الباب الثاني

التحول الحيوي

التحول الحيوي (Bio transformation) :

تدخل السموم والملوثات البيئية والكيماويات الخارجيـــة والمنتشـرة و الملوثة لمكونات النظام البيئي (Environmental components) والتي تصل فـــي النهاية إلي جسم الكـــائن الحـــي فـــي عمليـــات تحـــول حيـــوي : تمثيلـــي (Biotransformation : Metabolism) بواسطة إنزيمات تؤدى إلـــى تغيـــير فـــي تركيبها أو تؤدى لتكوين نواتج وسطية مرتبطة أو مقترنـــة (Conjugated products) والتي ربما تكون أكثر سميه من المركب الأصلـــي فعلـــى ســـبيل المثال المركبات الهيدروكربونية عديدة الحلقـات (Polycyclic hydrocarbons) يرجع تأثيرها السام على الخلايا إلى ممثلاتها كتفاعل الإيبوكسيد (Epoxides) مع حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) وحمـــض الريبونيوكليـــك (RNA) والجزيئات الكبيرة الأخرى . فالمستوى الثابت للإيبوكســـيد داخـــل الخلايـــا المستهدفة لعضو ما هو دالة لمعدل التمثيل ومعدل التكوين والإنهيار وكذلـــك حساسية هذا العضو لهذا الممثل السام .

ولذلك فمعدل تكوين الإيبوكسيد ونشاط الإنزيم النازع للسمية في الأنسـجة المختلفة هي المحددات الهامة للسمية النوعية للنسيج وهذه الأنشطة النســـبية المتخصصة (النوعية) لإنزيمات :

- أريل هيدروكربون هيدروكســيليز (Hydrocarbon Hydroxylase : Aryl-AHH)
- إيبوكسيد هيدروكسيليز (Epoxide Hydroxylase : EH)
- جلوتاثيون –كب–ترانسفريز (S- Transferase : GST-ST– Glutathion)
- سيتوكروم ب–٤٥٠ بخصيتى وكبد البالغين ، جـــدول رقـم (٢–١) شكل رقم (٢–١) .

جدول رقم (٢-١) : النشاط الإنزيمي ومحتوى السيتوكروم ب-٤٥٠ بميكروسومات خصية الفئران البالغة :

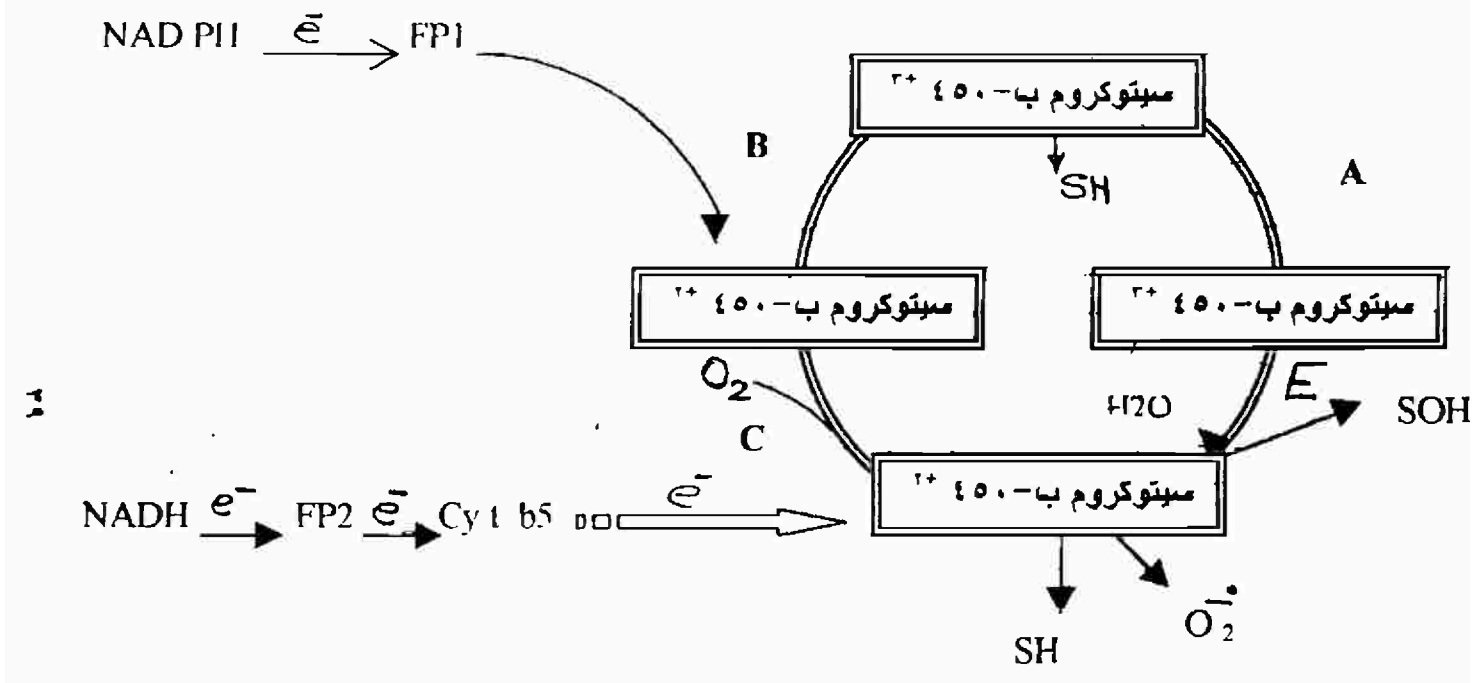
الإنزيم	النشاط و المحتوى	
	الكبد	الخصية
جلوتاثيون-كب-ترانسفريز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)	٤١,٢٩±٢,١	١٩,٩٩±١.١
ايبوكسيد هيدريز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)	١٠,٨٥±١,٦٨	٠,٧٧±٠,٠٦
آريل هيدروكربون هيدروكسيليز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)	١٠٦±٨,٣	٥,١٧±٠,٥٨
محتوى السيتوكروم ب-٤٥٠ (ميكرومول/د/ملجم بروتين)	٠,٨٥±٠,٠٣	٠,١٢٥±٠,٠١٨

