

**جامعة الشام الخاصة
كلية الصيدلة**

مقرر علم السموم

Toxicology

: إعداد

الأستاذ الدكتور عصام الناصر

العام الدراسي : ٢٠٢٣

المراجع العلمي :

Clinical Toxicology Principles and Mechanisms

Authors FRANK A. BARILE

Toxicokinetic

الحركية السمية

الحركية السمية

Toxicokinetic

بمجرد تعرض الكائن الحي للمادة السامة، يجب أن يدخل المركب إلى الجسم وإلى موقعه المستهدف في شكله النشط لإحداث التأثير ضار.

الجسم لديه دفاعات للحيلولة دون التأثير السمي من خلال:

- الحاجز الغشائي

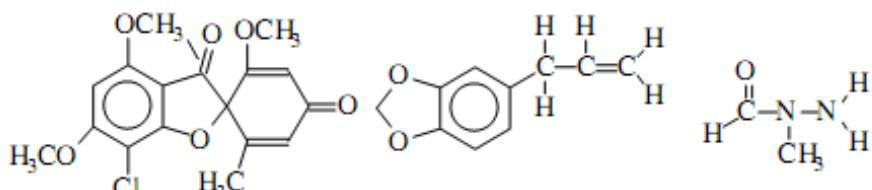
- أنزيمات الاستقلاب الحيوى ومضادات الأكسدة

- آليات الإطراح

علما أنه كثير من المركبات الكيميائية المصنعة وطبيعية المنشأ تحدث الآثر السمى دون استقلاب.

كما في المركبات التالية:

Naturally occurring carcinogens that require bioactivation

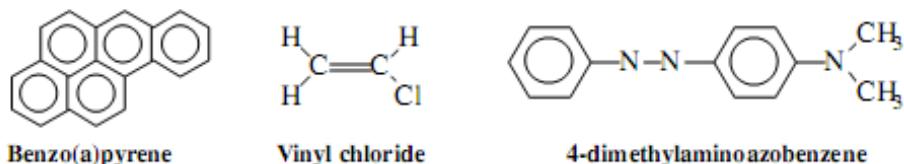


Griseofulvin (produced by *Penicillium griseofulvum*)

Saffrole (from sassafras)

N-methyl-N-formylhydrazine
(from edible false morel mushroom)

Synthetic carcinogens that require bioactivation

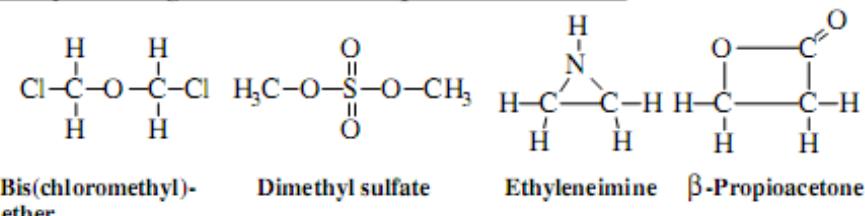


Benzo(a)pyrene

Vinyl chloride

4-dimethylaminoazobenzene

Primary carcinogens that do not require bioactivation



Bis(chloromethyl)-ether

Dimethyl sulfate

Ethyleneimine

β-Propioacetone

Figure 7.17 Examples of the major classes of naturally occurring and synthetic carcinogens, some of which require bioactivation and others of which act directly.

يشمل الحراك السمى النقاط التالية :

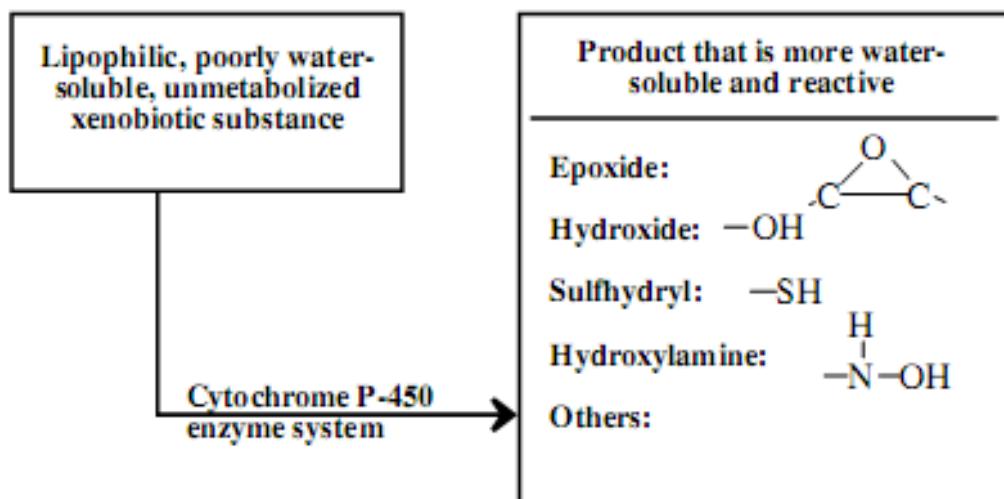
Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion

سنولى الاهمية الكبرى لاستقلاب الأدوية Drug Metabolism (كمركبات الغريبة)

يلعب استقلاب الدواء دوراً رئيسياً في التخلص من الأدوية والمركبات الغريبة الأخرى (xenobiotics) عن الجسم
تقسم تفاعلات التحول إلى مراحلتين:

المرحلة 1 Phase 1

- تفاعلات كيميائية يتم فيها إدخال مجموعة أو أكثر وظيفية قطبية (على سبيل المثال ، OH COOH ، NH₂ ، SH) في جزيء xenobiotic لإبطال مفعول المادة الكيميائية من خلال إنتاج مادة متأينة قطبية ذات قابلية للذوبان في الماء لتسهيل - عملية إطراحها خارج الجسم .
- من أهم التفاعلات: الأكسدة Oxidation ، لإختزال Reduction ، الحلمهة Hydrolysis

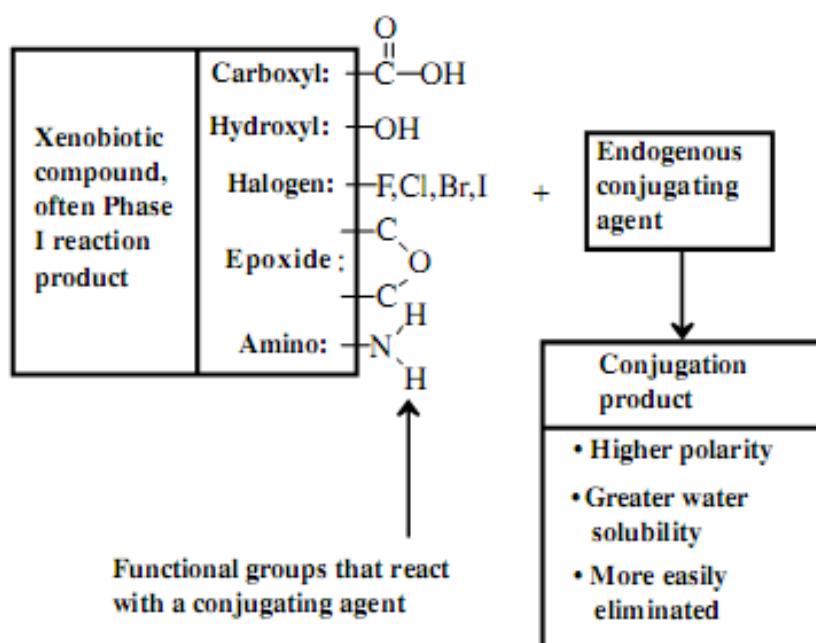


المرحلة 2 Phase 2

- لا تنتج تفاعلات المرحلة الأولى دائمًا مستقبلات ذاتية في الماء وغير نشطة دوائياً. لكن تفاعلات المرحلة الثانية أو تفاعلات الاقتران المختلفة يمكن أن تحول هذه المستقبلات إلى المزيد من المنتجات القطبية والقابلة للذوبان في الماء وغير نشطة.
- ويتم ذلك عن طريق ربط مركبات صغيرة وقطبية ومؤينة منها من الجسم مثل (حمض الغلوكونيك ، والكربونات ، والجلسيين ، والأحماض الأمينية) بالمجموعات الوظيفية الناتجة من المرحلة الأولى لتشكل في النهاية منتجات مرتبطة (conjugated products) قابلة للذوبان في الماء، وتفرز هذه المسقبلات المرتبطة بسهولة في البول وهي عموماً خالية من النشاط الدوائي والسمية.

- بحسب نوع المركب داخلي المنشأ الذي سيرتبط بناتج المرحلة الأولى تؤدي إلى تفاعلات المرحلة الثانية:

- A. Glucuronic acid conjugation. (glucuronyltransferase)
- B. Sulfate conjugation. (Sulfotransferase)
- C. Conjugation with glycine, glutamine, and other amino acids (Glycine N-acyltransferase).
- D. Glutathione or mercapturic acid conjugation. (Glutathione S-transferase)
- E. Acetylation. (N-acetyltransferase)
- F. Methylation. (Methyltransferase)



المادة الغريبة Xinobiotic

هي أي مادة تدخل جسم الإنسان من الخارج، أنواعها كالتالي:

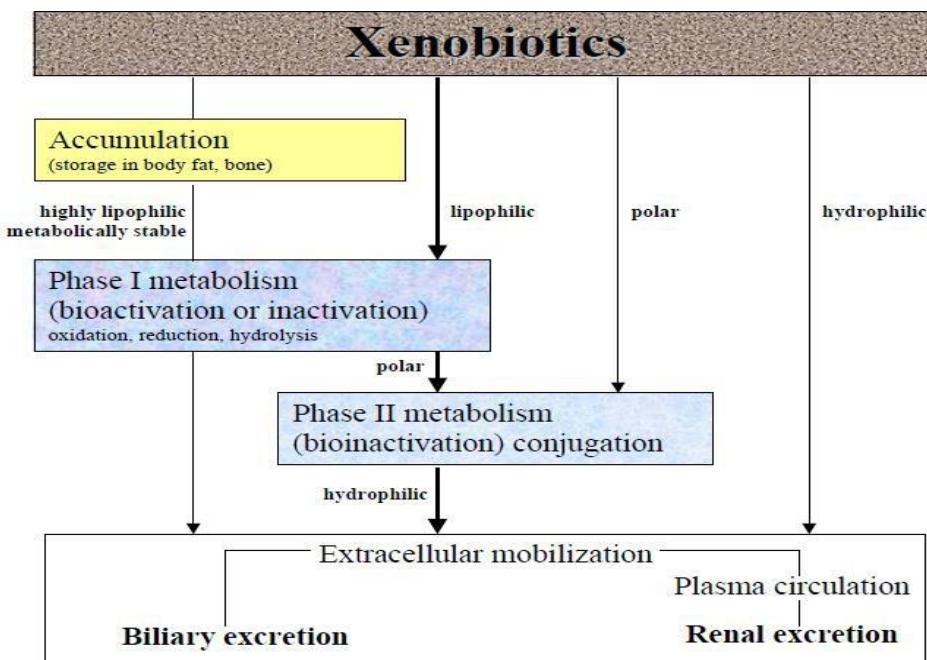
(المادة المحبة للماء) Hydrophilic -

(المواد القطبية) polar -

(المادة المحبة للدهن) Lipophilic -

(المواد شديدة الحب للدهن) Extremely Lipophilic -

- من المهم جداً معرفة احلاطية المادة الغريبة كي نعرف مسار المادة داخل الجسم.



