

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

التحولات الحيوية

تفاعلات الطور الأول

7. التحلل ¹Hydrolysis:

- ❖ هي مرحلة تتوسط الوصول إلى جزيء صغير الحجم بشكل كافٍ لإطراحه أو استخدامه.
- ❖ ليس شرط التفاعل مع الماء لكن يجب أن نحصل على مركبات منحلة بالماء .
- ❖ المجموعة الأنزيمية المسؤولة عن عمليات الحلمهة تدعى : Hydrolase هيدرولاز
- 👉 تحوي هذه المجموعة العديد من الأنزيمات كالأميداز واللببتيدياز والليباز والكولين أستيراز هيدرولاز، تعمل هذه الأنزيمات كوسائط لإتمام عملية الحلمهة.
- ❖ تختلف طبيعة الأنزيم الذي يحفز الحلمهة باختلاف المواد التي تخضع لها.
- 👉 **فعلى الأنزيم أن يوائم طبيعة المادة** وإلا لن يتم التفاعل، لأن هذه الأنزيمات تعمل بالتشابه مع المادة المراد حلمتها (تشابه بالبنية) أو وجود وظيفة كيميائية مشتركة ما بين المركبين .

- ❁ وبشكل عام تقسم المواد التي تدخل الجسم إلى قسمين :
- 👉 كيميائية.
- 👉 غذائية.
- HI!





المواد الغذائية:

حتى نستفيد من المواد الغذائية الداخلة إلى الجسم يجب أن نفكك هذه المواد إلى قطع صغيرة ويتم ذلك عبر عملية الحلمهة وهذه العملية لا تتم إلا عند تواجد نوع مخصص من الأنزيمات متوافق مع نوع مخصص من المواد كالتالي :

👉 **الليبيدات:** المجموعة الأنزيمية المفككة لها: الليباز يفككها إلى حموض دسمة وكولسترول...

👉 **النشويات:** المجموعة الأنزيمية المفككة لها: الأميلاز يفككها إلى سكاكر .

👉 **البروتينات:** تتحلله بأنزيم البروتياز لتعطي ← ببتيدات ← حموض أمينية ← أمونيا ← يوريا.

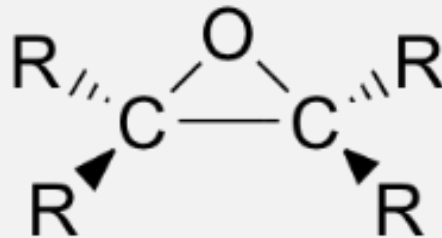
مواد كيميائية :

😊 حلمتها أسهل من المواد الغذائية فحتى يعمل الأنزيم على المادة الكيميائية يجب أن تشترك هذه المادة مع الأنزيم بوظيفة كيميائية نوعية فقط (جزء موجود في الأنزيم ومثله في المادة).
😊 أمثلة :

✖ **مركب يحمل وظيفة الإيبوكسيد:** سيقوم بحلمته أنزيم الإيبوكسيد هيدرولاز Epoxide

hydrolase

الإيبوكسيد هو حلقة ثلاثية تحوي ذرة اوكسجين



✖ **الأسيتيل كولين:** ستمتم حلمته بواسطة أنزيم الكولين إستر هيدرولاز.

✖ **مركب يحمل وظيفة كربوكسيل و وظيفة إستر:** سيقوم بحلمته أنزيم الكربوكسيل إستر

هيدرولاز.

😊 وفي حال كانت المركبات لا تملك هذه الوظيفة المشتركة أو العضوية فهي لا تملك أنزيماً قادراً على حلمتها فإنها لن تستقلب وستتراكم في الجسم وتؤدي لحدوث السمية.



سنأخذ مثالين أحدهما لمادة قابلة للاستقلاب وآخر لمادة تسبب التسمم:

Methoprene

1

هو عبارة عن **مبيد حشري** يستخدم للتحكم بالبعوض والذباب.

يمتلك بنية كيميائية شبيهة بالكيل إستر حمض دسم (fatty acid alkyl ester).

انحلاليته ضعيفة لأنه محب للدسم، لا يمكن للجسم التخلص منه بسرعة.

نلاحظ أن بنية هذه المادة تحوي حمض دسم Fatty Acid أي مجموعة كربوكسيلية بالإضافة

إلى إستر فهي مؤهلة ليقوم أنزيم كربوكسيل إستر هيدرولاز بحلمتها، حيث تتفكك وتعطي

مركبين :

✎ **إيزوبروبانول**: وهو غول يحمل وظيفة قطبية، الأغوال منحلة لذلك فهو لا يسبب مشكلة في عملية الإطراح.

✎ **ألفاتيك أسيد**: سلسلة أليفاتية خطية بسيطة وتحوي وظيفة كربوكسيلة COOH في نهايتها، (نستطيع القول سلسلة قطبية polar) يسهل على الجسم التخلص منها.

بذلك نجد أن هذا المبيد لا يتراكم ولا يسبب سمية والجسم قادر على التخلص منه في الحالة الطبيعية

Mirex

2

✎ مبيد كلوري عضوي.

✎ صيغته تشكل قفص من الكربون والكلور ولا يحوي أي وظائف أخرى.

✎ نلاحظ أننا لا نمتلك أنزيماً يحلمه هكذا صيغة (كذلك هو غير قادر على

إجراء تفاعلات الأكسدة والإرجاع) وبما أن الكلور العضوي محب للدسم

فإنه لدى دخوله الجسم سيتراكم ويسبب سمية شديدة.

✎ فعاليتها ممتازة في القضاء على الحشرات ولكن استخدامه **ممنوع** بسبب

سميته على البشر.

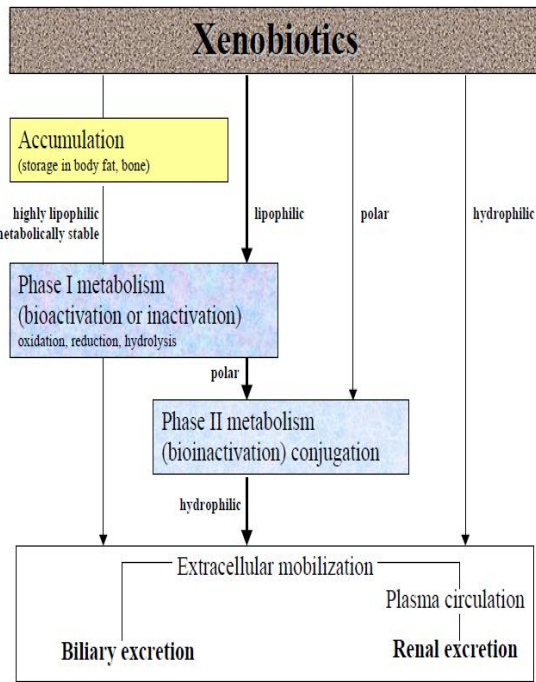




ما هو الهدف من التحولات الحيوية ؟

الهدف منها هو تبسيط المادة الداخلة للجسم وذلك إما للاستفادة منها إذا كانت مادة غذائية، أو طرحها والتخلص منها (سواء كانت مادة دوائية² أو سامة)

المادة الغريبة Xenobiotic



تدخل جسم الإنسان، التفاعلات التي تطرأ عليها تختلف

حسب طبيعة هذه المادة.

أنواع المواد الغريبة التي تدخل الجسم وطرق إخراجها:

✓ المادة المحبة للماء Hydrophilic

✓ المواد القطبية polar

✓ المادة المحبة للدهن

✓ المواد شديدة الحب للدهن

من المهم جداً معرفة انحلالية المادة الغريبة كي أعرف

مسار المادة داخل الجسم.



كيف تؤثر انحلالية المادة على مسار المادة داخل الجسم؟!

مثلاً:

1. المواد المحبة للماء Hydrophilic (منحلة بالماء): لا تتسبب هذه المواد بأي مشكلة في الإطراح فهي تنتقل من مكان امتصاصها لتصل إلى بلاسما الدوران، ثم تقوم هذه المادة بعملها ثم تنطرح خارج الجسم عن طريق جهاز الإطراح الأساسي (الكليتين) دون أي تعقيد.

² الدواء يدخل للجسم بتركيز معين ويقوم بتأثيره العلاجي ثم يتم إخراجها خارج الجسم بمساعدة تفاعلات التحولات الإستقلابية المهمة جداً، لأن عدم طرحه يؤدي إلى تراكمه في جسم الإنسان ووصوله للتركيزات السمية



2. المواد القطبية Polar:

كما تشترك جميع هذه المواد باحتوائها على وظيفة قطبية (أي وظيفة متشردة مثل الوظيفة الألدهيدية، الوظيفة الخلونية، $\text{COOH}, \text{OH}, \text{NH}_2$).

كما إذا كانت قطبية المركبات لوحدها غير كافية لطرحها خارج الجسم (سواء كانت بالأصل مركبات ذات قطبية منخفضة أو أنها ناتجة عن ال phase 1 بقطبية منخفضة)، عندها تدخل مباشرة إلى phase 2 (حيث يحدث لها إقتران بمركب يسهل إخراجها خارج الجسم وتتم تسمية عملية الإقتران بحسب المركب الذي تم الإقتران معه) فتصبح مادة محبة للماء Hydrophilic وتطرح إلى خارج الجسم عبر البول.

3. المواد Lipophilic المحبة للدهن:

تدخل **حصراً** إلى phase 1 ويطراً عليها أكسدة أو إرجاع أو حلمهة أو أكثر من تفاعل معاً وتتحول إلى polar، ثم تدخل بعدها الطور الثاني وتتحول إلى Hydrophilic محبة للماء ثم تطرح خارج الجسم.

4. المواد شديدة الحب للدهن Highly Lipophilic:

كما هذه المواد تقاوم في البداية كل عمليات الاستقلاب في ال phase 1 بسبب حبها الشديد للدهن، وتميل إلى التراكم بالعضوية (الجهاز العصبي، النسيج الشحمية، كل مكان يحوي دهن في الجسم تبقى متراكمة فيه).

كما يمكن مع الزمن أن يطرأ على هذه المواد تفاعل ما يجعلها تدخل phase 1 وتستقلب فيقل حبها للدهن ولكنها لا تصل لمرحلة القطبية **فلا تدخل في الطور الثاني**، بالنتيجة تعطي مركب جديد له صفات دسمة **قليلاً** و يحاول الجسم إخراجها عن طريق الصفراء (الأصبغة الصفراوية).



³ جميع هذه الوظائف قطبية لكنها تختلف عن بعضها بدرجة السمية يستفاد من تدرج القطبية بإجراء تفاعلات تحويل للمواد من خلال تغيير المجموعة الوظيفية فقط، وذلك بهدف زيادة إخراجها، مثلاً يمكن للمادة أن تتحول من أمين قطبي إلى خلون أكثر قطبية، هذا يعني زيادة انحلالية وبالتالي إخراج أسرع





تفعيل أو تعطيل Activation or inactivation

✂ قلنا سابقاً أن الهدف من ال phase1 هو التخلص من المادة السامة وذلك إما inactivation تقليل فعالية أو detoxication إزالة سمية.

