

## الباب السابع

العوامل الفسيولوجية

المؤثرة

في

تمثيل الملوثات البيئية والسموم



عادة ما تمثل جزئيات السموم والملوثات البيئية في الجسم كمسارات مختلفة و هو ما يستلزم تفاعلات أولية ( Primary reactions: Metabolism phase : I ) و تفاعلات ثانوية ( Secondary reactions : Metabolism phase : II ) والتي تعطى أنماط من الممثلات تتفاوت في درجة سميتها .

ويتأثر معدل هذه التفاعلات و أهميتها بالنسبة للعديد من العوامل التي تنتج تغيرات في مسارات التمثيل مما تؤدي بدورها لتغيرات في درجة السمية و ربما تؤثر العوامل الجينية ( Genetic factors ) و البيئية ( Ecological factors ) و الفسيولوجية ( Physiological factors ) للكائن الحي على تمثيل هذه السموم أو العقاقير ، وسيتم مناقشتها فيما يلي .

## ٧-العوامل الفسيولوجية المؤثرة في تمثيل المواد الغريبة والسموم:

### (Physiological Factors Affecting Metabolism)

تختلف و تتفاوت العوامل المؤثرة و المؤدية الي تغيرات بدرجات مختلفة علي مسار التفاعلات الأولية والثانوية لتمثيل المواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية ، ومن أمثلة هذه العوامل ما يلي :

#### ٧-١-العمر والتطور ( Age & Development ):

توجد زيادة مميزة في نشاط العديد من إنزيمات كبد الثدييات منذ مولدها ، كذلك إنزيمات التمثيل للأم والتي لها المقدرة على إزالة السمية والتمثيل للمركبات الغريبة لكل من الأم و الجنين .

و لقد لوحظ أن إطالة فترة الحمل ليس لها تأثير على زمن التطور لمستويات إنزيمية معينة كما أن أوجة تطور ونظام إنزيمات المونوأكسجينيز ( Mono oxygenas ) قليل جدا أو يكاد يكون غائب في مدة ثانية أو ثالثة متأخرة و تزداد بعد الولادة .

وبصفة عامة تتخفص درجة تمثيل السموم بالجنين من خلال عملية الأكسدة و كذلك أيضا بالأطفال حديثي الولادة و هو ما يعزى لانخفاض نشاط الأنزيمات المسنولة عن عمليات الأكسدة و كذلك انخفاض نشاط الأنزيمات المسنولة عن تفاعلات الإرتباط .

ويعد الاختلاف في تمثيل أي عقار كبدي بين ذكور وإناث الفئران الغير ناضجة واضح كذلك الفئران البرية والأرانب وخنازير غنيا و الأيسوم (Opossume) و البجع (Swine) .

و تختلف أساليب التطور النوعي لكل حيوان ربما تبعا لمادة تفاعله وأيضا السلالة والجنس بالإضافة إلى التقنيه المستخدمه في التجهيز لقطعات خلوية ( Sub-cellular fractions) .

وللمكونات المتنوعة للنظام الأنزيمي مونوأوكسيجنيز الكبدى (سيتوكروم ب-  
٤٥٠، NADH، سيتوكروم ب-٤٥٠ - المختزل ) تتابع مختلف في التطور :  
فنشاط أنزيم بيتا- جليكورونيديز (B-Glucoronidase) و الذي يقوم بعملية إزالة  
لها (De-glucoronidation) أكثر نشاطا من نشاط الأنزيم السذي يقوم بعملية  
(Glucuronidation) خلال تطور الولادة والعكس وجد مع الطور البالغ .

وبعد يومين من الولادة فان مستوى نشاط أنزيم (NADPH) يصل لمستواه  
بالتطور الكامل بالفئران ، أما أنزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ فيصل لأقصى نشاط  
له خلال ٣٠ يوم .

أما في الأرانب و البجع فان تعاقب التطور بعد الولادة لأنزيم السيتوكروم  
ب-٤٥٠ و كذلك نشاط أنزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ NADPH المختزل كانا  
متوازيين .

