

الباب السادس

دور الجلوتاثيون
في تمثيل السموم و الملوثات البيئية
ووقاية الكبد منها

يوجد الجلوتاثيون بكل أنسجة أعضاء الجسم وبكل أنواع الكائنات الحية تقريبا وغالبا ما يوجد بتركيزات عالية في الكبد (٢١٤ ملج / ١٠٠ جم نسيج) وفي الطحال (١٤٠ ملج / ١٠٠ جم نسيج) وبالكلى (١٢٥ ملج / ١٠٠ جم نسيج) و بالبنكرياس (١٢٠ ملج / ١٠٠ جم نسيج) و بالرئتين (٦٣ ملج / ١٠٠ جم نسيج) و بالقلب (٥٧ ملج / ١٠٠ جم نسيج) .

وتتلخص وظائف جزيء الجلوتاثيون بالجسم في :

- إزالة الهيدرو بيروكسيدات (Hydroperoxides) من الجسم .
- الحماية من الإشعاع المتأين (Ionizing radiation)
- صيانة مجاميع السلفهيدريل بالبروتينات (Maintenance of sulfhydryl status of proteins)
- تعقيد المواد الغريبة أو المواد داخلية المنشأ النشطة بالإضافة الي إزالة سميتها أو أفرزها .
- نقل الأحماض الأمينية جاما-جلوتاميل (Gama-Glutamyl amino acids) .

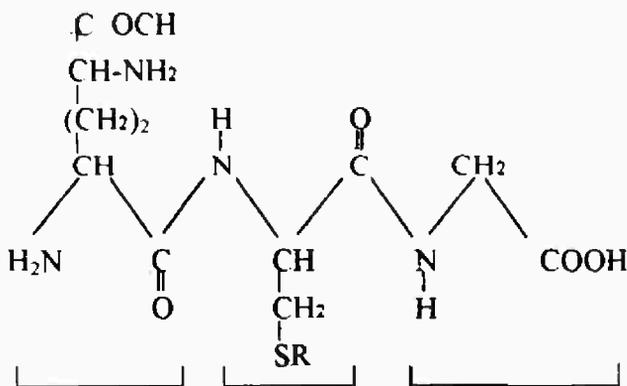
حيث تصاحب العديد من هذه الوظائف تفاعلات عند مجموعة السلفهيدريل السيستينيل (Cysteinyl sulfahydryl) بمركب الجلوتاثيون وفي وجود الأنزيمات ، حيث بعض هذه الأنزيمات تكون وظيفتها في الارتباط الغير أنزيمي وتخزين المركبات مثل البيروبيز وصبغات الأزو والتي يطلق عليها في هذه الحالة ليجاندين (Ligandin) .

وأشارت أخيراً الأبحاث الحديثة لكيمياء الخلية عكس ما كان معتقداً سابقاً من أن نظام توزيعه (تركيزه) في الكبد، حيث أثبتت الأبحاث احتواء الخلايا الكبدية حول الوريد المركزي على كمية أقل من باقي الخلايا بالفص الكبدي ، ولهذا أهميته الواجب أخذها في الاعتبار عند دراسة السمية لممثلات جزئيات السموم المؤكسدة والناجمة من التمثيل التأكسدي للمموم و العقاقير و المواد الغريبة.

٦-١- التخليق الحيوي للجلوتاثيون (Glutathion Biosynthesis) :

يتطلب التخليق الحيوي للجلوتاثيون كبتيد ثلاثي :

(GSH : γ -glutamyl - cysteinyl - Glycine) ثلاث أحماض أمينية هي حمض السيستئين (Cysteine) و حمض الجلوتاميك (Glutamic) وحمض الجليسين (Glycine) حيث يتم إنتاج الحامضين الأخيرين (الجلوتاميك و الجليسين) بالعديد من المسارات التمثيلية المختلفة ، شكل رقم (١-٦) .

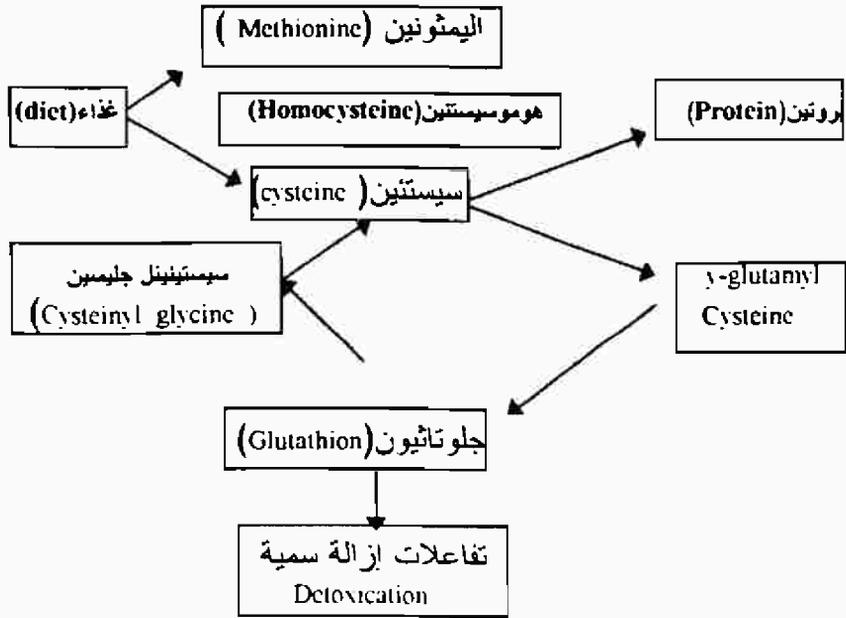


حمض الجليسين (Glycine) حمض سيستئين (cystein) حمض الجلوتاميك (Glutamic)

شكل رقم (١-٦) : التركيب البنائي لجزئتي الجلوتاثيون (Glutathion : GSH)

و باهتمام شديد هنا ستوجه الأهمية لإمكانية وجود السستين و الذى غالبا ما يوصف بانه حمض أميني شبه أساسي (Semi - essential) وان كان غير متاح في الغذاء بكميات مناسبة للإحتياج إليها ، لذا يلزم تخليقة وبمسار سيستاثيونين (Cystathionine) من الميثونين (Methionine) وهو ما يوضحة المسار التوضيحي بالشكل رقم (٢-٦) .

