

جامعة الشام الخاصة
كلية الصيدلة

مقرر علم السموم

Toxicology

إعداد :

الأستاذ الدكتور عصام الناصر

العام الدراسي : ٢٠٢٣

المرجع العلمي :

Clinical Toxicology Principles and Mechanisms

Authors FRANK A. BARILE

Toxicokinetic

الحركية السمية

الحركية السمية

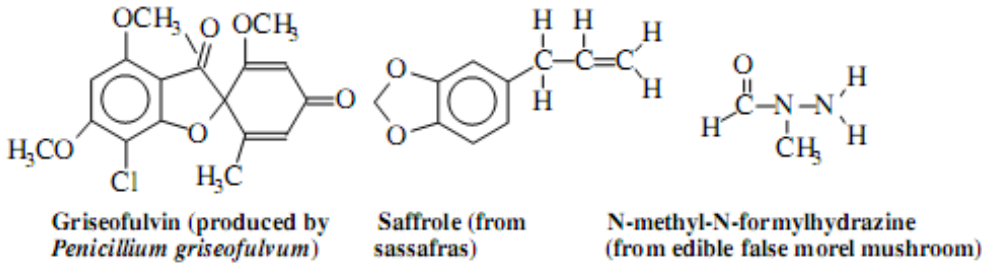
Toxicokinetic

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

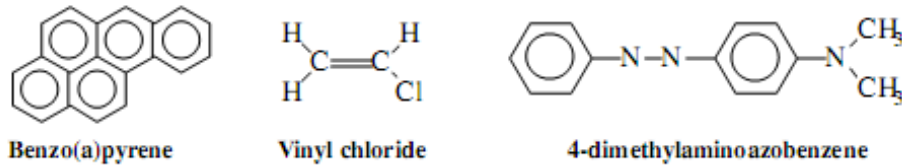
الجسم لديه دفاعات للحيلولة دون التأثير السمي من خلال:

- الحواجز الغشائية
 - أنزيمات الاستقلاب الحيوي ومضادات الأكسدة
 - آليات الإطراح
- علما أنه كثير من المركبات الكيميائية المصنعة وطبيعية المنشأ تحدث الاثر السمي دون استقلاب. كما في المركبات التالية:

Naturally occurring carcinogens that require bioactivation



Synthetic carcinogens that require bioactivation



Primary carcinogens that do not require bioactivation

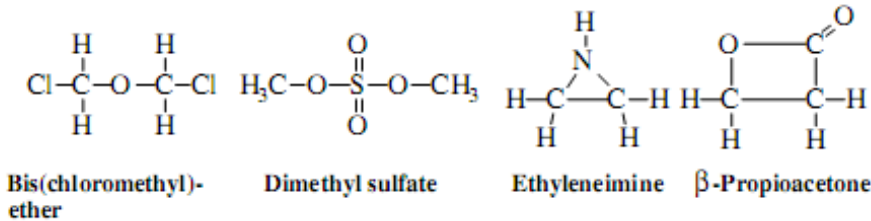


Figure 7.17 Examples of the major classes of naturally occurring and synthetic carcinogens, some of which require bioactivation and others of which act directly.

يشمل الحراك السمي النقاط التالية :

Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion

سنولي الاهمية الكبرى لإستقلاب الأدوية Drug Metabolism (كمركبات الغريبة)

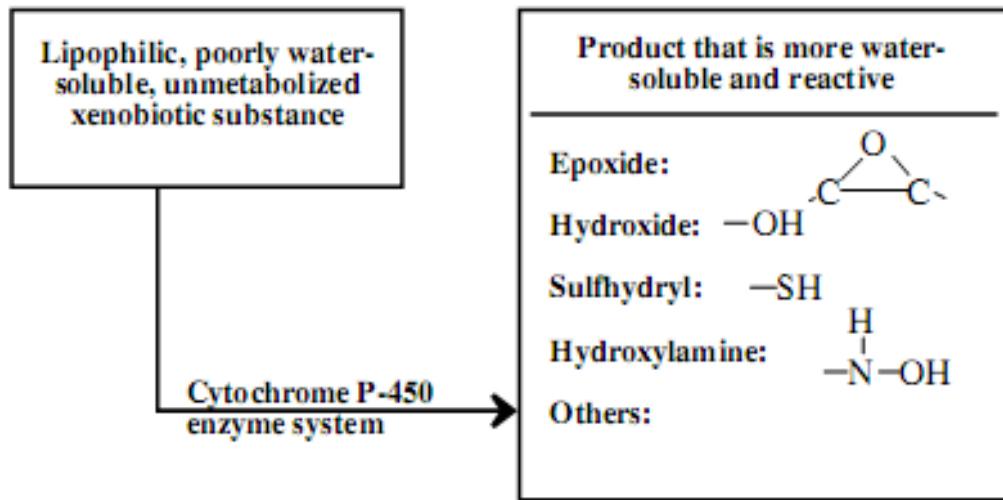
يلعب استقلاب الدواء دورًا رئيسيًا في التخلص من الادوية والمركبات الغريبة الأخرى (xenobiotics) عن الجسم

تقسم تفاعلات التحول إلى مرحلتين:

المرحلة ١ Phase ١

- تفاعلات كيميائية يتم فيها إدخال مجموعة أو أكثر وظيفية قطبية (على سبيل المثال ، OH COOH ، SH ، NH_2) في جزيء xenobiotic لإبطال مفعول المادة الكيميائية من خلال إنتاج مادة متأيئة قطبية ذات قابلية للذوبان في الماء لتسهيل عملية إخراجها خارج الجسم .

- من أهم التفاعلات: الأكسدة Oxidation، لإختزال Reduction ، الحلمة Hydrolysis

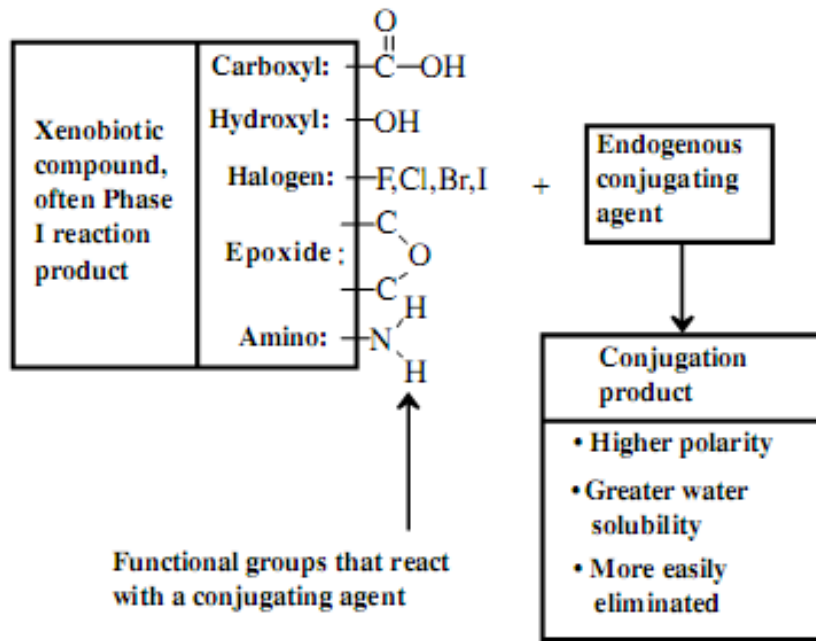


المرحلة 2 Phase 2

- لا تنتج تفاعلات المرحلة الأولى دائمًا مستقلبات ذائبة في الماء وغير نشطة دوائيا. لكن تفاعلات المرحلة الثانية أو تفاعلات الاقتران المختلفة يمكن أن تحول هذه المستقلبات إلى المزيد من المنتجات القطبية والقابلة للذوبان في الماء وغير نشطة.
- ويتم ذلك عن طريق ربط مركبات صغيرة وقطبية ومؤينة منشأها من الجسم مثل (حمض الغلوكورونيك ، والكبريتات ، والجليسين ، والأحماض الأمينية) بالمجموعات الوظيفية الناتجة من المرحلة الأولى لتشكل في النهاية منتجات مرتبطة (conjugated products) قابلة للذوبان في الماء، وتفرز هذه المستقلبات المرتبطة بسهولة في البول وهي عموماً خالية من النشاط الدوائي والسمية.

