

## الباب الثامن

التحول البيولوجي (التمثيل)  
للسموم و الملوثات البيئية

بالجهاز الهضمي

obeikandi.com

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) الحامضى للعصارة المعدية (Jastric juice) والمتراوح بين ١-٢ أو الأنزيمات المعدية الموجودة بالعصارة المعدية أو تحت تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين القاعدي للعصارة المعدية أو تحت تأثير الأحياء الدقيقة الموجودة بالأمعاء الدقيقة (Intestinal Flora) والتي لها أهميتها القصوى في تحلل وانهيار جزيئات السموم السى ممثلات (Metabolites) تختلف في درجة سميتها عن المركب الأصلي فعلى سبيل المثال تؤدي شرب مياه الآبار التى تزداد فيها محتوى النترات (Nitrates) إلى ميثيموجلوبينيميا (Methemoglobinemia) حيث يظهر تأثيرها أكثر وضوحا بالاطفال (Infants) لارتفاع مستوى تركيز ايون الهيدروجين فى القناة المعد معوية لحديثى الولادة والملازمة لها وجود كثافة عالية من الكائنات الحية الدقيقة (فلورا الامعاء: *Escherichia Coli*) والتي تحول النترات الى نترت (Nitric). كذلك فأخذ ثم الافاعى (Snake venom) السام بطريق الفم غير سام لانهياره (Deterioration) وتكسره فى القناة المعد معوية .

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

كذلك يؤدي وجود بكتريا: *Aerobacter aerogenes*. الى إنهيار مركب ددت (DDT) (مبيد آفات: Pesticides يتبع مجموعة المبيدات الهيدروكربونية الكلورونية العضوية: Chlorinated hydrocarbons) الى المماكن دد! (DDE) أو لتحول الامينات الثانوية (Secondary amines) كالموجودة فى السمك والخضراوات وعصائر الفاكهة أو النترت (المضافة كمادة حافظة لتضفى لون جيد للحوم والاسماك المحفوظة) إلى نيتروز أمين (Nitrose amine) وهى مادة مسرطنة للمعدة .

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

لممثلات (Metabolites) أقل سمية من خلال نوعين من التفاعلات هما التفاعلات الأولية والتفاعلات الثانوية .

# الفصل الاول

## التفاعلات الأولية

( تفاعلات التمثيل من النوع الأول )

obeikandi.com

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 الأستقاق (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).

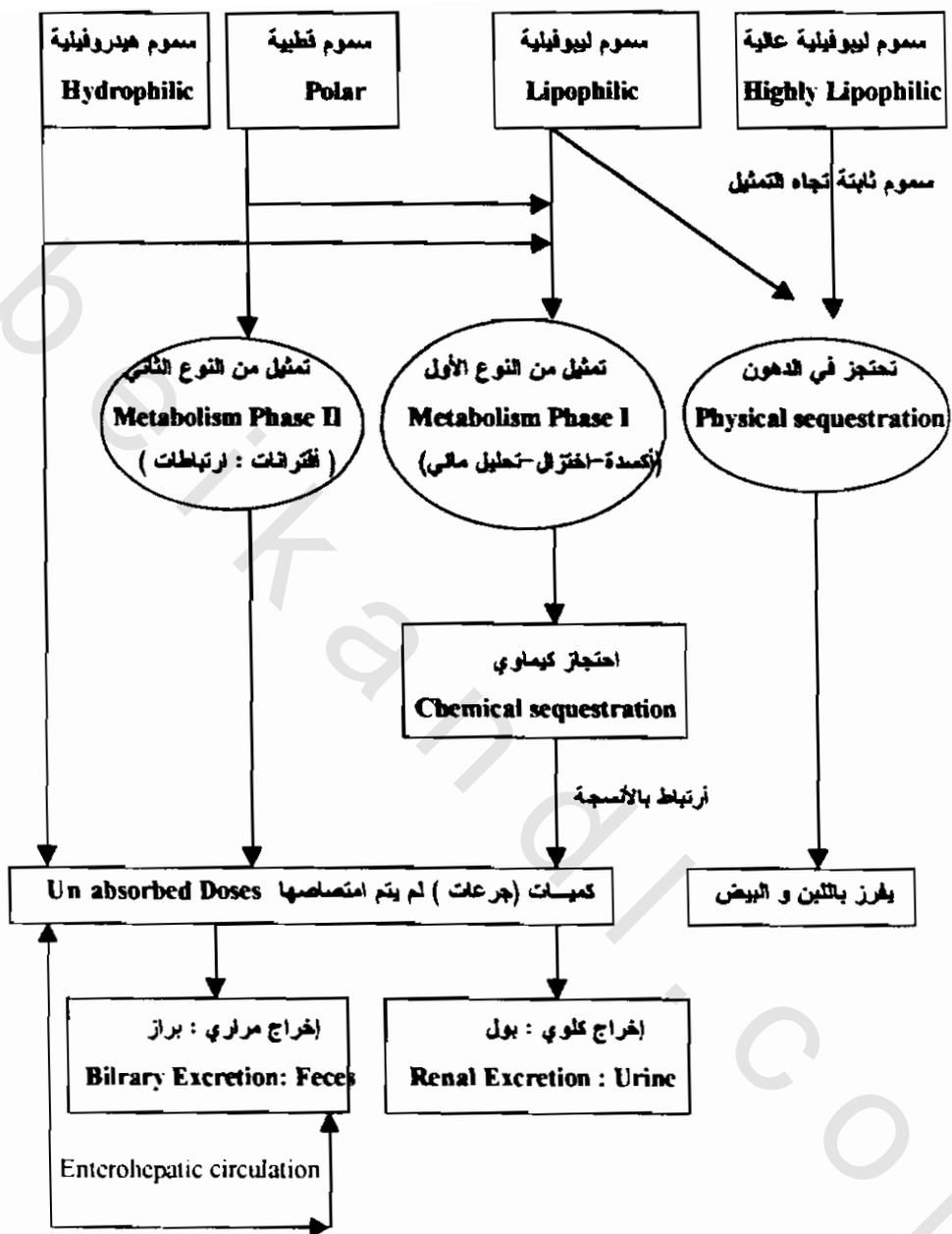
١-١- تفاعلات الأكسدة ( Oxidation Reactions ) :

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 أجنثها 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 ميكروسومالية (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 إنفراد 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 كولييات الصوديوم (Sod.cholate) أو بالترسيب بواسطة كبريتات الأمونيوم و البولى إيثيلين جليكول أو بالأعمدة الكروماتوجرافية (المعبأة بالهيدروكسيل أباتيت: Hydroxyl apatite) و الكاربوكسى ميثيل سليلوز حيث تعتمد الموائمة لها على ن-هكسيل أمين (n-Hexyl-amine) ، ن-أوكثيل 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) والمتحركة فى المناعة ويحث السيتوكروم ب-٤٥٠ بالفينوبازيتال 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 الأتزان (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 لليبيد بالسيتوكروم والبعيد 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) والمثبته لها مما يؤدي لخفض مقاومة الجسم للسم فتزداد درجة سميتها لذا يلاحظ زيادة نشاط هذه الانظمة (M FO) بالسلالات المقاومة فهو نظام متباين هلم في تمثيل السموم ويؤدي لتباين واضح في عمليات التمثيل ، كما لوحظ أن لنوع الجنس (Sex) علاقة بذلك .

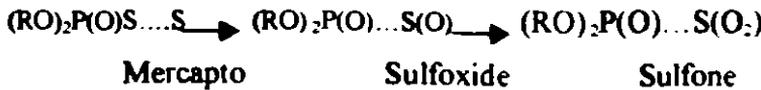
ويجب الأخذ في الاعتبار في هذا الصدد ان عمليات التمثيل مثلها مثل باقى العمليات الحيوية التي تتم بجسم الكائن تتأثر كثيرا بدرجة حرارة الجسم والبيئة المحيطة وذلك لكون عمليات التمثيل تفاعلات كيميائية فى الأصل تعتمد على درجة الحرارة ( والتي تزيد من معدل سرعتها أو تخفضه ) كذلك يعتمد المستقبل الحيوى أو البيوكيميائى على درجة حرارة البيئة المحيطة ومن هنا يجب 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 كالديجاتاليس (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 فجانبا ما سبق يمتد فعل درجة الحرارة الى التركيب البنائى والكيميائى لجزيئى المركب فغالبا ما تؤدى لعملية اكسدة تؤدى بدورها لزيادة الفعل المناهض للانزيمات مثلا ( Inhibitions ) فتزداد درجة سميتها وهو ما يحدث عند اكسدة الثيونو فوسفات ( Thiono: (RO)2P(S)OX الى المشتق التأكسدى الثيولوفوسفات ( Thiolo Phosphate (RO)2P(O)SX ) أى أكسدة فى صورة تشابه ( isomerism ) فتزداد سمية الجزيئى ومناهضته للانزيم فى نفس الوقت نقل درجة ثباته.

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



كذلك ايضا ما يلاحظ عند الأوكسدة على نرة النتروجين أو اكسجين الاكيل.

ويعد انزيم ( Cyt.p-450 Containing Monooxygenase ) أهم انزيمات نظام الأوكسدة 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 لحوصلات 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 السيتوكروم ب-٤٥٠ فى كبد انواع عديدة من الثدييات تختلف فيما بينها من حيث تركيب السلسلة العديدة البيبتيد ( Polypeptide chain ) والتخصص من حيث التفاعل الذى تؤديه .

والتفاعلات المقترحة لانزيم السيتوكروم ب-٤٥٠- مونو اكسيجينز المحضر كما بالجدول التالى رقم (٨-١) حيث تتحدد مادة التفاعل مع الصورة المؤكسدة للسيتوكروم ب-٤٥٠ (Fe<sup>3+</sup>) لتكوين معقد الانزيم ومادة تفاعلة وهنا ينتقل الكترونان لمعقد الانزيم ومادة تفاعله كما يتأكسد المرافق الانزيمى (NADPH) ويتحول للصورة (NADP<sup>+</sup>) 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 الأوكسدة التي يلامسها انزيم

السيتوكروم ب-٤٥٠- مونواكسيجينيز

| المثال   | اسم التفاعل  |
|--|--|
| <p>ويتضمن إدراج (Insertion) 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 :<br/>(Aliphatic Hydroxylation)</p>      |
| <p>ويتضمن اضافة ذرة اكسجين للرابطة الزوجية بالحلقة ويتكون ايبوكسيد غير ثابت يحدث له اعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئين فيتحول لفينول</p> $R-\text{C}_6\text{H}_5 \longrightarrow R-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$  | <p>هيدروكسلة الحلقة الأروماتية :<br/>(Aromatic Hydroxylation)</p>        |
| $R-N(O,S)-CH_3 \longrightarrow R-NH_2(OH,SH) + CH_2OH$   | <p>ازالة الاكيل من على ذرة ن، أ، ك:<br/>(N or O or S - dealkylation)</p> |
| $R-CH=CH-R \longrightarrow R-\overset{\text{O}}{\text{C}}-CH-CH-R$   | <p>الإيبوكسدة :<br/>(Epoxidation)</p>                                    |
| $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ \text{P} \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{S} \\ \text{=} \\ \text{X} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ \text{P} \\ \diagup \\ R_2 \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{=} \\ \text{X} \end{array} + \text{S}$ | <p>ازالة الكبريت من جزئى المركب:<br/>(De sulfuration)</p>                |
| $R-S-R \longrightarrow R-\overset{\text{O}}{\text{S}}-R$   | <p>أكسدة كبريت الميركاتو :<br/>(Sulfo oxidation)</p>                     |
| $R-\overset{\text{O}}{\text{N}}-C-CH_3 \longrightarrow R-\text{NOH}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-CH_3$   | <p>أكسدة هيدروكسيل ذرة النتروجين :<br/>(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 (Fe<sup>2+</sup>) مع الاكسجين الجزيئى و فى سلسلة من الخطوات الغير واضحة تماما فان ذرة من الاكسجين الجزيئى وفى 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 فى تحفيز عمليات اختزال خاصة لمركبات الأزو و النيترو و الذى يتم اما بواسطة NADPH Cyt - C. Reductase أو بالاتصال مع السيتوكروم ب -٤٥٠ فى نظام مونو اكسيجينيز كامل ( Cyt. P- 450 in complete Monooxygenase system ) كما بالجدول رقم (٢-٨).

