

کتاب جامع

# بهداشت عمومی

فصل ۴ / گفتار ۱۳ / دکتر اکبر اسلامی، دکتر انوشیروان محسنی بندپی

سم‌شناسی محیط

## فهرست مطالب

اهداف درس.....	۷۱۳
۱- مقدمه.....	۷۱۳
سم‌شناسی محیط.....	۷۱۵
سم‌شناسی محیط زنده (اکوتوکسیکولوژی).....	۷۱۵
۲- عوامل تعیین کننده سمیت و پایداری آلاینده‌ها.....	۷۱۵
۱-۲- سینتیک سم.....	۷۱۷
۲-۲- دینامیک سم.....	۷۲۲
۳- تاثیر خواص ترکیبات شیمیایی بر سرنوشت محیطی آنها.....	۷۲۴
۱-۳- خواص ترکیبات شیمیایی که سرنوشت آنها را در محیط زیست تحت تأثیر قرار می‌دهند:.....	۷۲۴
۲-۳- الگوهای سرنوشت زیست محیطی.....	۷۲۷
۳-۳- تأثیر خواص ترکیبات شیمیایی در متابولیسم و آرایش آنها.....	۷۲۸
۴- حرکت آلاینده‌ها در طول زنجیره‌های غذایی.....	۷۳۰
۵- سرنوشت و نابودی آلاینده‌ها در خاک و رسوبات.....	۷۳۲
۶- ترانسفورمسیون زیستی.....	۷۳۵
۱-۶- واکنش‌های فاز I (تخریب).....	۷۳۶
۲-۶- واکنش‌های فاز II (کنژوگاسیون یا مزدوج شدن).....	۷۳۹
۳-۶- فعالسازی زیستی.....	۷۴۰
۴-۶- طبیعت پیچیده ترانسفورمسیون زیستی.....	۷۴۲
منابع.....	۷۴۳

## سم‌شناسی محیط Environmental toxicology

دکتر اکبر اسلامی، دکتر انوشیروان محسنی بندپی  
دانشکده بهداشت و ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### اهداف درس

پس از یادگیری این مبحث، فراگیرنده قادر خواهد بود:

- واژه‌های سم‌شناسی و سم‌شناسی محیط را تعریف کرده و مثال بزند
- عوامل تعیین کننده سمیت و پایداری آلاینده‌های محیط را طبقه‌بندی کند
- سینتیک و دینامیک سم را توضیح دهد
- سرنوشت مواد شیمیایی در محیط را متذکر شود
- تاثیر خاصیت مواد شیمیایی بر سرنوشت آن‌ها در محیط را تشریح نماید
- حرکت آلاینده‌ها در طول زنجیره غذایی را شرح دهد
- سرنوشت نهایی آلاینده‌ها در خاک و رسوبات را بیان کند
- ترانسفورمسیون زیستی را تعریف کرده و مثال بزنند
- در خصوص متابولیت‌های توکسین‌های مهم در بدن انسان، توضیح دهد

### ۱- مقدمه

سم‌شناسی (Toxicology) علمی است که درباره شناسایی سموم گوناگون، خواص و اثرهای آن‌ها بر روی موجودات زنده و نیز جست و جو، نمونه برداری و اندازه‌گیری آن‌ها در محیط زیست و در بدن موجودات زنده و یا مرده بحث می‌کند. یا علم راجع به سموم تولید شده بوسیله گیاهان، جانوران و باکتری‌های پاتوژن را گفته می‌شود. این کلمه از ریشه یونانی کلمه Lagos و Taxicon گرفته شده که به معنای مطالعه تاثیرات منفی مواد شیمیایی روی ارگانیزم‌های زنده است. به عبارت دیگر سم‌شناسی درباره تاثیرات زیان آور عوامل شیمیایی و فیزیکی بر روی سیستم‌های زنده بحث می‌کند.

تعریف قدیمی از سم‌شناسی یا علم سم‌ها عبارت است از این که چگونه عوامل مختلف باعث آسیب رساندن به انسان‌ها و دیگر ارگانیسم‌ها می‌شوند. یک تعریف مشخص‌تر از سم‌شناسی عبارت است از *مطالعه‌ی اثرات سوء مواد شیمیایی یا فیزیکی بر روی ارگانیسم‌ها*.

اثرات سوء ممکن است در اشکال مختلفی از مرگ فوری گرفته تا تغییرات کوچکی که پس از ماه‌ها یا سال‌ها تشخیص داده می‌شوند، اتفاق بیفتد. مشخص شده است که بسیاری از تغییرات قابل مشاهده مختلف در ساختمان یا فعالیت‌های بدن، نتیجه تغییرات غیرقابل شناسایی قبلی در بدن می‌باشد.

پیشرفت تاریخی سم‌شناسی بوسیله ساکنان اولیه غارها که سم‌های گیاهان و حیوانات را می‌شناختند و از عصاره آن‌ها برای شکار یا در جنگ‌ها استفاده می‌کردند، شروع شد. در سال ۱۵۰۰ قبل از میلاد، مشخص شده است که از شوکران، تریاک، تیرهای سمی و فلزات سمی برای مسموم کردن دشمنان یا اعدام در کشورها استفاده می‌شده است. پاراسلوس (پدر علم سم‌شناسی) معلوم کرد که مواد شیمیایی خاصی مسئول سمیت در یک گیاه یا حیوان هستند. او همچنین توضیح داد که پاسخ بدن به این مواد شیمیایی به مقدار ماده وارد شده بستگی دارد. مطالعات او نشان داد که دوزهای کم از یک ماده ممکن است بدون ضرر یا مفید باشند. در صورتیکه دوزهای بیشتر ممکن است سمی باشند. به عبارت دیگر، *بخش اصلی سم‌شناسی، تعیین ارتباط میزان پاسخ و دوز ماده سمی است*.

اغلب این جمله از پاراسلوس نقل قول می‌شود که "همه مواد، سمی هستند و هیچ ماده‌ای که سمی نباشد وجود ندارد و تفاوت بین سم و دارو در میزان آن می‌باشد". این گفته دو نکته را مشخص می‌کند. اول آنکه هیچ تفاوتی در ماهیت اجسام سمی و دیگر ترکیبات نیست. دوم، اینکه یک سم بتواند اثر خود را نشان بدهد یا خیر بستگی به دوز مصرفی آن دارد. تفاوت بین سم و ترکیبات دیگر این است که سموم در مقدار نسبتاً کم باعث به وجود آمدن اثرات زیان آور می‌شوند.

مفهوم اساسی سم‌شناسی، دزی است که وقتی به آن حدّ برسد مسمومیت‌زا واقع می‌شود، حتی مواد ضروری برای حیات از قبیل اکسیژن و آب اگر بیش از حد مورد نیاز بدن مصرف شوند، می‌توانند باعث مرگ موجودات زنده شوند. مثال خوردن اضافی آب که می‌تواند عدم تعادل در ترکیب یونی سلول‌ها تولید کند که منجر به تورم مغزی و احتمال مرگ شود. به طور مشابه استنشاق غلظت بالای اکسیژن مانند استفاده بالینی برای درمان آسیب ریه می‌تواند منجر به تولید گونه‌های اکسیژن انفعالی ( $ROS^1$ ) در بافت‌های ریه شود. ROS از اشکال ناپایدار اکسیژن است که می‌تواند به بافت‌ها آسیب برساند که این امر به نام سمیت اکسیژن نامیده می‌شود.

*ارفیلا* به عنوان بنیان‌گذار سم‌شناسی بالینی کسی بود که برای اولین بار ارتباط سیستمیک بین خصوصیات بیوشیمیایی سم‌های زمان خودش را معلوم کرد و اثرات سم‌ها بر روی اندام‌های خاص را با کالبد شکافی برای جستجوی سم‌ها و آسیب‌های بافتی مرتبط با آن‌ها، اثبات نمود.

**زنوبیوتیک<sup>۲</sup>** یک کلمه عمومی است که برای یک ماده خارجی که وارد بدن شده به کار برده می‌شوند. این واژه از یک کلمه یونانی به نام زنو به معنی خارجی مشتق شده است. زنوبیوتیک ممکن است اثرات مفیدی مثل

<sup>1</sup> Reactive Oxygen Species

<sup>2</sup> Foreign compounds (Xenobiotics)

اثرات دارویی یا اثرات سمی مثل سرب داشته باشد. مسمومیت نیز عبارت است از به هم خوردن تعادل فیزیولوژیک، جسمانی یا روانی موجود زنده که در اثر ورود و تماس با ماده خارجی سمی از راه‌های گوناگون، رخ می‌دهد. بروز مسمومیت با ظاهر شدن علائم خاص هر مسمومیت همراه است و شدت آن به نوع ماده سمی، مقدار آن و طول مدت تماس بستگی دارد.

### سم شناسی محیط

سم شناسی محیطی با تاثیرات بالقوه زیان‌بار مواد شیمیایی، که به صورت آلودگی‌های محیط زیست به ارگانسیم‌های زنده عرضه می‌شود، سروکار دارد. اصطلاح "محیط" همه مجاورت‌های یک ارگانسیم را در برمی‌گیرد. مخصوصاً هوا، آب و خاک. **آلوده کننده**، ماده‌ای است که در محیط وجود دارد و حداقل بخشی از آن نتیجه فعالیت انسان بوده و تاثیر زیان‌باری روی ارگانسیم‌های زنده دارد. **آلودگی هوا**، حاصل صنعتی شدن، توسعه تکنولوژی و افزایش شهرنشینی می‌باشد. همچنین انسان ممکن است در معرض مواد شیمیایی مورد استفاده در محیط کشاورزی قرار گیرد، مثل حشره کش‌ها یا مواد مصرفی در ساخت مواد غذایی به صورت باقیمانده‌ها. سازمان غذا و کشاورزی و سازمان جهانی بهداشت، **میزان مصرف روزانه قابل قبول** را چنین تعریف می‌کند: میزان مصرف روزانه یک ماده شیمیایی که در طی عمر کامل، بر اساس کل حقایق مشخص شده در آن زمان، ظاهراً فاقد خطر محسوس باشد. این سازمان پس از راه اندازی اطلاعات مرتبط، میزان مصرف روزانه قابل قبول بسیاری از حشره کش‌ها و افزودنی‌های خوراکی را که ممکن است وارد زنجیره غذایی انسان شوند، در فهرست می‌آورد.

### سم شناسی محیط زنده (اکوتوکسیکولوژی)

این شاخه از سم شناسی، اخیراً به عنوان تعمیم شاخه‌ای از سم شناسی محیط، مشخص شده و مربوط به تاثیرات سمی عوامل فیزیکی و شیمیایی بر روی ارگانسیم‌های زنده مخصوصاً در جمعیت‌ها و جوامع با اکوسیستم‌های مشخص، می‌باشد. این شاخه همچنین، مسیرهای جاری شدن این عوامل و اثرات متقابل آن‌ها بر محیط را نیز، بررسی می‌کند. احتمال دارد یک حادثه محیطی که تاثیرات شدیدی روی ارگانیزم‌های مجزا اعمال می‌کند، هیچ تاثیر مهمی روی جمعیت‌ها یا یک اکوسیستم نداشته باشد. بنابراین نمی‌توان اصطلاحات سم شناسی و اکوتوکسیکولوژی را بجای هم بکار برد.

## ۲- عوامل تعیین کننده سمیت و پایداری آلاینده‌ها

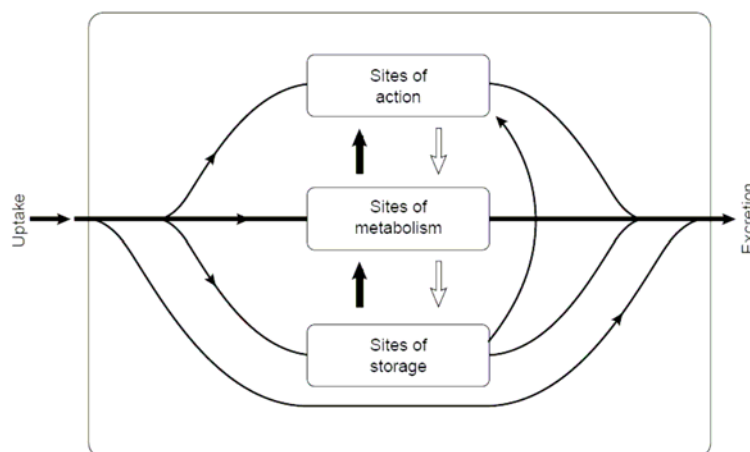
اگر چه بسیاری از آزمایش‌های استاندارد سمیت محیطی، کشندگی<sup>۳</sup> را نقطه پایان می‌داند، اما اکنون مشخص شده است که اثرات فرعی کشندگی در سم شناسی محیطی نیز به همان اندازه می‌تواند اهمیت داشته باشد. مثلاً متابولیت مقاوم ددت با عنوان **p,p'-DDE**<sup>۴</sup> از طریق نازک کردن پوسته تخم پرندگان به طور قابل

<sup>۳</sup> Lethality

<sup>۴</sup> p,p'- dichlorodiphenyldichloroethylene

توجهی موجب کاهش تولید مثل و در نتیجه موجب کاهش تعداد پرندگان در آمریکای شمالی شده است. پیدایش تاثیرات فرعی کشندگی<sup>۵</sup> در جمعیت‌های طبیعی رابطه نزدیکی با پایداری<sup>۶</sup> سموم دارد. ترکیبات شیمیایی با نیمه عمر زیستی طولانی، مخاطره آمیز هستند.

سرنوشت یک زنبوبوتیک در یک موجود زنده از نقطه نظر سم‌شناسی در شکل ۱ خلاصه شده است.



شکل ۱ - الگوی سینتیک سم‌شناسی

این نمودار بسیار ساده شده توجه را به فرآیندهای اصلی تعیین کنندهٔ مسمومیت، معطوف می‌کند. سه مکان اصلی در شکل ۱ - نشان داده شده‌اند.

۱- جایگاه‌های عمل<sup>۷</sup>: هنگامی که یک ترکیب شیمیایی با یک یا چندین جایگاه عمل، برخورد کند، چنانکه غلظت ترکیب از حد معینی بیشتر باشد می‌تواند یک تأثیر سمی بر روی موجود زنده اعمال کند.

۲- جایگاه‌های متابولیسم<sup>۸</sup>: هنگامی که یک ترکیب شیمیایی به یکی از این جایگاه‌ها برسد متابولیزه می‌شود که معمولاً به معنای "سم‌زدایی" است. اما مهمتر این که گاهی نتیجه "فعال سازی"<sup>۹</sup> است. موجود زنده بر ترکیب شیمیایی اثر می‌گذارد.

۳- جایگاه‌های ذخیره‌سازی<sup>۱۰</sup>: هنگامی که ترکیب شیمیایی در یکی از این جایگاه‌ها مستقر می‌شود تأثیر سمی ندارد، متابولیزه نمی‌شود و دفع نیز نمی‌گردد. اما بعد از رهایی از جایگاهی که ذخیره شده است ممکن است به جایگاه‌های عمل و جایگاه‌های متابولیسم برود.

در واقع مسائل، بسیار پیچیده هستند برای بعضی از ترکیبات شیمیایی ممکن است از سه مورد بالا بیش از یک جایگاه وجود داشته باشد. همچنین هر جایگاه ویژه ممکن است در چندین مکان مختلف وجود داشته باشد.

