



سم‌شناسی و پایش بیولوژیک (توکسیکودینامیک)

دکتر نادر رحیمی

دانشکده بهداشت
دانشگاه علوم پزشکی ایلام

توکسیکوکینتیک و توکسیکودینامیک

✓ توکسیکوکینتیک:

- مطالعه حرکت دارو در بدن شامل جذب، توزیع، متابولیسم و دفع است.
- آنچه بدن با ماده سمی می کند (اثر بدن بر سم).

✓ توکسیکودینامیک:

- مطالعه اثرات سمی مواد زنبیوتیک (بیگانه) بر روی سیستم های زنده است.
- آنچه ماده سمی با بدن می کند (اثر سم بر بدن).
- توکسیکودینامیک فعل و انفعالات دینامیکی بین یک ترکیب سمی و هدف بیولوژیکی آن را توصیف می کند که در نهایت منجر به یک اثر نامطلوب می شود.
- هر گونه اثرات نامطلوب توسط یک ماده سمی نتیجه تعامل بین سم و هدف بیومولکولی آن (یعنی مکانیسم اثر) است.

اهداف بیومولکولی (جایگاه‌های عمل سلولی) عوامل سمی

□ پروتئین‌ها شامل:

- آنزیم‌ها
- گیرنده‌ها و کانال‌های یونی
- کانال‌های یونی فعال شده با ولتاژ
- پروتئین‌های انتقالی
- پروتئین‌های دخیل در تنظیم بیان ژن

□ لیپیدها

□ اسیدهای نوکلئیک

اثرات عوامل سمی بر آنزیم‌ها

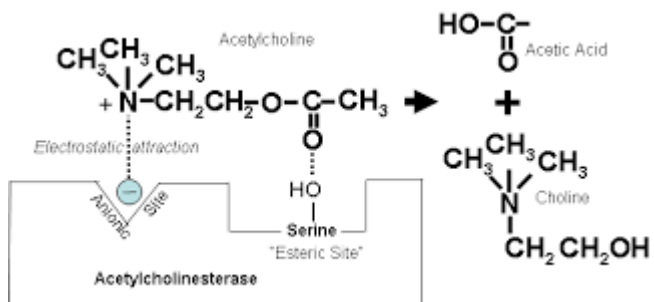
✓ **آنزیم‌ها** یک جزء هدف متداول برای مواد سمی در داخل سلول محسوب می‌شوند و مهار آنزیم، یک مکانیسم ملکولی رایج در پروسه مسمومیت‌زایی به شمار می‌رود.

✓ بسته به قدرت پیوند بین آنزیم و مهارکننده (ماده سمی) فرآیند مهار آنزیم به دو دسته **برگشت‌پذیر** و **برگشت‌ناپذیر** تقسیم می‌شود.

- اتصال غیرکوالانسی (پیوند هیدروژنی و پیوند یونی) عموماً منجر به مهار **برگشت‌پذیر** می‌شوند.

- اتصال کوالانسی معمولاً به مهار **برگشت‌ناپذیر** منتهی می‌شود.

