

نبدأ رحلتنا باستذكار لبعض المعلومات من المحاضرة السابقة وبعدها سنكمل الحديث عن تفاعلات الاستقلاب لكل من الطور الأول والثاني ومن ثم نبدأ الحديث عن السمية الكبدية.

الطور الأول

الحلمة (Hydrolysis):

تتواجد أنزيمات مخصصة لحلمة كل نوع من أنواع الأغذية (دسم، بروتينات، سكريات) أما حلمة المواد الكيميائية كالأدوية فتعتمد على تشابه المجموعة الوظيفية التي يحتويها المركب مع المجموعة التي يستهدفها أنزيم الحلمة.

وهذه التفاعلات غالباً تقوم بتعطيل المركب.

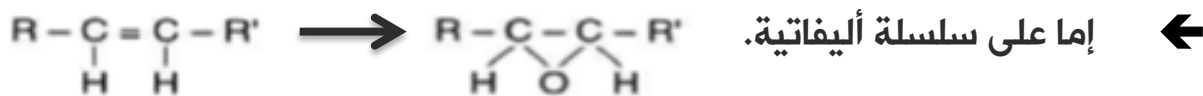
الأكسدة (Oxidation):

هي عملية إضافة أكسجين أو نزع هيدروجين أو هالوجين أو الكثرون، وغالباً ما تؤدي إلى تفعيل المركب، وأهم هذه التفاعلات:

1. إدخال هيدروكسيل على حلقة عطرية أو سلسلة أليفاتية.
2. إدخال هيدروكسيل على مجموعة أمينية.
3. نزع الألكيل (غالباً نزع ميثيل).
4. نزع هالوجين.
5. نزع الهيدروجين.
6. نزع الكبريت التأكسدي: مثل مركبات الثيوفوسفيت.



7. إدخال وظيفة الإيبوكسيد (Epoxidation):



← أو على حلقة عطرية فيصبح المركب بهذا الشكل:

أمثلة:

1. إدخال وظيفة هيدروكسيلية على حلقة عطرية: وأبسط مثال البنزن الذي يتحول إلى فينول.

المستقلب	الركازة	اسم التفاعل
		Aromatic hydroxylation

2. إدخال وظيفة هيدروكسيلية على سلسلة أليفاتية:

المستقلب	الركازة	اسم التفاعل
$R-CH_2OH$	$R-CH_3$	Aliphatic hydroxylation

3. إدخال وظيفة هيدروكسيلية على مجموعة أمينية موجودة على حلقة عطرية أو على سلسلة أليفاتية: مثل تحول الأنيلين إلى هيدروكسيلايد.

المستقلب	الركازة	اسم التفاعل
		N-hydroxylation

4. نزع الألكيل ويكون بالغالب كعملية نزع ميثيل:

أثناء نزع الألكيل فإننا نخفّض ↓ من حب المركب للدسم ونزيد ↑ من انحلالِيَّتِه وبالتالي نساعد على إطرأحه.

يتم نزع الألكيل:

• من ذرة أكسجين:

المستقلب	الركازة	اسم التفاعل
$ROH + CH_2O$	$R-O-CH_3$	O-dealkylation

• أو من ذرة آزوت:

المستقلب	الركازة	اسم التفاعل
$R-NH_2 + CH_2O$	$R-NHCH_3$	N-dealkylation

• أو من ذرة كبريت:

المستقلب	الركازة	اسم التفاعل
$R-SH + CH_2O$	$R-S-CH_3$	S-dealkylation

5. نزع الهالوجين:

مثل نزع الكلور (الهالوجين) من رابع كلور الكربون بحيث يتحول إلى $[CCl_3]^*$ أي يحتوي جذراً حراً ومنه فالعملية الحاصلة هنا عملية تفعيل Activation أي زيادة سُمِّيَّة .

وبعدها إمّا أن تتحد مع مركب ما في الجسم ويخلّصها من سُمِّيَّتِها أو تؤثّر الجذور الحرة على الجسم مسببةً السرطانات.



اسم التفاعل	الركازة	المستقلب
dechlorination	CCl_4	$[\text{CCl}_3^\bullet] \rightarrow \text{CHCl}_3$

6. نزع الهيدروجين: على الكلوروفورم يتحول من CHCl_3 إلى $[\text{CCl}_3^\bullet]$.

7. نزع الكبريت التأكسدي: نزع الكبريت وإضافة الأوكسجين مكانه، وغالباً ما نرى هذه التفاعلات في مركبات الفوسفور العضوي (مشتقات حمض الفوسفور) ومثال عليها مركبات التيوفوسفيت ، وفي مركبات الباربيتورات ومنها التيوباربيتورات.

تحمل مركبات التيوفوسفيت ذرة كبريت (بدل واحدة من ذرات الأوكسجين الأربعة الموجودة في حمض الفوسفور)، كمركب الباراثيون Parathion والماراثيون، وعندما تدخل هذه المركبات الجسم يحصل عليها نزع كبريت تأكسدي فتفقد الكبريت ويحل محله الأوكسجين فيتحول مركب الباراثيون إلى باراكسون ومركب الماراثيون إلى مالأوكسون.

وهذان المركبان الجديدان أكثر فعالية وأكثر سمية من المركبين السابقين (فالتفاعل إذاً تفاعل تفعيل).

مركبات الباربيتورات (التيوباربيتورات) تتميز بتأثيرها السريع والمباشر وتحتوي ذرة كبريت وعندما تدخل الجسم يحصل عليها نزع كبريت تأكسدي فتفقد الكبريت ويحل محله الأوكسجين ، فتتحول إلى أوكسي باربيتوريت ، وذلك من أجل استقلابها والتخلص منها.

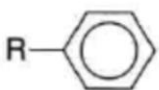

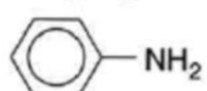
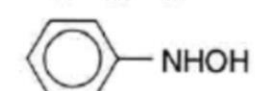
اسم التفاعل	الركازة	المستقلب
Oxidative desulfuration	$\begin{array}{c} \text{R}_1 - \text{O} \\ \diagup \\ \text{P} = \text{S} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 - \text{O} \quad \text{O} - \text{R}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}_1 - \text{O} \\ \diagup \\ \text{P} = \text{O} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 - \text{O} \quad \text{O} - \text{R}_3 \end{array}$



8. إدخال وظيفة الإيبوكسيد:

المستقلب	الركيزة	اسم التفاعل
$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{R}' \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}=\text{C}-\text{R}' \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	epoxidation

والجدول التالي يلخص التفاعلات جميعها:

Type of reaction	Substrate	Metabolite(s)
A. oxidations		
<i>I mixed-function oxidase-dependent reactions</i>		
aromatic hydroxylation		
aliphatic hydroxylation	$\text{R}-\text{CH}_3$	$\text{R}-\text{CH}_2\text{OH}$
epoxidation	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}=\text{C}-\text{R}' \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{C}-\text{R}' \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \quad \text{H} \end{array}$
N-hydroxylation		
O-dealkylation	$\text{R}-\text{O}-\text{CH}_3$	$\text{ROH} + \text{CH}_2\text{O}$
N-dealkylation	$\text{R}-\text{NHCH}_3$	$\text{R}-\text{NH}_2 + \text{CH}_2\text{O}$
S-dealkylation	$\text{R}-\text{S}-\text{CH}_3$	$\text{R}-\text{SH} + \text{CH}_2\text{O}$
deamination	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{O} \end{array} + \text{NH}_3$
S-oxidation	$\text{R}-\text{S}-\text{R}'$	$\begin{array}{c} \text{R}-\text{S}-\text{R}' \\ \\ \text{O} \end{array}$
dechlorination	CCl_4	$[\text{CCl}_3^*] \rightarrow \text{CHCl}_3$
oxidative desulfuration	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{R}_1-\text{O}-\text{P} \\ \quad \\ \text{R}_2-\text{O} \quad \text{O}-\text{R}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{R}_1-\text{O}-\text{P} \\ \quad \\ \text{R}_2-\text{O} \quad \text{O}-\text{R}_3 \end{array}$
I amine oxidation	$\text{R}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$	$\text{R}-\text{CHO} + \text{NH}_3$
II dehydrogenation	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{OH}$	$\text{CH}_3\text{CHO} \quad \text{CH}_3\text{COOH}$



تفاعلات التفعيل الحيوي Bioactivation

تفعيل inactivation	تفعيل activation
أغلب تفاعلات الهدركسة	إضافة الإيبوكسيد
نزل الألكيل (الميتيل)	نزع الكبريت التأكسدي
	نزع هالوجين أو هيدروجين (تشكل جذور حرة)

أمثلة على تفاعلات التفعيل :

1. بروم البنزن أدخلنا عليه إيبوكسيد بعملية (epoxidation) والمستقلب الفعال الناتج يسبب تنخراً كبدياً.
2. الفينيل كلورايد أدخلنا عليه إيبوكسيد بعملية (epoxidation) والمستقلب الفعال الناتج يسبب سرطاناً كبدياً.

يُرمز للفينيل كلورايد بالحرفين VC وهو موحود يتم تحويله إلى متماثر (بوليمير) بعملية البلمرة ويسمى البوليمير الناتج PVC: Poly Vinyl Chloride وهو أساس جميع المواد البلاستيكية التي نستخدمها.

الـ PVC لا يشكل خطورة عند استخدامه في الأواني والألعاب وغيرها ولكن الخطورة تكمن بطريقة التخلص منه عن طريق الحرق حيث يظهر الإيبوكسيد المسؤول عن السرطانات الكبدية، كمركبات الـ PAH و مركبات الديوكسين المسرطنة.

كيف يتم معرفة التأثير المسرطن لمادة ما ؟

إن اثبات كون مادة ما مسرطنة أمر صعب، ويتم ذلك عن طريق:

✍ **علم الجوائح epidemiology:** وهذا ما حصل مع مادة الفينيل كلورايد، حيث ظهر عند مجموعة من العمال جائحة تمثلت بنوع مميز من سرطان الكبد، وبمتابعة هؤلاء الأشخاص والعودة إلى تاريخهم وجد أنهم تعاملوا في فترة ما من حياتهم مع هذا المركب.

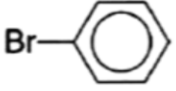
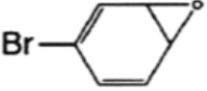
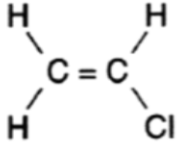
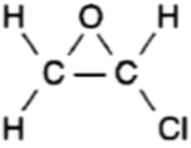
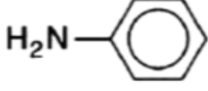
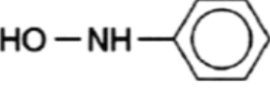
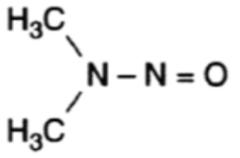
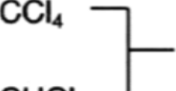
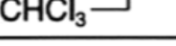


التجارب على الحيوانات: فإذا شككنا أن مادة ما قد تكون مسرطنة فنقوم بإجراء التجارب على 3 أنواع مختلفة من الحيوانات (ذات التكاثر السريع) حديثة الولادة أو على الأجنة الحيوانية أو الخلايا.

3. **هدركسلة الأنيلين:** وهو من تفاعلات الهدركسلة القليلة التي تؤدي إلى تفعيل المركب، حيث يستقلب إلى فينيل هيدروكسيل أمين الذي يحول الهيموغلوبين إلى ميتهموغلوبين (يتأكسد الحديد الثنائي إلى ثلاثي).