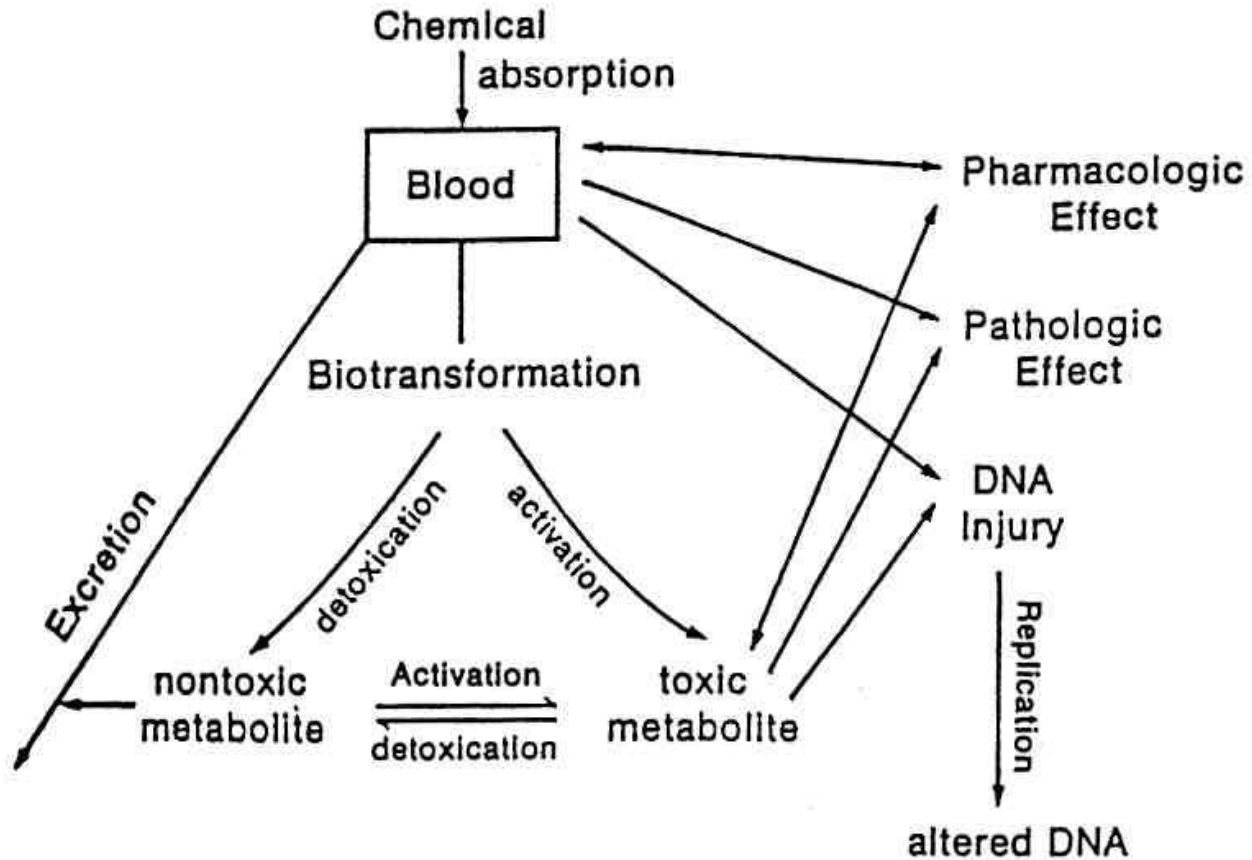
لكن في الواقع وجدوا الكثير من الحالات التي يحدث فيها bio activation للمادة، أي تفعيل المادة بعد دخولها ال phase 1.

✂ **Phase 2**: غالباً ما يزيل سمية المركبات detoxication ويعطل فعاليتها inactivation باستثناء مثالين محددين يحدث فيهما تفعيل غير مباشر (indirect activation) يحدث فيها تفعيل للمادة بعد ما كانت منحلة وستطرح خارج الجسم.

✂ **خلاصة مهمة**: يمكن للطور الأول أن يؤدي لتفعيل المادة أو تعطيلها فالمستقلب يحمل سمية أكبر من المادة الأصل أو سمية أقل وذلك تبعاً للمادة، أما الطور الثاني فهو دائماً تعطيل للمادة باستثناء حالتين سنأتي على ذكرهما لاحقاً.

مسير المواد بعد وصولها للدم

المخطط التالي يوضح مسار المادة بعد وصولها للدم:





تدخل المادة مباشرة إلى الدم أو عن طريق الإمتصاص (ثم الوصول إلى المجرى الدموي) وهنا نكون أمام ثلاث خيارات إما تؤثر تأثيراً مباشراً، أو تستقلب، أو تُطرح:

1 مرور المادة دون إستقلاب:

- * إذا لم تدخل المادة أي من عمليات الإستقلاب، فإنها ستتبع الاحتمالات التالية:
- إذا كانت مادة **دوائية** تعطي مباشرة التأثير الدوائي Pharmacologic effect.
 - إذا كانت مادة **ضارة** تعطي تأثير ضار Pathologic effect.
 - ممكن أن يكون الأثر الضار قد **وصل للـ DNA** وأدى إلى إصابة الـ DNA، حيث أن الـ DNA ينتسخ فيما بعد ويعطي دنا معدلاً (حدوث طفرات أو سرطانات).

2 خضوع المادة للإستقلاب:

- * ممكن أن يطرأ عليها activation، هنا لدينا حالتين حسب المادة :
- إذا كانت المادة **سامة**، وطرأ عليها Activation تعطي مستقلب أكثر سمية toxic metabolism قادر على إحداث أي من الآثار السابقة (تأثير ممرض أو تؤثر على الـ DNA).
 - أما إذا كانت مادة **دوائية** من نمط pro-drug أو من المواد الدوائية التي تدخل للجسم بشكلها الغير فعال، وطرأ عليها عملية Activation عندها تعطي Active metabolite يعطي تأثير دوائي.
- * ممكن أن يطرأ عليها تعطيل inactivation أو إزالة سمية detoxication فتعطي مستقلب **غير سام** nontoxic metabolite ويطرح خارج الجسم مباشرة.
- لـ المشكلة أنه خلال هذه العملية يمكن للمستقلبات أن تتحول من شكل إلى آخر فلا نستطيع ضمان بقاء المستقلب بشكله الغير سام (أي يمكن للـ nontoxic metablite أن يتحول إلى Toxic metabolite والعكس صحيح).

3 الإطار مباشرة دون أي تأثير على الجسم:

- ممكن للمادة المنحلة ألا تقوم بأي عمل، تدخل إلى الجسم ثم تطرح مباشرة من دون أن يطرأ عليها تحولات استقلابية.





ملاحظات:

هذه الآليات تحدث في العضوية من تلقاء نفسها تبعا لخواص المادة التي دخلت الجسم، ولا يمكننا التدخل لتغييرها أو إيقافها، كل ما نستطيع فعله هو التدخل لإبطاء تفاعل معين أو تسريع تفاعل معين أو تسريع الإطراح أو تخفيف التأثير (أما العمليات الأساسية التي تحصل على المادة لا نستطيع التدخل بها).

سنكمل تفاعلات الطور الأول Phase1

2. تفاعلات الأكسدة *Oxidation*

* هي التفاعلات الأكثر مصادفة في حياتنا اليومية فيما يخص المواد التي تدخل أجسامنا.

* تتم الأكسدة بإحدى الطرق التالية:

1. إضافة أوكسجين: بأشكاله المختلفة (CO-CHO-COOH-OH او مجموعة إيبوكسيد).
2. نزع هيدروجين.
3. نزع الهالوجين.
4. نزع الكترون و إرتفاع رقم الأكسدة.

* أهم الأنزيمات المسؤولة عن تفاعلات الأكسدة :

1) أنزيمات السيتوكروم cytochrome P450:

- ☒ المسؤول الأول والأخير عن تفاعلات الأكسدة التي تحدث في جسمنا عند دخول أي مادة.
- ☒ يطلق عليه **مونو أوكسيداز** (أي أنه يعطي ذرة أوكسجين واحدة للمركب المراد أكسدته).

2) الأوكسيداز:

- ☒ أهمها: بيروكسيداز، مونو أمينو أوكسيداز، الكزانتين أوكسيداز

3) دي هيدروجيناز:

- ☒ أهمها: ال ALDH وال ADH.



⁴ رج نتوسع بشرح بعض المفاهيم الأساسية ونعاود شرح التفاعلات بصفحة 16



سنشرحهم بالتفصيل:

أنزيمات الديهيدروجيناز dehydrogenase

1. ADH (Alcohol dehydrogenase): يؤكسد الأغوال إلى ألدهيدات.
 📌 ميثانول (يتأكسد) → فورم ألدهيد (ميثانال)
 📌 إيثانول (يتأكسد) → أسيت ألدهيد (الإيثانال).
2. ALDH (ألدهيد ديهيدروجيناز): يؤكسد الألدهيدات إلى حموض كربوكسيلية.
 📌 فورم ألدهيد (يتأكسد) → فورميك أسيد (حمض النمل).
 📌 أسيت ألدهيد (يتأكسد) → أسيتك أسيد (حمض الخل).

تتم هذه التفاعلات بوجود ال NADH

أنزيمات السيتوكروم أو المونوأوكسجيناز Monooxygenase enzymes

1 لماذا سميت بأنزيمات المونو أوكسجيناز؟

لأن هذه الأنزيمات تقوم بنقل ذرة أوكسجين **وحيدة إلى المركب المراد أكسده.**

مثال توضيحي:

- R-H مركب ذو سلسلة فحمية وانحلاليته معدومة في الماء.
- تطراً عليه عملية أكسدة بوجود O_2 يقوم أنزيم CYP450 بأخذ ذرة أوكسجين واحدة ويدخلها على ال R-H.
- فنحصل على ال R-OH (مركب قطبي) أما ذرة الأوكسجين الثانية تتحد مع الهيدروجين بوجود السلاسل الناقلة للإلكترونات (NADPH, NADP) لتعطي الماء.

2 في حال ذرة الأوكسجين الثانية لم تشكل جزيئة ماء، ماذا يحصل؟

سنتشكل جذور حرة في الجسم لها تأثيرات ضارة عليه.





لماذا سميت بأنزيمات CYP450 ؟

3

☀️ لوحظ أنه عند ارتباط هذه الأنزيمات مع أول أوكسيد الكربون (مجموعة CO) فإنها تصبح بشكلها المُرَجع reduced form (غير القادر على الأكسدة) وتعطي امتصاصاً أعظماً عند طول الموجة 450.

☀️ **فالحرفان CY** يرمزان لكونها أنزيمات سيتوكروم.

☀️ **والحرف P** اختصار لـ Peak بمعنى الذروة (ذروة الامتصاص).

☀️ **الرقم 450** هو طول الموجة الذي يعطي أعظم امتصاص لمحلول من أنزيمات السيتوكروم المُرَجعة.

ملاحظة:

مع تطور العلم اصبح الصيدلاني يعمل في المشافي إلى جانب الأطباء، ضمن اختصاص الصيدلة السريرية، كيف يتم ذلك؟

- ✧ بعد قيام الطبيب بتشخيص الحالة وتحديد المريض، يقوم الصيدلاني بوضع الخطة العلاجية (تحديد الدواء والجرعة وتحديد المشاركات الدوائية التي يسمح بها للمريض) وذلك بناء على المعطيات الموجودة لديه.
- ✧ وأهم المعطيات التي يحتاجها هي أنواع CYP450 الموجودة لديه في جسمه،
- ✧ حيث تم تصنيف جميع انزيمات السيتوكروم الموجودة ضمن جسم الإنسان ضمن مراجع وجداول، تحوي هذه المراجع معلومات عن الأدوية التي تثبط أو تنشط أنزيم معين، وبالتالي تفيد في التداخلات الدوائية.