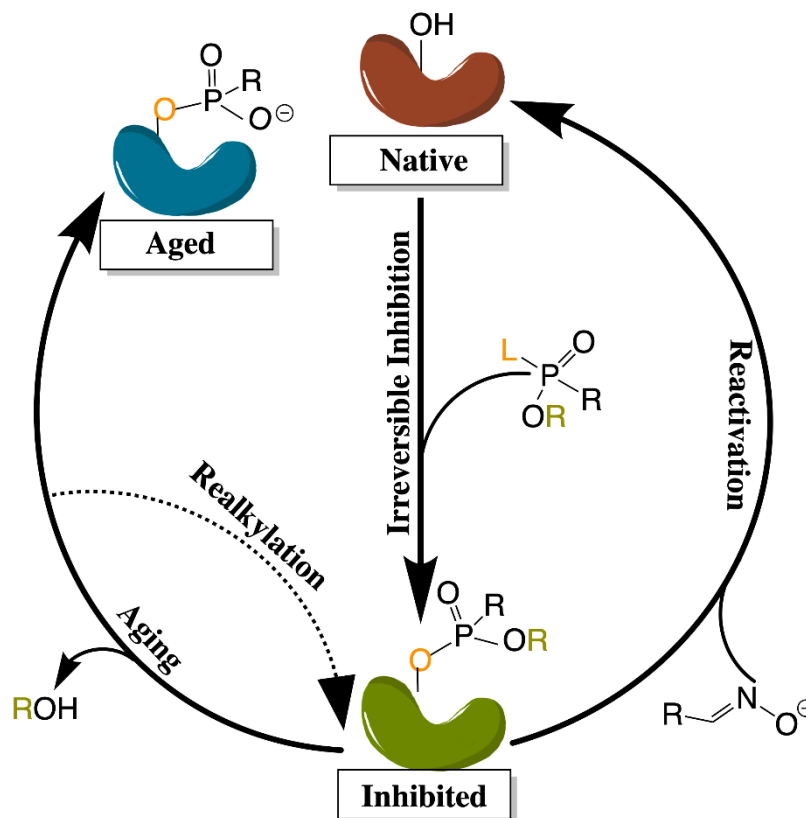
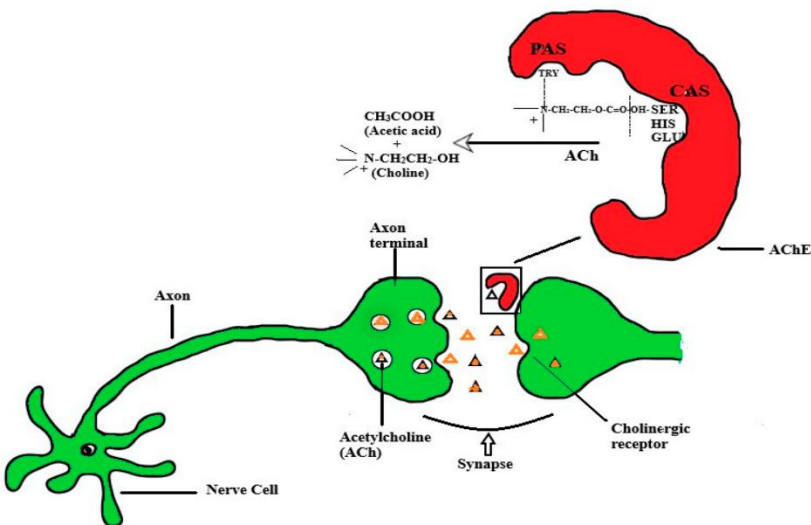
اثرات عوامل سمی بر آنزیم‌ها



✓ مهار آنزیم استیل کولین استراز توسط ترکیبات ارگانوفسفره:

- پدیده پیر شدن (Aging):

- درمان با پراپیلدوکسیم و آتروپین



اثرات عوامل سمی بر آنزیم‌ها

✓ مهار آنزیم سیتوکروم اکسیداز در زنجیره انتقال الکترون توسط **سیانید**. (مهار تولید ATP)

✓ مهار فعالیت دیگر کمپلکس‌های آنزیمی در زنجیره انتقال الکترون توسط:

- **آفت‌کش روتنون** (مهار انتقال الکترون در کمپلکس ۱)
- **آنتی بیوتیک آنتی مایسین A** (مهار انتقال الکترون در کمپلکس ۲)
- **الیگومایسین** (مهار آنزیم Mg^{2+} ATPase)

اثر عوامل سمی بر گیرنده‌ها و کانال‌های یونی

✓ **گیرنده‌ها:** پروتئین‌هایی هستند که نسبت به اتصال یافتن نوعی ملکول سیگنالینگ (که عموماً **لیگاند** نامیده می‌شود) عکس العمل نشان می‌دهند.

- گیرنده‌ها ممکن است در داخل غشاءها، در نقش کانال‌های میان غشایی و یا در داخل سیتوپلاسم سلول‌ها یافت شوند.

✓ **لیگاندها:** ممکن است شامل هورمون‌ها، انتقال دهنده‌های عصبی، سایر ملکول‌های سیگنال دهنده آندوژن و یا حتی زنوبیوتیک‌ها (ترکیبات خارجی که وارد بدن می‌شوند؛ مانند داروها و سموم) باشند.