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

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

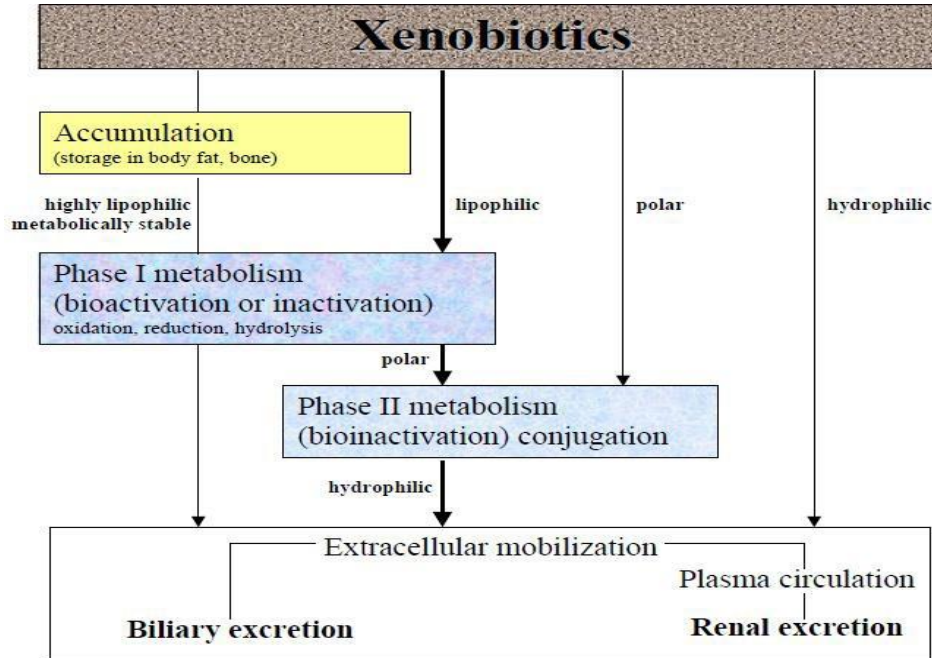


المادة الغريبة Xenobiotic

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

- Hydrophilic (المادة المحبة للماء)
- polar (المواد القطبية)
- Lipophilic (المادة المحبة للدهن)
- Extremely Lipophilic (المواد شديدة الحب للدهن)

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



I. تأثير انحلالية 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)

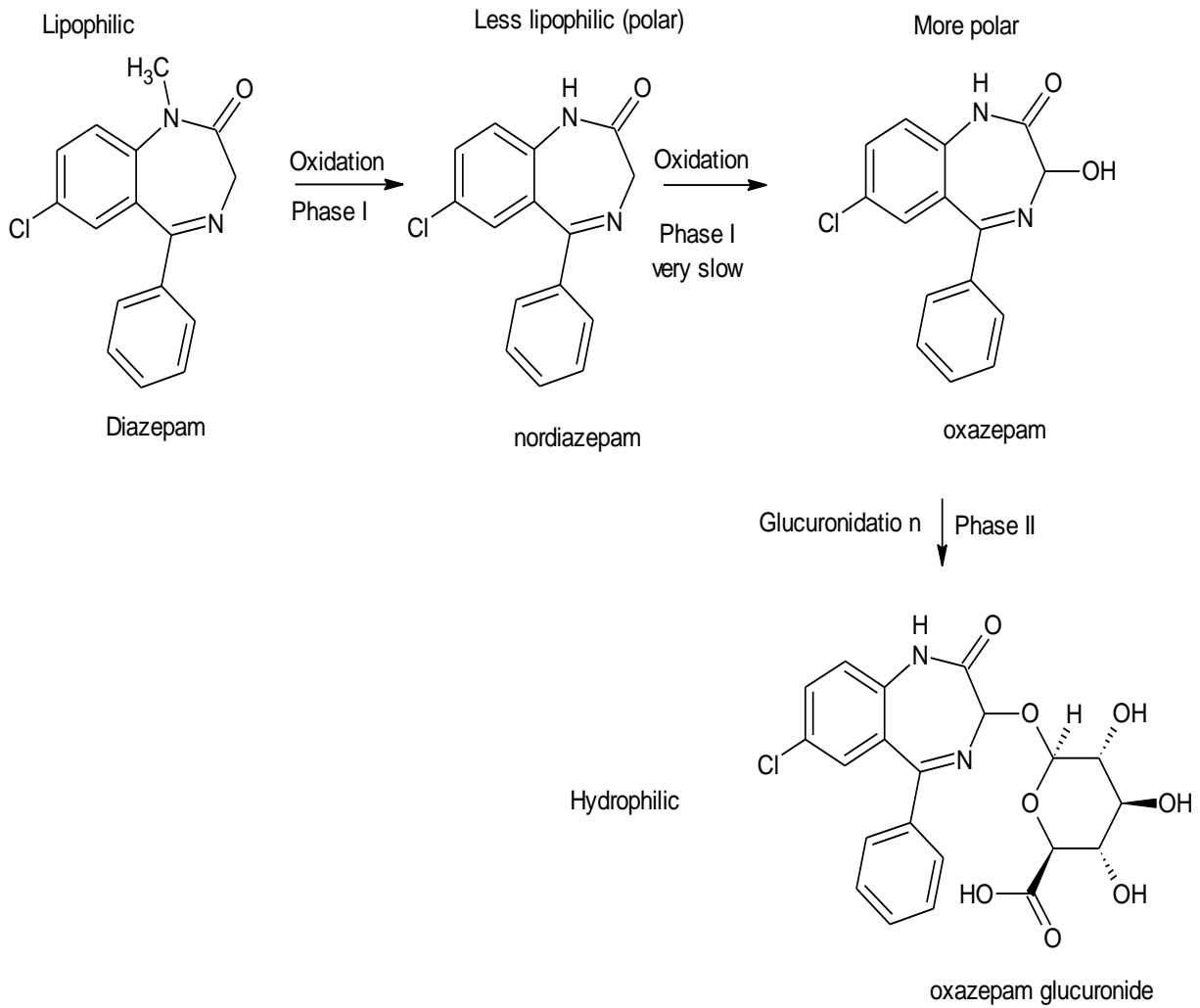
٢. المواد القطبية: Polar

- تشترك جميع هذه المواد باحتوائها 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، عندها تدخل مباشرة إلى Phase2 حيث يحدث لها اقتران بمركب يسهل إطراحها خارج الجسم فتصبح مادة محبة للماء (Hydrophilic) وتطرح خارج الجسم عبر البول.

٣. المواد المحبة للدهن Lipophilic:

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

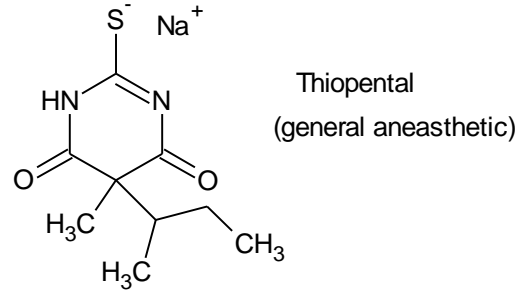
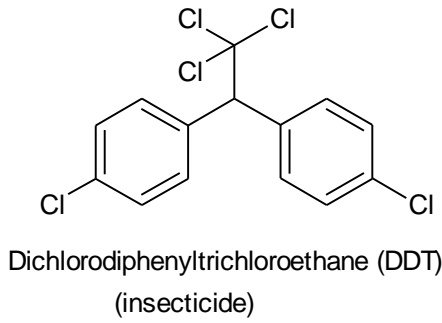
مثال:



4. المواد شديدة الحب للدهن: Highly Lipophilic

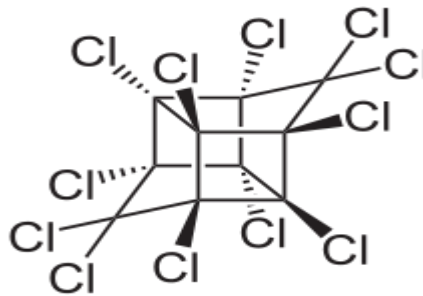
- هذه المواد تقاوم في البداية كل عمليات الاستقلاب في ال phase 1 بسبب حبها الشديد للدهن، وتميل إلى التراكم في النسيج الشحمية (Adipose tissues).

