

## الباب الرابع عشر

دور الجلوتاثيون

في

تمثيل السموم والملوثات البيئية ووقاية  
الكائن الحي منها

obeikandi.com

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

وتتلخص وظائف جزئي الجلوتاثيون بالجسم في :

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

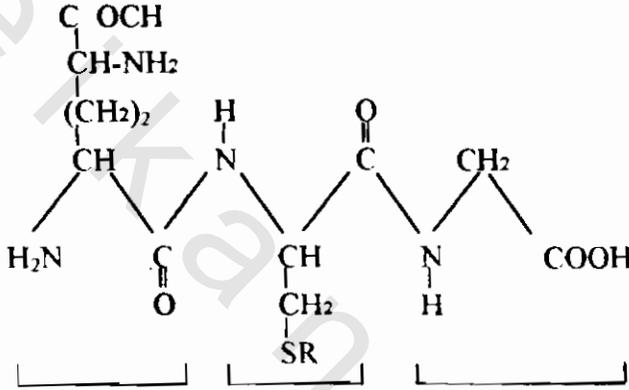
حيث تصاحب العديد من هذه الوظائف تفاعلات عند مجموعة السلفهيدريل السيستينيل (Cysteiny sulfahydryl) بمركب الجلوتاثيون وفي وجود الأنزيمات ، حيث بعض هذه الأنزيمات تكون وظيفتها في الارتباط الغير أنزيمي وتخزين المركبات مثل البيروبيين وصبغات الآزو والتي يطلق عليها في هذه الحالة ليجاندين (Ligandin) .

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

## التخليق الحيوي للجلوتاثيون ( Glutathion Biosynthesis ) :

يتطلب التخليق الحيوي للجلوتاثيون كبتيد ثلاثي :

حمض السيستئين (Cysteine) و حمض الجلوتاميك (Glutamic) و حمض الجليسين (Glycine) حيث يتم إنتاج الحامضين الأخرين (الجلوتاميك و الجليسين) بالعديد من المسارات التمثيلية المختلفة ، شكل رقم (١٤-١) .



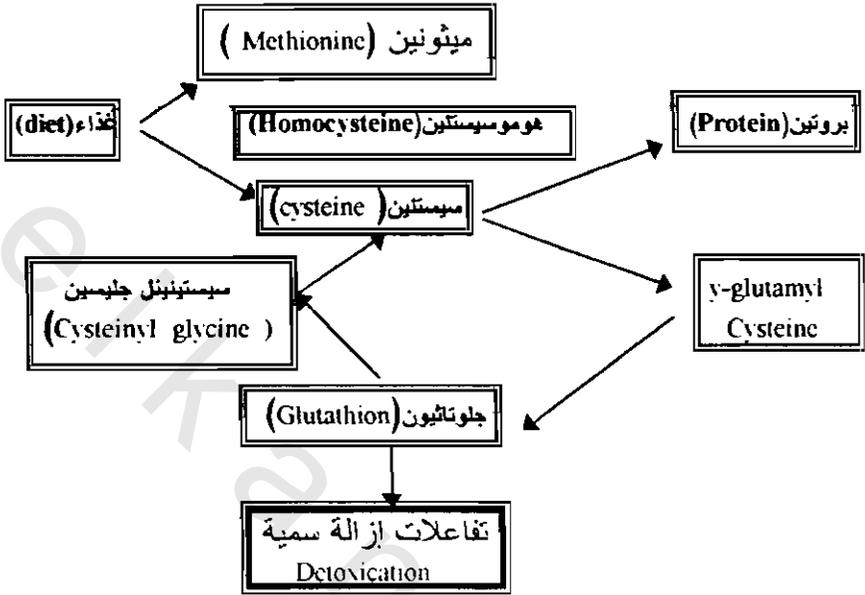
حمض الجليسين (Glycine) حمض سيستئين (cystein) حمض الجلوتاميك (Glutamic)

شكل رقم (١٤-١): التركيب البنائي لجزيئي الجلوتاثيون (Glutathion GSH)

و باهتمام شديد هنا ستوجه الأهمية لإمكانية وجود السستئين و الذي غالبا ما يوصف بأنه حمض أميني شبه أساسي (Semi - essential) وان كلن غير متاح في الغذاء بكميات مناسبة للاحتياج إليها ، لذا يلزم تخليقة وبمسار سيستاثيونين ( Cystathionine ) من الميثيونين ( Methionine ) وهو ما يوضحه المسار التوضيحي بالشكل رقم (١٤-٢) .

