

۱- دکتر شبنم بهرامی (دکترای زیست شناسی سلولی و مولکولی، استاد دانشگاه)
۲- رقیه لطفی، عسل خوشبخت (دانشجوی مقطع کارشناسی زیست شناسی سلولی و مولکولی از دانشگاه آزاد - واحد شهر قدس)

نقش سم زدایی شبکه آندوپلاسمی

شناخته می شود، در این غشای شبکه آندوپلاسمی صاف انجام می گیرد.

فاز ۱ سم زدایی

این فاز شامل واکنش های شیمیایی مانند اکسیداسیون، احیا و هیدرولیز است.

هدف اصلی این واکنش ها، افزایش حلالیت مواد سمی در آب است تا راحت تر از بدن دفع شود. مهم ترین سیستم آنزیمی در این فاز، سیتوکروم CYP450 است.

این آنزیم ها که به وفور در غشای شبکه آندوپلاسمی صاف به خصوص در سلول های کبد یافت می شود، با افزودن گروه های عاملی مانند هیدروکسیل OH به مولکول های سمی آن ها را فعال یا آماده فرآیند بعدی می کنند.

به عنوان مثال: آنزیم های CYP با اکسیداسیون مواد آلی لیپید دوست (محلول در چربی) آنها را به ترکیبات قطبی تری تبدیل می کنند که برای فاز دوم آماده می شود.

متابولیسم استامینوفن

استامینوفن یک مثال بارز از نقش ER در سم زدایی است. در دوزهای معمول، استامینوفن عمدتاً با کوژوگاسیون مستقیم توسط آنزیم های گلوکوروکونوزیل و سولفو ترانسفراز غیرسمی شده و دفع می شود. با این حال، بخش کوچکی از آن توسط آنزیم CYP2E1 در غشای ER به متابولیت سمی به نام NAPQI تبدیل می شود. در حالت عادی NAPQI بلافاصله توسط آنزیم گلوکوتایون خنثی و دفع می شود. اما در صورت مصرف بیش از حد استامینوفن، ذخیره گلوکوتایون سلولی تمام شده و NAPQI با پروتئین ها و لیپید های سلولی واکنش داده و باعث آسیب جدی به سلول های کبدی و در نهایت نکروز کبدی می شود.

فاز ۲ سم زدایی

پس از اینکه مولکول های سمی در فاز ۱ از طریق آنزیم های

شبکه آندوپلاسمی (ER) یکی از اندامک های کلیدی سلول های یوکاریوتی است که با ساختار گسترده ای از غشاهای به هم پیوسته، تقریباً تمام سیتوپلاسم سلول را در بر می گیرد. این شبکه شامل دو بخش مجزا است:

۱- (ER) زیر که پوشیده از ریبوزوم بوده و نقش مهمی در سنتز پروتئین ها دارد.

۲- (ER) صاف که فاقد ریبوزوم است و در متابولیسم چربی ها، ذخیره کلسیم و به ویژه سم زدایی نقش اساسی ایفا می کند.

شبکه آندوپلاسمی یک ساختار پیوسته از لایه ها و لوله ها است که از پوشش هسته ای تا بخش بیرونی سلول گسترش یافته است. این شبکه از طریق اتصال به اسکلت سلولی می تواند به طور پویا تغییر شکل دهد مثل کشیده شدن یا حرکت لوله ها. پروتئین هایی به نام رتیکولون ها در شکل گیرس و حفظ این ساختار لوله ای و شبکه ای نقش دارند.

عملکرد شبکه آندوپلاسمی در سم زدایی

سلول ها در طول عمر خود همواره در معرض مواد سمی گوناگون قرار دارد، از سموم خارجی مانند داروها، آفت کش ها و آلاینده های محیطی گرفته تا محصولات جانبی ناشی از متابولیسم داخلی. برای مقابله با این تهدیدات، مکانیزم های پیچیده ای در سطح سلولی شکل گرفته است.

در این میان بخش صاف شبکه آندوپلاسمی به عنوان "قلب سم زدایی سلولی" شناخته می شود. بسیاری از مواد سمی، مانند داروها، حلال های صنعتی و برخی هورمون ها، ساختاری آبگریز (لیپوفیلیک) دارد. این ویژگی باعث می شود که این مواد به راحتی از غشاهای سلولی عبور کرده و در بافت های چربی بدن انباشته شود. وظیفه اصلی شبکه آندوپلاسمی صاف، تبدیل این مواد آب گریز به ترکیبات آب دوست (هیدروفیلیک) است تا بتوانند به راحتی در خون حل شده و از طریق ادرار یا صفرا از بدن دفع شود. این فرآیند دو مرحله ای که به عنوان متابولیسم فاز ۱ و فاز ۲

CYP450 هیدروکسیله شده و به ترکیبات آب دوست تبدیل شدند، وارد فاز دوم سم زدایی می شود. در این مرحله، مولکول های سمی تغییر یافته، به یک مولکول آب دوست بزرگتر مانند گلوکوکورونید، سولفات یا گلوکاتایون می شود. این واکنش ها توسط آنزیم هایی مانند گلوکوکورونیدیل ترانسفراز UGT و سولفوترانسفراز SULT کاتالیز می شوند.