I. تأثير احلاطية المادة على مسار المادة داخل الجسم.

١. المواد المحبة للماء **hydrophilic** منحلة بالماء تنتقل من مكان امتصاصها لتصل إلى بلازما الدم، ثم تقوم هذه المادة بعملها و تطرح خارج الجسم عن طريق جهاز الإطراح الأساسي (الكليتين)

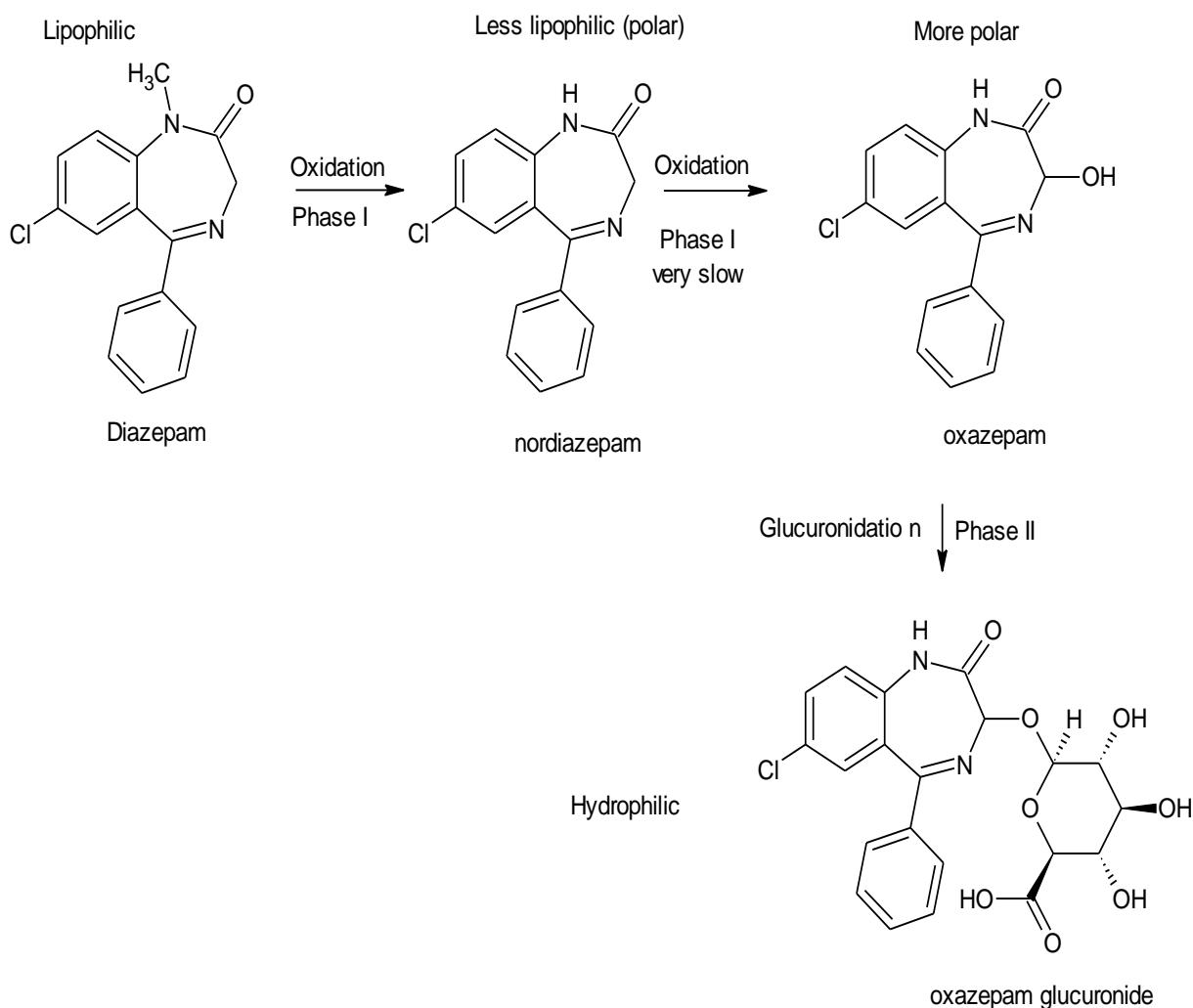
٢. المواد القطبية: Polar

- تشتهر جميع هذه المواد باحتواها على مجموعة وظيفية قطبية مثل $\text{NH}_2, \text{COOH}, \text{OH}$.
- إذا كانت قطبية المركبات لوحدها غير كافية لطرحها خارج الجسم (سواء كانت بالأصل مركبات ذات قطبية منخفضة أو أنها ناتجة عن ال phase1 بقطبية منخفضة، عندما تدخل مباشرة إلى phase2 حيث يحدث لها افتراق بمركب يسهل إطراحتها خارج الجسم فتصبح مادة محبة للماء (Hydrophilic) وتطرح خارج الجسم عبر البول.

٣. المواد المحبة للدسم: Lipophilic

تدخل إجبارياً إلى phase1 ويطرأ عليها أكسدة أو إرجاع أو حلمهة أو أكثر من تفاعل معًا وتحول إلى polar ، ثم تدخل بعدها الطور الثاني وتحول إلى **Hydrophilic** (تصبح أكثر قطبية وبالتالي تذوب في الماء) محبة للماء ثم تطرح خارج الجسم.

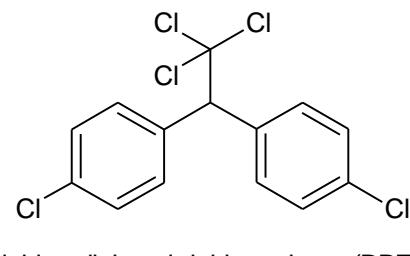
مثال:



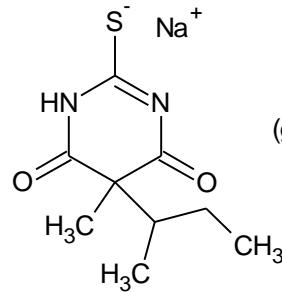
4. المواد شديدة الحب للدسم: Highly Lipophilic

- هذه المواد تقاوم في البداية كل عمليات الاستقلاب في الـ phase 1 بسبب حبها الشديد للدهن، وتميل إلى التراكم في النسيج الشحمية (Adipose tissues).

مثال:



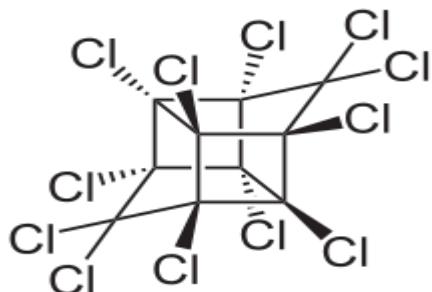
Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)
(insecticide)



Thiopental
(general anesthetic)

• يمكن مع الزمن أن يطرأ على بعض هذه المركبات تفاعل ما يجعلها تدخل phase 1 و تستقلب فيقل حبها للدم ولكنها لا تصل لمرحلة القطبية فلا تدخل في الطور الثاني، بالنتيجة تعطي مركب جديد له صفات أقل حبا للدهون و يحاول الجسم إطراحه عن طريق الصفراء.

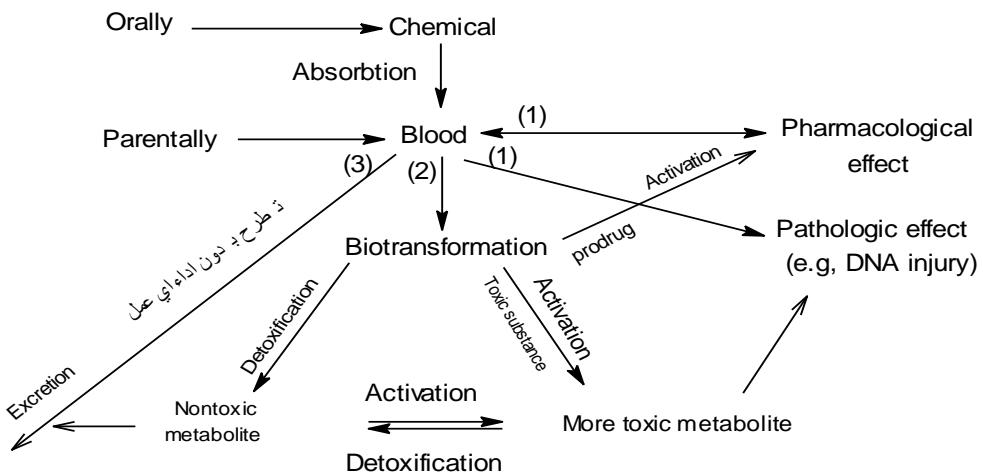
5. مركب غير قابل للاستقلاب Mirex



• مبيد كلوري عضوي.

