

## مقدمة

يعود الفضل في إرساء أسس وقواعد علم السموم إلي العالم الأسباني أورفيللا MJB. Orfila والذي نشر عدة طبقات من كتابه أعوام ١٨١٥ و ١٨٢١ و ١٨٢٤ والتي ضمت في طيات أبوابها التأثيرات الضارة أو السامة للمواد الكيميائية المختلفة علي الكائنات الحية وكذلك الأعراض الناجمة عن التسمم بها وسبل تخلص جسم الكائن الحي منها وكيفية علاجها بمضادات التسمم . كما أسهم في وضع العديد من الطرق الكيميائية للكشف عنها و طرق لتقدير بعضها .

كذلك فقد أشار العالم باراسيلس Paracelsus ولأول مرة الي الجرعة - الإستجابة في كتابه : الدفاع الثالث Third defence والذي تساعل فيه عن ما هو الشيء الغير سام فكل شيء سام ولا يوجد شيء بدون سمية ولكن الجرعة منه هي التي تحدد السمية من عدمها .

ولقد روعي في منهجية هذا الكتاب أن يتضمن أبواب تتناول في مضمونها بجانب تعريف ما هو علم السموم والمادة السامة والقائمين بالعمل في هذا المجال وفروعه دراسة مستفيضة للجرعة-الأستجابة والعوامل المؤثرة عليها والطرق المختلفة والمتبعة في التقييم الحيوي للسموم والملوثات البيئية ومتبقياتهما أو ممثلاتها علي نماذج لكائنات حية مختلفة ، كما تناول الكتاب في أبوابه شرح لعمليات النفاذية والانتقال والامتصاص خلال حدر أغشية جلايا الأنسجة المختلفة و آلياتها ثم دراسة لديناميكية الإرتباط و التخزين لمتبقيات السموم والملوثات البيئية في الجسم مع توضيح لحركيتها ( كينيديتها ) .

أيضا تناول الكتاب العلاقة بين طبيعة التركيب الكيميائي لجزيء السم و النشاط البيولوجي له ( الفاعلية : السمية ) وآليات فعل المجموعات المختلفة من السموم والملوثات البيئية كمجموعة السموم الفوسفورية العضوية و

الكرباماتية العضوية والهيدروكربونات الكلورونية العضوية والسيكلوداينات  
وساس كلوريد البنزين ومشابهاته والسموم الطبيعية خاصة النباتية الأصل  
منها .

أيضا تناولت أبواب الكتاب السمية الإختيارية والمقاومة بأنواعها والآليات  
الجزئية لموت الخلية ( السمية الخلوية ) والأنماط العامة للإستجابة الخلوية  
والسمات المورفولوجية لها وإظهار أهمية الدور الحيوي الذي يلعبه  
الجلوتاثيون في تمثيل السموم والملوثات البيئية ووقاية الجسم منها وفي  
النهاية دراسة مستفيضة عن التحول الحيوي ( التمثيل ) لها في أجسام  
الكائنات الحية المختلفة .

والله نسال أن يكون جهدا وإضافة ينتفع بها في هذا المجال

والله ولي التوفيق

المؤلف

## الباب الأول

علم السموم (التوكسيكولوجي)

obeikandi.com



علم السموم ( Toxicology ) : هو فرع من العلوم المختص بدراسة تأثير الجرعات المختلفة من السموم علي النشاط البيولوجي ( Biological activity ) و فاعلية وظائف أجهزة الجسم المختلفة من حيث :

- دراسة تأثيراتها المختلفة و التي غالبا ما تكون عكسية ( Adverse effects ) و تتراوح في حدتها بين تأثيرات بسيطة ( Slight effects ) إلي تأثيرات حادة ( Sever effects ) و لا تحدث تلف مستمر في وظائف أعضاء الجسم المختلفة المتأثرة بها ( Not-permanent damage ) .
- دراسة تأثيراتها الغير عكسية ( Not-adverse effects ) حيث تحدث تأثيرات تؤدي إلي تلف مستمر في أعضاء أجهزة الجسم فلا تعود لحالتها الطبيعية مرة أخرى و غالبا ما تنتهي بالموت خاصة إذا ما كان تأثير المادة علي خلايا أنسجة الجهاز العصبي و التي لاتستطيع الإتقسام أو الإحلال و تبقى تأثيراتها حتي بعد تخلص جسم الكائن المعرض منها و من متبقياتها .
- دراسة تأثيراتها المختلفة و التي غالبا ما تكون علي عضو معين أو قد تؤدي إلي سمية عامة ( Generalized toxicity ) حيث تتأثر بها عدة أجهزة بالجسم .
- دراسة آلية : ميكانيكية تأثيرها ( Mode : Mechanism of action ) .
- تقييم فاعلية السموم و الملوثات البيئية و تحليلها و تحليل متبقياتها ( Residues ) و ممثلاتها ( Metabolites ) لتعيين حد الأمان ( Safety level ) .
- و لاتحدث مثل هذه التأثيرات بالنظام /الأنظمة البيولوجية بالجسم المعرض إلا بعد وصول المادة السامة أو نواتج تمثيلها لمكان الفعل ( Site of action ) و بتركيز مناسب وفي الصورة المناسبة مع توافر الوقت الكافي للتعرض لها .
- وقد تتطور تأثيرات السمية سريعا عقب التعرض أو قد تتأخر ظهورها لفترة من الوقت ( ٥-٣٠ سنة ) كما بحالة الأورام السرطانية أو قد تقصر حسب نوعية و شدة التأثير و المادة المؤثرة و مكان التأثير . فبعض الأمهات الحامل و المتعاطية لمادة داي إيثيل ستيل بسترول

( Diethyl stilbestrol : DES ) تظهر أورام سرطانية في مهبل و رحم أنسالتها التالية ، كذلك ظهور أعراض حالات السمية المتأخرة ( Delayed neurotoxicity ) عقب التعرض لبعض أفراد مجموعة السموم الفوسفورية العضوية مثل مركب نترأورثو كريزول فينول ( TOCP ) .

▪ وقد تحدث بعض المواد تأثيرها في مكان التعرض وهنا تسمى تأثيراتها بالتأثيرات الغير حركية ( Non-Kinetic effects ) كتأثير ملامسة الأحماض و القلويات القوية لسطح الجسم المعرض وهنا تتوقف شدة التأثير علي خواص المادة الكيميائية والطبيعية ومكان التعرض ومدى حساسية النسيج الناجم ونوع الكائن المعرض ومدى التركيز المستخدم وهنا يمكن إيقاف فعلها ( تفاعلها الكيميائي ) بإزالتها أو متبقياتا من علي السطح المعرض ويطلق علي التوكسيكولوجست القائم بهذه النوعية من الدراسات بالتوكسيكولوجست اللاتميلي ( Non-metabolic toxicologist ) في حين يطلق علي مثيله والقائم بدراسات السمية علي مواد ذات تأثيرات حركية بالتوكسيكولوجست الحركي أو التمثيلي ( Kinetic : Metabolic toxicologist ) فمثل هذه السموم والملوثات البيئية تنفذ وتنتقل خلال أغشية جدر الجسم وتمثل لنواتج تمثيل ترتبط طبيعيا أو كيميائيا أو تخزن في أماكن تخزين خاصة ( Specific depots ) أو يتم إفرازها أو إخراجها مع البول ( كجزئيات السموم والملوثات البيئية القطبية ) أو مع البراز ( كجزئيات السموم والملوثات البيئية الغير قطبية ) أو أثناء التنفس ( كجزئيات السموم والملوثات البيئية المتطايرة ) .

فالسّم هو مادة تسبب تأثيرات ضارة في أي كائن حي متعرضة له سواء بقصد أو عرضيا بدون قصد و تأثيره يرتبط أساسا بقيمة الجرعة ( Dose ) أو التركيز المتعرض لها حيث أن أي مادة سامة عند جرعة منخفضة لا تحدث تأثيرات ضارة في حين أن معظم المواد إن لم تكن جميعها تحدث تأثيرات ضارة عند التعرض لجرعات عالية منها.

أما المواد الغريبة ( Foreign compounds ) عن المواد الناتجة عن عمليات التمثيل ( Metabolism ) في جسم الكائن الحي فيطلق عليها إصطلاح

( Xenobiotics ) و عليه فالمواد السامة يمكن و أن تكون مواد غريبة عن الجسم أو نواتج داخلية المنشأ ( Endogenous ) بما فيها نواتج التمثيل الوسطية ( Intermediate products ) إذا ما نتجت بتركيز عالي نتيجة خلل أو مرض ما في الجسم مثل الجلوتامات و الهرمونات كالثيروكسين أو عند إعطائها بجرعات عالية .

حيث يقوم التوكسيكولوجست ( Toxicologist ) الاختصاصي بعلم السموم : السُمومي وهو الشخص الفني المتمرن و المتمرس بجانب دراسته ( والمتلقي لتدريبات متقدمة خاصة من حيث طرق الفحص و تحديد طبيعة التأثيرات الضارة العكسية و الغير عكسية و تقدير احتمالات حدوثها و تنوعها و اتساع حدودها و مجالها ) بدراسة أثر مثل هذه السموم و متبقياتها و ممثلاتها علي الكائنات الحية داخل الجسم ( In-vivo ) أو خارج الجسم في أنبوب اختبار ( In-vitro ) لتحديد وتعريف و تقنين الضرر النسبي لها ( Relative hazards ) أنسجة عضو بجهاز ما أو علي جهاز مستهدف بكائن حي ما ( Target system ) .

و عليه يقوم علم السموم بالدراسة النوعية ( Qualitative studies ) و الكمية ( Quantitative studies ) للتأثيرات الضارة ( Hazard effects ) سواء أكانت تأثيرات عكسية أو تأثيرات غير عكسية ( Reversible or Irreversible effects ) لـمواد الطبيعية و المركبات الكيميائية خاصة السموم و الملوثات البيئية .

أما علم السموم البيئية ( Environmental toxicology ) فهو فرع من علم السموم ويهتم بدراسة التأثيرات السامة للسموم و الملوثات البيئية ( Toxicants & Environmental Pollutants ) و أثارها السامة الجانبية ( Toxic side effects ) و الناجمة عن الأنشطة البشرية و المصادر الطبيعية في مكونات النظام البيئي ( Ecosystem components ) كالهواء و التربة و الترسيبات و الماء (أنهار و بحيرات و بحار و بحيرات و محيطات ) و الكتلة الحية ( Biomass ) كالنبات و الحيوان و الإنسان و بأكثر تحديداً مكونات طبقة الهواء الجوي البيوسفير ( Biosphere ) التي يعيش فيها البشر و الكائنات الحية الأخرى و المتأثرة تأثيراً مباشراً و غير مباشراً بمدي التلوث ، أي دراسة التأثيرات الضارة العكسية و الغير عكسية للملوثات و السموم البيئية علي الحياة البرية و كيفية تأثيرها علي النظام البيئي .

فنقص مصادر الغذاء الآن و الناجمة عن موت الأسماك لتسمم و موت البلاكتون (Plankton) و ذلك نتيجة تلوث مياه المسطحات المائية (Water surfaces) بأنواعها المختلفة بمتبقيات و أبخرة السموم و العناصر الثقيلة (Heavy elements) كالرصاص و الكاديوم أو نتيجة فعل تفاعلات الأوكسدة الضوء كيميائية : الطبخن ( Photochemical oxidation : Smog ) و تأثيرها علي التوازن الطبيعي و البيولوجي ( Bionatural Balance : BB ) و الإستجابة الطبيعية و الفسيولوجية للكائنات الحية لها خاصة البشر ( Human natural physical & physiological response ) و التي يمكن و أن تنشأ نتيجة التأثيرات الضارة الناجمة في كائنات أخرى يعتمد عليها الإنسان في النهاية : السلاسل الغذائية ( Food chains ) و هو ما يشار إليه بالسمية البيئية ( Ecotoxicity ) . و عليه يكون الهدف الرئيسي ( Main task ) للتوكسيكولوجست البيئي هو تقييم و قياس المخاطر ( Risk evaluation & assessment ) الناجمة من تفاعل وجود و تواجد الملوثات البيئية و من قبل المحافظة علي منع وصول هذه الملوثات و السموم البيئية إلي مستويات خطيرة ( Harmful levels ) أو محاولة الحد من أخطارها لحدودها الدنيا ( Minimizing level ) خاصة عند بلوغها الحدود القصوى حيث تتوقف حدة تأثيراتها الضارة علي حث :

- درجة السمية الأصلية للمركب ( Inherit toxicity ) .
- معدل الأمتصاص و النفاذية و التخلل خلال جسم الكائن الحي ( Absorption . Penetration & permeability ) .
- مقدار ما يفقد من سمية المركب قبل أن يمتص و يتوزع إلي مكان التأثير ( Detoxification ) .
- مقدار ما يفقد من سمية المركب من خلال طرحه خارج الجسم ( Elimination ) .
- الحالة الفسيولوجية للكائن المتعرض .

أما علم السموم الشرعي ( Forensic toxicology ) فيتناول نواحي السمية و إعتباراتها بجانب النواحي القانونية و المرضية حيث يختص بدرجة أكبر بالأدلة و بالظواهر المتعلقة بمسببات الموت في الحالات الغير عادية .

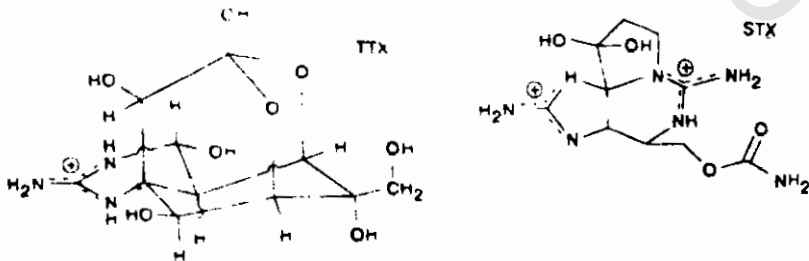
ولقد بدأ هذا الفرع بالإهتمام بالتأثيرات الضارة لبعض النباتات والمعادن وكيفية علاجها . وعليه فهو العلم المهتم بالتشريعات الطبية الخاصة بالتأثيرات الضارة للمركبات الكيميائية علي الإنسان والحيوان حيث تكون مهمة التوكسكولوجست هنا هي تحديد مسببات التسمم والمرض الناجم .  
 أما علم السموم التوكسيني ( Toxinology ) فيتعلق بدراسة السموم التي تنتجها الكائنات الحية كالتوكسينات ( Toxins ) و التي ينجم عنها أضرار فسي الكائنات الحية مثل :

- سموم الثعابين ( Snake poisons : Venoms )
- سموم العنكب ( Spider poisons ) مثل سم الأرملة السوداء ( Black widow )
- سموم الحشرات كسموم النحل و الدبابير .
- سموم بكتيرية مثل البوتولينيم و المستخرج من البكتريا و الذي يوقف إفراز الموصل العصبي الأسيتيل كولين و تحلل كروماتيني ( Chromatolysis ) و زيادة في مستوى حمض الريبونيوكلريك ( RNA ) يتبعه زيادة في مستوى حمض الريبونيوكلريك الريبوسومي .
- سموم فطرية و أحسن مثال لذلك هو توكسين فطر الفيوزاريوم ، المكون الرئيسي في المستخلص الكحولي ( T2-Fusarium toxin ) لمزارع فطر *Fusarium sporotrichioids* و هو المسؤول عن السمية الناجمة عن الخبز المصنع من حبوب مخزونة تحت ظروف تخزين سيئة ويؤدي إلي فرط إستساخ : هيبربلاسيا ( Hyper placia ) في الفئران و في بعض الحالات يؤدي إلي أورام في القناة المعد معوية . أما التوكسين الموجود في بعض أنواع من عيش الغراب : المشروم ( Mushroom ) فيحتوي علي هيدرازينات مطفرة ( Mutagenic ) و مسرطنة ( Carcinogenic ) .
- سموم سوطية : مثل ساكسي توكسين ( Saxi toxin : STX ) و المستخرج من السوطيات *Gony laular* فعند تغذية المحار علي البلاكتون المحتوي علي مثل هذه السوطيات فإن المحار يصبح سام للإنسان حيث تؤدي لسد المرشح الإختياري ( Sf ) و ترتبط بالموقع السالب الشحنة مثل الصوديوم ( التلوث البيئي و السموم الديناميكية و إستجابة الجهاز العصبي لهما للمؤلف ) .

- سموم نباتية (Phyto toxins) كالهيدرازينات والفلافونويدات (Flavonoids) كاليورستين (Uerctin) بالقهوة والشاي (Kaempferol) وكلاهما لهما تأثير سام وراثيا كذلك السيكلامات والسكرارين والتي تتحول بفعل البكتيريا إلي سيكلو هكسيل أمين المسرطنة للمثانة (Carcinogenic to bladder) .
- كذلك أيضا الجليكوسينولات الموجودة بالكرنب والتي تستهدف الغدة الدرقية و النيتريت و النترات التي تختزل بدورها إلي نترات بيكتريا الأمعاء الموجودة في السبانخ و التي تسبب ميثيموجلوبينيميا .
- كذلك تحتوي بعض الحشائش البحرية مثل حشيشة البحر الأحمر ( Red sea weed) والتي يستخرج منها مركب كاراجينان و التي تنهار في الأمعاء الدقيقة لنواتج إنهيار تكون فرح .كذلك مركبات الدكستران ( Dextrin sulfate) وهي مركبات كبريتية للجلاكتوز عديد السكريد و توجد بمختلف أنواع الحشائش البحرية وتستخدم في أدوات التجميل (Cosmetics) ( و بعض العقاقير الجلدية (Plarmia coattails) و تستخدم أساسا كمواد مثبتة و مستحلبة .
- أما ألكالويدات الفنكا خاصة ألكالويد فينرستين (Vinerstin) فيسبب أضرار في محاور الألياف العصبية (Neurofibrils) وهو ما يوقف عملية النقل في بلازما المحور (Exoplasmic transport) . وفينبلاستين (Vinblastine) و المستخرجة من نبات *inblastine vineristins* وكلاهما يستخدم لوقف نشاط الخلية البيولوجي (Cytostatic action) و المستخدمة في علاج السرطان الدموي لكنها في نفس الوقت تؤدي لإلتهابات بالأعصاب الطرفية وإضطرابات في الإحساس وضمور الأعصاب الحركية و العضلات مع تجمعات وتراكم خيوط سيتوبلازم الخلية (Argenlophilic) بالوحدات العصبية الخلفية بقاع المخ والحبل الشوكي.

• سموم حيوانية : مثل إسترويد باتراكوتوكسين ( Batrachotoxine BTX )  
و الموجود في جلد الضفادع في أمريكا الشمالية و المؤدي لزيادة نفاذية  
غشاء الخلية لأيونات الصوديوم في الحالة المستقرة مما يؤدي بدوره الي  
تحول الكهربية الموجبة الي كهربية سالبة و لهذا ففي غياب الصوديوم لا  
يكون له تأثير علي العصب . أما سم العقرب ( Aa H II ) فله نفس تأثير  
الساكسيتوكسين ( STX ) و التترادوتوكسين ( TTX ) مع أيونات الهيدروجين  
في سد المرشح الإختياري ( Sf ) و ترتبط بالموقع السالب الشحنة مثل  
أيونات الصوديوم حيث تجعل مادة تراي ميثيل أكسونيم ( TMO ) غير  
مثارة للتترادوكسين ( TTX ) و تختزل نفاذيتها للصوديوم فترتبط مادة  
تراي ميثيل أكسونيم مع أيونات الهيدروجين السالب الشحنة الثاني بنهاية  
قناة الصوديوم .

أما علم السموم البيوكيميائي ( Biochemical toxicology ) فهو العلم المعني  
بتقديم الطرق و المعلومات الأساسية و الحيوية و المستندة عليها فروع علم  
التوكسكولوجي الأخرى . ويهتم بالتأثيرات التي و الظواهر التي تحدث علي  
المستوي الجزيئي ( Molecular toxicology ) نتيجة تداخل جزيئات المركبات  
السامة مع الكائنات الحية موضع الإختبار وهو ما يؤدي بدوره لتفهم أعمق  
للعليات الناشئة و المؤدية لحدوث التسمم (حاد أو مزمن ) في نفس الوقت  
لها أهميتها في كيفية الوصول للطرق العلاجية و تقييم الأخطار الناجمة .  
ومن هنا يمكن القول بأن التوكسيكولوجست البيوكيميائي يهتم بدراسة  
جميع مراحل التسمم عدا مرحلة التعرض ( Exposure ) أو المسار أو الطريق  
الذي يجعل الكائن المتعرض جزء من البيئة المحيطة و المحتوية علي المادة  
السامة . فمرحلة التوزيع ( Distribution ) و المتضمنة تقنية نقل جزيئات  
السموم عبر خلايا أنسجة أعضاء الجسم وأيضا مرحلة التمثيل ( Metabolism )



والحادثة في معظم خلايا أنسجة أعضاء الجسم المختلفة خاصة الكبد و الذي يقوم بهدمها في الغالب إلى مملات قد تساهم في كيفية إحدات الأثر السام بجانب المركب الأصلي كذلك المرحلة التي تليها و المتضمنة إعادة التوزيع ( Redistribution ) ثم مرحلة تداخل جزيئات متبقيات المركب و مملاته مع المستقبل الحيوي أو البيوكيميائي لإحدات الفعل كذلك مرحلة خروج بعض هذه النواتج بعد وصولها لأعضاء الإخراج كالكلي و الرنتان و المراحل السابقة كلها يتضمنها علم السموم البيوكيميائي . مما سبق نجد أن أنشطة الاحتراف للتوكسيكولوجست تقع في إحدى مصاف المراتب التالية :

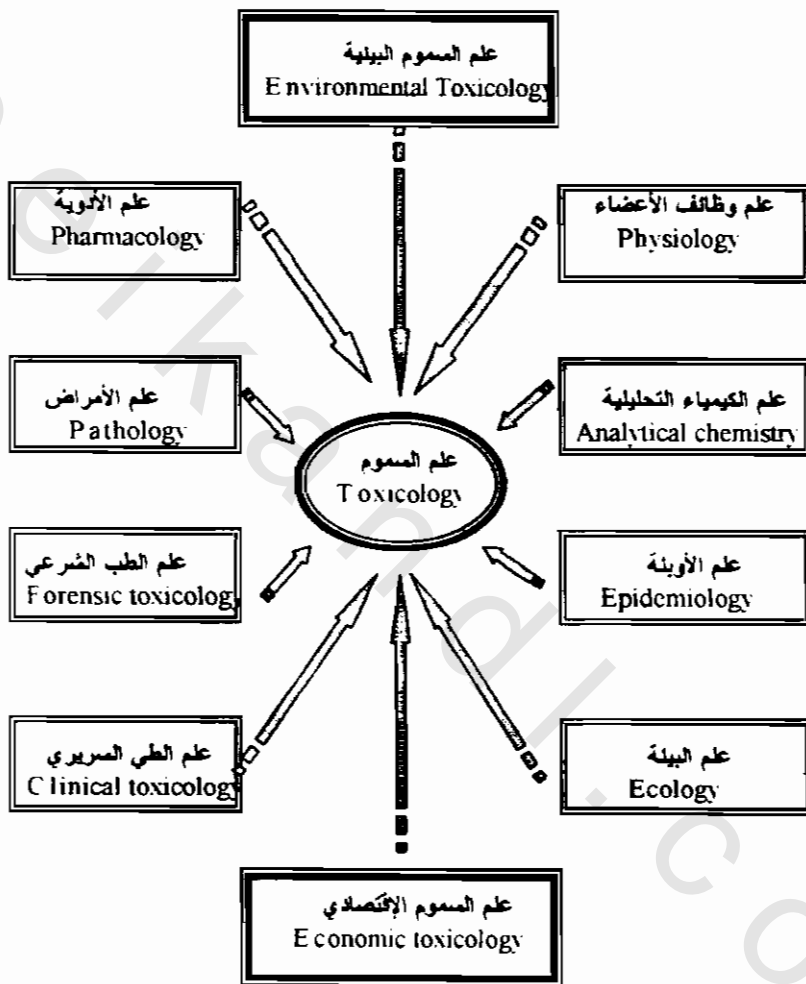
- **توكسيكولوجست وصفي ( Descriptive toxicologist )** و هو المضطلع بصفة خاصة في تصميم و تخطيط إختبارات السمية بناء علي معلومات تمكنه من تقويم الأخطار العكسية و الغير عكسية الناجمة عن التعرض للمركبات الكيميائية في البيئة سواء للإنسان أو الطيور و الأسماك سواء أكانت مواد كيميائية و إضافات أغذية و عقاقير طبية و كيمائيات المصانع .
- **توكسيكولوجست تقني ( Technical toxicologist )** و هو المضطلع في تقنيات السمية المتقدمة من حيث السموم و طريقة تأثيرها علي الكائن الحي و بهذا تقود نتائج دراسته دائما إلى تطوير التقنيات المستخدمة و زيادة درجة حساسيتها لإمكانية التنبؤ بأخطار هذه السموم خاصة التفهم العميق لآلية الفعل تساهم في المعرفة الأساسية لعلم الفسيولوجي و البيولوجي و الصيدلاني .
- أما التوكسيكولوجست التشريعي فهو الشخص المضلع بمسؤولية سنن التشريعات و القوانين و اتخاذ القرار التي نوه عنها التوكسيكولوجست الوصفي لمادة أو عقار له أخطار سواء بوقف أو استمرار استخدام مثل هذه المادة كما تفعل منظمة الغذاء و الدواء : ( Food & Drug Administration FDA ) و المسؤولة عن تداول و منع تداول المواد الغائبة ( إضافات الأغذية ) و العقاقير و مواد التجميل كذلك حماية البيئة ( Environmental Protection Agency EPA ) و المسؤولة عن تنظيم التعامل مع المواد الكيميائية ذات الطابع الخاص كمبيدات الآفات بأنواعها .



ويهدف علم السموم إلى الكشف وكما أشير عن السموم وإستعمالاتها المختلفة لصالح البشرية وهو ما له علاقة بكثير من العلوم الأخرى شكل رقم (١-١) مثل :

- علم وظائف الأعضاء : الفسيولوجي ( Physiology ) : والذي يدرس وظيفة أعضاء الجسم المختلفة والعوامل المؤثرة عليها .
- علم الكيمياء الحيوية ( Biochemistry ) : حيث تسهل تمحيص الوصف العلمي الدقيق لأي تغير في الحالة الفسيولوجية والسلوكية .
- علم الطب السريري ( Clinical toxicology ) : ويهتم بتطوير تشخيص حالات التسمم الناجمة عن السموم والعقاقير خاصة حالات التسمم الحاد والمزمن ( Acute & Chronic Poisoning ) وطرق علاجها وتطوير الترياق ( Antidote ) الخاص بها وطرق التحليل الدقيق لمبتقيات ومثلاث هذه السموم بالعينات البيولوجية وهنا يأتي دور الكيمياء التحليلية ، كذلك دراسة طرق دخول و امتصاص و نفاذ و سريان و إنتقال جزيئات السموم و آليات إنتقالها و حركيتها.
- علم البيئة ( Ecology ) و هو العلم المهم بدراسة
- علم الأمراض الوبائية ( Epidemiology ) : و يهتم بدراسة الأمراض الوبائية و التي تعد الحشرات ناقلات هامة لها ( Vectors ) خاصة الأمراض المؤثرة علي الصحة العامة كالتيفود و الكوليرا و الطاعون و الملاريا وأخري لا يعلمها إلا الله .
- علم السموم الشرعي ( Forensic toxicology ) وهو العلم المختص بدراسة الجانب القضائي لإستخدام و تداول السموم مع تشخيص الأعراض و التحاليل الكيميائية و الطبية الخاصة بإثبات تواجد متبقياتهما ومثلاثها أو تأثيراتها من خلال تطوير و تنمية الوسائل التحليلية لتقدير متبقياتها وهنا يأتي دور الكيمياء التحليلية للمرة الثانية .
- علم السموم الاقتصادي ( Economic toxicology ) : ويهتم بدراسة و تطوير السموم و أستخداماتها لينطبق عليها مبدأ الربح و الخسارة حيث يجب و أن تكون الخسارة الناجمة عن الإصابة بعد إستخدام المركب أقل ما يمكن أي عملية إنتقاء الأحسن والأكثر مناسبة للإصابة أو الأفة أو

الوباء المنتشر من حيث الفاعلية البيولوجية مع قلة التكاليف و إنعدام الأثر الجانبي .



شكل رقم (1-1) : شكل توضيحي يبين مدى الارتباط القوي بين علم السموم و العلوم الحيوية الأخرى

وتقسم السموم والملوثات البيئية إلى عدة مراتب تقسيمية وذلك تبعاً لتركيبها الكيميائي ومصدرها وطريقة دخولها إلى الجسم وطريقة تأثيرها واستخداماتها الأساسية :

١- تقسيم السموم والملوثات البيئية حسب تركيبها الكيميائي :

حيث تقسم السموم والملوثات البيئية حسب طبيعة تركيبها الكيميائي إلى :

١-١-١ سموم وملوثات بيئية غير عضوية ( Inorganic poisons ) :

١-١-١-١ مجموعة السموم الزرنيخية ( Arsenious poisons )

١-١-١-٢ مجموعة السموم الفلورونية ( Fluoronic poisons )

١-١-١-٣ مجموعة السموم الكبريتية ( Sulfur poisons )

١-١-١-٤ مجموعة السموم النحاسية ( Copper poisons )

١-١-١-٥ مجموعة السموم الزئبقية ( Mercury poisons )

١-١-١-٦ مجموعة السموم القصديرية ( Tin poisons )

١-١-١-٧ مجموعة السموم الكلورات ( Chlorate poisons )

٢-١ سموم وملوثات بيئية عضوية ( Organic poisons ) :

١-٢-١-١ مجموعة السموم والملوثات الهيدروكربونية العضوية الكلورونية

( Chlorinated hydrocarbons )

١-٢-٢-١ مجموعة السموم والملوثات الفوسفورية العضوية

( Organophosphorus : OB.s )

١-٢-٣-١ مجموعة السموم والملوثات الكرباماتية العضوية ( Carbamates )

١-٢-٤-١ مجموعة السموم والملوثات الفينولية والنيترو فينولية ( Phenols &

Nitrophenols )

١-٢-٥-١ مجموعة السموم والملوثات النيتروجينية الحلقية المتجانسة

( Homocyclic nitrogenous ) كمشقات اليوريا .

١-٢-٦-١ مجموعة السموم والملوثات النيتروجينية الحلقية الغير متجانسة

( Homocyclic nitrogen's ) كمشقات التريازينات .

١-٢-٧-١ مجموعة السموم والملوثات من مشتقات حمض البنزويك .

١-٢-٨-١ مجموعة السموم والملوثات الزئبق العضوية .

١-٢-٩-١ مجموعة السموم والملوثات السيانيدية .

١-٢-١٠-١ مجموعة السموم والملوثات من الثيوسيانات .

- ١-٢-١١- مجموعة السموم و الملوثات من السياناميدات .
- ١-٢-١٢- مجموعة السموم و الملوثات من الكارباميدات .
- ١-٣-٣- سموم و ملوثات بيئية طبيعية ( Natural poisons ) :
- وهي مجموعة من السموم النباتية أو البترولية مثل :
- ١-٣-١- مجموعة السموم النباتية ( Botanical poisons ) :
- وهي مجموعة من السموم النباتية المصدر و تستخرج من  
الأجزاء النباتية المختلفة كالأوراق و السوق و الجذور مثل :
- ١-٣-١-١- مجموعة السموم النباتية الألكالويدية ( Botanical alkaloid poisons ) :
- كالنيكوتين والنور نيكوتين والأاباسين والمستخرجة من نبات  
التبغ والمورفين من نبات الخشخاش والكوليستين من نبات  
الحلاح والهيوسيامين من نبات الداتورة والأكونتين من نبات  
خانق الذئب والبيريثرينات من نبات البيريثرم والدرس من  
جذور نبات الدرس والهيوسين من نبات السكران .
- ١-٣-١-٢- مجموعة السموم النباتية جليكوسيانوجين ( Botanical  
Glycocyanogen poisons ) : و تستخرج من بذور التفاح واللوز  
المر والكمثري والمشمش والذرة .
- ١-٣-١-٣- مجموعة السموم النباتية جليكوستيرويدية ( Botanical  
Glycosteroide poisons ) : و تستخرج من نبات الدفلة والحنظل و  
الديجاتاليس .
- ١-٣-١-٤- مجموعة السموم النباتية جليكوكومارينية ( Botanical  
Glycocoumarine poisons ) : و تستخرج من نبات الدفنة و  
الحنذوق وكستنة الحصان .
- ١-٣-١-٥- مجموعة السموم النباتية البروتينية ( Botanical protein poisons ) :
- مثل الريسيسين و تستخرج من بذور نبات الخروع .
- ١-٣-٢- مجموعة السموم الفطرية ( Phyto Toxins ) : وهي مواد سامة تنتجها  
الفطريات مثل الأماتوكسين ( Amatoxin ) والبيسلوسيبين ( Psilocybin )  
والمسيمييد ( Muscimide ) و المسكرين ( Muscrine ) .

١-٣-٣- مجموعة السموم الزيتية كزيوت البترول و نواتج تقطيرها و تكريرها و التي تقتل سواء عن طريق صفاتها الطبيعية : أسفكسيا الخنق و كذلك السموم القطرانية .

## ٢- تقسيم السموم و الملوثات البيئية حسب طريقة دخولها الجسم ( Mode of Entry ) :

و هذا التقسيم غير حقيقي حيث لا يوجد حد فاصل بين طريقة دخول جزيء المركب السام إلى جسم الكائن و طريقة تأثيره ( Mode of Action ) فعلي سبيل المثال مركب النيكوتين سم معدي ( Stomach poison ) لدخوله عن طريق الفم ( Oral administration ) للجهاز الهضمي مع الغذاء في نفس الوقت له تأثير لامس ( Contact poison ) عند ملامسته لسطح الجسم الخارجي ( جلد/جلد ) كما أن له تأثير مدخن كإحدى ( Fumigant ) و ذلك عند دخول أبحرته من الفتحات التنفسية أو الثغور التنفسية في الحشرات كذلك كان الحال مع مركبي الهبتاكلور ( Heptachlor ) و السيكلوهكسان ( Cyclo hexane ) .

فجزيئات المواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية تتواجد في الجسم في صورة إتران مع السوائل البيولوجية بالجسم فالمعدة و الأمعاء تفرز حوالي ثلاثة لترات من السوائل يوميا و عليه فمعدل توزيع جزيئات السم بين السوائل و البلازما له دوره سواء في عملية إمتصاصها بالنقل النشط في القناة الهضمية أو التخلص منها تبعا لدرجة قطبيتها و حجم الجزيء و درجة تأينه و تركيز أيون الهيدروجين للسائل البيولوجي .  
و عموما يمكن تقسيم السموم و الملوثات البيئية تبعا إلى طريقة دخولها الجسم إلى :

### ٢-١- سموم معدية ( Stomach poisons ) :

وهي مجموعة السموم و الملوثات البيئية التي يتم دخولها للجسم من خلال تناولها عن طريق الفم ( Oral administration ) مع الغذاء أو مع مياه الشرب فتصل إلى القناة المعد معوية ( Gastrointestinal duct ) حيث يتم نفاذها و تخللها ثم إمتصاصها بسرعة و ذلك نتيجة رقة جدر أغشية الخلايا و خلوها من الكيتين فتؤثر على الخلايا المبطنة للأمعاء فتؤدي إلى ترسيب السبروتين الخلوي كما في حالة السموم الزرنيخية و الفلورونية .

وغالبا ما يتمتع جزئ السم المعدي بالصفات التالية :

- له معدل ذوبان نسبي ( Relative solubility ) حتى يتسنى لجزئ السم و يتمكن من القيام بفعله و لكن لا يجب و أن يزيد معدل ذوبانه إلي الحد الذي يسمح بغسيله ( Washing ) من الأسطح المتعرضة له أو لمتبقياته . كذلك يجب تمتع مترسباتها ( Depositors ) و مخلفاته ( Residues ) بقدرة ذوبان معينة في الطبقات الليبوفيلية حتى تتمكن من الإنتشار في صورة فيلم رقيق ( Thin film ) لا يزال سريعا من الأسطح المعاملة بها بفعل العوامل الطبيعية و الميكانيكية .

أما من حيث ثباتها أمام الكائنات الحية الدقيقة ( Flora ) الموجودة بالأعما و التي تقوم باختزال مجاميع النيترو ( Nitro group ) في المركبات : النترات ( Nitrate ) و النترت ( Nitrite ) إلي أمينات خاصة إذا ما كانت أمينات حلقة ذات التأثير المسرطن ( Carcinogenic effect ) فتتحول النترات الملوثة لمياه الآبار بواسطة بكتريا *E. coli* المتواجدة في معدة الأطفال ذات الحامضية العالية إلي نترت فتسبب ميثيموجلوبينيما ( Methemoglobinemia ) علاوة علي تأثيرها المسرطن للأعما و اضطراب الغدة الدرقية . كذلك تتحول الأمينات الثانوية ( Secondary amines ) المتواجدة في الخضروات و الأسماك و الفواكه أو النترت المضافة كمادة حفظ في الأسماك المدخنة و اللحوم إلي نواتج مسرطنة . كذلك يجب تمتع جزيئاتها بدرجة ثبات أمام العصارة المعدية الحامضية و إنزيماتها ، فحمض الهيدروكلوريك الموجود بمعدة الثدييات في حين يوجد حمض الفوسفوريك بالجهاز الهضمي بالحشرات فتتحول مثلا جزيئات مركب زرنخات الرصاص السامة إلي فوسفات رصاص غير ذائبة .

- يتناسب معدل إمتصاص جزيئات السموم المعدية مع معدل ذوبانها في الماء ذلك بالإضافة إلي عامل حجم الجزيئات الكبيرة كما أن حركة جدر الأعما تزيد من معدل الإمتصاص لجزيئات السموم بطيئة الحركة ( السعة الإمتصاصية ) . كذلك فالمعدة و الأعما الخاوية من الغذاء يزداد نسبة و سرعة الأمتصاص بها حيث أن وجود كتلة الغذاء بها يؤدي إلي تخفيف الجرعة حيث تمتص كتلة الغذاء بعض من جزيئات السم و لهذا يفضل تجويع ( Starvation ) الحيوانات المستخدمة في الإختبار قبل المعاملة بسنة ساعات .

- يتمتع بطعم مستساغ و رائحة غير منفرة ( Good taste & No-repel odor ) خاصة مع الكائنات المستهدفة ( Target organism ) فلا تبعدها أو تنفرها من السطح المعامل و المتعرضة لها خاصة و أن لبعض هذه الكائنات المقدرة علي رفض تناول الطعام الملوث بها أو الإمتناع عن الإستمرار في تناوله مع تقيئ ( Vomiting ) ما تم تناوله .
- في نفس الوقت يعد الجهاز الهضمي هنا مسؤول عن التخلص من جزيئات عنصر الكاديوم عن طريق مخاط الأمعاء و المعدة أو الصفراء و هنا يجب الأخذ في الإعتبار أن إخراج الصفراء لبعض جزيئات السم يعتمد علي حجم الجرعة و درجة الحرارة حيث يزداد معدل ما تخرجه منه بزيادة حجم الجرعة و ارتفاع درجة الحرارة .
- أما جزيئات الزئبق و التي تعد كسم بروتوبلازمي فتمتص بالقناة المعد معوية و ترتبط مع مجاميع الكبريت : مجاميع السلفهيدريل ( -SH ) في جزيئات البروتين و لا تتركز في الكبد و عليه فأى تركيزات ضئيلة من الزئبق يتم التخلص منها ببطيء عن طريق عصارة الصفراء و تظهر في البراز ، حيث يرجع ظهور جزيئات السموم ذات التأثير المعدي في البراز إلي :

• عدم الأمتصاص الكامل لها .

• إفرازها في الصفراء بالأمعاء الدقيقة ثم تخرج مع البراز أو بالبنكرياس

• طردها عن طريق الكحة أو الكحة المتكررة ( السعال ) أو العطس من الجهاز التنفسي إلي البلعوم فتبتلع من جديد

( Swallowed ) . هذا بجانب عمليات القيء ( Vomiting ) عقب تناول المواد المقيئة و التي تزيل جزء كبير منها .

• أما بالنسبة للسيلينيوم و البريليم ( Selnium & Beryllium ) فتمتص خاصة البريليم في حين يتطاير حوالي ٣٠ % من السيلينيوم و تخرج عن طريق الرئة و الباقي في البراز في حين يخرج البريليم مع البول .

• أما جزيئات الرصاص فتختلف درجة أمتصاصها تبعاً للعمر حيث تبلغ النسبة الممتصة بالأطفال حوالي ٥٠ % من الجرعة الفموية بينما تنخفض كثيراً في البالغين فتصل النسبة الممتصة إلي ٥-١٠ % .

## ٢-٢-٢ سموم بالملامسة ( Contact poisons ) :

وهي مجموعة من السموم تقتل بالملامسة المباشرة للجلد أو الجليد المحيط بجسم الكائن الحي حيث يتم تخلل و نفاذ جزيئاته و أمتصاصها و إنتقالها خلال أغشية جدر الجسم : الحواجز ( Barriers ) ومن هنا يتبين لنا أهمية عامل النفاذية و الأمتصاص كصفة مميزة لهذه المجموعة من السموم والتي تؤدي عملها في الغالب كسموم عصبية مثل مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية ومجموعة السموم الفوسفورية العضوية ومجموعة السموم الكرياماتية العضوية وكذلك السموم الطبيعية النباتية كالبيريثرينات و الروتينون و الثيوسينات والتي لها في نفس الوقت تأثير تخديري ( Narcotic ) أو الصدمة العصبية ( Knock down ) وهنا يتمتع جزيء السم بالملامسة بالصفات التالية :

- لون ورائحة غير منفرة أو طاردة و التي تضفي عدم الإحساس من قبل الكائن لإستمرارية التلامس و التعرض له و هنا يتسنى وصول التركيز الكافي منه لداخل الجسم .
- سهولة مرور جزيئاته عبر طبقات أغشية جدر الكائن الحي ( جلد أو الجليد ) خاصة الأماكن رقيقة السمك الخالية من التغلظ و التصلب و لهذا يجب و أن يتمتع جزيئات المركب السام بالملامسة بدرجة نعومة مناسبة للحبيبات لتلتصق بقوة بالسطح المرغوب .
- تتمتع مترسباته ( Depositors ) ومنتبقاته ( Residues ) بأثر باقي طويل ( Long residual effect ) فمعدل ثباتها عامل هام و إستراتيجي لتحقيق هدفها و من هنا تتبلور أهمية العوامل البيئية المحددة لبقائها .

## ٢-٢-٣ سموم تنفسية : مدخنات ( Respiratory poisons : Fumigants ) :

و هي مجموعة السموم الغازية و التي تقتل بصورتها الغازية أو الأبخرة أو الإيروسولات ( Gases . Fumes & Aerosoles ) من خلال دخولها لجسم الكائن الحي عبر الفتحات التنفسية بالثدييات ( أو من خلال الثغور التنفسية بالحشرات ) ومنها للقصبه الهوائية ( Trachea ) ثم القصيبات ( Tracheoles ) فالرئتين ( Lungs ) و لهذا تلعب درجة الحرارة دورها خاصة مع السموم المتطايرة منها ( ضغط بخاري < ١٠<sup>٣</sup> مم ز ) أو تكون في صورة



صلبة تتسامي بسرعة للحالة الغازية فيكاد يتشابه تأثيرها مع السموم باللامسة و ينحصر الفرق بينهما في الصفات الطبيعية .

و الإيروسولات جزيئات سامة صلبة في صورتها النقية ومذابة في غاز سائل تحت ضغط عالي وعندما يخفف عنها الضغط تنطلق جزيئاتها مندفعة بسرعة و تنتشر في الهواء بصورة جزيئات دقيقة تعلق بالجو لفترة من الزمن حيث تكون جزيئات المادة الفعالة في التجهيزة ( Formula ) في صورة مركبات زيتية ( Oil concentrate ) و بتركيز يتراوح بين ١٠-٥٠ % و مذابة في زيت أليفاتي أو عطري .

و تتوقف نسبة (تركيز) السموم التنفسية الداخلة إلى الرئة علي نسبتها في الهواء الداخل للرئة ( جم / د ) و بتجميع الجرعة علي مدى الزمن المتعرضة له الرئة يمكن حساب الجرعة المستنشقة مع مراعاة نمط التنفس ( راحة جري عمل ) .

في حين يتوقف حجم الجرعة الداخلة علي حجم فيدال ( Fidal vollium ) و هو الحجم الذي تحدث له تهوية أثناء التنفس ( ٥٠٠ سم<sup>٣</sup> ) حيث :

التهوية الحويصلية ( الهواء الطازج ) =  
حجم فيدال ( ٥٠٠ ) - الحجم المتبقي ( ١٥٠ ) X عدد مرات التنفس ( ١٥ / د ) = ٥٢٥٠ سم<sup>٣</sup>  
(ديناميكية السموم والملوثات البيئية)

وإستجابة الجهاز التنفسي والدوري لها ( للمؤلف )

حيث يتقارب حجم الغاز المتبادل مع حجم الدم الذي يملأ الرئة وهذا التكافؤ مهم لتحقيق تبادل سليم للغازات و الأكسجين بالدم .

ويتوقف مكان ترسبها و إستقرارها تبعا لحجم جزيئاتها و التي بناء عليها تتفاوت درجة ترسبها و إستقرارها أثناء تدفقها و إندفاعها مع الهواء المستنشق و نوعية تركيبها الطبيعي و الكيميائي:

• فالجزيئات ذات الحجم الأكبر من ١٥ ميكرون تستقر و تطبق في التجويف الأنف بلعومي و تظل مترسبة حتي تزال منه بالتنظيف أو العطس أو تبتلع أثناء الكحة و تصل إلي القناة المعد معوية .

• الجزيئات و التي يتراوح حجمها بين ٣-٥ ميكرون فغالبا ما تترسب و تستقر بالشعبيات ( Tracheo bronchiolar ) و تتحرك بالحركة السلمية بأهدابها ( املم / د ) و لهذا فالكحة المتكررة أو السعال و العطس عوامل هامة لطردها خارج الجسم أو تبتلع و تصل للقناة الهضمية .

- الجزيئات التي حجمها أقل من 1 ميكرون تنتشر خلال عملية التبادل الغازي ( التنفس ) و تترسب و تستقر في النهاية بالحويصلات الهوائية ( Olveolar ) و ربما تمتص بالدم أو تنظف بالتأثير التنظيفي الخلوي ( Macrophagus ) أو تمتص بالنسيج الطلائي بها أو يعاد امتصاصها منها للدم مرة أخرى فيحملها و يوزعها علي باقي أعضاء الجسم .
- و تنقسم إلي :

أ-سُموم تنفسية مخدرة ( Narcotic respiratory poisons ) :

وهي سموم لها القدرة علي النوبان في دهون جدر الرئة و تصل إلي حالة التسبع بالدم ثم تنتقل ذائبة للأنسجة حيث يكون إنتشارها بمعدلات مختلفة التركيز . ومن أمثلتها رابع كلوريد الكربون (  $CCl_4$  ) وثنائي كبريتيد الكربون (  $CS_2$  ) و حمض الهيدروسيانيك ( HCN ) .  
حيث تسبب إثارة ( Excitation ) ثم شلل ( Paralysis ) ثم الموت ( Death )

ب-سُموم تنفسية مهيجة ( Irritant respiratory poisons ) : وهي سموم لها القدرة علي الدخول عبر الفتحات التنفسية و تنطلق منها أحماض سامة بداخل الجسم . ومن أمثلتها الكلوربكرين و الميثيل بروميد وثنائي أكسيد الكبريت .  
فهي تؤثر علي حركة القلب حيث يخضع معدل و مدي النبض ( Amplitude ) ( beat ) للتحكم العصبي .  
حيث تسبب إثارة ( Excitation ) ثم تشنج ( Convulsion ) ثم الموت بدون ظهور أعراض الشلل .

٣-تقسيم السموم حسب طريقة فعلها ( Mode of Action ) :

تختلف طريقة تأثير المركب و فعله حسب تركيبته الكيميائية

٣-١-سُموم بروتوبلازمية ( Protoplasmic poisons ) :

وهي مجموعة السموم التي لها القدرة علي ترسيب بروتين البروتوبلازم الموجود في طبقة الخلايا الطلائية المبطنة للأمعاء من خلال تفاعلها الكيميائي مع مجاميع السلفهيدريل ( -SH ) الموجودة بالأحماض الأمينية المكونة للبروتين .

ومن أمثلتها السموم الزرنيخية و الزئبقية و النحاسية و الفلوريدات و الفلوسيليكات و البورات و العادن الثقيلة و الدلائل القلوية و الألكالويدات و النيتروفينولات و النيتروكربوزولات و الأحماض الأمينية .

### ٣-٢-٢- سموم طبيعية ( Physical poisons ) :

وهي مجموعة السموم و التي تؤثر من خلال خواصها الطبيعية أكثر من خواصها الكيميائية حيث يكون تأثيرها المباشر غير مصحوب بتفاعلات كيميائية أو بيولوجية و لكن بطريق طبيعي فقط مثل :

### ٣-٢-١- زيوت معدنية و قطرانية ( Heavy mineral oils & tar ) :

حيث تحدث تأثيرها من خلال أسفكسيا الخنق حيث تعمل غشاء رقيق عازل يحيط بالكائن الحي فيعزله عن الجو الخارجي فيعوق عملية التبادل الغازي ( Gas exchange ) ونظراً لأن كثافة الزيت أقل من كثافة الماء لذا تستخدم بنجاح في مكافحة البعوض الناقل للملاريا من خلال رش طبقة رقيقة من هذه الزيوت على المسطحات المائية كالبرك و المستنقعات ذات المياه الراكدة بدون حركة (الغير مفتوحة : المغلقة ) فتعزل حوريات البعوض عن الهواء الخارجي وتمنع وصول الهواء و ملاسته لسطح الماء و ذوبانه فيه، ويزيد من درجة تأثيرها القاتل وجود شوائب غير مشبعة بالزيت .

### ٣-٢-٢- مساحيق خاملة كاشطة ( Abrasive Inert powder ) :

و هي مساحيق خاملة كيميائياً و ذات تأثير طبيعي يظهر في فقد رطوبة الجسم فتعرضه للجفاف حيث لها القدرة على كشط ( Abrasive ) و تمزيق الطبقة الخارجية لجدار الجسم مما يؤدي بدوره إلى نفاذ رطوبة الجسم للجو الخارجي وهو ما يحدث مع أكسيد الألومنيوم .

### ٣-٢-٣- مساحيق خاملة هيجروسكوبية ( Hygroscopic inert powder ) :

و هي مساحيق خاملة كيميائياً و ذات تأثير طبيعي تظهر في فقد رطوبة جسم الكائن الحي و تعرضه للجفاف من خلال قدرتها على الامتصاص الشره لماء الجسم مثل الفحم و السيليكا جيل .

وتوجد بعض المساحيق الخاملة كيميائيا و تجمع بين الخاصيتين السابقتين كـ مادة كاشطة و في نفس الوقت شرهة لامتصاص الماء من الجسم لهيجروسكوبيتها العالية .

### ٣-٣-٣ سموم عصبية ( Nervous poisons ) :

- و هي السموم المؤدية لخلل بالجهاز العصبي فتحدث :
- شلل إرتخائي بالعضلات ( Flacid muscle paralysis ) كما في حالة التعرض للروتينون .
- شلل إنقباضي بالعضلات ( Tetanic muscle paralysis ) كما في حالة التعرض لمركب الدددت .

وتأثير هذه المركبات يكون مصحوب بسرعة ومعدل ذوبانها في الدهون علاوة علي مقدرتها العالية علي النفاذية السريعة خلال الأغشية الدهنية المسؤولة عن حماية الجهاز العصبي وتنظيم مستوي الأسيتيل كولين ( Acetyl choline : A. Ch ) بمناطق الشبك العصبية ( Synapsis ) المسؤولة عن قوة السيالات العصبية ( النيض ) والتي يتم تحليلها مباشرة بعد تأدية وظيفتها بواسطة إنزيم الأسيتيل كولين استيريز .

وتتمثل أعراض هذه المجموعة من السموم في أربعة مظاهر عرضية

هي :

- إثارة زائدة ( Hyper excitation )
- تشنج ( Convulsion )
- شلل ( Paralysis )
- الموت ( Death )

ومن أمثلة السموم العصبية :

أ-و المثبطة للإنزيم : مجموعة السموم الفوسفورية العضوية و مجموعة السموم الكرباماتية العضوية .

ب-و المؤثرة علي نفاذ الأيونات : مجموعة السموم الكلورونية العضوية و البيريثرينات و المركبات الحلقية الكلورونية ( سيكلوداينات ) .

ج-و المؤثرة علي المستقبلات العصبية : مجموعة السموم الطبيعية النباتية و النيكوتينية .

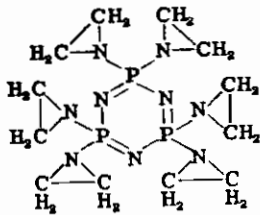
### ٣-٤- سموم تعمل كمثبطات إنزيمية ( Enzyme Inhibitors ) :

وهي مجموعة من السموم العضوية و الغير عضوية ذات الطبيعة الكيميائية المتفاوتة فقد تكون نواتج تمثيل و تؤدي إلي نقص أو خفض جزئي أو كلي في النشاط الإنزيمي لأنظمة إنزيمية مختلفة بالجسم مثل :

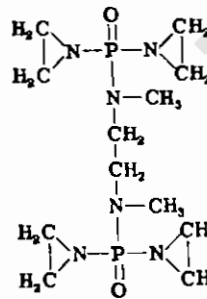
- مثبطات إنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة ( Mixed Function Oxidase :MFO) مثل مجموعة السموم الطبيعية النباتية البيريثرويدية.
- مثبطات إنزيمات تمثيل الكربوهيدرات ( Carbohydrate Metabolism ) مثل فلورو أسيتات الصوديوم .
- مثبطات إنزيمات تمثيل الأمينات ( Amines Metabolism ) مثل الكلوروديمينوم .
- مثبطات الهرمونات مثل هورمون الشباب ( Juvenile hormone : JH ) و هورمون النمو ( Growth Regulator : GR ) .

### ٣-٥- المعقمات الكيميائية ( Chemosterilants ) :

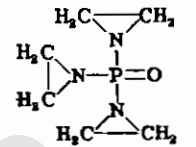
وهي مجموعة من المركبات تؤثر علي وظائف الأعضاء التناسلية ( الجنسية ) فتوقف إنتاج البيض أو الحيوانات المنوية مثل التيبا ( Tepa ) و الميتا تيبا ( Meta Tepa ) و الأمفولات ( Ampholate ) و لقد حد من إتساع نطاق إستخدامها سميتها العالية للتدييات و يخشى من التلوث بها .



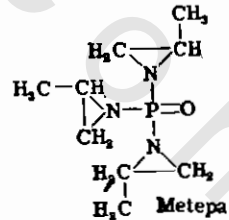
Apholate



Aphomide



Aphoxide (TEPA)



Metepa

٤- تقسيم السموم حسب معايير أو درجات السمية ( Category of Toxicity ) :  
قسمت هيئة الصحة العالمية السموم إلى أربعة فئات ( Category ) ،  
جدول رقم (١-١) وهي :

- سموم شديدة السمية ( Extremely Highly Toxic poisons ) .
- سموم عالية السمية ( Highly Toxic poisons ) .
- سموم متوسطة السمية ( Moderately Toxic poisons ) .
- سموم منخفضة السمية ( Lightly Toxic poisons ) .

جدول رقم (١-١) : فئات السمية ( Category of Toxicity ) :

سموم منخفضة السمية Lightly Toxic poisons إخترس : Caution	سموم متوسطة السمية Moderately Toxic poisons تحذير : Warning	سموم عالية السمية Highly Toxic poisons سام : Toxic	سموم شديدة السمية Extremely Highly Toxic poisons خطرة : Dangerous
٥٠٠ < ٢٠٠٠ < أونس <	٥٠٠-٥٠ ٢٠٠٠-٢٠٠ يحدث ضرر إذا ما تم بلعه (ملعقة شاي- أونس)	٥٠-٥ ٢٠٠-٢٠ قد يكون عن طريق الفم (نقط -ملعقة شاي)	الجرعة القاتلة للنصف بالفم (LD <sub>50</sub> ) : صلبة : ٥ سائلة : ٢٠ قتل عن طريق الفم فقط
١٠٠٠ < ٤٠٠٠ <	١٠٠٠-١٠٠ ٤٠٠٠-٤٠٠ يحدث ضرر عند امتصاصه بالجلد يؤدي لهياج بالتمسجة العين و الجلد و يمكن شفائها خلال سبعة أيام	١٠٠-١٠ ٤٠٠-٤٠ قد يكون قاتل إذا امتص بالجلد (لذا تستخدم الملابس الواقية)	الجرعة القاتلة للنصف بالجلد (LD <sub>50</sub> ) : صلبة : ١٠ > سائلة : ٤٠ قتل إذا امتص بالجلد لذا تستخدم الملابس الواقية يؤدي لتسائل بالعين و تلف بالقرنية ولا يمكن شفائها خلال سبعة أيام
٢٠ <	٢٠ يحدث ضرر إذا ما استنشقى	٢ أبخرته قد تكون قاتلة إذا ما استنشقى	الجرعة القاتلة للنصف بالاستنشاق (LD <sub>50</sub> ) : ٠.٢ أبخرته قاتلة إذا ما استنشقى لذا يلزم لبس اقنعة
ميثوكسي كلور-كالتين- تديون-دياين-أكتيليك- ملاثيون-بترس- جاردونا-تديفول-نمروه	أنثيو-دورميان- دايميثول-ت- سوميثيون-سبدال- سيميوس-سمميثيدين	بيدرين-ألديرن- أزودرين-أزيفوس- تمارون- داكلورفوس-تمارون	إندرين-لندرين- كلوردان-دنت- بارثيون-سيولين- ستروالين-ديمكرون-

## الباب الثاني

العلاقة بين الجرعة-الإستجابة



obeikandi.com

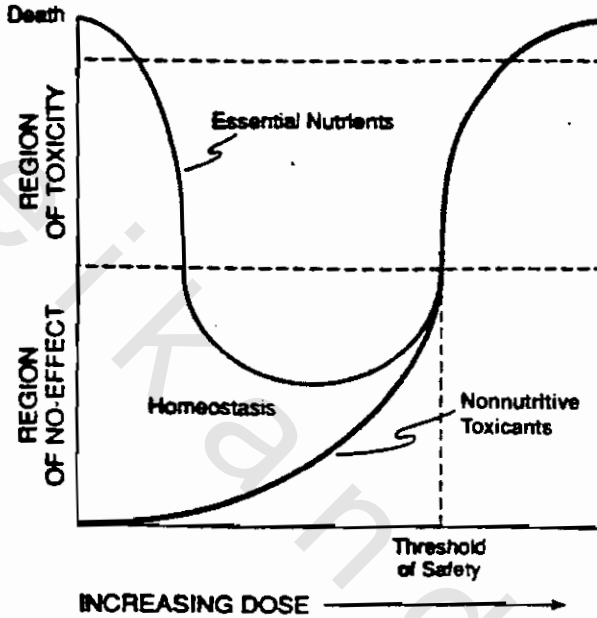
تحدث المواد الغريبة ( Xenobiotics ) عن نظام الكائن الحي المتعرض كالسموم و الملوثات البيئية تأثيرات ضارة (سامة) كإستجابة ( Response ) متفاوتة بين الكائنات الحية و التي تختلف درجاتها تبعاً للإختلاف في قيمة الجرعة ( Dose ) و التي تحدث عندها هذه التأثيرات و التي قد تكون نتيجة الموت ، فإستجابة كائن حي ما معرض لمادة ما تعني التأثير الذي يحدث لهذا الكائن نتيجة تعرضه لهذه المادة .

و لإتمام تعريف العلاقة بين الجرعة- الإستجابة يصبح لزاماً علينا توصيف الإستجابة (ضرر- موت) والظروف المختلفة التي تحدث عندها الإستجابة كطول فترة التعرض اللازمة حتى حدوث التأثير وقيمة الجرعة / الجرعات المتعرض لها (عدم تأثر- تأثر- موت لبعض الأفراد-موت لكل الأفراد) فالجرعات العالية تظهر إستجابة في جميع الأفراد المعرضة بينما الجرعات المنخفضة لا تظهر أي تأثيرات بينما كلما زاد المدى المتفاوت بين هاتين الجرعتين يؤدي إلي زيادة الأفراد المستجيبة من الكائن المعرض تدريجياً وهو ما يؤدي للحصول على منحنى يربط العلاقة بين الجرعات المتدرجة المتزايدة و الإستجابة شكل رقم (٢-١) وهذا المنحنى سيجمويدي ( Sigmoid curve ) .

فدرجة الإستجابة ومعدل سرعة ظهورها ترتبط بمقدار الجرعة ( التركيز المستخدم والواصل إلي مكان التأثير والذي يمكن التوصل إليه بمعاملة الأفراد المتماثلة للكائن الحي المتماثل بواسطة جرعات متفاوتة من المركب المختبر وبنفس الطريقة المتبعة في الإختبار ثم التمثيل البياني للواريتم هذه الجرعات مع نسبة الموت وتمثل الجرعة المقابلة للنقطة المتوسطة للموت على المنحنى قيمة التقدير الإحصائي للجرعة التي يحدث عندها قتل نصف عدد الأفراد المتماثلة المعرضة : أي قتل ٥٠ % من عدد الأفراد المتماثلة من الكائن الحي المتعرض والتي يشار إليها بالجرعة القاتلة للنصف ( Lethal Dose 50 : LD<sub>50</sub> ) .

حيث تتفاعل جزيئات السم مع مكون حيوي أو أكثر في نظام أو نظام / أنظمة بالكائن الحي كما تتفاعل معه و نتيجة لهذه التفاعلات تظهر مجموعة من التأثيرات السامة ( Toxic effect ) كأعراض مرضية و التي قد تكون علي

إحدى الأجهزة الحيوية بالجسم كالجهاز العصبي المركزي أو الجهاز التنفسي أو الهضمي أو الإخراجي ....



شكل رقم (١-٢) : منحنى الجرعة-الإستجابة حيث يوضح العلاقة بين التأثيرات الملاحظة و تركيز المادة السامة

و من نفس المنحني يمكن الحصول أيضاً علي الجرعات التي تقتل ٩٥ % من الحيوانات (  $LD_{95}$  : Lethal Dose 95 ) و هكذا .  
و من وجهة النظر الإحصائية فإن ٦٨ % من جميع قيم المنحني في حدود  $1 \pm$  للانحراف القياسي عن المتوسط الخاص بالجرعة القاتلة للنصف و يحصر المدى بين الجرعة القاتلة ل ١٦ % من عدد الأفراد و حتى ٨٤ %

من عدد الأفراد . وأحيانا ما يعبر عن الجرعة القاتلة للنصف بالرقم ٥ ثم يعبر عن كل اختلاف قدره ١ احتمال: بروبيت ( Probit ) لكل واحد انحراف معياري .

حيث يفترض هنا أن :

- الإستجابة الحادثة ترجع إلى المادة أو المركب السام موضع البحث .
- مدي الإستجابة يتفاوت بتفاوت الجرعات ( أو التركيزات ) المستخدمة من المادة أو المركب السام : أي أن العلاقة بين مدي الإستجابة و الجرعات أو التركيزات المستخدمة علاقة موجبة ( Causal relationship ) .
- يرجع ارتباط الجرعة بالإستجابة إلى تداخل أو تفاعل جزئي المادة مع المستقبل الحيوي و هنا فإن درجة حدوث الإستجابة ترتبط مع تركيز جزيئات المادة عندها .
- ترتبط قيمة تركيز جزيئات المادة عند المستقبل الحيوي بقيمة الجرعة أو التركيز المستخدم و التي تعرض لها الكائن الحي. فالجرعة و الإستجابة مرتبطتان إيجابيا فالإستجابة تعد دالة لمدي تركيز جزيئات المادة عند مكان التأثير و التي تعد بدورها دالة للجرعة .
- و لهذا تستخدم علاقة الجرعة-الإستجابة كطريقة كمية للقياس أو كمعيار تقني للقياس و التعبير عن السمية ( Toxicity ) .