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

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

| التفاعل   | نوع التفاعل               |
|---|---------------------------|
| $R - N = N - R \xrightarrow{\text{Red.}} R - NH_2$  | أختزال الأزو              |
| $R - O - \text{C}_6\text{H}_4 - NO_2 \xrightarrow{\text{Red.}} R - O - \text{C}_6\text{H}_4 - NH_2$ | 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 أكسيديز يكون هو المرافق ( NADPH ) وكما سبق فإن السيتوكروم ب-٤٥٠ المحتوى على الاكسجين يمكنه تنفيذ تفاعلات الأوكسدة والهيدروكسلة للمجموعة المعقدة على ذرة النيتروجين ( N- Oxidation & Hydroxylation )

وتعد قيمة لوغاريتم ثابت التفكك ( pKa ) المقياس الأول لأى 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 ١-٧ .

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 مونوا أكسجينيز والقيمة العالية تكون مفضلة ومحبة للتمثيل بانزيم أمين أكسيديز .

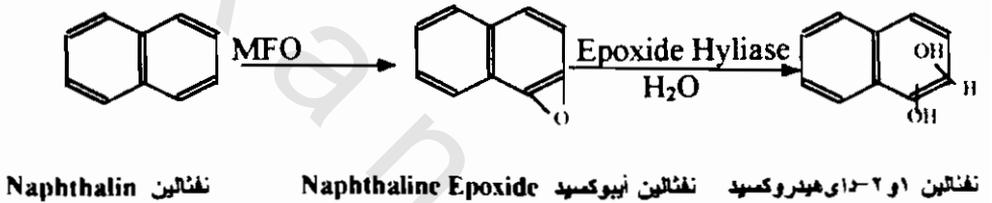
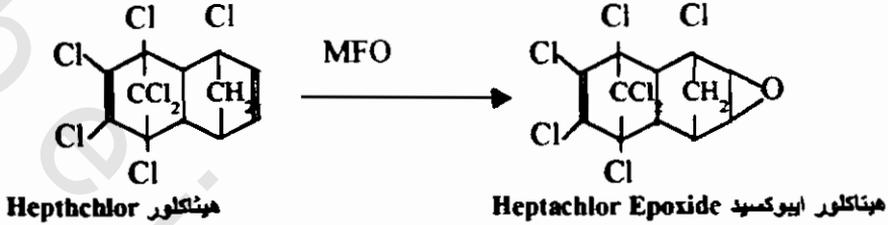
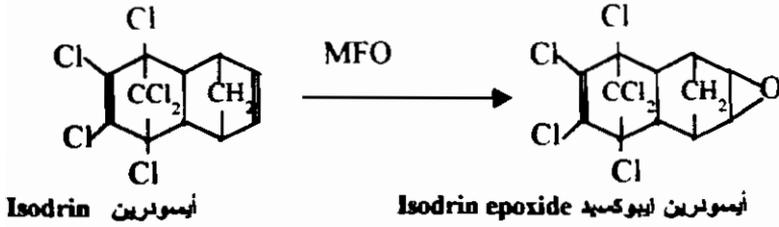
ومجاميع الأمين بالمركبات العضوية أما أولية ( R-NH<sub>2</sub> ) أو ثانوية ( R- NH- R ) أو ثالثية ( R-N-RR ) فالمركبات التى لها قيمة pKa للنيتروجين < ٨ ( R-CH<sub>2</sub>-NRR . R-CH<sub>2</sub>-NH-R R-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> ) وهى مشتقات تمثل غالبا بسهولة ، أما الامينات الأولية المقابلة لها كذلك الثانوية تكون نادرة التمثيل لمشتقاتها الهيدروكسيلة ، و بالمثل فالمشتقات الثلاثية لهذه المركبات التى لها قيمة لوغاريتم ثابت تفكك لذرة النيتروجين يتراوح من ١-٧ ( Ar- NRR . Ar-NH-R . Ar-NH<sub>2</sub> ) تكون جاهزة للتمثيل .

- فالمركبات ذات قيمة pKa للنيتروجين وحتى ١ : تمثل بانزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ والمحتوى على المونواكسجينيز .
- المركبات ذات قيمة pKa للنيتروجين من ١-٧ : تمثل بكلا الانزيمين
- المركبات ذات قيمة pKa للنيتروجين المنخفضة: تمثل بالسيتوكروم
- المركبات ذات قيمة pKa للنيتروجين المرتفعة: تمثل بانزيم الأمين أكسيديز .

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

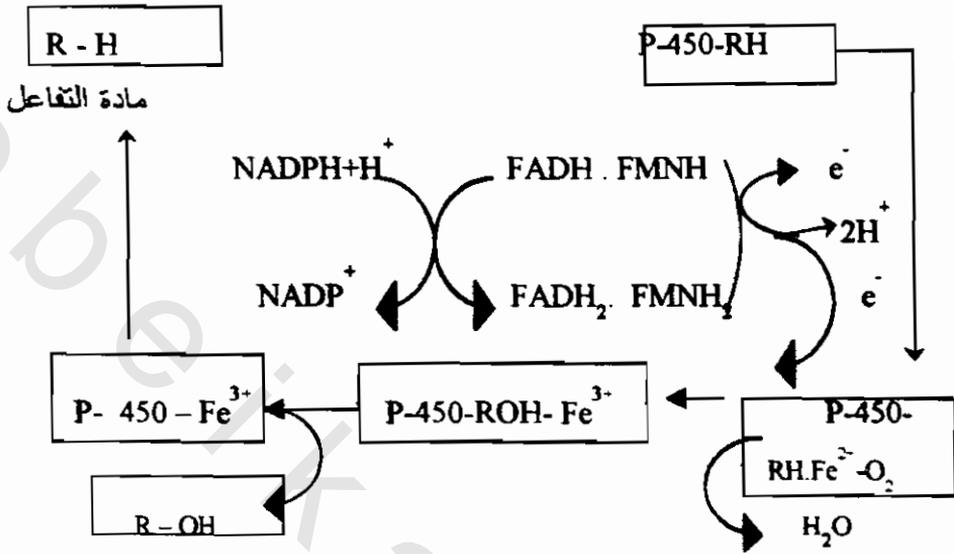
ويلاحظ ان قيمة ثابت معامل التفكك للنيتروجين فى صورة أميدات اولية و ثانوية و ثالثية تكون > ١ .





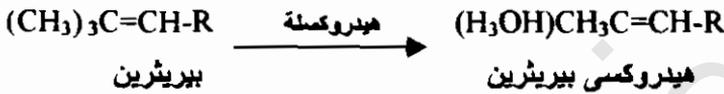
### ١-٢-١- الأكسدة بهيدروكسلة الحلقة الأروماتية والأليفاتية :

حيث تحدث هيدروكسلة للسلسلة الجانبية الأليفاتية او للحلقات العطرية استعدادا للأكسدة على اكثر 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 (٨-٤) التالي يبين آلية تفاعل الهيدروكسلة :



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

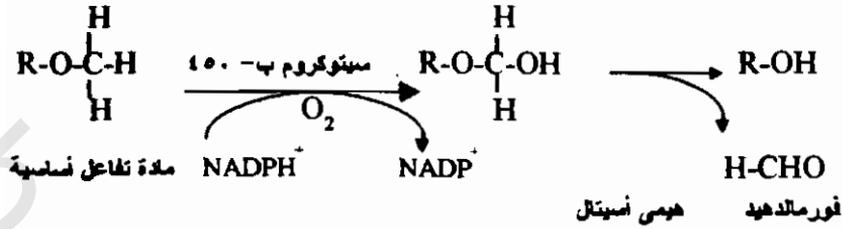
ومن أمثلة هذا التفاعل تحول جزئيات سموم البيريثرين (Pyrethrine) التي هي هيدروكسي بيريثرين و مركب الفينوباربيتال الى هيدروكسي فينوباربيتال و مركب التترالين (Tetraline) الى ٢-تترالون:



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

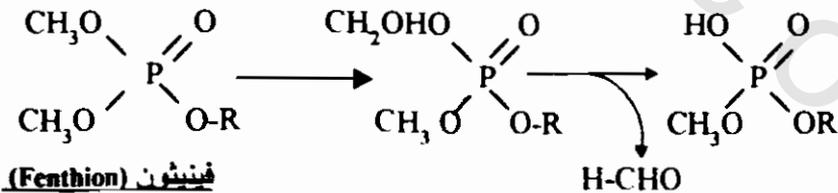
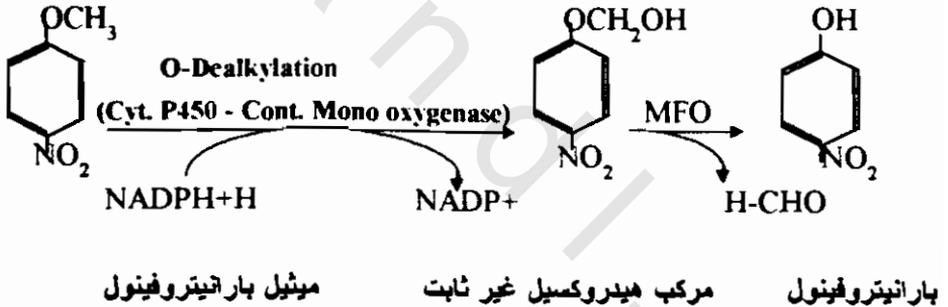
وهي صفة مميزة للعديد من جزئيات السموم خاصة مجموعة السموم الفوسفورية العضوية حيث تلعب دور كبير في عملية تمثيلها انزيميا وفي وجود المرافق الأنزيمي (NADPH) حيث ناتج التفاعل غالبا ما يكون أقل سمية عن المركب الأصلي (Detoxication) حيث تحدث هيدروكسلة للألكيل المعلق

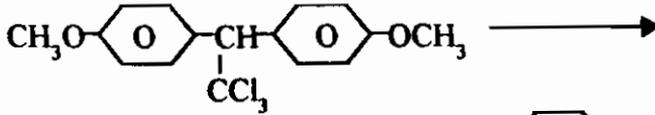
على نرة الاكسيجين ثم إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئى و الشكل التخطيطى التالى رقم ( ٥-٨ ) يوضح آلية تفاعل الألكلة بالسيتوكروم ب-٤٥٠ .



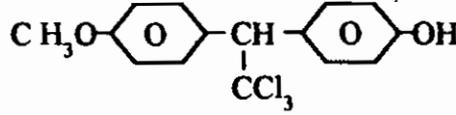
شكل رقم (٥-٨): آلية إزالة مجموعة الالكول بالسيتوكروم ب-٤٥٠ .

