

الباب الثامن

التحول البيولوجي (التمثيل)
للسموم و الملوثات البيئية

بالجهاز الهضمي

المقدمة

يتأثر ثبات العديد من جزيئات الملوثات البيئية و السموم والكيماويات الغريبة الموجودة بداخل إمتداد القناة المعد معوية بالعديد من العوامل سواء تحت تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) الحامضي للعصارة المعدية (Jastric juice) والمتراوح بين ١-٢ أو الأنزيمات المعدية الموجودة بالعصارة المعدية أو تحت تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين القاعدي للعصارة المعوية أو تحت تأثير الأحياء الدقيقة الموجودة بالأمعاء الدقيقة (Intestinal Flora) والتي لها أهميتها القصوى في تحلل وانهيار جزيئات السموم التي ممثلات (Metabolites) تختلف في درجة سميتها عن المركب الأصلي فعلى سبيل المثال تؤدي شرب مياه الآبار التي تزداد فيها محتوى النترات (Nitrates) إلى ميثيموجلوبينيميا (Methemoglobinemia) حيث يظهر تأثيرها أكثر وضوحا بالأطفال (Infants) لارتفاع مستوى تركيز ايون الهيدروجين في القناة المعد معوية لحديثي الولادة والملازمة لها وجود كثافة عالية من الكائنات الحية الدقيقة (فلورا الامعاء: *Escherichia Coli*) والتي تحول النترات الى نترت (Nitric). كذلك فأخذ ثم الافاعي (Snake venom) السام بطريق الفم غير سام لانهياره (Deterioration) وتكسره في القناة المعد معوية .

كذلك فالكائنات الحية الدقيقة بالامعاء يمكنها اختزال مجاميع النيترو الأروماتية الأكثر سمية وتحويلها لامينات أروماتية أقل في درجة سميتها لكنها غالبا ما تكون مضخمة للغدة الدرقية (goitrogenic) أو مسرطنة (Carcinogenic)

كذلك يؤدي وجود بكتريا : *Aerobacter aerogenes* الى انهيار مركب ددت (DDT) مبيد آفات : Pesticides يتبع مجموعة المبيدات الهيدروكربونية الكلورونية العضوية : Chlorinated hydrocarbons) الى المماكن ددا (DDE) أو لتحول الامينات الثانوية (Secondary amines) كالموجودة في السمك والخضراوات وعصائر الفاكهة أو النترت (المضافة كمادة حافظة لتضفي لون جيد للحوم والاسماك المحفوظة) إلى نيتروز أمين (Nitrosamine) وهي مادة مسرطنة للمعدة .

مما سبق يتضح لنا الدور الفعال الذي يلعبه التحول البيولوجي (التمثيل) للسموم خاصة التمثيل الهادم و المزيل للسميه (Detoxication) و دوره في خفض السمية للعديد من السموم و الملوثات البيئية الداخلة للجسم والتي غالبيتها ذات طبيعة محبة للدهون (ليبوفيلية : Lipophilic in nature) وتحويلها

لممّلات (Metabolites) أقلّ سمية من خلال نوعين من التفاعلات هما التفاعلات الأولية والتفاعلات الثانوية .

الفصل الاول

التفاعلات الأولية

(تفاعلات التمثيل من النوع الأول)

١- التفاعلات الأولية (تفاعلات التمثيل من النوع I : Primary reactions :
(Metabolism phase I

وهي تفاعلات هدم متنوعة تؤدي لازالة كلية أو جزئية لسمية الجزيئى السام حيث تتحول خلالها المجاميع الفعالة الى مجموعات أقل سمية وفي نفس الوقت أكثر نوبانا (أكثر قطبية) فيسهل اخراجها او افرازها ، او أن هذا التحول أو الأشتقاق (Derivatization) يؤهلها لتفاعلات من نوع آخر وهى التفاعلات الثانوية (تفاعلات التمثيل من النوع : II).

وتشمل التفاعلات الأولية أنواع التفاعلات التالية ، شكل توضيحي رقم (١-٨).

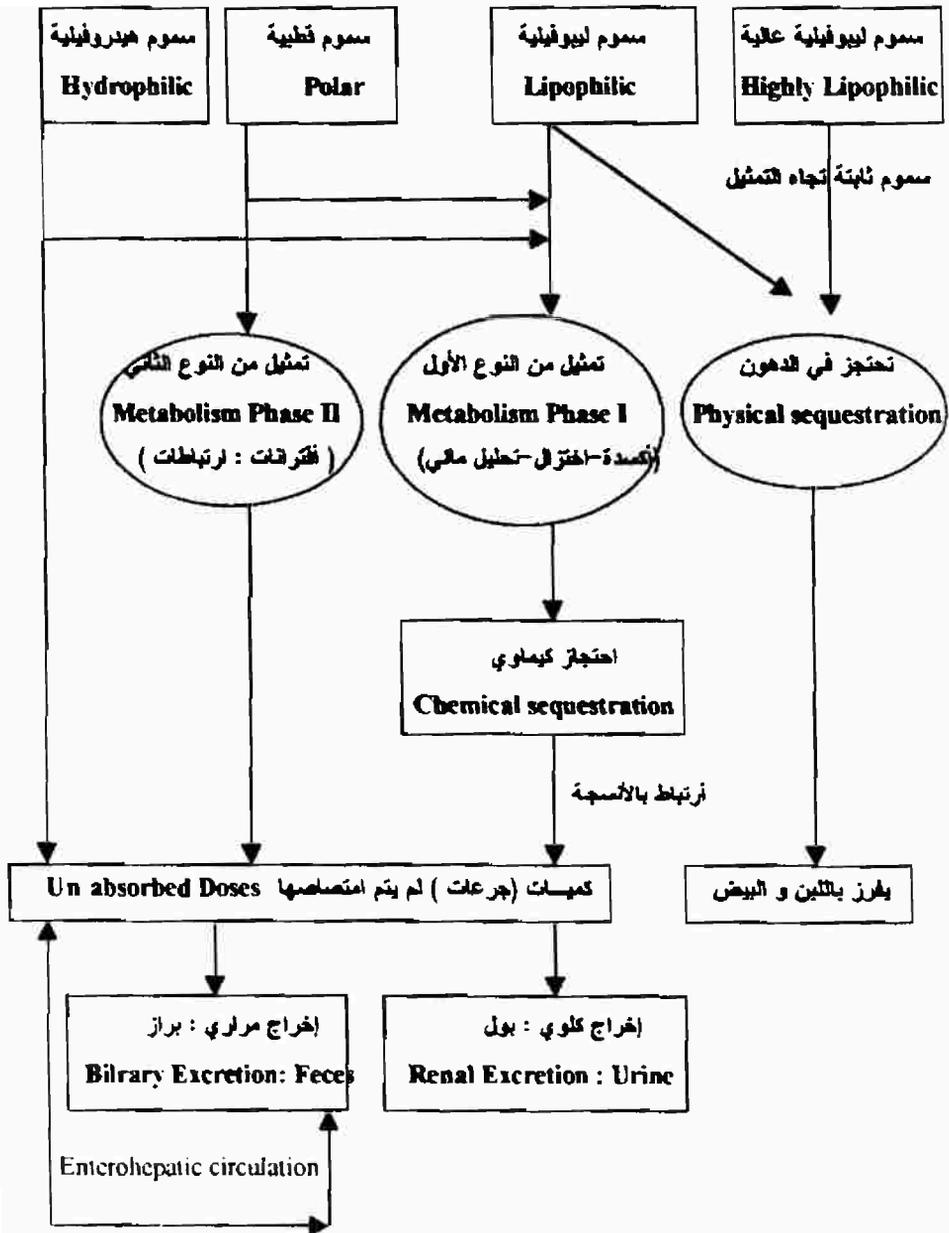
١-١- تفاعلات الأكسدة (Oxidation Reactions):

و تتركز أهم مجموعة من الأنزيمات الملامسة لتفاعلات الاكسدة فى أجزاء مختلفة من الخلية وربما بمعظم أنسجة أعضاء الجسم خاصة فى :

الكبد : حيث يعد كبد الفقاريات أغنى مصادر هذه المجموعة من الأنزيمات (السيتوكروم ب -٤٥٠) كذلك كبد أجنحتها والموجودة به أكثر أنواع السيتوكرومات نشاطا لتعدد الأنواع الموجودة منه بها وأرتفاع نسبة وجودها كثيرا بالشبكة الأندوبلازمية وأغشية الخلايا والغشاء النووى لليوسومات وجسم جولجى أكثر منها بالميتوكوندريا.

الرئة : ويوجد فيها فى الغالب السيتوكرومات الخاصة بالأكسدة الأولية للمواد الغريبة والسموم والملوثات البيئية .

الكلى : حيث تقوم السيتوكرومات لحد ما بتفاعلات الاكسدة مثل أكسدة الليوريك (Lauric) بعد الأرتباط به.



شكل رقم (٨-١) : مسارات التحولات الحيوية لجزيئات السموم
(فتحي عليمي)

وتحتوى الشبكة الأندوبلازمية الخشنة أو الناعمة (Rough / Smooth Endoplasmic Reticulum : RER / SER) وهى شبكة الأغشية الليبوبروتينية المتصلة والممتدة من الغشاء البلازمى للنواة والميتوكوندريا (حيث تبلغ مساحتها بالخلايا الكبدية ٢٧ ضعف غشاء البلازما ، فى حين تبلغ ٨.٥ ضعف غشاء الميتوكوندريا) على نظام أنزيمات الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO)

وأنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة أنزيمات ميكروسومية (Microsomal Enzymes) وفعاليتها بالشبكة الأندوبلازمية الناعمة أقوى وأكبر من الشبكة الأندوبلازمية الخشنة حيث تحتوى على أنزيم (Microsomal mono oxygenase : MMO)

وتؤدى عملة هرس وتجنيس (Homogenizing) خلايا الشبكة الأندوبلازمية الى أفراد الميكروسومات (Microsomes) فى صورة حبيبات صغيرة تحتوى على أنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة ثم بالطرد المركزى عالى السرعة (٢٠.٠٠٠ لفة / د ولمدة ٣٠ - ١٢٠ دقيقة) لترسب الجزء الميكروسومى و الذى يمكن فصله لميكروسومات ناعمة و خشنة فى طبقتين لإختلاف كثافتهما حيث يستقر السيتوكروم بنوعيهما ويتم فصلهما بإذابتهما فى كوليئات الصوديوم (Sod.cholate) أو بالترسيب بواسطة كبريتات الأمونيوم و البولى ايثيلان جليكول أو بالأعمدة الكروماتوجرافية (المعبأة بالهيدروكسيل أباتيت: Hydroxyl apatite) و الكاربوكسى ميثيل سليولوز حيث تعتمد الموائمة لها على ن-هكسيل أمين (n-Hexyl-amine) ، ن-أوكتيل أمين (n-Octyl amine) وهى طريقة فصل دقيقة تصل دقتها إلى ٢٢ نانومول / مللج).

و السيتوكروم ب-٤٥٠ يتكون من العديد من البروتينات الحديدية (Hemoproteins) و المتحركة فى المناعة ويحث السيتوكروم ب-٤٥٠ بالفينوباربيتال عن السيتوكرومات الأخرى ب-٤٨٤ ، الغير مثبطة والتي يمكن تثبيطها بمركب (3-Methyl Colanthrene : 3-MC) .

ويحتوى السيتوكروم ب-٤٥٠ على النظام الأنزيمى مونوأكسجينيز (Mono Oxygenase) حيث تنظم العديد من مثل هذه الأنزيمات معا ليكونوا نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (MFO) .

والسيتوكرومات (المادة المرتبطة النظم) تتميز بامتصاص خاص للضوء ولهذا تقسم لمجموعتين تبعا للصفات الأسيكتروسكوبية لمعقد المادة والسيتوكروم ب-٤٥٠ (أى الصورة المؤكسدة Oxidized Form)، حيث تعتمد درجة الامتصاص على قيم أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) الحادث عند الأثران (حيث تستخدم كصفة للتمييز بينهما):

أ- ارتباط من النوع I : (Type I Binding) :

حيث يكون أقصى امتصاص له عند طول موجي يتراوح بين ٣٨٥ - ٣٩٠ نانوميتر وأدنى امتصاص له يكون عند طول موجي ٤١٠ نانوميتر وهذا النوع من الارتباط سائد عندما تستخدم المواد السامة الكارهة للماء كمواد أساسية لتفاعلها (Substrate) حيث يحدث الارتباط عند الجانب المحب للبيد بالسيتوكروم والبعد عن مركز الحديد (الهيم).

ب- ارتباط من النوع II : (Type II Binding) :

حيث يحدث أقصى امتصاص له عند طول موجي ٤٣٠-٤٣٥ نانوميتر وأدنى امتصاص له يكون عند طول موجي قدرة ٤١٠ نانوميتر وهذا النوع سائد عندما تستخدم المواد السامة المحبة للماء والمحتوية على النتروجين العضوي كمواد أساسية لتفاعلها حيث يحدث الارتباط عند الجانب المتضمن لمركز الحديد (الهيم).

وتتميز هذه الانظمة الانزيمية بحساسيتها لمشتقات الميثيلين داي أكسي فينيل (M D P : Methylene Dioxy Phenyl) و السيسامكس (Sesamex) والبيرونيل بيوتوكسيد (Pipronyl butoxide) والمثبطة لها مما يؤدي لخفض مقاومة الجسم للسم فتزداد درجة سميتها لذا يلاحظ زيادة نشاط هذه الانظمة (M FO) بالسلالات المقاومة فهو نظام متباين هلم فى تمثيل السموم ويؤدى لتباين واضح فى عمليات التمثيل ، كما لوحظ أن لنوع الجنس (Sex) علاقة بذلك .

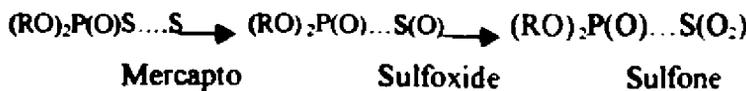
ويجب الأخذ فى الاعتبار فى هذا الصدد ان عمليات التمثيل مثلها مثل باقى العمليات الحيوية التى تتم بجسم الكائن تتأثر كثيرا بدرجة حرارة الجسم والبيئة المحيطة وذلك لكون عمليات التمثيل تفاعلات كيميائية فى الأصل تعتمد على درجة الحرارة (والتى تزيد من معدل سرعتها أو تخفضه) كذلك يعتمد المستقبل الحيوى أو البيوكيميائى على درجة حرارة البيئة المحيطة ومن هنا وجب دراسة العلاقة المتداخلة (Interaction) بين درجات الحرارة ومعدل الاستجابة للسم (التأثيرات السامة) على درجات حرارة متفاوتة ولهذا تقسم السموم بناء على ذلك الى :

أ - سموم متغيرة الحرارة (Poikilothermal poisons) : وهى السموم التي تزداد درجة سميتها بارتفاع درجة الحرارة (Hyper thermia) و هنا تزداد الفترة اللازمة للاستجابة بانخفاض الحرارة مثل الجليكوزيدات القلبية (Cardiac glucosides كالديجيتاليس (Digatalis) و مييد الباراثيون (Parathion) الفوسفورى العضوى حيث يزداد فعله التثييطى على انزيم الاستيل كولين استيريز بارتفاع الحرارة .

ب - سموم Theilotherm : وهى السموم التي تزداد درجة سميتها بانخفاض الحرارة (Hypo thermia) وفيها تزداد الفترة اللازمة للاستجابة بارتفاع درجة الحرارة مثل مركب النيكوتين و الأتروبين و الأستركنين و الملائيون و السارين (حيث يزداد فعلها على انزيم الاستيل كولين استيريز بانخفاض الحرارة) .

يمتد تأثير درجة الحرارة فى عدة اتجاهات فبجانب ما سبق يمتد فعل درجة الحرارة الى التركيب البنائى والكيميائى لجزيئى المركب فغالبا ما تؤدي لعملية اكسدة تؤدي بدورها لزيادة الفعل المناهض للانزيمات مثلا (Inhibitions) فتزداد درجة سميتها وهو ما يحدث عند اكسدة الثيونو فوسفات (Thiono: (RO)2P(S)OX) المشتق التاكسدى الثيولوفوسفات (Thiolo Phosphate (RO)2P(O)SX) أى أكسدة فى صورة تشابه (isomerism) فتزداد سمية الجزيئى ومناهضته للانزيم فى نفس الوقت تقل درجة ثباته.

كذلك الحال فى حالة أكسدة ذرة كبريت السلسلة الجانبية (كبريت الميركابيتو: Mercapto) تدريجيا الى المشتق التاكسدى الأول سلفوكسيد (Sulfoxide ثم الى المشتق التاكسدى الثانى :سلفون (Sulfone) مما يؤدي بدوره لزيادة الشحنة الموجبة الجزئية (Partial possitive Charge) تدريجيا على ذرة الفوسفور فتزداد تبعاً لذلك السمية لزيادة المناهضة للنشاط الانزيمى وذلك لزيادة فرصة مهاجمة الجزيئى السام للموقع الاتيونى بانزيم الاستيل كولين استيريز :



كذلك أيضا ما يلاحظ عند الأكسدة على ذرة النتروجين أو اكسجين الاكيل.