وباستخدام حمض السستئين المعلم ( $\text{S}^{35}$  Labeled cysteine) و المتحد بسهولة وبسرعة مع الجلوتاثيون الكبدى ، كما أو ضحت نتائج دراسة انهياره ( Decay ) على مصدرين تركيبين للجلوتاثيون وأن التركيز الثابت يحتوى على

٣ ميكرومول / جم كبد و فترة نصف عمره ٢٨,٩ ساعة (انزيمات SH الغير نشطة نتيجة أكسدتها) ، بينما كان تركيز الجلوتاثيون المعلم بين ٤-٥ ميكرومول / جم و فترة نصف حياته هي ١,٧ ساعة .



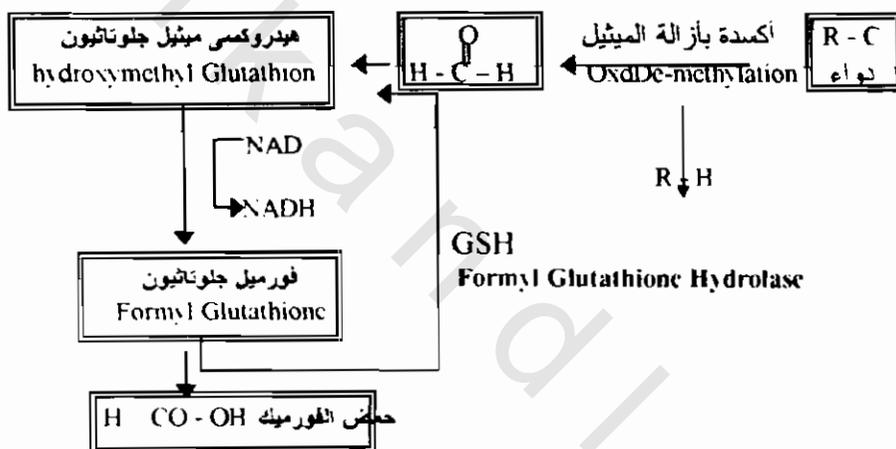
شكل رقم (١٤-٢): العلاقات المتداخلة لتمثيل الأحماض الأمينية

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

وظائف الجلوتاثيون بالجسم ( Glutathion functions ) :

يقوم الجلوتاثيون بإنجاز وظائف مختلفة مستقلة كثيرة داخل الخلايا وتختلف أهميتها من نسج لأخر. وقد سبق الإشارة لوظيفته في تخزين السيسنتين . ونظرا لاحتوائه على مجموعة السلفهيدريل (-SH) فقد وجهه

أغلب الاهتمام للدور الممكن أن تلعبه هذه المجموعة والمتعلق بنشاط الأنزيمات المحتوية عليها. وهنا تظهر أهميته كمرافق أنزيمي شكل رقم (٣-١٤) للمحافظة على الأنزيمات المحتوية على مجموعة السلفهيدريل من التنشيط بالمعادن الثقيلة (Heavy metals) و جزيئات السموم العضوية وعمليات الأكسدة المختلفة أو إعادة التنشيط لأنزيمات السلفهيدريل (الغير نشطة نتيجة أكسدها الي داي سلفيد : حالة ثنائية الكبريت) ، وعليه يأخذ التفاعل مرحلتين (مع الأخذ في الاعتبار أن الجلوتاثيونون (GSH) عندما يتفاعل يأخذ الصورة الأيونية (GS<sup>-</sup>) و هما:

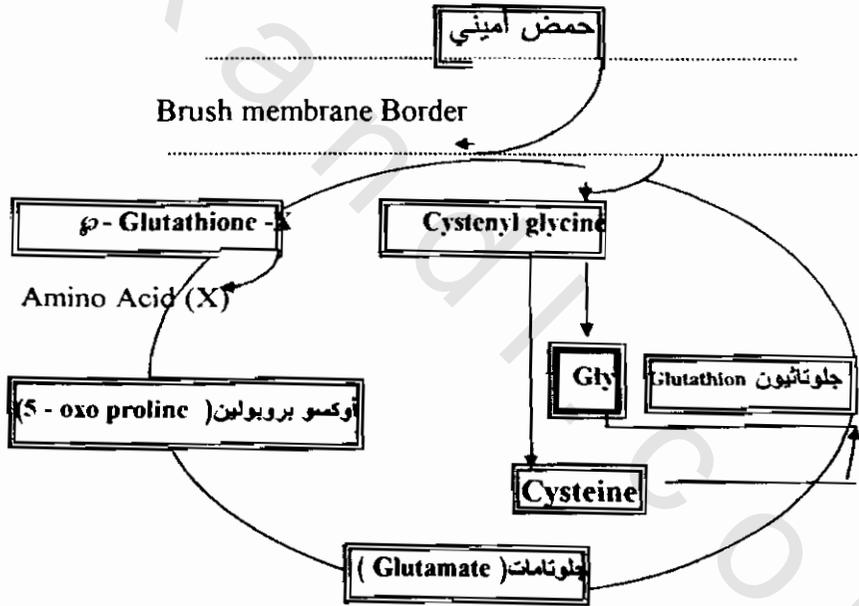


شكل رقم (٣-١٤) : الجلوتاثيون كإنزيم معاون لأنزيم الدهيد-ديهيدروجينز

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

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

كما يلعب دوره في الإنتقال الغشائي للأحماض الأمينية خاصة بالكلية حيث يأخذ نصيبه بجهاز الانتقال والمتضمن إعادة امتصاص الأحماض الأمينية ، و يعتبر تصيد الحمض الأميني والذي يسهل تحويل متبقيات حمض الجلوتاميك كحمض أميني الي ببنديد ثنائي (Dipeptide) وبنهاية الامر يعاد تكوين الجلوتامات ثم تتحد مع السيستين و ينفرد الجليسين كنتيجة لعملية انتقال الببنديد (Trans peptidization) الي جلوتاثيون ، شكل رقم (١٤-٤) وبالرغم من أنه أصبح ثابتا الآن أن أنزيم الجلوتاثيون ترانس ببنديز (Glutathion Trans peptidase) يكون نشط في السطح المهذب للتجويف الكلوي الأبنوبي (Brush border of kidney lumen) .



شكل رقم (١٤-٤): دور الجلوتاثيون في نقل الحمض الأميني

ولا يكون مقبول القول بأن هذا الأنزيم يلعب دور هام في انتقال الأحماض الأمينية ، حيث ثبت أن أنزيم: جلوتاميل ترانس بيبتيديز ( G lutamyl transpeptidase ) يكون خارج الخلية وغير متاح للجلوتاثيون داخل الخلية ، وربما يتضمن دوره الأساسي مرحلة تحول الجلوتاثيون المرتبط الي حمض ميركابتويوريك مرتبط بمحفظة الكلية .

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

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

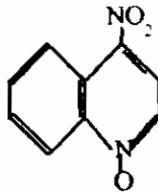
و لقد تم فصل العديد من صور أنزيم الجلوتاثيون -كب- ترانسفيراز ( GST ) من كبد الفئران و أشير إليها بالرموز E . D . C . B . A . AA ، أما بالنسبة للأنزيمات التي تم فصلها من كبد الإنسان فرمز لها بالرموز  $\epsilon . \delta . \gamma . \beta . \alpha$  . و لقد تم فصل الأنزيمات لمجموعتين بواسطة الحمل الكهربائي ( Electrophoresis ) حيث بلغ الوزن الجزيئي لأنزيمات كبد الفأر  $46,000$  و يتكون من تحت وحدتين (Sub unites) يكونا  $15\%$  تقريبا من وزن البروتين الكلي الذائب بكبد الفأر و أكثر  $2\%$  من وزن كبد الثدييات . و إحدى أنزيمات كبد الفأر الناقلة للجلوتاثيون (جلوتاثيون -كب- ترانسفيراز : ب )