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





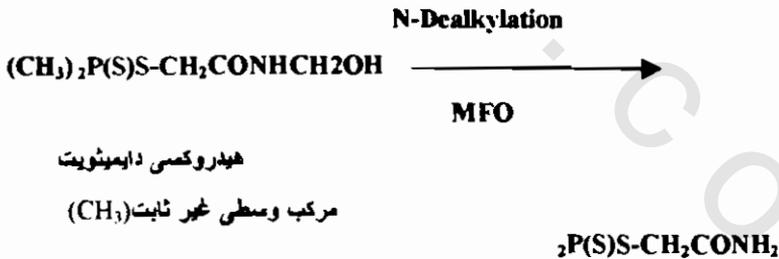
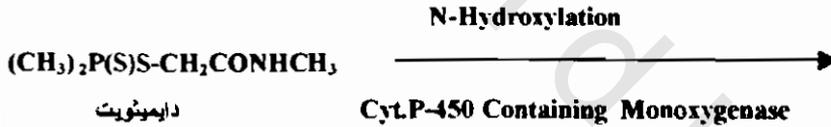
Methoxychlor ميثوكسي كلور

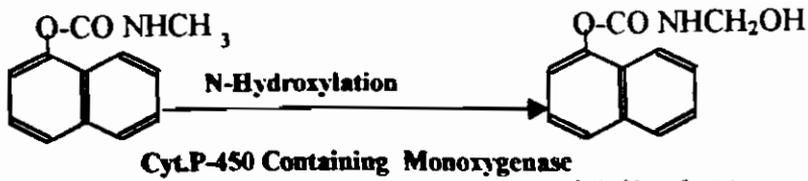


ديمثيل هيدروكسي كلور

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

حيث يتم ادخال ذرة هيدروجين الى زوج من الألكترونات الحرة بذرة 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 ) :

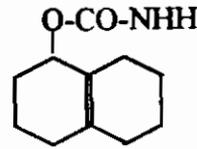




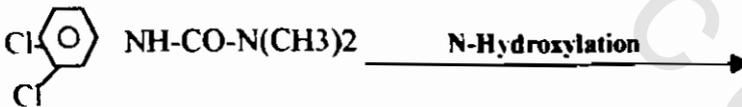
هیدروکسی کاربامیل

کاربامیل کاربامیل

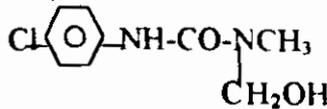
N-Dealkylation  
(MFO)



انزیم میکروسومی (ولیس سیتوکرومی) برای میتیل آمین



دیورون (Diuron)



ن-هیدروکسی دیورون

وكذلك الحال مع عقار الأمينوبيرين (Amino pyrine) ومبيد الكربوفيوران (Carbofuran) حيث يتحول إلى : ن-هيدروكسي أمينوبيرين و ن-هيدروكسي كاربوفيوران من خلال عملية هيدروكسلة على ذرة النيتروجين وفي وجود المرافق الأنزيمي :NADPH و اللذان يتحولان بدورهما من خلال عملية إزالة الألكيل من على ذرة النيتروجين (N-Dealkylation) إلى أمينو أنتيبيرين (Amino antipyrine) و ديميثيل كاربوفيوران على الترتيب .

تظهر الأهمية الحيوية للأنزيمات الميكروسومية ( بالمثال السابق وليست سيتوكرومية ) بالتثبيبات لتحكمها في معدل الكاتيكول بالمخ ( Catechol amine ) ( Serotonin ) والتأثير الخانق بالنوم مثل ( EEG ) وحرارة الجسم وخفض الذاكرة. وأهمية هذا الانزيم 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 ثيوبيرين (6-methyl thioprine) ومبيد الميثيو كارب (ميزرول : Methio carb mesorol) إلى 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) :

ومما تتم الأكسدة على ذرة النتروجين في عدة صور :

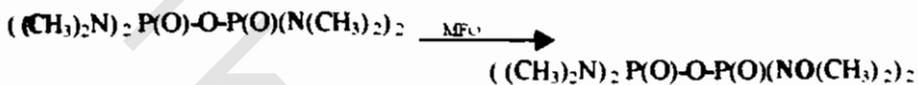
أ- قد تتم الأكسدة على ذرة النتروجين من خلال هيدروكسلة الأمين ( Amine hydroxylation ، مثل ما يحدث مع جزيئات الأنيلين (Aniline) والترأى ميثيل أستيتوفينون إيمين (Tri methyl aceto phenon emine) وتحويلهما إلى فينيل هيدروكسيل أمين (Phenyl hydroxyl amine) وترأى ميثيل أستيتو فينون اكسيم (Tri methyl aceto phenon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

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

مجموعة انزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) وفي وجود الأكسجين :



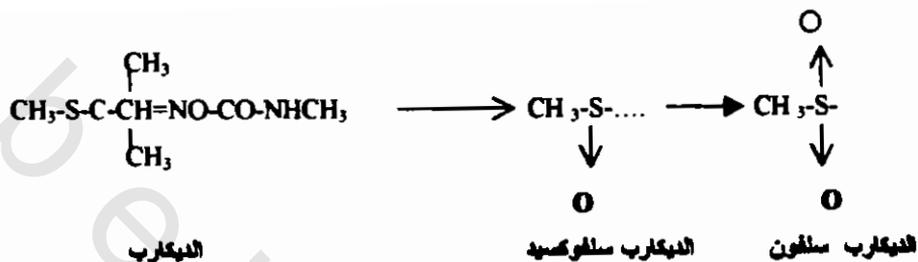
ج - أو قد تتم عملية الأكسدة على ذرة النتروجين نفسها (N-Oxidation) و بلامسة مجموعة انزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) وفي وجود الأكسجين وهو ما يحدث مع جزيئات مركب الأومبا السام (Oxa Methyl) : (pyro phosphatc : OMPA



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

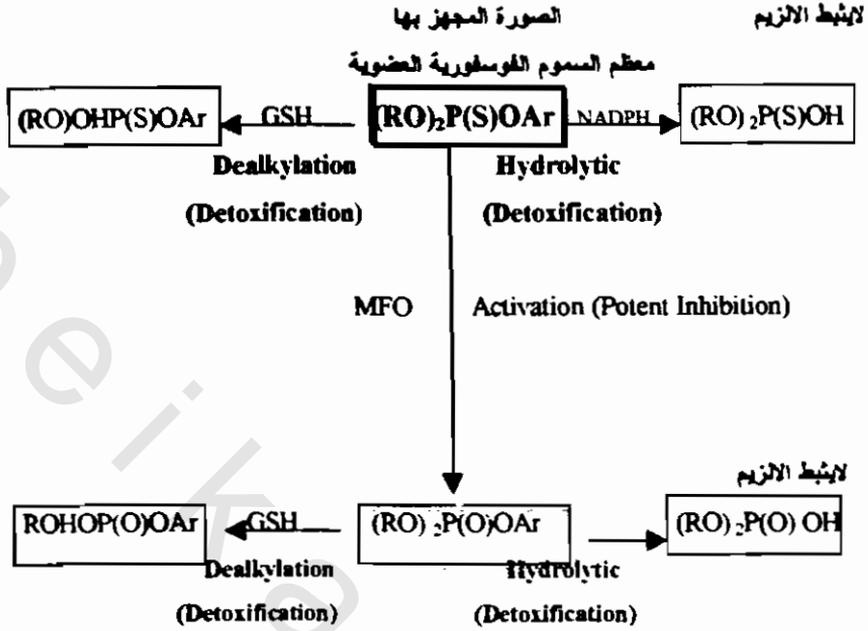
كأكسدة مجموعة الايثو الكبريتية ( الثيو إثير ) الى المشتق التأكسدي الأول سلفوكسيد ( Sulfoxide ) ثم بزيادة الأكسدة تدريجيا يتحول الى المشتق التأكسدي الثاني ( Sulfone ) فتزداد السمية تبعا لزيادة الأكسدة وغالبا ما يحدث هذا التفاعل لمعظم جزيئات الملوثات و السموم البيئية في كثير من الحيوانات خاصة ذوات الدم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

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



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

تتميز مركبات الفوسفو داى ثيووات ( Phosphodithioate ) والفوسفوثيونات (Phosphotionate) بنشاط سام للتدبيبات عن طريق تفاعلات أكسدة ذرة الكبريت تدريجيا بكلا المجموعتين السابقتين حتى الوصول للمشتق فوسفات ( Phosphate ) ( حيث تزداد قوة مناهضة لانزيم الأستيل كولين أستيريز الا أنه فى نفس الوقت تقل درجة ثباته الكيميائى وتقل فترة نصف حياته (١٥٤) ، وهو ما يحدث مع جزيئات مركب المالاتيون والباراثيون شكل (٦-٨) .



شكل رقم (٦-٨) : تمثيل جزئي سام فوسفوري عضوي لمشتقات

أقل أو أكثر سمية

كذلك تؤدي تفاعلات أكسدة مجموعة الثيونو  $(RO)_2P(S)O-R$  : حيث تتحول من خلال عملية التشابه (Isomeration) إلى المشابه ثيولو :  $(RO)_2P(O)SR$  Thiolo الأكثر سمية ومناهضة للإنزيم وفي نفس الوقت أقل ثبات من المشابه ثيونو وتعزى سميته المرتفعة لأن ذرة الأكسجين بالرابطة الزوجية بالفوسفور أكثر كهروسالبية

( More Electronegativity ) عن مثيلها في وجود الكبريت وبالتالي أكثر سحبا للإلكترونات عند حدوث رنين لألكترونات الرابطة الزوجية وبالتالي تصبح ذرة الفوسفور أكثر كهروإيجابية ( أي أكثر اليكتروفيلية ) وهو ما يستند إليه هجومها على الموقع الأنويوني للإنزيم .



### ١-١-٧-أكسدة الفوسفور (Phosphor Oxidation):

حيث تتأكسد ذرة الفوسفور من خلال ملامسة المركب بانزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة الى مشتق المركب الاكسجينى :



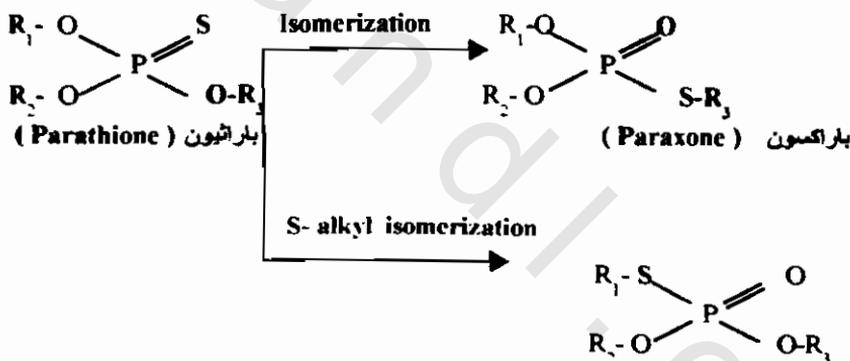
داى فينيل ميثيل فوسفين

داى فينيل ميثيل فوسفين أكسيد

**Diphenyl methyl phosphin  
oxide**

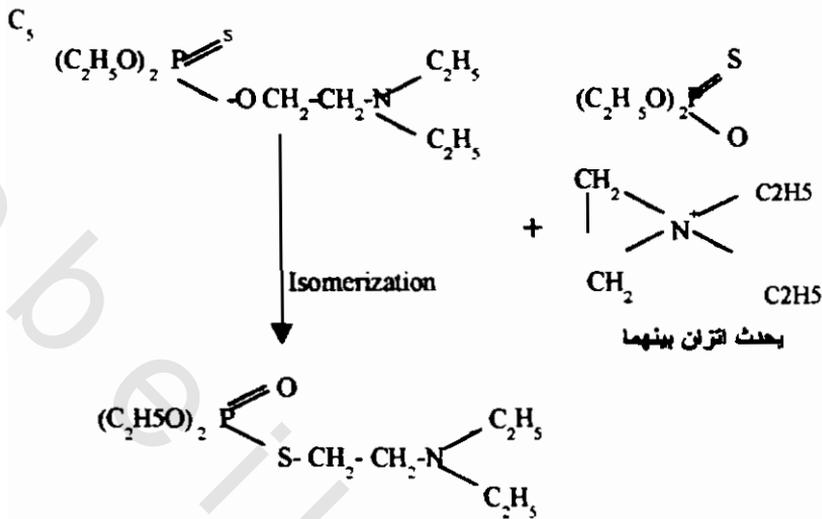
**Diphenyl methyl phosphine**

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 فى مناهضة الانزيم ( Anticholinesterase ) حيث يحدث التشابه بطريقتين :