كذلك ثبت وجود نشاط إنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) و الإنزيمات المحللة للايبوكسيدات كذلك السيتوكروم ب-٤٥٠ .

والجدول التالي رقم (٢-٢) يمثل توزيع وكميات هذه الإنزيمات بخلايا أنسجة الجهاز التناسلي حيث كان نشاط وتوزيع هذه الإنزيمات بالخلايا أكبر مرتين عن مثيلتها بالخلايا الداخلية للأنابيب المنوية ، وعلى العكس وجد أن نشاط الإنزيمات النازعة للسمية : ايبوكسيد هيدروكسيليز (EH) بالأنابيب المنوية أكثر مرتين عما هو موجود بالخلايا الداخلية .

وبالرغم من أن نشاط إنزيم آريل هيدروكربون هيدروكسيليز (AHH) و السيتوكروم ب-٤٥٠ يلعبا دورهما الهام في سمية الخلية الجرثومية لمادتي :

- ٢،٣،٧،٨-تترا كلورو -بارا-ديوكسين
- بنزو بيرين (Benzopyrene)



شكل رقم (٢-١): نشاط إنزيم السيتوكروم ب-٤٥٠مونو أكسيجينيز

← لذا فالتعرض للكيماويات والسموم والملوثات البيئية تخفض المستويات المعنوية من نشاط الأنظمة الإنزيمية بخصي الذكور و غدة البروستاتا (Prostate) مما يسبب سمية وراثية بالخلايا الجرثومية وورم سرطاني وراثي (Tumorigenicity) في غدة البروستاتا .

جدول رقم (٢-٢) : توزيع وكميات الإنزيمات ومحتوى السيتوكروم بخصية الفئران البالغة

الإنزيم	النشاط المتخصص و المحتوى	
	Interstitial	Spermatogenic
جلوتاثيون-كب-ترانسفريز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)	٦٥,٣+٤,٨	١١٩+٦,٨
ايبوكسيد هيدريز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)	١,٠٩+٠,٣٢	٢,٣٦+٠,٥٢
أريل هيدروكربون هيدروكسيليز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)	٥,٩٨+ ٠,٥٨	٣,١٨+٠,٣٢
محتوى السيتوكروم ب-٤٥٠ (ميكرومول/د/ملجم بروتين)	٠,١٩٦	٠,٠٨٤

إصلاح حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA-Repair) :

توجد العديد من الأدلة على أن الثدييات تقوم بالتعرف علـــى و إزالـــة تلف الحمض النووي نتيجة التعرض للمواد الغريبة (Xenobiotics) كالســـموم والملوثات البيئية .