4. **الكربون تيتراكوريد والكلوروفورم:** يخضعان لنزع هالوجين ونزع هيدروجين (على الترتيب) ويعطيان مركباً يعد من الجذور الحرة، يسبب تنخراً كبدياً وتنخراً كلوياً.

والجدول التالي يلخص جميع هذه التفاعلات:

Compound	Formula	Proposed RI	Type of toxicity
bromobenzene			liver necrosis
vinyl chloride			liver cancer
aniline			methemoglobinemia
dimethylnitrosamine		H_3C^+	carcinogenesis
carbon tetrachloride		$\cdot CCl_3$	liver necrosis
chloroform			renal necrosis

الأفلاتوكسين B1

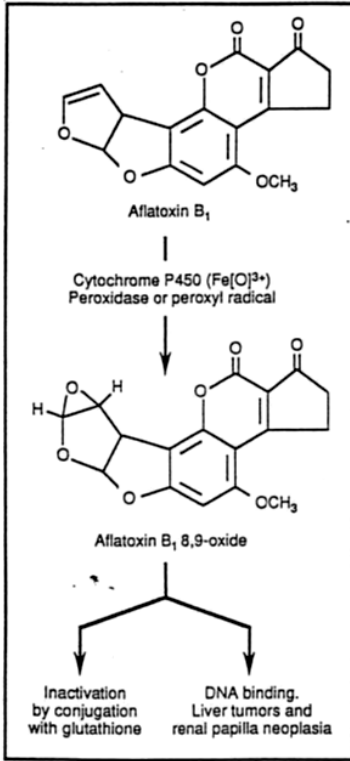


Figure 6-23. Activation of aflatoxin B₁ by cytochrome P450, leading to liver tumor formation, and peroxidases, leading to renal papilla neoplasia.

هو أحد مركبات طبقة العفن التي تظهر على المكسرات (فستق، جوز، لوز...) بسبب سوء التخزين.

مركب محب للدسم lipophilic (من صيغته يحوي خمس حلقات عطرية) عندما يدخل الجسم يقوم أنزيم السيتوكروم باستقلابه (طور أول) عبر إضافة مجموعة إيبوكسيد له.

يمكن للمركب الناتج (الإيبوكسيد) أن يدخل تفاعل طور ثاني ويقترب مع الغلوتاتيون الموجود في الجسم بشكل طبيعي وينطرح للخارج عبر الصفراء (inactivation).

ولكن من الممكن أيضاً ألا يقترب ويرتبط عوضاً عن ذلك مع الـ DNA مسبباً بالنهاية أوراماً كبدية وإصابات كلوية (activation).

ما الذي يحدد اقتران إيبوكسيد الأفلاتوكسين من عدمه؟؟؟

الأمر الحاسم هنا كمية الغلوتاتيون في الجسم، حيث يملك الإنسان كمية محدودة من الغلوتاتيون. ففي حال دخول مركب آخر يقوم أيضاً باستهلاك الغلوتاتيون (كالباراسيتامول)، فإذا كان المركب الآخر أكثر ألفة للارتباط مع الغلوتاتيون ويتم إطراره ← حدوث سمية إيبوكسيد الأفلاتوكسين.

وجود منافس للأفلاتوكسين على الغلوتاتيون ← ارتفاع خطر سمية إيبوكسيد الأفلاتوكسين.

مركب البنزو (a) بيرين

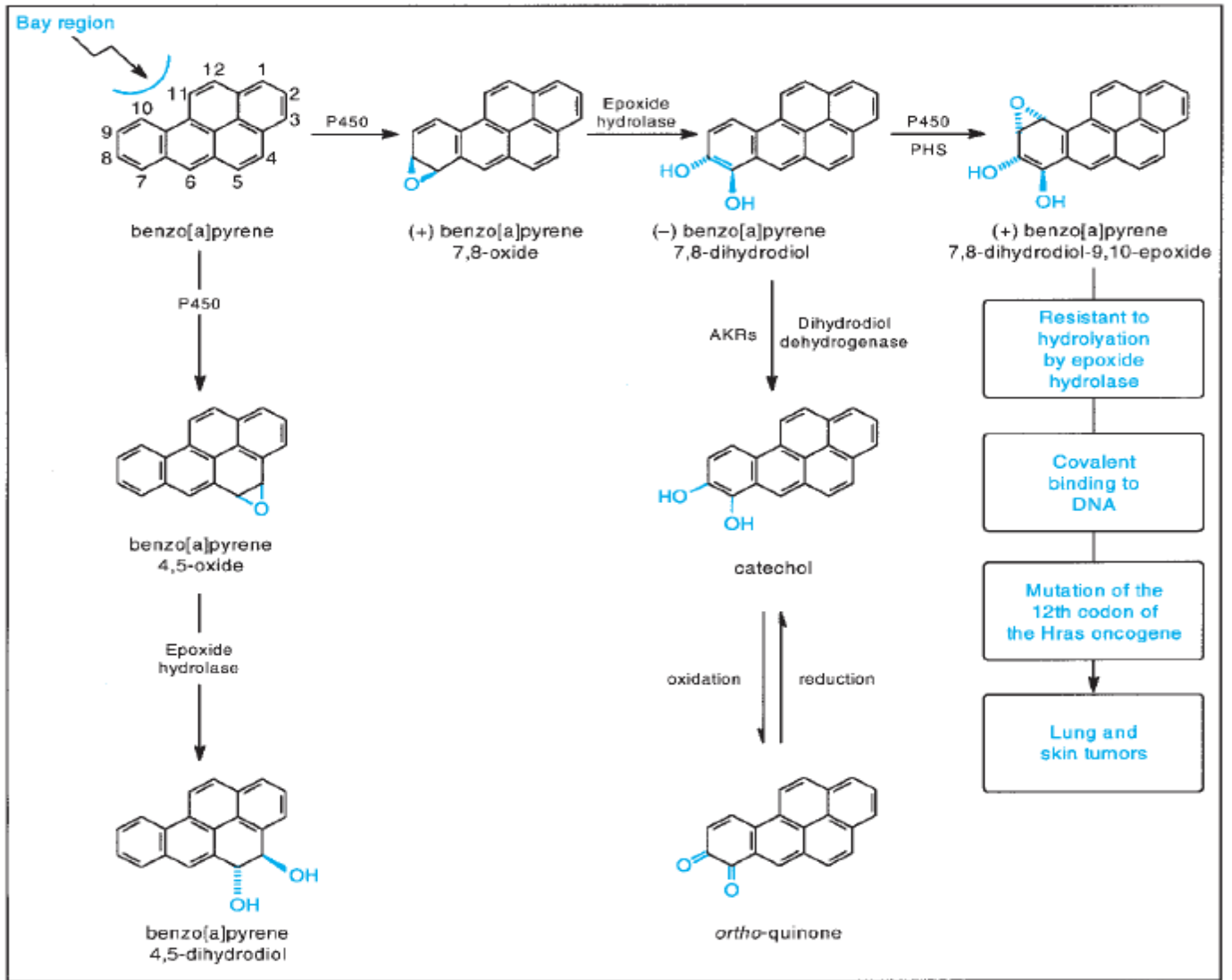


من الفحوم الهيدروجينية العطرية متعددة الحلقات PAH،

لا يحوي أية وظيفة قطبية، فيعتبر Lipophilic

يوجد في دخان التبغ، ونواتج الاحتراق غير الكامل ولاسيما للنفايات والوقود.

يمثل المخطط التالي طرق استقلابه ضمن الجسم: (الصيغ غير مطلوبة)





• الطريق الأول:

يستقلب المركب عبر أنزيم السيتوكروم P450 فتضاف إلى الموقع 4,5 مجموعة إيبوكسيد، يتدخل بعدها الإيبوكسيد هيدرولاز ويحول المركب الناتج إلى Benzo[a]pyrene 4,5-dihydrodiol أي أنه تم فتح حلقة الإيبوكسيد و تحولت إلى مجموعتي هيدروكسيل أقل سمية بكثير وأسهل على الجسم للتخلص منها.

• الطريق الثاني:

أيضاً يقوم السيتوكروم P450 باستقلابه وإضافة الإيبوكسيد ولكن يتم ذلك على الموقع 8,7 ويستقلب الناتج بالإيبوكسيد هيدرولاز ليعطي Benzo[a]pyrene 7,8-dihydrodiol وهنا يظهر طريقان:

- ① **الأول:** يخضع المركب الناتج عن عملية الحلمة إلى أكسدة مرة أخرى بأنزيم السيتوكروم ويتم إضافة مجموعة إيبوكسيد جديدة على الموقع 9,10 وتكون هذه المجموعة مقاومة لعملية الحلمة بأنزيم الإيبوكسيد هيدرولاز بخلاف الطرق السابقة، وبالتالي فالمركب الناتج يبقى كما هو **كإيبوكسيد** في الجسم ويهاجم الدنا ويحدث طفرات تؤدي إلى أورام رئوية وجلدية.
- ② **الثاني:** يستقلب المركب بالديهيدروجيناز معطياً **كاتيكولات وأورتو-كينونات** وهي ليست آمنة بالمطلق ولكنها أقل خطورة من الإيبوكسيدات.

ف جميعنا نتعرض بشكل يومي لمركب البنزو (a) بيرين فما الذي يحمينا من آثار التفاعلات (السابقة؟)

لا يوجد تفسير في الوقت الحالي لذلك والتوجه العام إلى أن النظام الغذائي الذي نتبعه هو الذي سيحدد الطريق الاستقلابي الذي ستسلكه المواد.. ومازال الموضوع قيد البحث.



تفاعلات الطور الثاني

- ← وهي تفاعلات اقتران تطرأ على المركبات التي تكون قطبية من أساسها، أو المركبات الخارجة من الطور الأول أو المواد الموجودة بشكل طبيعي في الجسم.
- ← نواتج تفاعلات الاقتران هذه تطرح خارج الجسم بسهولة أكبر من المركبات الداخلة في التفاعل.
- ← تحدث تفاعلات الطور الثاني بشكل عام في السيتوزول وأغلبها في الكبد.
- ← يخضع نوعان من المركبات لهذه التفاعلات:
 - ⊖ المركبات داخلية المنشأ
 - ⊖ المركبات الكيميائية الخارجية.

المركبات داخلية المنشأ:

- هي مركبات ينتجها الجسم ليستخدمها ومع مرور الوقت يحتاج إلى التخلص منها ليقيم بتصنيع مواد جديدة.
- ⊖ المركبات التي يحصل عليها اقتران غلوكوروني: الستيروئيدات والكاتيكولامينات والتيروكسين والبيوروبين ويتم ذلك في الشبكة الإندوبلازمية.
- ⊖ المركبات التي يحصل عليها سلفنة: الستيروئيدات والكربوهيدرات ويتم ذلك في السيتوزول.
- ⊖ المركبات التي يحصل عليها إمتال: وهي تفاعلات لها خصوصيتها (تعطي مركبات أقل حياً للماء)، وستحدث عنها فيما بعد، ولكن بشكل عام تطرأ على الأمينات البيوجينية ويتم ذلك في السيتوزول و الشبكة الإندوبلازمية.

الزنيخ يجري عليه تفاعل إمتال حتى يتخلص الجسم منه.

- ⊖ المركبات التي يحصل عليها أستلة: السيرتونين ويتم ذلك في السيتوزول.