ومع ذلك فالفئران وأبن مقرض (Ferret) فان نضج السيتوكروم ب-٤٥٠  
المختزل يختلف في المؤخرة بجانب زيادة التطور لأنزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ ،  
كذلك نجد أن عملية هيدروكسلة البيفنيل (Biphenyl-4-hydroxylation) تكون  
متوازية مع أنزيم السيتوكروم (ج) المختزل و يصل في أبن مقرض أقصاه  
بعد ٧-١٤ يوم من الميلاد .

أما أنزيم ايثيل مورفين -ن- ديميثيليز ( Ethyl Morphine-N-Demethylase )  
و أنزيم انيلين هيدروكسيليز ( Iniline-2-Hydroxylase ) يصل نشاطهما لأقصاه  
بعد ستة أيام من الميلاد و يكون ذلك النشاط متوازي مع السيتوكروم ب-  
٤٥٠ . أما أنزيم الإيبوكسيهيدريز ( Epoxy Hydrase ) فوجد يكبد الفئران عمر  
يوم ويزداد نشاطه بسرعة خلال خمسة و عشرون يوما .

كذلك العديد من التفاعلات الثانوية مثل تفاعل (Glucuronidation) يعتمد على  
العمر فيكون نشاطه منخفض في تجهيزات أجنة الثدييات و يزداد مع العمر  
تدرجيا حتى الطور الكامل قبل الولادة مباشرة .

و يعتمد معدل التطور على نوع الأنسجة و مادة التفاعل و يكون القصور  
في أغلب الولادات الحديثة بمعظم الثدييات (عدا الفئران) في تكوين  
الجليكوزيدات و يساعد في النقص في نشاط أنزيم جليكورونيل ترانسفيريز و  
المرافق الأنزيمي يوريدين داي فوسفات جليكورونيك ( UDPGA ) وكذلك

الإخراج البطيء للجليكورونيدات المقترنة والتي ربما أيضا تعوق تكوينه.

كذلك ف عملية الاقتران بمركب الجلوتاثيون المختزل تفشل في الولادة الحديثة في خنازير غنيا و التي تصاحب بكمية محدودة من الجلوتاثيون المتاح . و قبل ولادة الفئران فان نشاط أنزيم جلوتاثيون -كب- ترانسفيريز بالسيرم يزداد حتى الخمسة أيام الأولى من الولادة ثم يبطن حتى تصل للطور الكامل .

أما تركيز أنزيم كربوكسيليز الكبدي غير المتخصص فمخفض قبل الولادة و لكن يزداد مستوى تركيزه بالطور الكامل بعد ٢١ يوم من الولادة .

كذلك فان عملية اقتران الكبريتات و عملية الأستلة تبدو فعالة في الأجنة و على نفس مستوى النشاط بالطور الكامل وبناء على ذلك يكون الاقتران طبيعيا بمشتقات الكبريتات و الأستيل .

و لم يدرس بتوسع التأثير المباشر لتقدم العمر على تمثيل الملوثات و السموم البيئية بالفئران فنظام أنزيم المونو أكسيجينيز يصل اقصاه بعد ثلاثين يوما من الولادة ثم يبدأ نشاطه في الانخفاض التدريجي و البطيء و ربما يصاحب هذه الزيادة نقص في الهرمون الإنثوي ، كذلك فعملية (Glucuronidation) تقل في الحيوانات المسنة بينما يزداد نشاط أنزيم مونو أمين أكسيديز (Monoamine oxidase : MAO) بتقدم العمر .

## ٢-٧-٢- اختلاف الجنس ( Sex differences ) :

يختلف معدل تمثيل السموم بكبد الثدييات باختلاف الجنس و الذي يظهر مع بداية البلوغ (Puberty) و عادة ما يحتفظ به طوال فترة حياة الطور الكامل لأغلب الثدييات .