<sup>5</sup> Sublethal effects

<sup>6</sup> Persistence

<sup>7</sup> Sites of action

<sup>8</sup> Sites of metabolism

<sup>9</sup> Activation

<sup>10</sup> Sites of storage

بنابراین بعضی از ترکیبات شیمیایی، بیش از یک جایگاه عمل دارند. با در نظر گرفتن جایگاه‌های متابولیسمی، بسیاری از زئوبیوتیک‌ها با دو یا چندین سیستم آنزیمی متابولیزه می‌شوند. برای نمونه حشره‌کش‌های پیرتروئیدی توسط دو آنزیم منواکسیژناز و همچنین استراز، متابولیزه می‌شوند. همچنین ترکیبات چربی‌دوست می‌توانند در نسوج چربی ذخیره شوند و هم به پروتئین‌های "خشی" متصل گردند. منظور از پروتئین‌های خشی آنهایی هستند که زئوبیوتیک‌ها را متابولیزه نمی‌کنند یا جایگاه عمل ندارند. برای سهولت فرآیندهایی را که در شکل ۱ مشخص شده‌اند می‌توان به دو بخش مجزای سینتیک سم و دینامیک سم طبقه‌بندی نمود.

سینتیک سم؛ شامل ورود و پخش، سوخت و ساز و دفع است. این فرآیندها تعیین می‌کند که چه مقدار از شکل سمی یک ترکیب شیمیایی (ترکیب اصلی و/ یا متابولیت فعال) به جایگاه عمل خواهد رسید. دینامیک سم؛ به برخورد با جایگاه عمل که منجر به القای تأثیرات سمی می‌شود مربوط است. عمل متقابل فرآیندهای سینتیک سم و دینامیک سم، تعیین‌کنندهٔ مسمومیت است. هر قدر شکل سمی ترکیب شیمیایی که به جایگاه عمل می‌رسد بیشتر و هرچه حساسیت عمل نسبت به ترکیب شیمیایی، افزون‌تر باشد آن ماده، سمی‌تر خواهد بود.

## ۱-۲- سینتیک سم

از نقطه نظر سم‌شناسی این که چه مقدار از شکل سمی ترکیب شیمیایی به جایگاه عمل می‌رسد حائز اهمیت است. این امر با عمل برهمکنش فرآیندهای ورود و پخش، متابولیسم، ذخیره‌سازی و دفع معین می‌شود.

### ۱-۱-۲- ورود و پخش<sup>۱۱</sup>

مسیر اصلی ورود زئوبیوتیک‌ها توسط جانوران و گیاهان در بخش قبلی بررسی شد. در مورد جانوران بین گونه‌های خشکی‌زی از یک طرف، و بی‌مهره‌گان آبی و ماهی‌ها از طرف دیگر تفاوت مهم وجود دارد. گروه دوم به آسانی بسیاری از زئوبیوتیک‌ها را مستقیماً از آب اطراف خود یا رسوبات روی سطوح تنفسی قابل نفوذ (آب شش‌ها<sup>۱۲</sup>) جذب می‌کنند. بعضی از دوزیستان، برای نمونه، قورباغه به آسانی چنین ترکیباتی را از طریق پوست نفوذپذیر خود، جذب می‌کنند. در مقابل بسیاری از مهره‌داران آبی، از قبیل نهنگ‌ها و پرندگان دریایی، از این طریق جذب کمتری دارند. در موجوداتی که از طریق شش تنفس می‌کنند جذب مستقیم از آب مجاور نسوج تنفسی راه مهمی برای ورود نیست.

وقتی ترکیبات وارد بدن موجودات می‌شوند در خون و لنف مهره‌داران، همولنف بی‌مهرگان و آوندهای چوبی یا آبکشی گیاهان، منتقل می‌شوند و سرانجام وارد اندام‌ها و نسوج می‌گردند. در طی انتقال، ترکیبات قطبی در آب حل می‌شوند یا به گروه‌های باردار روی پروتئین‌ها از قبیل آلبومین می‌پیوندند، در حالی که ترکیبات چربی‌دوست غیرقطبی، ممکن است به کمپلکس‌های لیپوپروتئین یا ذرات چربی پیوندند. سرانجام آلاینده‌های وارد شده به درون سلول‌ها و بافت‌ها می‌رسند و میان محفظه‌های زیرسلولی مختلف از قبیل شبکه‌های آندوپلاسمی، میتوکندری، هسته و غیره پخش می‌شوند. در مهره‌داران، حرکت از خون در حال گردش و رفتن به

<sup>۱۱</sup> Uptake and Distribution  
12 gills

درون بافت‌ها به علت انتشار ساده از جدار غشاء یا انتقال با درشت مولکول‌ها می‌تواند باشد که بدون تغییر به درون سلول جذب می‌شوند. روند اخیر، وقتی روی می‌دهد که برای نمونه قطعات لیپوپروتئین دست نخورده به داخل سلول‌های کبد (هیپاتوسیت‌ها<sup>۱۳</sup>) جذب شوند. فرآیندهای پخش در بی‌مهره‌گان و گیاهان نسبت به مهره‌داران کمتر شناخته شده‌اند.

عامل مهم در تعیین عمل ورود، انتقال، و پخش زئویوتیک‌ها قطبی بودن<sup>۱۴</sup> آن‌ها است. ترکیبات با قطبیت کمتر غالباً چربی‌دوست هستند و در آب کم حل می‌شوند. ترکیبات با قطبیت بالا اغلب آب‌دوست هستند و در چربی‌ها کم حل می‌شوند. تعادل بین چربی‌دوستی و آب‌دوستی هر ترکیب با ضریب تفکیک اکتانول-آب<sup>۱۵</sup> تعیین می‌شود. این مقدار وقتی معین می‌گردد که بین دو فاز مجاور، تعادل برقرار شود.

#### غلظت ماده در اکتانول

$$K_{OW} = \frac{\text{غلظت ماده در آب}}{\text{غلظت ماده در اکتانول}}$$

ترکیبات با مقدار بالای  $K_{OW}$  دارای قطبیت کم هستند و تحت عنوان چربی‌دوست و آبگریز بیان می‌شوند. ترکیبات با مقادیر کم  $K_{OW}$  دارای قطبیت زیاد بوده و آب‌دوست هستند. گرچه ضریب تفکیک بین اکتانول و آب ضریبی است که بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرد اما ضریب تفکیک بین سایر مایعات غیرقطبی مثل هگزان، روغن زیتون و آب نیز می‌تواند تعادل بین چربی‌دوستی<sup>۱۶</sup> و آب‌دوستی<sup>۱۷</sup> را تعیین کند. مقادیر  $K_{OW}$  برای ترکیبات بسیار چربی‌دوست، بسیار بزرگ است و معمولاً به صورت مقادیر لگاریتمی بر پایه ۱۰،  $(\log K_{OW})$  نشان داده می‌شوند.

مقادیر  $K_{OW}$  تعیین کننده این است که ترکیبات چگونه خود را در مجاورت موانع قطبی و غیرقطبی پخش نمایند. بنابراین در مورد غشاهای بیولوژیکی ترکیبات چربی‌دوست با  $K_{OW}$  بالا که وزن مولکولی کمتر از حد معینی است از آب محیط خود به مناطق آبگریز غشا می‌روند. جایی که به چربی‌ها و پروتئین‌های آبگریز متصل شوند. چنین ترکیباتی تمایل کمی برای خارج شدن از غشاها را دارند یعنی آن‌ها به آسانی به درون سلول وارد می‌شوند. اما اغلب به محفظه سمت مقابل وارد نمی‌شوند. مولکول‌های چربی‌دوست با جرم مولکولی بیش از حد معین (تقریباً ۸۰۰kDa) قادر نیستند به درون غشاهای بیولوژیکی انتشار یابند. اکثر آلاینده‌هایی که در این گفتار، توصیف شده‌اند وزن مولکولی زیر ۴۵۰ دارند و قادرند به درون غشاها نفوذ کنند. برعکس، ترکیبات قطبی با مقدار  $K_{OW}$  پائین غالباً در آب می‌مانند و به درون غشاها نمی‌روند. همین موضوع در مورد سایر موانع قطبی غیرقطبی در بدن موجودات زنده صادق است. برای نمونه ترکیباتی که می‌توانند به موانع غشایی نفوذ کنند، ترکیباتی هستند که میان چربی‌دوستی و آب‌دوستی آن‌ها تعادل برقرار است و دارای مقادیر  $K_{OW}$  بین ۱-۱۰/۱.

13 Hepatocytes

14 Polarity

15 Octanol- water partition coefficient

16 Lipophilicity

17 Hydrophilicity

هستند. چند نمونه از مقادیر  $\log K_{ow}$  آلاینده‌های آلی در جدول ۱ داده شده است. ترکیباتی که در ستون سمت چپ فهرست‌بندی شده‌اند قطبی تر از ترکیباتی هستند که در ستون راست هستند. آن‌ها نسبت به ترکیباتی با  $K_{ow}$  بالاتر تمایل کمتری به وارد شدن به جایگاههای ذخیره چربی، و تجمع زیستی دارند.

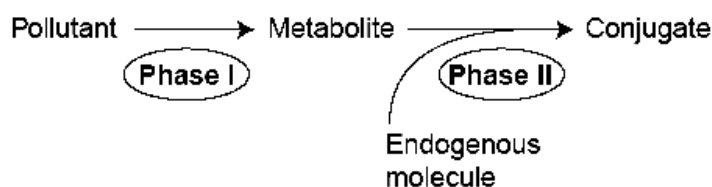
### جدول ۱: مقادیر $K_{ow}$ آلاینده‌های آلی

Low $K_{ow}$		High $K_{ow}$	
Hydrogen cyanide	-0.25	Malathion	2.89
Vinyl chloride	0.60	Lindane	3.78
Methyl bromide	1.19	Parathion	3.81
Phenol	1.45	2-Chlorobiphenyl	4.53
Chloroform	1.97	4,4-Dichlorobiphenyl	5.33
Trichlorofluoromethane	2.16	Dieldrin	5.48
Carbaryl	2.36	p,p'-DDT	6.36
Dichlorofluoromethane	2.53	Benzo(a)pyrene	6.50
Atrazine	2.56	TCDD (dioxin)	6.64

علف‌کش آترازین که بالاترین  $K_{ow}$  را در گروه سمت چپ دارد در آب خیلی کم حل می‌شود (تقریباً ۵ ppm) و تقریباً در خاک، مقاوم است. در مورد گروه سمت راست، آن‌ها غالباً به درون جایگاه‌های ذخیره چربی وارد می‌شوند و تجمع زیستی می‌یابند. ترکیباتی که در مقابل سم زدایی متابولیکی مقاوم هستند به طور اخص نیمه عمر زیستی طولانی‌تری دارند (مثال دیلدرین، p.p-DDT و TCDD). بعضی از آن‌ها برای نمونه دیلدرین و p.p'-DDT در خاک، نیمه عمر بسیار طولانی دارند.

### ۲-۱-۲- متابولیسم

پس از ورود، آلاینده‌های چربی‌دوست به درون حیطه آبریز در بدن جانوران و گیاهان وارد می‌شوند (غشاهای لیپوپروتئین‌ها، ذخایر چربی و غیره) مگر این که با تغییر شکل زیستی به ترکیبات قطبی‌تر و محلول در آبی با مقدار  $K_{ow}$  بسیار بالا تبدیل شوند. متابولیسم ترکیبات چربی‌دوست در دو مرحله صورت می‌گیرد.

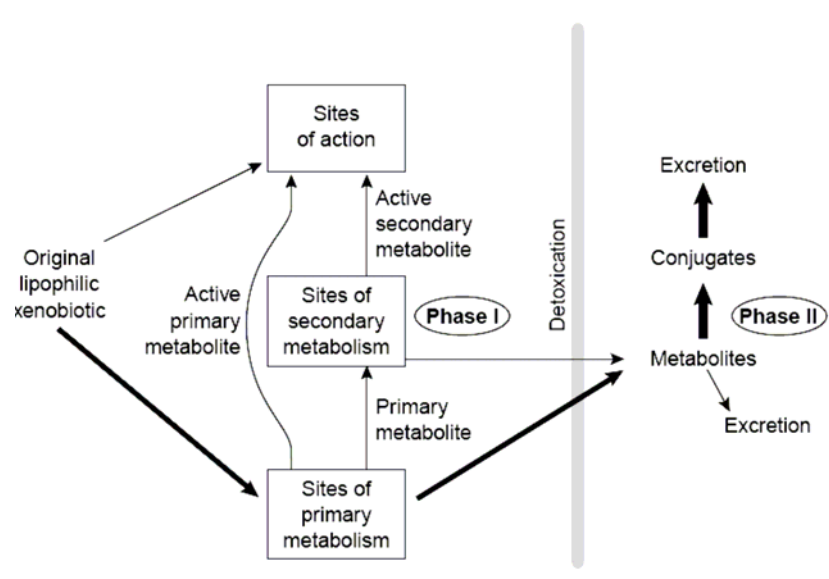


در فاز ۱، آلاینده از طریق اکسایش، هیدرولیز، هیدراته شدن، و احیاء به متابولیت یا متابولیت‌هایی با حلالیت بیشتر در آب تبدیل می‌شود. معمولاً متابولیسم فاز ۱، معرف یک یا چند گروه هیدروکسیل است. در فاز ۲، نوعی آندوژن محلول در آب که معمولاً یک آنیون است به متابولیت، متصل می‌شود که غالباً آنیون همان گروه



هیدروکسیل تولید شده از فاز ۱ است. گرچه این فرآیند چگونگی اکثر تغییر شکل‌های زیستی زنبیوتیک‌های چربی‌دوست را توصیف می‌کند، البته استثناهایی نیز وجود دارد. برای نمونه گاهی آلاینده از طریق عمل متقابل مولکول آندوژن با گروه‌های هیدروکسیل فنل‌ها و الکل‌ها مستقیماً ترکیب می‌شود. فاز ۱، بیش از یک مرحله می‌تواند داشته باشد، گاهی یک متابولیت فعال به دست آمده بدون مزدوج<sup>۱۸</sup> شدن به مولکول‌های بزرگ سلولی متصل می‌شود. مانند، فعال‌سازی بنزو پیرین و سایر سرطان‌زها. نمایش نموداری که تغییرات متابولیکی آن‌ها را به سم‌زدایی و سمیت مربوط می‌سازد در شکل ۲ نشان داده شده است. تاکنون توضیحات براساس داده‌ها برای جانوران بوده است. گیاهان سیستم‌های آنزیمی مشابه با جانوران اما با فعالیت کمتر دارند. گرچه مطالعات در این زمینه اندک است. نتایج حاصله براساس آنزیم شناخته شده جانوران به ویژه پستانداران است.

بسیاری از آنزیم‌های فاز ۱ در محیط‌های غشایی آبگریز مستقر هستند. آن‌ها به ویژه در مهره‌داران با شبکه آندوپلاسمی کبد مرتبط هستند و نقش خود را در سم‌زدایی ایفا می‌کنند. زنبیوتیک‌های چربی‌دوست پس از جذب از روده، از طریق سیستم سیاهرگی باب، وارد کبد، می‌شوند. وقتی جذب محیط کبدی شدند درون شبکه آندوپلاسمی آبگریز، نفوذ یا انتشار می‌یابند درون شبکه آندوپلاسمی، آنزیم‌ها را به متابولیت‌های قطبی تبدیل می‌کنند که از غشاء به مایع درون سلولی منتشر می‌شوند. در غشاء یا بیشتر در مایع درون سلولی کاندیوگازها<sup>۱۹</sup> آن‌ها را به مزدوج‌های محلول در آب تبدیل می‌کنند که آماده دفع هستند. آنزیم‌های فاز ۱ بیشتر در شبکه آندوپلاسمی و آنزیم‌های فاز ۲ بیشتر در مایع درون سلولی قرار دارند.