مثال:



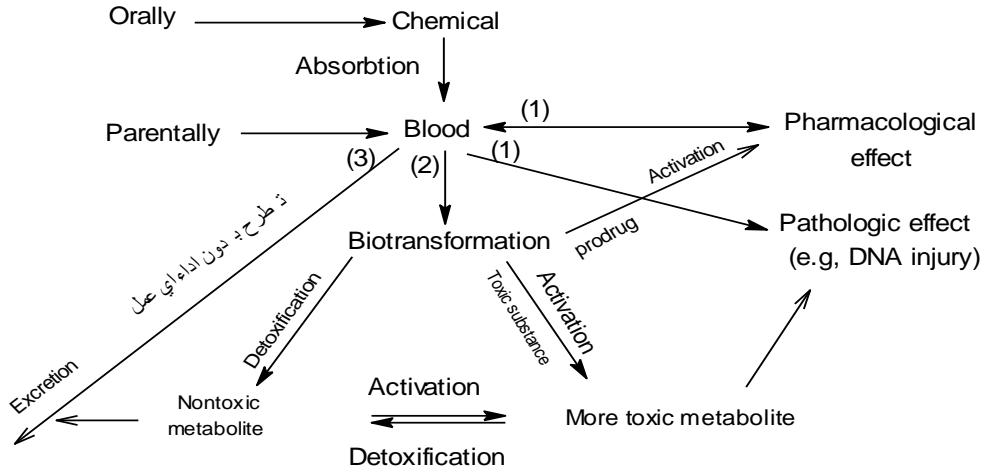
• يمكن مع الزمن أن يطرأ على بعض هذه المركبات تفاعل ما يجعلها تدخل phase 1 وتستقلب فيقل حبها للدسم ولكنها لا تصل لمرحلة القطبية فلا تدخل في الطور الثاني، بالنتيجة تعطي مركب جديد له صفات أقل حبا للدهون و يحاول الجسم إطراره عن طريق الصفراء.

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 للدسم 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. ماهو مصير الدواء عندما يصل الدم؟

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

1. مرور المادة دون استقلاب: إذا لم تدخل المادة أي من عمليات الاستقلاب فإنها ستتبع أحد الاحتمالات التالية:

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

2. خضوع المادة للاستقلاب:

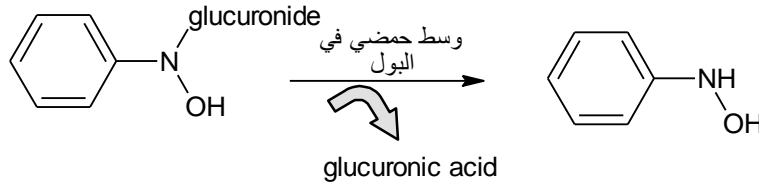
- ✓ ممكن أن يطرأ عليها Activation ، هنا لدينا حالتين حسب المادة:
 - إذا كانت المادة سامة، وطرأ عليها Activation تعطي مستقلب أكثر سمية قادر على إحداث أي من الآثار السابقة (تأثير مرض أو تؤثر على ال DNA)
 - أما إذا كانت مادة دوائية من نمط pro-drug أو من المواد الدوائية التي تدخل للجسم بشكلها الغير فعال، 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 مباشرة.
- خلال هذه العملية يمكن للمستقلبات أن تتحول من شكل إلى آخر فلا نستطيع ضمان بقاء المستقلب بشكله الغير سام (أي يمكن لل nontoxic metabolite أن يتحول 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 (تداخلات دوائية، كيميائية غذائية، فيزيائية، عوامل وراثية، فسيولوجية).

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



3. الإطراح مباشرة دون أي تأثير في الجسم

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

III. تفاعلات المرحلة الأولى

A. الحلمة Hydrolysis

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

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

✓ تقسم المواد التي تدخل الجسم إلى قسمين:

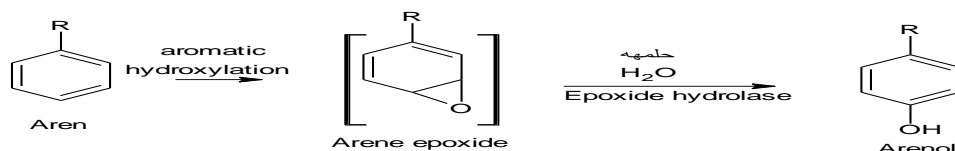
- غذائية. (ليبيدات , نشويات , بروتينات)
- كيميائية.

❖ **مواد كيميائية:**

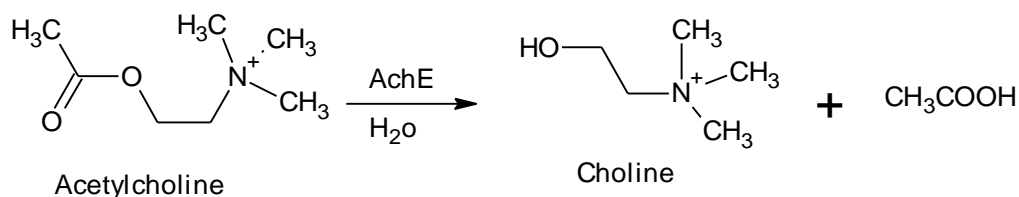
حلمتها أسهل من المواد الغذائية وكي تتم عملية انحلال المادة الكيميائية بنجاح يجب ان يشارك الأنزيم المناسب لهذه المادة.

أمثلة:

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



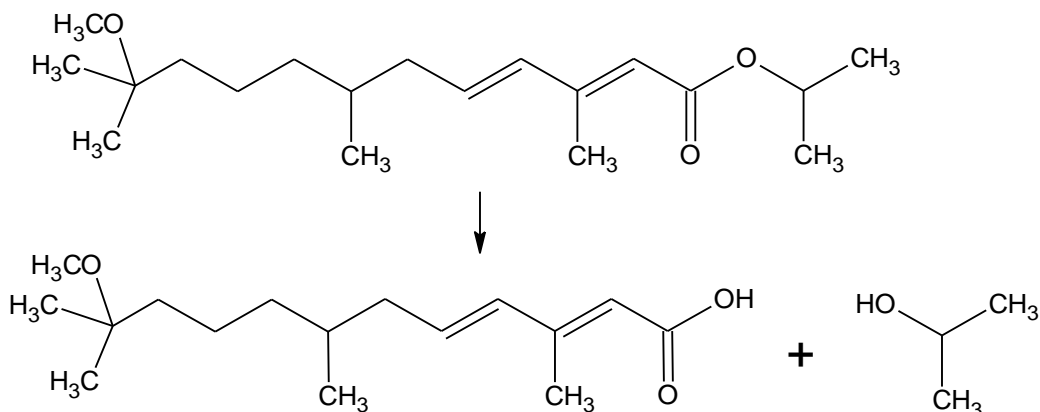
- الأسيتيل كولين: سوف يتم تفككه مائيا بواسطة أنزيم أسيتيل الكولين إستر هيدرولاز.



:Methoprene

- هو عبارة عن **مبيد حشري** يستخدم للتحكم بالبعوض والذباب.
 - انحلاليته ضعيفة لأنه محب للدسم، ولأيمن 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
- ألفاتيك أسيد:** سلسلة أليفاتية خطية بسيطة وتحوي مجموعة انتهائية وظيفة كربوكسيلة
- (polar)يسهل على الجسم التخلص منها.

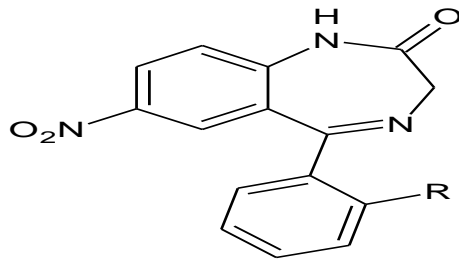
بذلك نجد أن هذا المبيد لا يتراكم ولا يسبب سمية والجسم قادر على التخلص منه في الحالة الطبيعية.