ومن الأهمية بمكان الأخذ في الإعتبار في هذا الصدد أن حدة أو شدة السمية تتوقف على عدة عوامل هامة يجب أخذها في الإعتبار ولهذا وجب ذكرها مع شيء من التفصيل :

#### ١-مدي الجرعة السامة ( Toxic Dose Spectrum ) :

من المعلوم أن أي مادة لها المقدرة على إحداث ضرر ما بالكائن الحي المتعرض لها حيث يتفاوت هذا الضرر من ضرر بسيط إلى ضرر خطير قد تصل درجة خطورته إلى درجة الموت وذلك أساسا تبعا لنوعية هذه المادة وقيمة الجرعة المتعرض لها هذا الكائن فجميع المواد و كما أشار العالم

باراسيلس ( Paracelus ) الطبيعية و الكيمائية ما هي إلا مواد أو عوامل سامة قادرة علي إحداث إستجابة واضحة بنظام بيولوجي فتتلف فاعليته أو تؤدي إلي وفاته فلا توجد مادة غير سامة و لكن الجرعة المناسبة لنوع و عمر و وزن كائن معين هي التي تفرق بين المادة السامة و الترياق ( Poison & Remedy ) كما أنه لا توجد مادة سامة لكائن ما بجميع تركيزاتها فالتسمم يحدث فقط عندما يصل تركيز جزيئات هذه المادة إلي التركيز الحرج ( Threshold concentration ) داخل أنسجة عضو أو نظام إنزيمي معين أو بإحدي المواد الحيوية بالجسم ( نواتج التمثيل ) مما يؤدي بدوره لإخراجه عن دوره الطبيعي الفسيولوجي و عليه فالجرعة المضبوطة ( Right dose ) هي التي تفرق بين المادة كسم أو مادة عادية وبناء علي ذلك تتفاوت قيمة الجرعة القاتلة للنصف لبعض المواد المختلفة لنفس الكائن ، جدول رقم ( ٢-١ ) :

جدول رقم ( ٢-١ ) : قيم الجرعة القاتلة للنصف لبعض المواد :

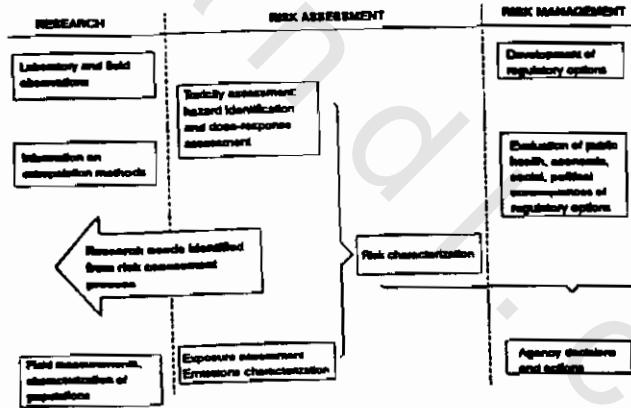
المادة	الجرعة القاتلة للنصف (ملح/كغ من وزن الجسم)
كحول الإيثانول : إيثانول ( Ethanol )	١٠٠٠٠
كلوريد الصوديوم : ( Sod. chloride )	١٠٠٠
كبريتات الحديدوز ( Ferrous sulphate )	١٥٠٠
كبريتات مورفين ( Morphine sulphate )	٩٠٠
صوديوم فينوباربيتال ( Sod. phenobarbital )	١٥٠
دلت ( DDT )	١٠٠
بيكروتوكسين ( Picrotoxine )	٥
كبريتات الإستركوين ( Estrqnine sulphate )	٢
نيكوتين ( Nicotine )	١
د.توبوكيورارين (d.Tubocurarine)	٠,٥
إيميكولنيوم ( Emicolnium )	٠,٢
تترادوتوكسين ( Tetradotoxin )	٠,١
ديوكسين : تترا كلورو داينزو ديوكسين	٠,٠٠١
بوتولينو توكسين	٠,٠٠٠١

ويجب الأخذ في الإعتبار أنه في الجرعات الكافية للقتل فإن جزيئات المركب تهاجم واحد من مكونات الجسم أما في الجرعات العالية فإنها تهاجم أكثر من مكون ( نظام ) حيوي و هنا يبرز السؤال التالي : لماذا تملك جزيئات السم هذه الخاصية ؟

وعموما ليس المهم هوسمية مادة معينة في حد ذاتها بل المهم هو الخطر أو الضرر (Risk) المصاحب لإستخدامها فيمكن لجزيئات مادة سامة جدا أن تسبب ضرر أقل من مادة سامة أخرى تكون أقل سمية منها تحت ظروف استخدام معينة لذا فتقدير الخطر (Risk assessment) يأخذ بالحسبان إعتبارات التأثيرات الضارة علي الفرد والناجمة عن استخدام مادة كيميائية بتركيز منخفض وبالطرق المقترحة الموصى بها (Recommended dose & use) وهنا يتبادر للأذهان السؤال التالي وهو: متى يكون الخطر مقبول ؟

وهنا تداخل عدة إعتبارات كما بالتخطيط التالي للإجابة علي السؤالين السابقين تتضمن في فحواها تقدير الأخطار المحتملة والمقبولة :

- مدى إحتياج الكائن الحي للمادة موضع الإختبار .
- مدى توافر مواد بديلة تعطي نفس الإحتياج للمادة موضع الإختبار .
- مدى إستخدام الكائن لها يوميا وعلى فترات و الكمية المأخوذة منها بكل مرة ( Up take ) .
- التأثيرات الضارة علي النظام البيئي ( Ecosystem ) .



## ٢- صفات التعريض ( Characteristics of Exposure ) :

لا يمكن و أن يحدث التأثير السام لأي مادة كيميائية في نظام بيولوجي ما لم تصل المادة الكيميائية أو نواتج تمثيلها ( Metabolites ) إلي المستقبل

الحيوي المستهدف المناسب ( Target appropriate bio receptors ) و هو ما يتوقف  
علي :

٢-١- طريقة التعريض ( Exposure method ) :

لطريقة التعريض أهميتها من حيث التأثير سواء أكانت من خلال :

٢-١-١- القناة المعد معوية ( Gastro Intestinal duct ) يتناول المادة السامة مع  
الغذاء أو مع مياه الشرب ( Oral administration ) فيسهل بذلك و يسرع  
امتصاصها خاصة عندما تكون المعدة خالية من كتلة الغذاء لذا يفضل تجويع  
الحيوان المعامل ( Starvation ) قبل المعاملة بستة ساعات .

٢-١-٢- بالإستنشاق خلال الرئة ( Inhalation ) .

٢-١-٣- بالحقن ( Injection ) بأنواعه المختلفة :

- الحقن في الأوردة و الشرايين ( Intravenous injection ) .
- الحقن في العضل ( Intramuscular injection ) .
- الحقن في الغشاء البريتوني ( Intraperitoneal injection ) .
- الحقن تحت الجلد ( Sub-Cutaneous injection ) .

٢-٢- مكان التعريض ( Exposure site ) :

لمكان التعريض تأثيره علي السمية فيتمكن للكبد من إزالة السمية  
( Elimination ) لجزيئات مركب سام من خلال عمليات هدم لها  
( Detoxification ) و تحويله و إشتقاقه لمركب أو ممثلات أقل سمية و في نفس  
الوقت أكثر قطبية من خلال :

• التفاعلات الأولية : تفاعلات التمثيل من النوع الأول ( Primary reactions :

• Metabolism phase I )

• التفاعلات الثانوية : تفاعلات التمثيل من النوع الثاني ( Secondary

• reactions : Metabolism phase II )

و ذلك عما لو كان مكان التعريض الحقن من خلال الدورة الدموية

( Systemic circulation ) .

كذلك فالجرعة القاتلة ( Lethal dose ) بالملامسة عن طريق الجلد تكون قدر الجرعة القاتلة بالحقن بالدورة الدموية عشرات المرات حيث يرجع كبر الجرعة بالملامسة نتيجة مقابلتها للعديد من الحواجز ( Barriers ) أثناء نفاذها و تحللها حتى وصولها للدورة الدموية لتحديث تأثيرها .

٢-٢-٢ وقت وعدد مرات التعريض ( Time & Frequency Exposure ) :  
لوقت التعريض و عدد مراته أثره علي درجة حدة السمية و لهذا تقسم السمية إلي :

٢-٣-١-١-تسمم حاد ( Acute poisoning ) :

حيث يحدث التسمم الحاد نتيجة :

- التعرض لفترة زمنية قصيرة ( Short time exposure ) .
- و لجرعة واحدة منفردة ( Single dose ) .
- فتمتص سريعا و تظهر أعراضها مباشرة و خلال فترة زمنية قصيرة تتراوح من دقائق إلي ساعات و تصل أقصاها إلي ٢٤ ساعة .
- و تجري مثل هذه التجارب بهدف قياس السمية الحادة و ذلك من خلال تعريض أنواع مختلفة من الثدييات ( Mammals ) مثل :  
القوارض ( Rodents ) مثل الفئران الصغيرة والكبيرة ( Mice & Rats )  
والأرانب ( Rabbits ) خاصة الألبينو و خنازير غنيا ( Guinea pig )  
وغير القوارض كالكلاب و ( Primates ) والقروود .
- و قد يؤدي التسمم الحاد في عدة حالات إلي حدوث سمية متأخرة ( Delayed toxicity ) مشابهة أو غير مشابهة للأعراض الناجمة عن التعرض المتكرر ( Repeated exposure ) أو التسمم المزمن .

٢-٣-٢-٢-التسمم شبه المزمن ( Sub-Chronic poisoning ) :

حيث يحدث التسمم شبه المزمن نتيجة :

- تكرار التعرض لجرعة من المركب السام عدة ساعات ( ٦-٧ ساعة / يوم ) و لمدة تتراوح بين ٥-٧ يوم / أسبوع حيث يتخلل راحة في بعض أيام في الأسبوع و يستمر ذلك لمدة ٩٠ يوم أي :  
٦-٧ ساعة/٢٤ ساعة / ٥-٧ يوم / أسبوع / ٩٠ يوم .



## ٢-٣-٣- التسمم المزمن (Chronic poisoning) :

و يحدث التسمم المزمن نتيجة التعرض لجرعة من المركب السام عدة ساعات ( ٦-٧ ساعة / يوم ) و لمدة تتراوح بين ٥-٧ يوم / أسبوع حيث يتخلل راحة في بعض أيام في الأسبوع و يستمر ذلك لمدة سنة على الأقل أي أطول من نصف عمر حياة الكائن المختبر وغالبا ما تتراوح بين ٢-٧ سنوات أي تعرض على المدى الطويل ( Long term exposure ) :

٦-٧ ساعة / ٢٤ ساعة / ٥-٧ يوم / أسبوع / ٢-٧ سنة .

وهنا تظهر أعراض السمية عقب المعاملة بأسبوع و قد تصل إلي عامين وهو ما يسمى بالسمية المتأخرة ( Delayed toxicity ) أي تظهر التأثيرات المزمنة ( الأعراض ) عندما يحدث تراكم للمادة السامة داخل النظام البيولوجي حيث يزيد من معدل الامتصاص عن معدل التحول والإخراج لها . كذلك تظهر التشوهات الخلقية ( Teratogenesis ) والتطفرات ( Mutagenesis ) والتسرطنات ( Carcinogenesis ) حيث يكون تأثير السم هنا غير عكسي ( Irreversible effects ) و لكن نقل أو تنفوت حدثها عقب كل تعريض تبعاً لشدة وطول مدة التعريض و حساسية الكائن .

## ٢-٤- تجزيء الجرعة :

يؤدي تجزيء الجرعة إلي الإقلال من التأثير الناجم فالجرعة الواحدة و التي تعطي أعراض التسمم القياسية سوف تعطي نصف هذا التأثير لو أعطيت علي جرعتين و سوف لا تعطي تأثير لو أعطيت علي عشرة جرعات علي مدي أيام حيث يسهل هنا علي أعضاء جسم الكائن الحي تمثيلها و تحويلها حيويًا ( Bio transformation : Metabolism ) وربما قبل وصول الجرعة الثانية و هكذا يقلل أثرها الضار إذا ما أخذنا في الإعتبار مقدرة بعض الكائنات علي تخزين كميات من جزيئات المادة السامة و التي تكفي لإحداث القتل الحاد عند تعاطي هذه الكمية دفعة واحدة وهو ما يحدث مع

السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية مثل مركب الدنت و تخزينها في الأنسجة الدهنية أو العناصر الثقيلة الملوثة مثل الرصاص والفلور وتخزينها في أنسجة العظم و هنا تؤدي إلي تأثيرات سامة مزمنة نتيجة تراكمها ( Accumulation داخل الأنظمة البيولوجية حيث يزيد من معدل امتصاصها عن معدل تحولها أو تمثيلها وإخراجها من الجسم ( Elimination ) فلا يتم تجميع مستوي عالي منها في أنسجة الجسم و لكن تصل إلي مرحلة ثبات نسبي ( Steady state عندما يتساوى معدل أخذها ( Up take ) مع معدل إخراجها .

أما بالنسبة لمجموعة السموم الفوسفورية العضوية و الكرباماتية ( Organophosphorus & Carbamates poisons ) وكذلك السموم الطبيعية النباتية ( Natural Botanical poisons ) كالنيكوتينات والتي تحدث تأثيرها عندما تمتص جرعة كبيرة منها بعد فترة زمنية قصيرة حيث إمتصاصها بجرعات قليلة و لفترة طويلة نسبيا قد لا تحدث تأثيرات سامة لتمكن أنظمة الجسم من طرحها بالبول هذا بالإضافة إلي أن التأثيرات المتكررة والصغيرة قد تحدث في النهاية ضرر خطير للخلية خاصة خلايا الأعضاء الأكثر تطورا كالجهاز العصبي المركزي و الطرفي عما في حالة الأنسجة العضلية أو العظمية أو الدهنية و هي أكبر المشاكل التي تواجه التوكسيكولوجست وهو ما يعرف بالتكشيف و التطور ( Differentiation & Developing ) مما يزيد من درجة مقاومة الكائن و مناهضة لفعال المركب .

### ٣- الظروف البيئية ( Environmental conditions ) :

قد تتضافر الظروف البيئية لجعل جزيئات مادة أو مركب سام ما أكثر سمية عما كان ( Intoxication ) من خلال تحوله كيميائيا إلي إحدى المشتقات الأكثر فاعلية لأنسجة عضو معين بالجسم أو أكثر مناهضة لإنزيم أو نظام إنزيمي حيوي بجسم الكائن أو جعل الكائن أكثر شراهة ( Extreme viracious ) أو أكثر حساسية له ( more sensitivity ) .

## ١- الجرعة (Dose) :

تعرف الجرعة علي أنها كمية معلومة و بدقة من المادة السامة أي :  
حجم معلوم X تركيز معلوم و بدقة أعطيت إلي كائن حي واحد بالنسبة إلي  
وزنه و هو ما يحدث عند معاملة كائنات الإختبار بإحدى الطرق التالية :

### ١- الحقن ( Injection ) :

- ١-١- الحقن الوريدي ( Intravenous Injection ) .
- ١-٢- الحقن العضلي ( Intramuscular Injection ) .
- ١-٣- الحقن بالغشاء البريتوني ( Intrapertoneal Injection ) .
- ١-٤- الحقن تحت الجلد ( Sub-Cutaneous Injection ) .

### ٢- التعاطي عن طريق الفم ( Oral administration ) .

حيث يتم من خلالهما التأكد من إدخال كمية معلومة بالضبط من المركب  
داخل جسم كل كائن حي محسوبة بالمليجرام / كجم من وزن الجسم للكائن  
المعامل وهو ما لا يمكن تحقيقه عند إستخدام التركيز ( Concentration ) و لهذا  
يستخدم التركيز في معاملة الحالات التي لا يمكن معها تقدير الكمية المأخوذة  
بالضبط من المادة السامة لكل كائن معامِل وهو ما يحدث عند معاملة  
الحشرات و البكتريا و الديدان و ... .

و يشتق من تعريف الجرعة عدة تعريفات متفاوتة أخرى وهي :

### ١-١- الجرعة الدنيا ( Minimum dose ) :

و هي أنسي جرعة من المادة السامة ( بالمليجرام /كجم من وزن  
الجسم) و المؤدية لموت أفراد من مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة  
في الإختبار

### ١-٢- الجرعة القصوى ( Maximum dose ) :

و هي أقصى جرعة من المادة السامة ( بالمليجرام /كجم من وزن الجسم) و المؤدية لموت أفراد مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار و زيادتها عن ذلك لا تؤثر علي زيادة نسبة الموت .

١-٣- أقصى جرعة محتملة ( Maximum Tolerance Dose : MTD ) :

و هي أقصى جرعة من المادة السامة ( بالمليجرام / كجم من وزن الجسم ) و المؤدية لموت أفراد مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار و دون حدوث تغير في دورة حياة الكائن المعامل .

١-٤- مستوى الحد الحرج للجرعة ( Threshold Level of Dose ) :

و هي قيمة الحد الحرج لجرعة من المادة السامة ( بالمليجرام / كجم من وزن الجسم ) و التي لا تنتج عنها تأثيرات معاكسة ( Reversible effects )

١-٥- الجرعة المؤثرة ( Effective Dose ) :

و هي قيمة الجرعة من المادة السامة ( بالمليجرام / كجم من وزن الجسم ) و المؤثرة علي أفراد مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار بعد معاملتها مرة واحدة .

١-٦- الجرعة المؤثرة النصفية ( Effective Dose 50 : ED<sub>50</sub> ) :

و هي قيمة الجرعة من المادة السامة ( بالمليجرام / كجم من وزن الجسم ) و المؤثرة علي نصف أفراد مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار بعد معاملتها مرة واحدة .

١-٧- الجرعة القاتلة للنصف ( Lethal Dose 50 : LD<sub>50</sub> ) :

و هي قيمة الجرعة من المادة السامة ( بالمليجرام / كجم من وزن الجسم ) و القاتلة لنصف أفراد مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار بعد معاملتها مرة واحدة .

٨-١- الجرعة الصادمة للنصف (  $KD_{50}$  : Knock down Dose 50 ) :  
و هي قيمة الجرعة من المادة السامة ( بالمليجرام / كجم من وزن الجسم )  
والمؤدية لصدمة نصف أفراد مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة  
في الإختبار بعد معاملتها مرة واحدة .

٩-١- جرعة التتركز النصفية (  $ND_{50}$  : Necrotic Dose 50 ) :  
و هي قيمة الجرعة من المادة السامة ( بالمليجرام / كجم من وزن  
الجسم ) والمؤدية لموت موضعي : تتركز نصف أفراد مجموع معين من  
الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار بعد معاملتها مرة واحدة .

١٠-١- الجرعة السامة المتماثلة (  $Eq.D$  : Equitoxic Dose ) :  
و هي قيمة الجرعة من عدة مواد سامة ( بالمليجرام / كجم من وزن  
الجسم ) تحدث نفس الأثر السام لأفراد مجموع معين من الكائنات الحية  
المستخدمة في الإختبار بعد معاملتها مرة واحدة .

١١-١- الجرعة المأمونة الفعلية (  $Virtually\ Safe\ Dose$  ) :  
و هي قيمة الجرعة من المادة السامة ( بالمليجرام / كجم من وزن  
الجسم ) و التي لا تحدث تأثيرات معاكسة ملحوظة (  $Non-Observed\ Effect$  )  
Level : NOEL ) .

## ٢- التركيز ( Concentration ) :

و هو تركيز معلوم ( بالجزء / مليون جزء ) من المادة السامة و المتعرض له تعداد معين من أفراد مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار بعد معاملتها مرة واحدة .  
و يستخدم التركيز في التعريض للحالات التي لا يمكن فيها التمكن من تقدير الكمية المأخوذة من المادة السامة بالضبط لكل كائن حي معامل علي حدة بالنسبة لوزن جسمه ( أي كما في حالة الجرعة ) .

- و تختلف طرق التعريض باستخدام محاليل معلومة التركيز مثل :  
• الرش ( Spraying ) : حيث تجري معاملة أفراد المجموع المختبر برش محلول المادة السامة بتركيز معلوم وبدقة و لكننا نجهل هنا الكمية التي تلقاها كل فرد معامل .
- التغبير ( Dusting ) : حيث تجري معاملة أفراد المجموع المختبر بتغبير مسحوق المادة السامة بتركيز معلوم وبدقة و لكننا نجهل هنا الكمية التي تلقاها كل فرد معامل .
- الغمر ( Dipping ) : حيث تجري معاملة أفراد المجموع المختبر بغمر الأفراد في محلول المادة السامة بتركيز معلوم وبدقة و لكننا نجهل هنا الكمية التي تلقاها كل فرد معامل .
- النقع ( Soaking ) : حيث تجري معاملة أفراد المجموع المختبر بنقع البيئة الغذائية للأفراد أو الأفراد في محلول المادة السامة بتركيز معلوم وبدقة و لكننا نجهل هنا الكمية التي تلقاها كل فرد معامل .

ففي الطرق السابقة نكون علي علم بقوة تركيز المحلول المستخدم من المادة السامة لأفراد المجموع ككل ولا يمكننا التأكد من معرفة كمية الجرعة ( حجم X تركيز ) التي وصلت إلي كل فرد معامل علي حدة .  
و يشتق من تعريف التركيز عدة تعريفات متفاوتة وهي :

#### ٢-١- التركيز الأدنى ( Minimum concentration ) :

وهو أدنى تركيز من محلول المادة السامة يؤدي إلي موت أفراد من مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار بعد معاملتها مرة واحدة .

#### ٢-٢- التركيز الأقصى ( Maximum Concentration ) :

وهو أقصى تركيز من محلول المادة السامة يؤدي إلي موت أفراد من مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار و زيادة تركيزه عن ذلك لا تؤثر علي زيادة نسبة الموت .

#### ٢-٣- أقصى تركيز محتمل ( Maximum Tolerance Concentration : MTC ) :

وهي أقصى تركيز من محلول المادة السامة والمؤدي لموت أفراد مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار ودون حدوث تغير في دورة حياة الكائن المعامل .

#### ٢-٤- مستوى الحد الحرج للتركيز ( Threshold Level of Concentration ) :

وهي قيمة الحد الحرج لتركيز محلول مادة سامة و التي لا تنتج عنه تأثيرات معاكسة ( Reversible effects )

#### ٢-٥- التركيز المؤثر ( Effective Concentration : EC ) :

وهو قيمة التركيز لمحلول من المادة السامة والمؤثر علي أفراد مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار بعد معاملتها مرة واحدة .

٦-٢- التركيز المؤثر النصفى ( Effective Concentration 50 : EC<sub>50</sub> ) :  
و هو قيمة التركيز من محلول المادة السامة والمؤثر علي نصف أفراد  
مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار بعد معاملتها مرة  
واحدة .

٧-٢- التركيز القاتل للنصف ( Lethal Concentration 50 : LC<sub>50</sub> ) :  
و هو قيمة التركيز من محلول المادة السامة والقاتل لنصف عدد أفراد  
مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار بعد معاملتها مرة  
واحدة .

٨-٢- التركيز الصادم للنصف ( Knock down Concentration 50 : KD<sub>50</sub> ) :  
و هي قيمة التركيز من المادة السامة والمؤدية لصدمة نصف أفراد  
مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار بعد معاملتها مرة  
واحدة .

٩-٢- تركيز التكرز النصفى ( Necrotic Concentration 50 : ND<sub>50</sub> ) :  
و هو قيمة تركيز المحلول من المادة السامة والمؤدية لموت موضعي  
: تتركز نصف أفراد مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في  
الإختبار بعد معاملتها مرة واحدة .

١٠-٢- التركيز السام المتماثل ( Equitoxic Concentration : Eq.C ) :  
و هو قيمة التركيز السام من عدة مواد سامة تحدث نفس الأثر السام  
لأفراد مجموع معين من الكائنات الحية المستخدمة في الإختبار بعد معاملتها  
مرة واحدة .



٢-١١- التركيز المأمون الفعلي ( Virtually Safe Concentration ) :  
وهو قيمة التركيز من محلول المادة السامة والذي لا يحدث تأثيرات  
معاكسة ملحوظة ( Non-Observed Effect Level : NOEL ) .

٣- الحد الأقصى للمتبقيات ( Maximum Residues limits : MRL ) :  
وهو أقصى تركيز من المتبقيات يسمح بتواجده في الغذاء حيث قامت لجنة  
الدستور مع هيئة الصحة العالمية ( WHO ) و وكالة حماية البيئة ( EPA )  
بوضع الحدود القصوى لمتبقيات السموم في الأغذية و الطعام .

٥- أقصى تركيز مسموح به في هواء منطقة عمل ( Maximum Allowable  
Concentration : MAC<sub>هـ</sub> ) :  
وهو أقصى تركيز مسموح به ( بالمليجرام / متر مكعب ) من مادة  
سامة تتواجد في هواء منطقة عمل يتعرض لها العاملون يوميا .

٦- أقصى متوسط يومي مسموح به ( Maximum Allowable Concentration  
: MAC<sub>متوسط</sub> ) :  
وهو المتوسط اليومي لأقصى تركيز مسموح به ( بالمليجرام/متر مكعب )  
من مادة سامة تتواجد في هواء منطقة عمل يتعرض لها العاملون يوميا .

٧- أقصى تركيز خاطف مسموح به في الهواء ( Maximum Allowable  
Concentration : MAC<sub>خاطف</sub> ) :  
وهو أقصى تركيز خاطف مسموح به ( بالمليجرام / متر مكعب ) من  
مادة سامة تتواجد في الهواء وهو تركيز خاطف سريع الإنقضاء .

٨- أقصى تركيز مسموح به في المياه ( Maximum Allowable  
Concentration : MAC<sub>مياه</sub> ) :  
وهو أقصى تركيز مسموح به ( بالمليجرام / لتر ماء ) من مادة سامة  
تتواجد في الماء المستخدم في الأغراض المنزلية ( Sanitary domestic uses ) .

٩-مستوي التعريض المبدئي الآمن : (Tentative Safe Exposure level : TSEL<sub>ms</sub>)

وهو مستوي التعريض المبدئي الآمن من مادة سامة (مليجرام / متر مكعب ) في هواء منطقة عمل يتعرض لها يوميا

١٠-مستوي التعريض المبدئي الآمن : (Tentative Safe Exposure level : TSEL<sub>ms</sub>)

وهو مستوي التعريض المبدئي الآمن من مادة سامة (مليجرام / متر مكعب ) في هواء منطقة عمل يتعرض لها يوميا .

١١-المستوي عديم التأثير الملاحظ : ( Non-Observed Adverse Effect Level : NOEL)

وهو مستوي من مادة سامة (مليجرام / كجم /يوم ) ليس لها تأثير معاكس علي الكائن الحي المختبر .

١٢-حد التناول اليومي المقبول ( Acceptable Daily Intake : ADI ) :

وهي قيمة الجرعة المسموح بتناولها يوميا ( مليجرام /كجم /يوم ) دون حدوث أية تغيرات عكسية .

و تساوي : المستوي عديم التأثير الملاحظ ( NOEL ) X عامل الأمان

١٣-الحد الأقصى للتناول اليومي المقبول (Maximum Acceptable Daily Intake : Max. ADI)

وهي قيمة أقصى حد يمكن تناوله من مخلفات مركب سام في الغذاء يوميا .

١٤ - حد الأمان المقبول (

وهو أقل حد يستطيع تناوله من مخلفات سامة في الغذاء يوميا .  
ويساوي :

المستوي عديم التأثير الملاحظ ( NEOL ) / مستوي التعريض

١٥- التأثير الحاد الحرج (  $Lim_{ac}$  : Threshold Acute Effect ) :  
هو أقل تركيز من مادة سامة يؤثر في الدليل البيوكيميائي الناجم عن  
التغيرات الفسيولوجية .

١٦- التأثير الحاد الحرج الملهب (  $Lim_{ir}$  : Threshold Acute Effect ) :  
هو أقل تركيز من مادة سامة يؤثر في الأنسجة المخاطية للجفن العلوي  
للعين .

١٧- التأثير الحاد الحرج الشم (  $Lim_{or}$  : Threshold Acute Effect ) :  
هو أقل تركيز من مادة سامة (مليجرام / متر مكعب هواء ) يؤثر في  
أنسجة حاسة الشم .

١٨- فترة نصف الحياة (  $t_{0.5}$  : Half life time ) :  
وهي الفترة اللازمة لإتهيار وتدهور نصف كمية المادة السامة من  
مركب معين أو الفترة اللازمة لإفتراد نصف كمية المادة السامة من مركب  
معين .  
وكلما صغرت قيمة هذه الفترة كلما كان معدل إخراجها و طرحه خارج  
الجسم أسرع .

١٩- الفترة اللازمة لقتل النصف (  $LT_{50}$  : Lethal Time 50 ) :  
وهي الفترة الزمنية اللازمة للتعرض لقتل نصف أفراد مجموع معين  
من الكائنات الحية المختبرة بعد تعرضها مرة واحدة .

٢٠- الفترة المتوسطة للصدمة (  $KdT_{50}$  : Knock down Time 50 ) :  
وهي الفترة الزمنية اللازمة للتعرض لصدمة نصف أفراد مجموع  
معين من الكائنات الحية المختبرة بعد تعرضها مرة واحدة .

٢١- مادة لها تأثير خلوي ( Cellular agent ) :  
مادة لها القدرة علي التأثير علي خلايا نسيج معين سواء أكان هذا التأثير ملحوظ أو غير ملحوظ .

٢٢- تكوين الطفرات ( Mutagenesis ) :  
وهي عملية إنتاج طفرات ( Mutations ) نتيجة التعرض لمواد مطفرة ( Mutagen agents ) قادرة علي إحداث طفرات ( Mutagenic ) .  
أي المواد التي لها القدرة علي إحداث تغير في التركيب الجيني سواء بالخلايا الجرثومية أو الخلايا الجسمية و يستمر من جيل الأباء للأبناء .

٢٣-- تكوين التشوهات ( Teratogenesis ) :  
وهي عملية إنتاج تشوهات خلقية نتيجة التعرض لمواد مشوهة ( Teratogen agents ) .  
أي المواد القادرة علي إحداث تشوهات ( Teratogenic ) أثناء تكوين الأعضاء الجنينية ( Embryonic orgnogenesis ) في حين التشوه الوظيفي يكون في وظيفة عضو ما في الجسم وغالبا ما يكون له تأثير وراثي .

٢٤- تكوين السرطانات ( Carcinogenesis ) :  
وهي عملية إنتاج سرطانات ( Oncogenesis ) نتيجة التعرض لمواد مسرطنة ( Carcinogen agents ) .  
أي المواد القادرة علي إحداث سرطانات ( Carcinogenic effect ) أي لها القدرة علي تكوين أورام سرطانية في صورة نموات غير منتظمة الخلايا : ورم خبيث ( Malignant tumor ) .

٢٥- تشريح جثة ( Autopsy ) :  
وهي فحص و تشريح جثة إنسان للتعرف علي التغيرات في مورفولوجية أعضاء الجسم و كذلك الفحص الميكروسكوبي لأنسجتها .

٢٦- تشريح كائن بعد ذبحه ( Necropsy ) :  
وهي فحص و تشريح جثة كائن ميت عدا الإنسان .

٢٧- الفحص المجهري ( Biopsy ) :  
وهي عملية فحص مجهري لجزء مستأصل من نسيج عضو بجسم كائن حي .

٢٨- فترة نمو الجنين الأولي ( Fetus period ) :  
وهي فترة نمو وتطور الجنين في الستة شهور الأولى بعد الحمل .

٢٩- لجنة الدستور :  
وهي اللجنة الخاصة بمخلفات مبيدات الآفات ( Codex Commite Pesticide Residues : CCPR ) والقائمة بوضع دليل ( Codex ) للحدود القصوي لمخلفات المبيدات بعد استخدامها تبعا لنظام زراعة جيد و يحضر هذه اللجنة أعضاء من هيئة الزراعة و الأغذية ( Food & Agricultural Organization : FAO ) و منظمة الصحة العالمية ( World Health Organization WHO ) .

## الباب الثالث

### التقييم الحيوي

### لمتبقيات السموم والملوثات البيئية

obeikandi.com

يعد التقييم الحيوي مقياس لفاعلية عامل مؤثر نشط بيولوجيا سواء أكان العامل طبيعي أو كيميائي أو فسيولوجي أو نفساني من خلال التفاعل الذي يحدثه في المادة الحية بكائن حي .

والتقييم الحيوي مجموعة من الاختبارات يستخدم فيها الكائن الحي كأداة بيولوجية لتقييم مادة أو متبقياتا من خلال مدى تقدير مدي استجابة هذا الكائن المختبر تحت ظروف تتلاشى فيها كل العوامل الأخرى المؤثرة في استجابته عدا العامل موضع الدراسة ، حيث أن أي تغير في ظروف التجربة يؤدي بدوره للتأثير على العمليات الفسيولوجية و البيوكيميائية و التي تؤثر بدورها على النسبة المئوية للموت ( Mortality : Death % ) .

#### والهدف من التعقيم الحيوي :

- تقييم كفاءة متبقيات أو مركبات سامة مختلفة بغرض التفضيل بينها ( Screening ) حيث يتطلب التخليق المستمر للمركبات السامة والعقاقير خاصة الأدوية والمبيدات تقييم حيوي لها لتعين أنسبها مع عدم وجود تأثيرات جانبية ضارة له ( Side effects ) على الصحة العامة ( Public Health ) أو الحيوانات المستأنسة وحيوانات المزرعة .
- فتستخدم تجارب التعقيم الحيوي ( Bioassay ) لمقارنة مجموعة من المركبات السامة من حيث قوتها وتخصصها على آفة معينة لاختبار أحسنها أو مقارنة حساسية لمدة أنواع من الكائنات المختبرة تجاه مركب معين لتعين أيها أكثر حساسية أو مقاومة للمركب أو لتقدير الاختلاف معدل الاستجابة لنوع معين .
- اختبار حساسية أو مقارنة أفراد مجموع معين أو جنس معين أو سلالة معينة من الكائنات بغرض التنبؤ بإحتمال ظهور سلالة مقاومة لها في المستقبل .



□ دراسة أعراض السمية ( Toxic symptoms ) الظاهرية أو التشريحية و النسيجية ( Histological exam ) والبيوكيميائية ( Biochemical index ) ليحدد منها نوعية التسمم الناتج ( معدي- لاس- عصبي- تناسلي- تنفسي... ) .

□ تقدير مدى الاستجابة لأفراد مجموع معين معامل بمجموعه أخرى غير معاملة تحت نفس الظروف وتشمل :  
أ- مدى الضرر أو التلف الناتج  
ب- دراسة التأثير السام لبقايا مركب  
ج- دراسة تأثير الصدمة :الصرع ( Knockdown )  
د- النسبة المئوية للموت

□ التعرف على تركيز مركب أو متبقيات مركب في العينة وذلك من خلال تقدير النسبة المئوية للموت و المصححة بمعادلة أبوت ( Abbt.s Formula ) تم تعديل القيمة إحصائيا بطريقة فيني حيث يتم تعريض إحدى الأنواع الملائمة والحساسة لمتبقيات هذا المركب السام وتقدير نسبة الموت و التي تترجم بعد ذلك إلى تركيز ( Concentration ) من خلال منحني الموت و الذي تم عملة باستخدام سلالة الكائن المختبر الحساس ونفس المادة النقية ( pure ingredient ) لهذه المتبقيات والحصول منها على علاقة خطية ( Linearity relationship ) بين تركيزات المادة النقية المتدرجة ونسب الموت المقابلة لها وغالبا ما تجرى يوميا لملامشة التغيرات .

□ وتجرى تجارب التعقيم الحيوى لدراسة التسمم الحاد بتعريض السلالة الحساسة من الكائن المختار لجرعة واحدة مفردة ( Single dose ) وهو ما يختلف عما يحدث فى البيئة الطبيعية : تسمم مزمن ( Chronic poisoning )

□ حيث يتعرض الكائن المختبر يوميا لجرعات صغيرة وعلى فترات طويلة وهو ما يصعب قياسه و تقديره حيث غالبا ما تكون المادة السامة قد تحولت من خلال تمثيلها حيويًا طوال فترة التعريض ( Bio transformation : Metabolism ) أو تحولت بعوامل بيئية طبيعية ( Trans formation ) بالحرارة و أشعة الشمس والرطوبة كذلك يلاحظ عدم الفترة الحقيقية بين الجرعة و التي تليها وكمية كل منها ومعدل النفاذ والامتصاص لها ومستوى درجة تمثيل الجسم لها و الإخراج للمركب وطرحه خارج الجسم .

□ وقد يطلق مصطلح التقييم الحيوي الدقيق ( Micro bioassay ) وهنا يتطلب العمل دقة عالية في عمليات استخلاص وتنقية المتبقيات لعزل جزئيات المركب فقط المراد تقديرها كميًا عن طريق التقييم الحيوي بعيدا عن المواد المتداخلة معه .

#### العوامل المؤدية لإختلاف طرق التقييم الحيوي :

تختلف طرق التقييم الحيوي لمتبقيات السموم تبعًا لنوعية المركب السام المختبر و تجهيزته ( Formula ) و نوع الكائن الحي المختبر كالحوانات الثديية (فئران-أرانب-خنازير غنيا-قرود ..... ) أو عنكب و حلم أو نيماتودا أو حشرات أو كائنات نباتية أو فطريات أو بكتريا .....، كذلك تختلف بإختلاف الطور المعامل و الجنس و التركيب الطبيعي و الكيميائي للمادة المختبرة ..... و عموما تختلف طرق التقييم الحيوي بإختلاف :

#### ١-نوع الكائن المختبر :

فعلى سبيل المثال تختلف طريقة التقييم الحيوي بإختلاف تجهيزة المركب المختبر فالإيروسولات ( Aerosols ) مثلا تستخدم مع الكائنات الحية الطائرة كالفراشات و الطيور ..... أما طريقة الفيلم المتبقي على السطح المعامل فتستخدم مع الكائنات الزاحفة أو التي تسير على السطوح خاصة الملساء كالذباب .

## ٢- نوعية التسمم :

فالتسمم الحاد ( Acute poisoning ) : و الذي ينفذ من خلال المعاملة بجرعة واحدة من المركب وخلال زمن تعريض قصير ( Short term exposure ) في حين يقاس التسمم المزمن ( Chronic poisoning ) من خلال التعرض لجرعات صغيرة معلومة أو غير معلومة الكمية أو التركيز و لفترة طويلة ( Long term exposure ) و التي تتراوح بين ٢-٧ سنة وهو ما يماثل ما يتعرض له الكائنات في البيئة الطبيعية .

## ٣- التفاوت في درجة تحمل أفراد المجموع المعامل :

و هنا يجب وبقدر الإمكان تقليل مدي التفاوت أو الإختلاف الوراثي أو علي الأهل تثبيتها و تقليل الإختلافات الجنسية ( من خلال تساوي عدد الذكور مع عدد الإناث أو من خلال إجراء تجربة منفصلة لكل منهما ) كذلك تقليل الإختلافات الفردية بين أفراد المجموع من حيث التفاوت في وزن الأفراد المعاملة والعمر والوزن ، ففي حالة الفئران الكبيرة ( Rats ) يجب أن يتراوح وزنها بين ٢٠٠-٣٠٠ جرام و يجب وألا يزيد هذا التفاوت في الوزن عن  $\pm$  ٢٠ % عن المتوسط العام لأوزانها .

وبالنسبة للآرانب بفضل النوع ألبينو ( Albino ) و يجب أن يتراوح وزنها بين ٢-٣ كيلو جرام في حين يتراوح وزن خنازيرغنيا ( Guinea pig ) بين ٣٥٠ - ٤٥٠ جم .

كذلك يراعى في الإناث المختارة ألا تكون حاملة ( not pregnant ) وبكر ( Nulliparous ) .

ويلاحظ أن التغيير في أي عامل مما سبق يؤدي لتغيير في درجة الاستجابة ( Response ) أي في نسبة الموت .  
كذلك يلاحظ تفضيل الأنواع سهلة التربية والمعاملة وسريعة التكاثر والاستجابة العالية لأي تأثير .

## ٤- إختلاف طرق المعاملة ( Method of Application ) :

تؤدي إختلاف طرق المعاملة بدورها لإختلاف في درجة تحمل

الأفراد المعاملة وبالتالي مدى استجابتها السريعة :

□ فالمعاملة عن طريق الحقن ( Injection ) سواء كان في الوريد أو العضل أو تحت الجلد والتي تتم بكمية معلومة ( حجم  $\times$  تركيز ) و بالتالي يتسنى حساب الجرعة ( Dose :D ) التي وصلت بالفعل لداخل جسم الكائن .

□ أما المعاملة عن طريق الفم ( Oral administration ) و التي تمكننا أيضا من التأكد من كمية المادة السامة المعامل بها و التي وصلت لداخل

الجهاز الهضمي بالضبط أي داخل القناة المعد معوية ( Gastrointestinal duct ) وذلك من خلال استعمال إنبوب رفيع يدخل للجهاز الهضمي وهنا يجب الحذر من حدوث ترجيع : قيء ( Vomiting ) وتفيد مع السموم المعدية التأثير ( Stomach poison ) .

□ أما المعاملة عن طريق الرش ( Spraying ) للأسطح أو الأتسجة المختلفة و التي يتغذى عليها الكائن المختبر أو يمشي عليها ( لاختبار السموم بالمامسة يستخدم برج بوتنر ( Potter tower ) و بتركيز معلوم ولكن لا يمكن هنا التأكد من تقدير الجرعة ( الكمية التي أخذها كل كائن علي حدة ) .

□ أما المعاملة عن طريق الغمر ( Dipping ) فيستخدم مع الكائنات الصعب معاملتها بإحدى الطرق السابقة وهنا يتم غمرها في محلول معلوم التركيز ولفترة زمنية معلومة قصيرة حتى لا تتأثر الكائنات المعاملة بالخنق ، ويجب إجراء تجربة مماثلة لبيان أثر المذيب أو المذيبات المستخدمة .

□ أما المعاملة السطحية ( Topical Application ) فتتم باستخدام ما صة ميكرولترية تعطى قطرات دقيقة ( Drops ) معلومة الحجم والمحلول المستخدم معلوم التركيز وتعامل هذه القطرات على سطح جزء حساس معين على سطح جسم الكائن المختبر .

#### ٥- تجانس طرق تسجيل النتائج:

حيث يجب الإتفاق على تحديد مقاييس أو معايير كمية لدرجة السمية مثل تحديد الموت القياسي ( Standard Mortality ) لكل حالة من حالات التأثير ويعبر عن الموت في بعض الكائنات من خلال :

- الفشل التام للعمليات الحيوية ( ندييات )
- توقف القلب ( ندييات )
- فقد القدرة على الحركة أو تأثير للمس ( حشرات )
- الذبول العام وتوقف النمو ( حشائش )
- توقف نمو الميسليوم أو إنبات الجراثيم ( فطريات )
- نقص نمو المستعمرات وعددها ( بكتريا ) .

#### ٦- عوامل حيوية ( Biological factors ) :

حيث يجب إختبار نوع الكائن المعامل بحرص شديد ليتناسب والهدف من الدراسات كذلك إختبار العمر والجنس والوزن المناسب .  
فنتستخدم الإناث أكثر من الذكور رغم أن الذكور أكثر حساسية واستجابة تجاه المركب المختبر نظرا لاعتماد مستوى السمية (الاستجابة ) لكمية السم / وزن الجسم  
وفي الحشرات يستخدم الطور اليرقي عن الحشرة الكاملة لسرعة نموه فيتضح الاختلاف أكثر في درجة الاستجابة  
وكلما زاد عدد الأفراد المختبرة بكل معاملة ( treatment ) كلما زادت حساسية الإختبار ودقة النتائج المتحصل عليها ونقص الخطأ التجريبي .  
ويراعى عند إضافة المادة السامة المختبرة إلى البيئة الغذائية للكائن فإن كمية ونوع الغذاء ومدى إمكانية الحصول عليه وبصورة جيدة قد تؤدي لتفاوت في النتائج .

## ٧- عوامل طبيعية وكيميائية ( Physical & chemical Factors ) :

يؤثر التفاوت في العوامل الطبيعية والكيميائية لتفاوت في استجابة الكائن موضع الاختبار و التي قد تؤدي لحدوث تحولات للمركب ( Trans formation )

كذلك قد يؤدي عدم إجراء عملية الاستخلاص والتقية للمركب المختبر وعزلة عن أي مركب أخرى متداخلة معه إلى اختفاء تأثيره أو تتداخل معه في عملية التقييم وبنفس الطريقة التي تتداخل بها المواد المستخلبة . كذلك عدم إزالة متبقيات المذيب المستخدمة في الاستخلاص قد يكون لها تأثيرها في الإثاث ولهذا يراعى تثبيت نوع المذيب في كل معاملات الاختبار لتثبيت عملية الاستخلاص في كل مرة .

ويراعى لما إذا كان للمذيب المستخدم في الاستخلاص والتقية أو إذابة متبقيات المركب بعد الاستخلاص

و التقية لمعاملة الكائن أي التأثير على نتائج التقييم ولهذا تجرى تجربة تقييم حيوى على المذيب فقط حيث تطرح نسب الموت الناتجة من المعاملات الخاصة بالمذيب بمفرده من المعاملات الخاصة بالمذيب والمركب .

كذلك تستخدم المواد المخدرة في حالة اختبار الكائنات الحية النشطة لتسهيل عملية المعاملة و هنا يراعى عمل كونترول خاص لبيان أثر المادة المختبرة على حده ثم طرح نسبة الموت الناجمة عنها ان وجد من نسبة الموت المماثلة للمخدر والمركب المختبر معا .

وبالنسبة لفترة الفحص فغالبا ما تكون خلال أربعة و عشرون ساعة من المعاملة فقد تظهر المادة المختبرة تأثيرها في وقت أقل أو أكثر من ذلك ويفضل للحصول على نتائج أكثر دقة إجراء الفحص عدة مرات على فترات متعاقبة بعد ساعة و ستة ساعات و إثني عشرة ساعة و أربعة و عشرون ساعة .

كذلك يلاحظ أن لحجم القفص ( Cadge ) الذي تعيش فيه الكائنات المعاملة سواء كانت مفردة أو مجتمعة أو في مجاميع تبعا للجنس ( Cadged in groups ) ( by Sex ) لها تأثيرها على نتيجة التعريض فكلما قل حجمها كلما زادت نسبة الموت .

## أنماط التقييم الحيوي :

تختلف أنماط التقييم الحيوي تبعاً إلى

١- تقييم حيوي كيميائي أو شبه كيميائي ( Qualitative : Semi quantitative Bioassay ) حيث يتم إجراء التقييم الحيوي بدون عمل منحنى قياس يومي وتكون الكائنات الحية موضع الاختبار والمرباة تحت ظروف ذاتية مما يؤدي بدوره لأن تكون وحدة التغير اليومي بسيطة ويستخدم في الحالات التالية :

- إيجاد درجة استجابة (سمية) تقريبية للعينات المعاملة .
- دراسة التأثير السام لبقايا السموم على المحاصيل خاصة المستخدمة في الغذاء الآدمي أو كعلف للحيوانات .

٢- التقييم الحيوي الكمي ( Quantitative Bioassay ) :  
وقد يطلق عليه التقييم الحيوي الدقيق ( Micro bioassay ) ويتطلب حساسية ودقة كبيرة في العمل والقياس والحساب وذلك من حيث :

- دقة عمليات الاستخلاص والتنقية لمتبقيات المركب لعزلة عن المواد المتداخلة مع متبقيات المركب موضع الدراسة والتي قد يكون لهذه الشوائب المتداخلة أيضاً تأثير سام ضمن نتائج السمية : الاستجابة الكلية ( Total Toxic Response ) .

- الدقة في اختبار أفراد الكائن الحي المختبر سواء كان حيوان ثديي أو حشرات أو أكاروس أو نيماتودا فيكون ممثل وبدقة للمجموع المأخوذ منه وتمثيل من حيث السن والعمر والوزن والجنس مما يتسنى معه الحصول على درجة استجابة عالية .

- استعمال الطريقة الأنسب في المعاملة بالنسبة لكل نوع والكائن المعامل الأكثر تخصصاً .

- ولتقدير الاستجابة الكمية ( Estimation of quantal response ) :
- يجرى تقييم حيوي مباشر ( Direct bioassay ) حيث تستخدم جرعات متزايدة ومتدرجة من المادة السامة وذلك بهدف الحصول على الجرعة السامة الحرجة .
- يجرى تقييم غير مباشر ( Indirect bioassay ) حيث تعطي الأفراد جرعات قياسية وتقدير الإستجابة الناتجة عن كل جرعة .
- يجرى تقييم الاستجابة الكمية ( Quantal response ) من خلال تقييم جرعات قياسية وقياس دورة حياة الكائن الحي على وجه الدقة .

### ٣- التقييم الحيوي الكيفي : الوصفي ( Qualitative bioassay ) :

ويجرى بغرض قياس فاعلية مركب سام على الكثافة العددية لمجموع كائن حي مختبر من خلال تقدير شدة الأعراض أو الضرر الناتج عن الموت الموضعي : التتكرز ( Necrosis ) أو التلف ( Damage ) أو مقدار التثبيط لنظام إنزيمي معين .

فإذا كان الكائن المختبر آفة حشرية أو أكاروسية للنبات ( الأوراق - الأزهار - الثمار ) فإنه يتم الفحص يوميا خاصة مع بدء موسم التوريق أو الإزهار أو الإثمار ويكون الفحص الدوري على فترات زمنية متتابعة لتقدير عدد هذه الآفات على أي جزء (ورق أو ثمار) .

وفي حالة وجود نقوب على العائل فإنه يكتفي بعد النقوب التي دخلت منها هذه الآفة أو خرجت منها أو من خلال تشريح الثمرة لزيادة مستوى دقة الفحص وهنا تسجل النتائج في مراتب تقسيمية كما يلي :

المرتبة الأولى : من صفر - آفة واحدة :

على الورقة أو الزهرة أو الثمرة أو داخلها .

المرتبة الثانية : من ١-٥ آفة :

على الورقة أو الزهرة أو الثمرة أو داخلها .



المرتبة الثالثة : من ٦-٢٠ آفة :

على الورقة أو الزهرة أو الثمرة أو داخلها .

المرتبة الرابعة: من ٢٠-١٠٠ آفة :

على الورقة أو الزهرة أو الثمرة أو داخلها.

المرتبة الخامسة: أكثر من ١٠٠ آفة:

على الورقة أو الزهرة أو الثمرة أو داخلها .

أو تسجل النتائج الخاصة بتقدير الأعراض في صورة الإصابة وشدها دون الحاجة لتقدير عدد الآفات نفسها وهو ما يستخدم بنطاق واسع في تجارب التقييم الحيوي للمسوم الفطرية والبكتريا والنيماطودية لسهولة تقييم مظهر الإصابة عن تقييم عددها لمجهري حجمها وتكون المراتب التقسيمية كما يلي :

المرتبة الأولى : صفر حيث لا توجد أعراض أو مظاهر إصابة

المرتبة الثانية : إصابة مبدئية بصورة مستعمرات قليلة

المرتبة الثالثة : القمة النامية مملوءة بالإصابة ( اللون الأسود بحالة المن)

المرتبة الرابعة : القمة النامية مملوءة بالإصابة + تغطية لقمة الثمار أو

القرون

المرتبة الخامسة : القمة النامية مملوءة بالإصابة+ تغطية لقمة الثمار +

الساق الرئيسي عالية بعض المستعمرات حتى الصف

الثالث من الورق .

المرتبة السادسة : مستعمرات كثيفة تغطي الساق وحتى سطح التربة

المرتبة السابعة : أضرار بالغة بالنبات وظهور أفراد مجنحة مهاجرة

المرتبة الثامنة : أضرار بالغة بالنبات وظهور أفراد مجنحة مهاجرة +

القمة النامية ميتة ومازال النبات أخضر

المرتبة التاسعة : كل أجزاء النبات مغطاة باللون الأسود + ذبول واختفاء

معالم الحياة بالنبات .

خطوات إجراء التقييم الحيوي :  
تتمثل الخطوات الرئيسية في عملية التقييم الحيوي في :

١- جمع أفراد الكائن الحي موضع الاختبار والعناية بها ( Collection, Care & Maintenance )

يتم جمع الكائن من أماكن تواجده المتفرقة والمتعددة ليُمثل بصدق أفراد مجموعته في الطبيعية ثم يربى بالمعمل لعدة أجيال وبطريقة نموذجية يتوفر معها أفضل ظروف للنمو والتطور والتكاثر من حيث كمية ونوعية البيئية للغذائية المقدمة لها ودرجة الحرارة المثلى للملائمة لنموها وتكاثرها (ففي الفئران تكون  $23 \pm 3^\circ \text{C}$  و بالأرانب أليينو  $20 \pm 2^\circ \text{C}$  ودرجة رطوبة نسبية تتراوح بين 30- 70% ( WHO ) وحتى يزداد مجموعها وتعود على الظروف المعملية .

ويراعى جمعها من مناطق لا يستخدم فيها المركب المختبر من قبل أو على الأقل استخدم ولكن لفترة قصيرة و منذ زمن بعيد .

أما إذا كان الهدف جمع سلالة من أفراد لكائن حي مختبر ومقاومة ( Resistance ) للمركب أو للمركبات موضع البحث فيجب على الباحث جمعها من منطقة استخدم أو تكرر استخدام المركب موضع البحث بها عدة مرات خلال فترة طويلة و هنا يجب جمعها مباشرة عقب تعرضها الأخير له لضمان قتل الأفراد الحساسة و التي تكون هاجرت إليها أو قبل وصول أفراد حساسة أخرى لهذه المنطقة وانضمامها لما تبقى من أفراد المجموع المقاوم .

ويفضل دائما توافر سلالة حساسة ( Susceptible strain ) ومرياة لعدة أجيال بدون للمركب المختبر أو لمركب آخر من نفس مجموعته الكيمائية حتى يتسنى للباحث أثار جيد للمقارنة ( Control ) أو لعدة أجيال يعتمد عليها .

وتختلف طريقة التربية والجمع والعناية تبعا لنوع الكائن وطور و دورة حياته في بيئته الطبيعية من حيث تماثل ظروف هذه البيئة المناسبة له من حرارة ورطوبة وإضاءة وكمية ونوعية الغذاء .

و تختار الأفراد الأصحاء وتستبعد المريضة أو المشكوك في أمرها كما تستبعد الإناث التي تأكل أولادها أو تطردها عند قلّة الغذاء أو اختلاف الحرارة حيث تصاب الأم بهيستيريا .

ويجب فحص البراز للتأكد من خلوه من الطفيليات المعدية مع أخذ عينات من الشعر لفحصه و مراعاة النظافة وتغيير الفرشة والغذاء يوميا و غسيل أواني التربية بالفينك .

## ٢- إختيار الأفراد المستخدمة في التقييم الحيوي ( Individual Selecting for bioassay )

حيث يتم إختيار الأفراد المتجانسة ( Homogenized individual ) من حيث تماثلها في النوع والجنس والعمل والطور والوزن والحجم وطريقة التربية ونوعية وكمية الغذاء و ذلك تبعا لنوع الاختبار المستخدم يعطى معه نتائج أكثر دقة وحساسية .

وقد يستخدم الجنسين معا الذكور و الإناث وذلك تبعا لنوعية المركب المراد إختباره خاصة إذا ما تعذر التفريق بينهما .

كذلك يراعى إختيار الأفراد الأصحاء البالغين خاصة في حالة الإناث فيجب و ألا تكون غير بكر ( Nullipoarus ) أو حامل ( Pregnant ) و لهذا يفضل إختيار الإناث عقب الأسبوع الخامس مباشرة و فصلها جنسيا . أما عند إختيار الحشرات فيراعى عدم إستخدام الطور اليرقى الخارج توا من الانسلاخ أو الأطوار اليرقية و التي ستسليخ قريبا ويفضل إجراء الاختبار على الطور الذي تجرى عليه عملية المكافحة (Control) لتكون نتائج التقييم الحيوي أقرب ما يكون المواقع .

ويجب استبعاد الأفراد غير الطبيعية ( Abnormal ) من حيث سلوكها أو الأفراد المصابة بمرض أو المشكوك في أمرها كذلك تستبعد الإناث التي تأكل أولادها أو تطردها ( الفتران )

وبالنسبة لعدد الكائنات المستخدمة بكل مكرر ( Replicate ) أو معاملة ( Treatment ) فيفضل ألا يقل عن عشرة كائنات خمسة ذكور وخمسة إناث وفي بعض اختبارات الحساسية يفضل استخدام عشرون كائن حي مختبر لكل معاملة وكلما زاد عن المكررات لكل معاملة كلما كان ذلك أفضل حيث يفضل و ألا تقل عن ثلاثة مكررات لكل معاملة ( أي ٣ مكرر  $\times$  ١٠ حيوان بكل معاملة = ٣٠ كائن مختبر ) وذلك بغرض تقليل الخطأ التجريبي في النتائج المتحصل عليها عند تحليلها إحصائياً .

أما بالنسبة للحشرات المختبرة فيفضل وأن يتراوح عددها ما بين ٥٠-١٠٠ حشرة / مكرر من المكررات العشرة / معاملة .

كذلك تؤخذ مجموعة بنفس الطريقة كونترول كأساس جيد للمقارنة ( Control ) يعتمد عليه وفي استخدام أي أداة ( Vichel ) أو مذيب مثلاً للمساعدة في إذابة المادة المختبرة فإنه يجب عمل مجموعة كونترول أخرى خاصة بالمذيب لطرح أثره من القيمة النهائية للاختبار فربما له تأثير ضار على الكائن المختبر موضع البحث .

كذلك قد تؤخذ مجموعة مقارنة أخرى ثلاثة تسمى بالمجموعة التابعة ( Satellite ) إذا ما احتاجت ظروف الاختبار ذلك .

وتوجد مجموعة مقارنة رابعة إذا ما استدعى الاختبار استخدام مادة مخدرة أثناء المعاملة للحد من النشاط الحركي الزائد للكائن المختبر لبيان تأثيرها فقد يؤدي لزيادة معدل امتصاص المركب المختبر أو العكس وهنا يتم طرح قيمة الاستجابة بها من الاستجابة الكلية كما سبق .

### ٣- تجهيز محاليل المركب المختبر ( Preparation of Solutions ) :

حيث تذاب وزنة معينة و بدقة من المركب النقي ( Active Ingredient : AI )  
وتذاب في حجم مناسب من المذيب الملائم لها وبتركيز مبدئي وليكن ٢٠-  
٣٠ % .

يتم عمل تركيزات أخرى متدرجة منه : تخفيفات ( Dilutions ) ومتضاعفة  
في صورة متوالية هندسية ١٦،٨،٤،٢،١ أو ٢٧،٩،٣،١... وذلك لارتباط  
الأثر السام بقيمة لوغاريتم الجرعة ( التركيز ) بدرجة كبيرة .

ويجب و أن يكون حجم المذيب المستخدم بكل معاملة ثابت حتى يتسنى  
تقليل أو ملاحظة أثر المذيب بين المعاملات المختلفة ما أمكن لإحتمال تأثيره  
على معدل النفاذية والتخلل نتيجة تأثيره على تركيب أغشية الجدر التي  
يتخللها أو يكون له أثر سام أو تخديري كما يفضل وأن يكون له خاصية  
الإذابة الكاملة للمركب موضع الاختبار ليتسنى له الانتشار والتخلل العالي .

وتستخدم المذيبات ذات درجة النقاوة العالية فوجود الشوائب قد تؤثر على  
الاستجابة والفعل السام للمركب الأصلي ، كذلك يجب و ألا تكون له رائحة  
أو تأثير طارد ( Repelling effect ) أو منفر للكائن المختبر خاصة إذا ما تمت  
المعاملة على البيئة الغذائية للكائن موضع الاختبار .

وتفضل المذيبات المتطايرة ( Volatile solvents ) في المعاملة القمية :  
الموضعية ( Topical application ) أو في حالة معاملة الأسطح لتغطيتها  
( Coating ) أو معاملة البذور ( Seed dressing ) أما المذيبات الغير متطايرة  
( Non Volatile solvents ) فتستخدم عند المعاملة بالنقع ( Impregnate application )  
أو الغمر ( Dipping application ) أو مع ورق الترشيح ( Filter paper ) .

#### ٤-التخدير ( Anesthetization ) :

قد تستخدم عملية التخدير أثناء عملية التقييم الحيوي لمركب ما وذلك بهدف الحد من النشاط الحركي الذائد للكائن المختبر كالطيور و الحشرات المجنحة و الكائنات الدقيقة الحجم والتي يصعب التحكم في مسكها وثبتهها.

وتختلف كمية المخدر وفترة التخدير حسب نوع الكائن أولا ودرجة نشاطه ثانيا وحتى لا تسبب أي ضرر له أو تغير في درجة استجابته ولهذا يفضل دراسة الأثر الجانبي للمخدر ( Side effect ) قبل اختياره .

قد يستخدم تيار مستمر من ثاني أكسيد الكربون أو مادة الإثير أو التعريض لدرجات حرارة منخفضة كما يتم التخدير تبعا لنوعية المركب المختبر وطريقة المعاملة .

#### ٥-الاختبارات المبدئية:الأولية ( Preliminary tests ) :

وتجرى بغرض التحديد المبدئي التقريبي ( Tentative ) لدرجة استجابة الكائن و التركيزات المختبرة ، حيث يتم إختيار عدة تركيزات بناء على نتائج الأبحاث السابقة على نفس المركب والكائن أو على مركب من نفس مجموعة المركب المختبر .

وتختار التركيزات بمدى يتراوح بين صفر ، ١٠٠% موت ، حيث تختار عدة تركيزات ولكل تركيز عدة مكررات (المكرر عشرة كائنات حية) متماثلة الوزن و العمر و الطور و الجنس و ظروف الاختبار و تجرى عدة مرات إما في نفس اليوم أو في أيام مختلفة كل ذلك لتقليل الخطأ التجريبي ما أمكن .

## ٦- مجموعة المقارنة : الكونترول ( Control (check) group ) :

حيث تستخدم مجموعة متماثلة تماما من الكائن الحي المختبر وتحت نفس الظروف المجرى عليها الإختبار فالأفراد من نفس النوع والسلالة المختبرة عليها المركب السام و كذلك من نفس العمر والحجم والوزن ونسبة الجنس ويجرى عليها كل الخطوات السابقة في التقييم الحيوي عدا خطوة المعاملة : التعريض حيث يتم من خلالها حساب نسبة الموت الطبيعي (Natural mortality : Death) ليتسنى تصحيح نسبة الموت الناجمة عن المركب من خلال تطبيق معادلة أبوت (Abbott,s Formula) على النتائج المتحصل عليها من المعاملة ومن المقارنة :

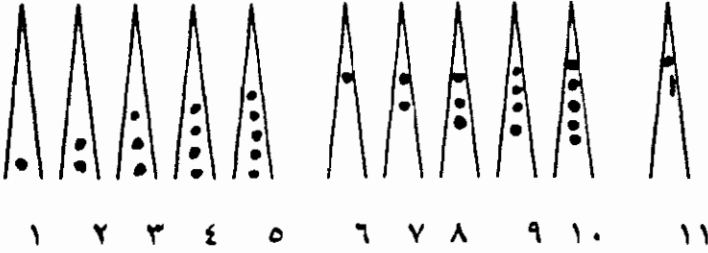
نسبة الموت الفعلية (المصححة) =

% للموت في المعامل - % للموت بالمقارنة / ١٠٠ - % للموت في المقارنة .

كذلك قد يتم عمل مجموعة كونترول أخرى للمزيد لطرح أثره على الاستجابة إن وجد له تأثير أيضا قد يتم عمل مجموعة مقارنة أخرى للمادة المخدرة المستخدمة مع الكائنات النشطة وطرح تأثير المخدر على مستوى الاستجابة إن وجد له تأثير .

## ٧- طرق تعليم وترقيم حيوانات الإختبار :

يتم ذلك من خلال وضع رقم المعاملة في أذن الحيوان المختبر أو يقطع إحدى الأصابع أو يوضع كل حيوان في قفص ( Cage ) بمفردة ويرقم القفص أو يرقم الكائن بقلم فلوماستر على منطقة الذيل كما بالشكل التالي شكل رقم (١-٣) :



شكل رقم (٣-١) : كيفية ترقيم الحيوانات المختبرة

#### طرق معاملة الكائنات المختبرة : Methods of Applications (Exposure)

تتعدد طرق المعاملة (التعريض) للكائنات الحية المختبرة بهدف اختيار أنسبها تبعاً لنوع الكائن المختبر وجنسه ونوعه وطوره ووزنه ومدة التعريض وطبيعة المركب المختبر وتركيبه الكيميائي وطريقة تأثيره وإمكانيات العمل المتاحة ومستوى الدقة المطلوب في النتائج ومدى توفر الظروف البيئية المناسبة من غذاء وحرارة ورطوبة أثناء الاختبار وقبله وبعده حتى لا يؤثر إحداهما كعامل خارجي يتدخل في نسبة الموت المتحصل عليها والتي تزداد تدريجياً بزيادة التركيز المعامل به .

ويتم عد الأفراد الميتة بكل معاملة عقب المعاملة بفترة زمنية أو فترات متتابعة خلال فترة أو فترات الملاحظة والتي تختلف من كائن لآخر ومن طريقة معاملة لأخرى .

ويراعى عند الفحص تسجيل ما يلي :



ويراعى عند الفحص تسجيل ما يلي :

١. وقت المعاملة أو التعريض وطولها ( Time & Duration of Exposure )
٢. طريقة المعاملة أو التعريض ( Method of Exposure )
٣. الأعراض الظاهرة كنتيجة للتأثيرات :

- ملاحظة العضلات من حيث ارتخائها ( Muscle relaxation )
- ملاحظة معدل التنفس ( Respiration rate )
- ملاحظة ضربات القلب ( Heart beat rate )
- الجنس ( Female - Male Sex )
- العمر ( Age )
- وزن الجسم ( Body weight )
- مدى مقاومة الكائنات المعرضة أو احتمالها ( Tolerance ) .

#### ١-المعاملة القمية : الموضعية ( Topical Application ) :

أكثر الطرق شيوعا وانتشارا لسهولة إجرائها ودقتها وإمكانية تطبيقها على عدد كبير من الكائنات وفي نفس الوقت استهلاك أقل كمية من المركب السام مع دقة النتائج المتحصل عليها .  
وتتم بوضع قطرة من محلول المركب السام المختبر معلوم حجمها بدقة وتتراوح بين ٠.١ - ٢٠ ميكرولتير وذلك على منطقة حساسة من سطح الجسم كالرأس وملحقاته أو منطقة الصدر .  
ويتم ذلك باستخدام ماصة ميكرولتيرية ( Micro pipette ) أو بجهاز الميكروأبليكياتور ( Micro applicator ) المعد لذلك وهو حقنة دقيقة يتحرك زراع مكبسها لمسافة بمدلولية التركيز المعلوم والتي تنفق وحركة الميكروميتر فتخرج قطرة ذات حجم ثابت ومعلوم من أبرتها الدقيقة ( needle )

الطويلة المثبتة بنهاية المحقن حيث يتناسب حجم هذه القطرة مع الكمية  
المعامل بها طرديا ( حجم × تركيز = كمية )

وتختلف مكان المعاملة باختلاف نوع وحجم الكائن المختبر ففي حالة  
الفئران يتم وضعها على منطقة الجزع ( Trunk ) أو فوق الكتف بعد حلق  
( sheaving ) بمسافة تبلغ ٤,٥ سم<sup>2</sup> أما بالأرانب فتحلق منطقة البطن أو  
الصدر وتعامل .