وباستخدام حمض السستين المعلم (S^{35} Labeled cysteine) و المتحد بسهولة وبسرعة مع الجلوتاثيون الكبدى ، كما أو وضحت نتائج دراسة انهياره (Decay) على مصدرين تركيبين للجلوتاثيون ، و أن التركيز الثابت يحتوى على ٣ ميكرومول / جم كبد و فترة نصف عمره ٩, ٢٨ ساعة (انزيمات SH الغير نشطة نتيجة أكسدتها) ، بينما كان تركيز الجلوتاثيون المعلم بين ٤- ٥ ميكرومول / جم و فترة نصف حياته هي ١,٧ ساعة .



شكل رقم (٢-٦) : العلاقات المتداخلة لتمثيل الأحماض الأمينية (المحتوية

على كبريت) و الجلوتاثيون .

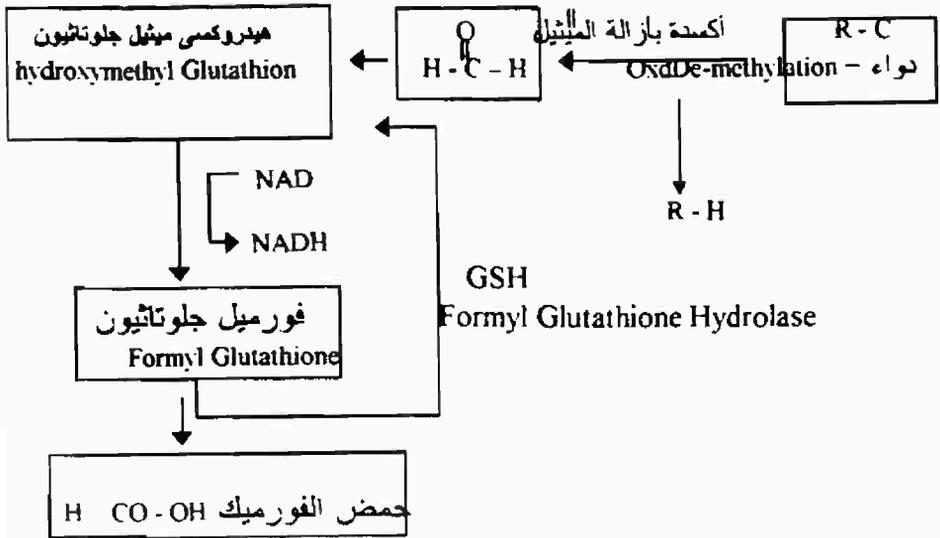
ولوحظ أن التجويع (التصويم Starvation) لمدة ٢٤ ساعة يؤدي لنقص في تركيز الجلوتاثيون في الكبد بدرجة معنوية و عند معاودة التغذية (Re feeding) يزداد الجلوتاثيون بعد ساعتين ويصل لحدده الأقصى بعد ٨ ساعات ، و يعتمد معدل التخليق أساسا على التغذية بغذاء يحتوى على الجيلاتين المحتوى على نسبة منخفضة من السيستين (Cysteine) كمصدر بروثيني، وهنا يتم الامتداد بالغذاء بكميات مختلفة متتالية من السيستين .

ب- وظائف الجلوتاثيون بالجسم (Glutathion functions) :

يقوم الجلوتاثيون بإنجاز وظائف مختلفة مستقلة كثيرة داخل الخلايا وتختلف أهميتها من نسيج لآخر. وقد سبق الإشارة لوظيفته في تخزين السيستين .

ونظرا لاحتوائه على مجموعة السلفهيدريل (-SH) فقد وجهة أغلب الاهتمام للدور الممكن أن تلعبه هذه المجموعة والمتعلق بنشاط الأنزيمات المحتوية عليها. وهنا تظهر أهميته كمرافق أنزيمي شكل رقم (٦-٣) للمحافظة على الأنزيمات المحتوية على مجموعة السلفهيدريل من التنشيط بالمعادن الثقيلة (Heavy metals) و جزيئات السموم العضوية وعمليات الأكسدة المختلفة أو إعادة التنشيط لأنزيمات السلفهيدريل (الغير نشطة نتيجة أكسدتها الي داي سلفيد : حالة ثنائية الكبريت) ، وعليه يأخذ التفاعل مرحلتين (مع الأخذ في الاعتبار أن الجلوتاثيون (GSH) عندما يتفاعل يأخذ الصورة الأيونية (GS)) و هما:



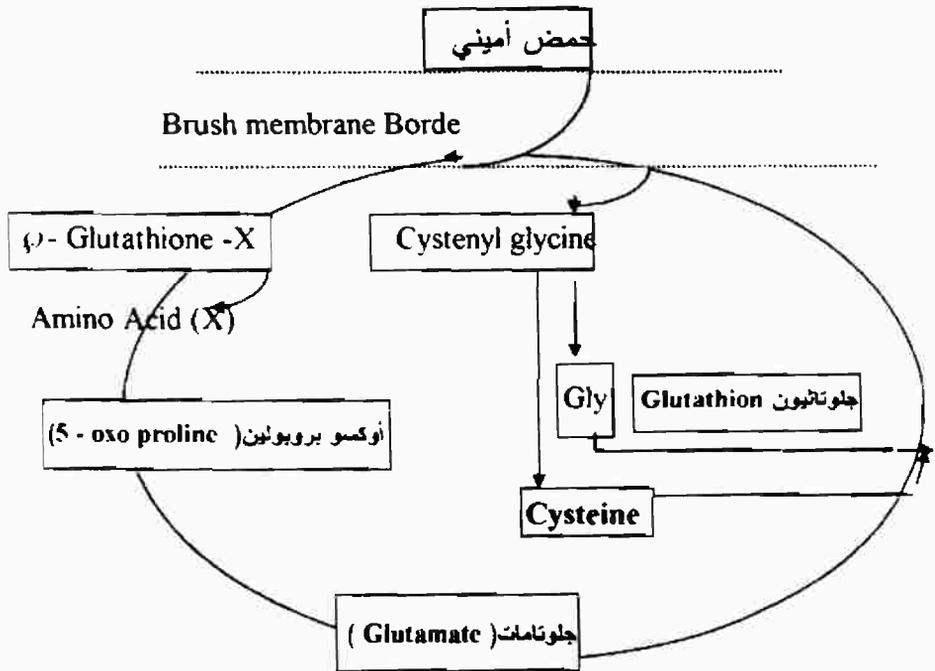


شكل رقم (٦-٣) : الجلوتاثيون كإنزيم معاون لأنزيم الدهيد-ديهيدروجينز

كذلك يعمل الجلوتاثيون كمرافق أنزيمي لأنزيم جليواكساليز (Glyoxalase) و الذي يلامس تفاعل تحويل الميثيل جليوكوكسال الى حمض اللاكتيك .

كذلك يساعد على أكسدة بعض الأدهيدات مثل الفورمالدهيد والذي ينتج عنه تمثيل كثير من العقاقير بالأكسدة وإزالة مجموعة الميثيل بالأكسدة (Oxidative de- methylation) كذلك ينتج أثناء تمثيل الفورمالدهيد .

كما يلعب دوره في الانتقال العشائي للأحماض الأمينية خاصة بالكلىة حيث يأخذ نصيبه بجهاز الانتقال والمتضمن إعادة امتصاص الأحماض الأمينية ، و يعتبر تصيد الحمض الأميني والذي يسهل تحويل متبقيات حمض الجلوتاميك كحمض أميني الي بيتيد ثنائي (Dipeptide) وبنهاية الامر يعاد تكوين الجلوتامات ثم تتحد مع السيستين و ينفرد الجليسين كنتيجة لعملية انتقال البيتيد (Trans peptidization) الي جلوتاثيون ، شكل رقم (٤-٦) ، وبالرغم من أنه أصبح ثابتا الآن أن أنزيم الجلوتاثيون ترانس بيتيداز (Glutathion Trans peptidase) يكون نشط في السطح المهدب للتجويف الكلوى الأيوني (Brush border of kidney lumen) .



شكل رقم (٤-٦): دور الجلوتاثيون في نقل الحمض الأميني من دورة (١) - جلوتاميل .

ولا يكون مقبول القول بأن هذا الأنزيم يلعب دور هام في انتقال الأحماض الأمينية ،حيث ثبت أن أنزيم: جلوتاميل ترانس بيتيداز (Glutamyl transpeptidase) يكون خارج الخلية وغير متاح للجلوتاثيون داخل الخلية ،

وربما يتضمن دوره الأساسي مرحلة تحول الجلوتاثيون المرتبط الي حمض ميركابتايوريك مرتبط بمحفظة الكلية .

كما يلعب الجلوتاثيون دوره في انهيار سمية العديد من جزئيات السموم (Detoxication) فيقوم الجلوتاثيون بدورين هامين في إزالة السمية فيمكنه الارتباط مع العديد من الجزئيات السامة و ممثلاتها (تمثيل من النوع I) أو أنه يزيل السمية للأكاسيد الفوقية (Epioxides) كنتيجة لسعته على اخذ نصيب في نظام الأكسدة والإختزال (Redox) . فالجلوتاثيون كمادة اقتران في التفاعلات التي يدخلها والتي أمكن تقسيمها لتفاعلات إضافة بسيطة أو إضافة مع إزالة أو إحلال و بكلاهم يتفاعل كجوهـر محب للنواة (نيوكليوفيلي) مع المراكز الايكتروفيلية . وعلى النقيض من العديد من تفاعلات الاقتران الأخرى فان اقتران الجلوتاثيون لا يحتاج الي جزئيات أدينوسين تراي فوسفات (ATP) .

و العديد من تفاعلات الاقتران تحدث بسرعة و تلقائية تحت الظروف الفسيولوجية الطبيعية وبدون تدخل أنزيمي ولكن بعضها الآخر يعتمد في نشاطه على أنزيم الجلوتاثيون -كب- ترانسفيراز (GST) و ربما يعقب تكوين الجلوتاثيون المرتبط سلسلة من التفاعلات المؤدية لتحول الجلوتاثيون الي حمض ميركابتايوريك (Mercaptouric acid) .

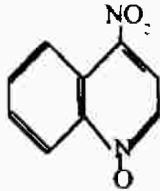
و لقد تم فصل العديد من صور أنزيم الجلوتاثيون -كب- ترانسفيراز (GST) من كبد الفئران و أشير إليها بالرموز E . D . C . B . A . AA ، أما بالنسبة للأنزيمات التي تم فصلها من كبد الإنسان فتمز لها بالرموز α ، β ، γ ، δ ، ε ، ζ ، η ، θ ، و لقد تم فصل الأنزيمات لمجموعتين بواسطة الحمل الكهربائي (Electrophoresis) حيث بلغ الوزن الجزيئي للأنزيمات كبد الفأر ٤٦ ، ٠٠٠ و يتكون من تحت وحدتين (Sub unites) يكونا ١٥% تقريبا من وزن البروتين الكلي الذائب بكبد الفأر و أكثر ٢% من وزن كبد الثدييات . و إحدى أنزيمات كبد الفأر الناقلة للجلوتاثيون (جلوتاثيون -كب- ترانسفيراز : ب Glutathion S-transferase) والذي وجد أنه مطابق لليجاندين (Ligandin) وهذا البروتين وزنه الجزيئي ٤٥ ، ٠٠٠ و يرتبط بالبيروبيون و ببعض الإسترويدات

والبنزويل بنسولين الغير متكافئ (Non - c ovalent) و يكون حوالي ٥% من البروتين الكلي الذائب في كبد الفأر فيلعب دور هام في تصيد البيرويين والناج من انهيار الهيموجلوبين في بعض الأنسجة الأخرى

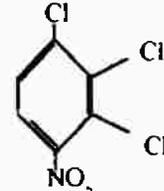
ويعد نشاط الأنزيم عالي في العادة بالكبد ويختلف بشدة باختلاف الأنواع ، و يزيد معدلات نشاط الأنزيم للثلاثة أضعاف بواسطة العقاقير والمواد الكيميائية المتداخلة والممتلة ميكروسوميا و المحفزة للأنزيم (Induces) مثل الفينو باربيتون و الهيدروكربونات عديدة الحلقات والمركبات العضوية الكلورونية .