كب -أكيل باراثيون (S-alkyl - Parathion)

أما مركب الأميتون (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 :

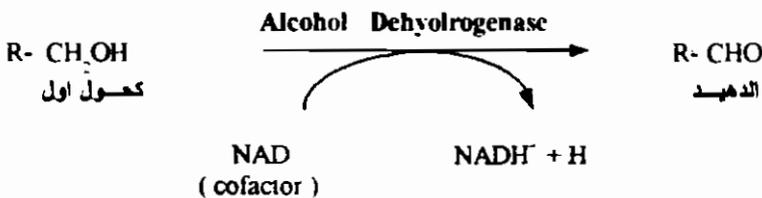


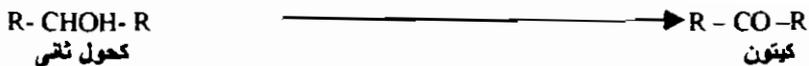
### ١-٨-١- أكسدة غير ميكروسومية ( Non - microsomal Oxidation ) :

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

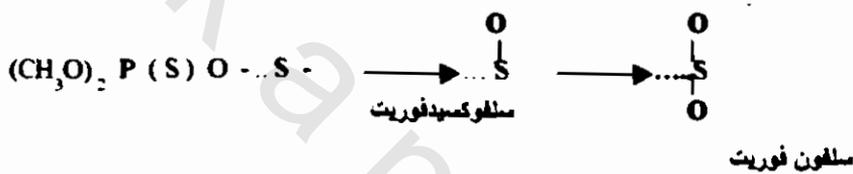
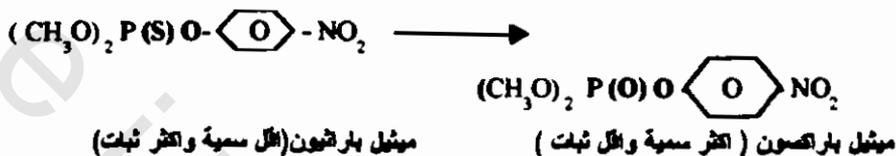
#### أ- انزيم كحول ديهيدروجينيز ( Alcohol Dehydrogenase ) :

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



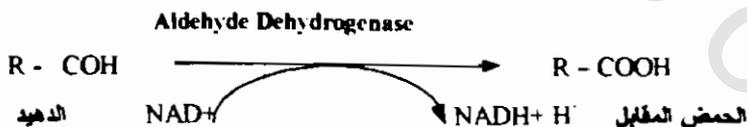


و تعد عملية الأكسدة إحدى مسارات التحول الحيوي الطبيعي أيضا ( Biotransformation : Metabolism ) للعديد من جزيئات السموم خاصة جزيئات السموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية والسموم الكبريتية نتيجة التعرض للحرارة أو للأشعة .



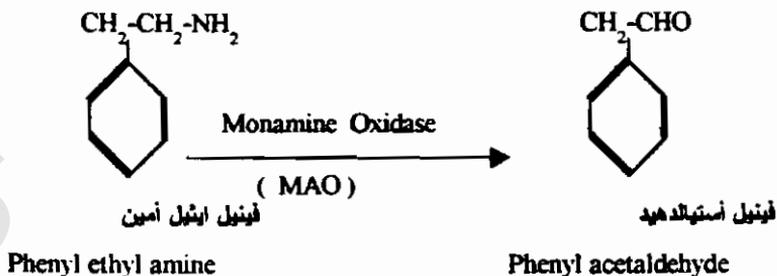
### ب- أنزيم الديهيدروجينيز ( Aldehyde Dehydrogenase ) :

حيث تؤكسد السموم البيئية والملوثات و الموجوده بصورة الأدهيدات أليفاتية وأروماتية بطريقة مماثلة وتفرد 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 كثيرا من الأدهيدات الناتجة عنها .



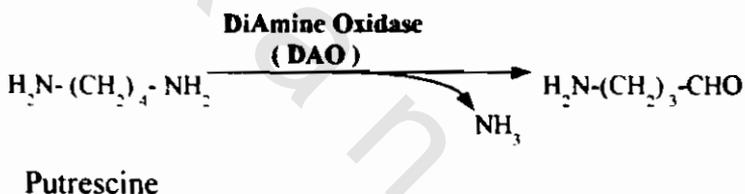
ج- أنزيمات أكسدة الأمين الحامضية ( Monamine Oxidase ) :

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 الانزيمات مع المكونات المنفصلة من الكبد والمعى والكلى 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 الانزيمات بالأجزاء الميكروسومية حيث تستخدم (NADPH+H+.NADH<sub>2</sub><sup>-</sup>) والاكسجين وأول اكسيد الكربون اللازم للسيتوكروم ب - ٤٥٠ وكلى الثدييات .

وتنقسم تفاعلات الاختزال الى مجموعتين رئيسيتين :

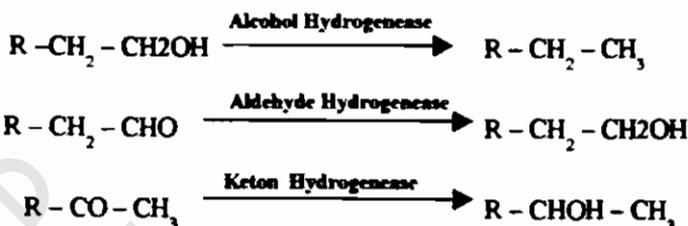
١-٢-١- تفاعلات أختزال أنزيمية(Enzymatic Reductive Reactions) :

حيث تتنوع تفاعلات الأختزال الأنزيمية وذلك تبعاً لأختلاف المجموعة الدالة بجزيئى الملوث المختزل وهو يعزى اليه بدوره أختلاف نوعية الانزيم الداخلى فى التفاعل، فقد تكون المجموعة المختزلة نيترو أروماتية أو مجموعة



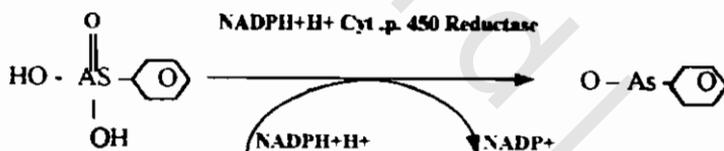
٢-١-٢-١- أختزال الكحولات والألدهيدات والكيٲونات (Alcohol, Aldehyde & Keton Reduction)

حيث تقوم مجموعة أنزيمات بأنسجة الثدييات بأختزال جزئيات السموم الكحولية أو الأدهيدية أو الكيتونية الأليفاتية الى الكان وكحولات أولى وكحولات ثانية على الترتيب :



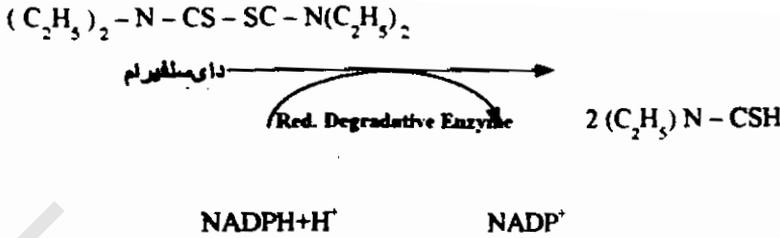
٢-١-٢-٢-١- أختزال مركبات الزرنيخ الخماسية لثلاثية (Reduction of Arsenic pentavalent)

حيث تختزل جزئيات مركبات الزرنيخ الخماسية التكافؤ الى مركبات زرنيخية ثلاثية التكافؤ الأكثر في معدل زوبانها في الماء وبالتالي أكثر سميه عن المركبات الأصلية (خماسية التكافؤ) ويتم ذلك في وجود انزيمات السيتوكروم :



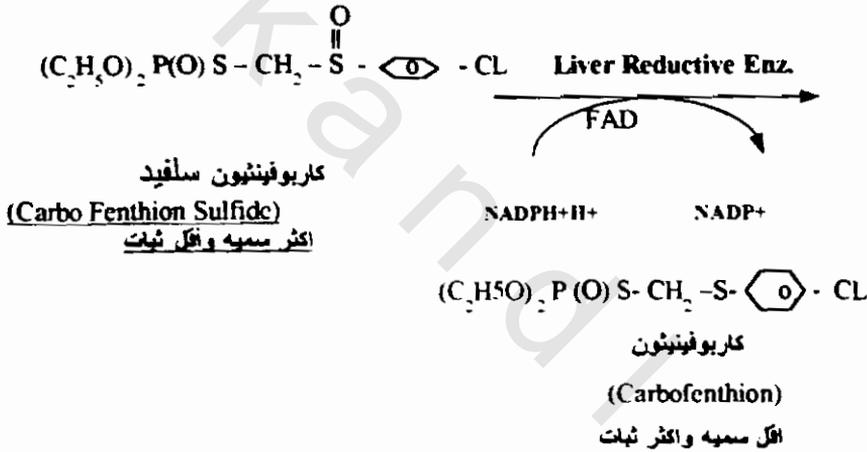
٢-١-٢-٤-١- أختزال الداى سلفيد (Disulfide Reduction) :

حيث يختزل جزئيات الملوثات و السموم البيئية كما في مركب الداى سلفيد السام (داى سلفيرام) الى السلفيد الأقل سميه :



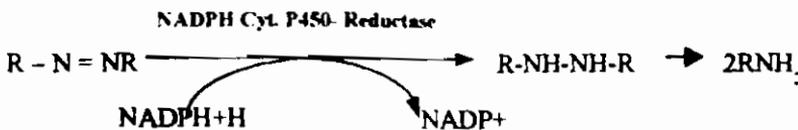
٥-١-٢-١ - اختزال السلفوكسيدات والسلفونيل (Sulfoxid & Sulfonil Reduction)

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



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

حيث تختزل مركبات الازو الى جزيئين من الامين المقابل



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

حيث تختزل جزيئات الملوثات الأروماتية بالكائنات الحية المعدية ثم يتم تشييع 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 في العديد من السموم البيئية و الملوثات خاصة المبيدات باستبدال ذرة الهالوجين بأيدروجين وهو ما يحدث مع متبقيات مركب دنت ( DDT\_Pesticide ) وتحوله الى الماكن ددا (DDE) وتثبط هذه العملية بأول أكسيد الكربون وتتبعه بالمرافق (  $\text{NADPH} + \text{H}^+$  ) ويزداد نشاط هذه الأنزيمات تحت الظروف اللاهوائية أى يزداد في 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 اللندين الى  $\gamma$  بنتا كلور سيكلو هكسان خاصة بالتربة الرطبة بواسطة بكتريا *Colstridium sporogenes* وبكتريا *Bacillus Coli* والاخيرة تؤدي لظهور اثار من البنزين والمونو كلوربنزين مع  $\gamma$  بنتا كلور سيكلو هكسان والذى يتحول فى التربة الغدقة (Submerged) الى ثانى اكسيد الكربون .