- الشكل البنائي يشكل قفص من الكربون والكلور ولا يحوي أي مجموعات وظيفية أخرى، وبالتالي لا يفكك أنزيمياً كذلك لا يخضع لتفاعلات الأكسدة والارجاع
- وبما أن الكلور العضوي محب للدم فإنه يتراكم ويسبب سمية شديدة.
- فعاليته ممتازة في القضاء على الحشرات ولكن استخدامه ممنوع بسبب سميته على البشر.

المخطط التالي يوضح مسارات المادة بعد وصولها إلى الدم:



II. ما هو مصير الدواء عندما يصل الدم؟

تدخل المادة مباشرةً إلى الدم أو عن طريق الامتصاص (ثم الوصول إلى المجرى الدموي) وهنا تكون أمام ثلاثة خيارات إما أن تؤثر تأثيراً مباشراً، أو أن تستقلب ، أو أن تطرح:

1. مرور المادة دون استقلب: إذا لم تدخل المادة أي من عمليات الاستقلب فإنها ستتبع أحد الإحتمالات التالية:

- تعطى تأثيراً دوائياً إذا كانت مادة دوائية. Pharmacologic effect.

- تعطى تأثيراً مرضياً إذا كانت مادة ضارة Pathologic effect (مثل أن تؤذي الـ DNA الذي ينتسخ فيما بعد ويعطي دنا معدلاً يؤدي لحدوث طفرات أو سرطانات.)

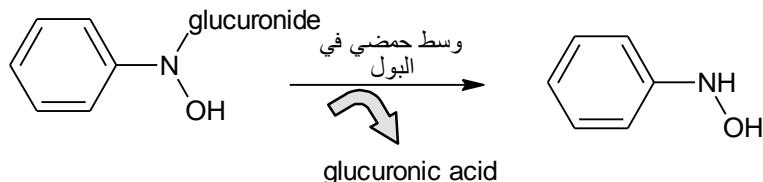
2. خصوصية المادة للاستقلب:

- ✓ ممكن أن يطرأ عليها Activation ، هنا لدينا حالتين حسب المادة:
 - إذا كانت المادة سامة، وطرأ عليها Activation تعطي مستقلب أكثر سمية قادر على إحداث أي من الآثار السابقة (تأثير ممرض أو تؤثر على الـ DNA)
 - أما إذا كانت مادة دوائية من نمط pro-drug أو من المواد الدوائية التي تدخل للجسم بشكلها الغير فعال، وطرأ عليها عملية Activation عندها تعطي Active metabolite يعطي تأثير دوائي.
- ✓ ممكن أن يطرأ عليها تعطيل inactivation أو إزالة سمية detoxication فتعطي مستقلب غير سام nontoxic metabolite ويطرح خارج الجسم مباشرةً.
 - خلال هذه العملية يمكن للمستقلبات أن تتحول من شكل إلى آخر فلا نستطيع ضمان بقاء المستقلب بشكله الغير سام (أي يمكن للـ nontoxic metabolite أن يتتحول إلى Toxic metabolite والعكس صحيح).

التفعيل والتعطيل:

✓ في الطور الأول ممكن يحدث تفعيل للمادة أو تعطيل، فالمستقلب يمكن أن يحمل سمية أكبر من المادة الأصل أو سمية أقل وذلك تبعاً للصيغة الكيميائية أو لظروف أخرى (تدخلات دوائية، كيميائية غذائية، فيزيائية، عوامل وراثية، فسيولوجية).

أما الطور الثاني فهو غالباً ما يعطى المركبات ماعدا في الحالات التي يحصل للمركب فيها تفعيل غير مباشر (indirect activation) مثل تفكك مستقلب الأنيلين N-glucoronide في الوسط الحمضي للبول إلى مركب هيدروكسيل امين مسرطن الكلية:



3. الإطراح مباشرة دون أي تأثير في الجسم

ممكن للمادة المنحلة إلا تقوم بأي عمل، تدخل إلى الجسم ثم تطرح مباشرة من دون أن يطرأ عليها تحولات استقلابية.

III. تفاعلات المرحلة الأولى

A. الحلمهة Hydrolysis

✓ هي مرحلة هدفها الوصول إلى جزيء صغير الحجم قطبي منحل بالماء لإطراحته أو حجم صغير لاستخدامه.

✓ المجموعة الأنزيمية المسئولة عن عمليات الحلمة تدعى Hydrolase: تحوي هذه المجموعة العديد من الأنزيمات الأستيراز، الأميداز، كاربوكسي استراز، بروتياز، بيتيداز اللياز، أستيل كولين استير هيدرولاز.

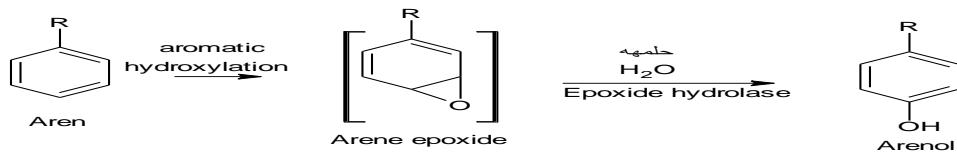
✓ تقسم المواد التي تدخل الجسم إلى قسمين:

- غذائية. (لبييدات، نشويات، بروتينات)
- كيميائية.
- ❖ مواد كيميائية:

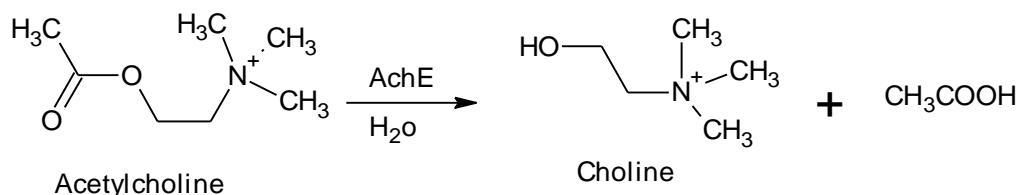
حلمتها أسهل من المواد الغذائية وكى تتم عملية انحلال المادة الكيميائية بنجاح يجب ان يشارك الأنزيم المناسب لهذه المادة.

أمثلة:

- مركب يحتوي على شطر الإيبوكسيد: يقوم بتفكيكه مائياً أنزيم الإيبوكسيد هيدرولاز hydrolase

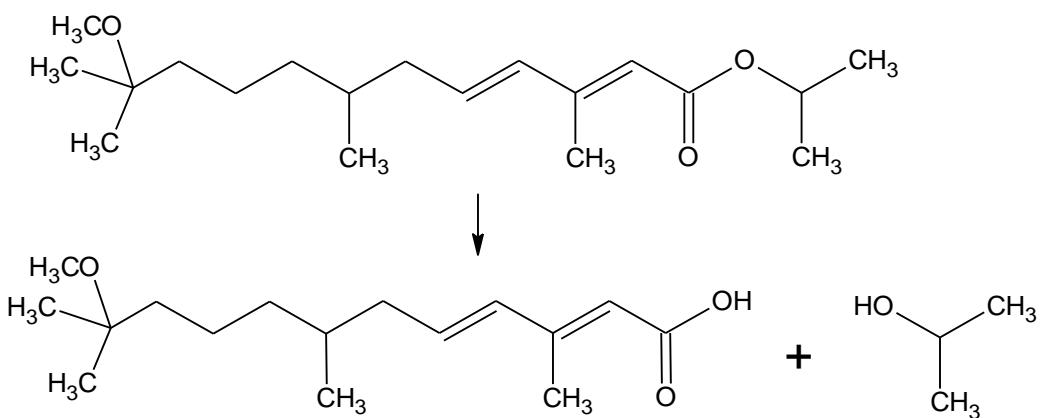


- الأسيتيل كولي: سوف يتم تفكيكه مائياً بواسطة أنزيم اسيتيل الكولي إستر هيدرولاز.



:Methoprene

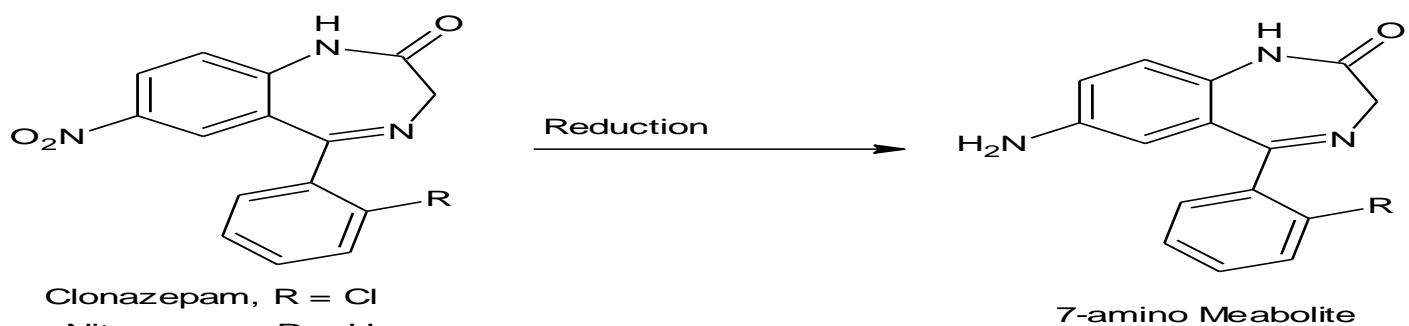
- هو عبارة عن مبيد حشري يستخدم للتحكم بالبعوض والذباب.
- انحلاليته ضعيفة لأنها محب للدم، ولأيمكن للجسم التخلص منه بسرعة بهذا الشكل.
- هو استر لحمض كربوكسيلي يتحمله بواسطة كربوكسيل استر هيدرولاز لمركبين -إيزوبروبانول: وهو كحول قطبي ، لذلك فهو لا يسبب مشكلة في عملية الإطراح
- الفاتيك أسيد: سلسلة أليفاتيك خطية بسيطة وتحوي مجموعة انتهاائية وظيفة كربوكسيلة (polar) يسهل على الجسم التخلص منها.
- بذلك نجد أن هذا المبيد لا يتراكم ولا يسبب سمية والجسم قادر على التخلص منه في الحالة الطبيعية.



