



اصول سم‌شناسی و پایش بیولوژیک (سرنوشت سموم در بدن (متابولیسم))

دکتر نادر رحیمی

دانشکده بهداشت
دانشگاه علوم پزشکی ایلام

متابولیسم (بیوترنسفورماسیون)

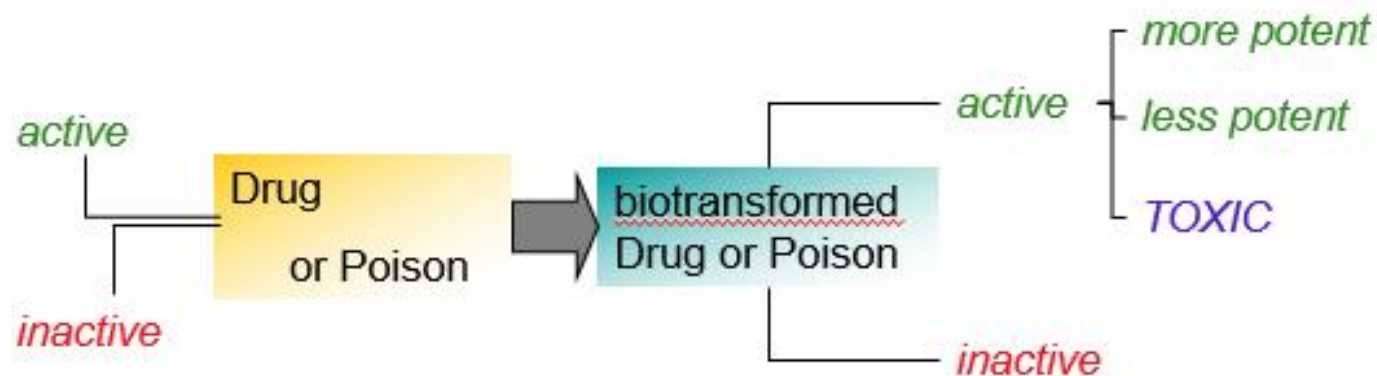
- بیوترنسفورماسیون عبارت است از تغییر شیمیایی ترکیبات در اندام‌های بدن موجود زنده که به ۲ فاز عمده تقسیم می‌شود.
 - **فاز اول:** تغییر و تبدیل نهایی مواد شیمیایی وارد شده به بدن که می‌تواند مواد را دارای گروه‌های عاملی نظیر $-OH$ ، $-O-$ ، $-CHO-$ ، $-COOH$ و ... نماید
 - **فاز دوم:** عمل جفت شدن با ترکیبات حیاتی که همان ماکروملکول‌های موجود در بدن هستند و در نهایت امکان دفع ملکول جفت شده از بدن فراهم می‌شود.
- اکثر این واکنش‌ها از طریق آنزیم‌های کاتالیز کننده صورت می‌گیرد.

بیوترنسفورماسیون

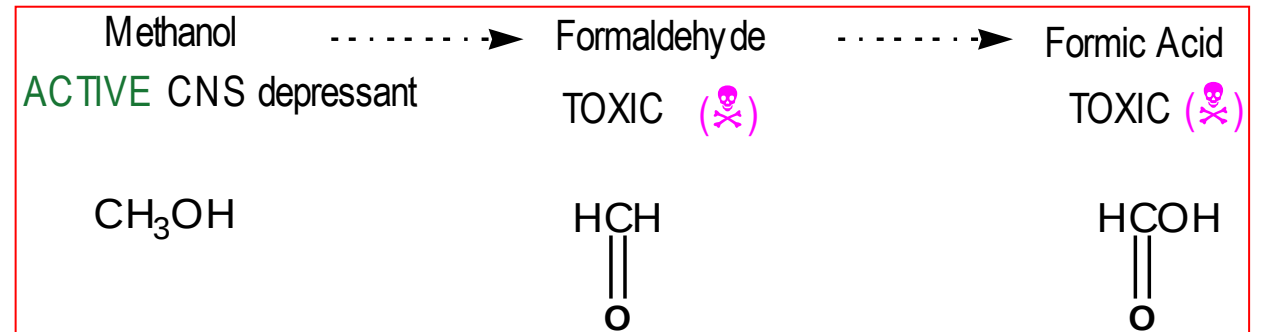
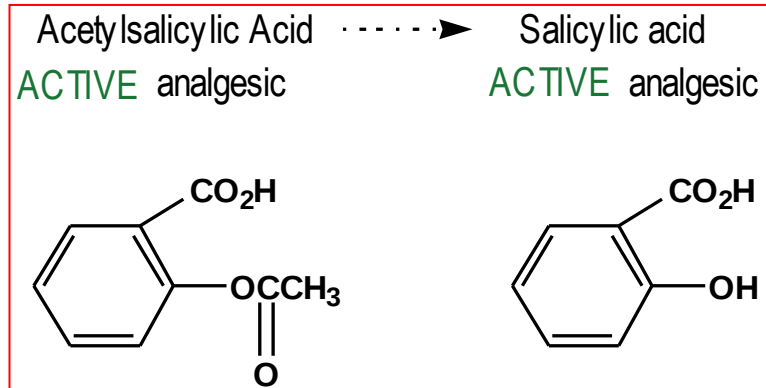
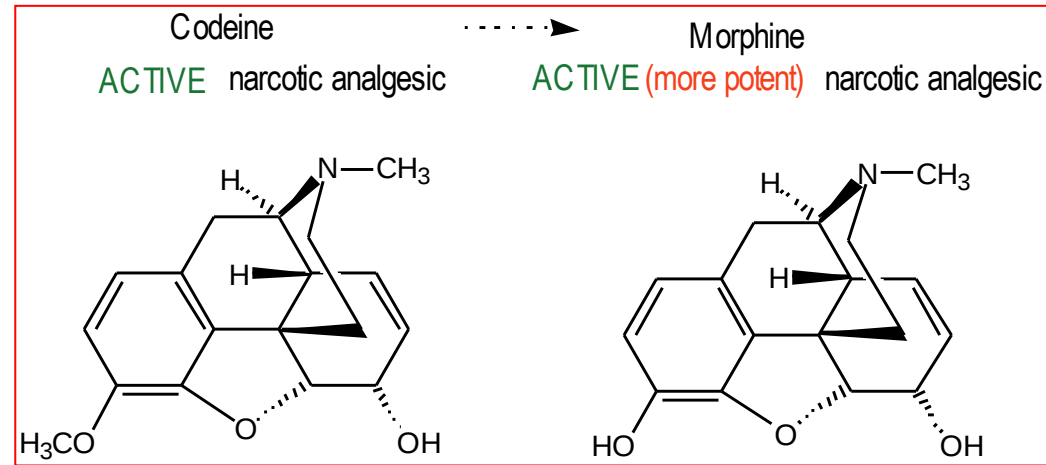
- **هدف از بیوترنسفورماسیون؛** کاهش قدرت حلالیت ماده سمی در چربی و افزایش حلالیت آن در آب و تبدیل به یک ماده قابل دفع است.
- ترکیباتی که حلالیت زیاد در چربی دارند به علت بازجذب از راههای اصلی دفع یعنی کلیه و صفرا نمی‌توانند دفع شوند. بنابراین متابولیسم موجب سهولت در دفع ماده سمی می‌شود.