وقد يتم عمل عجينة من المركب يدهن بها المكان ثم يغطى باليولي  
إثيلين أو المطاط أو شريط لاصق وهنا يجب عمل كونترول خاص للشريط  
أو الرباط المطاط أو اليولي إثيلين خاصة مع اختبارات السمية اللامسة للجلد  
لاحتمالية تأثيرها على الحساسية أو الالتهاب الجلدي .

أما بالنسبة للكائنات المختبرة الدقيقة كالحشرات فيتم وضع القطرة على  
السطح البطني للجسم حيث الإسترنات رقيقة وغير مغلظة يقل بها الشيتين  
خاصة بمنطقة الصدر كما بالصرصار أما بالكائنات الأبق كالجاسيد  
والبعوض فتوضع القطرة فوق الرأس أو أجزاء الفم أو قرون الأستشعار أو  
على الصدر وملحقاته .

ويجب هنا إختبار المذيب و الذي يجب و أن يتمتع بالصفات التالية :

- غير سام أو قليل السمية وبكلتا الحالتين يتم عمل كونترول خاص  
بالمذيب لمعرفة نسبة تأثيره على الاستجابة ( % للموت )
- أن يكون سريع التطاير ( Volatile ) عقب وضع القطرة وانتشارها على  
المساحة المعاملة حتى لا يحدث فقط في التركيز .
- أن يتمتع بدرجة إذابة عالية للمركب المختبر .

وتتم معايرة الجهاز بأخذ وزنة دقيقة جدا وهي ٠,١ جرام من الزئبق ويملا بها المحقن ثم يضبط المؤشر على إحدى الأحجام وليكن ١ ميكروليتر ثم يشغل الجهاز وتستقبل القطرات بكأس نظيف وجاف وتم وزنه بدقة من قبل وتستقبل فيه عدد معين من القطرات وتوزن ثم يقسم قيمة الوزنة على عدد القطرات فنحصل على وزن القطرة بدقة و عليه يكون :

حجم القطرة - وزن القطرة ÷ كثافة الزئبق  
ومن هنا يتم تعديل الحجم بالجهاز على هذا الأساس .

## ٢-الحقن ( Injection ) :

وهي الطريقة الوحيدة التي يتم فيها التأكد من كمية الجرعة الداخلة لجسم كل كائن معامل حيث يذاب المركب المختبر وبالتركيز المطلوب في المذيب المناسب أو المادة الحاملة المناسبة كالزئبق أو زيت الذرة أو زيت الزيتون أو زيت الفول السوداني أو البروبلين جليكول حيث يكون المركب بصورة مستحلب زيتي .

ويتراوح المدى المحقون من ٠,٠١ ملل أي ١٠ميكروليتر وحتى ١ ملل ويتم الحقن بواسطة إبره دقيقة حادة حتى لا تحدث نزيف ( Bleeding ) في موضع وخذاها ويتم الحقن ببطيء شديد

ويختلف مكان الحقن باختلاف نوع الكائن المختبر وطوره :

- ففي الثدييات كالفئران يتم الحقن في تجويف الجسم البريتوني ( IP : Intarperitonal ) وهنا يجب الاحتفاظ بالأبره برهة من الوقت ثم تجذب تدريجيا وببطيء لتلاشى النزيف الذي قد يحدث ومعه بعض جزيئات المركب فيحدث فقد في التركيز .
- أما الحقن الوريدي ( IV : Intravenous Injection ) فهي الأكثر شيوعا لسرعة حمل جزيئات المركب عبر مجرى الدم فيتوزع سريعا على معظم أعضاء الجسم فتظهر أسرع استجابة .
- وقد يستخدم الحقن العضلي ( IM : Intramuscular Injection ) أو الحقن تحت الجلد ( ID : Intradermal Injection ) أو الحقن بالنخاع ( Intraspinal )

. injection : IS)

• وفي حالة الكائنات المختبرة الدقيقة كالحشرات فيتم الحقن بالأرجل الأمامية لليرقات أما بالطور الكامل فيتم الحقن بين حلقات البطن بالغشاء الرقيق البين حلقي بين الصدر والبطن أو بين الصدر والرأس .

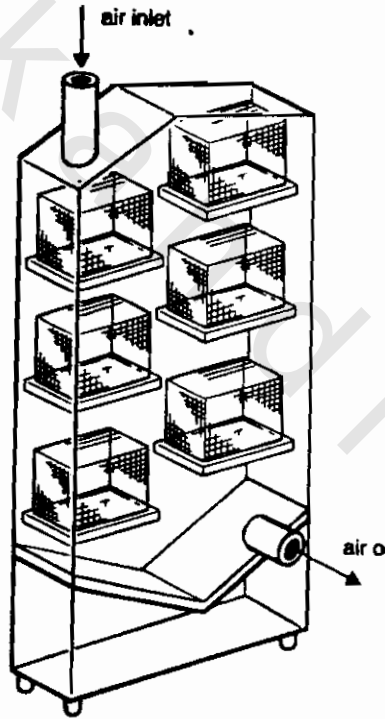
ويعاب على طريقة الحقن ما يلي :

- بطئ وصعوبة إجرائها خاصة مع الأعداد الكبيرة مما يحد إنتشار استخدامها .
- احتمالية حدوث التزيف خاصة مع الشخص المبتدىء عديم الخبرة .
- احتمالية حدوث صدمة للكائن المحقون خاصة عندما يكون المركب المختبر مهيج .

### ٣- الاستنشاق ( Inhalation ) :

حيث تعامل الكائنات المختبرة بمادة الاختبار و التي غالبا ما تكون في صورة غازية ( Gas ) أو رذاذ ايروسولي حيث يتم حساب الكمية المستنشقة بالمليجرام / م<sup>٣</sup> / ساعة أو في صورة ضباب ( Fog ) وهنا يتم استنشاق تيار هواء ساكن في غرفة ( Static Air Flow ) يتم فيها حفظ الكائن أو اسطوانات يتم تفرغها من الهواء مع إمكانية التحكم في الضغط داخلها وهنا يكون الجهاز التنفسي هو المتأثر و الشكل رقم (٣-٢) يوضح نماذج لغرف الاستنشاق ( Inhalation chambers ) فنتمكن باستخدام غرف الاستنشاق من تعريض الحيوان أو المواد البشرية إلي جو ظروفه سبق تقديرها بنقطة أكبر فهي بمثابة حجرة محكمة الهواء ( Tight room- Air ) والتي يمكن فيها تعريض الكائن الحي تحت حالات معلومة ثابتة تؤخذ في الاعتبار عند تصميم الغرفة وهنا يحتوي الجو المختبر علي مادة الاختبار ( ايروسولات-سوائل-مواد صلبة متطايرة-غازات-أبخرة أو اتحادات بينهما : غاز و/أو بخار و غاز أو/و ايروسول... وهكذا )

أما بالنسبة لطبيعة التعريض (Exposure manner) :  
 ١- نظام تعريض الجسم كله (body system-Total) : حيث يتم تعريض  
 الجسم كله سواء أكان لحيوان تجريبي أو بشر .  
 ولهذه الطريقة مميزاتها وعيوبها فتعريض الجسم كله يؤدي  
 لانساخه نتيجة التلوث كما يؤدي تداخل سلوك الكائن نفسه مثل ما  
 يحدث عند لعق الحيوان لجلده (Licking the fur) وهنا فإن أخذ  
 المركب المختبر عن طريق الفم يأخذ مكانه و بكمية معقولة خاصة  
 مع المواد التي يكون فعلها جهازيا وهو ما يوضح أهمية و  
 خصوصية نظام تعريض الرأس أو/ و الأتف مع طرق دراسة  
 الأيروسولات ، جدول رقم (٣-١) .



شكل رقم (٣-٢) : تخطيط لغرفة إستنشاق لتعريض الجسم كله

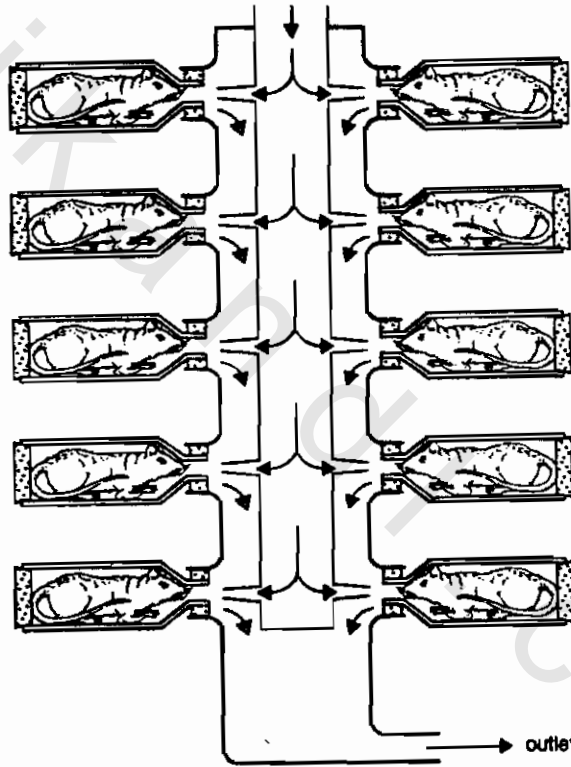
ومن وجهة الأيروديناميك فإن غرف الاستنشاق الأسطوانية (Cylindrical chamber) تعتبر غرف نموذجية لعدم وجود أركان مينة بها و تماثل معدل السريان بكل مناطقها و بالتالي تساوي تركيز المادة المختبرة في كل أجزائها و من هنا تكون كل الحيوانات معرضة لنفس التركيز المستخدم خاصة مع الايروسولات والتي تعد مادة ترسب و إستقرار .

و أغلب الغرف يكون لها أربعة أو ست أوجه و السطح و القاعدة سطحه أو بشكل هرمي و هنا تكون ذات ستة أوجه و قاعدة مثلثة و سقف مخروطي بهدف التأكد من أمثلية التوزيع المتوقع للمادة ( الجو ) المختبرة و غالبا ما يدخل الهواء من قمة الغرفة و يصرف من مركز القاعدة المسطحة مع الأخذ في الاعتبار أن أي شيء موضوع داخل الغرفة يؤدي لاضطراب في حركة و انسياب الهواء بداخلها و هو ما يؤدي بدوره في النهاية علي توزيع المادة المختبرة خاصة الايروسولات ، شكل رقم (٣-٣).

جدول رقم (٣-١) : مميزات و عيوب تعريض الجسم كله أو الرأس أو / و الأنف في تجارب الاستنشاق

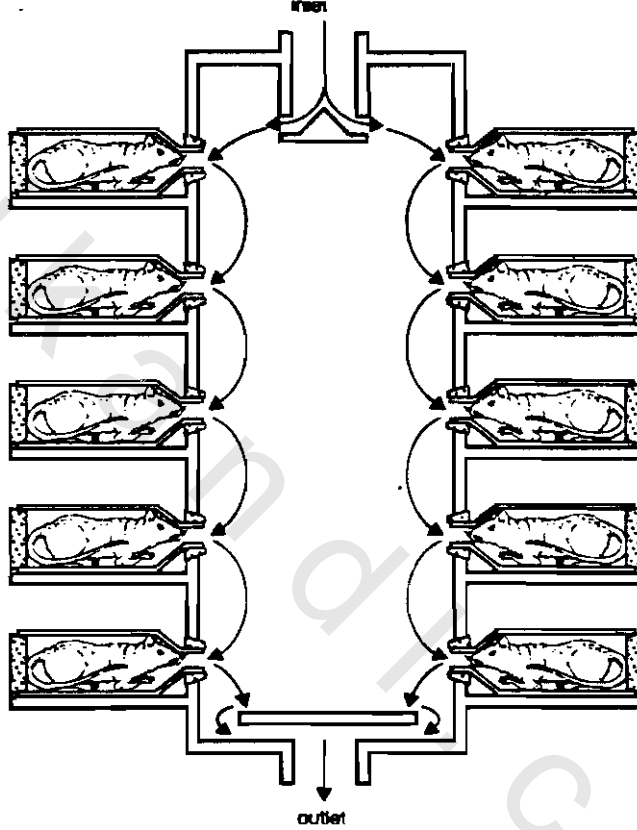
تعريض الرأس أو / الأنف	تعريض الجسم كله
يتم التعريض بدون تلوث الجسم بالمادة المختبرة. لا يمكنها التحرك بحرية لصغر المكان نسبيا . تحتاج لكمية صغيرة من المادة المختبرة . يمكن زيادة أو نقص التركيزات بسرعة.	تمتاز باستخدام عدد كبير من الحيوانات تعريض تلقائيا . يتحرك الحيوانات بحرية تامة و بدون أي ضغط تظهر الأعراض السريرية بسرعة. مناسبة للدراسة علي المدى القصير و الطويل
ضغط و عدم راحة من تثبيتها . لا تلاحظ السلوك و الأعراض السريرية بسهولة. تعريض عدد كبير ليس عملي .	عيوبها : سطح الجسم كله معرض . تحتاج الي كمية كبيرة من المادة المختبرة. أنالاف مدى تركيزات المادة المختبرة كثيرا في عدة مستويات . تحتاج الغرفة لمساحة كبيرة . زيادة أو نقص التركيزات يكون بطيء . تلوث جو الاختبار نتيجة الفضلات و التبول تكاليف تأمين عالية نسبيا

٢- نظام تعريض الرأس أو/والأنف (Head / Nose only system) : حيث يتم تعريض الرأس أو الأنف فقط للجو المختبر . وتتكون معدات التعريض هنا من اسطوانات ذات جدار مفرد أو مزدوج مغلق ، شكل رقم (٣-٣) ، حيث توجد فتحات في حائط الأسطوانة بكل منها حيوان واحد مثبتة في حامل من الزجاج أو البلاستيك وإحدى نهايتها مخروطية الشكل بحيث يجعل رأس و عنق الحيوان مثبت بداخلها ويساعد في ذلك وجود موقف سطح (Stopper) بحيث يقلل الفتحة جيدا ويمنع سحب الحيوان لرقبته للخلف (Retracting) فيوقف تسرب الهواء المعامل .



شكل رقم (٣-٣) : حجرة تعريض الرأس أو / والأنف  
نظم العلق المزدوج (Double wall system)

أما الغرفة ذات الحائط المزدوج ، شكل رقم (٣-٤) و تتميز بأن الحيوانات المعرضة فيها دائما ما تستنشق هواء جوي طازج أول بأول وهو ما لا يتوافر في نظام الحائط المفرد حيث تستنشق الحيوانات المعرضة هواء تم استنشاقه من حيوانات أخرى بنفس الغرفة .



شكل رقم (٣-٤) : حجرة تعريض الرأس أو / و الأنف :  
نظام الحائط المفرد (Single wall system)



٣-نظام تعريض الرئة أو جزء منها وهي طريقة جائرة (Invasive) وتستخدم فقط تحت التخدير العام و قلما تستخدم .

- ويتم اختيار المواد المصنوعة منها الغرف و الحوامل فقد تكون من الصلب الذي لا يصدأ و الخامل كيميائيا وقوي واه قوة احتمال عالية إلا أنه مكلف من الناحية الاقتصادية. و قد تكون من الألومنيوم فيكون أقل تكلفة إلا أنه غير خامل كيميائيا . أما في حالة تصنيعة من البلاستيك فيتميز بخفة الوزن و الشفافية و سهولة تداوله لكن يعيبه نقص المتانة و الضعف علاوة على الكهربية الاستاتيكية و حساس للتخريب بالكيماويات
- و قد تصنع من الزجاج و المتميز بالشفافية وأنه خامل كيميائيا و غير مكلف ولكنه سهل الكسر وصعب التصنيع .

- و بالنسبة لـحجرة الإعاشة في غرف الاستنشاق الخاصة بالجسم كله فيجب و أن يكون مكان حمل الحيوان من الصلب الغير قابل للصدأ . و يجب استخدام الحجر المفردة (Single housed) إذا ما كانت المادة المختبرة ايروسول و لا يجب وضع عدة حيوانات في حجرة واحدة حيث يمكن أن تخفي أنفها في فرو الجسم وهو ما يعد بمثابة مرشح للهواء المستنشق في حين لا يتأثر التعرض حالة كون المادة المختبرة غاز أو أبخرة .

- ويصعب تثبيت درجة الحرارة والرطوبة النسبية إذا ما احتوت غرف الاستنشاق على عدد كبير من الحيوانات و أكثر من ذلك فإن تركيزات الغاز المستنشق بالحيوانات و نواتج التمثيل و الاتهيبار المختلفة للبراز و اليورين تصبح غير مقبولة و هو ما يعود بنا إلى القاعدة العامة وهي بأنه لا يجب وأن يزيد الحجم الكلي لعدد الحيوانات عن ٥ % من حجم الغرفة .

- أما بالنسبة لهواء جو الاختبار (Test atmosphere) فيجب و أن يكون نظيف و خالي من الملوثات حيث يزود مصدر التهوية (Ventilation)

بمرشحات للكثربة و مرشحات تحتوي علي كربون نشط كما يجب و أن يكون الهواء جاف و بارد بحيث تكون في النهاية درجة حرارة غرفة الاستنشاق تتراوح بين ٢٠-٢٤م و الرطوبة النسبية ٤٠-٧٠% كما يجب و ألا تزيد سرعة الهواء عن ٠,٢ متر /ثانية ، شكل رقم (٩-٤) .

▪ أما بالنسبة لتوليد جو الاختبار سواء أكان غاز أو بخار خاصة و أن لهما نفس حالة التقلب (Aggregation) فالبخار في حالته الغازية تكون له درجة غليان أعلى من درجة حرارة الغرفة العادية .

▪ وحرارة توليد الغاز أو الأبخرة المستخدمة يجب و أن تكون ثابتة و متحكم فيها و عموما يمكن الحصول عليها من أسطوانات غاز جاهزة و بتوليدها من خلال طرق طبيعية أو كيميائية أو بيختر السوائل أو تطاير المواد الصلبة .

▪ ويختلف توليد جو الاختبار للغازات و الأبخرة في أنظمة التعريض الاستاتيكية : فهو نظام مقفل لا يوجد به تجديد حيث يقلل المحتوى الأوكسجيني به تدريجيا نتيجة تنفس حيوانات التجريب وهو بدوره ما يؤدي لارتفاع ثاني أكسيد الكربون و الرطوبة النسبية بدرجة غير مقبولة و هنا يجب توافر وسائل لقياس استهلاك الأوكسجين و إزالة ثاني أكسيد الكربون و أبخرة الماء من جو الاختبار و لهذا غالبا ما يستخدم مع تجارب فترات التعريض القصيرة و الأعداد القليلة من حيوانات التعريض و علي وجه الخصوص تجارب تمثيل المواد المتطايرة .

▪ و عليه يتم توليد جو الاختبار في هذا النظام للغازات أو المواد المسائلة المتطايرة بتقديم كمية معلومة من الغاز أو المادة المسائلة المتطايرة إلى نظام معلوم الحجم و عليه يقلل الضغط بعض الشيء بحيث بعد إدخال الغاز أو المادة السائلة المتطايرة و تطايرها فإن الضغط يرجع مرة أخرى لحالته الأولية . ويعبر عن تركيز الغاز في جو الاختبار بالجزء في المليون :

تركيز الغاز (PPM) = حجم الغاز بالملل (V<sub>g</sub>) / حجم النظام بالمتر (V<sub>ns</sub> x 1000)

• ويمكن أيضا حساب التركيز بالمليجرام / لتر أو بالمليجرام / متر مكعب. ويمكن استخدام قانون أفوجادرو والذي يبين عدد الجزيئات الموجودة في الحجم المتساوية من الغازات والتي تتساوى عند الضغط و درجة الحرارة فعند درجة حرارة ٢٠م و ضغط ١ جوي فإن ١ مول من الغاز يأخذ حجم قدره ٢٤,٢١ لتر و عند التعبير عن التركيز بالمليجرام / متر مكعب فإن المعادلة تصبح :

$$\text{تركيز الغاز (مليجرام / م}^3\text{)} = \frac{\text{حجم الغاز (مليجرام)} / \text{حجم النظام (لتر)}}{(V_{\text{ن}} \times 1000 \times \text{مول}) / (24.21)}$$

• أما في النظام الديناميكي و الذي يتميز بتوليد جو اختبار ثابت (constants atmosphere) حيث تضاف بانتظام كمية معلومة من أسطوانة المادة المختبرة إلي تيار الهواء المستمر أو من عملية كيميائية و هنا يتأثر إنتاجها بعوامل التفاعل (حرارة و نوبان ... ) وهو ما يجعل توليد الغاز في جو الاختبار صعب جدا أو من عملية طبيعية (تحليل كهربائي Electrolysis : أو انهيار حراري Thermal decomposition : تفاسعات ضوء كيميائية Photochemical reactions : أو التأين : Ionization ) .

• و عموما هناك طرق مختلفة لتوليد جو الاختبار و أكثرها شيوعا الحقن المباشر بمائل عالي التطاير أو تذرير السوائل فتبخر بعدها بسرعة أو تبخير المادة علي سطح ساخن أو الانتشار من خلال أنبوبة منفذة.

و يعبر عن تركيز المادة في جو الاختبار بطريقتين :

- التركيز النظري (Nominal concentration) : وهو التركيز الذي يمكن وجودة نظريا و بالتالي حسابه من الكمية الحيوانات المستخدمة من المادة و حجم الهواء أو الغاز خلال توزيعها .
- التركيز الفعلي (Actual concentration) : وهو التركيز المقاس معمليا .

- و المفروض أن النتيجتين واحدة و لكن من الناحية العملية فإن التركيز الفعلي عادة ما يكون أقل من النظري وهو غالبا ما يكون ناتج عن الامتصاص بالحوائط أو الثبات أو التمثيل أو التسرب .
- و غالبا ما يقاس التركيز خلال تجارب الاستنشاق بالكروماتوجرافي الغازي (GLC : Gas Chromatography) أو بالكروماتوجرافي الغازي فائق القدرة (H.P.LC : High Performance Liquid Chromatography) أو بالأشعة تحت حمراء (IR : Infra Red) أو التحليل اللوني (Colorimetry or Spectro) أو كاشفات أو مستشعرات متخصصة (Detectors) لذلك أو (photometry) طرق التحليل الكيماوية الكلاسيكية .
- أما بالنسبة للإيروسولات المستخدمة فقد تكون جسيماتها متساوية الحجم (Mono disphere) وتستخدم في المعايرة و دراسة الترسب و الاستقرار في القناة التنفسية . أما إذا كانت ذات جسيمات مختلفة أو متفاوتة في الحجم (Poly disphere) و تمثل أغلب أنواع الإيروسولات المتعرض لها البشر و لهذا تستخدم في غالبية دراسات السمية بالاستنشاق .
- و من الأهمية بمكان في دراسات الاستنشاق بالإيروسولات توليد جسيمات يمكنها الدخول و التوزيع في مسار الهواء و هو ما يتوقف بدورة علي حجم الجسيم : القطر الهندسي أو القطر الأيروديناميكي كمقياس للقطر (Geometric diameter) والضروري تقديره وهو سهل بالنسبة للجسيمات الكروية (Globular) و يصعب تقديره مع الجسيمات الغير منتظمة الشكل ولأهميته في تجارب السمية بالاستنشاق سمي بالقطر الأيروديناميكي و يعرف علي أنه قطر الكرة ذات الكثافة ١ و التي لها نفس معدل الترسب كجسيمة و هو ما يعني بأن الجسيم الذي له قطر أيروديناميكي ٥ ميكروميتر له نفس معدل الترسب في الهواء لكرة لها قطر ٥ ميكروميتر و كثافة ١ .
- أما الجسيمات الهفو : الذغبية (Fluff) و التي لها مساحة سطح كبير و كثافة منخفضة يكون قطر الأيروديناميكي لها صغير جدا بينما القطر الهندسي كبير نسبيا . و لهذا فقطع الرصاص الصغيرة ذات

الكثافة العالية و مساحة المسطح الصغيرة يكون تشبثها و مسكها بالهواء قليلة .

• أما بالنسبة لزيادة الشحنة الكهروستاتيكية (Electrostatic charge) و التي تكتسبها جسيمات الإيروسول عند احتكاكها مع السطح الداخلي لمولد الإيروسولات فلها تأثير كبير على سلوك الجسيمات في مسارات الهواء و درجة التجمع و الترسيب . و يتأين هواء الإيروسول فلين الشحنة الكهروستاتيكية تتبادل جزئيا .

• ويتم الفحص لتقدير الاستجابة ( نسبة الموت ) بعد ٢٤-٤٨ ساعة من التعرض .

• و تدخل جزئيات المركب المختبر خلال الفتحات التنفسية (الأنف أو الثغور التنفسية ) ثم تمتص بالاماكن المختلفة للجهاز التنفسي حيث تسير مع تيار الدم لمكان تأثيرها (الأعصاب -نظام إنزيمي خاص بعملية التنفس )

• وقد يستخدم تيار هوائي متحرك air dynamic flow حيث يوضع الكائن بغرفة مزودة بتيار هوائي حيوي على مكية ثابتة ومعلومة التركيز من المركب المختبر ويجب الأخذ في الاعتبار أن السمية الناجمة هي محصلة السمية بالاستنشاق عن طريق الجهاز التنفسي وبالملامسة للجلد (أو الجلد)

• وهنا يلاحظ ارتباط مستوى التأثير بمستوى التركيز مع زمن التعرض فإطالة مدة التعرض قد تفوق تعوض النفق في التركيز ويمكن أن يحل إحداها محل الآخر لإظهار العلاقة الخطية  $C:t=k$

#### ٤-التعاطى بالفم ( Oral administration ) :

بعد الفم هو المجرى الأكثر توقعا للسموم المعدية ذات الطبيعة الثابتة أمام العصارة المعدية الحامضية و المعوية القلوية حيث تمتص جزئياته بكليهما كذلك ذات الطبيعة الغير مهيجة (Irritant ) أو مقلصة ( Convulsion ) أو مقينة ( Vomiting )

و تتم المعاملة مع الثدييات كالقنران أو الأرانب بإدخال الجرعة المرغوبة

مخلوطة بزيت الذرة ( Corn oil ) أو زيت الزيتون ( Olive oil ) عن طريق أنبوب طويل من البلاستيك المرن والمثبت بنهاية محقن يحتوى على الجرعة خلال الفم مقر ليصل لمعدة الكائن المعامل بطريقة هادئة مع الضغط على عظمتى الفكين ليظل الفم مفتوحا وبعد إخراج الجرعة بالضغط على مكبس المحقن يتم فك الأنبوب عن المحقن حيث يملأ المحقن بالهواء ثم يوصل بالإنبوب ويضغط المكبس لإخراج ما تبقى من الجرعة بالإنبوب

وبعد الإنتهاء من المعاملة يتم مسك الحيوان من أذنيه فترة للتأكد من سريان الجرعة وعدم رجوعها لذا يفضل تجويع الحيوان لمدة تسع ساعات بين 4-6 ساعة قبل المعاملة وهو ما يتيح أيضا عدم وجود كتل غذاء بالقناة الهضمية تعمل على تخفيض الجرعة بامتصاصها عليها .

وقد يخلط المركب المختبر مع البيئنة الغذائية ( mixing with food ) بالتركيز المطلوب وهذه الطريقة أقل دقة من السابقة لعدم إمكانية تقدير الكمية المأخوذة بالضبط كما يعييبها صعوبة تحضير وتجهز الوحدة المعاملة بطريقة متجانسة ١٠٠% .

ويراعى تجويع الحيوانات قبل تقديم الغذاء لها ليتسنى سرعة تناول و بلع الوجبة بشراهة .

ويمكن استخدام هذه الطريقة مع الكائنات المتغذية على الحبوب أو الجلود أو الخشب أو الفراء أو السجائر حيث يخلط المركب مع هذه البيئات الغذائية بالتركيز المطلوب بمقارنة وزن الغذاء المعامل قبل وبعد التناول (التعريض) يمكن حساب كمية المركب المتناولة من خلال معرفة النسبة المضاف بها للبيئة الغذائية

التعاطي في صورة كبسولة ( Capsules ) حيث تحتوى كل كبسولة على الجرعة اللازمة من المادة السامة المختبرة والمخففة بزيت نباتي كزيت الذرة أو الفول السوداني أو البولى إيثيلين جليكول بحيث لا يزيد وزن المركب بالكبسولة عن ٢-٣% من وزن الجسم حيث أن زيادة تعمل كملين فتقشّل المعاملة .

أما طريقة السقي و الإرتشاف حيث يسقى الكائن المختبر المركب في

صورة ذاتية أو مستحلية مع مياه الشرب أو تضاف للمحلول السكري بالنسبة المطلوبة للتغذية . وبتقدير حجم السائل قبل وبعد التغذية يتم تقدير حجم السائل المتناول و منه يتم حساب الكمية ( حجم  $\times$  تركيز )

أما طريقة الساندويتش ( Sandwich Technique ) حيث توضع جرعة المركب المختبر ( حجم  $\times$  تركيز ) بين قرصتين من المادة الغذائية للكائن المختبر كقرصي عجينة البينة الغذائية أو قرصين من ورق النبات مثلا ثم يقدم للتغذية لفترة ما ثم يتم حساب للمساحة المتأولة والمغذى عليها وتطرح من المساحة الكلية للقرص قبل التأول فنحصل على الكمية المتأولة ولكن غالبا ما تكون غير دقيقة لصعوبة التحكم في انتظام وتجانس توزيع المركب في صورة فيلم منتظم .

ولاختبار الكائنات الثاقبة الماصة ( Sucking & piercing ) كالحشرات الطبية والبيطرية تجهز محلول المادة المراد إختبارها وتوضع في غشاء رقيق سهل الثقب لإدخال أجزاء الفم والتغذية عليه وهنا يفضل تدفئة المحلول ليكن أكثر جذبا كما أن الدرجة سمك الغشاء ولونه و ملمسه ورائحته عوامل جذب لنجاح الاختبار أو قد تستخدم خلية ( Clip on Cage ) ، شكل رقم ( ٣-٥ ) حيث يوضع بها عدد من الحشرات الثاقبة الماصة وتثبت فوق السطح النباتي المعامل ثم تفحص بعد فترة معينة.



شكل رقم (٣-٥) : شكل للخلية ( Clip on Cage ) مثبتة على السطح

##### ٥-التغفير الدقيق ( Precision dusting ) :

وفيها تعرض الكائن المختبر لسحابة من المركب المختبر في غرفة أو قد يتم تعرض الكائنات المختبرة لمسحوق هذا المركب والمترسب على سطح ما يتحرك فوقه وغالبا ما تستخدم مع السموم اللامسة ( Contact poisons ) حيث يتم حساب كمية المترسب / وحدة .  
ومتميز هذه الطريقة بسهولة أجراءاتها لكنها أقل دقة من حيث النتائج المتحصل عليها و قد نرغم على إستعمالها في حالة المركبات المختبرة بصورة مسحوق وهنا يجب مراعاة التصاق حبيبات المسحوق بجسم الكائن أثناء حركة عليه .

##### ٦-الرش الدقيق ( Precision spraying ) :

وهنا يستخدم برج الرش ( Power tower ) لمعاملة الكائن المختبر مباشرة أو معاملة بيئته الغذائية أو السطح الذي يعيش أو يتحرك عليه عند ما يكون تأثير المادة المختبرة لامس و معدي ( Contact & Stomach poison ) نتيجة التلامس المباشر بين الكائن و مترسيات رش المركب المختبر على الجسم وعلى البيئة حيث يعد الرش بواسطة برج الرش أقرب طريقة لما يحدث في الطبيعة لكن مع إمكانية الحكم في كثير من العوامل كدرجة الحرارة أو الرطوبة خاصة في فترة ما بعد المعاملة كذلك عدد الكائنات المعرضة والجنس ونوع الطور المعرض والعمر وحجم قطرة الرش . وعند رش الكائن نفسه فإن كمية ما يتلقاه تختلف تبعاً لشكله الخارجي سواء أكان مستوى أو مقوس أو مكور أو مستقيم .

وينتج الرش هنا بأحجام متماثلة من فوهة مثبتة ( nozzle ) بأعلى قمة البرج و المتصلة بوعاء صغير يحتوى على حجم ثابت من التركيز المستخدم و المراد إختباره بينما يوضع الكائن أو السطح المعامل على المسرح ( Stage ) بقاعدة البرج أسفل فوهة الرش ويحاط بأنبوب اسطواني ناعم الملمس له خصر في الوسط لتلاشى أثر التجمع للقطرات ما أمكن وعند تشغيل طلمبة الهواء يرتفع المسرح لأعلي ليقلل الفتحة السفلي للاسطوانة وعندما تبدأ فوهة الرش في العمل حتى يتم تدرير الحجم الموضوع فيتوقف تلقائيا ضغط الهواء



ويلاحظ هنا أن قطرات الرش تكون ذات توزيع منتظم وتغطية جيدة .  
كما يلاحظ أنه عند تعرض الكائن للرش يكون لدراسة السمية بالملامسة ولكن لا يمكن إغفال الأثر التنفسي بجانب الأثر اللامس ، أما عند تعريض البيئة الغذائية للكائن للرش فإنه يعطى دراسة السمية المعدية ( Stomach poison ) .

والتقييم الحيوي بهذه الطريقة أقل دقة لعدم تحديد الكمية الملتقطة من المركب المختبر وعدم الإلمام بالظروف المحيطة وقت إنقاس المركب والمؤثرة بدورها على نشاط الكائن المختبر .

وعند تعريض الكائنات الدقيقة النشطة فإنه يتم وضعها بحجرة سالك ( قفص ) بأبعاد ثلاثم وحجم المسرح يوضع بها الكائن المعامل كالذباب أو البعوض و بعدد معين وليكن عشرة حيث يتم عد الأفراد التي صدمت أو صرعت ( Knock down ) بعد الرش في حالة المركبات المختبرة ذات التأثير السريع ( الصرع ) أو تحفظ ويتم عد للميت عند الفحص يوميا .

ويلاحظ أنه إذا طالقت مدة التعرض لفترة أطول عن ١٢-٢٤ ساعة فلن التعرض هنا يكون للمركب ومثلاته .

ولتقدير كمية مترسبات الرش / وحدة المساحة يتم وضع شريحة زجاجية ذات أبعاد معلومة بدلا من الكائن أو بيئته الغذائية على المسرح ثم تجرى عملية الرش ( المعاملة ) وعقب الرش مباشرة يتم وزن الشريحة الزجاجية ومنها يتم معرفة كمية المركب المختبر أو بإستخلاصها ثم تقديرها كميًا بأحدي الطرق اللونية أو الإنزيمية و بكل الحالتين يمكن تقدير كمية الرش / وحدة المساحة .

أمثلة للتقييم الحيوي لكائنات مختبرة مختلفة ومركبات سامة متنوعة :

#### ١- التقييم الحيوي لسموم نيماتودية :

عند التقييم الحيوي لمركب نيماتودي سام أقترح التدرج التالي لقياس الفاعلية البيولوجية خاصة للنيماتودا التي تعطى مظهر إصابة في شكل تدرن:

- المرتبة ١ : لا توجد مظاهر للإصابة بعد المعاملة
- المرتبة ٢ : الجذور عليها درنات صغيرة كثيرة العدد
- المرتبة ٣ : الجذور عليها درنات كبيرة قليلة العدد
- المرتبة ٤ : الجذور عليها درنات كبيرة وكثيرة العدد
- المرتبة ٥ : الجذور كلها متدرنة لشدة الإصابة ولضعف المركب أو التركيز المستخدم منه

وتكون النسبة المئوية المعدلة للإصابة ( الأعراض أو الضرر ) =  
$$\frac{\text{عدد العينات لكل مرحلة} \times \text{القيمة العددية للمرحلة} \times 100}{\text{العدد الكلي للعينات}}$$

#### ٢- التقييم الحيوي لمبيدات الحشائش ( Herbicide bioassay ) :

يعتمد التقييم الحيوي لمبيدات الحشائش على درجة تأثيرها المباشر سواء على مرحلة الإنبات أو ما بعد الإنبات ( Post emergence ) وظهور البادرات أو معاملة البادرات أو ما بعد البادرات حيث يتم التقييم الحيوي لها في وجود نباتات والحشائش ذات الفلقة الواحدة أو الفلقتين .  
يلي ذلك إجراء الاختبار على الأثر المتبقي المركب أي نبات المركب في التربة بصورة نشطة ولفترة زمنية .

ويحتاج التقييم للعديد من التجارب المعملية ثم الحقلية قبل الحكم على نوعية تأثير المركب والطريقة الممكن استخدامه والتركيز الموصى به حتى

لا تحدث تأثيرات جانبية على النبات أو التربة والكائنات كذلك يجب دراسة سلوك المركب عقب وصوله التربة (هدم - امتصاص - إدمصاص - غسل بماء الري أو المطر أو الندى الشديد أو البخر والهدم الضوئي و الحيوي والكيميائي أو نتيجة العمليات الزراعية . ويمكن التعرف على الأثر المتبقي ( Residual effect ) بالطرق الآتية :

## ٢-١- طرق حيوية ( Biological methods ) :

حيث يؤخذ على الأقل عشرة عينات من أجزاء مختلفة من التربة وبعثق ثابت تخلط جيدا لتكوين عينة مركبة ( Composes ) تجفف بالهواء ثم تقسم لعدة مكررات في أكواب بلاستيك (١٠٠ أجم) منقبة من أسفل ويوضع لكل منها عدد ثابت من بذور الشوفان وتررع على عمق مناسب وتروى (وهو نبات حساس لمركب السيمازين و الأترازين و مركب IPC و مركب CIP ) كذلك يعد نبات فول الصويا حساس للاترازين واليوربا وبعد ثلاثة أيام من الإنبات تخف النباتات بكل أصص لعدد ثابت ثم تربي تحت ظروف بيئة مثلى من حيث الري ودرجة الحرارة والضوء . ويكرر ما سبق ولكن في تربة خالية من المركب المختبر . ويتم عمل منحنى قياس يربط بين التركيزات المتدرجة من المركب المختبر وبين الوزن الجاف للبادرات ومنها يمكن التعرف على كمية المركب الموجود بكل كوب و بالتالي حساب كمية المركب / فدان (فدان تربة و بعثق ١٠ سم = ١,٥ مليون رطل .

## ٢-٢- قياس حركة و غسل المركب بقطاع من التربة :

بعض المركبات قابلة للغسيل لزيادة معدل ذوبانها في الماء وقلة إدمصاصها بحبيبات التربة سواء بمياه الري أو المطر فتقل فاعليتها بالطبقة السطحية لتشربها وتحركها للإعماق .  
ترداد قابلية المركب للغسيل بالأراضي الرملية < الخفيفة < الثقيلة < الطينية < الطينية المحتوية على مادة عضوية .

حيث تؤخذ كمية معلومة من التربة وتوضع في عمود زجاجي بطول ٣٠ سم وقطر ٢٤ سم ويملاً إلى ٤/٣ ارتفاعه بالتربة ويقفل من أسفل بغطاء وتخرج منه صنبور أعلاه صوف زجاجي .

ثم يوضع تركيز من المركب المختبر (٠,١ جم) بسطح العمود وبعد إذابته بقليل من الماء يضاف إليه ٥٠٠ ملل ماء / خمس دفعات كل منها ١٠٠ ملل على فترات مع فتح الصنبور السفلي لإستقبال الرش الذي يحلل كيمانيا .

ينتزع غطاء الكاوتشوك وتستقبل التربة بنفس هيكلها وتقسم لثلاث طبقات يوضع كل منها بكوب للتقدير الحيوي و الكيمياتي .

### ٣- التقييم الحيوي لمبيدات العناكب ( Acaricide bioassay ) :

حيث تستخدم العناكب من عائلة ( Fam. Arachnidae ) كأداة للتقييم الحيوي للسموم الموصى بها حيث يؤخذ ٥٠-١٠٠ عنكبوت / معاملة وترداد إلى ١٠٠ عند التقييم الحيوي بغرض المفاضلة والتصفية ( Screening ) بين عدة سموم لاختيار أكواها و أفضلها .

ويتم الفحص والعد بطريق :

- الطبع ( توضع الورقة النباتية التي عليها العناكب المحتوية بين قرصين الورق الأبيض ثم الضغط عليها بإستواء فيترك كل فرد بصمة مكانه بالورقة البيضاء )
- أو تعامل الورقة بأبخرة الإيثيلين داى كلوريد ثم تجمع الأفراد الميتة بسهولة بفرشاة وتجميع وتعد
- أو يتم شطفها بشطف الهواء حاملة إياها لقارورة صغيرة ثم تعد ويمكن أثناء العد تميز الأطوار المختلفة لبيان أثر المركب على كل طور على حدة .

٤-التقييم الحيوي للسموم الفطرية ( Fungicides bioassay ) :  
يتم التقييم الحيوي للمبيدات الفطرية من خلال مسارين من الطرق :  
٤-١- طرق معملية :

توجد طرق معملية للتقييم الحيوي للسموم الفطرية  
( Basic Fungitoxicity ) تجرى معمليا أو بالصوب لمعرفة التأثير السام  
( الفاعلية ) أو المفاضلة بين عدة مركبات يراد استخدام أحسنها في عملية  
المكافحة التطبيقية

٤-١-١-١- من حيث التأثير على إنبات الجراثيم ( Spore Germination ) :  
حيث تطرأ عدة تحويرات تطويرية على هذه الطريقة لتناسب وتلائم  
نوعيه جراثيم الفطر وظروف التجربة .

٤-١-١-١-١- إنبات الجراثيم على شرائح زجاجية ( Slide spore germination ) :  
فبعد جفاف مترسبات الرش على الشريحة يضاف إليها نقطة من معلق  
جراثيم الفطر المائي ثم تحضن لفترة مناسبة بعدها يتم تقدير النسبة المئوية  
لإنبات الجراثيم النامية .

أو قد يخلط المحلول المحتوي على الجراثيم مع محلول المركب المختبر  
مع المادة المغذية بأنبوب اختبار وترج جيدا ثم تؤخذ منها نقطة أو أكثر  
وتفرد وتحضن في أطباق بتري ثم تقدر النسبة للإنبات وتفضل هذه الطريقة  
مع الفطريات التالية :

*Monilinia frocticola*

*Alternaria solani*

*Glomirella cingulata*

*Stephnelium carcinaform*

حيث تحسب النسبة المئوية لقتل الجراثيم و الميسيليوم في فترة  
قصيرة وليس وقف النمو ( Fungi static )

٤-١-١-٢-تقييم السموم الفطرية الغازية كالميثيل بروميد Methyl bromide وفيه يتم تعريض الجراثيم وهي على ورق ترشيح أو شريحة زجاجية لجرعات مختلفة من الغاز السام وتتوقف مقدرة النشاط الإيادي للغاز السام على قدرته على إختراق وتخلل الجرثومة حيث تقدر بعد ذلك النسبة المئوية لإنباتها أو يستخدم معلق الجراثيم في بيئتها الغذائية لإثباته ثم يمرر فيه الغاز السام وهنا تتوقف قدرته على الذوبان بالمعلق .

٤-١-١-٣-إنبات الجراثيم على طبق أجار ( Agar plate germination ) : حيث تجهز أطباق أجار تحتوى على المركب السام المراد تقييمه بتركيزات مختلفة ينمى عليها جراثيم الفطر وبعد فترة تقدر النسبة المئوية للإنبات

٤-١-١-٤-إنبات الجراثيم بدوارق مثبتة بهزاز ( Shaker flask germination )

حيث يقدر النشاط الإيادي للمركب المختبر لإنبات الجراثيم في دوارق مثبتة بهزاز مضاف إليها الجراثيم والبيئة الغذائية ، وتتميز هذه الطريقة بالتحكم في درجة الحموضة والتهوية .

٤-١-١-٥-انتفاخ الجراثيم ( Spore volume ) :

فعند وضع جراثيم *Myrothecium spp* بمحلول يحتوى على الخميرة و السكروز فإنها تنتفخ ويصبح حجمها خمسة أضعاف على مدى ثلاث ساعات / ٣٠م وتستخدم هذه الظاهرة في تقييم النشاط الإيادي بإضافة تركيزات مختلفة من المركب السام وملاحظة مدى الإنتفاخ .

٤-١-٢-٢-تأثيرها على النمو الفطري ( Fungus growth ) :

٤-١-٢-١-طريقة النمو الشعاعي ( Radial growth technique ) :

وفيها يتم خلط المركب السام بالتركيز المطلوب مع بيئة الأجار السائلة

ثم يصب بأطباق بترى تتم عدوتها بمركز الطبق (بعد تجمدها) بأجزاء من الفطر أو الميسليوم أو كليهما .

وهنا يتخذ النمو الهيفي كقياس لتقدير النشاط الإبادي عند تقدير الزمن اللازم ليصل الفطر لقطر محدد ( لوجود علاقة خطية بين النمو الإشعاعي للفطر والزمن ) .

وهنا تقاس السمية النسبية للفطر ( Relative Fungitoxicity ) بأنها أقل تركيز من المركب لا يحدث عنده نمو هيفي للفطر وتكون :

$$\text{النسبة المئوية للتثبيط} = \frac{\text{قطر النمو بالكونترول (A) - مثيله بالمعامل (B)}}{\text{قطر النمو بالكونترول (A)} \times 100}$$

#### ٤-١-٢-٢-المزرعة الدائرية ( Roll culture ) :

حيث يوضع الأجار السائل مع تركيزات مختلفة من المركب السام المختبر وجراثيم أو هيفات الفطر في زجاجات صغيرة وتلف بسرعة حول محورها فيتجمد الأجار على جوانب جدرانها.

وهنا يتخذ النمو الهيفي كقياس لتقدير النشاط الإبادي عند تقدير الزمن اللازم وتقاس السمية النسبية للفطر ( Relative Fungitoxicity ) بأنها أقل تركيز من المركب لا يحدث عنده نمو هيفي للفطر

#### ٤-١-٢-٣-أقراص ورق الترشيح ( Paper disk technique ) :

وتستخدم مع الفطريات المتكاثرة بالجراثيم أو الهيفات ولكن يعيها احتياجها لفترة طويلة حيث تؤخذ النتائج بطريقة +،- كل ٢٤ ساعة ولمدة ١٠-٧ يوم .

كذلك تحتاج لخبرة لمعرفة سرعة النمو وقطر المستعمرة خاصة وأن النمو يكون موجود بقلّة مع أن التركيز المستخدم يكون قليل جداً ولهذا لا تنجح إلا مع الفطريات المرباه على بيئات صناعية وتحضر بأخذ ٢٠٠جم بطاطس يضاف إليها ٥٠٠ ملل ماء ثم ١٥جم سكر دكستروز وتطبخ

المحتويات لمدة ٣٠ دقيقة ثم تبرد ويضاف إليها ١٠ جم أجار وتعقم لمدة ٣٠ دقيقة بالأوتوكلاف . ثم تجهز أوراق ترشيح بقطر ١٢-١٣ سم ويضاف إليها تركيز المادة المختبرة ثم يوضع القرص على سطح الطبق البترى المملوء بالآجار (PAD) ثم يغطى بمعلق الجراثيم أو الهيفات بمركز كل قرص وتسجل النتائج بقياس منطقة عديم النمو ( التثبيط ) حول قرص الورق فيدل على فاعلية المركب والمتوقعة على مدى تأثير المركب ومعدل نوبانه وانتشار بالآجار .

ويحسب التركيز الذي يعطى أقصى تثبيط ( Max. Inhibition )  
Concentration : MIC بأنه التركيز الذي لا يعطى نمو فترة ٧-١٠ كمقياس لمقارنة تركيزات السموم المختلفة .

#### ٤-١-٢-٤- طريقة منطقة التثبيط ( Zone of inhibition ) :

وفيها يخلط معلق الهيفات أو الجراثيم مع البيئة ، أما التركيزات المختلفة من المركب السام فيوضع بأنبوبة اختبار زجاجية قصيرة مفتوحة الطرفين بمركز الطبق وبعد التحضين يقاس قطر النمو .

#### ٤-١-٣-٤- من خلال تأثيرها على معدل التنفس ( Respiration rate ) :

حيث يقدر تأثير المركب المختبر على معدل التنفس بالإتخفاض أو التثبيط أثناء نمو الفطر حيث يتم تقدير ثاني أكسيد الكربون أو الأوكسجين فيعطى مؤشر دقيق وسريع خاصة بالسموم الموقفة لنمو الفطر ( Fungi static ) .

#### ٥- التقييم الحيوي لممانعات التغذية ( Anti feedant bioassay ) :

يتم التقييم الحيوي لممانعات التغذية من خلال اختبارات معملية تحت ظروف قياسية بهدف دراسة التأثير البيولوجي السام ( الإبادى ) للمركب المختبر على الكائن المستهدف موضع الاختبار . ويتم ملاحظة سلوك الكائن ( Behavioral studies ) عند تقديم الغذاء المفضل له قبل وبعد المعاملة بإحدى



المركبات ذات التأثير المانع للتغذية من حيث الإقتراب أو الابتعاد عن العائل المفضل المعامل .

كذلك تتم ملاحظة الاستجابة للقمض ( Biting response ) وعددها وشدها  
( Biting number & Intense )

كذلك تجرى دراسات قياسية على :

- حساب كمية الغذاء المستهلك سواء أكان ذلك من خلال حساب مساحة المقطع المتغذي عليه أو من خلال وزن الكمية المأخوذة / وحدة الزمن
- حساب كمية الفقد في وزن جسم الكائن / وحدة الزمن
- حساب عدد كرات البراز / كائن أو المتوسط / لعدد الكائنات
- حساب نمو الكائن ( وزن - قياس أطوال ) خاصة قياس علبة الرأس ( Head capsule )
- قياس التأثير على عامل الخصوبة ( عدد البيض الموضوع من الإناث وعدد الكتل وكثافة البيض بكل كتلة ومعدل التنفس وحيوية البيض كدليل على حيوية ونشاط الذكور )
- الفترة الزمنية بين الطور و الذي يليه .
- ملاحظة الشكل المورفولوجي لكل طور .

وتختلف طريقة المعاملة بماتعات التغذية باختلاف :

- نوع أجزاء الفم بالكائن المختبر فالكائنات القارضة يفضل معاملة عائلها المفضل أو معاملة الغذاء الجاف الخاص بها كالذئبق أو النخالة كما بالجراد أو بخلط المركب مع مكونات البيئة الغذائية والمشهية بإضافة السكروز وتقدم طازجة أو بمعاملة ورق الترشيح بشكل أقراص صغيرة أو باستخدام شرائح خاصة
- نوع أجزاء الفم بالكائنات الماصة ( Piercing ) حيث تستخدم معها المركبات ذات التأثير الجهازي لمعاملة العائل المفضل . أو بإضافة المركب لمياه الشرب أو إضافته لمكونات البيئة الصناعية السائلة .
- ويفضل أن يكون الاختبار إختياري فلا يحدث الكائن المختبر شيء

لتناوله خاصة إذا ما كانت وحيدة العائل ( Monohost ) .

#### ١ - طريقة القرص الورقي الغذائي ( Leaf Disk Method ) :

فيختار أفضل العوائل للكائن المختبر المستهدف ثم تختار أفضل أجزاءه كالورق الطري الطازج ويتم عمل أقراص منه بجوار حواف الأوراق وبعيدا عن منطقة العروق لكثرة محتواها العصيري .

تغمر هذه الأقراص لفترة محدودة في محاليل التركيز المختبرة للمادة المانعة موضع البحث وتقيم حيويًا . كما تغمر أقراص أخرى مماثلة في المذيب فقط ككونترول ثم تجفف الأوراق بتركها لفترة في الهواء العليلي ( لا يفضل استخدام تيار هوائي من مروحة مثلا حتى لا يؤدي لخفض في تركيز المركب بعد جفافه بهيئته قشور ) .

تقدم الأقراص للتغذية وبفضل تجويع الطور المتعدى لمدة لا تقل عن ٧ ساعة .

بعد التغذية يتم قياس متوسط مساحة الأقراص المتبقية ثم نطرح من مساحة القرص الكاملة فنحصل على الكمية المستهلكة في التغذية من كل قرص بكل تركيز

معدل التغذية ( Feedant rate . FR ) =

$$\frac{\text{مساحة القرص} - \text{مساحة الجزء المتبقي بالمعامل } 100 \times}{\text{مساحة القرص} - \text{مساحة الجزء المتبقي بالكونترول}}$$

معدل منع التغذية Amifeedant Rate = 100 - % معدل التغذية (FR)

معدل استهلاك التغذية = معدل التغذية / عدد الكائنات بالقرص الواحد  
و كمثل لذلك ففي تجربة لتقييم مانع تغذية بطريقة القرص كانت متوسط مساحة القرص النموذجي هو ٨,٨٥ سم<sup>٢</sup> ووضع ١٠ كائنات مختبرة معا على كل قرص وبعد ٧ ساعات أخذت الأقراص وتم حساب متوسط التغذية فكلنت كما يلي :

مِساحة قرص الورق	التركيز
٢-١٠ سم	بدون معاملة
٢ سم ٢,١١	٣,١٥
٢ سم ٣,٥٠	٦,٢٥
٢ سم ٤,٤٧	١٢,٥٠
٢ سم ٥,٥٨	٢٥,٠٠
٢ سم ٦,٨٠	٥٠,٠٠
١ سم ٧,٩٠	١٠٠

ولحساب معدل التغذية (FR) ومعدل مانع التغذية (AFR) ومعدل  
إستهلاك الكائن (معدل التغذية FR = مساحة القرص - مساحة المتبقي ÷  
مساحة المتبقي بالمقارنة × ١٠٠) كما بالجدول التالي :

معدل استهلاك الكائن /	معدل منع التغذية AFR	معدل التغذية Feeding rate	مساحة القرص سم ٢	التركيز PPm
-	-	$100 \times \frac{2.1 - 8.85}{2.1 - 8.85}$	٢,١٠	٠,٠٠
% ٩,٩٨	% ٠,٢٠	% ٩٩,٨	٢,١١	٣,٣٥
% ٧,٩	% ٢١,٠	% ٩٧,٠٠	٣,٥٠	٦,٢٥٠
% ٦,٤٨	% ٣٥,٢	% ٦٤,٠٠	٤,٤٧	١٢,٥٠
% ٥,٢٨	% ٤٧,٢	% ٥٢,٨٠	٥,٢٨	٢٥,٠٠
% ٢,٠	% ٧٠,٠	% ٣٠,٠٠	٦,٢٨	٥٠,٠٠
% ١,٤	% ٨٦,٠	% ١٤,٠٠	٧,٩٠	١٠٠,٠٠

## ٢- طريقة وزن الكائن المختبر قبل وبعد التغذية :

نختار أفضل العوائل للكائن المستهدف المفضل له في التغذية ثم نختار  
أفضل أوراق النبات الغضة الخضراء .  
ويتم عمل أقراص من حواف هذه الأوراق بعيدا عن منطقة العروق  
لكثرة محتواها العصيري  
وتغمر هذه الأقراص لفترة محددة في محاليل التركيزات المختلفة للمادة

المختبرة المانعة للتغذية كما تغمر أقراص أخرى مماثلة في المذيب فقط مع المادة المانعة كالكونترول ثم تترك لتجف بالهواء العادي وبدون استخدام مروحة حتى لا تتفشر متبقيات المركب وتتطاير ويحدث فقد بالتركيز و يتم تجويب الطور المتغذي من الكائن المختبر لمدة لا تقل عن ٧ ساعات ثم يوزن وبدئة ثم تقدم له الأقراص للتغذية عليها و هي الأقراص المعاملة بالمركب و المعاملة بالمذيب و التي بدون معاملة و بعد التغذية يتم إعادة وزن الطور : تغذي بالأقراص المعاملة والغير معاملة . ثم تحسب :

- % للتجويع ( Starvation ) -  

$$\frac{\text{الفرق في الوزن قبل وبعد الكونترول} - \text{الفرق في الوزن قبل وبعد المعامل} \times 100}{\text{الفرق في الوزن قبل وبعد الكونترول} - \text{الفرق في الوزن قبل وبعد بالصائم}}$$
- % لمعدل المنع أو الحماية ( Protection ) -  

$$100 \times \frac{\text{مساحة الورق قبل المعاملة} - \text{مساحة الجزء المستهلك بعد المعاملة}}{\text{مساحة الورق قبل المعاملة}}$$
- معدل الاستهلاك Consumption -  

$$100 \times \frac{\text{مساحة الجزء المستهلك} - \text{مساحة الورق قبل المعاملة}}{100}$$

و كمثال لذلك ففي تجربة لتقييم مانع تغذية بخمس تركيزات مختلفة هي : ١٢,٥ ، ٢٥ ، ٥٠ ، ١٠٠ ، ٢٠٠ واستخدام لكل تركيز ٢٥ كائن مختبر وتم وزنها قبل وبعد التجربة وكان الفرق في الوزن هو ٥٠,٧٢ ، ٤٧,٣٣ ، ٤٢,٦٢ ، ٣٤,٧٨ ، ٣٠,٤٩ وكان فرق متوسط الكونترول ٥٢.٠٥ و بالأفراد الصائمة ١١,٣٦ و لحساب % التجويع .

التركيز (ppm)	الفرق في الوزن	% التجويع
١٢,٥	٥٠,٧٢	٢,٠٨ %
٢٥,٠٠	٤٧,٣٣	٧,٤٠ %
٥٠,٠٠	٤٢,٦٢	١٤,٨٠ %
١٠٠,٠٠	٣٤,٧٨	٢٧,٩٠ %
٢٠٠,٠٠	٣٠,٤٩	٣٣,٨٠ %

- % للتجويع -  

$$\frac{\text{الفرق في الوزن قبل وبعد المقارنة} - \text{الفرق في الوزن قبل وبعد بالمعامل} \times 100}{\text{الفرق في الوزن قبل وبعد المقارنة} - \text{الفرق في الوزن قبل وبعد في الصائم}}$$

## ٦- التقييم الحيوي باستخدام المعقمات الكيماوية ( Chemosterilants bioassay )

تختلف طرق التقييم الحيوي للمعقمات على نوع الكائن المختبر ونوعية المادة المعقمة المختبرة وطريقة تغذية الكائن والطور المستخدم ومن هنا تتوعد طرق المعاملة :

### ٦-١- طريقة التغذية ( Feeding Method ) :

حيث تحضر التركيزات المختلفة من المعقم المختبر المراد تقييمه حيويًا ثم توضع كل نكر و أنثى من الكائن البالغ المختبر ببرطمان زجاجي مغطى فوهته بسلك أو بشاش ثم تجهز مادة التغذية لتعطي أعلى كفاءة تناسلية ثم يضاف إليها التركيز من المعقم موضع الاختبار تترك ٢٤ ساعة حيث يتم استبداله وتغييره بأخر لا يحتوى على المعقم لوضع البيض وتترك في الظلام لتنبه عملية التلقيح .

$$\% \text{ الفقس ( Hatchability) } = \frac{\text{عدد البيض الفاقس}}{\text{عدد البيض الموضوع}} \times 100$$

$$\% \text{ للعقم (معدل العقم) ( Sterility rate) } = 100 - \% \text{ الفقس} =$$

$$100 \times \frac{\% \text{ للعقم بالمعامل} - \% \text{ بالمقارنة}}{100}$$

$$100 - \% \text{ بالمقاومة}$$

$$\% \text{ للعقم المصححة} = \frac{\% \text{ للعقم بالتركيز الثاني} - \% \text{ للعقم بالتركيز الأول}}{100 - \% \text{ للعقم بالتركيز الأول}} \times 100$$

$$\% \text{ للكفاءة التناسلية ( Fecundity) } = \frac{\text{عدد البيض الفاقس بالمعامله}}{\text{عدد البيض الموضوع بالمقارنة}} \times 100$$

$$100 \times \frac{\text{عدد البيض الموضوع بالمقارنة} - \text{عدد البيض الفاقس بالمعامل}}{\text{عدد البيض الموضوع بالمقارنة}}$$

$$\% \text{ الفقس في الكفاءة التناسلية} = 100 - \% \text{ الكفاءة التناسلية}$$

$$= \text{الانكدار التناسلي ( Reproductive Potential) }$$

$$100 \times \frac{\text{عدد البيض الفاقس بالمعامل} - \text{عدد البيض الموضوع بالمعامل}}{\text{عدد البيض الفاقس بالمقارنة} - \text{عدد البيض الموضوع بالمقارنة}}$$

حد الأمان ( Safety level SF1 ) : LD<sub>50</sub> / LD<sub>50</sub>  
فإذا كان الناتج يساوي 5 أو أكبر من 5 تقبل المادة كمعقم .  
و يلاحظ أن :

- LD<sub>50</sub> : تستنتج من عمل خط سمية للمادة المختبرة كمعقم .  
SD<sub>50</sub> : تستنتج من عمل خط عقم للمادة المختبرة كمعقم .

#### ٦-٢- طريقة الساندويتش ( Sandwich technique ) :

و فيها يتم عمل تركيزات متدرجة من المعقم المختبر و يوضع بين قرصين من الورق يحاط محيطهما بعجينة بكتين ( اجم بكتين + ٥جم سكر + كمية من الماء تكفي للعجن ) و توزع الأقراص في برطمانات بكل منها تكو ٥ أقراص و هكذا كما سبق ترفع الأقراص بعد يوم و يوضع محلها بديل غير معقم لمدة ساعة ثم تعاود الأقراص مرة أخرى ويتم حساب أثر المعقم على :

- = النسبة المئوية للفقس  
= النسبة المئوية المصححة للعقم  
= النسبة المئوية للكفاءة التناسلية  
= النسبة المئوية للنقص في الكفاءة التناسلية  
= النسبة المئوية للإقتدار التناسلي  
حد الأمان ( SF1 )

#### ٦-٣- طريقة المتبقيات ( Residue technique ) :

و تتم بوضع حجم معين من كل تركيز من المادة المعقمة و المراد تقييمها حيويًا في طبق بتري و يدار حتى تمام توزيع هذا الحجم على القاعدة بشكل منتظم و تترك لتجف . ثم توزع الكائنات موضع الاختبار بالعدد المناسب بكل طبق ثم تغطي بشاش أو سلك شبك ويتم حساب أثر المعقم على :

- = النسبة المئوية للفقس  
= النسبة المئوية المصححة للعقم



## التقييم الحيوي لتقدير الجرعة القاتلة للنصف :

يجري التقييم الحيوي لمركب سام بهدف تقدير الجرعة القاتلة للنصف ( LD 50 - Lethal Dose ) أي الجرعة اللازمة لقتل خمسون في المائة من عدد أفراد مجموع معين عند التعرض لها مرة واحدة ( Single dose ) و تميز بالمليجرام / كجم من وزن جسم الكائن الحي المختبر . و تستخدم لذلك طريقة Sperman-Karber لتقدير معدلات الإستجابة ( Rate of Responses ) من صفر إلي مائة في المائة إستجابة ( موت ) وهنا تقدر :

- نسبة الإستجابة الصغري أو الدنيا و الناجمة عن إستخدام أقل تركيز أو جرعة ( Minimal Lethal Dose 00.00 ) أي الجرعة أو التركيز الذي يعطي معدل إستجابة أو موت يساوي صفر .
- نسبة الإستجابة القصوي أو العليا و الناجمة عن إستخدام أعلى تركيز أو جرعة ( Maximal Lethal Dose 100.00 ) أي الجرعة أو التركيز الذي يعطي معدل إستجابة أو موت يساوي ١٠٠% و أي زيادة في قيمة التركيز لا تؤدي إلي زيادة في النسبة المئوية للموت .
- تقدير معدلات الإستجابة لعدة جرعات وسطية بين هاتين الجرعتين و بفروق متساوية لو غارتميا . حيث يتم تقدير الجرعة تبعا لوزن الكائن الحي المعامل و هنا يتم عمل محلول قياسي للمركب المختبر و ذلك بأخذ وزنة بدقة ثم إذابتها في مذيب مناسب و الذي يجب إختبار سميته أيضا و تقدير نسبة الإستجابة لكمية المذيب المستخدم و الداخلة في تجهيز التركيز المستخدم لطرحتها من نسبة الإستجابة الكلية و بالتالي يتسني ملاحظة تأثير المذيب إن وجد له تأثير . يتم بعد ذلك عمل عدة تخفيفات ( Dilutions ) من المحلول القياسي السابق لإستخدامها في المعاملة .