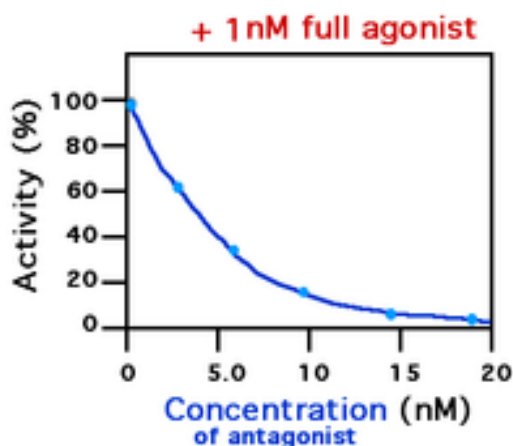
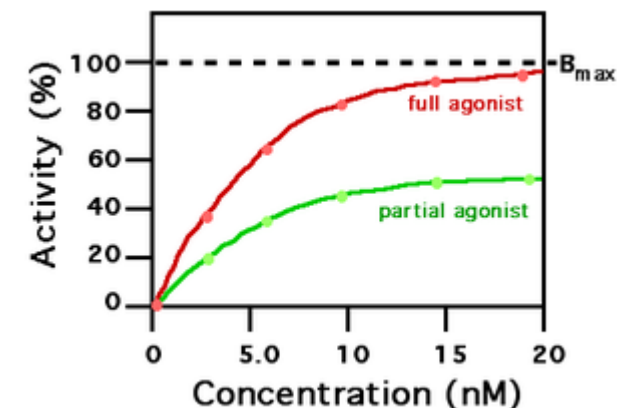
نوع برهم کنش‌های مواد سمی با گیرنده

✓ نوع برهم کنش‌های مواد سمی با گیرنده، بر اساس نحوه پاسخ گیرنده به ماده سمی مربوطه:

- **آگونیست:** آن دسته از مواد سمی (یا دارویی) که از عملکرد انتقال دهنده عصبی طبیعی تقلید می‌کنند. این نوع مواد سمی به گیرنده در حالت فعال آن متصل شده و منجر به همان پاسخی می‌شوند که لیگاند آندوژن به طور عادی سبب آن می‌شود.

- **آنتاگونیست‌ها:** مواد سمی (یا دارویی) که به جایگاه گیرنده متصل گردیده ولی منجر به بروز پاسخ نمی‌شوند. این گونه مواد می‌توانند تاثیر انتقال دهنده عصبی و یا آگونیست را خنثی کنند.

- **آگونیست‌های نسبی:** مواد سمی (یا دارویی) سبب بروز پاسخ می‌شوند، منتها پاسخ ناشی از آنها کمتر از پاسخ حاصل از لیگاند با منشا آندوژن است. مانند وارنیکلین داروی کمکی در ترک سیگار که آگونیست نسبی نیکوتین است.



چند نمونه از اثر عوامل سمی بر گیرنده‌ها و کانال‌های یونی

✓ در گیرنده گابا (GABA) که دارای ساختار کانال یونی است: آگونیست‌ها شامل داروهایی نظیر **باربیتورات‌ها** و **بنزودیازپین‌ها** هستند و آنتاگونیست آن یک حشره کش به نام **لیندین** است.

✓ در گیرنده نیکوتینی استیل کولین که دارای ساختار کانال یونی است: آگونیست آن **نیکوتین** است و آنتاگونیست آن **ترکیب سمی کورار** است که یک شل کننده عضله است و شکارچیان آمازون نوک تیر و نیزه را به آن آغشته می‌کنند و در شکار از آن استفاده می‌کنند.

✓ در گیرنده موسکارینی استیل کولین که یک گیرنده متصل شونده به پروتئین G است: آگونیست آن **سم موسکارین** موجود در قارچ سماروغ با نام علمی آمانیتا موسکاریا است و **آتروپین** آنتاگونیست آن است.