بیوترانسفورماسیون

- یک ماده سمی ممکن است بعد از جذب به شکل‌های زیر تغییر کند یا سوخت و ساز شود:
- پس از جذب به همان شکل دفع شود یا به ماده‌ای با سمیت برابر تبدیل و سپس دفع شود.
- به ماده‌ای با سمیت کمتر تبدیل شود.
- به ماده‌ای با سمیت بیشتر تبدیل شود.
- ماده غیر سمی به ماده سمی تبدیل شود.



بيوترنسفورماسيون



چرا بیوترنسفورماسیون ضروری است؟

✓ اکثر داروها و سموم از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند.

- برای دفع کلیوی داروها و سموم باید:
 - جرم مولکولی کوچکی داشته باشند.
 - طبیعت قطبی داشته باشند.
 - باید در pH بدن به طور کامل یونیزه شوند.
- اکثر داروها پیچیده هستند و این خواص را ندارند و بنابراین باید به محصولات ساده‌تری تجزیه شوند.
- بعلاوه، متابولیسم یک مکانیسم دفاعی بیوشیمیایی است، زیرا زنوبیوتیک‌ها، داروها، سموم، مواد زائد بدن (هموگلوبین)، یا سایر مواد ناخواسته که در معرض آنها قرار می‌گیریم را کنترل می‌کند.

بیوترنسفورماسیون در کجا رخ می دهد؟

- **کبد** ارگان اصلی متابولیسم دارو است، اگرچه هر بافتی توانایی متابولیسم داروها را دارد.
- سایر بافت هایی که فعالیت قابل توجهی دارند عبارتند از: **روده ها، ریه ها، کلیه ها، پوست، جفت، غده فوق کلیه، و بافت سیستم عصبی.**
- پس از مصرف خوراکی، بسیاری از داروها (به عنوان مثال ایزوپروترنول، مورفین) به طور دست نخورده از روده کوچک جذب شده و ابتدا از طریق سیستم پورتال به کبد منتقل می شوند، جایی که تحت متابولیسم گسترده (متابولیسم عبور اول) قرار می گیرند.
- برخی از داروهای خوراکی (مانند کلونازپام، کلرپرومازین) به طور گسترده در روده متابولیزه می شوند تا در کبد.

فاز یک متابولیسم

- معرفی گروه عملکردی قطبی که سایت‌هایی را برای متابولیسم فاز II فراهم می‌کنند.
- آب دوستی اندکی افزایش می‌یابد.
- ممکن است ترکیب اصلی را غیرفعال یا فعال کند.
- بازیگر اصلی سیتوکروم (CYP) P450 یا سیستم اکسیدناز با عملکرد مختلط (MFO) در ارتباط با NAD(P)H است.
- محل واکنش شبکه آندوپلاسمی صاف است

• واکنش‌های فاز یک:

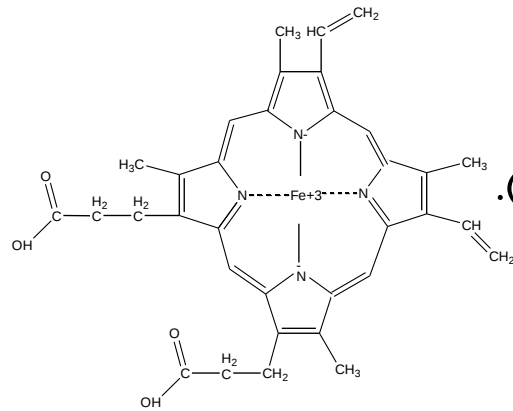
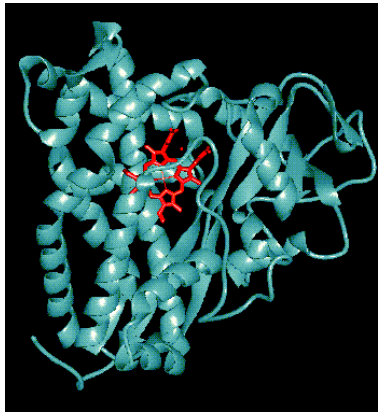
- اکسیداسیون
- احیا
- هیدرولیز
- هیدراسیون
- دهالوژناسیون