أنواع الCYP450 الموجودة في الجسم والتي تهتمنا في الصيدلة السريرية

كل نوع يستقلب أدوية معينة.

صنفت أنزيمات السيتوكروم بشكل رئيسي إلى عدة عائلات Family نرسم لها بأرقام كبيرة 1,2,3,4 تلي الرمز CYP:

CYP1, CYP2, CYP3, CYP4

ثم وجد بالمتابعة بين هذه المجموعات "تحت تصنيف" آخر دعي كل منه بتحت العائلة Sub family، ورمز إليه بأحرف كبيرة A,B,C,D,E:

CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E

بعد ذلك بفترة وبعد عدة دراسات، وجدوا أن جميع الثدييات تمتلك هذه الأنواع، ولكن هناك نوع معين من الثدييات تتميز بنوع معين من الانزيمات وذلك بسبب وجود فروق جينية فأضيف إلى الاسم رقم صغير يلي تحت العائلة، لتمييزها عن الأنواع الأخرى، على الشكل التالي:

CYP2D₆

ليس من الضروري أن تحمل كل عائلة جميع أنواع تحت التصنيف:

فالإنسان يملك من العائلة الأولى Family 1 تحت العائلة "A" فقط، أي عند الإنسان يوجد 1A₁, 1A₂ ولا يوجد B ولا C ولا D ولا E.

أما من العائلة الثانية فيملك كل أنماط ال sub family: 2A, 2B, 2C, 2D, 2E وفي كل نوع يوجد أرقام صغيرة محددة لدى الإنسان.





مثال للفهم:

- نجد عند الإنسان أن عائلة C2 تمتلك عدة أنواع منها: CYP2C₄, CYP2C₅, CYP2C₇
- نلاحظ غياب الأنزيم ذو الرمز CYP2C₆ عند الإنسان.

كيف نفسر غياب هذا الأنزيم عند الإنسان؟

يغيب هذا الأنزيم عند الإنسان بسبب تواجده عند نوع آخر من الثدييات، مثلاً حيوان لديه أنزيم سيتوكروم من نمط CYP2C₆، لذلك لا أستطيع استخدام الرمز نفسه لتسمية أنزيم متواجد لدى الإنسان، وذلك للتمييز بين الأنزيمات المتواجدة لدى كل من الإنسان والحيوان.

وأيضاً يوجد نوع آخر من الأنزيمات يدعى النوع الجيني، تتواجد لدى الجنين وعندما يُولد الطفل ومع مرور الوقت يتغير نمط الأنزيم.

محرزات المجموعات الأنزيمية الهامة

هذا الجدول يتحدث عن بعض عائلات السيتوكروم عند الإنسان ومحرزاتها وركازاتها ونوع تفاعلاتها:

Table 132 Cytochrome P450 Gene Families

| Gene Symbol | Trivial Name | Inducer | Characteristic Reaction |
|-------------|--------------|----------------------------------|----------------------------------|
| CYP1A | IA | Polycyclic aromatic hydrocarbons | Benzo[a]pyrene hydroxylation |
| CYP2A | IIA | | Steroid hydroxylation |
| CYP2B | IIB | Phenobarbital | Benzphetamine demethylation |
| CYP2C | IIC | | Steroid hydroxylation |
| CYP2D | IID | | Debrisoquine hydroxylation |
| CYP2E | IIE | Ethanol | Ethanol oxidation |
| CYP3A | IIIA | Steroids and phenobarbital | Steroid hydroxylation |
| CYP4A | IVA | Hypolipidemic agents | Lauric acid hydroxylation |
| CYP4B | IVB | | |
| CYP11A | XIA | | Cholesterol side chain cleavage |
| CYP11B | XIB | | Deoxycortisol 11β-hydroxylation |
| CYP17 | XVII | | Pregnenolone 17α-hydroxylation |
| CYP19 | XIX | | Androgen conversion to estrogens |
| CYP21 | XXI | | Progesterone 21-hydroxylation |



1. المجموعة CYP1A

☆ **تُحَرِّضُ بالفحوم الهيدروجينية متعددة الحلقات PAH (poly cyclic aromatic hydrocarbon).**



مركبات ال PAH تنتج عن عمليات الاحتراق (دخان السيارات، والسجائر، احتراق النفايات) وبالتالي هي منتشرة وبكثرة في الجو المحيط بنا ودون أن نشعر بوجودها، من أهم هذه المركبات (Pyrene، Anthracene، Phenanthrene، Benzo[a]pyrene)

⚡ كيف يؤثر تحريض مركبات ال PAH لأنزيمات CYP1A على الجسم؟

◇ في حال لدينا مادة دوائية تستقلب ب CYP1A، أثناء استقلالها دخل إلى الجسم أحد مركبات ال PAH، ذلك سيؤدي إلى تحريض استقلاب المادة الدوائية، وحسب نمط الاستقلاب سيختلف تأثير تحريض الأنزيم على الجسم.

◇ يعني يمكن أن يكون الإستقلاب هو تفعيل للمادة الدوائية، وبالتالي تحريض استقلابه سيسبب زيادة التأثيرات العلاجية، و يمكن أن يكون الإستقلاب هو تعطيل للمادة الدوائية وطرحها، وبالتالي تحريض الاستقلاب سيؤدي إلى زيادة طرح الدواء وعدم الوصول إلى التركيز العلاجي للدواء.

☆ **من أهم المركبات التي تستقلب بأنزيمات CYP1A هو مركب البنزو (a) بيرين عبر تفاعل هدرَكسلة hydroxylation.**

☆ **استنتاج مهم:** مركب البنزو (a) بيرين يقوم بتحريض أنزيم CYP1A وبنفس الوقت هو من المركبات التي تستقلب بالأنزيم ذاته CYP1A.





2. الأنزيمات CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D:

جميعها تُحرّض بالفينوباربيتال (phenobarbital) لذلك يجب الحذر عند إعطاء الفينوباربيتال لأنه يتداخل مع جميع الأدوية التي تُستقلب بهذه الأنزيمات. أمثلة:

الأنزيمان CYP2A, CYP2C

يقومان باستقلاب الستيروئيدات عبر تفاعلات هدر كسلة.

لذلك نحذر المرضى الذين يتناولون الستيروئيدات من مشاركتها مع الفينوباربيتال بسبب تحفيز المجموعة الأنزيمية وزيادة الاستقلاب ونقصان التركيز و عدم وصوله للتركيز العلاجي، وذلك ينطبق أيضاً على مانعات الحمل باعتبارها من الستيروئيدات (إستروجين) التي إذا أخذت مع الفينوباربيتال تفقد أيضاً فعاليتها ويحدث حمل. كذلك لدينا مضادات الالتهاب الستيروئيدية، حيث يزداد استقلابها عند مشاركتها مع الفينوباربيتال و تُطرح دون الحصول على التأثير العلاجي، ولكن هذه الحالة تعد أقل سوءاً من حالة مشاركة الفينوباربيتال مع مانعات الحمل وحدوث حمل.

أنزيم CYP2D

تظهر الفروق الجينية بين البشر بشكل واضح في الأنزيم CYP2D، حيث قُسم سكان العالم في بداية اكتشاف هذه المعلومات إلى قسمين:

PM: Poor metabolizers

يكون الاستقلاب لديهم منخفضاً بسبب غياب أو قلة التعبير الجيني عن هذا الأنزيم، وهذا يؤدي إلى تراكم الدواء داخل الجسم والتسبب بسمية.

EM: Extensive metabolizers

يكون الاستقلاب لديهم أقرب إلى الطبيعي فلا يوجد مشكلة في هذا النوع.

♡ وحالياً مع تطور العلوم تم تطوير وزيادة التصنيفات (مثل: استقلاب متوسط، متوسط أعلى، متوسط أدنى).

♡ ومن أهم هذه التصنيفات:

✍ [\(Ultra Rapid metabolizers\) URM](#) : يكون هناك فرط استقلاب بسبب زيادة التعبير عن الأنزيم.

ملاحظة:

في هذه التصنيفات لا تختلف سرعة الإستقلاب أو كميته فقط، بل تختلف حتى بطرق الإستقلاب (مثلاً قد يكون الأنزيم CYP2D6 يعطل مادة دوائية عند أشخاص ضمن تصنيف ال PM، ولكن يفعل نفس المادة لكن عند أشخاص ضمن تصنيف آخر). سندرس ذلك لاحقاً

أمثلة:

- ◆ يعد دواء الديبروزكين Deprisoquin (دواء خافض للضغط) أحد ركازات أنزيم CYP2D6
- ↳ فإذا تناوله مريض (PM) سيتراكم الدواء في جسمه وتظهر زيادة في التأثيرات الخافضة للضغط (انخفاض ضغط مستمر) قد تصل للسمية.
- ↳ أما في حال أخذه شخص من نمط EM أو استقلابه طبيعي لا تحدث لديه أي مشكلة.
- ◆ الأشخاص ضعيفو الاستقلاب الذين يقومون باستعمال الدخان "النيجيري" لا يعانون من مشكلة، أما الأشخاص الذين يعانون من فرط استقلاب فهم عرضة للإصابة بالسرطان والسبب أن [المستقلب الناتج يكون هو المسرطن](#) وليس المركب الأصل.
- ◆ بدراسات متطورة أصبح بالإمكان تحويل نمط استقلاب الشخص من نمط لآخر وذلك إن وجدت حاجة ملحة لاستعمال الدواء عند شخص من نمط PM فيتم تحويله إلى النمط الطبيعي EM بآليات معينة.





أنزيم CYP2E:

يُحَرِّضُ بالإيتانول وهذا التحريض هو المسؤول عن السمية الكبدية، وبنفس الوقت هذا الأنزيم يَسْتَقْلِبُ الإيتانول ليعطي الأسيت ألدهيد.

توضيح:

نعلم أن الإيتانول يسبب سمية، أحد طرق سميته هي تحريضه لأنزيم CYP2E₁ حيث يؤدي ذلك إلى تنشيط تفاعلات تولد في الجسم جذور حرة أو مواد مؤكسدة ROS، وهذه هي بداية الطريق السمي للإيتانول (السمية الكبدية بشكل خاص)، وعلى الرغم من ذلك فإن الإيتانول يستقلب بنفس الأنزيم CYP2E₁

ملاحظة: أول طريق استقلاب للإيتانول يكون عن طريق أنزيم ال ADH الذي يؤكسده إلى الأسيت ألدهيد، ولكن في حال كانت كمية الإيتانول الداخلة إلى الجسم كبيرة فإن أنزيم ADH يُشَبَّع، ويدخل الإيتانول في طريق ال CYP2E₁ الذي يستقلبه إلى الأسيت ألدهيد.

تفاعلات الأكسدة

طالما لدينا مادة مؤكسدة أو مادة نشيطة في الجسم فهي لا تستطيع أن تبقى لوحدها، يجب أن تقوم بتفاعل ما، فتقوم بما يسمى peroxidation (فوق أكسدة وتخریب للمادة الدسمة في الجسم).