والمركبات الخاضعة للاقتران مع الجلوتاثيون (Compounds undergoing conjugation with Glu.) مثل العديد من جزئيات المواد السامة والعقاقير والمواد المسببة للسرطان والتي يتم إفرازها خارج الجسم كمواد مقترنة بالجلوتاثيون أو الميركابتويوريك .

فعند أخذ جرعة من المركب (٣،٢،١) -تراي كلورو سبارا نيتروبنزين) بتركيز ٤١% يتم إفرازها في صورة حمض ميركابتويوريك في الأرناب ويتم الاقتران بعد نزع ذرة الكلور من الجزئى . أما مركب نيتروكينولين -ن- أكسيد (Nitroquinoline -N- oxide) فهو مسرطن فعال علي الفئران الكبيرة والصغيرة ويرتبط بسهولة مع أنزيم: جلوتاثيون ترانسفيريز ولكن الاقتران المتوقع في الإفراز لم يتم معرفته لأن المسبب للسرطان (Ultimate) ربما يكون مشتق أميني هيدروكسيلي .



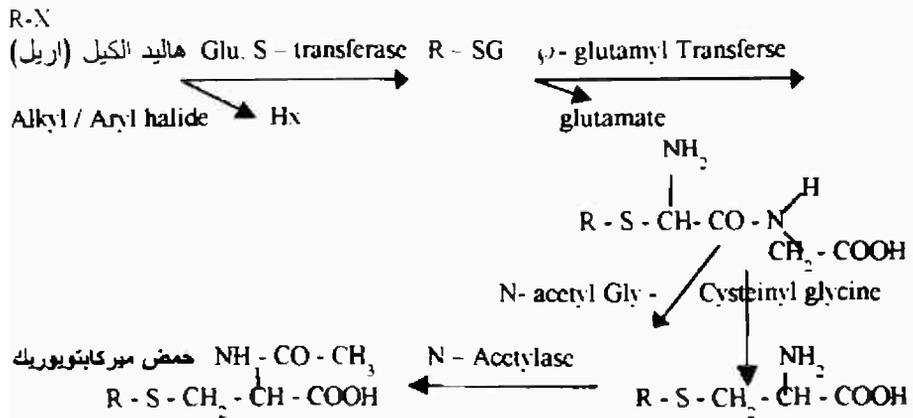
نيتروكينولين -ن- أكسيد



٣،٢،١-تراي كلورو سبارا-نيتروبنزين

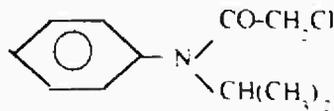
وقوة التسرطن تتوازي مع قوة الارتباط مع الجلوتاثيون بالرغم من احتمال كونها عملية إزالة سمية (Detoxication) .

أما هاليدات الألكيل أو الأريل مثل كلوريد البنزين المسرطن والذي يمثل الي حمض الميركابتويوريك تتفاعل مع الجلوتاثيون حيث نصف الجرعة تفرز بهذا المسار بالأرناب ، شكل رقم (٦-٥) .

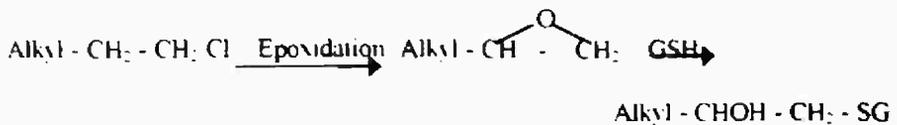


شكل رقم (٥-٦) : مسار تفاعل هاليدات الألكيل / الأريل مع الجلوتاثيون .

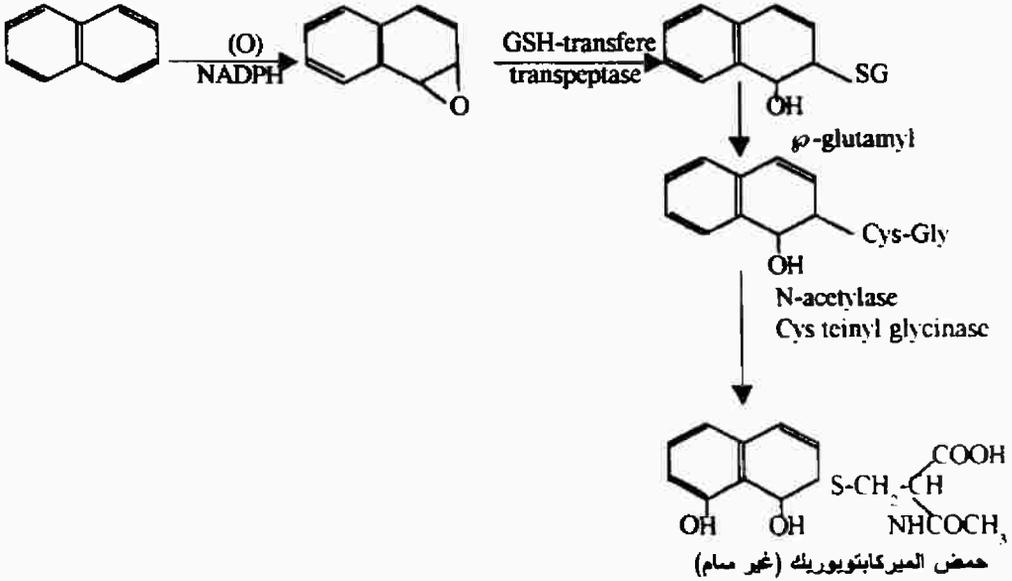
أما مركب البروباكلور (Propachlor) والمستخدم بتوسع كمبيد للحشائش (Herbicides) فيتم إخراجها من أجسام الفئران بصورة ميركابتويوريك : وكانت أول مرة يشار فيها لتكوينها (من الكلور بنزين والبرومو بنزين) حيث تمثل أولاً إلى أيوكسيدات (E poxides) والتي بدورها ترتبط