B. الإختزال Reductions

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

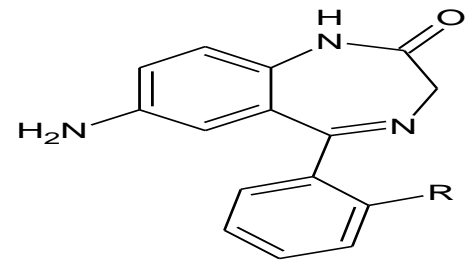
Nitro reduction



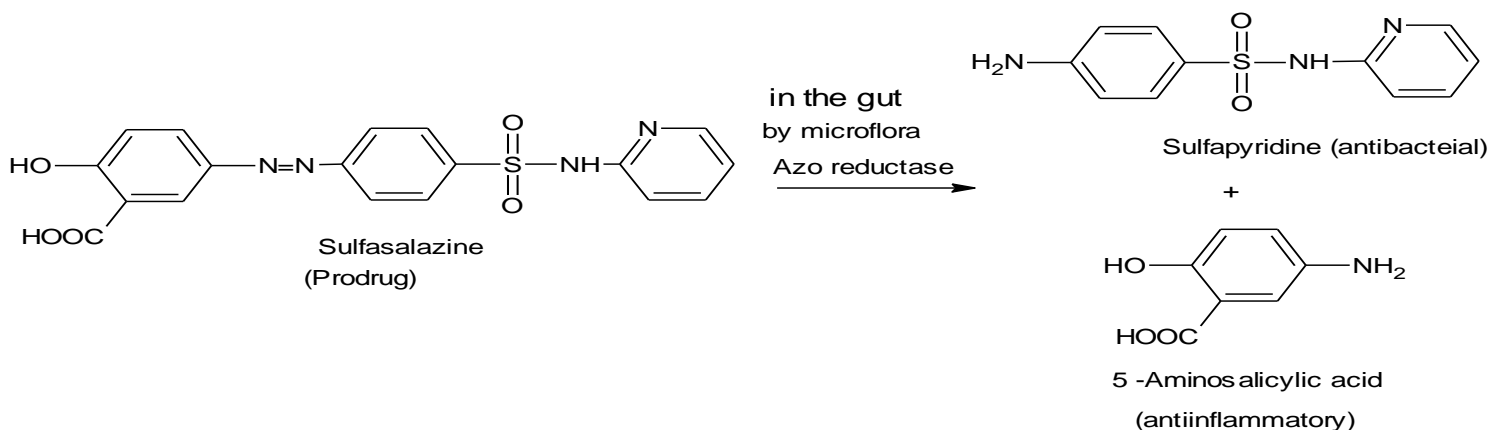
Clonazepam, R = Cl
Nitrozepam, R = H

Azo reduction

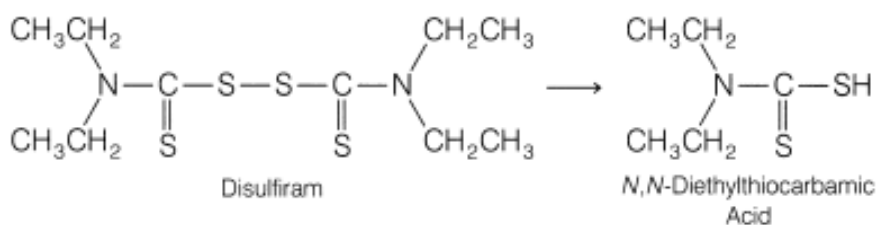
Reduction →



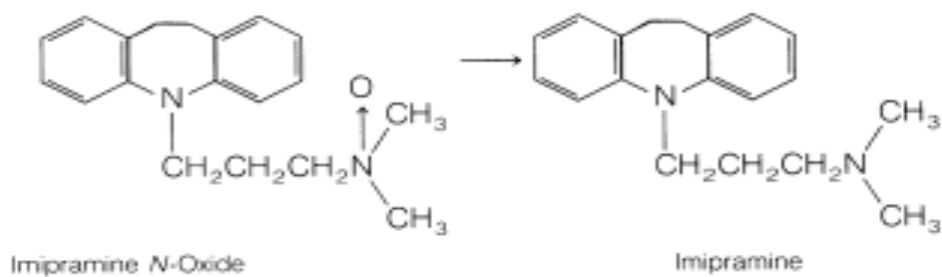
7-amino Meabolite



Disulfide (R-S-S-R) reduction



Reduction of N-oxides اختزال نیتروجن اوکسید



Reduction of sulfoxide (R-SO-R) اختزال السلفوکسید

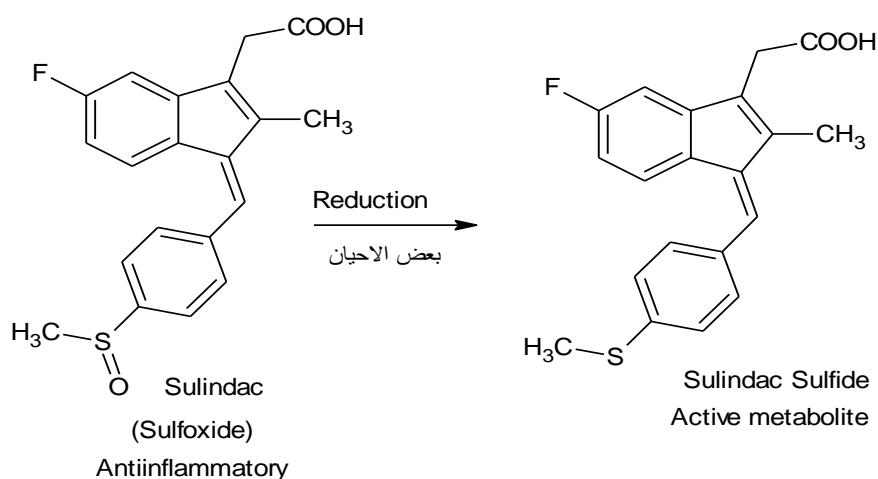


Table 7.1 Functional Groups That Undergo Metabolic Reduction

Functional Group	Process	Product
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{H}$	Aldehyde reduction	$\text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{OH}$
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{R}'$	Ketone reduction	$\text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\overset{\text{OH}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{R}'$
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{ }}{\text{S}}}-\text{R}'$	Sulfoxide reduction	$\text{R}-\text{S}-\text{R}'$
$\text{R}-\text{SS}-\text{R}'$	Disulfide reduction	$\text{R}-\text{SS}-\text{H}$
>C=C<	Alkene reduction	$\text{>}\overset{\text{H}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{ }}{\text{C}}}-\text{OH}$
$\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{R}'$	Azo reduction	$\text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{ }}{\text{N}}}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{ }}{\text{N}}}-\text{R}' \longrightarrow \text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{ }}{\text{N}}} + \overset{\text{H}}{\underset{\text{ }}{\text{N}}}-\text{R}'$
$\text{R}-\text{NO}_2$	Nitro reduction	$\text{R}-\text{NO}, \text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{ }}{\text{N}}}, \text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{ }}{\text{N}}}-\text{OH}$
As(V)	Arsenic reduction	As(III)

C. الأكسدة Oxidation

هي التفاعلات الاستقلابية الأكثر حدوثاً في الجسم .
 تتم الأكسدة بإحدى الطرق التالية:

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

2. نزع هيدروجين.

3. نزع الهالوجين.

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

أهم الأنزيمات المسؤولة عن تفاعلات الأكسدة:

- أنزيمات الديهيدروجيناز (Dehydrogenase)

- الأنزيمات التي تحمل اللاحقة أوكسيداز Oxidas

الكزانتين أوكسيداز - Xanthine oxidase المونو أمين أوكسيداز. Monoamine oxidase

- المونو أوكسيجناز Monooxygenase مثل أنزيمات السيتوكروم

Cytochrome P450 monooxygenase

١- أنزيمات الديهيدروجيناز (Dehydrogenase)

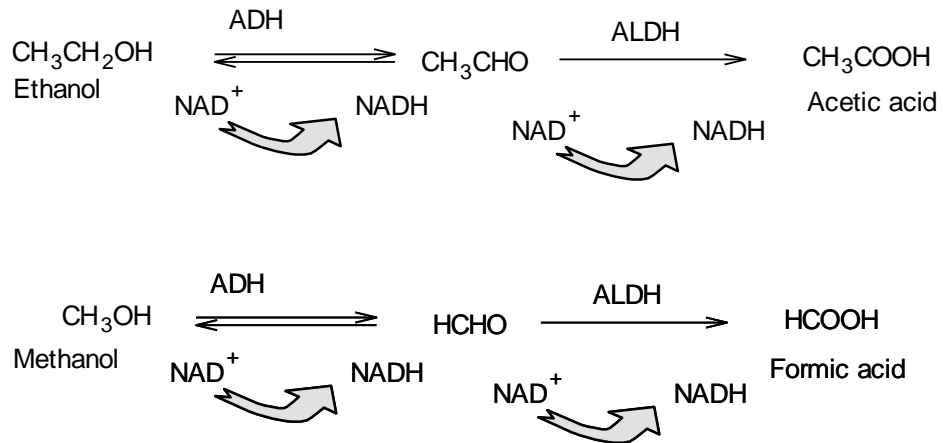
ويهما منها من ناحية السمية ال ADH وال ALDH

❖ ADH: Alcohol dehydrogenase

- يؤكسد الكحول الإيتيلي إلى الأست ألدهيد (الإيتانال)، و الكحول الميتيلي إلى الفورم ألدهيد (الميتانال).

❖ ALDH: Aldehyde dehydrogenase

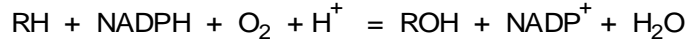
- يؤكسد الأست ألدهيد إلى حمض الخل، في حين أن الميتانول يستقلب عبر ال ADH أولاً ليعطي الفورم ألدهيد الذي يستقلب مرة أخرى عبر ال ALDH ليعطي حمض الفورميك. ويتم ذلك أيضاً بوجود ال NADPH.