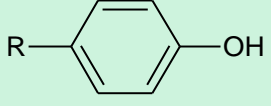
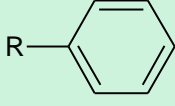
مثلاً: تخرب الغشاء الخلوي أينما وجد، وبالتالي يؤدي إلى خلل في عمل الخلية ولا يرى بالعين المجردة وينعكس بأمراض علينا.

الأكسدة: هي فقدان إلكترونات غالباً بإضافة ذرة أوكسجين لتستبدل ذرة هيدروجين، تشمل عدة أنواع، أهم التفاعلات منها:





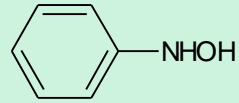
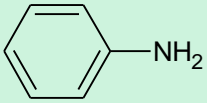
A. إدخال وظيفة هيدروكسيلية على حلقة عطرية: وأبسط مثال البنزن الذي يتحوّل إلى فينول، البنزن مركب غير منحل عند أكسدته يتحول إلى فينول منحل **لكنه سام** لذلك يعتبر هذا التفاعل جيد من ناحية تحسين الإنحلالية، لكنه غير آمن بسبب سمية الفينول.

| المستقلب | الركازة | اسم التفاعل |
|---|---|------------------------|
|  |  | Aromatic hydroxylation |

B. أو إدخال وظيفة هيدروكسيلية على سلسلة أليفاتية⁵:

| المستقلب | الركازة | اسم التفاعل |
|------------|----------|-------------------------|
| $R-CH_2OH$ | $R-CH_3$ | Aliphatic hydroxylation |

C. إدخال وظيفة هيدروكسيلية على مجموعة أمينية موجودة على حلقة عطرية أو على سلسلة أليفاتية: مثل تحول الأنيلين إلى فينيل هيدروكسيل أمين.

| المستقلب | الركازة | اسم التفاعل |
|---|---|-----------------|
|  |  | N-hydroxylation |



⁵ جميع تفاعلات الأكسدة قد تتم على حلقة عطرية أو سلسلة أليفاتية





D. نزع الألكيل ويكون بالغالب كعملية نزع ميثيل:

أثناء نزع الألكيل فإننا نخفض من حب المركب للدسم ونزيد من انحلاليتته وبالتالي نساعد على إطراره.

⚡ من ذرة أكسجين:

| المستقلب | الركازة | اسم التفاعل |
|---------------|------------|----------------|
| $ROH + CH_2O$ | $R-O-CH_3$ | O-dealkylation |

⚡ أو من ذرة آزوت:

| المستقلب | الركازة | اسم التفاعل |
|------------------|------------|----------------|
| $R-NH_2 + CH_2O$ | $R-NHCH_3$ | N-dealkylation |

⚡ أو من ذرة كبريت:

| المستقلب | الركازة | اسم التفاعل |
|----------------|------------|----------------|
| $R-SH + CH_2O$ | $R-S-CH_3$ | S-dealkylation |

E. نزع الهالوجين:

⚡ مثل نزع الكلور (الهالوجين) من رابع كلور الكربون بحيث يتحول إلى $[CCl_3^*]$ أي يحتوي جذراً حرّاً ومنه فالعملية الحاصلة هنا عملية تفعيل Activation أي زيادة سميّة.

⚡ وبعدها إما أن تتحد مع مركب ما في الجسم ويخلصها من سميّتها أو تؤثر الجذور الحرة على الجسم مسببة السرطانات.

| المستقلب | الركازة | اسم التفاعل |
|--------------------------------|---------|----------------|
| $[CCl_3^*] \rightarrow CHCl_3$ | CCL_4 | dechlorination |





F. نزع الهيدروجين، على الكلوروفورم يتحول من CHCl_3 إلى $[\text{CCl}_3^*]$ جذر حر.

G. نزع الكبريت التأكسدي: نزع الكبريت وإضافة الأوكسجين مكانه، وغالباً ما نرى هذه التفاعلات في مركبات الفوسفور العضوي (مشتقات حمض الفوسفور مثل المبيدات).

٧ مثل: مركبات التيوفوسفيت

✿ حمض الفوسفور H_2PO_4 يحتوي على أربع ذرات أوكسجين، من أهم مشتقاته "مركبات التيوفوسفيت" التي تحمل ذرة كبريت بدل واحدة من ذرات الأوكسجين الأربعة الموجودة في حمض الفوسفور.

✿ كمركب الباراثيون Parathion والماراثيون⁶، عندما تدخل هذه المركبات الجسم يحصل عليها نزع كبريت تأكسدي فتفقد الكبريت ويحل محله الأوكسجين.

✿ فيتحول مركب الباراثيون إلى باراكسون paraoxon ومركب الماراثيون إلى مارا أوكسون maraoxon وهذان المركبان الجديان أكثر فعالية وأكثر سمية من المركبين السابقين (فالتفاعل إذاً تفاعل تفعيل Activation).

| المستقلب | الركازة | اسم التفاعل |
|----------|---------|-------------------------|
| | | Oxidative desulfuration |

H. إدخال وظيفة الإيبوكسيد: إدخال وظيفة إيبوكسيد (حلقة ثلاثية تحوي أوكسجين) على الحلقة العطرية أو السلسلة الأليفاتية.

٧ تنبيه: كل تفاعل epoxidation هو activation لأنه يعطي مادة مؤكسدة، وقدرتها على الأكسدة عالية جداً.

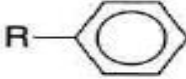

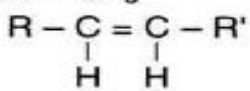
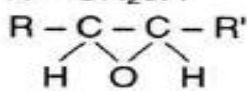
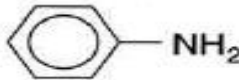
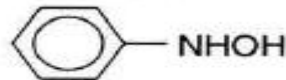
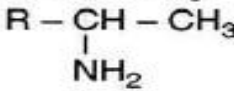
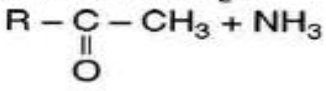
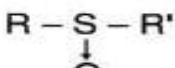
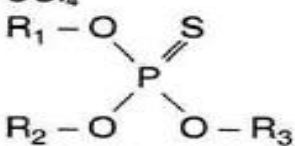
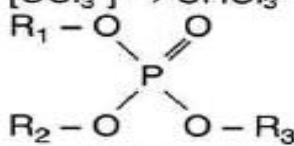
| المستقلب | الركازة | اسم التفاعل |
|----------|---------|-------------|
| | | epoxidation |

⁶ هذه المركبات هي مبيدات فوسفورية





والجدول التالي يلخص التفاعلات جميعها:

| Type of reaction | Substrate | Metabolite(s) |
|---|---|---|
| A. oxidations | | |
| <i>I mixed-function oxidase-dependent reactions</i> | | |
| aromatic hydroxylation |  |  |
| aliphatic hydroxylation | $R - CH_3$ | $R - CH_2OH$ |
| epoxidation |  |  |
| N-hydroxylation |  |  |
| O-dealkylation | $R - O - CH_3$ | $ROH + CH_2O$ |
| N-dealkylation | $R - NHCH_3$ | $R - NH_2 + CH_2O$ |
| S-dealkylation | $R - S - CH_3$ | $R - SH + CH_2O$ |
| deamination |  |  |
| S-oxidation | $R - S - R'$ |  |
| dechlorination | CCl_4 | $[CCl_3\bullet] \rightarrow CHCl_3$ |
| oxidative desulfuration |  |  |
| II amine oxidation | $R - CH_2 - NH_2$ | $R - CHO + NH_3$ |
| III dehydrogenation | $CH_3 - CH_2 - OH$ | $CH_3CHO \quad CH_3COOH$ |

تفاعلات التفعيل الحيوي Bioactivation التي تحدث في الطور الأول Phase 1



- أغلب تفاعلات الهيدروكسلة تكون تفاعلات تعطيل.
- إضافة الإيبوكسيد دائماً يفعل المركب.
- تفاعلات إزالة الميثيل تكون تفاعلات تعطيل.
- تفاعلات نزع الكبريت التأكسدي تكون تفاعلات تفعيل.
- تفاعلات نزع الهالوجين/الهيدروجين بأغلبها تفاعلات تفعيل.



جدول يلخص تفاعلات Bio activation التي تحدث في ال Phase1

- التفاعل الرابع لم تطالبا فيه الدكتور -

| Compound | Formula | Proposed RI | Type of toxicity |
|----------------------|---------|---------------|-------------------|
| bromobenzene | | | liver necrosis |
| vinyl chloride | | | liver cancer |
| aniline | | | methemoglobinemia |
| dimethylnitrosamine | | H_3C^+ | carcinogenesis |
| carbon tetrachloride | | $\cdot CCl_3$ | liver necrosis |
| chloroform | | | renal necrosis |

نعطي أمثلة على تفاعلات التفعيل Bio Activation استنادا إلى الجدول السابق

نزع
هيدروجين
للكلوروفورمنزع هالوجين
لكربون
تيتراكلورايدالبنزو ألفا
بيرينالأفلاتوك
سينهدر كسلة
الأنيلينإدخال
إبوكسيد
على
الفينيل
كلورايدإدخال
إبوكسيد
على بروم
البنزن

✓ أدخلنا على بروم البنزن إيبوكسيد بعملية (epoxidation) والمركب الناتج مستقلب فعال يؤدي إلى تتخر كبد liver necrosis.

✓ أدخلنا على الفينيل كلورايد إيبوكسيد بعملية (epoxidation) والمستقلب الفعال يسبب سرطان كبد liver cancer.





معلومات عن الفينيل كلورايد:

🎵 يرمز للفينيل كلورايد بالرمز VC وهو مادة أولية⁷ monomer يُحضر منها البلاستيك، وذلك بعد تحويله إلى متماثر (بوليمير) بعملية بلمرة ويسمى البوليمير الناتج (PVC) poly vinyl chloride وهو أساس جميع المواد البلاستيكية التي نستخدمها.

🎵 ال PVC بشكله البوليميري لا يشكل خطورة عند استخدامه في الأدوات البلاستيكية، لكن الخطورة تكمن عند حرقه للتخلص منه، حيث يظهر الإيبوكسد المسؤول عن السرطانات الكبدية وبشكل خاص سرطان الأنجيو ساركوما (سرطان الأنسجة الرخوة والعظام).

🎵 ليس فقط حرق ال poly vinyl chloride يسبب سرطانات، أيضا التعامل مع البلاستيك أثناء تصنيعه خطير وأدى إلى إصابة قائمة من الناس بالسرطان.

سؤال

كيف عُرف التأثير المسرطن لل PVC؟

- 🕒 للأسف حدث ذلك بسبب حصول جائحة، فالعمال الذين عملوا في تحضير هذا البوليمير ظهر لديهم نوع مميز من سرطان الكبد، وبمتابعة هؤلاء الأشخاص والعودة إلى تاريخهم وجد أنهم عملوا في فترة ما من حياتهم بتصنيع البلاستيك.
- 🕒 نلاحظ أنه من الصعب إثبات كون مادة ما مسرطنة وغالباً ماكتشف ذلك من خلال علم الجوائح⁸ epidemiology.
- 🕒 أما غير ذلك فإذا شككنا أن مادة ما قد تكون مسرطنة فيجب علينا أن نثبت تأثيراتها على 3 أنواع مختلفة من حيوانات التجربة وغير ذلك من الدراسات على الأجنة والخلايا، فإذا سببت المادة السرطان ل 3 انواع من حيوانات التجربة فهي مسرطنة للإنسان أيضاً⁹.
- 🕒 تصنف المواد المسرطنة إلى مجموعات: المجموعة 1، المجموعة 2A، المجموعة 2B، المجموعة 3، المجموعة 4.