بعد ذلك بالجلوتاثيون ، كما أنها جاهزة لتارتباط التساهمي بالعديد من الجزئيات الكبيرة في الخلية، مما يؤدي لتكوين موت موضعي بالكبد (تتكرر) إذا ما أستنفذ الجلوتاثيون بهذه الأنسجة :

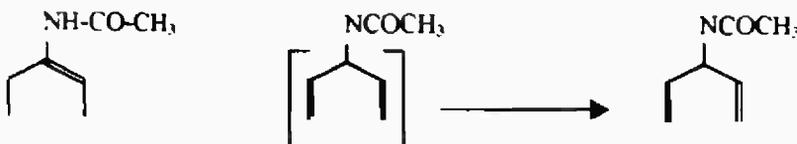


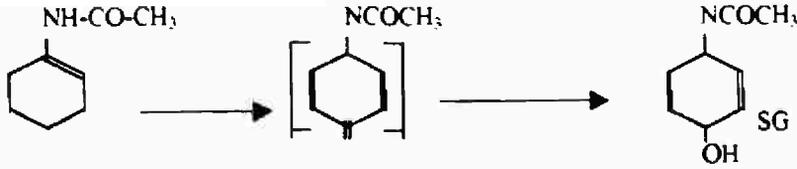
أما هاليدات الأكيل و مركبات النيتر و فتمثل بكمبند الفئران والأرانب لحمض الميركابتويوريك حيث تخرج هذه الصورة بنسبة ٢٠ - ٢٥% ومن المحتمل أن هذه المركبات تمثل أولا إلى ايبوكسيدات ثم تتفاعل بعد ذلك والمركبات التابعة لهذه المجموعة هي ألكيلات مضادة للخصوبة (معقمات Chemosterliants : Alkyl Anti Fertility مثل ألفا- كلور هيدرين : α -chlor hydrin) و برومو فاليتين (Bromovaletin : $(CH_3)_2 - CH - CHBr - CO - NH - CO - NH_2$ شكل رقم (٦-٦) .



شكل رقم (٦-٦) : خطوات تحول النفثالين السام وإزالة من الجسم في صورة حمض ميركابتويوريك

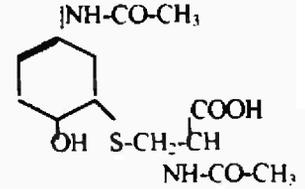
كذلك يمكن للفئران بنوعها إخراج جزيئات الفيناسيتين (Phenacettin) بعد ارتباطه بالجلوتاثيون وطرحه خارج الجسم في صورة حمض ميركابتويوريك غير سام : شكل رقم (٧-٦)





فيناسيتين Phenacetien

(macro molecules)
Detoxication

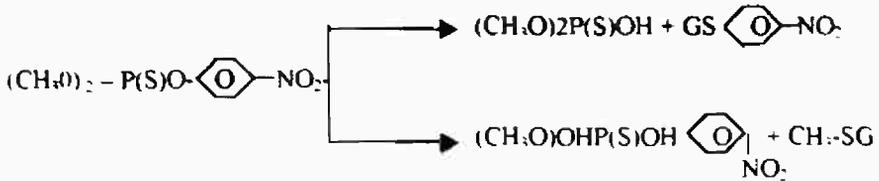


حمض ميركابتويوريك

شكل رقم (٦-٧) : مسار تحول الفيناسيتين وطرحه خارج الجسم في

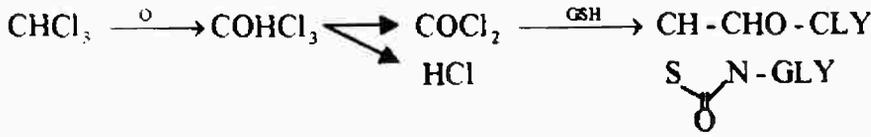
صورة حمض ميركابتويوريك

كذلك تتمكن العديد من الكائنات مثل الفئران والأرانب من إخراج بعض جزيئات السموم الفوسفورية العضوية بتفاعلها مع الجلوتاثيون .

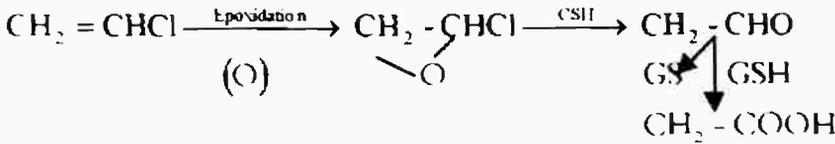


وظاهرة التطفر (Mutagenesis) لمركب ٢،١-داي كلوروايثان (1,2-dichloro ethane) تسجع وبشدة بواسطة الجلوتاثيون وأنزيم الجلوتاثيون ترانسفيراز وهذا يشير بأن نتائج الارتباط في التنشيط الحيوي وليس لإزالة السمية والمادة المتفاعلة (Sulfur half mustard $\text{R-S-CH}_2\text{-CH}_2$)

و كذلك الفوسجين (Phosgene) الممثل النشط (Active metabolite) للكورفورم فى
الفران والذى يرتبط سريعا بالجلوتاثيون (GSH):