Reductions .B .الإختزال

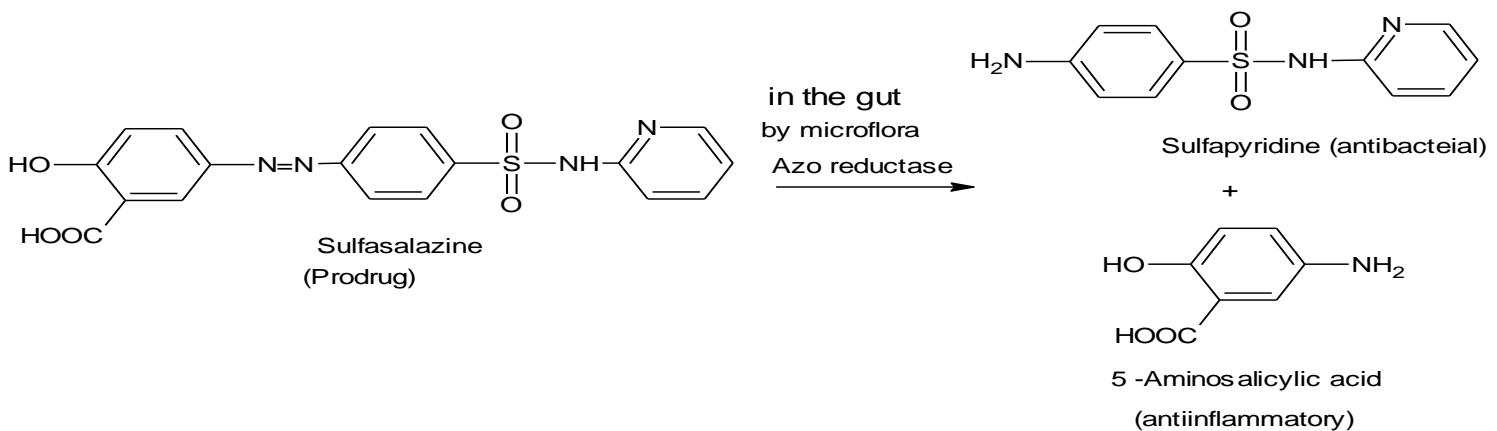
- تحدث الإختزال الاستقلابي في الشبكة الأندو بلازمية الكبدية بواسطة hemoprotein .flavoproteins (cytochrome P450)
- ارجاع مجموعة الأزو والنيترو هي الأكثر حدوثا .أمثلة عن ارجاع المجموعات التالية :
 - (نيتروزيبام) Nitro reduction -
 - (سلفاساليزين) Azoreduction -
 - (ديسلفرام) Disulfides reduction -
 - (امبرامين) *N*-oxides reduction -
 - (سيليندراك) sulfoxides reduction -

Nitro reduction

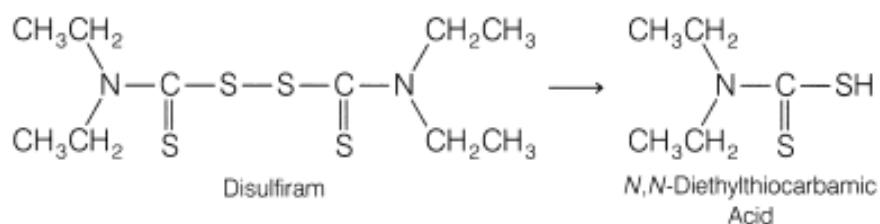


Clonazepam, R = Cl
Nitrozepam, R = H

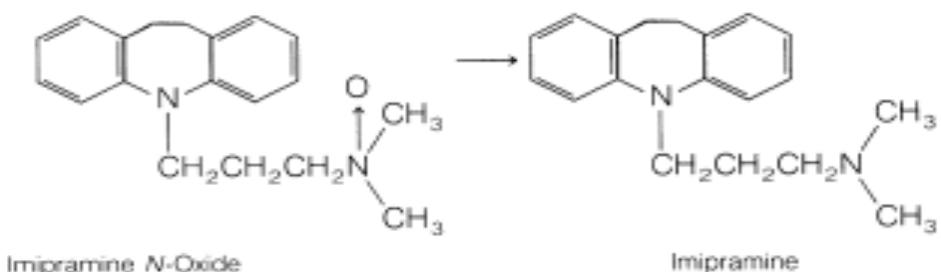
Azo reduction



Disulfide (**R-S-S-R**) reduction



Reduction of **N-oxides** احتزال نتروجين اوكسيد



Reduction of sulfoxide (**R-SO-R**) احتزال السلفوكسيد

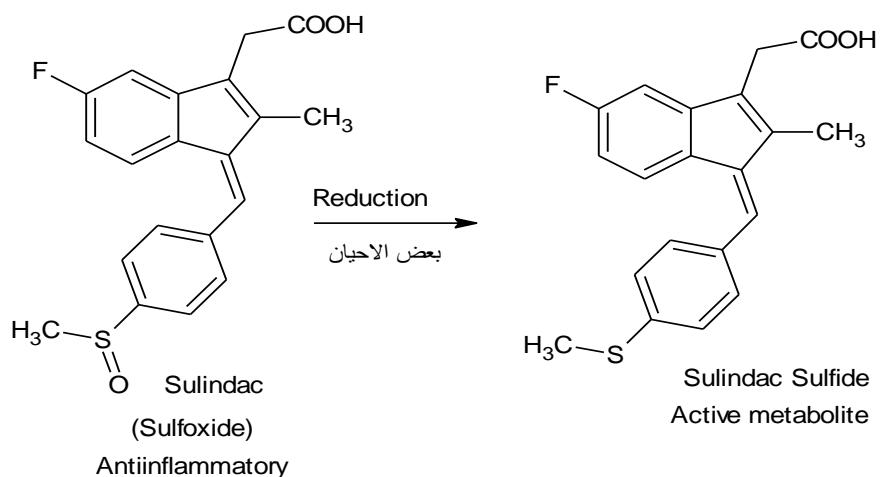


Table 7.1 Functional Groups That Undergo Metabolic Reduction

Functional Group	Process	Product
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{H}$	Aldehyde reduction	$\text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{OH}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{C}}{\mid}}}}-\text{OH}$
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}'$	Ketone reduction	$\text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{OH}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{C}}{\mid}}}}-\text{R}'$
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S}-\text{R}'$	Sulfoxide reduction	$\text{R}-\text{S}-\text{R}'$
$\text{R}-\text{SS}-\text{R}'$	Disulfide reduction	$\text{R}-\text{SS}-\text{H}$
$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \end{array}$	Alkene reduction	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ -\text{C}-\text{C}-\text{OH} \\ \quad \end{array}$
$\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{R}'$	Azo reduction	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{R}-\text{N}-\text{N}-\text{R}' \longrightarrow \\ \text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{N}}{\mid}}}}+\text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{N}}{\mid}}}}-\text{R}' \end{array}$
$\text{R}-\text{NO}_2$	Nitro reduction	$\text{R}-\text{NO}, \text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\underset{\text{N}}{\mid}}}}-\text{N}-\text{R}'$
As(V)	Arsenic reduction	As(III)

Oxidation.C الأكسدة

هي النّقائـلات الاستقلـلية الأكـثر حدـوثاً فـي الجـسـم.

تـتم الأـكسـدة بـإحدـى الـطـرق التـالـية:

1. إضافة أوكسجين: بأسكاراله المختلفة (CO-CHO-COOH-OH او مجموعة إيبوكسيد).

نزع هیدروجين.

نزع الالوهية.

4. نزع الكترون و إرتفاع رقم الأكسدة (Fe^{+2}) يتحول إلى (Fe^{+3}).

أهم الأنتزيمات المسؤولة عن تفاعلات الأكسدة:

-أنزيمات الديهيدروجيناز (Dehydrogenase)

-الأنزيمات التي تحمل اللاحقة أوكسيداز Oxidas

الكزانتين أوكسيداز - Xanthine oxidase المونو أمين أوكسيداز.

oxidase

-المونو أوكسيجيناز Monooxygenase مثل أنزيمات السيتوكروم

Cytochrome P450 monooxygenase

١- أنزيمات الديهيدروجيناز (Dehydrogenase)

ويهمنا منها من ناحية السمية الـ ADH والـ ALDH

ADH: Alcohol dehydrogenase

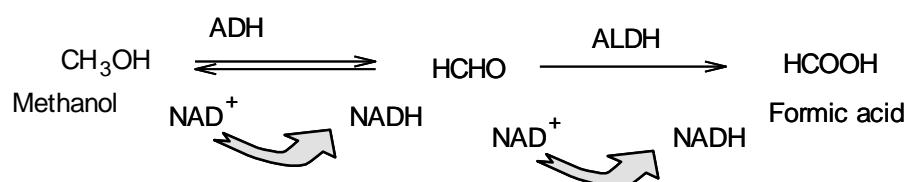
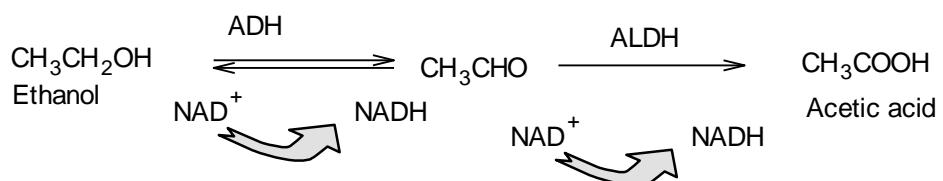
- يؤكسد الكحول الإيتيلي إلى الأست ألدهيد(الإيتانال)، و الكحول الميتيلى إلى الفورم ألدهيد (المتانال).

ALDH: Aldehyde dehydrogenase

- يؤكسد الأست ألدھيد إلى حمض الخل، في حين أن الميتابول ينتقل عبر الـ ADH أولاً ليعطى

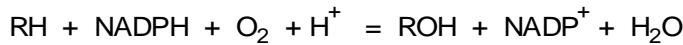
الفورم الدهيد الذي يستقلب مرة أخرى عبر ALDH ليعطي حمض الفورميك.

ويتم ذلك أيضاً بوجود الـ NADPH.



2. المونوأوكسيجيناز أو السيتوكروم أنزيمات Cytochrome p-450 monooxygenase أشهرها Monooxygenase enzymes

سميت بأنزيمات المونو أوكسيجيناز لأن هذه الأنزيمات و بمساعدة NADPH تقوم بنقل ذرة أوكسجين وحيدة O من O₂ إلى R-H ليكون R-OH و ذرة الأوكسجين الأخرى تعطي ماء H₂O



في حال ذرة الأوكسجين الثانية لم تتشكل جزيئة ماء، ستتشكل جذور حرة لها تأثيرات ضارة تفاعلات الأكسدة باستبدال ذرة هيدروجين بذرة الأوكسجين.