مثال: شبکه آندوپلاسمی صاف در سلول های کبدی نقش مهمی در متابولیسم بیلی روبین دارد. این اندامک آنزیم هایی دارد که بیلی روبین را با اسید گلوکوکورونیک کونژوگه می کنند تا محلول در آب شده و از طریق صفرا دفع شود.

سم زدایی بیلی روبین

بیلی روبین، محصول جانبی تجزیه گلبول های قرمز پیر، یک مولکول سمی و آب گریز است. بیلی روبین آزاد در خون توسط آلبومین به کبد منتقل می شود. در سلول های کبدی، آنزیم گلوکوکورونیدیل ترانسفراز UGT1A1 که در غشای شبکه آندوپلاسمی صاف قرار دارد، دو مولکول اسید گلوکوکورونیک را به بیلی روبین متصل می کند و آن را به بیلی روبین کونژوگه (آب دوست) تبدیل می کند. این بیلی روبین کونژوگه از طریق صفرا به روده منتقل و از بدن دفع می شود. نقص در عملکرد آنزیم UGT1A1 مانند بیماری سندروم گیلبرت منجر به تجمع بیلی روبین غیرکونژوگه در خون و زردی پوست و چشم می شود.

این مثال نشان دهنده آن است که شبکه آندوپلاسمی صاف تنها مسئول سم زدایی مواد خارجی نیست، بلکه در پاکسازی محصولات زائد داخلی بدن نیز نقش حیاتی دارد.

سازگاری سلولی و پاسخ به سموم

در پاسخ به قرارگرفتن مداوم در معرض سموم، سلول های دارای شبکه آندوپلاسمی صاف می توانند ظرفیت سم زدایی خود را افزایش دهند. این پدیده که به عنوان القای آنزیمی شناخته می شود، به معنای افزایش بیان ژن ها و سنتز پروتئین های مربوط به سم زدایی به ویژه آنزیم های CYP450 است.

مثال: مصرف الکل و القای آنزیمی

مصرف مزمن الکل باعث القای بیان ژن CYP2E1 در سلول های کبدی می شود.

در نتیجه سطح این آنزیم افزایش یافته و کبد قادر به متابولیزه کردن مقادیر بیشتری از الکل و سایر ترکیبات سمی می شود. این پدیده نه تنها به افزایش تحمل بدن نسبت به الکل منجر می شود، بلکه سرعت متابولیسم سایر دارو ها را نیز افزایش می دهد.

برای نمونه فردی که الکل مصرف می کند، ممکن است برای دستیابی به اثر درمانی مشابه به دوزهای بالاتری از برخی داروها

نیاز داشته باشد، زیرا CYP2E1 اضافی آنها را سریع تر متابولیزه و بی اثر می کند. این واکنش یک مکانیسم دفاعی بدن است که در طول زمان برای مقابله با یک تهدید شیمیایی توسعه یافته است. القای آنزیمی توسط شبکه آندوپلاسمی صاف، مبنای بسیاری از تداخلات دارویی و پدیده های فیزیولوژیکی در بدن است.

نتیجه گیری و اهمیت بالینی

شبکه آندوپلاسمی صاف، یک اندامک چند کاره و بسیار حیاتی است که نقش محوری در حفظ تعادل و سلامت سلولی ایفا می کند. فرایندهای سم زدایی در این اندامک که شامل اکسیداسیون توسط آنزیم های سیتوکروم P450 فاز ۱ و الحاق توسط ترانسفرازها فاز ۲ است. مسئول تبدیل ترکیبات سمی و آب گریز به ترکیبات آب دوست و بی خطر است.

این فرایندها نه تنها در دفع سموم محیطی و متابولیت های داخلی ضروری است بلکه در متابولیسم داروها، پیش بینی تداخلات دارویی و فهم مکانیسم های آسیب کبدی نیز اهمیت فراوان دارد. اختلال در عملکرد شبکه آندوپلاسمی صاف یا آنزیم های سم زای آن، می تواند منجر به تجمع سموم در بدن، افزایش سمیت داروها و در نهایت بیماری های جدی مانند نارسایی کبد شود.

در نتیجه مطالعه عمیق تر مکانیسم های سم زدایی در شبکه آندوپلاسمی، دروازه ای به سوی توسعه داروهای موثرتر، تشخیص بهتر بیماری ها و درک دقیق تر پاسخ بدن به مواد شیمیایی مختلف است. شبکه آندوپلاسمی صاف، بیش از یک اندامک ساده، یک سیستم دفاعی پیچیده و هوشمند است که از حیات سلولی در برابر تهدیدات شیمیایی محافظت می کند.

منابع

- ۱- مقاله فاز ۱ و استامینوفن Drug bank
- ۲-مقاله استامینوفن از ژورنال Epigenetics Clinical عنوان acetaminophen metabolites between Association and CYP2E1 DNA methylation
- ۳- مقاله الکل و CYP2E1 از ژورنال Jour- International sciences Molecular of nal
- ۴- مقاله فاز ۲ از سایت Life Xcode
- ۵- توضیحات کلی راجب شبکه آندوپلاسمی and cells animal of reticulum Endoplasmic functional and structural into organization its domains