حيث يتم حساب كمية المركب اللازمة لحقن الكائن ذو الوزن المعلوم من خلال :

الجرعة (مليجرام / كجم ) X وزن الكائن الحي / ١٠٠٠ = مليجرام / كجم  
ثم يحدد الحجم الموجود فيه هذه الكمية من المركب السام في محلول ٥% علي سبيل المثال :



ثم يحدد الحجم الموجود فيه هذه الكمية من المركب السام في محلول  
٥% علي سبيل المثال :

$$= \text{مليجرام/كجم} \times 100 / 1000 \times 5 \text{ مليجرام /حيوان / جم}$$

وفي حالة المركبات السامة المختبرة الغير نقية تراعى نسبة النقاوة وعمل:  
تصبح للتركيز المستخدم = الوزن المأخوذة  $\times 100 / \%$  للنقاوة  
فعلى سبيل المثال يراد حقن فأر وزنه ٣٠ جم بمركب المالاثيون

٥٠% وبجرعة مقدارها ١٠ ملليجرام / كج  
الجرعة المطلوبة ١٠ مللج من المركب / ١٠٠٠ جم من وزن الكائن  
كمية المركب اللازمة لحقن فأر ٣٠ جم =

$$= 1000 / 100 \times 30 \text{ مللج / فأر وزنه ٣٠ جم}$$

وبما أن تركيز المركب ٥٠% :

$$\text{الحجم الموجود فيه ٠,٣ مللج} = 100 \times 0,3 / 1000 \times 5 = 0,0006 \text{ مل}$$

٤. تحقن كل جرعة من مستويات (جرعات) التجريع في الكائن الحي تبعاً  
لوزنه مع عدد المكررات اللازمة وذلك بعد تجويعها حتى يقبل الكائن على  
الطعام ولا يرجعه في حالة التعاطي عن طريق الفم (Oral administration) في  
نفس الوقت تكون القناة المعد معوية خالية من كتلة الغذاء و التي قد تعمل  
على تخفيف الجرعة لامتصاص كمية منها .

٥. يتم فحص الكائنات المختبرة بعد المعاملة وتسجيل الظواهر التأثيرية  
وعدد الكائنات الميتة بعد ٢٤ ساعة من المعاملة بكل معاملة والمقارنة وذلك  
بهدف تصحيح نسبة الموت من خلال استخدام معادلة أبوت:

$$= \% \text{ للموت في المعامل} - \% \text{ للموت بالكونترول} \times 100 / 100$$
$$= 100 - \% \text{ للموت الكونترول}$$

٦. تقدر الجرعة المميتة الوسطية القاتلة للنصف :

$$M = k \times ( \text{الجرعة القاتلة } 100\% ) + b \text{ لو } d \text{ (ثابت الفترات) } - c / r \text{ (العدد الكلي للموت) } \cdot d$$

يقدر قيمة الوفاة التي تسمى الجرعة القاتلة للنصف ( $V_m$ ) -  $(n-1) r$  مع  $(n-1) / d^2$  -

يقدر الخطأ القياسي (Standard error) على مستوى  $SE_{m,0.05} = V_m^{1/2}$   $\therefore SE_{\pm m}$  (0.05)

تقدر حدود الثقة العليا والدنيا (Confidence limits) والمتوقع أن تقع قيمة الجرعة القاتلة للنصف بينها وبدرجة احتمال 95% ، 99%  
 لو 95%  $F = 2.77 / N$  (عدد الكائنات المختبرة بين  $LD_{84}$ - $LD_{16}$ ) لو  $S$

لو 99%  $F = 3.641 / N$  (عدد الكائنات المختبرة بين  $LD_{84}$ - $LD_{16}$ ) لو  $S$   
 حدود الثقة العليا  $LD_{50} \cdot F =$  حدود الثقة الدنيا  $LD_{50} \div F =$

و يتم تصحيح نسب الموت المبدئية المتحصل عليها من تجارب التقييم الحيوي مباشرة و التي لا تصلح للتحليل الإحصائي إلا بعد تصحيحها مقارنة بنسب الموت الطبيعي الموجودة في الكونترول بإحدى المعاملات التالية تبعاً لنوع التجربة :

النسبة المئوية المعطلة للموت بمعاملة ابوت =

$$\% \text{ للموت المعامل} - \% \text{ للموت بالكونترول} \div 100 - \% \text{ للموت بالكونترول} \times 100$$

النسبة المئوية (Handerson & Tilton) =

$$100 \times \left[ \frac{1 - (\text{العدد بعد المعاملة})}{(\text{العدد قبل المعاملة})} - \frac{(\text{العدد بالكونترول قبل المعاملة})}{(\text{العدد بالكونترول بعد المعاملة})} \right]$$

النسبة المئوية (Sun & Shephard) =

$$100 \times \frac{(\% \text{ للموت بالمعامل} + \% \text{ للتغير في الكثافة العددية قبل وبعد المعاملة})}{100 + \text{التغير في الكثافة العددية قبل وبعد المعاملة}}$$

والمعاملة الأخيرة تكاثر مع الكائنات سريعة التكاثر والتي يتضاعف عددها عدة أضعاف في يومين أو ثلاثة

فعد تحديد الجرعة القاتلة للنصف لمركب الجارودنا بالتقييم الحيوي على  
 الفئران كانت الجرعة القصوى ٢٥ ملج/كج وكانت الجرعة الدنيا ٢,٥  
 ملج/كج وكانت عدد الفئران بكل مجموعة ١٠ وعدد المعاملات ١١ ونسبة  
 الموت بعد ٢٤ ساعة من الحقن وفي الغشاء البريتوني هي :

١٠٠١٠٠١٠٠١٠٠١٠٠٠٩٠٠٦٠٣٠٢٠٠٠٠

r.(n-r)	(n-r)	نسبة الموت	عدد الكائنات /مجموعة (n)	لو الجرعة	الجرعة ملج/كج
٠	١٠	٠	١٠	٠,٣٩٨	٢,٥٠
٠	١٠	٠	١٠	٠,٤٩٨	٣,١٦
١٦	٨	٢	١٠	٠,٥٩٨	٣,٩٨
٢١	٧	٣	١٠	٠,٦٩٨	٥,١٠
٢٤	٤	٦	١٠	٠,٧٩٨	٦,٣١
٩	١	٩	١٠	٠,٨٩٨	٧,٦٤
٠	٠	١٠	١٠	٠,٩٩٨	١٠,٠٠
٠	٠	١٠	١٠	١,٠٩٨	١٢,٥٩
٠	٠	١٠	١٠	١,١٩٨	١٥,٨٥
٠	٠	١٠	١٠	١,٢٩٨	١٩,٩٥
٠	٠	١٠	١٠	١,٣٩٨	٢٥,٠٠
٧٠		٣٠	١١٠		

$$\text{الحد الأخير} = \text{الأول} + (\text{عدد الحدود} - 1)d$$

$$10,000 = 2,500 + (11 - 1)d \quad \therefore d = \frac{10,000 - 2,500}{10} = 750$$

$$\text{الجرعة القاتلة للنصف (M) = } (X) \times (\text{الجرعة القاتلة } 100\%) + \text{ثابت الفترات} - \text{مجموع الموت الكلي} / d$$

$$M = (9,750) \times (100\%) + 2,500 - 30 / 750 = 10,000$$

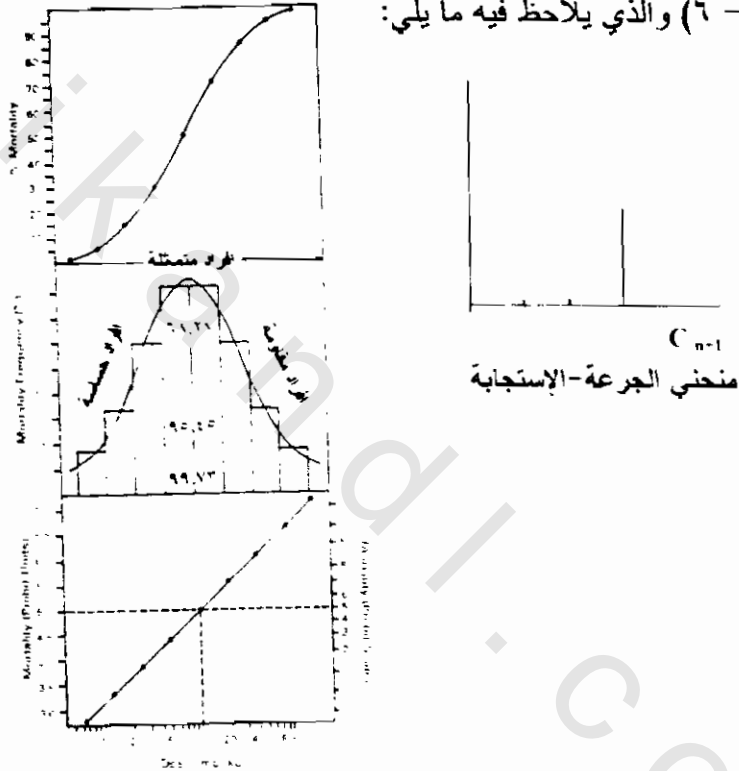
$$\text{التباين اللوغاريتمي } V = \frac{n^2(n-1)}{d^2} - n \sum \frac{r(n-r)}{n} = 11 - \frac{11^2(11-1)}{750^2} = 10,975$$

$$\text{الخطأ القياسي } SE = 0,210$$

$$10,975 \pm 0,210 = M \pm SE$$

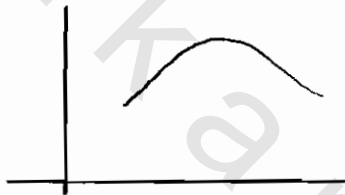
## عرض نتائج التقييم الحيوي

عند عرض النتائج الخاصة بمجموع أفرادها متماثلة في صورة علاقة بين درجة الاستجابة (% للموت) وتركيزات منخفضة فإنها لا تعطي نسب موت مقابلة لها ولكن عند تعرضها لأول تركيز مرتفع ( $C_{n-1}$ ) يقتل جميع الأفراد ويتمثلها بيانياً نحصل على خط رأسي على بعد معين من المحور السيني . وعند عرض النتائج لأفراد مجموع غير متماثل كما بالطبيعة في صورة علاقة بين درجة الاستجابة (الفرق في النسبة المئوية للموت بين كل تركيزين متتاليين نحصل على منحنى تكراري معتدل (Normal Frequency curve) شكل رقم (٦-٣) والذي يلاحظ فيه ما يلي:



شكل رقم (٦-٣): منحنى تكراري معتدل يربط التكرارات-الفرق % للموت

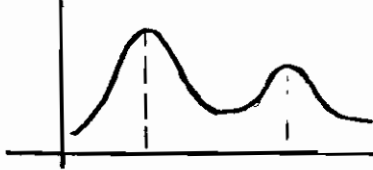
١. للمنحنى نهاية عظمى بالمنتصف ثم تقارب على جانبي هذه النهاية متساوي ومتماثل لتماثل غالبية الأفراد في درجة استجابتها .
٢. نجد أن ٦٨,٢٧% من عدد الأفراد تنحصر استجابتها بين التركيزين  $C_1$  و  $C_2$  أي وحدة إنحراف معياري واحدة أي  $1 SD \pm M$
٣. بزيادة عدد التركيزات يصبح المنحنى أكثر تفرطاً لانخفاض نسبة الموت بين كل تركيزين متتاليين فنجد أن :
  - ٢ ٩٥,٤٥% من عدد الأفراد تنحصر بين القيمتين  $2 SD \pm M$
  - ٣ ٩٩,٧٣% من عدد الأفراد تنحصر بين القيمتين  $3 SD \pm M$
 أي أن كل وحدة إنحراف معياري تمثل نسبة أفراد تردداد حول الوسط ونقل بالاتجاهين فيتحول لخط مستقيم ويأخذ الأشكال التالية ، شكل رقم (٣-٧)



منحنى تكراري مفلطح

Platy curties F. curve

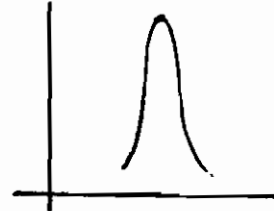
- منحنى متمائل أكثر تفرطاً
- يحتوى على نسبة كبيرة من الأفراد متجانسة الاستجابة في مدى واسع من التركيزات



منحنى تكراري ذو قمتين

منحنى تكراري له قمتين لاحتواء السلالة على مجموعتين مختلفتين من حيث درجة استجابتها للتركيزات

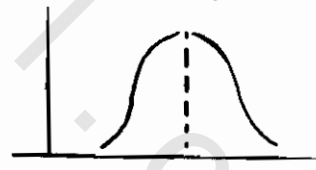
شكل رقم (٣-٧) : أشكال المنحني التكراري السابق



منحنى تكراري منبسط

Leptocurties F. curve

- منحنى تكراري متمائل أكثر تكبب
- يحتوى على نسبة قليلة من الأفراد المتجانسة في مدى ضيق من التركيزات

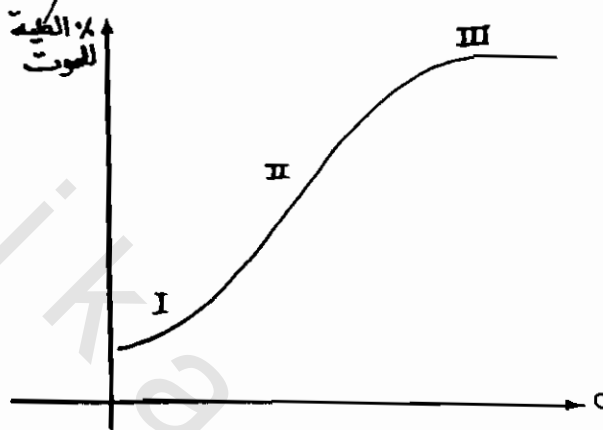


منحنى تكراري سالب(-) أو موجب(+)

Skwnesis F. curul

منحنى تكراري ذي له لليسار يحتوى على نسبة كبيرة من الأفراد متجانسة الاستجابة بالجانب الأيسر (تركيزات منخفضة)

أما عند عرض النتائج السابقة ولكن في صورة علاقة بين النسبة الكلية للموت و التركيزات ( وذلك بحساب % للموت بين كل تركيزين متتاليين ثم تجمع على نسبة الموت الأصلية ) فنحصل على منحنى تكراري متجمع أو تراكمي ( Cumulative Ferquensy curve ) يمر بثلاث مراحل بالشكل رقم (٣-٨):



شكل رقم (٣-٨): منحنى تكراري تراكمي للعلاقة بين الجرعة- الإستجابة

المرحلة الأولى: جهة اليسار وتمثل الأفراد الحساسة و التي لا تحتاج لزيادة في التركيز لتظهر استجابتها .

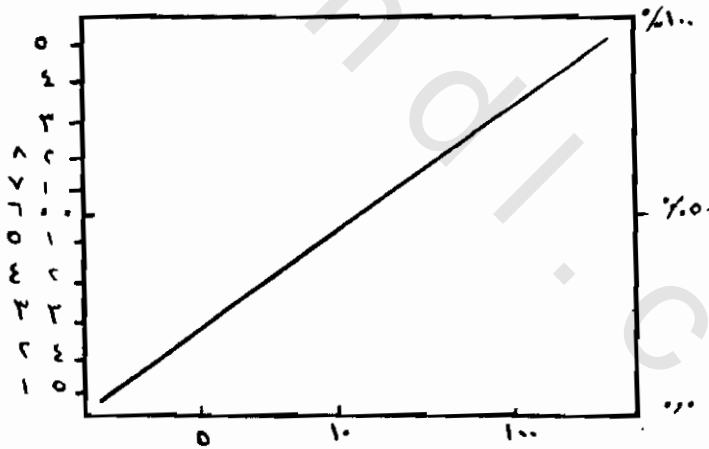
المرحلة الثانية: تتوسط المنحنى وتمثل الأفراد و الأكثر تحملا وتمثل معظم الأفراد المتماثلة نتيجة الثبات النسبي في درجة استجابتها حتى مع التغير في التركيز القاتل حيث أن الزيادة في التركيز يقابلها زيادة في نسبة الموت .

المرحلة الثالثة: جهة اليمين ويمثل الأفراد المقاومة و التي تحتاج لزيادة أكبر في التركيز حتى تظهر درجة استجابتها .

ويصعب من المنحنى السابق تحديد :

أ- الجرعة القاتلة أو الجرعة ٣٥% أو ٩٥% بدقة خاصة عند دراسة ظاهرة تطور المقاومة بالكائنات سريعة التكاثر

- ب- ميل المنحني وذلك لعدم خطيته
- ج- % للموت لتركيزات لم تستعمل بالتجربة خارج نطاق التركيزات المستخدمة كذلك % صفر للموت أو ١٠٠%
- د- مقارنة منحني سلالة بمنحني سلالة أخرى لنفس التركيزات أو العكس
- لذا قام Gaddum بتحويل هذا المنحني السيجمويدي الغير متمائل لخط مستقيم حيث تتناسب درجة الاستجابة (% للموت) طردياً مع لوغاريتم التركيز وليس تبعاً للتركيز كما يقانون Weber fechner فينتج منحني أكثر تماثلاً لتضاعف قيم التركيزات (لو ١٠ = ١ ، ١٠٠ = ٢)
- ثم قام العالم Bliss بتعديل قيم وحدات الإتحراف المعياري وحولها لوحدة بروبيت (Probability unites : Probits) بإضافة رقم ثابت (٥) لوحدة الإتحراف المعياري ورسم العلاقة على ورق لو بروبيت ووقع الاستجابة على مقياس البروبيت للتركيزات بصورة لوغاريتمية فأعطت خط إنحدار مستقيم وسمى بمنحني لوغاريتم الجرعة - الاحتمال (Log dosage probit line : line ، شكل رقم (٣-٩) وقام بعمل الجدول رقم (٣-٢) :



شكل رقم (٣-٩): منحني لو الجرعة - الاحتمال

جدول رقم (٣-٢) : تحويل النسب المئوية للإبادة إلى وحدات بروبيت ( قيم  
احتمال مقابلة )

% kill	٠	١	٢	٣	٤	٥	٦	٧	٨	٩
٠٠	-	٢,٦٧	٢,٩٥	٣,١٢	٣,٢٥	٣,٣٦	٣,٤٥	٣,٥٢	٣,٥٩	٣,٦٦
١٠	٣,٧٢	٣,٧٧	٣,٨٢	٣,٨٧	٣,٩٢	٣,٩٦	٤,٠١	٤,٠٥	٤,٠٨	٤,١٢
٢٠	٤,١٦	٤,١٩	٤,٢٣	٤,٢٦	٤,٢٩	٤,٣٣	٤,٣٦	٤,٣٩	٤,٤٢	٤,٤٥
٣٠	٤,٤٨	٤,٥٠	٤,٥٣	٤,٥٦	٤,٥٩	٤,٦١	٤,٦٤	٤,٦٧	٤,٦٩	٤,٧٢
٤٠	٤,٧٥	٤,٧٧	٤,٨٠	٤,٨٢	٤,٨٥	٤,٨٧	٤,٩٠	٤,٩٢	٤,٩٥	٤,٩٧
٥٠	٥,٠٠	٥,٠٣	٥,٠٥	٥,٠٨	٥,١٠	٥,١٣	٥,١٥	٥,١٨	٥,٢٠	٥,٢٣
٦٠	٥,٢٥	٥,٢٨	٥,٣١	٥,٣٣	٥,٣٦	٥,٣٩	٥,٤١	٥,٤٤	٥,٤٧	٥,٥٠
٧٠	٥,٥٢	٥,٥٥	٥,٥٨	٥,٦١	٥,٦٤	٥,٦٧	٥,٧١	٥,٧٤	٥,٧٧	٥,٨١
٨٠	٥,٨٤	٥,٨٨	٥,٩٢	٥,٩٥	٥,٩٩	٦,٠٤	٦,٠٨	٦,١٣	٦,١٨	٦,٢٣
٩٠	٦,٢٨	٦,٣٤	٦,٤١	٦,٤٨	٦,٥٥	٦,٦٤	٦,٧٥	٦,٨٨	٧,٠٥	٧,٢٣

و لكي يكون الخط مستقيم لابد وأن يكون :

أ- حساسية الأفراد بالعينة موزعة طبيعيا أي تمثل بمنحنى تكراري معتدل  
ب- نسبة المركب السام الداخلة للجسم إلى الكمية الكلية المتعرض لها ثابتة  
حيث الجرعة الداخلة للجسم = ثابت × كمية المركب المتعرض له  
وقيمة هذا الثابت غير معلومة وتتغير طريقة التعريض حيث تكون اكبر  
في حالة المعاملة السطحية عن حالة التعرض للمتبقيات . فكلما زادت كمية  
المترسبات زادت الكمية المتلقطة حتى حد معين يخشى بعده من زيادة التركيز  
فتزداد سمك طبقة المترسبات دون زيادة الكمية المتلقطة فتقل قيمة الثابت  
بالتركيزات المرتفعة .

توقيع (رسم : Fitting) الخط :

أ- توقيع الخط بالعين المجردة ( Fitting of straight line by eyes ) :

وهنا يعتمد توقيع الخط أو توصيل الخط فيما بين هذه النقط على الخبرة  
بالنظر ( best fit ) ليمر بغالبيتها خاصة النقاط الواقعة في المدى بين ٢٠-  
٨٠% و الذي يمثل غالبية الأفراد المعاملة ذات الوزن ( Weight ) وعند تعذر



رسمة أو لقطة الخبرة أو لقطة عدد التركيزات المختبرة أو لبعدها كثيرا علي أن يمر خط يتوسطها يلجا إلى طريقة المربعات الصغرى .

ب- طريقة المربعات الصغرى : Least squares method

وتعتمد هذه الطريقة على إيجاد قيمة انحراف كل نقطة عن خط الاتحدار من خلال تقدير قيم  $x$  ،  $y$  من معادلة الخط المستقيم حيث يكون الخط الذي يطابق النقط مطابقة كاملة هو الخط الذي يكون فيه مجموع مربعات انحراف النقط أقل ما يمكن فنسبة الموت  $y$  تعتمد على التركيز  $x$  حيث  $f$  دالة التركيز  $(x)$  أي أن  $y = f(x)$

فبعد اجراء التقييم الحيوى لمستخلص البتروليم ايثير لحبوب نبات الحلبه على حشرة *Sitophylus Oryzae* مضاف إلى بيئتها الغذائية وبتراكيزات ٢٠، ٤٠، ٨٠، ١٠٠، ١٦٠، ٢٠٠، ٣٠٠، ٤٠٠ كانت نسبة الاستجابة المقابلة لها ١٠ و ١٣ و ٢١ و ٥٦ و ٨١ % ويراد توقيع الخط بطريقة المربعات الصغرى و إيجاد قيمتي الجرعة القاتلة للنصف والميل .

الجرعة $x$	الموت %	الموت % المصحح	$\chi^2$	$\chi \cdot y$	$E\chi \cdot Ey$
٢٠	١٠	١٠	٣,٧٢	١,١١٩٧	
٤٠	٣١	٣١	٣,٨٧	٢,٣٢٩٧	
٨٠	٧١	٧١	٤,١٩	٣,٧٨٣٩	١٠٢,٩٨٧١
١٦٠	٥٦	٥٦	٥,١٥	٦,٢٠١٢	٥
٢٠٠	٨١	٨١	٥,٨٨	٨,٨٥٠٣	
			٢٢,٨١	٢٢,٢٨٤٨	٢٠,٥٩٧

$$\text{الميل} = \frac{n(Ey) - E\chi \cdot Ey}{n(E\chi^2) - E\chi^2} = \frac{100(22.2848) - 22.2848 \cdot 20.597}{100(22.81) - 22.81^2} = \frac{2228.48 - 458.1}{2281 - 518.2961} = \frac{1770.38}{1762.7039} = 1.0045$$

$$1.0045 = 0.906 / 1.6878$$

$$y_1 = b + (x_1 - x_0) \cdot \text{الميل} = 0.906 + (20 - 0) \cdot 1.0045 = 2.915$$

$$y_2 = b + (x_2 - x_0) \cdot \text{الميل} = 0.906 + (160 - 0) \cdot 1.0045 = 169.626$$

$$\begin{aligned} 23.0 & \quad 1.56 = (0.903 - 0.903)1.8129 + 1.562 = (x' - x_3) b + y' = y_3 \\ 55.0 & \quad 5.12 = (0.903 - 1.204)1.8129 + 1.562 = (x' - x_4) b + y' = y_4 \\ 57.0 & \quad 5.68 = (0.903 - 1.505)1.8129 + 1.562 = (x' - x_5) b + y' = y_5 \end{aligned}$$

وبتوقيع قيم  $y$  الجدولية الجديدة في مقابل لو الجرعة يسهل رسم خط

مستقيم منه يستنتج

$$\begin{aligned} 7,00 = LC_{90} & \quad 1,40 = LC_{90} & 0,71 = LC_{30} \\ & \text{مع } (x-x) & \text{مع } (x-x) \\ & \text{مع } (x-x) & \text{مع } (x-x) \end{aligned}$$

ج- طريقة المربعات الصغرى للنقط المرجحة (Least squares of weighted point)

ويلاحظ بالطريقة السابقة أن النسبة المئوية للموت بالقرب من النسبة 50% متقاربة ومتكدة و الخطأ في هذه المنطقة لن يغير وضع الخط بينما نجد العكس مع النسبة المئوية للموت المنخفضة الأقل من 50% أو الأكثر من 50% حيث يتباعد القيم عن بعضها و أي خطأ بسيط يؤثر على وضع الخط وهنا فمعاملة جميع النقط بالتساوي يؤدي لأخطاء في توقيع الخط لذا لابد من ترجيح أو وزن هذه النقط (Weighted points) من العلاقة :

وزن (ترجيح) النقطة =

عدد الأفراد المختبرة  $n$   $S^2$  (إحداثي المنحنى الطبيعي عند درجة الاستجابة المتوقعة) /  
النسبة المتوقعة للأفراد المستجيبة (1 - s)

وعليه فعند تطبيق نفس الخطوات السابقة حتى توقيع الخط على الورق

اللوغاريتمي ومنه تقرأ قيم البروبيت المتوقعة  $y$  للقيم  $x$  ثم :

أ- تحسب قيمة البروبيت المعامل (Working probit) من المعادلة  $Kp + y_0 = y$

حيث  $p$  نسبة الموت المصححة ،  $k$  ،  $y_0$  فمن الجدول المقابلة للقيمة  $y$

ب- إيجاد معامل الترجيح (Weighting coeff :  $k$ ) لكل نقطة من الجدول

وبضرب عدد الكائنات  $x$  التركيز ينتج الترجيح (  $w$  )

ج- بحسب لكل خط قيمة  $x, y, w, o$  وتسجل بالجدول ثم تجمع قيم  $(Ew)w, (Ewx)wx, (Ewy)wy$ . ثم توجد المتوسطات  $(Ew)w = Y$  و  $(Ew)w = X'$  وكذلك  $(Ew)w = X'$

د- لكل خط تضرب قيمة  $x, wx$  وتجمع  $Ewx^2$  وبالمثل  $y, wy$  وتحصل على قيم  $Ewx, y, Ewy^2, Y, wx$  المتحصل على  $Ewx, y$

هـ- بحسب الميل  $b = \frac{x'Ewy - Ewx^2}{x'Ewy - Ewyx}$

و- تصبح معادلة الانحدار  $Y' = y = (x' - x)b + Y$  ثم تقارن قيم  $y$  بقيم البروبيت المتوقعة  $y$  فلا تختلف عنها

ز- لتقدير مدى دقة قيمة  $LD_{50}$  بحسب :

الاختلاف عن المتوسط (Variance : V) =  $\frac{(Ewx^2 - Ewx^2)/(m-x)^2 + Ew}{1}$

تقدير قيمة  $X^2$  لبيان مدى تجانس النتائج =  $(y'Eyx Ewy) - (x'Ewy - Ewx^2) b$

حيث تقارن هذه القيمة بالقيمة الجدولية تحت درجات حرية  $(n-2)$  حيث  $n$  هي عدد التركيزات فإذا :

زادت عن مستوي احتمال 5% تعتبر الاختلافات مؤكدة و يعاد الحسابات

قلت عن مستوي احتمال 5% تعتبر الاختلافات غير معنوية

ح- بحسب قيم حدود الثقة على مستوي 95%

$$V^{1/2} \cdot 0.975 - m = m1$$

$$V^{1/2} \cdot 0.975 + m = m2$$

مثال :

WXY	Wy	WX	W	k	y	Y	p	عدد n	% الموت	X لو	الترتيب X
71.87	87.47	10.28	71.0	77.0	1.0	7.8	1.0	0.0	8	-	1.0
1.0	118.9	28.10	77.7	7.0	1.71	1.7	1.79	17	2.0	87.0	2.0
217.2	217.2	07.7	07.7	771	0.8	0.7	0.8	87	07	1.0	7.0
07.8	1.7.0	21.807	7.8	777	7.71	7.7	7.71	0.	97	1.7.1	7.0
07.8	78.08	7.78	0.7	..171	7.67	7.0	8.0	1.0	1.0	1.877	7.0
	121.7	127.7			70.7					1.907	

$$1,181 = \sum x^2 Ewy - Ewx^2 / \sum x^2 Ewy - Ewxy = \text{الميل}$$

$$.91 + 1,181 = (x^2 - x) b + y^2 = bx + (bx^2 - y^2) = y$$

التباين عن المتوسط (V)  $1/b = \frac{[\sum W / (\sum WX)^2 - \sum WX^2 / (X^2 - m^2)] + 1/SW}{\sum W}$

$$127.77 / (121.710 - 121.10 / 2(98.07 - 9780.)) + 127.77 / 1 = 1,181 / 1 = \dots 177 =$$

عدي تجانس التباين  $(\sum Wxy - \sum Wx)(\sum Wx - \sum Wx^2) =$

$$7,028 = 719,190 \times 0.07 - 217170 =$$

حدود الثقة  $\sqrt{1 - (\dots 177)} \times 1.96 - m = V^{1/2} \times 1.96 - m = m_1$

$$\dots 210 \times 1.96 - m =$$

$\sqrt{1 - (\dots 177)} \times 1.96 + m = V^{1/2} \times 1.96 + m = m_2$

$$\dots 210 \times 1.96 + m =$$

خصائص خط لو غاريتم الجرعة-الاحتمال ( Ldp line : log-dosage probit line )

يفيد في تقدير قيمتي الجرعة القاتلة للنصف أو التركيز القاتل للنصف (  $LC_{50}$ ,  $LD_{50}$  ) بهدف تقدير حساسية أو مقاومة سلالة كائن حي ما لتحديد موقعها والتنبؤ بالتالي بظهور المقاومة .

كما يفيد في مقارنة سمية مجموعة من المركبات المختبرة على كائن معين ( Screening ) أو مقارنتها ببعضها من خلال :

▪ الكفاءة النسبية ( Relative potential ) =  
قيمة الجرعة القاتلة للنصف (  $LD_{50}$  ) لأقل مركب ÷ قيمة الجرعة القاتلة للنصف (  $LD_{50}$  ) لأي مركب آخر .

▪ دليل السمية ( Toxicity Index ) =  
قيمة الجرعة القاتلة للنصف لأكفا مركب ÷ قيمة الجرعة القاتلة للنصف لأي مركب آخر × ١٠٠

وهنا يعطى لأفضل مركب له قيمة جرعة قاتلة للنصف (  $LD_{50}$  ) صغيرة درجة ١٠٠ و الباقي الأقل أقل من ١٠٠ فترتب المركبات تبعاً لكفاءتها الإبادية تنازلياً .

▪ عامل السمية المشتركة ( Co-toxicity factor ) =

الجرعة الفعلية المركب أ بالمخلوط + الجرعة الفعلية من ب في المخلوط  
الجرعة المقاسة من المركب أ ÷ الجرعة المقاسة من المركب ب بالمخلوط

فإذا كانت القيمة الناتجة تساوي ٢٥% يكون الفعل تضاد  
فإذا كانت القيمة الناتجة أكبر من ٢٥% يكون الفعل تقوية  
فإذا كانت القيمة الناتجة تساوي ٢٥+٢٥ يكون الفعل إضافة

سالم ١٩٩٠

معامل السمية المشتركة ( Co-toxicity Coefficient ) =

$\frac{\text{السمية الفعلية للمركب (أ) بالمخلوط} \times 100}{\text{السمية النظرية للمركب (أ) بالمخلوط}}$

$$\chi = \frac{\% \text{ للموت المتوقع} - \% \text{ للموت الملاحظ}}{\% \text{ للموت المتوقع}}$$

فإذا كانت القيمة الناتجة تساوي ٢٠% يكون الفعل تضاد  
فإذا كانت القيمة الناتجة أكبر من ٢٠% يكون الفعل تقوية  
فإذا كانت القيمة الناتجة تساوي ٢٠+٢٠ يكون الفعل إضافة

٣ . كما يفيد في تقدير قيمة الميل ( Slope ) المعبرة عن درجة تماثل الأفراد المختبرة من حيث درجة تحملها للمركب وتحسب قيمته بقسمة  $LD_{50} / LD_{90}$  .  
ويزداد ميل الخط ( الاتحار ) بزيادة تماثل السلالة في درجة استجابتها وهنا تكون قيمة القسمة أقل ومنخفضة والعكس صحيح . فأرتفاع ميل الخط يدل على زيادة ميل السلالة نحو الحساسية للمركب والطريقة المتبعة في التعريض أو لكليهما عند تماثل الأفراد المعرضة .

٤ . إذا توازي خطى سمية لمركبان فهو ما يشير لأن طريقة فعلهما واحدة ( Mode of action )

- ٥ . ويلاحظ من المنحنى :
- تغير درجة الاستجابة بتغير التركيز مع تثبيت فترة التعريض ( ميعاد الفحص )
  - تغير درجة الاستجابة بتغير الزمن مع تثبيت التركيز وهنا تحصل على منحنى الزمن والاستجابة ( Time- Response curve ) وهو منحنى سيجمويدي و يحول إلي خط مستقيم بإستخدام لوغاريتم الزمن و منه يقدر قيمة الزمن

القاتل للنصف ( Lethal time 50 :  $LT_{50}$  )

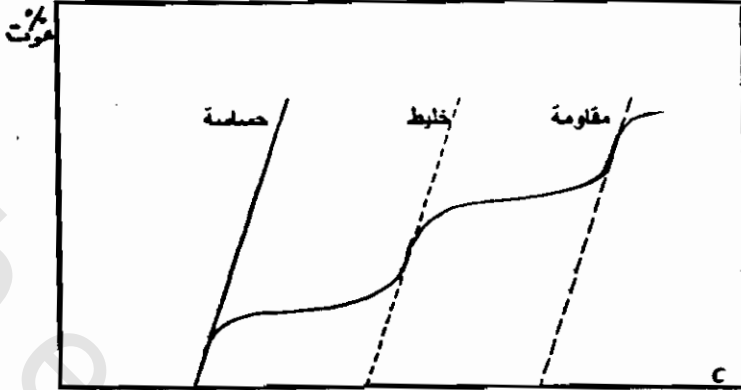
• تزداد قيمة الجرعة القاتلة للنصف ( $LD_{50}$ ) في حالة انعكاس المقاومة ( Resistant reversion ) وهنا يتحرك الخط لليسار و تتدرجيا :

فيذا كانت درجة مقاومة الجيل الأول F1 =  $LD_{50}$  لها ÷  $D_{50}$  للحساسة = ١ = السلالة حساسة  
فيذا كانت درجة مقاومة الجيل الثاني F2 =  $LD_{50}$  لها ÷  $LD_{50}$  للحساسة = ٢ = ذات تحمل ضعيف  
فيذا كانت درجة مقاومة الجيل الثالث F3 =  $LD_{50}$  لها ÷  $LD_{50}$  للحساسة = ٢,٩ = ذات تحمل فاتق  
فيذا كانت درجة مقاومة الجيل الرابع F4 =  $LD_{50}$  لها ÷  $LD_{50}$  للحساسة = ٦,٥ = ذات تحمل فاتق جدا  
فيذا كانت درجة مقاومة الجيل الخامس F5 =  $LD_{50}$  لها ÷  $LD_{50}$  للحساسة = ١٠ = سلالة مقاومة

• كذلك يشير قلة الميل التدريجية للخط بكل جيل على تكوين سلالة مقاومة فالميل يدل على مدى تجانس وتمائل السلالة كما سبق لحدوث توزيع انتخابي للجين المقاوم بسرعة فعند معاملة سلالة حساسة تقتل نصفها ويتبقى النصف الأكثر تحملا و الذي إذا ما عرض مرة أخرى لنفس الجرعة ترتفع درجة تحملها وتنقص الأفراد الحساسة تدريجيا .

٦. في حالة كون أفراد السلالة خليط فإن صفة المقاومة تكون سائدة ( Dominant ) حيث يوجد جين المقاومة بالأفراد المختلطة في تركيبها الوراثي . وتمائل الأفراد المقاومة في درجة تحملها أو تكون صفة المقاومة على جين متنحي ( مقاومة متنحية ) وتمثل الأفراد الحساسة وهنا يكون الخط غير مستقيم وينتهي عند نسبة الموت المقابلة للأفراد الحساسة شكل رقم (٣-١٠) ويكون هضبة حيث لا تؤدي الزيادة في التركيز لزيادة مقابلة في نسبة الموت ثم ينتهي مرة أخرى حال وجود أفراد ذات تحمل ( مقاومة ) وكلما زاد الفرق بين تحمل الأفراد الحساسة والهجين كبرت الهضبة .

٧. عند تعريض سلالة لمركب سام مضاف إليه عامل منشط ( Synergistic factor ) غير سام قاتل يزيد السمية للمركب ربما لزيادة معدل التخلل أو معدل التثبيط لنظام إنزيمي هادم لجزيئات المركب أو لزيادة الكمية الملتقطة من المركب ، شكل رقم (٣-١١) .



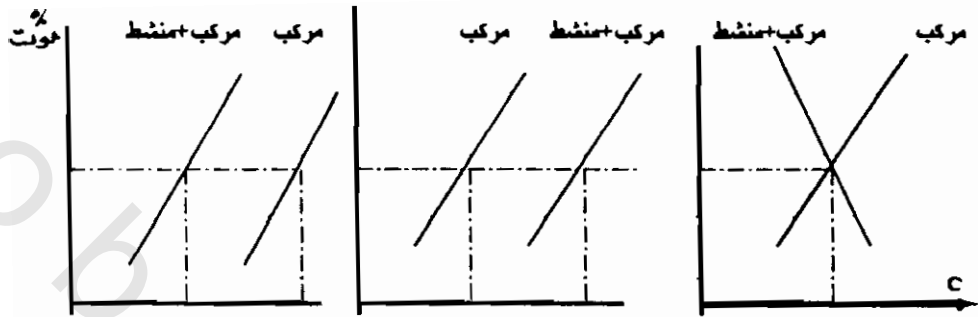
شكل رقم (٣-١٠) : سيادة غير تامة ( Partial dominance ) لوجود أفراد خليط

وتكون النسبة المئوية لدرجة التنشيط ( Synergistic rate ) = معامل السمية المشتركة =  
 الجرعة القاتلة للنصف للمركب ( LD<sub>50</sub> ) / الجرعة القاتلة للنصف للمركب ( LD<sub>50</sub> ) + المنشط

فإذا كانت قيمة ١ = إضافة  
 فإذا كانت قيمة < ١ = تنشيط  
 فإذا كانت قيمة > ١ = تضاد

- و هنا تقيم المواد المنشطة بمعياران هاما وهما :
- قيمة الجرعة القاتلة للنصف ( LD<sub>50</sub> ) وتفيد في تحديد فعل المنشط
  - ميل الخط وتفيد في تحديد طريقة فعل المنشط :
- فإذا كان ميل الخط أكبر من ميل خط المركب فقط : تنشيط  
 فإذا كان ميل الخط أقل من ميل خط المركب فقط : تضاد





• إنخفضت قيمة الجرعة القاتلة للنصف للمركب + المنشط لزيادة معدل النفاذية أو تحلل المركب أو لتثبيت الهادم للمركب .

• للمنشط تأثير تضادي فأرتفعت قيمة الجرعة القاتلة للنصف للمركب + المنشط

• تتساوي الجرعة القاتلة للنصف للمركب والمنشط

• ميل الخطين واحد لتماثل طريقة الفعل .

• ميل الخطين واحد (متوازن) لتماثل طريقة الفعل .

• ميل الخطين مختلف لإختلاف طريقة الفعل .

شكل رقم (٣-١١) : التأثيرات المختلفة لإضافة المنشط للمركب السام المختبر

العوامل المؤثرة على الجرعة القاتلة للنصف وميل خط لو الجرعة-استجابة

١- عوامل داخلية متعلقة بالكائن المختبر ( Intrinsic Factors ) :

١-١- نوع الكائن المختبر :

حيث تختلف سمية المركب المختبر باختلاف نوع الكائن المعرض له فهناك بعض الأنواع تتحمل فعل السموم أكثر من غيرها ويرجع مدى الاختلاف في حساسية الأنواع لإختلاف التركيب التشريحي للكائن المختبر (سمك الجلد فنقل النفاذية والتخلل) أو لإختلاف فسيولوجي يقلل من المقدرة

على التقاط جزيئات السم و الاختلاف الوراثي كتكرار جين كذلك عدد الجينات المقاومة ودرجة سيادتها والانتخاب السابق للمركب على نفس النوع ودرجة موثمة الجين كلها عوامل تؤثر بدورها على قيمة الجرعة القاتلة للنصف والميل .

١-٢- الانسلاخ و الطور و العمر ( Instar , stage & age ): حيث تختلف درجة تحمل الانسلاخات المختلفة بالطور الواحد فإيرقات الانسلاخ الأول تختلف في درجة تحملها عن الثاني والثالث ولكن عند أخذ الجرعة ( التركيز ) بالنسبة للوزن لتساوت . وغالبا ما يزداد درجة التحمل بتقدم العمر وترداد الحساسية عقب الانسلاخ مباشرة قبل تكوين الأنسجة الدعامية التي تزيد من تصلب الكيوتيكل ( الجليد ) لترسب البروتين المندمج مع نواتج أكسدة مشتقات الفينولات .

كذلك فالأطوار الخاملة كالبيض والعدارى فهي أكثر تحملا عن الأطوار النشطة كاليرقات والطور الكامل حيث تختلف مدى تحمل الطور الكامل يتقدم العمر وهو ما يرجع للاختلافات الفسيولوجية والنشيرية وما يرتبط بها من تفاوت في الحجم والتركيب والمكونات الحيوية الداخلية لكل طور والنشاط الإيزيمي ( أي التغيرات الفسيولوجية و البيوكيميائية المختلفة )

ولكن عند حساب الجرعة ( التركيز ) على أساس الوزن نجد أن التطور في الأطوار أو تقدم العمر نجد الاستجابة ثانياة تقريبا .

وعموما تقل الحساسية بتقدم العمر والتطور وغالبا ما يرجع ذلك لزيادة الوزن ولكن كنتيجة توكسيولوجية ليست صحيحة لتعديل قيمة الجرعة ( التركيز ) تبعا للوزن و يجب الأخذ في الاعتبار أن الإستجابة بجانب إرتباطها بوزن الكائن قد ترتبط أيضا بمساحة المسطح الداخلي أو الخارجي المعرض لذا نجد أن :

$$LD_{50} (LC_{50}) \times \text{مساحة الجسم} \div \text{وزن الجسم} =$$

$$= \text{ثابت} \times \text{وزن الجسم}^{2/3}$$

١-٣- الجنس ( Sex ) : يفضل استخدام الجنسان معا في التجارب لكل معاملة خاصة عند عمل خط لو الجرعة - الاستجابة .  
فالذكور أكثر حساسية من الإناث لصغر حجمها علاوة على انخفاض نسبة الأجسام الدهنية بأجسامها عن الإناث كذلك الفروق البيولوجية بينهما لها أثر على الاستجابة .

١-٤- بيولوجية الكائن المختبر : باختلاف دورة حياة الكائن وطريقة تكاثره وهجرته وحركته وطريقة تغذيته وكميتها ونوعها والانسلاخ عوامل تؤدي منفردة أو مجتمعة لتفاوت درجة حساسية الكائن المختبر .

## ٢- عوامل متعلقة بالمركب السام المختبر :

٢-١- نوع المركب السام المختبر : حيث تختلف سمية كل مركب بالنسبة للنوع الواحد بل بالنسبة للطور والعمر في نفس النوع كما سبق توضيحه .  
فكلما زادت سمية المركب انخفضت قيمة الجرعة القاتلة للنصف ( LD50 ) وزاد الميل كما يزداد الميل أيضا بتمائل أفراد المجموع . واختلاف الميل في خطين سمية يعنى اختلاف المركبين المستخدمين في طريقة فعلهما

٢-٢- طريقة المعاملة : حيث تقل الجرعة ( أو التركيز ) القاتل للنصف ويزداد ميل الخط انحدارا باتباع طرق المعاملة ( التعريض ) الشديدة التأثير كالحقن و العكس بالمعاملة القمية ( السطحية ) حتى أن الاستجابة الظاهرة عقب الحقن مباشرة تكون أكثر تماثلا وشدّة الميل أكثر انحدارا

٢-٣- نوع المذيب : قد تؤدي استخدام المذيب كأداة ( Vechiel ) للمساعدة في إجراء المعاملة ( التعريض ) لزيادة كمية ما يلتقط وما ينفذ خلال الطبقات ( حواجز ) الجسم من المركب المختبر ( كما لو أن الجرعة مرتفعة ) وهنا يمكن خفض قيمة الجرعة ( التركيز ) المستخدم .

فاستخدام مذيبي الأستيون مثلا يرفع سمية التركيزات المنخفضة المعاملة قميًا بينما يخفض من تأثير الجرعات المرتفعة لترسيبها فلا تمتص إلا نسبة قليلة منها مما يؤدي في النهاية إلى رفع الجرعة القاتلة للنصف وينخفض بالتالي الميل .

واستخدام المذيبات و التي تغير من طبيعة طبقة الليبيد عن وضعها الموازيكى مثل مذيبي داي ميثيل سلفوكسيد ( DMSO ) فتوقف المقدرة الاختيارية لنفاذ جزيئات المركب فتزداد النفاذية خلال طبقة الأدمة (الجلد) حيث تزيل بعض الأجزاء الليبيدية فتعمل ثقبوب طبقة القرنية وتحل جزيئات المذيب محل جزيئات ماء الجلد فتغير وينمط عكسي من تركيب بروتيين القرنية .

٢-٤ فترة التعريض: إطالة فترة التعريض لتركيز ما يؤدي لزيادة السمية فتتخفض الجرعة ( التركيز ) القاتل للنصف ويزداد الميل وقد لا تظهر أعراض السمية المنتظرة على فترة التعريض القصيرة فقيمة التركيز القاتل للنصف ( $LC_{50}$ ) للدروسيفولا ٢٠٠٠ مثل عند استمرار التعريض لمدة ٢٤ ساعة / ددت وتتخفض إلى ٦ أمثال عند التعريض لمدة ٦ ساعات ، كما أن إبطالها فروق في مدى تحمل الأفراد المعاملة .

أما فترة ما بعد التعريض فتزداد نسبة الموت بزيادتها أو هي الفترة التي لا يجب وأن يزيد خلالها نسبة الموت فالأفراد المنتظر موتها بهذا التركيز يجب وأن تكون قتلت بالفعل لذا فنسبة الموت بعد ساعة أقل من مثيلتها بعد ٦ ساعات أو ١٢ أو ٢٤ ساعة تبعا لنوع الكائن والمركب المختبر .

### ٣- عوامل متعلقة بالبيئة الخارجية ( Extrinsic factors ):

٣-١- درجة الحرارة : تؤثر درجة الحرارة المربي عليها الكائن المختبر قبل اختباره أو أثناء التعريض أو ما بعد التعريض على درجة تحمل الكائنات للمركب المختبر و بالتالي على قيمة الجرعة القاتلة للنصف والميل وهو ما يرجع إلى :

٣-١-١- تأثيرها على العمليات الفسيولوجية من حيث تحملها للمركب المختبر فإذا كانت درجة الحرارة مناسبة ( Optimum temperature ) كلما استطاع الكائن تحمل تركيز أعلى دون أن يموت .

٣-١-٢- تأثيرها على نشاط الكائن المعرض وحركتها مما يؤثر بدوره على الكمية الملتقطة من المركب المختبر .

٣-١-٣- تأثيرها على النظم الإنزيمية و التي قد تتدخل في هدم هذه المركبات مثل إنزيم دنت-ديهيدروكلورونيز و الإنزيمات ذات الوظيفة المختلطة ( Mixed Function Oxidase : MFO ) فالإنزيم الأول له معامل حواري سالب ( Negative temperature coefficient ) فيكون أقل نشاطا على درجات الحرارة المنخفضة و بالتالي يكون مركب دنت أكثر سمية على درجات الحرارة المنخفضة للكائنات المعاملة بها والعكس في حالة ارتفاع درجة الحرارة قد تؤدي لتنشيط الإنزيم الهادم لجزيئات المركب وقد يكون العكس مع الديلدين و الالدين فتكون أكثر سمية على درجة الحرارة المرتفعة فهي ذات معامل حراري موجب ( Positive Temperature Coefficient : PTC ) وهو ما يحدث عند تعرض الذباب المنزلي وبعوض الإيدس لجزيئات مركب الديازينون الفوسفوري العضوي .

٣-١-٤- تربية الكائنات المعرضة كالحشرات مثل الدروسفولا وخنفساء السورينام على درجة حرارة مرتفعة تكون أكثر حساسية للتأثير اللامس لمتبقيات مركب الدنت.

٣-١-٥- تؤدي تربية الكائنات قبل التعرض على درجة حرارة مرتفعة إلى نقص وزن الجسم وهو ما يؤثر بدوره على حساسيتها للجرعة ( التركيز ) حيث تؤثر درجة الحرارة على نوع وتركيب الدهن المتكون على درجات حرارة عالية ومتوسطة مما يؤدي لزيادة المحتوى الدهني الغير مشبع و يستدل على ذلك من خلال تقدير الرقم اليودي و الذي يبلغ ٧٢ بالصرصار الأمريكي وينخفض إلى ٦٠ بترتيبه على درجات حرارة أعلى من ٣٢م ويعزى لعدم تشبعها حيث ترتبط جزيئات المركب بها وبصورة أقوى عن الدهون المشبعة مما يعيق وصولها لمكان التأثير .

كذلك تعزى درجة التحمل ( انخفاض درجة الاستجابة ) للكائنات المرباه على درجة حرارة منخفضة لانخفاض معدل النفاذية والامتصاص والانتشار و بالتالي انخفاض سرعة أعراض التسمم فأغلب المركبات السامة أكثر سمية على درجات الحرارة المنخفضة : معامل حراري سالب ( Negative temperature coefficient : NTC )

كذلك فلدرجة الحرارة تأثيرها بعد المعاملة حيث تؤثر على مدى الأثر المتبقي للمركب ( Residual effect ) وميكانيكية إحداث التأثير السام .

٣-٢- درجة الرطوبة : تؤثر درجة الرطوبة النسبية على اختبارات السمية ونتائج الاختبارات الحيوية للعديد من الكائنات المختبرة فيؤدي ارتفاعها إلى ٨٠% إلى انخفاض سمية العديد من السموم كمركب الددنت و زرنبيخات الكالسيوم و الكلوردين للذباب المنزلي عما في حالة كونها ٤٥% مع تثبيت درجة الحرارة .

٣-٣- الضوء : تؤثر طول فترة الإضاءة و نوعيتها على مدى نشاط بعض الكائنات مما يؤثر بدوره بطريق غير مباشر على كمية ما يلتقط من المركب فالذباب يلتقط ٢٥% من مركب الددنت و ٦ أمثال الديلدرين في الظلام عن الضوء . كما يؤثر الضوء بطريق غير مباشر على سرعة العمليات الحيوية والتحول الغذائي .

٣-٤- التغذية : حيث يؤثر نوعية وكمية الغذاء المقدم قبل وأثناء الاختبار على درجة تحمل الكائن المختبر لتأثيرها على الوظائف الحيوية و الفسيولوجية بالجسم فزيت الزيتون كدهن يرفع درجة تحمل الذباب المنزلي لمركب الددنت وزيادة المحتوى النتروجيني تزيد وزن الجسم وفترة حياته كما يبرقات الدرويسفولا و بالتالي تزيد مدى تحملها لمركب الددنت .

٣-٥- تأثير الكثافة العددية للكائن (Population density) فتؤثر بطريق غير مباشر على مدى استجابة هذه الكائنات للمركب المختبر فالكائنات المرباه في مجموعات كبيرة ومتراخمة تؤدي لتكوين أفراد ذات وزن وحجم أقل فعامل الزحام يعمل كمنبه (Stimulate) مستمر فارتفاع التحول الغذائي و بالتالي صغر وزن وحجم الجسم وقلة مقاومة مما يسهل ارتفاع وسرعة تأثيره للمركب.

## الباب الرابع

### النفذية والأنتقال



obeikandi.com

من الأهمية بمكان إلقاء الضوء على طبيعة تكوين و تركيب حواجز الجسم الرئيسية بالكائنات الحية وذلك بغرض التفهم الأعمق لديناميكية جزيئات السموم خلالها (Dynamico of poisons) من نفاذ ( Penetration ) وامتصاص ( Absorption ) .

### نفاذية وانتقال جزيئات السموم خلال الأغشية

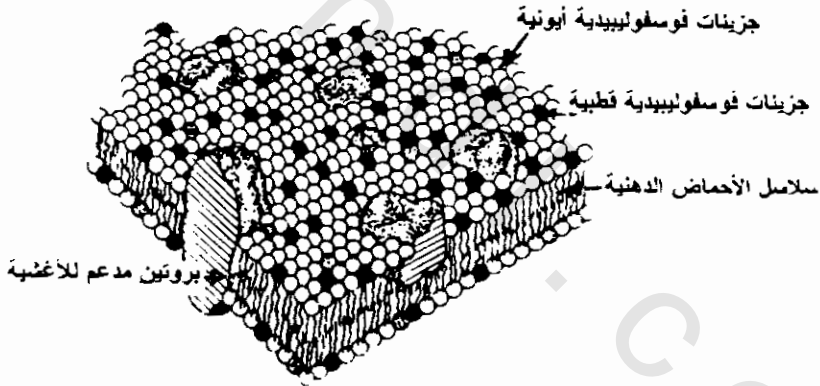
(Penetration & Transport of Toxicants & Pollutants Through Membranes)

يعد الانتقال والمرور خلال خلية عضو ما (Cell organelle) من الأهمية بمكان لتؤثر جزيئات السم على مكان التأثير بعد وصولها له وعادة ما تتعدد طرق ومسارات الانتقال خلال الأغشية لذا أصبح من المهم تفهم خصائص الأغشية والعوامل التي تسمح بمرور أى جزيئات لمواد غريبة ( Xenobiotics ) خلالها .

وبمجرد نفاذ جزيئات مركب سام ما وانتشارها فإن أول ما يقابلها (Encouterd) هي الأغشية (Membranes) وهو ما يساند بالعديد من طبقات الخلايا أو الخلية الغروية وكلاهما يتضمن بروتوبلازم حي أو ميت وربما يكون لها تطور ولكن يوجد مفهومها البيولوجي الواحد وهو التماثل الأساسى بكل أغشية الأنسجة خلية وعضى . والنموذج الأساسى والمشروح من قبل (Dauson & Danlli) هو النموذج الوحيد الأكثر قبولا ، شكل رقم (١-٣) .

ورغم تعدد أنواع الأغشية بالكائنات الحية سواء أكانت أغشية خلايا أو أنوية أو الميتوكوندريا إلا أنها تشترك جميعاً فى تكوينها من صفائح مزدوجة متوازية ومتكاملة من الدهون المحتوية على نسبة عالية من الأحماض الدهنية الغير مشبعة (Non-Saturated fatty acids) لتضفى عليها وتكسبها صفة اللبونة المطلوبة (Flexibility) حيث تسود نسبة الفوسفوليبيدات ( Phospholipids ) والكوليستيرول مع كميات قليلة من الفوسفوتيدات ( Phosphotidates ) والإسفنجوليبيدات ( Sphngolipids ) و الكيفالين و الفوسفاتيدل كولين أوسرين ( Phosphatidyl choline ) و الإيثانول أمين وهى فوسفوتيدات لنوعية من الأحماض الدهنية الهيدركروبوئية طويلة السلسلة و التى غالباً ما تتكون من ١٦ - ١٨ ذرة كربون وقد تتفاوت بين ١٢ - ٢٢ ذرة كربون وإحدى هلتين

السلاسل لجانبى الغشاء فتعمل كجزئى ثنائى (Bimolecular) حيث يحاط من الجانبين بقوة بطبقة من البروتين تخترق فروعه طبقتى الدهون وترتبط بها بروابط أيونية محبة للماء لتحافظ على الشكل العام للغشاء، شكل رقم (٤-١). وتكون القوى الهيدروفوبية (Hydrophobic forces) مسؤولة عن المحافظة وإبقاء التركيب المتكامل (Structure integrity) لكلا من البروتينات والليبيدات فى الغشاء. ويبلغ متوسط سمك الغشاء ٧٥ أنجستروم وتنتشر به ثقوب بقطر ٤ أنجستروم تسمح بمرور جزئيات المركبات والسموم الدقيقة و التى لا يزيد قطرها عن حجم هذه الثقوب و التى يتراوح وزنها الجزيئى إلى ٢٠٠ دالتون. ويزداد قطر هذه الثقوب بأغشية كبيات الكلى (Glomerules) فتصل إلى ٤٥ أنجستروم وهنا تسمح بمرور جزئيات تتناسب و قطر هذه الثقوب و التى يبلغ وزنها الجزيئى ٦٠,٠٠٠ - ١٤٠,٠٠٠ دالتون وهنا تتمكن الكلى من التخلص و إزالة (Elimination) العديد من جزئيات المواد السامة و الملوثات البيئية و التى يدخل فى نطاق وزنها الجزيئى المدى السابق .



شكل رقم (٤-١): نموذج للأغشية الحيوية

وتختلف نسبة الليبيدات إلى البروتينيات المكونة للغشاء باختلاف نوع

الغشاء :

أ- فقى غشاء الميلين ( Myelinc shease ) والمغلف للأعصاب يبلغ مستوى الليبيدات للبروتينيات ١:٥ حيث تصعب طبيعة تركيبية الدهنية هذه نفاذ وتخلل كثير من السموم إلا إذا كانت غير متآنية هنا تظهر أهمية قيمة ثابت التفكك التآين ( pKa : Dissociation constant ) كذلك قابلية ذوبان جزئيات السموم للذوبان فى الدهون وكذلك الجزئيات صغيرة القطر و التى يترواح وزنها الجزيئى فى حدود ١٠٠ دالتون وأقل.

ب- أغشية الميتوكوندريا والخلايا والنواة حيث تبلغ نسبة الليبيدات للبروتينيات ٥:١ وتتكون من طبقة مزدوجة من الدهون تحاط بالبروتين من الجانبين ويصل سمكها ١٠٠ أنجستروم وتتخللها ثقبوب أيضا بقطر ٤ أنجستروم مملوءه بالماء فتسمح بمرور المركبات القابلة للذوبان فى الماء.

ج- تتأثر نفاذية الأغشية لأى مركب سام بطبيعة التركيب الكيمىائى للسم وطبيعة الغشاء التى تحدد أو تمنع النفاذية وقدر الماء من الجسم وقدرته فى نفس الوقت على امتصاص الماء والسوائل من الخارج رغم أن الماء بداخله أكبر من خارجه كذلك فوجود طبقات خارجية دهنية أو أسمنتية فإنها تمنع دخول ونفاذ بعض جزئيات السموم ووصولها لمدى أو لحد معين رغم أن دخولها يكون سريع بعد عبور مثل هذه الطبقات .

وفى النهاية وبعد عبور جزئيات السموم لهذه الأغشية باختلاف أنواعها تصل للدم بالفقرات أو للهيموليمف باللافقاريات و يحملها معه ويوزعها على أعضاء الجسم و التى تتواءم ( Affinity ) مع طبيعة تركيبها الكيمىائى و الطبيعى أو تبقى حرة أو ترتبط مع المكونات الحيوية بالدم أو الأنسجة المختلفة ( دهون - بروتينيات ) حتى تصل ما يتبقى منها بعد هذه العمليات الحيوية لمكان الفعل أو التأثير ( Site of Action ) .

وليس من الضرورى أن يكون مكان الفعل هو المكان المتجمع فيه أعلى تركيز ولكن هو المكان الذى يحدث فيه أعلى تأثير أو تخريب ( Hazard damage ) ومعدل النفاذية للمواد الذائبة فى الماء من كلا الجانبين يتناسب مع قابليتها للذوبان فى الماء عندما يكون الغشاء نفسه مشبع بالماء.

و بمجرد التقاط جزيئات المركب السام بدهون الغشاء نفسه تبدأ في الانتشار ( Diffusion ) تدريجياً من نقطة التلامس :

- سواء أكان تلامس عرضياً غير مباشر ( Accidental )
- أو تلامساً مباشراً ( Deliberate ) .

يستمر الانتشار حتى تحدث عملية أتران ( Equilibrium ) محددة بالخواص التجزيئية التوزيعة لجزيئى السم ومكونات أنسجة هذا العضو المنتشرة فيه وهنا تلعب مكونات الغشاء و أنسجة العضو دورها فالسموم القطبية مع وجود الدهن يزيد النفاذية لعدم إمكانية ارتباطها أو مواسمتها معاً بينما يحدث العكس.

ودهون الغشاء ليست هى الوحيدة المؤثرة على معدل النفاذية فوجود عضو الكبد يعد العامل الأساسى المحدد للالتقاط السهل طالما قابلية عالية للشبطين. ويفرض أن الغشاء رقيق ومنتظم ومتجانس فإن إنتشار المركبات خلاله عند درجة حرارة وضغط معين يمكن تمثيله رياضياً ، فمن المعلوم أن درجة الانتشار تتغير بتغير التركيز أى أن النسبة المتبقية من المركب السام خارج الغشاء تتناسب سلبى مع الوقت :

أى أن معدل النفاذية يتناسب مع تركيز المادة مرفوع للأس وقت النفاذية.

أما التخلل السريع وليس الانتشار نتيجة وجود جرح أو خدش بالغشاء فإنه يتبع المبادئ الحركية لمعادلة من الدرجة الأولى .

وكما سبق فمجرد ألتقاط جزيئات المركب السام بدهون الغشاء تنتشر تدريجياً حتى حدوث التوازن و الذى يتحدد بالخواص الطبيعية و الكيمائية لكلا من الغشاء وجزيئات المركب السام .

## آليات إنتقال السموم والملوثات البيئية عبر الأغشية

### (Environmental Toxicant Entry Mechanism)

تعد درجة سهولة إنتقال جزئيات السموم البيئية عبر أغشية الجسم عامل هام فى تحديد مستوى تركيزها عند المراكز والمستقبلات النشطة الحيوية ( Active Sites & Bio receptors ) والتي تتميز بطبيعتها الاختيارية تبعاً وما يتفق وطبيعة التركيب الكيميائى والجزئى للملوث وطبيعة التركيب والوظيفة الفسيولوجية للغشاء فتسمح بمرور بعض جزئيات السموم من الوسط المحيط للداخل فى حين تمنع مرور البعض الآخر ويتحكم فى ذلك آليات أو نظم أنتقال خاصة منظمة فى نفس الوقت لحجم الخلية من خلال سيطرتها ومحافظها على مستوى تركيز أس أيون الهيدروجين بحيث تجعل الوسط داخل الخلية مناسب تماماً للأنشطة الحيوية والفسيولوجية (نشاط إنزيمى وتمثلي ثم إخراجى) للتخلص من نواتج التمثيل السامة مع تنظيم المستويات الأيونية وعزل وحجز مكونات الخلية عن الوسط الخارجى.

### ١- آليات الإنتقال السلبي (Passive Transport Mechanism : PTM) :

وفى هذا النوع من الإنتقال السلبي لا تلعب الأغشية الحيوية دورها فى عملية الإنتقال والتي تتم دون الحاجة لبذل الطاقة وتتم بأحدى أنماط أو سبل الإنتقال التالية:

#### ١-١- الإنتقال السلبي بالإنتشار البسيط (Passive Transport Simple Diffusion) :

وهو ما يحدث مع غالبية جزئيات السموم البيئية (Environmental toxicants) المنتشرة عبر أغشية الجسم مثل :

١-١-١- جزئيات السموم المحبة للماء: الهيدروفيلية (Hydrophilic) ذات الأوزان الجزيئية الصغيرة جداً (١٠٠ دالتون) والتي تسمح ثقوب القنوات المائية (Aqueous Channels) للإنتشار خلالها والمنتشرة بسطح الغشاء.

١-١-٢- جزئيات السموم الليبوفيلية المحبة للذوبان بدهون الأغشية (Lipophilic) والتي تنتشر خلال ثقوب الأغشية بألية الإنتشار البسيط ويمكن

التنبؤ بإنتشارها من خلال إستخدام قانون فيك (Fick's law) للإنتشار:  
معدل الانتشار =

ثابت الانتشار (K) x المسافة التي يتحركها الجزيء (A) x التدرج فى التركيز (C<sub>2</sub> - C<sub>1</sub> / سم الغشاء (D)

١-٣-١-٣- يتأثر معدل معمل الانتشار لجزيئات السموم والملوثات البيئية بمعامل توزيعها التجزيئي بين الدهن والماء (Lipid /water partition coefficient) فالجزيئات ذات معامل التوزيع التجزيئي العالي تميل لبقائها ملامسة لأغشية الجدر ( فجفاف الجلد من الماء يؤدي لارتباط جزيئات السموم القابلة للذوبان في الماء مع تلك التي تنوب بمذيبات الدهن).

وعند تساوى معامل التجزيئي يدل على رغبة في الانتشار علاوة على أن التشابه في الصفات الكيميائية وحجم الجزيئات المتشابه وتناسقها وعملية تقدم العلاقة بين معامل التوزيع و النفاذية لجزيئات السم والتي لا تتشابه وخواصها الكيميائية مع الأغشية.

ويتأثر معامل التوزيع التجزيئي ( سرعة الانتشار) بحجم وشكل الجزيئي التكويني وتناسقه وقابليته للذوبان والتركيز والوقت اللازم للحصول على حالة الإتزان والشكل الغير أيوني له ودرجة حرارة ولزوجة الوسط .