و تقوم ذكور الفئران الكاملة بتمثيل العديد من السموم و بمعدلات عالية عن مثيلتها الأنثى من خلال عملية هيدروكسلة كما يحدث بمركب هكسوباربيتال أو إزالة مجموعة الميثيل من علي نرة نيتروجين الأمينو بيرين و تكون جليكورونيد لمركب أورثو-أمينو فينول و تكوين مقترنات الجلوتاثيون لمواد التفاعل الأريلية و مع مواد التفاعل الأخرى مثل الأزوكسال أمين

(Azoxal amine) و لم تلاحظ أى تأثيرات لإختلاف الجنس في عملية الهيدروكسلة الأروماتية .

ويكون الاختلاف في الجنس من حيث تمثيل العقار أقل وضوح أو غائب في بعض الأنواع فالاختلاف بين الذكور والإناث فيما يتعلق بالتمثيل الميكروسومي يبدو تحت سيطرة هرمونات الجنس : فنشاط الإنزيم ينخفض بواسطة عملية الخصي (Gastration) وتقدير هرمون الذكر (Androgen) للحيوانات المخصية ترداد نشاط الإنزيمات المعتمدة على الجنس .

و تعتمد تفاعلات الهيدروكسلة لمركب الهكسوباربيتال على الجنس فعملية الخصي أو تعاطي هرمون الذكورة لا يغير من تمثيل السموم بالأرانب و الفئران .

ويؤثر الاختلاف في الجنس على نشاط الإنزيمات و التي تختلف تبعاً لنوعية النسيج المختبر ، فالميكروسومات الكبدية للذكور الكاملة من خنازير غنيا و المعاملة تكون أقل نشاط في عملية الأقتران بمركب بارانيترو فينول عن الإناث ، جدول رقم (٧-١) ، بينما المتحصل عليهم من ذكور الفئران كانت انشط في الاقتران بمركب أورثو-نيترو فينول و كمية نشاط الاقتران المتساوية وجدت في الميكروسومات المعزولة من الرنتين والكلية والأمعاء الدقيقة لذكور وإناث خنازير غنيا .

كذلك فمركب ( EPN ) والمستخدم كمبيد للفئران ومركب الداى نيترو فينول للقطط ومبيد الوارفارين والمستخدم في مكافحة الفئران والبنزين مع الأرانسب وحمض الفوليك مع الفئران الصغيرة والأستركنين مع الفئران اختلفت سميتهم من حيث الدرجة بين الذكور والإناث حيث كانت الذكور اكثر حساسية عن الإناث لاختلاف معدل التحول الانزيمي بينهما تبعاً لهرمونات الجنس :

جدول رقم (١٨) : مستوى البارانيتروفينول المقترن بخنازير غنيا المعاملة

(نانومول / د / ملجم بروتين ميكروسومي)

النسيج	بارانيتروفينول المقترن بالذكور	بارانيتروفينول المقترن بالإناث
الكبد	$47.1 \pm 1.0$	$78 \pm 12.6$
الرئة	$1.1 \pm 0.2$	$10.8 \pm 0.9$
الكلية	$18.5 \pm 3.7$	$17.6 \pm 0.1, 3$
الأمعاء الدقيقة	$0.6 \pm 0.3$	$0.6 \pm 0.1$

### ٧-٣- الحمل ( Pregnancy ) :

عند الحمل يقل نشاط عدد كبير من الأنزيمات مثل أنزيم كاتيكول أمين ميتيل ترانسفيريز وأنزيم مونو أمين أكسيجينز بالكبد .

كما ينخفض اقتران السموم و الملوثات البيئية بالجليكورونيد خلال فترات الحمل الأخيرة وذلك لزيادة هرمون البروجيسترون والبرجنانيدول المثبطين لأنزيم جليكورونيل ترانسفيريز خارج الجسم .

ويؤدي تثبيط الارتباط الجليكورونيدى بالأطفال الي ظهور مستويات عالية من البيلوروبين الغير مقترن في دم الأطفال الرضع (Breast fed ) و المؤدى لليرقان و يصاحب ذلك وجود مركب برجنان -٣- الفا -٢٠- بيتاديول في لبن الأم ( ويحدث تأثير مشابه على عملية الاقتران بالكبريتات في الفئران وخننازير غنيا عند الحمل ) .