وتوجد ميكانيكيتين تتمكن بها الثدييات من إصلاح الحمض النووي وهي:

١-ميكانيكية القص والإلتئام (Excision repair : Cut & Patch) :

حيث يتم التعرف على المنطقة من الحمض بنظام إنزيمي معقد ويقص الجزء المخرب ويحلله ثم يعيد بناء جزء آخر مماثل و يدمجه ليعيد بناء خيـط الحمض الأصلي مرة أخرى .

٢-ميكانيكية إصلاح ما بعد التكرار (Post replication repair) :

حيث يتم تقويت الجزء المخرب في قالب الحمض ثم يحدث البناء فـــي المناطق الغير مخربة من خيط الحمض وفيما بعد ترتبط الخيوط السليمة بعـد تكرار الخلية لتكوين الحمض الطبيعة . وإذا لم يصحح فأنه يدخل في عمليـــة النسخ و تكراره يؤدى لطفرات مميتة وراثيه يزيد عددها في حالة وجودهـــا بالخلايا الجرثومية لإنتقالها مع الأجيال التالية .

والنقص الوراثي لنظام الإصلاح يوجد بين الأشخاص المصابة بســـرطان الجلد (Xeroderma pigmentosum) .

ويمثل إندماج الثيميدين (Thymidin) مع الحمض إحدى طرق الحماية مـن الحوادث الطفرية الغير متضمنة في عملية إصلاح وبناء الحمـــض ، فبعـد المعاملة بالمطفر : ميثيل ميثان سلفونات (Methyl methane sulfonate) يظهر إندماج الثيميدين ليس فقط بخلايا أمهات المنى ولكن بمراحل إنقسام الخلايـــا الإختزالي : الميوزى :

- مرحلة التزاوج (Zygotene)
- مرحلة الإنشطار (Pachytene)
- مرحلة التنافر (Diplotene) .

وبالعكس من ذلك فأمهات المنى (Spermatid) لا يحدث بها إندماج للثيميدين مما يشير لعدم قدرتها على إصلاح الحمض .

ويجب التنويه هنا إلى أن المعروف عن مقدرة البويضة بالمبيض على إصلاح التلف الناجم بالحمض بواسطة المطفرات الطبيعية و الكيميائية قليلا ولكنها تدل على وجود هذه المقدرة حتى بعد الحمل حيث يلاحظ وضوح الإصلاح فقط في مرحلة البلاستوسيت (Blastocyte) و الأجنة .

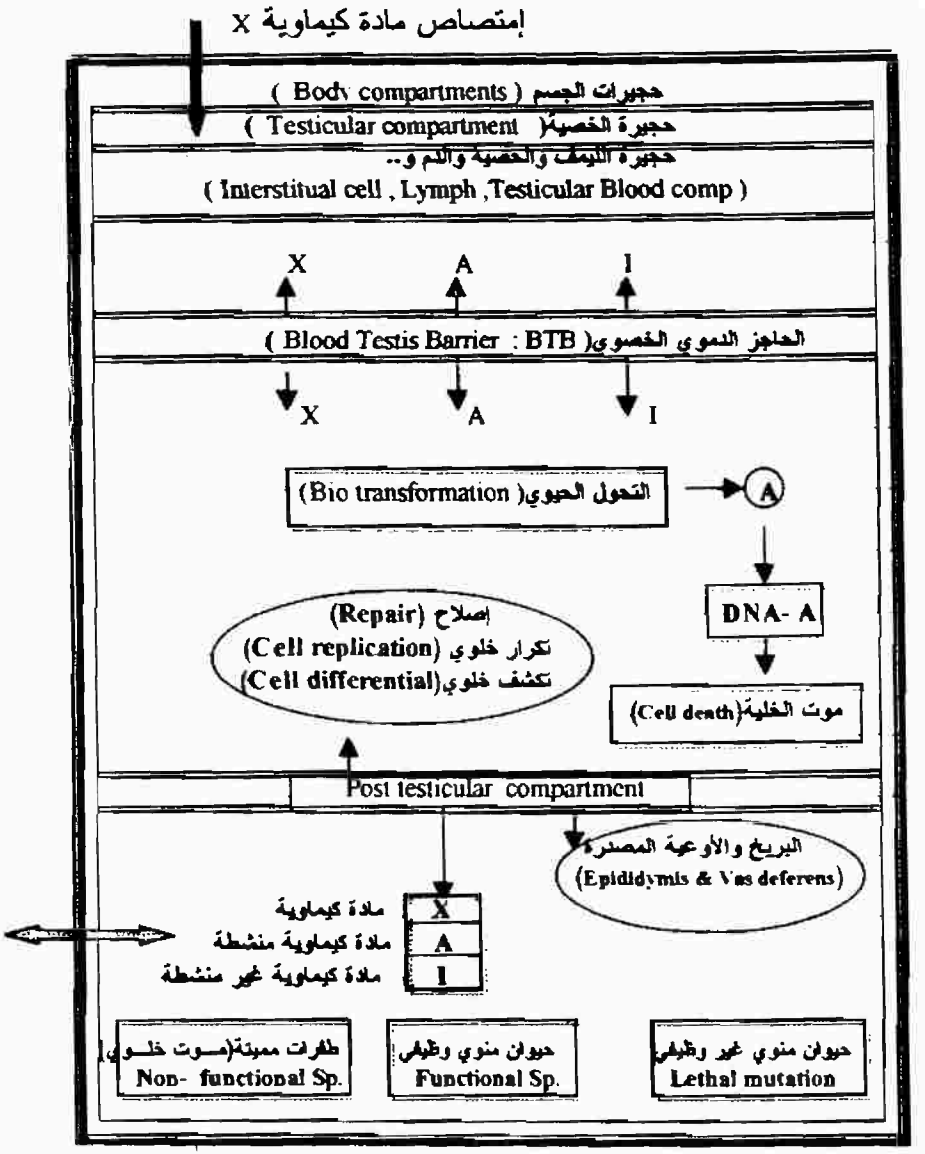
وكفاءة إصلاح الحمض محدودة و يمكن إشباعها بجرعات إختبار عالية من المطفر وبتدخل نظام الإصلاح يمكن و أن يحث عدد كبير من الخلايا المتأثرة ، و تحتاج معدلات الإصلاح إلى تقدير كمي و معاملي في إنموذج حركيات الدواء ، شكل رقم (٢-٢) .

