

الباب الثاني

التحول الحيوي

obeikandi.com

التحول الحيوي (Bio transformation) :

تدخل السموم والملوثات البيئية والكيمائيات الخارجية والمنتشرة و الملوثة لمكونات النظام البيئي (Environmental components) والتي تصل في النهاية إلي جسم الكائن الحي في عمليات تحول حيوي : تمثيلي (Biotransformation : Metabolism) بواسطة إنزيمات تؤدي إلى تغيير في تركيبها أو تؤدي لتكوين نواتج وسطية مرتبطة أو مقترنة (Conjugated products) والتي ربما تكون أكثر سمية من المركب الأصلي فعلى سبيل المثال المركبات الهيدروكربونية عديدة الحلقات (Polycyclic hydrocarbons) يرجع تأثيرها السام على الخلايا إلى ممتلكاتها كتفاعل الإيبوكسيد (Epoxides) مع حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) وحمض الريبونيوكلريك (RNA) والجزيئات الكبيرة الأخرى . فالمستوى الثابت للإيبوكسيد داخل الخلايا المستهدفة لعضو ما هو دالة لمعدل التمثيل ومعدل التكوين والإتهيار وكذلك حساسية هذا العضو لهذا الممثل السام .

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

- أريل هيدروكربون هيدروكسيلييز (Aryl-Hydrocarbon Hydroxylase : AHH)
- إيبوكسيد هيدروكسيلييز (Epoxide Hydroxylase : EH)
- جلوتاثيون-كب-ترانسفيريز (S-Transferase : GST-ST- Glutathion)
- سيتوكروم ب-٤٥٠ بخصيتي وكبد البالغين ، جدول رقم (٢-١) شكل رقم (٢-١) .

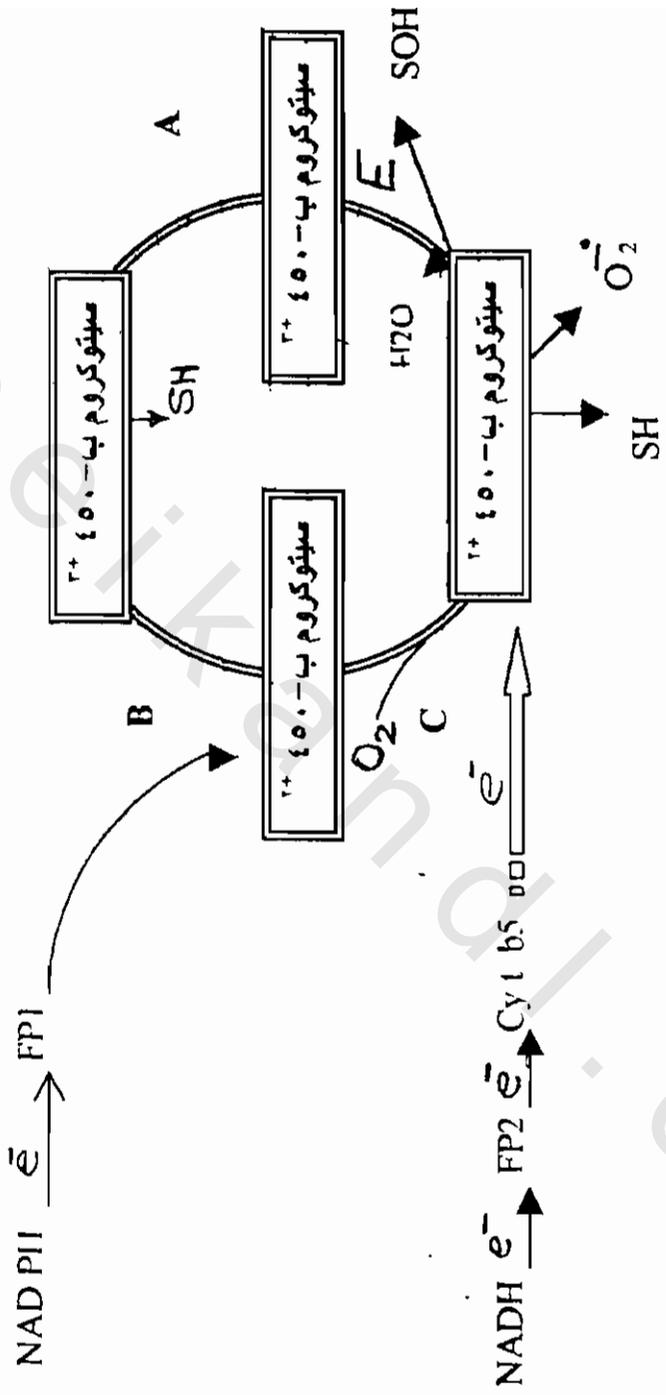
جدول رقم (٢-١) : النشاط الإنزيمي ومحتوى الميتوكروم ب-٤٥٠
ميكروسومات خصية الفئران البالغة :