آنزیم‌های فاز یک

- **سیتوکروم P450**
- فلاوین مونواکسیژناز
- مونوآمین اکسیداز
- استرازاها
- آمیدازها
- هیدرولازها
- ردوکتازها، دهیدروژنازها، اکسیدازها

آنزیم‌های فاز یک (سیتوکروم P450)

- CYPها آنزیم‌های اصلی دخیل در متابولیسم دارو هستند و حدود ۷۵ درصد از متابولیسم کل را تشکیل می‌دهند.
- اکثر داروها توسط CYPها غیرفعال می‌شوند، یا مستقیماً یا با دفع آسان از بدن.
- همچنین، بسیاری از مواد توسط CYPها زیست فعال می‌شوند تا ترکیبات فعال خود را تشکیل دهند.



- CYP یک هموپروتئین است.
- اکسیداز پایانی سیستم انتقال الکترون اکسیداز با عملکرد مخلوط (MFO).
- در شبکه آندوپلاسمی صاف تمام اندام‌ها و بافت‌های اصلی قرار دارد.
- از NADPH به عنوان منبعی برای کاهش معادل‌ها استفاده می‌کند.

آنزیم‌های فاز یک (سیتوکروم P450)

• نامگذاری سیتوکروم P450، به عنوان مثال. برای ایزوفورم CYP2D6

- CYP = cytochrome P450
- 2 = genetic family
- D = genetic sub-family
- 6 = specific gene
- Isoforms = variations of the enzyme

آنزیم‌های فاز یک (سیتوکروم P450)

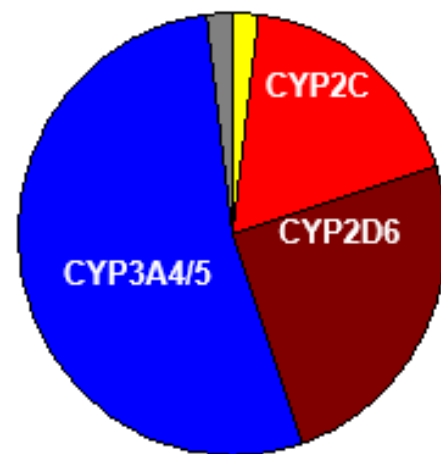
• ایزوفرم‌های اصلی CYP450

Family	Subfamily	Individual
CYP1	A	1 BaP hydroxylation, O-deethylation 2 N-hydroxylation, O-deethylation
CYP2	A	1 Testosterone 7 α -hydroxylation 2 Testosterone 15 α -hydroxylation
	B	1 Aliphatic hydroxylation 2 O-deethylation
	C	1-20+ CYP2C19, mephenytoin hydroxylase
	D	1-6+, dextromethorphan O-demethylation CYP2D6, debrisoquine hydroxylase
	E	1 C and N hydroxylation, small molecules
CYP3	A	1 – 4 CYP3A4 major form in human liver

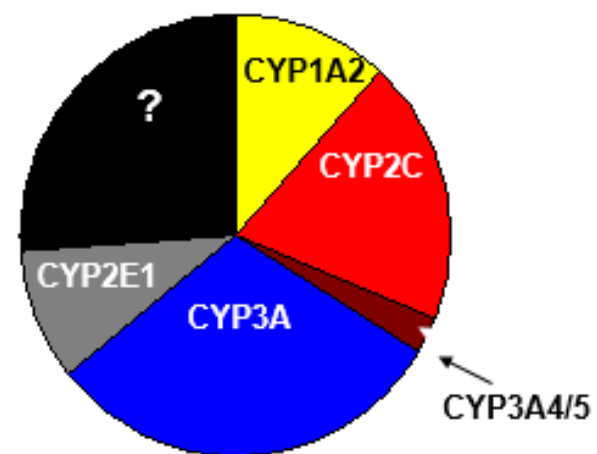
Family	Subfamily	Individual
CYP4	A	1 Lauric acid ω - and ω -1 hydroxylation
CYP11 (mitochondria)	A	1 Steroid 11 β -hydroxylation
CYP17	A	1 Steroid 17 α -hydroxylation
CYP21	A	1 Steroid 21 β -hydroxylation
CYP51		Plants, yeasts
CYP52-66		Yeasts, fungi
CYP71-99, 701+		Plants
CYP101	A	1 <i>Pseudomonas putida</i> P450 _{cam}
CYP102-132		Bacteria