وتمثل السموم والملوثات البيئية بواسطة أنزيم مونو أكسيجينز بميكروسومات الكبد خارج الجسم كما أنها تقل خلال الحمل وكذلك تقل عملية هيدروكسلة مركبات الاتيلين و البيفينيل و الكومارين كذلك يقل تركيز السيتوكروم ب-٤٥٠ للربيع والسيتوكروم ب٤٥٠ المختزل ( inducible ) قبل معاملة الفئران الحامل بمركب الفينوباربيتال ، بينما لم يتغير مستوي أنزيم : السيتوكروم ب-٤٥٠ وأنزيم : البيفينيل ٤- هيدروكسميليز و النيترو المختزل

طوال فترة التجربة بالأرانب الحامل إلا أن أنزيم جليكورونييل ترانسفيريز وأنزيم الكومارين هيدروكسيليز أنخفض نشاطهما .

#### ٧-٤- الحالة الغذائية ( Nutritional Statuses ) :

يتأثر نشاط الأنزيمات المسنولة عن تمثيل المواد الغذائية بالحالة الغذائية لكائن التجارب فيؤدي نقص الكالسيوم أو النحاس أو السيلينيوم أو فيتامين (ج) بحيوانات التجربة الي نقص في النشاط الأنزيمي بها .

كذلك الغذاء الغير سكري و نقص المواد المساعدة الذائبة يؤدي لانخفاض نشاط الأنزيمات الهادمة وهو ماله تأثير واضح على تمثيل السموم .

كذلك يؤدي تجويع الفئران لنقص في عملية الهيدروكسلة الميكروسومية و لم يتغير النقص بحمض بارانثروفينول في حين تجويع ذكور الفئران أدى الي نقص النشاط الأنزيمي للأنزيمات التالية : هكسوباربيتال هيدروكسيليز وأنزيم بنتوباربيتال هيدروكسيليز وأنزيم أمينو بيرين -ن- ديميثيليز بنسبة ٣٥ - ٤٠% بينما يزيد نشاط أنزيم : أنيلين هيدروكسيليز .

و لم يحدث نقص في نشاط أنزيم هكسوباربيتال هيدروكسيليز أو أنزيم أمينو بيرين -ن- ديميثيليز في ذكور الفئران المخصية ( Gastrated ) ويظهر ان عملية التجويع تفقد أنزيمات الميكروسومات و المعتمدة على الجنس و لكن ليس لهذا الحد يكون أقل اعتمادا على الجنس ، فمعاملة الذكور المخصية بهرمون الميثيل تستوستيرون فانه يحدد النشاط الأنزيمي بالحيوانات الجوعي ، لذا فمن المقترح ان عملية التجويع تضعف الأنزيمات الممثلة للسموم لتداخلها مع تأثيرات تحفيز لأستيرويدات الأندروجين ( Androgen ) .

والغذاء الخالي من البروتين أو منخفض البروتين يقلل من الأنزيمات الميكروسومية بذكور الفئران أكثر من الإناث خاصة أنيلين هيدروكسيليز والسيتوكروم ب- ٤٥٠ وأنزيم السيتوكروم (ج) المختزل و المؤكسد .

وتتأثر مقدرة السمية بالتفاعل الرئيسي الميكروسومي كعامل لزيادة السمية و أزلتها فسمية مركب الأومبا : أوكتا ميثيل بيروفوسفات ( Octa Methyl Pyro Phosphate : OMPA ) و الأستركنين (Strychnine) يزيدا حالة نقص البروتين بذكور وإناث الفئران ، بينما تتخفف سمية الأومبا و رابع كلوريد الكربون و الهبتاكلور حالة نقص البروتين بالغذاء .

وتكون الحاجة ماسة الى النشاط التمثيلي للكشف عن السمية للمركبات الثلاثة الأخيرة و قد تتأثر أيضا عملية اقتران السموم بالغذاء البروتيني ، فعلمية الجليكورونيد لمركب الكلور مفينيكول بالغذاء الناقص في البروتين تقل بينما لم يوجد اختلاف في نشاط أنزيم سلفو ترانسفيريز مع مركب بارا-أمينو فينول كمادة تفاعل في حالة نقص بروتين الغذاء .

