

การเปลี่ยนแปลงรูปและการขจัดสารพิษ

(Biotransformation and Elimination of Toxicants)

การเปลี่ยนแปลงรูปของสารพิษ (Biotransformation of Toxicants) เพื่อประโยชน์ที่จะขจัดสารพิษออกจากร่างกายในรูปที่มีการเปลี่ยนแปลง ดังนั้นจะต้องมีการเมแทบอลิซึม หรือเปลี่ยนแปลงรูปทางชีวเคมี เช่น มีการเปลี่ยนรูปเป็น hydrophilic ก่อนแล้วจึงถูกขจัดออกจากร่างกาย แต่ถ้าสารพิษตัวใดละลายน้ำได้ดี จะถูกขจัดออกจากร่างกายในรูปดั้งเดิมได้ (origin chemical form) โดยขจัดออกทางอุจจาระและปัสสาวะ (feces & urine)

การเมแทบอลิซึม

- **อะนาบอลิซึม (Anabolism)** คือ ผลรวมการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี ซึ่งจะสร้าง (build up) หรือสังเคราะห์ โมเลกุลของสารที่ซับซ้อน (complex molecules) เช่น โปรตีน
- **คะตาบอลิซึม (Catabolism)** คือ ผลรวมการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี ซึ่งจะสลาย (break down) โมเลกุลของสารที่ซับซ้อน (complex molecules) เช่น การสลายกลูโคส จะเกิดอย่างอิสระในไซโทพลาสซึม หรือมีการจำกัดไว้ในออร์แกเนลล์ที่เป็นเป้าหมายในเซลล์

การเปลี่ยนแปลงรูปของสารพิษ

- การเปลี่ยนแปลงรูป (biotransformation) คือ กระบวนการที่สารพิษเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงรูปจาก **hydrophobic** ไปเป็น **hydrophilic molecules**
- เพื่อที่ง่ายในการขจัดออกจากร่างกายจะเกิดการเปลี่ยนแปลง โดยธรรมชาติ เริ่มจาก lipophilic molecules ไปเป็น hydrophilic molecules ซึ่งจะถูกลำเลียงออกจากร่างกายได้มาก

การเปลี่ยนแปลงรูปของสาร

1. จะเปลี่ยนแปลง โครงสร้าง โมเลกุลของสารพิษหรือเกิดเมแทบอลิท์
2. การเมแทบอลิท์ส่วนใหญ่จะเป็น hydrophilic มากกว่ารูปดั้งเดิม
3. hydrophilic ของการเมแทบอลิท์จากการเปลี่ยนแปลงรูปของสาร จะลดความสามารถต่อการผ่านเข้าเยื่อหุ้มเซลล์ ดังนั้นจึงมีการกระจายเข้าไปที่เนื้อเยื่อแทน
4. อวัยวะที่มีหน้าที่กำจัดสารพิษ เช่น ไต จะมีการลดการดูดกลับ (reabsorption) โดยเซลล์

อัตราการที่สารพิษถูกขจัดออกจากร่างกายขึ้นอยู่กับ อัตราการเปลี่ยนแปลงรูปของสารในร่างกาย และอัตราการขจัดออกจากร่างกาย

Biological half-life ($T_{1/2}$)

- เป็นเวลาที่แสดงถึงการลดปริมาณของสารพิษ ลงครึ่งหนึ่งของสารพิษในร่างกายในขณะนั้น
- ค่านี้จะใช้เปรียบเทียบสารพิษชนิดต่าง ๆ ที่มีอยู่ในร่างกาย
- ข้อมูลเหล่านี้จะเป็นประโยชน์ที่จะหาระยะปลอดภัยในสารพิษชนิดต่าง ๆ
- ครึ่งชีวิต : ระยะเวลาที่สิ่งมีชีวิตต้องการเพื่อลดปริมาณ ความเข้มข้นของสารเคมีในเนื้อเยื่อหรือในร่างกายให้เหลือครึ่งหนึ่ง สารที่มีค่า **biological half-life** ยาว มีแนวโน้มที่จะสะสมในร่างกายของสิ่งมีชีวิต และอาจก่อให้เกิดอันตรายขึ้นได้ ส่วนสารที่มีค่า **biological-half-life** สั้น แม้จะถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว อาจจะสะสมในร่างกายได้ถ้ามีการจับตัวอย่างเหนียวแน่น จึงอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายได้เหมือนกัน

