

الفصل السابع

إبطال مفعول السموم وإخراجها

الأيض وإبطال مفعول السموم :

من خلال التعريفات المحددة فإن المواد الغريبة xenobiotics هي تلك المواد التى ليس لها قيمة غذائية ؛ وبالتالى لا يتم التعامل معها عادة من خلال تلك المسارات الأيضية المرتبطة بعمليات النمو وزيادة الوزن أو إنتاج الطاقة. وخلافاً لذلك، فإنه يتم تأييدها عن طريق مجموعة من التفاعلات الكيميائية التى تُسرّع من عملية إخراجها، وتقلل من نشاطها. وعلى الرغم من ذلك، فإن عملية إبطال مفعول السموم لا يتم دائماً، بل إن بعض الكيماويات قد يزيد بالفعل نشاطها الفسيولوجى، أو أسميتها كنتيجة للتغيرات الأيضية، التى تتم عليها بعد امتصاصها، ولهذه الظاهرة مغزى كبير، من الناحية السُمية؛ إذ تؤدى إلى إنتاج جزيئات ذات فعالية عالية فى مقاومة الآفات. وعلى الجانب الآخر فإن لهذه الظاهرة علاقة إيجابية أيضاً، بالنسبة للعلاج عن طريق العقاقير، التى يتم تفعيلها عن طريق تأييدها.

والجدير بالذكر أن أهم عضو يتم فيه أيض المواد الغريبة هو الكبد، والذى تصل إليه هذه المواد عن طريق الوريد البابى الكبدى، عقب عملية الامتصاص من المعدة والأمعاء، وكذلك عن طريق الشريان الكبدى، ولكن ليس عن طريق الفم (على الرغم من أن السميات الواردة للجسم عن طريق الفم ذات تأثير كبير؛ ذلك أنها تتجنب الأيض المبدئى فى الكبد). فالدم يدخل إلى الجيوب الكبدية، حيث يغمر الخلايا الكبدية، التى يتم داخلها الأيض، عن طريق نوعين من التفاعلات، يُعرف أولهما بالتحويلات الأيضية (تفاعلات الطور الأول)، ويعرف الثانى بالاقتران (تفاعلات الطور الثانى).

وتتم هذه التفاعلات أساساً عن طريق تَدْخُل الإنزيمات الموجودة في الميكروسومات الخاصة بالشبكة البلازمية الداخلية للمساء (SER) لخلايا الكبد والخلايا المعوية؛ وبالتالي فإنها تُعرف بالإنزيمات الميكروسومية.

أولاً: التحولات الأيضية (تفاعلات الطور الأول).

تشمل التحولات الأيضية تفاعلات كثيرة، مثل الأكسدة (وهي أكثرها أهمية وشيوعاً) والاختزال والتحلل المائي، والتي تتحول عن طريقها المواد الغريبة دهنية الذوبان، التي استطاعت أن تعبر خلال الغشاء الدهني للشبكة الإندوبلازمية للمساء SER إلى مركبات أكثر ذوبانية في الماء، وذلك بإدخال مجاميع وظيفية جديدة، وعلى ذلك فإن الوسائط الأيضية الناتجة ربما تكون أقل أو أكثر سمية من ذي قبل.

وأكثر المجاميع الإنزيمية الميكروسومية شهرة، هي تلك التي تحفز عملية الأكسدة - وتسمى الأوكسيديزات الوظيفية المختلطة Mixed function oxidases. والجزء الرئيسي في هذا النظام الإنزيمي هو البروتين الحديدي المسمى سيتكروم P450 أو ما يُرمز له بـ (Cyt. P 450)، (وقد اشتق اسمه هذا لأن الشكل المختزل منه يتحد مع أول أكسيد الكربون حيث يُمتص بشدة عند الطول الموجي (450 نانوميتر) الذي يعمل كأنزيم مؤكسد طرفي terminal oxidase يرتبط بالأكسجين وينقله للمركب المراد تأييضه (أكسده).

إن التحول الأيضي قد ينتج عنه تكوين مركبات، ذات صفات متنوعة، اعتماداً على زيادة النشاط أو تدهوره.

١ - تفاعلات تناقص السمية

إن أحد الأمثلة لهذا النوع هو التحول، الذي بمقتضاه يتم إبطال الأثر السام، لنوع من الباربيتورات يسمى فينوباربيتون، عن طريق إضافة مجموعة الهيدروكسيل hydroxylation للحلقة الأروماتية، لكي ينتج مركباً يُعرف كيميائياً باسم «بارا - هيدروكسي فينوباربيتون» (p-hydroxyphenobarbitone).

وبالمثل، فإن الأمفيتامين تُنْتَزَعُ سميته بإحدى حاتين الطريقتين، وذلك إما بإضافة مجموعة هيدروكسيد للحلقة الأروماتية؛ ليتحول إلى باراهيدروكس أمفيتامين أو عن طريق نزع الأمين لينتج المركب بنزائل ميثيل كيتون.