ويعد انزيم (Cyt.p-450 Containing Monooxygenase) أهم انزيمات نظام الأكسدة نو الوظيفة المختلطة (MFO) وأغلبها من حيث نسبة تواجده .

و يوجد هذا الانزيم متمركز في الشبكة الاتدوبلازمية مكونا معقد (Complex network مع الخلية التي في تماس مستمر مع الغشاء الخارجى للنواة وعند هرس الخلايا تنهار الشبكة الاتدوبلازمية لحويصلات صغيرة (Vesicles) تسمى بالميكروسومات ،ويتكون من نظامين انزيمين هما :

• (NADPH - Cyt. - 450 Reductase NADPH - Cyt. C Reductase) :

• Heme Containing enzymes Cyt. - 450

وتشير الأبحاث الحديثة لوجود صور عديدة (Multiforms) لأنزيمات السييتوكروم ب-٤٥٠ في كبد انواع عديدة من الثدييات تختلف فيما بينها من حيث تركيب السلسلة العديدة الببتيد (Polypeptide chain) والتخصص من حيث التفاعل الذى تؤديه .

والتفاعلات المقترحة لانزيم السييتوكروم ب-٤٥٠ - مونو اكسجينيز المحضر كما بالجدول التالى رقم (٨-١) حيث تتحدد مادة التفاعل مع الصورة المؤكسدة للسييتوكروم ب-٤٥٠ (Fe³⁺) لتكوين معقد الانزيم ومادة تفاعلة وهنا ينتقل الكترونان لمعقد الانزيم ومادة تفاعله كما يتأكسد المرافق الانزيمى (NADPH) ويتحول للصورة (NADP⁺) حيث يقوم بتمثيل المواد الغريبة كالسموم والملوثات البيئية الموجودة باستمرار (predominantly) بالشبكة الاتدوبلازمية للكبد و الكلى و الرنتين و الامعاء و الجلد و الخصية والمبيض وميتوكوندريا الكبد وقشرة الادرينال .

جدول رقم (٨-١) : تفاعلات الأكمدة التي يلامسها انزيم

السيتوكروم ب-٤٥٠ - مونواكسيجينيز

المثال	اسم التفاعل
<p>ويتضمن إدراج (Insertation) لذرة أكسجين خلال رابطة الكربون فيكون الناتج هيدروكسيل</p> $R-CH_2-CH_2-CH_3 \longrightarrow RCH_2-CHOH-CH_3$	<p>هيدروكسلة السلسلة الأليفاتية : (Aliphatic Hydroxylation)</p>
<p>ويتضمن إضافة ذرة أكسجين للرابطة الزوجية بالحلقة ويتكون أيبوكسيد غير ثابت يحدث له إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئين فيتحول لفينول</p> $R-O \longrightarrow R-OH$	<p>هيدروكسلة الحلقة الأروماتية : (Aromatic Hydroxylation)</p>
$R-N(O.S)-CH_3 \longrightarrow R-NH_2(OH.SH) + CH_2OH$	<p>إزالة الألكيل من على ذرة ن أ، ك ب : (N or O or S - dealkylation)</p>
$R-CH=CH-R \longrightarrow R-\overset{O}{\text{C}}-CH-CH-R$	<p>الإيبوكسدة : (Epoxydation)</p>
$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ P \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \begin{array}{c} S \\ \diagdown \\ \\ \diagup \\ X \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ P \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \begin{array}{c} O \\ \diagdown \\ \\ \diagup \\ X \end{array} + S$	<p>إزالة الكبريت من جزئي المركب : (De sulfuration)</p>
$R-S-R \longrightarrow R-\overset{O}{\parallel}S-R$	<p>أكسدة كبريت الميركانتو : (Sulfo oxidation)</p>
$R-\overset{O}{\parallel}N-C-CH_3 \longrightarrow R-NOH-\overset{O}{\parallel}C-CH_3$	<p>أكسدة هيدروكسيل ذرة النتروجين : (N-hydroxylation)</p>

وبالرغم من أن التفاعلات السابقة لا توضح انتقال الإلكترونين ولكن هناك ايضاحات تعضد تتابع انتقالهما حيث ينتقل الاكترون الأول لمعقد الانزيم ومادة تفاعله ثم يتحد معقد الانزيم ومادة تفاعله المختزلة (Fe²⁺) مع الاكسجين الجزيئي و في سلسلة من الخطوات الغير واضحة تماما فان ذرة من الاكسجين الجزيئي وفي وجود ٢ بروتون تختزل لماء وذرة الاكسجين الأخرى تقدم لمادة التفاعل وهنا تتفكك مادة التفاعل المؤكسدة مكونة الصورة المؤكسدة للسيتوكروم ب-٤٥٠ .

كما يشترك الانزيم في تحفيز عمليات اختزال خاصة لمركبات الأزو و النيترو و الذى يتم اما بواسطة NADPH Cyt - C. Reductase أو بالاتصال مع السيتوكروم ب -٤٥٠ في نظام مونو اكسيجينيز كامل (Cyt. P- 450 in complete Monooxygenase system كما بالجدول رقم (٢-٨) .

جدول رقم (٢-٨) : عمليات اختزال مركبات الأزو و النيترو

المحفزة بانزيم (Cyt. P-450 Cont Mono oxygenase)

التفاعل	نوع التفاعل
$R - N = N - R \xrightarrow{\text{Red.}} R - NH_2$	أختزال الأزو
$R - O \text{ (Benzene ring) } - NO_2 \xrightarrow{\text{Red.}} R - O \text{ (Benzene ring) } - NH_2$	أختزال النيترو الأروماتية

كما يحتوى النظام على أنزيم مونو اكسيجينيز آخر وهو أمين أكسيديز (Amine Oxidase) الاقل أهمية عن نظام انزيمى السيتوكروم ب-٤٥٠ . وهو أنزيم فلافوبروتين يحتوى على مرافق انزيمى فى صورة حمض متفكك (Acid dissociable : FAD) ولقد تم عزله من ميكروسومات كبد الخنزير ويحفز تفاعل تحول الأمينات الثلاثية إلى ن- اكسيد ومصدر الكترولونات التنشيط للاكسجين بانزيم أمين اكسيديز يكون هو المرافق (NADPH) وكما سبق فإن السيتوكروم ب-٤٥٠ المحتوى على الاكسيجين يمكنه تنفيذ تفاعلات الأوكسدة والهيدروكسلة للمجموعة المعلقة على ذرة النيتروجين (N- Oxidation & Hydroxylation)

وتعد قيمة لوغاريتم ثابت التفكك (pKa) المقياس الأول لآى مركب يمثل بالانزيم أمين أكسيديز أو سيتوكروم ب-٤٥٠ المحتوى على مونواكسجينيز ، حيث تتراوح قيمة لوغاريتم ثابت التفكك (pKa) لذرة نيتروجين المركبات التى تمثل بالانزيم الأول (أمين أكسيديز) هى ٨-١١ فى حين تتراوح قيمة ثابت التفكك للمركبات التى يمثلها انزيم سيتوكروم ب-٤٥٠ المحتوى على المونواكسجينيز من ٧-١ .

ويعتمد تفاعل أكسدة المجموعة المعلقة على ذرة النيتروجين (N- oxidation) على أى من الانزيمات أكثر نشاطا وكذلك على قيمة اللوغاريتم السالب (pKa) لذرة النيتروجين بالمركب ، و تعد القيمة المنخفضة هى المفضلة للتمثيل بالسيتوكروم ب-٤٥٠ مونواكسجينيز والقيمة العالية تكون مفضلة ومحبية للتمثيل بانزيم أمين أكسيديز .

ومجاميع الأمين بالمركبات العضوية أما أولية (R-NH₂) أو ثانوية (R-NH-R) أو ثالثية (R-N-RR) فالمركبات التى لها قيمة pKa للنتروجين < ٨ (R-CH₂-NRR ، R-CH₂-NH-R ، R-CH₂-NH₂) وهى مشتقات تمثل غالبا بسهولة ، أما الامينات الأولية المقابلة لها كذلك الثانوية تكون نادرة التمثيل لمشتقاتها الهيدروكسيلة ، و بالمثل فالمشتقات الثلاثية لهذه المركبات التى لها قيمة لوغاريتم ثابت تفكك لذرة النتروجين يتراوح من ٧-١ (Ar-NRR ، Ar-NH-R ، Ar-NH₂) تكون جاهزة للتمثيل .

• فالمركبات ذات قيمة pKa للنتروجين وحتى ١ : تمثل بانزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ والمحتوى على المونواكسجينيز .

• المركبات ذات قيمة pKa للنتروجين من ٧-١ : تمثل بكلا الانزيمين

• المركبات ذات قيمة pKa للنتروجين المنخفضة: تمثل بالسيتوكروم

• المركبات ذات قيمة pKa للنتروجين المرتفعة: تمثل بانزيم الأمين أكسيديز .

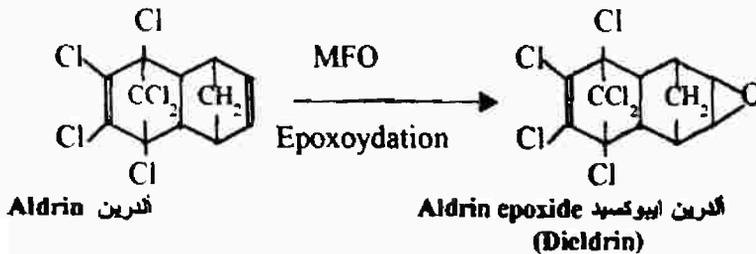
و لا تمثل إلا الامينات الثلاثية الأروماتية فقط لأن قيمة ثابت التفكك لها يتراوح بين ٧-١ . تمثل الامينات الثلاثية عندما تكون قيمة اللوغاريتم معامل التفكك < ٨ .

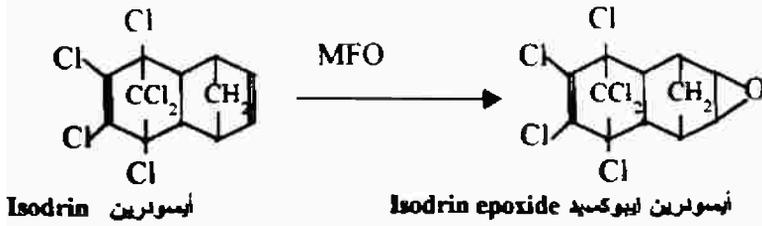
ويلاحظ ان قيمة ثابت معامل التفكك للنتروجين فى صورة أميدات اولية و ثانوية و ثالثية تكون > ١ .

١-١-١-١- الأكسدة بالادخال مجموعة أيبوكسيد أو هيدروكسيل :

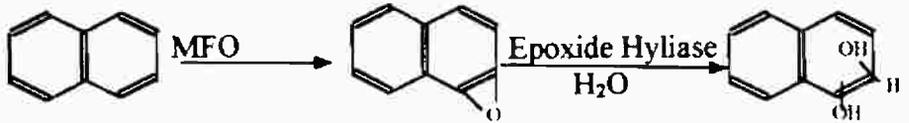
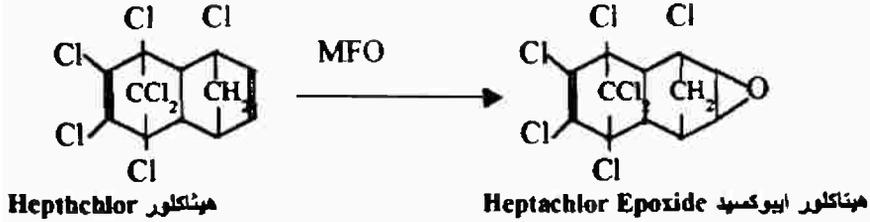
تعد عملية الإيبوكسدة (Epoxydation) من أهم تفاعلات الأكسدة الميكروسومية لثباتها وكونها نواتج وسطية لعملية ادخال مجاميع الهيدروكسيل خاصة بالأنظمة الأنزيمية الميكروسومية بالحيوانات الراقية .

يؤدي ادخال مجموعة أيبوكسيد (ذرة اكسجين للرابطة الزوجية) بالعديد من الملوثات البيئية والسموم كما بالمركبات الحلقية العديدة لانتاج مواد مسرطنة (Carcinogenesis) كتحول مركب الألدرين (Aldrin) الى الألدرين أيبوكسيد (ديلدرين : Dieldrin) وتحول مركب الأيسودرين (Isodrin) الى ايسودرين ايبوكسيد (اندرين : Endrin) وتحول مركب السهبتاكلور (Heptachlor) الى هبتاكلور ايبوكسيد والنفثالين الى نفثالين ايبوكسيد ونواتج تمثيل البنزيدين الى أيبوكسي، والشكل التوضيحي التالي شكل رقم (٨-٣) يوضح آلية الأيبوكسدة للمركبات السابق الإشارة لها :





(Endrin)

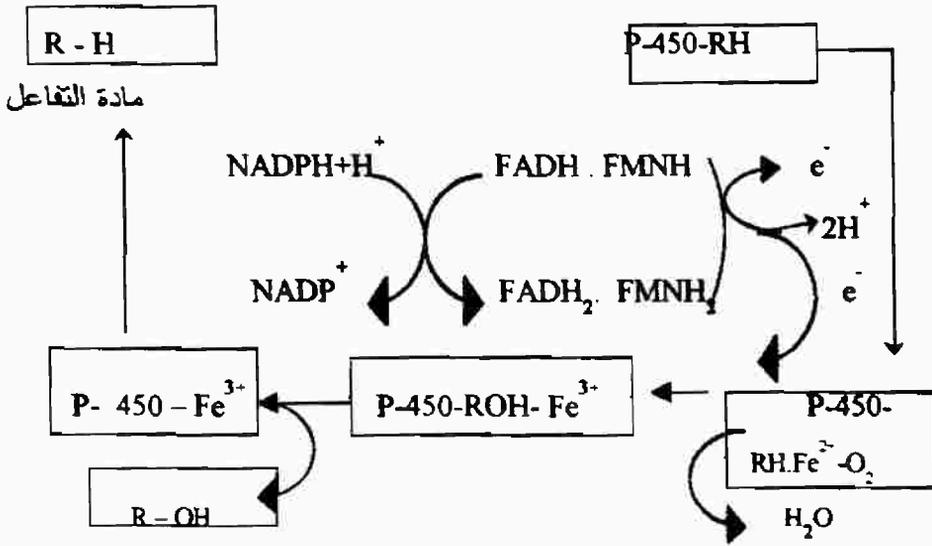


نفتالين **Naphthalin**

نفتالين إيبوكسيد **Naphthaline Epoxide** نفتالين ١-٢-دي هيدروكسيد

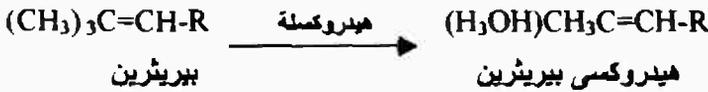
١-٢-١- الأكسدة بهيدروكسلة الحلقة الأروماتية والأليفاتية :

حيث تحدث هيدروكسلة للسلسلة الجانبية الأليفاتية او للحلقات العطرية استعدادا للأكسدة على أكثر من موضع بالسلسلة أو الحلقة. وهي بمثابة إدخال ذرة الأكسجين على الرابطة الزوجية بالحلقة العطرية او على الرابطة بين الكربون و الهيدروجين بالسلسلة الأليفاتية والشكل رقم (٤-٨) التالي يبين آلية تفاعل الهيدروكسلة :



شكل رقم (٤-٨): آلية تفاعل الهيدروكسلة بالسيتوكروم ب-٥٠٠

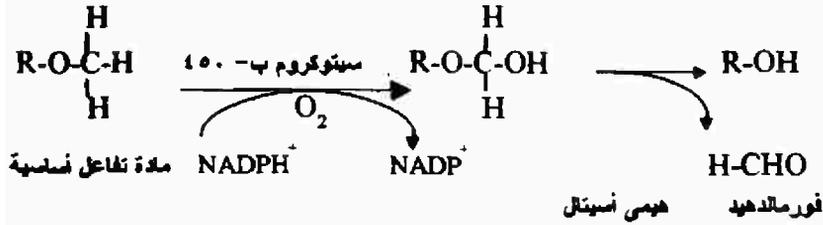
ومن أمثلة هذا التفاعل تحول جزئيات سموم البيريثرين (Pyrethrine) الى هيدروكسي بيريثرين و مركب الفينوباربيتال الى هيدروكسي فينوباربيتال و مركب التترالين (Tetraline) الى ٢-تترالون:



١-٣-١- إزالة الألكيل على نرة النتروجين أو الاكسجين أو الكبريت:

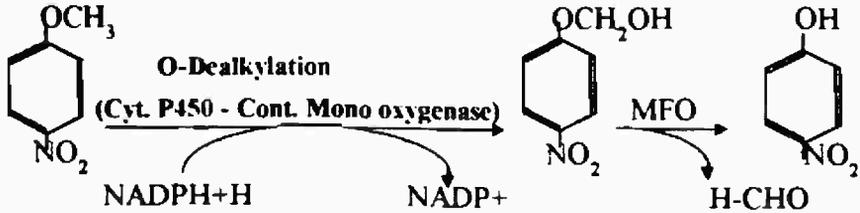
وهي صفة مميزة للعديد من جزئيات السموم خاصة مجموعة السموم الفوسفورية العضوية حيث تلعب دور كبير في عملية تمثيلها انزيميا وفي وجود المرافق الأنزيمي (NADPH) حيث ناتج التفاعل غالبا ما يكون أقل سمية عن المركب الأصلي (Detoxication) حيث تحدث هيدروكسلة للألكيل المعلق

على ذرة الاكسجين ثم إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئى و الشكل التخطيطى التالى رقم (٥-٨) يوضح آية تفاعل الألكلة بالسيتوكروم ب-٤٥٠ .