ปฏิกิริยาในการเปลี่ยนแปลงรูปสาร (Biotransformation Reactions)

- การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของสารในระยะที่ I (phase I) และระยะที่ II (phase II) มีเป้าหมาย คือ เพื่อที่จะขจัดหรือลดความเป็นพิษ ดังนั้นการเมแทบอลิซึมให้อยู่ในรูปที่ละลายน้ำได้จึงง่ายที่จะขจัดสารพิษออกทาง ระบบ **urinary** และ **biliary**

กลไกในการเปลี่ยนแปลงรูปสารพิษ

- **ระยะที่ I ปฏิกริยาการย่อยสลาย (Catabolism or break down reaction)** เป็นขั้นตอนที่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของสารพิษให้เป็นสารที่มีโครงสร้างใหม่ (เมแทบอลิท์)
- **ระยะที่ II ปฏิกริยาการสังเคราะห์ (Anabolism or synthetic reaction)** เป็นขั้นตอนที่สารพิษหรือเมแทบอลิท์จับตัวกับสารที่ร่างกายสร้างขึ้นเพื่อให้ละลายน้ำได้ดีขึ้น

บริเวณที่เกิดปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงรูปสาร (Location of Biotransformation Reactions)

- ผิวหนัง อวัยวะ และรก มีความสามารถต่อการเปลี่ยนรูปของสารพิษต่ำ
- ลำไส้เล็ก ไต และปอด มีความสามารถต่อการเปลี่ยนรูปของสารพิษปานกลาง
- ตับ มีความสามารถต่อการเปลี่ยนรูปของสารพิษสูงสุด

LIPOPHILIC
(LIPID-SOLUBLE)



HYDROPHILIC
(WATER-SOLUBLE)
(IONIZABLE)

TOXICANT



PHASE I
(EXPOSE OR ADD FUNCTIONAL GROUPS)



PRIMARY PRODUCT



PHASE II
(CONJUGATION)



SECONDARY PRODUCT



ELIMINATION FROM BODY

กลไกการเปลี่ยนรูปสารพิษที่ตับ

- **ระยะที่ I** กระบวนการย่อยสลายสาร โดยใช้ปฏิกิริยาออกซิเดชัน - รีดักชัน ที่มีไซโตโครม พี 450 (cytochrome P-450) พบมากในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum) ของเซลล์ตับ ทำให้ตับเป็นอวัยวะสำคัญที่ช่วยทำลายความเป็นพิษของสารได้ **NADPH** เอสเทอเรส (esterase) เป็นเอนไซม์ที่ช่วยในการย่อยสลาย

กลไกการเปลี่ยนรูปสารพิษที่ตับ

- **ระยะที่ II** ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ที่รวมโมเลกุลของสารต่าง ๆ เข้าด้วยกัน เอนไซม์ที่ช่วยในการสังเคราะห์นี้คือ กลูโคโรนิลทรานเฟอเรส (**glucuronyl transferase**) พบมากในเอนโดพลาสมิกเรติคูลัม (**endoplasmic reticulum**) ของเซลล์ตับเช่นเดียวกัน ตัวเอนไซม์นี้ช่วยสังเคราะห์กลูโคโลนิก แอซิด (**glucuronic acid**) สามารถจับกับสารต่างๆ มากมาย และทำให้สารใหม่ที่เกิดจากกระบวนการนี้ละลายน้ำได้ดี ส่วนใหญ่เป็นพิษน้อยลงด้วย และบางส่วนก็ถูกขจัดออกจากร่างกาย