ایزوفرم‌های سیتوکروم P450

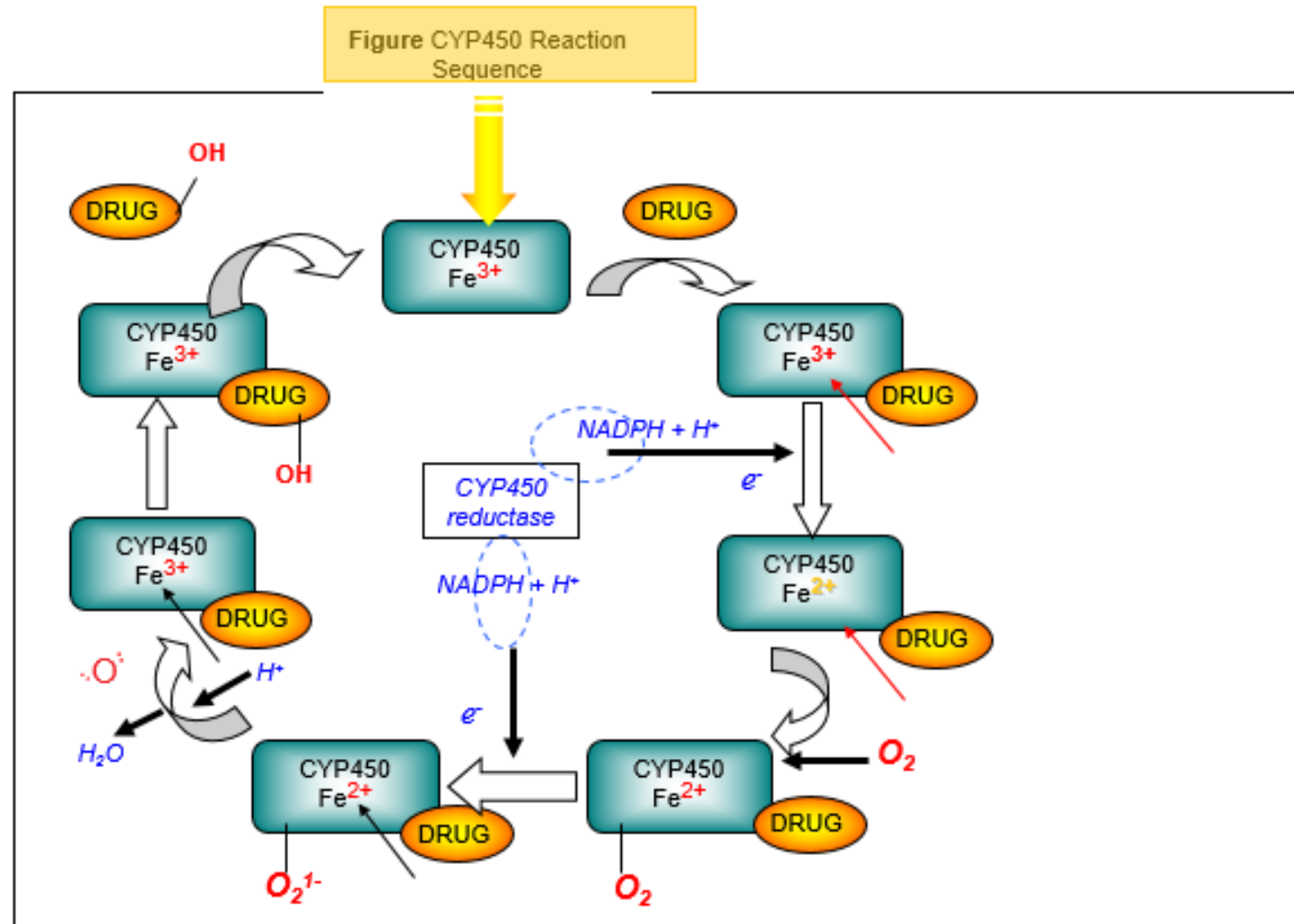
Relative Importance of
P450s in Drug Metabolism



Relative Quantities
of P450s in Liver

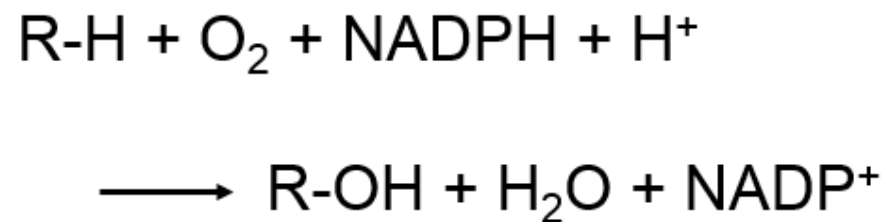


سیکل اکسیداسیون سیتوکروم P450



آنزیم‌های فاز یک (فلاوین مونواکسیژناز)

- فلاووپروتئین
- آمین اکسیداز با عملکرد مخلوط
- واقع در شبکه آندوپلاسمی صاف.
- از NADPH به عنوان منبعی برای کاهش استفاده می‌کند.

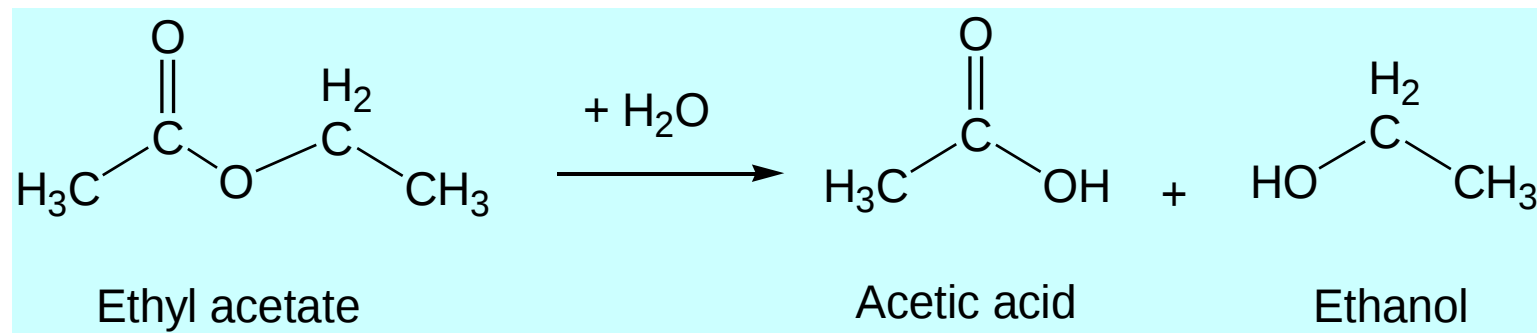


آنزیم‌های فاز یک (مونوآمین اکسیداز)

- انتقال دهنده های عصبی مونوآمین درون زا را متابولیزه می کند.
- از NADPH به عنوان منبعی برای کاهش استفاده می کند.
- در شبکه آندوپلاسمی و در میتوکندری، انتهای عصبی و کبد یافت می شود.