شکل ۲: متابولیسم و سمیت

## ۳-۱-۲- ذخیره سازی

زنوبیوتیک هنگامی ذخیره می‌شود که در دسترس جایگاه‌های "متابولیسمی" و "عمل" نباشد و برای دفع شدن فراهم نگردد. از نقطه نظر سم‌شناسی، زمانی که زنوبیوتیک، قادر به انجام عمل سمی یا تأثیر بر روی آنزیم‌ها نباشد در حالت "خنثی" می‌ماند.

ذخیره سازی زنوبیوتیک در یک مخزن (بافت چربی) متصل به پروتئین خنثی یا سایر مولکول‌های بزرگ سلولی و یا به سادگی در غشاء انجام می‌شود که هیچ گونه عملکرد سمیتی ندارد. یعنی، حاوی جایگاه عمل سمی نیست و یا چنین چیزی را نشان نمی‌دهد، همچنین آنزیمی ندارد که بتواند به وسیله آن زنوبیوتیک را تجزیه نماید. ترکیبات بسیار چربی‌دوست از قبیل حشره‌کش‌های آلی کلرینه، PCBs و دی بنزودیوکسین‌های چند کلره (PCDDs) غالباً در مخازن چربی ذخیره می‌شوند که در آنجا غلظت آن‌ها به ۱۰ تا ۵۰ برابر غلظتشان در مغز، کبد، ماهیچه و یا سایر بافت‌هایی که از نظر متابولیسمی فعالند می‌رسد. گرچه ذخیره شدن چربی می‌تواند از موجود زنده در مدت کوتاه حمایت کند اما در بلند مدت زیان بخش خواهد بود. متابولیسم سریع چربی‌های ذخیره شده در نتیجه گرسنگی یا بیماری می‌تواند به آزاد شدن سریع زنوبیوتیک ذخیره شده و بروز تأثیرات سمی به تأخیر افتاده منجر شود. یک مورد مستند از هلند گزارش شد، مرغابی‌های ماده وحشی شمالی<sup>۲۰</sup> از خودشان سمیت عصبی به تعویق افتاده توسط دیلدترین را نشان دادند. مرغابی‌ها قبل از تخم‌گذاری، چربی زیادی را در بدن خود ذخیره کرده بودند که این ذخیره چربی‌ها در طی روند تخم‌گذاری آزاد شدند. غلظت دیلدترین در مغز تا حد کشندگی افزایش یافت. اما مرغابی‌های نر شمالی چون تخم نگذاشتند بنابراین به این صورت چربی بدنشان آزاد نشد و در نتیجه علائمی از مسمومیت عصبی به تعویق افتاده حاصل از دیلدترین را از خود نشان ندادند.

اتصال به پروتئین‌ها هم می‌تواند موجب ذخیره‌سازی شود. در مرحله اول، ترکیبات بسیار چربی‌دوست، از قبیل حشره‌کش‌های آلی کلرینه همراه با لیپوپروتئین‌ها می‌باشند و در خون همراه با لیپوپروتئین‌ها می‌چرخند. در واقع، میزان حلالیت آن‌ها در آب به قدری کم است که فقط نسبت بسیار کمی از غلظت کل آن‌ها در مایعات بدن، به صورت محلول واقعی درمی‌آید. همچنین بر هم کنش‌های واندروالسی بین ترکیبات و اجزای سازنده لیپوپروتئین‌ها، می‌تواند موجب پیوند شود. ترکیبات قطبی‌تر (شامل ترکیبات یونی) نیز با پروتئین‌ها به روش‌های مختلف بر هم کنش می‌کنند. تشکیل پیوندهای یونی یا پیوندهای هیدروژنی موجب اتصال زنوبیوتیک‌های قطبی-تر به گروه‌های عاملی پروتئین‌های، معین می‌شود. برای نمونه، آلومین که در پلاسمای پستانداران به وفور وجود دارد، می‌تواند تعدادی از زنوبیوتیک‌های نسبتاً قطبی را پیوند دهد. هیدروکسی متابولیت‌های PCBs می‌توانند به پروتئین‌های معین پلاسمای پیوند یابند. یک مورد ویژه، تشکیل پیوند تتراکلروبی فنیل به ترانس تیریتین است که به دقت بررسی شده است. در این مورد همراهی با سمیت نسبت به ذخیره‌سازی بیشتر است.

ذخیره سازی آلاینده‌های چربی‌دوست در تخم‌های بی‌مهرگان، پرندگان، دوزیستان و خزندگان در سم‌شناسی محیطی حائز اهمیت است. حشره‌کش‌های آلی کلره از بدن ماده‌ها به وسیله لیپوپروتئین‌ها به داخل تخم‌ها برده می‌شوند و به طور عمده در زرده تخم‌ها ذخیره می‌شوند. وقتی تخم رشد می‌کند، آن‌ها متابولیزه می‌شوند و

<sup>20</sup> Somateria mollissima

ماده سمی حشره‌کش آزاد می‌گردد، و می‌تواند در بدن جنین در حال رشد موجب سمیتی که به تعویق افتاده، بشود. چنین اثراتی با دیلدترین و DDT هم مشاهده شده است.

### ۲-۱-۴- دفع<sup>۲۱</sup>

شواهد معتبری برای تکامل سریع سیستم‌های آنزیمی در رابطه با متابولیسم زنبیوتیک‌ها، همزمان با حرکت جانوران از آب به خشکی وجود دارد. پرتوافکنی خانواده CYP2 از P450 دقیقاً نشانگر مهاجرت جانوران به خشکی در آغاز دوره دونین، یعنی مربوط به ۴۰۰ میلیون سال قبل، است. خانواده CYP2 به ویژه به متابولیسم زنبیوتیک‌ها مربوط می‌شود و بوسیله تعداد قابل توجهی از اشکال گوناگون در پستانداران خشکی ظاهر می‌گردد. از طرف دیگر، این خانواده از P450 در واقع آنزیم‌های متابولیزه کننده زنبیوتیک‌ها هستند که در ماهی‌ها کمتر توسعه یافته‌اند و متعاقباً مورد بحث قرار خواهند گرفت.

ماهی‌ها می‌توانند بسیاری از زنبیوتیک‌های چربی‌دوست را به وسیله انتشار از آبشش‌ها به آب اطراف خود «دفع» کنند. این مکانیسم دفع برای جانوران خشکی میسر نیست. آن‌ها ترکیبات چربی‌دوست را به صورت مواد قابل حل در آب تبدیل می‌کنند و متابولیت‌ها و مزدوج‌های قابل دفع به ادرا و صفرا ریخته می‌شوند.

### ۲-۲- دینامیک سم

در رابطه با سینتیک سم، موارد ورود، پخش، متابولیسم، ذخیره‌سازی و دفع آلاینده‌های آلی در بدن موجودات زنده همچنین فرآیندهای تعیین کننده اینکه چه مقدار از یک مولکول سمی آلاینده اصلی یا متابولیت فعال به جایگاه عمل می‌رسند، مورد بررسی قرار گرفتند. در این مرحله زمینه مربوط به دینامیک سم مورد مطالعه قرار می‌گیرد که به بر هم کنش مولکول‌های سمی با جایگاه عمل آن‌ها و نتایج حاصله مربوط است. به ظهور مفهومی مفید است که تمایزی بین سینتیک سم و همچنین دینامیک سم در نظر گرفته شود. زیرا این دو عامل به روش‌های متضاد و کاملاً مستقل تعیین می‌کند که یک ترکیب شیمیایی معین تا چه اندازه برای موجودات زنده سمی خواهد بود. گزینش‌پذیری<sup>۲۲</sup> به عملکرد متفاوت فرآیندهای سینتیک سم و دینامیک سم در میان گونه‌ها، نژادها، جنس‌ها یا گروه‌های سنی متفاوت بستگی دارد. هنگام مطالعه اساس مسمومیت انتخابی (برای نمونه، مقاومت حشرات در برابر آفت‌کش‌ها)، انجام آزمایش‌هایی که تمایز بین عوامل سینتیک سم و دینامیک سم را ممکن می‌سازد، ضروری است.

بیشتر آلاینده‌های آلی در غلظت‌های نسبتاً کم عمل می‌کنند زیرا آن‌ها یا متابولیت‌های فعال آن‌ها میل ترکیبی زیادی با جایگاه‌های عمل خود دارند که در متن حاضر توصیف شدند. اگر سطح جایگاه فعال بر هم کنش از اندازه معینی بیشتر باشد، فرآیندهای سلولی مختل خواهند شد و سرانجام به صورت علائم مسمومیت آشکار در جانور یا گیاه بروز خواهند کرد. تفاوت موجود بین گونه‌ها و نژادها در تمایل مولکول سمی نسبت به جایگاه عمل در بدن آن‌ها، دلیلی کلی برای سمیت انتخابی است.

<sup>21</sup> Excretion

<sup>22</sup> Selectivity

بعضی از ترکیبات با سمیت نسبتاً کم به عنوان یک سم فیزیکی عمل می‌کنند باید متذکر شود که این چنین آلاینده‌ها به ندرت در سم‌شناسی محیطی است اهمیت دارند. این مواد هیچ شیوه عمل ویژه شناخته شده‌ای ندارند اما اگر در ساختارهای سلولی مثلاً در غشاها، غلظتشان نسبتاً زیاد شود، فرآیندهای سلولی را می‌تواند مختل سازند. اترها و استرها، و سایر ترکیبات آلی ساده شامل این نوع از ترکیبات هستند.

بسیاری از آلاینده‌ها که در جانوران مسمومیت شدید ایجاد می‌کنند، خواص چربی‌دوستی دارند. این مسئله نتیجه عوامل سینتیکی سم است. ترکیبات چربی‌دوست پس از جذب غالباً در بدن موجود زنده باقی می‌مانند و دفع مؤثر به تبدیل آنزیمی آن‌ها به محصولات قابل حل در آب و به عبارتی به سهولت دفع، بستگی دارد. آن‌ها اغلب در بدن به وسیله غشاها و درشت مولکول‌های آگریز همراهی می‌شوند به این ترتیب برهم کنش‌شان با آنزیم‌ها، با گیرنده‌های پیام‌برهای شیمیایی<sup>۲۳</sup>، و با کانال‌های منافذ تسهیل می‌شوند از طرفی ترکیبات آلی قابل حل در آب، اغلب بدون تغییر دفع می‌شوند و با ساختارهای چربی‌دوست در بدن موجودات زنده همراه نمی‌گردند.

به طور کلی، برهم کنش‌های بین ترکیبات شیمیایی و جایگاه‌های عمل سلولی بر دو نوع هستند.

۱) آلاینده (زئوبیوتیک) با هدف خود یک پیوند اشتراکی پایدار تشکیل می‌دهد. نمونه‌ها شامل؛ فسفره شدن کولین استرازاها به وسیله اشکال اکسونی OPS تشکیل محصولات افزایشی DNA به وسیله اپوکسیدهای فعال بنزو ( $\alpha$ ) پیرین و سایر PAHs و اتصال ترکیبات آلی جیوه‌ای به گروه‌های سولفیدریل و پروتئین‌ها هستند. باید اضافه شود که اپوکسیدهای فعال PAH و بیشتر اکسون‌های فعال OPS جزء آلاینده‌های اصلی جذب شونده توسط جانوران نیستند؛ آن‌ها متابولیت‌های ناپایدارند که توسط حمله منواکسژناز تولید می‌شوند.

۲- آلاینده بدون تشکیل پیوند اشتراکی به هدف متصل می‌شود. چنین برهم کنش‌هایی معمولاً برگشت پذیرند نمونه‌ها شامل؛ اتصال حشره‌کش‌های آلی کلره p,p'-DDT و دیلدرین که به ترتیب به کانال‌های  $\text{Na}^+$  و گیرنده-های GABA اتصال PCBs مسطح و دی‌اکسین به گیرنده Ah، اتصال  $4-OH'-3,3',4,5'$ -تتراکلرو و بی‌فنیل به جایگاه پیوندی تیروکسین از ترانس تیریتن و اتصال قارچ‌کش‌های مهار کننده بیوستنز ارگوسترول (EBI) به نوع قارچی سیتوکروم P<sub>450</sub> می‌باشند.

کاهش سمیت DDT بر حشرات با افزایش دما به جدا شدن  $p,p'$ -DDT از کانال‌های  $\text{Na}^+$  نسبت داده می‌شود. (پدیده مشابه در مورد حشره‌کش‌های پیرتروئیدی، که آن‌ها هم با کانال‌های  $\text{Na}^+$  برهم کنش دارند گزارش شده است).

برهم کنش مولکول‌های سمی با جایگاه‌های عمل آن‌ها به اثرات فیزیولوژیکی سطح سلولی و سطح کل ارگانیسم مربوط است. ماهیت این اثرات و اهمیت آن‌ها در سم‌شناسی محیطی به جایگاه عمل بستگی دارد. شیوه عمل می‌تواند یک عامل انتخابی مهم باشد. به نحوی بسیار متفاوت گروهی از موجودات زنده جایگاه عملی دارند که در گروه دیگر مشاهده نمی‌شود. بدین ترتیب بیشتر حشره‌کش‌هایی که سم عصبی هستند، سمیت گیاهی کمی را دارند.

<sup>23</sup> Receptors for chemical messengers

### ۳- تاثیر خواص ترکیبات شیمیایی بر سرنوشت محیطی آنها

مبحث قبل به فرایندهای تعیین کننده پخش ترکیبات شیمیایی در بدن موجودات زنده و به رابطه بین پخش و مسمومیت اختصاص داشت. اهمیت خواص ترکیبات شیمیایی در تعیین سرنوشت آنها در بدن موجودات زنده مورد تأکید قرار گرفت و ملاحظه گردید که قطبیت، اندازه مولکولی، حضور گروه‌های عاملی و پایداری مولکولی، فرایندهای سینتیک سم را تحت تأثیر قرار می‌دهند. انواع آنزیم‌های مؤثر در تغییر شکل زیستی به ساختارهای ترکیبات شیمیایی که تحت اثر تغییر شکل زیستی قرار می‌گیرند بستگی دارند (برای مثال استرازاها برای استرها، ریداکتازها برای ترکیبات نیترو، منواکسیژنازها برای هیدروکربن‌ای آروماتیک). مبحث حاضر ارتباط خواص ترکیبات شیمیایی در تعیین سرنوشت آنها در محیط زیست آلوده و اینکه چگونه این خواص می‌توانند الگوهای توصیف کننده و پیش‌بینی کننده در رابطه با حرکت و پخش ترکیبات شیمیایی زیست محیطی باشند را به طور وسیعی بررسی می‌نماید.

ابتدا خواص شیمیایی و فیزیکی که سرنوشت آلاینده‌های آلی در محیط زیست آلوده تعیین می‌کنند توصیف خواهند شد و بحث به فرایندهای شیمیایی و فیزیکی محدود خواهد شد. سپس، بررسی خواهد شد که چگونه این داده‌ها به صورت الگوهای در جهت کوششی برای توصیف یا پیش‌بینی سرنوشت زیست محیطی درآمده‌اند و نهایتاً ارتباط موجود بین خواص ترکیبات شیمیایی و عملکرد فرایندهای زیستی که سرنوشت زیست محیطی را تعیین می‌کنند مورد مطالعه قرار خواهند گرفت. با استناد بر زمینه داده شده در مبحث قبل بر رابطه موجود بین خواص ترکیبات شیمیایی زیست محیطی و ورود، دفع و متابولیسم آنها تأکید خواهد شد. هدف اصلی فراهم آوردن زمینه مناسب برای مطالعه مباحث پیچیده‌تر در مبحث بعد خواهد بود مباحثی که به چگونگی حرکت و پخش ترکیبات شیمیایی در سیستم محیطی (اکوسیستم) خواهند پرداخت، جایی که فرایندهای زیست شناسی و غیرزیستی هر دو وارد عمل می‌شوند. مباحث کلیدی، سرنوشت ترکیبات شیمیایی در خاک و رسوبات، حرکت مواد شیمیایی در مسیر زنجیره غذایی زمینی و دریایی و مواضعی که در آنها سرنوشت ترکیبات توسط فرایندهای زیست شناسی و شیمیایی تعیین می‌شوند خواهند بود.