تشمل عدة أنواع من التفاعلات منها:

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

اسم التفاعل	الركازة	المستقلب
Aromatic hydroxylation		

أو على سلسلة ألفاتية:

اسم التفاعل	الركازة	المستقلب
Aliphatic hydroxylation	R—CH ₃	R—CH ₂ OH

2. ادخال وظيفة هيدروكسيلية على مجموعة أمينية موجودة على حلقة عطرية أو على سلسلة ألفاتية: مثل تحول الأنيلين إلى فينيل هيدروكسيل أمين.

اسم التفاعل	الركازة	المستقلب
N-hydroxylation		

3. نزع الألكيل ويكون بالغالب كعملية نزع مبتل: أثناء نزع الألكيل فإننا ننخفض من حب المركب للدسم ونزيد من انحلاليته وبالتالي نساعد على إطراحه.

* من ذرة أكسجين:

اسم التفاعل	الركازة	المستقلب
O-dealkylation	R—O—CH ₃	ROH + CH ₂ O

- أو من ذرة آزوت:

اسم التفاعل	الركازة	المستقلب
N-dealkylation	$R-NHCH_3$	$R-NH_2 + CH_2O$
S-dealkylation	$R-S-CH_3$	$R-SH + CH_2O$

4. نزع الهالوجين:

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

وبعدها إما أن تتحد مع مركب ما في الجسم ويخلصها من سمّيتها أو تؤثّر الجنور الحرة على الجسم مسبّبةً للسرطانات.

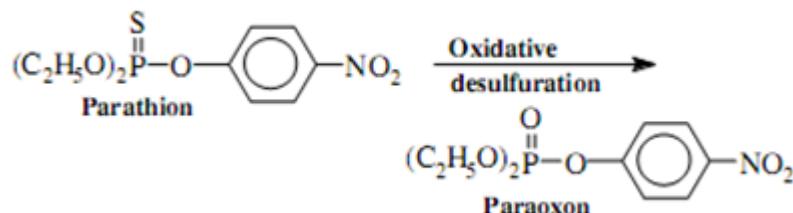
اسم التفاعل	الركازة	المستقلب
dechlorination	CCl_4	$[CCl_3^*] \rightarrow CHCl_3$

5. نزع الهيدروجين، على الكلوروفورم يتحول من CCl_3 إلى $CHCl_3^*$.

6. نزع الكبريت التأكسدي : نزع الكبريت وإضافة الأوكسجين مكانه، وغالباً ما نرى هذه التفاعلات في مركبات الفوسفور العضوي (مشتقات حمض الفوسفور).

مثل مركب Marathion و Parathion ، عندما تدخل هذه المركبات الجسم يحصل بها نزع كبريت تأكسدي فتفقد الكبريت ويحل محله الأوكسجين.

فيتحول مركب الباراثيون إلى paraoxon و مركب الماراثيون إلى maraoxon وهذا المركبان الجديدان منتجات تفاعل تنشيط أكثر فعالية وأكثر سمّية من المركبين السابقين (Activation reaction).

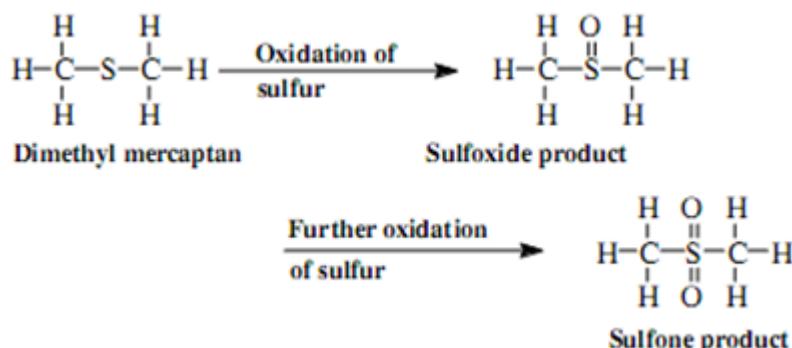


اسم التفاعل	الركازة	المستقلب
Oxidative desulfurization	$ \begin{array}{c} R_1 - O \\ \diagdown \quad \diagup \\ S = P \\ \diagup \quad \diagdown \\ R_2 - O \quad O - R_3 \end{array} $	$ \begin{array}{c} R_1 - O \\ \diagdown \quad \diagup \\ O = P \\ \diagup \quad \diagdown \\ R_2 - O \quad O - R_3 \end{array} $

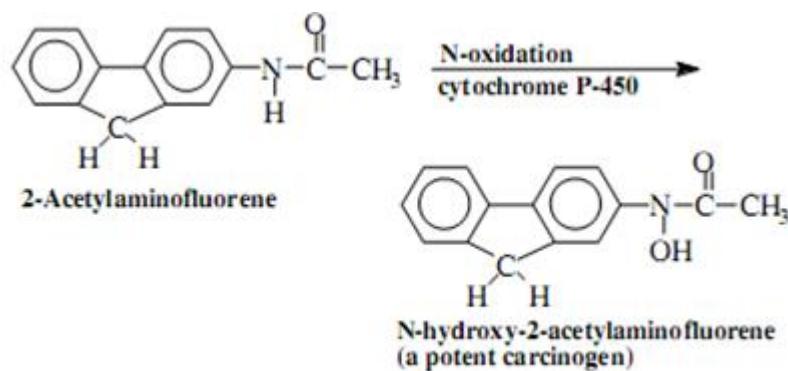
7. إدخال وظيفة الأيووكسيد:

اسم التفاعل	الركازة	المستقلب
epoxidation	$R - C = C - R'$ H H	$R - C - C - R'$ H O H

S-Oxidation -8



N-Oxidation -9



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		
epoxidation		
N-hydroxylation		
O-dealkylation		
N-dealkylation		
S-dealkylation		
deamination		
S-oxidation		
dechlorination oxidative desulfurization		
II amine oxidation		
III dehydrogenation		

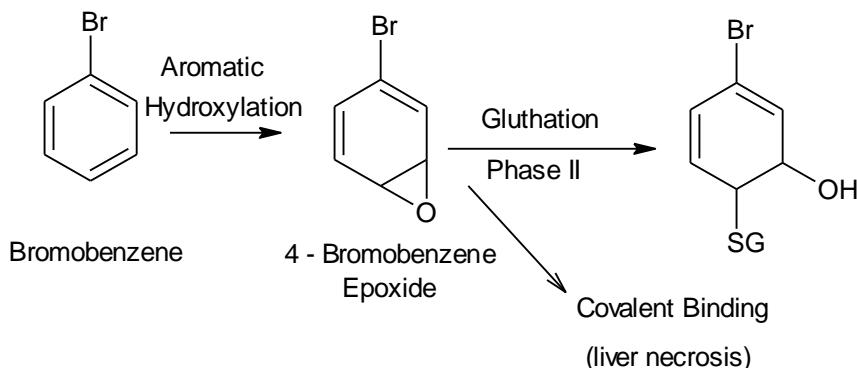
تفاعلات التنشيط الحيوي Bioactivation في المرحلة الاولى

- ❖ إضافة الإيوكسيد دائماً تفاعل تعديل.
- ❖ تفاعل نزع الكبريت التأكسدي تفاعل تعديل.
- ❖ تفاعلات نزع الهالوجين/الميدروجين بأغلبها تفاعلات تعديل.
- ❖ أغلب تفاعلات الهدركسلة تكون تفاعلات تعديل.
- ❖ تفاعلات إزالة الميثيل تكون تفاعلات تعديل.

Compound	Formula	Proposed RI	Type of toxicity
bromobenzene			liver necrosis
vinyl chloride			liver cancer
aniline			methemoglobinemia
dimethylnitrosamine			carcinogenesis
carbon tetrachloride			liver necrosis
chloroform			renal necrosis

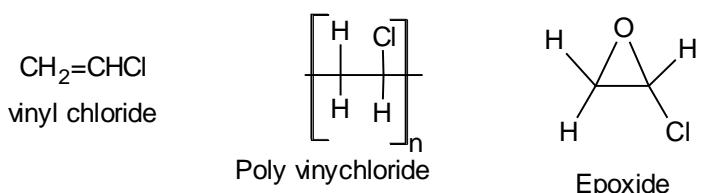
أمثلة على تفاعلات التفعيل:

❖ الاكستدة الاستقلابية للبنزين بروميد تكون إيبوكسيد، وهو مستقلب فعال يسبب تخرّاً كبدي.



❖ الاكستدة الاستقلابية للفينيل كلورايد تكون إيبوكسيد، وهو مستقلب فعال يسبب سرطان كبدي.

- يرمز للفينيل كلورايد بالحرفين **VC** و يتم تحويله إلى بوليمير بعملية البلمرة ويسمى البوليمير الناتج PVC: Poly Vinyl Chloride وهو أساس جميع المواد البلاستيكية التي نستخدمها.
- PVC لا يشكل خطورة عند استخدامه في الأواني والألعاب وغيرها ولكن الخطورة تكمن عند حرقه للتخلص منه حيث يظهر الإيبوكسيد المسؤول عن السرطانات الكبدية وبشكل خاص سرطان الساركوما (سرطان الأنسجة الرخوة والعضام).

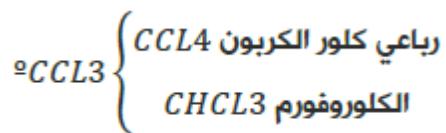


❖ هدركسلة الأنيلين : هنا المستقلب الناتج يؤدي إلى تحويل الهيمو غلوبين إلى ميتهيمو غلوبين (يتآكسد

الحديد الثنائي إلى ثلاثي) حيث إن كل مركب يحمل مجموعة نتريت أو هيدروكسيل أمين يحول الهيمو غلوبين إلى ميتهيمو غلوبين الغير قادر على نقل الأوكسجين.