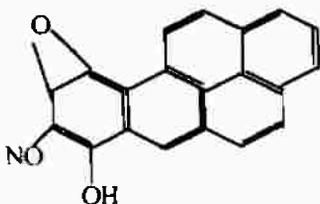
أما هاليدات الألكين وهى مجموعة هامة من المركبات المسرطنة
مثل الفينيل كلوريد (Vinyl chloride: $\text{CH}_2 = \text{CHCl}$) والفينيلدين (Vinylidene: $\text{CH}_2 =$
 CCl_2) والمخدر هالوثان (Halothan: $\text{CF}_3 - \text{HCl}$). فعلى سبيل المثال يمثل الفينيل
كلوريد الى الايوكسيد (تفاعلات أولية : تمثل من النوع I) ثم يرتبط مع
الجلوتاثيون سريعا بعد ذلك:



كلوريد الفينيل

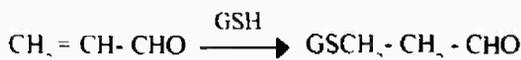
كذلك الحال فكل جزئيات المركبات الأين كلوريد ($\text{CH}_2 = \text{CH-CH}_2\text{Cl}$) تمثل
وبسرعة لحمض الميركابتويورك حيث تمثل أولا الى أيون الكربونيم (أكرولين
Acrolein : $\text{CH}_2 = \text{CH-CH}_2\text{Cl}$) وهو ممثل وسطى وقد يكون المسئول عن السمية
الكبدية لمركبات الألكين اذا ما أستنفذ الجلوتاثيون من الكبد .

أما هيدروكربونات الأريل إيبوكسيد (Aryl hydrocarbon epoxide) مثل الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات وهي مجموعة من المسرطنات البيئية والتي تلعب دورها في السرطانات البشرية خاصة سرطان الرئتين و القناة التنفسية حيث يعدا العضوين الرئيسين و النموذجين لإخراجها (بنزوبيرين : Benzo- α -pyrene) و الذي يدخل في عملية تمثيل تأكسدي بالانديولازم الشبكي لتكوين الشكل الإيبوكسيدي ثنائي الهيدروكسيل المسرطن - Diol (epoxides) ويساعد أنزيم جلوتاثيون ترانسفيراز بكبد الإنسان والفئران على الاقتران بالمركب السابق (إيبوكسيدات) في وجود الجلوتاثيون ، ويتتابع التفاعل الخاص بهما يتكون النفثالين ومشتقات حمض الميركابتويورك ثم يأخذ النفثالين نفس المسار السابق في الإخراج .



بنزو- α -بيرين (Benzo- α -pyrene)

أما المركبات ألفا و بيتا الغير مشبعة فإن الشق المحب للنواة (النيوكليوفيلي (SG)) يكون مستعد و بسرعة للتفاعل معها عن طريق الأضافة الى ذرة الكربون بيتا والخاصة بالرابطه الزوجية ألفا ، بيتا مثل مركب أكرولين (Acroicin : $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}-\text{HO}$) وهو المكون الرئيسي في التدخين ، كذلك الأكريلاميد (Acrylamide : $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}-\text{HO}$) ،

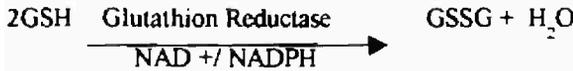


ولقد أستخدم إحدى أفراد هذه المجموعة من المركبات وهو مركب داي إيثيل مالميميد (Diethyl male imide) وبكثرة في تجارب استنفاد الكبد للجلوتاثيون .

أما المركب أريل أمين (Aryl - amine) والمركبات القريبة منه ومركب الفيناسيتين (Phenacetin) والذي يفرز في يوريا الإنسان بصورة حمض ميركابتويوريك نتيجة اقترانه بالجلوتاثيون لوحظ أنه يستنفذ بقوة وبدرجة مكثفة مركب الجلوتاثيون من كبد الفئران ولذا فكثير من حالات التسمم الكبدي لبرانشيمية الكبد يكون نتيجة لإستنفاد الجلوتاثيون .

ج- إزالة السمية بالجلوتاثيون بنظام الأكسدة والاختزال (D etoxication Utilizing Glu. Redox)

يتأكسد الجلوتاثيون (كمادة مختزلة) بسرعة بالأكسجين في وجود معادن مساعدة لتحفيز التفاعل الى أكسيد الجلوتاثيون (GSSG) :



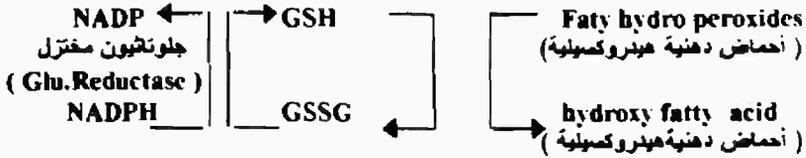
وتتمكن الصورة المؤكسدة للجلوتاثيون وفي وجود قليل من الجلوتاثيون (GSH) وبواسطة أنزيم الجلوتاثيون المختزل وفي وجود المرافق الأنزيمي (NADPH) ، وحديثا أصبح من الواضح أن نظام الأكسدة والاختزال المتضمن الجلوتاثيون يمكن وأن يلعب دور هام في إزالة السمية للدهون الفوق أكسيدية (Lipid peroxides) .

أما الأحماض الأمينية العديدة الغير مشبعة بالخلايا تكون بصورة مكونات بالغشاء الفوسفوليبيدي أما خارج الجسم فتجتاز الأحماض الدهنية عملية أكسدة فوقية في معلق الانسجة أو القطعة تحت خلوية (In- Vitro) ، وتحدث الأكسدة الفوقية سريعة بالاندوبلازم الشبكي و يحفز بأضافة حمض الاسكوربيك أو NADPH والحديد في تحفيز الأكاسيد الفوقية ، ومن السهل البرهنة على تكوين فوق الأكاسيد الدهنية في الجسم ولكن الطرق الحالية تبني على تبخير الايثان وهذا يشير لتكوين الأكاسيد الفوقية بالجسم مماثلة .

والهيدروكسيدات يمكنها تدمير الخلية بطرق متعددة فهي مواد مؤكسدة قوية يمكنها أكسدة مواضع الضعف (Vulnerable) المحتوية على مجموعات سلفهيدريل (SH) وشقوق حرة يمكن أن تنتج عن إنبيارها والتي بمقدورها أن تتفاعل وتخرّب مكونات الخلية .