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

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

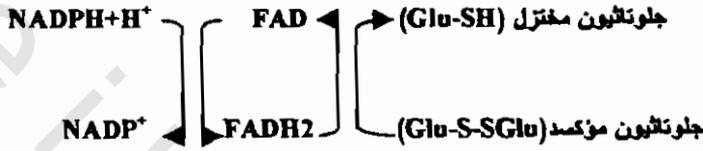
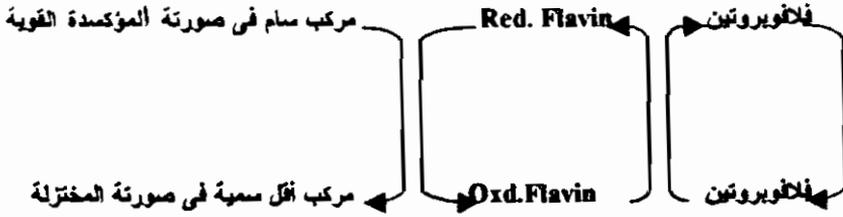
ويوجد هذا الانزيم بالشبكة الاندروبلازمية للانسجة (عدا الدم) ويوجد منه اكثر من انزيم ولكن يصعب التاكيد لعدم التخصص حيث يعمل أى منهم على العديد من الايبوكسيدات كمواد تفاعل أساسية فيتحول الالدرين ( Aldrin Endo - Exo) الى الدرين ايبوكسيد (ديلدرين : Dildrin) بواسطة انزيم السيتو كروم ب-٤٥٠ ثم يتحول الاخير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

### ١-٢-٢-٢- تفاعلات الأختزال اللاانزيمية ( 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 كوانزيم ( II ) والذى يختزل مركب ددت كى الى الماكن ددا ( DDE ) .

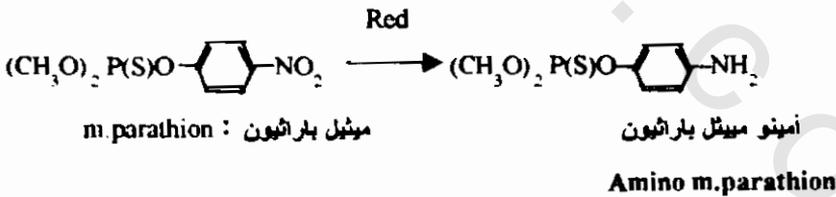
وقد يشمل التفاعل الكيمائى الحيوى بروتينات حديدية ميثيموجلوبين ( Methemoglobine ) و ميتا ميوجلوبين ( m-Myoglobine ) والبيراكسيدات ( Peroxides ) التى يمكنها أختزال مجموعة النيترو الأروماتية بأضافة النيكوتين أميد داى نيوكلوئيد ( NADP+H/NADH ) أو العامل المساعد فلافين أدنين داى نيوكلوئيد ( FAD.FMN ) أو الريبوفلافين (ب٢) تحت الظروف اللاهوائية للهيموبروتين . والفلافين أدنين داى نيوكلوئيد ( FAD ) والفلافين أدنين مونونيوكلوئيد ( FMN ) يعمل كجموعات مقترنة ( Prosthetic group ) ترتبط ببروتين الانزيم ارتباطا وثيقا عن طريق وحدة حمض الفوسفوريك وتقوم بعملها فى تفاعلات الأكسدة والأختزال عن طريق ذرتى النتروجين بوحدة اللوكازين التى تستقبل أو تعطى ذرتى 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 الأهل سمية للإنسان والحيوانات ذات الدم الحار.



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

الدای كلوروفوس (Dichlorophos) : أو الفابونا (Vapona : د د ف ب : DDVP) وهو أكثر سمية كمبيد للبيض (Ovicides) و في نفس الوقت أكثر تطايرا.

D e hydrochlorination



تراى كلوروفون (بترمس)

دای كلوروفوس (فابونا)

## ٢-١- تفاعلات التحلل المائي (Hydrolysis) :

تشارك العديد من السموم البيئية من حيث تركيبها الكيميائي في وجود رابطة أستر كما بالاسترات والأميدات والفوسفات وهي حساسة لعمليات التحلل المائي (تفاعلات من الدرجة الأولى غير منتجة للطاقة) وبملازمة العديد من أنزيمات التحلل المائي الموجودة بخلايا أنسجة الجسم (كالكبد والبلازما والطبقة المخاطية بالأمعاء والكلية والعضلات والأنسجة العصبية والميكروسومات حيث ٧% من البروتينات الميكروسومية Microsomal proteins).

فهي أسترات مرتبطة بالأغشية والتي تحلل المجاميع الكحولية أو الكربوكسيلية أو الأمينية لتقوم وأشتقاق جزيئات السموم لتدخل بعد ذلك في العديد من تفاعلات الأقتران Conjugation reactions (التمثيل من النوع II) أو تزال من الجسم (Elimination).

وعموما فهي أنزيمات لا تتوسطها أنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) أو أنزيمات الأقتران.

وغالبا ما تبنيه هذه الأنزيمات بالكاتيونات ثنائية التكافؤ مثل الكالسيوم (Ca<sup>2+</sup>) وكذلك أس تركيز أيون الهيدروجين (pH).

وتتقسم هذه المجموعة من الانزيمات الى :

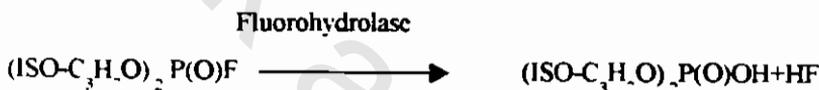
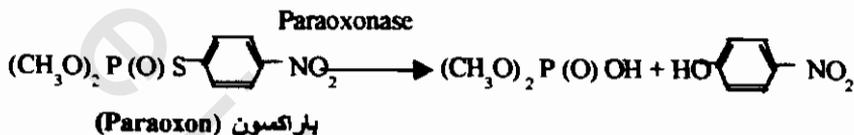
### ١-٢-١- أستيزات من النوع أ : ( A-type Esterases ) :

وهي مجموعة من الانزيمات توجد في بلازما الدم والأنسجة وتقوم بهدم (degradation) جزيئات السموم والملوثات البيئية الهيدروكربونية تعضوية انكلورونية وكذلك السموم الفوسفورية العضوية كمادة تفاعل لها (Substrate) فترتبط بالموقع الاستراتي بالانزيم وتزيلها خارج الجسم مثل غازات الاعصاب (Nerve gases) كالسارين (Sarine) والتوبان (Tuban) ومركب (DFP) في حين أن جزيئات مجموعة السموم الفوسفوثيونية

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

ويعد تحلل البارانيتروفينيل أسيتات 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 ( $Ca^{2+}$ ).



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

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

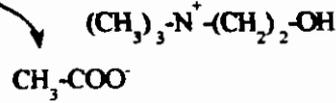
و تحلل البارانيتروفينيل بيوترات أسرع من البارانيتروفينيل أسيتات.  
 وتثبط بالباراكسون بتركيز  $10^{-7}$  -  $10^{-6}$  ملليمول بينما تنشط هذه المجموعة  
 من الانزيمات في وجود أيونات الماغنسيوم ( $Mg^{2+}$ ).

ومن أمثلتها 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 الكانبد (الغير متخصص - البلازمي : Pseudo cholinesterase ) فمادة تفاعلة هي البيوتيل كولين والبنزويل كولين .

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

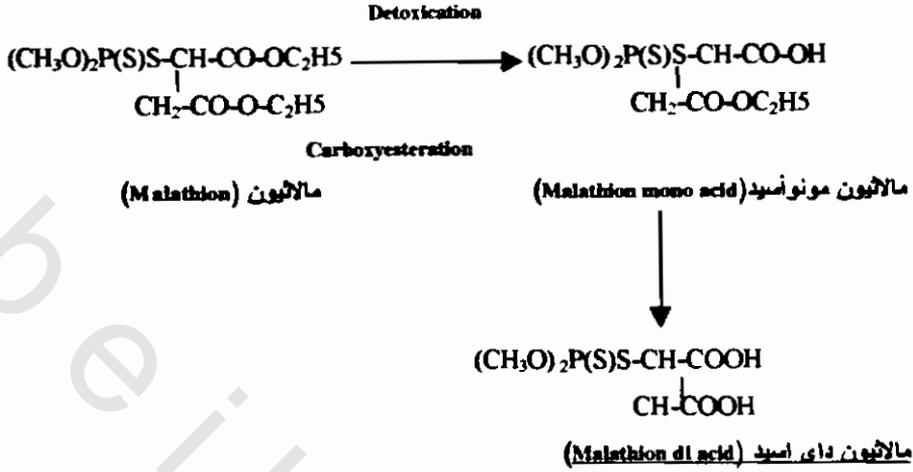
يقوم بتحليل وهدم رابطة الكربوكسيل بالعديد من جزئيات السموم البيئية والموجوده فى الصوره الأسترية وذلك عند رابطة الأستر .

و يؤدى وجودها ببعض الاجسام وبتراكيزات عالية (خاصة فى سلاتها المقاومة) الى ظهور صفة المقاومة (Resistance) لمثل هذه السموم ، حيث يتم التفاعل سريعا فى 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 مائى :

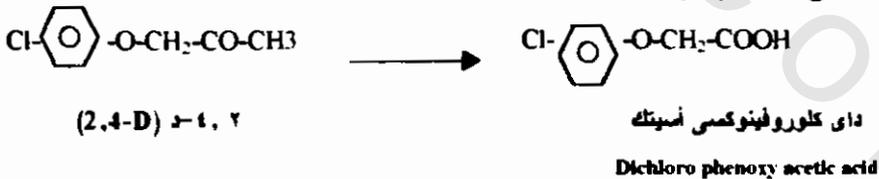
المرحلة الاولى: حيث يتحول المالاثيون مونواسيد (Molathion monoacid) وذلك بكسر رابطة الكربوكسيل الأولى.

المرحلة الثانية: حيث يتحول المالاثيون مونواسد الى ملاثيون داى 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 فشحته 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) فتقترب بأحدى نواتج التمثيل الحيوية بالجسم وتطرح خارجه بالبول أو البراز وهو ما يفسر انخفاض سمية المالاثيون للحيوانات الراقية.

كذلك يتحلل مركب ٢،٤-٤-٥ (أستر أروماتي: 2,4-D) بأنزيم الكربوكسي استيريز 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) في السلالات التي تظهر مقاومة للتركيزات العالية من هذه السموم .

لهذا فعلمية تنشيط مركب المالاتيون يتحول له 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 تفاعل اساسية لانزيم الكربوكسي استيريز الى المالاكسون المثبط للانزيم .

كذلك لوحظ أن أنزيم الكربوكسي استيريز ( الكربوكسيليز ) تثبط ايضا بمركب الكلوروثيون (Chlorothion) و الديازينون (Diazinon) الأرينفوس ميثيل (Azinphos Methyl) و سيستوكس (Systox) و الفوسدرين (Phosdrin) و كذلك مركب EPN حيث وجد أن مشابهاها الثيولية (Thiolo) اكثر 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 للتحول 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 وتتهار (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 لعديد 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 بالانزيم 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 السميه تكون بالمركبات المحتويه على مجموعة ميثيل أكبر من مجموعة الايثيل أكبر من مجموعة البروبيل بحيث تكون الرابطة اسهل وأكثر استعدادا للكسر .

وهذا النوع من الانزيمات ذو موافته (Affinity) عاليه تجاه الفوسفات الحقيقيه (Oxons) أكثر من الثيونوفوسفات (Thiono phosphate) فكفاءتها اعلى في تحليل الفوسفات الحقيقيه . وهذه العمليه تلالى انتشارا كبيرا في الحدوث فى الحيوانات ذات الدم الحار وكذلك الحشرات بينما تكون أقل عادة فى النباتات .

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

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



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

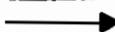
ويلاحظ ان جزيئات داي ميثيل فوسفات تكخل هذا التفاعل و تتحلل أسرع كثيرا عن جزيئات داي ايثيل فوسفات .