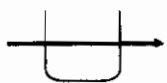
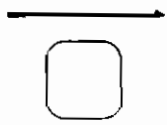
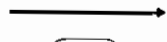



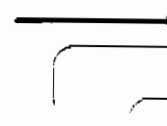
#### ١-٢-١- الإنتقال العسبى بالترشيع (Filtration Passive Transport Mechanism):

ويحدث هذا الانتقال عند تندفق سوائل الخلية وما تحمله من جزيئات سلمة محبة للذوبان بالماء وذات قطر يسمح لها بالنفاذ خلال الثقوب المنتشرة بالأغشية ( ٤ أنجستروم ) ولهذا تفذ جزيئات المواد الصغيرة جدا ( أقل من ١٠٠ دالتون) ويحدث التدفق بضغط يساوى القوى الهيدروستاتيكية (Hydrostatic forces) أو القوى الاسموزية (Osmotic forces) للسوائل فى حين ترشح جزيئات السموم الغريبة والأكبر فى حجمها عن ذلك .

وهنا ترجع الإختيارية ( Selectivity ) فى نفاذية الأغشية المختلفة بالجسم لتفاوت حجم هذه الثقوب من عضو لآخر فعلى سبيل المثال تمر من ثقوب أغشية الخلايا والميتوكوندريا والتي يبلغ متوسط قطرها ٤ أنجستروم جزيئات السموم والملوثات البيئية التي يصل حجمها وبالتالي أوزانها الجزيئية بما يتناسب ويتوافق وقطر هذه الثقوب (١٠٠ دالتون) بينما تمر من ثقوب أغشية كبيبات الكلى (Glumerules) والتي يبلغ متوسط قطرها ٥ أنجستروم جزيئات السموم والملوثات البيئية التي تتناسب أحجامها مع حجم هذه الثقوب والتي يصل وزنها الجزيئي حتى ٥٠,٠٠٠ دالتون .

## ٢- الإنتقال الخاص ( Special Transport Mechanism ) :

وهنا تلعب الأغشية الخلوية دورها في عملية تحريك وانتقال جزيئات السموم والمواد الغريبة من الوسط الأقل تركيز للوسط الأكبر تركيز أي الانتقال ضد التركيز ( Against concentration gradient ) وهو ما يستدعي الخلية لبذل طاقة لإتمامه. والتخطيط التالي يبين صفات أنظمة النقل السابقة :

source of energy	mechanism	cell membrane	nature of the molecules
thermal movement of molecules along a concentration gradient	diffusion through lipid membrane		hydrophobic molecules
	diffusion through pores		small hydrophilic molecules (sometimes) (selective for anions or cations)
fluid movement along a hydrostatic or osmotic gradient	osmosis		small hydrophilic molecules
thermal movement of molecules	facilitated diffusion		molecules which can be bound to carriers
metabolic energy	active transport		ditto
metabolic energy	pinocytosis phagocytosis		larger molecules
thermal energy from molecules, e.g. along a hydrostatic or osmotic gradient	diffusion through inter-cellular spaces		



## ٢-١- الانتقال الخاص النشط (Active Special Transport Mechanism):

وهنا تلعب الأغشية دورها الفعال في انتقال جزيئات السموم ذات الوزن الجزيئي الأكبر من ٢٠٠ دالتون عبر الثقوب المنتشرة عليها من الوسط الأقل تركيز إلى الوسط الأكبر تركيز أى انتقال ضد التركيز وهو ما يستلزم الخلية بذل طاقة لتحريك الجزيئات ضد التدرج الكهروكيميائي (Electro Chemical Gradient) حيث يحدث أقصى انتقال (Max . transport) عندما يكون نظام النقل مشبع بتركيز عالي من جزيئات المركب للسم.

ويعاق انتقال ومرور جزيئات السموم القطبية والمتأينة خلال الأغشية انخفاض معدل نوباتها في ليبيدات الأغشية ذات الطبيعة الدهنية بينما تمر وتنتقل جزيئات السموم الغير قطبية والغير متأينة (Non-polar & Non-ionized) خلال الأغشية وبسرعة تتناسب ومعدل نوباتها في المذيبات الغير قطبية (الدهنية) .

ويعتمد انتقال ومرور جزيئات السموم الحامضية والقاعدية العضوية على ثابت التأيين ( $K_a$ : Dissociation Constant) وهو قيمة اللوغاريتم السالب لثابت التأيين ( $K_a$ ) و الذي يعتمد أساسا على أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) لوسط الخلية المحيط وهو ما أمكن وصفه بمعادلة هندرسون وهازلبناخ (Handerson & Hasselbalch) فعند أس تركيز أيون هيدروجين بوسط الخلية يساوى قيمة ( $pK_a$ ) لجزيئات مركب سام ما فإن نصف عدد جزيئاته تكون متأينة لا تمر خلال الأغشية في حين النصف الآخر تكون غير متأينة وتنتقل عبر الأغشية :

فالحمض ذى قيمة ( $pK_a$ ) المنخفضة يكون قوى والعكس صحيح ، فى حين تكون القاعدة ذات قيمة ( $pK_a$ ) المرتفعة تكون ضعيفة والعكس صحيح .

وقد يكون النقل النشط فى صورة انتقال مشترك (Co-transportation) حيث يرتبط الصوديوم والجلوكوز والبروتين المتخصص ويدخلا الخلية معا

وهنا يعتمد النقل على التدرج في تركيز أيون الصوديوم حيث تدخل أيونات الصوديوم مع الجلوكوز ثم يعاد طرد و خروج أيونات الصوديوم مرة أخرى.

ويحافظ الانتقال النشط على العلاقة الأسمزوية بين محتوى الخلية المحيطة من حيث ثبات تركيز المواد الغير أيونية كالكالسيوم والبوتاسيوم ، كما يحافظ على ثبات حجم الخلية وتوصيل السائل العصبي و إزالة السموم من الكلى وتحويل الطاقة الناتجة من النقل الإلكتروني لطاقة كيميائية في صورة جزيئات أدينوسين ترائي فوسفات (ATP) أثناء الفسفرة التأكسدية والتي تحتاج إليها لنقل الجزيئات من تركيز منخفض حيث الطاقة الحرة منخفضة لزيادة قيمة الإنتروبي إلى تركيز مرتفع حيث تزداد الطاقة الحرة وتنخفض قيمة الإنتروبي.

والإنتقال النشط من وجهة نظر الديناميكا الحرارية : الترموديناميك ( Thermodynamic ) عملية انتقال يكتسب فيها النظام الحيوى طاقة حرة والعكس يحدث مع الإنتقال السلبي ويكون التغير في الطاقة  $\Delta(G)$  بتحريرك مول مذاب غير مشحون من موقع تركيزه منخفض ( C1 ) لأخر تركيزه مرتفع ( C2 ) هو :

التغير في الطاقة  $\Delta G = RT \ln \frac{C_1}{C_2}$  = ثابت الغازات ( R ) x الحرارة المطلقة ( T ) x  $\ln \frac{C_1}{C_2}$

فعند انتقال ١ حجم هيدروجين من بلازما ( pH = 7.4 ) إلى العصارة المعدية ( pH = 1 ) أى أن التدرج في تركيز الهيدروجين = ١ : ١٠ .  
 ∴ التغير في الطاقة  $\Delta G = 373 \times 0.198 = 74.874$  كالورى  
 = ٣١ x ٣.٠٣ / ١٠ = ٨٨.٥٠ كالورى  
 وهى كمية الطاقة اللازمة لنقل ١ حجم هيدروجين من الجانب الأقل تركيز إلى الأكبر تركيز حيث التدرج في التركيز يفوق ١٠ أى أن التدرج

في تركيز مركب سام يعبر الأغشية ما هو إلا انعكاس لحالة الاتزان ( الاستقرار ) لوجود عمليتان متضادتين هما :

- انتقال نشط لجزيئات المركب داخل الخلية
- انتقال سلبي لجزيئات المركب خارج الخلية : تشرب .

والجهد اللازم لحفظ التدرج في التركيز يأخذ في الاعتبار قيمة التدرج وسرعة التشرب ولهذا ففي حالة مركب مشحون يؤخذ في الاعتبار :

$$\text{التغيير في الطاقة } (\Delta G) = (V \cdot Z \cdot F) C_1/C_2 \ln T \times R$$

حيث : V = الجهد بالفولت عند الغشاء  
Z = الشحنة المنقلة بالمركب  
F = ثابت فاراداي

وعندما تكون قيمة التغيير في الطاقة ( $\Delta G$ ) موجبة يكون الانتقال نشط والعكس صحيح ( حيث V هي مجموع التركيز والجهد الأليكتروكيميائي) .

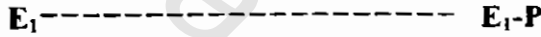
ويوجد بالخلية تركيز عالي من البوتاسيوم ومنخفض من الصوديوم مقارنة بالموجود منه خارج جدرها وهذا التدرج في التركيز ينشأ عنه ما يعرف بمضخة الصوديوم والبوتاسيوم (Na - K- Pumb) حيث يستهلك أكثر من ثلث جزيئات الأدينوسين ترائي فوسفات لضخ هذه الأيونات في وجود إنزيم : ATP - ase بالانتقال النشط حيث يلاحظ أن التغيير في تركيزها يتناسب ودرجة النشاط الأتزمي المقابل له .

ولوحظ أن نسيبة الإنزيم والمضخة أثناء الفعل النشط لهما بخلايا الدم الحمراء والمترشح منها الهيموجلوبين حيث يمكن التحكم في محتوياتها بوسط مناسب بوجود أيونات الصوديوم بالداخل والبوتاسيوم بالخارج فينشط الإنزيم لفعالها عبر الغشاء ويحث الأدينوسين ترائي فوسفات عملية الانتقال النشط

البوتاسيوم وعملية إزالة الفسفرة لا تحتاج للصوديوم و المغنسيوم حيث أمكن عزل الإنزيم المفسر (EP) من هذه الخطوة .

والمضخة عمل مهم آخر وهو تحلل جزئيات الأدينوسين ترائى فوسفات (ATP) و الذى لا يحدث إلا عندما تنتقل أيوناتهما نقلا نشطا ( حيث تطل الطاقة مخزنة فى صورة جزئيات الأدينوسين ترائى فوسفات ولا تتفرد إلا عند إنتقالهما ) .

وينعكس اتجاه المضخة حتى يمكن تخليق جزئيات ATP من الأدينوفوسفات داي فوسفات (ADP) والفوسفور الغير عضوى عندما يكون التدرج فى التركيز أهما كبير جدا و يمثل الشكل التالي مراحل إخراج الصوديوم ودخول البوتاسيوم حيث يتحكم الصوديوم فى عملية الفسفرة فى حين يتحكم البوتاسيوم فى عملية إزالة الفسفرة :



كذلك يتم انتقال الكالسيوم أنتقالا نشطا بأنزيم ATP - ase فيوجد بعضلات شبكة الأغشية مرتبطة فى إنبليات وحوصلات (Sarcoplasm Reticulum) تنظم تركيز الكالسيوم بهذه الألياف العضلية المنقبضة .  
فعد الراحة يتم وضع الكالسيوم فى الشبكة ويقل تركيزه حول الألياف العضلية أما عند إثارة الشبكة بسيل عصبى فتتفرد كمية كبيرة منة تودى لاتقباض العضلة ويحدث انتقال الكالسيوم من الشبكة البلازمية العضلية عند تحلل جزئيات أدينوسين ترائى فوسفات (ATP) بإنزيم (ATP - ase) بالغشاء والمنشط

بالكاليسيوم . كذلك يحدث انتقال نشط ( Choroid Plexus ) بالجهاز العصبى للأحماض والقواعد العضوية لنقلها خارج الحبل الشوكى .

كذلك يحدث إنتقال نشط بالكلية لتخليصها من السموم ، وهناك ثلاثة أنظمة انتقال نشطة أخرى لنقل الأحماض والقواعد والمواد المتعادلة العضوية.

أما النقل النشط لبعض السكريات بواسطة فوسفواينول بيروفات كمنشط لعمليات النقل وذلك بفسفرة الجلوكوز فيتحول إلى جلوكوز-6- فوسفات أثناء انتقاله داخل الخلايا : النقل الجماعى (Group transport) والغشاء الخلوى لا يسمح بمرور الإنزيمات المسؤولة عن هضم السكر لخارج الخلية ويترام بداخلها وانتقال السكريات يحملها للخارج بنظام فوسفوترانس فيريز ( Phospho trans pherase )

سكر + فوسفواينول بيروفات ← سكر - فوسفات + بيروفات

ومجموعة الفوسفات بالفوسفواينول بيروفات لا تنتقل مباشرة للسكر بل للهستدين المسمى (H pr) فى تفاعل باللامسة بالإنزيم ويتم فسفرة (Hpr) لبروتين حامل للفوسفات و بالتالى ينتج عن ذلك أن ينتقل (Hpr) لمجموعة الفوسفات الخاصة بالسكر.

أما بروتين (Theredoxim) فنجد أن نظام إنزيم فوسفو ترانس فيريز يعطى للبروتينات دور هام والبعض لها دور خاص (Hpr) و (E4) وجزء من الإنزيم (B11) والمركب من الإنزيم (B 11 . Hpr) ويكون أكثر تخصصا فى نقل الجلوكوز واللاكتوز والفركتوز.

وعند حدوث طفرة تؤدي لغياب أو لعيب فى (Hpr) أو (E1) فيصبح غير قادر على نقل كثير من أنواع السكر فى حين أن الطفرة المؤدية لعيب فى (B11) غير قادره على نقل السكر فتتوب (E1 ، Hpr) فى الأوساط المائية بينما (E 11) وهو إحدى مكونات غشاء الخلية الأساسى يتوب فى بعض

المنظفات ( Ethoxy cholate ) و كذلك ( E11 ) له نشاط إنزيمي إذا ما أحيط بالدهن المناسب.

## ٢-٢-٢- الانتقال الخاص بالانتشار الميسر (Special transport mechanism: Facillated diffusion)

يتميز بكل صفات الانتقال النشط عدا أن جزيئات المركب السام المنتقل لا تتحرك فيه ضد التدرج التركيز ( Against concentration gradient ) وبذلك لا تحتاج لبذل طاقة لإتمامه لذا تتركز جزيئات السموم على جانبى الغشاء وتتساوى عند الاتزان ( فهو بذلك يشبه النقل السلبي ) .

وتساهم جزيئات المركبات الحيوية الحاملة الكبيرة ( Macro carrier molecules ) وهى جزيئات بروتين ذات وزن جزيئى كبير وموجودة على جانبى الغشاء تحمل جزيئات السموم القطبية والمتأينة و التى لا تنوب بدرجة كافية فى الليبيدات حيث ترتبط معها وتكون معقد وينتقلا معا للجانب الأخر من الغشاء ثم تتحرر منها ويعود جزيئى البروتين مرة أخرى ويرتبط بجزيئى آخر وهكذا تعيد الكرة وهى فى نفس الوقت تعد عملية متخصصة لحماية الخلية من مواصلة دخول جزيئات السموم إلا عن هذا الطريق .

ويعتبر الالبومين ( Albumine ) من أهم بروتينات البلازما و التى لها القدرة على الارتباط بالعديد من المركبات السامة بروابط عكسية ( الرابطة الهيدروجينية أو الأيونية أو قوى فاندر فالس ) ومن أمثلتها :

▪ بيتا-جلوبيولين (  $\beta$ -Globuline ) : ويقوم بنقل الحديد و الناليوم والمرتبط معه داخل الجسم .

▪ بيتا-ليوبروتين (  $\beta$ -Lipoproteine ) : ويقوم بنقل المركبات القابلة للذوبان بالدهون كالكوليستيرول والهرمونات والقيتامينات.

▪ سيربولوبلازمين ( Ceruloplasmine ) : ويقوم بنقل النحاس المرتبط معه خلال الدم داخل الجسم .

وقد يمنع ارتباط جزيئات السموم مع جزيئات البروتين الكبيرة من المرور خلال الأغشية والانتشار والتوزيع لمكان التأثير وهنا يحتفظ به

بالفجوات الخلوية داخل الجسم فلا تصل لهذا منها وهو ما يعد هام  
توكسيكولوجيا فبعض التفاعلات السامة قد تحدث إذا ما تحررت جزيئات السم  
منها فتدخل لمواد أخرى وتحل محل جزيئات سموم أخرى مرتبطة  
بالبروتينات ويحررها يحدث التسمم .

### ٣-عمليات انتقال إضافية (Additional transport mechanism) :

وتفيد في نقل جزيئات السموم ذات الوزن الجزيئى الكبير جداً  
( ١٤٠,٠٠٠ دالتون ) وخاصة فى الجهاز الهضمى أو خلال الشعب الهوائية  
بالخلايا الملتزمة ( Phagocytosis ) أو من الدم بالنسيج الطلائى الشبكي بالكبد  
والطحال .

وكذلك قد تنتقل بنمط الإلتقام الخلوى ( Endocytosis ) وذلك من خلال  
نمطين :

- عندما يكون السم مادة صلبة حيث ينبعج الغشاء للداخل ( Invagination )  
ويلتهمها ( Phagocytosis ) .
- عندما يكون السم مادة سائلة حيث ينساب من حولها وتحيطها ( Follow  
around ) وتلتقمه ( Pinocytosis ) .

كذلك تعمل الغدد العرقية على التخلص من العديد من الأيونات  
المعدنية و الأملاح والسموم القطبية بينما تفرز الزيوت للمحافظة على نعومة  
وطراوة ملمس الجلد ( Soft & Pliable ) فتتغذى منها السموم المحبة للدهون  
مثل البيفينولات عديدة الكلور بالشعر كما أن الخلايا المسئولة عن الشعر  
والريش و الأظافر مسئولة عن إزالة السلينيوم والزنبق و الرزنيخات .

### العوامل المحددة لكمية الملتقطة من جزيئات المركب السام :

من الأهمية بمكان فى هذا الصدد الأخذ فى الاعتبار العوامل المباشرة  
والغير مباشرة التى تحدد كمية جزيئات الملوث خاصة اللامس والملتقطة  
فالنفاذية والتخلل بصفة عامة خلال جدر و أغشية الجسم هى الخاصية  
الوحيدة لتقييم السمية اللامسة ( Contact poisons ) . ومعدل الاستجابة لجزيئات

الملوث خاصة إذا ما توافرت مساحة مسطح كبير للمعاملة بالنسبة لوزن الجسم وهنا تتناسب الكمية الملتقطة ( المتخللة ) طرديا مع مساحة المسطح المعرض خاصة وإذا ما انتشرت على هذا المسطح المعرض أعضاء حس أو فتحات تنفسية أو فتحات خاصة لقنوات مائية مثلا وفيما يلي بعض العوامل المحددة للكمية الملتقطة من جزيئات أى مركب سام :

#### ١- معدل ذوبانها فى الدهون :

مما سبق مناقشته يتبين لنا أن طبيعة الطبقة الخارجية للجلد أو الجليد طبقة ليبوفيلية وعليه فإنها تستبعد جزيئات المركبات القطبية والمتأينة بينما يسهل مرور جزيئات السموم الذائبة فى الدهون أو ذات القابلية للتأين.

#### ٢- درجة التفكك ( التأين ) :

جزيئات مركب داي نيترو أورثو كريزول (DNOC) على سبيل المثال لا تتفكك أى لا تتأين بدرجة عالية عند تركيز أس ايون هيدروجين = ٢ لذا يصبح المركب سام بالأوساط الحامضية وغير سام بالوسط المتعادل و هو ما يشير لعلاقة النفاذية والتخلل لجزيئات مركب ما إلى طبيعة التركيب الكيميائى لهذه الجزيئات ودرجة الاستجابة .

كذلك تتفكك جزيئات النيكوتين بالوسط الحامض ولا تتفكك بالوسط القلوى و الذى تكون فيه أكثر سمية فالنيكوتين المتأين بالوسط الحامض ( القطبى) يودى لشلل ثم موت بمعدلات متساوية عندما يحقن بسائل الجسم وهو ما يشير إلى الفرق فى السمية والمتحدد بمعدل النفاذية والكمية الملتقطة. كذلك فألكالويد الأتاباسين ( Anabasine ) المعامل سطحياً وفى وسط قلوى ( قاعدة حرة) تبلغ سمية ضعف الصورة الحامضية .

#### ٣- درجة قطبية لجزيلى السم :

فتوصل العالم O.Breinin لأرتباط معدل نفاذية جزيئات السموم مباشرة بدرجة قطبية الجزيئى فالجزيئات القطبية تنفذ أسرع من الجزيئات الأقل قطبية : المحبة للدهون وهذا عكس النظرية المقبولة حيث قدر خاصية النفاذية هنا عن الخاصية التى درسها السابقين ( فقدر العلماء السابقين النفاذية من خلال تقدير كمية متبقيات المركب المتبقية خارج الجسم والمستخلصة



بالغسيل سواء بالماء أو بالماء و الأستيون ) وهنا تعد الكمية الممتصة خلال الجدر من ضمن الكمية المتخللة. وأشار أن سبب الزيادة فى النفاذية بزيادة القطبية هو النفاذ خلال الطبقة الدهنية للجلد أو الجليد ثم لسائل الجسم فالميل للامتصاص من داخل مكونات الجليد يلعب دورة السطحى كعامل مساعد فى عملية الالتقاط الأولية وفى نفس الوقت فإن جزيئات المركب بالكيوتيكل تعمل كمستقبل وسط بين الدهن والماء بالكيوتيكل.

#### ٤- الأثر المتبقى لجزيئات السم :

فجزيئات السموم ذات الأثر المتبقى الطويل ( Long residual effect ) تتيح فرصة للتلامس بين جزيئات المركب الباقية و سطح الجسم أكبر عما بمبتقيات السموم ذات الأثر المتبقى القصير و التى بدورها تؤدى لزيادة الكمية المنقطة خاصة إذا كانت هذه المتبقيات لها المقدرة على الذوبان فى الدهون ( Liposoluble ) أو فى الهيموليمف المائى بعد ذلك .

#### ٥- المعاملة الموضعية وتأثير المذيب على النفاذية :

فعند المعاملة الموضعية ( Topical application ) يتقدم جزيئات المركب خلال الجزء الدهنى من طبقات الحاجز ( جلد - جليد ) ولكن لا يقدر على التخلل خلال الدهون ثم تختلط بعد ذلك فلا بد وأن تخترق نسبياً الطبقات القطبية ( البروكيوتيكل - والبروتين - والكيتين ) ولهذا تميل جزيئات السموم الغير قطبية لأن تظل بطبقة دهون أو شمع الجليد فالنفاذية هنا لا تعتمد على طبيعة تركيب جزيئات السم فحسب بل على طريقة المعاملة أو التعرض.

فعند معاملة كلا من حمض الفوسفوريك ومركب الداى ميثويست فى قطرة ماء ، جدول رقم(٣-١) تخترق الكيوتيكل بصعوبة ما لم تتبخر قطرة الماء تماماً بينما معاملتهما ولكن كل منها فى قطرة أستيون ( وليس ماء) حدث تخلل سريع حيث أدى وجود مذيب الأستيون لإضطراب الحواجز الخارجية مما أثر على معدل النفاذية.

جدول رقم (٣-١) :

معامل التجزيلى	١٤٥٥	المركب
٠.١	٩	فوسفات بوتاسيوم حامضية ( $K_2HPO_4$ )
٠.٣٤	١٦	حمض فوسفوريك ( $H_3PO_4$ )
٤.٠٦	٢٧	داى ميثويپ (Dimethoate)
٤٦٠.٠٠	٥٥	پاراكسون (Paraxone)
—	٣٢٠	ديلدرين (Dieldrin)
٣١٦.٠	١٥٨٤	ديت (DDT)

وبعد التقاط جزيئات المركب بالسطح المعرض فإن القابلية للنويان بالدهون لجزيئاته تصبح أكثر أهمية فى معدل النفاذية لطبقة شمع الجليد لذوياتها فيه فانتقال الديلدرين من الجليد للهيموليف بطى بينما إنتشاره العرضي بالجليد سريع فى حين المعاملة السطحية الموضعية للملايئون الأكثر قطبية من الديلدرين أدت لوجوده فى الهيموليف خلال ١٥ ثانية من المعاملة.

٦- تأثير المواد المساعدة للبلل (Wetting agent) :

وجد أن مادة أستيل ايثير بولى ايتلين جليكول (R22 n) تزيد سرعة التخلل لقابليتها العالية للنويان فى الدهون فتخترق وتستحلب طبقة الإبيكيوتيكال الشمعية وفى نفس الوقت لها قابليتها للنفاذ خلال الطبقة المائية و الأسمنتية فمتى حدثت الملامسة فإن معدل الانتشار يتوقف على درجة الالتصاق أى التوافق بين جزيئات المركب السائلة فى السطح والتى تقاس بقوة التوتر السطحي وذلك من خلال قياس زاوية التماس فبانخفاض زلوية التماس يزداد الانتشار والبلل وهو ما يحدث عند إضافة الصابونين (Saponine) و آلية فعلها تكون نتيجة جذب جزيئات السائل لجزيئات المركب بنفس درجة جذب جزيئات السائل فيما بينها .

٧- تأثير المواد الحاملة (Carrier agents) :

حيث وجدا أنها تعطى فرصة أكبر للالتصاق بالسطح المعرض فجزيئات المركب الغير قطبي فى منيب تجذب جزيئات المركب و تؤدي

لكسر مشبع للايكويوتيكل لإذابته ثم يحمل نتيجة خلل واضطراب فى التركيب البروتينى الداخلى للكيوتيكل وكلما زاد تخفيف تركيز هذه الجزئيات الغير قطبية بالزيت كلما زادت قدرتها على حمل المركب فمركب الددت فى البنزين تتضاعف سمية من ٤-٦ مرة قدر المعلق المائى كذلك المحاليل الزيتية للكلوردان والروتينون كانت أكثر سمية من معلقاتها المائية فالمنذبات الزيتية كمواد حاملة لا تنوب فى الماء ولا تتفكك لإفتقارها فى المجاميع الدالة ( كالكيرومين و السيكلوهكسان و الميثيل سيكلوهكسان والكلوروفورم ) تزيد الدهون من التركيب الطبيعى للجليد ( الليوبروتين الموزايكي ) فتجعله قابل للإبضاغاط والنفاذية خاصة مع الجزئيات السامة القطبية أو ضعيفة النفاذية.

أما المواد الحاملة كمنذبات الزيولين والبرافين وزيت الزيتون فتتميز بخاصية سحب القطرات المائية من طبقة الايكويوتيكل فتفكك طبقة اللييد فيزيد التخلل وبالتالي معدل الالتقاط شرط ألا تكون سهلة التآين وهو ما يتفق مع خواصها الطبيعية والكيميائية مع الأخذ فى الاعتبار أن التقاط الزيوت الطبيعية المصدر أقل وأبطأ من المعدنية علاوة على كثرة الأحماض الحرة و التى تزيد من التخلل والكمية الملتقطة اى من زيادة الاستجابة ( السمية ) لذا فاستخدام مادة حاملة زيتية قطبية منخفضة من حيث درجة غليانها تزيد من النفاذية و بالتالى مستوى السمية .فالزيوت المنخفضة فى درجة الغليان تعمل كمستقبل ومخزن لجزئيات السموم الغير قطبية فينخفض معدل إنتشارها من الخلية لباقي الأنسجة كما بالجدول التالى رقم (٣-٢)

جدول رقم (٣-٢): المواد الحاملة الزيتية وعلاقة نقطة غليانها بالتأثيرات السامة :

الزمن المستغرق للتخلل	نقطة الغليان	المادة الحاملة الزيتية Oil carrier agent
٢ ساعة	١٥٠-٢٠٠	White sprite
٤ ساعة	٢٠٠-٢٦٠	Odorless distillinc
٦ ساعة	٢٦٠-٣٦٠	Fr. high boiling point
٢٨٦ ساعة	٣٢٠	Fr. High boiling point
٣٦-٧٢ ساعة	-	زيت زيتون - خروج - سيناسبيكي

#### ٨- تأثير المنظفات الصناعية ( Detergents ) :

و التي تعد كقنطرة بين المواد المحبة للدهون أي المواد الليبوفيلية والقابلية للنوبان في الماء فتسرع تخللها حيث تؤدي لاضطراب بالطبقة الدهنية للايكويوتيكال وتخريب بروتين الإندوكويوتيكال معتمدة على :

- الزوبان الكافي بالدهون بدرجة تجعلها تستحلب شمع الإيكويوتيكال فتتفد.
- الزوبان الكافي بالماء فتسبب ليبوفيلية بدرجة كبيرة للغاية .

## ديناميكية النفاذية والامتصاص

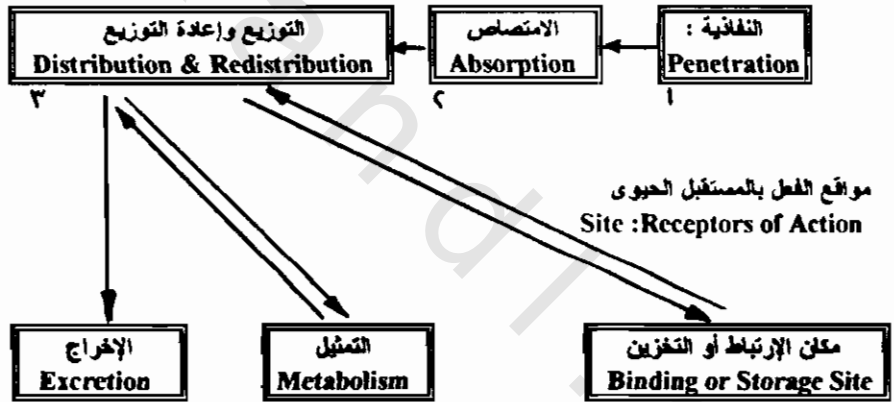
### (Dynamico of Penetration & Absorption)

يتعلق النشاط البيولوجي السام ( Biological activity ) لمركب ما :  
الفاعلية البيولوجية على مقدرة جزيئات هذا على النفاذ أو التغلغل  
(Permeability) خلال أغشية خلايا أنسجته المختلفة ثم انتقالها بعد ذلك  
(Transport) بسوائل الجسم سواء بتيار الدم بالفقاريات أو بالليمف  
باللافقاريات وباليات مختلفة فيما بين نقطة التلامس : التعريض وحتى  
وصولها لمكان التأثير ( Site of action ) بالمستقبل الحيوي أو البيوكيميائي ثم  
تقوم سوائل الجسم بتوزيعها ( Distribution ) ثم يعاد توزيعها مرة أخرى مع  
سوائل الجسم ( Redistribution ) على معظم أنسجة أعضاء جسم الكائن .  
و لكي يمارس أى مركب سام تأثيره البيولوجي فإنه يجب وأن تكون  
لجزيئاته القدرة على النفاذية : التخلل ( Penetration : Permeability ) خلال جدر  
الجسم وعوائق الجسم ( Body barrier ) المختلفة فيم بين نقطة التعريض وحتى  
وصولها لمكان التأثير بالمستقبل الحيوي أى مقدرتها على تخطى العوائق  
الخارجية والداخلية للجدر أى الأغشية المحيطة بأنسجة أعضاء الجسم  
المختلفة ثم امتصاصها وانتقالها مع سوائل الجسم أو العصارة الوعائية  
النباتية حيث يتم عمليات التوزيع وإعادة التوزيع على بعض أنسجة أعضاء  
الجسم ثم قابليتها للارتباط أو التخزين ( Binding & Storage ) بالمكونات الحيوية  
و هاتين العمليتين تبعد جزيئات المركب السام ولو وقتنا عن مكان الفعل وفى  
النهاية تصل لمكان التأثير وبالتركيز الكافى فتظهر فاعليتها أو استجابتها  
( Response ) وتظهر هذه الاستجابة لتداخل جزيئات المركب مع الأنظمة  
الديناميكية البيوكيميائية بأعضاء جسم الكائن الحى ( Chemical & Biochemical  
Dynamic Systems ) و التي تقوم بوظائفه الحيوية كنتيجة مباشرة لعدد من  
التفاعلات البيوكيميائية المترنة والمعقدة ويتداخل جزيئات السموم معها يؤدي  
لإفساد هذا التوازن سواء بالزيادة أو بالنقص أو بالتنشيط وذلك لتداخل  
جزيئات السموم مع واحد أو أكثر من هذه التفاعلات .  
وعليه يمكن القول بان العوائق تغلب دورها الحيوي الهام ليس فقط فى

حمية الجسم بل أيضاً في طبيعة اختياريته ( Selectivity ) لطبيعة تركيب جزيئات المركب السام المنتقلة خلالها كدرجة الغليان والتطاير والضغط البخارى ومعدل نوبانها في دهون الأغشية وكذلك تبعاً لطبيعة تركيبها الكيميائى كمعامل التوزيع التجزيئى ( Partition distribution coefficient ) بين الدهن والماء و الذى يعتمد فى المقام الأول على طبيعة التكوين الكيميائى لهذه العوائق.

وكما تختلف طبيعة تكون هذه الأغشية ونسبة مكوناتها باختلاف نوع الغشاء ومكانه بالجسم ومن كائن حتى لأخر مما يودى بدوره لنفاذيه نوعية الجزيئات المارة عبره وسرعة مرورها :

١- فمعظم الأغشية الخلوية ذات تركيب مائى حيث أن طبيعة البيئية الخلوية مائية و بالتالى تكون معظم نواتج التمثيل الحيوى ذات طبيعة قطبية ذائبة فى الماء ليسهل انتقالها والاستفادة فيها .



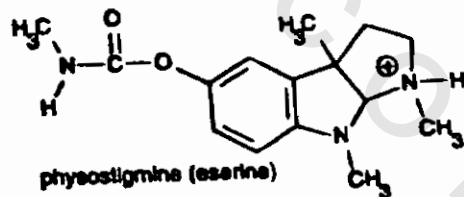
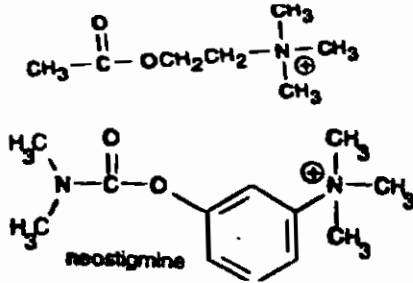
شكل رقم (٣-٢): ديناميكية: حركية السموم والتداخل الكيميائى لجزيئاته مع الأنظمة الديناميكية والبيوكيميائية بالجسم.  
 وتمثل الخطوات من ١ - ٤ تحديد كمية جزيئات السم الواصلة أو المتاحة فعلاً للتداخل مع مكان الفعل المستهدف لذا تسمى بطور:  
 حركية السم ( Kinetic phase ) .

٢- ورغم تعدد أنواع الأغشية بالكائنات الحية إلا أنها تشترك جميعاً في تكوينها من صفائح مزدوجة متوازنة ومتعاكسة من الدهون المحتوية على نسبة عالية من الأحماض الدهنية الغير مشبعة لتضفي عليها الليونة المطلوبة (Flexibility) كالكوليسترول و الاسفنجولييدات و الفوسفولييدات و الكيفالين و الفوسفاتيدل كولين و الفوسفاتيدل سرين و الإيثانول أمين حيث تتجه أطرافها المتأينة لجانبى الغشاء فتعمل كجزئى ثنائى ( Bimolecular ) ليحيط بطبقة البروتين التى تتوسط طبقى الدهون فتخترق فروعها طبقتى الدهون وترتبط بها بروابط أيونية لتحافظ على الشكل العام الفراغى للبروتين و بالتالى دورة الحيوى الفيسولوجى .

٣- ويبلغ سمك هذه الأغشية ٧٥ أنجستروم وتنتشر به تقوُب بقطر ٤ أنجستروم تسمح بمرور الجزيئات الدقيقة و التى لا يزيد قطرها عن قطر هذه التقوُب و التى يتراوح وزنها الجزيئى ١٠٠ - ٢٠٠ دالتون و يزيد قطر هذه الأغشية بكبيات الكلى (Glumerules) فتبلغ ٤٥ أنجستروم ولذا تسمح بمرور جزيئات يتراوح وزنها الجزيئى بين ٤٠,٠٠٠-٦٠,٠٠٠ دالتون وهنا تتمكّن الكلى من التخلص و إزالة (Elimination) من جزيئات متنوعة وكبيرة من السموم لخارج الجسم .

٤- وكذلك تختلف قطر التقوُب من غشاء لآخر كما تختلف طبيعة تكوينها أيضا من نوع لآخر تبعاً لإختلاف نسبة البروتينات للدهون :

□ ففي غشاء الميلين (Myeline) والمغلف للألياف العصبية تبلغ نسبة اللييدات للبروتينات (١:٥) على الترتيب حيث تصعب طبيعته الدهنية نفاذ وتخلل جزيئات السموم القطبية والمتأينة مثل الأستيل كولين (Acetyl choline) والبروستجمين (Prostegmine) فتقتل في إحداث تأثيرها على الجهاز العصبى بالحشرات والعكس بالثدييات (الإنسان) .



وهنا تظهر أهمية قيمة ثابت التآين (Dissociation constant) والقابلية للذوبان في الدهون .

أما الحاجز الدموي المحنى ( Brain Blood Barrier BBB ) والمغلف للجهاز العصبى المركزى ( Central Nervous Systems : CNS ) فيتكون من عدة طبقات يصعب معها نفاذ جزئيات السموم المتأينة لداخل المخ فتمر فقط الجزئيات الذائبة فى الدهون كذلك الغير متأينة بينما تستبعد الجزئيات القطبية والمتأينة حيث تفشل فى النفاذ والتخلل.

أما أغشية الميتوكوندريا ( Mitochonderia ) والخلايا و الأتوية فتبلغ نسبة الليبيدات للبروتينيات فيها ( ٥:١ ) على الترتيب ويصل سمكها إلى ١٠٠ أنجستروم وتخللها تقوب بقطر ٤ أنجستروم وتقود لقنوات مملوءة بالماء فتسمح بمرور الجزئيات القابلة للذوبان فى الماء والجزئيات القطبية والمتأينة بينما تعوق نفاذ الجزئيات الغير قطبية أو المتأينة أو الدهنية أو الذائبة فى الدهون.

٤-ويمكن للتوكسيكولوجست ( Toxicologist ) التنبؤ بمعدل نفاذية جزئيات السموم المختلفة تبعاً لخصائصها الطبيعية و الكيمائية مثل معامل التوزيع بين الدهن والماء وقيمة اللوغاريتم السالب لثابت التفكك ( pKa ) و معدل الانتشار حيث تقدم قياسات ( Assessments ) مفيدة وقيمة تمكنه من التوقع السليم كما سيحدث بعد التعرض :

(أ) بالنسبة لمعامل التجزئى ( Partition Coefficient ) لجزئيات المركب السام بين الدهن والماء : فنجد أن جزئيات السموم المحبة للدهون الليبوفيلية (Lipophilic) والذائبة بمذيبات الدهون تمر بسهولة خلال الأغشية الحيوية ذات الطبيعة الليبيدية أو الليبوبروتينية وبمدى يقدر بمعامل توزيعها التجزئى بين الدهن والماء حيث يزداد نفاذيتها بزيادة معامل التجزئى .

أما الجزئيات التى معامل التجزئى لها بين الدهن والماء عالى جداً فإنها تميل لبقائها على جانبى جدار الغشاء على ان تمر خلاله وهو ما يحدث اثناء ملامسة جزئيات السموم للجلد الجاف فترتبط به . أما جزئيات السموم المحبة



الماء : الهيدروفيلية : Hydrophilic والجزئيات القطبية والمتأينة فتتغذ بصعوبة جدا من الأغشية ذات الطبيعة الليبية وذلك لانخفاض معامل توزيعها بين الدهن والماء وبالتالي انخفاض قدرة ذوبانها في الدهون المكونة للغشاء أو لانخفاض قدرتها على التفاعل والتداخل معها ( Interaction ) وذلك لارتفاع نسبة ذوبانها وميلها للماء .

أما بالنسبة لجزئيات السموم ذات معامل التوزيع التجزيئي المتساوى (١) أو المنخفض فيدل على ميل وسرعة الانتشار علاوة على التشابه في الخواص الكيميائية وحجم الجزيئي وتشابها وتناسقها التكويني وعليه تتقدم العلاقة بين معامل التوزيع والنفاذية لجزئيات السموم والتي لا تتشابه وخواصها الكيميائية لذا فالارتباط بين النفاذية ومعامل التجزيئي تظهر علاقة فقيرة بين المركبات المختلفة كيميائياً وجيدة بين الماكنات ( Analogus ) للمركب .

ب) أما بالنسبة لجزئيات السموم ذات الطبيعة الحامضية أو القاعدية الضعيفة : فتظهر جزئيات السموم الحامضية قوة حامضيتها أي منحها البروتونات (Proton doner) بقيمة ثابتة تأينها أو تفككها (Dissociation constant) والمعبر عنها بالمصطلح (pKa) وهو اللوغاريتم السالب لثابت التفكك (Ka)  $(pKa = -\log Ka)$  فعلى سبيل المثال عند قيمة  $Ka = 10^{-5}$  وهي قيمة تركيز أس أيون الهيدروجين (pH) للوسط الذي عنده يتأين ٥٠% من جزئيات هذا السم الضعيف فعندما يكون أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) للوسط المحيط بالجزئيات يساوى قيمة اللوغاريتم السالب لمعدل التفكك فإن نصف عدد جزئيات المركب السام تكون في الصورة الأيونية ( Ionized form ) وتحمل شحنة سالبة في حين يكون النصف الآخر غير متأين وتتغذ خلال الغشاء الليبدي حيث تظهر درجات مقبولة من الليبوفيلية وبالتالي مقدرة على تحلل هذه الأغشية والمقدرة كما سبق بقيمة pKa وقيمة pH للوسط السابح فيه جزئيات السم ومعامل تجزيئها بين الدهن والماء بهذا الوسط وهو ما يمكن ملاحظته بجدول رقم (٣-٣) ويمكن تقدير ذلك بمعادلة هندرسون وهازلباخ

$$pH - pKa = \text{(Handerson \& Haselbalch)}$$

لو تركيز الجزئيات الغير متأينه (Cn) / تركيز الجزئيات المتأينه (Ci)

جدول رقم (٣-٣) : نفاذية بعض المواد خلال سوائل المخ شوكي  
( Cerebro Spinal )

المركب	pKa	% للجزئيات غير المتأينة : Cn	معامل التجزئي : pKa	ثابت النفاذية
مركبات متأينة عند pH = ٧ : سلفو سالوسيليك	قوى	٠	-	٠,٠٠٠١
ميثيل نيكوتين أميد	قوى	٠	-	٠,٠٠٠٥
٥ - نتروسالوسيليك	٢,٣	٠,٠٠١	-	٠,٠٠١
سالوسيليك	٣,٠	٠,٠٠٤	-	٠,٠٠٦
ميكاميل أمين	١١,٢	٠,٠١٦	-	٠,٠٢١
كينتن	٨,٤	٩,٠٩	٠,٠٠١	٠,٠٧٨
مركبات غير متأينة عند pH = ٧.٤				
ن. ستيل-٤-أمينواتكيرين	٠,٥	٩٩,٩	٠,٠٠٢	٠,٠١٣
باربيتون Barbitone	٧,٥	٥٥,٧	٠,٠٠٥	٠,٠٢٦
اتكيرين ANTIPYRENE	١,٤	٩٩,٩	٠,٠٠٥	٠,١٢
بلكو باربيتون	٨,١	٨٣,٤	٠,٢١	٠,١٧
أميدوبيرين	٥,٠	٩٩,٦	٠,٢١	٠,٢٥
ترومين	٤,٦	٩٩,٨	١,١	٠,٤٠
ثيوبنتون	٧,٦	٦١,٣	٢,٣	٠,٥٠

فمثلاً عند تعاطى حمض السيلسيليك ( الأسبرين ) بالقم وهو حمض ضعيف فاللوغاريتيم السالب لمعدل تأينه  $pKa = 3.4$  فعند وصوله للمعدة الحامضية : مكان امتصاص السموم الحامضية ضعيفة التأين لكونها غير متأينة عند هذا الحد حيث يكون تركيز أيون الهيدروجين  $(pH) = 1$

٩٩ % من عدد الجزيئات  
وتمثل ٢٥١ جزء  
تمتص بالوسط الحامضى للمعدة  
لكونها غير متأينة

٠,٤ % من عدد الجزيئات  
وتمثل ١١ جزء  
لا تمتص هذه النسبة بالمعدة  
لكونها متأينة فتتحرك للأعما  
 $pH - pKa = \log C_i/C_n$   
٢,٤ = ١ - ١١ / ٢٥١

وعند وصول هذه النسبة المتأينة (٠,٤ %) للأعما حيث أس تركيز أيون الهيدروجين  $(pH) = 6.5$  فإن نسبة منها تصبح غير متأينة وتمتص بالأعما مكان امتصاص السموم القاعدية ضعيفة التأين لكونها غير متأينة. أما بالنسبة لجزيئات السموم ذات الطبيعة القاعدية الضعيفة و التي تظهر هذه الجزيئات قوة قاعدتها لقبولها البروتون بقيمة ثابتة تأينها والمعبر عنه بثابت التأين  $(pKa)$  وهى اللوغاريتيم السالب لثابت التأين:  $pKa = -\log Kb$  وهى قيمة تركيز أس أيون الهيدروجين  $(pH)$  للوسط الذى عند يتلين ٥٠% من جزيئات هذا السم القاعدى الضعيف فعندما يكون أس تركيز أيون الهيدروجين  $(pH)$  للوسط المحيط بالجزيئات يساوى قيمة اللوغاريتيم السالب لمعدل التثكك فإن نصف عدد جزيئاته تكون فى الصورة المتأينة وتحمل شحنة موجبة فى حين يكون النصف الآخر غير متأين وتنفذ خلال الغشاء الليبيدى حيث تظهر درجات مقبولة من الليبوفيلية و بالتالى مقدرته على تخلل هذه الأغشية والمقدرة كما سبق بقيمة  $pKa$  وقيمة تركيز أس أيون الهيدروجين للوسط السابحة فيه جزيئات السم ومعامل تجزئتها بين الدهن / الماء بهذا الوسط ، جدول رقم (٣-٤) ويقدر بمعادلة هندرسون وهازليباخ السابقة . أما عند تعاطى الأنيلين بالقم وهى قاعدة ضعيفة ( اللوغاريتيم السالب لمعدل

تفككها = 0.0) فعند وصولها للمعدة الحامضية التأثير مكان امتصاص السموم الحامضية والقاعدية ضعيفة التآين لكونها غير متأينة عند هذا الحد من تركيز أس أيون الهيدروجين بها (pH = 1):

٩٩,٩% من عدد الجزيئات  $Cn/Ci + pH = pKb$   
 لا تمتص بالمعدة لكونها متأينة فتتحرك للأعضاء  
 1 = لو / 10000 = 0

٠,١% من عدد الجزيئات  
 تمتص بالوسط الحامضي للمعدة  
 لكونها غير متأينة

وعند وصول هذه النسبة (٩٩,٩%) المتأينة للأعضاء حيث pH = 6,5 فإن نسبة منها تصبح غير متأينة وتمتص بالأعضاء (مكان امتصاص السموم القاعدية ضعيفة التآين لكونها غير متأينة):

٩٩,٩%  
 لا تمتص بالأعضاء لكونها متأينة  
 31 = لو / 65 = 0

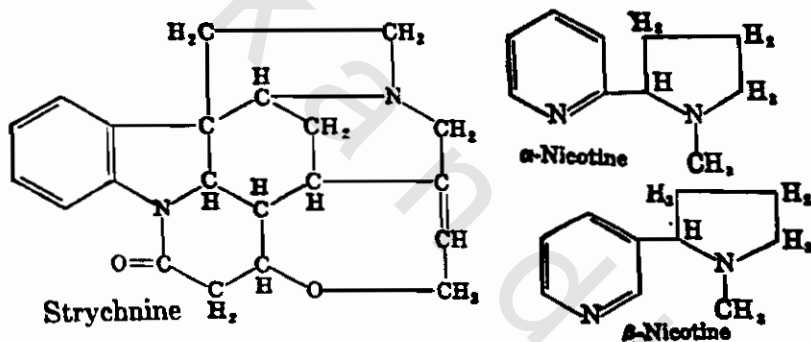
تمتص بأعضاء لكونها غير متأينة

جدول رقم (٣-٤): معدل الامتصاص المعوي لأحماض وقواعد ضعيفة على درجات أس تركيز هيدروجين مختلفة بالفتران:

% للامتصاص المعوي عند أس تركيز أيون هيدروجين				PK	المركب
٨ - ٧,٨	٧,٢ - ٧,١	٥ - ٤,٧	٤,٣ - ٣,٦		
>٢	>٢	٢٧	٤٠	٢,٣	احماض: نيترو ساليسيليك
١٠	٣٠	٣٥	٦٤	٣,٠	ساليسيليك
٥	٣٥	٣٦	٦٢	٤,٢	بنزويك
٦١	٥٨	٤٨	٤٠	٤,٦	قواعد: أنيلين
٦٢	٤٨	٣٥	٢١	٥,٠	أمينوبيرين
٥٤	٤١	١١	٩	٨,٤	كثيين

وتتصدر أهمية ثابت التآين لجزيئي سام حامض أو قاعدي ضعيف في اختلاف نسبة الأشكال المتآينة والغير متآينة والموجود عليها الجزيئي وبالتالي نسبة نفاذيتها وامتصاصها عبر الأغشية المختلفة فالإستركنين ( Strychnine ) والنيكوتين وبعض الألكالويدات الأخرى و التي تصل للقناة المعد معوية فى صورة حامضية يكون امتصاصها منخفض فلا تلاحظ تأثيراتها السامة لأنها لا تتفد فى حالتها المتآينة أما إذا احتوت المعدة على كتلة من الغذاء القلوى فإن السم تكون جزيئاته غير متآينة فيمتص وتظهر تأثيراته السامة و التي قد تنتهى بالقتل تبعا للجرعة .

لذا فأغلب العقاقير الدوائية تكون فى صورة قابلة للتآين ( Ionizable ) أما السموم فتكون فى صورة غير متآينة ( Non-Ionized ) ولا تتأثر بقيمة أس تركيز أيون الهيدروجين وهذا استثناء للقاعدة العامة .



عـ وبالنسبة لمعدل الانتشار ( Diffusion rate ) لجزيئات السموم الغير قطبية والذائبة فى الدهون فيمكن أيضا التنبؤ بمدى انتشارها باستخدام قانون فيك للانتشار ( Fick s law ) .

حيث يتم أتران جزيئات السم على جانبي الغشاء حيث تتدرج النفاذية والانتشار تحت كينيتيكية تفاعل من الدرجة الأولى وفيه يكون معدل النفاذية فى أى وقت يتناسب مع كمية جزيئات المركب فى الخارج عند هذا الوقت حيث:

$$C K = d t / d c -$$

حيث تعبر : (C) عن الكمية المتبقية من جزيئات السم خارج الغشاء عند الوقت t

(K) هو معدل ثابت النفاذية

$$\text{أى أن } C_0 = C - E$$

∴ ثابت النفاذية ( Permeability constant ) =

$$\frac{1}{A} \left[ \frac{d}{d t} (C - C_0) \right] = \frac{0.693}{1.05} =$$

$$K = \frac{d}{(-C_1 - C_2) \cdot A} \quad \text{ومعدل الانتشار (Fick's diffusion)}$$

حيث تعبر : K هي ثابت الانتشار  
A هي المسافة التي تحركها الجزيئي  
C<sub>2</sub>-C<sub>1</sub> هي التدرج في التركيز  
d هي سمك الغشاء

ويلاحظ هنا تأثير معدل الانتشار خاصة مع جزيئات السموم الغير قطبية والذائبة في الدهون أو التي تذوب في مذيبات الدهون بمعامل توزيعها التجزيئي بين الدهون / الماء أى على معدل ذوبانها فى الطبقة العضوية بالنسبة لمعدل ذوبانها فى الطبقة المائية وهو ما يشير لوجوب كمية ولو قليلة من جزيئات السم تذوب فى الدهون لتحداث النفاذية الأولية ( Primary penetration ) و التى طالما حدثت فضرورى وان تتحرك هذه الجزيئات لمنطقة أكثر قطبية بالغشاء .

ويلاحظ أن معدل الانتشار يتعلق بحجم الجزيئي وشكله التكويني الفراغي ( Spatial configuration of molecules ) ودرجة تأينه ونوبانه بالليبيدات وطريقة دخول المركب الجسم جدول رقم (٣-٥) .

جدول رقم (٣-٥): فترة نصف الوقت : (105) لمعدلات النفاذية لبعض السموم للثدييات حيث تم التعرض عن الجلد والقم :

المركب	معدل PPM أيونات	معامل التجزيئي زيتون / ماء	جلد الفئران (Rm)	بالقم للفئران (Mouse)
كارباريل	٤٠	٣٨	٨٧٠	٤٩
مالاتيون	١٤٥	٧٢	٣٣٠	٢٠٧
ديلدرين	١١٠	٢٨١	٢١٠	٢٥٨٥
دنت	١٠٢	٧٨٥	١٥٦٠	١٧٢٢
نيكوتين	يمتج	٢١	-	١٢٥

ه- كذلك لحجم وشكل جزيئي المركب السام ( Molecular size & shape ) أثره على النفاذية والامتصاص فزيادة طول الجزيئي وليس قطرة أثر على عمليتي النفاذ والتخلل :

□ فزيادة طول السلسلة بمركب الأمونيوم الرباعي  $N-R_3$  (  $NH_3$  ) تؤدي لزيادة النفاذية والتخلل خلال الأغشية الليبيدية .

□ أما زيادة قطر الجزيئي كما بمركب الأمونيوم الثلاثي  $(C_2H_5)_2-N-R$  فتؤدي لنقص معدل النفاذية

و- كذلك تختلف النفاذية تبعاً لطريقة الدخول خاصة عند الملامسة السطحية وهنا يظهر أثر المذيب ، جدول رقم (٣-٦) المستخدم في حمل جزيئات المركب مما يؤدي بدوره لإختلاف نتائج النفاذية لذا يجب وأن يكون هائيين العاملين تحت السيطرة .

فنفاذية الجزيئات الغير عضوية كحمض الفوسفوريك و فوسفات الكالسيوم خلال الجليد كانت أكبر من مركب الددت الليوفيلي عند تقديمها بمذيب متطاير كالأستون حيث أن تقديمها يكون أولاً لمواد أقل قطبية يتبعها انتشار لطبقات داخلية أكثر قطبية ومحببة للماء مثل حمض الفوسفوريك.

و عند تقديمها بمذيب عالي القطبية كالماء فإن الخطوة المحددة لمعامل النفاذية ستكون هي توزيعه بين المذيب وطبقة الإبيكوتكيل الشمعية حيث نفاذيتها البطيئة جداً أو المعدومة حتى يتم تبخر الماء لذا يجب تقديم الجزيئات عالية القطبية بمذيب يقلل قطبيتها أي يصحح عامل التوازن بين الليبيدات والماء حتى تمر من هذه الطبقة .



جدول رقم (٣-٦) : أثر نوعية المذيب على النفاذية

تركيز الدهن C:(M) Narcosis	معامل التوزيع دهن / ماء P	التركيز المائي C:(M) Narcosis	المذيب
٠,٠٣٣	٠,١٠	٠,٣٣	إيثانول
٠,٣٨	٠,٣٥	٠,١١	ن - بروپانول
٠,٠٢	٠,٦٥	٠,٠٣	ن - بيوتانول
٠,٠٢١	٠,٣٠	٠,٠٧	فاليراميد Valeramide
٠,٠٢١	٠,٣٠	٠,٠٧	أنتيبيريـن Antipyrine
٠,٠٣٩	١,٣٠	٠,٠٣	أمينوبيريـن Aminopyrine
٠,٠٤١	١,٣٨	٠,٠٣	باربيـتال Barbitol
٠,٠٢٤	٢,٤٠	٠,٠١	داى الكيل باربيـتوريـك
٠,٠٢٣	٢,٥٠	٠,٠١٣٠	بنزاميد
٠,٠٢١	٥,٩٠	٠,٠٠٣٣	ساليـسيل أميد
٠,٠٤٨	٥٩,٠	٠,٠٠٨	فينوباريـتال
٠,٠٣٥	١٤,٠	٠,٠٢٥	أورثونيترو أنيلين

### حواجز طبيعية والخطوات المميزة لإزالة السم

### العمليات التي من شأنها تقليل السمية

حواجز خارجية أثناء مرور جزيئ السم بالجلد أو الجليد  
والبخر

الذوبان أو الانحلال بالطبقة السطحية أو بالفلف

External Barriers Such As Skin or an Insect  
Integument

Dissolution In Epicuticular Wax or  
Loss by Volatilization

الانتقال لموضع ترداد فيه سمية المركب الأصلي  
أو لمكان التأثير كتحويل الفوسفوروثيونات الى فوسفات

التخزين بصورة خاملة بالأسمجة الدهنية

زيادة السمية بتحويل المركب لممثل آخر فتريد السم

لانتقال لموضع نقل بها سمية المركب كالأكسدة  
والإبيوكسدة .

حواجز تركيبية داخلية كالغشاء الميليني العصبي  
بالحشرات

إخراج جزيئات تتحول أو عسر (INRACT)  
أو إخراج ممثلات أولية أو مقترنة (تأقوية)

التنافس مع المواد الأساسية للإزيمات بعد تثبيطها

تحدد السمية الداخلية بمعدل وصول المركب لمكان  
التأثير ومواتمته للهدف حيث مكان التأثير نسيج  
حوي أو مستقبل بيوكيميالى.

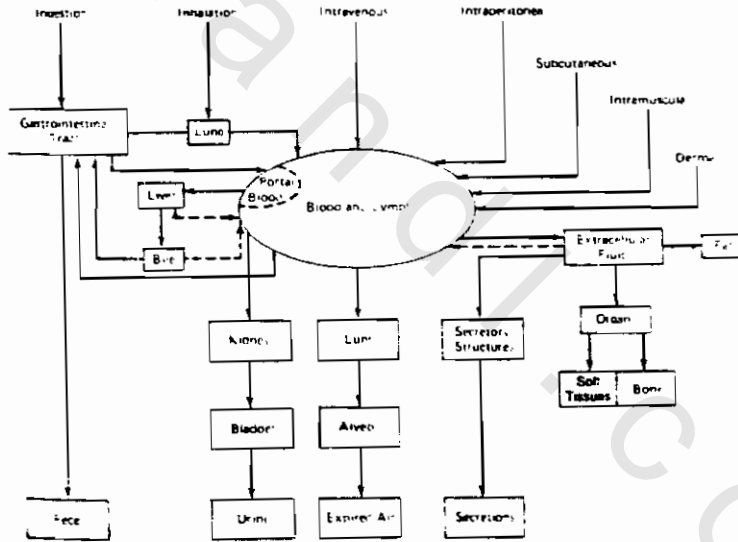
شكل رقم (٤-٣): شكل توضيحي يمثل العوامل المؤثرة على حركية السموم  
بالجسم.

ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد أن نبدأ بالتعرف أولاً على طبيعة  
التركيب التشريحي والكيميائي للطبقات المكونة لهذه الحواجز ( جلد - جليد )  
وأثر ذلك على عمليات النفاذ والامتصاص وأثرها على العمليات الفسيولوجية  
بالجسم قبل التعرف على نوعية التركيب الكيميائي لجزيئات هذه السموم  
وأليات دخولها وتأثرها ( Mode of Entry & Action ) .

## ١-نفاذية وامتصاص السموم و الملوثات البيئية خلال الجلد : Penetration and Absorption of Toxicants & Pollutants Through Skin

يعد الجلد (Skin) بالثدييات أو الجليد (Cuticle) بالحشرات الحاجز الرئيسي (Main Barrier) والذي يفصل بين الجسم والملوثات البيئية السامة ( Environmental Toxic Pollutants ) .

وهي حواجز غير كاملة لتمكن بعض جزئيات السموم والملوثات البيئية في مكونات النظام البيئي ( Ecosystem Components ) من النفاذ ( Penetration ) والتغلغل ( Permeability ) خلال هذه الحواجز ثم امتصاصها ( Absorption ) وهو ما يعبر عن مجموعة العمليات التي بواسطتها تتحرك المادة لمسافة خلال هذه الحواجز ( الأغشية ) وتدخل الدورة الدموية ، شكل رقم (٤-٤) وتسرى مع الدم وبنفس الطرق المستخدمة في الامتصاص الفسيولوجي للأكسجين



شكل رقم (٤-٤): مسارات الدخول والإمتصاص والتوزيع للسموم والملوثات البيئية للجسم

والمواد الغذائية بأجسام هذه الكائنات حتى تصل لمكان التأثير ( Site of Action ) فتظهر تأثيراتها الضارة والتي تعد كدالة للكمية سواء أكانت البرعة ( Dose ) أو التركيز ( Concentration ) من جزيئات المادة السامة والتي تتوقف كميتها ومستواها على طبيعة التركيب الطبيعي والكيميائي لجزيئات السموم والملوثات البيئية المختلفة والمكان المتأثر المستهدف ( Target Site of Action ) .

والتأثيرات البيولوجية ( Biological Effects ) للمادة السامة الغريبة عن الجسم ( Xenobiotics ) تعد كدالة كما سبق للعديد من العوامل الداخلية للنظام البيولوجي ( Intrinsic factor ) مثل الجرعة أو التركيز وفترة دوام الاستجابة ( Duration of Response ) وكثافة التركيز أو الجرعة والتأثير الأولى لها ( Initial effect ) ولكل عامل منها دورة المتعلق بالتفاعل النهائي ( Ultimate reaction ) للمادة السامة والموقع النشط ( Active Site ) ذلك تعتمد على الطريق ( Route ) المتبع من قبل جزيئات المادة السامة من نقطة الأخذ أو التعاطي أو المعاملة ( Uptake : Administration ) وحتى موقع الفعل خلال عدة أنسجة انتقال ( Transmisson tissues ) تختلف فيما بينها من حيث طبيعة تركيبها الكيميائي والطبيعي والمؤثر بدوره على سرعة ومعدل الانتقال و التي تختلف من نسيج لآخر ومن مكان لآخر .

تشكل المساحة السطحية الكلية للجلد (بالشخص البالغ حوالي ١٨٠٠ سنتيمتر مربع) عاملا هاما من حيث دورها الفعال في الكمية (التركيز) الملتقط (Uptake) عند تعرض الجلد لملوث سام . ويختلف سمك الجلد المغطى لمناطق الجسم المختلفة باختلاف طبيعة فسيولوجية هذه المناطق مما يؤدي بدوره لتفاوت درجة النفاذية لجزيئات الملوثات السامة اللامسة ( Contact poisons ) وتقل نفاذيتها بزيادة سمك الجلد براحة اليدين ( Palmer Plains ) وباطن القدمين ( Plantar soles ) لتكيفهما الوظيفي في حمل الأوزان والاحتكاك الزائد بينما تزداد نفاذيتها بقلّة سمك الجلد كما في الوجه وتحت الإبطين وحول كيس الصفن ( Scrotum ) .

ولحسن الحظ فإن الجلد غير منفذ بدرجة عالية ومن هنا يعتبر نسبيًا عائق ليبيدي يفصل الجسم عن بيئة الخارجية فهو بصفة عامه ضعيف النفاذية فنفاذيته بدرجات متفاوتة لعدد كبير من المواد السامة الصلبة أو السائلة أو الغازية وهو ما لوحظ بالامتصاص الجلدي لعدد كبير من السموم

خاصة الزراعية من خلال حدوث حالات تسمم جلدي حاد عند التعرض  
لمركب الباراثيون ( Parathion ) .

ويعتبر الجلد غير منفذ بصفة عامة للسموم العالية القطبية ( Highly polar molecules ) والقطبية والعالية التآين و المتآينة وذات الوزن الجزيئي الأكبر من ١٠٠ دالتون في حين أنه منفذ لجزيئات السموم الغير قطبيه ( Non-polar molecules ) أو ضعيفة التآين أو ذات القابلية للذوبان ( Ionisable molecules ) والغير متآينة ( Non-ionisable molecules ) والجزيئات ذات الوزن الجزيئي الصغير أو الجزيئات الذائبة في مذيبات الدهون وجزيئات السموم الموجودة في صوره غازية كغازات الأعصاب السامة كالساارين ( Sarine ) أو جزيئات الزيوت الطبيعية الطيارة ( Natural Volatile Oils ) كذلك بعض المذيبات خاصة رابع كلوريد الكربون والذي لنفاذيته وامتصاصه بالجلد يسبب إصابة الكبد في النهاية.

وبمجرد نفاذية وامتصاص الجلد لجزيئات المركب السام وتحركها خلال خلايا البشرة والغدد العرقية وحوصلات الشعر وبدورها للشعيرات الدموية الدقيقة و المنتشرة بالغشاء القاعدي تجد طريقها بيسر للسائل الدوراني .

#### ١- طبقة البشرة ( Epidermis ) :

وتتكون من نسيج طلائي متعدد الطبقات ( Multi layer ) و يختلف سمكها من ٠,١٥ ملم في جفن العين ( Eye lid ) إلى ٨٠ ملم في راحة اليد. وهذا النسيج يظهر تحمل ( Afford ) كبير كعائق أو مانع ( Deterrent ) للامتصاص.