والهيدروكسيدات غير ثابتة فتحدث بها سلسلة من التجزيات سريعة وهي تؤدي لعدم ثبات الغشاء المحتوى على الفوسفوليبيدات ولإتفرد الأدهيدات الغير مشبعة والسامة سواء بالانزيمات أو الجزئيات الحيوية الكبيرة . وتخریب الغشاء يمكن وأن يؤدي لإضطراب تمثيلي حاد بعدة آليات وعلية فنفاذية الأغشية الخلوية الداخلية للأليكترولونات والجزئيات العضوية الصغيرة تزداد بقوة أما نشاط الأنزيمات المرتبطة يمكن أن تقل بشدة أو تنتهي تماما وقد يكون لهذا أهمية في تمثيل العقاقير لان هذا يوضح نشاط الأنزيمات العديدة بالشبكة الاندوبلازمية والمحتوية على السيتوكروم ب-٤٥٠ المرافق له والمشاركة في أكسدة الحديد من العقاقير تقل جدا عندما تحدث عملية الاكسدة الفوقية بغشاء الشبكة الاندوبلازمية .

ولقد أظهر الجلوتاثيون دوره في وقاية الخلية من البيروكسيدات بانزيم جلوتاثيون بيروكسيديز والذي يحول الأحماض الدهنية الهيدروبيروكسيدية (Fatty hydroperoxides) لأحماض هيدروكسيلية غير ضارة ، ومن الشيق أن مركز نشاط هذه الأنزيمات يحتوى على السيلينيوم (Selenium) وهذا المكون لسنوات عديدة يضاف للغذاء كمادة مانعة للأكسدة (Anti- Oxidant) وتتابع هذه التفاعلات موضع بالشكل التالي رقم (٦-٨) :



شكل رقم (٦-٨) : إزالة الأحماض الدهنية الفوق أكسيدية

د - أستنزاف الجلوتاثيون من الأنسجة (Depletion of Glu. from Tissues)

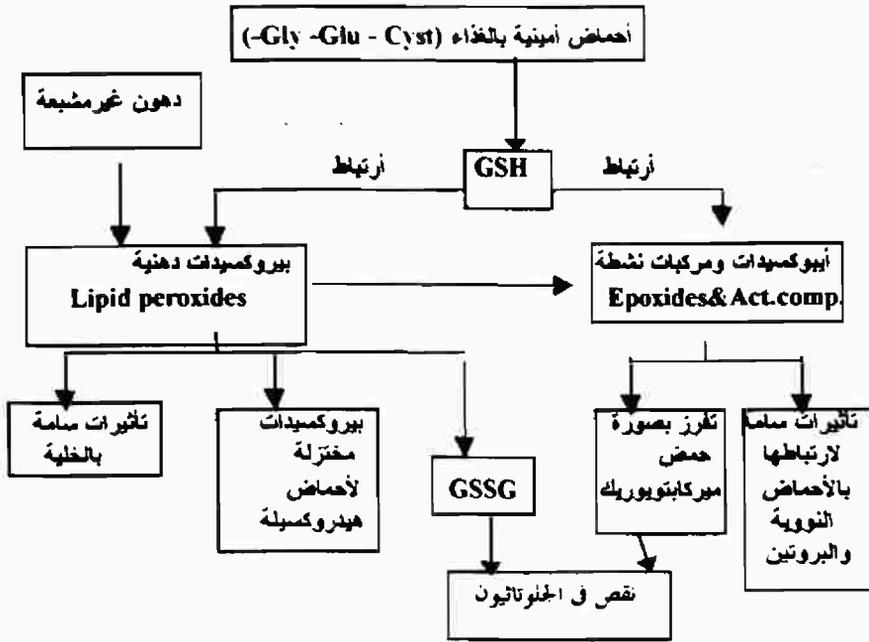
يتمكن الجلوتاثيون من الدخول في العديد من تفاعلات الاقتران للعديد من جزئيات السموم والملوثات البيئية (Environmental pollutants) والعقاقير والمواد الغريبة الأخرى لطرحتها خارج الجسم و ارتفاع تركيزها قد يؤدي لأستنزاف الجلوتاثيون من الكبد وهذا ما أتضح من المعاملة بالباراسيتيمول (Paracetamol) لخنزير غنيا والتي يمكنها تقليل الجلوتاثيون الكبدى الى ٤٥% رغم أنه يوصف كعلاج .

كذلك مركبات السلفهيدريل بما فيها الجلوتاثيون والسيستامين (Cystamine) ، ن - أستيل سيستئين و التى تقيد في علاج التسمم بالباراسيتيمول .

كذلك تؤدي المعاملة بمركب داى ايثيل مالىات (Diethyl maleate) الي أستنزاف أكبر للجلوتاثيون من الكبد وربما يستنفذ أيضا عن طريق التخليق الغير تام (n - adequate) عندما يتناقص الأمداد بالأحماض الأمينية خاصة السيستئين كذلك فتكوين بيروكسيد الدهون بالأنسجة بأكسدة (GSH) و تحوله للصورة المؤكسدة (GSSG) فستنفذ كميات كبيرة من الجلوتاثيون و المتاحة للأقتران ، شكل رقم (٦-٩) .

والتمثيل التأكسدى للسموم يؤدي لتكوين فوق أكاسيد ذات قوة اليكتروفيلية عالية تهاجم العديد من الجزئيات الكبيرة مثل حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) والبروتينات . وإستنزاف الجلوتاثيون بأى من التفاعلات السابقة يؤدي لترك الخلايا معرضة للهجوم بالمواد الغريبة المتفاعلة السابقة .

وباستخدام خلايا الكبد المعزولة من كبد الفئران والمعرضة للباراسيتيمول أدت لنقص في حيوية الخلية (Viability) والتي تم تفسيرها بزيادة نفاذية غشاء الخلية كذلك تم الحصول على نفس النتائج عقب المعاملة بالداى ايثيل مالىات للفئران .