(B) : Glutathion-S-transferase والذي وجد أنه مطابق للجاندسين (Ligandin) وهذا البروتين وزنه الجزيئي ٤٥,٠٠٠ و يرتبط بالبيرويين وبعض الاسترويدات والبنزويل بنسلين الغير متكافئ (Non-covalent) ويكون حوالي ٥% من البروتين الكلي الذائب في كبد الفأر في لعب دور هام في تصيد البيرويين والنتائج من إنبهار الهيموجلوبين في بعض الأنسجة الأخرى

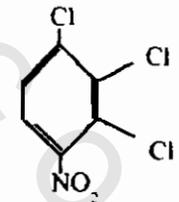
ويعد نشاط الأنزيم عالي في العادة بالكبد ويختلف بشدة باختلاف الأنواع ويزيد معدلات نشاط الأنزيم للثلاثة أضعاف بواسطة العقاقير والمواد الكيميائية المتداخلة والممثلة ميكروسوميا و المحفزة للأنزيم (Induces) مثل الفينو باربيتون و الهيدروكربونات عديدة الحلقات والمركبات العضوية الكلورونية .

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

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



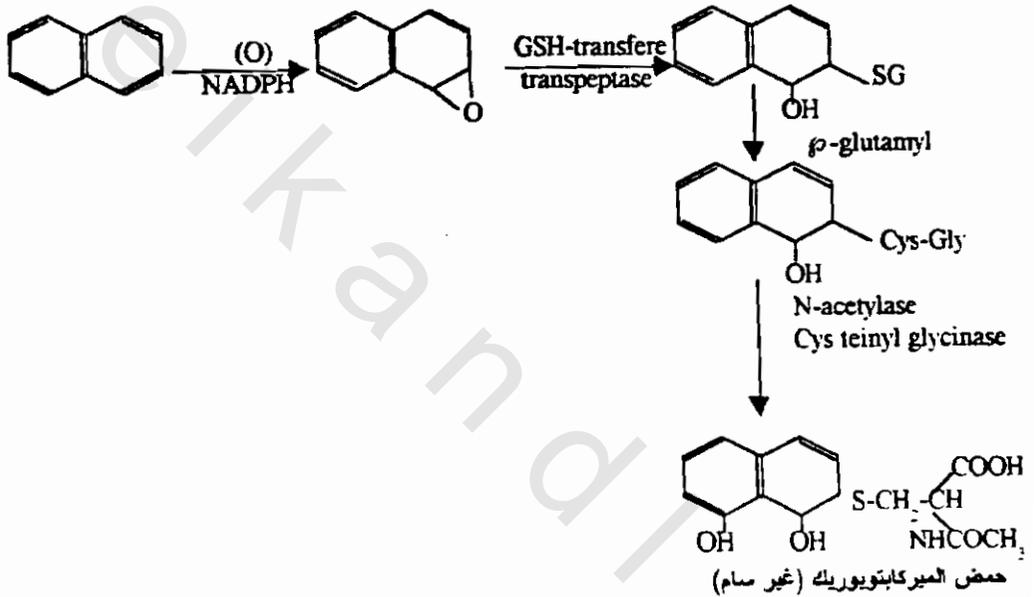
نيتروكينولين-ن-أكسيد



٣,٢,١-تراي كلورو-بارا-نيتروبنزين

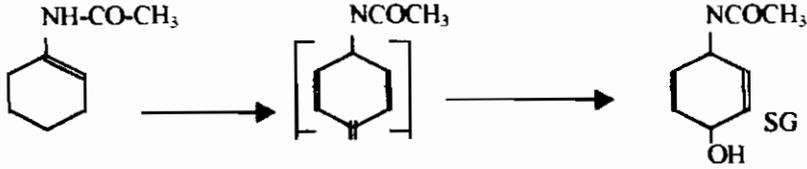


أما هاليدات الأكيل و مركبات النيترو فتمثل بكبد الفئران والأرانب لحمض الميركابتويوريك حيث تخرج هذه الصورة بنسبة ٢٠ - ٢٥% ومن المحتمل أن هذه المركبات تمثل أولاً إلى ايبوكسيدات ثم تتفاعل بعد ذلك والمركبات التابعة لهذه المجموعة هي ألكيلات مضادة للخصوبة (Chemosterliants : Alkyl Anti Fertility) مثل ألفا-كلور هيدرين ( $\alpha$ -Chlorhydrin) وبروموفاليتين ( $\text{CH}_2\text{-Cl-CHOH-CH}_2\text{OH}$ ) و Bromovalein : ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>-CH-CHBr-CO-NH-CO-NH<sub>2</sub> . شكل رقم (١٤-٦) .



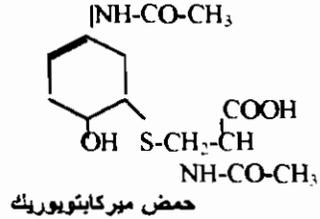
شكل رقم (١٤-٦) : خطوات تحول النفتالين السام وإزالة من الجسم في صورة حمض ميركابتويوريك

كذلك يمكن للفئران بنوعها إخراج جزئيات الفيناسيتين (Phenacetin) بعد ارتباطه بالجلوتاثيون وطرحه خارج الجسم في صورة حمض ميركابتويوريك غير سام : شكل رقم (١٤-٧)



فيناسيتين Phenacetien

(macro molecules)  
Detoxication

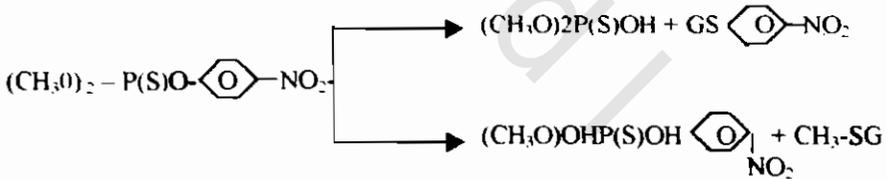


حمض ميركابتيويوريك

شكل رقم (١٤-٧): مسار تحول الفيناسيتين وطرحه خارج الجسم في

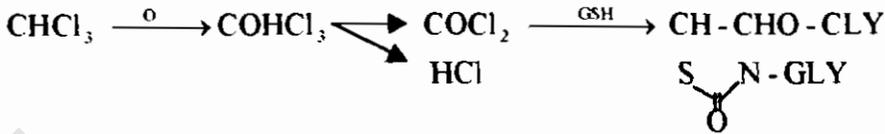
صورة حمض ميركابتيويوريك

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

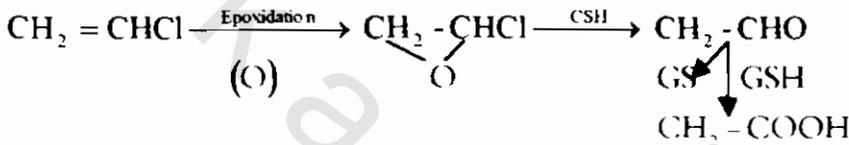


وظاهرة التطفر (Mutagenesis) لمركب ٢،١-داي كلوروايثان (1,2-dichloro ethane) تشجع وبشدة بواسطة الجلوتاثيون وأنزيم الجلوتاثيون ترانسفيراز وهذا يشير بأن نتائج الارتباط في التنشيط الحيوي وليس لإزالة السمية والمادة المتفاعلة (Sulfur half mustard · R-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)

و كذلك الفوسجين (Phosgene) الممثل النشط (Active metabolite) للكلور فورم في الفئران والذي يرتبط سريعا بالجلوتاثيون (GSH):