กลไกการเปลี่ยนรูปสารพิษ

- สารใหม่ที่เกิดขึ้นจะถูกขับไปที่น้ำดี พบว่าสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลมากกว่า **300** จะพบในน้ำดี ส่วนสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า **300** พบในปัสสาวะ เมื่อสารถูกขับไปที่น้ำดีแล้วจะถูกส่งต่อไปยังลำไส้เล็ก เพื่อขับออกจากร่างกายทางอุจจาระ ในลำไส้เล็กมีเอนไซม์ชื่อ กลูคูโรนิเดส (**glucuronidase enzyme**) ที่สามารถทำปฏิกิริยากับสารต่าง ๆ ทำให้สารนั้นมีการละลายน้ำได้น้อยลง และถูกดูดกลับเข้าสู่กระแสเลือดอีกครั้ง จึงเป็นเหตุให้สารบางตัวอยู่ในร่างกายได้นานกว่าปกติ และบางตัวอาจถูกดูดกลับไปเป็นพิษที่ตับได้

ระยะที่ 1

REACTION	EXAMPLE
N-OXIDATION	$\text{RNH}_2 \rightarrow \text{RNHOH}$
S-OXIDATION	$ \begin{array}{ccc} \text{R}_1 & & \text{R}_1 \\ \backslash & & \backslash \\ \text{S} & \rightarrow & \text{S}=\text{O} \\ / & & / \\ \text{R}_2 & & \text{R}_2 \end{array} $
CARBONYL REDUCTION	$ \begin{array}{ccc} \text{RCR}' & \rightarrow & \text{RCHR}' \\ & & \\ \text{O} & & \text{OH} \end{array} $
HYDROLYSIS (ESTERS)	$\text{R}_1\text{COOR}_2 \rightarrow \text{R}_1\text{COOH} + \text{R}_2\text{OH}$
DESULFURATION	$ \begin{array}{ccc} \text{R}_1 & & \text{R}_1 \\ \backslash & & \backslash \\ \text{C}=\text{S} & \rightarrow & \text{C}=\text{O} \\ / & & / \\ \text{R}_2 & & \text{R}_2 \end{array} $
DEHYDROGENATION	$\text{RCH}_2\text{OH} \rightarrow \text{RCHO}$

ระยะที่ 2

REACTION	REACTANT	EXAMPLES
GLUCURONIDATION	GLUCURONIDE	PHENOL TRICHLOROETHANOL NICOTINIC ACID
METHYLATION	S-ADENOSYLMETHYL -TRANSFERASE (SAM)	CATECHOLS INDOLAMINES THIOURACIL
SULFATE CONJUGATION	PHOSPHOADENOSYL PHOSPHOSULFATE (PAPS)	PHENOL TOLUENE ACETAMINOPHEN