وتتكون طبقة البشرة من نسيج طلائي حشفي ( Stratified Squamous Epithelial Tissues : SSET ) وتنتشر بسطحه مسام أو ثقوب ( Porous ) دقيقة عديدة كفتحات للغدد العرقية ( Sweat glands ) والموجودة بطبقة الأدمة كذلك تنتشر عليه ثنيات دائرية ذات أنماط خاصة تعرف بالبصمات ( Prints ) و التي تلعب دورها في تعلق و الالتصاق لجزيئات المواد الملوثة السامة التي بصورة مسحوق ناعم أو التي بصورة مركبات زيتية ( Dust Powders & Oil Concentrate ) .

ويحدث الامتصاص: Absorption في هذه الطبقة بالانتشار ( Diffusion ) . وتتكون طبقة البشرة من أربعة طبقات ثلاثة منها مفككة ومحدودة وتعد

كمساحات لتغيرات مورفولوجية وبيوكيميائية و يبلغ سمكهم عدة مرات ضعف الطبقة الرابعة الأخيرة والتغيرات الأولية المورفولوجية و التي تحدث أثناء النمو الخلوي هي الموت فتصبح أكثر تفرطحاً ( Flattened ) والنواة تصبح أقل وضوحاً وبالنسبة لعملية النفاذية فإن الغثيرات البيوكيميائية تكون في إتجاه ألياف ( Fibrous ) و كيراتين ( Keratin ) غير ذائب تملأ الخلايا وبروتين غير متبلور ( Amorphous protein ) غنى بالكبريت والمنضغط في ماتريكس الخلية ( Matrix ) و الذي يجعل غشاءها سميك . ويلاحظ أن نفاذية طبقة البشرة تكون ١٠٠ - ١٠٠٠ مرة قدر المساحة السطحية للجلد.

#### ١-١- طبقة القرنية ( Stratum Corneum ) :

وتعد العائق الأول لنفاذية المواد الغريبة كالسموم ويتراوح سمكها بين ٢٥ - ٤٦ ميكرومتر وتتكون من ٨ - ١٦ طبقة سطحية رقيقة متماسكة تغطي الجسم بأكمله من الخلايا المفلطحة المصفقة ( Flattened & Stratified ) والكرياتينية ( Keratinized ) ترق كmmas أفقي لسطح الجلد ويعاد تكوين التالف منها خلال أسبوعين تقريباً بالشخص البالغ ويحل محلها خلايا أخرى من الطبقات التي أسفلها بالدفع (الضغط) تجاه السطح ولهذا تأخذ شكل حرشفي ( Squamous ) وبمرور الوقت تتحلل وتتقشر نتيجة الاحتكاك وليبعدها عن الشعيرات الدموية المغذية فيتحول البروتين بها لكيراتينين خلال عمليات بيوكيميائية كالبلمرة الخلوية ( Polymerization ) ثم تفقد مائتها بالهيدراته ( Dehydration ) من المادة البين خلوية فتتفتح الخلايا و تمتلئ بالفيروسات ويزداد سمك جدارها الذي يمنحها صفة الاختيارية ( Selectivity ) فتمنع نفاذ جزيئات السموم القطبية والمائية ولو أنه وجد أن بعض الخلايا الكيراتينية الميتة في بعض الحالات تمتص بشدة فتحفظ الجلد طري ولين ، وكذلك فجزئيات السموم المتمتعة بدرجة من القطبية تمكنها من الانتشار خلال السطح الطرفي للبروتين بطبقة القرنية الهيدراتية ( Protein filament ) حيث يلعب الماء الهيدراتي دورة في نفاذية جزيئاتها وعلية فكلما تعرضت القرنية للماء وزاد محتواها من الماء الهيدراتي زادت النفاذية من ثلاثة الى خمسة أضعاف حيث يحتوى الجلد عموماً على ٩٠% من وزنه ماء وهو ما يزيد نفاذيته لعشرة أضعاف . ويلاحظ أن تغطية الجلد بالزيوت الطبيعية أو الإقراز الدهني له

(Sebum) يحافظ على السعة المائية المرتبطة بالجلد (Water Holding W.H.C) Capacity . كما أنه يسمح بنفاذ جزيئات السموم الغير قطبية والغير متأينة ذات الطبيعة الليبوفيلية وجزيئات السموم الذائبة في الدهون لارتفاع درجة ذوبانها في الزيوت والشموع فتذوب بالقرنية ويكون معدل انتشارها بها يتناسب طردياً وقابليتها للذوبان بالليبيدات و التي بدورها يتناسب عكسياً مع وزنها الجزيئي .

كذلك تنفذ جزيئات السموم الغازية العصبية (Nerve gases) و التي تحدث تغيرات شديدة في درجة النفاذية لجميع جزيئات السموم القطبية والغير قطبية على حد سواء ذات الوزن الجزيئي المنخفض أو المرتفع : نفاذية بدون حدود وقد تحدث زيادة مفاجئة وسريعة في النفاذية بهذه الطبقة أى تقلد قدرتها على تأخير النفاذية عند حدوث جرح أو خدش (Wounded or Abrasive) لطبقة القرنية تؤدي لزيادة سريعة ومفاجئة سواء للجزيئات الذائبة فيها أو لجزيئات الماء والمواد الذائبة فيها حيث من المعلوم أن طبقة القرنية تقوم بمقاومة النفاذية بمعدل ١٠٠٠ مرة قدر الطبقات التي أسفلها .

وعند وجود مواد تقلل من الجذب السطحي (Surface tension) بين جزيئات السموم السائلة والخلايا الملامسة لها من القرنية مثل المواد المنظفة (Detergents) .

ووجود مذيبات دهنية مثل داي ميثيل سلفوكسيد (Dimethyl Sulfoxide) DMSO الذي يزيل بعض الأجزاء الليبيدية عند ملامسته للجلد فيعمل تقوياً بالقرنية أو يحدث تغير بصورة نمط عكسي يغير من تركيب البروتين لاستبدال جزيئات الماء فيها بجزيئات من المذيب فتتخذ بعد ذلك الجزيئات على حد سواء. أما بالنسبة لجزيئات السموم أو المواد الكيميائية ذات الطبيعة الحامضية أو القاعدية فهي مواد كاوية (Caustic) لها تأثير حارق و كاوي لسطح الجلد.

## ١-٢- الطبقة المحببة (Stratum Granulosum) :

طبقة من صف واحد تحتوى على حبيبات صبغية سوداء تسمى بالميلانين (Melanine) و الذي ترجع لدرجة تركيزه في هذه الطبقة لون

البشرة حيث تسبب أشعة الشمس زيادة مباشرة في معدل تكوين هذه الحبيبات الصبغية .

#### ١-٣- طبقة مليجي (Stratum Spinosum) :-

طبقة متموجة متعرجة من خلايا عماديه أو مكعبة رخوة تنقسم باستمرار فتنتج خلايا جديدة تدفع بها تجاه السطح ومتى وصلت جزئيات المركب السلم لخلايا هذه الطبقة تكون قد كسبت الجولة الأولى رغم أن عدد حواجز هذه الطبقة محدود ولكنه عامل متحكم في النفاذية (Determinant factor) حيث تصل منها لطبقة الأدمة سريعا وتكون ميسرة للوصول بعد ذلك لمكان التأثير تبعا لمعدل سريان وتتدفق الدم فهو العامل المحدد لسرعة إنتشار ( Diffusion ) وتوزيع ( Distribution ) جزئيات العم أو تخزينه أو تراكمه حيويا ( Storage or Bio accumulation ) أو التخلص منها بطرحها وإزالتها خارج الجسم ( Elimination ) ويكون نمط الامتصاص هنا ( Absorption Pattern ) هو الانتشار الحر ( Free diffusion ) .

#### ١-٤- طبقة (Stratum Geramantivum Lucidum) :-

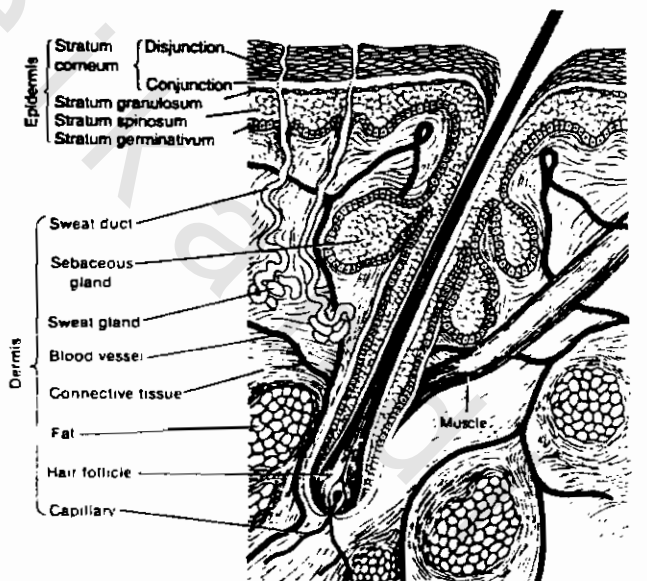
وهي طبقة من صف واحد من الخلايا العمادية المحتوية على نواة وبسبك ٦ ميكرومتر وتحد الطبقات السابقة وتفصلها عن طبقة الأدمة ( البشرة ) التالية . ويتميزها ( differentiate ) تحل تدريجيا محل الخلايا التي تعلوها والتي تنهار وتتمزق ( Deteriorate ) وتفصل أو تنفص ( Sloughed ) عن الطبقة البشرة السابقة . وبحركها لأعلى تجاه السطح فإن الخلايا تفقد شكلها العمادي وتستدير وتصبح في النهاية مسطحة ( Flattent ) .

#### ٢- طبقة الأدمة : تحت الجلد ( Dermis : Sub-Coctaneous ) :-

طبقة أكثر سمكا من طبقة البشرة وبنمط متموج تتغمد تموجاتها في البشرة لتكون بروزات ذات مسطح كبير تنتشر فيه الشعيرات الدموية المحملة بالغذاء لدعمها . وهي طبقة مسامية تنتشر فيها الأوعية الدموية بكثرة لذا فهي مقياس جاهز لتوزيع أي جزيئي سام طالما مر من العائق الابيسيليومي : البشرة.



وتتكون من نسيج ضام فجوى كثيف (Corium) يحتوى على ألياف مرنة تعطى الجلد مرونته وألياف بيضاء : كولاجين والنهيات العصبية والغدد وقنواتها وبصيلات الشعر. وأمداد هذه الطبقة بالدم معقد لتداخل التأثيرات العصبية والحسية حيث الوظيفة المنظمة لدرجة الحرارة ويكون لها أثر على التوزيع بواسطة تعثر الإمداد الدموي لهذه المساحة . وتحتوى هذه الطبقة على أنواع من الغدد والتي تمتد قنواتها فاتحة على السطح الخارجي للجلد بمسام تلعب دورها في نفاذية جزئيات العديد من السموم حيث تشكل مساحة المقطع العرضي للغدد وحويصلات الشعر ٠,١ - ١٠% من مساحة الجلد .



شكل رقم (٤-٥) : قطاع عرضي نموذجي في جلد الثدييات .

٢-١- الغدد العرقية (Sweat glands) :

حيث تزداد كثافة تعدادها جهة الرأس و الأبطين وراحة اليد ومشط القدمين وهي بشكل إنبويه ملتوية تحيط بها وبغزارة الأوعية الدموية. وتتخلل قناة الغدة طبقة الأدمة فالبشرة حتى تفتح بسطح طبقة القرنية بفتحات أو مسام دقيقة تطرح العرق بهدف التخلص من الأملاح الضارة بالجسم و البيولينا وفي نفس الوقت تنظم الحرارة عن طريق بخر العرق المناسب بسطح القرنية

٢-٢- ( Sup- Aqueous glands )

٢-٣- الغدد الدهنية ( Fat glands ) :

غدد إكتودرمية المنشأ ( Ectodermic ) خلال المراحل الجنينية الأولى وترتبط ببصيلات الشعر و تصب إفرازاتها الدهنية و التي تكسب طبقة القرنية ملمسها الدهني والمقاومة لنفاذ السوائل المائية و المحتوية على جزيئات السموم القطبية كما أنها تقلل من بخر الماء من الجسم فتحفظه من الجفاف أو امتصاص الرطوبة خارجة ولهذا يكثر وجودها وترداد كثافة تعدادها بالوجه وجبهة الرأس وجلد الرأس لحماية المخ من نفاذ جزيئات السموم القطبية.

٢-٤- بصيلات الشعر ( Hair Follicles ) :

وهي امتداد أنبوبي لطبقة مليجي بالأدمة بشكل نسيج طلائي ينتشر بالجلد عدا راحة اليدين وبطن القدمين . ويبرز النسيج الضام عند قاعدتها بشكل بصيلة تحتوى على الأوعية الدموية والأعصاب والتي تنقسم لتكوين جدار الشعرة الذي يمتد خلال طبقة البشرة حتى تظهر فوق القرنية مكونة الساق ( Hair style ) والذي تتصل به عضلة ملساء لتساعد على إنقباضها فتتصب.

وتصل جزيئات السموم المختلفة خاصة جزيئات السموم القطبية والمتوسطة القطبية والمتأينة والغير قطبية و التي تنفذ من خلال طبقة القشرة سواء يتخللها أو بالنفاذ من مسام الغدد العرقية أو الدهنية مباشرة أو من الثقوب المائية المنتشرة على سطح القرنية أو فتحات منبت الشعرة فكيس الشعرة ( Hair follicle ) والتي تشكل مساحة مقاطع تقوئها ١,٠٠% من مساحة سطح الجلد الخارجي. كذلك فوجود جزيئات الماء بأنسجة هذه الطبقة دورة الحيوي في زيادة النفاذية لعشرة أمثال الجلد الجاف.

كما أن تعرض سطح الجلد الخارجي للمذيبات العضوية مثل داي ميثيل سلفوكسيد فتؤدي لإزالة بعض الأجزاء الليبيدية من السطح فتعمل ثقوب بالقرنية دقيقة نتيجة تغير في تركيب بروتين القرنية حيث تحلل جزيئات المذيب محل المذيب محل جزيئات الماء المرطب لسطح الجلد.

ويكون نمط الامتصاص الخلوي ( Absorption pattern ) وهو الإنشمار

البسيط ( Simple diffusion ) وهنا يتحكم معامل التوزيع التجزيئي ( Partition

توزيعها. ويتمثل نمط الامتصاص الخلوي الثانوي هنا في كثرة انتشار الشعيرات الدموية للشرايين و الأوردة و الأعصاب الحسية و جذور بصيلات و سوق الشعر و الغدد العرقية و الدهنية و النقوب المائية و متى وصلت جزئيات السموم لهذه الطبقة و انتشرت بها تكون قد كسبت الجولة الثانية و المعركة.

### ٣- طبقة تحت الجلد (Sub- Cutaneous Layer) :

طبقة من نسيج ضام خلالي تكثر به الخلايا الدهنية فطبيعتها دهنية عالية ( Highly Lipoidal nature ) تعمل كعازل كهربائي و كعازل كهربائي ( Shock Absorber & Electric Insulator ) و كمخزن عكسي للطاقة و إذا ما وصلت إليه جزئيات السموم خاصة الليوفيلية و الذائبة بمذيبات الدهون تخزن فيها مثل جزئيات السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية ( Chlorinated Hydrocarbons ) و السموم من أفراد مجموعة السيكلودايينات ( Cyclodienes ) مما سبق يتضح ما يلي :

▪ تعد آلية الانتشار البسيط هي وسيلة النفاذية خلال طبقات الجلد خاصة للغازات و الأيونات و اللاإلكترونيات .

▪ يختلف معدل النفاذية باختلاف المساحة المعرضة ( Variations in Exposed Area ) و في نفس الوقت تتفاوت المساحة المنفذة تبعاً للتركيب

الكيميائي لجزئي السم ودرجة قطيئة فالسموم الغير متأينة ( Non-Ionized ) يمكن ترتيب معدل نفاذيتها كما يلي :

Serotal < مقدمة الرأس ( Forehead ) < الفكوك ( Maxilla ) = Scalp < منطقة الظهر Back = منطقة البطن ( Palm & Planter ) مع العلم بأن المنطقتين الأخريتين أكثر مناطق الجلد سمكا فيبلغ سمكها بين ٤٠٠ - ١٠٠٠ مرة سمك المناطق الأخرى ولكن لاحتمالية تكرار تعرضها الدائم و المستمر لجزئيات السموم أثناء المعاملة و التداول ( Handling ) فأنها تقوم بدور لا بأس به في النفاذية.

للمواد النشطة سطحياً ( Surfactants ) و المذيبات ( Solvents ) دورها على معدل النفاذية خلال الجلد. فالصابون و المنظفات الصناعية من المواد المخربة للجلد و المستخدمة روتينياً فوجد أن محلول ١ % مائي للمنظفات تزيد النفاذية لمذاب ما خلال طبقة البشرة كذلك وجد أن المذيبات العضوية تؤدي لتخريب طبقات الجلد خاصة القرنية فتزداد النفاذية ولهذا قسمت المذيبات إلى:

١- مذيبيات تسبب تلف ( Damaging solvent ): تؤدي لتغير في طبيعة تركيب الجلد مثل داي مثيل سلفوكسيد والذي يحل محل جزيئات الماء المرطبة للجلد فتجعله متقرب فيسهل مرور جزيئات السموم كذلك الميثانول علاوة على سميته والأسيتون والأثير والهكسان ويزداد أثرها التخريبي عند وجودهم في صورة مخاليط مثل الميثانول-الكوروفورم ، الميثانول-الأثير وهي مخاليط ذات مقدرة عالية لاستخلاص الليبيدات والليوبروتينات من الأنسجة. علاوة على قدرة بعضها العالية على تغيير نمط نفاذية الجلد.

٢- مذيبيات لا تسبب تلف ( Non-Damaging Solvent ) : هي مذيبيات لا تؤدي لملاستها للجلد لحدوث أي ضرر أو تخريب يذكر حتى الآن مثل الكحولات العالية و الإسترات و زيت الزيتون ولهذا فإن جزيئات الكيماويات التي تنوب فيها لا تجد طريقها للدخول عبر الجلد رغم أن القوة الميكانيكية لطبيعة طبقة القرنية لا تتغير غالبا إلا أن نزع الدهن منها ( Delipidization ) يؤدي لتقوب مسامية بينها مما يؤدي بدوره لنفاذية غير اختيارية ( Non Selective ).

- ولقد وجد أن بعض السموم الذائبة في الليبيدات تظهر مقاومة في غسلها من سطح الجلد خلال فترة قصيرة عقب الملامسة فبعد ١٥ دقيقة من المعاملة بمركب الباراثيون لم يمكن إزالته بالغسيل بالماء والصابون .
- ولقد وجد أن جلد الإنسان أكثر عدم نفاذية ( Impermeable ) أو على الأقل يماثل في عدم نفاذية جلد القطط والكلاب والفئران بنوعها وخنازير غينيا والأخيرة تقارب الإنسان تماما.
- يلاحظ أن درجة الحرارة ومساحة السطح المعامل ودرجة الرطوبة النسبية والتركيز المستخدم في المعاملة وعمر الكائن الحي المعامل ومستوى فرط الحساسية ( Hyperemia ) وكذلك مستوى الإعاقاة أو السد ( Occlusion ) كلها عوامل تؤثر وتغير من درجة نفاذية الجلد للسموم .

## ٢- نفاذية و امتصاص السموم خلال الجلد

( Penetration & Absorption of Toxicants through Cuticle )

يغطي سطح جسم اللافقاريات خاصة أجسام الحشرات جليد سميك صلب ونو طبيعة كارهة للماء أي هيدوفوبي ( Hydrophobic ) ولكنه محب للدهون

ليوفيللى (Lipophilic) . ومساحة الجليد المغطى لسطح الجسم خاصة بالنسبة للحشرات يعد كبير جداً بالنسبة لوزنها وهو ما يبرز أهمية دورة في زيادة فرصة التعرض بالملامسة (Contact exposure) خاصة في المناطق الحساسة بالجسم فيعطي فرصة أكبر لإظهار التأثير اللامس (Contact effect) وإذا ما أخذنا في الاعتبار الجهاز التنفسي والعصبي كإمتداد لطبقة الجليد ودورهما الفعال لإظهار التأثير اللامس المباشر والقوى للسموم الملامسة بالإضافة إلى إنتشار الشعيرات على سطحه والتي تلعب دورها في الإختيارية فتظهر مقاومة ضد جزئيات السموم بصورة مسحوق فكلما زادت كثافتها زادت مقاومتها لمثل هذه التركيبة (Dust powders formula) حيث تقوم الشعيرات بإبعاد حبيبات المسحوق عن ملامسة السطح وبدرجة تتناسب وكثافتها وطولها

## ٢-١- طبقة الالبيكيوتيكال : فوق الجليد (Epicuticle Layer) :

طبقة ذات طبيعة بروتينية قرنية غير خلوية مرنة يترواح سمكها بين ١ - ٢ ميكرون وكلما قلت درجة سمكها أو صلابتها ذات النفاذية لجزئيات السموم . و تفرزها طبقة خلايا الهيودرمس (Hypodermis) ثم تتصلب ويقم لونها تدريجياً (Sclerotizing) لتكون صفائح صلبة تفصلها مناطق غشائية قليلة السمك والصلابة بمواضع التماثل والمناطق البين حلقيه حيث تكون غير سكليروتينية فتتغذ منها السموم راسياً إلى السائل الدوراني .

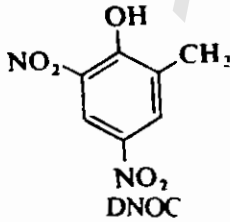
## ٢-١-١- الطبقة الأسمنتية (Cement layer) :

طبقة ذات طبيعة بروتينية دهنية كارهة للماء والمواد الذائبة فيه (Hydrophobic) فطبيعتها محبة للدهون والمواد الذائبة فيها (Lipophilic in nature) . وهي أول حاجز رئيسي (Main barrier) يتحكم في مرور جزئيات السموم وبدرجة أكبر مما توحى به درجة سمكها مما يمنحها صفة الإختيارية والمحددة لنفاذ العديد من جزئيات السموم تبعاً لتركيبتها الكيميائية:

- تستبعد نفاذ جزئيات السموم ذات الطبيعة المائية والمواد الذائبة في الماء والمواد العالية التآين و المتأينة حيث تغسل مثل هذه المواد في تبليلها و الإنتشار عليها (Wetting & Spreading) فتتزلق من عليها (Drop off) بصورة قطرات لذا تجهز السموم المستخدمة في مكافحة الكيميائية

للأفات بمواد مبللة وناشرة لتحسين صفات الانتشار والتوزيع والتغطية.

- تمر جزيئات السموم الليبوفيلية لتمثالها معها من حيث التركيب الكيميائي كذلك جزيئات السموم الضعيفة التأين أو ذات القابلية للتأين ( Weak Ionization or Ionizable molecules ) حيث توجد علاقة طردية بين معدل نوياتها في الدهون ودرجة انتشارها بعد نفاذها و بالتالي درجة حساسيتها واستجابتها لها خاصة السموم ذات التركيب اللامس حيث تكون قيمة ثابت التأين :التفكك ( Dissociation Constant : pKa ) كذلك أس تركيز أيون الهيدروجين : الرقم الهيدروجيني ( pH تأثيرهما الفعال في زيادة درجة الاستجابة و بالتالي السمية. فزرنياخات الصوديوم تكون شديدة السمية عند مستوى pH = 5 لوجود الزرنيخ الحر الذائب في صورة حمض زرنيخوز أما عند مستوى pH = 5 تكون بصورة متأيئة  $Na^+As_2O_4^-$  لا يمكنها النفاذ أو التخلل في حين يحدث العكس مع مركب الداى نيترو أورثو كريزول :



حمض الزنيخوز  
Arsenious Acid



زرنياخات الصوديوم  
Sodium Arsenat

- ويكون نمط النفاذية والانتشار والامتصاص لجزيئات السموم اللامسة ( Contact poisons ) هنا متوقف على درجة التصاقها بالسطح المعامل وهو ما يعبر عنه بزاوية التماس ( Contact angle ) كدالة للبلل والانتشار وهي الزاوية التي تعملها قطرة السم على سطح الجسم وهي بدورها مقياس للتوتر السطحي ( Surface tension ) .
- فزاوية التماس في حالة الانتشار:البلل الكامل = 180 درجة و زاوية التماس في حالة الانتشار:البلل الغير كامل = 90 درجة أما زاوية التماس في حالة الانتشار (اللا بلل ) = صفر درجة.

## ٢-١-٢- الطبقة الشمعية (Wax Layer) :

طبقة شمعية كيتينية (Chitin Waxy layer) غير منفذة للماء و منغمده أسفل الطبقة الاسمنتية كدرع واقى يحيط بالجسم (Armoar) وبشكل خيوط قصيرة . وتعطى هذه الطبقة صفة الاختيارية (Selectivity) من حيث مرور بعض جزئيات السموم دون غيرها فهي :

أ- تستعيد جزئيات السموم ذات الطبيعة المائية (القطبية) والامتانية والمتوسطة التأين ولذا فإزالة هذه الطبقة بعملية (Saponification) توقف مقدرتها الاختيارية فتتخذ جميع المواد على حد السواء وبسرعة وهو ما يحدث عند مكافحة الآفات الحشرية القشرية و المحارية والبق الدقيقى الامترالى و ذلك بخلط المركب السام مع زيت معدنى (Mineral oil) بخفض لزوجة الشمع فيزيد نفاذية المركب السام .

ب- تمر جزئيات السموم ذات الذوبان العالى فى الشمع ( السموم الغير قطبية : السموم الليوفيلية ) والضعيفة التأين وذات درجة البخر واللزوجة المنخفضة فتستحلب طبقة الشمع (Emulsification) وتذيبها جزئياً فيسهل .

## ٢-١-٣- طبقة الكيوتيكولين (Cuticline Layer) :

طبقة قشرية بسمك ٣ ميكرومتر صلبة ذات طبيعة ليوبروتينية فهى مخلوط من البروتين والفينولات عديدة البلمرة مما يجعلها علاوة على كونها غير منفذة ايضاً عدم تأثرها بجزئيات السموم الحامضية أو القلوية التأثير، لذا فأزالتها بعملية التصبن توقف مقدرتها الاختيارية فتتخذ جميع المواد على حد سواء لذا تضاف للمركبات السامة المستخدمة فى عمليات مكافحة أنشاء التجهيز الكيروسين أو السيكلوهكسان أو الفينيل سيكلوهكسان فيغير من نمط طبيعة هذه الطبقة بتغير وضع طبقة الليبيد عن موضعها الموازيكى ويجب الأخذ فى الاعتبار أن الزيوت النباتية ( Botanical oils ) أبطأ فى درجة نفاذيتها عن الزيوت المعدنية الأسرع فى درجة نفاذيتها والأكثر سمية غالباً لما تحتويه من شوائب.

## ٢-٢- طبقة الإكسوكوتيكول ( Exo cuticle layer ) :

هى أسمك وأصلد طبقة لاحتوائها على الشيتين (Chitin) و البروتين و الميلانين و الاسكليروتين ( Sclerotine ) وكلما زاد سمكها وصلابتها ( بزيادة نسبة الشيتين المثعب بالليوبروتيكولين ( Lipoproteculin ) كلما زادت مقاومتها لنفاذ جزيئات السموم والمواد الغريبة إلا أن وجود البروتين يعطيها صفة القطبية . ويرق سمك هذه الطبقة فى المناطق البين حلقية ( Inter Segmenental ) ومواضع التمثصل والتي تعد نقط ضعف (Vulnerabable Points) لنفاذية وانتشار السموم خاصة عند الاتسلاخ ( Moulting ) .

## ٢-٣- طبقة الإندوكوتيكول ( Endocuticle layer ) :

وهى اسمك الطبقات السابقة ( ١٠٠ ميكرون ) حيث نقل النفاذية بزيادة سمكها ( علاقة عكسية ) وبزيادة الفترة الزمنية اللازمة للتخلل والوصول لمكان التأثير وهو ما يعزى إليه مقاومة الأطوار اليرقية الأخيرة فهى تعد العائق الثالث و الذى إذا ما أخترفته جزيئات السموم تعتبر قد كسبت المعركة كلها. وهى اكثر الطبقات مرونة ( Elasticity ) لتركيبها من صفائح متوازية بعضها قابلة للانضغاط. ويحتوى على ٧٠% ماء وبروتين ذائب فى الماء ( Arthropodin materix ) و كيتين وتخلو من الكيوتيكولين . وتنتشر بها القنوات النقبية ( Pore Canals ) والتي تصلها بطبقة الهيودرمس التالية لها لذا فهى طبقة متقببة ( Porforated ) هذه القنوات وتقبوبها تشكل زيادة فى درجة النفاذية والتخلل كنقط ضعف بالجليد حيث تفتح بتقوب على سطح الجليد الخارجى فتمرر جزيئات المركبات كما لو كانت لا توجد أية حواجز ( فالجرعة الممتية بالملامسة لا تزيد عن مئلتها بالحقن بمركب ددت نو الجزئيات المترافقة تماما مع الكيتين المدمص بها.

اما الخلايا المكونة للشوكة ( Oricogen ) فكثافة وجودها تشكل زيادة أيضا فى درجة التحلل عبر هذه الطبقة كذلك الغمد الدهنى المحيط بها و الذى يسهل خلاله مرور جزيئات السموم الغير قطبية المحبة للدهون ؛ كذلك قنوات الغدد الجليدية ( Dermat ducts ) تسهل مرور جزئياً السموم الغير قطبية الليوفيلية



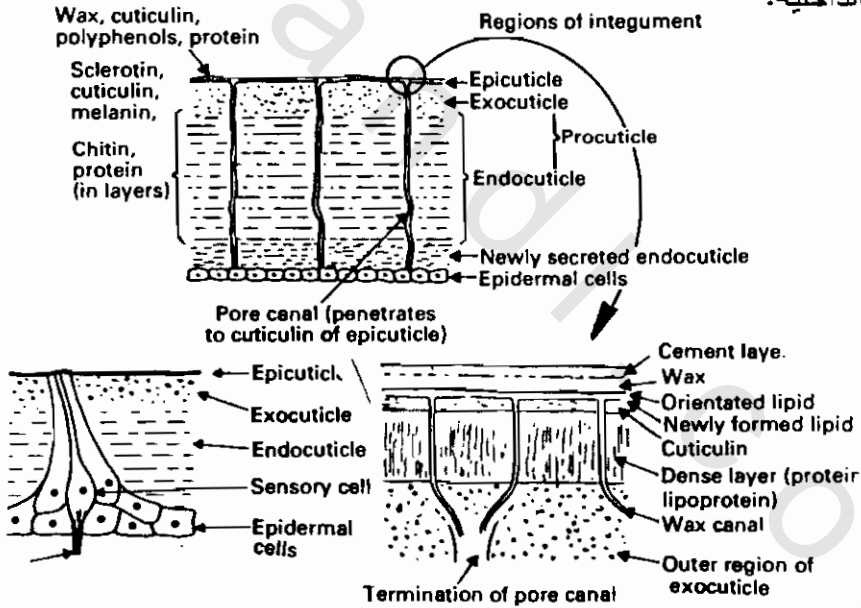
خلالها والسموم الزيتية والموجودة بصورة مركزات زيتية Oil :-Concentrate خاصة عقب الاتسلاخ فتظهر لها فاعلية عالية واستجابة سريعة .

#### ٢-٤- طبقة الهيبودرمس ( Hypodermis layer ) :

صف واحد من الخلايا العمادية المتصلة تنتشر بينها الخلايا الغدية للكيوتاكل والشمع والرائحة كذلك خلايا الشعرة والخلايا الحسية وخلايا الاينوسين. وبوصول جزيئات السم لهذه الطبقة تبدأ في تخريب كرات الدم الموجودة بفراغ الجسم ( السموم الزرنيخية والفلورونية ) كما يحملها الدم ليوزعها على باقى أنسجة الجسم وتترسب أو تخزن بها شكل رقم (٤-٦) .

#### ٢-٥- الغشاء القاعدي ( Basement membrane ) :

غشاء رقيق قاعدي غير خلوي ترتكز عليه خلايا طبقة الهيبودرمس الداخلية.



شكل رقم (٤-٦): قطاع عرضي في الجلد

كما توجد نقط ضعف أخرى بأجسام الحشرات ( Vulnerble points ) خاصة تجاه نفاذية جزيئات السموم المختلفة عند ملامستها لها وهي :  
أ-قرون الاستشعار ( Antenna ) خاصة قرون الإستشعار من النوع الصولجاني مع زرنيخيت الصوديوم ( Sod.Arsinite ) وزرنيخات الصوديوم ( Sod . Arsinite )

ب-أجزاء الفم ( Mouth parts ) فهي ممر سهل والغالب لدخول جزيئات السموم المعدية ( Stomach poisons ) والسموم اللاصمة كالنيكوتينات و البيريثرينات و الزرنيخات فتؤدي لشلل سريع .

ج-الأجنحة ( Wings ) وخاصة أجنحة النحل و الدبابير و أبي دقيقات لمرور النورة الدموية بعروق بها لذا تتمتع أبخرة النيكوتينات بتخللها السريع لأجنحة الصرصار .

د-الأرجل ( Legs ) و خاصة مع جزيئات السموم و التي تؤدي فعلها عن طريق الملامسة ( Contact poisons ) مثل داي ميثيل داي نثيرو أورثوكريزول (DNOC) والتي لها قدرة عالية على التخلل السريع لها فسميتها تعادل ضعف السمية عن طريق الرأس والبطن خاصة بمنطقة المدور ( Trochonder ) والحامل لأعضاء الحس تجاه جزيئات السموم من مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية ( كعائلة مركب ددت ) أما منطقة الرسغ خاصة بالذباب والبعوض والنحل فجرها رقيقة علاوة على إنتشار كثير من أعضاء الحس عليها . أيضا الوسادة ( Pulvilli ) فهي أكثر المناطق ضعفاً تجاه دخول جزيئات السموم علاوة على إحتوائها على غدد تفتح بشعيرات غدية ( Danent hair ) تنتج إفرازات تذيب جزيئات السموم كالددت و الإندرين بالإضافة لاحتوائها على حزمة عصبية تسبب شلل مفاجئ كما بذبابة الجلوسينا

هـ-السطح البطني لحلقات الصدر و الذي تتميز برقة جدرها فتريد من معدل النفاذية والتخلل .

و- المناطق الحاملة للشعيرات الحسية حيث تزداد فيها نفاذية السموم خاصة في الخلايا المكونة للشعرة أو المكونة للشوكة ( Tricogen ) فتظهر بدورها استجابة عالية كذلك دبوس الإتزان وما يحمله من شعيرات .

## قياس السمية الجلدية الحادة والمتكررة والشبه مزمنة والمزمنة Acute , Repeated , Sub-Chronic & Chronic Dermal Toxicity

١- معلومات تقديمه (Conductory Information) :

لابد من توافر معلومات: متطلبات أساسية ( Prerequisites ) عن المادة الكيميائية المختبرة الصلبة و بصورة معجون أو سائلة ويجب التعريف الكيميائي لها ( Chemical Identification ) و الذى يشير لإحتمال وجود نشاط بيولوجى أو توكسيكولوجى لها كما أنه فى نفس الوقت يستخدم فى تحليلها والمبنى على العلاقة بين التركيب الكيميائى والنشاط البيولوجى .

كذلك يجب معرفة صفاتها الطبيعية مثل نقطتى الإلتصهار والغليان ( Melting & Boiling point ) و صفات الذوبانية ( Solubility ) وتركيز أس أيون الهيدروجين (pH) كذلك الصفات الكيميائية التى تمد بمعلومات تفيد إختياره طريقة المعاملة والإختيار والتخزين.

٢- الطريقة المستخدمة ( Method used ) :

لقياس وتقييم الخصائص السامة لمادة مختبرة على الجلد فان تقدير سميتها الجلدية الحادة هي الخطوة الأولية و التى تمد بمعلومات عن الأضرار الصحية نتيجة تعرض الجلد لفترة زمنية قصيرة ومحدودة و التى تخدم كأساس للتقييم والملصقات ( Labelling ) كما أنها الخطوة الأولى لتعيين نظام رجم التجريب ( Dosage regimen ) والممكن استخدامها عند دراسة السمية الجلدية بتكرار التعريض للجرعة ( Repeated dose ) سواء شبه المزمنة أو المزمنة ( Chronic or Sub-Chronic ) التى تمد بمعلومات عن أخطار الصحة العامة المحتملة الناتجة عن تأثير تكرار التعريض أكثر من تأثير تعرض الجلد لجرعة واحدة من المادة المختبرة.

٣- أساس طريقة الاختبار ( Principle of The Test Method ) :

٣-١- فى دراسة السمية الجلدية الحادة ( Acute Dermal Toxicity ) : وهى التأثيرات المتعاكسة والناتجة عن المادة المختبرة عقب التعرض لجرعة واحدة

من مادة الاختبار بطريق الجلد ( ملحق/كجم من وزن الجسم ) :  
٣-١-١- ويتم تعريض الجلد لمجموعات من الحيوانات المختبرة لوقت محدد  
مرة واحدة للمادة المختبرة في عدة جرعات متدرجة التركيز كل منها تعطى  
لمجموعة من الحيوانات ( معاملة).

٣-١-٢- أما في دراسة السمية الجلدية شبه المزمدة فيتم تعريض جلد  
مجموعات من الحيوانات المختبرة / يوميا / ٩٠ يوم و لوقت محدد للمادة  
المختبرة في عدة جرعات متدرجة التركيز كل منها تعطى لمجموعة من  
الحيوانات .

٣-١-٣- أما في دراسة السمية الجلدية المزمدة فيتم تعريض جلد مجموعات  
من الحيوانات المختبرة يوميا / ٣٦٥ يوم و لوقت محدد للمادة المختبرة في  
عدة جرعات متدرجة التركيز كل منها تعطى لمجموعة من الحيوانات.

٣-٢- يتم تدوين الملاحظات عقب كل تعريض يوميا لتتبع علامات السمية  
الأعراض (Symptoms) والتأثيرات العكسية الناتجة ( Reversible effects )  
والموت الحادث حتى ٢٤ ساعة في السمية الحادة ، ٩٠ يوم في السمية شبه  
المزمدة و ٣٦٥ يوم بالسمية المزمدة .

٣-٣- يتم تشريح الحيوانات التي تموت أثناء الاختبار ( Necropsy ) أما التي  
مازالت على قيد الحياة ( Surviving ) فتذبح وتشرح ( Sacrificed & Necropized )  
إذا ما كان ضرورياً.

٣-٤- تتم مقارنة المعاملات ( مستويات الجرعات والمعاملة لكل معاملة) مع  
نتائج المجموعة الغير معاملة ويلاحظ عمل مجموعة أخرى غير معاملة  
( كونترول) حالة استخدام مذيب أو أى أداة ( Vehicle ) قد تستخدم للمساعدة  
في حمل أو إذابة المادة المختبرة لإيجاد التأثير اللامس التام بين المادة  
المختبرة والسطح المعامل لمعرفة تأثيرها. وقد تستخدم مجموعة أخرى ثالثة  
كونترول تابع ( Satellite Group ) تعامل بمستوى الجرعة العالى ولفترة زمنية  
وسطية ٢١ - ٢٢ يوم لملاحظة التأثيرات بها أو لتسريحها لمحاولة ربط  
التأثيرات الناتجة مع التغيرات المزمدة الداخلية.

#### ٤- وصف طريقة الاختبار ( Description of The Test Procedure ) :

٤-١- حيث يتم اختبار نوع الحيوان المعامل ( Selection of Animal Sp. ) : حيث توجد عدة أنواع من حيوانات التجارب الثديية يمكن استخدامها وتفضل القوراض (Rodents) كالقنران (Rats) بنوعها الصغيرة والكبيرة والأرانب (Rabbits) من النوع ألبينو (Alpino) وخنازير غينيا (Ginca pig) لتقييم السمية الجلدية الحادة وشبه المزمنة والمزمنة .

٤-٢- ويجب أن تكون الحيوانات المختارة أصحاء (Healthy) و متماثلة فى الحجم لتمثيلها فى الوزن و الذى يواكب (Conduct) الاختبار حيث لا يسمح بزيادة التفاوت فى الوزن عن  $+20\%$  عن المتوسط العام لوزن الحيوانات ، وعموماً تختار القنران التى تتراوح بين ٢٠٠ - ٣٠٠ حجم وبالنسبة للأرانب الألبينو ٢ - ٣ كج وبالنسبة لخنازير غينيا ٣٥٠ - ٤٥٠ حجم .

٤-٣- أما من حيث عددها فتؤخذ أعداد متساوية من الحيوانات بكل مجموعة (معاملة) ومتساوية فى الجنس ( عدد الذكور يساوى عدد الإناث) :

- فى حالة دراسة السمية الجلدية الحادة يكون عدد الحيوانات بكل معاملة ١٠ (٥ ذكور ، ٥ إناث) .
- وفى حالة دراسة السمية الجلدية شبه المزمنة يكون عدد الحيوانات بكل معاملة ١٠ (٥ ذكور ، ٥ إناث) .
- وفى حالة دراسة السمية الجلدية المزمنة يكون عدد الحيوانات بكل معاملة ١٠ (٥ ذكور ، ٥ إناث) .

٤-٤- وتكون ٣ - ٥ فى حالة الأرانب ولو أن هذا يمنع التقدير المقبول للجرعة القاتلة للنصف .

٤-٥- ويجب وأن تكون الإناث المستخدمة فى الاختبار بالغة وبكر (Nulliparous) و غير حامله ( Non-Pregnant ) .

٤-٦- يتم اختيار الحيوانات عشوائياً وتقسّم للمجموعات السابقة بتعليمها ثم أقلمتها على الظروف الخاصة بالاختبار ويتم تقسيمها لمجاميع تتفق و عدد

المعاملات ( مستويات الجرعة المستخدمة ) علاوة على مجموعات الكونترول وذلك يتم قبل المعاملة خمسة أيام.

٤-٧- يتم إزالة الزغب (Fur) بالحلاقة أو اللقط (Sheaving or Clip) من المساحة الظهرية للجذع (Trunk dorsal area) مع العناية حتى لا يكشط الجلد (Abrading) فتؤدى لتغير نظام النفاذية (Permeability) كما يجب وألا تقل المساحة المعاملة عن ١٠% من مساحة مسطح الجسم ويتم تنظيفها بالماء الدافئ أو الكحول قبل المعاملة . وفي حالة تكرار التعريض يتم تكرار عملية الحلاقة أسبوعياً.

٥- أما بالنسبة لظروف الإعاضة والغذاء (Housing & Feeding) : حيث تعيش الحيوانات معزولة بصفة فردية (Individuals) أو في مجاميع تبعاً للجنس (Caged in groups by sex) في حجرة تربية الحيوانات تحت ظروف ثابتة من:

٥-١- حرارة ثابتة تختلف بالنسبة للنوع المختبر ففي حالة الفئران تكون ٣ + ٢٣ م أما بالأرانب فتكون ٢ - ٢٠ م .  
٥-٢- رجة رطوبة نسبة وتتراوح بين ٣٠ - ٧٠ % .  
٥-٣- نظام أضاءة صناعى ومتعاقب ( ١٢ ساعة أضاءة يعقبها ١٢ ساعة إظلام .

٥-٤- أما نظام التغذية فيتم على بيئات صناعية تقليدية (Conventional artificial diet) تحتوى على جميع الاحتياجات الغذائية للنوع المختبر وخالية من الشوائب (Impurities) لتأثيرها على عائد الاختبار (Outcome) حيث تسبب مكونات البيئة الغذائية ونسبة مكوناتها تغيراً ملحوظاً فى العمليات الفيسولوجية للكائن المختبر . ونسب تكوين البيئة الغذائية إذا ما كانت المادة الغذائية أو تضاف للغذاء ( كالنشأ البروتينى المعامل صناعياً والبروتين وحيد الخلية والمواد الغذائية المشعة والمواد الغذائية الملوثة بكيماويات قد تكون سامة أو هرمونية خاصة فى منتجات المحاصيل وعلى الأخص المستخدمة منها فى الغذاء الأدمى أو الحيوانى كذلك المواد المناعة للتأكسد (Antioxidant) الأحماض الدهنية الغير مشبعة والسيلينيم فوجودها و تداخلها مع المادة الغذائية

يؤدي لتأثيرها على العمليات الفسيولوجية بجسم الكائن مما يؤدي بدوره للتأثير على الأعراض الناتجة لذا يجب عمل تحليل دوري (روتيني) لحتويات البيئة الغذائية المستخدمة خاصة في دراسة التعرض الجلدي الممتد ( شبه المزمّن : ٩٠ يوم ، والمزمّن ٣٦٥ يوم) حيث يتضمن التقرير النهائي نتيجة التحليل .

٥-٥-٥- وبالنسبة لمياه الشرب فليس هناك تقييد على كمياتها وعلى الإمداد اللازم منها للشرب ولكن يجب عمل تحليل كمي وفحص دوري لها لبيان مدى تلوثها ومعرفة مكوناتها خاصة مع دراسات التعرض الجلدي على المدى الطويل .

٥-٦- كذلك يجب مراعاة الحالة الصحية لحيوانات الاختبار خاصة مع فقرات التعرض الطويلة والممتدة حيث تؤثر وبمعنوية على نتائج الاختبار لذا يجب وأن تكون غرف الاختبار هادئة جيدة التهوية (Well ventilated) كذلك يجب ألا يكون بغرفة التربية أكثر من نوع أو يستخدم فيها في نفس الوقت أكثر من مركب سام مختبر / نوع حيواني مختبر / مركب سام مختبر . كذلك يجب وأن يسهل تنظيفها دورياً ويجب الأخذ في الاعتبار ألا تستخدم المواد المطهرة أو المانعة للعدوى أو السموم الفطرية أو البكتيرية أو الحشرية.

#### ٦- ظروف الاختبار وطريقة المعاملة (Test Conditions & Procedure) :

٦-١- مستويات التجريب (Dose levels) يجب وأن تكون كافية من حيث عددها والذي يجب وألا تقل عن ثلاثة مستويات من التركيزات المتدرجة والمتباعدة : Graduated & Spaced والتي تدخل في نطاق مدى التأثيرات السامة حتى يتسنى رسم منحنى الجرعة - الاستجابة (Dose - Response curve) ليتسنى تقدير مقبول للجرعة القاتلة للنصف علاوة على الكنترول ومجموعة أخرى لكنترول المذيب كذلك الكنترول التابع: Satellite .

٦-٢- ويلاحظ أن مستوى الجرعة العالي سوف يظهر التأثيرات السامة ولكن بدون وقوع موت (Incidence) مما قد يعوق أو يمنع التقييم ذو المغزى ،

ويلاحظ أن مستوى الجرعة المنخفض يجب و ألا ينتج عنه أى تأثيرات سامة أما الجرعة المتوسطة فسوف تنتج عنها تأثيرات السامة وهنا لا يجب وقوع أفراد مية حتى لا تعيق عملية التقييم الحيوى . وعند وجود أكثر من مستوى جرعة متوسطة ومتباعدة فأنها سوف تعطى مدى واسع من المشاهدات المتدرجة والمتباعدة من حيث التأثيرات السامة .

٦-٣-٦- أما من حيث وقت التعريض (Time of exposure) للمادة المختبرة والتي تكون فى تلامس تام مع السطح المعرض (Held in contact) وذلك لفترة زمنية تختلف تبعاً لنوع السمية :

٦-٣-٦-١- فى السمية الجلدية الحادة : يستمر التعريض ٦ - ٧ ساعة ثم تزال أثرها بالغسيل أو المذيب المناسب .

٦-٣-٦-٢- فى السمية الجلدية شبه المزمنة : يستمر التعريض ٥-٧ ساعة / يوم / أسبوع / ٩٠ يوم .

٦-٣-٦-٣- فى السمية الجلدية المزمنة : يستمر التعريض ٥ - ٧ ساعه / يوم / أسبوع / سنة على الأقل و غالباً متراوح بين ٢-٧ سنة ٦-٤-٦- وتستمر فترة الملاحظة والتي يجب أن تكون كافية للتقييم الكامل وظهور أعراض السمية خاصة ما إذا كان هناك ميل لتأخرها أو تأخر الموت وفترة الملاحظة (Duration of observation) ليست محددة بدقة وعموماً تتفاوت من حيث نوع التعريض :

٦-٤-٦-١- فى حالة السمية الجلدية الحادة : تستمر فترة الملاحظة عقب التعريض مباشرة وحتى ١٤ يوم .

٦-٤-٦-٢- فى حالة السمية الجلدية شبه المزمنة : تستمر فترة الملاحظة عقب التعريض مباشرة وحتى ٩٠ يوم .

٦-٤-٦-٣- فى حالة السمية الجلدية المزمنة : تستمر فترة الملاحظة عقب التعريض مباشرة وحتى ٣٦٥ يوم على الأقل .

٦-٥-٦- يتم معاملة المركب السام على سطح الجلد فى صورة طبقة رقيقة ومتجانسة الانتظام بقدر الإمكان وفى تلامس تام للجلد وقد يتم ربطها برباط شاش (Gauze dressing) لإبقاء المادة المختبرة لمدة طويلة وتكون غير متاحة



لتناولها للحيوان أو قد يتم معاملة الشريط نفسه وهنا يجب التأكد من أن رباط الشاش أو الشريط اللاصق غير ملهّب أو تستخدم مواد مقيدة: Rest Rainers لمنع تناول المادة المختبرة أو تحركها الغير مرغوب أثناء تعرضها .وهنا يجب عمل كمنترول خاص للرباط .

٦-٦- في حالة ظهور أن تركيز المستخدم يؤدي لأعراض شديدة حادة (Severe irritation) فإنه يجب إعادة التجربة بتقليل هذا المستوى من الجرعة خاصة إذا ما حدث شيء مبكر ضار للجلد أو التلف .

٦-٧- بالنسبة لمجموعة الكمنترول التابعة و الملحقة بالمعاملات لمتابعة المشاهدات فبعد المعاملة الأولى تحفظ لمدة أكثر من ١٤ - ٢٨ يوم بدون معاملة لتتبع درجة إستعادة نشاطها (Recovery) أو ثبات التأثيرات السامة .

#### ٧- الفحص (Examination) :

حيث يتم التسجيل الدوري المنتظم للملاحظات كما تحدث بالترتيب كذلك تسجل الملاحظات الفردية الظاهرة لكل حيوان بكل معاملة خاصة اليوم الاول عقب الملاحظة كذلك يتم تسجيل أى ملاحظات إضافية أخرى قد تكون مهمة وضرورية حتى يتسنى تقليل الفقد فى عدد الحيوانات المدروسة .

#### ٧-١- الفحص الإكلينيكي (Clinical examination) :

ويجرى كل يوم على الأقل حيث يتم تسجيل الملاحظات خاصة الإرتجافات (Tremors) والانتفاضات (Convulsions) واللعاب (Salivation) والإسهال (Diarrhea) والنعاس الغير سوى (Lethargy) والغيبوبة (Coma) ووقت الموت (Death time) كذلك الأعراض الناشئة عن التغير بالجلد والجفن خاصة العلوى والأغشية المخاطية والعين كذلك الأعراض الناشئة عن الوظيفة اللاإرادية (Autonomic) للجهاز التنفسى و الدورى العصبى المركزى والنشاط الحركى ونمط السلوك .كما يتم تشريح الحيوانات الميتة (Necropsy) أو تجمدها لحين تشريحها لفحصها مورفولوجيا لتسجيل الأعراض والتغيرات المرضية (Pathological changes) أو بعزل الحيوانات الضعيفة والمتحصرة (Moribund) لذبحها وتشريحها للغرض السابق . ويتم حساب التغير فى الوزن عند الموت كذلك معدل استهلاك الطعام أسبوعياً قبل وبعد الاختبار كما

يجب التأكد من أن النقص في عدد الحيوانات بالمعاملات مصدره الموت وليس الاقتراس : Cannibalism أو التحلل الذاتى (Autolysis) أو الهرب (Missplacment) .

#### ٧-٢- الفحص الباثولوجى (Pathological Examination) :

يفحص أعراض السمة بالحيوانات التى تم تشريحها وتسجيل التغيرات المرضية والمورفولوجية والداخلية للأعضاء المستهدفة كالكبد والكلى والبنكرياس و الخصية(المبيض) فهى تعطى معلومات أكثر إفادة عن لفتى ماتت عقب التعريض مباشرة أو بعد ٢٤ ساعة حيث توزن الأعضاء قبل جفافها ويمكن حفظها بمحاليل فسيولوجية لإحتمال فحصها هستولوجيا مع ملاحظة أى نموات خطيرة على الاعضاء او تشوهات بها او تغيرات وزنية او وجود أضرار (Lesions) .

#### ٧-٣- الفحص الهيماتولوجى: فحص الدم (Haematology Examination) :

يتضمن الفحص تقدير الهيماتوكريت (Haematocrite) والهيموجلوبين وعدد كرات الدم الحمراء والبيضاء بأنواعها وقياس جهد التجلط (Clotting Potential) و الذى يتضمن وقت التجلط ووقت تكون البروثرومبين (Prothrombin) والثرومبوبلاستين (Thromboplastin) وعدد الصفائح (Platelet) خاصة تقديرهم فى نهاية الاختبار.

#### ٧-٤- الفحص البيوكيميائى (Biochemical Examination) :

ويجرى بنهاية الاختبار على الكائنات التى مازالت على قيد الحياة ( شبه مزمنة ومزمنة) فنتقاس وظائف الكبد والكلى مثل :  
٧-٤-١- تقدير الكالسيوم والفوسفور و الكلوريد والصوديوم والبوتاسيوم والجلوكوز .

٧-٤-٢- يقيم النشاط الأنزيمي لإنزيم جلوتاميك بيروفيك ترانس أمينيز (GPT)

- ٧-٤-٣- يقيم النشاط الأنزيمي لإنزيم أوكسالو أسيتك ترانس أمينيز (GOT)
- ٧-٤-٤- يقيم النشاط الأنزيمي لإنزيم أورنيثين داي كاربوكسيليز (ODC) .
- ٧-٤-٥- يقيم النشاط الأنزيمي لإنزيم الكولين إستيريز
- ٧-٤-٦- تقدير محتوى اليوريا والنتروجين و الألبومين و كرياتين الدم و البيلروبين الكلى والبروتين الكلى والتحليل الليبىدى والهormونات والميثيموهيموجلوبين والحموضة والقلوية وتحليل اليورين (Urinalysis) .

#### ٨- الفحص الهستولوجى : النسيجى (Histological Examination) :

ويجرى على الأعضاء السابق فحصها باثولوجيا لملاحظة التغيرات المرضية النسيجية مقارنة بمجاميع الكونترول من خلال عمل قطاعات وتصبغ بصبغات خاصة لبيان مناطق الضرر كالمخ والنخاع والقشرة وفص الشم والغدة الدرقية و الثيموس والبنكرياس والكبد والطحال و الأدرينال والغدد العابية و أعضاء التناسل و المرئ والمعدة و الإثنى عشر و الأمعاء الدقيقة والغدد الليمفاوية والعصب المحيطى للعين.

#### ٩- البيانات وكتابة التقرير (Data Reporting) :

٩-١ - معاملة النتائج (Data treatment) بتلخيصها وجدولتها مبين كل معاملة وبيان عدد الأفراد التى أظهرت علامات سمية ووصف التشريح (Necropsy Finding)

٩-٢ - تقييم النتائج (Result evaluation) حيث تتناسب الجرعة القاتلة للمصنف مع نتائج السمية والتأثيرات السامة ونتائج التشريح (فتتغير الجرعة القاتلة للنصف كتعبير عن جهد الموت بالنسبة لنوع الحيوان والمركب المختبر .

وتقيم الظواهر غير العادي (Abnormality) فى السلوك والظواهر الإكلينيكية وظهور نموات مرضية والتغير فى الوزن ووقوع حالات موت وتطور الضرر (Lesions gross) بمناطق الفعل المستهدف .

٩-٣- التقرير (Report) ويضمن نوع السلالة والمركب المختبر وجداول نتائج الاستجابة للجنس ومستوى الجرعة وعدد الحيوانات المتعرضة والميتة والمظهرة لعلامات السمية والوقت حتى الموت وقيمة الجرعة / جنس

وحدود الثقة ورسم منحنى الجرعة - الموت وحسب الميل وحساب نتائج الفحوص المختلفة .

٩-٤-٤-٩ : تأويل : تفسير النتائج (Enterpretation of results) حيث تأول أو تفسر النتائج الخاصة بدراسة السمية الحادة والشبه مزمنة والمزمنة للاستفادة منها بتجربتها و اقحامها في اختبار مركبات مماثلة أو كائنات حية أخرى مماثلة ومحاولة الاستفادة من ذلك مع الإنسان ثم Extrapolation لنتائج السمية الحادة والجرعة الجدية القاتلة للنصف ودراسة التعريض المتكرر للاستفادة منها حيث قد يصرح باستخدامها مع الإنسان في حدود ضيقة (Limited degree) كذلك الاستفادة منها في التعرف على طريقة فعل المركب المختبر (Mode of action) وعموما يمكن اعتبار النتائج السمية الجلدية وثيقة الصلة بالسمية بطرق أخرى غير الجلد .

قياس الالتهاب أو التآكل الجلدي الحاد (Acute Dermal Irritation /Corrosion):

١- معلومات تقديمية (Introductory Information): كما سبق.

٢- الطريقة المستخدمة (Method used):

٢-١-١-٢-١ :قياس وتقييم الخصائص السامة : لمادة مختبرة على الجلد فان تقدير درجة تأثيراتها الملتهبة (Irritant) أو التآكل (Corrosive) على جلد الثدييات كخطوة أولية تمدنا بالمعلومات والتي نخدم كدليل على وجود الضرر المحتمل (Existence of possible hazard) والناجم عن التعرض الجلدي لها.

٢-٢-٢-٢ :أساس طريقة الاختبار (Principle of test method) حيث تعامل المادة المختبرة على الجلد بصورة جرعة مفردة (Single dose) للحيوانات المختبرة في نفس الوقت يخدم الحيوان ككونترول وتدون الملاحظات عن تأثيرات الالتهاب :الآثار الجلدية (Dermal irritation) وهي النتيجة العكسية للتغيرات الملتهبة (Inflammatory changes) عقب المعاملة بالمادة المختبرة على فترات لتمد بتقييم كامل للتأثيرات وتكون فترة الملاحظة (Duration of observation) كافية للتقييم الكامل للتأثيرات العكسية والغير عكسية فالتآكل الجلدي هو النتيجة الغير عكسية للتلث النسيجي بالجلد عقب المعاملة بالمادة المختبرة جلدياً .

٣- وصف طريقة الاختبار (Description of the test procedure) : كما سبق

٤- ظروف الإعاشة والغذاء (Housing & Feeding) : كما سبق

٥- ظروف الاختبار وطريقة المعاملة (Test Conditions & Procedure) :

مستوى التجريب Dose Level هنا هو جرعة واحدة يعامل بها مكان الاختبار بحوالي ٢/١ من المادة السامة الصلبة المختبرة نثراً (Pulverized) ويجب ترطيبها قبل نثرها بالماء للتأكد من التلامس التام لسطح الجلد بالمساحة المعاملة. أما بالنسبة للمواد المختبرة السائلة فيؤخذ ٢/١ ملل بدون تخفيف. أما بالنسبة للمواد المختبرة السائلة الحامضية (pH = ٢ فأقل) أو القلوية (pH = ١١,٢ وأكثر) فلا يحتاج لإجراء اختبار أولى لها لتأثيرها التآكلي (Corrosive effect) وتستمر فترة التعريض ٤ ساعات بعدها تزال آثار ومتبقيات المركب بالغسيل بالماء أو المنظف المناسب.

٦- الفحص (Examination) :

حيث يتم التسجيل الدورى المنتظم للملاحظات بالترتيب كذلك تسجيل الملاحظات الفردية على كل حيوان ، كذلك يتم تسجيل أى ملاحظات إضافية أخرى قد تكون مهمة وضرورية يحتاج إليها لإتمام العملية العكسية.

٦-١- الفحص الإكلينيكي (Clinical Examination) حيث يتم تسجيل أعراض الإثارة الجلدية كالحامى (Irritation : Erythema) و الأديما خلال ٣٠ دقيقة ثم ٢٤، ٤٨، ٧٢ ساعة من إزالة متبقيات المركب المختبر من على السطح المعامل كذلك تسجيل أماكن الضرر والتأثيرات السامة السابقة والخاصة بالسمه الجلدية الحادة.

٧- البيانات وكتابة التقرير (Data & Reporting) :

٧-١- معاملة النتائج (Data treatment) وذلك من خلال تخليصها وجدولتها وبيبين فيه كل حيوان ودرجة الالتهاب الجلدى والاديماس بعد ٣٠-- ١٦ دقيقة ثم بعد ٢٤، ٤٨، ٧٢ ساعة والأضرار الناتجة مع وصف درجة طبيعة الالتهاب والتآكل.

٧-٢- تقييم النتائج (Results evaluation): حيث يتم حساب النقاط (الاسكور) للالتهاب الجلدي والمتاسب والمرتببط بطبيعة انعكاس الاستجابة الملاحظة فأسكور كل حالة ( فرد) لا يمثل حالة قياسه مرجعية للالتهاب فهي متوسط كامل ذو معنى ومدلول عندما يوصف بوصف كامل وتقييم شامل للملاحظات. ٧-٣- التقرير (Report) ويتضمن نوع السلالة والمركب وجدول نتائج الإستجابة طوال فترة الملاحظة مع وصف الضرر ودرجة وطبيعة الإثارة الجلدية. ٧-٤- تفسير النتائج (Interpretation of results): حيث يتم إيضاح (Extrapolation) لنتائج الإثارة الجلدية والاستفادة منها في حالات مماثلة للإنسان ويصرح بها لذلك في حدود ضيقة فمثلا الأرناب أكثر حساسية للالتهاب الجلدي عن الإنسان.

#### الاسكور المستخدم

- ٠ لا توجد حالة التهاب جلدي حمامي
- ١ توجد حالة التهاب جلدي حمامي خفيف
- ٢ توجد حالة التهاب جلدي حمامي خفيف ويمكن تعريفها
- ٣ توجد حالة التهاب جلدي حمامي متوسطة لشديدة
- ٤ توجد حالة التهاب جلدي حمامي شديدة
- ٠ لا توجد أودوما
- ١ توجد أودوما خفيفة جدا
- ٢ توجد أودوما خفيفة (مساحة محدودة)
- ٣ توجد أودوما متوسطة (١ ملم)
- ٤ توجد أودوما متوسطة شديدة (>١ ملم)

## قياس درجة استحساس الجلد (Skin Sensation) :

### ١- معلومات تقديمية (Introductory Information) :

حيث لا بد من توافر معلومات ومتطلبات أساسية عن المادة الكيميائية المختبرة من حيث كونها مادة صلبة أو نصف صلبة (معجون) أو مسائلة كذلك يجب التعريف الكيميائي لها والذي يشير لاحتمال وجود نشاط بيولوجي أو توكسيكولوجي كما أنه في نفس الوقت يستخدم في تحليلها والمبنى على العلاقة بين التركيب الكيميائي والنشاط البيولوجي لمجموعات الدالة . كذلك يجب معرفة صفاتها الطبيعية والكيميائية مثل نقطتي الانصهار والغليان وصفات الذوبانية وأس تركيز أيون الهيدروجين كذلك الصفات الكيميائية والتي تمد بمعلومات تفيد في اختبار طريقة التعريض والاختبار والتخزين.

### ٢- الطريقة المستخدمة (Method used) :

عند قياس وتقييم الخصائص السامة لمادة مختبرة على الجلد فان تقدير قوتها لإظهار تفاعلات حساسية الجلد غاية في الأهمية حيث تخدم المعلومات الناتجة من هذه الاختبارات في تعريف الأضرار المحتملة للمجموع المتكرر تعرضه للمادة موضع الاختبار . وعندما يكون المرغوب من هذا النوع من التقييم الأمن هو التعريف فإن هناك بعض الاختلافات الحقيقية في الآراء حول أحسن طريقة لاختبار حساسية الجلد لأي مادة سامة جديدة لذا يجب اختبار الاختبار الذي يحقق تصفية (Screening) في تعريف مادة مختبرة لها جهد حساسية (Allergenic potential) بينما في نفس الوقت يتلشى أي نتائج سلبية. فاستحساس الجلد ( اختبار الحساسية لمادة لامسة مثيرة للجلد Irritant فهو تفاعل مناعي وسطي جلدي للمادة ففي الإنسان فإن الاستجابات يمكن وان تتصف بال: Prurities والإحمرار الجلدي (Erythema) والاديمما (Oedema) (Papules) (Vesicles) أو اندماج إحداهم.

### ٣- أساس طريقة الاختبار (Principle of the test method) :

فعقب التعريض الأول ( أو التعريضات ) لمادة مختبرة فان الحيوانات

بالتبعية بعد فترة لا تقل عن أسبوع إلى تعريض Challenge Exposure بالمركب المختبر للوقوف على وجود حالة فرط حساسية فأستحساس الجلد يقدر بفحص التفاعل للتعرض (Challenge) . فالتعرض المؤثر (Induction Exposure) : وهى تجربة تعريض المادة المختبرة والتهابها تأثير مكثف من حالة فرط الحساسية أما التعرض (challenge) فهى تجربة تعريض المادة المختبرة من قبل حيوان معرض من قبل عقب فترة تأثير بغرض تقدير ما إذا كان للمادة المختبرة تتفاعل مع نظام فرط الحساسية وتكون فترة التأثير (Induction period) على الأقل أسبوع عقب التعرض لمادة لها تأثير إستحساس للجلد خلال حالة نمو أو تطور فرط الحساسية Hyper Sensitive .

٤- وصف طريقة الاختبار (Description of the test) : كما سبق.

٥- ظروف الإعاشة والتغذية (Housing & Feeding) : كما سبق.

