیت تغییری نشان ندادند. پروتئین تام و DNA بطور معنی داری ($p<0/05$) در گروههای ۰/۰۴ و ۰/۰۵ درصد کاهش نشان داد. میزان کلسیم هم در گروههای ۰/۰۴ و ۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل کاهش معنی دار داشت. در ضمن سرب در غده‌ها تجمع نشان می‌داد.

ultrastructural examination: میکروگرافهای غده‌های تحت فکی در گروههای کنترل سایر گروهها در شکل‌های ۱و۲و۳ نشان داده شده است. تغییرات ساختمانی مهمی

جدول ۱. اثرات سرب بر محتویات بزاق و غلظت سرب در خون و غده‌بزاقی موشهای صحرایی

یافته‌ها	گروه کنترل (نرمال سالین)	غلظت سرب(۰/۰۱٪)	غلظت سرب(۰/۰۴٪)	غلظت سرب(۰/۰۵٪)
وزن بدن (g)	۲۱۵ ± ۲/۳	۲۲۰ ± ۱/۵	۲۱۷ ± ۲/۳	۲۲۰ ± ۲
وزن غده (g)	۰/۲۳ ± ۰/۰۵	۰/۲۴ ± ۰/۰۴	۰/۲۳ ± ۰/۰۳	۰/۲۴ ± ۰/۰۲
پروتئین /غده (mg/g)	۵۱/۱۳ ± ۰/۴	۴۸/۳۷ ± ۱/۱	۴۰/۲ ± ۰/۸ *	۳۹/۱۹ ± ۰/۳ *
DNA/غده (mg/g)	۴۰۴۶ ± ۱۵/۱	۳۹۶۵ /۶ ± ۲۱/۲	۳۷۰۷/۴ ± ۱۸ *	۳۶۵۲/۳ ± ۱۵ *
غلظت‌سرب‌خون (mg/dl)	۳۸۳ ± ۸/۹	۴۲۲ ± ۱۰/۳ **	۴۹۳ ± ۱۲/۳ **	۵۴۹ ± ۱۶/۸ **
غلظت سرب غده (mg/g)	۴/۳ ± ۰/۳	۱۱/۶ ± ۰/۷	۱۶/۷ ± ۰/۸ *	۱۹/۲ ± ۰/۹۳ *
غلظت‌کلسیم‌غده (mEq/kg)	۹/۳ ± ۰/۶	۸/۶ ± ۰/۷	۶/۲ ± ۰/۲ *	۵/۹ ± ۰/۲ *

- همهٔ یافته‌ها Mean ± SE ۷ رت میباشد. پروتئین و DNA میلیگرم بر گرم تودهٔ خشک غده بیان شده است.
- * تفاوت بین گروههای کنترل و درمان در حد $p<0/05$ معنی دار است.
- ** تفاوت بین گروههای کنترل و درمان در حد $p<0/001$ معنی دار است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.3.5.4]

شکل ۱. میکروگراف غده تحت فکی در گروه ۰/۰۱ درصد با بزرگنمایی ۱۲۵۰۰.

شکل ۲. میکروگراف غده تحت فکی در گروه ۰/۰۴ درصد با بزرگنمایی ۱۹۰۰۰.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.3.5.4]

شکل ۳. میکروگراف غده تحت فکی در گروه ۰/۰۵ درصد با بزرگنمایی ۲۴۵۰۰.

در گروههای ۰/۰۱ درصد دیده نشد (شکل ۱)، اما در گروه ۰/۰۴ و ۰/۰۵ درصد تغییرات مهمی دیده شد. در گروه ۰/۰۴، تورم و بزرگ شدن میتوکندری‌ها و هم چنین تغییر شکل آنها مشخص است (شکل ۲). در گروه ۰/۰۵ درصد، بزرگ شدن و تورم میتوکندری‌ها و توبولی شدن کریستا ونیز وجود قطرات چربی داخل میتوکندریها بخوبی مشهود است. در شبکهٔ اندوپلاسمیک ناصاف هم یک اتساع متوسط و وجود وزیکولهای ریز قابل مشاهده است (شکل ۳).

بحث

تجمع سرب در غده‌های تحت فکی یکی از یافته‌های مطالعه حاضر است. نتایج حاضر نشان می‌دهد که میزان سرب غده‌ها در گروههای ۰/۰۴ و ۰/۰۵ درصد ۴ و ۵ برابر گروه کنترل است. مطالعات قبلی هم تجمع سرب را در غده پاروتید (۲۶ و۲۵)، پانکراس (۲۷)، استخوان (۲۸) و سایر ارگانهای پارانشیمی (۳۰ و۲۹) نشان داد. سرب می‌تواند با کلسیم رقابت کرده وجایگزین آن شود (۹و۳۱) و نیز هموستاز کلسیم و خروج آنرا از سلول تغییر دهد (۹ و۳۲و۳۳). احتمالاً سرب جایگزین شدن با کلسیم باعث میزان کلسیم سلول می‌شود که این کاهش می‌تواند بر ترشح پروتئین از غده اثر کند (۳۴). مطالعات ultrastructure نشاندهنده نوعی دژنراسیون سلولی است که تورم واتساع و تخریب میتوکندریها و کریستای آنها دیده می‌شود. تورم میتوکندریها شاید بعلت تغییرات ساختمانی در غشاء داخلی بعلت از دست دادن توانایی در سنتز ATP ایجاد می‌شود. از طرفی کاهش ATP ممکن است به نارسائی پمپ سدیم وابسته به ATP درسطح غشاء پلاسمایی ونیز