#### ۳-۱- خواص ترکیبات شیمیایی که سرنوشت آنها را در محیط زیست تحت تأثیر قرار

می‌دهند:

۱- قطبیت: قطبیت یکی از مهمترین عوامل تعیین کننده سرنوشت زیست محیطی ترکیبات آلی است. به طور کلی هر قدر که یک ترکیب قطبی‌تر باشد، میزان حلالیتش در آب بیشتر و ضریب تفکیک آب-اکتانول آن کمتر خواهد بود، بر عکس هر چقدر ترکیب قطبیت کمتری داشته باشد، حلالیت آن در آب کمتر آن بیشتر خواهد بود.  $K_{ow}$  میزان "آبگریزی" است و یکی از ارزش‌ترین شاخص‌های رفتاری زیست محیطی مواد شیمیایی آلی به شمار می‌رود. ترکیبات آبگریز به دلیل آنچه که آن را "تأثیر آبگریز"<sup>۲۴</sup> می‌نامند تمایل دارند از فاز آبی محیط زیست حذف شوند (تنفورد، ۱۹۸۰). مولکول‌های قطبی آب به علت جاذبه بارهای  $d^{-}$ ,  $d^{+}$  روی مولکول‌های

مجاور به سوی یکدیگر کشیده می‌شوند. ترکیبات آبگریز موجود در آب که بار کم دارند و یا هیچ باری ندارند بدین ترتیب فشرده شده به خارج از آب رانده می‌شوند (squeezed out). در خاک و رسوبات آن‌ها غالباً به سطح ماده کلوئیدی - ماده آلی و خاکی - جذب می‌شوند و غالباً توسط نیروهای واندروالسی در آنجا نگه داشته می‌شوند. در آب معمولاً آن‌ها به سطح می‌آیند (به سطح لایه‌های روغنی، اگر وجود داشته باشند) و به درون رسوبات یا درون کوتیکول (پوستک) روغنی گیاهان آبی می‌روند. تمایل ترکیبات آبگریز برای پیوستن به سطوح کلوئیدی دو ویژگی عمده دارد:

(۱) آن‌ها خیلی متحرک نیستند، (۲) آن‌ها اغلب بادوام<sup>۲۵</sup> هستند، زیرا آزادانه در دسترس سیستم‌های آنزیمی (برای نمونه، موجودات ریز ذره‌بینی) قرار نمی‌گیرند که بتوانند آن‌ها را تجزیه کنند. در خاک‌ها، همچنین در جانوران خشکی، مولکول‌های آبگریز دیرگداز<sup>۲۶</sup> غالباً بسیار بادوام و پایدار هستند. نمونه‌ها در جدول ۱ داده شده‌اند، دیلدرین و  $DDT - p, p'$  با مقادیر  $k_{ow}$  به ترتیب  $۵/۴۸$  و  $۶/۳۶$  در خاک و رسوبات نیمه عمر بسیار طولانی دارند.

۲- فشار بخار: عامل بسیار مهم دیگر که پخش ترکیبات شیمیایی را در محیط زیست آلوده تعیین می‌کند، فشار بخار<sup>۲۷</sup> است. فشار بخار به صورت فشار اعمال شده توسط یک ترکیب شیمیایی در حالت بخار بر سطح مایع یا جامد خودش در حال تعادل تعریف می‌شود. فشار بخار به صورت مقیاس میلی‌متر جیوه (تور) به عنوان کسری از فشار جوی نرمال ( $۷۶۰ \text{ mmHg}$ ) یا به صورت پاسکال (Pa) بیان می‌شود. با توجه به اینکه  $۰/۰۰۷۵ \text{ mmHg} = ۱ \text{ Pa}$  است. فشار بخار با درجه حرارت نسبت مستقیم دارد و مایعات در دمایی که فشار بخار آن‌ها را به  $۷۶۰ \text{ mmHg}$  می‌رسانند می‌جوشند. برای نمونه آب در  $۱۰۰^\circ \text{C}$  می‌جوشد. بعضی از جامدات تصعید می‌شوند یعنی بدون میعان مستقیماً به حالت بخار می‌رسند و به عبارتی بخار می‌شوند بسیاری از آفت‌کش‌ها که تحت شرایط معمولی درجه حرارت و فشار جامد هستند در شرایط کشتزار (خاک) تصعید می‌شوند. فراریت نشانگر دلیل اصلی فقدان آفت‌کش از سطح محصولات کشاورزی و از خاک است. به طور کلی در مورد آلاینده‌ها فشار بخار بالا موجب حرکت مواد شیمیایی به اتمسفر (هوا) می‌شود. امکان این خطر وجود دارد که آن‌ها اگر به اندازه کافی پایدار باشند در فضای بسیار وسیعی انتقال یافته و پخش خواهند شد. کلروفلوئوروکربن‌ها (CFC) نمونه‌های بارزی از این مسئله هستند. این ترکیبات دارای فراریت بالا و در عین حال به اندازه کافی پایدارند که به لایه اوزن در استراتوسفر برسند. به هر حال هنگامی که به آنجا رسیدند می‌توانند با ایجاد برهم کنش با اوزن غلظت آن را کاهش دهند، و این فرآیندی زیست محیطی است که تصور می‌شود به میزان قابل توجهی حجم لایه اوزن را کم کرده است. حرکت دراز مدت PCB‌های معین و حشره‌کش‌های آلی کلره به قسمت‌های قطبین زمین به انتقال آن‌ها در هوا در حالت بخار، نسبت داده شده است.

25 Persistent

26 persistent

27 Vapour pressure

بیشتر سطح کره زمین را آب فرا گرفته است. مهمترین راه فرار آلاینده‌ها در واقع حرکت آن‌ها از آب به هوا است. حرکت مواد حل‌شونده بین آب و هوا توسط قانون هنری تعیین شده است؛ به عبارتی در حالت تعادل غلظت یک ترکیب شیمیایی در حالت بخار با غلظت آن در محلول آبی رابطه‌ای ثابت دارد.

$$H' = \frac{\text{غلظت هوا}}{\text{غلظت آب}} = \left(\frac{n}{V}\right)\left(\frac{l}{S}\right) = \frac{P}{RTS}$$

از آنجایی که  $H'$  ضریب تفکیک،  $\frac{n}{V}$  غلظت مولار بخار،  $S$  حلالیت اشباع ماده حل‌شده در آب،  $P$  فشار بخار،  $R$  ضریب ثابت گاز و  $T$  درجه حرارت مطلق است. تساوی فوق می‌تواند به صورت  $H = \frac{P}{S}$  ساده شود. از آنجائیکه  $H$  ثابت قانون هنری است واحدی برابر  $\text{atm m}^3/\text{mol}$  دارد. مقادیر مختلفی را می‌توان برای  $H$  محاسبه یا اندازه‌گیری نمود که اکنون در مدل‌سازی فرار<sup>۲۸</sup> به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد.

۳- **پایداری شیمیایی:** یکی دیگر از عوامل مهم تعیین‌کننده سرنوشت زیست محیطی آلاینده‌ها پایداری شیمیایی<sup>۲۹</sup> آن‌ها است. ترکیبات شیمیایی زیست محیطی که در برابر تجزیه شیمیایی بسیار مقاوم هستند به عنوان «دیرسوز<sup>۳۰</sup>» یا «نسوز<sup>۳۱</sup>» توصیف شده‌اند.

بسیاری از ترکیبات شیمیایی زیست محیطی از نظر فتوشیمیایی خیلی پایدار نیستند و هنگامی که در معرض تشعشع خورشیدی قرار می‌گیرند می‌توانند اکسیده شده یا تحت اثر نوآرایی مولکولی (تغییر آرایش مولکولی) قرار گیرند. بعضی از ترکیبات شیمیایی، برای نمونه، OPها، کاربامات‌ها و پیرتروئیدها مستعد هیدرولیز شدن هستند، بخصوص زمانی که در معرض آب با pH بالا قرار گیرند. برعکس تعدادی از ترکیبات فقط تحت اثر تجزیه شدن بسیار آهسته واقع می‌شوند و بدین ترتیب می‌توانند بدون از بین رفتن در سطح وسیعی در هوا یا آب منتقل شوند، مگر اینکه تحت اثر تجزیه زیستی بسیار قوی قرار گیرند. مثال‌های نمونه‌ای شامل، ترکیباتی با درجه هالوژنه شونده بالا از قبیل  $p,p'-DDE$ ، دیلدین و PCBها با درجه کلرینه شدگی بالا و TCDD (دیوکسین) می‌باشند. ترکیبات با تعداد هالوژن زیاد غالباً در برابر اکسایش و سایر مکانیسم‌های تجزیه شیمیایی مقاوم هستند.

در بیشتر موارد، ناپایداری شیمیایی آلاینده‌ها خطرات زیست محیطی را محدود می‌کند زیرا معمولاً موجب کاهش سمیت می‌شود. به هر حال موارد استثنایی هم وجود دارند و اگر به جزئیات دقیق شویم وقایع زیان بار را هم می‌توانیم ببینیم. برای نمونه هنگامی که باقیمانده‌های دیلدین در معرض تابش خورشیدی قرار گیرد تا حدودی به فتودیلدین که ترکیبی پایدار و بسیار سمی است تبدیل می‌شود. مالاتیون که یک حشره‌کش آلی فسفره است هنگامی که به مدت طولانی در گرمای زیاد بماند به ترکیب ایزو-مالاتیون بسیار سمی تبدیل می‌گردد. اگر PAHها در معرض تابش قرار گیرند به محصولات تبدیل می‌شوند که برای ماهی‌ها بسیار سمی هستند. نمونه‌هایی از این قبیل نشانگر خطرات قضاوت عجولانه و سطحی در سنجش مخاطرات زیست محیطی و

28 Fugacity modelling

29 Chemical stability

30 Refractory

31 Recalcitrant

اهمیت تجزیه و تحلیل بی‌وقفه مورد به مورد هستند.

۴- گروه‌های باردار: عامل دیگر که می‌تواند موجب پخش ترکیبات شیمیایی در محیط زیست شود حضور گروه‌های باردار<sup>۳۲</sup> است. بسیاری از آلاینده‌ها از قبیل نمک‌های سدیم و پتاسیم علف‌کش‌های فنوکسی آلکانوئیک، دی‌نیتروفل‌ها، تتراو پنتاکلروفن، معمولاً در محلول به صورت آنیونی هستند. سایر آلاینده‌ها مانند علف‌کش‌های بی‌پیریدیل، دی‌کوآت، پاراکوات، در محلول به صورت کاتیونی وجود دارند. در هر دو مورد یونها ممکن است به مولکول‌های بزرگ آلی یا کانی‌های خاک و رسوبات که بار مخالف دارند متصل شوند. بنابراین کاتیون پاراکوات در رقابت با کاتیون‌های قابل تعویض مانند  $Ca^{+}, K^{+}, Na^{+}$  می‌تواند به سطوح حاوی بار منفی در کانی‌های خاک پیوند داشته باشد (جذب شود). آنیون‌های آلی ممکن است به گروه‌های معینی با بار مثبت در خاک‌ها و رسوبات پیوند داشته باشند.

### ۳-۲- الگوهای سرنوشت زیست محیطی

در مواجهه با پیچیدگی آلودگی محیط زیست و هزینه بسیار زیاد سنجش دقیق میزان آلاینده‌های آلی لزوم توسعه الگوها برای تعیین سرنوشت زیست محیطی ضروری است. به دنبال محدودیت‌های موجود در هزینه و وقت تعیین سطوح دقیق آلاینده‌ها در بخش‌های مختلف محیط زیست (هوا، آب و خاک) فقط می‌تواند به میزان محدودی انجام شود. در تلاش برای توصیف یا پیش‌بینی سرنوشت ترکیبات شیمیایی موجود در محیط زیست آلوده الگوهای گوناگون بسیاری توسعه یافته‌اند. آن‌ها طیف وسیعی از الگوهای تک-محیطی محدود مربوط به سرنوشت ترکیبات شیمیایی در فازهایی مانند هوا، آب یا خاک را در بر می‌گیرند تا الگوهای چند-محیطی با طیف وسیعی که حرکت ترکیبات شیمیایی را در فازهای مختلف محیط زیست در مناطق بسیار وسیع، توصیف می‌کنند. اگر داده‌های اولیه به اندازه کافی دقیق باشند می‌توان انتظار داشت که الگوهای اول، ارزیابی دقیقی از غلظت ترکیبات موجود در محیط زیست را فراهم می‌نمایند، در حالی که الگوهای بعدی فقط چشم اندازی گسترده اما غیردقیق از پخش ترکیبات در هوا، آب، خاک، رسوبات و محیط زنده را در مقیاسی تقریباً جهانی آشکار می‌سازند. بعضی از الگوهای چند محیطی فقط برای دسته‌بندی ترکیبات شیمیایی بر طبق تمایل آن‌ها برای ورود به بخش‌های زیست محیطی ویژه (مانند هوا) مفید هستند و نمی‌توانند ارزیابی‌های موثق از غلظت‌های ترکیبات شیمیایی را در جهان واقعی پس از رها شدن در محیط زیست در اختیار قرار دهند. متغیرهای غیرقابل کنترل بسیار زیادی از قبیل دما، سرعت باد، تابش خورشیدی، رسوبات، برف و باران وجود دارند. عبارت «الگوهای سنجیده»<sup>۳۳</sup> گاهی برای توصیف این قبیل سیستم‌ها استفاده می‌شود (باچی، ۱۹۹۴). در بعضی موارد، رهیافت چند محیطی در مورد مسائل آلودگی کره زمین به کار رفته‌اند برای نمونه چرخه زمین شیمیایی  $CO_2$  و انتشار CFC که می‌توانند لایه اوزن را تحت تأثیر قرار دهند.

<sup>32</sup> Charged groups

<sup>33</sup> Evaluative models



الگوهای چند محیطی می‌توانند پخش شدن یک ترکیب شیمیایی را در حال تعادل بین بخش‌های مختلف محیط زیست توصیف نمایند. غلظت‌های تعادل در بخش‌های زیست محیطی گوناگون پس از رها شدن مقادیر معینی از آلاینده‌ها می‌توانند با بکارگیری ضریب تفکیک پخش مانند  $k_{ow}$  و ضرایب دیگر توزیع و انتقال ارزیابی شوند. رهیافت دیگر استفاده از فرارش (f) به عنوان توصیف یک کمیت شیمیایی است. فرارش به صورت تمایل یک ترکیب شیمیایی برای فرار از یک فاز به فاز دیگر تعریف شده است و واحدهای مشابه با واحد فشار را دارد. هنگامی که یک ترکیب شیمیایی در سیستم چند محیطی به حالت تعادل می‌رسد، تمام فازها باید دارای فراریت یکسان باشند. فرارش نسبت خطی با غلظت (C) به صورت زیر دارد:

$$f = \frac{C}{z}$$

از آنجایی که z یک ثابت است و گاهی ثابت ظرفیت فرارش نامیده می‌شود. مقادیر z به خواص ترکیب شیمیایی ماهیت محیط جذب کننده و دما بستگی دارد.