🕒 المركبات التي يحصل عليها اقتران غلوتاتيوني: مستقلبات حمض الأراشيدونيك ويتم ذلك في السيتوزول والشبكة الإندوبلازمية.

Some important phase II reactions, with their intracellular location and endogenous substrates

Phase II reaction	Location	Endogenous substrate
glucuronidation	endoplasmic reticulum	steroids thyroxine catecholamines bilirubin
sulfation	cytosol	steroids carbohydrates
acetylation	cytosol	serotonin
methylation	cytosol and endoplasmic reticulum	biogenic amines
glutathione conjugation	cytosol and endoplasmic reticulum	metabolites of arachidonic acid



المركبات الكيميائية الخارجية:

يحدد نوع التفاعل الذي سيتم عليها في الطور الثاني نوع الوظائف الكيميائية التي تحملها:

↪ فالمركبات التي تحمل وظائف هيدروكسيلية أو أمينية أو كربوكسيلية أو مجموعة سلفهيدريل أو جذر أمين أو جذر ألكيل تخضع للاقتتران بحمض الغلوكورنيك.

↪ أما المركبات العطرية التي تحمل وظيفة هيدروكسيلية أو أمينية والأغوال فتخضع للسلفنة.

↪ والإيبوكسيدات (كمستقلب الأفلاتوكسين)، تخضع لاقتتران غلوتاتيوني (هام).

والجدول التالي يلخصها: (ليس للحفظ)

Types of conjugation reactions for a number of specific functional groups

Conjugation reaction	Functional group
glucuronic acid conjugation	-OH; -COOH; -NH ₂ ; NH; -SH; -CH
sulfate conjugation	aromatic -OH; aromatic -NH ₂ ; alcohols
glycine conjugation	aromatic -NH ₂ ; -COOH
acetylation	aromatic -NH ₂ ; aliphatic -NH ₂ ; hydrazines; -SO ₂ NH ₂
methylation	aromatic -OH; -NH ₂ ; NH; -SH
glutathione conjugation	epoxide, organic halides

Phase II Conjugation Reactions

تفاعلات الاقتتران في الطور الثاني

حتى يتم تفاعل الاقتتران يجب أن تتوفر ثلاثة أركان :

① الركن الأول هو وجود مركب آخر يحمل الوظيفة التي نريد نقلها للمركب المستقلب

مثلاً: الوظيفة الغليكورونية نأخذها من الحمض الغليكوروني، الكبريتية من حمض الكبريت.....



② الركن الثاني هو وجود مجموعة أنزيمية تنقل هذه الوظيفة (مجموعة ترانسفيراز) نسميها باسم الوظيفة المراد نقلها: أستيل ترانسفيراز، ميتيل ترانسفيراز..

③ الركن الثالث وهو الركازة أو المركب الذي نقوم بنقل الوظيفة إليه (المستقلب).

حتى يتمكن المركب الحامل للوظيفة (حمض الكبريت مثلاً) من إعطاء الوظيفة (السلفونية التي يحملها يجب أن يكون بشكله المنشط *Activated*) أي يحمل طاقة وهذه الطاقة يستمدّها من الـ *ATP* وبعد تنشيطه يصبح اسمه *co-factor* وإن لم يتواجد بشكله المنشط فلا يتمّ التفاعل.

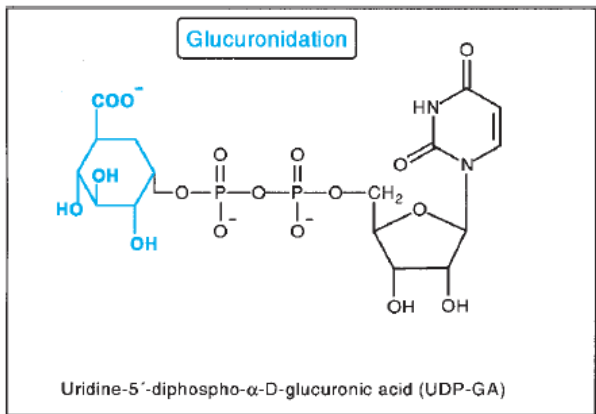
وبالتالي: المركب الحامل + *ATP* ← *co-factor* قادر على منح المجموعة الوظيفية.

فتصبح الأركان الثلاثة: ركازة، مجموعة أنزيمية، *co-factor*.

Phase II Conjugation Enzyme Cofactors¹

Glucuronide conjugation

اقتران الغلوكورونيد



التفاعل: Glucuronidation.

الحمض: الحمض الغلوكوروني glucuronic acid.

الـ CO-factor: الحمض الغلوكوروني المنشط

UDP-GA

*اختصاراً لـ

.Uridine DiPhosphate-Glucuronic Acid

¹ الصيغ ليست للحفظ.

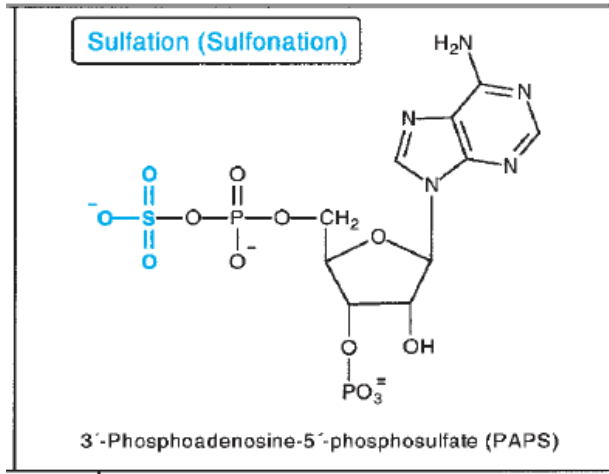


المجموعة الأنزيمية: UDP-GT.*اختصاراً لـ **Uridine DiPhosphate-GlucuronosylTransferases**.**Sulfate conjugation**اقتران الكبريت²التفاعل: sulfation.الحمض: حمض الكبريت sulfuric acidالـ CO-factor: PAPS

*اختصاراً لـ

3'-phosphoadenosine-

.5'-phosphosulfate

كيف يتشكل الـ PAPS ؟؟؟؟

يتشكل هذا المركب بدأ من ارتباط شاردة سلفونات مع ATP لنحصل على APS (ادينوزين فوسفو سلفات)، الذي يرتبط مع ATP مجدداً ليعطي PAPS.

المجموعة الأنزيمية: سلفو ترانسفيراز أو الخميرة الناقلة للكبريت sulfotransferases.

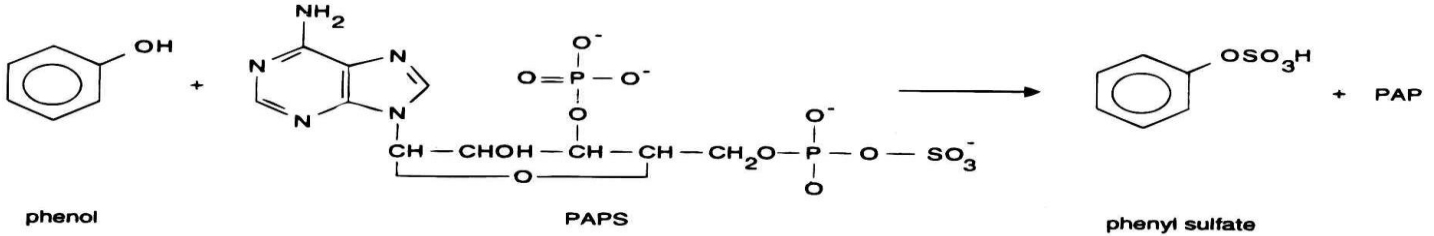
عملية الاقتران بالكبريت تتضمن نقل شاردة سلفونات SO_3 sulfonate وليس سلفات SO_4 sulfate من مركب الـ PAPS إلى المادة الغريبة xenobiotic.

² عملية السلفنة تتضمن نقل شاردة سلفون SO_3 وليس سلفات SO_4 .



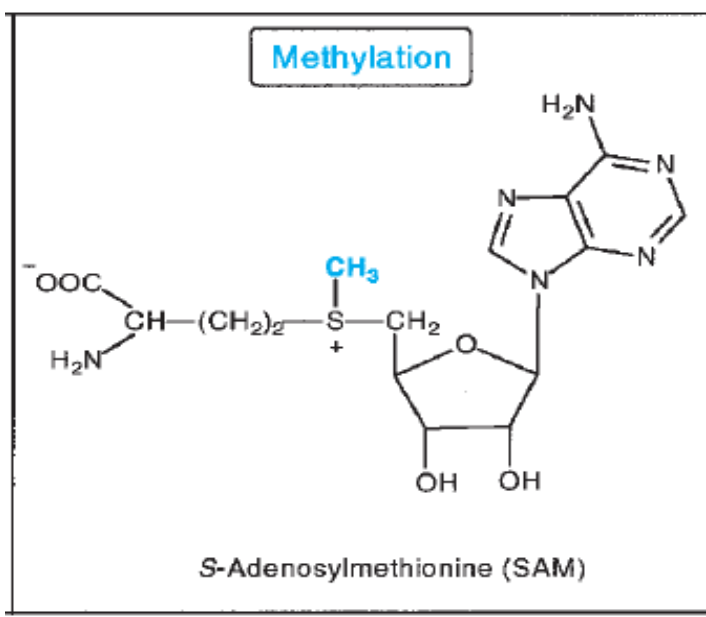
مثال على تفاعل اقتران تتوسطه الخميرة الناقلية للكبريت:

يطرأ على الفينول تفاعل سلفنة بوجود أنزيم السلفو ترانسفيراز، الذي ينقل مجموعة السلفو من الـ PAPS الى الفينول والنتيجة هو مركب الفينول سلفات وهو مستقلب أكثر انحلالاً وأسهل اطراداً. ثم يعود المركب PAP ليتحول إلى PAPS في الجسم مرة أخرى.