اثر عوامل سمی بر کانال‌های یونی فعال شده با ولتاژ

✓ در کانال‌های سدیمی فعال شده با ولتاژ در سلول‌های عصبی:

- **باتراکوتوکسین** (سم نوعی غورباقه): یک آکالوئید استروئیدی قلبی و عصبی بسیار سمی است که به کانال‌های سدیمی سلول‌های عصبی متصل شده و به‌طور برگشت‌ناپذیری آن‌ها را باز می‌کند و از بسته‌شدن مجدد آن‌ها جلوگیری می‌کند و در نتیجه باعث فلج و در نهایت، مرگ می‌شود. (**فعال کننده**)

- **تتروdotوکسین** (سم ماهی بادکنکی) و **ساکسی‌توکسین** (سم حلزون صدف دار): نوروٹوکسین‌های قوی که با بلاک کانال‌های سدیمی فعال شده با ولتاژ باعث فلج عصبی و قلبی - تنفسی می‌شوند. (**مهارکننده**)

اثر عوامل سمی بر پروتئین‌های انتقالی

✓ هموگلوبین:

- **منوکسید کربن (CO):** با اکسیژن بر سر اتصال به گروه‌های هم رقابت نموده و در نتیجه در عملکرد هموگلوبین اختلال ایجاد می‌کند. میل به واکنش کربن منوکسید با هموگلوبین خون حدود ۲۰۰ برابر بیشتر از میل واکنش با گاز اکسیژن است. بنابراین حتی مقادیر اندک CO می‌تواند باعث بلوکه شدن موثر اتصال اکسیژن به هموگلوبین شود.
- در خون انسان حدود ۵ درصد کربن منوکسید وجود دارد اما اگر این مقدار به ۲۰ درصد برسد باعث مرگ خواهد شد. (مرگ خاموش)

○ **نیتрат و نیتريت:** این ترکیبات در فاضلاب‌ها و کودها وجود دارند و همچنین جهت نگهداری از گوشت و فرآورده‌های گوشتی استفاده می‌شوند.

- این ترکیبات باعث ایجاد **متهموگلوبینمی** می‌شوند. متهموگلوبینمی به اختلالی گفته می‌شود که در آن سطح متهموگلوبین خون بیش از حد عادی است. متهموگلوبین (دارای آهن ferric [Fe³⁺]) در مقایسه با هموگلوبین (دارای آهن ferrous [Fe²⁺]) است.

اثر عوامل سمی بر پروتئین‌های دخیل در تنظیم بیان ژن

✓ تحریک افزایش میزان سنتز آنزیم‌های P450 (القاء آنزیمی) به واسطه اثر بر فاکتور رونوشت برداری توسط:

- ترکیب شیمیایی دی‌اکسین (TCDD)

- فنوباربیتال

- اتانول

✓ مهارکننده‌های سنتز آنزیم‌های P450 (مهار آنزیمی) توسط:

- مونوکسید کربن

- پیپرونیل بوتوکساید

اثر عوامل سمی بر لیپیدها

✓ **حلال‌های آلی و گازهای بیهوش کننده** می‌توانند در غشاهای فسفولیپیدی سلول‌های سیستم عصبی مرکزی، قلب و سایر اندام‌ها حل شوند و با تغییر دادن ساختار و عملکرد غشا، اثرات سمی خود را اعمال می‌نمایند.

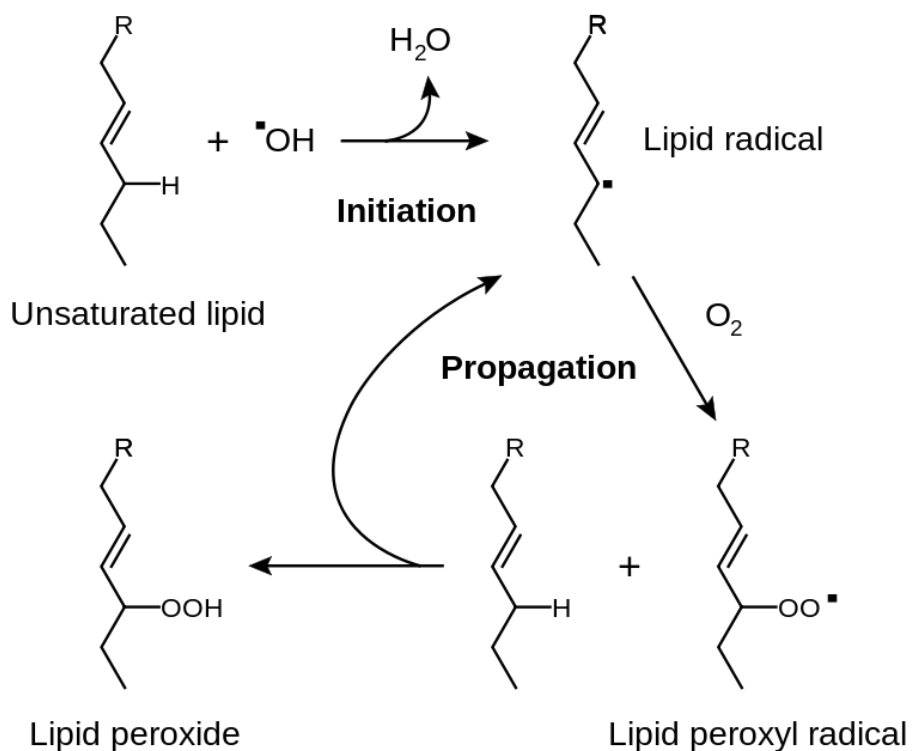
✓ **دترجنت‌ها** نیز مانند اسیدها و بازهای قوی می‌توانند باعث از هم گسیختگی غشا سلولی شوند.