### ۳-۳- تأثیر خواص ترکیبات شیمیایی در متابولیسم و آرایش آن‌ها

تا این قسمت، بحث به تأثیر خواص شیمیایی در فرآیندهای فیزیکی که پخش ترکیبات را در محیط زیست تحت نفوذ قرار می‌دهند، محدود شده است بدون اینکه اثر بر روی فرآیندهای زیستی تعیین کننده حرکت را در نظر بگیریم. گرچه منطقی است که عوامل زیست شناسی در سرنوشت ترکیبات شیمیایی که در هوا منتقل می‌شوند تأثیر دارند یا اصلاً اثری ندارند، اما این امر درباره انتقال توسط آب‌های سطحی یا در رسوبات یا خاک صادق نیست. در این بخش‌ها (هوا، آب، خاک)، موجودات زنده در ورود، متابولیسم و انتقال آلاینده‌های آلی دخالت دارند. آلاینده‌های پایدار توسط جانوران و پرندگان مهاجر به فواصل بسیار دور منتقل می‌شوند و در زنجیره غذایی خشکی و آبی حرکت می‌کنند. چنین پیچیدگی‌هایی در الگوهای «شیمیایی» نسبتاً ساده در بالا گنجانیده نشده‌اند. بار دیگر، آگریزی ترکیبات شیمیایی که عامل تعیین کننده بسیار مهم سرنوشت آن‌ها است مورد بررسی قرار می‌گیرد. ترکیبات با مقادیر بالای  $K_{ow}$  اغلب توسط جانوران تجمع زیستی<sup>۳۴</sup> می‌یابند. زیرا آن‌ها از فاز آبی به محیط آگریز بافت‌های چربی و غشاهای بیولوژیکی می‌روند. ترکیبات قابل حل در آب چنین تمایلی را ندارند. موجودات زنده آبی آن‌ها را تغلیظ<sup>۳۵</sup> نمی‌کنند. هنگامی که جانوران خشکی آن‌ها را از غذا یا آب جذب می‌کنند، معمولاً آن‌ها در اشکال تغییر نیافته، به سرعت دفع می‌شوند. اما در مورد ترکیبات چربی‌دوست، دفع سریع از بدن به متابولیسم کافی و تغییر آن‌ها به متابولیت‌ها و مزدوج‌هایی بستگی دارد که به آسانی دفع می‌شوند. این روند به ویژه در جانوران خشکی حائز اهمیت است؛ گونه‌های آبی می‌توانند ترکیبات چربی‌دوست را تا حدی از طریق «انتشار تبادلی»<sup>۳۶</sup> از دست بدهند. جالب توجه است که، جانوران آبی عموماً در مقایسه با جانوران خشکی مقادیر کمی از آنزیم‌های سم‌زدایی کننده از قبیل سیتوکروم P450 از خانواده ۲ را دارند. شاید به

34 bioaccumulation

35 bioconcentrate

36 exchange diffusion

دلیل اینکه آن‌ها کمتر به این آنتی‌بیوتیک‌ها نیاز دارند. برای نمونه، ماهی‌ها نسبت به جانوران همه چیز خوار خشکی و پرندگان، مقادیر بسیار کمتری از این آنتی‌بیوتیک‌ها را دارند.

بسیاری از آلاینده‌های چربی دوست که در این متن شرح داده شده اند در طول زنجیره غذایی دوام ندارند، زیرا توسط مهره‌داران خشکی به آسانی تجزیه می‌شوند. استثناهای عمده در این زمینه، ترکیبات پلی‌هالوژنه مانند بعضی از حشره‌کش‌های آلی کلره، PCBها، PPPBها، PCDDها و دی بنزوفوران‌های کلرینه (PCDFها) هستند. همان طوری که قبلاً اشاره شد، مکانیسم اصلی متابولیسم اولیه این ترکیبات بوسیله حمله P-۴۵۰-کاتالیز شده، انجام می‌شود. مشکل این است که ترکیباتی که درجه هالوژنه شدگی بالایی را دارند، در برابر چنین حمله اکسایشی مقاوم هستند. بنابراین، اینگونه ترکیبات مقاوم و پایدارند و در بیشتر جانوران خشکی و دریایی نیمه عمر زیستی طولانی دارند. بدین ترتیب، آن‌ها با حرکت در طول زنجیره غذایی افزایش زیستی ۳۷ ویژه‌ای را به خود اختصاص می‌دهند و همچنین می‌توانند در طی انتقال در مسیرهای طولانی در بدن جانوران مهاجر (ماهی‌ها یا نهنگ‌ها و پرندگان) پایدار بمانند. بعضی از ترکیبات آلی فلزی مانند متیل جیوه نیز در مهره‌داران خشکی بسیار پایدار و بادوام هستند و به آهستگی متابولیزه می‌شوند.

بعضی از ترکیبات که توسط مهره‌داران خشکی به آسانی و به سرعت متابولیزه می‌شوند، در گونه‌های دیگر مانند بی‌مهرگان دریایی از قبیل نرم‌تنان دوکفه‌ای بسیار کند تجزیه می‌شود. نکته مهم این است که ترکیباتی نظیر PAHها وجود دارند، که غالباً در گونه‌های ویژه‌ای در زنجیره غذایی آبی به میزان کم تغلیظ/تجمع زیستی می‌یابند، اما توسط ماهی‌ها، پستانداران و پرندگان به سرعت متابولیزه می‌شوند و سطوح غذایی بالاتری را احراز می‌کنند. بدین ترتیب، برعکس بسیاری از ترکیبات پلی‌هالوژنه، همچنان که به رأس زنجیره غذایی صعود می‌کنند افزایش زیستی نمی‌یابند. این امر نشانگر محدودیت کاربرد گونه‌های استاندارد آزمایشگاهی از قبیل موش صحرایی، موش یا بلدرچین ژاپنی به عنوان الگوهای متابولیک در سم شناسی محیط است.

فرآیند تغییر شکل زیستی آلاینده‌های چربی دوست به محصولات قابل حل در آب که می‌توانند به آسانی دفع شوند، نشانگر مکانیسم اصلی برای حذف آن‌ها توسط جانوران خشکی است. به هر حال، تاثیر آن به این مسئله بستگی دارد که آلاینده‌ها در دسترس آنتی‌بیوتیک‌های مربوطه باشند. وقتی آلاینده‌ها در جایگاه‌های چربی ذخیره می‌شوند، معمولاً با گذشت زمان با متابولیزه شدن چربی‌ها در اختیار کبد قرار می‌گیرند. میزان حذف به میزان متابولیزه شدن ذخایر چربی بستگی دارد. اتصال محکم آلاینده‌ها به پروتئین‌ها می‌تواند دسترسی سیستم‌های آنتی‌بیوتیک را به ترکیبات شیمیایی و یا دفع مستقیم آلاینده‌ها به شدت محدود کند و همچنین موجب نیمه عمرهای بسیار طولانی شود.

به طور خلاصه، سرنوشت زیست محیطی ترکیبات شیمیایی به وسیله فرآیندهای شیمیایی/فیزیکی و بیولوژیکی تعیین می‌شود؛ که به نوع خود عملکرد این فرآیندها به خواص شیمیایی زیست محیطی ترکیبات بستگی دارد. قطبیت، فشار بخار، ضریب تفکیک و پایداری شیمیایی همگی شاخص‌های حرکت و پخش در محیط

زیست فیزیکی هستند. ثابت‌هایی مانند فشار بخار، ضرایب تفکیک (نظیر  $k_{ow}$ ) و میزان فراریت به صورت الگوهای درآمده‌اند که سرنوشت زیست محیطی را توصیف یا پیش‌بینی می‌کنند. در این موقعیت‌های نسبتاً ساده عوامل زیستی به طور گسترده نادیده گرفته شده‌اند در حرکت مواد شیمیایی در طی زنجیره‌های غذایی و یا آنچه که در خاک و رسوبات بر آن‌ها می‌گذرد عوامل زیستی مانند ورود، متابولیسم و دفع بسیار مهم هستند. اگر قرار باشد الگوهای پیشرفته‌ای در این مورد فراهم گردد لازم است که این عوامل مد نظر قرار گیرند.

## ۴- حرکت آلاینده‌ها در طول زنجیره‌های غذایی

آلاینده‌های آلی مقاوم، ترکیباتی هستند که به اندازه کافی نیمه عمر طولانی در بدن موجودات زنده دارند که بتوانند در طول زنجیره غذایی حرکت کنند و افزایش زیستی بیابند و به سطوح تغذیه‌ای بالاتر برسند. بعضی از ترکیبات مانند PAHها در سطوح تغذیه‌ای پایین‌تر می‌توانند غلظت زیستی/تجمع زیستی پیدا کنند ولی در سطوح بالاتر به آسانی توسط مهره‌داران متابولیزه می‌شوند. مهمترین نمونه‌ها در این مورد حشره‌کش‌های آلی کلره، دیلدین،  $p, p'$ -DDE و PCBs هستند که غلظت آن‌ها در نسوج جانوران شکاری در سطوح تغذیه‌ای بالاتر قرار گرفته‌اند و می‌توانند  $10^4$  تا  $10^5$  برابر بیشتر از موجودات زنده در سطوح تغذیه‌ای پایین‌تر باشند. سایر نمونه‌ها شامل PCDEها، PCCdها و تعدادی از ترکیبات آلی-فلزی (مانند، متیل جیوه) هستند.

افزایش زیستی در طول زنجیره غذایی خشکی در اصل به علت تجمع زیستی، از غذا حاصل می‌شود که منبع اصلی بیشتر آلاینده‌ها است (واکر، ۱۹۹۰). در بعضی از موارد مسیر عمده ورود آلاینده‌ها ممکن است از هوا، از تماس با سطوح آلوده و یا از آب آشامیدنی باشد.

فاکتور تجمع زیستی<sup>۳۸</sup> (BAF) یک ترکیب شیمیایی به صورت تساوی زیر است:

$$BAF = \text{غلظت در غذا} / \text{غلظت در موجود زنده}$$

افزایش زیستی در طول زنجیره غذایی آبی می‌تواند نتیجه تغلیظ زیستی و نیز تجمع زیستی باشد. مهره‌داران و بی‌مهرگان آبی می‌توانند آلاینده‌ها را از آب اطراف خود جذب کنند؛ موجودات زنده‌ای که در سطوح پایینی زندگی می‌کنند می‌توانند آلاینده‌ها را از رسوبات وارد بدن خود نمایند. فاکتور تغلیظ زیستی<sup>۳۹</sup> (BCF) یک ترکیب شیمیایی که مستقیماً از آب جذب می‌شود به صورت زیر تعریف می‌گردد:

$$BCF = \text{غلظت در آب اطراف} / \text{غلظت در موجود زنده}$$

یکی از چالش‌ها به هنگام بررسی افزایش زیستی در طول زنجیره‌های غذایی، اثبات اهمیت نسبی این نکته است که تجمع زیستی در مقابل با تغلیظ زیستی است.

فرایندهایی که به افزایش زیستی منتهی می‌شوند با هدف توسعه الگوهای سینتیکی سم قابل پیش‌بینی، مطالعه شده‌اند (واکر، ۱۹۹۰). وقتی موجودات زنده به طور مستمر در معرض آلاینده‌هایی قرار گیرند که مقدار آن‌ها در غذا و یا در آب اطراف/ و یا هوا تقریباً ثابت باشد، با گذشت زمان غلظت آلاینده‌ها در نسوج افزایش می‌یابد تا اینکه، (۱) به غلظت کشندگی برسد که در این صورت موجود زنده خواهد مرد و یا (۲) یک حالت ثابت

<sup>38</sup> bioaccumulation factor

<sup>39</sup> bioconcentration factor

پیش می‌آید که در آن سرعت ورود آلاینده به بدن موجود زنده با سرعت از دست دادن آن متوازن است. BCF و یا BAF در حالت ثابت دارای اهمیت ویژه است زیرا؛ (۱) نمایانگر بالاترین مقدار ممکنه است، و بنابراین نمایانگر میزان حداکثر خطر است؛ (۲) به زمان بستگی ندارد؛ (۳) سرعت ورود و از دست دادن آلاینده‌ها مساوی هستند و به این ترتیب محاسبه ثابت‌های سرعت تسهیل می‌یابد.

اندازه‌گیری BCF و BAFها قبل از رسیدن به حالت پایدار ارزش بسیار کمی دارد، زیرا آن‌ها به مدت زمانی وابسته‌اند که موجود زنده در معرض ترکیب شیمیایی قرار می‌گیرد و ممکن است درجه افزایش زیستی ممکن است کمتر از آنچه که هست محاسبه گردد. این مسئله با در نظر گرفتن این نکته تصحیح می‌شود که مدت در معرض قرار گرفتن موجود زنده تا آن اندازه طولانی نباشد که حالت پایدار پیش آید، مانند هنگامی که دوره زندگی یک حشره که بسیار کوتاه است مدنظر باشد.

در هر دسته از موجودات زنده از نظر اهمیت مکانیسم‌های گوناگون بین ترکیبات، برای نمونه، از نظر داشتن قطبیت‌ها و تجزیه‌پذیری زیستی متفاوت، تفاوت‌هایی وجود دارد. مهمترین نکات به قرار زیرند:

۱- ورود و از دست دادن از راه انتشار تبادلی از آب اطراف برای موجودات زنده آبی مهم است ولی برای موجودات خشکی اهمیت ندارد.

۲- متابولیسم، مکانیسم عمده از دست دادن آلاینده‌ها در مهره‌داران خشکی است. اما در ماهی‌ها کمتر حائز اهمیت می‌باشد که می‌توانند به وسیله انتشار به آب اطراف، آلاینده‌ها را دفع نمایند.

۳- اکثر بی‌مهرگان آبی ظرفیت بسیار کمی برای متابولیسم دارند؛ این مسئله در مورد نرم‌تنان بیشتر صادق است. سخت پوستان مانند خرچنگ‌های گرد و خرچنگ‌های دراز، نسبت به نرم‌تنان ظرفیت متابولیکی بیشتری دارند.

توازن بین مکانیسم‌های رقابتی از دست دادن آلاینده در یک موجود زنده به ترکیب و گونه‌های مورد مطالعه بستگی دارد. برای نمونه در ماهی‌ها بعضی از ترکیبات که سوبستراهای خوبی برای منواکسیژنازها، هیدرولازها و غیره هستند می‌توانند نسبتاً سریع متابولیزه شوند. گرچه حتی ماهی‌ها به عنوان یک گروه، ظرفیت متابولیکی نسبتاً کمی دارند. بدین ترتیب در این مورد متابولیسم مانند انتشار یک عامل مهم تعیین کننده سرعت از دست دادن آلاینده است. برعکس، بسیاری از ترکیبات چند هالوژنه به وسیله ماهی‌ها، بسیار کند متابولیزه می‌گردند. بنابراین، متابولیسم کمک قابل توجهی به سم‌زدایی نمی‌کند و از دست دادن آلاینده‌ها به روش انتشار در واقع مکانیسم عمده حذف است.