وفيما يلي بعض الأساسيات العامة و مناقشة مختصرة للأليات الخاصة بسمية وتشوه الجنين (Embryo toxicity & teratogenicity) و كذلك سمية الجنين في مراحله الأخيرة (Feto toxicity) :

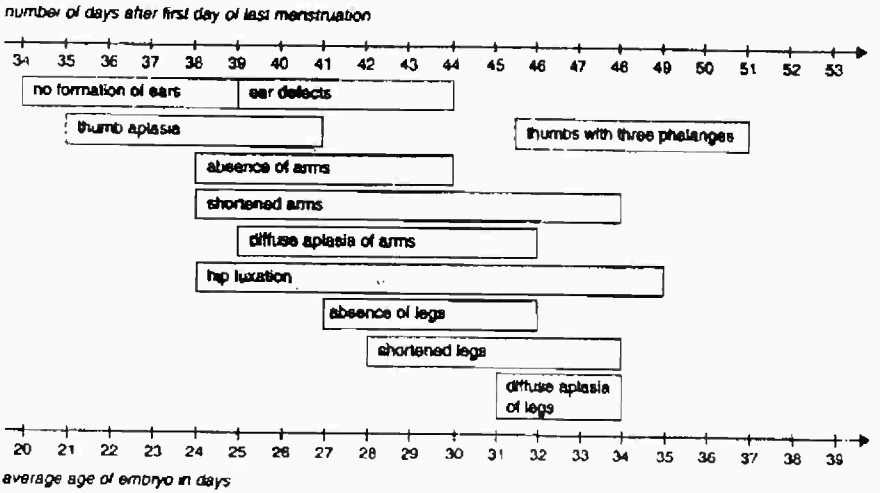
إنطباع وسيلة التعبير :التأثيرات المعتمدة على مرحلة التطور:

تعتمد وسيلة التعبير عن السمية التناسلية و المعتمدة بدورها على مراحل دورة التناسل و التي عندها تسبب المادة الكيماوية المتداخلة عمليات التلف ، ويمكن عمل تميز واضح بين الفترات الحرجة المختلفة .

وعموما فالمواد المشوهة (Teratogenenic) ربما تسبب عيوب تركيبية تطوريه (Structural development) إذا كان التعريض أخذ مكانه خلال تكوين الأعضاء (Organogenesis) وهذه الفترة و التي هي جزء من الفترة الجينية يمكن تقسيمها لفترات مميزه تميز تكوين الأعضاء الفردية ، فأى مادة كيماوية أو غيرها تداخل وبالقرب من الأنبوبة العصبية (Neural tube) فأنها سوف تحث التأثيرات التشوهية في الذكور فقط إذا ما كان التعريض يحدث بعد ٤٢ يوم من فترة الطمث ، شكل رقم (٢-٣) .