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.3.5.4]

پمپ کلسیم در میتوکندریها منجر شود. همچنین سرب یک مهار کننده قوی آنزیم‌های دارای گروههای سولفیدریل می‌باشد. بنابراین مهار آنزیم کلیدی تنفس یعنی سوکسینیک دهیدروژناز نیز اتفاق می‌افتد (۲۷). این حوادث ممکن است است منجر به تخریب میتوکندریها و در نتیجه کمبود انرژی در سلول شود (۳۱). از آنجا که اگزوسیتوز یک روند وابسته به انرژی است، بنابراین کمبود انرژی باعث کاهش این روند می‌شود. همچنین آزمایش EM نشاندهنده یک اتساع در RER و وجود وزیکولهای ریز در سلول آن است. تورم RER در نتیجه نارسائی در انتقال محصولات سنتز شده در ریبوزوم به دستگاه گلژی است (۲۵). بطور خلاصه، کاهش کلسیم داخل سلولی، تخریب میتوکندریها و کمبود انرژی و نیز اختلال در انتقال احتمالاً علل اساسی کاهش روند اگزوسیتوز پروتئین و DAG و کلسیم ترشح شده در بزاق است که در مطالعه قبلی نیز ثابت شده است (۱۶). بخوبی پذیرفته شده است که سنتز پروتئین در غدد بزاقی بطور عمده توسط cAMP میانجیگری می‌شود و میزان کمی از مسیر بسته به فسفاتیدیل اینوزیتول است(۱). چون تولید cAMP وابسته به ATP است پس کاهش آن در سلول منجر به کاهش سطح cAMP و کاهش سنتز پروتئین می‌شود (۳۵). از طرف دیگر گزارش شده است که سنتز برخی از پروتئین‌های تنظیمی مثل PKC و کالمودولین بوسیله سرب مهار می‌شود (۱۱و۱۰) و نیز چون سنتز DNA به انرژی نیاز دارد، پس کمبود انرژی می‌توان منجر به کاهش سنتز DNA هم شود. مطالعات قبل آسیب به هسته سلول و حضور انکلوژن رابا سرب ۰/۵٪ به مدت ۲ ماه نشان داده است (۳۷و۳۶). اما در مطالعه حاضر وبا دوزهای بکار رفته تغییر خاصی در هسته دیده نشد. مطالعات بیشتر و دقیق‌تری برای توضیح علت تغییرات ایجاد شده در عملکرد و ساختمان غده‌های بزاقی لازم است.

****

References

1. Baum BJ. Neurotransmitter control of secretion. J Dental Res 1987; 66:628-632.

2. Butcher FR, Putney JW. Regulation of parotid gland function by cyclic nucleotide and calcium. Adv Pharmac Exp Ther 1980; 264:757-761

3. Aub DL, Putney JW. Mobilization ofintracellular calcium by methacholine and inositol 1,4,5-triphosphate in rat parotid acinar cells. J Dental Res 1987; 66:547-551.

4. Jahn R, Soling HD. Phosphorylation of some protein during amylase release evoked by B-adrenergic or cholinergic agonists in rat and mouse parotid glands. Proc. Natl. Acad. Sci, 1981; 78:6903-6906.

5. Putney JW. Identification of cellular acivation mechanisms associated with salivary secretion. Ann Rev Physiol 1986; 48:75-88.

6. Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptors agonists and antagonists In: Goodman's & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, eds JG Hardman LE. Linbird 9 th edition. McGraw-Hill. 1996; 141-161.

7. Golstein GW. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism. Neurotoxicol 1993; 14:97-101.

8. Kaji T, Yamamoto C, Sakamoto M, Kozuka H. Inhibitory effect of lead on the release of tissue plasminogen avtivator from human vascular endotheelial cells in culture. Toxicology 1992; 73:219-227.

9. Szynaka B, Andrezejewska A. Ultrastructural

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.3.5.4]

Shayganfar N, Abdollahi M, Dehpour AR. Lead determination in parotid and the rat submandibular gland. Toxic Subs Mech 1997; 17:121-131.