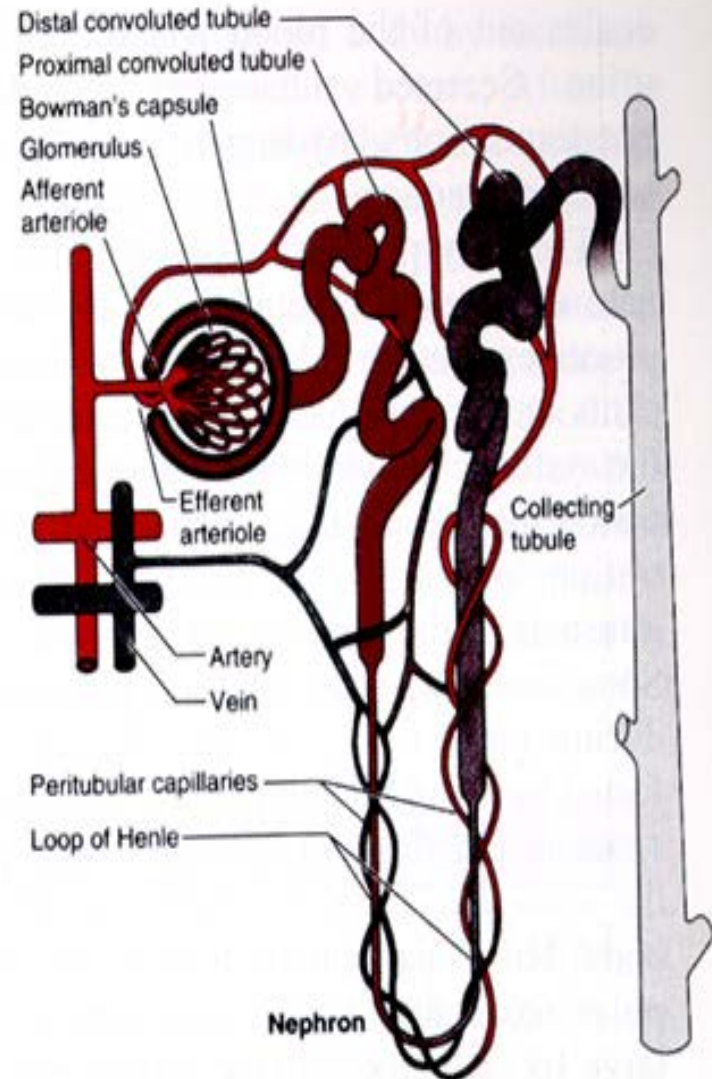
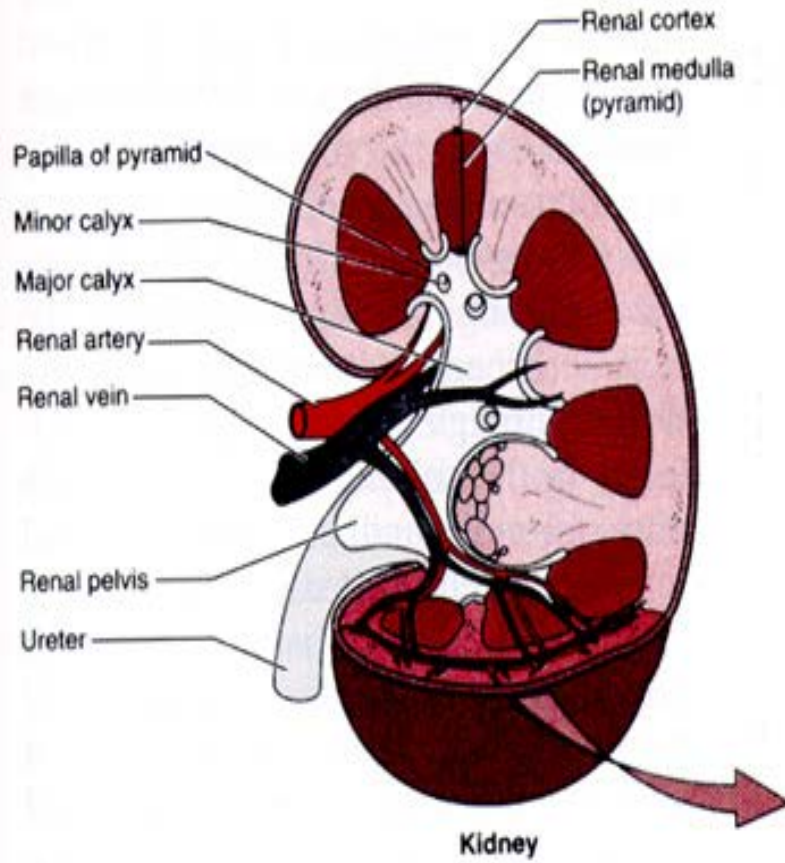
การขจัดสารพิษ (Elimination of Toxicants)

- เส้นทางการหลักของการขจัดคือ ปัสสาวะซึ่งถูกผลิตโดยไต
- เส้นทางการที่สอง คือ ขับออกทางอุจจาระเกี่ยวพันกับการขจัด **xenobiotic** เข้าไปในน้ำดี โดยเซลล์ตับ (hepatocytes)
- เส้นทางการที่สาม คือ การขจัดที่ผ่านปอด เป็นที่ซึ่งสารพิษที่เป็นแก๊ส ถูกขับ โดยการหายใจออกระหว่างการหายใจ การขับสารออกจึงเป็นกระบวนการสวนทางกลับกับการดูดซึมสารทางปอด และปริมาณสารที่ถูกขับออกมาจะเป็นสัดส่วนกับความเข้มข้นของสารในเลือด