اثر عوامل سمی بر لیپیدها

✓ پراکسیداسیون لیپید (Lipid peroxidation) یعنی دژنراسیون اکسیداتیو چربی‌ها:

- در این فرآیند رادیکال‌های آزاد، الکترون را از اسید چرب به سرقت می‌برد و اسید چرب را به صورت رادیکال آزاد در می‌آورد.
- رادیکال چربی مولکول O_2 را جذب کرده و رادیکال پروکسیل چربی ایجاد می‌کند.
- این رادیکال پروکسیل چربی به اسید چرب دیگر حمله کرده و آن را به صورت رادیکال در می‌آورد و خود به صورت پراکسید چربی در می‌آید.
- رادیکال چربی جدید نیز به اسید چرب دیگر حمله می‌کند. لذا تبدیل اسیدهای چرب به رادیکال آزاد به صورت زنجیروار بین اسیدهای چرب منتقل می‌شود و می‌تواند سبب آسیب به غشاها و عوارضی نظیر: همولیز، آثار موتاژنیک و کاریوژنیک گردد.

○ آسیبی که توسط رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شود می‌تواند توسط **گلوتاتیون** و ترکیبات آنتی اکسیدان تعدیل شود.



اثر عوامل سمی بر اسیدهای نوکلئیک

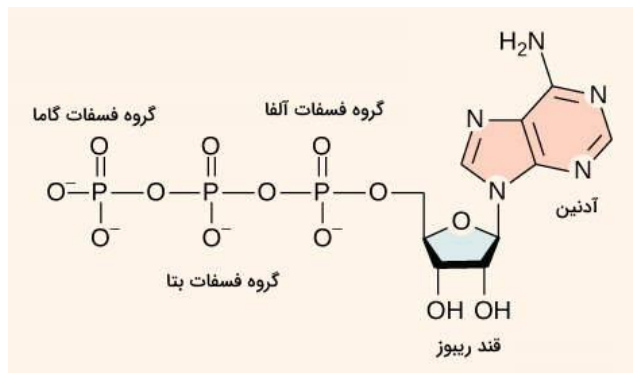
✓ آن دسته از مواد سمی برهم کنش کننده با DNA سلولی و ایجاد کننده تغییر در آن، عموماً مواد **موتازن** یا **جهش‌زا** نامیده می‌شوند.

- اکثر مواد جهش‌زا با بخش‌های بازی نوکلئوتیدها برهم کنش می‌کنند.

- **نیتروز اسید**: یک ترکیب موتازن است که باعث دآمیناسیون باز می‌شود (حذف آمین از باز آلی)

- **گاز خردل**: به عنوان عامل آلکیله کننده عمل می‌کند و باعث افزودن گروه آلکیل به بازها می‌شود.

- **نور فرابنفش و تابش یونیزه کننده**: می‌توانند سبب ایجاد اتصال عرضی مابین بازهای DNA می‌شوند.



مواد شیمیایی چگونه بدن انسان را تحت تاثیر قرار می دهند؟

✓ انواع پاسخ ها به مواد شیمیایی:

- سیستمیک / موضعی
- مزمن / حاد
- تاخیری / فوری
- برگشت ناپذیر / برگشت پذیر
- ملکولی / سلولی
- حساسیت زایی، حساسیت شدید، ایدیوسینکرازی
- سرطانزایی
- سمیت ژنتیکی
- سمیت تکاملی