بعضی از جنبه‌های دیگر سم‌زدایی توسط ماهی‌ها به طور خلاصه لازم است ذکر شوند. هنگامی که ماهی در آب آلوده زندگی می‌کند، انتشار تبادلی اتفاق می‌افتد تا وقتی که حالت پایدار پیش آید. در این حالت تبادل دو طرفه ادامه می‌یابد تا زمانی که غلظت در آب کاهش یابد. وقتی یک آلاینده دیرسوز به وسیله شکار (موجود زنده‌ای که ماهی می‌خورد) وارد بدن ماهی شود، هضم آن موجب می‌شود که آلاینده‌ها به نسوج ماهی برسند و آلاینده‌هایی را که قبلاً در نسوج در حالت پایدار و ثابت بودند را به طور موقت افزایش دهند. در این مورد، انتشار به آب اطراف در غیاب سم‌زدایی متابولیکی مؤثر موجب یک مکانیسم دفع مؤثر می‌شود. از دیدگاهی

تحوالی، نیاز ماهی‌ها به سم‌زدایی متابولیکی محدود شده است، زیرا از دست دادن آلاینده‌ها از راه انتشار اغلب از ازدیاد بیش از اندازه آن‌ها در نسوج جلوگیری می‌کند. سیستم‌های ضعیف سم‌زدایی متابولیکی در ماهی‌ها نسبت به همه چیز خواران و گیاه‌خواران خشکی، بدین ترتیب قابل توجه است. به هر حال، ظهور آلاینده‌های آلی دیرسوز که سمیت زیاد و چربی‌دوستی زیاد را در هم آمیخته‌اند نشانگر محدودیت‌های سیستم‌های سم‌زدایی موجود در ماهی است. با مرگ و میر ماهی‌ها در آب‌هایی که غلظت آلاینده‌ها در آن‌ها بسیار کم بود، سمیت بسیار بالایی ترکیباتی مانند دیلدین و سایر حشره‌کش‌های سیکلودین برای ماهی‌ها به وضوح مشخص شد. از طرفی وجود تعدادی از ماهی‌ها که از نظر متابولیکی مقاوم بودند در رودخانه‌هایی مانند می‌سی‌سی‌پی گزارش گردید. برای جلوگیری از این که غلظت آلاینده‌ها در نسوج به حد سمیت برسد، حذف سریع‌تر نسبت به آنچه که به وسیله انتشار فراهم می‌شد، لازم بود.

## ۵- سرنوشت و نابودی آلاینده‌ها در خاک و رسوبات

در مورد خاک، موضوع اصلی مقاومت و حرکت آفت‌کش‌هاست که در سطح وسیع در کشاورزی به کار می‌روند. انواع متعددی از حشره‌کش‌ها، قارچ‌کش‌ها، علف‌کش‌ها و نرم‌تن‌کش‌ها در زمین‌های کشاورزی مورد استفاده قرار می‌گیرند، و اثرات آن‌ها بر گونه‌های غیر هدف و همچنین امکان انتشار ترکیبات شیمیایی در منابع آب‌های مجاور مورد توجه قرار گرفته‌اند. خاک‌ها واسطه‌های پیچیده بین موجودات زنده و ذرات معدنی هستند. تجزیه باقیمانده‌های آلی توسط موجودات ریز ذره‌بینی، پلیمرهای آلی پیچیده‌ای را تولید می‌کند (”مواد هومیک“ یا به طور ساده ”ماده آلی خاک“) که ذرات معدنی را به هم می‌پیوندند و توده‌هایی تشکیل می‌دهند که به خاک ساختار ویژه‌ای را می‌بخشد. ماده آلی و معدنی خاک رس بخش کلئیدی خاک را تشکیل می‌دهند؛ این بخش به دلیل اندازه کوچک و داشتن سطح وسیع‌تر نسبت به حجم، برای جذب آلاینده‌های آلی که خاک را آلوده می‌کنند ظرفیت زیادی دارد. کانال‌های هوا و آب درون خاک، آزادانه خاک را شیار می‌زنند، آب خاک به سطح آن نزدیک و نهایتاً خارج می‌شود. ترکیبات شیمیایی، بسته به خواص فیزیکی آن‌ها، به طور متفاوت بین سه فاز؛ خاک، آب خاک و هوای خاک پخش می‌شوند.

ترکیبات چربی‌دوست با  $k_{ow}$  بالا به شدت جذب کلئیدهای خاک می‌شوند و در نتیجه، غالباً ساکن و بادوام هستند. حشره‌کش‌های آلی کلره مانند DDT و دیلدین نمونه‌های خوبی از ترکیبات چربی‌دوست با فشار بخار نسبتاً کم و نیمه عمرهای طولانی هستند نیمه عمر آن‌ها در خاک مناطق معتدل گاهی سال‌ها به طول می‌انجامد.

به علت حلالیت کم در آب و ماهیت دیرسوز این ترکیبات، مکانیسم عمده از دست دادن از بیشتر انواع خاک‌ها به وسیله فرار است. متابولیسم توسط دو عامل محدود می‌شود:

(۱) اتصال محکم؛ این ترکیبات آزادانه در اختیار آنزیم‌های موجودات زنده خاک قرار نمی‌گیرند که بتوانند تجزیه شوند؛

(۲) آن‌ها در بهترین حالت، به آهستگی به وسیله سیستم‌های آنزیمی متابولیزه می‌شوند. به دلیل جذب قوی و حالیت کم در آب، آن‌ها اغلب بسیار کم به وسیله آب از سطح خاک شسته شده و به لایه‌های زیرین نفوذ می‌کنند. درجه جذب شدن و در نتیجه مقاومت و تحرک به نوع خاک نیز بستگی دارد.

خاک‌های سنگین که مواد آلی و/ یا خاک رس زیاد دارند، نسبت به خاک‌های شنی سبک که مواد آلی کم دارند، ترکیبات آبگریز را با نیروی بیشتر جذب می‌کنند. ترکیبات چربی‌دوست قوی در خاک‌های سنگین مقاوم‌تر هستند. هنگامی که حشره‌کش‌های آلی کلره وارد خاک می‌شوند، قبل از این که کاملاً جذب کلوئیدی خاک شوند بیشتر به علت فراریت قسمت اعظم آن‌ها تقریباً سریع از دست می‌روند. به هر حال، با گذشت زمان، بیشتر باقیمانده حشره‌کش آلی کلره جذب می‌گردد و متعاقباً یک دوره بسیار آهسته از دست رفتن تدریجی وجود خواهد داشت.

در تضاد زیاد با ترکیبات آبگریز، ترکیبات قطبی‌تر غالباً کمتر جذب می‌شوند و در آب خاک غلظت آن‌ها نسبتاً زیاد می‌شود. فنوکسی آلکانوئیک اسیدها از قبیل ۴، ۲-D و ۲-متیل ۴-کلروفنوکسی استیک اسید (MCPA) نمونه‌های خوبی هستند. نیمه عمرهای آن‌ها در خاک بر مبنای هفته، نه بر مبنای سال اندازه‌گیری می‌شوند و در خاک بیشتر از حشره‌کش‌های آلی کلره حرکت می‌کنند. در ابتدای ورود به خاک آن‌ها به آهستگی تجزیه می‌شوند. به هر حال پس از یک دوره درنگ چند روزه در نتیجه متابولیسم به وسیله موجودات ریز ذره‌بینی در خاک، به سرعت ناپدید می‌شوند. این فرایند به این صورت توجیه شده است که چند روز طول می‌کشد تا بعضی از موجودات ریز ذره‌بینی بتوانند تشکیل شوند؛ و آن‌ها را متابولیزه کنند، این موجودات ریز ذره‌بینی از علف‌کش‌ها به عنوان یک منبع انرژی استفاده می‌کنند. همچنین تصور می‌شود که زمان تأخیر به پدیدار شدن القاء آنزیمی مربوط می‌شود. توجیه این مسئله هر چه باشد این است که خاک‌هایی که تحت اثر این ترکیبات قرار می‌گیرند برای مدتی غنی می‌مانند و اضافه شدن بیشتر ترکیبات اصلی، متابولیسم سریع بدون فاز تأخیر را به دنبال دارد. به هر حال اگر برای مدتی طولانی این ترکیبات وارد خاک نشوند. خاک به حالت اولیه خود باز خواهد گشت و هیچ گونه ظرفیت بالا برای تجزیه علف‌کش‌ها نشان نخواهد داد. تفاوت مهم حشره‌کش‌های آلی کلره و آلاینده‌های آبگریز مربوطه به دلیل قطبیت و حلالیت در آب است که آزادانه در اختیار موجودات ریز ذره‌بینی که آن‌ها را تجزیه می‌کنند، قرار می‌گیرد.

مدت طولانی چنین تصور می‌شد که آفت‌کش و سایر آلاینده‌های آلی تمایل کمی برای حرکت از خاک و وارد شدن به حوزه آب‌ها (آب زه‌کشی، فاضلاب) دارند. در واقع، این امر را در مورد خاک‌های دست نخورده می‌توان انتظار داشت. ترکیبات آبگریز به وسیله جذب سطحی پس زده می‌شوند، از آنجائیکه ترکیبات قابل حل در آب توسط موجودات زنده خاک تجزیه می‌شوند. به هر حال، بعضی از خاک‌ها از این الگوی ساده مستثنی هستند. خاک‌هایی که رس آن‌ها زیاد است در مدتی که هوا خشک است می‌توانند بشکنند و شکاف‌های عمیق بردارند. پس از آن اگر باران ببارد، آفت‌کش‌هایی که به صورت محلول هستند یا به وسیله کلوئیدهای متحرک جذب شده‌اند می‌توانند شسته شده به درون شکاف‌ها بریزند و در حوضچه‌ها و نهرهای (فاضلاب) مجاور ظاهر شوند.

این روند در مورد آفت‌کش‌هایی مانند کربوفوران، ایزوپرتورون و کلروپیریفوس در آزمایش رزموند در کشور انگلستان بین سال‌های ۹۳-۱۹۸۷ اتفاق افتاد (ویلیتمز و همکاران؛ ۱۹۹۶). اثر قطبیت در حرکت ترکیبات از سطح خاک به لایه‌های زیرین، در کنترل انتخابی علف‌ها با به کارگیری علف‌کش‌های خاک مورد بهره‌برداری قرار گرفته است. به طور کلی هر قدر علف‌کش قطبی‌تر و قابل حل‌تر در آب باشد، بیشتر به وسیله آب به درون خاک برده می‌شود. علف‌کش‌های غیرقابل حل مانند ترکیب تری‌آزین، سیمازین (قابلیت حل در آب ۳/۵ ppm) هنگامی که در سطح خاک به کار روند فقط در چند سانتیمتری خاک نفوذ می‌کنند. ترکیبات با حلالیت بیشتر در آب از قبیل علف‌کش‌های اوره، دیورون و منورون (حلالیت در آب به ترتیب ۴۲ ppm و ۲۳۰ ppm)، متحرک‌تر هستند و بیشتر به فواصل عمیق‌تری از سطح خاک نفوذ می‌کنند. کنترل انتخابی علف‌ها می‌تواند با استفاده معقول این سری از علف‌کش‌ها، ("گزینش عمقی") حاصل شود. وقتی سیمازین در سطح خاک استعمال شود فقط در مورد علف‌هایی که ریشه کوتاه دارند سمی خواهد بود و محصولاتی را که ریشه‌های بلند دارند تحت تأثیر قرار نخواهد داد. علف‌کش‌های دیگر در مواقعی علف‌ها را کنترل می‌نمایند که ریشه گیاهان کشاورزی به اندازه کافی عمیق باشند. هنگامی که در کنترل علف‌ها از گزینش عمقی استفاده می‌شود ضروری است که نکاتی را در مورد نوع خاک در نظر گرفت. علف‌کش‌ها نفوذپذیری بیشتری را در خاک‌های سبکی شنی نسبت به خاک‌های رسی سنگین یا آلی به وجود می‌آورند.

گرچه توجه عمده به سرنوشت آلاینده‌های آلی در خاک به آفت‌کش‌های در خاک‌های کشاورزی بوده است. دیدگاه‌های مهم دیگری هم وجود دارند که حائز اهمیت‌اند مانند دور ریختن فضولات و زباله‌ها بر روی زمین نظیر دفت زباله‌ها در خاک و مسئله حرکت آلاینده‌های موجود در زباله‌ها در هوا و رودخانه‌های مجاور یا مسیر آن‌ها. حضور PCBها و PAHها در این فضولات در واقع یک منبع مهم آلودگی است. به همین ترتیب، تخلیه بعضی از زباله‌های صنعتی در اماکن دفن زباله برای نمونه به وسیله صنایع شیمیایی که مسئله حرکت آن‌ها در هوا یا آب، مشکلاتی را بوجود می‌آورند باید به دقت کنترل و تحت نظارت باشد. در حال حاضر یافتن مناسب‌ترین راه برای دفن تسلیحات شیمیایی در خاک مورد بررسی است.

در بعضی موارد رسوبات شبیه خاک‌ها هستند رسوبات همچنین به صورت رابطی بین ذرات معدنی، مواد آلی و موجودات زنده (ساکن در رسوبات) عمل می‌کنند. تفاوت بارز این است که رسوبات در زیر آب قرار گرفته‌اند و به درجات مختلف فاقد هوا هستند. سطح اکسیژن می‌تواند نوع موجودات زنده و ماهیت تغییر شکل‌های زیستی را که در رسوبات اتفاق می‌افتند، تحت تأثیر قرار دهد. یک ویژگی رسوبات مانند خاک‌ها، محدودیت در دسترس بودن ترکیبات شیمیایی که قویاً جذب شده‌اند می‌باشد. در این مورد هم ترکیبات با مقدار  $k_{ow}$  بالا غالباً قویاً جذب می‌شوند و نسبتاً غیرقابل دسترس و بسیار مقاوم هستند. توجه فراوان به مسئله سمیت رسوبات و دسترسی به موجودات زنده در مواردی که توسط رسوبات جذب شده‌اند معطوف شده است. نمونه‌ای از این مورد، حشره-کش‌های پیرترویدی که به علت داشتن مقدار  $k_{ow}$  بالا به شدت به وسیله رسوبات نگهداری شده و در آنجا می‌مانند. گرچه به دلیل قابلیت تجزیه شدن زیستی آسان، آن‌ها در زنجیره‌های غذایی آبی افزایش زیستی نمی‌یابند. اما در دسترس موجودات زنده ساکن در عمق خاک که ارزش کم در زنجیره غذایی دارند قرار می‌گیرند.

پرسش‌هایی درباره عملکرد درازمدت پیرترویدها در رسوبات و اثرات آن‌ها بر روی موجودات زنده در سطوح غذایی پایین مطرح شده است.

## ۶- ترانسفورماسیون زیستی

یک ماده سمی می‌تواند از راه‌های متفاوتی به داخل یک ارگانیسم جذب گردد. پس از جذب، در بخش‌های مختلف بدن شامل ارگان‌های دفعی، توزیع گشته و نهایتاً دفع گردد. بسیاری از مواد شیمیایی شناخته شده تحت تاثیر ترانسفورماسیون زیستی (ترانسفورماسیون متابولیک) در داخل بافت‌ها و ارگان‌ها قرار می‌گیرند. محل بسیار مهم برخی واکنش‌ها، کبد، ریه‌ها، معده، روده، پوست و کلیه‌ها می‌باشد. دو نوع ترانسفورماسیون زیستی موجود می‌باشد:

- ۱- فاز I: شامل اکسیداسیون، احیا و هیدرولیز می‌باشد که واکنش‌های تخریبی را راه اندازی می‌نماید.
- ۲- فاز II: شامل تشکیل یک ترکیب (کنژوگه یا مزدوج) می‌باشد که از ماده سمی بیوستنز شده یا متابولیت به علاوه متابولیت درونی بوده و واکنش‌های کنژوگاسیون را راه اندازی می‌کند.