⁷ عالية السمية

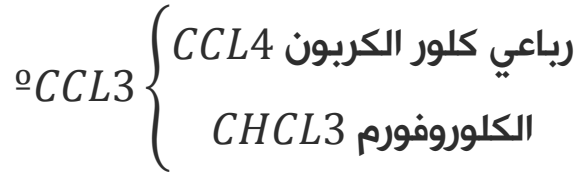
⁸ الجائحة تعني إصابة عدد كبير من الناس في منطقة معينة بحالة مرضية معينة (سرطان مثلاً) وبالمتابعة اكتشفوا أن هذه الحالة المرضية (السرطان) تابعة لمركب معين يتعامل معه جميع الناس في المنطقة وبالتالي يتم إطلاق صفة معينة على هذه المادة (إذا كانت جائحة سرطان مثلاً، نقول مادة مسرطنة

⁹ طبعا لا نستطيع إجراء تجارب المواد المسرطنة على البشر خوفاً على حياتهم

✓ **هدركسلة الأنيلين aniline:** ويعد هذا التفاعل تفاعل هدرکسلة خاص¹⁰

لـ حيث يتحول الأنيلين إلى فينيل هيدروكسيل أمين الذي يعد أعلى سمية من الأنيلين.
لـ وهذا المستقلب يحول الهيموغلوبين ← ميت هيموغلوبين (الشكل المؤكسد للهيموغلوبين حيث يتأكسد الحديد الثنائي إلى ثلاثي) وهو الشكل الغير فعال والغير قادر على نقل الأوكسجين¹¹.

✓ **الكربون تيتراكلورايد والكلوروفورم** يخضعان لنزع هالوجين ونزع هيدروجين (على الترتيب) ويعطيان مركباً يعد من الجذور الحرة، تسبب تنخراً كبدياً وتنخراً كلوياً.



✓ **الأفلاتوكسين Aflatoxin B₁**

♣ هو أحد مركبات طبقة العفن (ذيفانات فطرية) تظهر على المكسرات الزيتية (فستق، جوز، لوز...) بسبب سوء التخزين، كما في المكدوس إذا لم يكن محمي بشكل جيد بالزيت.
♣ الأفلاتوكسين مركب **محب للدسم lipophilic**:

لـ عندما يدخل الجسم يقوم أنزيم السيتوكروم بإضافة مجموعة إيبوكسيد له (epoxidation).

لـ هذا الإيبوكسيد الناتج يمكن أن يحصل عليه inactivation بالاقتران مع الغلوتاتيون الموجود في الجسم بشكل طبيعي.

لـ أي أنه دخل إلى **phase 2** ويُطرح خارج الجسم، لكن **يُطرح عن طريق الصفراء لأنه غير منحل (محب للدسم)**، في هذا الحالة لا يعتبر الإيبوكسيد خطيراً.

لـ بل تكمن الخطورة في حال لم يجد الغلوتاتيون الطبيعي في الجسم سيهاجم عندها الـ **DNA** ويسبب أورام كبدية وإصابات كلوية.

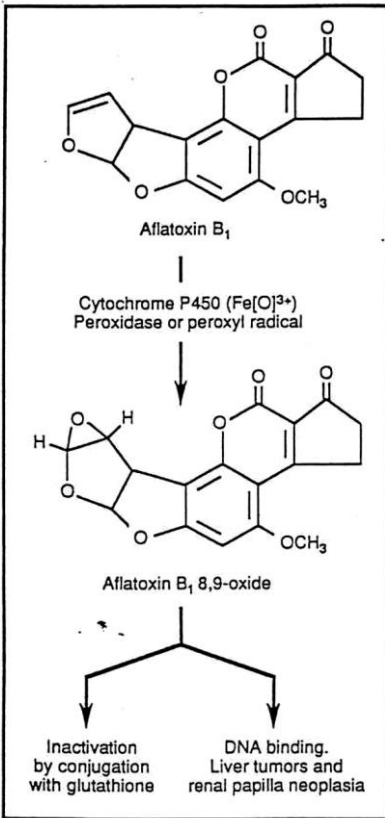


Figure 6-23. Activation of aflatoxin B₁ by cytochrome P450, leading to liver tumor formation, and peroxidases, leading to renal papilla neoplasia.

¹⁰ لأنه تفاعل تفعيل على العكس من أغلب تفاعلات الهدركسلة التي تكون تفاعلات تعطيل

¹¹ كل مركب يحمل مجموعة نترت أو أمين يحمل مجموعة هيدروكسيل يحول الهيموغلوبين إلى الميت هيموغلوبين



♣ الأمر الحاسم في ارتباطه أو عدمه مع الغلوتاتيون الطبيعي هو **كمية الغلوتاتيون الطبيعي في الجسم**.

♣ حيث يملك الجسم كمية محددة من الغلوتاتيون، ففي حال كانت كمية الإيبوكسيد كبيرة واستهلكت كل كمية الغلوتاتيون المحددة ستحدث لدينا السمية¹².

♣ **أو** في حال دخل مع مركب آخر يقوم أيضاً باستهلاك الغلوتاتيون ليطرح (كالباراسيتامول)، فإن المركب الأنشط والأكثر فعالية من هذين المركبين سيرتبط مع الغلوتاتيون وينطرح والآخر سيسبب سمية بالتأكيد.

♣ الإيبوكسيدات وال ROS أمثلة على المركبات التي تتنافس مع الأفلاتوكسين على الارتباط بالغلوتاتيون.

معلومة:

✧ جميع الايبوكسيدات وال ROS (reactive oxygen Species) عند دخولها الجسم:

👉 إما ترتبط بمركب في الجسم ليحد من نشاطها لأنها مركبات عالية النشاط والفعالية.

👉 أو في حال لم تجد مركب ترتبط به ستقوم بمهاجمة macro molecules وال DNA وهنا

تحدث طفرات لأنها تنشط عمليات الأكسدة والتخريب، وتنشط بشكل خاص عملية تسمى

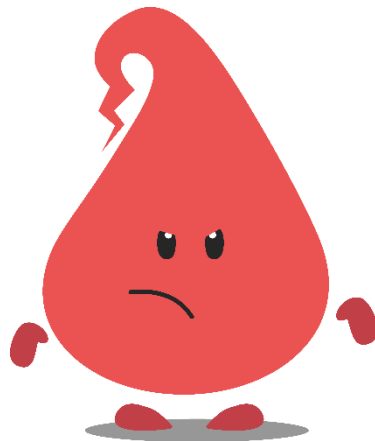
lipid pyro oxidation فوق أكسدة ل الليبيدات (أي تخريب الليبيدات وإعطاء مواد قدرتها

المؤكسدة عالية جد)

👉 هذه العملية تخرب الليبيدات أينما وجدت حتى الليبيدات المتواجدة في الأغشية الخلوية

للخلايا، هذا يؤدي لتخرب الأغشية الخلوية وبالتالي تتخرب الخلايا ومن هنا تبدأ

السمية).

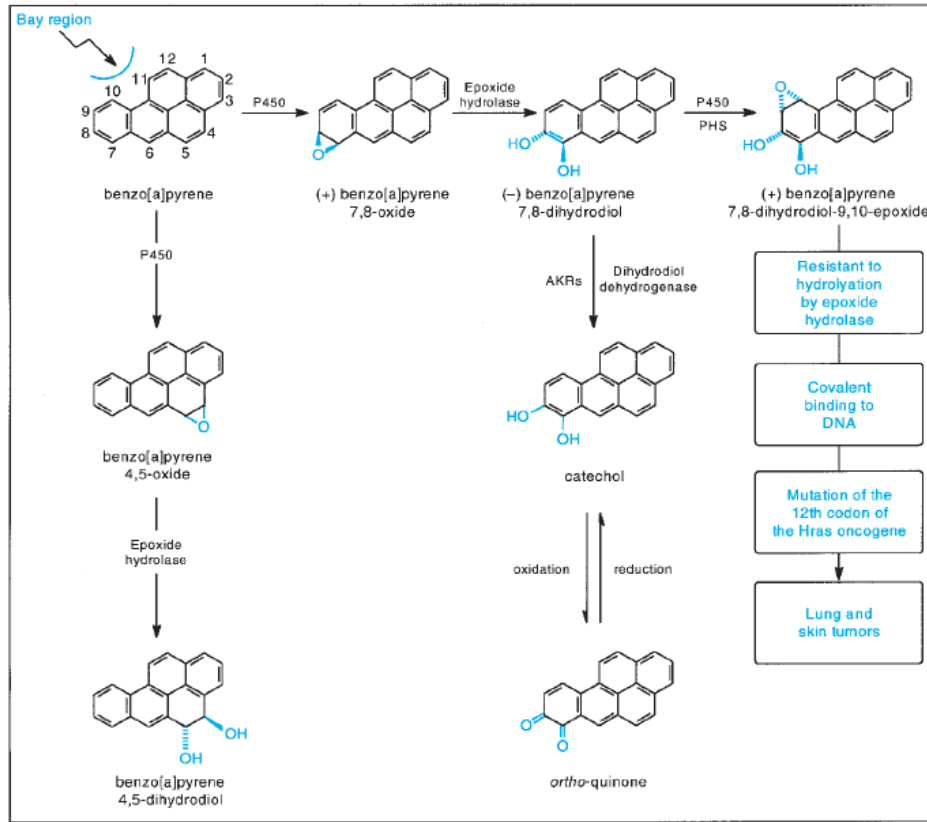


¹² هذا ما يفسر حدوث تسمم عند أشخاص وعدم حدوث سمية عند أشخاص آخرين، حيث تختلف كمية الغلوتاتيون من شخص لآخر حسب طبيعة الجسم.



✓ مركب البنزو (a) بيرين

- ♣ من الفحوم الهيدروجينية العطرية متعددة الحلقات ، (عبارة عن 5 حلقات عطرية).
- ♣ لا يحوي أي وظيفة قطبية وبالتالي انحلايته معدومة (يعتبر مركب محب للدسم lipophilic ويميل للتراكم في الجسم).
- ♣ ويوجد في دخان التبغ ونواتج الإحتراق غير الكامل.
- ♣ يتم استقلابه بطريقتين:



7. الطريق الأول:

- أول تفاعل يحدث هو ال epoxidation، حيث يستقلب المركب عبر أنزيم السيتوكروم CYP1A فتضاف إلى الموقع 4,5 مجموعة إيبوكسيد.
- هذا المستقلب الحاوي على epoxide يحصل عليه تفاعل حلمهة على وظيفة ال epoxide بواسطة epoxide hydrolase فيعطي بنزوبيرين ديهيدروديول-4,5 Benzo[a]pyrene dihydrodiol، أي أن مجموعة الإيبوكسيد قد تحولت إلى مجموعتي هيدروكسيل أقل سمية وأسهل على الجسم للتخلص.