Methylation

الإمتال



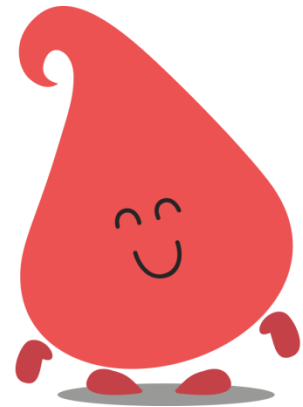
التفاعل: Methylation

الـ CO-factor: (SAM)

S-Adenosyl Methionine

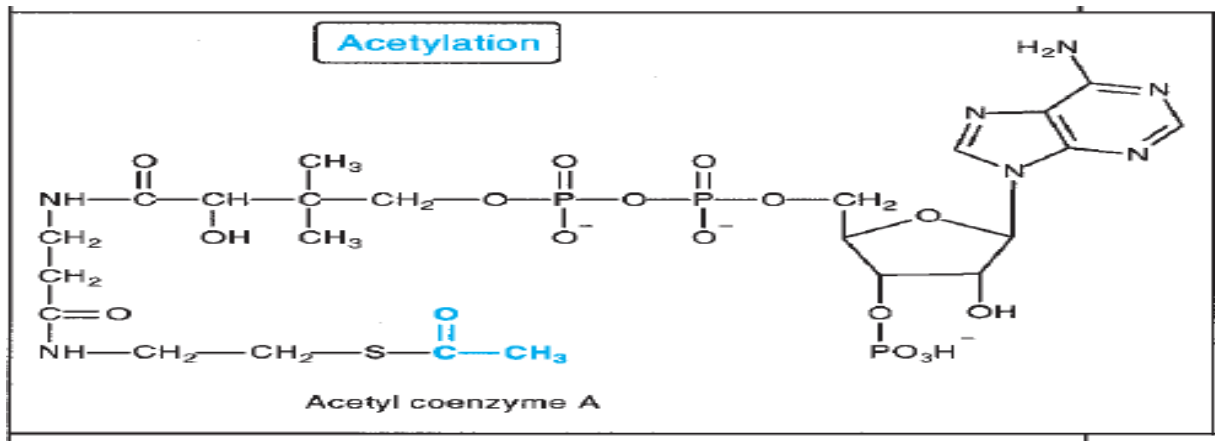
المجموعة الأنزيمية: ميتيل ترانسفيراز

Methyltransferases

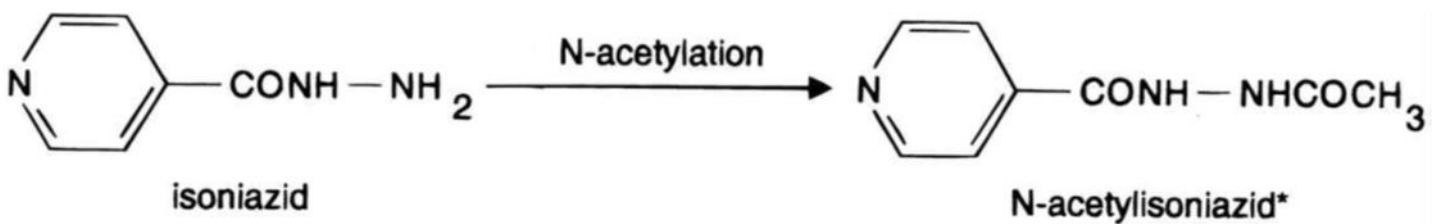


Acetylation

الأسْتَلَة

.Acetylation: التفاعل(acetyl -CoA) acetyl-coenzyme A : الـ CO-factor.acetyl transferases: المجموعة الأنزيمية: أسْتِيل ترانسفيراز

مثال على تفاعل أسْتَلَة :



* more polar, i.e. more rapidly excreted

Glutathione Conjugation

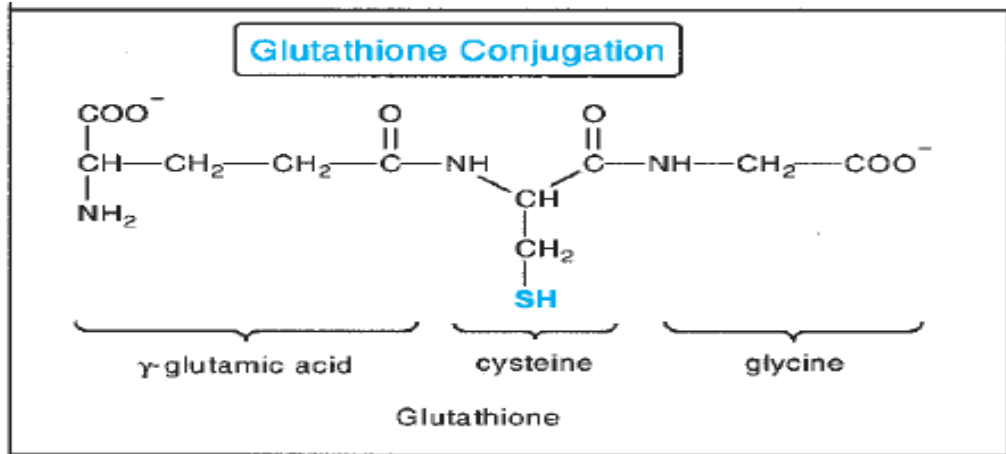
الاقتران بالغلوتاثيون



الـ CO-factor: مجموع ثلاث حموض أمينية:

الجليسين glycine، و السيستئين cysteine و الغلوتاميك أسيد glutamic acid
ويسمى المجموع كاملاً غلوتاتيون glutathione ويرمز له GSH.

المجموعة الأنزيمية: غلوتاتيون ترانسفيراز glutathione transferases ويرمز لها GST.

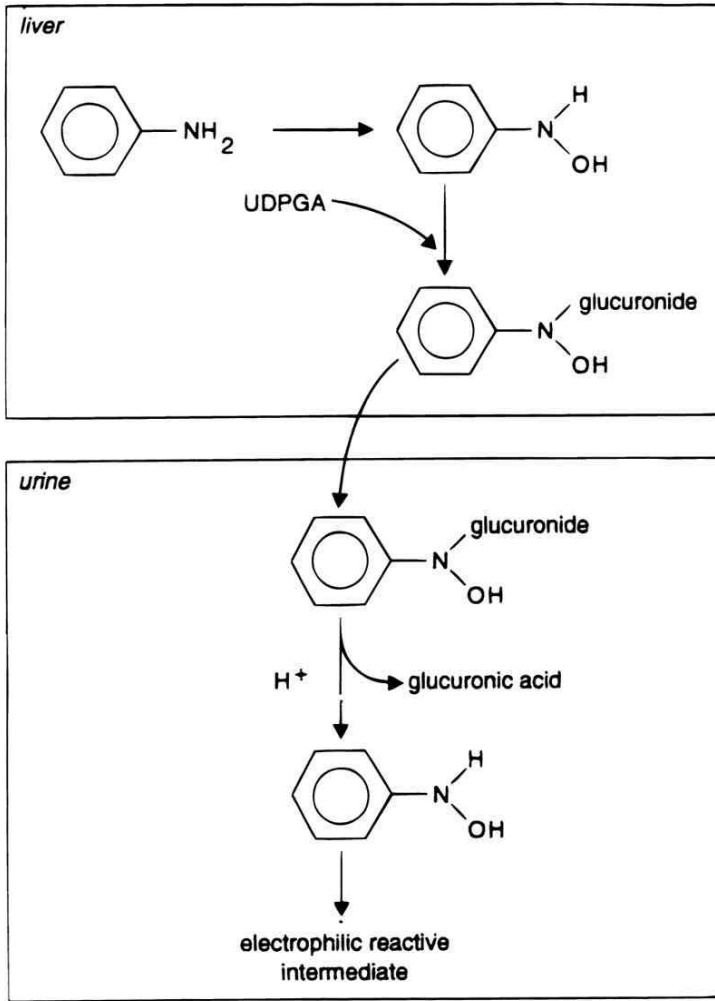


كما سبق وذكرنا فإن تفاعلات الطور الثاني هي بأغلبها تفاعلات تعطيل والمركب الناتج سهل الاطراح ولكن توجد بعض الحالات النادرة كالمثال التالي:

Example of (indirect) bioactivation via phase II reactions مثال على التفعيل الحيوي (غير المباشر) عبر تفاعلات الطور الثاني

يتحول مركب الأنيلين في الطور الأول من الاستقلاب إلى فينيل هيدروكسيل امين بتفاعل أكسدة، وكما ذكرنا فإن هذا المركب يسبب تأكسد الحديد وتشكل الميتهيموغلوبين، ولحسن الحظ يدخل الطور الثاني بتوافر UDPGA و UDP-GT ويخضع لتفاعل اقتران ويتحول إلى مشتق غلوكوروني منحل، حتى هذه اللحظة يكون العمل في الكبد، ينتقل بعدها المركب المنحل إلى البول ليطرح.





(a) الطبيعي في البول أن يكون وسطاً قريباً من المعتدل (حمضي ضعيف) مما يساعد المشتق الغلوكوروني على الإطراح و ينتهي الطريق.

(b) لكن في بعض الأحيان ونتيجة تناول دواء أو طعام معين فإن الوسط في مجرى البول يتحول إلى حمضي قوي والوظيفة الغليكورونية التي أضفناها في التفاعل السابق سوف تنفك عن المركب ويعود الهيدروكسلايد للتشكل، وهنا لا نخشى من أكسدته للهيموغلوبين (لأنه ليس في الدم) ولكن تواجده في المجرى البولي بشكله هذا يسبب سرطان مثانة.

فتفعيل المستقلب تم في المجرى البولي نتيجة تغير في الوسط وليس بنتيجة أحد تفاعلات الطور الثاني فهو تفعيل غير مباشر.

بشكل عام ينطبق هذا المثال على كل مركبات الأمين العطري (الأنيلين أبسطها):

فجميعها تشكل بالأكسدة مركبات *N-hydroxyl* سامة دموياً، يتم التخلص منها باقترانها مع الغلوكورونيك أسيد.

كما أن مستقلباتها (الغلوكورونية غير ثابتة في الأوساط الحمضية (بول)، فتتفكك إلى مركب *N-hydroxyl* مما يسمح بإظهار أثرها المسرطن على المثانة.





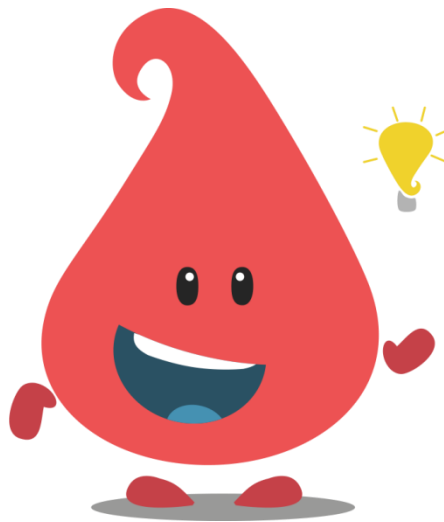
الاختلاف في الهدركسلة العطرية لـ Benzo [a] pyrene بين الأنواع وبين الاعضاء.

تتوزع الأنزيمات في أجهزة الجسم وأعضائه بشكل متفاوت وهذا التوزع يحمينا في حال فشل عضو أو جهاز معين، كما تختلف نسب هذا التوزع بين النوع والآخر من الكائنات، ولكن تشترك جميعها بكون الكبد يملك أكبر مجموعة من الأنزيمات ويتم فيه القسم الأكبر من التفاعلات، ويليه الكلية. مثال: يعرف أن الغول الميتيلي أو الميتانول يسبب سُمِّيَّة بصرية، السبب في ذلك يعود إلى وجود مجموعة أنزيمية في العين تقوم بتحويله إلى مستقلبه السام وهو الفورم ألدهيد المخرب للعصب البصري مما يؤدي للعمى.

Organ and species differences in the aromatic hydroxylation* of benzo[a]pyrene

species	liver	kidneys	lungs
rat	5.8	0.37	0.13
mouse	11.26	0.03	1.02-0.2
rhesus monkey	2.5	0.38	0.2

*hydroxylase activity in pmol product min⁻¹ mg⁻¹ microsomal tissue



الباراسيتامول

(الأسيتامينوفين acetaminophen)

دواء آمن جرعته كبيرة نسبياً تصل لـ 4g في اليوم .

يحمل الأسيتامينوفين وظيفة $\text{CH}_3\text{-CO-NH}$ ووظيفة OH التي تجعله مركب قطبي يمكن أن يدخل مباشرةً للطور الثاني حيث يحصل عليه أحد تفاعلين:

➔ اقتران غلوكوروني بوجود UDP-GA يعطي مشتق غلوكوروني يطرح عبر البول.

➔ أو سلفنة بوجود PAPS يعطي مشتق سلفوني يطرح عبر البول.