2. المونوأوكسيجناز أو السيتوكروم أنزيمات

Cytochrome p-450 monooxygenase أشهرها Monooxygenase enzymes

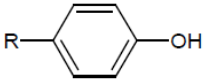
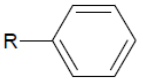
سميت بأنزيمات المونو أوكسيجناز لأن هذه الأنزيمات و بمساعدة NADPH تقوم بنقل ذرة أوكسجين وحيدة O من O₂ إلى R-H ليتكون R-OH وذرة الأوكسجين الأخرى تعطي ماءً H₂O



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

تشمل عدة أنواع من التفاعلات منها:

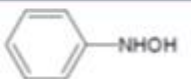
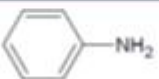
1. إدخال وظيفة هيدروكسيلية على حلقة عطرية: وأبسط مثال البنزن الذي يتحول إلى فينول.

المستقلب	الركازة	اسم التفاعل
		Aromatic hydroxylation

أو على سلسلة أليفاتية:

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

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

المستقلب	الركازة	اسم التفاعل
		N-hydroxylation

3. نزع الألكيل ويكون بالغالب كعملية نزع ميثيل: أثناء نزع الألكيل فإننا نخفض من حب المركب للدسم ونزيد من انحلاليته وبالتالي نساعد على إطراره.

• من ذرة أكسجين:

المستقلب	الركازة	اسم التفاعل
ROH + CH ₂ O	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

4. 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 سميّة.

وبعدها إما أن تتحد مع مركب ما في الجسم ويخلصها من سميّتها أو تؤثر الجذور الحرة على الجسم مسببة السرطانات.

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

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

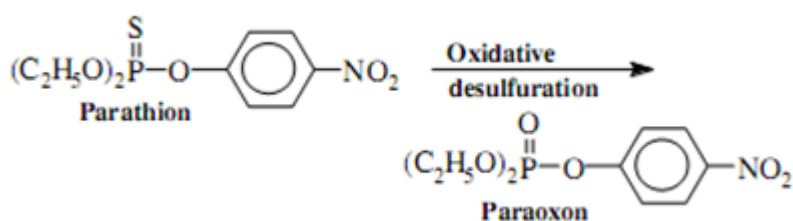
6. **نزع الكبريت التأكسدي** : نزع الكبريت وإضافة الأوكسجين مكانه، وغالباً ما نرى هذه التفاعلات في مركبات الفوسفور العضوي (مشتقات حمض الفوسفور).

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

فيتحول مركب الباراثيون إلى paraoxon ومركب الماراثيون إلى maraoxon

وهذان المركبان الجديدان منتجات تفاعل تنشيط أكثر فعالية وأكثر سمية من المركبين

السابقين (Activation reaction).

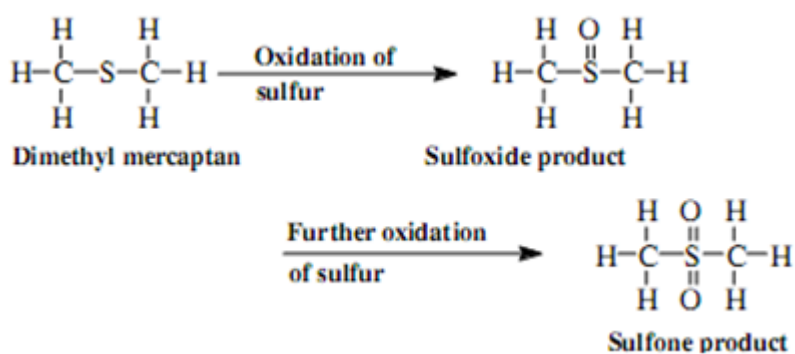


المستقلب	الركيزة	اسم التفاعل
$\begin{array}{c} \text{R}_1-\text{O}-\text{P}=\text{O} \\ \quad \\ \text{R}_2-\text{O} \quad \text{O}-\text{R}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{R}_1-\text{O}-\text{P}=\text{S} \\ \quad \\ \text{R}_2-\text{O} \quad \text{O}-\text{R}_3 \end{array}$	Oxidative desulfuration

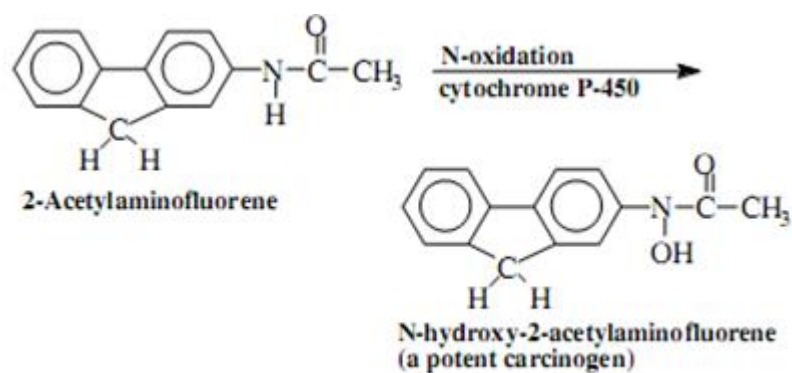
7. إدخال وظيفة الإيبوكسيد:

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

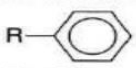
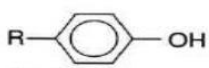
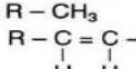
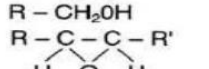
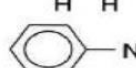
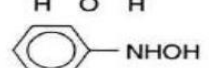
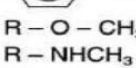
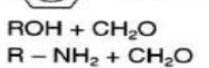
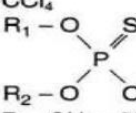
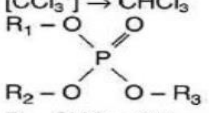
S-Oxidation -8



N-Oxidation -9

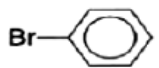
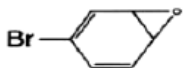
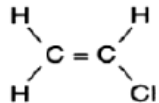
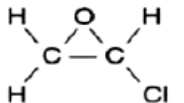
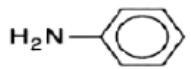
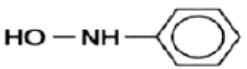
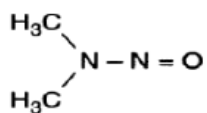


والجدول التالي يلخص التفاعلات جميعها:

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	$R-O-CH_3$	$ROH + CH_2O$
N-dealkylation	$R-NHCH_3$	$R-NH_2 + CH_2O$
S-dealkylation	$R-S-CH_3$	$R-SH + CH_2O$
deamination	$R-CH(NH_2)-CH_3$	$R-C(=O)-CH_3 + NH_3$
S-oxidation	$R-S-R'$	$R-S(=O)-R'$
dechlorination	CCl_4	$[CCl_3^*] \rightarrow CHCl_3$
oxidative desulfuration		
II amine oxidation	$R-CH_2-NH_2$	$R-CHO + NH_3$
III dehydrogenation	CH_3-CH_2-OH	CH_3CHO and CH_3COOH

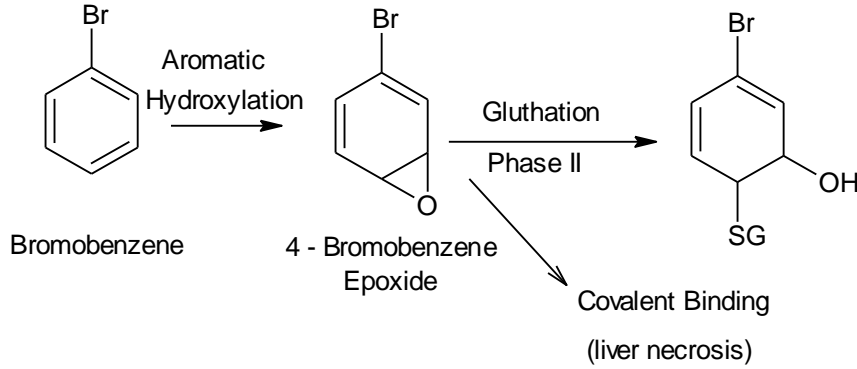
تفاعلات التنشيط الحيوي Bioactivation في المرحلة الاولى

- ❖ إضافة الإيبوكسيد دائماً تفاعل تفعيل.
- ❖ تفاعل نزع الكبريت التأكسدي تفاعل تفعيل.
- ❖ تفاعلات نزع الهالوجين/الهيدروجين بأغلبها تفاعلات تفعيل.
- ❖ أغلب تفاعلات الهدر كسلة تكون تفاعلات تعطيل.
- ❖ تفاعلات إزالة الميثيل تكون تفاعلات تعطيل.