2. الطريق الثاني:

أيضاً يقوم السيتوكروم باستقلابه وإضافة الإيبوكسيد ولكن يتم ذلك على الموقع 8,7 ويستقلب الناتج بالإيبوكسيد هيدرولاز لتعطي مركب Benzo[a]pyrene 7,8-dihydrodiol وهنا يظهر طريقان:

↪ الأول:

- ↪ يخضع المركب الناتج عن عملية الحلمهة إلى أكسدة مرة أخرى بأنزيم السيتوكروم
- ↪ ويتم إضافة مجموعة إيبوكسيد جديدة على الموقع 9,10 وتكون هذه المجموعة **مقاومة** لعملية الحلمهة بأنزيم الإيبوكسيد هيدرولاز بخلاف الطرق السابقة.
- ↪ وبالتالي فالمركب الناتج يبقى كما هو كإيبوكسيد في الجسم ويهاجم الدنا ويحدث طفرات تؤدي إلى أورام سرطانية رئوية وجلدية.

↪ الثاني:

- ↪ في حال لم يخضع المركب الناتج عن عملية الحلمهة إلى أكسدة ثانية.
- ↪ عندها سيسير في الطريق الثاني الذي يتضمن تشكيل كاتيكولات بواسطة أنزيم Dihydrodiol dehydrogenase، ثم تتحول هذه الكاتيكولات إلى أورتو-كينونات (كيتونات).
- ↪ هذه المستقلبات ليست آمنة بالمطلق ولكنها أقل خطورة من الإيبوكسيدات التي تسبب سرطانات.





س₁: جميعنا نتعرض بشكل يومي لمركب البنزو (a) بيرين فما الذي يحمينا من آثار التفاعلات السابقة

س₂: وما الذي يفسر وجود طريقين للإستقلابه بدلاً من الإقتصار على طريق واحد آمن (الطريق الأول يعتبر آمناً نوعاً ما) وما الذي يوجهه للإستقلاب بالطريق الثاني (غير الآمن)؟

✱ للأسف لا يوجد تفسير في الوقت الحالي لذلك ☹️

✱ والتوجه العام إلى أن النظام الغذائي الذي نتبعه يجعل التفاعلات تميل إلى سلوك الطرق التي تنتج مركبات أكثر أماناً ومازال الموضوع قيد البحث.

✱ كما ينصح أطباء الأغذية بتناول مضادات الأكسدة، كي يرتبط معها الإبيوكسد ويؤكسدها بدلاً من أكسدة خلايا الجسم، بالتالي فإن مضادات الأكسدة تحد من التأثيرات الضارة للإبيوكسيدات.

↩ **خلاصة:** يعد البنزو بيرين من أهم ملوثات الجو المحيط بنا، والطريق الآمن لاستقلاب البنزوبيرين هو أن تحدث عليه أكسدة بوساطة CYP1A في الموقع 4-5

وهكذا نكون قد أنهينا كل ما يخص تفاعلات الطور الأول الآن ننتقل إلى للحديث عن تفاعلات الطور الثاني.

تفاعلات الطور الثاني ال phase 2

بشكل عام هي تفاعلات ارتباط مركب موجود في الجسم مع الركازة (المادة الدوائية أو السامة) وبوجود مجموعة أنزيمية تسهل عملية نقل الوظيفة من المركب إلى الركازة وفي نهاية التفاعل ينتج مركب منحل يطرح خارج الجسم.

✱ المواد القطبية هي التي تدخل إلى ال phase 2، ولها عدة أنواع:



✎ إما مواد قطبية تنتج في الجسم بحد ذاتها (مركبات داخلية المنشأ).

✎ أو مواد بالأساس قطبية (خارجية المنشأ).

✎ أو المواد القطبية الناتجة عن ال phase 1.





في حال كانت قطبية المواد الناتجة عن الطور 1 منخفضة ولا تكفي لطرحها خارج الجسم، عندها تدخل طوراً ثانياً من التحول الحيوي يجعلها ذات قطبية شديدة عبر الاقتران بالكربوهيدرات أو الحموض الأمينية أو الببتيدات الصغيرة.

📌 نواتج تفاعلات الاقتران هذه تُطرح خارج الجسم بسهولة أكبر من المركبات الأصل أو الخارجة من الطور الأول.

📌 تحدث تفاعلات الطور الثاني بشكل عام في السيتوزول والشبكة الإندوبلازمية Endoplasmic reticulum وأغلبها في الكبد.

📌 كما قلنا يخضع نوعان من المركبات لهذه التفاعلات:

👉 المركبات داخلية المنشأ.

👉 والمركبات الخارجة من الطور الأول، سنتحدث عن كل واحدة على حدى.

المركبات داخلية المنشأ

☀️ هي مركبات ينتجها الجسم ليستخدمها مع مرور الوقت يحتاج إلى التخلص منها ليقوم بتصنيع مواد جديدة.

مضمون السلايد هام للحفظ

Some important phase II reactions, with their intracellular location and endogenous substrates

| Phase II reaction | Location | Endogenous substrate |
|-------------------------|-----------------------------------|--|
| glucuronidation | endoplasmic reticulum | steroids thyroxine catecholamines bilirubin |
| sulfation | cytosol | steroids carbohydrates |
| acetylation | cytosol | serotonin |
| methylation | cytosol and endoplasmic reticulum | biogenic amines |
| glutathione conjugation | cytosol and endoplasmic reticulum | metabolites of arachidonic acid |





☀️ المركبات التي يحصل عليها اقتران غلوكوروني: الستيروئيدات والكاتيكولامينات والتيروكسين والبيلوروبين ويتم ذلك في الشبكة الإندوبلازمية.

نؤكد على مركب البيلوروبين: ففي حال لم يحصل عليه اقتران سيتراكم في الجسم ويؤدي إلى يرقان.

☀️ المركبات التي يحصل عليها سلفنة: الستيروئيدات والكربوهيدرات ويتم ذلك في السيتوزول.
☀️ المركبات التي يحصل عليها إمتال: الأمينات البيوجينية ويتم ذلك في السيتوزول والشبكة الإندوبلازمية.

سؤال يطرح نفسه فيما يخص ال Methylation، كنا قد تحدثنا في الطور 1 عن تفاعل نزع الميتيل Demethylation وقلنا أنه يزيد الانحلالية ، كيف نقول الآن أن المتيلة (إضافة ميتيل) تزيد الانحلالية ؟



هذا الأمر مخالف لمعلوماتنا من حيث المبدأ، وذلك يحدث في حالات خاصة فقط ← حيث أننا نحصل على مركبات بصفات معينة خاصة، ويوجد مواد لا تستطيع التخلص منها إلا بتفاعل متيلة مثل الزنرخ.

☀️ المركبات التي يحصل عليها أستلة: السيرتونين ويتم ذلك في السيتوزول.
☀️ المركبات التي يحصل عليها اقتران غلوتاتيوني: مستقلبات حمض الأراشيدونيك (الإبيوكسيدات، ميتابولايين...) ويتم ذلك في السيتوزول والشبكة الإندوبلازمية داخل الغشاء.





المركبات الخارجة من الطور الأول

☺ تكون هذه المواد قطبية.

☺ والذي يحدد نوع التفاعل الذي سيتم عليها في الطور الثاني هو نوع الوظائف الكيميائية التي تحملها:

- ❧ فالمركبات التي تحمل وظائف هيدروكسيلية أو أمينية أو كربوكسيلية أو مجموعة سلفهيدريل و جذر أمين ثانوي أو جذر ألكيل تخضع للاقتتران بحمض الغلوكورنيك.
- ❧ أما المركبات العطرية التي تحمل وظيفة هيدروكسيلية أو أمينية والأغوال فتخضع للسلفنة.
- ❧ والإيبوكسيدات تخضع اقتران غلوتاتيوني.

☺ **معلومة مهمة:**

❧ الإيبوكسيدات لا يمكن التخلص منها إلا بتفاعلها مع الغلوتاتيون glutathione conjugation، وهنا تكمن خطورة الإيبوكسيدات.

- ❧ ففي حال تواجد مركبين من الإيبوكسيدات في نفس الوقت، أحدهما سيرتبط مع الغلوتاتيون والآخر سيسبب سمية بسبب بقاءه بشكل إيبوكسيد غير مرتبط بالغلوتاتيون.
- ❧ ولحل هذه المشكلة نقوم بإعطاء أدوية تعزز من بقاء الغلوتاتيون في الجسم وتزيد من تركيبه.

شروط حدوث تفاعلات الإقتتران في الطور الثاني

حتى يتم تفاعل الإقتتران يجب أن تتوفر ثلاثة أركان:

1. أولها هو وجود مركب آخر يحمل الوظيفة التي نريد نقلها للمركب المستقلب.
 - ☞ مثلاً الوظيفة الغليكورونية نأخذها من الحمض الغليكوروني
 - ☞ **أمثلة** (حمض الكبريت، الغليسين، الغلوتاتيون، حمض الخل)
 - ☞ يشترط في هذا المركب أن يكون مركب **منشط**
2. الركن الثاني هو وجود مجموعة أنزيمية تنقل هذه الوظيفة (مجموعة ترانسفيراز) نسميها باسم الوظيفة المراد نقلها: أستيل ترانسفيراز، ميتيل ترانسفيراز.
3. الركن الأخير وهو الركازة أو المركب الذي نقوم بنقل الوظيفة إليه (المستقلب) وهي تكون إما مادة قطبية داخلية أو خارجية المنشأ أو إحدى نواتج ال phase 1



حتى يتمكن الحمض من إعطاء الوظيفة التي يحملها يجب أن يكون بشكله المنشط (Activated) ¹³ أي يحمل طاقة وهذه الطاقة يستمدّها من الـ ATP وذلك من خلال ارتباطه بالفوسفور، بعد تنشيطه يصبح اسمه co-factor وإن لم يتواجد بشكله المنشط فلا يتم التفاعل.

فتصبح الأركان الثلاثة: ركازة، مجموعة أنزيمية، co-factor

مثال: إذا كان المركب حمض غلوكوروني سينقل مجموعة الغلوكورين.

☒ بعملية سلفنة تنقل ← سلفات.

☒ بعملية ميثلة تنقل ← ميثيل.



A. إقتران الغلوكورونيد Glucuronide conjugation

التفاعل:

Glucuronidation

الحمض:

الحمض الغلوكوروني glucuronic acid.

الـ CO-factor:

الحمض الغلوكوروني المنشط UDP-GA

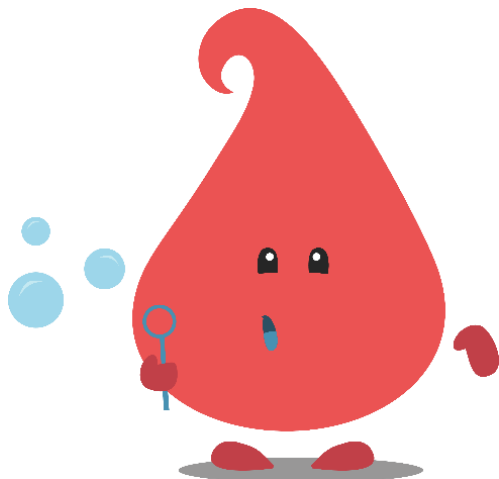
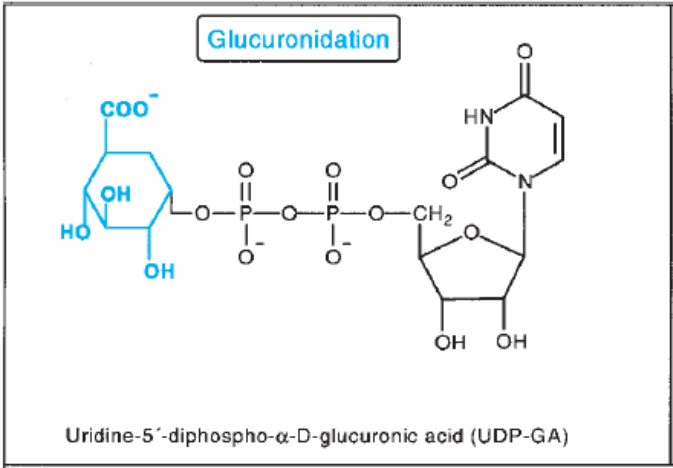
UDP-GA اختصاراً لـ (uridine diphosphate-glucuronic acid).