شكل رقم (٥-٨): آية إزالة مجموعة الألكيل بالسيتوكروم ب-٤٥٠ .

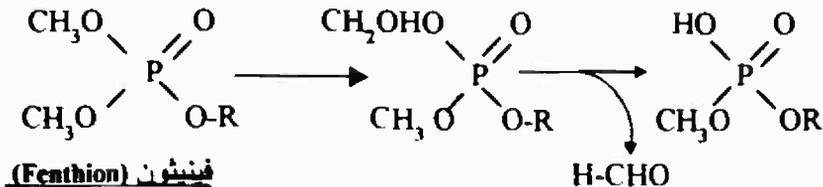
ومن أمثلة السموم البيئية التى تحدث بها عملية إزالة مجموعة الألكيل انزيميا بهدف إزالة السمية مركب : ميثيل بارانيتروفينول ومركب الفنتيون و مركب ميثوكسى كلور :

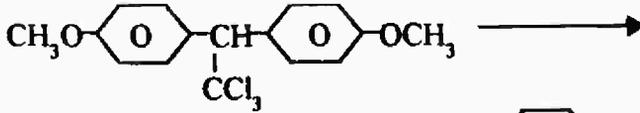


ميثيل بارانيتروفينول

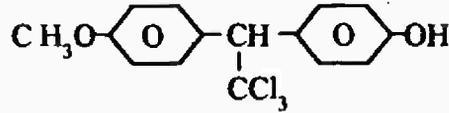
مركب هيدروكسيل غير ثابت

بارانيتروفينول





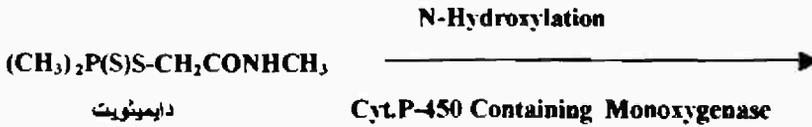
Methoxychlor ميثوكسي كلور



ديمثيل هيدروكسي كلور

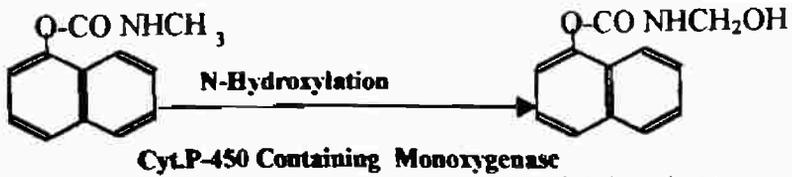
أما إزالة الألكيل من نرة النتروجين فهي أكثر عمليات تمثيل السموم والعقاقير شيوعاً خاصة المركبات التابعة لمجموعة الكارباميت العضوية والمحتوية على مجموعتين الكيل مرتبطتين بنرة نتروجين واحدة (ن - الكيل أميد) أو نرتين، ويمكن ان تزال المجموعة الألكيلية أو الأثنين :

حيث يتم ادخال نرة هيدروجين الى زوج من الألكترونات الحرة بنرة النتروجين، ويتم التفاعل على خطوتين حيث تحدث أولاً هيدروكسلة للألكيل المعلق على نرة النتروجين ن - الكيل هيدروكسلة (N - Alkyl Hydroxylation) وهو مركب غير ثابت وسطي ثم في الخطوة الثانية يفقد مجموعة الألكيل كاملة (N - Dealkylation) :



هيدروكسي دايميثويت

مركب وسطي غير ثابت (CH₃)₂P(S)S-CH₂CONH₂

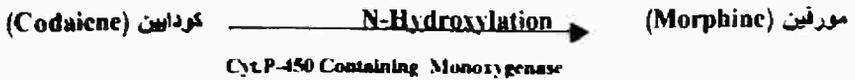
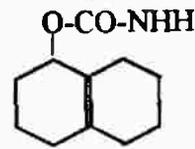


هیدروکسی کاربایل

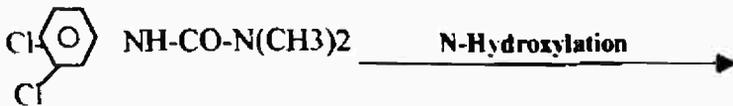
کاربایل کاربایل

N-Dealkylation

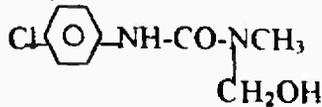
(MFO)



انزیم میکروسومی (ولیس سیتوکرومی) ترازی میتیل آمین



(Diuron) دیورون



ن-هیدروکسی دیورون

وكذلك الحال مع عقار الأمينوبيرين (Amino pyrine) ومبيد الكاربوفوران (Carbofuran) حيث يتحولا الى : ن-هيدروكسي أمينوبيرين ون-هيدروكسي كاربوفوران من خلال عملية هيدروكسلة على ذرة النيتروجين وفي وجود المرافق الأتزمي : NADPH و اللذان يتحولان بدورهما من خلال عملية إزالة الألكيل من على ذرة النيتروجين (N-Dealkylation) الى أمينو أنتيبيرين (Amino antipyrine) و ديميثيل كاربوفوران على الترتيب .

تظهر الأهمية الحيوية للأنزيمات الميكروسومية (بالمثال السابق وليست سيتوكرومية) بالتدبيبات لتحكمها في معدل الكاتيكول بالمخ (Catechol anine Serotonin) والتأثير الخائق بالنوم مثل (EEG) وحرارة الجسم وخفض الذاكرة. وأهمية هذا الاتزيم الحيوية أقل من مجموعة انزيمات السيتوكروم ب - ٤٥٠ . والمحتوية على المونو أكسجينيز .

أما إزالة الألكيل من على ذرة الكبريت فهو تفاعل كثير الحدوث مع جزيئات السموم و الملوثات البيئية المحتوية على مجموعة الثيو ايثير نتيجة اضافة الاكسجين الى زوج الألكترونات الحرة على ذرة الكبريت كتحويل مركب ٦-ميثيل ثيوبرين (6-methyl thioprine) ومبيد الميثيو كارب (مـيزرول Methio carb mesorol) الى ٦-ميركابتوبيرين و ديميثيل ميزرول على الترتيب وذلك بملامسة مجموعة انزيمات الأكسده ذات الوظيفة المختلطة (MFO) وفي وجود الأكسجين .

١-١-٤- الأكسدة على ذرة النتروجين (N- Oxidation) :

وما تتم الأكسدة على ذرة النتروجين في عدة صور :

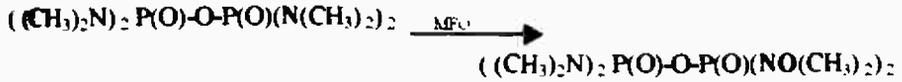
أ- قد تتم الأكسدة على ذرة النتروجين من خلال هيدروكسلة الأمين (Amine hydroxylation) ، مثل ما يحدث مع جزيئات الأنيلين (Aniline) والترأى ميثيل أستوفينون إيمين (Tri methyl aceto phenon emine) وتحولهما الى فينيل هيدروكسيل أمين (Phenyl hydroxyl amine) وترأى ميثيل أسيتو فينون أكسيم (Tri methyl aceto phenon oxime) وذلك بملامسة مجموعة انزيمات الأكسده ذات الوظيفة المختلطة (MFO) وفي وجود الأكسجين .

ب- أو قد تتم عملية الأكسدة من خلال أكسدة مجاميع الأمين (Amine Oxidation) كما يحدث في جزيئات الأمفيتامين (Amphetamine) و بملامسة

مجموعة انزيمات الأوكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) وفي وجود الأوكسجين :



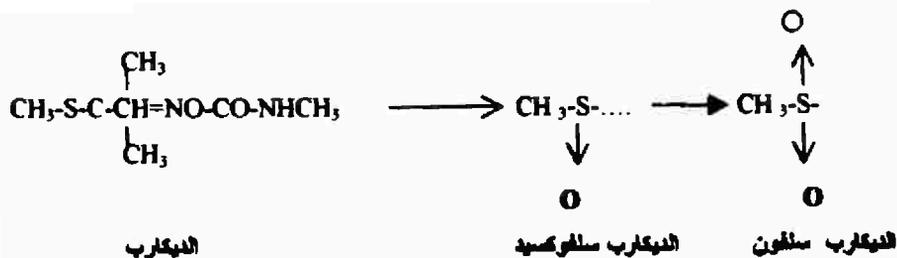
ج - أو قد تتم عملية الأوكسدة على ذرة النتروجين نفسها (N - Oxidation) وبملازمة مجموعة انزيمات الأوكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) وفي وجود الأوكسجين وهو ما يحدث مع جزئيات مركب الأوميا السام (Ox Methyl) : (pyro phosphate : OMPA



١-١-٥ - أكسدة ذرة الكبريت (Sulfo Oxidation) :

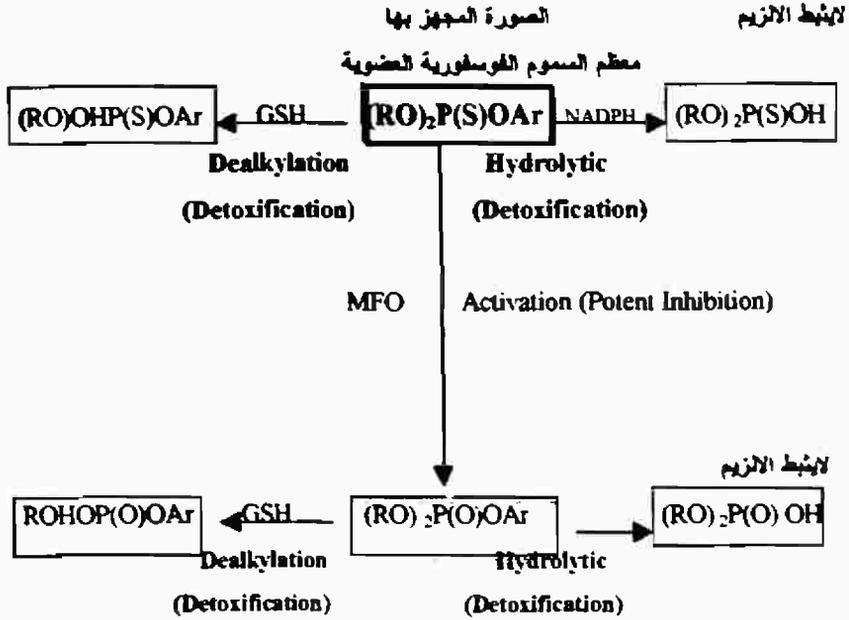
كأكسدة مجموعة الايثو الكبريتية (الثيو إثير) الى المشتق التأكسدي الأول سلفوكسيد (Sulfoxide) ثم بزيادة الأوكسدة تدريجيا يتحول الى المشتق التأكسدي الثاني (Sulfone) فتزداد السمية تبعا لزيادة الأوكسدة وغالبا ما يحدث هذا التفاعل لمعظم جزئيات الملوثات و السموم البيئية في كثير من الحيوانات خاصة ذوات الدم الحار و الحشرات و النبات .

وتعزى زيادة السمية بزيادة الأوكسدة من ثيو إثير الى السلفوكسيد ثم الى السلفون وذلك لظهور شحنة موجبة جزئية متدرجة (Partial positive charge) تؤدي لمناهضة (تثبيط) المستقبل البيو كيميائي وهو الأنزيم . إلا أنه يجب الأخذ في الاعتبار ان وجود الجزئيات المشحونة يؤدي لضعف عملية التخلل والنفادية خلال الأغشية الليبيدية فتقل كمية ما يصل منها للمخ وربما يكون ذلك سبب انخفاض مستوى السمية للتدبيات .



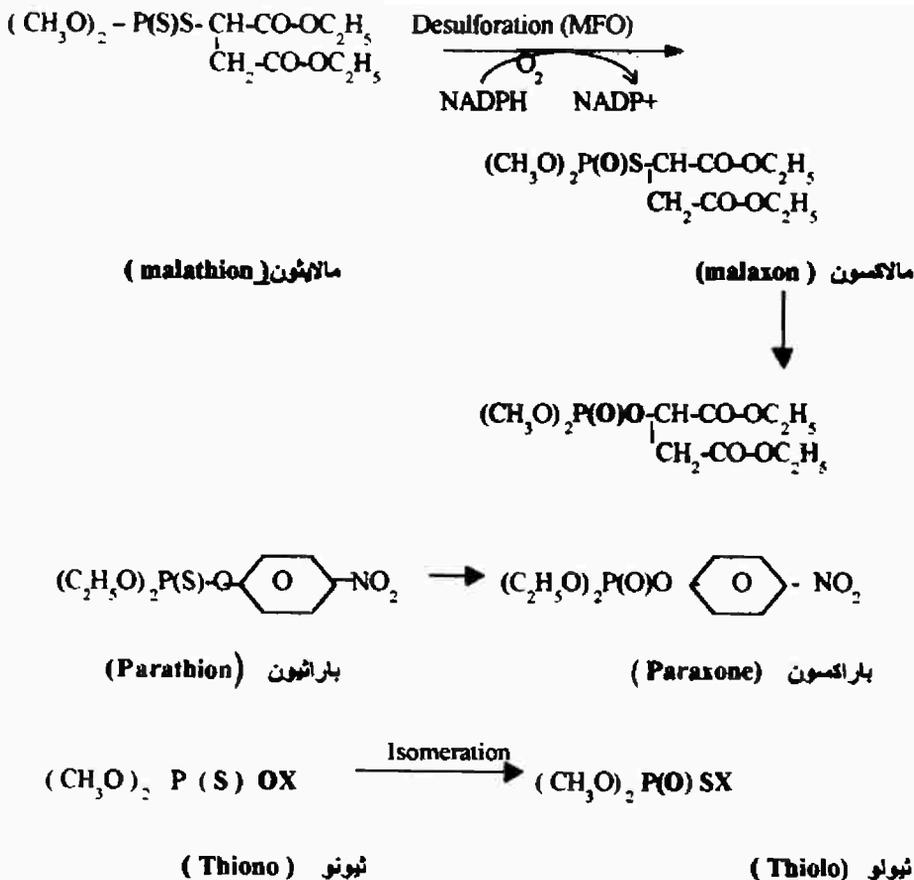
٦-١-١- إزالة الكبريت وانقسام الأستر (Desulfuration & Ester cleavage):

تتميز مركبات الفوسفو داي ثيووات (Phosphodithioate) والفوسفوثيونات (Phosphotionate) بنشاط سام للتنبقيات عن طريق تفاعلات أكسدة ذرة الكبريت تدريجيا بكلا المجموعتين السابقتين حتى الوصول للمشتق فوسفات (Phosphate) (حيث تزداد قوة مناهضة لاتزيم الأستيل كولين أستيريز الا أنه فى نفس الوقت تقل درجة ثباته الكيميائى وتقل فترة نصف حياته (100)، وهو ما يحدث مع جزيئات مركب المالاثيون والباراثيون شكل (٦-٨) .



شكل رقم (٨-٦) : تمثيل جزئي سام فوسفوري عضوي لمشتقات أقل أو أكثر سمية

كذلك تؤدي تفاعلات أكسدة مجموعة الثيونو Thiono ((RO)₂ P(S)O-R) حيث تتحول من خلال عملية التشابه (Isomeration) الى المشابه ثيولو ((RO)₂ P(O)SR) Thiolo الأكثر سمية ومناهضة للإنزيم وفي نفس الوقت أقل ثبات من المشابه ثيونو وتعزى سميته المرتفعة لأن ذرة الاكسجين بالرابطة الزوجية بالفوسفور أكثر كهروسالبية (More Electronegatively) عن مثيلها في وجود الكبريت وبالتالي أكثر سحياً للألكترونات عند حدوث رنين لألكترونات الرابطة الزوجية وبالتالي تصبح ذرة الفوسفور أكثر كهروايجابية (أى أكثر اليكتروفيلية) وهو ما يستند إليه هجومها على الموقع الأثيونى للإنزيم .