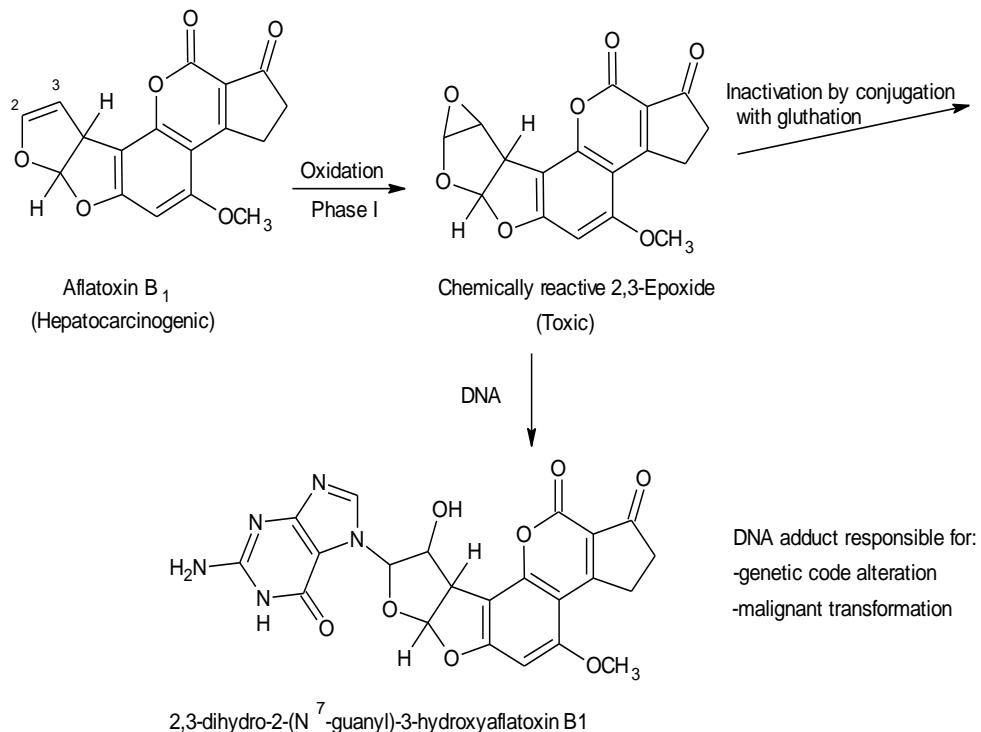
❖ الكريون تيتراكlorايد والكلوروفورم يخضعان لنزع هالوجين ونزع هيدروجين (على الترتيب)

ويعطيان مركباً يعد من الجنور الحرة، يسبب تخرّاً كبدياً وتخرّاً كلويّاً.



❖ Aflatoxin B1

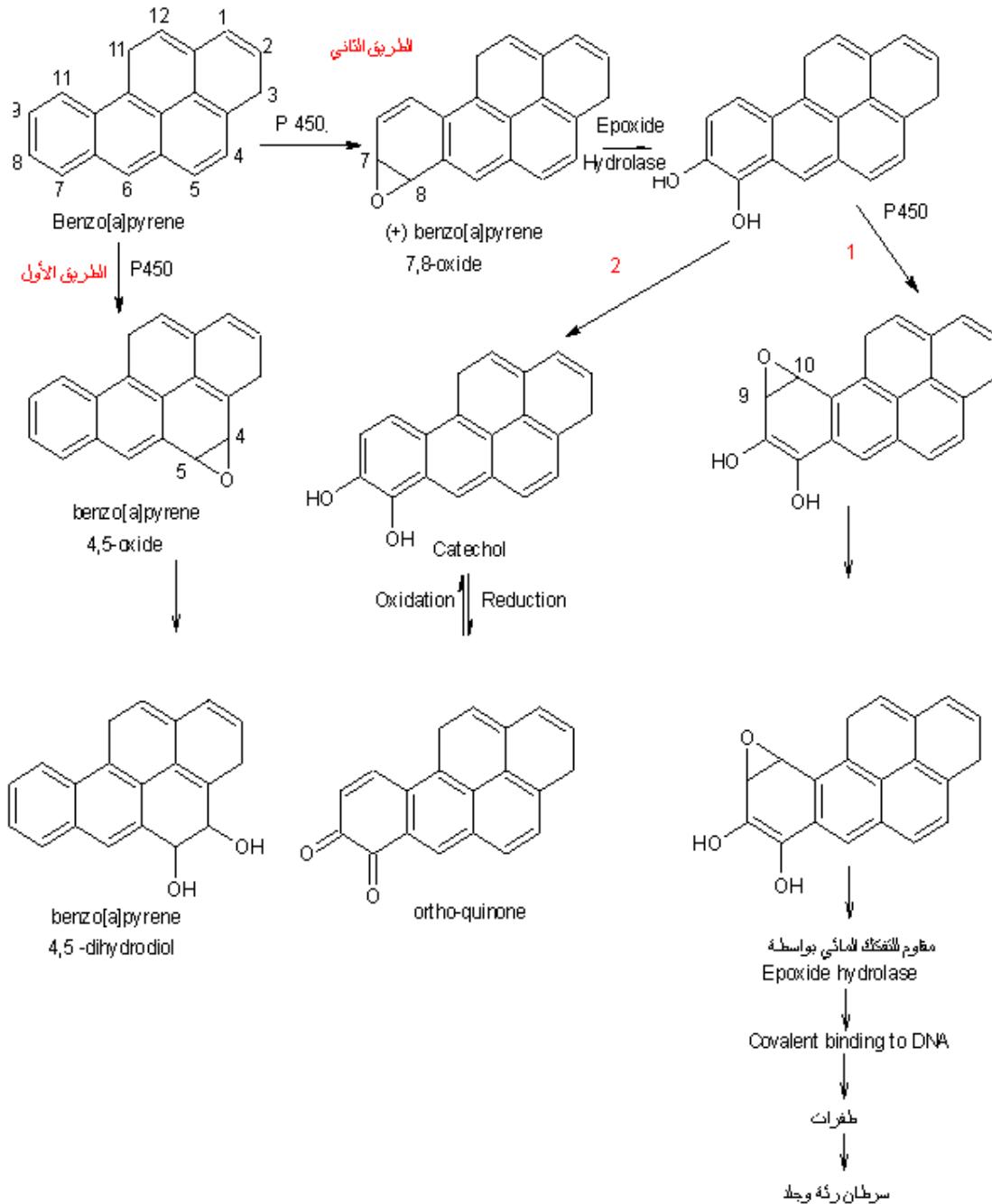
- هو أحد مركبات طبقة العفن (ذيفانات فطرية) التي تظهر على المكسرات (فستق، جوز، لوز) بسبب سوء التخزين.
- الأفلاتوكسين مركب محب للدهن lipophilic عندما يدخل الجسم يقوم أنزيم السيتوكروم باستقلابه عبر إضافة مجموعة إيبوكسيد له.
- يمكن للمركب الناتج (الإيبوكسيد) أن يتفاعل مع الغلوتاتيون الموجد في الجسم بشكل طبيعي وينظرح للخارج عن طريق الصفراء لأنه محب للدهن وفي هذه الحالة لا يعتبر الإيبوكسيد خطيرا.
- من الممكن أيضاً ألا يتتفاعل ويرتبط عوضاً عن ذلك مع الدنا مسبباً بالنهاية أوراماً كبدية و إصابات كلوية.



- والأمر الحاسم في ارتباطه أو عدمه مع الغلوتاتيون هو كمية الغلوتاتيون في الجسم.
- يملك الإنسان كمية محددة من الغلوتاتيون وفي حال كانت كمية الإيبوكسيد كبيرة واستهلكت كل كمية الغلوتاتيون المحددة ستحدث سمية.
- في حال دخل مركب آخر يقوم أيضاً باستهلاك الغلوتاتيون (كالباراسيتامول) فإن المركب الأنشط والأكثر فعالية من هذين المركبين سيرتبط مع الغلوتاتيون وينظرح، أما المركب الآخر سيسبب سمية بالتأكيد.

مركب البنزو (a) بيرين

ينتمي إلى الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (PAHs)، ولا يحتوي على أية مجموعة وظيفية قطبية، فيعتبر **Lipophilic** ويميل للتراكم في الجسم. يوجد في دخان التبغ، ونواتج الاحتراق غير الكامل وهو من **أهم ملوثات الجو المحيط**. المخطط التالي يشرح طرق استقلابه في الجسم بطرقتين:



الطريق الأول:

يستقلب المركب عبر إنزيم السيتوكروم فتضاف إلى الموقع 4 ، 5 مجموعة إيبوكسيد، يتدخل بعدها الإيبوكسيد هيدرولاز ويتحول المركب الناتج إلى Benzo[a]pyrene 4,5-dihydrodiol

أي أن مجموعة الإيبوكسيد قد تحولت إلى مجموعتي هيدروكسيل أقل سمية بكثير وأسهل على الجسم للخلاص.

الطريق الثاني:

أيضاً يقوم السيتوكروم باستقلابه وإضافة الإيبوكسيد ولكن يتم ذلك على الموقع 7، 8 ويستقلب الناتج بالإيبوكسيد هيدرولاز لتعطي مركب Benzo[a]pyrene 7,8-dihydrodiol وهذا يظهر طريقان:
1: يخضع المركب الناتج عن عملية الحلمة إلى أكسدة مرة أخرى بأنزيم السيتوكروم ويتم إضافة مجموعة إيبوكسيد جديدة على الموقع 10، 9 وتكون هذه المجموعة مقاومة لعملية الحلمة بـأنزيم الإيبوكسيد هيدرولاز بخلاف الطرق السابقة، وبالتالي فالمركب الناتج يبقى كما هو كإيبوكسيد في الجسم وبهاجم الدنا ويحدث طفرات تؤدي إلى أورام رئوية وجلدية.

2: يتضمن تشكيل كاتيكولات (chatechols) وأورتو-كينونات (o-quinone) وهي ليست آمنة بالمطلق ولكنها أقل خطورة من الإيبوكسیدات.