٢ تفاعلات تزايد السمية :

إن المبيد الحشرى العضوى الفوسفورى المسمى باراثيون هو فى حد ذاته غير سام، إلا أنه بعد امتصاصه، فى الحشرات أو حتى الثدييات، فإنه يمتص بسرعة عن طريق نزع الكبريت منه، ليتحول إلى مادة بارا كزون paraxon، وهى مادة مضادة قوية لإنزيم كولين استيريز، ومن هنا تزداد سميتها فى هذه الصورة الجديدة.

على الرغم من أن تنشيط المركبات الممتصة، بشكل عارض، قد يؤدي إلى خطورة كبيرة، فإن هذه العملية أيضا لها تطبيقات مفيدة، وذلك يتمثل فى إنتاج مبيدات الآفات، أو طلائع العقاقير الطبية prodrugs، التى يمكن أن تتحول إلى نواتج نشطة من الناحية الصيدلانية، عن طريق آليات التحول الأيضية المختلفة.

واعتماداً على ذوبانها فى الماء، فإن مثل هذه النواتج قد يتم إخراجها مباشرة أو ربما تدخل تفاعلات الاقتران.

ثانياً : تفاعلات الاقتران (الارتباط) أو تفاعلات الطور الثانى.

خلال عملية الاقتران، فإن المجاميع الوظيفية فى المركبات مثل مجموعة الهيدروكسيل أو الكاربوكسيل أو الأمين أو السلفاهيدريل تتفاعل (أى تقترن) مع مركبات مثل حامض الجلوكيوريك، أو الأحماض الأمينية مثل حامض الجللايسين أو بعض أنواع السكريات وغيرها، وذلك لتكوين مشتقات أقل من الناحية السمية وأكثر قطبية أى أكثر ذوبانية فى الماء؛ وعلى ذلك يتيسر إخراجها بسهولة. إن تقليل ذوبانها فى الدهون يؤدي إلى تقليل قدرتها على النفاذ عبر الأغشية، وبالتالي يقلل ذلك من نشاطها داخل الجسم.

أما الاقتران مع حمض الجلوكيوريك فهو أكثر آليات الاقتران أهمية وشيوعاً، والذي يتم حينما يحفز إنزيم يُسمى UDP - ترانسجلوكوزيدز

(UDP- transglucosidase)، نقل حمض الجلوكيورنيك من «حمض جلوكيورنيك اليوريدين ثنائى الفوسفات»، وعلى سبيل المثال: فإن حمض الساليسينيك قد يتأىض عن طريق آليات متعددة، من ضمنها الاقتران الجلوكيورونيدى.

وبالمثل، فإن مادة مثل السيانييد cyanide يمكن نزع سميتها وذلك باقترانها بالكبريت لتكوين مادة الثيوسيانات thiocyanate أما الفينول فيتم نزع سميته وذلك باقترانه بحمض الجلوكيورنيك أو الكبريتات لتكوين فينيل الجلوكيورنيك أو كبريتات الفينيل phenylsulphate، على الترتيب.

وعلى ذلك، فالمواد الغريبة قد يحدث لها تحول أبيض أو اقتران أو أحد هذين التفاعلين فقط. فلو أدى التحول الأبيض، على سبيل المثال، إلى تكوين مركب يذوب في الماء بقدر كاف لإخراجه وطرحه من الجسم، فإن الاقتران قد لا يصبح ضرورياً فى هذه الحال. وعلى الجانب الآخر، فإذا فرض أن المركب الغريب، الذى دخل إلى الجسم، كان يحتوى بالفعل على مجاميع تدخل فى عملية الاقتران، فإن تفاعلات الطور الأول، التى تتضمن تحوله أبيضاً، قد لا يُحتاج إليها فى هذه الحال.

هذا، وتتم عملية التفاعلات الأيضية للمواد الغريبة، بشكل رئيسى فى الكبد، على أنه قد وُجد أيضاً أنها قد تتم فى أماكن أخرى، كنتيجة لوجود إنزيمات الميكروسومات، وغيرها من الإنزيمات الأخرى، التى تقوم بهذه العمليات.

وعلى سبيل المثال، يوجد إنزيم الكحول ديهيدروجينيز، يوجد فى الكبد والكلى والرئة، يقوم بأكسدة الكحول إلى الألدheid الخاص به، وهناك مجموعة من مؤكسدات الأمين amine oxidases، توجد فى بلازما الدم. إن مجموعة البكتريا الموجودة فى الأمعاء، تقوم أيضاً بدور هام، فى أبيض المركبات الغريبة.

فلو لم تحدث هذه التفاعلات الأيضية، فإن كثيراً من المواد الغريبة، لاسيما تلك التى لها قابلية للذوبان فى الدهون، تستطيع أن تمكث فى الجسم لآماد متطاولة، بعد عملية الامتصاص، وربما طوال فترة الحياة فى بعض الحالات.