المجموعة الأنزيمية:

لا ممكن أن تكون مُنشطة أو غير مُنشطة:

لا المجموعة المنشطة UDP-GT* اختصاراً لـ

(uridine diphosphate glucuronosyl transferases)

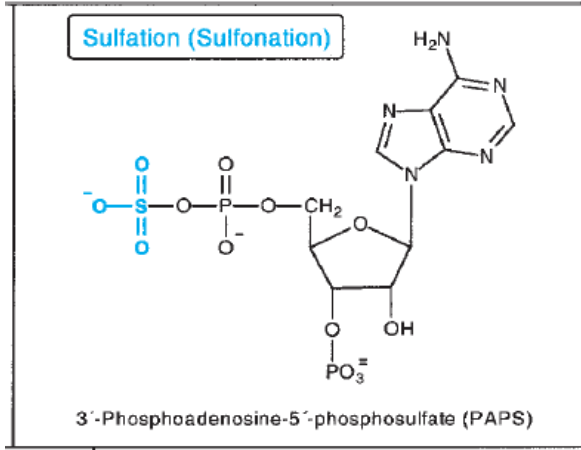


¹³ التنشيط في الجسم يعني أخذ طاقة، يعني أخذ ATP (أخذ فوسفور)





B. اقتران الكبريت *sulfate conjugation*: (الصيغة غير هامة)



التفاعل:

sulfation ↙

الحمض:

↙ حمض الكبريت sulfuric acid

ال co-factors:

↙ PAPS: اختصاراً ل (3'-phosphoadenosine - 5'-phosphosulfate)

المجموعة الأنزيمية:

↙ سلفوترانسفيراز أو الخميرة الناقلة للكبريت *sulfotransferases*.

كيف نحصل على الشكل المنشط من حمض الكبريت؟

يتم ذلك على مرحلتين:

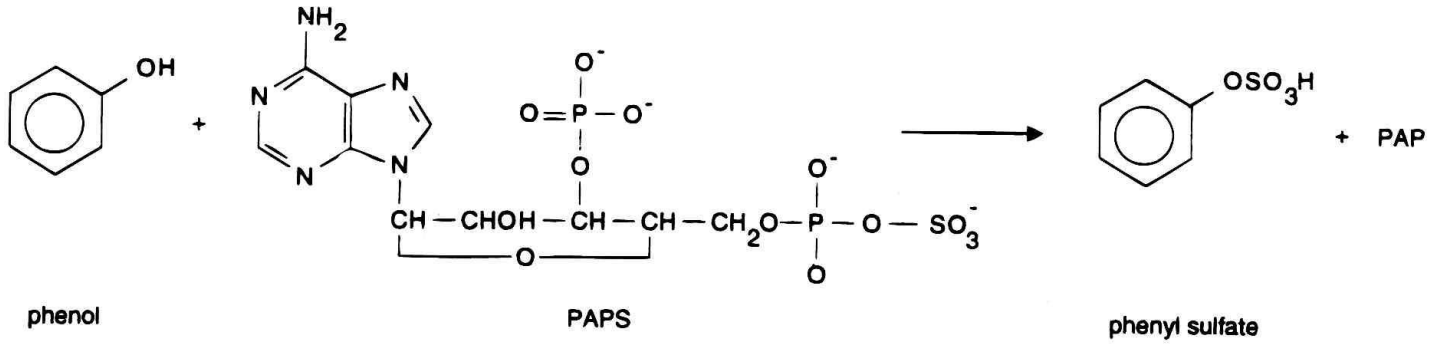
👉 المرحلة الأولى: تفاعل شاردة الكبريتات مع الـ ATP لتعطي APS Adenosine phosphor sulfate وفق التفاعل التالي:



👉 المرحلة الثانية: تفاعل الـ APS مع الـ ATP لنحصل على مركب APSP وفق التفاعل التالي:



مثال: الفينول



تفاعل الاقتران الذي ممكن أن يطرأ على الفينول هو السلفنة.

بتفاعله مع PAPS (حمض الكبريت المنشط وبوجود سلفوترانسفيراز) نلاحظ أن الفينول

تحول إلى فينيل سلفات، واكتسب وظيفة السلفات فقط من PAPS.

لكن هذا التفاعل لا يحدث إلا إذا كان حمض الكبريت منشط والذي تحول في نهاية التفاعل إلى PAP، ثم يعود المركب PAP ليتحول إلى PAPS في الجسم مرة أخرى.

C. الأستلة Acetylation:

التفاعل:

Acetylation ↘

CO-factor ال:

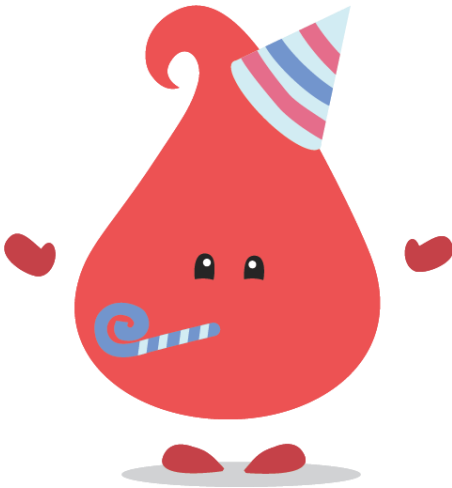
acetyl-coenzyme A (acetyl – CoA) ↘

الاستيل المنشط الموجود بالجسم هو مركب أستيل
كو أنزيم وهو نفسه حمض الخل المنشط.

المجموعة الأنزيمية:

acetyl transferases ↘ أستيل ترانسفيراز

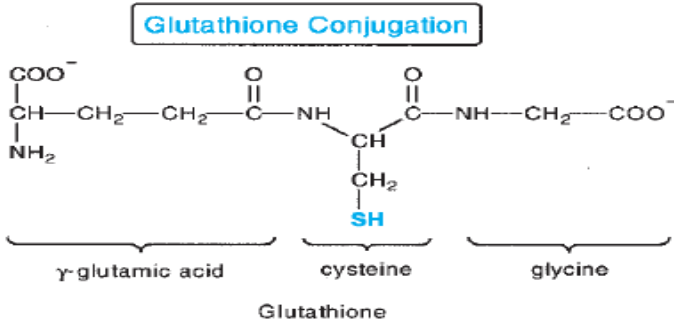
D. مثيلة (ستحدث عنها لاحقاً).





E. الإقتران بالغلوتاثيون: Glutathion conjugation

ال CO-factor:



⚡ مجموع ثلاث حموض أمينية: الغليسين glycine، والسيستئين cysteine والغلوتاميك أسيد glutamic acid.

⚡ ويسمى المجموع كاملاً غلوتاثيون glutathione ويرمز له GSH^{14} .

⚡ والسيستئين يوجد بنسبة أكبر من المركبين الآخرين وهذه المركبات تسمى العوامل المنشطة

المجموعة الأنزيمية:

⚡ غلوتاثيون ترانسفيراز glutathione transferases ويرمز لها GST.

ذكرنا سابقاً أننا نستطيع القول أن تفاعلات ال Phase 2 دائماً تفاعلات تعطيل inactivation، باستثناء بعض الحالات يكون فيها تفاعل ال Activation phase 2 ولكن بطريقة غير مباشرة.

مثال على التفعيل الحيوي (غير المباشر) عبر تفاعلات الطور الثاني phase 2

١٣- يتحول مركب الأنيلين في الطور الأول من الاستقلاب إلى فينيل هيدروكسيل أمين بتفاعل أكسدة وبوجود السيتوكروم.

١٣- في حال تواجد الفينيل هيدروكسيل أمين في الدم سوف يحول الهيموغلوبين إلى ميت هيموغلوبين.

١٣- ولكن الميت هيموغلوبين مركب قطبي (يستطيع الدخول إلى ال phase 2) لذلك وبتوافر UDPGA و UDP-GT يدخل الطور الثاني ويخضع لتفاعل اقتران ويتحول إلى مشتق غلوكوروني منحل، حتى هذه اللحظة يكون العمل في الكبد.

¹⁴ يمثل الغلوتاثيون المنشط

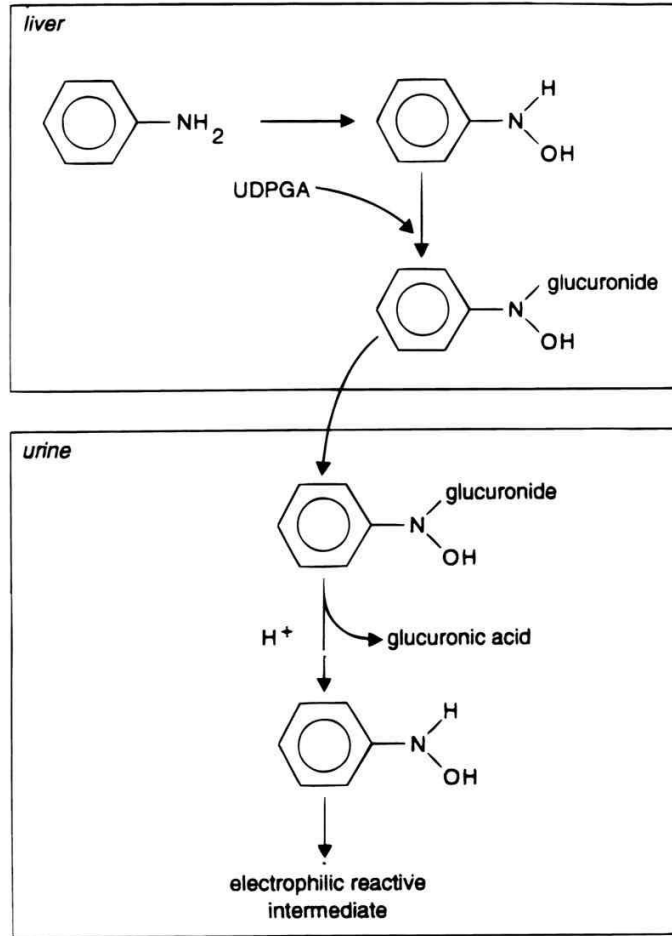
١٣- ينتقل بعدها المركب المنحل إلى البول والطبيعي أن يصادف وسطاً قريباً من المعتدل يساعده على الإطراح وينتهي الطريق.

١٣- ولكن في بعض الأحيان ونتيجة تناول دواء أو طعام معين فإن الوسط في مجرى البول يتحول إلى حمضي.

١٣- عندما يتواجد المشتق الغلوكوروني في الوسط الحمضي سيحدث لدينا تبادل بين الوظيفة الغلوكورونية والهيدروجين، وبالتالي تنفك الوظيفة الغلوكورونية عن المركب ويعود الهيدروكسيل أمين للتشكل.