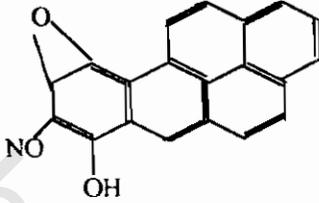
أما هاليدات الألكين وهي مجموعة هامة من المركبات المسرطنة مثل الفينيل كلوريد (Vinyl chloride:  $\text{CH}_2 = \text{CHCl}$ ) والفينيلدين ( $\text{Vinylidene: CH}_2 =$ ) ( $\text{CCl}_2$ ) والمخدر هالوثان (Halothan:  $\text{CF}_3 - \text{HCl}$ ). فعلى سبيل المثال يمثل الفينيل كلوريد الى الايبوكسيد (تفاعلات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



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

أما هيدروكربونات الأريل ايبوكسيد (Aryl hydrocarbon epoxide) مثل الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات وهي مجموعة من المسرطنات البيئية و التي تلعب دورها في السرطانات البشرية خاصة سرطان الرئتين و القناة التنفسية حيث يعدا العضوين الرئيسيين والنموذجيين لإخراجها (بنزوبيرين : Benzo- $\alpha$ -pyrene) و الذي يدخل في عملية تمثيل تأكسدي بالاتوبلازم الشبكي لتكوين الشكل الايبوكسدي ثنائي الهيدروكسيل المسرطن (Diol-epoxides) ويساعد أنزيم جلوتاثيون ترانسفيراز بكبد الإنسان والفئران على الاقتران بالمركب السابق (ايبوكسيدات) في وجود الجلوتاثيون ، وتتابع

التفاعل الخاص بهما يتكون النفثالين ومشتقات حمض الميركابتويورك ثم يأخذ النفثالين نفس المسار السابق في الإخراج .



بنزو- $\alpha$ -بيرين (Benzo- $\alpha$ -pyrene)

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

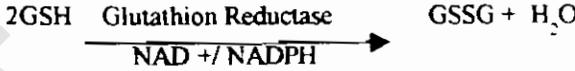


ولقد أستخدم إحدى أفراد هذه المجموعة من المركبات وهو مركب داي إيثيل مالميد (Diethyl male imide) وبكثرة في تجارب استنفاد الكبد للجلوتاثيون .

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

## إزالة السمية بالجلوتاثيون بنظام الأكسدة والأختزال Glu. Redox

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



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

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

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

والهيدروكسيدات غير ثابتة فتحدث بها سلسلة من التجزيات سريعة وهي تؤدي لعدم ثبات الغشاء المحتوى على الفوسفوليبيدات ولإنفراد الأدهيدات الغير مشبعة والسامة سواء بالانزيمات أو الجزئيات الحيوية الكبيرة . وتخریب الغشاء يمكن وأن يؤدي لإضطراب تمثيلي حاد بعدة

اليات وعلية فنفاذية الأغشية الخلوية الداخلية للأليكتروليات والجزئيات العضوية الصغيرة تزداد بقوة أما نشاط الأنزيمات المرتبطة يمكن أن تقل بشدة أو تنتهي تماما وقد يكون لهذا أهمية في تمثيل العقاقير لان هذا يوضح نشاط الأنزيمات العديدة بالشبكة الاندوبلازمية والمحتوية على السيٲوكروم ب-٤٥٠ المرافق له والمشاركة في أكسدة الحديد من العقاقير تقل جدا عندما تحدث عملية الاكسدة الفوقية بغشاء الشبكة الاندوبلازمية .