٦- ظروف الاختبار وطريقة المعاملة (Test condition & procedure) :

من حيث مستوى التجريب (Dose Levels) والمعتمد على الطريقة المختلرة من الطرق السبع السالفة والتركيز المستخدم لحدوث تفاعل جلدي عقب فترة التأثير والمحتمل أن يكون مثير للجلد عقب التعرض لاختبار خاص بالمناعة (Challenge) وهذه التركيبات يمكن تقديرها بواسطة عدد قليل من الحيوانات كمؤشر صغير أو كدراسة استكشافية (Pilot study) وهنا يوصى باستخدام مجموعة كونترول . وتمتد فترة الملاحظة ٢٤ - ٤٨ ساعة عقب التأثير وذلك تبعا للطريقة المستخدمة. أما من حيث الطريقة فتسجل الملامح الأساسية لكل طريقة من السبعة بالجدول رقم (٣-٧)

٧- البيانات وكتابة التقرير (Data & Reporting) :

حيث تعامل النتائج (Data treatment) بتلخيصها وجدولتها بحيث يظهر لكل حيوان فردى تفاعله الجلدى الناتج بالتعرض المؤثر عند ١ - ٢٤ ساعة



والتعريض الخاص بإختبار المناعة (Challenge) بعد ٢٤ - ٤٨ ساعة من التعريض فعلى الأقل يظهر الاحمرار الجلدة والادويما او اى اعراض اخوى تظهر .

٧-١- تقييم النتائج (Results evaluation) و التى تمد بمعلومات عن التناسب لكل مجموعة و التى أصبحت حساسية وتطورها من حيث تفاعل الاستحساس بكل فرد ( خفيف - متوسط - شديد ).

٧-٢- يجب وأن يتضمن التقرير المعلومات التالية: وصف الطريقة المستخدمة والنوع والسلالة وعدد وجنس الحيوانات المتميزة و أوزانها عند بداية ونهاية الاختبار .

٧-٣- تفسير النتائج ( Interpretation ) فيجب وأن تعطى نتائج الاختبار مقياس لجهد الإستحساس للمادة المختبرة وهل هى غير مستحسة للجلد أو ذات تأثير إستحساس ضعيف أو متوسط أو قوى

قياس درجة إثارة وتآكل العين الحاد (Acute Eye Irritation /Corrosion)

- ١- معلومات تقديمية كما سبق .
- ٢- الطريقة المستخدمة لتقييم وقياس الخصائص لمادة مختبرة فان تقدير إثارة الجلد وتآكل العين فى الثدييات كخطوة أولية هامة والمعلومات الناتجة من هنا الاختبار تخدم فى إظهار إمكانية وجود أخطار كالتى تظهر على العين وغشائها المخاطى فإثارة العين وهى نتيجة التغيرات العكسية بالعين عقب تعرضها لمادة اختباره فمعاملة بالسطح الأمامى لها أما فى حالة تآكل العين (Eye Corrosion) وهى نتيجة التغيرات الغير عكسية بالعين عقب تعرضها لمادة اختباره فمعاملة بالسطح الأمامى ويكون فى صورة تلف لأغشية العين .
- ٣- أساسيات طريقة الاختبار حيث تعامل المادة المختبرة بجرعة واحدة مفردة للعين لعدد من الحيوانات بينما العين الأخرى تستخدم للكونترول . وتقييم درجة الإثارة / التآكل على مسافات خاصة ويجب وان تكون فترة الدراسة كافية للتقييم الكامل للتأثيرات الانعكاسية والغير انعكاسية الملاحظة .

٤- وصف طريقة الاختبار حيث يتم اختيار الأرانب وتوقلم على ظروف المعمل لمدة لا تقل عن ١٥ يوم قبل الاختبار كما يجب فحصها قبل ٢٤ ساعة و الأرانب التي تظهر بها إثارة للعين أو قصر فى (Ocular Injury) أو (Pre-Existing corneal)

٥- بالنسبة لظروف الإعاشة والغذاء (Housing & feeding) : كما سبق

٦- ظروف الاختبار وطريقة المعاملة حيث يكون مستوى التجريع عند استخدام مواد سائلة ٠,١ ملل .ويكون مستوى التجريع عند استخدام مواد صلبة ( معجون ) ٠,١ ملل أو ١٠٠ ملل جرام. مستوى التجريع desc levels و يكون عند استخدام مواد صلبة حيث تطحن للحصول على مسحوق ناعم وتكون بوزن ١٠٠ مللج .أما مستوى التجريع و يكون عند استخدام مواد لها ضغط (الايروسولات ) حيث يتم التعرض فى مواجهة العين لمدة ثانية وعلى بعد ١٠ سم وتقدر الجرعة بوزن العبوة قبل وبعد المعاملة.

وتستمر الملاحظة حتى ٢١ يوم عقب المعاملة وتوضع مادة الاختبار فى كيس بعين واحدة / حيوان بعد جذب الجفن السفلى عن كرة العين ثم تقفل العين بعد المعاملة ولو لثانية واحدة حتى لا يحدث فقد الجرعة .

وإذا ما أدت مادة الاختبار لألم حاد يستخدم مع ذلك مخدر موضعى العين وهنا يجب عمل كونترول لمادة المخدر وكميتها لضمان التأكد من عدم وجودنا تأثير معنوى لها يتداخل مع المادة المختبرة وتغسل العين المعاملة ( وكذلك الكونترول ) بعد المعاملة ٢٤ ساعة.

الباب خامس

الامتصاص

obeikandi.com

تتم عملية الامتصاص للمواد الغذائية التي تم هضمها من تجويف مناطق القناة المعد معوية بعدد من آليات النقل والتي تتفاوت باختلاف طبيعة التركيب البنائي و الكيمائي للمكونات المراد نقلها وتركيز هذه المواد علي جانبي الغشاء المنقلة عبرة و كمية الطاقة اللازمة لذلك من قبل خلايا النسيج الناقل .

ويتم الامتصاص هنا بإحدى الآليتين :

١- الانتشار السلبي ( Passive diffusion ) :

وهي الآلية الشائعة للامتصاص بالقناة المعد معوية للمواد الغريبة كالسموم و الملوثات البيئية حيث يتم الامتصاص من تجويف الأمعاء حيث تركيزها الأسموزي العالي - إلى الخلايا المبطنة للأمعاء والخملات حيث يكون التركيز السموزي أقل وهنا يكون:

انتشار الريبوز < الجلوكوز < الفركتوز

وهنا لا تلعب الأغشية دورا في الانتقال كما أنه لا يستلزم الخلية بذل طاقة .

ويتأثر الانتشار السلبي بعوامل عديدة فتعد حواجز الامتصاص بالانتشار السلبي تركيب أو تركيبات طلائية من خلايا الأنتيروسيت (Enterocyte) تبعا للصفات الفيزيوكيميائية للمركب، حيث توجد طبقة مائية (Aqueous layer) على سطح خلايا الأنتيروسيت تكون حاجز أولى (Constitutes) لامتصاص المواد الغريبة لداخل الدم وهذه الطبقة المائية ربما تكون عامل محدد للمواد ذات التركيب الهيدروفوبي (المحب للماء) والمواد التي ترتبط بالميوسين (Mucin) . أما الغشاء القمي (Apical membrance) والتركيب السيتوبلازمية والغشاء القاعدي و جدر الأوعية الشعيرية الدموية الليمفية فكلها تراكيب ليبيدية محبة للدهون (Lipophillic) لذا فهي أكثر نفاذية للمواد المحبة للدهون.

كذلك أظهرت الأغشية الخلوية أيضا أنها غير منفذة للعناصر الأيونية. والعامل المحدد للامتصاص بالقناة المعد معوية للمواد الغريبة هو إزالة المواد الغريبة (Xenobiotics removal) من مكان الامتصاص بالشعيرات الدموية أو بتصريفها (Drainage) من المصارف الليمفية (Lymph drainage) . وربما يتحدد (Limited) معدل امتصاص الأمعاء للمواد الغريبة (المسوم) خلال الأغشية بالأوعية الدموية المنتشرة في الخملات .

و يعنى النضح الانتشاري (Perfusion) العالي نسبيا في الأمعاء الدقيقة بأن سرعة تدفق الدم ليست عادة هي العامل المحدد لامتناس المواد الغريبة ومن أمثلة المواد الغريبة الممتصة بالانتشار السلبي الكحولات (الإيثانول) وأميدوبيرين (Amido pyrine) و الأتيلين.

وتسمح الثقوب المائية (Aqueous pores) المتمركزة في الجوانب القمية لعدد من خلايا الأنتروسيت بنفاذية سلبية (Passive penetration) و الذي يعتمد علي التدرج الأسموزي عبر الغشاء المخاطي (membrane Mucosal) أو انتقال بين خلوي (Para cellular transport) حيث يتراوح قطر هذه الثقوب من ٠,٣-٠,٨ نانوميتر.

والانتقال البين خلوي هو الآلية الرئيسية لامتناس الماء و الأليكتروليات و عليه فالمواد الغريبة كالمسوم والملوثات الموجودة في محاليل مائية يمكنها أيضا الامتناس بهذه الطريقة مثل حمض أستيل ساليسيليك (الأسبرين ١٢٢-دالتون) والأنتيبيرين (١٨٨دالتون A ni pyrine) وهي ذات أوزان جزيئية منخفضة .

أما الانتقال من طبقة المخاط إلى الطبقة المصلية (Mucosa-to-Serosa layer) لمختلف الحجيرات يقل في وجود العديد من الجواهر الأسموزية وذلك لإنتفاخ الخلايا فتؤدي بدورها لصغر قطر الثقوب .

## ٢- الانتقال النشط ( Active transport ) :

حيث ينتقل الجلوكوز والأحماض الأمينية والأملاح و أي جزيئات غريبة سامة ذائبة معها من تجويف الأمعاء ذو التركيز الأقل السي الدم ذو التركيز الأكبر : أنتقال ضد التدرج في التركيز ( Against concentration- gradient ) وهو ما يستدعى الخلية لبذل طاقة وهنا يكون نقل الجلوكوز مثلا أسرع من الجلاكتوز < الفركتوز < الريبوز . ومما يدل على ذلك زيادة استهلاك الأوكسجين أثناء امتصاصها لتحرير الطاقة اللازمة للامتصاص ، شكل رقم (١-٥) .

## ٣- وقد يتم النقل بالآليتين معا :

خاصة الآلية النشطة مع الجلاكتوز و الفركتوز لأهميتها.

## ٤- و بالنسبة لنقل الأحماض الدهنية :

لعدم قابلية الأحماض الدهنية للذوبان في الماء كذلك جزيئات السموم والمواد الغريبة المحبة للدهون ( الليوفيلية ) فإنها لا تمتص إلا بعد استحلابها وهو ما يتم بعد اتحادها بعصارة بالصفراء .

٥- كذلك يتم امتصاص الفيتامينات الذائبة في الماء بسرعة (باستثناء فيتامين ب ١٢ ذو الوزن الجزيئي الكبير < ١٠٠٠ دالتون) وهنا يلزمه بروتينات حاملة كبيرة الوزن لتقوم بنقله عبر جانبي الغشاء ثم تركه بالجانب الأخر والعودة مرة أخرى لإعادة الكرة.

## ٦- أما بالنسبة للماء والمواد الذائبة فيه :

خاصة جزيئات السموم ذات الوزن الجزيئي الصغير والمتراوح بين ١٠٠-٢٠٠ دالتون فقدرتها على الحركة والانتقال من التجويف إلى الخلايا بطريقة الضغط الأسموزي الناشئ عن إنتقال المواد للمهضومة بألية النقل النشط. كذلك الأملاح المعدنية وأملاح المركبات السامة تنتقل بالانتشار إذا كان فرق التركيز مناسب أو بألية الفعل النشط إذا ما كانت بمفردها.

وتتحصر أهمية ثابت التفكك (التأين) لجزيئات السموم القاعدية الضعيفة في اختلاف الأشكال المتأينة والغير متأينة لها من حيث درجة نفاذيتها وامتصاصها وتوزيعها عبر الأغشية فجزيئات السموم القاعدية الضعيفة الغير متأينة تمر وتتفد بسهولة عبر الأغشية ويلاحظ أن لقيمة اللوغاريتم السالب لثابت تأينها (pKa) لا تدل بمفردها على قاعدية الجزيئي فهي تعتمد أساسا على درجة تركيز أس أيون الهيدروجين بالوسط المحيط :

ف عندما يكون أس تركيز أيون الهيدروجين لمحلول وسط الخلايا التي تمر فيها مساوي لقيمة اللوغاريتم السالب لثابت التأين (pKa) لجزيئات مركب سام قاعدي فإن نصف عدد جزيئاته تكون في صورة متأينة أما النصف الآخر في صورة غير متأينة والأخيرة هي التي يتاح لها فرصة الذوبان والامتصاص في ليبيدات الأمعاء بدرجة تمكنها من الامتصاص بالانتشار حيث أن الأمعاء القاعدية العصارة هي مكان امتصاص جزيئات السموم القاعدية الغير متأينة.

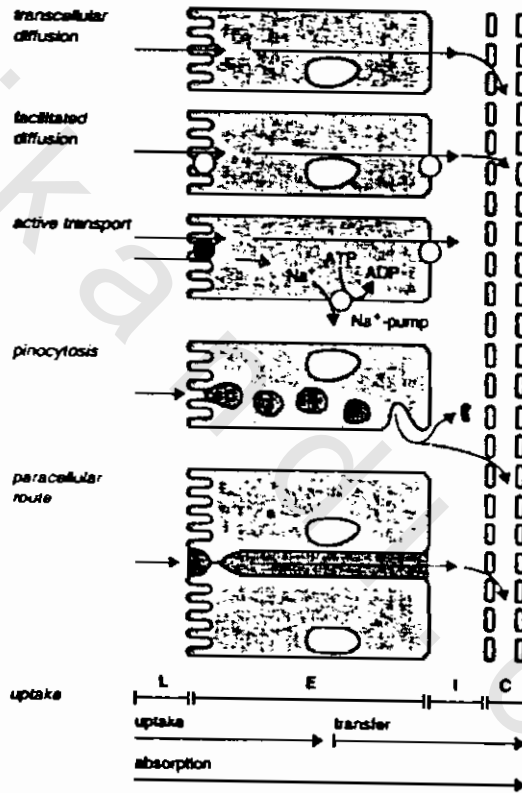
وكلما انخفضت قيمة (pKa) لجزيئات المركب السام تزداد درجة تأينها والتي بدورها تؤدي لنقص النفاذية والانتشار والعكس صحيح. وبإستخدام معادلة هندرسون وهازلبناخ فإن :

$$\text{معامل (نسبة) التأين لقاعدة} = \text{pH} + \frac{\text{الجزء المتأين}}{\text{الجزء المتأين}}$$

وهنا تكون القيمة أقل > ١.



وهو ما يمكن توضيحه عند أخذ قاعدة الأثيلين ( $\text{Aniline: pKa}=5$ ) بالفم ووصولها للمعدة (درجة حموضة العصير المعدي = 1) تبلغ نسبة الصورة الغير متأينة 0,1% وتمتص والصورة المتأينة 99,9% لا تمتص خلال وسط المعدة بل تتحرك للأمعاء الدقيقة حيث وسط العصير المعوي قاعدي فتتحول نسبة كبيرة منها (٢١ جزء) للصورة الغير متأينة فتمتص وتكون النسبة القليلة جدا منها (١ جزء) في الصورة المتأينة لا تمتص ، شكل رقم (٥-١) :



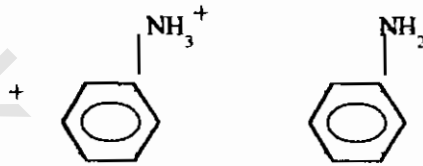
شكل رقم (٥-١): إمتصاص المواد الغريبة خلال مخاطية الأمعاء

○ تمثل الإنتقال النشط ○ النقل بالإنشطار الميسر



أنيلين (Aniline)  
( $pK_a = 5$ )

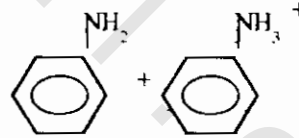
بالمعدة ( $pH = 1$ )



(نسبة الصورة الغير مؤينة 0.1%) (نسبة الصورة المؤينة : 99.9%)

(لا تمتص بالمعدة)

بالأمعاء ( $pH = 6$ ) مكان امتصاص جزيئات  
المواد القاعدية الغير مؤينة



شكل رقم (٥-٢): تأثير درجة تركيز أس أيون الهيدروجين ( $pH$ ) لوسط

الأمعاء على تأين القواعد الضعيفة.

ويمكن تصور تأثير درجة تركيز أيون الهيدروجين بكلا من وسطى المعدة الحامضي والأمعاء القاعدي على حمض السيلسليك (الأسبرين) وقاعدة الألبين معا عند تناولهما عن طريق الفم وهو ما يوضحه الشكل الاجمالي رقم (٣-٥).

ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد الأخذ في الاعتبار تأثير عامل مساحة المسطح الكبير للأمعاء الدقيقة مقارنة بمثلتها في المعدة هنا في عملية الامتصاص بجانب عامل التفكك وتأثره بدرجة تركيز أس أيون الهيدروجين و الذي في النهاية يؤدي بدوره لزيادة سعة النفاذية والامتصاص خاصة السعة الامتصاصية الكبيرة (Absorption capacity) بالانتشار البسيط للأمعاء ذلك إذا أخذنا في الاعتبار أيضا الانتشار بالأوعية الدموية وبغزارة على سطح هذا المسطح الكبير خاصة عند التدفق الدموي المستمر والغزير أثناء عمليتي الهضم والامتصاص.

كما أن هناك صفة أخرى خاصة بعض الشئ للامتصاص المعوي وهي حركة بعض الجزيئات الكبيرة السامة وبعمليات غير الانتشار البسيط أو الانتقال النشط ، فسموم البكتريا الخارجية (Bacteria exotoxins) وجزيئات صبغات الأزو (Azo dyes) ذات متوسط قطر ٣٠٠ أنجسترام ومركبات البولي ستيرين (Polystyrene) ذات البعد ٢٢٠٠ أنجستروم ومركب (Letex) Carrageenens) نو الجزيئات التي يبلغ وزنها الجزيئي التقريبي ٤٠,٠٠٠ تمتص خلال القناة المعوية بألية مماثلة لألية الالتقام (Pinocytosis) ويظهر أثر هذه العملية كثيرا بالمواليد حديثا عن الكبار.

ويساند الجهاز الدوري و بقوة مع عملية الامتصاص في القناة الهضمية (المبطنة بطبقة من الخلايا العمادية المفردة والتي يتم حمايتها بطبقة المخاط (Mucos) و التي لا تشكل عائق للنفاذية) حيث غشائها الملامس لأوعية تحتوى على تقوب تتراوح أحجامها بين ٣٠-٥٠ ميكرومتر وعليه فبمجرد مرور جزيئات السم من النسيج الطلاني للقناة المعوية يدخل الشعيرات الدقيقة بسرعة ويكون لمعدل سريان الدم الوريدي أثره في امتصاص مثل

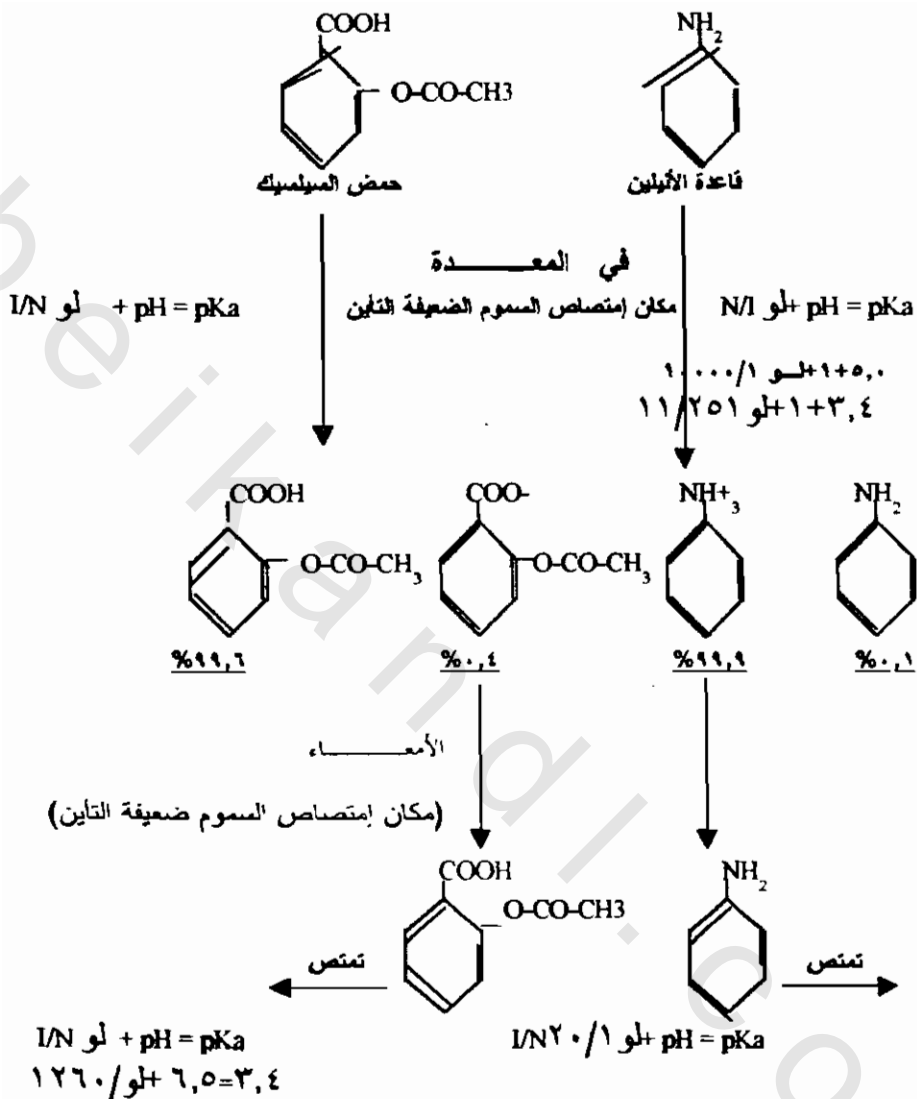
هذه المواد الغريبة وتجمعها في الوريد الكبدي البابي فالكبد الذي يقوم بهدم سميتها (Detoxication).

كذلك لا يجب إغفال دور الخملات (Microvilli) والتي تؤدي لزيادة مساحة السطح الداخلي للأمعاء مما يؤدي بدوره لزيادة المسطح الداخلي الممتص لجزيئات السموم و الذي قدر بمساحة ٢٠٠٠ قدم مربع بالأمعاء الدقيقة أي بزيادة قدرها ٦٠٠ ضعف عما لو لم تحتوى الأمعاء على الخملات.

كذلك يتأثر معدل الامتصاص لجزيئات المواد السامة والموجودة بداخل الأمعاء على طول الوقت الذي تبقاه جزيئات المركب في الأمعاء (Deuration period).

هذا بجانب عدد من العوامل الأخرى المؤثرة أصلا في عملية امتصاص جزيئات السموم فالسموم يجب وأن تذاب قبل أن تبدأ عملية الامتصاص وعليه يتأثر الامتصاص بمعدل ذوبانها في العصائر الخلوية والمذيب المستخدم مع المركب السام وحجم الجزيئات

ومعدل الذوبان ووجود الكائنات الحية الدقيقة ومستوى تركيز أيون الهيدروجين بوسط الامتصاص ومعدل حركة الأمعاء ودرجة امتلائها بلمواد الغذائية ودرجة حرارة الغذاء والتأثيرات الصحية الأخرى و الإفرازات.



**شكل رقم (٣-٥) : تأثير أس أيون الهيدروجين بالمعدة والأمعاء علي تاين حمض السليسيك وقاعدة الأثيلين**

وعموما تمتلك القناة المعد معوية أنظمة انتقال خاصة لامتنصاص العناصر و الايكترووليات و التي يصاحب كل منها انتقال لمركب أو أكثر من المركبات السامة :

١- نظام انتقال حامل لامتنصاص الجلوكوز و الجلاكتوز.

٢- ثلاثة أنظمة انتقال خاصة بالأحماض الأمينية.

٣- نظام نقل خاص لامتنصاص البريميدينات (Pyrimidins) كما يمكن لهذا النظام نقل بعض جزئيات السموم مثل مركب ٥ - فلورو يوراسيل ثم يمتص بالقناة الهضمية.

٤- نظام نقل خاص لامتنصاص الحديد و الذي يعتمد على مدى احتياج الجسم له ويتم في خطوتين فيدخل الحديد الخلايا المخاطية ثم يتحول للدم سريعا لينقله لداخل الخلايا ويتكون معقد حديد بروتيني : فريتين (Ferritin) وعندما ينقص الحديد بالدم فإنه يتحرر من مخازنه المخاطية وينفرد وتكون الأمعاء أكثر المناطق امتصاصا له وفي نفس الوقت يمتص معه الثاليوم (Thalium) والمنجنيز و الكوبلت.

والامتصاص هنا معقد بعض الشيء :

ففي الخطوة الأولى : تكون سريعة نسبيا

وفي الخطوة الثانية : تكون بطيئة و بالتالي يتراكم الحديد كثيرا في الخلايا المخاطية (Mucosal cells) في صورة معقد بروتين - حديد و المسمى بالفرنيتين وعندما ينقص تركيزه ينفرد من المخازن المخاطية بالصورة (Ferritin-iron) وهي تمتص كثير من الحديد (ومعه الثاليوم و الكوبلت) من المعى حتى يتسنى (Mplenish) لهذه المخازن ، حيث يتنافس الثاليوم و الكوبلت مع الحديد. ويلاحظ أن امتصاص

الكاديوم (نو حجم جزئى كبير) يقلل من امتصاص الزنك والنحاس كما أن امتصاص الزنك يقلل من امتصاص النحاس أما امتصاص الماغنسيوم فيقلل من امتصاص الفلوريد.

٥- نظام نقل الكالسيوم ويمتص وينتقل معه فى نفس الوقت الرصاص السام وتزداد درجة إمتصاصه بزيادة اللييدات ونجد أيضا أن الكالسيوم يمتص على خطوتين : حيث يمتص أولا من تجويف البطن (Lumen) ثم يقذف إلى السائل بين معوى (Interstitial fluid) وتكون الخطوة الأولى سريعة عن الثانية ولذا يرتفع تركيز الكالسيوم بين الخلوى خلال الإمتصاص. ويحتاج لإمتصاص الكالسيوم فى كلا الخطوتين إلى فيتامين (د).

٦- نظام نقل خاص لإمتصاص الصوديوم.

٧- أما امتصاص بعض المواد الغريبة و الذي يتم بواسطته عمليات الحمل بالمواد الوسطية الحاملة (Carrier mediated process) مثل مأكانات البيريميديئات (Pyrimidines) وأمينات البنسلين (Penicill amine) فتؤخذ بواسطة أنظمة نقل متخصصة. كذلك فالسموم (المبيدات) الكاربامائية والتي تمثل فى خلايا الأنتيروسيت وممثلاتها تؤخذ إلى الجانب المصلى (Seracal side) من الأمعاء بواسطة آلية نقل بوسطيات حاملة (Carrier mediated transport mechanism).

كذلك فإمتصاص الأمعاء لمركبات الأمونيا الرباعية يتم أيضا بوسطيات حاملة فى صورتها الغير عضوية كذلك بعض المعادن الغير ضرورية مثل الرصاص والألومنيوم يمتص بأنظمة نقل متخصصة. كذلك يلاحظ أن مياه الأبار المحتوية على نسبة عالية من النترات (Nitrate) تسبب أضرار خطيرة بالأطفال لارتفاع حموضة معدتهم ووجود نسبة عالية من بكتريا كولاي (E. coli) والتي تحول النترات إلى نترت (Nitrite) فتسبب ميثيموجلوبينيميا (Methemoglobinemia) علاوة على تأثيرها المسرطن بالأمعاء واضطراب الغدة الدرقية.

أما الامتصاص المعد معوى للمواد الغريبة المحبة للدهون ( الليبوفيلية ) والمواد المشابهة أو المماثلة لها فيتم بنفس طريقة امتصاص الليبيدات ( Dietary lipids ) وعمليات الامتصاص الليبيدي تتم خلال الخطوات التالية:

• تكوين الميسيلات: كريات موحدة النواه (Micelles formation) بأملح الصفراء.

• إنتشار الميسيلات خلال الطبقة المائية على الأنترووسيت.

• تفرق الميسيلات (Micelles diffusion) وأخذ الليبيدات.

• تكوين كيلوميكرون (Chylomicrons formation) الخلوي وامتدادها وتحللها للغشاء القاعدي و امتدادها خلال نظام مصارف الكيماوية

وامتصاص الليبيدات في كل الحالات ليس بهذه الطريقة فبعض الأحماض الدهنية تأخذ بالخلايا ككيلوميكرونات فالعديد من المواد الدهنية مثل مبيد دنت ( DDT ) ، البيفينولات عديدة الكلور ( PCB.s ) تنقل خلال الأوعية الليمفية كذلك يلعب المذيب و الذى يذيب المادة الغريبة دورا هاما فى عملية الامتصاص وهو ما يوضح كيفية الاستعداد الجهازى للمكونات الغير ذائبة فى الماء يمكن وان تختلف بإستخدام الزيت أو مذيبات الدهون .

كذلك بعض المواد يمكن وأن تمتص بواسطة شعيرات الدم الدقيقة فى الأمعاء وتمر أولا إلى الكبد قبل وصولها للدورة الدموية الجهازية فالعديد من المواد الغريبة تتمثل بقوة خلال مسارها الأول خلال الكبد وهو ما يطلق عليه:المرور الأول للتمثيل (First pass metabolism) أو التمثيل قبل الجهازى (Pre systemic metabolism).

والامتصاص فى الأوعية الليمفية يسمح للمواد الغريبة بتجانس تمثيلها فى الكبد نتيجة للإستعداد الجهازى الكبدى.



٨- وتمتص الجزيئات الكبيرة (Macromolecules) مثل الهيبارين والأستولين معويا وبدرجة قليلة. كذلك ربما يكون توكسين البوتيولينيم (Botulinum toxin) مميت وآلية إمتصاصه لم تتضح لأن ولكن ربما تكون من خلال عمليتي التقام (Pinocytosis) والتهام (Phagocytosis) وهذه الآلية للإمتصاص كبيرة الأهمية للإمتصاص المعوي للجلوبولينات المناعية عند حديثي الولادة.

كذلك تمتص المواد الصلبة بالالتهام (Phagocytosis) فعلى سبيل المثال نسبة ضئيلة من الياف الامبستوس تؤخذ (Ingested) بالفئران ثم يتم إستعادتها من الليمف.

أما آلية الإمتصاص الثانية للجزيئات الكبيرة والمسمماة (Persorption) حيث تتمكن المادة من التخلل لمحفظة الخملة (Lumen villus) عندما تموت خلية الأنتيروسيت على قمة الخملة تاركة فجوة (Gap).

وهناك آلية ثالثة للجزيئات الكبيرة أيضا يمكن أن تمتص بها وذلك عند حدوث تلف (Damage) لطلائحة الغشاء.

وهناك آلية رابعة لإمتصاص الجزيئات الكبيرة مثل بعض المواد الكاتيونية المختلفة ذات السطوح النشطة (Surfactant) و التي لها تأثير إضطرابي على الغشاء المخاطي مما يسمح ويسهل بإمتصاصها بالأمعاء والمعدة مثل السيفالوسبور (Cephalosporics) و التي إمتصاصها لا يكون سهل. ومهما كان الطريق المتبع من الطرق السابعة لآليات الإمتصاص للجزيئات الكبيرة ففي النهاية تنتقل للأوعية الليمفية إلى نورة الدم الجهازية (Systemic blood circulation).

وتتناسب درجة السمية لجزيئات ملوث بيئي أو مركب سام تتناسباً طردياً مع معدل نوبان هذه الجزيئات وفي نفس الوقت يتناسب معدل النوبان تناسباً طردياً مع معدل الامتصاص (Absorption rate) فكلما زاد معدل النوبان زاد معدل الامتصاص فجزيئات المركب الغير ذائبة يتعدم امتصاصها فجزئياته تكون محدودة التماس مع طبقة المخاط بالقناة المعد معوية . في نفس الوقت أيضا يتوقف معدل النوبان ( وبالتالي معدل الامتصاص فمعدل السمية ) علي حجم جزيئات المركب السام ، حيث يتناسب معدل الزوبان تناسباً عكسياً مع حجم الجزيئات ، فكلما انخفض حجم الجزيئات كلما زاد معدل الزوبان وبالتالي معدل الامتصاص و الذي بدوره يؤدي لزيادة درجة السمية ، فالجزيئات كبيرة الحجم يصعب امتصاصها خاصة عن طريق آلية الانتشار، وعلية فكلما كان معدل الزوبان متناسب مع حجم الحبيبة كلما كان الامتصاص أكبر .

فجزيئات خامس أكسيد الزرنيخ السام والمجزأ بدقة أكثر سمية عن مثيأة نو الحبيبات الأكبر والتي يتم التخلص منها بدون نوبان عن طريق البراز . أيضا مركب ثالث أكسيد الزرنيخ الناعم ( Finely sub-divided ) يكون أكثر سمية عن المسحوق الخشن ( Coarse powder ) والذي يزال من الجسم بسهولة ( Elimination ) مع البراز بدون نوبان أو امتصاص ، كذلك الحال مع مركب الزئبق المعدني والغير سام عند تعاطية بالفم وهو ما يشير الي اعتماد خاصية الامتصاص علي الصفات الطبيعية لجزيء المركب السام .

و يؤدي كذلك وجود المواد المخلبية (Chelated agnets) كالايدتا (EDTA) الي زيادة القابلية للنوبان و بالتالي زيادة الامتصاص لبعض المعادن وجزيئات السموم.

كما تؤدي حركة الأمعاء الدودية الي زيادة معدل عملية الإمتصاص خاصة لجزيئات السموم و الملوثات البيئية بطيئة الحركة وهو ما يرجع لسعة الامتصاصية العالية فالكمية الأكبر من مادة (Mucosalared)

موجودة بالربع الأول من الأمعاء الدقيقة لذا فإذا ما بقيت المادة السامة بالأمعاء لفترة أكبر فإنها تتيح الفرصة للامتصاص ، خاصة وأن مساحة هذه المنطقة (٤/١ المساحة الكلية) و تحتوى على أكثر من نصف المساحة المخاطية الكلية.

يؤدي أيضا خلو القناة المعد معوية من الغذاء الي زيادة السمية نتيجة زيادة الكمية الممتصة فوجود الكتلة الغذائية بالقناة المعد معوية تعمل على تخفيف الجرعة (التركيز) حيث تمتص الكتلة الغذائية بعض من جزئيات المركب السام لذا فتجوع الحيوانات (Starvation) قبل المعاملة بست ساعات تؤدي لزيادة السمية نتيجة زيادة الكمية الممتصة .

ولعمر الحيوان المعامل له تأثيره على معدل الامتصاص ، فالغار عمر ساعتين يمتص ١٢% من جرعة الكاديوم المعامل بها و التي تقل بتقدم العمر.

أيضا لدرجة ثبات المركب بالنسبة لحموضة وسط المعدة وأنزيماتها المحللة كذلك بالنسبة لقاعدية وسط الأمعاء الدقيقة تأثيرهما و يعدا عاملان هامان في تحديد مستوى امتصاص وثبات جزئيات المركب السام وممثلاته.

ولمحتوى الكائنات الحية الدقيقة (Fluora) بالأمعاء تأثيرها على اختزال مجموعات النيترو لأمينات حلقيه (نيتروز أمين ذات التأثير المسرطن خاصة بواسطة تأثير بكتريا (Aerobacter aerogens) والتي تمثل جزئيات مركب ددت (DDT) إلى المماكن ددا (DDE analogues). كذلك تحول الأمينات الثانوية بالأسماك و الخضراوات والفاكهة أو بالنسبة لإضافات الأغذية (Food additives) والتي تضاف لحفظ الأسماك المدخنة واللحوم خاصة النتريت وهو إحدى المواد المسرطنة.

وقد يعتمد امتصاص مركب على معدل امتصاص مركب آخر فامتصاص الكاديوم يقلل من امتصاص الزنك والنحاس كذلك امتصاص الزنك يقلل من امتصاص النحاس وامتصاص الماغنسيوم يقلل من امتصاص الفلوريد.

ويلاحظ أن تناول المواد المانعة للقيء (Anti-vomiting) كاليزموت لبقاء جزيئات المركب فترة أطول بداخل القناة مما يساعد على زيادة الكمية الممتصة منه وعليه تعد إحدى عمليات المساعدة الأولية للتخلص من جزيئات السموم المعدنية إعطاء المصاب مواد مقيئة فتسرع من إخراج محتوى القناة المعد معوية من الغذاء الملوث لها عن طريق القيء ويعد إفراز اللعاب (Saliva) أو العرق (Sweet) أقل أهمية من الناحية الكمية في إزالة جزيئات السموم ولكنها تعتبر أيضا إحدى المسارات التي يتخلص بواسطتها الجسم من جزيئات السموم ويعتمد الإفراز هنا على معدل نوبانه في الدهون وعلى إنتشار جزيئاته الغير متأينة. و في حالة العرق حيث تعمل الغدد العرقية على التخلص من العديد من أيونات الأملاح المعدنية و التي قد يكون بعضها سام ويصاحبها بعض جزيئات السموم القطبية ، بينما خلايا تحت الجلد تفرز الزيوت للمحافظة على نعومه وطراوة ملمس الجلد (Soft & pliable) فتتخذ منها جزيئات السموم المحبة للدهون في نفس الوقت ينفذ أي جزيئات الليفيينيل عديد الكلور (بالشعر) كذلك فالخلايا المسنولة عن الشعر والريش والأظافر مسنولة عن إزالة السيلينيوم والزنق والزرنيخات.

ويرجع ظهور العديد من السموم في البراز إلى :

- ١- عدم الامتصاص الكامل لجزيئات هذه المواد الكيميائية بعد التغذية.
- ٢- إفرازها إلى الصفراء.
- ٣- إفرازها بالجهاز التنفسي عن طريق الكحة أو السعال فتطرد وهنا قد تبتلع.
- ٤- إخراجها باللعاب الذي قد يبتلع مرة أخرى ليعاد الامتصاص بالأععاء.

٥- إخراج جزئيات هذه السموم باللعاب أو السائل المعوي عن طريق البنكرياس

### العوامل المؤثرة على الامتصاص :

تتضافر بعض العوامل والتي من شأنها أن تزيد من السعة الامتصاصية خلال القناة المعد معوية ومن هنا تزداد درجة السمية ومن أمثلة هذه العوامل ما يلي :

١- مكان الامتصاص ( Site depended ) : حيث يختلف معدل الامتصاص تبعاً لمكان الامتصاص في القناة المعد معوية حيث توجد اختلافات واضحة في مورفولوجية المناطق المختلفة للقناة المعد معوية ولهذا يعتمد امتصاص المواد الغريبة على المكان الحادث به الامتصاص وهناك عدة أسباب لذلك :

٢- الحموضة ( Acidity ) : فمثلاً امتصاص تركيبه لمادة غريبة متأينة ( Ionized ) بالانتشار السلبي ( Passive diffusion ) يعتمد على جزئية ( غسوب : Fraction ) التركيبية ( Fraction structure ) أولاً والموجودة في شكل غير أيوني ( Non-ionized ) وهذا يحدد بواسطة ثابت التأين ( Ka ) وبالأصح بواسطة لوغاريتم ثابت التأين ( p Ka ) للتركيبية ومستوى أس تركيز أيون الهيدروجين ( pH ) لسوائل القناة المعد معوية . وعليه يكون أمثل امتصاص للمواد الحامضية (  $pKa \geq 4$  ) في المعدة (  $pH = 1-2$  ) و أمثل امتصاص للمواد القلوية ( p Ka ) في الأمعاء (  $pH = 6-7$  ).

٣- السطح المخاطي ( Mucosal surface ) : حيث يتناسب معدل الامتصاص مع مساحة سطح الغشاء الممتص ولذا فالأمعاء الدقيقة لها أكبر سعة امتصاصية بالانتشار طالما أن الخملات والخملات الدقيقة ( الميكرو ) تزيد وتضخم من مساحة السطح فالخملات المريضة بالأمعاء ( ضمور الخملات : Vilus atrophy ) تؤدي لتعفن كبير في مساحة سطح

الأمعاء وهو ما يقود بدوره لنقص في عملية الامتصاص للمواد المختلفة.

٤-درجة ملئ المعدة Gastric emptying: تتحدد كمية الامتصاص بالقناة المعد معوية أيضا بدرجة خلو المعدة ، فالمعدة الفارغة تمر فيها المواد الغريبة لمكان الامتصاص النزولي وهي الأمعاء الدقيقة. فوجود كتلة الغذاء يؤدي لتغير في فسيولوجية القناة المعد معوية حيث يؤثر وجود الغذاء على معدل امتصاصها بواسطة :

- ♦ إنفراد الإفرازات المعدية.
- ♦ زيادة الحركة المعوية لتقليب الغذاء مما يؤدي لزيادة ملاصقة كتلة الغذاء المهضومة وما تحمله من ملوثات لجدرانها الداخلية فتعطي فرصة أكبر للانتشار .
- ♦ زيادة النضح (Perfusion) المعوي.
- ♦ امتصاص كتلة المادة الغذائية نفسها للمواد الغريبة كالمسوم مما يؤدي لخفض تركيزها الموجود، كما أن أخذ الغذاء قد ينتهي لإنفراد الصفراء في الأمعاء وهو ما يسمح بزيادة امتصاصها مؤخرًا.

## الباب السادس

ديناميكية التوزيع وإعادة التوزيع  
للسموم و الملوثات البيئية

obeikandi.com



## ديناميكية التوزيع وإعادة التوزيع : (Distribution & Redistribution Mechanism)

يعد الدم هو الطريق الشائع لتوزيع جزئيات السموم (Distribution) و التي دخلت لمجرى تيار الدم على كل أنسجة أعضاء الجسم وبمعدل يتناسب مع نورة سريان الدم خلالها (Perfusion) فهي العامل المحدد لسرعة ظهور التأثيرات السامة (Toxic effects) للكيمويات والسموم و الملوثات البيئية فزيادتها تعنى زيادة كمية الدم الواصلة إليها فتزداد بذلك سرعة وشدة ظهور التأثيرات السامة : أعراض السمية (Toxic signs) ، شكل رقم (٦-١) .  
ويلاحظ أن انتقال جزئيات السموم و الملوثات البيئية عبر الدم بأجسام الفقاريات (Vertebrate) ذات الجهاز الدوراني المنتقل أكثر أهمية عنها في الليمف باللافقاريات (Invertebrate) .

فالتدفق الدموي المعوي بالثدييات يبلغ ٥٠٠ - ٧٠٠ ضعف تدفق الليمف المعوي باللافقاريات كالحشرات مثلا ذات الجهاز الدوري المفتوح حيث تسبح أعضاء الجسم في إمداد دموي عام .

فبعد دخول جزئيات السم إلى ماء البلازما سواء أكان بالامتصاص أو الحقن المباشر في الوريد (Intravenous) تكون جزئيات السم جاهزة للتوزيع داخل أنسجة أعضاء الجسم ويتحدد معدل التوزيع للأنسجة بكل عضو بمعدل سريان أنسجة الدم للعضو علاوة على السهولة التي تعبر بها هذه الجزئيات خلال وسادة الشعيرات الدموية الدقيقة (Capillary bed) حيث تتخلل خلايا أنسجة الأعضاء .

ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد الإشارة إلي نسبة سوائل الجسم و التي يحدث خلالها توزيع جزئيات السموم و التي تبلغ ٦٥% من وزن الجسم و تقوم بنقل وانتشار هذه الجزئيات هي:

سوائل داخل الخلايا (Intra Cellular Fluid) :

وتبلغ نسبتها ٦٠% من نسبة السوائل بالجسم أى ما يترواح حجمها في حدود ٢٥ لتر وتهيئ الوسط الخلوي المناسب للعمليات الحيوية المختلفة (الفسيولوجية والبيوكيميائية) .

ويعد البوتاسيوم الإليكتروليت السائد فيها ويبلغ تركيزه ١٥٥ ملليمكافئ/ لتر بينما يبلغ تركيز الصوديوم فيها عشر الموجود بالسوائل خارج الخلايا (١٢ ملليمكافئ/ لتر) كذلك تحتوى على الماغنسيوم (١٥ ملليمكافئ/ لتر) و الكالسيوم (٢ ملليمكافئ/ لتر) و الكلوريد (١ ملليمكافئ/ لتر) و البيكربونات (٨ ملليمكافئ/ لتر) و الفوسفات (٩٠ ملليمكافئ) و أيونات سالبة أخرى (١٨ ملليمكافئ/ لتر) و بروتينات (٦٠ ملليمكافئ/ لتر).  
 ويلاحظ أن تركيزها داخل الخلايا يكون عالي نسبيا عما موجود بخارج الخلايا ليوزن الفعل الأسموزي لتركيزه داخل الأوعية .

#### سوائل خارج الخلايا (Extra Cellular Fluid):

و تبلغ نسبتها ٤٠% من نسبة سوائل الجسم فتصل إلي ١٥ لتر وهى التي تقوم بحمل المواد الغذائية وجزئيات المواد القريبة كالمسوم و الملوثات البيئية إلى الخلايا وفى نفس الوقت تقوم بحمل الفضلات لخارج الخلايا .  
 ويعد الصوديوم هو الإليكتروليت السائد فيها ويبلغ تركيز ١٤٥ ملليمكافئ / لتر وهو ما يمثل ٩٥% من الصوديوم النشط الممثل في الجسم .

كما تحتوى على الماغنسيوم (٢ ملليمكافئ / لتر) و الكالسيوم (٢ ملليمكافئ / لتر) و الكلوريد (١ ملليمكافئ / لتر) و البيكربونات (٢٧ ملليمكافئ / لتر) و الفوسفات (٢ ملليمكافئ / لتر) و البروتينات (١٥ ملليمكافئ / لتر) .

و السوائل خارج الخلايا أما :

• سائل بين خلوي : بين نسيجي:

و تمثل ٢٧% وهو السائل الموجود بين الخلايا و يعادل ٣% من وزن الجسم .

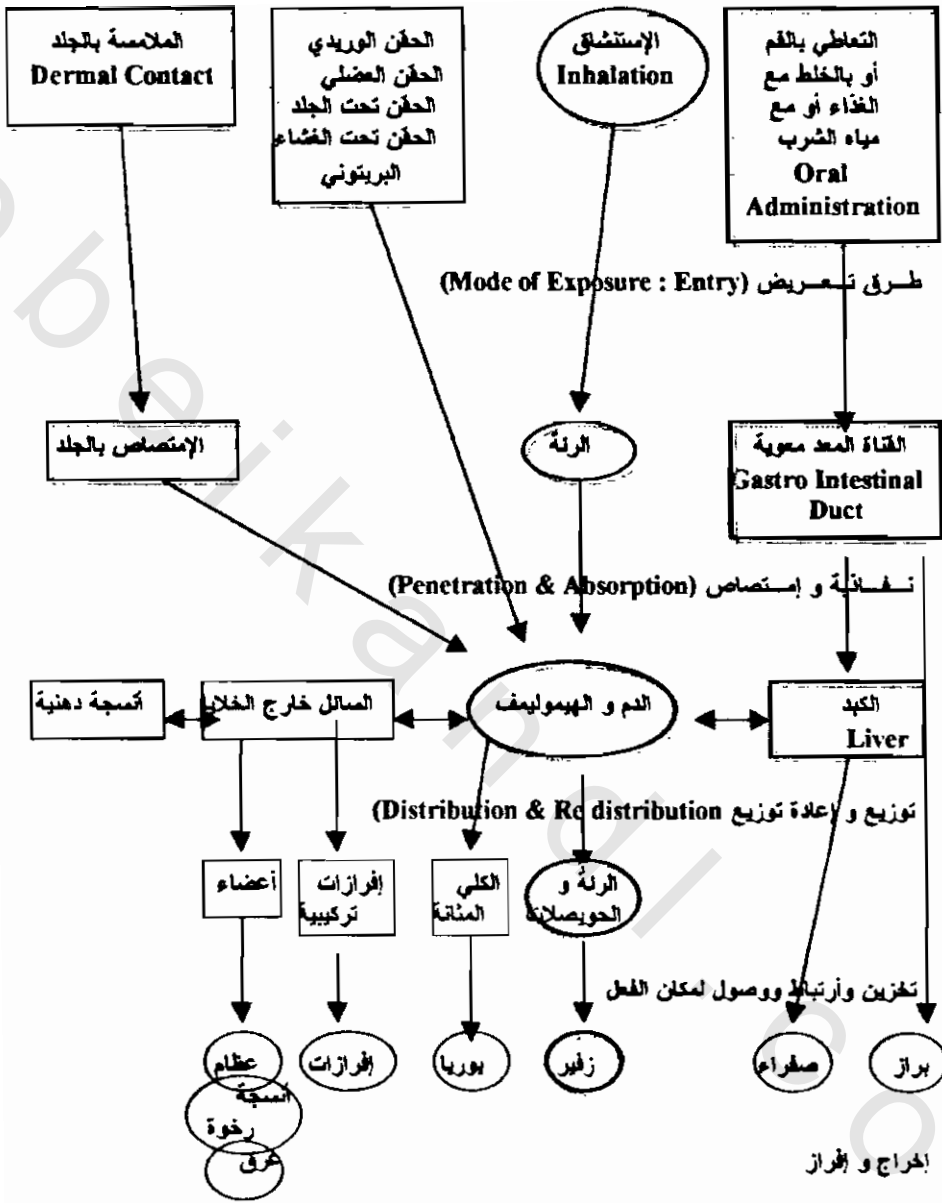
• بلازما الدم (Plasma) :

و يمثل ٨% وهى الوسط السائل الذي تسبح فيه خلايا الدم (Blood cells) و يعادل ٤% من وزن الجسم و يمثل في نفس الوقت ٥٥% من حجم الدم الكلى ويتكون من ٩١% ماء + ٩% مواد صلبة ( وهى بروتينات

الدم : ٤,٣ أليومين ومصدره الكبد ، فيبرينوجين ٣% ومصدره الكبد  
 ٢,٨ جلوبيولين ) . وقد يتطور الأمر وتتداخل جزئيات السموم معها  
 وترتبط بها خاصة الأليومين من خلال قوى أيونية (Ionic Forces) أو  
 تتداخل ثنائي القطب (Dipole Inter) أو بروابط قوى فان در فالس أو  
 روابط هيدروجينية .  
 • سوائل عابرة:

وتمثل العصارات الهاضمة كالأنزيمات والهرمونات وسوائل النخاع  
 الشوكي و البللورا و التامور والسائل الزجاجي للعين .  
 وإذا ما اخذ في الاعتبار جزئيات الماء و التي تمثل الجزء الأكبر من  
 سوائل الجسم وأن العديد من السموم أو الملوثات البيئية خاصة ذات  
 الجزئيات الصغيرة في وزنها الجزيئي (١٠٠ - ٢٠٠ دالتون) و الذائبة في  
 الماء أو ذات القابلية للذوبان أو المحدودة فإنه يمكن تخيل ما ينتقل وينتشر  
 عبر سوائل الجسم وتخللها لتقوب القنوات المائية بالأغشية وما ينتشر  
 بطرق الانتقال الخاصة وهي في نفس الوقت ذات ميل عالي للارتباط  
 بالبروتينيات الخاصة بسوائل الجسم ( الأليومين و هيموجلوبيين الدم) .  
 وعلية فتركيز جزئيات السم الواصلة للدم عقب التعرض سوف تعتمد  
 أولا على الحجم الأولي للتوزيع (Apparent Vol. Distribution) حيث يعتمد  
 تركيز السم الواصل للدم عقب التعرض وبقوه على الحجم الظاهري  
 للتوزيع  $K_d$  : فعند حقن ١ حجم من مركب بجسم وزنه ٧٠ كيلو جرام  
 تظهر اختلافات في تركيزه في البلازما تعتمد على معدل توزيعه على  
 ماء الجسم الكلي فيظهر انخفاض في تركيزه هذه بجانب ارتباط بعض  
 جزئيات بمكونات خلوية مختلفة كالأنسجة الدهنية والعظيمة أو يظهر  
 بتركيز عالي في البلازما إذا ما اقتصر توزيعه على ماء البلازما والعكس  
 إذا ما توزيع على ماء الجسم الكلي (Large pool) ، كما بالجدول التالي رقم  
 (٦-١) وهنا يكون :

معامل التوزيع الأولي: الظاهري (V<sub>a</sub>) =  
 الكمية المعطاة: امتصاص كامل ÷ تركيز السم (ملح/ ملل بلازما)



شكل رقم (٦-١) : رسم توضيحي يبين مسارات أخذ ونفاذ وامتصاص وإخراج جزئيات السموم

فإذا كانت قيمة < ٣ : تعنى أن السم ينتشر بالجهاز الدوري  
 فإذا كانت قيمة < ١٤ : تعنى أن السم ينتشر بالجهاز الدوري وبين الأنسجة  
 فإذا كانت قيمة < ١٤ : تعنى أن السم ينتشر بخلايا أنسجة الجسم كلها  
 وتتم دراسة توزيع جزيئات السموم في أوقات مختلفة بعد تعاطي السم  
 أو المعاملة به حيث تؤخذ أعضاء هذه الحيوانات المعاملة بعد نحبها  
 وتستخلص منها جزيئات السم بالمذيب العضوي المناسب استعداد لتقديرها أو  
 تستخدم في ذلك جزيئات السموم ذات نرة معلمة لتتبع حركة ومسار هذه  
 الجزيئات أو تستخرج الأعضاء المراد دراسة التوزيع فيها وتحسرق حرقا  
 كاملا للحصول على النظائر المعلقة في حالتها الغازية أو قد تذاب في بيئات  
 مختلفة ثم تقيم بالفحص الإشعاعي (Radioassay) بجهاز اسبكتروفوتوميتر  
 نرى (Scintillation Spectrophotometer) .

جدول رقم (٦-١) : التوزيع على ماء الجسم

مكان الماء	% الكلية	عدد اللترات / ٧٠ كجم وزن	التركيز بالبلازما عقب تعاطي أجم من المركب
الماء الكلى خارج الخلايا (Total Extra cellular)	٢٠	١٤	٧١ مللج / لتر
ماء البلازما (Plasma water)	٤,٢	٣	٢٢٢ مللج / لتر
ماء الجسم الكلى (Total Body water)	٥٥	٣٨	٢٦ مللج / لتر

كذلك يتم تجميع البول (Urine) والبراز (Feces) أو إفراز الصفراء  
 لدراسة مستوى السموم و الملوثات البيئية بها ودرجة إفرازها ( طرحها من  
 الجسم ) في نفس الوقت التعرف على التحولات الحيوية ( التمثيل )  
 ومساراته و ممثلاته الناتجة خاصة عقب التعاطي الطويل (Daily  
 Administration long term) ، شكل رقم (٦-٢) .

وبمرور الوقت يتغير معدل توزيع السم من جديد بالجسم أي يحدث

إعادة توزيع (Redistribution) فالموقع الأولي و الذي يتمركز فيه جزيئات المركب السام يعتمد على معدل سريان الدم لهذا الموقع وكذلك على معدل نفاذية الأنسجة لهذه المركب ومواقع الارتباط المتاحة وفي النهاية يعاد توزيع المركب بالأنسجة فالرصاص مثلا يعد امتصاصه يتمركز في كرات الدم الحمراء والكبد ( فتمركز تقريبا ٥٠% من كمية الرصاص في الكبد حتى ٢ ساعة من المعاملة ) ثم بعد ذلك توزيع الرصاص مع تيار الدم من جديد في العظم وتحل جزيئات محل الكالسيوم في بللورات الشبكة (Lattice) وبعد شهر من التعاطي فان الرصاص يتم تراكمه حيويًا ويتمركز بالعظام .

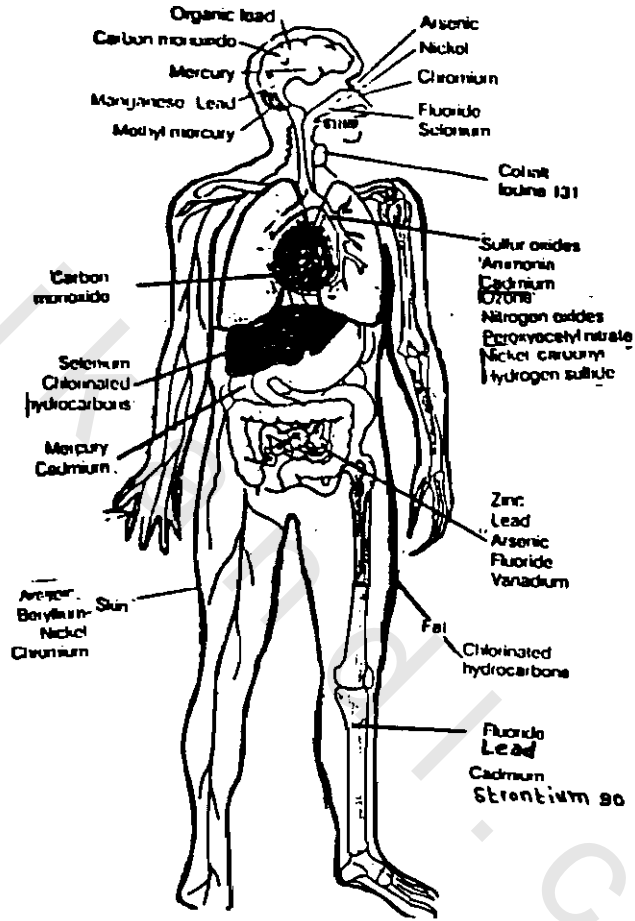
ويعتمد التوزيع وكذلك إعادة التوزيع في النهاية على مقدرة جزيئات المركب على عبور خلايا الأغشية الخاصة بالأنسجة المختلفة وكذلك على موائمة الأنسجة المختلفة بالجسم لطبيعة التركيب الكيميائي لهذا المركب حيث تعتمد نفاذية وعبوره خلال أغشية جدر خلايا الأغشية الخاصة بالأنسجة المختلفة وكذلك على موائمة الأنسجة المختلفة بالجسم لطبيعة التركيب الكيميائي لهذه المركب حيث تعتمد نفاذية وعبور خلال أغشية جدر الأنسجة المختلفة على العديد من آليات العبور و التي ستناقش تفصيليا في الانتقال بجدر ( الجلد و الكيوتيكل ) .

فالجزيئات الذئبة في الماء و الأيونات و التي يصل وزنها الجزيئي حتى ٢٠٠ دالتون تنتشر خلال القنوات القبية المائية الموجودة في أغشية جدر الخلايا و التي يبلغ قطرها ٤ أنجستروم .

أما جزيئات السموم و الملوثات البيئية الكبيرة الحجم فلا يمكنها عبور الأغشية إلا بآليات انتقال خاصة وبعض الجزيئات الأخرى لا يمكنها المرور خلالها ومن هنا يتحدد موقع توزيعها مباشرة .

وبعض جزيئات السموم والملوثات البيئية الأخرى وتبعًا لطبيعة تركيبها الكيميائي تتراكم بأجزاء مختلفة من الجسم تراكمًا حيويًا نتيجة لارتباطها ببعض المكونات الحيوية الكيميائية بالخلايا كنتيجة لارتباطها أو تخزينها

(Binding or Storage) .



شكل رقم (٦-٢) : توزيع السموم و الملوثات البيئية على أجزاء الجسم البشري

وربما يكون هذا التراكم في مكان التأثير أو بعيدا عن مكان التأثير وهنا يكون التوزيع البعيد عن مكان التأثير بمثابة ميكانيكية للوقاية من تأثيره . فمركب الديلدرين (Dieldrin) المحقون في الفئران يختفي من الدم بعد ظهوره فيه وذلك لتوزيعه من جديد على أنسجة الجسم خلال الدقائق الأولى (٨٠ دقيقة ) حيث يستقبل المخ والكبد والرئتين والقلب أعلى كميات ثم يعادل توزيعها من جديد فتتناقص منها بصورة ملحوظة خاصة ويظهر في الجهاز الهضمي و الأنسجة الدهنية .

أما عند حقن الديلدرين بالوريد الودشني للماعز والخراف والبقر فيظهر في الدم أولا ثم يختفي من الدم خلال ١٤ ساعة لإعادة توزيعه ويظهر بتركيز عالي في عصارة الصفراء والبنكرياس وبصورة مفاجئة في لعاب الغدة النكفية (Partoid Saliva) ثم يتناقص ليعاد توزيعه بالدم فيترايد مرة ثانية ويعاد دخوله للجهاز الهضمي عن طريق اللعاب وعصارة الصفراء والبنكرياس فيرتفع تركيزه بها .

كذلك وكما سبق فالرصاص الغير عضوي يتركز فور امتصاصه بساعتين بكرات الدم الحمراء والكبد (٥٩%) والكلية ثم يعاد توزيعه من جديد بأنسجة أقل نفاذية ويتركز في العظم لتبائله مع الكالسيوم الموجود في البلورات الشعرية المكونة للعظم .

كذلك فتعاطي جرعات حادة من سم محب للدهون يترسب تدريجيا بالأنسجة الدهنية ثم يعاد من توزيعه من جديد بعد فترة على أنسجة الجسم المختلفة وهنا يرتبط مستوى أو درجة السمية بمستوى تركيزه بالأنسجة حيث يحدث الاتزان .

أما عند التعاطي المزمن (Chronic administration) لجرعات يومية مستمرة فيكون صورة النمط العام النهائي هو تراكم تدريجي ليصل عند الاتزان لمستوى مسطح هضبي (Platcau) بعد عدة شهور .



ويصعب الوصول لهذه الإتزانات بالأنظمة بطيئة الاستجابة للتغيرات بمستواها بالدم أو لضعف حساسيتها للتذبذبات الفسيولوجية والبيوكيميائية للكائن أو بالنسبة للمركبات سهلة التحلل فعملية الاتزان بالأعضاء النشطة موجودة وسريعة كالارتباط الجيد بين مستويات الديلدريين بالدم والنسيج الدهني وتبلغ نسبتها بالإتسان ١١٤٠ .

وعموما يعتمد معدل إعادة التوزيع على :

- معدل سريلن وتدفق الدم للعضو .
- مدى نفاذية أغشية جدر خلايا هذا العضو .
- مدى ارتباط هذه الجزئيات بمكونات الداخلية ، فتم الحصول على علاقة ارتباط جديدة بين مستوى تركيز السم بالدم والكبد والكلية والرتنين والأنسجة الدهنية ولكن ليست علاقة مزوجة كالدم والبنكرياس أو كالدم والمخ أو كالدم والكبد وهو ما يدعم وجود علاقة ارتباط بين مستوى السم بالدم ومستواه بالأنسجة الغير نشطة (ثابت) إلا أنه يقل في المخ والحبـل العصبي ( رغم تغذيتهما بالدم بكفاءة اكبر علاوة على انها نو أنسجة غنية بالليوبروتين ) والكبد لكونه عضو تمثيلي للسموم لنواتج اقل سمية واكثر قطبية تمهيدا لاجراجها وطرحها .
- التوزيع وإعادة التوزيع لجزئيات السموم الثابتة ذات فترة البقاء تسمح بإقامة حالة الاتزان (Established equilibrium) بين الكمية المأخوذة والمنفردة عند إعادة التوزيع .

التوزيع في الفقاريات (Distribution in Vertebrate)

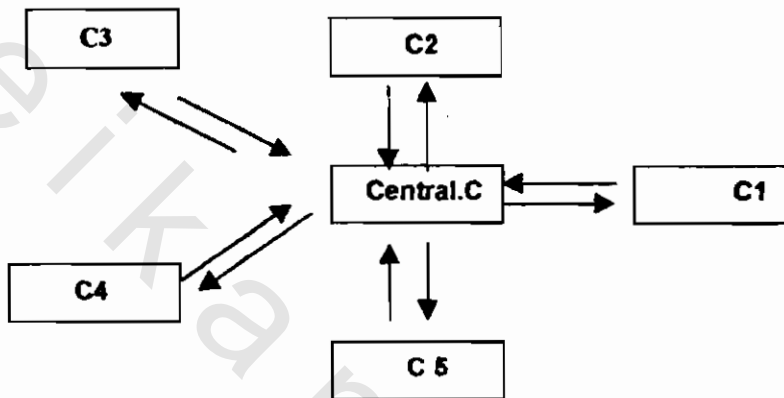
رغم تعقيد عملية كينيتكية (حركية) جزئيات السموم و الملوثات البيئية فقد أمكن تصويغ (Rationalized) عدد من المشاهدات التجريبية ذات الصلة بسلوك المركب لو عوامل الكائن الحي الفقري على أنه عدد من الحجيرات : الأقسام (Compartments) تحنجز أو تمسك أو تمثل جزئيات السموم و الملوثات ولها صلة بنمط التحول بين الحجيري خلال عمليات تمثيل من الدرجة الأولى ونقلها بالانتشار البسيط خلال الأغشية الحجيرية وهنا تتناسب (Proportion) وتركيز المركب بالحجيرة .