شكل رقم(٢-٢): إنموذج حركية الكيماويات بنظام الجوناد الذكرى



شكل رقم (١-٣) : فترات التطور الحساسة لمركب الثاليدوميد وتظهر التشوهات التطورية الناتجة عنه والمعتمدة على مرحلة تكوين الأعضاء المتكونة وقت التعاطي

الآنية الوراثية : طبيعة التركيب الجينـــي المحـــددة للإســـتجابة(Genotype determines the response) :

تعتمد الحساسية للتشوهات و التأثيرات التناسلية العكسية على الآنيـــة : الحالة : الطراز (Genotype) الوراثية للبويضة المخصبة و المراحل المتعاقبـة في التطور .

وقد تظهر الأفراد اختلافا لنفس المادة الضارة إعتمادا على الاختلاف فـي السمات البيولوجية و البيوكيميائية و المورفولوجية و التي تتحـــدد بـــالعوامل الوراثية .

فعلى سبيل المثال هرمونات قشرة الكظرة (قشرة غدة فوق الكلية) تعد عوامل مشوهه (Teratogenic) في الفئران من النوع (mice) و بصعوبة بعض الشيئ في الفئران من النوع (rats) .

كذلك تعد مادة مشوهه للأرانب و لكنها لا تحدث هذه التأثيرات مع الإنسان . أما الألبيت : الفلسبار الأبيض (Albeit) و بتركيزات عالية فيحدث تشوهات تطوريه أقل حده مع الإنسان .

التأثيرات المعتمدة على الجرعة (Effects of Dose-dependent):

تلعب علاقة الجرعة–الاستجابة دورا هاما في السمية العامة وهذا حقيقة مع علم التشوهات وعلم السمية التناسلية .

فالجرعة العالية و الكافية من أي مركب تم تعاطيه عند لحظه معينه ربما يحث التأثيرات السامة على إنتاج النسل أو على التشوهات التطورية للوظائف أو التركيبات الطبيعية في حيوانات التجارب الحساسة لهذا المركب ، ولقد تم تقدير أقل جرعه حرجه مؤثرة (Threeshold) في الرجل و حيوانات التجارب للعديد من المركبات ، جدول رقم (٢-٣) .

التأثيرات المباشرة في مقابل التأثيرات الغير مباشرة (Direct versus indirect effects) :

يعد المركب كعامل معقد و الذي غالبا ما يحث التأثيرات العكسية في الحيوان ، وفى مثل هذه الحالات وفى بعض الأحيان فانه من الصعب التمييز بين التأثيرات المباشرة والغير مباشرة خاصة في الكائنات المتطورة .

وربما يقود إتحاد التأثيرات المباشرة والغير مباشرة إلى موت الجنين (Embryonic /Fetal death) أو تأخر النمو بها أو تأخر تكوين العظام بها .

جدول رقم (٢-٣) : مقارنة الجرعات الحرجة المؤثرة لعدد من المواد على الإنسان و حيوانات التجارب

المادة الكيماوية	الجرعة المؤثرة على الإنسان	الجرعة المؤثرة على حيوانات التجارب
ثاليدوميد (Thalidomide)	٠,٥-١ ملليج/كج/د	٢,٥ ملليج /كج /د بالأرانب
هيدروكربونات عديدة الكلور (Poly chlorinated Hydrocarbons)	٧٠ ميكروجرام/كج/د	١٢٥ ميكروجرام/كج/د بالقرود (rhesus)
بيفينولات (Biphenyls)	–	١٠٠٠ميكروجرام/كج/د بالكلاب
كحولات (Alcohols)	٠,٤-٠,٨ جم /كج/د	١,٥ جم/كج/د بالفئران (rats)
أمينوبترين (Aminopterin)	٥٠ ميكروجرام/كج/د	١٠٠ ميكروجرام/كج/د بالفئران (rats)
ميثوتركسات Methotrexate	٤٢ ميكروجرام/كج/د	٢٠٠ ميكروجرام/كج/د بالفئران (rats)
ميثيل الزئبق (Mercury methyl)	٥ ميكروجرام/كج/د	٢٥٠ ميكروجرام/كج/د بالفئران (rats) والقطط
داى ايثيل ستيل بسترول (Di ethyl stil bestrol)	٢٠-٨٠ ميكروجرام/كج/د	٢٠٠ ميكروجرام/كج/د بالقرود (rhesus)
داى فينيل هيدانتون (Diphenyl hydantion)	٢ ملليج/كج/د	٥٠ ملليج /كج /د بالفئران (mouse)