شكل رقم (٧-٨) : يوضح العلاقة بين التركيب الكيميائي للمماتات

(Metabolism - Toxicity والفاعلية البيولوجية relationship)

حيث تعتمد سمية مجموعة السموم الفوسفورية العضوية على ظاهرة الاتاحة (Availability) للجزيئي النشط في تسييط الانزيم في أماكن حرجة أى يعتمد على ديناميكية العلاقة بين تفاعلات التسييط (Activation reactions) والمودية لزيادة السمية و تفاعلات اللاتسييط (Inactivation reactions) والمودية لنقص السمية . وآلية التمثيل هنا تأخذ عدة مسارات لآليتها في تسييط الانزيم .

١-٧-أكسدة الفوسفور (Phosphor Oxidation):

حيث تتأكسد نرة الفوسفور من خلال ملامسة المركب بانزيمات الاكسدة ذات الوظيفة المختلطة الى مشتق المركب الاكسيجيني :



داي فينيل ميثيل فوسفين

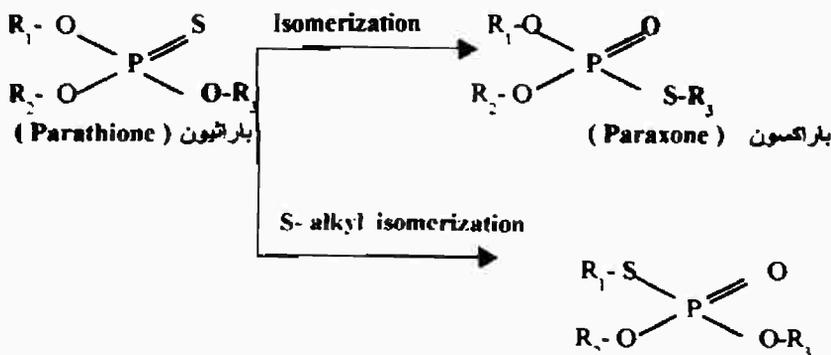
Diphenyl methyl phosphine

oxide

داي فينيل ميثيل فوسفين نكسيد

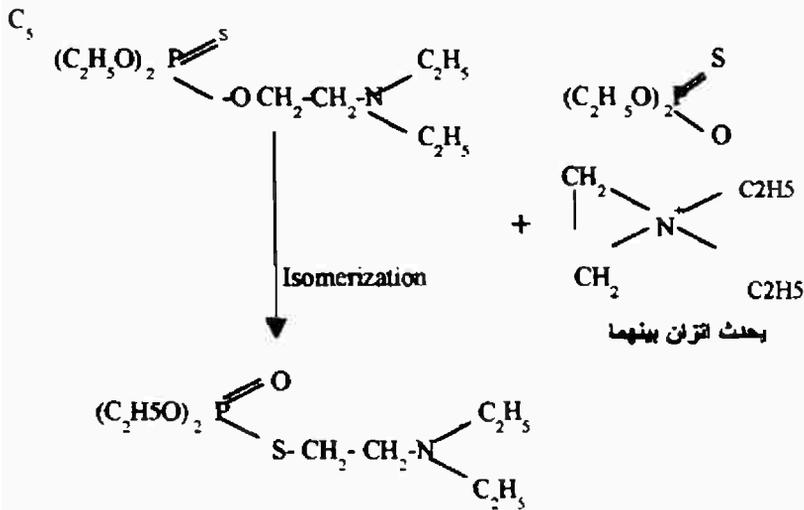
Diphenyl methyl phosphine

و قد يتم تحول المركب نتيجة عملية أكسدة حقيقية (لتعرضة لدرجات حرارة عالية نوعا ما) الى مركب مشابه له آخر ويصاحب عملية التحول للمشابه زيادة حادة في مناهضة الانزيم (Anticholinesterase) حيث يحدث التشابه بطريقتين :



كب -ألكيل باراثيون (S-alkyl - Parathion)

أما مركب الأميون (Amiton) فيحدث له التشابه نتيجة التعرض لعوامل مؤكسدة ضعيفة أو حرارة و بمجرد ان ينتج المشابهة و ما أن يترن الناتج حتى تتحد كمية كبيرة من ايون الأمونيوم الحلقى مع المشابه :

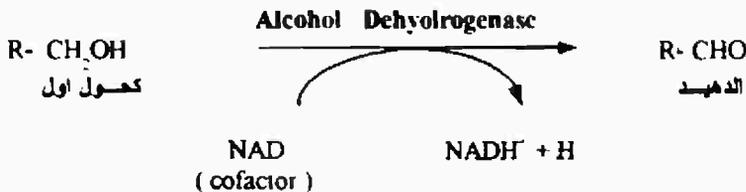


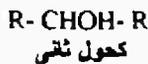
١-١-٨-أكسدة غير ميكروسومية (Non - microsomal Oxidation) :

هناك العديد من الانزيمات الهامة والمؤكسدة لجزئيات الملوثات والسموم البيئية والمتواجدة بالميتوكوندريا (غير انزيمات الاكسدة ذات الوظيفة المختلطة) ، ومن أمثلتها :

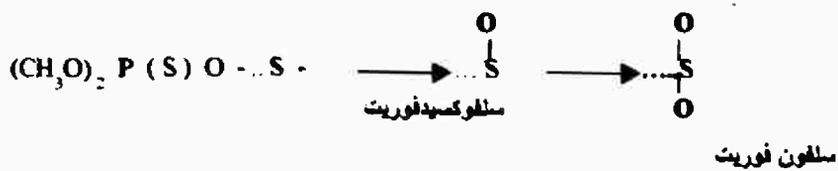
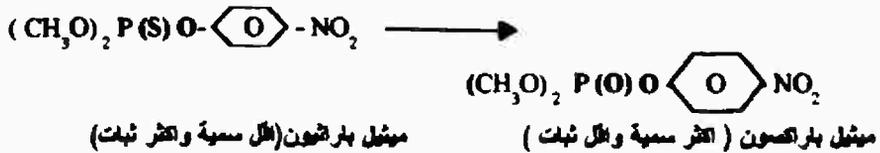
أ- انزيم كحول ديهيدروجينيز (Alcohol Dehydrogenase) :

وهي انزيمات تحفز تحويل الكحولات الأولية للألدهيدات و تحويل الكحولات الثانوية لكيتونات، خاصة وان بعض الكحولات لها تأثير مخدر (Narcotic effect) وهنا فميلها للألدهيدات أو للكيتونات المقابلة ربما يخفض من درجة سميتها (وطالما ان الألدهيدات أيضا سامة لنشاطها الكيميائي في الظروف الفسيولوجية حيث انها تكون قواعد بسهولة) (Schiff's base) مع مجاميع الأمينات الأولية .



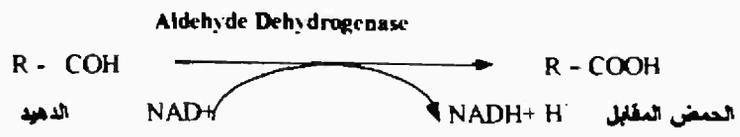


و تعد عملية الأكسدة إحدى مسارات التحول الحيوي الطبيعي أيضاً (Biotransformation : Metabolism) للعديد من جزيئات السموم خاصة جزيئات السموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية والسموم الكبريتية نتيجة التعرض للحرارة أو للأشعة .



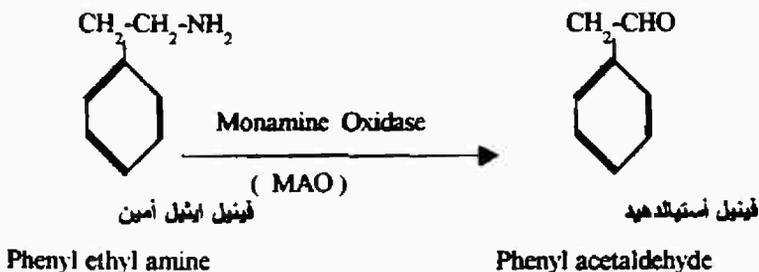
ب- أنزيم الديهيدروجينيز (Aldehyde Dehydrogenase) :

حيث تؤكسد السموم البيئية والملوثات و الموجوده بصورة ألدهيدات أليفاتية وأروماتية بطريقة مماثلة وتتفرد منها الأحماض المقابلة و التي أما تصبح حرة أو ترتبط بالتفاعلات الثانوية (تفاعلات التمثيل من النوع II) ولكن في الغالب ما تكون الأحماض الناتجة أقل سمية كثيراً من الأدهيدات الناتجة عنها .



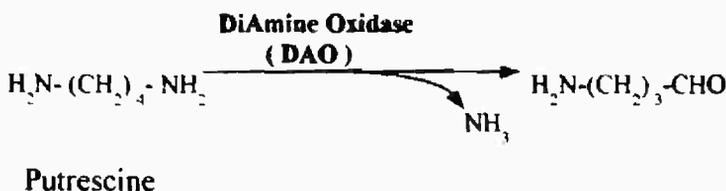
ج- أنزيمات أكسدة الأمين الحامضية (Monamine Oxidase) :

وهي أنزيمات فلافو بروتينية توجد في ميتوكوندريا الكبد أو الكلى أو المخ وتوجد بالصفائح الدموية والطبقة المخاطية بالمعى :



د- أنزيمات أكسدة الأمين الحامضية (Diamine Oxidase DAO) :

وتوجد هذه الأنزيمات مع المكونات المنفصلة من الكبد والمعى والمشيمة :



٢-١- تفاعلات الاختزال (Reduction Reactions) :

تحدث تفاعلات الاختزال ولكن بدرجة أقل شيوعاً من تفاعلات الأكسدة السابقة لمجاميع النيترو والكربونيل خاصة للألكينات والسلفوكسيدات بالملوثات البيئية و السموم خاصة مبيدات الآفات .

وتوجد هذه الأنزيمات بالأجزاء الميكروسومية حيث تستخدم $\text{NADPH}+\text{H}^+\text{NADH}_2^+$ والاكسيجين وأول أكسيد الكربون اللازم للسيتوكروم ب - ٤٥٠ وكلى الثدييات .

وتنقسم تفاعلات الاختزال الى مجموعتين رئيسيتين :

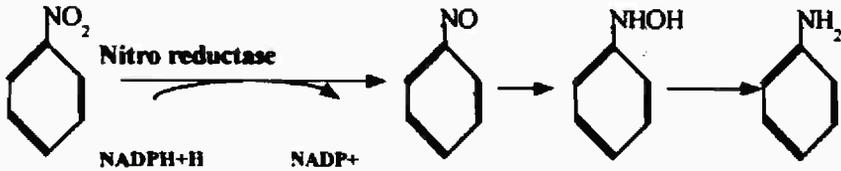
١-٢-١- تفاعلات اختزال أنزيمية (Enzymatic Reductive Reactions) :

حيث تتنوع تفاعلات الاختزال الأنزيمية وذلك تبعاً لاختلاف المجموعة الدالة بجزيئى الملوث المختزل وهو يعزى إليه بدوره اختلاف نوعية الأنزيم الداخلى فى التفاعل، فقد تكون المجموعة المختزلة نيترو أروماتية أو مجموعة

هيدروكسيل كحولية أو مجموعة الدهيد أو كيتون أو داي سلفيد أو سلفوكسيدات أو سلفونيل.....

١-٢-١-١- اختزال مجموعة النيترو الأروماتية (Aromatic Nitro Reduction):

تتم عملية اختزال المركبات المحتوية على مجموعة النيترو الحساسة للاختزال بالبكتريا وانظمة الاختزال بالثدييات على خطوات ، حيث تختزل لمجموعة نيتروز أمين (nitroso amine) ثم لهيدروكسيل أمين المقابل :



نيتروبنزين
(Nitrobenzene)

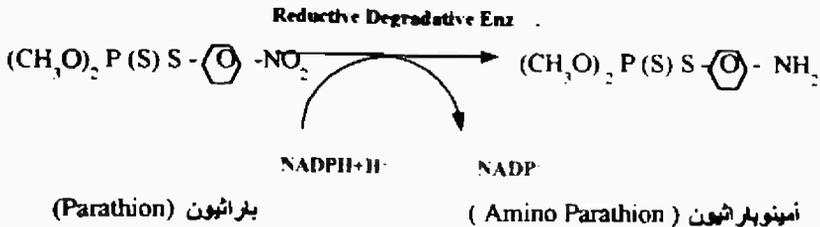
فينيل نيتروأمين
(Ph. Nitroso amine)

فينيل هيدروكسيل أمين
(Ph. Hydroxyl amine)

فينيل أمين
(Ph. Amine)

ولهذه المجموعة من الانزيمات أهميتها البالغة في التخلص من السمية ، فعند تعرض الحيوانات المجترة (Ruminant Animals) لمركب الباراثيون مع الغذاء ، تم اخراج ١٥-٣٠% من متبقياته في صورة أمينوباراثيون المختزل والاهل سمية من المركب الأصلي ، ١% في صورة أمينو باركسون .

كذلك تكون الخمائر في التربة (Yeast) مسنولة عن تحول مركب (PCNB) الى بنتاكلورواثيلين :

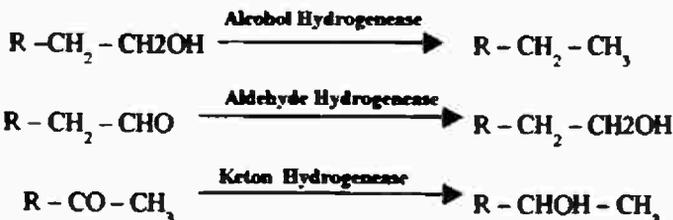


باراثيون (Parathion)

أمينوباراثيون (Amino Parathion)

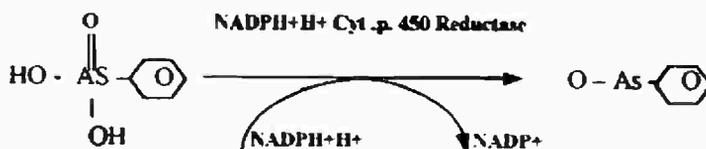
٢-١-٢-١ - أختزال الكحولات والألدهيدات والكيثونات (Alcohol, Aldehyde & Keton Reduction)

حيث تقوم مجموعة أنزيمات بأنسجة الثدييات بأختزال جزيئات السموم الكحولية أو الألدهيدية أو الكيتونية الأليفاتية إلى الكان وكحولات أولى وكحولات ثائية على الترتيب :



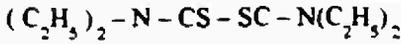
٢-١-٢-٢ - أختزال مركبات الزرنيخ الخماسية ثلاثية (Reduction of Arsenic pentavalent)

حيث تختزل جزيئات مركبات الزرنيخ الخماسية التكافؤ إلى مركبات زرنيخية ثلاثية التكافؤ الأكثر في معدل زوبانها في الماء وبالتالي أكثر سمية عن المركبات الأصلية (خماسية التكافؤ) ويتم ذلك في وجود أنزيمات السيتوكروم :



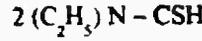
٢-١-٢-٣ - أختزال الداي سلفيد (Disulfide Reduction) :

حيث يختزل جزيئات الملوثات و السموم البيئية كما في مركب الداي سلفيد السام (داي سلفيرام) إلى السلفيد الأكل سمية :



داي سلفوريم

Red. Degradative Enzyme

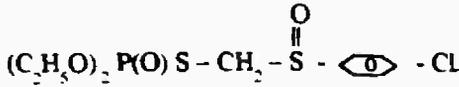


NADPH+H⁺

NADP⁺

١-٢-١-٥ - اختزال السلفوكسيدات والسلفونيل والسلفيد (Sulfoxid & Sulfonil Reduction)

حيث تقوم انزيمات مختزلة بالكبد باختزال السلفوكسيدات والسلفونيل في العديد من الملوثات البيئية و السموم الى ثيو ايثر تحت ظروف لا هوائية :



Liver Reductive Enz.

FAD

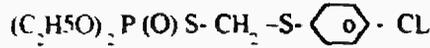
كاربوفينثيون سلفيد

(Carbo Fenthion Sulfide)

اكثر سمية واكل ثبات

NADPH+H⁺

NADP⁺



كاربوفينثيون

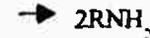
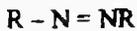
(Carbofenthion)

اقل سمية واكثر ثبات

١-٢-١-٦ - اختزال مركبات الأزو (Azo Compound Reduction) :

حيث تختزل مركبات الأزو الى جزيئين من الامين المقابل

NADPH Cyl. P450- Reductase



NADPH+H

NADP+

١-٢-١-٧- اختزال الرابطة الزوجية (Double Bond Reduction) :

حيث تختزل جزيئات الملوثات الأروماتية بالكائنات الحية المعدية ثم يتم تشبيع الرابطة الزوجية بعد ذلك كما في حمض السيناميكى (Cinnamic Acid):



١-٢-١-٨- اختزال المركبات الهالوجينية بإزالة الهالوجين (Reductive Dehalogenation) :

حيث تتم عملية الاختزال فى العديد من السموم البيئية و الملوثات خاصة المعيدات باستبدال ذرة الهالوجين بإيدروجين وهو ما يحدث مع متبقيات مركب دنت (DDT_Pesticide) وتحوله الى المماكن ددا (DDE) وتثبط هذه العملية بأول أكسيد الكربون وتنبه بالمرافق ($\text{NADPH} + \text{H}^+$) ويزداد نشاط هذه الأنزيمات تحت الظروف اللاهوائية أى يزداد فى وجود السيتوكروم ب-٤٥٠ (و الذى يثبط بالسيساماكس Sesamax) ولكن لا يثبط عملية نزع الكلور .