النشاط و المحتوى		الإنزيم
الخصية	الكبد	
١٩,٩٩+١.١	٤١,٢٩+٢.١	جلوتاثيون-كب-ترانسفيريز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)
٠,٧٧+٠,٠٦	١٠,٨٥+١,٦٨	ايبوكسيد هيدريز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)
٥,١٧+٠,٥٨	١٠,٦+٨,٣	أريل هيدروكربون هيدروكسيليز (ميكرومول/د/ملجم بروتين)
٠,١٢٥+٠,٠١٨	٠,٨٥+٠,٠٣	محتوى الميتوكروم ب-٤٥٠ (ميكرومول/د/ملجم بروتين)

كذلك ثبت وجود نشاط إنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة
(Mixed Function Oxidase : MFO) و الإنزيمات المحللة للايبيوكسيدات 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 للأنايب المنوية ، وعلى العكس وجد
أن نشاط الإنزيمات النازعة للسمية : ايبوكسيد هيدروكسيليز (EH)
بالأنايب المنوية أكثر مرتين عما هو موجود بالخلايا الداخلية .
وبالرغم من أن نشاط إنزيم أريل هيدروكربون هيدروكسيليز (AHH) و
السيتوكروم ب-٤٥٠ يلعبان دورهما الهام في سمية الخلية الجرثومية
لمادتي :

- ٢,٣,٧,٨-تتراكلورو-بارا-ديوكسين
- بنزو بيرين (Benzopyrene)



۱۱

شکل رقم (۱-۲): نشاط انزیم السیتوکروم ب-۵۰ مونو آکسیجینیز

→ لذا فالتعرض للكيمائيات 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

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

إصلاح حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA-Repair) :

توجد العديد من الأدلة على أن الثدييات تقوم بالتعرف على و إزالة تلف الحمض النووي نتيجة التعرض للمواد الغريبة (Xenobiotics) كالسموم 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 يمججه ليعيد بناء خيط الحمض الأصلي مرة أخرى .

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

حيث يتم تقوية الجزء المخرب في قالب الحمض ثم يحدث البناء في المناطق الغير مخربة من خيط الحمض وفيما بعد ترتبط الخيوط السليمة بعد تكرار الخلية لتكوين الحمض الطبيعية . وإذا لم يصحح فإنه يدخل في عملية النسخ و تكراره يؤدي لطفرات مميتة وراثيه يزيد عددها في حالة وجودها بالخلايا الجرثومية لإنتقالها مع الأجيال التالية .

