설파이드 머스타드(Slfide mustard)는 줄여서 SM으로 쓰입니다. SM은 우리몸에 닿으면 그림과 같은 작용을 하게 되는데 먼저 피부에 닿게 되면 수포가 일어나게되고 DNA를 변형시켜서 세포가 파괴되도록 합니다. 또한 세포독성이기 때문에 세포를 괴사 시키기도 합니다.

아폽토시스

아폽토시스(apoptosis)란 세포의 자연사를 의미합니다. 이 과정동안 DNA가 잘라지고, 세포내 소기관들과 세포질 성분이 조각나고 세포는 수축되고 갈라지며 사라지게 됩니다. 이렇게 갈라짐 세포들은 대식세포에 흡수되어 사라집니다. 아폽토시스가 작용하는 기전은 선충을 예로, 세포에는 아폽토시스를 촉진시키는 Ced-3,4 단백질들이 있습니다. 이 단백질들은 외부에서 신호가 오기전까지는 미토콘드리아의 Ced-9에 의해 제어됩니다. 하지만 외부에서 신호가 오면, Ced-3,4가 활성화시킵니다, 아폽토시스를 일으키는 Ced-3,4같은 단백질들은 카스페이스(caspase) 라고 합니다. 이는 연쇄반응을 일으켜 단백질 분해 효소와 핵산 분해효소를 활성화 시켜 세포가 죽게됩니다.

SM이 신체내에 들어가게되면 이러한 아폽토시스를 일으킵니다. SM은크게 카스페이스 3,8,9이라는 단백질 분해효소를 활성화 시키고 오른쪽과 같은 메커니즘으로 세포 예정사를 유발합니다. 왼쪽 그래프는 SM의 양에 따른 카스페이스 활동도에 관한 그래프인데 농도가 올라가면서 큰 변화를 보이지 않다가 300uM농도에서 카스페이스의 농도가 확 올라간 것을 보아 SM이 아퐆토시스를 유발할 수 있음을 알 수 있고 일정농도 이상일 때 카스페이스의 활동도가 올라가는 것을 볼 수 있습니다. 그리고 그 오른쪽 막대 그래프들은 카스페이스 억제제를 넣고 활동도를 측정한 것인데 억제제가 효과적으로 아폽토시스를 억제 하는 것을 볼수 있습니다.

왼쪽 메커니즘을 보면 두가지 경로가 있는데, 첫번쨰로 내부적인 요인으로서는 미토콘드리아막에있는 막단백질(Bad/Bcl-2)이 SM에 의해 열리게 되고 시트크롬C(Cyt C)가 방출됩니다. 이 방출된 시트크롬C는 아폽토시스 활성 단백질인 Apaf1을 활성시키고 Apaf1 은 단백질 분해 효소인 카스페이스들을 활성화 시켜 아폽토시스를 유발합니다 외부적인 요인으로는 세포막에 있는 수용채 Fas/Fas ligand에 SM이 신호를 주어 FADD단백질을 활성화시키고 이 단백질이 카스페이스8을 활성화 시켜서 아폽토시스를 유발 하는 것을 볼 수 있습니다.

결론적으로 SM이 세포의 아폽토시스를 이룬다.

SM이 우리몸에 들어오게 되면 물이 Cl알파 탄소를 공격해서 Cl이 이탈기로써 빠져나가고 물리 치환 반응이 일어나서 산소양이온이 생성 이것을 S의 비공유전자쌍이 공격을 해서 이와 같은 고리가 생성되고 이 고리는 비틀림 스트레인이 크기 때문에 DNA 의 질소에 있는 비공유 전자쌍과 결합하게 된다. 이것을 DNA의 알킬화라고 한다. 이 알킬화는 DNA 가 다른 염기쌍과 결합을 하지 못하게 하여 DNA의 이중나선이 파괴 되도록 한다.

.

활성산소는 산소원자를 포함하는 분자인데, 생물체내에 생성되는 산소의 화합물로 생체조직을 공격하고 세포를 손상시키는 산화력이 강한 산소이다. 산화력이 강한 이유는 짝지어지지 않는 전자 때문에 반응성이 매우 높다.

NADPH는 **코틴 아미드 아데닌 디 뉴클레오티드 포스페이트 지질이나 핵산 합성 및 우리몸에서 쓰이는 보조 인자로써 환원제 역할입니다**

GSH는 활성 산소와 결합하여 알코올과 GSS를 형성하고, 활성산소가 우리몸을 공격하는 것을 막습니다.