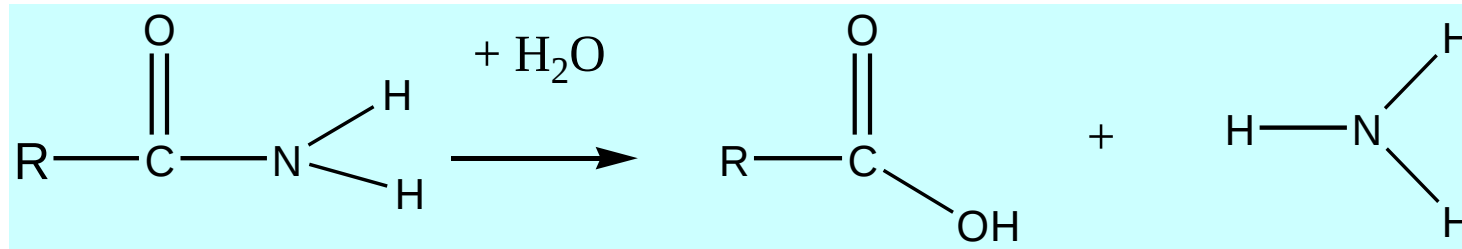
آنزیم‌های فاز یک (استرازها)

- استرها را به گروه‌های عاملی کربوکسیلیک اسید و الکل هیدرولیز می‌کند.
- استرازهای غیراختصاصی در پلاسما.
- استرازهای اختصاصی در سیتوزول کبد.



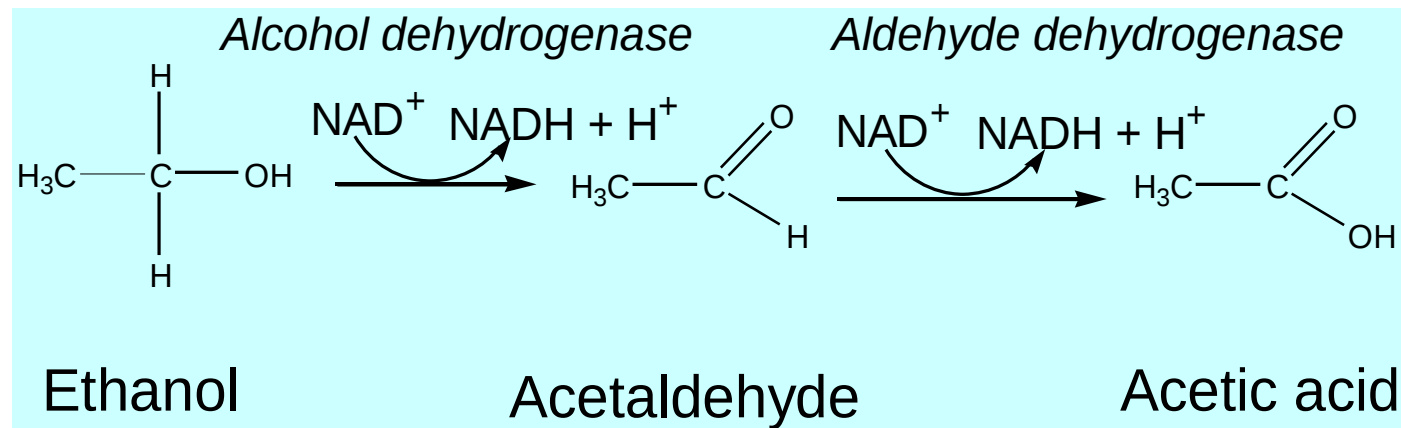
آنزیم‌های فاز یک (آمیدازها)

- هیدرولیز آمیدها به اسیدهای کربوکسیلیک و آمین‌ها (یا آمونیاک).
- در پلاسما و در سیتوزول کبد یافت می‌شود.



آنزیم‌های فاز یک (ردوکتازها، دهیدروژنازها، اکسیدازها)

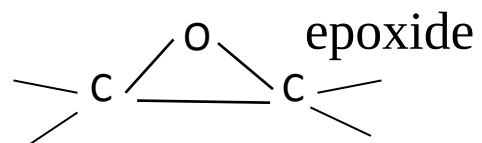
- در سیتوزول، شبکه آندوپلاسمی، میتوکندری