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

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

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

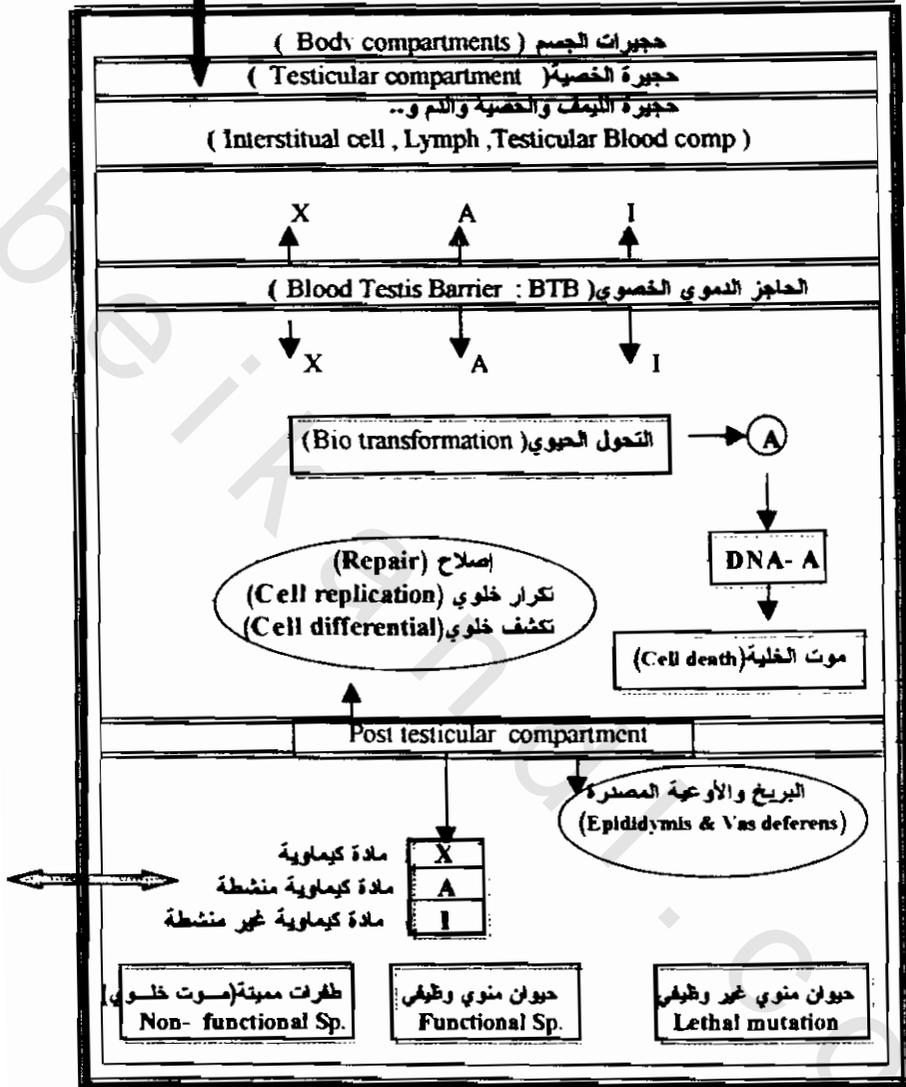
وبالعكس من ذلك فأمهات المنى (Spermatid) لا يحدث بها إندماج للثيميديين مما يشير لعدم قدرتها على إصلاح الحمض .
ويجب التنويه هنا إلى أن المعروف عن مقدرة البويضة بالمبيض على إصلاح التلف الناتج بالحمض بواسطة المطفرات الطبيعية و الكيمائية قليلا ولكنها تدل على وجود هذه المقدرة حتى بعد الحمل حيث يلاحظ وضوح الإصلاح 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 يحدث عدد كبير من الخلايا المتأثرة ، و تحتاج معدلات الإصلاح إلى تقدير كمي و معاملي في إنموذج حركات الدواء ، شكل رقم (٢-٢) .
وفيما يلي بعض الأساسيات العامة و مناقشة مختصرة للآليات الخاصة بسمية و تشوه الجنين (Embryo toxicity & teratogenicity) و كذلك سمية الجنين في مراحله الأخيرة (Feto toxicity) :