ويلاحظ أن بعض الكائنات الحية الدقيقة بالتربة قادرة على تكسير العديد من السموم الكلورونية العضوية بهذه الطريقة مثل بكتريا *Aerobator erogenes* والتي تحول مركب دنت الى ددد (DDD) كذلك تحوله الى داي كلورو بنزو فينون (DBP) ، كما تقوم بتحويل مركب اللنين الى γ بنتا كلور سيكلو هكسان خاصة بالتربة الرطبة بواسطة بكتريا *Colstridium sporogenes* وبكتريا *Bacillus Coli* والاخيرة تؤدي لظهور اثار من البنزين والمونو كلوربنزين مع γ بنتا كلور سيكلو هكسان والذى يتحول فى التربة الغدقة (Submerged) الى ثانى اكسيد الكربون .

١-٢-١-٩- هيدرتة الإيبوكسيدات (Epoxide Hydration) :

حيث يمثل مجموعة الأيبوكسيد فى جزيئات السموم البيئية بانزيم ايبوكسيد هيدريز (Epoxide hydrazc) الى داي هيدرو ديول (dihydrodiol) ومن هنا يتضح الارتباط القوى بين هذا الانزيم وانزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ الهادم لسمية الأيبوكسيدات .

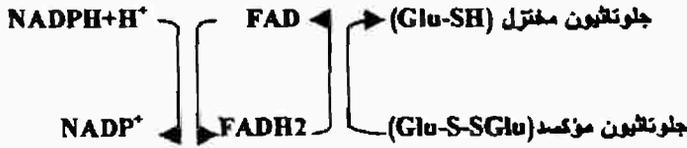
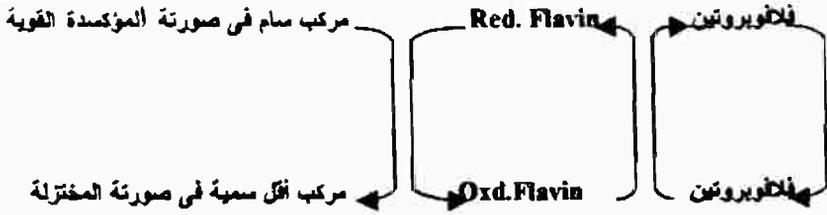
ويوجد هذا الانزيم بالشبكة الاندروبلازمية للأنسجة (عدا الدم) ويوجد منه اكثر من انزيم ولكن يصعب التأكد لعدم التخصص حيث يعمل أى منهم على العديد من الايبوكسيدات كمواد تفاعل أساسية فيتحول الالدرين (Aldrin : Endo - Exo) الى الدرين ايبوكسيد (ديلدرين : Dieldrin) بواسطة انزيم الميسيتو كروم ب-٤٥٠ ثم يتحول الاخير الى ديلدرين داى هيدرز ديول بواسطة انزيم ايبوكسيد هيدرز

١-٢-٢-٢- تفاعلات الأختزال اللاأنزيمية (Non- Enzymatic Reduction) :

حيث يتداخل التفاعل الكيمائى الحيوى المحتمل بيولوجيا والمركبات المشبعة التى يتضمنها التفاعل الكيمائى وتشمل فيتامين ب١٢ والمرافق الأنزيمى (Coenzyme : II)

والتفاعل الحقيقى هنا هو هيدروكسى كوأنزيم (II) والذى يختزل مركب دنت كميأ الى المماكن ددا (DDE) .

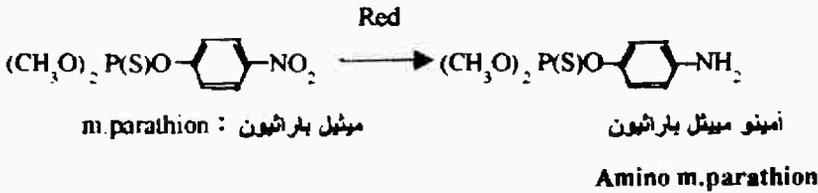
وقد يشمل التفاعل الكيمائى الحيوى بروتينات حديدية ميثيموجلوبين (Methemoglobine) و ميتا ميوجلوبين (m-Myoglobine) والبيراكسيدات (Peroxides) والتى يمكنها أختزال مجموعة النيترو الأروماتية بأضافة النيكوتين أميد داى نيوكليوتيد (NADP+H/NADH) أو العامل المساعد فلافين أدنين داى نيوكليوتيد (FAD,FMN) أو الريبوفلافين (ب٢) تحت الظروف اللاهوائية للهيموبروتين . والفلافين أدنين داى نيوكليوتيد (FAD) والفلافين أدنين مونونيوكليوتيد (FMN) يعملان كمجموعات مقترنة (Prosthetic group) ترتبط ببروتين الأنزيم أرتباطا وثيقا عن طريق وحدة حمض الفوسفوريك وتقوم بعملها فى تفاعلات الأكسدة والأختزال عن طريق نرتى النتروجين بوحدة اللوكازين التى تستقبل أو تعطى نرتى هيدروجين على خطوتين تشمل استقبال أو اعطاء الكترون واحد (أما فى حالة NAD فإن ذرة كربون النيكوتين أميد (نياسين أميد) تستقبل أو تعطى ذرة الهيدروجين وتتجذب إليها ذرة هيدروجين أخرى ، شكل رقم (٨-٨) .



شكل رقم (٨-٨) : آلية عمل الفلافين أميد داى نيوكليوتيد (FAD).

ويمكن لمادة صوديوم داى ثيونيت (Sod-dithionite) كمادة أختزال قوية أن تعمل كمعطى (Doner) لزوج من الألكترونات لإختزال مجموعة النيترو والأزو والهالوجينات.

ويعد مسار للأختزال كذلك مسار تحول الطبيعى درس جيدا مع العديد من جزيئات السموم البيئية كما فى مركب الميثيل باراثيون حيث يختزل ويحول لأمينوميثيل باراثيون الأكل سمية للإنسان والحيوانات دات الدم الحار.



كذلك يمكن و أن تحدث عمليات الأختزال فى صورة نزع جزيئى كلوريد الهيدروجين وهو ما يسمى بعملية الديهيدروكلورة (Dchydrochlorination) حيث ينتج عنها مركب وسطى غير ثابت ما يلبث أن تحدث له إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزيئى (Rearrangement) وينتج مركب

الدأى كلوروفوس (Dichlorophos) : أو الفابونا (Vapona : دد ف ب DDVP) وهو أكثر سمية كمبيد للبيض (Ovicides) و فى نفس الوقت أكثر تطايرا.

Dehydrochlorination



تراى كلوروفون (ديترمس)

دأى كلوروفوس (فابونا)

١-٢-٢-٢-١- تفاعلات التحلل المائى (Hydrolysis) :

تشارك العديد من السموم البيئية من حيث تركيبها الكيمائى فى وجود رابطة أستر كما بالاسترات والاميدات والفوسفات وهى حساسة لعمليات التحلل المائى (تفاعلات من الدرجة الأولى غير منتجة للطاقة) وبملاسة العديد من أنزيمات التحلل المائى الموجودة بخلايا أنسجة الجسم (كالكبد والبلازما والطبقة المخاطية بالأمعاء والكلى والعضلات والأنسجة العصبية والميكروسومات حيث ٧% من البروتينات الميكروسومية Microsomal proteins).

فهى أسترات مرتبطة بالأغشية والتى تحلل المجاميع الكحولية أو الكربوكسيلية أو الأمينية لتقويم وأشتقاق جزيئات السموم لتدخل بعد ذلك فى العديد من تفاعلات الأقران Conjugation reactions (التمثيل من النوع II) أو تزال من الجسم (Elimination).

وعموما فهى أنزيمات لا تتوسطها أنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) أو أنزيمات الأقران.

وغالبا ما تبته هذة الأنزيمات بالكاتيونات ثنائية التكافؤ مثل الكالسيوم (Ca²⁺) وكذلك أس تركيز أيون الهيدروجين (pH).

وتنقسم هذه المجموعة من الانزيمات الى :

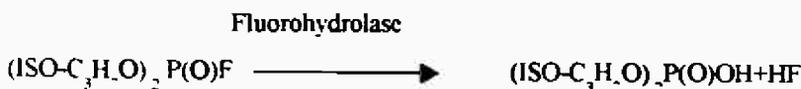
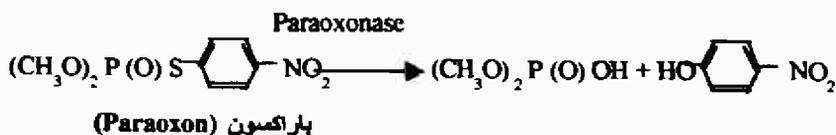
١-٢-٢-١-١- أستيزات من النوع أ (A-type Esterases) :

وهى مجموعة من الانزيمات توجد فى بلازما الدم والأنسجة وتقوم بهدم (degradation) جزيئات السموم والملوثات البيئية الهيدروكربونية العضوية انكلورونية وكذلك السموم الفوسفورية العضوية كمادة تفاعل لها (Substrate) فترتبط بالموقع الاستراتى بالانزيم وتزيلها خارج الجسم مثل غازات الاعصاب (Nerve gases) كالسارين (Sarin) والتوبان (Taban) ومركب (DFP) فى حين أن جزيئات مجموعة السموم الفوسفوثيونية

العضوية (Phosphothiono) تهدم بانظمة التحليل المائي المستقلة (NADPH) (GSH-)

ويعد تحلل البارانيتروفينيل أمينات أسرع من البيوترات والاسترات الأروماتية والسلاسل القصيرة .

وهذه الانزيمات لا تثبط بمركب الباراكسون (Paraxon) بل تقوم هذه الانزيمات بتحليله الى داي ميثيل فوسفوريك وبارانيترو فينول وتنشط هذه المجموعة من الانزيمات في وجود أيونات الكالسيوم (Ca^{2+}).



١-٢-٢- أستيرات من النوع: ب (B-type Esterases) :

وهي انزيمات حساسة وسريعة التثبيط بجزئيات السموم الفوسفورية العضوية والكرباماتية العضوية.

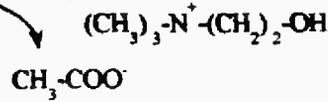
و تحلل البارانيتروفينيل بيوترات أسرع من البارانيتروفينيل أسيتات. وتثبط بالباراكسون بتركيز 10^{-10} - 10^{-6} ملليمول بينما تنشط هذه المجموعة من الانزيمات في وجود أيونات الماغنسيوم (Mg^{2+}).

ومن امثلتها انزيم الاستيل كولين استيريز (Acetyl Cholinesterase) والموجود بكرات الدم الحمراء والبلازما والأنسجة العصبية ويقوم بتحليل مادة الأسيتيل كولين (مادة تفاعله الأساسية: Substrate) كما يقوم بتحليل مادة البيوتريل كولين :

B-type Esterase



Acetyl Cholinesterase



أستيل كولين

أما أنزيم الكولين أستيريز الكاذب (الغير متخصص - البلازمي: Pseudo cholinesterase) فمادة تفاعلة هي البيوتيل كولين والبنزويل كولين .

١-٢-٢-١- أنزيم الكربوكسي أستيريز (Carboxy esterase):

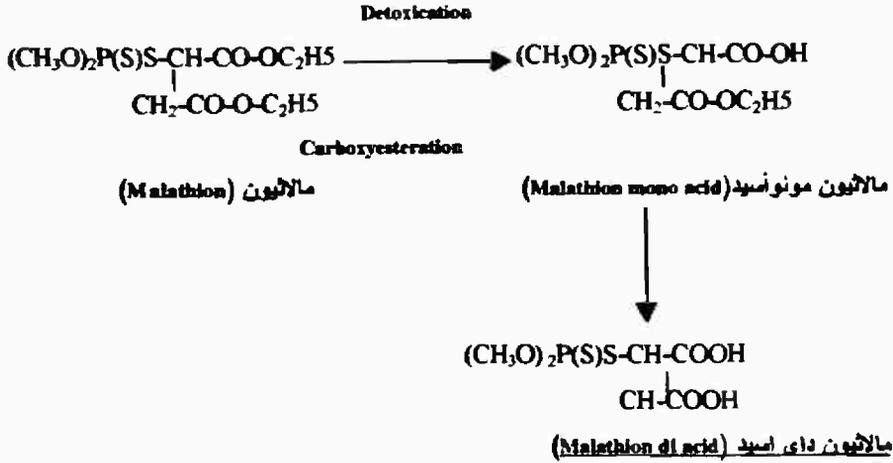
يقوم بتحليل وهدم رابطة الكربوكسيل بالعديد من جزيئات السموم البيئية والموجودة في الصورة الأسترية وذلك عند رابطة الأستر .

و يؤدي وجودها ببعض الاجسام وبتركيزات عالية (خاصة في سلاتها المقاومة) الى ظهور صفة المقاومة (Resistance) لمثل هذه السموم ، حيث يتم التفاعل سريعا في الانسان والحيوانات نوات الدم الحار (Warm blooded) كذلك لوحظ أن بعض الكائنات الحية الدقيقة يمكنها كسر رابطة الأستر والأميد.

ولهذا يعزى لوجودها بالجسم صفة الاختيارية (Selectivity) بين سلالات الكائنات الحساسة ذات تركيزه المنخفض أو المتاحة ذات تركيزه المرتفع. فعلى سبيل المثال لا الحصر يقوم هذا الانزيم بكسر رابطة الكربوكسيل بمركب المالاثيون (Malathion) على مرحلتين من خلال تفاعل تحليل مائي :

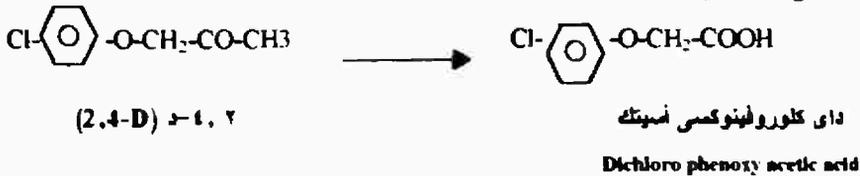
المرحلة الاولى: حيث يتحول المالاثيون مونواسيد (Molathion monoacid) وذلك بكسر رابطة الكربوكسيل الأولى.

المرحلة الثانية: حيث يتحول المالاثيون مونواسيد الى ملاثيون داي أسيد (Melathion diacid) وذلك بكسر رابطة الكربوكسيل الثانية.



وكلا الحامضين الناتجين عن عمليتي الكسر نواتج حامضية ذات قطبية عالية وفي نفس الوقت أقل سمية عن المالاثيون وذلك لطبيعتها الأيونية فشحنه الجزيئي تمنع تفاعله مع الموقع الأيوني بسطح أنزيم الأستيل كولين كما أن ارتفاع قطبيتهما يسهل خروجها وإزالتها من الجسم أو الدخول في التفاعلات الثانوية (التمثيل من النوع II) فتفكّر بأحدى نواتج التمثيل الحيوية بالجسم وتطرح خارجه بالبول أو البراز وهو ما يفسر انخفاض سمية المالاثيون للحيوانات الراقية.

كذلك يتحلل مركب ٢،٤-د (أستر أروماتي: 2,4-D) بأنزيم الكربوكسي امستيريز في حين أن هذا الانزيم متخصص أكثر من حيث سرعة التمثيل للأسترات الاليفاتية:



وهنا تعتبر المواد المثبطة لأنزيم الكربوكسي استيريز (الهادم لجزيئات السموم الكربوكسيلية المحتوية على رابطة أستر) مواد منشطه للسمية (Synergism) فى السلالات التى تظهر مقاومة للتركيزات العالية من هذه السموم .

لهذا فعلمية تنشيط مركب المالاتيون بتحويله للمشتق الاكسيجيني : مالاكسون توقف عملية هدم المركب لهذا الانزيم (توقف عملية رابطة الكربوكسيل) أى تعيد دورها كعامل آخر لتنشيط المركب حيث يتحول المالاتيون من مادة تتفاعل اساسية لانزيم الكربوكسي استيريز الى المالاكسون المثبط للانزيم .

كذلك لوحظ أن أنزيم الكربوكسي استيريز (الكربوكسيليز) تثبط ايضا بمركب الكلوروثيون (Chlorothion) و الديازينون (Diazinon) الأزيفوس ميثيل (Azinphos Methyl) و سيستوكس (Systox) و الفوسدرين (Phosdrin) و كذلك مركب EPN حيث وجد أن مشابهاها الثيولية (Thiolo) أكثر تثبيطا وسرعة عن مشابهاها الثيونية (Thiono) .

١-٢-٢-٢-١ أنزيم الفوسفاتيز (Phosphatase)

وتقوم هذه الانزيمات بعملية تحليل مائى لجزيئات السموم والملوثات البيئية فتودى لفقد سميتها عن طريق الانهيار (Degradation) .