ولكن جزءاً صغيراً منه بالجرعة العلاجية تحصل عليه عملية أكسدة بفعل السيتوكروم P450 ويعطي المركب:

N-acetyl-para-benzoquinone imine (NAPQI) و هو المشتق الفعال للباراسيتامول

وبذات الوقت هو الذي يسبب السمية بغياب الغوتاتيون، حيث:

- في الحالة الطبيعية يرتبط هذا المشتق مع الغلوتاتيون ليشكل أحد مشتقات حمض المركابتوري المنحلة التي تنطرح عن طريق البول.
- ولكن في حال كانت كميته كبيرة لن يجد المشتق الغلوتاتيون ليرتبط معه، عندها سيهاجم الجزيئات الضخمة في مكان استقلابه (غالباً الكبد) مسبباً تنخراً.

ملاحظة: ليست فقط الجرعة الزائدة من الباراسيتامول تحدث السمية، ولكن يمكن للجرعة العلاجية من الباراسيتامول أن تحدث سمية في حال تواجد مركب ينافس على الغلوتاتيون.

يعالج (التسمم بالباراسيتامول بإعطاء *N-acetylcysteine (NAC)* (الذي يعمل على:

توليد الغلوتاتيون في الجسم) بسبب احتوائه على السيستئين (المكون للغلوتاتيون). كما أنه ينشط عمليات السلفنة مما يقلل من الكمية الداخلة في طريق الأكسدة وبالتالي يقلل من تشكل المركب السام.

ويشمل البروتوكول إعطاء 14 جرعة منه تؤمن كمية من GSH كافية لاقتتران مع *NAPQI* خلال 72 ساعة القادمة.

من الأمور المميزة للتسمم بالباراسيتامول أنه عندما يكون تركيزه عالياً في الجسم لا تتشاهد أي أعراض ومع انخفاض تركيزه فإن الأعراض تبدأ بالظهور كون السمية عائدة للمستقلب فالساعات الأولى للتسمم بالباراسيتامول لا عرضية (قد تمتد حتى 24 ساعة) ثم تظهر أعراض تعب وإرهاق ولا تظهر الأعراض الحادة حتى يرتفع تركيز المستقلبات السامة في الجسم وتبدأ الإصابة الكبدية حيث ترتفع الأنزيمات الكبدية في هذه المرحلة.

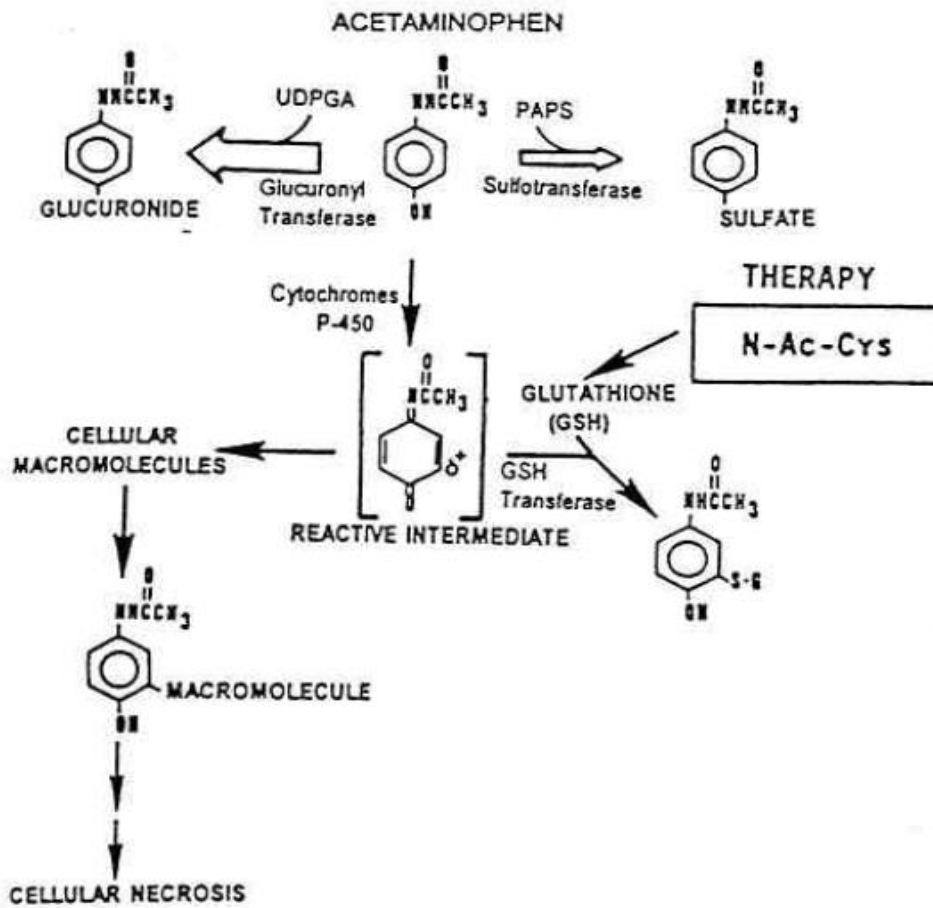


Figure 13-6. Biotransformation of acetaminophen.

الفروق بين الأنواع

Species Differences

↪ الكلاب لا تقوم بأستلة الأمينات العطرية لأنها لا تملك أنزيمات الأستيل ترانسفيراز N-actyltransferase .

↪ القط لديها نقص بأنزيمات الأستيل ترانسفيراز N-actyltransferase وأنزيمات الغلوكورونيل ترانسفيراز glucuronyltransferase.

↪ خنازير غينيا غير قادرة على تشكيل حموض المركبتوريك المقترنة (أي الاقتران مع الغلوتاتيون) ، كما أنها تعاني عجزاً بتفاعل اقتران الكبريت.

وهذه التفاصيل لا تهمنا مباشرة بل تهمنا عند إجراء الدراسات والانتقال من الحيوان إلى الإنسان فقد نجرب دواءً على حيوان ولا يبدي تأثيراً سميّاً ولكن عند تجربته على الإنسان يتعرض للسمية والسبب قد يكون غياب الأنزيم الذي يشكل مستقبلاً ساماً عند حيوان التجربة.

الفروق بين أفراد النوع الواحد

Inter-individual Differences

يختلف الاستقلاب والأنزيمات الاستقلابية بين شخص وآخر ويعود هذا الاختلاف إلى أحد أربعة عوامل:

1. الفروق الجينية Genetic differences (EM vs PM).
2. الفروق بين الجنسين Sex differences.
3. الفروق العمرية Age differences.
4. عوامل بيئية أخرى وبشكل خاص تلك التي تسبب الشدة 'environmental Other stressors'.

الفروق بين الجنسين Sex differences:



غير مسجلة وغير واضحة، ولا يمكن قياسها وغالباً ما يتم اعتبارها غير موجودة ماعدا حالة وحيدة هي **حالة الحمل**، حيث تختلف وظائف الأنثى الحيوية أثناءه وتعود لحالتها الطبيعية بعد الولادة.

العوامل البيئية "الشدة":

تسمى أحياناً بالشدة التأكسدية Oxidative stress لأنها تنشط السيتوكروم للقيام ببعض التحولات الاستقلابية وخاصة تلك التي تنتج جذوراً حرة (free radicals)، فتشكل هذه الجذور يضعنا مباشرة على الطريق المؤهب للسرطانات بسبب قيامها بأكسدة الليبيدات الموجودة في مختلف مناطق الجسم بعملية تسمى Lipid peroxidation، ويميل التوجه حالياً إلى اعتبار الشدة من الأسباب الرئيسية للسرطان.

الفروق الجينية Genetic differences

تحدثنا في المحاضرة السابقة عن تأثير الفروق الجينية على سرعة الاستقلاب فدواء الديبروزكين الخافض للضغط يسبب سمية عند المرضى ذوي الاستقلاب البطيء فقط. ولكن يمكن لهذه الفروق الجينية أن تؤثر على طريق الاستقلاب ككل فيختلف كلياً بين الأشخاص ضعيفي الاستقلاب والأشخاص ذوي الاستقلاب الطبيعي، وكمثال عن ذلك ندرس استقلاب مركب **الفيناستين :**

← **الطريق الأول:** يشمل عملية نزع الأكيل وتحول المركب للأسيتامينوفين (الباراسيتامول) يكمل هذا المركب بتفاعلات الباراسيتامول التي درسناها (الاقتزان بالغلوكورونيل والسلفنة والنسبة القليلة تتعرض للأكسدة).

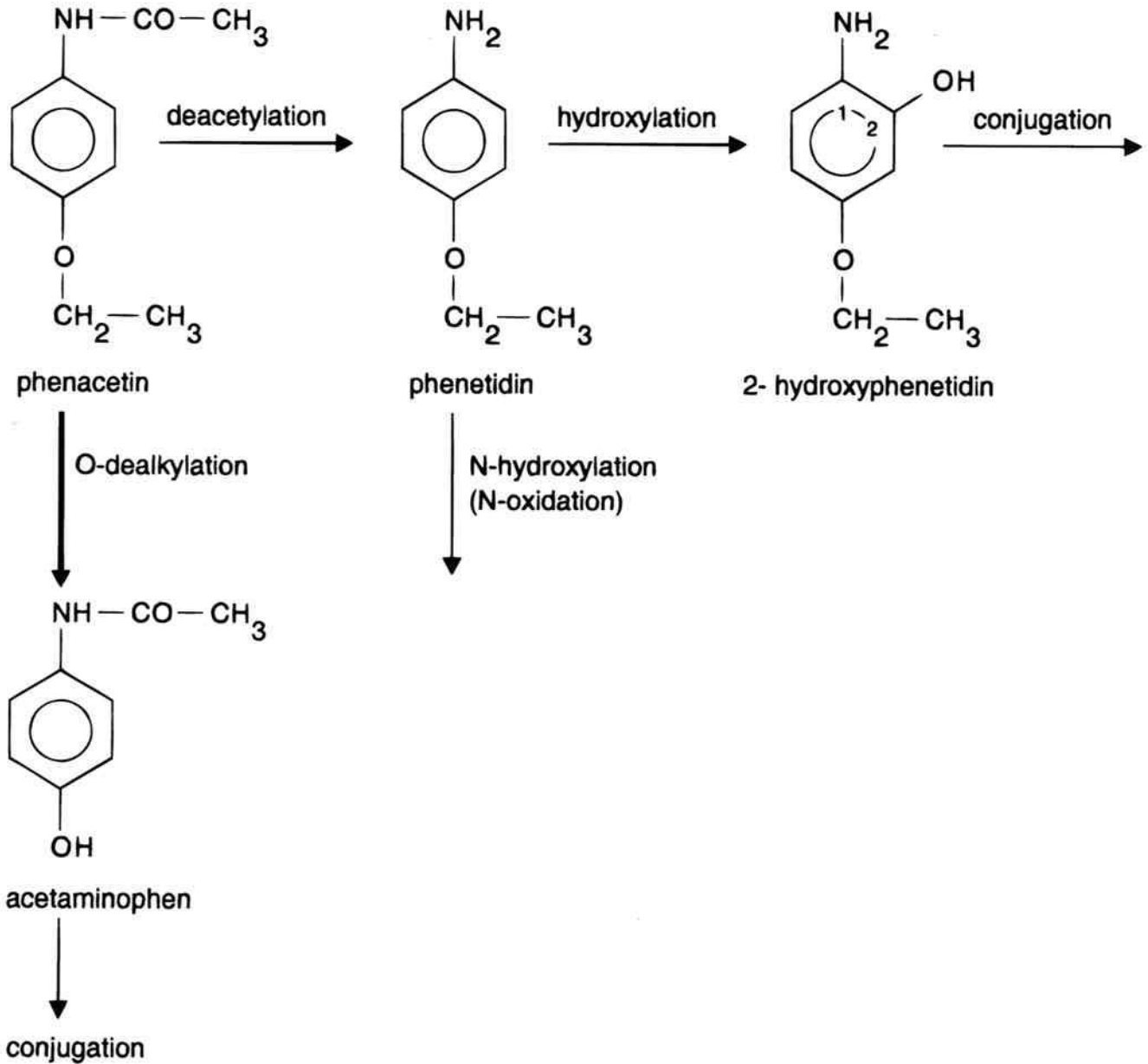
← **الطريق الثاني:** تحدث عملية نزع أستيل تحول الفيناستين لمستقلب يسمى الفينتين هذا المستقلب يمكن أن يخضع لتفاعل هدر كسلة إما على الموقع 2 على الحلقة العطرية فينتج مركب يمكن إجراء اقتران عليه وطرحه بولياً، أو على الموقع N فينتج مركب سام (N-هيدروكسي فينيتيدين) قادر على أكسدة الهيموغلوبين إلى ميتهموغلوبين.