Xenobiotic

- Xeno= alien, strange
- Biotic= relating to life, or living organism
- **Xenobiotic= substance that is foreign to the living organism**
 - Not produced by the organism
 - Not normally found in the organism
 - Medicine, insecticides, pollutants, contaminants

การขจัดออกทางปัสสาวะ (Urinary Elimination)



ไต (Kindey)

- หน่วยสำคัญที่ทำงานภายในไตเรียกว่า เนฟรอน (nephrons) ประกอบไปด้วยกลุ่มของเส้นเลือดฝอยที่เรียกว่า glomerulus และหลอดเล็ก ๆ บาง ๆ ที่เรียก renal tubule
- ส่วนต้นของ renal tubule ยื่นมาห่อหุ้ม glomerulus เรียกว่า bowman's capsule ส่วนต้นที่ใกล้กับ bowman's capsule เรียกว่า proximal tubule ส่วนที่อยู่ไกลเรียกว่า distal tubule
- ทั้งสองส่วนนี้มีส่วนที่ยื่นออกมาเป็นห่วงเรียกว่า ห่วงเฮนเล่ (loop of Henle) มีหน้าที่อนุรักษ์น้ำให้กับร่างกาย ผนังของห่วงเฮนเล่ตอนลงมีคุณสมบัติยอมให้น้ำผ่านโดยอิสระ แต่เกลือแร่ผ่านได้น้อยลง ผนังของห่วงเฮนเล่ตอนขึ้นจะไม่ยอมให้น้ำผ่านแต่ยอมให้มีการเคลื่อนที่ของเกลือบางชนิด

ไต

- **Collecting duct** เป็นท่อที่มีเยื่อบุผิวยอมให้น้ำผ่านได้ง่ายแต่ไม่ยอมให้เกลือผ่าน น้ำจึงถูกดูดกลับเข้าสู่ของเหลวนอก **renal tubule** ซึ่งมีความเข้มข้นสูงกว่า **filtrate** มียูเรียเข้มข้นขึ้นเรื่อย ๆ ตอนท้าย ๆ ของท่อยูเรียมีความเข้มข้นมาก บางส่วนจึงแพร่ออกสู่ของเหลวนอกท่อ

การทำงานของเนฟรอน

(1) การกรอง (filtration)

เกิดบริเวณ glomerulus และเยื่อหุ้มชั้นในของ Bowman's capsule ผนังกรอง (filter) จะยอมให้น้ำและสารโมเลกุลเล็กผ่าน แต่ไม่ให้สารโมเลกุลใหญ่ผ่าน ฉะนั้น filtrate จึงมีเกลือแร่ต่าง ๆ กลูโคสและยูเรีย เป็นองค์ประกอบ

(2) การคัดหลั่ง (secretion)

ขณะ filtrate ผ่านไปตาม renal tubule จะได้รับสารเพิ่มเติมจากของเหลวในร่างกายโดยเฉพาะบริเวณ proximal และ distal โดยต้องอาศัยการเคลื่อนที่แบบ passive และ active transport

(3) การดูดกลับ (reabsorption)

เป็นกลไกเลือกผ่านเยื่อหุ้มของ renal tubule และ collecting duct โดยน้ำตาล วิตามิน และสารอาหารอื่น ๆ ถูกดูดกลับโดยกระบวนการ active transport และน้ำถูกดูดกลับโดย passive transport เป็นการรักษาปริมาณน้ำในร่างกาย

ทั้งการดูดกลับและการคัดหลั่ง จะควบคุมความเข้มข้นของเกลือแร่ต่าง ๆ ของของเหลวในร่างกายให้อยู่ในสถานะที่สมดุล

การขจัดออกทางการหายใจ (Respiratory Elimination)

- ปอดเป็นตัวที่กำจัด **xenobiotics** ซึ่งอยู่ในรูปแบบแก๊สที่อุณหภูมิของร่างกาย การแพร่แบบ **simple** จะเกิดเมื่อ **xenobiotics** ละลายในเส้นเลือดฝอย แก๊สที่ละลายในเลือดได้ดี สามารถขจัดได้เร็วกว่าแก๊สที่ละลายในเลือดได้สูง **vapor pressure** และ **solubility** (การละลายในน้ำ) และปัจจัยอื่น ๆ เช่น อัตราการหายใจ และการไหลของเลือดไปยังปอด จะเป็นตัวกำหนดการขจัด **xenobiotics** ในรูปแก๊สโดยปอด