والتحليل المائى بانزيم الفوسفاتيز هو اكثر الطرق شيوعا فهو اغلب طريق يلاحظ للتحويل الانزيمى لجزيئات السموم الفوسفورية العضوية ، فهو المسار التمثيلى الرئيسى والذى يقود لنقص كامل فى درجة سميتها للكائنات الحية خاصة بالحيوانات ذوات الدم الحار (Warm blooded) حيث تتحلل وتتدهار (Deterioration) نواتج التحلل المائى سريعا ويتكون داي الكيل فوسفات .

ولأنزيمات الفوسفاتيز نوعين :

١-٢-٢-٢-١ الفوسفاتيز المزيل لمجموعة الميثيل (Demethylating Phosphatase) :

حيث تكون نتيجة عملية التحليل المائى الانزيمى ازالة مجموعة الميثيل ويحل محلها ذرة هيدروجين . ولهذا التفاعل أهميته فى ازالة السمية لعدد من جزيئات السموم و إظهار صفة الاختيارية من حيث تأثيرها السام على الاقوات والثدييات ، ولكن فى نفس الوقت فان هذا الكسر يكون نادر الحدوث أو فى المراحل الاخيرة من عمليات التمثيل بعد هدم الجزيئى عن طريق الرابطة الخاصة بالمجموعة التاركة (Bond of Leaving group: P-X) .

ويحمل ناتج التفاعل لعملية التحليل المائي بالاتزيم شحنة سالبة تيسر له الارتباط بأي كاتيون بالجسم وفي صورة قابلة للذوبان في الماء وهو ما يسهل بدوره إفرازه خارج الجسم :

Demethylating phosphatase



ويلاحظ ان سرعة ازالة السمية تكون بالمركبات المحتوية على مجموعة ميثيل أكبر من مجموعة الايثيل أكبر من مجموعة البروبيل ،حيث تكون الرابطة اسهل وأكثر استعدادا للكسر .

وهذا النوع من الاتزيمات ذو موافته (Affinity) عالية تجاه الفوسفات الحقيقيه (Oxons) أكثر من الثيونوفوسفات (Thiono phosphate) فكفاءتها اعلى في تحليل الفوسفات الحقيقيه . وهذه العملية تلاقى انتشارا كبيرا في الحدوث في الحيوانات ذات الدم الحار وكذلك الحشرات بينما تكون أقل عادة في النبات .

١-٢-٢-٢-٢-٢ الفوسفاتيز المزيل لمجموعة الالكيل (Dealkylating Phosphatase) :

وهنا تكون نتيجة عملية التحليل المائي الاتزيمي ازالة المجموعه التاركة (Leaving group) أثناء فسفرة (تسيط) انزيم الاستيل كولين اسيتيريز (Acetyl Choline Esterase : A Ch E) ، وهذا النوع من الاتزيمات هو الاكثر شيوعا بأجسام الكائنات الحيه .



حيث يحتوى جزئى أى مركب فوسفورى عضوى على نوعين من المجاميع التى ترتبط بذرة الفوسفور ، فالمجموعة المنفصله هنا (X) ذات كهروسالييه عاليه وذلك لكونها رابطة أنهيدريد غير ثابتة نسبيا مع ذرة الفوسفور ، حيث تدخل جزيئات السموم (داي الكوكسى فوسفات الناتجه فى تحولات أخرى من التمثيل من النوع التالى : Metabolism phase II).

ويلاحظ ان جزيئات داي ميثيل فوسفات تدخل هذا التفاعل و تتحلل أسرع كثيرا عن جزيئات داي ايثيل فوسفات .

١-٢-٣- أنزيمات الأميديز (Amidases) :

وهي مجموعة من الأنزيمات تقوم بتمثيل السموم الأميديه (Amides) والسموم الكارباميد (Carbamides) والسموم الإيثيريه و الثيوإيثيريه (& Ethers Thioethers) حيث تقوم بكمز رابطة الاميد أو الإيثر أو الثيوإيثر من خلال عملية تحلل مائي أنزيمي يلامسها وتتكون نواتج غير سامه ذات طبيعه انيونيه (حامضيه) تتمتع بدرجة قطبيه عاليه تسهل عليها الدخول في مجموعه تفاعلات التمثيل من النوع الثاني (تفاعلات الاقتران حيث تقترن بنواتج حيويه بالجسم) ثم تطرح خارج الجسم .



Amidases



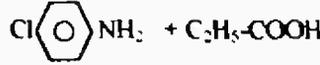
داي ميثويت (D methotic)



حمض داي ميثويتك (Dimethotic acid)



Aryl Carboxy Amidases



ويلاحظ أن لمجاميع الالكيل (R-) بجزيئات السموم والملوثات البيئية أهميتها من حيث التأثيرات الاليكترونيه بالأميدات الأوليه والثانويه والثالثيه ويعزى ذلك الى التأثير المصاحب للألكترونات (Electron withdrawing effect) والذي يسبب ضعف الرابطة الأمينييه و جعلها أكثر حساسيه للتحلل بالانزيم . ومن جهه أخرى فتأثير هزة المجاميع وظيفي أكثر وذلك لقدرتها على الدخول في التفاعلات الثانويه (تفاعلات التمثيل من النوع الثاني) .

١-٢-٤- أنزيمات الهيدروكسلة وأزالة الاكسيل المعلقه على نرة
النيتروجين (N-Hydroxylation- N- Dealkylation) :

وهي مجموعه من الانزيمات تقوم بتحليل المركبات المحتويه على مجاميع الكيل معلقه على نرة النيتروجين ، حيث تبدأ بهيدروكسلة ثم أزالته وتحويلها لصورة أكثر قطبيه تطرح خارج الجسم مع البول أو ترتبط من خلال التفاعلات الثانويه (تفاعلات التمثيل من النوع الثاني) .

ومثال ذلك تحول مركب الكاربaryl (Carbaryl) وهو مييد كرباماتي حشري (Insecticide) الى مركب هيدروكسي كاربaryl (Hydroxy Carbaryl) ثم بدوره الى ديميثيل أمينو كاربaryl (De methyl amino carbaryl) .

١-٢-٥- الأنزيمات المختزله (Reductases) :

وهي مجموعه من الأنزيمات تختزل مجموعة النيترو (NO_2) الى مجموعة أمين (NH_2) كما يحدث في مركب الباراثيون والثوميسيون الاقل سميه والأكثر قطبيه مما يتسنى معه للجسم طرحها للخارج ومثال ذلك ما يحدث مع مركب الباراثيون (Parathion) وتحوله لمركب أمينو باراثيون (Amino Parathion) وكذلك تحول السوميثيون (Sumithion) الى أمينو سوميثيون (Amino Sumithion) :



١-٢-٦- أنزيم إيبوكسيد هيدريز (Epoxide hydrase) :

ويلمس هذا الانزيم عملية تمثيل (تحليل مائي) للايوكسيدات (Epoxides) الى الكحولات المقابله (داي هيدرو ديول : Dihydrodiol) . وأمكن تتبع نشاطه في الاتدوبلازم الشبكي لعدد كبير من أعضاء الجسم وليس بمكونات الدم وهو يساند بقوه انزيم الميتوكروم ب-٤٥٠ في عمله في الاتدوبلازم الشبكي وربما يكون هذا هام نسبيا للقاعده بأن انزيم الايبوكسيد هيدراتيز في أنهيان الايبوكسيدات الأروماتيه و الايفاتيه (Detoxifying) .

ولطالما ان الايبوكسيدات الأروماتيه غير ثابتة فإن كميات كبيره منها تتحلل انزيميا بهذا الانزيم وبسهوله الى الكحولات المقابله فيتحول على سبيل المثال مركب أريل ايبوكسيد (Aryl oxide) الى ترانس داي هيدرو ديول (trans-Dihydro diol). وهناك بعض الايضاحات تشير لوجود أكثر من انزيم ايبوكسيدهيدراتيز خاصه ما إذا كلن هذا الانزيم واسع التخصص (Broad spectrum).

الفصل الثاني

التفاعلات الثانوية

تفاعلات التمثيل من النوع الثاني

تُشمل التفاعلات الثانويه Secondary Reactions (تفاعلات التمثيل من النوع الثاني: Metabolism Phase II) تفاعلات الارتباط (الأقتران: Conjugation) البيوكيميائي لجزئ الملوث البيئي أو السم (عقب تعرضه للتفاعلات الاولييه والمؤديه لتقويم أو استئقاك جزئ المركب السام) بواسطة إحدى المكونات الطبيعيه الحيويه للداخلية المنشأ الموجوده بخلايا الجسم كالكربوهيدرات والبروتينات والدهون .

ويعتمد تفاعل الاقتران على وجود الطاقه ولهذا تقسم تفاعلات الاقتران بناء على مواد الارتباط النشطه والمستخدمه في عملية التخليق الحيوى الى :

• مادة ارتباط نشطه + مادة تفاعل ← نواتج ارتباط

(Active conjugate) (Sub-strate) (Conjugative products)

• مادة ارتباط نشطه + حمض أميني ← نواتج تفاعل

(Active conjugate) + (Amino acid) (Products)

٢-١- الاقتران (الارتباط) الجليكورونيدى (Glucuronide conjugation) :

وهو أكثر تفاعلات الارتباط (الاقتران) شيوعا في الجسم ويلامس هذا التفاعل انزيم يوريدين داى فوسفات جليكورونيل ترانسفيريز (Uridine Di Phosphate : UDPG-Transferase) حيث يرافق الانزيم المرافق الانزيمي يوريدين داى فوسفات جليكورونيك (Uridine Di Phosphate : UDPGA)

ويوجد هذا الانزيم في الأندوبلازم الشبكي بخلايا أنسجة الكبد بصفه خاصه وأنسجة الكلى و الامعاء و المخ و الطحال و الجلد بصفه عامه ، كما ان له أكثر من صوره في الشبكه الاندوبلازميه بخلايا الكبد .

ويعد تكوين بيتا- جليكورونيك عمليه هامه في التخليق بكل الكائنات الحيه ما عدا القلط والكلاب ، لذا ففي الثدييات يحتاج الى مركب يوريدين داى فينيل جليكورونيك (UDPGA) ومركب بيتا- جليكورونيك بينما فى الحشرات تحتاج لمركب بيتا- جليكوزيد (B-Glucoside).

وتوجد بجزئيات المركبات السامه مجاميع كيميائيه قادره على الدخول فى تفاعلات الاقتران مع حمض الجليكورونيك ، جدول رقم (٨-٣) .

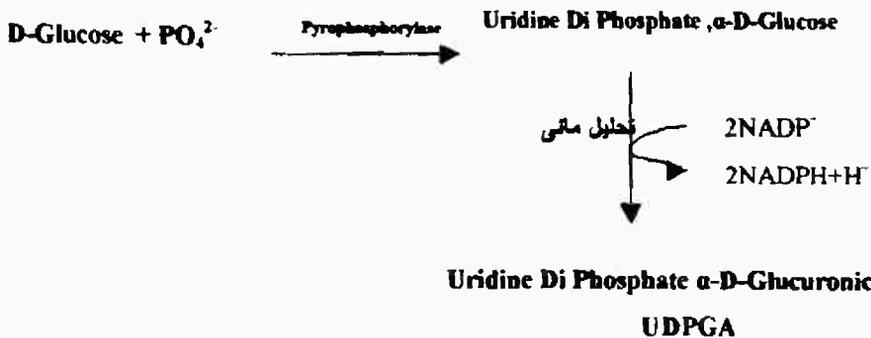
وخلال التفاعلات المنظمة لعملية الاقتران لهذه المجاميع الكيمائية والوظيفية فإن ذرة الكربون رقم (1) في جزيئ حمض يوريدين داي فوسفات جليكورونيك تنشط للهجوم النيوكليوفيللي (المحب للنواه) بواسطة الاكسيجين و الكبريت أو مجاميع النيتروجين على مادة التفاعل بواسطة يوريدين داي فوسفات (UDP) وتترك المجموعه التاركة .

ففي حالة الارتباط لحمض يوريدين داي فوسفات جليكورونيك فإن الرابطه بين ذرة الكربون رقم (1) لحمض الجليكورونيك ومجموعه الفوسفات باليوريدين داي فوسفات تكون في الوضع ألفا .

وخلال التفاعل مع ماده التفاعل فهناك انقلاب (Inversion) للتركيبه تعود الى مشتقات جليكورونيد والتي لها الصوره بيتا بوعليه يحدث الاقتران على مرحلتين :

الاولى : مرحلة تكوين مركب وسطي نشط وهو يوريدين داي فوسفات جلوكوز (Uridine Di Phosphate Glucose : UDPG) .

الثانيه : مرحلة تكوين مركب حمض يوريدين داي فوسفات جليكورونيك (Uridine Di Phosphate α-D-Glucuronic acid : UDPGA) كما تمثله المعادلات التاليه :



ويرتبط بعد ذلك الحمض خلال ثلاث خطوات بوسط نشط مع الاجليكون (Aglycons) :

UDPGA

UDP-Glucuronyl transferase

P-nitrophenyl -B-Glucuronide

بلا-نيترو فينول

جدول رقم (٣-٨) : مواد التفاعل المختلفة والنواتج المتكونة :

الناتج المتكون	مادة التفاعل
مشتقات الجليكوروبنيك و الكحول	الكحولات الأليفاتية والأروماتية
مشتقات الجليكوروبنيك والحمض : حيث يتكون استر الجليكوروبنيك لتحرك مجموعة الكربوكسيل مباشرة للحلقة أو المنفصلة من الحلقة بواسطة مجموعة ميثيلين	الاحماض الكربوكسيلية
المركبات الأروماتية (ثيوفينول) أو الأليفاتية المحتوية على مجاميع سلفهيدريل	السلفهيدريل
الأمينات الأليفاتية والأروماتية	الأمينات (الأولية والثانوية)

ويتم إخراج مشتقات المواد الغريبة كالمسوم و الملوثات البيئية والمتكونة وذلك عن طريق البول أو الصفراء وخروج الجليكوجين في البول أو الصفراء يعتمد على الوزن الجزيئي والقطبية للمقترن وهذه المركبات ذات وزن جزيئي كبير (أكبر من 300 Mio) ودرجة ذوبانيته أقل في الماء وعادة ما تخرج في الصفراء .

أما الأتريم الملامس لتحول بيتا- جليكوروبنيك الى حمض جليكوروبنيك فأهميته الفسيولوجية غير واضحة حيث أفترض ان الأتريم ذووظيفته لتنظيم فعل الهرمونات وذلك بانفراد الصورة النشطة للهرمونات من مشتقاتها الجليكوروبنيكية الغير نشطة .

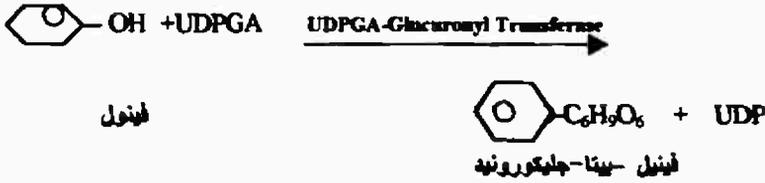
فعلى سبيل المثال ترال سمية السيانيد السام من خلال تحوله لثيومسيانات تطرح في البول .

٢-١-١-١- الأقران الجليكورونيدى بذرة الأسيجين (O-Glucuronide):

حيث يتم الأقران هنا على ذرة الأسيجين ولهذا الأقران عدة أنماط وهى :

٢-١-١-١- نمط إيثيرى :

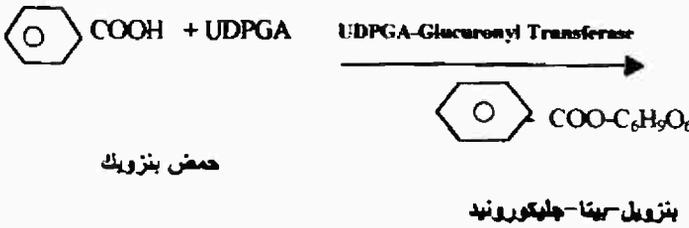
ويحدث مع الكحولات الاحادية والثانية و الثالثة والفينولات :



كذلك الحال مع مركب الساليسيلات (Salicylate) حيث يتكون ساليسيل بيتا-جليكورونيد

٢-١-١-٢- نمط أسترى :

حيث يحدث مع طرف حمض كربوكسيلي كما فى حالة حمض البنزويك :



٢-١-١-٣- نمط هيدروكسيل أمين :

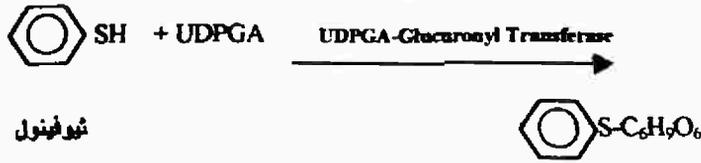
حيث تحدث عملية هيدروكسلة لجزئى من مركب : ن-هيدروكسى - ٢-
أسيتيل أمينو فلورين بواسطة نظام الأكسده ذو الوظيفة المختلطة (MFO) ثم
يرتبط مع حمض يوريدىن داي فوسفات جليكورونيك (UDPGA) ويتكون ن-
هيدروكسى - ٢-أسيتيل أمينو فلورونيل

٢-١-١-٤- نمط سلفوناميد :

حيث يتفاعل مركب السلفاثيازول مع حمض يوريدين داي فوسفات جليكورونيك وبلماسة الانزيم السابق (يوريدين داي فوسفات جليكورونيل ترانس فيريزفتكون سلفاثيازول -بيتا- جليكورونيد

٢-١-١-٥- نمط كب-جليكورونيد :

حيث يرتبط الحمض مع مركب الثيوفينول وفي وجود الانزيم السابق ويتكون مركب ثيو فينيل -بيتا-جليكورونيد :



ثيوفينيل -بيتا-جليكورونيد

٢-١-١-٦- نمط كارباريل :

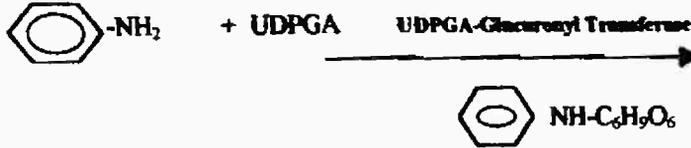
وهنا يلاحظ وجود مساران هما :

الأول : حيث يتحد مركب الكارباريل (Carbaryl) مع جزيئ ماء ويتكون مركب ١-ثانثول وبلماسة الانزيم يتحول الى جليكونانثول

الثاني : يتحول المركب في وجود الاكسيجين الى مركب ٤- هيدروكسي كارباريل (4-Hydroxy carbaryl) وبلماسته للانزيم يتحول الى ٤-هيدروكسي كارباريل جليكورونيك .