- لدى الأشخاص الذين يملكون استقلاباً طبيعياً (EM) يُفضل الفيناستين الدخول في تفاعل نزع الأكيل والتحول إلى أسيتامينوفين (الطريق الأول).



- أما الأشخاص الذين يملكون استقلاباً ضعيفاً (PM) فيفضل الفيناستين لديهم الدخول في تفاعل نزع الأسيتيل فتظهر عندهم السمية بشكل أكبر.

نستنتج أن الفروق الجينية بين النوعين لم تؤثر فقط على سرعة الاستقلاب بل حددت أيضاً طريق الاستقلاب المفضل للمركب.



الفيناستين: مركب استعمل قديماً كمسكن للألم، سميته عالية ويعتبر الدواء الأصل للباراسيتامول.

ويستعمل اليوم كطليعة لاصطناع الباراسيتامول إلى جانب الأسيتالاميد.



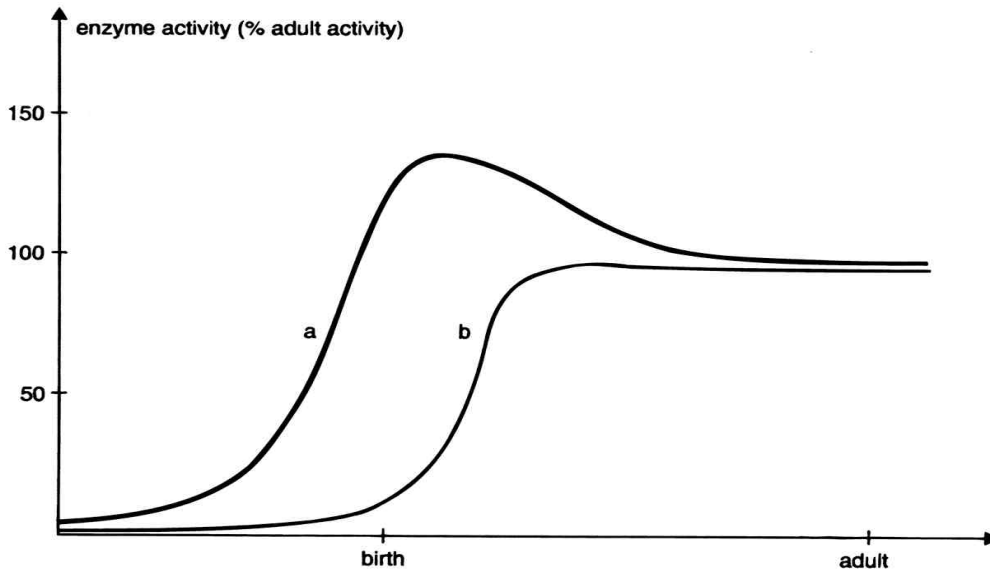
الفروق العمرية Age differences:

① عند المسنين: يبطؤ الجريان flow بشكل عام مع التقدم في العمر وتبطؤ معه عمليات التصفية ومع هذا التباطؤ الحاصل تنخفض "الفعالية الأنزيمية" أما الكمية فتبقى كما هي، فدواء نصف عمره عند البالغ 6 ساعات سيأخذ من ثمان إلى عشر ساعات عند المسن لذلك دوماً ما نخفف الجرعة للمسنين أو نباعد أكثر بين جرعاتهم.

② عند الرضع: ويظهر ذلك بشكل واضح في حالة:

اليرقان الولادي

يحدث عند الأطفال حديثي الولادة بعد يومين تقريباً من ولادتهم ، نتيجة تراكم البيليروبين bilirubin الناتج عن تحطم الكريات الحمراء وعدم قدرة الجسم على إطراره (حيث يطرح عن طريق تفاعل اقتران غلوكوروني glucuronidation).



محور السينات يمثل العمر ومحور العيّنات يمثل الفعالية الأنزيمية. المخطط يمثل حالتين حالة طفل سليم وحالة طفل يعاني من يرقان ولادي، فأى خط يمثل كل حالة؟



Ⓒ في الحالة الطبيعية يولد الطفل وفعالية أنزيماته تكون بأعلى درجاتها (أعلى من فعالية

الإنسان البالغ) مما يؤدي إلى استقلاب البيليروبين بشكل طبيعي وعدم حدوث اليرقان ←

الحالة a هي الحالة الطبيعية

Ⓒ يمكن في بعض الحالات أن يولد الطفل وفعالية أنزيماته قليلة (ال glucuronic

transferases موجودة لكن غير مكتملة النمو) مما يؤدي إلى نقص استقلاب البيليروبين

وتراكمه وحدوث اليرقان ← الحالة b هي حالة اليرقان الولادي، وتحتاج هذه الأنزيمات إلى عدة

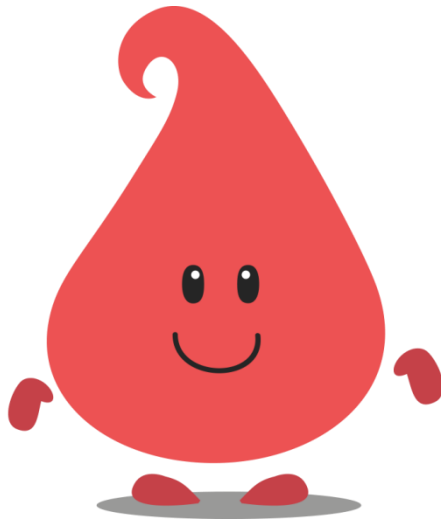
أيام حتى تبدأ بالعمل.

يعالج اليرقان الولادي بتعريض الأطفال وهم عراة (بالحفوضة * _ *) إلى ضوء النيون حيث سيعمل

ضوء النيون على تخريب البيلوروبين الموجود تحت الجلد وطرحه، وإذا لم ينفع الضوء، يعطى

الطفل جرعات صغيرة من الفينوباربيتال لتقوم بتحفيز الأنزيمات الاستقلابية وحدوث تفاعل

الاقتران للبيليروبين.





التغيرات الاستقلابية التي تحصل بسبب النظام الغذائي

نأخذ مثلاً على ذلك مركب الـ BENZO(A)PYRENE (BP) الذي درسنا استقلابه منذ قليل (الفهم وليس للحفظ):

في الميكروزومات الكبدية عند الفئران، فإن تناول مركب الـ (BHA) الغذائي عزز بشكل عام من استقلاب المركب BENZO(A)PYRENE (BP) ولكنه خفض من استقلاب (BP)-7,8-DIOL وبشكل خاص تشكيل (BP)-TRANS-7,8-DIOL-ANTI-9,10-OXIDE.

يُعتَقَد أن الاستقلاب المعدل لـ BENZO(A)PYRENE يعود إلى تحفيز أنواع جديدة من الأنزيمات السيتوكرومية بفعل مركب الـ (BHA) الغذائي.

بذلك يكون الـ (BHA) قد أثر على استقلاب الـ (BP) من ناحيتين الناحية الأولى مباشرة بفعله المثبط والناحية الثانية بشكل غير مباشر بتعديله لمكونات أنزيمات المونو أوكسيجيناز بعد عدة أيام من التعرض له.

نستنتج أن النظام الغذائي هو أحد العوامل التي يمكن أن تغير من الحركية الاستقلابية.

طرق الإطراح للمركبات الغريبة بعد اقترانها

يختلف تفضيل المادة لطريق الإطراح بعد حصول تفاعلات اقتران عليها فالغلوكورونيات تُطرح بحسب وزنها: أصغر من 250 تطرح عن طريق الكلية وأكبر من 350 تطرح عن طريق الصفراء، أما المشتقات الكبريتية فتطرح عن طريق الكلية بغض النظر عن وزنها، والمشتقات المقترنة بالغلوتاتيون تطرح عن طريق الصفراء، أما المركبات المقترنة بالحموض الأمينية فتطرح عن طريق الكلية وكذلك الحموض الميركبتورية، والمشتقات المؤسلة لا تطرح بأي من الطريقتين أي أننا لا نراها بشكلها المؤسلة في البول أو في الصفراء بل تخضع لتبدلات أخرى تحدد بعدها طريقها.



الجدول التالي يلخص ذلك:

Table 4–6. PREFERRED ROUTE OF EXCRETION OF CONJUGATES OF XENOBIOTICS

Glucuronides	<250 M.W.—kidney >350 M.W.—bile
Sulfates	Kidney
Glutathione conjugates	Bile
Acetylated conjugates	None
Amino acid conjugates	Kidney
Mercapturic acids	Kidney



Now you can take a break ^_^

No wait a second there is a review *_*



حلمة	ميثوبرين	مبيد حشري يستقلب (لايزوبروبانول وأليفاتيك أسيد) ويطرح بسهولة.
	الميركس	مبيد حشري كلوري يتراكم في الجسم ولا يمكن حلمته.
الأضرار	التيوفوسفيت	تتحول بنزع الكبريت التأكسدي إلى مركبات أكثر فعالية وسمية (مالاكسون وباراكسون).
	فينيل كلورايد VC	نصنع منه بوليمر PVC المكون للبلاستيك، مستقلبه الايبوكسيدي يسبب سرطان كبد (لاسيما عند العمال).
	تيتراكلورايد	يعطي بنزع الهالوجين جذراً حراً يسبب تنخر كبدي.
	الكلوروفورم	يعطي بنزع الهيدروجين جذراً حراً يسبب تنخر كلوي.
	الأنيلين) وأي أمين عطري	يتحول بضم الهيدروكسيل إلى مستقلب سام دموياً (تشكيل ميثيموغلوبين)
	الأفلاتوكسين(عفن المكسرات)	مستقلبه الايبوكسيدي يسبب سرطاناً كبدياً وكلوياً إذا لم يقترن بالغلوتاتيون (بسبب منافسة مادة أخرى).
	بنزو (a) بيرين {PAH}	♦ مستقلب آمن (ضم الايبوكسيد على الموقع 4,5) ♦ مستقلب مسرطن (ضم الايبوكسيد على الموقع 7,8 ثم 9,10)
الاقتتران	الأنيلين) وأي أمين عطري	يتفكك مستقلبه الغلوكوروني في البول الحامضي، معطياً مركب الهيدروكسيل أمين المسبب لسرطان المثانة.
	الباراسيتامول	♦ القسم الأكبر منه يقترن معطياً مشتق سلفوني أو غلوكوروني. ♦ قسم صغير يتأكسد لـ NAPQI السام كبدياً إذا لم يقترن مع الغلوتاتيون.
	NAC	ترياق التسمم بالباراسيتامول (يولد الغلوتاتيون).
مفروق جينية	ديبروزوكين	خافض للضغط يتراكم عند مرضى PM مسبباً لسمية.
	التبغ النيجيري	مستقلبه المسرطن يتشكل بكمية كبيرة عند الذين يعانون من فرط استقلاب.
	الفيناسيتين	♦ نزع ألكيل عند الـ EM (طريق آمن). ♦ نزع أسيتيل عند الـ PM (تظهر لديهم السمية).