Compound	Formula	Proposed RI	Type of toxicity
bromobenzene			liver necrosis
vinyl chloride			liver cancer
aniline			methemoglobinemia
dimethylnitrosamine		H_3C^+	carcinogenesis
carbon tetrachloride	CCl_4	*CCl_3	liver necrosis
chloroform	$CHCl_3$		renal necrosis

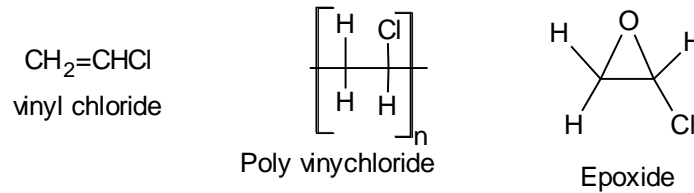
أمثلة على تفاعلات التنفيل:

❖ الألكسدة الاستقلابية للبنزين بروميد تكون إيبوكسيد، وهو مستقلب فعال يسبب تنخراً كبدى.



❖ الألكسدة الاستقلابية للفينيل كلورايد تكون إيبوكسيد، وهو مستقلب فعال يسبب سرطان كبدى.

- 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.
- ال 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 Sarcoma (سرطان الأنسجة الرخوة والعظام).

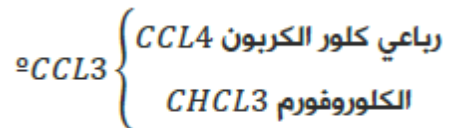


❖ هدرسلة الأنيلين : هنا المستقلب الناتج يؤدي إلى تحويل الهيموغلوبين إلى ميتهموغلوبين (يتأكسد

الحديد الثنائي إلى ثلاثي) حيث إن كل مركب يحمل مجموعة نترت أو هيدروكسيل أمين يحول الهيموغلوبين إلى ميتهموغلوبين الغير قادر على نقل الأوكسجين.

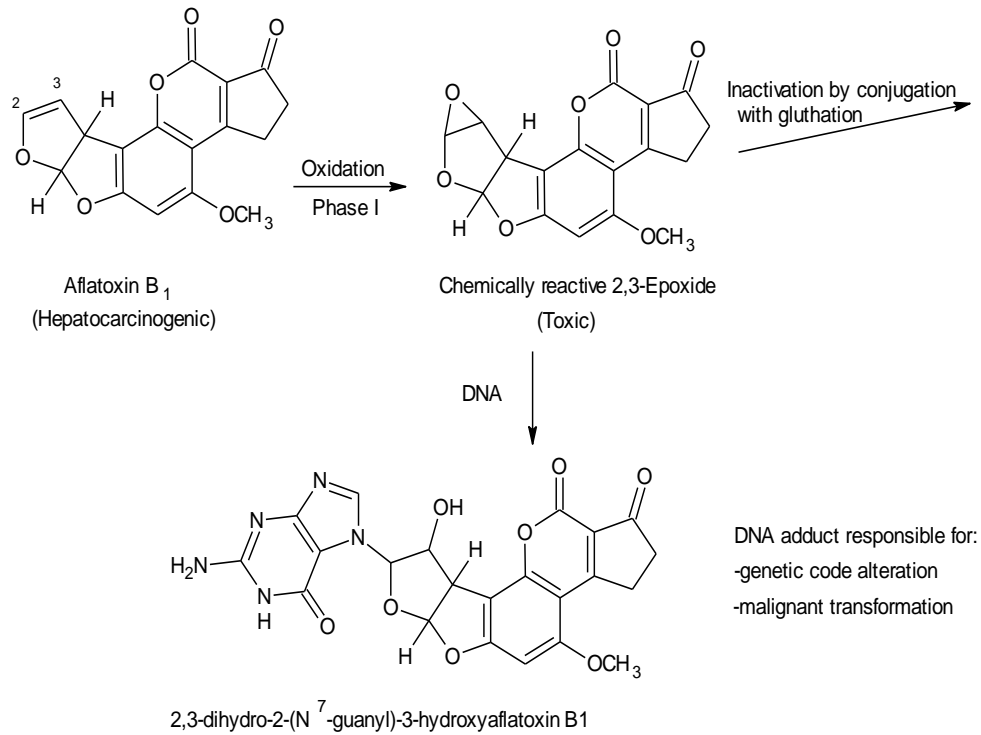
❖ الكربون تيتراكلورايد والكلوروفورم يخضعان لنزع هالوجين ونزع هيدروجين (على الترتيب)

ويعطيان مركباً يعد من الجذور الحرة، يسبب تنخراً كبدياً وتنخراً كلوياً.



❖ الأفلاتوكسين Aflatoxin B1

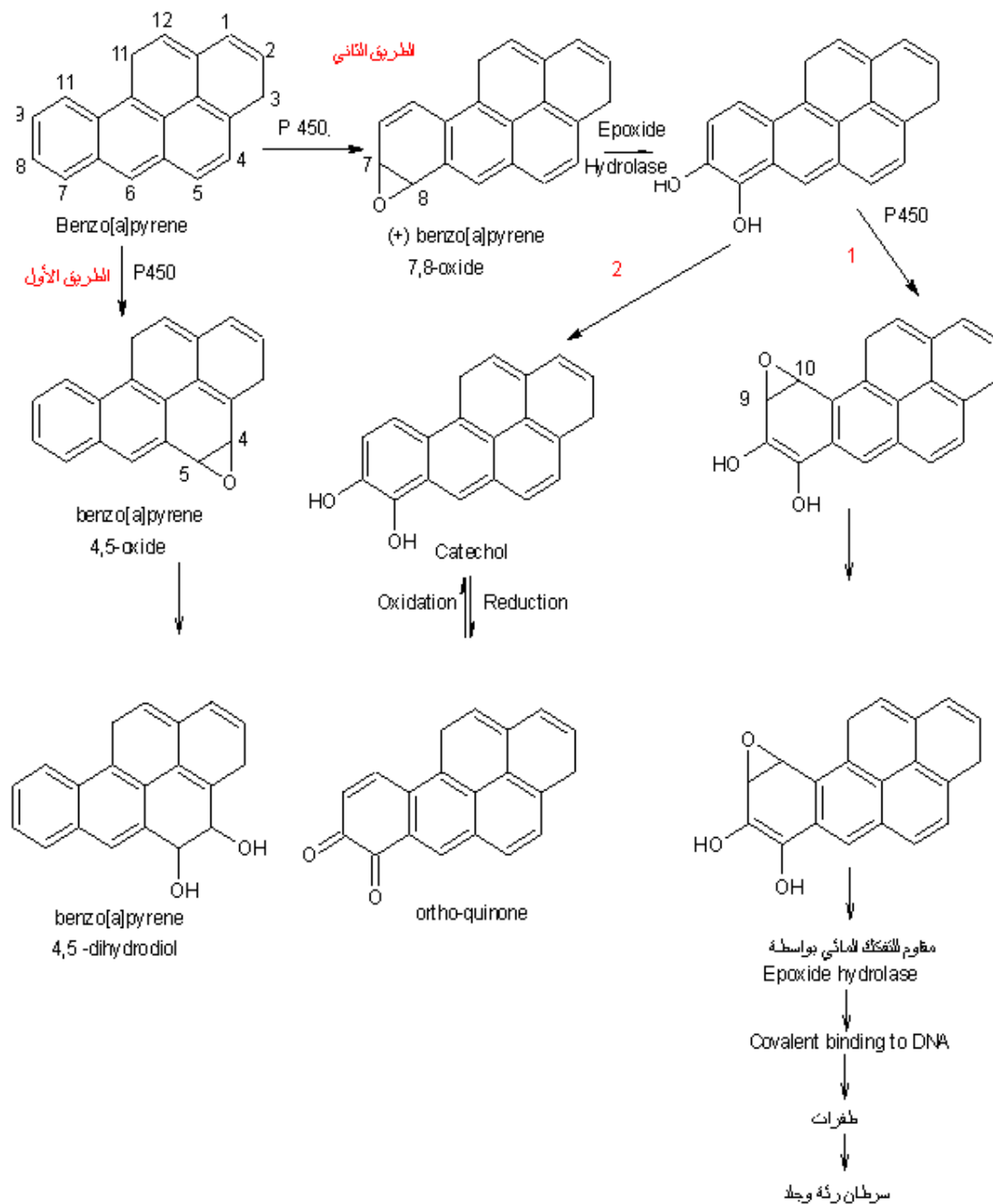
- هو أحد مركبات طبقة العفن (ذيفانات فطرية) التي تظهر على المكسرات (فستق، جوز، لوز) بسبب سوء التخزين.
- الأفلاتوكسين مركب محب للدهن lipophilic عندما يدخل الجسم يقوم أنزيم السيتوكروم باستقلابه عبر إضافة مجموعة إيبوكسيد له.
- يمكن للمركب الناتج (الإيبوكسيد) أن يتفاعل مع الغلوتاتيون الموجد في الجسم بشكل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



- والأمر الحاسم في ارتباطه أو عدمه مع الغلوتاتيون هو كمية الغلوتاتيون في الجسم.
- يملك الإنسان كمية محدودة من الغلوتاتيون ففي 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 وينطرح، أما المركب والآخر سيسبب سمية بالتأكيد.