## ١-٢-٢-٣- أنزيمات الأميديز (Amidases) :

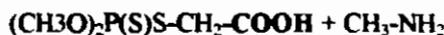
وهي مجموعة من الأنزيمات تقوم بتمثيل السموم الأميديه (Amides) والسموم الكارباميد (Carbamides) والسموم الإيثيريه و الثيوإيثيريه (& Ethers Thioethers) حيث تقوم بكسر رابطة الاميد أو الإيثر أو الثيوإيثر من خلال عملية تحلل مائي أنزيمي يلامسها وتتكون نواتج غير سامه ذات طبيعه انيونيه (حامضيه) تتمتع بدرجة قطبيه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



Amidases



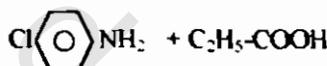
داي ميثويت (Dimethotic)



حمض داي ميثوتيك (Dimethotic acid)



Aryl Carboxy Amidases



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

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

وهي مجموعة من الانزيمات تقوم بتحليل المركبات المحتوية على مجاميع الكيل معلقة على ذرة النيتروجين ، حيث تبدأ بهيدروكسلة ثم ازالته وتحويلها لصورة أكثر قطبية تطرح خارج الجسم مع البول أو ترتبط من خلال التفاعلات الثانوية (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) .

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

وهي مجموعة من الأنزيمات تختزل مجموعة النيترو (NO<sub>2</sub>) الى مجموعة أمين (NH<sub>2</sub>) كما يحدث في مركب الباراثيون والثوميسيون الاقل سمية والأكثر قطبية 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) :



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

ويلمس هذا الانزيم عملية تمثيل (تحليل مائي) للإيبوكسيدات (Epoxides) الى الكحولات المقابلة (داي هيدرو ديول : Dihydrodiol) . وأمكن تتبع نشاطه في الاندوبلازم الشبكي لعدد كبير من أعضاء الجسم وليس بمكونات الدم وهو يساند بقوة انزيم الميتوكروم ب-٤٥٠ في عمله في الاندوبلازم الشبكي وربما يكون هذا هام نسبيا للقاعده بأن أنزيم الإيبوكسيد هيدراتيز في أنهيار الإيبوكسيدات الأروماتيه و الأليفاتيه (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 -داى هيدرو ديول (trans-Dihydro diol). وهناك بعض الايضاحات تشير لوجود أكثر من انزيم ايبوكسيدهدراتيز خاصه ما إذا كان هذا الانزيم واسع التخصص (Broad spectrum).

obeikandi.com

## الفصل الثاني

### التفاعلات الثانوية

تفاعلات التمثيل من النوع الثاني

obeikandi.com

تشمل التفاعلات الثانوية Secondary Reactions (تفاعلات التمثيل من النوع الثاني: Metabolism Phase II) تفاعلات الارتباط (الاقتران: Conjugation) البيوكيميائية لجزيئ الملوث البيئي أو السم ( عقب تعرضه للتفاعلات الاولييه والمؤديه لتقويم أو استنطاق جزيئ 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 فى 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 فى الجسم ويلامس هذا التفاعل انزيم يوريدين داي فوسفات جليكورونيل ترانسفيريز (Uridine Di Phosphate : UDPG-Transferase) حيث يرافق الانزيم المرافق الانزيمى يوريدين داي فوسفات جليكورونيك (Uridine Di Phosphate : UDPGA)

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

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

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

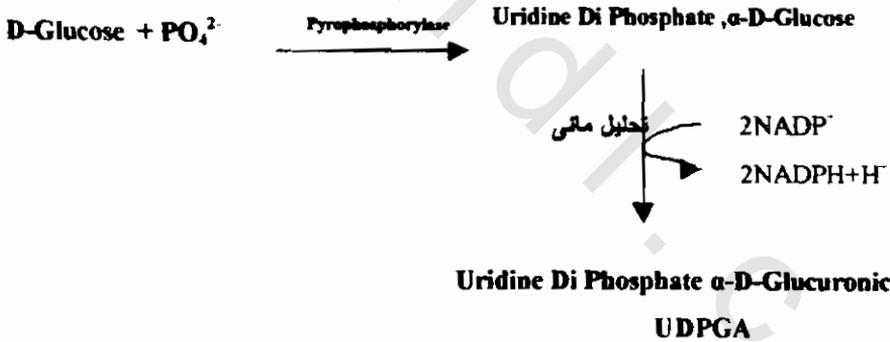
وخلال التفاعلات المنظمة لعملية الاقتران لهذه المجاميع الكيمائية والوظيفية فإن ذرة الكربون رقم (1) في جزيئ حمض يوريدين داي فوسفات جليكورونيك تنشط للهجوم النيوكليوفيلي (المحب للنواه) بواسطة الاكسيجين و الكبريت أو مجاميع النيتروجين على مادة التفاعل بواسطة يوريدين داي فوسفات (UDP) وتترك المجموعة التاركة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

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

وخلال التفاعل مع مادة التفاعل فهناك انقلاب (Inversion) للتركيبه تعود الى مشتقات جليكورونيد والتي لها الصورة بيتا ، وعليه يحدث الاقتران على مرحلتين :

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

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



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

UDPGA

UDP-Glucuronyl transferase

(بلا-نيترو فينول)

P-nitrophenyl -B-Glucuronide

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

| مادة التفاعل                    | الناتج المتكون   |
|---------------------------------|--|
| الكحولات الأليفاتية والأروماتية | مشتقات الجليكوروبونيك و الكحول   |
| الاحماض الكربوكسيلية            | مشتقات الجليكوروبونيد والحمض : حيث يتكون استر الجليكوروبونيد لتحرك مجموعة الكربوكسيل مباشرة للحلقة أو المنفصله من الحلقة بواسطة مجموعة ميثيلين |
| الملفهيدريل                     | المركبات الأروماتية (ثيوفينول) أو الأليفاتية المحتويه على مجاميع ملفهيدريل   |
| الأمينات(الاوليه والثانويه)     | الأمينات الأليفاتية والأروماتية  |

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

أما الأنزيم الملامس لتحول بيتا- جليكوروبونيد الى حمض جليكوروبونيك فأهميته الفسيولوجيه غير واضح حيث أفترض ان الانزيم دوظيفية لتنظيم فعل الهرمونات وذلك بانفراد الصورة النشطة للهرمونات من مشتقاتها الجليكوروبونيكه الغير نشطة .

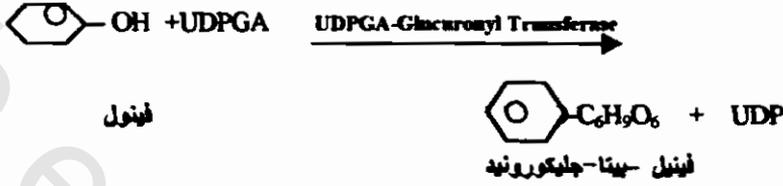
فعلى سبيل المثال ترال سمية السيانيد السام من خلال تحوله لثيوسيانات تطرح في البول .

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

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

٢-١-١-١-٢ نمط إيثيرى :

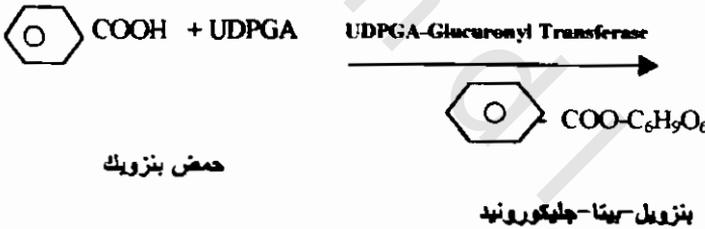
ويحدث مع الكحولات الاحادية والثانية والثالثة والفينولات :



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 :

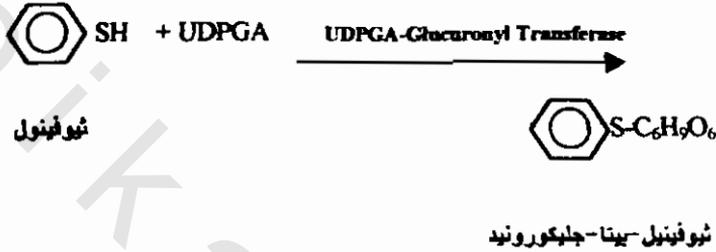
حيث تحدث عملية هيدروكسلة لجزيئ من مركب : ن-هيدروكسى -٢-أسيتيل أمينو فلورين بواسطة نظام الأوكسده نو الوظيفة المختلطه (MFO) ثم يرتبط مع حمض يوريدىن داي فوسفات جليكورونيك (UDPGA) ويتكون ن-هيدروكسى -٢-أسيتيل أمينو فلورونيل

٢-١-١-٤- نمط سلفوناميد :

حيث يتفاعل مركب السلفاثيازول مع حمض يوريدين داي فوسفات جليكورونيك وبملاسة 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 :



٢-١-١-٦- نمط كارباريل :

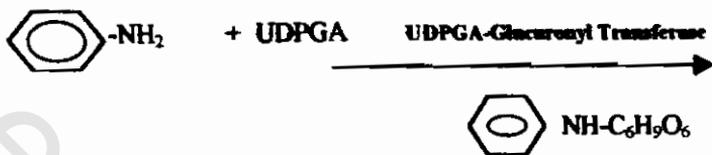
وهنا يلاحظ وجود مساران هما :

الأول : حيث يتحد مركب الكارباريل (Carbaryl) مع جزيئ ماء ويتكون مركب ١-نافثول وبملاسة الانزيم يتحول الى جليكونافثول

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

## ٢-١-٢- الأقران على نرة النيتروجين (N-Glucuroside conjugation):

وهو ما يحدث عند ارتباط مجموعات الأمين الأروماتيه أو السلفوناميد أو الكرباريل أو الأمين النيتروجينيه الحلقيه الغير متجانسه بجزيئات السموم و الملوثات البيئيه 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 (كالأنيلين) كمواد تفاعل أساسيه مع الكبريتات سواء أكانت أستر حمض الكبريتيك أو أريل الكبريتات وفي ملامسه انزيم سلفوترانس فيريز (Sulfotransferase) وتتكون نتيجه ذلك الأسترات الكبريتيه المقابله (R-OSO<sub>3</sub>) أو الأسترات السلفاماتيه (Aryl-NHSO<sub>3</sub>) وهي الأكثر نوبانط في الماء .

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

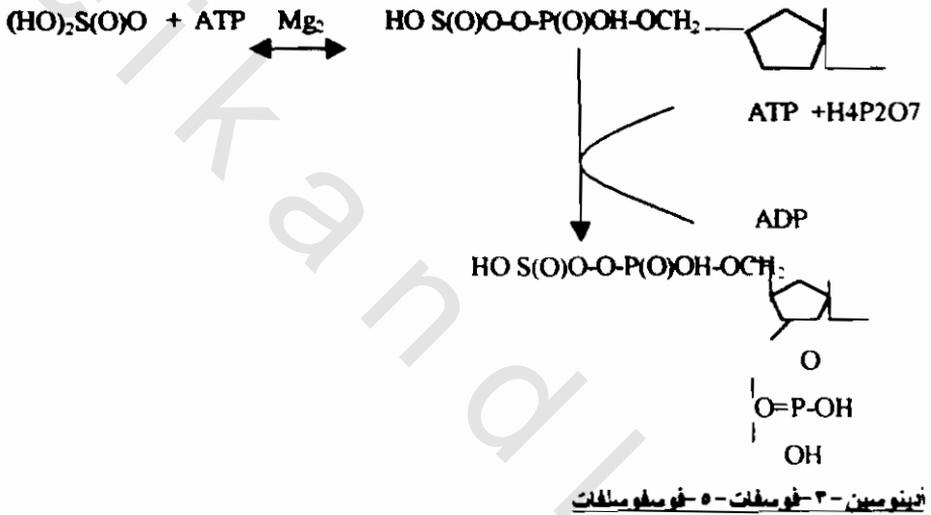
ويكون العامل المرافق لهذا الانزيم هو ٣-فوسفو أدينوسين -٥- فوسفوسلفات (3-PhosphoAdenosine-5-PhosphoSulfate : PAPS) .