٢-١-٢- الأقران على ذرة النيتروجين (N-Glucuronide conjugation):

وهو ما يحدث عند ارتباط مجموعات الأمين الأروماتيه أو السلفوناميد أو الكبريل أو الأمين النيتروجينيه الحلقية الغير متجانسه بجزيئات السموم و الملوثات البيئية كمبيدات الآفات :



٢-٢- الأقران بالكبريتات (Sulphate Conjugation) :

وهنا ترتبط نواتج التفاعلات الأوليه (تفاعلات التمثيل من النوع الأول) كالكحولات الأوليه والثانويه والثالثيه والفينولات والناقثول وكذلك الامينات الأليفاتيه والأمينات الأريليه (كالأثيلين) كمواد تفاعل أساسيه مع الكبريتات سواء أكانت أستر حمض الكبريتيك أو أريل الكبريتات وفي ملامسة انزيم سلفوترانس فيريز (Sulfotransferase) وتتكون نتيجه ذلك الأسترات الكبريتيه المقابله (R-OSO₃) أو الاسترات السلفاماتيه (ArNHSO₃) وهى الأكثر ذوباناً فى الماء .

وتوجد هذه المجموعه من الانزيمات بأنسجه أعضاء مختلفه مثل الكبد اساسا و الكلى والامعاء الدقيقه .

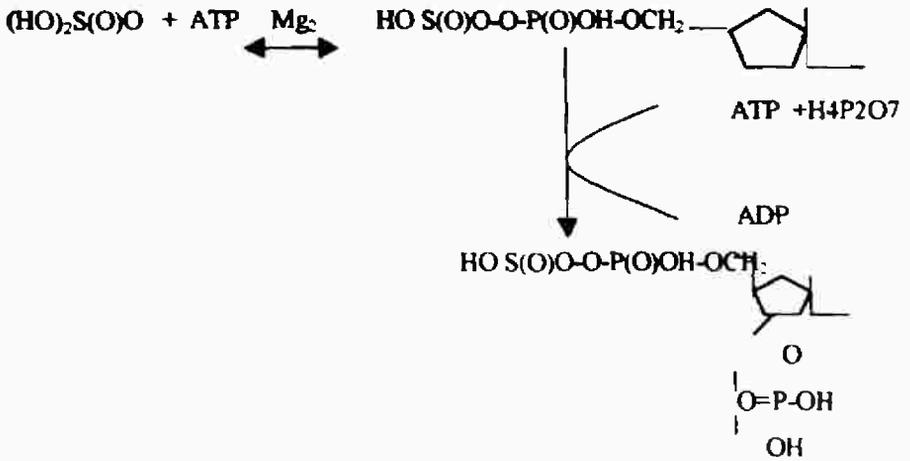
ويكون العامل المرافق لهذا الانزيم هو ٣-فوسفو أدينوسين -٥- فوسفوسلفات (3-PhosphoAdenosine-5-PhosphoSulfate : PAPS) .

حيث تهاجم مجموعه السفات (SO₃⁻) الموجوده فى العامل المرافق المساعد نواة ذرة الأكسيجين فى الكحولات او نواة ذرة النيتروجين فى مجموعه الأمين وتحل محل مجموعه ٣،٥-داى فوسفات ، ونظرا لعدم توافر العامل المساعد (PAPS) فى معظم الحيوانات مقارنة بالعامل المساعد

(UDPGA) فإن التفاعل السائد بها هو تكوين الجليكورونيد مع الكحولات والفينولات .

٢-١-٢-٢ أمسترات سلفاتييه (Sulfate esters : R-OSO₃⁻) :

وهي أمسترات كاملة التآين تنوب في الماء بقوة مما يسرع إزالتها من الجسم بسهولة وهو ما يتطلب قدر كبير من الطاقه لتنشيط أيون الكبريتات بأنزيم ATP-ase في وجود أيونات الماغنسيوم والعامل المساعد ٣-فوسفو أدينوسين-٥-فوسفو سلفات (Cofactor : PAPS) حيث تأخذ آلية التفاعل النمط التالي كما بالشكل رقم (٨-٩) :



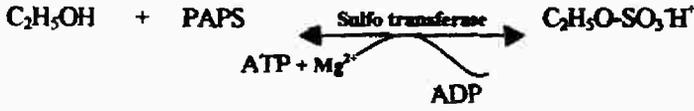
أدينوسين-٣-فوسفات-٥-فوسفو سلفات

شكل رقم (٨-٩) : آلية تفاعل تكوين الأمسترات السلفاماتييه تمهيدا

لإزالتها خارج الجسم كمكون كامل التآين

والأنزيمات المستخدمه للعامل المساعد ٣-فوسفو أدينوسين-٥-فوسفو سلفات (Cofactor : PAPS) توجد بعدة المخ والطبقة المخاطيه للقناة الهضميه و الكبد والكليه والعضلات والمبايض والخصى .

والمعادلات التاليه توضح تفاعل كحول الإيثانول و كذلك والفينول (كحول عطري) مع العامل المساعد (PAPS) وفي وجود الأنزيم الملامس حيث تتكون الأسترات السلفاماتيه :

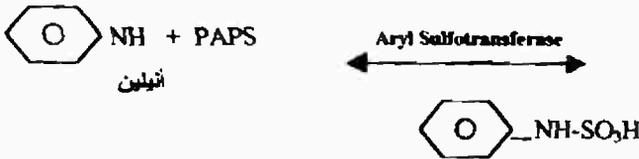


ينقول



٢-٢-٢-٢- أسترات سلفاماتيه (Sulphate esters : Aryl-NHSO₃) :

ومثال ذلك تفاعل الأمين العطري : أنيلين مع العامل المساعد وفي وجود أنزيم : أريل سلفوترانسفيريز كما تمثله المعادله التاليه :



٢-٣- أنزيمات نقل مجاميع الميثيل (Methyl transferase) :

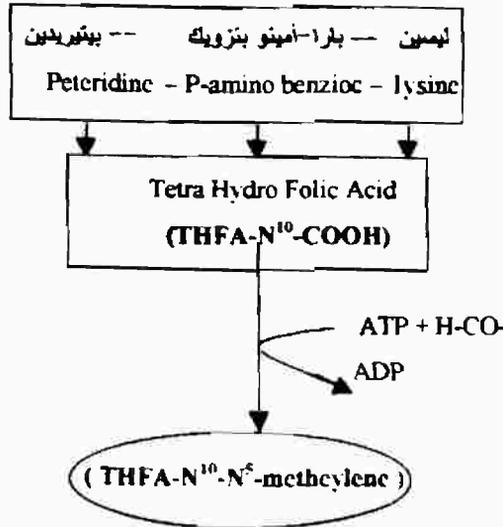
تعد عملية نقل مجاميع الميثيل : عملية الميثله (Methylation) عمليه ليست كميه هامه كمسار أساسي لتمثيل المواد الغريبه كجزينات السموم . كما أنها ليست بالضروره ان تؤدي لزيادة معدل نسبة الزوبان في الماء مقارنة بالمركب الأصلي .

وتتضمن عملية الميثله المجموعات الداله (Function groups) كمواد تفاعل أساسيه للأنزيم (Substrate) مثل الأمينات الأليفاتييه والأمينات الأروماتيه والمركبات النيتريز جينييه الحلقيه الغير متجانسه : ن-هيتيروسيكليك (N-heterocyclics) .

و توجد هذه المجموعه من الأنزيمات بأنسجة أعضاء مختلفه من الجسم في الحيوانات ، و يرافق عملية الميثلة المرافق (Co-Factor) ٥-أدينوسيل ميثيونين (5-Adenosyl Methionine : 5 AM) .

وهنا يقوم يقوم الأنزيم المعاون بنقل مجموعته بها ذرة كربون واحده فى صورة مجموعة فورميل (H-CO-) أو مجموعة هيدروكسى ميثيل (CH₃-OH) أو مجموعة ميثيل (CH₃-) سواء فى تفاعلات الهدم أو التخليق للأحماض الأمينية و قواعد البيورين .

وتتلخص آلية التفاعل فى تنشيط حمض تترا هيدرو فوليك (Tetra Hydro Folic Acid : THFA : THFA-N¹⁰-COOH) مجموعاته هيكلا الكربونى ذرة كربون واحده ، فتتحد معه عند ذرة النيتروجين رقم (١٠) وفى وجود جزئى أدينوسين ترى فوسفات (ATP) و تنقل الحلقة لتكوين رابطته مع النيتروجين رقم (٥) و ذرة النيتروجين رقم (١٠) كما بالشكل التالى رقم (٨-١٠) :

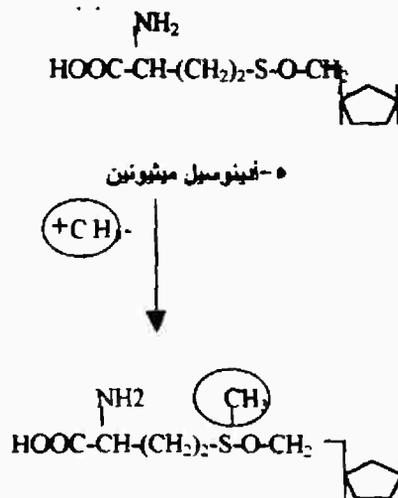


شكل رقم (٨-١٠) : دور حمض التترا هيدرو فوليك فى تنشيط

المجاميع الداله الكيمائيه

وفي وجود النيكوتين أننين داى نيوكليوتيد فوسفات المختزل (NADPH) ومعقد حمض النترا هيدرو فوليك ومجموعه هيكلها ذرة كربون واحده فانه يعطى الميثيلين لاي مركب فى تفاعل آخر فترداد قابليته للنوبان فى الماء فيسهل بذلك التخلص منه .

وقد ترتبط المجموعه مع ذرة كبريت المرافق الأتزمى ٥-أدينوسيل ميثونين (5-Adenosyl Methionine : 5 AM) وهنا يكون فى هذه الحاله لها سلوك أيون الكربونيم (Carbonium ion) حيث يهاجم بعد ذلك بالمركب المنتقله إليه نواة أكسجين الكحول أو النيتروجين أو الأميد أومجموعه السلفاهيدريل (-SH) ويتكونالمركب كما بالشكل التالى رقم (٨-١١) :

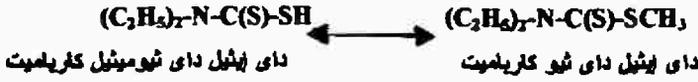


شكل رقم (٨-١١) : آلية ارتباط مجموعه الألكيل بالمرافق

الأتزمى ٥-أدينوسيل ميثونين

ومجموعه الميثيل المرتبطه بلن السلفونيوم (-S-CH₃) بالمرافق تعتبر وكأنها أيون كربونيم فى صفاته وتنتقل بهجوم نيوكليوفيللى الى أكسجين الكحول أو نيتروجين الأميد أو مجموعه السلفهيدريل وهو ما يحدث مع مركب داى ايثيل داى ثيو كارباميت فيتحول الى مركب داى ايثيل داى ثيو ميثيل كارباميت

وكذلك الحال مع مركب البيريدين وتحولها إلى ميثيل بييريدين ومركب الكاتيكول وتحوله إلى دوبامين :



٢-٣-١- أنزيمات نقل مجاميع الميثيل للنيتروجين (N-methylation):

حيث تحفز العديد من الأنظمة الأنزيمية بالطبيعة بعملية الميثلة

(Methylation) على نرة نيتروجين الأمينات السامه ، مثال ذلك تحول مركب الهيستامين (Histamine) بواسطة انزيم ايميدازول ن-ميثيل ترانسفيريز (Imidazol-N-Methyl transferase) وفي وجود الالدينوسين ترى فوسفات (ATP) والانزيم المعاون (5-AM) الى ن-ميثيل هيستامين (N-methyl Histamine) وتحول مركب النورأدرينالين (Nor-Adrenalin) بواسطة انزيم فينيل ايثانول أمين ن-ميثيل ترانسفيريز (Phenyl Ethanol Amine -N-Methyl Transferase) وفي وجود الالدينوسين ترى فوسفات (ATP) والانزيم المعاون (5-AM) الى مركب الأدرينالين (Adrenalin) وتحول مركب النورنيكوتين (nor-Nicotine) الى مشتقه الميثيلي النيكوتين (Nicotine) بلامسة انزيم ن-ميثيل ترانسفيريز الغير متخصص (Non-Specific-N-methyl transferase) كذلك الحال مع مركب التربتامين (Tryptamine) و الكينولين (Quinine) وتحولهما الى مشتقاتهما الميثيلية التاليه وبلامسة نفس الانزيم الأخير وفي وجود الالدينوسين ترى فوسفات (ATP) والانزيم المعاون (5-AM) : ميثيل تربتامين (methyl tryptamine) و ن-ميثيل كينولين (N-methyl Quinine) على الترتيب .

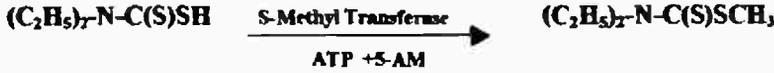
٢-٣-٢- أنزيمات نقل مجاميع الميثيل لذرة الكبريت (S-Methylation):

تقوم هذه المجموعة من الأنزيمات بنقل مجموعة ميثيل إلى جزيئات السموم المحتوية على ذرة كبريت مثل مركب الميركاببتو ميثيل والميركاببتو إيثيل والميركاببتو أسيتك والداي ميركابول والثيو يوراميل



ميركاببتو إيثانول

ميثيل ميركاببتو إيثانول Mercapto ethanol



داي إيثيل داى ثيو كارباميت

داي إيثيل داى ثيو ميثيل كارباميت

Di ethyl di thio carbamate

Di ethyl di thio methyl carbamate

٢-٣-٣- أنزيمات نقل مجاميع الميثيل لذرة الأكسجين (O-methylation):

حيث تقوم هذه المجموعة من الأنزيمات (بأنسجة الكبد والكلى والدم والجلد والجهاز العصبى) بنقل مجموعة ميثيل من ذرة أكسجين فى جزيئ حيوى بالجسم إلى جزيئ مركب غريب (مركب سام) وذلك بغرض التخلص منه و طرحه خارج الجسم ويتم ذلك فى وجود أيونات الماغنسيوم ومركب ٥-أينوسيل يوراسيل حيث يتحول مركب الكاتيكول الذى كاتيكول أمين ويتحول المركب ٤،٣-داى هيدروكسى بنزويك إلى حمض ٣ميثوكسى هيدروكسى بنزويك و يلامس تحول كل من المركبين السابقين انزيم كاتيكول كب- ميثيل ترانسفيريز (Catechol-S-Methyl Transferase).

أما أنزيم فينيل كب ميثيل ترانسفيريز (Phenol-S-Methyl Transferase) فيلامس تحول مركب هيدروكسى أسيتانيليد إلى مركب بارا-ميثوكسى أسيتانيليد (P-methoxy acetanilide) فى حين ان انزيم هيدروكسى اندول كب- ميثيل ترانسفيريز (Hydroxy Indole-S-Methyl Transferase) فيحول المركب ن-أسيتيل سيراتون .