نتذكر أن الاستقلاب يقسم إلى طورين، أول يضم تفاعلات الحلمهة والأكسدة والإرجاع وثاني يضم تفاعلات الاقتران بأنواعها.

- تفاعلات الطور الأول يمكن أن تفعل المواد الداخلة في الاستقلاب أو أن تعطلها.
- في حين أن الطور الثاني يعطل المواد على الأغلب.

أهم تفاعلات التفعيل في الطور الأول:

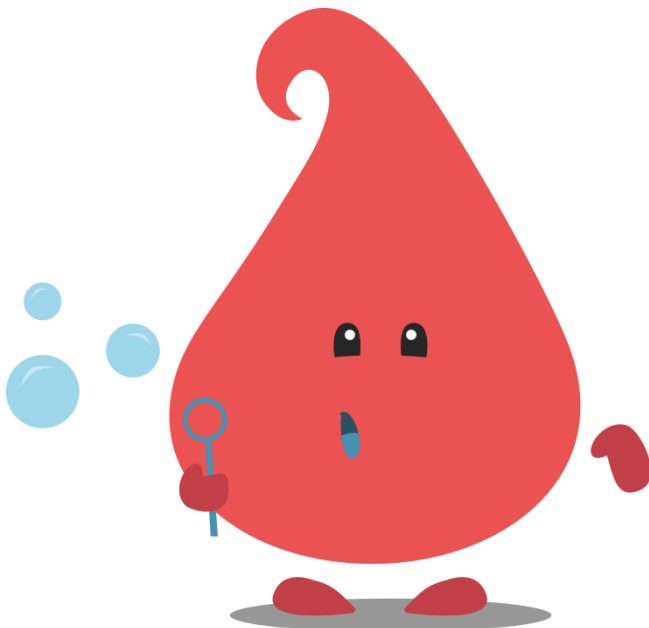
نزع الهالوجين، نزع الكبريت (التأكسدي، وإضافة الإيبوكسيد. وأهم مثالين:

الأفلاتوكسين الذي تمّ تفعيله بالطور الأول بتفاعل إضافة مجموعة إيبوكسيد و استطاع الجسم التخلص منه بتفاعل انضمام غلوتاثيوني.

البنزو (ألفا) بيرين الذي تمّ تفعيله بإضافة مجموعة إيبوكسيد واستطاع الجسم التخلص منه بأنزيم الـ Epoxide Hydrolase.

حتى يستطيع المركب الدخول في تفاعلات الانضمام الخاصة بالطور الثاني يجب أن تتوافر ثلاث أركان:

- ① مركب معطي للوظيفة المراد ضمها للمستقلب: يجب أن يكون بشكله المفعّل Co-factor.
- ② أنزيم ناقل: ترانسفيراز.
- ③ ركازة.





من أهم الـ *Co-factor*:

⊗ الاقتران الغلوكوروني: *UDP-GA*.

⊗ الانضمام الكبريتي: *PAPS*.

⊗ الانضمام الأستيلي: *acetyl-CoA*.

⊗ الاقتران بالغلوتاثيون: *GSH*.

⊗ الأمتال: *SAM*.

وبذلك نكون قد انتهينا من الحديث عن الاستقلاب...

TARGET ORGAN TOXICITY

ننتقل معاً إلى الحديث عن سمية الأعضاء، وأهمها السمية الكبدية ثم الكلى وسمية الجهاز التنفسي التي قد تنتشر إلى الدم ثم إلى أعضاء الجسم، في حين يعتبر الجهاز الهضمي أقل أهمية بسبب وجود الوسائل الدفاعية، مثل حموضة المعدة، عملية الامتصاص أو رد فعل العضوية المباشر كالإقياء والإسهال، وكذلك الدماغ يعتبر أقل أهمية بسبب وجود الحاجز الدماغي الدموي، فيجب أن تكون المواد محبة للدسم حتى تستطيع اختراقه، ويعتبر التسمم بالمواد الدوائية من أكثر التسممات التي تحدث في الدماغ، أما بالنسبة للقلب فلا تصل إليه المواد السامة مباشرة بل تؤثر به نواتجها، كتلاعبها بشوارد الجسم فهي تؤثر بالأجهزة الأخرى مما يحدث خللاً بشوارد الجسم يؤثر بدوره على القلب.



السمية الكبدية

Hepatic toxicity

يتألف الكبد من ثلاث فصوص أساسية، ويتغذى عن طريق الشريان الكبدي Hepatic artery الآتي من الدوران العام والوريد البابي Portal Vein القادم من الأمعاء وبالتالي كل مادة تصل إلى الجهاز الهضمي ستعرض لمرور أول على الكبد، ويخرج منه الوريد الكبدي Hepatic Vein، والقناة الصفراوية التي تتجمع فيها الصفراء وتتجمع في المرارة ثم إلى الأمعاء وتطرح عن طريق البراز.

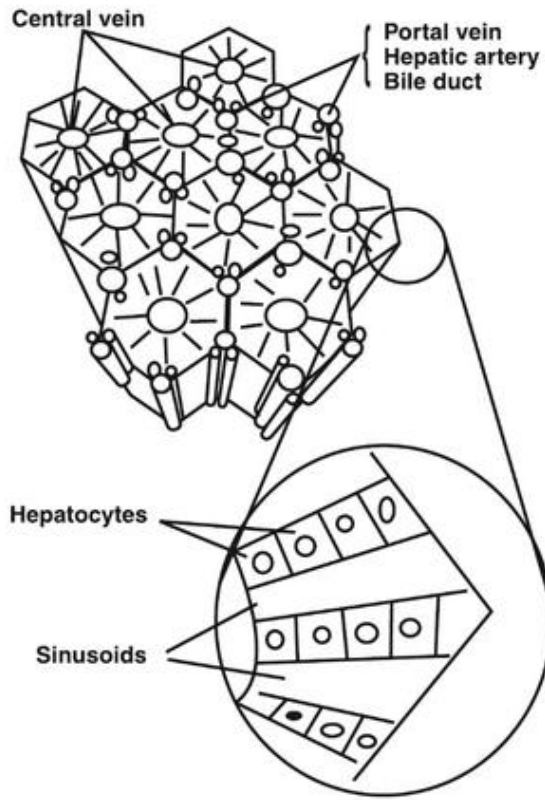
تأتي أهمية السمية الكبدية من كون الكبد عضو الاستقلاب الرئيسي في الجسم فهو عرضة للكثير من المواد الغريبة التي تدخل الجسم، وتنتج السمية إما من المادة السامة مباشرة أو من مادة غير سامة لكن نواتج استقلابها في الكبد هي التي سببت السمية.

بماذا تتميز خلايا الكبد hepatocytes عن غيرها في الجسم؟

- الخلية الكبدية قادرة على التجديد regeneration.
- كل خلية كبدية قادرة على العمل وكأنها كبد مستقل، حيث يتفرع الوريد البابي لدى دخوله الكبد لفروع صغيرة تصل إلى كل خلية كبدية على حدة وكذلك الحال مع الشريان الكبدي ويصدر عنها جميعاً فروع للوريد الكبدي وأقنية صفراوية .

وهذا يفسر أنه عند إصابة 50% من الكبد فإن القسم المتبقي قادر على العمل .

- تصطف الخلايا الكبدية hepatocytes في صفوف تاركة بينها فراغات تسمى sinusoids، وهي عبارة عن نيبات صغيرة تحمل الفضلات من كل خلية كبدية، تكون هذه الفضلات بشكل صفراء تتجمع وتتجه إلى القناة الجامعة والمرارة ثم الأمعاء لتنطرح خارج الجسم .



ملاحظة: أخطر إصابات الكبد حين تُسدَّ ال sinusoids بين الخلايا الكبدِيَّة فحتَّى لو تم انسداد القناة الجامعة فهناك إمكانيَّة لمساعدة المريض على عكس انسداد النبيبات فيتطلب ذلك الدخول لكل خلية على حدة وهذا أمر بالغ الصعوبة.

وظائف الكبد

يقوم الكبد بالعديد من الوظائف الأساسية في الجسم من تخزين، تصنيع، استقلاب وإطراح مثال:

- استقلاب السكاكر والمواد النشوية إلى سكاكر بسيطة، يستخدم الجسم منها حاجته بضبط سكر الدم، والكمية الزائدة يخزنها على شكل غليكوجين، ومن الممكن أحياناً أن يخزنها على شكل triglyceride.
- استقلاب البروتينات إلى حموض أمينية والحموض الأمينية يمكن أن تتفكك وتعطي أمونيا وتنطرح.

تراكم الأمونيا يسبب سمية عصبية (حيث تهاجم الدماغ)

- استقلاب المواد الدسمة إلى حموض دسمة حرة وكوليسترول .

أهم أمراض الكبد

- تشمع الكبد (Cirrhosis).
- تنخر الكبد (Necrosis).
- تشحم الكبد (fatty liver).
- التسرطن (liver cancer).

التشمع الكبدي

Fatty liver (steatosis)

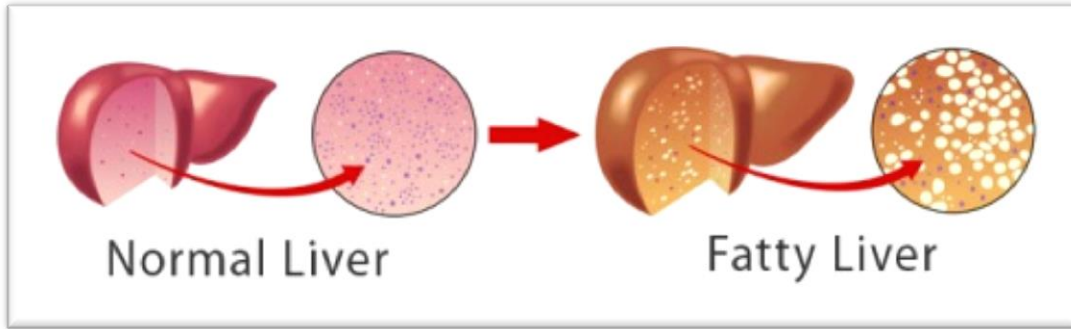
التشمع الكبدي: تراكم **الجليسيريدات الثلاثية triglyceride** التي تتشكل في الكبد من تفاعل أسترة (غول + حمض)، فيكون الحمض عبارة عن حموض دسمة حرة **free fatty acids** قادمة من تفكك المواد الدسمة، أما الغول فهو **الجليسرول** الموجود في الجسم، ويكون ناتج التفاعل هو **الجليسيريدات الثلاثية triglyceride** التي تقوم في مرحلة لاحقة بالاتحاد مع (البروتينات، الكوليسترول، الحموض الأمينية، الـ PL..) في الكبد لتعطي مركبات جديدة هي الليبوبروتينات lipoproteins، ومن أهمها الـ VLDL: very low density lipoprotein.