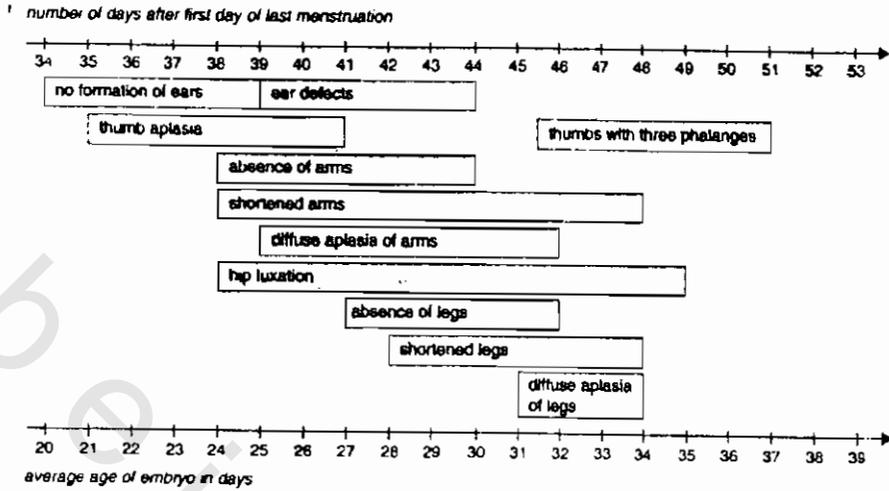
إنطباع وسيلة التعبير :التأثيرات المعتمدة على مرحلة التطور:

تعتمد وسيلة التعبير عن السمية التناسلية و المعتمدة بدورها على مراحل دورة التناسل و التي عندها تسبب المادة الكيماوية المتداخلة عمليات التلف ، و يمكن عمل تميز واضح بين الفترات الحرجة المختلفة .
وعموما فالمواد المشوهة (Teratogenic) 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 مميزة تميز تكوين الأعضاء الفردية ، فأى مادة كيماوية أو غيرها تداخل و بالقرب من الأنبوبة العصبية (Neural tube) فإنها سوف تحت التأثيرات التشويهية في الذكور فقط إذا ما كان التعريض يحدث بعد ٤٢ يوم من فترة الطمث ، شكل رقم (٢-٣) .

إمتصاص مادة كيميائية X



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

الآتية الوراثية : طبيعة التركيب الجيني المحددة للإستجابة (Genotype : determines the response)

تعتمد الحساسية للتشوهات و التأثيرات التماسلية العكسية على الآتية : الحالة : الطراز (Genotype) الوراثية للبيوضة المخصبة و المراحل المتعاقبة في التطور . وقد تظهر الأفراد اختلافا لنفس المادة الضارة اعتمادا على الاختلاف في السمات البيولوجية و البيوكيميائية و المورفولوجية و التي تتحدد بالعوامل الوراثية .

فعلى سبيل المثال هرمونات قشرة الكظر (قشرة غدة فوق الكلية) تعد عوامل مشوهة (Teratogenic) في الفئران من النوع (mice) و بصعوبة بعض الشئ في الفئران من النوع (rats) .
كذلك تعد مادة مشوهة للأرنب و لكنها لا تحدث هذه التأثيرات مع الإنسان . أما الألبيت : الفلمبار 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 و علم السمية التناسلية .
فالجرعة العالية و الكافية من أي مركب تم تعاطيه عند لحظه معينه ربما يحدث 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 (Threshold) 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 يحدث التأثيرات العكسية في الحيوان ، وفي مثل هذه الحالات وفي بعض الأحيان فإنه 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)	١-٠,٥ مللج/كج/د	٢,٥ مللج /كج /د بالأرانب
هيدروكربونات عديدة الكلور (Poly chlorinated Hydrocarbons)	٧٠ ميكروجرام/كج/د	١٢٥ ميكروجرام/كج/د بالقرود (rhesus)
بيفينولات (Biphenyls)	-	١٠٠٠ ميكروجرام/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
داي إيثيل ستيل بسترول ethyl stil bestrol	٢٠-٨٠ ميكروجرام/كج/د	٢٠٠ ميكروجرام/كج/د بالقرود (rhesus)
داي فينيل هيدانتون (Diphenyl hydantion)	٢ مللج/كج/د	٥٠ مللج /كج /د بالفئران (mouse)