كما أدت تغذية الفئران ليومين على السكروز بدلا من بيئة قياسية غذائية الي نقص واضح في نشاط الأنزيمات التالية : أمينو بيرين -ن- ديميثيليز وأنزيم بيتا-باريبتال أكسيديز و أنزيم بارا-نيتروبنزويك المختزل ويصاحب نقص هذا النشاط انخفاض في كمية السيوكروم ب-٤٥٠، وأنزيم : NADPH أكسيديز وأنزيم : NADPH سيوكروم المختزل (ج) .

وتعد الليبيدات مكون رئيسي بالشبكة الاتوبلازمية الكبدية و التي أظهرت أن الفوسفاتيدل كولين مكون رئيسي بالنظام الميكروسومي الاتزيمي : فعند حدوث نقص بالحمض الدهني لينولييك ( Linoleic ) أدى لإخفاض نشاط الهكسوباريبتال أو الأثيلين هيدروكسيليز ، أما عند نقص الأحماض الدهنية الغير مشبعة فأدت لنقص نشاط أنزيم : الأثيلين هيدروكسيليز ومستوى السيوكروم ب-٤٥٠ بينما لم يحدث تغير في نشاط أنزيم السيوكروم (ج) المختزل.

أما من حيث تأثير نقص الفيتامينات على تمثيل السموم فادت الي نقص في نشاط أنزيم مونو أكسيجينيز حيث أدى النقص في فيتامين (ا) لنقص في التمثيل الميكروسومي بينما أدى النقص في مستوى الثيامين لنقص في نشاط أنزيم مونو أكسيجينيز في ميكروسومات كبد الفئران .

أما نقص الريبوفلافين فأدى لنقص في نشاط أنزيم : سيوكروم (ج) المختزل و أنزيم بنزو بيرين هيدروكسيليز مع زيادة محتوى السيوكروم ب-٤٥٠ وزيادة في نشاط أنزيم أنيلين هيدروكسيليز بينما أدى نقص فيتامين (ج) لنقص في معدل التمثيل بخنازير غنيا و نقص في السيوكروم ب ٤٥٠ .

أما نقص حمض الأسكوربيك فلقد أثر على تحلل مركب البروكاين ( Procaine ) بأنزيم ميكروسوم هيدروكسيليز . أما نقص مستوى فيتامين هـ ( E ) فأدى لنقص في نشاط أنزيم أمينوبيرين -ن- ديميثيليز الكبدى الميكروسومي .

في حين أدى نقص عناصر : الكالسيوم والمنجنيز والماغنسيوم الي نقص نشاط أنزيم مونوأكسجينيز في الذكور الغير بالغة إلا أن النقص كان مبكرا وازحا مع الماغنسيوم عن الكالسيوم .

أما نقص الحديد فادي الي نقص في نشاط أنزيم : مونو أكسجينيز بينما لم يحدث تغير في محتوى السيتوكروم ب-٤٥٠.

و لقد أدى تعاطي أملاح الكوبلت و الكادميوم المنجنيز والرصاص الي زيادة في مستوي الجلوتاثيون بالكبد بعد ٢٤ ساعة من المعاملة مع نقص في مستوي نشاط أنزيم : السيتوكروم ب-٤٥٠.

#### ٧-٥- المرض ( Disease ) :

يعد الكبد الموقع الرئيسي والهام لتمثيل السموم و أي مرض أو تخريب له يتوقع بعدة حدوث تأثير واضح على معدل تمثيل السموم و المواد الغريبة . ومرض الكبد الحاد يضعف مقدرة علي تمثيل أنواع مختلفة من السموم بالنظام الأنزيمي مونو أكسجينيز أي نقص في النشاط الأنزيمي لأنزيمي : الهكسوباربيتال هيدروكسيليز و البنتوباربيتال أكسيديز.

ولقد لوحظ بالحالات المرضية الحادة للكبد زيادة فترة نصف الحياة خارج الجسم للسموم في البلازما و هذا تأثير لا يعزى لجريان الدم الكبدي و لكن يعزى لنقص في معدل إخراج السموم من البلازما مع نقص في عملية الأستلة .