ولقد أظهر الجلوتاثيون دوره في وقاية الخلية من البيروكسيدات بانزيم جلوتاثيون بيروكسيديز والذي يحول الأحماض الدهنية الهيدروبيروكسيدية ( F aty hydroperoxides ) لأحماض هيدروكسيلية غير ضارة ، ومن الشيق أن مركز نشاط هذه الأنزيمات يحتوى على السيلينيوم (Selenium) وهذا المكون لسنوات عديدة يضاف للغذاء كمادة مانعة للأكسدة (Anti- Oxidant) وتتابع هذه التفاعلات موضح بالشكل التالي رقم (١٤-٨) :



شكل رقم (١٤-٨) : إزالة الأحماض الدهنية الفوق أكسيدية

### أستنزاف الجلوتاثيون من الانسجة (Depletion of Glu. from Tissues)

يتمكن الجلوتاثيون من الدخول في العديد من تفاعلات الاقتران للعديد من جزئيات السموم والملوثات البيئية ( Environmental pollutants ) والعقاقير والمواد الغريبة الأخرى لطحها خارج الجسم و ارتفاع تركيزها قد يؤدي لأستنفاد الجلوتاثيون من الكبد وهذا ما أتضح من المعاملة بالبارسيٲيمول

(Paracetamol) لخنزير غنيا والتي يمكنها تقليل الجلوتاثيون الكبدى الى ٥٠% رغم أنه يوصف كعلاج .

كذلك مركبات السلفهيدريل بما فيها الجلوتاثيون والسيستامين (Cystamine) ، ن- أستيل سيستين و التي تفيد في علاج التسمم بالباراسيتيمول .

كذلك تؤدي المعاملة بمركب داى ايثيل مالبات (Diethyl maleate) الي أستفاذ أكبر للجلوتاثيون من الكبد وربما يستفد أيضا عن طريق التخليق الغير تام (n - adequate) عندما يتناقص الأمداد بالأحماض الأمينية خاصة السيستئين كذلك فتكوين بيروكسيد الدهون بالأتسجة بأكسدة (GSH) و تحوله للصورة المؤكسدة (GSSG) فستفد كميات كبيرة من الجلوتاثيون و المتاحة للأقتران ، شكل رقم (١٤-٩) .

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

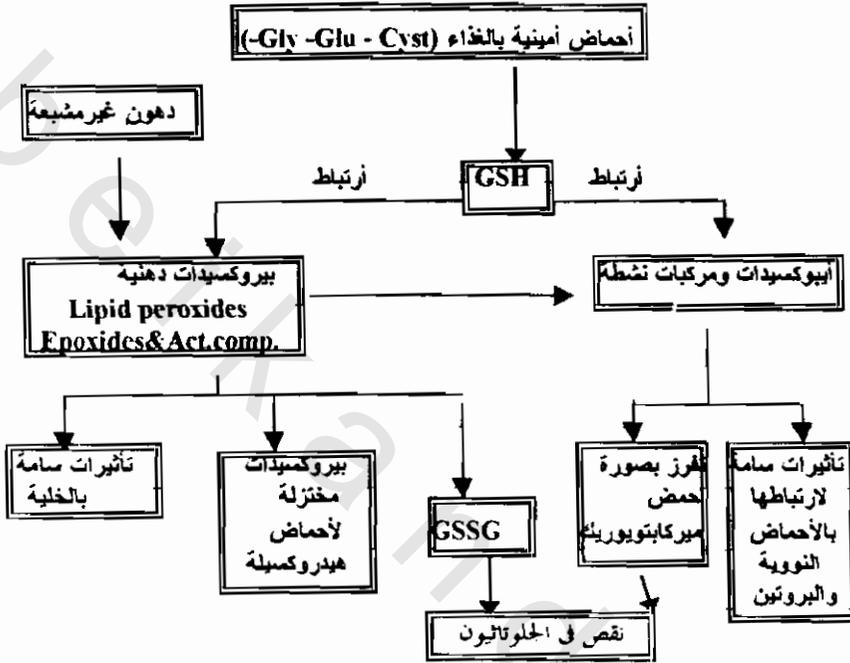
وباستخدام خلايا الكبد المعزولة من كبد الفئران والمعرضة للباراسيتيمول أدت لنقص في حيوية الخلية (Viability) والتي تم تفسيرها بزيادة نفاذية غشاء الخلية كذلك تم الحصول على نفس النتائج عقب المعاملة بالداى ايثيل مالبات للفئران .