مركب البنزو (a) بيرين

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



الطريق الأول:

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

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

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 وهنا يظهر طريقان: 1: يخضع المركب الناتج عن عملية الحلمهة إلى أكسدة مرة أخرى بأنزيم السيتوكروم ويتم إضافة مجموعة إيبوكسيد جديدة على الموقع 10 ، 9 وتكون هذه المجموعة مقاومة لعملية الحلمهة 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: يتضمن تشكل كاتيكولات (chatechols) وأور-تو-كينونات (o-quinone) وهي ليست آمنة بالمطلق ولكنها أقل خطورة من الإيبوكسيدات.

IV. تفاعلات المرحلة الثانية ال phase 2

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

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

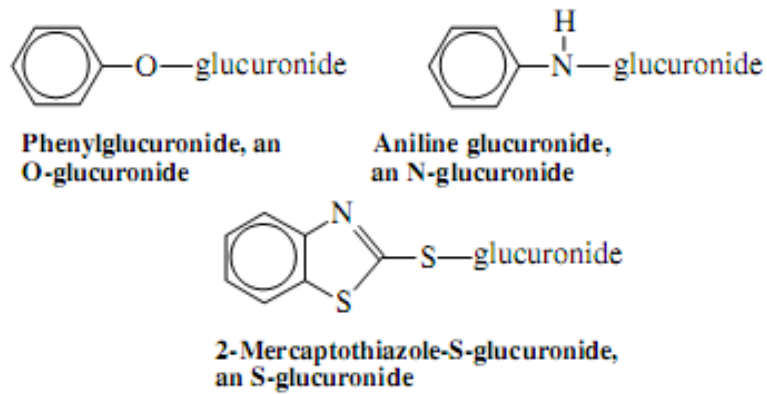
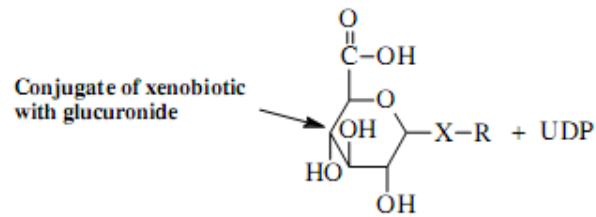
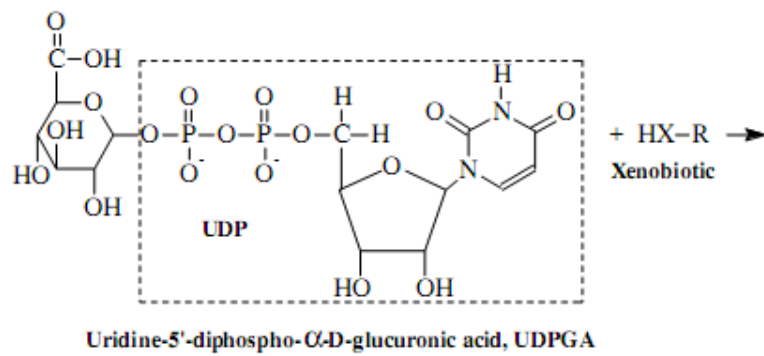
✓ تحدث تفاعلات الطور الثاني بشكل عام في السيتوزول والشبكة الإندوبلازمية Endoplasmic reticulum و أغلبها في الكبد.

✓ يخضع نوعان من المركبات لهذه التفاعلات:

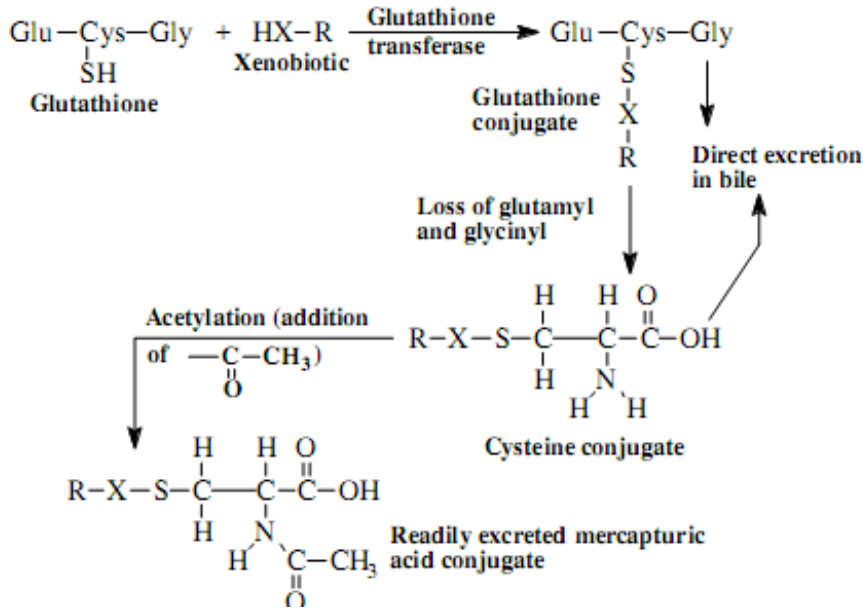
- المركبات داخلية المنشأ. (مثل ستيرويد، ثايروكسين، كلتيكولامين، سيروتانين)
- والمركبات الخارجة من الطور الأول.

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

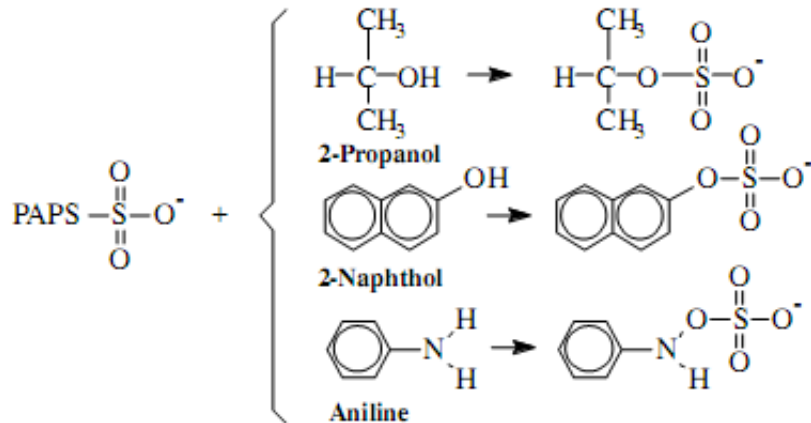
1-Conjugation by Glucuronide



2-Conjugation by Glutathione



3-Conjugation by Sulfate



يتطلب التفاعل مقدار من الطاقة.

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

سلفو ترانسفيراز تمكن من اقتران الكبريتات مع العامل المساعد

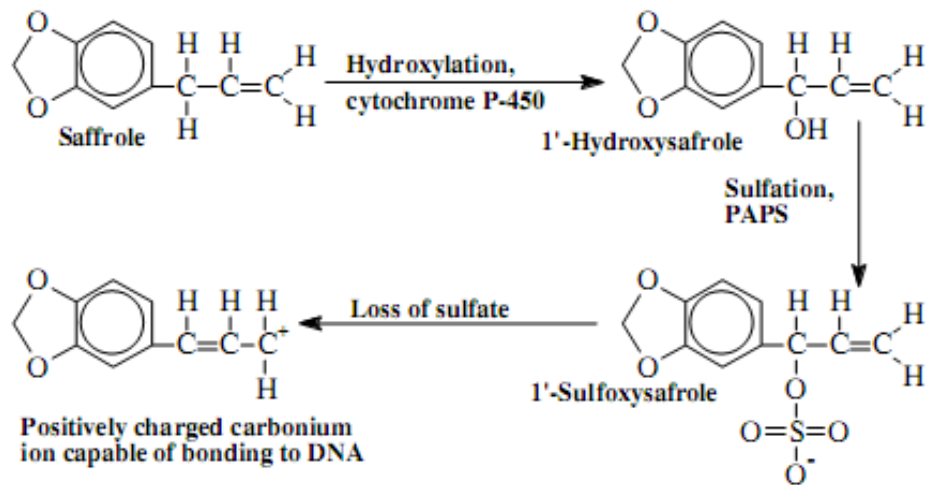
phosphoadenosine-5'-phosphosulfate (PAPS-'3)

مثالها تفاعل الكبريتات مع الكحوليات والفينولات وأريل أمين

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

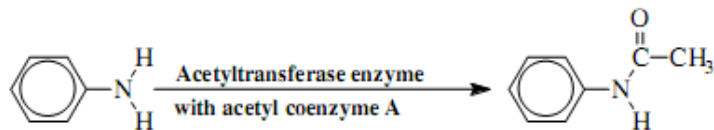
مثال على اقتران كبريتات مع 1-hydroxysafrole ، وهو منتج المرحلة الأولى

ثم يتحول السفرول الى الشكل المتأين الطينيني بعد انفصال مجموعة الكبريتات والتي ترتبط بالحمض النووي وتؤدي إلى انشاء السرطان.