IV. تفاعلات المرحلة الثانية الـ 2 phase

المواد القطبية هي التي تدخل إلى الـ 2 phase ، وهي عدة أنواع:

- إما مواد قطبية تتنج في الجسم بحد ذاتها (مركبات داخلية المنشأ).
- أو مواد بالأساس قطبية (خارجية المنشأ).
- أو المواد القطبية الناتجة عن I phase

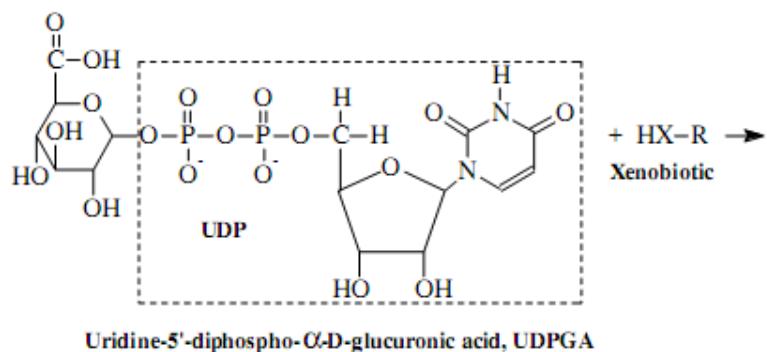
✓ تحدث تفاعلات الطور الثاني بشكل عام في السيتوزول والشبكة الإندوبلازمية Endoplasmic reticulum و أغلبها في الكبد.

✓ يخضع نوعان من المركبات لهذه التفاعلات:

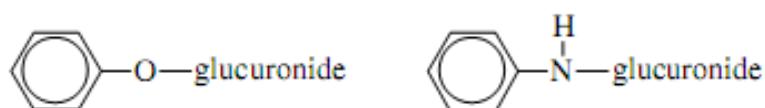
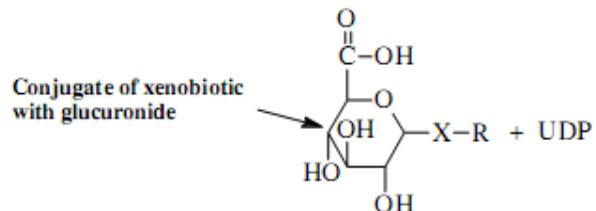
- المركبات داخلية المنشأ.(مثل ستيرويد، ثايروكسين، كلتيكولامين، سيروتانين)
- والمركبات الخارجية من الطور الأول.

✓ في الأوساط الحمضية (كالبول) يشكل الغلوكورونيد مجموعة راحلة جيدة good leaving group مما يسمح للمادة بإظهار أثر مسرطن على المثانة.

1 -Conjugation by Glucuronide

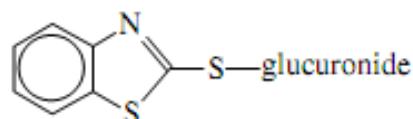


Uridine-5'-diphospho-D-glucuronic acid, UDPGA



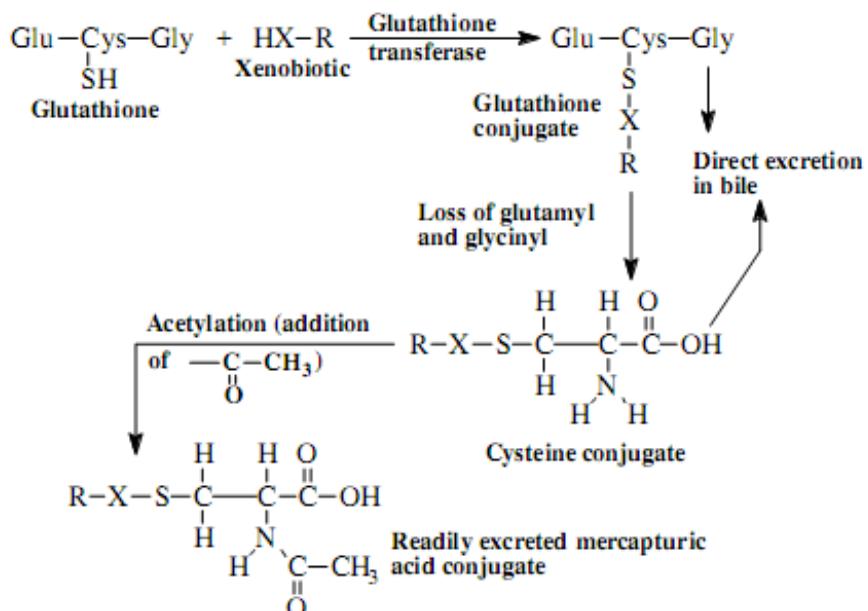
Phenylglucuronide, an O-glucuronide

Aniline glucuronide, an N-glucuronide

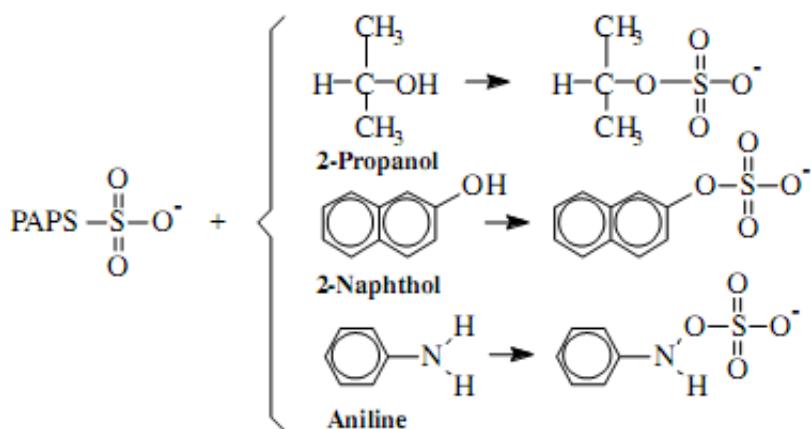


2-Mercaptothiazole-S-glucuronide, an S-glucuronide

2-Conjugation by Glutathione



3-Conjugation by Sulfate



التفاعل فعال في طرح المركبات الغريبة عن طريق البول لأن اتحادات الكبريتات نواتجها متشردة قابلة للذوبان في الماء بدرجة عالية.

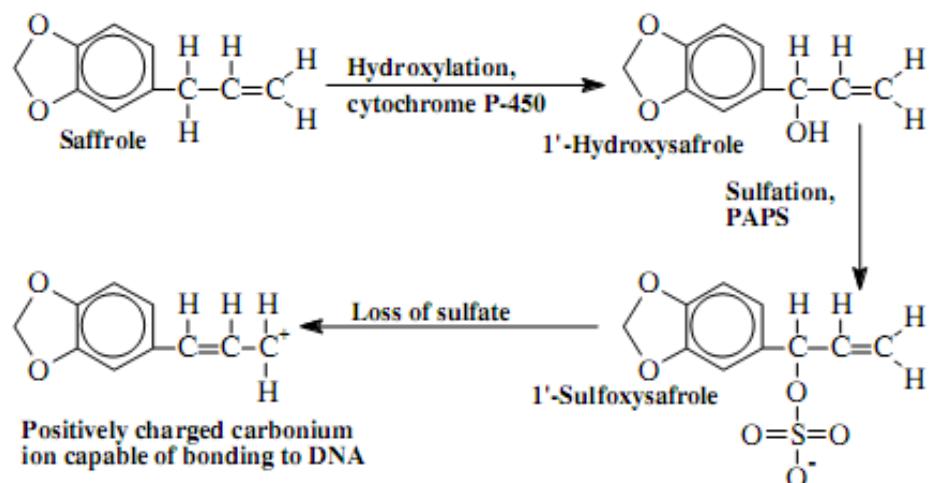
سلفو ترانسفيراز تمكن من اقتран الكبريتات مع العامل المساعد phosphoadenosine-5'-phosphosulfate (PAPS-'3)

مثلاً تفاعل الكبريتات مع الكحوليات والفينولات وأريل أمين

تقلل الكبريت من سمية المواد الغريبة عن العضوية، هناك حالات يكون فيها تفاعل اتحاد الكبريتات ساماً جداً.

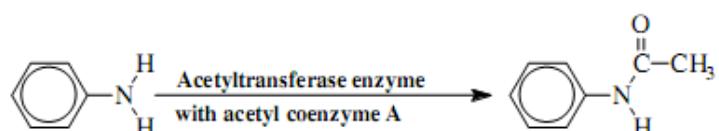
مثال على اقتران كبريتات مع 1-hydroxysafrole ، وهو منتج المرحلة الأولى

ثم يتحول السفروال إلى الشكل المتأين الطيني بعد انفصال مجموعة الكبريتات والتي ترتبط بالحمض النووي وتؤدي إلى إنشاء السرطان.

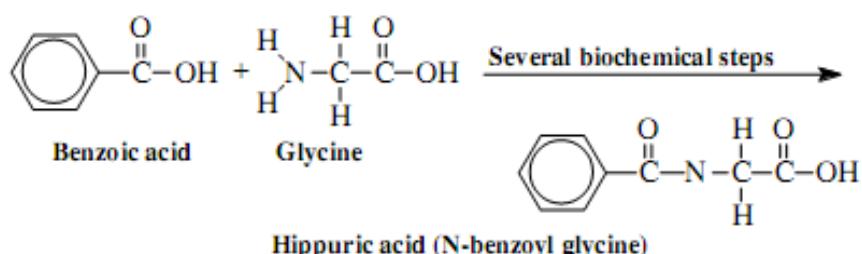


4 -Acetylation

Acetylation reactions catalyzed by acetyltransferase enzymes (acetyl coenzyme A):



5 -Conjugation by Amino Acids



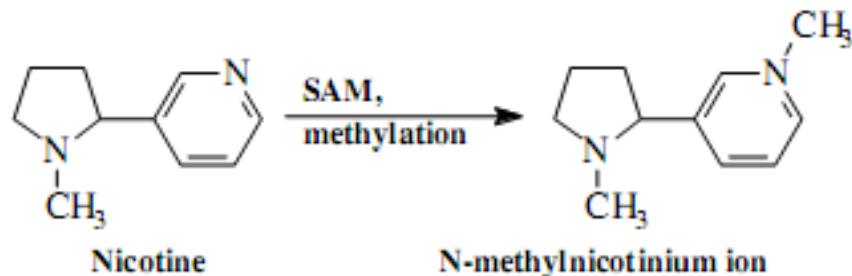
6- Methylation

تحدث المرحلة الثانية من الميثيله بواسطة العامل المساعد

S-adenosylmethionine (SAM) تلعب المجموعة الميثيل + CH₃ الموجودة في SAM موجبة الشحنة تتجذب إلى ذرات O و N و S المحبة للنواة الغنية بالإلكترون على مركب xenobiotic

تشمل أنواع المركبات التي يتم مثيلتها عادةً الأمينات ومركبات النيتروجين الحلقة غير المتجانسة والفينولات والمركبات التي تحتوي على مجموعة ثيول .