١٣- وهنا لا نخشى من أكسدته للهيموغلوبين لأنه في البول وليس في الدم، لكن تواجده في المجرى البولي أو بالمتانة بشكله هذا يسبب سرطان مثانة.

١٣- فتفعيل المستقلب تمّ في المجرى البولي نتيجة تغير في الوسط وليس بنتيجة أحد تفاعلات الطور الثاني فهو تفعيل غير مباشر.



جميع الكائنات تمتلك نفس المجموعات الأنزيمية، ولكن ضمن الكائن الحي الواحد تتوزع الأنزيمات في أجهزة الجسم وأعضائه بشكل متفاوت وهذا التوزيع يحميننا في حال فشل عضو أو جهاز معين¹، كما تختلف نسب هذا التوزيع بين النوع والآخر من الكائنات، ولكن تشترك جميعها بكون الكبد يملك أكبر مجموعة من الأنزيمات ويتمّ فيه القسم الأكبر من التفاعلات.

الباراسيتامول (أسيتامينوفين) Acetaminophen

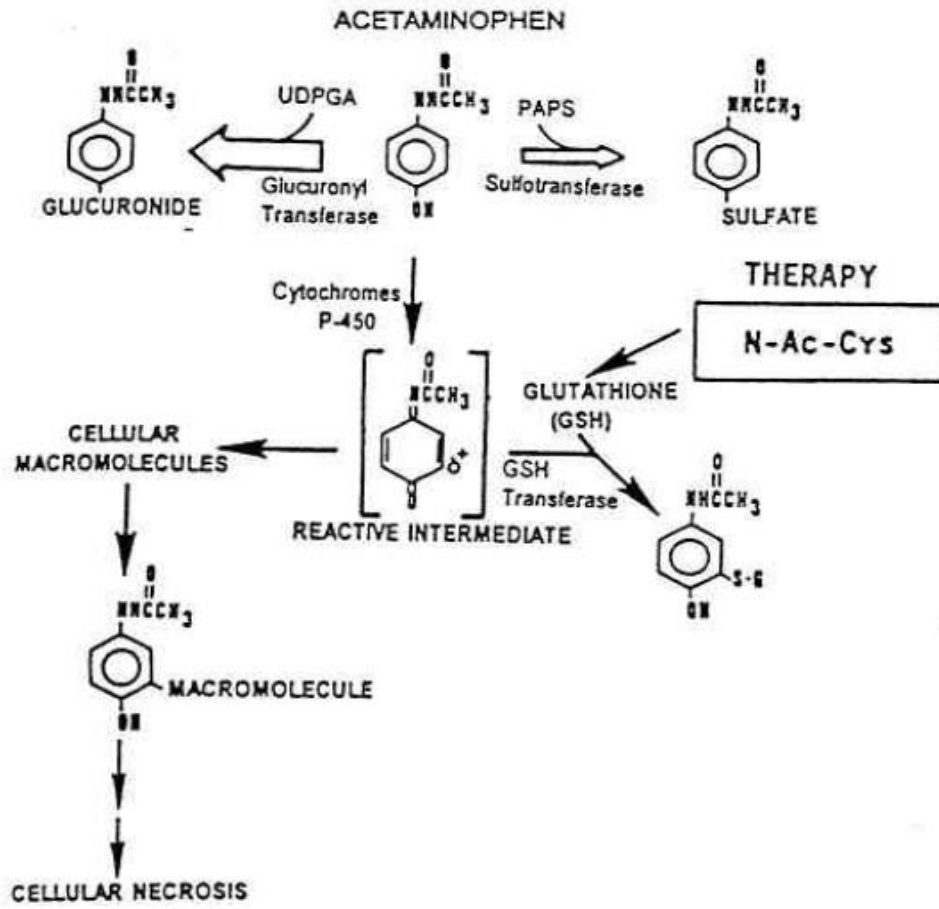


Figure 13-6. Biotransformation of acetaminophen.

🍏 دواء آمن، جرعته العلاجية كبيرة.

🍏 يحمل الأسيتامينوفين وظيفة $\text{CH}_3\text{-CO-NH}$ ووظيفة OH ، وهو مركب قطبي يمكن أن يدخل مباشرةً للطور الثاني حيث يحصل عليه أحد تفاعلين:

- (1) اقتران غلوكوروني بوجود UDPGA يعطي مستقلب غلوكوروني يُطرح عن طريق البول.
- (2) سلفنة بوجود PAPS ويصبح ملائماً للانطراح عن طريق البول.

🍏 ولكن جزءاً صغيراً منه يدخل إلى ال phase1 وتحصل عليه عملية أكسدة بفعل السيتوكروم CYP2A_1 ويعطي المركب: N-acetyl-para-quinone imine (NAPQI) وهو **المستقلب الفعال** للباراسيتامول وبذات الوقت هو الذي **يسبب السمية** في غياب الغلوتاثيون.

🍏 في الحالة الطبيعية يرتبط هذا المشتق مع الغلوتاثيون ليشكل أحد مشتقات حمض المركابتوري المنحلة التي تنطرح عن طريق البول.



🍏 ولكن في حال لم يجد المشتق الغلوتاتيون ليرتبط معه فسيهاجم الجزيئات الضخمة في مكان استقلابه (غالباً الكبد) مسبباً تنخراً (تنخر بالكبد وهذا ما يعرف بسمية الباراسيتامول الكبدية).

ملاحظة

✧ المواد الأم التي يثمنع منها الباراسيتامول (اسيتانيليد- وفيناستين).
✧ الفيناستين: مسكن ألم جيد جداً لكن منع استخدامه.

سؤال

هل يختلف مستقلب الباراسيتامول في الجرعة العلاجية عن مستقلب الباراسيتامول في الجرعة السامة؟

☀️ **المستقلب في الحالتين نفسه، لكن الاختلاف يكمن في الكمية**

⊖ في حال كانت كمية المستقلب **قليلة** (جرعة علاجية)، يكون الجسم قادر على التخلص منه من خلال اقترانه بالغلوتاتيون.

⊖ أما في حال كانت كمية المستقلب **كبيرة** (جرعة سامة) عندها يُشبع الغلوتاتيون، والمستقلب النشاط الفعال يهاجم ال DNA

⊖ كذلك يمكن للباراسيتامول أن يحدث سمية بجرعته **العلاجية** في حال تواجد مركب **ينافسه على الغلوتاتيون بنفس الوقت** مثل الأفلاتوكسين، فالمركب الذي يصل أولاً يرتبط مع مع الغلوتاتيون ويُطرح خارج الجسم أما المركب الآخر يسبب سمية.

🍏 **يعالج التسمم بالباراسيتامول بإعطاء N-acetylcysteine(NAC)**

👉 الذي يعمل على **تجديد كمية الغلوتاتيون** في الجسم (بسبب احتوائه على السيستئين احد المكونات الأساسية للغلوتاتيون)

👉 كما أنه **ينشط عمليات السلفنة** مما يقلل من الكمية الداخلة في طريق الأكسدة وبالتالي يقلل من تشكل المركب السام.





من الأمور المميزة للتسمم بالباراسيتامول:

لأنه عندما يكون تركيزه عالياً في الجسم لا تشاهد أي أعراض.
ومع انخفاض تركيزه فإن الأعراض تبدأ بالظهور كون السمية عائدة للمستقلب NAPQI.

فالساعات الأولى للتسمم بالباراسيتامول لا عرضية (قد تمتد حتى 24 ساعة) كون كمية المستقلب NAPQI قليلة، ثم تظهر أعراض تعب وإرهاق ولا تظهر الأعراض الحاسمة حتى يرتفع تركيز المستقلبات السامة في الجسم
ولأسف حتى تظهر الأعراض ويدرك الإنسان أنه مصاب بتسمم، تكون الإصابة الكبدية قد بدأت حيث ترتفع الأنزيمات الكبدية في هذه المرحلة.

اختر الإجابة الصحيحة أو الخاطئة

| | |
|---|--|
| 1 | تدعى السمية بال : |
| C | A. حادة عند التعرض لجرعة واحدة من المادة السامة. B. تحت الحادة عند التعرض لعدة جرعات خلال 30 يوم. C. مزمنة عند التعرض لعدة جرعات خلال 24 ساعة و 3 أشهر D. حادة عند التعرض لعدة جرعات خلال فترة لا تتجاوز 24 ساعة. |
| 2 | التسمم نتيجة الخطأ: |
| D | A. تشخيص الطبيب الخاطئ B. خطأ المخبري بتقدير المادة المطلوبة C. خطأ الصيدلاني عند تسليم الدواء D. التلوث الدوائي نتيجة عدم تطبيق قواعد GMP |
| 3 | الشكل المنشط في الانضمام الغلوكوروني: |
| A | A. UDP GA B. UDP GC C. UDP GG D. UDP GF |





| | |
|---------------|---|
| 4 | ال : xenobiotics |
| C المخالفة | A. يمكن أن تكون lipophilic B. يمكن أن تكون highly lipophilic C. يمكن أن تكون highly polar D. يمكن أن تكون hydrophilic |
| 5 | ال CYP450 : |
| B الخاطئة | A. يشارك الـ NADPH و NADP في دورة عملها B. يكون الحديد فيها ثنائي التكافؤ عندما تكون حرة C. تتواجد بشكل أساسي في الكبد. D. تدعى أيضاً بالـ MFO |
| 6 | تفاعلات الطور الثاني: |
| D المخالفة | A. اقتران غلوكوروني. B. اقتران سلفاتي. C. اقتران غليسين. D. اقتران مع حمض الخل. |
| 7 | تتم تفاعلات الاقتران الغلوكوروني: |
| B | A. في الجلد بتأثير PAP. B. الكبد بتأثير GA-UDP. C. في الكلية بتأثير COA. |
| 8 | يتحوّل الباراثيون إلى: |
| | باراكسون وهو مركّب أشدّ سميّة |
| 9 | من مستقبلات الأنيلين المسؤولة عن تشكيل الميتهيموغلوبين: |
| | الهيدروكسيل أمين. |





| | |
|---------------------|--|
| 10 | بتأثير أنزيمات الديهيدروجيناز يتحول مركب $C_6H_5-CH_2-OH$ إلى: |
| A | <p>A. C_6H_5-COOH</p> <p>B. C_6H_5-OH</p> <p>C. $C_6H_5-CH_3$</p> <p>D. $HOOC-CH=CH-CH=CH-COOH$</p> |
| 11 | في تفاعلات الاستحالة الحيوية الطور الثاني، تحتاج المركبات التالية لتنشيط لتستطيع إجراء عملية الاقتران: |
| A+B | <p>A. حمض الغلوكوروني.</p> <p>B. الكبريتات.</p> <p>C. الغليسين.</p> <p>D. الغلوتاتيون.</p> |
| 12 | الاستحالة البيولوجية: |
| A+D | <p>A. في الطور الأول تتم عمليات أكسدة-إرجاع.</p> <p>B. في الطور الأول تتم عمليات اقتران.</p> <p>C. في الطور الثاني تتم عمليات الأكسدة والإرجاع.</p> <p>D. في الطور الثاني تتم عمليات الاقتران.</p> |
| 13 | يحدث الاقتران في الطور الثاني مع: |
| جميع الإجابات صحيحة | <p>A. حمض الغلوكوروني.</p> <p>B. الكبريتات.</p> <p>C. الغليسين.</p> <p>D. الغلوتاتيون.</p> |