ترانسفورماسیون زیستی، به طور کلی فرآیندی است که ترکیبات اولیه را به متابولیت‌های آن‌ها و سپس فرم کنژوگه تبدیل می‌نماید، اما تنها شامل یکی از این واکنش‌ها می‌باشد. به عنوان مثال، بنزن طی واکنش‌های اکسیداسیون فاز I به فنل تبدیل شده و طی فاز II، با سولفات کنژوگه می‌گردد. هنگامی که فنل تجویز می‌گردد، در بدن با سولفات کنژوگه گشته و دیگر واکنش‌های فاز II را طی نمی‌کند. تغییر متابولیکی یک ترکیب تاثیر زیادی در خواص سمی، جابجایی در بدن و دفع آن دارد. گرچه برخی از مولکول‌های خارجی مانند فنل، از قبل بنیان‌های فعالی متناسب با واکنش‌های مرحله دوم ارائه می‌دهند، اما بخش زیادی از بیوترانسفورماسیون‌ها در دو مرحله اول و دوم ایجاد واکنش می‌نمایند. ممکن است فرآورده‌های به دست آمده از بیوترانسفورماسیون‌های مرحله دوم طی روند دیگری که گاهی به آن مرحله سوم واکنش می‌گویند، مجدداً متابولیزه شوند. متابولیت‌هایی که حلالیت در آب و قطبیت بالاتری دارند، قابلیت دفع بیشتری دارند. معمولاً میزان حلالیت در آب، در ترکیب *متابولیزه شده بیشتر از ترکیب اولیه است*. در واقع به نظر می‌رسد که بیوترانسفورماسیون در جانوران به منظور افزایش حلالیت در آب و متعاقباً افزایش دفع ماده صورت می‌گیرد. تسهیل دفع یک ترکیب به معنی کاهش نیمه عمر بیولوژیکی و به حداقل رساندن سمیت بالقوه آن است. گاهی ممکن است متابولیسم باعث کاهش حلالیت ترکیب مورد نظر در آب و متعاقباً کاهش دفع آن گردد. به عنوان مثال استیل شدن موجب کاهش حلالیت سولفونامیدها در ادرار می‌شود که این امر منجر به کریستالیزه شدن این ماده در توبوله‌ای کلیه و بروز نکروز بافتی می‌گردد. *ترانسفورماسیون زیستی در واقع مکانیسمی برای سمیت زدایی ارگانیسم میزبان می‌باشد.*

گاهی سمیت متابولیت‌ها بالاتر از ترکیبات اولیه می‌باشد به این واکنش‌ها فعالسازی زیستی (Bioactivation) اطلاق می‌گردد.

آنزیم‌ها که معمولاً و نه همیشه به مقدار فراوان در کبد موجودات وجود دارند موجب تسریع روند متابولیسم می‌گردند. علت این امر ورود اکثر ترکیبات خارجی از طریق دستگاه گوارش به بدن و همچنین خون رسانی ورید



باب کبدی است که مستقیماً وارد کبد می‌شود به هر حال لازم به یادآوری است که:

۱- ممکن است آنزیم‌هایی که با متابولیسم ترکیبات خارجی سر و کار دارند علاوه بر کبد در بسیاری از بافت‌ها موجود باشند.

۲- ممکن است آنزیم‌ها تنها در یک نوع سلول بخصوص عضو مورد نظر واقع گردند.

۳- آنزیم‌ها همیشه بر روی ترکیبات خارجی بخصوص عمل نمی‌کنند بلکه ممکن است در متابولیسم اندوژنی طبیعی نیز نقش مهمی بر عهده داشته باشند.

آنزیم‌هایی که در بیوترانسفورماسیون ترکیبات مختلف، نقش دارند، دارای نقاط تمرکز زیر سلولی بخصوصی می‌باشند. بسیاری از آن‌ها در شبکه آندوپلاسمیک و برخی در سیتوزول و تعداد معدودی نیز در سایر اندامک‌ها از قبیل میتوکندری یافت می‌شوند.

سرعت ترانسفورماسیون زیستی و نیز نوع آن در یک ماده سمی، از گونه ای از حیوانات به گونه دیگر و همچنین ما بین نژادها متفاوت می‌باشد و این حقیقت در تفاوت سمیت در حیوانات نقش ایفا می‌نماید. سن، جنس و میزان در معرض قرار گرفتن با سایر مواد شیمیایی سبب تغییر ترانسفورماسیون زیستی می‌گردد. آگاهی از این فاکتورها در طراحی مطالعات سم‌شناسی و نیز بیان آسیب‌های مواد سمی بر سلامت انسان حائز اهمیت می‌باشد.

## ۶-۱- واکنش‌های فاز I (تخریب)

فاز ۱ شامل ۳ نوع واکنش است که شامل اکسیداسیون، احیا و هیدرولیز می‌باشد.

### ۶-۱-۱- اکسیداسیون

ترانسفورماسیون زیستی انواع بسیاری از مواد شیمیایی، شامل فرآیندهای اکسیداتیو می‌باشد. سیستم‌های آنزیمی بسیار مهمی همچون سیتوکروم P450 و NADPH سیتوکروم P450 ردوکتاز، عمل کاتالیزوری بر عهده دارند. در این واکنش‌ها، یک اتم از اکسیژن مولکولی احیا گشته و تشکیل آب می‌دهد و اتم دیگر به سوبسترا متصل می‌گردد. آنزیم‌های مونواکسیژناز متصل به سیتوکروم P450 (اکسیدازها) در رتیکولوم اندوپلاسمیک صاف مستقر هستند. هنگامی که یک سلول هموژن می‌گردد، رتیکولوم اندوپلاسمیک، وزیکول‌های کوچکی به نام میکروزوم آزاد می‌کند. با توجه به محل حضور این آنزیم‌ها و نیز فراوانی مواد شیمیایی که توسط این آنزیم‌ها کاتالیز می‌شوند، این آنزیم‌ها، آنزیم‌های میکروزومی و اکسیدازهای چند عملکردی<sup>۴۰</sup> (MFO) نام گرفته اند. به علاوه، اکسیداسیون تعدادی از مواد شیمیایی توسط اکسیدوردوکتازهای غیرمیکروزومی که در بخش‌هایی از میتوکندری یا در محلول رویی (supernatant) ۱۰۰۰۰۰g مایع هموژنی بافتی موجودند، کاتالیز می‌گردد. واکنش‌های متابولیک شامل ۴ مرحله جداگانه زیر می‌باشند:

- ۱- اتصال سوبسترا به آنزیم
- ۲- از دست دادن یک الکترون
- ۳- اتصال یک اکسیژن و جابجایی اتم‌ها در مولکول

<sup>40</sup> Multi Function Oxidase

۴- از دست دادن دومین الکترون و از دست دادن آب

سیستم سیتوکروم P<sub>450</sub>، در واقع مجموعه ای از ایزوآنزیمها می باشد که همه آنها دارای یک اتم آهن در کمپلکس پورفیرین هستند این سیستم موجب تسریع واکنشهای اکسیداسیون و سایر واکنشها می گردد. اکسیداسیون طی واکنشهای متنوعی رخ داده و گاهی بیش از یک متابولیت تشکیل می شود مثالهایی از این واکنشها در زیر آمده است:

#### A: اکسیداسیون میکروزومی

- ۱- اکسیداسیون آلیفاتیک، شامل اکسیداسیون زنجیره جانبی آلیفاتیک یا مواد شیمیایی آروماتیک می باشد:  
n-propyl benzene → 3-phenyl propan-1-01, 3-phenyl propan-2-01, 3-phenyl propan-3-01  
این واکنشها برای ترکیبات آلیفاتیک مانند n-هگزان نیز صادق است.
- ۲- هیدروکسیلاسیون آروماتیک، عموماً از طریق تشکیل میانجی اپوکسید پیش می رود:  
Naphthalene → naphthalene-1,2-epoxide → 1-naphthol+2-naphthol
- ۳- اپوکسیداسیون:  
Aldrin → dieldrin
- ۴- دامیناسیون اکسیداتیو:  
Amphetamine → phenylacetone
- ۵- دآلکیلاسیون:  
N,N-dimethyl-p-nitrophenylcarbamate → N-methyl-p-nitrophenylcarbamate
- ۶- دآلکیلاسیون:  
p-nitroanisol → p-nitrophenol
- ۷- دآلکیلاسیون:  
6-methyl thiopurine → 6-mercaptothiopurine
- ۸- N-اکسیداسیون:  
Trimethylamine → trimethylamine oxide
- ۹- N-هیدروکسیلاسیون:  
Aniline → phenyl hydroxylamine
- ۱۰- P-اکسیداسیون:  
Diphenyl methyl phosphine → diphenyl methyl phophine oxide
- ۱۱- سولفو کسیداسیون:  
Methiocarb → methyocarb sulfone
- ۱۲- دسولفوراسیون، شامل جابجایی S توسط O می باشد:  
Parathion → paraoxon

#### B: اکسیداسیون غیر میکروزومی

برخی از واکنشهای اکسیداسیون توسط آنزیمهای دیگری چون الکل دهیدروژناز، زانتین اکسیداز، آمین اکسیداز میکروزومی، مونو و دی آمین اکسیداز تسریع می گردد.

۱- آمین اکسیداسیون: آنزیم مونوآمینواکسیداز در میتوکندری و آنزیم دی آمین اکسیداز در سیتوزول مستقر می باشند. هر دو آنزیم در اکسیداسیون آمینهای درجه اول، دوم و سوم از قبیل ۵- هیدروکسی تریپتامین و پوترسین (ماده سمی موجود در گوشت فاسد) شرکت نموده و آنها را به آلدئیدهای مربوطه تبدیل می نمایند.

الکل و آلدئید دهیدروژناسیون، توسط آنزیمهای الکل دهیدروژناز و آلدئید دهیدروژناز کاتالیز می گردد: 2-  
ethanol → acetaldehyde → acetic acid  
پراکسیدازها گروه مهم دیگری از آنزیمها هستند که موجب تسریع واکنشهای اکسیداسیون ترکیبات

خارجی می‌شوند. به عنوان مثال حلال سمی بنزن که منجر به کم خونی آپلاستیک می‌گردد، توسط آنزیم‌های پروکسیداز در مغز استخوان متابولیزه می‌شود که این امر در مورد متابولیسم داروی هیدرولازین نیز صادق است.

#### ۶-۱-۲- احیاء

مواد سمی تحت عمل آنزیم‌های ردوکتاز، احیا می‌گردند. این واکنش‌ها توسط آنزیم‌های ردوکتاز سیتوزولی یا میکروزومی و همچنین باکتری‌های روده که دارای آنزیم ردوکتاز می‌باشند تسریع می‌شود. این واکنش‌ها در باکتری‌های روده‌ای بسیار فعال‌تر از بافت‌های پستانداران می‌باشد. مثال قابل توجه در این زمینه، احیا پرونتوسیل (نوعی رنگ شیمیایی) به سولفونامید و نیز احیا گروه‌های نیترو و آزو در رنگ‌های غذایی مانند تارترازین می‌باشد.

#### A: احیاء میکروزومی

۱- احیاء نیترو:



۲- احیاء آزو:  $\text{Azobenzene} \rightarrow \text{aniline}$

B: احیاء غیر میکروزومی: واکنش معکوس الکل دهیدروژناسیون می‌باشد. (رجوع به اکسیداسیون 2-B)

#### ۶-۱-۳- هیدرولیز

بسیاری از ترکیبات سمی دارای باندهای استری بوده و تحت تاثیر هیدرولیز قرار دارند. این ترکیبات شامل استرها، آمیدها و ترکیبات فسفات می‌باشد. بافت‌های پستانداران مانند پلاسما دارای تعداد زیادی آنزیم استراز و آمیداز غیر اختصاصی است که در فرآیند هیدرولیز شرکت دارند. آنزیم‌های استراز معمولاً در بخش انحلال پذیر سلول موجود بوده و به ۴ دسته تقسیم می‌گردند:

۱- آریل استرازاها، که استرهای آروماتیک را هیدرولیز می‌کنند.

۲- کربوکسیل استرازاها، که استرهای کربوکسیلیک را هیدرولیز می‌کنند.

۳- کولین استرازاها، که استرهای را هیدرولیز می‌نماید که بخش الکلی آن‌ها از کولین تشکیل یافته است.

۴- استیل استرازاها، که استرهای را هیدرولیز می‌نمایند که بخش اسیدی آن‌ها از استیک اسید تشکیل یافته است.

در مقابل استرازاها، آمیدها نمی‌توانند براساس اختصاصات سوبسترا طبقه بندی گردند. به علاوه هیدرولیز آنزیمی آمیدها بسیار آهسته تر از استرها پیش می‌رود که نتیجه فقدان اختصاصات سوبسترا می‌باشد.

#### ۶-۱-۴- هیدراسیون

ممکن است اپوکسیدها که واسطه‌های پایدار متابولیکی می‌باشند توسط آنزیم تسریع کننده هیدرولاز اپوکسید بخش میکروزومی، هیدراته گردند. معمولاً این فرآیند به دلیل کم شدن فعالیت شیمیایی دی هیدرو دی حاصل نسبت به اپوکسید، یک واکنش سم زدا به شمار می‌آید.

## ۲-۶- واکنش‌های فاز II (کنژوگاسیون یا مزدوج شدن)

واکنش‌های فاز II شامل انواعی از متابولیت‌های درونی قطبی بوده که تشکیل کنژوگه با مواد سمی یا متابولیت‌های آن‌ها می‌دهند. این کنژوگه‌ها عموماً انحلال پذیری بالاتری در آب داشته و قابلیت دفع بیشتری دارند. مکانیسم انتقال فیزیولوژیک متابولیت‌های درونی تنها ترکیبات کنژوگه را شناسایی نموده و دفع آن را تسهیل می‌نماید.

### ۶-۲-۱- تشکیل گلوکوروئید

این روش، طریقه بسیار معمول و مهمی برای کنژوگاسیون می‌باشد. آنزیم کاتالیز کننده این واکنش UDP- گلوکوروئیل ترانسفراز (اوریدین دی فسفات گلوکوروئیل ترانسفراز) بوده که کوآنزیم آن نیز UDPGA (اوریدین دی فسفو- گلوکوروئیک اسید) می‌باشد. این آنزیم در ریتکولوم اندوپلاسمیک موجود می‌باشد. ۴ دسته از مواد شیمیایی توانایی تشکیل کنژوگه با گلوکوروئیک اسید (یک مولکول کربوهیدرات قطبی و محلول در آب) دارند:

۱- الکل‌های آلیفاتیک یا آروماتیک

۲- اسیدهای کربوکسیلیک

۳- ترکیبات سولفوئیدریل

۴- آمین‌ها

سایر کربوهیدرات‌ها نیز در کنژوگاسیون ترکیبات دخالت دارند، از جمله گلوکز که حشرات از آن برای ساختن گلیکوسیدها استفاده می‌کنند. ممکن است ریپوز و زایلوز نیز در واکنش‌های کنژوگاسیون ترکیبات مورد استفاده قرار گیرند.

### ۶-۲-۲- سولفات کنژوگاسیون

مهمترین شیوه کنژوگاسیون ترکیبات خارجی، اتصال بنیان سولفات به گروه هیدروکسیل است این واکنش توسط آنزیم‌های سولفو ترانسفراز کاتالیز می‌گردد این آنزیم‌ها در بخش سیتوزولی کبد، کلیه و روده یافته شده است. کوآنزیم آن‌ها PAPS (۳- فسفو آدنوزین -۵- فسفو سولفات) می‌باشد. ترکیب استری حاصل بسیار قطبی و محلول در آب است. گروه‌های عاملی ترکیبات خارجی برای انتقال سولفات، شامل فنل‌ها و الکل‌های آلیفاتیک همانند آمین‌های آروماتیک است.

### ۶-۲-۳- متیلاسیون

این واکنش جهت متیلاسیون گروه‌های هیدروکسیل، آمین و تیول توسط آنزیم‌های متیل ترانسفراز کاتالیز می‌گردد. کوآنزیم آن‌ها SAM (S- آدنوزیل میتونین) می‌باشد. متیلاسیون روش اصلی ترانسفورماسیون زیستی مواد سمی می‌باشد. زیرا UDPGA که منجر به تشکیل گلوکوروئیدها می‌شود، به طور گسترده‌تری فراهم می‌باشد. به علاوه، این روش هیچ گاه حلالیت در آب ترکیبات متیله شده را افزایش نمی‌دهد.