مثال : تفاعل مثيلة النيكوتين



V. الفروق في الاستقلاب بين أفراد النوع الواحد

Inter-individual Differences

يختلف الاستقلاب والأنزيمات الاستقلالية بين شخص وآخر ويعود هذا الاختلاف إلى أحد أربعة تصانيف:

١ الفروق الجينية (Poor Metabolizer) (EM vs PM) Genetic differences (Extensive,

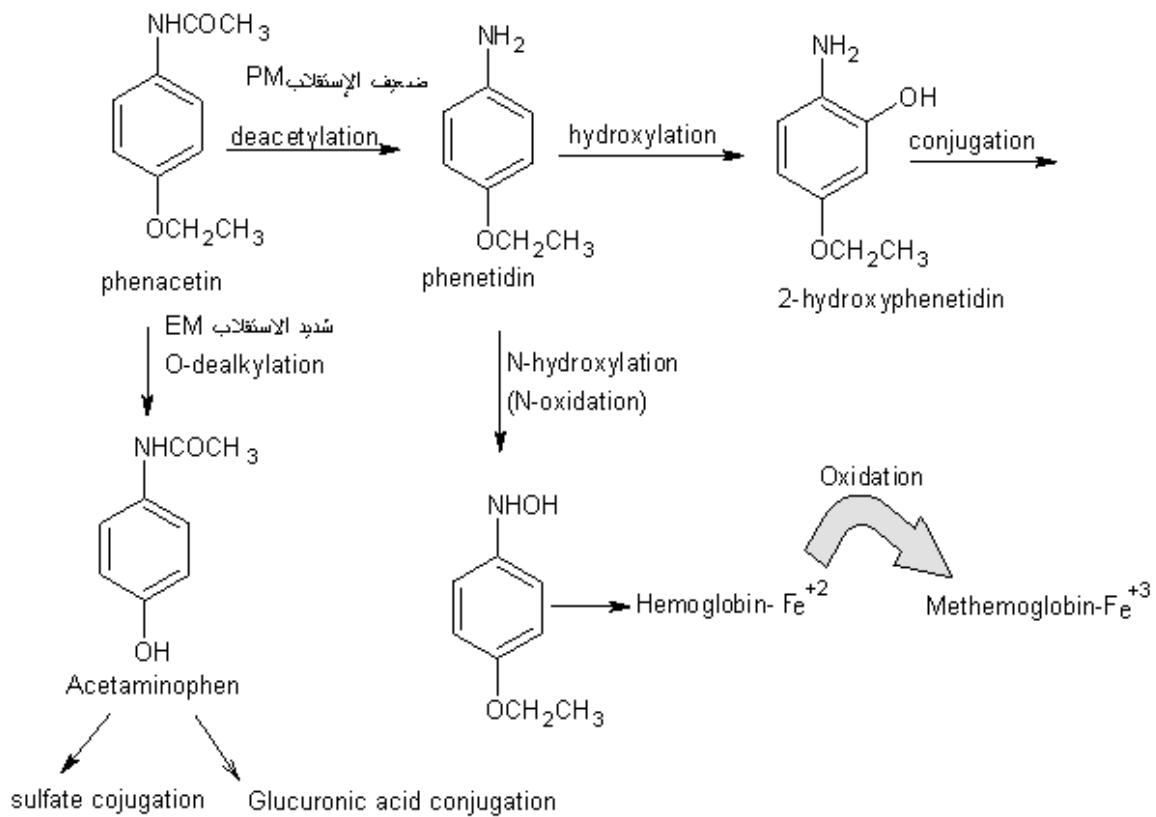
الفروق بين الجنسين. Sex differences

الفروق العمرية Age differences

٤ عوامل بيئية أخرى وبشكل خاص تلك التي تسبب الشدة Other ‘environmental’ Stressors

١. الفروق الجينية Genetic difference

يمكن لطريق الاستقلاب أن يختلف كلياً بين الأشخاص ضعيفي الاستقلاب والأشخاص ذوي الاستقلاب الشديد، مثل مركب الفيناستين:



- ✓ **الطريق الأول:** يشمل عملية نزع الأكيل (deacetylation) وتحول المركب للأسيتامينوفين (باراسيتامول) يكمل هذا المركب بتفاعلات (الاقتران بالغلوكونيل والسلفنة والنسبة القليلة تتعرض للأكسدة).
- ✓ **الطريق الثاني:** يشتمل على عملية نزع أستيل (deacetylation) تحول المركب لمستقلبة "فينتين" "هذا المستقلب يمكن أن يخضع لعملية N-oxidation ليعطي 1-هيدروكسي فينتدين قادر على أكسدة الهيموغلوبين hemoglobin إلى ميتمهوغلوبين methemoglobin في حال بقائه على حاله، كما يمكن أن يحصل عليه عمليات اقتaran تمكن الجسم من طرحه للخارج
- ✓ كما يمكن ان يحصل لفينتين هيدركسلا في حلقة البنزين لتحصل له عملية اقتران تالية.
- ✓ لدى الأشخاص الذين يملكون استقلاباً طبيعياً (EM) يفضل الفيناستين الدخول في تفاعل نزع الأكيل والتحول إلى أسيتامينوفين.
- ✓ أما الأشخاص الذين يملكون استقلاباً ضعيفاً (PM) فيفضل الفيناستين لديهم الدخول في تفاعل نزع الأستيل فتظهر عندهم السمية بشكل أكبر.

2. الفروق بين الجنسين Sex difference

في حالة الحمل والطمث

3. الفروق العمرية Age differences

عند المسنين: يبطئ الجريان blood flow بشكل عام مع التقدم في العمر ويتباطئ معه عمليات التصفية (clearance) ومع هذا التباطؤ الحاصل تنخفض "الفعالية الأنزيمية" أما الكمية المركب فتبقى كما هي، فدواء نصف عمره عند البالغ 6 ساعات سيأخذ 18 ساعة عند المسن، لذلك دوماً ما نخفف الجرعة للمسنين أو نباعد أكثر بين جرعاتهم.

4- عوامل بيئية أخرى وبشكل خاص تلك التي تسبب الشدة

"الشدة":

تسمى الشدة أحياناً بالشدة التأكسدية Oxidative stress لأنها تنشط السيتوكروم للقيام ببعض التحولات الاستقلابية وخاصة تلك التي تنتج جذوراً حرة، فتشكل الجذور الحرة في الجسم هو طريق للسرطانات.

العوامل التي ترفع من خطورة الشدة التأكسدية على المدى الطويل:

- السمنة
- التغذية الغنية بالدهون والسكريات والغذاء المعالج.
- التعرض للأشعة
- التدخين
- شرب الكحول
- بعض الأدوية
- التلوث
- التعرض للمبيدات والنفايات الكيميائية الصناعية
- الضغوط العصبية

VI. طرق الإطراح للمركبات الغربية بعد اقترانها

❖ قد تطرح المواد كما هي (hydrophilic) أو بعد استقلابها (less polar or lipophilic) ويفترض تفضيل المادة لطريق الإطراح بعد حصول تفاعلات الاقتران عليها.

- فالغلوكونيات تطرح حسب 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 المفترزة بالغلوتاتيون تطرح عن طريق الصفراء.
- أما المركبات المفترزة بالحموض الأمينية فتطرح عن طريق الكلية مثل الحموض الميركتوري.

- المشتقات المؤستلة لا تطرح بأي من الطرقين أي أتنا لا نراها بشكلها المؤستل في البول أو في الصفراء بل تخضع لتبدلات أخرى تحدد بعدها طريقها.

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

اطراح المواد السامة :

✓ الكليتان :

- تطرح عن طريقهما السموم التي تنحل في الماء و تشمل اغلب المواد السامة من شوارد و املاح معدنية ثقيلة و سموم عضوية و مواد اخرى كما هي او مستقلباتها او مقترباتها و تؤدي الى تغيرات تنوية و اذيات مختلفة في الكليتين ،
- إن تحليل البول له اهمية كبيرة في علم السموم و خاصة في حالات التسمم المزمن و في حالات مراقبة علاج التسممات المزمنة.

✓ جهاز التنفس:

- حيث اطراح السموم الطيارة و الغازية (غاز الفحم , كبريت الهيدروجين , حمض سيان الماء الكحول , الایتر , الكلوروفور . HCN)

✓ الانبوب الهضمي و الغدد الملحة به :

- يطرح عبر هذا الطريق ليس فقط السموم التي دخلت عن طريق الجهاز الهضمي و انما ايضا سموم دخلت الجسم بطرق اخرى لان السموم تنتقل بسرعة الى الدوران العام ثم الى الكبد ثم الصفراء التي تحملها الى الامعاء، الا ان الاطراح عن طريق الصفراء هو شكلي لان الجسم يمتص جزءا من السم خلال مروره في الانبوب الهضمي.

- يطرح من خلال الجهاز الهضمي المورفين وأغلب الشوارد المعدنية كالزرنيخ والرصاص والزنبق.

✓ للغدد اللعابية :

- اهمية كبيرة في الاطراح فلا يلاحظ مرارة اللعاب عند تناول الكينين و التهاب الفم في التسمم بالزئبق و الرصاص.

✓ **الجلد و الغدد العرقية:**

- فالزرنيخ يعاير في الشعر و الاظافر في التسمم المزمن به، يطرح الزرنيخ و الزئبق و الرصاص و البزموت و المورفين بواسطة العرق.

✓ **الثدي :**

- يشارك الثديان في اطراح بعض السموم مثل الزرنيخ و الزئبق و الكحول و النيكوتين و المورفين والكينين و الستريكنين و كثير من الادوية التي تنتقل عن طريق الغدد الثديية الى الرضيع و تسبب له اضرارا مختلفة

✓ **الغدد الدمعية:** تساهم في اطراح بعض السموم مثل الفينولات التي تطرح بكميات ضئيلة.