فعد التهاب الكبد (Hepatitis) و تليف الكبد (Cirrhosis) ينخفض مستوي النشاط الأنزيمي لأنزيمات : السيتوكروم ب- ٤٥٠ وأنزيم : أمينوبيرين ن- ديمثيليز و أنزيم بارا- نيتروأنيسول و أكسيد ديمثيليز في حين لم يتغير النشاط الأنزيمي لأنزيم : NADH سيتوكروم (ج) المختزل .

وأدت الميكروسومات الكبدية لحوان مصاب باليرقان (Jaundice) أو الصفراء (Cholestasis) الي نقص في مقدرة علي تمثيل السموم لتراكم أملاح الصفراء المثبطة للأنزيمات الميكروسومية الممتلئة للسم .

ويحدث نقص في عملية الأستلة عند مرض الكبد المزمن وكذلك نقص في مستوي حمض بارا- أمينو بنزويك وأيضا نقص الأرتباط الجليكورونيدى

لمركب ن- أستيل بارا أمينو فينول ويقل النشاط الأنزيمي لأنزيم : مونو أمين أكسيديز بمعدل ٣٠% خاصة عند التليف الكبدي كذلك زيادة في نشاط أنزيمات : الكولين استيريز وأنزيم الفينيل أسيتات استيريز والبريكارين أستيريز والبيرين أستيريز ( Pirinesterase ) و إنخفاض في نشاط أنزيم الكحول ديهيدروجينز .

كذلك تؤدي أمراض القلب لتغير سرعة سريان الدم للكبد مما يؤثر على معدل تمثيل السموم و كذلك على درجة شفاية البلازما ( Vidocaine ) والتي تنخفض عند الإصابة بمرض عضلة القلب ( Myocardial ) والفشل القلبي ( Cardiac failure ) وذلك لنقص سريان الدم للكبد و بالتالي لنقص ما يحمله المواد الغذائية .

أما أمراض الكلية ( العضو الرئيسي لإخراج السموم و ممثلاتها الذاتية في البول ) فتؤثر كثيرا على تمثيل السموم ، لذا يتوقع بطئ إخراج الممثلات الذاتية في الماء بنقص وظيفة الكلى لفترة نصف الحياة لمركب البنثوباربيتال ومركب الهكسوباربيتال و مركب الكلورمفينكول تطول بالمرضى ضعيفي التجديد ( Renal impairment ) .

#### ٦-٧- الهرمونات (Hormones):

##### ٦-٧-١- هرمون الغدة الدرقية ( الثيرويد ) :

أدى تعاطي الفئران لهرمون الثيروكسين (Thyroxine) التي تغيير في مستوى تمثيل الأنزيمات الميكروسومية لجزيئات السموم فيزداد نشاط أنزيم الميكروسوم المؤكسد و السيوكروم المختزل (ج) بذكور وإناث الفئران إلا أن مستوى الزيادة بالإناث كان أكبر بالذكور أما السيوكروم ب-٤٥٠ فأنخفض بدرجة غير معنوية بالإناث عن الذكور كذلك نشاط أنزيم الأمينو بيرين ن- ديميثيليز .

وزيادة الهرمون (Hyperthyroidism) تؤدي الي خفض التفاعلات المعتمدة على الجنس وتبدو متداخلة مع فعل الاندروجين لزيادة نشاط أنزيمات التمثيل للسموم والمعتمدة على الجنس . كما تقل سعة عملية الأستلة لحمض بارا-أمينو بنزويك .

ولهذا تؤدي معاملة الفئران بهرمون الثيروكسين التي خفض نشاط أنزيمات الأمينو بيرين ن- ديميثيليز ، الأتيلين هيدروكسيليز و الهكسوباربيتال

هيدروكسيليز ولم يتأثر نشاط أنزيم : بارا-نيتروبنزويك المختزل . في حين لم يتغير مستوى أنزيم الحمض المختزل بالأرانب المعاملة بينما زاد نشاط أنزيمات الأثيلين هيدروكسيليز و البار-نيترو بنزويك المختزل .