فتراكم **الجليسيريدات الثلاثية triglyceride** يكون إما نتيجة كازيادة تصنيعها كأو سوء التخلص منها واستهلاكها (عدم تشكل الليبوبروتينات)



من المواد التي تؤدي لحدوث التشحم:

- التعرض الحاد لرباعي كلور الكربون CCl_4 أو التتراسيكلين .
- التعرض المزمن للإيثانول (الكحول).



آليات تراكم الغليسيريدات الثلاثية

يمكن للإيثانول أن يؤثر على نسبة الغليسيريدات الثلاثية في الجسم بثلاث آليات مختلفة:

1. الآلية الأولى

وجود الإيثانول في الجسم يزيد من تصنيع الغليسيريدات لأن الإيثانول يتداخل مع بروتين منظم Regulatory protein في الجسم يسمى:

Sterol regulatory element-binding protein-1c:(SREBP-1c)

بالإضافة إلى تأثيره على عوامل نسخ transcription factors (كالـ ChREBP):

Carbohydrate-responsive element-binding protein

يقوم هذان العاملان بتنظيم عملية اصطناع الغليسيريدات الثلاثية و أي خلل بهما يغير من سير العملية الطبيعية.



العملية الطبيعية:

تملك الحموض الدسمة الحرة (Free fatty acids (FFAs في الخلايا الكبدية خيارين: إما أن تدخل تفاعل أسترة وتعطي غليسيريدات ثلاثية لتكمل طريقها في التحول إلى ليبوبروتينات

أو أن تتأكسد وتتفكك.

تدخل الإيتانول مع البروتين المنظم SREBP-1c يؤدي إلى تثبيط أكسدة الحموض الدسمة والسماح لها بالتحول إلى الغليسيريدات ثلاثية وتراكمها.

2. الآلية الثانية :

يستقلب الإيتانول في المرحلة الأولى بأنزيم الـ ADH معطياً الأست ألدهيد، وفي حال وجود كمية زائدة من الإيتانول يتدخل الأنزيم السيتوكرومي CYP2E₁ ويستقلب الإيتانول ولكنه وفي نفس الوقت يتعرض لتحريض من قبل الإيتانول نفسه الذي يستقلبه.

تحريض الإيتانول لـ CYP2E₁ يكون باتجاه تنشيط تفاعلات تنتج جذوراً حرة وتفاعلات تعطي أحد منتجات الـ ROS (مواد فعالة مؤكسدة).

ROS: reactive oxygen species

وكقاعدة عامة فإن وجود الجذور الحرة أو منتجات الـ ROS سينشط عملية فوق أكسدة الليبيدات Lipid peroxidation مما يؤدي إلى تخريب الليبيدات أينما وجدت

و منها تخريب للبيدات في الغشاء الخلوي والميتوكوندريا مما يؤدي لتعطيل تشكيل البروتينات، ومن ثم تثبيط تشكل الليبوبروتينات، و تراكم الغليسيريدات الثلاثية.

إذاً: كمية كبيرة من الإيتانول ← تحريض CYP2E₁ ← جذور حرة + ROS ← Lipid peroxidation ← تخريب الخلية ← تعطيل عملية تشكيل البروتينات ← تثبيط تشكل الليبوبروتينات ← تراكم TGs وحدوث التشحم



3. الآلية الثالثة: الالتهاب

يفرز الجسم في حالات الالتهاب بشكل عام السيتوكينات **cytokines** ومنها عامل التنخر الورمي (Tumor necrosis factor $TNF-\alpha$) و وجود الإيتانول ينشط هذا العامل بشكل أكبر و الذي بدوره ينشط تشكيل الجذور الحرة التي تسير باتجاه تراكم التري غليسيريدات.

تشير الإحصائيات إلى أن الكبد يمكن أن يتشمع بنسبة 50% و يبقى قادراً على متابعة عمله ويتابع الشخص المصاب حياته بالـ 50% المتبقية و يمكن للخلايا التي لم يتجاوز تشحمها نقطة معينة أن تتجدد. ويكون الخوف هنا من تحول التشحم إلى تشمع حيث يكون التشمع غير عكوساً وينتهي بالموت.

استقلاب الإيتانول بالـ ADH و ALDH (تفاعل أكسدة) يتطلب استهلاك الـ NAD وتحوله إلى NADH وعند وجود كميات كبيرة من الـ NADH يساهم بإعطاء مواد دسمة جديدة و فوسفوليبيدات ، مما يؤدي إلى حدوث التشحم.

التنخر الكبدي Necrosis.

هو تخرب الخلية الكبدية، وغالباً يكون نتيجة الجذور الحرة والـ ROS التي تؤدي لحدوث فوق أكسدة للبيدات وتخرب الخلية.

من أهم المواد التي تسبب التنخر: رباعي كلور الكربون، الكلوروفورم، بروم البنزن و بعض الفحوم الهيدروجينية الهالوجينية ، حيث تسبب هذه المواد التنخر بتشكيل الجذور الحرة وذلك إما بنزع هيدروجين أو نزع هالوجين.



مثال:

يستقلب الباراسيتامول ويعطي مستقلباً فعالاً يسمى **NAPQI**، فإذا تواجد الغلوتاثيون يتابع استقلابه ويعطي مشتقاً ميركبتورياً وينطرح، وإذا لم يتواجد سيهاجم المستقلب الفعال الجزيئات الضخمة ويؤدي الخلية الكبدية ويؤدي إلى تنخر كبدي.

بالإضافة إلى ذلك فإن الباراسيتامول يحفز **(Stimulate)** تصنيع أكسيد النتريك (NO) nitric oxides، وهو موسع وعائي، يحتاجه الجسم بكميات زهيدة، لكن وجود جرعة زائدة من الباراسيتامول يؤدي إلى زيادة كمية أكسيد النتريك، وهذه الزيادة ستتحد مع فوق الأكاسيد (Super oxides) لتعطي مركباً جديداً نشطاً هو البيروكسي نترتيت peroxinitrite وهو مادة مؤكسدة ذات قدرة عالية جداً.

(استنزاف الغلوتاثيون + وجود البيروكسي نترتيت يؤديان ← للتنخر الكبدي)

استتباب الكالسيوم calcium homeostasis

لوحظ من خلال دراسة بعض الحالات المرضية والتسممات وجود علاقة بين التنخر الكبدي ووجود خلل في توازن الكالسيوم في الجسم (غالباً ارتفاع الكالسيوم) حيث تترافق هاتان الظاهرتان سوياً.

عدم استتباب الكالسيوم ⇔ تنخر كبدي ولكن الدراسات لم تصل بعد إلى نتيجة حاسمة حول من يسبب الآخر والاتفاق فقط على أنهما يتواجدان معاً.

التموت المبرمج Apoptosis:

التموت المبرمج عملية أساسية وضرورية ومفيدة للجسم والخلل فيها يحدث مشاكل، كما في حالات الركودة الصفراوية Cholestasis، وهي عبارة عن انسداد في القناة الصفراوية، وتراكم للصفراء، مما يؤدي إلى زيادة في تموت خلايا الكبد وكأنه تموت مبرمج لكن بشكل غير طبيعي.



ومن الأدوية المسؤولة عن حدوث الركودة الصفراوية: الستيروئيدات،
الفيونيتازين و مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (TCA).

التشمع الكبدي Cirrhosis

يكون نتيجة: تخرب في الخلية الكبدية damage hepatocyte + تجدد غير ملائم inadequate regeneration لا يغطي الإصابة.

يجتمع هذان العاملان ويؤديان إلى زيادة فعالية الفايبروبلاست fibroblast الذي يؤدي بدوره لتراكم الكولاجين في الكبد، مما يؤدي للإصابة بالتشمع الكبدي الذي يعتبر مرضاً غير عكوساً فكلما كانت الإصابة أكبر كانت الحالة أشد، ولا يمكن للجسم إعادة تجديد هذه الخلايا أو إعادتها إلى حالتها الطبيعية..

التشمع الكبدي هو تراكم الكولاجين

التشمع الكبدي نتيجة هو الغليسيريديتات الثلاثية

سابقاً وضعت نظريات تقول أن النظام الغذائي هو المسؤول عن التشمع الكبدي وليس الكحول

وعندما وضعت هذه النظريات للتطبيق على حيوانات تجربة خاضعة لنظام غذائي خاص مدروس تماماً وإعطائها الكحول ومراقبتها، فأشارت النتائج إلى حدوث حالة التشمع، فتم إلغاء هذه النظريات وتمت العودة إلى أن الكحول هو السبب الرئيسي للتشمع

سرطان الكبد Liver cancer

يعد رباعي كلور الكربون والكلوروفورم من المواد المثبتة على أنها مسرطنة عند حيوانات التجربة، ولكن إلى الآن ليست مثبتة لدى الإنسان.



أما الأفلاتوكسين aflatoxin والـ Polychlorinated biphenyls³ (PCB)، والفينيل كلورايد vinyl chloride (vc) فهي مثبتة على أنها مسرطنة لدى الإنسان.

حالات متفرقة

الهالوثان halothane:

مادة مخدرة Anesthetic تسبب إصابات كبدية تشبه تلك الناتجة عن الإصابات الفيروسية و لكن دون وجود إصابة فيروسية. تتمثل الأعراض بآلام رأس وأعراض هضمية (غثيان، إقياء) ويرقان، حيث يؤثر على الوظيفة المناعية بالكبد تكون هي السبب في ظهور هذه الأعراض الكبدية.

الباراسيتامول:

من المركبات التي تؤثر على النيبات الصغيرة الكبدية sinusoids (الفتحات ما بين الخلايا الكبدية)، حيث يغير من أبعاد هذه النيبات التي تكون في الحالة الطبيعية مهيئة لتمرير جزيئات معينة بحجوم معينة، وتغير أبعاد هذه النيبات يؤدي إلى تغير في الجزيئات التي تمر مما يسبب أذية كبدية.

تقدير درجة السمية الكبدية

تقدر من خلال معايرة الأنزيمات الكبدية مثل: ALT, AST والبيروبين بجميع أشكاله، ومراقبة هذه الأنزيمات تمكننا من معرفة درجة السمية فكل ارتفاع يوجه لحالة مرضية معينة، وليس من الضروري أن يرتفع ALT, AST معاً فقد يرتفع أحدهما ويبقى الآخر كما هو وقد يرتفعان معاً إلى درجات عالية جداً وقد يسبق أحدهما الآخر فنوع الارتفاع وشكله يوجهان المشخص بالاتجاه الصحيح ويساعدانه على تحديد درجة الإصابة الكبدية.

³ وتدخل هذه المادّة في الصناعات الكهربائيّة ومنتشرة في البيئة بشكل عام.





أُصِفْ ملاحظاتك :

This image shows a full page of white paper with horizontal red dotted lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, typical of primary-ruled notebook paper. There are no margins, text, or other markings on the page.

This image shows a full page of white paper with horizontal red dotted lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, typical of primary-ruled notebook paper. There are no margins, text, or other markings on the page.



بإمكانكم طرح أسئلتكم واستفساراتكم عن هذه المحاضرة على

غروب الفريق على ال Facebook :RBCs Pharmacy 2018

<https://www.facebook.com/groups/RBCsPharma2018/>