حيث تهاجم مجموعه السفات (SO<sub>3</sub><sup>-</sup>) الموجوده فى العامل المرافق المساعد نواة ذرة الأوكسجين 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 .

٢-٢-١- أسترات سلفاتيه ( Sulfate esters : R-OSO<sub>3</sub><sup>-</sup> ) :

وهي أسترات كاملة التآين تنوب في الماء بقوة مما يسرع أزالتها من الجسم بسهولة وهو ما يتطلب قدر كبير من الطاقة 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) :

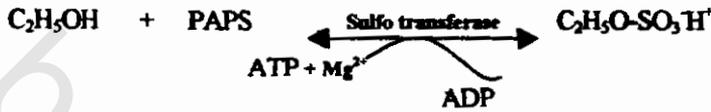


شكل رقم (٨-٩) : آلية تفاعل تكوين الأسترات السلفاماتيه تمهيدا

لإزالتها خارج الجسم كمكون كامل التآين

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

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

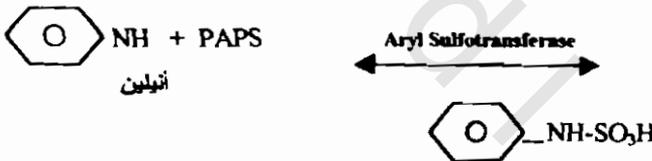


إيثانول



٢-٢-٢- أسترات سلفاماتيه (Aryl-NHSO<sub>3</sub> : Sulphate esters) :

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) :

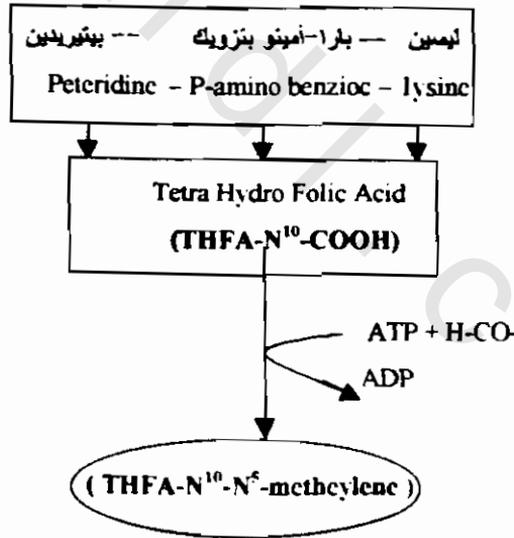
تعد عملية نقل مجاميع الميثيل : عملية الميثلة (Methylation) عليه ليست كميته هامه كمسار أساسى لتمثيل المواد الغريبه كجزينات السموم . كما أنها ليست بالضروره ان تؤدي لزيادة معدل نسبة الزوبان في الماء مقارنة بالمركب الأصلي .

وتتضمن عملية الميثلة المجموعات الداله (Function groups) كمواد تفاعل أساسيه للأنزيم (Substrate) مثل الأمينات الأليفاتيه والأمينات الأروماتيه والمركبات النيتروزجينييه الحلقيه الغير متجانسه : ن-هيتيروسيكليك (N-

و توجد هذه المجموعة من الأنزيمات بأنسجة أعضاء مختلفة 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 مجموعه بها ذرة كربون واحده فى صورة مجموعة فورميل (H-CO-) أو مجموعة هيدروكسى ميثيل (CH<sub>3</sub>-OH) أو مجموعة ميثيل (CH<sub>3</sub>) 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-N<sup>10</sup>-COOH) مجموعات هيكلا الكربونى ذرة كربون واحده ، فتتحد معه عند ذرة النيتروجين رقم (١٠) وفى وجود جزيئ أدينوسين تراهى فوسفات (ATP) و تقفل الحلقة لتكوين رابطته مع النيتروجين رقم (٥) و ذرة النيتروجين رقم (١٠) كما بالشكل التالى رقم (٨-١٠) :

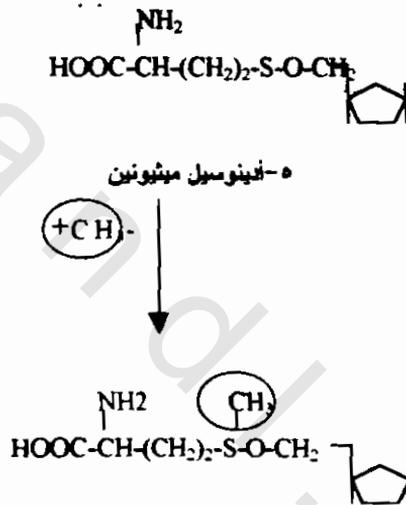


شكل رقم (٨-١٠) : دور حمض التترا هيدرو فوليك فى تنشيط

المجاميع الداله الكيمياءيه

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

وقد ترتبط المجموعه مع ذرة كبريت المرافق الأنزيمى 5-أدينوسيل ميثيونين (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 الأמיד أو مجموعه السلفاهيدريل (-SH) ويتكونالمركب كما بالشكل التالى رقم (٨-١١) :

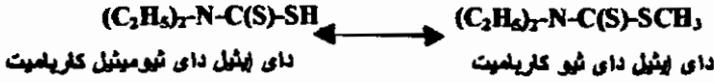


شكل رقم (٨-١١) : آلية ارتباط مجموعه الألكيل بالمرافق

الأنزيمى 5-أدينوسيل ميثيونين

ومجموعه الميثيل المرتبطه بأن السلفونيوم (-S-CH<sub>3</sub>) بالمرافق تعتبر وكأنها أيون كربونيم فى صفاته وتنقل بهجوم نيوكليوفيللى الى أكسجين الكحول أو نيتروجين الأמיד أو مجموعه السلفهيدريل وهو ما يحدث مع مركب داى إيثيل داى ثيو كارباميت فيتحول الى مركب داى إيثيل 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 بالطبيعه بعملية الميثلة

(Methylation) على ذرة نيتروجين الأمينات السامة ، مثال ذلك تحول مركب الهيستامين (Histamine) بواسطة أنزيم إيميدازول ن-ميثيل ترانسفيريز (Imidazol-N-Methyl transferase) وفي وجود الادينوسين تراى فوسفات (ATP) والأنزيم المعاون (5-AM) إلى ن-ميثيل هيستامين (N-methyl Histamine) و تحول مركب النورأدرينالين (Nor-Adrenaline) بواسطة أنزيم فينيل إيثانول أمين ن-ميثيل ترانسفيريز (Phenyl Ethanol Amine -N-Methyl Transferase) وفي وجود الادينوسين تراى فوسفات (ATP) والأنزيم المعاون (5-AM) إلى مركب الأدرينالين (Adrenaline) و تحول مركب النورنيكوتين (Nicotine) إلى مشتقه الميثيلي النيكوتين (N-methyl Nicotine) بملامسة أنزيم ن-ميثيل ترانسفيريز الغير متخصص (Non-Specific-N-methyl transferase) كذلك الحال مع مركب التربتامين (Tryptamine) و الكينولين (Quinoline) وتحولهما إلى مشتقاتهما الميثيلية التالية وبملامسة نفس الأنزيم الأخير وفي وجود الادينوسين تراى فوسفات (ATP) والأنزيم المعاون (5-AM) : ميثيل تربتامين (methyl tryptamine) و ن-ميثيل كينولين (N-methyl Quinoline) على الترتيب .

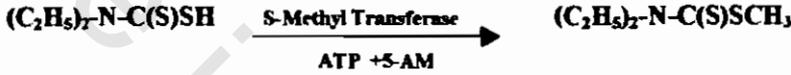
### ٢-٣-٢- أنزيمات نقل مجاميع الميثيل لذرة الكبريت (S-Methylation):

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



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 الى جزيئ مركب غريب (مركب سام) وذلك بغرض التخلص منه و طرحه خارج الجسم ويتم ذلك فى وجود أيونات الماغنسيوم ومركب ٥-أدينوسيل يوراسيل حيث يتحول مركب الكاتيكول إلى كاتيكول أمين ويتحول المركب ٣،٤-داى هيدروكسى بنزويك إلى حمض ٣ ميثوكسى هيدروكسى بنزويك و يلامس تحول كل من المركبين السابقين انزيم كاتيكول كىب- ميثيل ترانسفيريز (Catechol-S-Methyl Transferase) .

أما أنزيم فينيل كىب 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 كىب- ميثيل ترانسفيريز (Hydroxy Indole-S-Methyl Transferase) فيحول المركب ن- أسيتيل سيراتون .

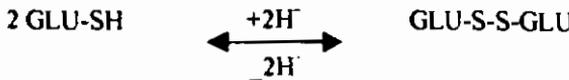
٢-٣-٤- انزيمات نقل مجموعة الميثيل للعناصر الحيويه (Elements of Biomethylation):

تحدث نقل مجموعة الميثيل (الميثلة: Methylation) الحيويه للعناصر فى البيئه وعملياته حدوثها دور هام فى ميكانيكية النقل الحيوى حيث يمكن ميثلة أنواع مختلفه من العناصر الثقيله كالحديد والزنق والرصاص والقصديروز و الباليديوم والثاليوم و الذهب و الخارصين و السيلينيوم و الكبريت . ويرافق انزيمات هذه العمليه فيتامين ب-١٢ وكب- أدينوسيل ميثيونين ، فخلالها يتحول الزنق الغير عضوى الى زنق عضوى (مونو ميثيل الزنق) ثم الى داي ميثيل الزنق فيسهل التخلص منه .

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

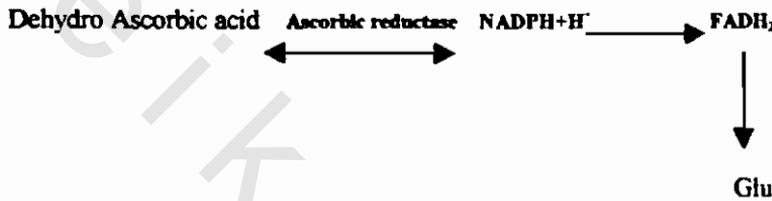
وهى مجموعه من الانزيمات تلامس الخطوه الاولى فى تكوين مركب ن- أسيتيل سيستئين ( ميركابتيوريك : N-Acetyl Systeine : Mercaptouric acid) السى مجموعه متنوعه من المركبات الغريبه خاصه جزيئات السموم و الملوثات البيئيه حيث أن تكون مشتقات حمض الميركابتيوريك تعد تفاعل ثانوى ( تفاعلات التمثيل من النوع الثانى ) وتكون مرتبطه فى صورة أسيتيل سيستئين (Acetyl Systeine) وتزال من الجسم بالأخراج الصفراوى (Bile) (excretion).

ويلامس انزيم جلوتاثيون كـب-ترانسفيريز تفاعل الجلوتاثيون مع المركبات المحتويه على ذرة كربون اليكتروفيليه مكونا رابطه ثيوايثير (Thioether) بين ذرة الكربون ومجموعه السلفهيدريل بالجلوتاثيون ، وهناك عدة صفات عامه للمركبات التى تعمل كمواد اساسيه للأنزيم فهى يجب وان تكون هيدروفوبيه بعض الشئى ويجب وان يتفاعل لانزيميا مع الجلوتاثيون عند معدلات قياسيه وقد يرتبط الجلوتاثيون مع جزيئ جلوتاثيون آخر عن طريق حمض السيستئين مكونا ثنائى الجلوتاثيون به سيستين



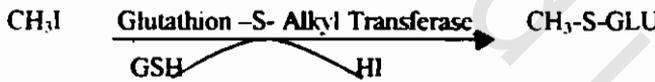
كما يعمل الجلوتاثيون كإنزيم معاون في دورة الجليكوكسالات كما يعمل مع إنزيم اسكوربيك أكسيداز أو مع السيتوكروم أكسيداز حيث يقوم بفسولوجيه هامه وهى المحافظه على هذه الانزيمات فى صورتها المختزله .