والتأثيرات المختلفة لزيادة الهرمون تدل على أن معادلة الثيروكسين ترتبط بالاستجابة المختلفة لنظام انتقال الإلكترون والمعتمد على المرافق الأتزمي ( NADPH ) . وكمية السيتوكروم ب-٤٥٠ تنخفض قليلا في كل من الفئران الصغيرة والأرانب الكبيرة عندما يكون أنزيم : NADP اكسيديز وأنزيم : NADP سيتوكروم المختزل (ج) يزداد بالأرانب المعاملة ولم تتأثر معنويا بالفئران الصغيرة .

وذكور الفئران المستأصلة منهم الغدة الدرقية (Thyroidectomized) لها استجابة لزيادة مركب الهكسوباربيتال ومركب (Zoxa zolamine) و محتوى السيتوكروم ب-٤٥٠ لا ينخفض بها إلا أن سعة الارتباط للسيتوكروم ب-٤٥٠ بالهكسوباربيتال تنخفض قليلا . كذلك فتعاطى الثيروكسين يقلل نشاط أنزيم: مونو أمين أكسيديز الكبدى ويزداد نشاط أنزيم مونو أمين أكسيديز الكلى . ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد التنوية هنا بأنه ليس للثيروكسين تأثير على أنزيم الجلوتاثيون -كب- ترانسفيريز بالفئران .

#### ٧-٦-٢- هرمون الأدرينالين (Adrenal hormone):

عند إزالة غدة الأدرينال من ذكور الفئران أتخفض نشاط أنزيمات الكبد الميكروسومية أما أستئصال الغدة (Adrenal actomy) فأدى لضعف تمثيل الأمينو بيرين و الهكسوباربيتال وذلك لإخفاض نشاط الإنزيمات الميكروسومية بكبد الفئران الذكور في حين لم ينخفض التمثيل بالإناث لأي من المواد السابقة .

أما تعاطى الكورتيزون (Chortison) أو برينديسولون (Prednisolone) فأدى إلى انخفاض محتوى السيتوكروم ب-٤٥٠ في ميكروسومات كبد ذكور الفئران التي أستأصلت الغدة منهم (A actomy/cd) بينما أتخفض نشاط أنزيم : NAD سيتوكروم المختزل وأنزيم : NADPH سيتوكروم ب-٤٥٠ بقوة .

#### ٧-٦-٣- الأنسولين ( Insuline ) :

يقل تمثيل السموم والمواد الغريبة بالفئران المصابة بمرض السكر التجريبي (Alloxan diabetes) ، حيث أنخفض التمثيل خارج الجسم لمادتي هكسوباربيتال و الأمينو بيرين بالذكور المصابة بينما يزيد التمثيل في الإناث

المصابة بمرض البول السكري ، في حين زاد نشاط أنزيم هيدروكسيلاتيز بكلاهما .

ولا يتوقف تمثيل مادتي الهكسوبايريبتال و الأمينوبيرين في الذكور المخصبة (Gastrated) أو الإناث المصابة بالسكر و لكن تعاطى ميثيل تستوستيرون (Methyl testosterone) أدى لانخفاض التمثيل في ذكور الفئران المخصبة والإناث .

ويتداخل مرض البول السكري مع فعل هرمون الإندروجين لزيادة الأنزيمات الممتلة للمواد الغريبة والسموم والمعتمدة على الجنس وسعة ارتباط السيتركروم ب-٤٥٠ فينخفض في ميكروسومات الكبد بذكور الفئران المريضة . ويصاحب الحيوانات المريضة نقص في الاقتران الجليكورونيدي (Glucuronidation) و التي تزداد بتعاطي الأنسولين حيث وجد أن محتوى اليوريدين داي فوسفات جواتين (UDPGA) منخفض في كبد الفئران المريضة بالسكر لانخفاض في نشاط (UPGA-De- hydrogenase) ولم تتغير كمية نشاط أنزيم جليكورونيل ترانسفيريز .