SM은 GSH(Glutatione)을 알킬화 합니다. GSH는 환원된 상태이고 GSSG는 산화 된 상태이다. 이 두개의 비율을 산화 스트레스라고 한다

iNOS는 산화질소 합성효소인데 SM이 피부에 닿으면 이를 세포내에 유입양을 증가시켜 NO가 많이 생성되도록 한다. GSH의 알킬화로 산화 스트레스가 큰 상태에서(O2 많음) NO가 많아지므로 두개가 결합하여 ONOO(peroxinitrile)과 같은 오래지속되고 세포독성을 띄는 물질을 만들어냅니다.

세포골격이란 동물성 세포가 자리를 잡아 줄수 있도록 해주는 단백질입니다. SM이 ECM단백질의 단백질 알킬화를 일으켜서 기저 각질 세포와 기저막으로의 손상을 야기시켜 세포분리를 일으킵니다. 또 SM은 COX-2 단백질을 활성화 시켜 프로스타글란딘을 생성하고 프로스타글란딘은 막투과성을 증가시켜 사이토 카인과 백혈구 등을 유입을 증가시켜 염증반응을 일으킵니다.

이러한 기전들로 피부에 손상이가고 물집이 생기는 것이다.

위의 증상들은 1차 독성이다

백혈구는 혈액내 돌아다니면서 대식작용을 하여 면역작용을 합니다. 백혈병은 핼액내에 백혈구의 수치가 증가하여 나머지 헤모글로빈이나 혈장,혈소판등의 수가 상대적으로 줄어 혈액의 역할을 제대로 하지 못한다는 것입니다.

머스타드 황의 이차 독성은 골수와 임파조직을 공격하는 것입니다. 이를 이용해골수나 임파조직의 암인 백혈병이나 임파암을 질소겨자로 공격하는 것입니다.

SM이 PMA를 공격하여 파괴하는 기전은 두가지입니다. 세포를 산화시키거나, 아폽토시스를 일으켜 죽이는 것입니다. 첫번째로 SM이 PMA를 산화시켜 죽이는것에 대한 그래프입니다. 검은색 그래프는 촉진제를 넣어준 것이고 하얀색 그래프는 촉진제를 넣지 않은 것입니다. 촉진제는 fMIP란 PMA의 활동을 촉진시켜 주는 물질입니다. A는 SM을 넣지 않은 것 C,E는 각 SM을 10,50uM씩 넣은 것입니다. 활성산소와 결합된 세포를 형광세기를 이용해 숫자로 표현한 것인데, SM을 넣어 주었을때가 넣지 않았을떄보다 훨씬 더 많이 PMA를 산화 시키는 것을 볼수 있습니다.

또한 SM은 PMA의 Apoptosis를 유발하는데, PMA가 Apoptosis할 때 CD16이란 수용체를 잃게 되고, 이 잃은 수용체는 CD16Lo(CD16Hi는 PMA에 붙어있는 수용체-아폽토시스가 일어나지 않은 PMA)이라고 표현했다. 따라서 아폽토시스가 일어나면 CD16Lo의 피크는 커지고 CD16Hi의 피크는 작아지는 것이다. (UV조사는 아폽토시스를 촉진한다.) 먼저 맨위의 그래프를 보면 SM없이도 UV에 의해 아폽토시스가 일어나 CD16Lo의 피크가 두꺼워지고 CD16Hi의 피크가 작아진 것을 볼 수 있다. SM의 농도에 따라 피크의 변화를 확인 할 수 있다.

막대 그래프를 보면 SM이 없을 때보다 SM아 있을떄 아폽토시스가 훨씬 더 잘일어남을 확인 할 수 있다. Caspase-3는 단백질 분해 효소로서 아퐆토시스를 일으키는 단백질이다. SM이 없을때는 효소의 양이 변하지 않음을 보아 아포토시스가 일어나지 않는 것을 볼 수 있다. 그에 반해, SM을 넣어 주었을떄 효소의 양이 급격히 증가하는 것을 알 수 있다.

이로 인해 국소적으로 몸에 남은 적은양의 SM은 2차 반응으로서 PMA를 공격하는 것이 입증되었다.