كذلك يعمل حمض الاسكوربيك كناقل للهيدروجين ( باستقبال أو إعطاء ذرتى هيدروجين ) فى تفاعلات الاكسدة و الاختزال فيتأكسد حمض الاسكوربيك بفقد ذرة هيدروجين بإنزيم السيتوكروم أكسيداز أو بإنزيم أسكوربيك أكسيداز كما يمكنه استقبال ذرتى هيدروجين (NADPH+H<sup>+</sup>) فى وجود إنزيم أسكوربيك المختزل فيحوله لصورته المختزله حيث أتجاه السهم يشير الى أنتقال الهيدروجين :

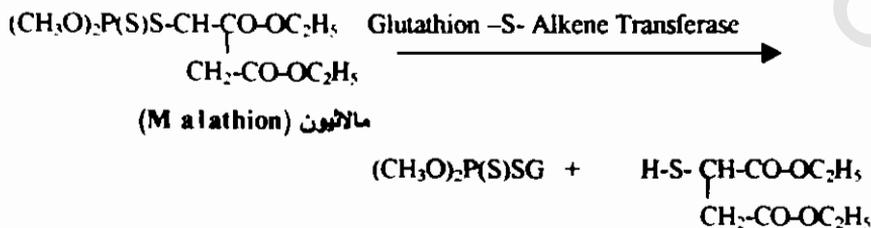


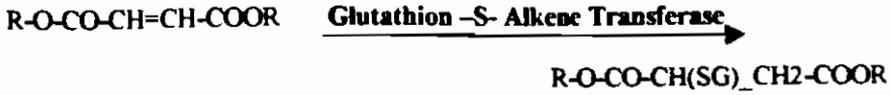
٢-٤-١- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-الكيل ترانسفيراز (Glutathion -S-Alkyl Transferase) :

حيث تلامس عملية نقل مجموعة الكيل كما تمثلها المعادله التاليه :

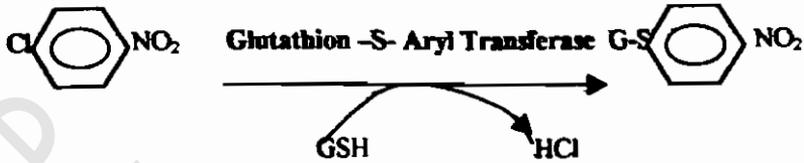


٢-٤-٢- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-الكين ترانسفيراز (Glutathion -S-Alkene Transferase) :

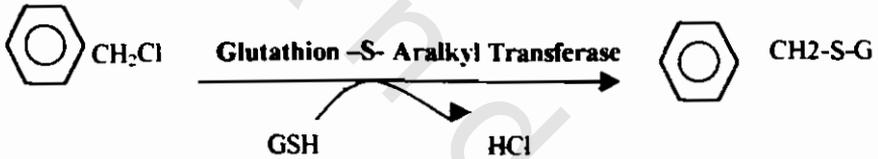




٢-٤-٣- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-أريل ترانسفيريز (Glutathion-S-Aryl) : (Transferase)

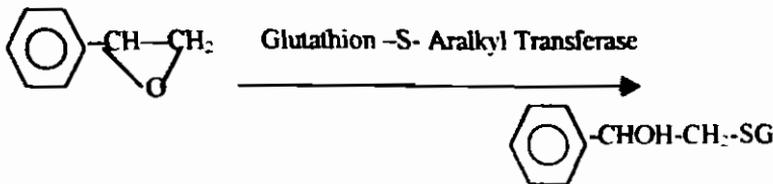


٢-٤-٤- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-ألكيل ترانسفيريز (Glutathion-S-) : (Aralkyl Transferase)



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 بقاؤه 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 أوليه أروماتيه وكذلك مركبات الهيدرازينات و السلفوناميدات وبعض الأمينات الأليفاتيه و التي تؤدي الى مركبات أقل في معدل ذوبانها في الماء وزيادته في درجة السمية ( السلفوناميدات المستخدمه كعلاج ) .

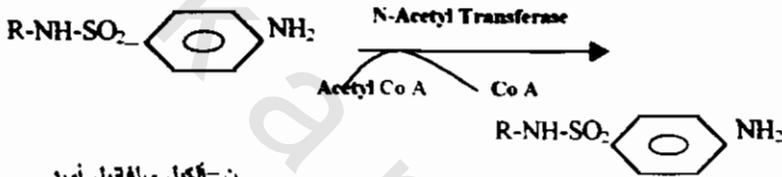
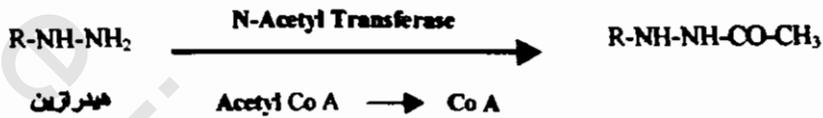
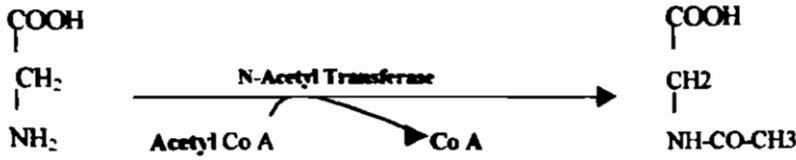
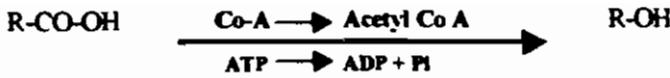
وتتمركز هذه المجموعة من الأنزيمات في الجزء الذائب من الخليه (كالسيتوبلازم) في أنسجه عديده من الجسم حيث يظهر وجود العديد من صور هذه الأنزيمات بالأنسجه الحيوانيه .

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) تتج داخل الخليه 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 الاحماض الأمينييه (Amino Acids Acetylation) (Enzymes):

حيث تتم هذه النزيمات عملية الاستلة عن طريق تنشيط أحماض كربوكسيلييه غريبه عن الجسم كجزينات السموم البيئية والمبيدات خاصة مبيدات الحشائش (Herbicides) لأنتاج جزينات أدنوسين ترأى فوسفات ويرافقها في عملها المرافق الأنزيمي كوانزيم أ فيعطي مجموعه الأسيتيل الى مجموعه ألفا-امين بالأحماض الأمينييه فتتحول الى ببتيد مرتبط كما بالأمتله التاليه :



ن-ألكيل سلفانيل أميد

N-alkyl sulfanil amide

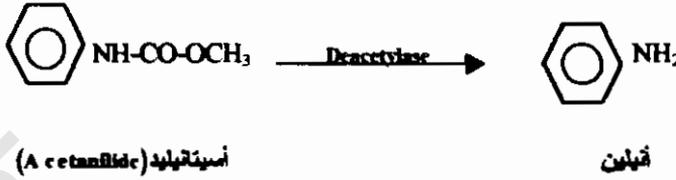


## ٢-٥-٢- أنزيمات إزالة الأستلة (Deacetylation Enzymes):

وتقوم هذه المجموعة من الأنزيمات بإزالة مجموعة الأستيل (أستلة 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 غريبه عن الجسم مثل أفتراتات الأستيل والتي تعتمد على المعدلات النسبية للأستلة وإزالة الأستلة لهذه المركبات .

ويظهر ان الأتسان عنده نقص في مثل هذه الاتزيمات التى تقوم بأزالة الأستله لجزئيات السموم الغريبه بالجسم .



## ٢-٦- اتزيمات أفتران الفوسفات (Phosphate Conjugation) :

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



## ٢-٧- اتزيمات أفتران الثيوسلفات (Thiosulphate conjugation) :

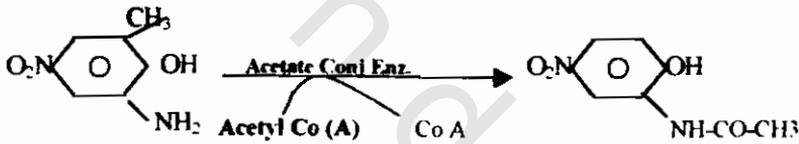
تقوم هذه المجموعه من الاتزيمات بربط مجموعه الثيوسلفات (Thiosulphate) بجزئيات السموم أو الملوثات السيانيديه (CN<sub>2</sub>) الداخله الى الجسم وتحويلها الى ثيوسيانات (Thiocyanate) .



## 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 سالبه جزئيا ومن هنا تتوزع المواد التى ترتبط بها ( المواد النيوكليوفيليه المحبه للبروتينات نتيجة الشحنة السالبه التى تحملها ) بالشحنه الموجبه على ذرة كربون الامينات و الأمونيا وينفصل المرافق الأنزيمى (Co-enzyme: SA) أو ترتبط بالمواد الاليكتروفيليه المحبه للالكترونات ( لأن شحنتها موجبه) بذرة الكربون السالبه مثل أول أكسيد الكربون والأسيل و الألكيل وينفصل كوانزيم (أ) :



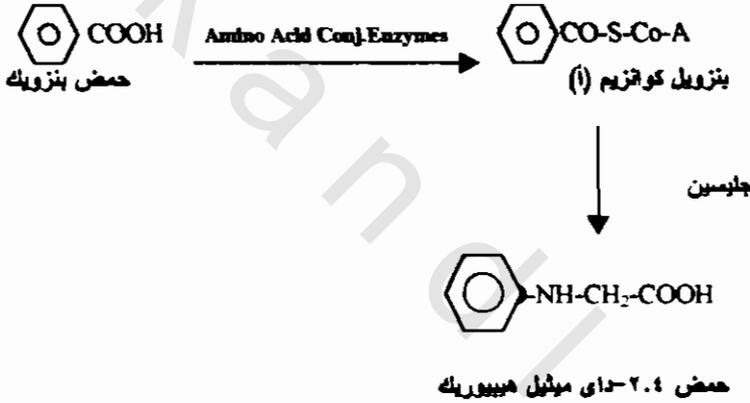
## ٢-٩- أنزيمات أقتران الأحماض الأمينيه (Amino Acid Conj. Enzymes):

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 النيتروجين ( فى مجموعه الأمين ) بحمض الجليسين أو الجلوتامين مما يؤدى للارتباط مع الجليسين أو الجلوتامين

## ٢-٩-١- أقران حمض الجليسين وتكوين حمض الهيپوريك :

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

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



## ٢-٩-٢- أقران الميسيتئين وتكوين الميركابتيوريك :

حيث يرتبط حمض السيسيتئين مع جزيئات السموم من خلال تفاعل إضافة متبقي حمض (L. Acetyl Cystyl) للحلقة 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 الهستين و الليسين و الجلوتامين :

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

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

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

وقد تستخدم بعض الأنسجه الأكسجن من خلال التفاعلات الأنزيميه و اللانزيميه لإنتاج شق فوق أكسيدي (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 الانزيم بتحويل جزيئين من الشق فوق الأكسيدي الى فوق أكسيد الهيدروجين الأقل خطرا علاوه على الأسيجين .

كذلك توجد انزيمات فى بعض الحيوانات والنباتات تمثل فوق أكسيد الهيدروجين الى ماء وأسيجين كاتنزيمات البيروكسيديز و الكاتاليز .

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