شكل رقم (٦-٩) : العلاقات المتداخلة في تمثيل الجلوتاثيون

تقييم السمية الكبدية (Evaluation of Hepatotoxicity)

يمكن تقسيم السمية الكبدية للمواد الغريبة تبعاً لأضرار الكبد التي يمكن تسببها أو التي

لا يمكن تسببها وهو ما يتضح من المناقشة التالية:

١- فالنتفاعلات الممكنة تتبناها (Predictable reactions) :

وهي التفاعلات التي تكون معتمدة على الجرعة فأخذها الكافي

يعتمد أيضاً بدورة على الأفراد ، وعلى نتائج التلف للخلايا الكبدية في

حيوانات التجارب وبالتالي الإنسان و الأمثلة التالية معروفة جيداً لذلك :

- أ - الميثوتركسات وحنة للالتهاب الكبدى السام
ب- الموت الموضعي (التكرز) والذى يحث برابع كلوريد الكربون
والاسيتامينوفين
ج- اليرقان (Iaundice) الناتج من تداخل المواد الغريبة خاصة الكيماويات
السامة مع تمثيل البيلروبين بأرتباط السنفوأميدات والسالييلات مع
بروتينات السيرم و كذلك خلال تداخل نوفوبوسين (Novobiocin) مع
أنزيم الجليكوروبونيل ترانسفيريز : (UDP- glucuronyl (transferase
د- تدهن الكبد (Liver steatosis) والمحث بالتراسيكلينات من خلال تثبيط
تخليق البروتين .

٢- التفاعلات التى لا يمكن تتبعها (Non - predictable reaction)
إذا كان جهد التأثيرات السامة في فرد أو في حيوان تجريبي لا يمكن ملاحظته
أو رؤية وهو ما يرجع إلى التفاعلات التى لا يمكن تتبعها و هذه التفاعلات
ضئيلة (وتمثل أقل من ١%) و هنا بالطبع لا يوجد موديل حيواني مناسب
لتمثيلها و في هذه الحالات فان السمية الكبدية لا تعتمد على الجرعة والأمثلة
علي هذه المجموعة مايلي :

- أ - احتباس الصفراء المحث بالاسترويدات (anabolic steroids)
ب- الالتهاب الكبدى لاحتباس الصفواء (Cholestatic hepatitis acute)
المحث بالكلوربرومازين
ج- الالتهاب الكبدى الحاد (Acute hepatitis) المحث بالهالوثان
د- الورم المميت الكبدى (Granulomatous hepatitis) المحث
بالميثوتركسات

١- المعايير (المقاييس) السريرية (Clinical criteria) :

عندما يتعلق الأمر بمرضى الكبد فإنة سوف يتحصل على معلومات تتصل أو تتعلق بطريقة الحياة (life style) والعادات الغذائية واستخدام العقاقير في الوصفات الدوائية (الروشتات) أوبوتها أو امكانية التعرض للملوثات كذلك يمكن لاستخدام الكحول أو التدخين أو التلامس مع السموم خاصة للأفراد التي تعاني من اليرقان أو المحتمل انهم يعانون من اضطراب في الكبد أو المرارة وهنا يتم عمل فحص طبيعى كامل لهم (Physical examination).

٢- اختبارات وظيفة الكبد : Liver function tests

هناك اختبارات عديدة سريرية لتقدير اصابة الكبد على أساس نشاط الأنزيمات بالسيرم . فالانزيمات الناقلة للأمين التالية وهى أنزيمات متخصصة لتقدير و تحديد حجم أمراض الكبد:

١- سيرم جلوتاميك بيروفيك ترانس أمينيز (SGPT)

٢-الآتين أمينو ترانس فيريز (ALT) : وهو أنزيم سيتوسولى متخصص

أكثر للكبد عن التالى (AST.) ويساهم في تحلل التفاعل التالى :

حمض α -كينوجلوتاريك + الآتين ← حمض بيروفيك + حمض جلوتاميك

وزيادة في مستوى الأنزيمات الناقلة للأمين (Transaminases) ينتج من الموت الموضعى للخلايا الكبدية (تتكزز) أو لتسرب هذه الأنزيمات للدم وليس بسبب التتركز الخلوى ولكن خلال تغيرات في نفاذية الأغشية فالتتركز الخلوى الكبدى ربما يحدث بواسطته التوكسينات الكبدية أو الاضطرابات المتخصصة مثل العدوى والسكر (Diabetes mellitus) وأورام الكبد والهضم السلبى (Passive congestion) والعقاقير المتضمنة للكلورنيكوسترويد والأستيروجين والأندروجين والكلور مفينيكول والاريتروميسين والساليسيلات

٣-أسبارتات أمينو ترانس فيريز (AST) : وهو أنزيم ميتوكوندىرى يوجد بالقلب و الكبد والفضلات الهيكلية والكلية ويحلل التفاعل التالى :

حمض α كينوجلوتريك + حمض أسبارتك ← أوكسالوسيتك + حمض جلوتاميك

٤-سيرم جلوتاميك أكسالوأسيتيك (SGOT) :

٥- فوسفاتيز (SAP)

٦- سيرم الكالين فوسفاتيز (S AL. Ph):

ويوجد بالعديد من الأنسجة وهو أنزيم ليس متخصص لكل عضو ففي الكبد يوجد متصل بلبديد الأغشية في منطقة القنوات ولذا فأي تداخل مع تدفق الصفراء سواء في الخلايا الكبدية أو خارجها يؤدي إلى زيادة في الفوسفاتيز (SAP). و تأثير المنظفات على تراكم أحماض الصفراء على دهون الأغشية غالبا ما يكون السبب في ذلك و التغييرات في اتزان (أحتباس) الصفراء مصاحب بزيادة واضحة في أنزيم الفوسفاتيز (SAP) بينما تكون هناك زيادة بسيطة أو عادية بسبب التتركز الكبدي .

٧- جاما جلوتاميل ترانس بيتيز (GT - γ)