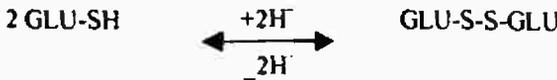
٢-٣-٤- انزيمات نقل مجموعة الميثيل للعناصر الحيوييه (Elements of Biomethylation):

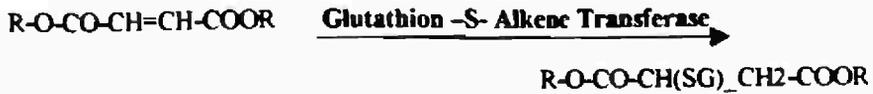
تحدث نقل مجموعة الميثيل (الميثلة: Methylation) الحيوييه للعناصر في البيئه ولعمليه حدوثها دور هام في ميكانيكية النقل الحيوي حيث يمكن ميثلة أنواع مختلفه من العناصر الثقيله كالحديد والزنك والرصاص والقصدير والبالاديوم والثاليوم والذهب والكارصين و السيلينيوم و الكبريت . ويرافق انزيمات هذه العمليه فيتامين ب-١٢ وكب- أدينوسيل ميثيونين ، فخلالها يتحول الزنك الغير عضوي الى زنك عضوي (مونو ميثيل الزنك) ثم الى داي ميثيل الزنك فيسهل التخلص منه .

٢-٤-٤- الانزيمات الناقله للجلوتاثيون (Glutathion-S-Transferase):

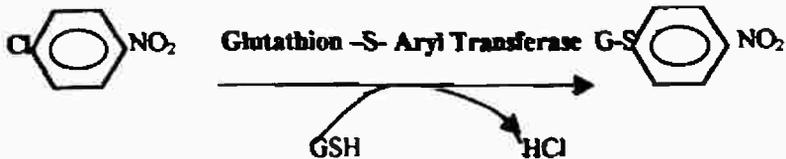
وهي مجموعه من الانزيمات تلامس الخطوه الاولى في تكوين مركب ن-أسيتيل سيستئين (ميركابتويوريك : N-Acetyl Systeine : Mercaptouric acid) الى مجموعه متنوعه من المركبات الغريبه خاصه جزيئات السموم و الملوثات البيئية حيث أن تكون مشتقات حمض الميركابتويوريك تعد تفاعل ثانوي (تفاعلات التمثيل من النوع الثاني) وتكون مرتبطه في صورة أسيتيل سيستئين (Acetyl Systeine) وترال من الجسم بالأخراج الصفراوي (Bile excretion).

ويلامس انزيم جلوتاثيون كب-ترانسفيريز تفاعل الجلوتاثيون مع المركبات المحتويه على ذرة كربون اليكتروفيليه مكونا رابطه ثيوإثير (Thioether) بين ذرة الكربون ومجموعة السلفهيدريل بالجلوتاثيون ، وهناك عدة صفات عامه للمركبات التي تعمل كمواد اساسيه للانزيم فهي يجب وان تكون هيدروفوبيه بعض الشيء ويجب وان يتفاعل لانزيميا مع الجلوتاثيون عند معدلات قياسيه وقد يرتبط الجلوتاثيون مع جزيئ جلوتاثيون آخر عن طريق حمض السيستئين مكونا ثنائي الجلوتاثيون به سيستئين

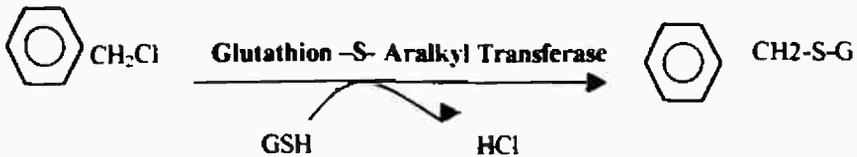




٢-٤-٣- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-أريل ترانسفيريز (Glutathion-S-Aryl Transferase) :

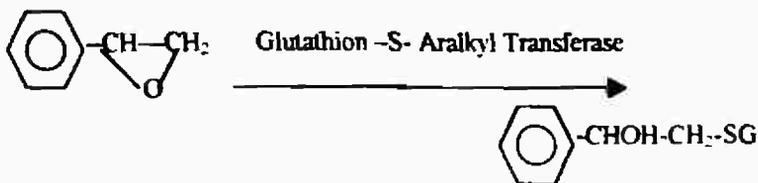


٢-٤-٤- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-أرالكيل ترانسفيريز (Glutathion-S-Aralkyl Transferase) :



٢-٤-٥- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-أبيوكسيد ترانسفيريز (Glutathion-S-Epoxide Transferase) :

حيث ترتبط مجموعة الثيول بالأنزيم المعاون (جلوتاثيون) مع أكسجين الأبيوكسيد ويتكون مركب يتسنى للخليه طرحه من الجسم حيث ان بقاءه يؤدي لموت خلايا الكبد .



٢-٥-٥- أنزيمات الأستلة (N-Acetyl Transferase):

وتلامس هذه المجموعة من الأنزيمات عملية الأستلة (Acetylation) بوجه عام للسموم البيئية والملوثات والمحتوية على مجموعات أمينات أولية أروماتية وكذلك مركبات الهيدرازينات و السلفوناميدات وبعض الأمينات الأليفاتية و التي تؤدي الى مركبات أقل في معدل نوباتها في الماء وزياده في درجة السمية (السلفوناميدات المستخدمه كعلاج) .

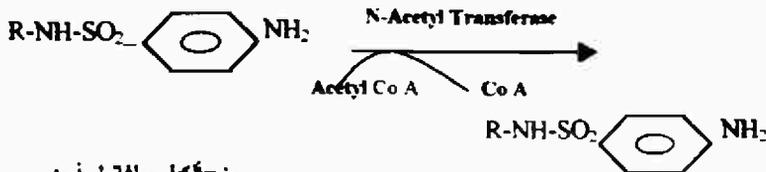
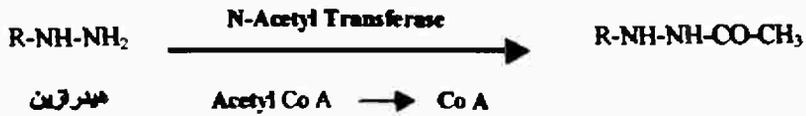
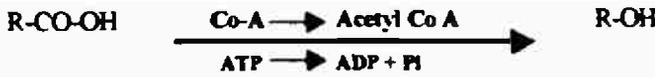
وتتمركز هذه المجموعة من الأنزيمات في الجزء الذائب من الخلية (كالسيتوبلازم) في أنسجه عديده من الجسم حيث يظهر وجود العديد من صور هذه الأنزيمات بالأنسجه الحيوانيه .

ويرافق هذه المجموعة من الأنزيمات المرافق الأنزيمي : أسيتيل كوانزيم أ (Acetyl Coenzyme A) والذي يقوم بنقل مجموعه أسيتيل الى المركبات التي يلامسها حيث تقوم بنقلها من مواد داخلية المنشأ (Endogenic) تنتج داخل الخلية وليست من مركبات داخله للجسم .

ورغم أن انزيم ن-أسيتيل ترانسفيريز الملامس لعمليات الأستلة يؤدي لتأثير مختلف على زيادة سمية الأمينات الا ان هذا التفاعل مازال يندرج تحت التفاعلات الثانويه (تفاعلات التمثيل من الدرجة الثانيه : Metabolism phase II)

٢-٥-١- أنزيمات أستلة الأحماض الأمينية (Amino Acids Acetylation): (Enzymes)

حيث تتم هذه الأنزيمات عملية الأستلة عن طريق تنشيط أحماض كربوكسيلية غريبة عن الجسم كجزئيات السموم البيئية والمبيدات خاصة مبيدات الحشائش (Herbicides) لأنتاج جزئيات أدينوسين تراى فوسفات ويرافقها في عملها المرافق الأنزيمي كوانزيم أ فيعطى مجموعه الأسيتيل الى مجموعة ألفا-امين بالأحماض الأمينية فتتحول الى بيتيد مرتبط كما بالأمتله التاليه :



ن-ألكيل سلفاتيل أميد

N-alkyl sulfanil amide

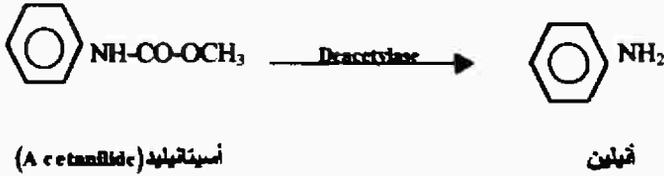


٢-٥-٢- أنزيمات إزالة الأستله (Deacetylation Enzymes):

وتقوم هذه المجموعة من الأنزيمات بإزالة مجموعة الأستيل (أستله Deacetylation) من جزيئات السموم الأمينية بالجسم . وتتركز هذه المجموعة من الأنزيمات في أنسجة الكبد والكلية .

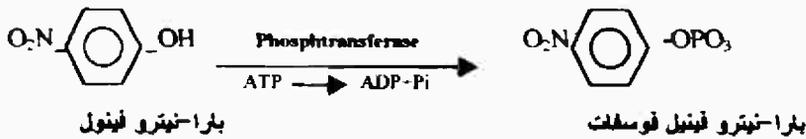
وتعتمد الدرجة التي يمكن بها لنوع حيواني معين ان يخرج أمينات غريبة عن الجسم مثل أفترانات الأستيل والتي تعتمد على المعدلات النسبية للأستله وإزالة الأستله لهذه المركبات .

ويظهر ان الإنسان عنده نقص في مثل هذه الانزيمات التي تقوم بأزالة الأستله لجزئيات السموم الغريبه بالجسم .



٦-٢- اتزيمات أقتران الفوسفات (Phosphate Conjugation) :

يكون ارتباط الفوسفات مع جزئيات السموم و الملوثات البيئية عادة بالمصادفه ويبدو ان الحشرات واحده من ضمن مجموعه كبيره من الحيوانات التي يمكنها ان تستفيد من هذه الميكانيكيه كتفاعل من الدرجه الثانيه حيث أمكن أستخلاص و تنقية انزيم فوسفو ترانسفيريز (Phosphotransferase) من معى الصراصير ويتطلب عمله جزئيات أدينوسين ترائى فوسفات و أيونات الماغنسيوم لانمام عملية النسفره لمركب ١- نافتول أو مركب بارا- نيترو فينول :



٧-٢- اتزيمات أقتران الثيوسلفات (Thiosulphate conjugation) :

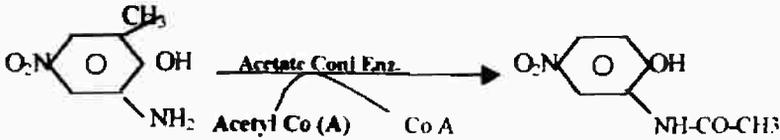
تقوم هذه المجموعه من الانزيمات بربط مجموعه الثيوسلفات (Thiosulphate) بجزئيات السموم أو الملوثات السيانيديه (CN-) الداخله الى الجسم وتحويلها الى ثيوسيانات (Thiocyanate) .



٢-٨- أقتران الاسيتات (Acetate Conjugation Enzymes) :

حيث تقوم هذه المجموعه من الأنزيمات خاصة المحتويه على مجموعه سلفهيدريل (SH) وبمساعدة الأنزيمات المعاونه الناقله لمجموعه الأسيتيل بدور حيوى فى تمثيل الدهون و الكربوهيدرات .

فتلامس المركبات المحتويه على مجموعات الخلات أو الاسيل وتتحد معها وتكون أسترات كبريتيه غنيه بالطاقه ثم تنقلها الى مركبات أخرى وتربطها معها أثناء عمليات التخليق الحيوى بالجسم حيث تكتسب ذرة الكربون المجاوره لذرة الكبريت شحنة موجبه جزئيا وتكتسب ذرة الكربون التاليه شحنة سالبيه جزئيا ومن هنا تتوزع المواد التى ترتبط بها (المواد النيوكليوفيليه المحبه للبروتينات نتيجة الشحنة السالبه التى تحملها) بالشحنة الموجبه على ذرة كربون الامينات و الأمونيا وينفصل المرافق الأنزيمى (Co-enzyme: SA) أو ترتبط بالمواد الايكتروفيليه المحبه للالكترونات (لأن شحنتها موجبه) بذرة الكربون السالبه مثل أول أكسيد الكربون والاسيل و الألكيل وينفصل كوانزيم (أ) :



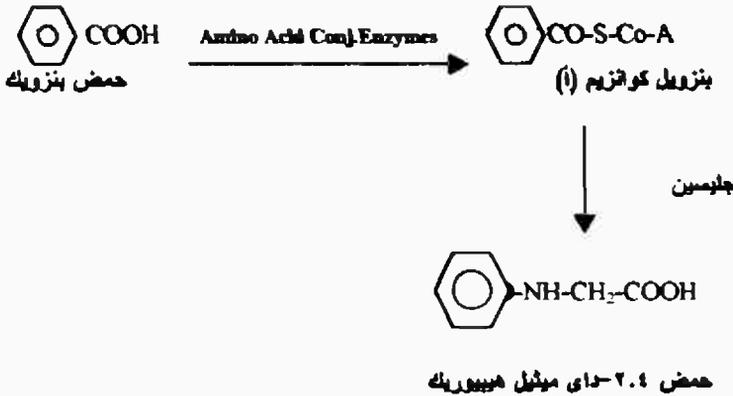
٢-٩- أنزيمات أقتران الأحماض الأمينيه (Amino Acid Conj. Enzymes) :

حيث يقوم المرافق الأنزيمى (أ) بتنشيط الاحماض الأليفاتيه والعطريه فى تكوين مشتقات مع المرافق الأنزيمى (أ) والحمض ،مما يجعل ذرة كربون مجموعه الكربوكسيل أكثر حساسيه فيسهل مهاجمتها بذرة النيستروجين (فى مجموعه الأمين) بحمض الجليسين أو الجلوتامين مما يودى للارتباط مع الجليسين أو الجلوتامين

٢-٩-١- أقران حمض الجلوسين وتكوين حمض الهيپوريك :

تدخل جزيئات السموم البيئية الموجودة بصورة أحماض كربوكسيلية أليفاتية أو أروماتية أو أريل اسيتك أو أكريليك في تفاعلات الاقتران مع مجموعة ألفا-أمينو والمستبدله في الوضع بيتا مع حمض الجلوسين بتفاعل مجموعة الكربوكسيل وهو ما يحدث مع مييد الليمثرين و حمض البنزويك . وتنتشر هذه العملية في الانسان و القروديينما يكون الارتباط مع الأورنيثين (Ornithine) في حالة الطيور .

ويعد تفاعل تكوين الأحماض الأمينية المرتبطة بتفاعل هام وكمي . مع الأخذ في الاعتبار أنه يوجد تناقض بين هذه الأنزيمات و أنزيمات جليكورونيل ترانسفيريز فيما يختص وتمثيل الأحماض الأروماتية حيث تتوقف سيادة اى منهما على نوع المادة وتركيبها الكيميائي وأيضا على الكائن الحي .



٢-٩-٢- أقران الميسيتلين وتكوين الميركابتيوريك :

حيث يرتبط حمض السيسيتلين مع جزيئات السموم من خلال تفاعل إضافة متبقى حمض (L. Acetyl Cystyl) للحلقه الأروماتية (ويحصل عليه في كثير من الحالات من تفاعل أولى مع الجلوتاثيون بالتحلل المائي أو بادخال مجموعة أسيتيل) .

ومثال ذلك تحول مركب سانس كلوريد البنزين الى ٢,٤-داى كلورو ميركابتويوريك وكذلك تحول مركب بارا-نيثرو كلورو بنزين الى بارا-نيثرو ميركابتويوريك .

٢-٩-٣- أفتران الهستدين و الئيسين و الجلوتامين :

يتم مثل هذا الأفتران أثناء تخخين الحبوب فى صوامع تخزين الحبوب وهنايقوم حمض الهستدين بنزع مجموعة الميثيل من المركب السام والمستخدم كمبيد حشرى : بروميد الميثيل .

٢-١٠-١- أفتران الأמיד (Amide Conjugation) :

تقوم بعض الكائنات الحيه كالحشرات مثلا بتفاعلات الأفتران بالجلوكوز وليس بالجليكوروبنيك (كما بالنثدييات) وهنا تستخدم مادة DP- glucose كعامل مساعد .

وقد تستخدم بعض الأتسجه الأوكسجن من خلال التفاعلات الأتزيميه و اللانزيميه لإنتاج شق فوق أوكسيدى (Super oxide) ذو نشاط عالى والذى قد يودى لأضرار خطيره بالخليه المنتجه له فى حالة عدم تمثيله سريعا وهنا تستخدم انزيمات لهدمه (Super Oxide Dimutase) . حيث يقوم الاتزيم بتحويل جزئين من الشق فوق الأوكسيدى الى فوق أوكسيد الهيدروجين الأقل خطرا علاوه على الأوكسيجين .

كذلك توجد انزيمات فى بعض الحيوانات والنباتات تمثل فوق أوكسيد الهيدروجين الى ماء وأوكسيجين كانزيمات البيروكسيديز و الكاتاليز .

ومن الأهميه بمكان فى هذا الصدد التتويه بان كل التفاعلات السابقه يمكن وان تحدث كلها أو معظمها فى نفس الوقت على جزئى سام بهدف إزالة سميته والتخلص منه .