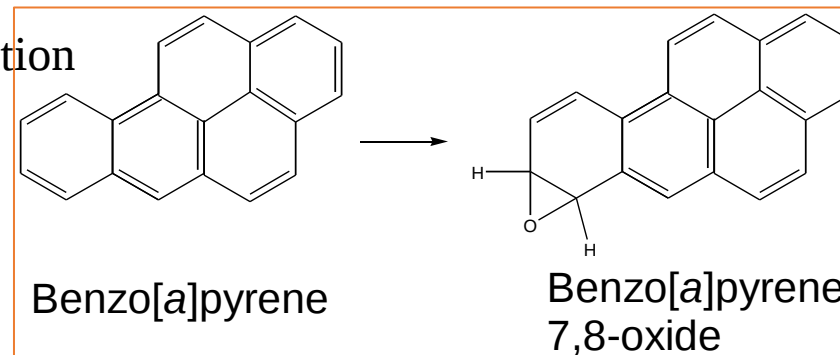
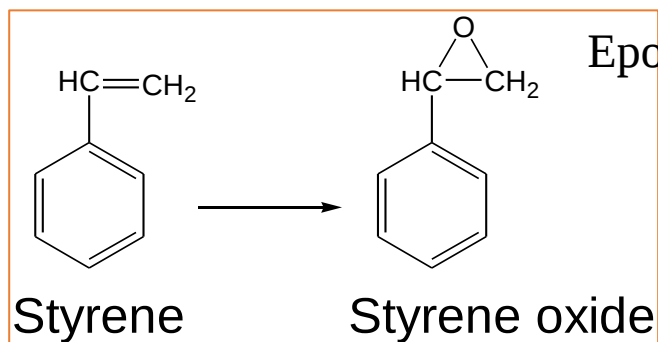
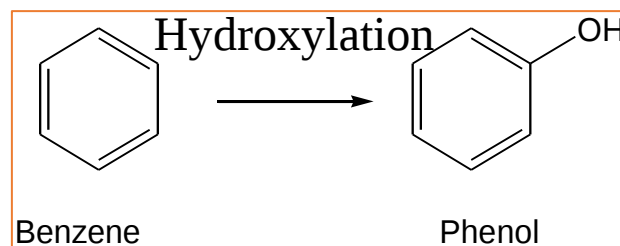
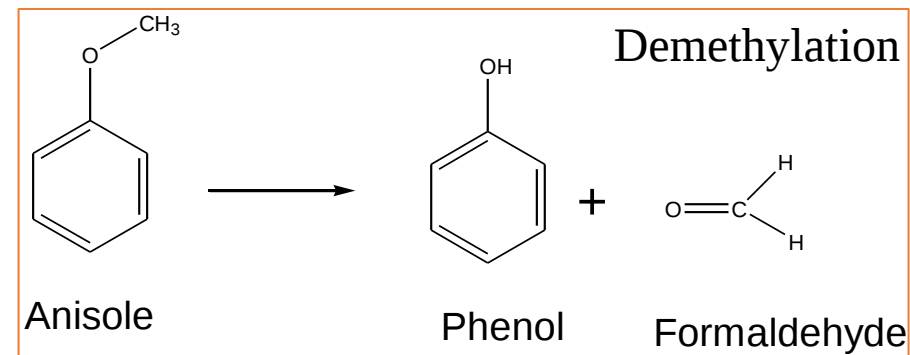
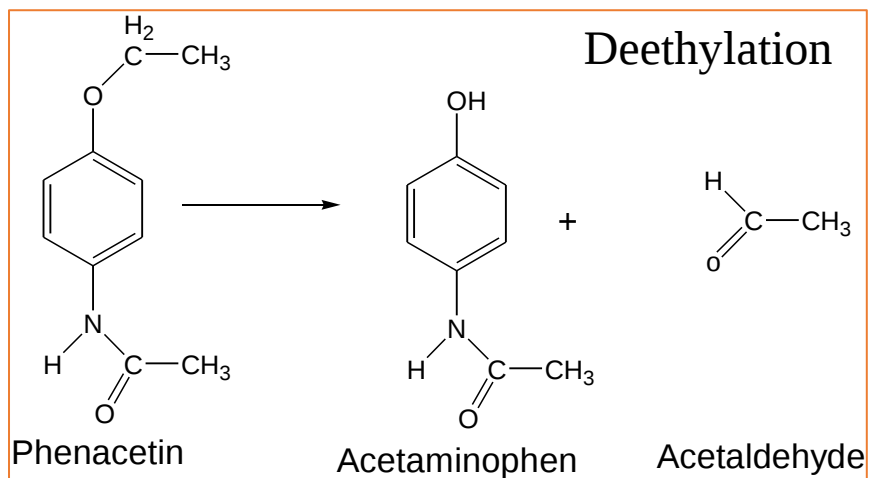
واکنش‌های فاز یک (اکسیداسیون)

اکسیداسیون: ➤

- هیدروکسیلاسیون (افزودن گروه $\text{OH}-$)
- دالکیلاسیون N و O (حذف زنجیره های جانبی $\text{CH}-$)
- دامیناسیون (حذف زنجیره های جانبی $\text{NH}-$)
- اپوکسیداسیون (تشکیل اپوکسیدها)
- افزودن اکسیژن (سولفاکسیداسیون، اکسیداسیون)
- حذف هیدروژن



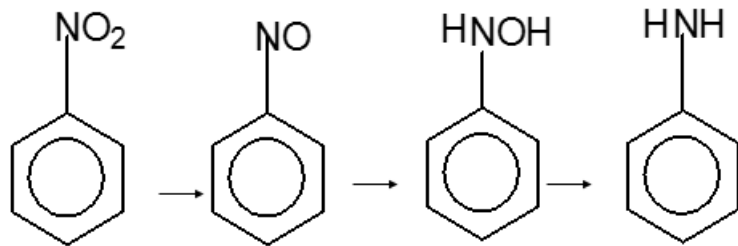
مثال‌هایی از اکسیداسیون



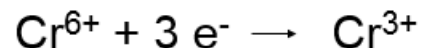
واکنش‌های فاز یک (احیا)

- این واکنش‌ها توسط ردوکتازهای سیتوزولی یا میکروزومی و همچنین باکتری‌های روده که دارای ردوکتاز می‌باشند، تسریع می‌شود.
- معمول‌ترین واکنش احیایی، احیای گروه‌های نیترو و آزو می‌باشد. (مانند تارترازین در رنگ‌های غذایی)
- افزودن هیدروژن (پیوندهای غیر اشباع به اشباع)
- مولکول‌های دهنده عبارتند از NAD(P)H , FAD , GSH
- حذف اکسیژن