مثال مهم در این زمینه، متیلاسیون فلزات سنگینی چون جیوه می‌باشد که توسط میکروارگانیسم‌های محیط صورت می‌گیرد. این واکنش به دلیل ایجاد تغییر در خواص فیزیکی- شیمیایی جیوه و تبدیل آن از یک

یون غیرآلی محلول در آب به یک ترکیب آلی محلول در چربی اهمیت می‌یابد. این واکنش موجب عدم مطابقت در سمیت جیوه می‌گردد به نحوی که یون جیوه با اعمال اثرات سمی بر بافت کلیه، در مقابل جیوه آلی با اثر سمی بر روی سیستم عصبی، قرار می‌گیرد.

#### ۶-۲-۴- استیلاسیون

استیلاسیون شامل انتقال گروه‌های استیل به آمین‌های آروماتیک درجه اول، هیدرازین‌ها، هیدرازیدها، سولفونامیدها و آمین‌های آلیفاتیک درجه اول ویژه می‌باشد. آنزیم و کوانزیم دخیل در این واکنش به ترتیب N-استیل ترانسفراز و استیل کوانزیم A هستند، که در بخش سینتوزولی کبد، مخاط معده و گلبول‌های سفید یافت می‌شوند. در موارد خاص مانند ایزونیازید، استیلاسیون سبب کاهش حلالیت در آب و افزایش سمیت می‌گردد.

#### ۶-۲-۵- آمینو اسید کنژوگاسیون

این روش کنژوگاسیون توسط آنزیم‌های آمینو اسید کنژوگاز و کوانزیم کاتالیز می‌گردد. اسیدهای کربوکسیلیک آروماتیک، اسیدهای آریل استیک و اسیدهای آکریلیک که آریل آن‌ها جایگزین شده است (-aryl substituted acrylic acid) می‌توانند با آمینو اسیدها خصوصاً گلايسين و نیز گلوتامین در انسان و برخی میمون‌ها و ارنیتین در پرندگان کنژوگه گردند.

#### ۶-۲-۶- گلوکوتایون کنژوگاسیون

این واکنش مهم تحت تاثیر آنزیم‌های گلوکوتایون S- ترانسفراز و کوفاکتور گلوکوتایون انجام می‌شود. گلوکوتایون یک ترکیب تری پتید است که در بسیاری از بافت‌های پستانداران به خصوص در کبد یافت می‌شود. کنژوگه‌های گلوکوتایون نهایتاً تحت اثر شکافت و تقسیم آنزیمی و استیلاسیون مشتقات N- استیل سیستئین (مرکاپتوریک اسید) مواد سمی را تشکیل می‌دهند و دفع می‌گردند. به علاوه، گلوکوتایون می‌تواند ترکیبات آلیفاتیک غیراشباع را کنژوگه نموده و گروه‌های نیترو را از مواد شیمیایی خارج گرداند.

در این فرآیند ترانسفورماسیون زیستی مواد سمی، تعدادی از متابولیت‌های الکتروفیل واکنش پذیر تشکیل می‌یابند. برخی از این متابولیت‌ها می‌توانند با اجزاء سلولی واکنش داده و سبب مرگ سلول، القاء تشکیل تومور یا تاثیر بر عملکرد ایمنی گردند. نقش گلوکوتایون شامل واکنش با متابولیت‌های الکتروفیل و در نهایت جلوگیری از بروز تاثیرات مخرب آن‌ها بر سلول می‌باشد. در معرض قرار گرفتن با مقادیر بالای برخی ترکیبات واکنش پذیر می‌تواند سبب کاهش سطح گلوکوتایون گردد و اثرات سمی بارزی از خود نشان دهد مثالی در این زمینه، کاهش سطح گلوکوتایون توسط آمینوفنون به همراه افزایش اتصال کووالان به ماکرومولکول‌ها می‌باشد. ۳- متیل لیندول نیز به طور عمده در ریه‌ها فعالیت زیستی یافته و پس از کاهش سطح گلوکوتایون، سبب القا آسیب ریوی می‌گردد.

#### ۶-۳- فعالسازی زیستی<sup>۴۱</sup>

ترکیبات ویژه‌ای که از لحاظ شیمیایی پایدارند، می‌توانند به متابولیت‌هایی تبدیل شوند که از لحاظ

<sup>41</sup> Bioactivation

شیمیایی واکنش پذیرند. این واکنش‌ها عموماً توسط سیستم‌های مونواکسیژناز وابسته به سیتوکروم P۴۵۰ کاتالیز می‌گردند. اما سایر آنزیم‌ها از جمله آنزیم‌های فلور روده، در برخی حالات نقش دارند. به علاوه، واکنش‌های اضافی فاز I یا فاز II نیز مورد نیاز است. متابولیت‌های واکنش پذیر نظیر اپوکسیدها می‌توانند اتصال کووالان با ماکرو مولکول‌های سلولی برقرار نموده و سبب بروز نکروز و یا سرطان شوند. سایر متابولیت‌های واکنش پذیر مانند رادیکال‌های آزاد می‌توانند سبب بروز لیپید پراکسیداسیون و در نتیجه آسیب بافتی گردند. توضیح فعالسازی زیستی دسته‌های مختلف مواد شیمیایی در متن ارائه شده است.

### ۶-۳-۱- تشکیل اپوکسید

بسیاری از ترکیبات آروماتیک توسط سیستم‌های اکسیژناز چند عملکردی (mixed-function oxygenase systems) میکروزومی، به اپوکسیدها تبدیل می‌گردند. ترانسفورماسیون زیستی بروموبنزن به اپوکسید مربوطه و واکنش‌های نهایی آن مثال مناسبی برای فعالسازی زیستی و نتایج آن می‌باشد.

اگر چه اپوکسید بروموبنزن به صورت کووالان با ماکرو مولکول‌های بافتی اتصال یافته و سبب آسیب می‌گردد، راه‌های مشابه و موازی متابولیسم موجب جلوگیری یا کاهش آسیب‌ها می‌شود. یکی از مهمترین این راه‌ها، کنژوگاسیون با گلوکوتایون می‌باشد تنها پس از کاهش سطح کبدی گلوکوتایون، اپوکسید بروموبنزن به طور واضحی به ماکرومولکول‌ها اتصال یافته و سبب نکروز کبدی می‌شود. کاهش سطح گلوکوتایون بدلیل وجود دوز بالای بروموبنزن یا القا آنزیم‌های میکروزومی روی می‌دهد. هر دو حالت سبب افزایش میزان اپوکسید بروموبنزن می‌شود. سایر واکنش‌های غیر آنزیمی، p- بروموفنل و ۳- و ۴- دی هیدرو ۳- و ۴- دی هیدروکسی بروموبنزن را از طریق فعالیت کاتالیزوری آنزیم هیدراز تشکیل می‌دهند.

سایر مواد شیمیایی که تحت تاثیر اپوکسیداسیون قرار می‌گیرند شامل آفلاتوکسین B، بنزن، بنزو  $\alpha$  پیرن، فورازماید، الفین‌ها، بی فنیل‌های پلی کلرینه و پلی برمینه، تری کلرو اتیلن و وینیل کلراید می‌باشد. فعالسازی زیستی عموماً در کبد رخ داده و سبب تولید متابولیت‌های واکنش پذیر می‌گردد که از طریق اتصال کووالان به ماکرومولکول‌های بافتی، سمیت را القا نموده و نیز موجب بروز نکروز یا سرطان می‌گردند.

### ۶-۳-۲- N هیدروکسیلاسیون

آنزیم‌های میکروزومی بسیاری از بافت‌ها می‌توانند انواعی از مواد شیمیایی را هیدروکسیله کنند. برخی از متابولیت‌های N- هیدروکسی از قبیل استامینوفن، ۲- استیل آمینو فلئورن (2-AAF)، اورتان و رنگ‌های ویژه آمینو آزو می‌توانند از طریق اتصال کووالان سبب بروز نکروز بافتی یا سرطان گردند. از سوی دیگر ترکیباتی از قبیل آمین‌های آروماتیک ویژه می‌توانند سبب القا همولیز یا مت هموگلوبینی شوند.

متابولیت‌های N- هیدروکسی نیز در واکنش‌های کنژوگاسیون شرکت می‌نمایند. کنژوگه آن‌ها با گلوکورونیک اسید قابلیت دفع دارد، اما متابولیت‌هایی که با سولفوریک اسید یا استیک اسید کنژوگه می‌گردند ناپایدار بوده و می‌توانند جهش‌زا، سرطان‌زا و بسیار سمی باشند.

### ۶-۳-۳- تشکیل رادیکال آزاد و سوپر اکسید

ترکیبات حاوی هالوژن طی متابولیسم، رادیکال‌های آزاد تولید می‌کنند. به عنوان مثال کربن تتراکلراید، رادیکال تری کلرومتیل را تشکیل می‌دهد که سبب لیپید پراکسیداسیون لیپیدهای غیراشباع و نیز اتصال کووالانت با پروتئین‌ها می‌گردد. هالوتان و برومو تری کلرومتان مثال‌های دیگری از مواد شیمیایی هستند که رادیکال‌های آزاد تولید می‌نمایند. پاراکوات، یکی از سموم آفت کش کشاورزی می‌باشد که رادیکال‌های سوپراکسید تولید می‌کند.

### ۶-۳-۴- سایر روشها

اتانول می‌تواند توسط یک آنزیم دهیدروژناز به استالدهید اکسید گردد که عامل بروز برخی از مسمومیت‌ها با الکل است. آلکالوئیدهای پیرولیزیدین دهیدروژنه گشته و به مشتقات واکنش پذیر پیرول تبدیل می‌شوند، که سرطان‌زا می‌باشند. اثبات شده است که سمیت حاد نیتریل‌های الیفاتیک به دلیل آزاد شدن سیانید در نتیجه فعالیت آنزیم‌های میکروزومی کبدی می‌باشد.

### ۶-۳-۵- فعالسازی در سیستم معدی روده‌ای

نیتريت‌ها و آمین‌های ویژه‌ای می‌توانند در محیط اسیدی معده واکنش داده و نیتروزامین‌ها را تشکیل دهند که سرطان‌زای قوی هستند. نیترات‌ها نیز که تحت این شرایط قرار می‌گیرند می‌توانند به نیتريت‌ها تبدیل گردند که مت هموگلوبینی را القاء می‌نمایند. شیرین کننده مصنوعی سیکلامات توسط باکتری‌های روده‌ای به سیکلو هگزیل آمین تبدیل می‌شود که می‌تواند آتروفی بیضه را سبب گردد. سیسازین (cycasin) به گلیکون و سپس به متیل آزوکسی متانول تبدیل می‌شود که سمیت کبدی داشته و می‌تواند تشکیل ترمور را القا کند.

### ۶-۴- طبیعت پیچیده ترانسفورماسیون زیستی

به طور کلی مواد سمی تحت ترانسفورماسیون‌های زیستی مختلفی قرار می‌گیرند که سبب تولید متابولیت‌ها و کنژوگه‌های متنوعی می‌گردد. حشره‌کش‌های ارگانو فسفره از قبیل فنی تروتیون، کلروفن وینفوس و امتوات می‌توانند طی دالکیلاسیون، اکسیداسیون، دسولفوراسیون یا هیدرولیز، متابولیزه گشته و بیش از ۱۰ متابولیت مختلف را تولید نمایند. پاراتیون؛ یک آفت کش ارگانو فسفره است که در کبد از لحاظ زیستی فعال (بیواکتیو) شده و به پارا اکسون تبدیل می‌گردد که یک مهار کننده کولین استراز بسیار قوی می‌باشد. تزریق پاراتیون از طریق ورید اجوف، یعنی بدون عبور از کبد، کولین استراز را اندکی مهار می‌نماید اما اثر متوسط آن بدنال تزریق داخل ورید باب و عبور از کبد، القا می‌شود. از سوی دیگر تزریق پارا اکسون از ورید اجوف، بطور کامل کولین استراز را مهار می‌نماید ولی تزریق آن از طریق ورید باب، سبب بروز اثرات ناچیزی می‌گردد. زیرا در کبد، سمیت زدایی می‌شود.

در واکنش‌های فاز I، متابولیت‌های واکنش پذیری تشکیل می‌شود که می‌توانند باز هم متابولیزه گردند. مثال‌های این مورد شامل کربن تتراکلراید و هالوتان می‌باشد. برخی متابولیت‌ها طی واکنش‌های فاز II نیز متابولیزه گشته و متابولیت‌های واکنش پذیر دیگری تشکیل می‌دهند. به عنوان مثال ۲- استیل آمینوفلورن پس

از N- هیدروکسیلاسیون می‌تواند استیله گشته یا با سولفات و گلوکاتایون کنژوگه شود که همگی بسیار واکنش پذیرند.

اهمیت نسبی انواع گوناگون ترانسفورماسیون زیستی یک ماده سمی وابسته به عوامل بسیاری از قبیل میزبان، محیط و خصوصیات شیمیایی و نیز دوز مواد سمی می‌باشد. متابولیت‌های حاصل از روش‌های متنوع ترانسفورماسیون زیستی، گاهی اثرات متفاوتی داشته و سمیت مواد شیمیایی می‌تواند تحت تاثیر این فاکتورها تغییر یابد.

برخی از واکنش‌های متابولیک با راه‌های متابولیک نرمال تداخل ایجاد نموده و بر اثرات سمی تاثیر می‌گذراند. به عنوان مثال اتانول به طور طبیعی متابولیزه گشته و به محصول حد واسط استالدئید تبدیل می‌شود. در انسان به طور طبیعی استالدئید نیز به سرعت متابولیزه شده و استات را تشکیل می‌دهد که به کربن دی اکسید و آب تبدیل می‌گردد. حال اگر به عنوان مثال پس از تجویز دی سولفیرام، آنزیم آلدئید دهیدروژناز، مهار گردد، سطح استالدئید افزایش یافته و سبب بروز علائمی همچون تهوع، استفراغ، سردرد و تپش قلب می‌شود. به طور کلی یک ماده سمی در یک ارگان، به متابولیت نسبتاً پایدار ترانسفورمه می‌شود، به ارگان دیگری انتقال یافته، متابولیزه گشته و متابولیت سمی نهایی را تشکیل می‌دهد.

## منابع

1. William Hughes, W., 2005. Essentials of environmental toxicology: the effects of environmentally hazardous substances on human health, Taylor & Francis Inc.
2. Walker, C. H., 2001. Organic pollutants: an ecotoxicological perspective, Taylor & Francis Inc.
3. Phillip L. Williams, Robert C. James, Stephen M. Roberts, 2000. Principles of Toxicology: Environmental and Industrial Applications, John Wiley and Sons Inc.
4. Laws, Edward A., 2013. Environmental Toxicology: Selected Entries from the Encyclopedia of Sustainability Science and Technology, Springer
5. Ming-Ho Yu, Humio Tsunoda, 2005. Environmental Toxicology: Biological and Health Effects of Pollutants, Second Edition, Taylor & Francis Inc.
۶. شکرزاده لمولکی محمد، سعیدی سهیل. ۱۳۸۶، مبانی سم شناسی، انتشارات آوای مسیح، ساری.
۷. کریمی محمد. ۱۳۹۲، مبانی از علم سم شناسی، انتشارات جهاد دانشگاهی دانشگاه مازندران
۸. ثنایی غلامحسین. ۱۳۸۸، سم شناسی صنعتی، جلد اول، انتشارات دانشگاه تهران
۹. واعظی فروغ. ۱۳۸۲، مواد دارویی در محیط زیست، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی تهران.
۱۰. یونسیان مسعود، مصداقی نیا علیرضا، جعفری ملارودی علی. ۱۳۸۴، مواد شیمیایی خطرناک در سلامت انسان و بهداشت محیط، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی تهران.