### تقييم السمية الكبدية (Evaluation of Hepatotoxicity)

يمكن تقسيم السمية الكبدية للمواد الغريبة تبعاً لأضرار الكبد التي يمكن تتبعها أو التي لا يمكن تتبعها وهو ما يتضح من المناقشة التالية:

١- فالتفاعلات الممكنة تتبعها ( Predictable reactions ):

وهي التفاعلات التي تكون معتمدة على الجرعة فأخذها الكافي يعتمد أيضا بدورة على الأفراد ، وعلى نتائج التلف للخلايا الكبدية في حيوانات التجارب وبالتالي الإنسان و الأمثلة التالية معروفة جيدا لذلك :



شكل رقم (١٤-٩) : العلاقات المتداخلة في تمثيل الجلوتاثيون

أ - الميثوتركسات وحنة للالتهاب الكبدى السام

ب- الموت الموضعي (التكزز) والذي يحث برابع كلوريد الكربون

والاسيتامينوفين

ج- اليرقان (Iaundice) الناتج من تتداخل المواد الغريبة خاصة الكيماويات

السامة مع تمثيل البيلروبين بأرتباط السلفوأميدات والسالييلات مع بروتينات السيرم و كذلك خلال تتداخل نوفوبيوسين (Novobiocin) مع

أنزيم الجليكيورونيل ترانسفيريز : (UDP- glucuronyl transferase)

د- تتدهن الكبد (Liver steatosis) والمحث بالتراسيكلينات من خلال تثبيط

تخليق البروتين .

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

أ- احتباس الصفراء المحث بالاسترويدات (anabolic steroids)

ب- الالتهاب الكبدى لاحتباس الصفراء (Cholestatic hepatitis acute) المحث بالكوربرومازين

ج- الالتهاب الكبدى الحاد (Acute hepatitis) المحث بالهالوثان

د- الورم المميت الكبدى (Granulomatous hepatitis) المحث

بالميثوتركسات

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

عندما يتعلق الأمر بمرضى الكبد فانه سوف يتحصل على معلومات تتصل أو تتعلق بطريقة الحياة (life style) والعادات الغذائية واستخدام العقاقير في الوصفات الدوائية (الروشتات) أوبدونها أو امكانية التعرض للملوثات كذلك يمكن لأستخدام الكحول أو التدخين أو التلامس

مع السموم خاصة للأفراد التي تعاني من اليرقان أو المحتمل انهم يعانون من اضطراب في الكبد أو المرارة وهنا يتم عمل فحص طبيعى كامل لهم ( Physical examination ).

## ٢- اختبارات وظيفة الكبد : Liver function tests

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

١- سيرم جلوتاميك بيروفيك ترانس أمينيز (SGPT)

٢-الآئين أمينوترانس فيريز(ALT) : وهو أنزيم سيتوسولى متخصص

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

حمض α -كيتوجلوتاريك + الآئين ← حمض بيروفيك + حمض جلوتاميك

وزيادة في مستوى الأنزيمات الناقلة للأمين (Transaminases) ينتج من الموت الموضعي للخلايا الكبدية (تتكزز) أو لتسرب هذه الأنزيمات للدم وليس بسبب التتكرز الخلوى ولكن خلال تغيرات في نفاذية الأغشية فالتتكرز الخلوى الكبدى ربما يحدث بواسطة التوكسينات الكبدية أو الاضطرابات المتخصصة مثل العدوى والسكر ( Diabetes mellitus ) وأورام الكبد والهضم السلبي ( Passive congestion ) والعقاقير المتضمنة للكلورنيكوسترويد والástيروجين والأندروجين والكلور مفينيكول والارينثروميسين والساليسيلات

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

حمض α كيتوجلوتاريك + حمض أسبارتك ← أوكسالواسيتك + حمض جلوتاميك

٤- سيرم جلوتاميك أكسالواسيتك (SGOT) :

٥- فوسفاتيز (SAP)

٦- سيرم الكالين فوسفاتيز (SAL Ph):

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

٧- جاما جلوتاميل ترانس بيتيديز (GT - ١٧)