การขจัดออกทางอื่น

(Additional Routes of Elimination)

- **ต่อมน้ำลาย (Saliva)** มี 3 คู่ ตั้งอยู่ภายในโพรงปาก ผลิตน้ำลายได้วันละ 1.5 ลิตร xenobiotics จะถูกดูดซึมผ่านเยื่อเมือกของ gastrointestinal system น้ำลายมีบทบาทรองในการขจัดสารพิษ การขจัดยา (pharmaceuticals) บางชนิด ถูกเรียกว่า drug taste

การขจัดออกทางอื่น

(Additional Routes of Elimination)

- **ต่อมเหงื่อ (Sweat)** ผิวหนังมีต่อมเหงื่อประมาณ 80 ต่อม ต่อตารางเซนติเมตร ปริมาณของน้ำที่สูญเสียในแต่ละวันจะแปรผันอย่างกว้างขวาง และมากกว่า 1 ลิตร ต่อชั่วโมง ภายใต้งานหนักในอุณหภูมิที่สูงจะมีค่าเฉลี่ยประมาณ 100 มิลลิลิตร ของน้ำที่สูญเสียต่อวัน แสดงให้เห็นว่า 4 % ของน้ำที่ออกจากทุกแหล่ง (2,400 มิลลิลิตร) แยกเป็น น้ำที่ระเหยในอากาศ 350 มิลลิลิตร น้ำที่แพร่ผ่านทางผิวหนัง 350 มิลลิลิตร เหงื่อ 100 มิลลิลิตร น้ำปัสสาวะ 1,400 มิลลิลิตร น้ำในลำไส้ 200 มิลลิลิตร ต่อมเหงื่อยังมีหน้าที่ขจัดพวกโลหะต่าง ๆ รวมทั้ง Cu, Cd, Fe, Pb, Ni และ Zn สารพิษที่ขจัดออกทางเหงื่ออาจทำให้เกิดโรคผิวหนังได้ ถ้าทำความสะอาดไม่เพียงพอ

การขจัดออกทางอื่น

(Additional Routes of Elimination)

- **น้ำนม (Milk)** ระหว่างการให้นม xenobiotics ที่อยู่ในเลือดของแม่จะพบในน้ำนมแม่ เนื่องจากไขมันเป็นองค์ประกอบของน้ำนม lipophilic xenobiotics จึงพบอยู่มาก การขจัด xenobiotics ในน้ำนม ขึ้นอยู่กับคุณลักษณะทางเคมีของ xenobiotics เลือดจะเป็นตัวพาไปที่นม สารพิษจะปนในน้ำนมแม่ และจะส่งผลกระทบต่อทารกที่กินนมแม่

การขจัดออกทางอื่น

(Additional Routes of Elimination)

- **เล็บ (Nails)** เล็บมือ เล็บเท้า เป็นส่วนของระบบท่อหุ้มร่างกาย xenobiotics จะรวมเข้าด้วยกันที่ horny matrix (เซลล์ที่หลุดลอกได้)
- **ผม (Hair)** เหมือนกับเล็บ เป็นส่วนหนึ่งของระบบท่อหุ้มร่างกาย xenobiotics เช่น Cd, As, Pb จะไปรวมในผมแล้วจึงถูกขจัดออกจากร่างกาย
- **ผิวหนัง (Skin)** สะเก็ดหนังหลุด หรือสูญเสีย epithelial cell ใน epidermis ขจัด xenobiotics ผ่านผิวหนัง
- **น้ำเลี้ยงไขสันหลัง (Cerebrospinal fluid)** สารพิษเข้าสู่ CNS - สมอง และ ไขสันหลัง แล้วเข้าสู่ น้ำเลี้ยงไขสันหลัง (CSF) สารพิษที่อยู่ใน CSF จะถูกขนส่งเข้าเนื้อเยื่อ ซึ่งอยู่ล้อมรอบสมอง หรือ passive diffusion ผ่าน blood-brain barrier