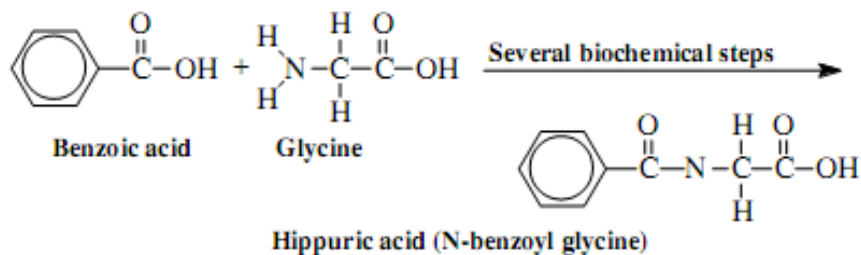


4 -Acetylation

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



5 -Conjugation by Amino Acids



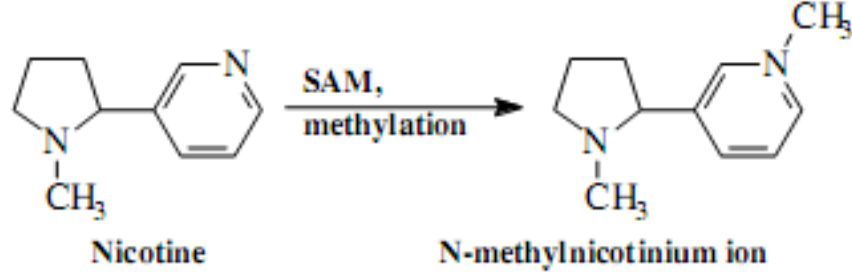
6- Methylation

تحدث المرحلة الثانية من المثيلة بواسطة العامل المساعد

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

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

مثال: تفاعل مثيلة النيكوتين



٧. الفروق في الاستقلاب بين أفراد النوع الواحد

Inter-individual Differences

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

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

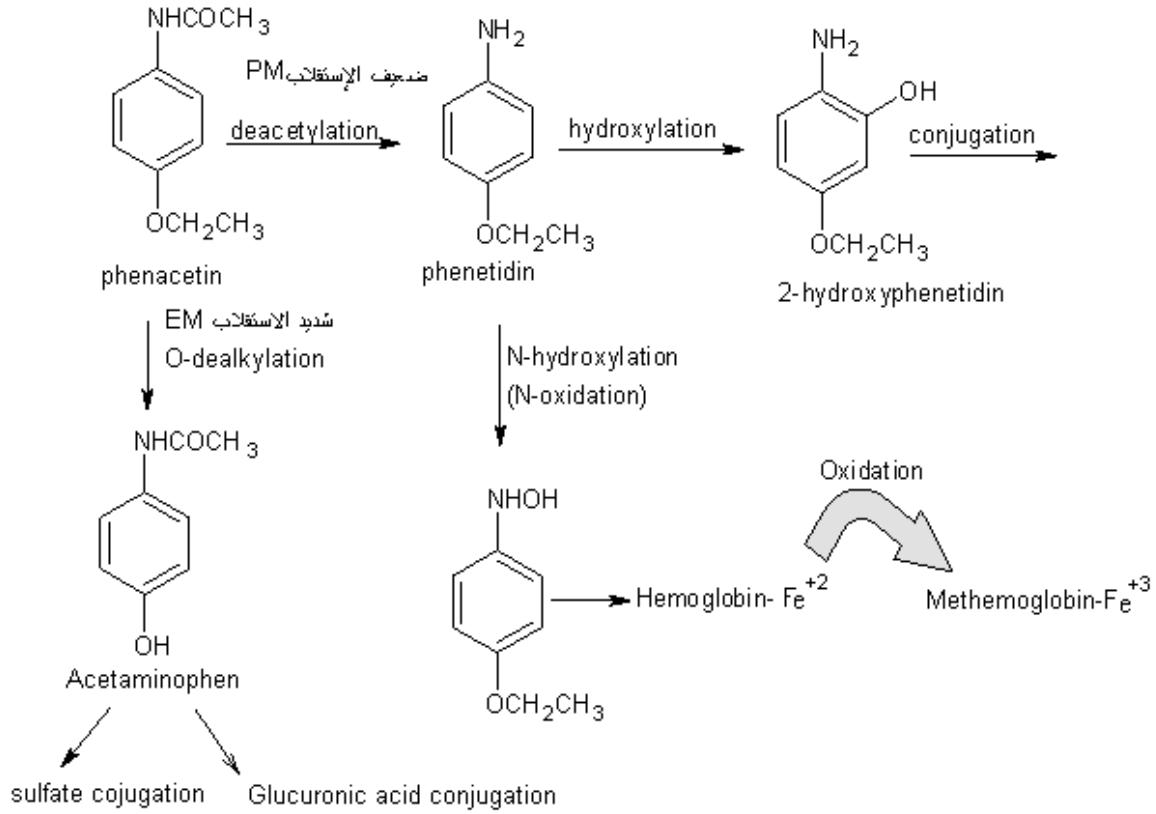
2. الفروق بين الجنسين. Sex differences

3. 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، مثال مركب الفيناستين:



- ✓ الطريق الأول: يشمل عملية نزع الأكيل (dealkylation) وتحول المركب للأسييتامينوفين (الباراسيتامول) يكمل هذا المركب بتفاعلات (الاقتتران بالغلوكورونيل و السلفنة والنسبة القليلة تتعرض للأكسدة).
- ✓ الطريق الثاني: يشتمل على عملية نزع أستيل (deacetylation) تحول المركب لمستقلبة "الفينتيندين phenetidin" هذا المستقلب يمكن أن يخضع لعملية N-oxidation ليعطي 1-هيدروكسي الفينتيندين القادر على أكسدة الهيموغلوبين hemoglobin إلى ميتهموغلوبين methemaglobin في حال بقاءه على حاله، كما يمكن أن يحصل عليه عمليات اقتتران تمكن الجسم من طرحه للخارج
- ✓ كما يمكن ان يحصل للفينتيندين هيدركسلة في حلقة البنزين لتحصل له عملية اقتتران تالية.
- ✓ لدى الأشخاص الذين يملكون استقلاباً طبيعياً (EM) يُفضل الفيناستين الدخول في تفاعل نزع الألكيل والتحول إلى أسييتامينوفين.
- ✓ 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
فنتبقى كما هي، فدواء نصف عمره عند البالغ 6 ساعات سيأخذ ١٨ 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 الغريبة بعد اقترانها

❖ قد تطرح المواد كما هي (hydrophilic) أو بعد استقلابها (less polar or lipophilic) ويختلف

تفضيل المادة لطريق الإطراح بعد حصول تفاعلات الاقتران عليها.

- فالغلوكورونيات تُطرح حسب وزنها: أصغر من ٢٥٠ تطرح عن طريق الكلية وأكبر من ٣٥٠
تطرح عن طريق الصفراء،
- أما المشتقات الكيريتية فتطرح عن طريق الكلية بغض النظر عن وزنها.
- والمشتقات المقترنة بالغلوتاتيون تطرح عن طريق الصفراء.
- أما المركبات المقترنة بالحموض الأمينية فتطرح عن طريق الكلية مثل الحموض الميركبتورية.

- المشتقات المؤسلة لا تطرح بأي من الطريقتين أي أننا لا نراها بشكلها المؤسئل 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 :

✓ الكلتيان :

- تطرح عن طريقهما السموم التي تتحل في الماء و تشمل اغلب المواد السامة من شوارد و املاح معدنية ثقيلة و سموم عضوية و مواد اخرى كما هي او مستقلباتها او مقترناتها و تؤدي الى تغيرات تنخرية و اذيات مختلفة في الكلتيين ,
- 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 تطرح السموم الطيارة و الغازية (غاز الفحم , كبريت الهيدروجين , حمض سيان الماء HCN, الكحول , الايتير , الكلوروفور.

✓ الانبواب الهضمي و الغدد الملحقة 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 الانبواب الهضمي.
- يطرح من خلال الجهاز الهضمي المورفين وأغلب الشوارد المعدنية كالزرنينخ والرصاص و الزئبق.

✓ للغدد اللعابية :

- أهمية كبيرة في الاطراح فيلاحظ مرارة اللعاب عند تناول الكينين و التهاب الفم في التسمم بالزئبق و الرصاص.

✓ **الجلد و الغدد العرقية:**

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

✓ **الثدي :**

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

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