

الباب السابع

العوامل الفسيولوجية

المؤثرة

في

تمثيل الملوثات البيئية والسموم

obeikandi.com

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

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

٧-العوامل الفسيولوجية المؤثرة في تمثيل المواد الغريبة والسموم:

(Physiological Factors Affecting Metabolism)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

الإخراج البطيء للجليكورونيدات المقترنة والتي ربما أيضا تعوق تكوينه.

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

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

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

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

٧-٢- اختلاف الجنس (Sex differences) :

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

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

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

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

و تعتمد تفاعلات الهيدروكسلة لمركب الهكسوباربيتال على الجنس فعلمية الخصى أو تعطى هرمون الذكورة لا يغير من تمثيل السموم بالأرانب و الفئران .

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

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

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

(نانومول / د / ملجم بروتين ميكروسومي)

| النسيج | بارانيتروفينول المقترن بالذكور | بارانيتروفينول المقترن بالاناث |
|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|
| الكبد | 47.1 ± 1.0 | 78 ± 12.6 |
| الرئة | 1.1 ± 0.2 | 1.08 ± 0.09 |
| الكلية | 18.5 ± 3.7 | 17.6 ± 0.13 |
| الأمعاء الدقيقة | 0.6 ± 0.3 | 0.6 ± 0.01 |

٧-٣- الحمل (Pregnancy) :

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

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

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

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

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

٧-٤- الحالة الغذائية (Nutritional Statues) :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

٧-٥- المرض (Disease) :

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

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

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

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

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

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

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

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

٦-٧- الهرمونات (Hormones):

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

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

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

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

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

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

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

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

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

أما تعاطى الكورتيزون (Chortisonc) أو بريدينسولون (Prednisolone) فأدى إلى انخفاض محتوى السيوكروم ب-٤٥٠ في ميكروسومات كبد ذكور الفئران التي أستأصلت الغدة منهم (A.actomized) بينما أنخفض نشاط أنزيم : NAD سيوكروم المختزل وأنزيم : NADPH سيوكروم ب-٤٥٠ بقوة .

٧-٦-٣ - الأنسولين (Insuline) :

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

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

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

ويتداخل مرض البول السكري مع فعل هرمون الإندروجين لزيادة الأتزيماث الممثلة للمواد الغريبة والسوم والمعتمدة على الجنس وسعة ارتباط السيوكروم ب-٤٥٠ فينخفض في ميكروسومات الكبد بذكور الفئران المريضة . ويصاحب الحيوانات المريضة نقص في الاقتران الجليكورونيدى (Glucuronidation) و التي تزداد بتعاطي الأتسولين حيث وجد أن محتوى اليوريدين داي فوسفات جوانين (UDPGA) منخفض في كبد الفئران المريضة بالسكر لآخفاض في نشاط (UPGA-De- hydrogenase) ولم تتغير كمية نشاط أنزيم جليكورونيل ترانسفيريز .