- Nitro to amino group



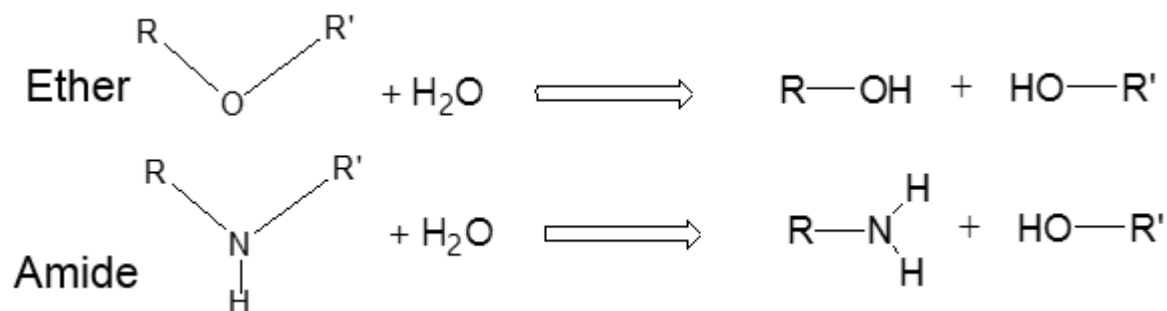
- Chromium VI to Chromium III



واکنش‌های فاز یک (هیدرولیز)

• شکستن پیوندهای آمیدها $\begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{C}-\text{N}-\text{C} \end{array}$ استرها $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C}-\text{O}-\text{C} \end{array}$

• هیدرولیز استرها و آمیدها عملاً توسط آنزیم‌های استراز و آمیداز که در سیتوپلاسم سلول‌های بافتی یافت می‌شوند صورت می‌گیرد.



فاز دو متابولیزم

■ این واکنش‌ها که آنها را به عنوان کونژوگاسیون (مزدوج شدن) می‌شناسند شامل **اضافه شدن یک گروه قطبی به ملکول‌های خارجی** است که آنها را تبدیل به ملکول **محلول‌تر در آب** می‌کند تا به راحتی دفع شوند.

■ **محصولات حاصل از فاز یک** با مواد اندوژن مانند **اسید گلوکورونیک، اسید استیک، گلوکاتایون** و... اتصال برقرار می‌کند و موجب افزایش قدرت حلالیت آنها در آب و در نتیجه آمادگی برای دفع از طریق کلیه یا صفرا می‌شوند.

فاز دو متابولیسم

• واکنش‌های فاز دو:

- گلوکوروئیداسیون
- سولفات‌شدن
- مزدوج شدن با گلوتاتیون
- استیل‌اسیون
- مزدوج شدن با اسیدهای آمینه
- متیل‌اسیون

- ترکیب با مولکول‌های درون‌زاد:
 - (گلوتاتیون، گلیسین، سیستئین، اسید گلوکوروئیک)
- آب دوستی به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد
- خنثی‌سازی واسطه‌های متابولیک فعال
- تسهیل حذف
- محل واکنش: سیتوپلاسم

واکنش‌های فاز دو (گلوکوروئیداسیون)

- گلوکوروئیده شدن **مسیر اصلی** متابولیسم زنبیوتیک‌ها در گونه پستانداران به استثنای اعضای خانواده گربه می‌باشد.
- واکنش‌های گلوکوروئیداسیون به واسطه گروهی از ایزوآنزیم‌ها به نام **UDP-گلوکوروئوزیل ترانسفرازها** انجام می‌شود.
- اسیدگلوکوروئیک یک ملکول کربوهیدرات قطبی و قابل حل در آب است که ممکن است به گروه‌های هیدروکسیل، اسید کربوکسیلیک، آمین و تیول‌ها اضافه شوند.
- این پروسه یک راه اصلی متابولیسم فاز دو است.

واکنش‌های فاز دو (سولفات‌ها شدن)

- کنژوگاسیون با سولفات، جانشین مهمی برای گلوکوروئیداسیون ترکیبات فنولی و گه‌گاه آریل آمین‌ها است.
- افزودن یک بخش سولفات به یک گروه هیدروکسیل یک راه اصلی کنژوگاسیون برای ترکیبات خارجی است.
- این کاتالیز به وسیله آنزیم **سولفوترانسفراز سیتوزول** انجام می‌شود.
- محصول این کاتالیز استری است که خیلی قطبی بوده و قابل حل در آب است.

مثال: اتانول طی واکنش با سولفات به اتیل سولفات تبدیل می‌شود.

مثال: فنول طی واکنش با سولفات به فنیل سولفات تبدیل می‌شود.

واکنش‌های فاز دو (مزدوج شدن با گلووتاتیون)

- از نظر سم‌شناسی یک راه مهم متابولیسم مرحله دو است.
- واکنشی مهم برای جداسازی متابولیت‌های سمی (واکنش‌پذیر) است که احتمال دارد از واکنش‌های اکسیداسیون سیتوکروم P450 حاصل شوند.
- گلووتاتیون S-ترانسفرازها بیشتر در سیتوزول سلول‌های کبدی وجود دارند.
- گلووتاتیون با اتصال به مرکز ترکیبات واکنش دهنده قابلیت سمیت آنها را از بین می‌برد.
- مثال: نفتالین طی اتصال به گلووتاتیون به اسید مرکاپتوریک تبدیل می‌شود.