10. Georing PL. Lead-protein interactions as a basis for lead toxicity. Neurotoxicology 1993; 14:45-60.

11. Murakami K, Geng G, Chen SG. Inhibition of brain protein kinase C subtype by lead. J Hum Pathol 1993; 19: 223-235.

12. Boscolo P, Carmigani M. Neurohormonal blood pressure regulation in lead exposure. Environ. Health Perspect 1988; 78:101-106.

13. Fox DA, Srivastava D, Hurwitz RL. Lead induced alterarations in rod-mediated visual functions and cGMP metabolism: new insights. Neurotoxicology 1994; 15:503 -512.

14. Sandhir R, Gill KD. Calmodulin and cAMP dependent synaptic vesicle protein phosphorylation in rat cortex following lead exposure. Int J Biochem 1994; 26: 1383-1389.

15. Andrzejewska A, Szynaka B, Stokowska W, Szynaka P. Dose lead acetate intoxication damage acinar cell nuclei in the rat pancreas? ultrastructural observations. Mater.Med. 1995; 27:43-46.

16. Abdollahi M, Dehpour AR, Fooladgar M. Alteration of rat submandibulary gland secretion of protein, calcium and N-acetyl-D-glucosaminidase activity by lead. Gen pharmacol 1997; 29(1):675-680.

17. Abdollahi M, Dehpour AR, Baharnouri G. Effects of rubidium on the secretory function of changes in acinar cell mitochondria of colorimetric estimation of DNA. Biochem J 1996; 62:315-323.

18. Munro HM, Fleck A. The determination of nucleic acids. Methods Biochem Anal 1966; 14:113-176.

19. Burton K. A study of the conditions and mechanisms of the diphenylamine reaction forthe the rat pancreas in the course of lead intoxication. Folia. Histochemica Cytobiologica 1956; 34(1): 17-18.

20. Waterborg JN, Mattheus HR. The Burton assay for DNA, In: Methods in molecular biology. Nucleic acids. ed. J.M. Valker 1994; 2: 1-3.

21. Lowry OH, Roserbrough NJ, Farr AL, Randell RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem 1951; 193:265-275.

22. Jiraklulsomchok D, Sheefz H, Schneyer CA. Effects of adriamycin on calcium concentration and morphology of mouse salivary glands. 1983; 12:491-501.

23. Abdollahi M, Shohrati M, Nikfar S, Jalali N. Monitoring of lead poisoning in bus drivers of Tehran. Irn J Med Sci 1995; 20:29-33.

24. Fernandez FJ, Kahn HL. Clinical methods for atomic absorption spectroscopy. Clin Chem Newsletter 1971; 24:190-195.

25. Andrzejewska A, Szynaka B, Stokowska W. Ultrasyrucrural evaluation of the rat parotid gland after six week intoxication with lead acetate mater. Medica Pol 1994; 27:43-46.

26. Ghazi-Khansari M, Mortazapour Z, submandibularsalivas and whole blood in rats.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.3.5.4]

Toxic Subs Mech 1998; 16:327-335.

27. Szynaka B, Andrezejewska A. Ultrastructural changes in acinar cell mitochondria of the rat pancreas in the course of lead intoxication. Folia. Histochemical cytobiologica 1996; 34(1):17-18.

28. Silbergeld EK, Swedo I, Cartwright I, Viega S, Custer EM. 1988. Lead arthritis and Cyclic lead poisoning following bullet wound, a clinicopathologic, ultrastructural and microanalysis study of two cases, Nucleotide Res 1998; 13:215-249.

29. Craan AG, Anvar-Malick M, P'an AYS. Segmental and intracellular distribution of lead in rat kindney and salivary glands. Toxicology 1986; 42:157-170.

30. Mobarak N, P'an AYS. Lead distribution in the saliva and blood fraction of rats after intraperitoneal injections. Toxicology 1984; 32:97-74.

31- Habermann E, Crowell K, Janicki P. Lead and other metals can substitute for Ca calmodulin. Arch Toxicol 1983; 54:61-70.

32. Bressler P, Goldstein GW. Mechanism of lead neurotoxicity. Biochem Pharmac 1991; 41: 479-484.

33. Schanne FA, Gupter RK, Rosen JF. Lead inhibits 1,25 dihydroxy vitamin-D3 regulation of calcium metabolism in osteoblastic osteosarcoma cells. Biochim Biophys Acta 1992; 1180:187-194.

34. Kanagasuntheram P, Lim SC. Parallel secretion of secretory proteins and calcium by the rat parotid gland. J Physiol 1981; 312: 445-454.

35. Castle JD, Arvan P, Cameron R. Protein production and secretion in exocrine cells. J Dent Res 1987; 66:633-637.

36. Ghadially FN. Ultrastructural pathology ofthe cell and matrix. 4th ed. NewYork, Butterworth Heinemann inc. 1996; 1: 28-34.

37. petit TL, Leboutillier JC, Brooks WJ. Altered sensitivity to NMDA following deveopmental lead exposure in rats. Pharmac Behav 1992; 52:687-693.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1378.1.3.5.4]