واکنش‌های فاز دو (استیلاسیون)

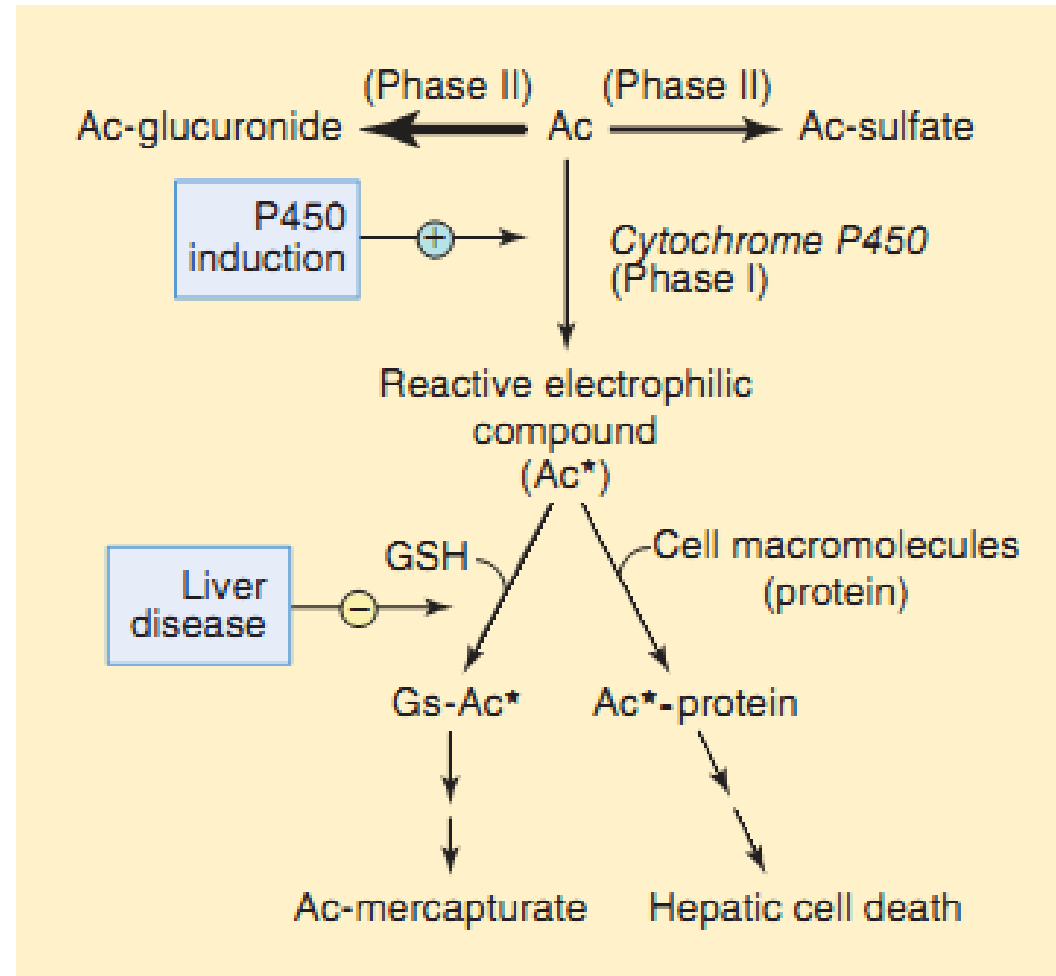
• استیلاسیون:

- این واکنش متابولیک، یک واکنش غیرمعمول است زیرا محصول جدید ممکن است نسبت به ترکیب اولیه قابلیت حل کمتری در آب و سمیت بیشتری داشته باشد.
- آنزیم‌های این دسته استیل ترانسفرازها هستند.

• متیلاسیون:

- مانند استیلاسیون، قدرت حلالیت ترکیب در آب را کاهش می‌دهد.
- مثال مهم در سم‌شناسی: متیلاسیون فلزات سنگین مانند جیوه

متابوليسم دوز بالای استامينوفن



دو پدیده مهم در مبحث متابولیسم

• القای آنزیمی (Enzyme induction)

- بعضی داروها نظیر فنوباربیتال بیان ژن سیتوکروم P450 را افزایش می‌دهند. در نتیجه متابولیسم خود و سایر داروهایی که همزمان مصرف می‌شوند افزایش پیدا می‌کند.
- برای رسیدن به حداکثر القا و همچنین برگشت به حالت اولیه چند روز زمان لازم است.

• مهار آنزیمی (Enzyme inhibition)

- بعضی داروها نظیر سایمیتیدین می‌توانند آنزیم‌های متابولیزه کننده را مهار کرده و از این طریق مانع از متابولیزه شدن خود و سایر داروهای همراه شوند.
- پدیده القا یا مهار آنزیمی باعث تداخل دارویی می‌شود و ملاحظات نظیر قطع دارو یا تعدیل دوز از دارویی بایستی انجام بگیرد.

فاکتور های موثر بر متابولیسم

✓ تفاوت های ژنتیکی:

- متابولیسم داروی ضد سل **ایزونیازید** از طریق استیلاسیون است. بعضی افراد سریع دارو را استیله می کنند (Fast acetylator) و بعضی به آهستگی دارو را استیله می کنند (Slow acetylator).
- متابولیسم **سوکسینیل کولین** (شل کننده عضلانی) توسط کولین استراز پلاسمایی در بعضی افراد به کندی صورت می گیرد.

✓ سن:

- متابولیسم در افراد کهن سال و نوزادان به خوبی صورت نمی گیرد. بنابراین نسب به سایر افراد نیاز به دوز کمتری از دارو دارند.

فاکتور های موثر بر متابولیسم

✓ جنس

- تفاوت جنس فقط برای برخی مواد نظیر **اتانول** مهم است. متابولیسم عبور اول الکل در زنان کمتر از مردان است.

✓ بیماری ها:

- بیماری کبد: سنتز آنزیم های سیتوکروم P450 کاهش می یابد.
- بیماری قلبی: جریان خون به کبد کم تر می شود و در نتیجه متابولیسم داروها کاهش می یابد.
- بیماری غده تیروئید: در پرکاری تیروئید متابولیسم عمومی بدن افزایش یافته و در کم کاری تیروئید متابولیسم عمومی بدن کاهش می یابد.