ولدراسة حركية جزئيات السم (Kinetics) بالجسم الثديي يستخدم النموذج الرياضي الثديي (Mammillary model) والمتكون من عدة حجيرات تتصل كل

منها بحجيرة مركزية (Central Compartment) شكل رقم (٦-٣) وهذا النموذج نظام بسيط وعند وصوله للحالة الثابتة (Steady state) فإن :  
 كمية المركب بالحجيرة  $(pn) = dt / (dpn) = K_{(n-1)n} \cdot K_{(n+1)n} \cdot P_{(n-1)}$  ويكون الحل العام لكمية المركب  $(pn)$  عند الوقت  $(t)$  هو :

$$nt\eta - e^{(Bn)} - A = p$$

حيث :  $K_{(n-1)n}$  ,  $kn_{(n+1)n}$  معدل ثوابت انتقال لكمية (أ) داخل أو خارج الحجيرات



شكل رقم (٦-٣) : نموذج لموديل رياضي ثدي

والأبحاث التي أجريت على سلوك توزيع السموم الهيدروكربونية العضوية بإعطاء غذاء يحتوى على تركيزات منها على المدى الطويل (Long term feeding) أمدت بأمثلة جيدة لتطبيق التحليل الحجيري لحركية السموم (دنت - ديلدين) حيث أمكن :

- دراسة العلاقة بين تناول المركب مع الغذاء وتركيزه في الأنسجة المختلفة والتي وجدتها تعد دالة للتناول اليومي للغذاء المعامل (Daily intake)
- دراسة العلاقة بين التركيزات في الأنسجة المختلفة والذي أمكن بها تقدير التركيزات بأنسجة أخرى مماثلة .
- وجد أن الاختلافات بين الكمية الكلية المتعطاء والمخرجة تصل إلي

الكمية الكلية الموجودة بالجسم و عند وقف التعاطي تتخفف الحالة الثانية وتصل للمستوى الداخلى للسم والذي أمكن وصفه أو الاسترشاد إليه بفترة نصف الحياة المتحصل عليه من منحني الإخراج .

• دراسة التغير في التركيزات بالأنسجة بزيادة وقت التعريض حيث يعتمد مستوى التركيز على طول وقت التعريض ، فعندما تكون العلاقة في صورة منحني خطي فإنها تشير لعدم ازدياد التركيز بالأنسجة ولكنها تصل لحددها الأقصى بزيادة وقت التعريض .

• دراسة التغير في التركيزات بالأنسجة عند وقف الغذاء المعامل والذي وجد أنه يؤدي لاختفاض معدل التركيز والذي يتناسب مع الوقت الذي عنده أوقفت التغذية .

وهذه النتائج تتفق مع المفهوم الخاص بالثدييات بأنها نظام حجيري مقفل ثنائي حيث تتألف الحجيرة المركزية من الدم ويحتل الكبد ( الممثل للسموم بالدم ) والملامس له حجيرة كمخزن خامل محيطي (Peripheral) وهو التسيج الدهني حيث لا يحدث به تمثيل ويعد هذا الموديل البسيط ملائم فقط في حالة التعريض المزمّن :

$$C_1K_1 - C_2K_2 + C_1K_1 - a = dt/dc_1$$

$$C_2K_2 - C_1K_1 = dt/dc_2$$

وبفرض حدوث الاتزان عند التغذية لمدة طويلة فيمكن تبسيط المعادلة الأولى إلى :

$$C_1K = dt/dc_1$$

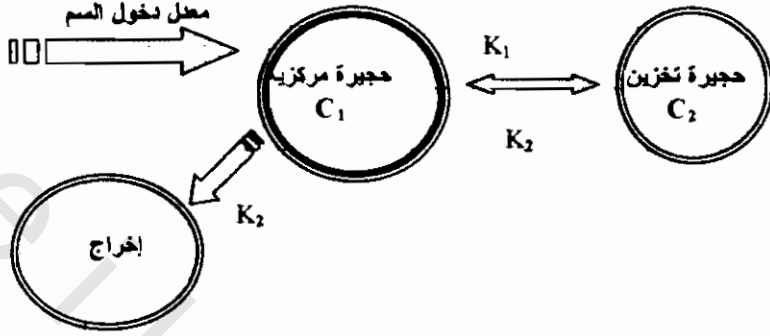
حيث :  $C_1K_1 = C_2K_2$

$$(C_1K - a) = C_1K_1 - C_2K_2 = C_1K_1 - C_1K_1 = 0$$

$$C_1K - a = dt/dc_1$$

حيث تصل  $C_1$  لحددها الأقصى ( $a/k$ ) بزيادة وقت التعريض للاتزان وهنا تظهر الحدود الملاحظة كهضبة ثم تقل ويعزى ذلك إلى تنبيه أنزيمات الميكروسومات أو التغيرات الفسيولوجية والتي تؤدي لزيادة حجم الغرف (ثابت المعدل) وتقصي مستوى السم بالحجيرة المركزية عند وقت التغذية ويمثل بالشكل رقم (٦-٤) .

$$C_1(t) = C_0 + (C_1 - C_0) e^{-k_1 t}$$



شكل رقم (٤-٦) : نقص مستوي السمية بالحجيرة المركزية نتيجة زيادة حجم الغرف ( ثابت المعدل )

## تأثير التحولات البيولوجية (Effects of Biotransformation):

تعد أساسيات التحول الحيوي للمركبات السامة بالفقاريات غير مفهومة بوضوح فبعد وصول جزيئات مركب سام كالذئد لمجرى الدم وتوزيعه على أنسجة أعضاء الجسم كما بالشكل رقم نجد أن الموقع الأكثر نشاطا من حيث التمثيل ( التحولات الحيوية ) هو الأندوبلازم الشبكي بالخلايا الكبدية و الميتوكوندريا ( بالجزء الذائب بالخلية ) وكذلك بلازما الدم وتؤثر حركية (كينيتيكية) السموم على التحولات الحيوية فتعطى تركيزات مترتبة (Concentration gradient) عبر الأغشية .

أما بالنسبة لجزيئات السموم العالية الثبات (High stability) لمجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلور ونية فإنها غالبا ما تطرح للخارج Elimination بدون حدوث تمثيل متعدد . أما مستوى التذبذبات بها ( الارتفاع أو الانخفاض في تركيزها ) فهو لا يعزى غالبا للتمثيل بل ترجع لتركيزها أثناء التعرض الغذائي .

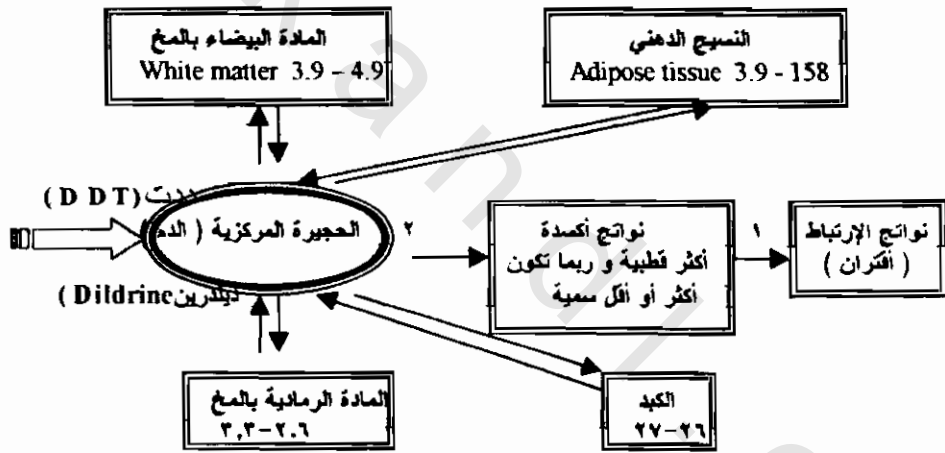
وتؤثر مستويات هذه المتبقيات الثابتة بالأنسجة على عمليات التحولات الحيوية سواء بتثبيط أو تنبيه الأنزيمات الممثلة لجزيئات السموم الداخلة حديثا .

ولوحظ أن تناول الفئران متبقيات ددت مثلا مع إحدى السموم الهيدروكربونية الكلور ونية الأخرى (الديلدين تقلل من معدل تخزين الديلدين في الأنسجة الدهنية وتزداد سرعة إخراج الممثلات الهيدروكسيلية والأكثر من ذلك فعند تغذية الفئران بمركب الديلدين بمعدل ٢٠٠ جزء في المليون بالغذاء / ٤ يوم أدى لزيادة تعادل ٦ أضعاف المعدل للتمثيل الميكروسومي الكبدي للديلدين للفئران .

ولوحظ أن ثابت الإخراج الكلى ( K ) بالمعادلة الرياضية السابقة لإزالة الديلدين من الحبيرة المركزية سوف يشمل ثابت معدل الإزالة لممثلات الديلدين فيزداد معدل ثابت التمثيل خلال تجارب التغذية على المدى الطويل مع التأثير الناشئ عن التحليل ( Consequent effect ) .

ويلاحظ أن مثبطات تخليق البروتين والمتوقع لها سد الحث الأنزيمي

بالجسم لا تغير فعل ددت على تخزين الديلدرين حيث يقترح تضمينها عدة عوامل أخرى غير حث عقاقير الميكروسومات الممثلة أنزيميا للسم ، لذا فالمعدل المتحكم في تمثيل الديلدرين هو معدل انفراده (Release) من مواقع تخزينه (بروتين البلازما - بروتين الكبد - الأنسجة الدهنية ) و بالتالي أتاحتها للتمثيل حيث تشير بان حركة الديلدرين من الحجيرة المحيطة : الأنسجة الدهنية للحجيرة المركزية هو المعدل المحدد لطرحة إلى الخارج و عليه فالميل النسبي للمركبات المتنافسة على مواقع التخزين المختلفة سوف تكون هامة ومعزولة عن أي تأثيرات على مستوى الأنزيمات الميكروسومية ، فمركب ددت له ميل عالي الديلدرين المتاح لاماكن التخزين التبادلية ويمكن أزاحته من أماكنه ، لذا افترضت هذه النتائج عدة مسارات لتقليل مستوى السموم الكلورونية الثابتة في دهن الحيوان ، شكل رقم (٦-٥) .



١: تمثيل من النوع الثاني (جزيلت داخلية المنشأ)  
٢: تمثيل من النوع الأول

شكل رقم (٦-٥) : توزيع مركب ددت والديلدرين بأنسجة جسم الإنسان .

ويعتمد معدل امتصاص السموم المهضومة والمتعادية بالنفم اعتمادا كبيرا على طبيعة محتويات المعى فاستعمال حبوب مسحوق الفحم يعوق ويقطع الدورة الكبدية الداخلية (Enterohaptic cycle) للدليلرين لذا فالعلاج يسرع إفرازه للخارج .

### التوزيع في اللافقاريات

تعد الطرق التي تتوزع بواسطتها السموم داخل أجسام اللافقاريات كالحشرات الأكثر بدائية ، وبعد التوازن بين النفاذية والتحول الحيوي ومعدلات الإخراج للمستوى الكلى للسم بالأنسجة في أي وقت وعلاقة هذا المستوى بالمستوى الواجب وجوده عند موقع الفعل .

ويعتد نشاط الأوكسدة الميكروسومية أكثرها أهمية حيث توجد بالعديد من أنسجته الحرة خاصة الأجسام الدهنية و المعى و أنابيب مليبيجي ، فعند دخول السم للهيموليمف ينتقل إلى كل الأنسجة وتكون فرصته للتمثيل سريعة وأكثر مما بالفقاريات .

فوجد أن ٧٥ % من الجرعة المميتة لنسبة ٩٠% (LD<sub>50</sub>) هي ٢:٦ ميكروجرام من مادة داي أوكسونيوم (Diaxonium) وهو ليبوفيللي فقير ومعاملته على سطح جليد الصرصار الأمريكي يتخلل الكيوتيكل خلال ساعة و أقصى تركيز له ١,٤ ميكرومول داخل الجسم بعد ساعة وكذلك ظهرت الأعراض بعد ساعة حيث تكون تتفقد ثلث أو نصف الجرعة خلال ساعة . وعند أخذ الدياكسون بامتصاصه (٤٠%) على الأجسام الصلبة الداخلية بالجسم وذلك بدراسة توزيعها التجزيئي بعد استخلاصها في منظم عند تركيز أس أيون هيدروجين يساوي ٧.

ويتحلل الهيموليمف وجد أن التركيز المتوسط للدياكسون ١,٨ ميكرومول بينما كان الدياكسون الداخلي في أقصى حد له وهو يشير لأتزان الهيموليمف والسوائل الكلية بالجسم نتيجة توزيعه بهما .

أما البيريثرين (Pyrethrin) الليبوفيللي القوي فوجد أن ٣٠ % من الجرعة المميتة لخمسة و تسعون في المائة (LD<sub>50</sub>) هي ٠,٥ ميكروجرام /حشرة (نفذت خلال ساعتين حيث تأثرت الحشرة بعد ساعة فقد نفذ ٢٠ %

من الجرعة لنصف المجموعة المعرضة له حيث نفذ البيريثرين ببطيء (عن الدياتسون) وبفرض توزيع منتظم بأنسجة الحشرة فإن التركيز الداخلي للبيريثرين بعد ساعة من المعاملة كانت ٠,١ (٠,٢ ميكرومول) من نفس الفترة بالدياتسون .

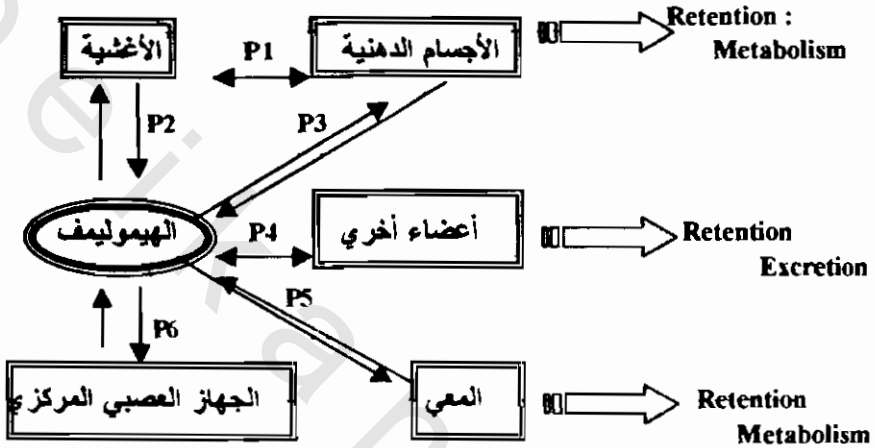
و البيريثرين سم قوى لكنه ذو تفاعل عكسي مع أنزيم الاسيتيل كولين استيريز ويمتص بالأجسام الصلبة بهيموليف الصرصار بحوالي  $10 \times 10^{-3}$  : ١ بالمقارنة بالديازينون ٣٧:١ .

ويتركز البيريثرين ويتم تخزينه في (بروتين البلازما - بروتين الكبد - الأنسجة الدهنية) و بالتالي أتاحتها للتمثيل حيث تشير بأن نسيج الحبل العصبي مماثل لمثله بالأجسام الصلبة الكلية بالجسم ، وإذا كان الامتصاص بهذه الأنسجة انعكاس لكميات السم المتاحة عند الكائن وهنا قسميتها الداخلية (Intrinsic toxicity) في نفس الحدود بالرغم من أن الجرعة المميتة لخمسة و تسعون في المائة من الأفراد المعرضة (LD<sub>50</sub>) للدياتسون أعلى خمسة مرات وهذا الاختلاف يفسر بانهياب السمية السريع للدياتسون خلال الفترة الحرجة . و التركيزات الفعلية للبيريثرين في الهيموليف والحبل العصبي كانت أقل من المتوقع في حدود ٠,٠٢ ميكرومول و ٠,٥ ميكرومول خلال هذه الفترة كذلك فالتركيزات المحسوبة بالهيموليف ( $10 \times 10^{-1}$  مول) للبيريثرين خلال الطور الحرج لتنشيط السمية (Intoxication) ظهر أقل من اللازم عن الكمية المحسوبة للتسمم بحوالي ١٠-١٠٠ مرة عند التركيز في المحلول الملحي المطلوب لإعطاء التأثيرات على الحبل العصبي .

والامتصاص بالأجسام الصلبة للهيموليف له تأثيره على الكائن كذلك فوجود البروتين يزيد من التخزين لجزيئات السموم و الملوثات البيئية في الطور المائي والكمية الفعلية للبيريثرين المحولة في الهيموليف وربما كانت أعلى وهو ما يعتمد على الطريقة المنتقل بها السم الليدوفيللي من الهيموليف أو المكونات الصلبة بالحبل العصبي ، لذا فالتركيزات الداخلية للبيريثرين تصل للحالة الثابتة والمستقرة ويدور الهيموليف بسرعة فعالة الثبات لتركيزات منخفضة بالهيموليف تتطابق تماما مع الكمية المتحولة للسم من الكيوتيكل والحبل العصبي فتجربة البار اكسون أشارت بوضوح بأن



الهيموليف ينقل جزيئات المركب بينما كان الموقف تجاه البيروثرين غير واضح ، شكل رقم (٦-٦) .



شكل (٦-٦) : الإترانات المختلفة والمؤثرة على مآل السموم .

والطور الثاني للنفاذية (Second phase) يظهر مطابق لندوه واقترابه لمستوى الهضبة الداخلية للسم ، فإذا كانت العمليات الميتابولزمية موجودة فإن حالة من الثبات يتحصل عليها أولاً والتي بها معدل التمثيل والمتوازن مع معدل النفاذية ولذا فاستمرار التمثيل الداخلي للسم فإن السم الداخلي يبقى في آخر الأمر (النهاية) فيصبح غير كافي لمستوى الحالة الثانية الداخلية والذي يبدأ في النقص من قيمته القصوى .

ومن ناحية أخرى بالنسبة لمركب (BC) و الذي يمثل بسرعة اكبر فان مستواه الداخلي يبقى ثابت لعدة ساعات عقب المعاملة بتركيز ٤ ميكروجرام /مرة ، فالأبحاث الحديثة على ظاهرة الصرع "الصدمة" بالبيريثرويدات غالبا ما يكون نتيجة الفعل على الجهاز العصبي وله صلة بمعدل النفاذية .

**والطور الخطي الثالث للمنحنى (Linear third phase) الخاص بالنفاذية** يطابق لفترة ثابت التركيز الداخلي والميل لهذا الجزء كقياس لمعدل النفاذية والتمثيل .

و ترتبط معدلات إزالة السمية العالية بالسمية المنخفضة ومع المركب (BC) كمركب قياسي بالأجسام الصلبة ولكن تركيزه في الهيمولميف أقل ( $10 \times 4$  مول ) ولو كان الميل لهذه السموم الميل ١,٦ فإن الميل النسبي لمركبي (DMABC & ABC) هي ٠,٠٤٨ ، ٠,٠٠٠ على الترتيب فمركب (DMABC) يبدو عالي السمية لخنفساء المستارد ومع ذلك فالسمية لمركب (ABC) ومركب (DMABC) تزداد إلى ٢٣ ضعف (ABC) ، ٢,٣ ضعف (DMABC) عند المعاملة بالمنشط سيساماكس (Sesamax) أو مركب (DEF) .

وطالما أن التمثيل يقلل من كمية المركب الفاقد للجسم مما يزيد التركيز المتدرج بين الخارج والداخل فتسرع النفاذية وعندما يكون التمثيل اقل نسبيا كما بالبيريثرين بالصرصار و (DMABC) بخناقس المستارد فان السم يتراكم بالأنسجة ومعدل التمثيل ربما يحدد معدل النفاذية. والموقف السطحي يشبه صورة لسلسلة متعاقبة لمعادلة من الدرجة الأولى ومجموعة مختلفة من المركبات الناتجة من الأسم :

حيث :  $K_1, K_2$  هي الكميات المتوقعة الخارجة والداخله للمركب

الأصلي عند الوقت ( ١ )

$C_3$  هي كمية الممثل الذي قد يكون سام أو غير سام

لذا فان :

$$q = C_1 + C_2 + C_3 \quad (\text{الكمية المعاملة})$$

$$dc_2/ dt = C_2K_2 - C_1K_1$$

حيث تردد قيمة  $C_2$  بينما يزداد معدل نفاذ وزيادة معدل التحول  $C_2K_2$  والواصل لأقصى قيمة عندما يتساوى هذين المعدلين أي  $0 = dc_2/dt$  وينحدر عندما  $C_2K_2$  تزيد عن  $C_1K_1$

$$C_2 = a [K_2 - K_1/k_1]^{1/k_1} e^{-k_2 t}$$

وتكوين الممثل تقريبا يتبع تفاعل من الدرجة الأولى ويوضح أن ( $C_2$ ) غير كافية كمادة أساسية للأنزيم وتطور ثابت المعدل  $K_1, K_2$  سيكون حرج لبقاء الحشرة ومنشطات السموم تزيد ( $C_2$ ) ويتطور ( $K_2$ ) ويمكن أن تتأثر النفاذية خلال الكيوتيكال بالتأثير الرجعي للتركيز (Effect Conc. Fed back) مما يزيد النفاذية وهو ما يسمى بالتنشيط الظاهري (Quasisynergism) لتمييزه عن باقي التأثيرات المنشطة والراجعة لتثبيت التمثيل ليحدث بناء سريع للمادة الأساسية ( $C_2$ ) بالأنسجة ( $C_1K_1$  كبيرة) لذا تزداد سميته قبل عمليات التمثيل ( $C_2K_2$ ) ذات الأثر الباقي .

ويلاحظ أن أي عامل يزيد قيمة ( $K_2$ ) لسم نفاذية بطيئة فإن هذا سيحمي الحشرة مباشرة خاصة وإذا كان هذا التحول يقلل السمية ولشرح هذه الظواهر :

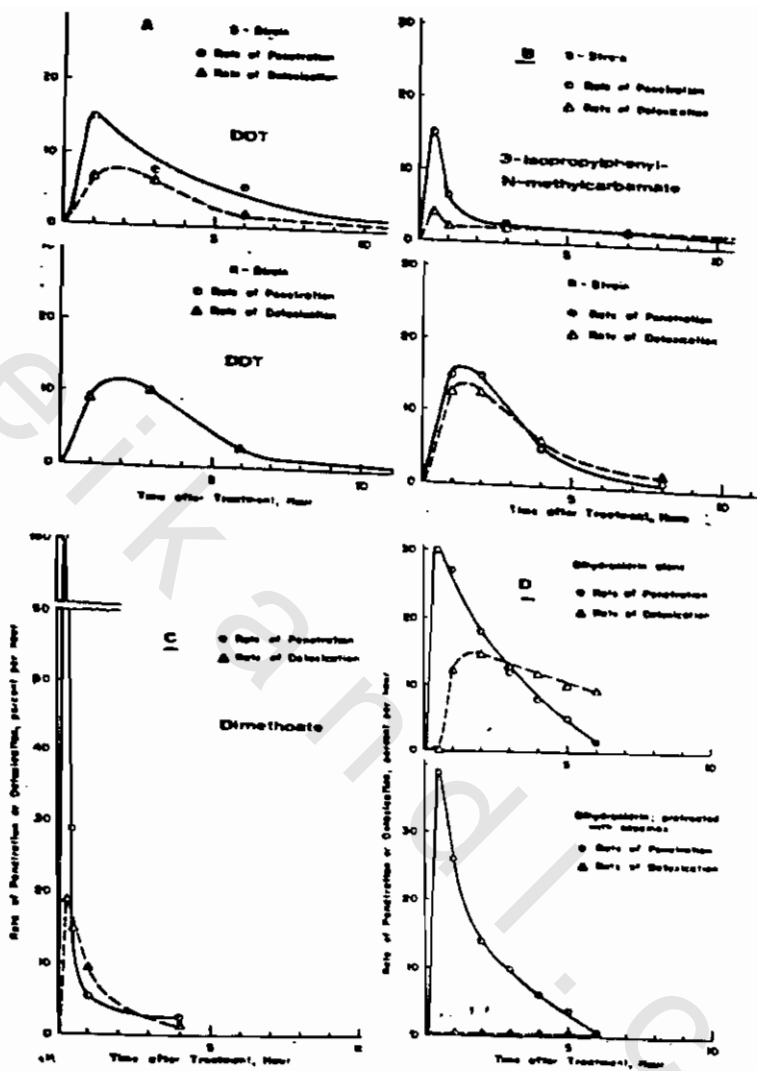
فإذا كانت جزيئات السم المتخلل للكيوتيكال عند معدل ( $P$ ) تؤدي للتنشيط عند معدل ( $A$ ) وتتهار بمعدل ( $D$ ) وكلها عمليات تفاعل درجة أولى وعلية تلاحظ سلسلة من القيم القصوى على المنحنى الخاص بالمعدل في مقابل الوقت حيث يمر معدل كل عملية خلال القمة ثم تنحدر ، وكمية كل عملية تحدث عند وقت ( $t$ ) هي مساحة تحت المنحنى وعلية فالكمية النهائية من ناتج السم في الأنسجة عند الوقت ( $t$ ) يعطى المساحة (acid)

ويظهر الشكل التالي رقم (٦-٧) مقارنة بين تحلل مركب ددت وانتهيار سميته في سلالات مقاومة و سلالات حساسة من يرقات الذباب والتي تظهر عدم تراكم ددت في اليرقات المقاومة لان معدل الانتهيار = معدل النفاذية

وعلى النقيض تمثل السلالة الحساسة مركب الدنت ببطيء لذا فأنسجتها  
تحتوى على السم في كل الأوقات نفس الشيء في حالة مركب ٣- ايزو  
بروبيل فينيل ن- مثيل كراباميت ( المنحنى B ) .

وبالنسبة لمركب الداى ميثويت (منحنى C) فأقصى معدل نفاذ كان سريع  
الوصول آلية وطالما معدل الاتهيار أقل كثيرا من الكمية السامة الكبيرة  
والظاهرة بالأنسجة في فترة زمنية قليلة .

أما المنحنى (D) فيقارن أخذ ٦ ، ٧- داى هيدروكسى الديرين عند  
معاملة الذباب مع وبدون المنشط سيسامكس والذي يزيد من معدل النفاذية  
العضوي ولكن التمثيل يكون واقعي (فعلي) فيمنع ويقلل معدل النفاذية بالذباب  
المعامل بالمنشط عن المعامل بالمركب بمفرده .  
ومركب الأيزولان الكراباماتي الذائب بالماء سريعا ما يصيب الذباب  
بالضربة القاضية (Knock down) عند حقنة لان سرعة الحقن تفوق سرعة  
التمثيل (الإنهيار) الكافي بالأنزيم فالحقن السريع يحمل الجهاز العصبي علي  
إظهار زيادة بالسمية قبل بدء عمليات الاتهيار الأنزيمي و العكس صحيح .



شكل رقم (١٣-٩): منحنيات النفاذية (الإنهيار) مقابل الوقت لعدة مركبات

obeikandi.com

## الباب السابع

ديناميكية ارتباط وتخزين

الكيمائيات والسموم و الملوثات البيئية

obeikandi.com



## ديناميكية الارتباط والتخزين (Dynamics of Binding & Storage):

عادة ما تتركز جزيئات السموم و الملوثات البيئية و الكيماويات الغريبة عن الجسم في أنسجة خاصة ، فبعض السموم تصل لأعلى تركيزاتها عند مكان التأثير مثل أول أكسيد الكربون و الذي له ميل عالي (Affinity) للهيموجلوبين مكان فعله (Site of action) في حين مركب الباراكوات (Paraquate) : مبيد حشائش منتشر وواسع الاستخدام (Wide spectrum) يتراكم في الرئتين ، بينما سموم أخرى تتركز في مواقع أخرى غير مواقع تأثيرها فعلى سبيل المثال الرصاص يخزن في العظام بينما الأعراض الخاصة بتسمم الرصاص ترجع لوجوده في الأنسجة الرخوة (Soft tissues).

والحجيرة (Compartment) التي يتركز فيها السم يمكن تسميتها بموقع أو مستودع التخزين (Storage depot) ، و عادة فجزيئات السم أثناء تخزينها لا تسبب تأثيرات خطيرة على العضو ، فمستودعات التخزين يمكن اعتبارها كأعضاء وقاية للجسم (Protecting organs) فتمنع وصول تركيز المركب لدرجة أعلى تصل لمكان الفعل :التأثير (Site of action) .

و السموم في مستودعات التخزين عادة ما تكون في حالة متزنة مع جزيئات السموم الحرة في البلازما و عندما تمثل (Metabolism) جزيئات المركب أو تخرج من الجسم فإن فترة نصف الحياة البيولوجية للمركبات المخزنة تكون طويلة (خطر كامن) .

وفيما يلي بعض مواقع تخزين السموم و الملوثات البيئية :

- ١ . الدهن كمستودع لتخزين السموم (Fats as a Storage depots):  
لوحظ أن العديد من جزيئات السموم الهيدروكربونية العضوية وبالأخص مجموعة السموم الهيدروكربونية الكلورينية (Chlorinated hydrocarbons) بعائلاتها الثلاث (عائلة مركب ددت و مشابهاته (Isomers)

ومماكانته (analogus) وعائلة السيكلودانيات (الدرين و ديلدرين و كلورودان ) وعائلة سادس كلوريد البنزين (Benzene Hexa Chloride : B-HC) وكلها مركبات ليوفيلية (lipophilic) محبة للدهون وذات معامل توزيع تجزيئي عالي بين الدهن / والماء و لذا تنفذ سريعا خلال أغشية الأنسجة المختلفة تماما وهنا:

- تمتص وتنوب في الأنسجة الدهنية (Addipose tissue) .
- تتراكم حيويا (Bioacumulation) في الأنسجة الدهنية وبدون حدوث ضرر لهذه الأنسجة الدهنية وبين حدوث ضرر لهذه الأنسجة خاصة هذه المجموعة من السموم الهيدركربونية العضوية الكلورونية فسميتها الحادة منخفضة للتدييات (Mammals) وذوات الدم الحار (Warm blooded) .
- تخزين جزيئات السموم بهذه الأنسجة يعد آلية لوقاية وحماية الكائن الحي ولو وقتيا حيث تخزينها يمنع ظهور تركيز عالي مفاجيء يمكنه بلوغ مكان التأثير ليبدأ الجسم في الاستجابة لجزيئات السم .
- وعليه تعد مخازن الدهون (Fat depots) مكان هام لفقد السموم الليوفيلية .

وتكون جزيئات السموم في مخازن الدهون في حالة أتزان ديناميكي عكسي (Reversible Dynamic Equilibrium) مع جزيئات السموم الحرة الموجودة في بلازما الدم بالفقرريات أو في الهيموليمف باللافقاريات لذا فان فترة نصف حياتها تكون طويلة جدا في نفس الوقت فان الكمية المخزنة والحررة في حالة توازن ديناميكي أيضا مع معدل الأخذ (Rate of intake) ومعدل التمثيل (Metabolism) و الإخراج خارج الجسم (Elimination) .

ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد الأخذ في الاعتبار بأنه عند الإذابة الفسيولوجية لهذه الدهون والبالغ نسبتها ٥٠% من وزن الشخص البدين (Obese : Fatty) أو ٢٠% من وزن الشخص النحيف (lean) أو الرياضي

وذلك سواء عند :

- احتياج الجسم لها عند بذل مجهود كبير وعنيف فتمثل كمصدر للطاقة
- عند الصيام (Fasting) أو الجوع لمدة طويلة (Starvation) .
- عند الحقن بأنزيم الليباز (Lipase) وهو ما يؤدي لتحرر وانفرد الدهون (Release) فيؤدي بدوره لزيادة مفاجئة في تركيز جزيئات السموم التي كانت مخزنة فيها في صورة حرة في بلازما الدم أو الهيموليمف والتي قد يكون تركيزها عالي لدرجة تكفي لإحداث فعلها السام والقتل .

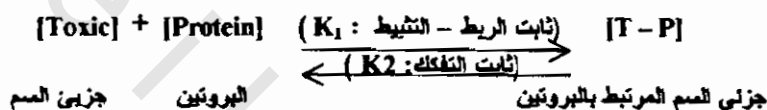
ولوحظ أن تغذية الفئران على غذاء معامل بالديلدرين وددت في نفس الوقت أدى لاختفاض كمية الديلدرين المخزن بالأنسجة الدهنية ( كذلك كان نفس السلوك مع باقي أفراد عائلة السيكلودايين ) فنشاط جزيئات ددت تسرع من استنزاف (Depletion) مخازن الديلدرين قبل غيره حيث تتحول لنواتج قطبية (هيدروفيلية) تفرز بالبول أو البراز ولوحظ كذلك في هذا الصدد ان تأثير مركب ددت (DDT) ونشاطه أكثر من المماكن ددا (DDE) و الأخير بدوره أكثر تأثيرا من المماكن ددد (DDD) وهو أكثر بدوره من (DDMM) .

## ٢ . بروتينات البلازما كمستودع لتخزين السموم: (Plasma proteins as Storage depots)

يحدث أثناء عملية توزيع الدم وما يحمله من جزيئات سامه أثناء عملية إعادة التوزيع أن يحدث تداخل (Interaction) بين جزيئات المركب السام والمحتوى البروتيني في بلازما الدم أو المحتوى البروتيني فترتبط بها خاصية الألبومين (Albumin) بروابط عكسية (Reversible bonds) كروابط القوة الأيونية وقوى فان در فالس والقوى ثنائية القطب .  
وقد تحل جزيئات مركب سام محل جزيئات مركب سام آخر متنافسة معها على نفس أماكن الارتباط البروتيني.

وهذا الارتباط العكسي يؤدي بدوره لوجود حالة أتران ديناميكي كيميائي (Dynamic equilibrium) لدرجة أن الأشكال الحرة والمرتبطة تكون في حالة أتران حيث يتوقف معدل الارتباط على ثابت التفاعل ( $K_1$ ) .

فينداخل جزئي السم - بروتين (Ligand Interaction : Toxicant - Protein Interaction) والذي أمكن وصفه رياضياً ببساطة تبعاً لقانون فعل الكتلة (Low of Mass Action) :



∴ ثابت الاتزان للاتحاد :  $1/K_a = [T][P] / [T - P] = (K)$

حيث  $K_a$  : هي ثابت التفكك (Dissociation constant :  $K_a$ )

وبمجرد ارتباط جزئي السم بالبروتين [T - P] يتحركا معاً بالدورة الدموية وأثناء ذلك قد يتفكك أو يرتبط بجزئي آخر.

ويلاحظ أن ثابت الارتباط ( $k_1$ ) يتحكم في معدل الارتباط مع البروتين ويشير لمعدل انفراد السم من مكان الفعل . أما النسبة بين  $k_2 / k_1$  مماثلة لثابت التفكك وكلما انخفضت قيمتها كلما زادت قوة ارتباط جزئي السم بالبروتين.

ويحدث التفكك (فك الارتباط) عندما يكون ميله لجزئي آخر أو مكونات نسيج آخر أكبر من ميله لبروتين البلازما فالقوى المساهمة في الربط يجب أن تكون قوية وتلقائية حتى لو تغيرت الظروف الطبيعية والكيميائية في البيئة المحيطة فتؤدي لتفككها:

فالارتباط مع البروتينات ذات الميل العالي ( $K_a$  منخفضة) أو الارتباط مع تركيزات عالية مع البروتينات ذات الميل المنخفض ( $K_a$  مرتفعة) أو تغير

قيمة ثابت التفكك (K<sub>a</sub>) يتغير القوة الأيونية ومستوي أس أيون الهيدروجين (pH) ودرجة الحرارة. وطالما أن الارتباط عكسي فإنه يحدث إعادة توزيع بالمكان الواحد (One pool).

وبتوقيع قيمة 1/[T-P] مقابل 1/[T] نحصل على منحنى يبدأ من نقطة الأصل ويستخدم لاختبار تخصص الربط وهنا يمكن تقدير ثابت الميل وتعريف مجموعتي البروتين المرتبط بالسم:

- ميل عالي متخصص وسعة منخفضة: حيث الميل العالي × ثابت الميل (K<sub>a</sub>) يكون في حدود ١٠<sup>٤</sup> مول أو أكثر .
- ميل منخفض غير متخصص وسعة عالية: حيث الميل المنخفض × ثابت الربط يكون في حدود ١٠<sup>٤</sup> مول أو أقل. والميل المنخفض غير المتخصص للارتباط يمثل الارتباط بالسموم الغير قطبية .

والميل العالي للارتباط يكون الرئيسي ويوصف فعله بمعادلة

: (Scatchard)

V (عدد مولات السم/مول بروتين) =

Kn (ثابت الميل الداخلي). [A] (التركيز الحر للربط) / [A].K+1

حيث n = عدد المواقع الرابطة

$$(n - V) K = \frac{V}{[A]}$$

وعند توقيع V [A] مقابل V نحصل على خط مستقيم ميله (-K) والجزء

المقطوع من المحور: n = V

وقد يحدث بعد أن يرتبط جزيئي السم بالبروتين منافسة معه مع جزيئي

سم آخر ويحل محله وهنا تعزى السمية الى السم ذو التركيز الحر الأكبر ،

فتحل أيونات الزئبق (Hg<sup>2+</sup>) ذو الميل العالي محل أيونات الكاديوم (Cd<sup>2+</sup>) على جزئي مينالوثيون.

وبعد ارتباط جزيئي السم بالجزيئي البروتيني نو الوزن الكبير (Macro molecule) ، فإن جزيئي المعقد المتكون يكون نو وزن جزيئي عالي وبالتالي غير مستعد للانتقال عبر الأغشية إلا في حالة آليات خاصة للانتقال: الانتشار الميسر (Facilitated diffusion) ، حيث الوزن الجزيئي كبير فيمنع مروره عبر جدار الشعيرات الدموية وتبقى مقيدة بفراغ الخلية و الأوعية الدموية وغير مستعدة للتوزيع أو إعادة التوزيع في الفراغات البين وعائية (Extra Vascular Space).

وعليه فالارتباط البروتيني لجزيئات السموم له تأثير معنوي على معدل توزيعها بالأنسجة فعدم مقدرتها على الانتقال والمرور مع الدم عبر الشعيرات الدموية يؤدي لارتفاع فجائي في تركيزها والتي ربما قد تكون وصلت لمكان الفعل وهي ظاهرة توكسيكولوجية هامة.

كذلك ارتباط جزيئات السموم المتأينه أو ذات القابلية للتأين (Ionic & Ionizable) بالمحتوي البروتيني والمتحركة مع بلازما الدم يكون امتصاصها بالجهاز الهضمي (القناة المعد معوية) بطيئ ومتفاوت حيث التفاوت الكبير بين حموضة المعدة و الأمعاء الدقيقة إلا أن جزيئات السموم الالكالويدية (Alkaloids) لا تتأثر هنا بتفاوت درجة أس أيون الهيدروجين (pH) فشقي المركب يكون متأين وغير متأين .  
أما جزيئات السموم الحامضية و القاعدية لا تمتص خلال الأوساط الحامضية والقاعدية لعدم تأينها :

فانخفاض قيمة معامل التأين لجزيئات سم حامضي تدل على قوة حامضية وبالتالي نسبة كبيرة من جزيئاته تكون متأينه لا تمتص بالوسط الحامضي.

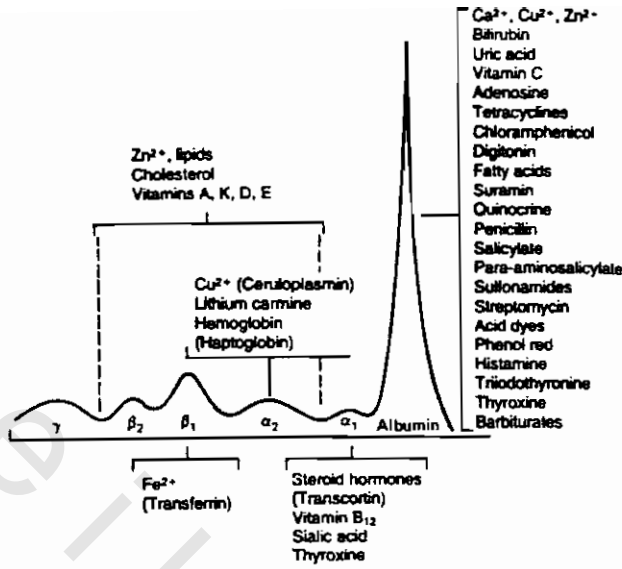
و ارتفاع قيمة معامل التأين لجزيئات سم قاعدي تدل على قوة قاعدية وبالتالي نسبة كبيرة من جزيئاته متأينه ولا تمتص بالوسط القاعدي.

والكبد والكلية قدرة عالية للارتباط بجزيئات السموم ولكونهما عضوي إخراج هامين وآلية إخراجهم سواء الانتقال النشط عن طريق الصفراء أو ارتباطها بالبروتينات الموجودة بسيتوبلازم الخلايا الكبدية و التي لها القدرة على الارتباط بالجزء الأتيوني للسموم العضوية الحامضية خاصة الكادميوم (cd) والرصاص (pb) حيث يلزم لبروتينات الكبد حوالي (٣٠) دقيقة لترتبط بالرصاص حيث يصل تركيزه المرتبط بها بسرعة ٤٠ ضعف ما يحدث ببروتينات البلازما وهذا علاوة على كون الكبد عضو تمثيلي هام Degradative metabolism) للعديد من السموم البيئية.

وترتبط أفراد عائلة السيكلوداينات (Cyclodines) بدم الأرانب وكرات الدم الحمراء (الهيموجلوبين) أساسا وليست كرات الدم البيضاء أو البلازما أو الصفائح الدموية حيث ترتبط أساسا بالهيموجلوبين و الألبومين و - جلوبيولين بالأراتب في حين ترتبط بالفئران مع (pre & pot albumin) حيث تكون نسبة توزيعها بين البلازما والخلايا ١٩: ٣٧ ، شكل رقم (٧-١) . أما أفراد عائلة ددت و مشابهاه و ممكناته (DDT) فلو حظ مصاحبته لألبومين البلازما و الجلوتامين الأصفر .

### ٣. العظم كمستودع لتخزين السموم Bone as a Storage depot of Toxicants

تعد الأنسجة العظمية المتكلسة نسيج خاص حامل (Inert) له القدرة على تخزين جزيئات بعض السموم و الملوثات البيئية الداخل في تركيبها الفلور والرصاص و الاسترانشيوم بالسائل المفرز بالخلايا الخارجية المحيطة بالعظم حيث يحدث تبادل بعد ذلك بينها وبين سطح العظم في بلورات الهيدروكسي أباتيت.



شكل رقم (٧-١): الألبومين وأنواعه وكمياته بعد فصلها بالهجرة الكهربية وأنواع المركبات الكيميائية التي لها ميل للارتباط بكل نوع

ويعد تخزين الرصاص في العظم ليس سام ولكن التأثيرات المزمنة للفلورين المترسب وهو ما يظهر في صورة فلوروسيس هيكلية (Skeletal Fluorosis) أما الاسترونيوم (Strontium) والمسبب لورم خبيث في العظم (Osteosarcoma) وورم خبيث (neoplasm).

وجزيئات السموم الملوثات البيئية والغريبة عن الجسم ومكوناته والمترسبة في العظم تكون غير محجوزة بهذه الأنسجة فالسموم يمكن وأن تفرد بالتبادل الأيوني على سطح البللور العظام عند إذابتها خلال النشاط (Osteoplastic activity). والزيادة في النشاط والتي تلاحظ بعد التعرض إلى هرمون مجاورات الدرقية (Parathormone) والرصاص فإنها تعضد حركة السموم والتي تنعكس بواسطة زيادة تركيز السم بالبلازما. ويوجد ٩٠% من محتويات الرصاص بالهيكل العظمي بالجسم وتؤدي لأعراض سمية مزمنة كما سبق.



كذلك فجزئيات الرصاص و الاسترانشيوم لها القدرة على التنافس و  
إزالة الكالسيوم من شبكة (Lattice) ببلورات الهيدروكسى أباتيت (Hydroxy  
apite) وتحل محلها .

وظاهرة أخذ السموم بالعظام يمكن اعتبارها أساسا ظاهرة كيمياء  
سطوح حيث تأخذ فيها التبادل الكاتيوني بين السطوح العظيمة والسوائل  
الملامسة لها و التي تكون سوائل (Extra cellular fluid) و السطوح التي يحدث  
بها التبادل الأيوني هي سطوح بللورة الهيدروكسى أباتيت و الكثير مكن هذه  
البللورات تكون صغيرة وذات أبعاد تؤدي في النهاية لزيادة مساحة المسطح  
بالنسبة لوحدة الوزن و هنا يدخل جزئيات المركب السام للغلاف الهيدراتي  
(Hydration shell) للبلورة أولا ثم يتخلل لسطح البلورة وأخيرا يتبادل مكانها  
مع الكالسيوم .

ولا يتم التخلص من جزئيات السموم المترسبة بالعظام في صورة  
عكسية بل تحدث الإزالة عن طريق التبادل الأيوني أيضا عند سطح البللورة  
أو بإذابة بللورات العظام من خلال نشاط خلايا العظم (Osteoblastic cells)  
و زيادة النشاط التحللي له والذي يحدث بعد الترسيب بهرمون مجاورات  
الدرقية (Parathormone) فيؤدي لزيادة التمثيل السام و المنعكس على زيادة  
تركيز السم بالبلازما .

كذلك يؤدي تلوث الهواء الجوى بغاز فلوريد الهيدروجين (HF) وزيادة  
عن ٠,٥ جزء بالمليون لتسمم فلوري (Fluorosis) على هيئة بقع كلبية صفراء  
أو بنى (molted enamel) . يتبعها ظهور حفر (pitting) ثم تتصلب العظام  
و الغضاريف (Sclerosis) فى حين ترسبه بالأسنان يمنع تسوسها لمقاومة  
التحلل بالأحماض البكتيرية المنتجة .

كما أن دخوله عن طريق الفم يؤدي إلى امتصاص ٩٠% بالأمعاء  
وذلك تبعا لنسبة الكالسيوم و الألومنيوم بها كذلك المحتوى الدهنى حيث يدخل  
في تكوين بللورة الهيدروكسى أباتيت كما سبق فيحصل محل مجموعة  
الهيدروكسيل أو الكربونات .

ويتحد الفلور ببخار الماء بطبقات السحب الممطرة بالهواء الجوى ويتحول لحمض فلوريد الهيدروجين فتزيد حموضة المطر فتتفذ وتتخلل أنسجة النبات فيؤدى لموتها مباشرة فتتحول خلاياه للون البنى وتكتمش وتموت القمة النامية :



٤ . الجهاز التناسلي كمستودع لتخزين السموم (Reproductive system as a Storage depot)

يؤدى تواجد متبقيات جزئيات السموم و الملوثات البيئية بالأعضاء التناسلية لتراكمها الحيوي وتخزينها بالأعضاء الغنية بالهرمونات حيث لوحظ تركيز على من الديلدرين و الدنت بالأجسام الصفراء للمبيض و الغدد الثديية .

درس سميث توزيع مركب الدنت المقدم لذكور الفئران مع الغذاء فى صورة معلمة (DDT-H<sup>3</sup>) حيث وجد مستويات عالية بالأعضاء الذكرية خلال ١ - ٤ ساعة بالأنسجة الدهنية و التي كانت أكثر تسما من بلازما المنى وبعد ٢٤ ساعة وجد تركيز على فى البروستاتا مما يوضح أنها المكان الحقيقي للتخزين و التراكم على المدى الطويل (Long term exposure) ويؤدى تواجد متبقيات السموم بالأعضاء التناسلية لتأثيرات عكسية غير مباشرة وتغيرات وظيفية و مورفولوجية علاوة على تتداخلها مع دورة الشبق الدورة النزوية عند الحيوانات (Estrus) مما يؤدى لتأخير الفتح المهبلى وزيادة وزن المبايض و الرحم لتراكمها حيويًا (Bio accumulation) بالأعضاء الغنية بالهرمونات .

٥ . المشيمة والأجنة : (Placenta and Fetus)

لسنوات طويلة ظل مصطلح حاجز المشيمة (Placental barrier) يعبر تماما عن مفهوم الوظيفة الرئيسية للمشيمة فى حماية الجنين ضد مرور المواد الضارة و السموم البيئية الهادمة للصحة من الأم للجنين كما أن لها وظائف أخرى مثل نقل المواد الغذائية و الحيوية الأساسية ( كالأحماض الأمينية و الجلوكوز و الفيتامينات ) و الأيونات الغير عضوية و المركبات العضوية البطيئة من الأم للجنين ضد التركيز ، كذلك تبادل الأكسجين

والفضلات مثل ثاني أكسيد الكربون بين الأم والجنين وفي نفس الوقت حماية الجنين من مرور العديد من جزئيات السموم .  
وكثير من المواد الحيوية الضرورية لتطور الجنين تنتقل بواسطة ازدواج الطاقة (Energy coupled) كطريقة متخصصة لنظام الانتقال النشط المتخصص .

ويتكون غشاء المشيمة من عدد من الطبقات الخلوية تختلف باختلاف الأنواع وحالة الأم والحمل ( Gestation ) مما يؤثر بدوره على صفات النفاذية وعموما يتكون من :

ست طبقات تسمى في مجموعهم بأسم (Epitheliochorial) وكل منها من عدة خلايا متداخلة بين الأم والجنين وغيابهم من أييسليوم الأم (maternal Epithelium) وتسمى (Sydesmochorial) وعندما تبقى فقط طبقة الأندوسليال (Endothelial) بأنسجة الأم .

وتزداد النفاذية بقلة سمك المشيمة فنفاذية مشيمة الأرنب أكثر من نفاذية مشيمة الإنسان . وعندما تتلاشى طبقة (Endothelium) حتى (Chronic Villibath) في دم الأم فأنها تسمى (hemochorial) وفي بعض الأنواع فان بعض أنسجة الأجنة تغيب ويسمى (Hemoendothelial) ولهذا قد يتوقع بأن المسيمة الرقيقة نسبيا في الفئران أكثر نفاذية للمواد السامة عن المشيمة بلثى الإنسان و التي تكون أكثر سمكا بينما تكون في الغنم أقل نفاذية وفي بعض الأنواع المتعددة فان المشيمة ربما تتغير أيضا هسولوجيا خلال الحمل ( gestation ) فعلى سبيل المثال في الأرنب عند بداية الحمل فان المشيمة تتكون من ست طبقات كبرى (Epitheliochorial) وفي نهاية الحمل فان المشيمة تكون من طبقة واحدة (Hemoendothelial) . واختيارية (Selectivity) حاجز المشيمة أقل من اختيارية الحاجز الدموي المخي : فجزئيات الملوثات و السموم البيئية والنواتج التمثيلية الغير قطبية : تجد طريقها للجنين بسهولة وتنتشر منة للخارج مرة أخرى فالتراكم الحيوي النهائي يحدد بالتجزئة بدم الأم :

فجزئيات المواد و الملوثات و السموم البيئية والنواتج التمثيلية القطبية : تجد طريقها للجنين الذي لا يملك الوسيلة لإزالتها أو التخلص منها سريعا .  
أما جزئيات المواد و الملوثات و السموم البيئية والنواتج التمثيلية و المشابه

في تركيبها للبيورينات تمر طبيعياً من الأم للجنين .  
 وجزئيات المواد الغريبة كالفيروسات والبكتريا الحيوية و الجلوبولين ( لا يتحلل مائياً ) وكرات الدم الحمراء تمر منه بالانتشار البسيط .  
 وتظهر آلية الانتشار وهي الآلية التي بواسطتها تنتقل أغلب السموم عبر المشيمة . كذلك لمعدل ذوبان المواد والملوثات و السموم البيئية والنواتج التمثيلية وتجزئتها بين الدهن / الماء أو آلية التحول الحيوي : التمثيل (Metabolism) و التي تمنع بعض جزئيات السموم من الوصول من الأم بالانتشار الغير نشط حتى يتوازن تركيز السم بين الأم والجنين .  
 فعلى سبيل المثال الفيتامينات والأحماض الأمينية والسكريات الأساسية الضرورية essential والأيونات مثل الكالسيوم والحديد تنتقل من الأم للجنين ضد التدرج في التركيز ( Against a Conc. Gradient ) أما الأكسجين فلا يظهر أنه ينتقل عبر المشيمة بالانتشار البسيط .  
 وبصفة عامة فإن معظم المواد السامة تعبر المشيمة بالانتشار البسيط عدا قلة من مضادات التمثيل (Anti metabolites) و التي تكون مماثلة لها من الناحية التركيبية خاصة البيورينات (purines) والبيريميدات ( pyrimids ) و التي طبيعياً ما تنتقل انتقالاتاً نشطاً من الأم للجنين دورياً .  
 والعديد من المواد السامة الغريبة يمكنها عبور المشيمة كذلك الفيروسات (Rebella virus) ومسببات الأمراض الخلوية ( Cellular pathogens ) . وبالمشيمة آليات للتحول الحيوي للسموم (Bio transformation) و التي يمكنها منع بعض المواد السامة من الوصول للجنين والمواد التي تعبر المشيمة بالإنتشار السلبي هي المواد الأكثر ذوباناً في الدهون حيث تعبر بسرعة ويحدث لها أتران بين الأم والجنين بسرعة عالية .  
 وجد أن لبعض أنسجة الأجنة القدرة على تركيز بعض السموم البيئية داي ميثيل هالونتين (Dimethyl halontion) بمعدل نصف ما يحدث بالغنم نتيجة للإختلاف في ارتباطها بالبروتين البلازمي لكل من الأم والجنين كذلك فبعض الأعضاء مثل الكبد في حديثي الولادة والأجنة لا تركز المواد الخارجية المنشأ وهنا سوف نجد مستويات منخفضة في الكبد والجنين ومن ناحية أخرى فإن التركيزات العالية من بعض المواد مثل الرصاص توجد في المخ

لحديثي الولادة طالما أن الحاجز الدموي المخي غير ناضج ومكتمل .  
درست العلاقة بين كمية الباراثيون و الدتت ونواتج تمثيلها بيلازما الجنين ( ٥٠%) و الذي كان أقل بكثير منه في بلازما الأم ( بقياس نشاط أنزيم الأستيل كولين الأم ، لذا فتجويد الأم يزيد من تركيز السم ونواتج تمثيلة بالجنين كذلك فعند تغذية الفئران على مركب الكيبون (مبيد ) بجرعة ٤٠ جزء من المليون وبلغت نسبته بالكبد ٤٥ جزء في المليون وبالأنسجة الدهنية ١٣ جزء في المليون .

كذلك وجدت متبقيات لمركبات : الدتت و الديلدرين بالكبد والصفراء والأنسجة الدهنية والأمعاء والمشيمة والغدد المتوية . أيضا من العناصر الثقيلة و الملوثة للهواء الجوي وجد الرصاص بمخ العديد من الأجنة حديثة الولادة لعدم اكتمال الحاجز الدموي المخي لها (Blood Barrier Brain : BBB ) . كذلك ينتقل مركب الديلدرين من الأم للبلاستوجيست والجنين حيث تثبط البلاستوسينات الحرة التركيز الموجود بدم الأم ولكن بعد توزيعها فان معدل الالتقاط يقل بدرجة يمكن قياسها ، حيث يمر الديلدرين للجنين عبر المشيمة .

#### ٦ . الجهاز العصبي كمستودع لتخزين السموم (Nervous system ss a Storage depot)

يعد الجهاز العصبي من أهم المواقع الأستراتيجية لمهاجمة جزئيات السموم فيميل المخ لتجميع كميات قليلة منها بنوعيات تركيبية خاصة وهنا يتبادر سؤال هام هل للعائق الدموي المخي (Blood Barrier Brain : BBB ) آلية ما ضد نفاذ وتراكم مثل هذه السموم رغم أنه مبطن بشعيرات دموية كثيفة و بالتالي احتجازه ضروري لاختراق السموم الموجودة في الدم . فالعائق (Barrier) ليس حاجز بالمعنى المطلق لممرور المواد السامة خلال الجهاز العصبي المركزي ولكن يمثل أكثر المواقع التي تقل فيها النفاذية عن أغلب المساحات الأخرى من الجسم فالعديد من السموم لا تدخل المخ بكميات يمكن تقديرها .

وهنا نجد عدة عوامل متضافرة تعمل معا وبفاعلية لتؤدي في النهاية كآلية حماية تعمل على خفض توزيع وتراكم السموم به :

- يتميز بقلّة نفاذيته للعديد من جزيئات السموم فلا يصل منها إلا الجزيئات الحرة والغير مرتبطة وهنا يكون لدرجة ذوبانها بالدهون دورا هام في سرعة نفاذها و إنتشارها خاصة إذا كانت غير متأينة فتصل بسرعة للمخ تبعا لمعامل توزيعها التجزيئي بين الدهون والماء و الذي كلما ارتفع ( كما بميثيل الزئبق ) ارتفع معدل وسرعة دخولها والعكس صحيح كما بجزيئات كلوريد الزئبق . فالجزيئات المتأينه بطيئة الدخول لعدم ذوبانها بالمحتوى الليبيدي بة .
- كذلك للتركيب التشريحي والوظيفة الفسيولوجية دورها في حماية أنسجة المخ من النفاذ والتخلل فالخلايا الطلائية لبطانة الجهاز العصبي والأنسجة الضامة الطلائية ( CNS Capillary endothelial cells ) ذات تراكيب دقيقة شديدة التلاصق ولا يوجد بينها مساحات أو مسافات بينية مسامية تسمح بنفاذ جزيئات السم منها .
- تختلف فاعلية الحاجز الدموي المخي من منطقة لأخرى فهو أكثر نفاذية بمنطقة القشرة والجسم الصنوبري (Lateral nuclei of hypothalams) والفص الخلفي المخي للهيپوفيسيس (hypophysis) عن المناطق الأخرى بالمخ وليس من الواضح أن ذلك يرجع لزيادة الإمداد الدموي بهذه المساحات أو لزيادة نفاذية الغشاء بهذه الأماكن أو لكلاهما معا .
- والشعيرات الدموية الدقيقة بالجهاز العصبي المركزي والمحاط بالنسيج الرابط الجليالي ( Glial connective t. ) أي الأستروسيت (Astrocytes) .
- تركيز البروتين في السائل بيني (interstitial fluid) في الجهاز العصبي المركزي يكون أقل كثيرا عن أي مكان آخر بالجسم ولهذا فعلى النقيض لنسيج آخر فان جزيئات السموم و الملوثات البيئية تتحرك بصعوبة بين الشعيرات الدموية الدقيقة مع الحصول على زيادة للسائل بيني وهذه الصفات معا تلعب دورها كآلية للحماية لخفض توزيع السموم بالجهاز العصبية المركزي .

• دخول السموم للمخ يتبع عموماً نفس الأساليب التي تنتقل بها نفس السموم و الملوثات البيئية عبر الخلايا الأخرى بالجسم . ولكن فقط السموم الحرة و التي لا ترتبط مع بروتين البلازما تدخل بحرية للمخ . و المركبات الذائبة في الدهون تلعب دور كبير في تحديد المعدل و الذي تدخل به للجهاز العصبي المركزي .

• فإذا كانت جزيئات السموم و الملوثات البيئية متأينة (Ionized) فلا تدخل الجهاز لأنها غير ذائبة في مذيبات الدهون أما إذا كانت غير متأينة فتدخل المخ بمعدل يتناسب مع معامل تجزئتها بين الدهون / الماء .

• ولهذا فالمركبات ذات درجة الذوبان العالية في الدهون تدخل الجهاز العصبي المركزي و المركبات الأقل ذوبان تلاقى صعوبة في الدخول ولهذا فميثيل الزئبق يدخل المخ أكثر من الزئبق الغير عضوي ، كذلك مركب (2-PAM) ذات نرة النيتروجين الرباعية لا تكون جاهزة لدخول المخ لذا تكون غير نشطة في عكس تثبيط أنزيم الأسيتيل كولين استيريز بالمخ .

• كذلك تختلف فاعلية العائق الدموي المخي في الأطفال و الكائنات حديثي الولادة أو المولدين قبل ميعاد ولادتهم : المبشرين و هنا يكون العائق غير مكتمل النمو و نفاذيته مرتفعة و هو سبب كون بعض السموم أكثر سمية لحديثي الولادة مثل النترات و المورفين حيث يبلغ معدل التسمم لهم ٣ - ١٠ قدر البالغين .

كذلك يؤدي الرصاص إلى أمراض الدماغ (Encephalopathy) بحديثي الولادة فقط وليس بالكبار .

و الجهاز العصبي باللافقاريات ( كالحشرات مثلاً ) مقاوم لدخول السموم القطبية ( البروستجمين و الأسيتيل كولين و الأيزرين ) فهو بغمد أو غلاف (Sheath) محب للدهون و غير منفذ للجزيئات السامة القطبية بينما تتراكم به الهيدروكربونات العضوية الكلورونية خاصة الكلور و ويرجع ذلك لحدوث تجزئة لها من ناحية الأم أكثر منها تجاه العائق الدموي المخي و لربما لغياب الدهون المتعادلة بالمخ .

## الباب الثامن

حركة ( كينيتيكية )

السموم و الملوثات البيئية



obeikandi.com

## حركية (كينيتيكية) السموم و الملوثات البيئية

تهدف دراسة حركية السموم و الملوثات البيئية أثناء حركتها فى الأنظمة البيولوجية ( Biological systems ) إلى :

• تقدير الوقت الحركي: عامل الزمن اللازم لامتنصاص ( Absorption ) وتوزيع ( Distribution ) وإعادة توزيع ( Redistribution ) السموم البيئية وتحولاتها الحيوية: التمثيل ( metabolism ) أي الديناميكية الكلية للأخذ ( total Intake ) و لتفهم كيف ومتى ولماذا يحدث امتداد حركتها و بالتالي تآثر معدل إعادة توزيعها مما يتيح بالتالي التنبؤ بحمل الدم ( Load ) ( أو الهيموليمف و الليمف و أمد بقاء جزيئات السموم و الملوثات البيئية بعد التعرض ونهائية وجوده . فكثيرا ما يعتمد تأثير المادة السامة أساسا على كميتها ( سواء التركيز أو الجرعة ) بأنسجة الجسم ودورة بقاءها و كلها أساسيات حركية ترتبط بالفترة الزمنية المنقضية من بداية التعرض .

• دراسة تأثيراتها السامة ( Toxic effects ) سواء العكسية أو الغير عكسية ( Reversible & Non Reversible effects )

• دراسة تأثيراتها الفسيولوجية و البيوكيميائية الناجمة عن تأثيراتها السامة العكسية والغير عكسية وكيفية قياسها ( Assessment ) .

• حركية تخلص جسم الكائن الحي منها أو من ممثلاتها ( Metabolites ) خارج الجسم سواء بالإفراز أو الإخراج وطرحها خارج الجسم ، فالسمية تحدث غالبا فقط بعد تشبيح السعة المحدودة والمحددة لمواقع التخزين والارتباط ومسارات التخلص الأخرى من هذه السموم (كالتفاعلات الأولية والثانوية) و إنتاج مركبات سطحية نشطة أو غير نشطة تنتج فيما بعد مكونات نشطة يمكنها أحداث حركات مختلفة النمط ، لذا فعلماء التوكسيكولوجي (السمية) يتعلق عملهم بالتحكم أو السيطرة فى حركة وتراكم ( Accumulation ) جزيئات السموم بالجسم لمحاولة إزالتها وطرحها خارجه بعد معرفة المستويات الآمنة ( Safty levels ) منها بالجسم وحساب ذلك رياضيا وتحليليا من خلال استخدام موديلات رياضية ( Mathematical Models ) فى محاولة جادة ملموسة لتوضيح مساراتها وتداخلها وارتباطها مع المكونات الخلوية خاصة على المدى الطويل .

ولدراسة حركية السموم تكون المعاملة بمؤثر ( جزئيات سامة معروفة ) تحت ظروف بيئية متحكم فيها ومعلومة مع إمكانية قياسها مع عامل الزمن ثم تسجيل النتائج دوريا وكتابة أي ملاحظات في نفس الوقت الإلمام بالمفاهيم الأساسية (Basic concepts) ضرورة واجبة التعامل مع هذه النتائج ومحاولة محاكاة هذه الأنظمة لدراسة أعمق وبتخصص و تخصيص أدق وهي :

### أسية النمو والهدم ( Exponential Growth & Decay )

يرتفع مستوى تركيز السم تدريجيا أثناء دراسة التعاطي المزمن (Chronic Administration) لمستويات معينة ثم يظهر بعض النقص رغم استمرارية التعاطي لنفس الجرعات لاحتمال حدوث تمثيل وتراكم وتخزين وإزالة لها بالنظام البيولوجي وكلها عمليات تتبع المبادئ الحركية من الدرجة الأولى (First order) معتمدة على التركيز حيث التغيير في معدل التركيز بالنسبة للوقت متناسب مع التغيير اللحظي للنقص :

فإذا كان  $\alpha$  هي قيمة تركيز السم بالأنسجة (المتغير) فإن معدل التغيير اللحظي فيه بالنسبة لأي لحظة زمنية (t) هي :

$$K = dt / dx \text{ (ثابت التناسب) } \cdot C \text{ (تركيز السم) } .$$

أي أن ارتفاع قيمة تركيز الدم ( $\alpha$ ) يصرع من معدل التغيير (النقص) حيث للثابت K له أبعاد زمنية .

فإذا كانت قيمة  $\alpha$  هي تركيز السم عند اللحظة (t<sub>0</sub>) فإن الصيغة التكاملية للمعادلة الأسية هي :

$$x_t \text{ (تركيز السم بالأنسجة) } = C_0 \text{ (التركيز عند بداية التعرض) } \cdot e^{-\alpha t}$$

أو  $x_t = C_0 \cdot e^{-\alpha t}$  حيث  $x$  دالة الزمن ويمكن حسابها في أي لحظة بعد  $t_0$

ويتوقع قيمة لو  $x$  كدالة للزمن نحصل على المنحنى التالي :

$$\text{ميله} = -\alpha \text{ والقاطع : } \alpha_0 .$$

ولوصف فترة نصف الحياة (Half life : t<sub>0.5</sub>) : معدل إختفاء نصف جزئيات السم  $\alpha$  :

فإذا كانت  $t_1, t_2$  نقط زمنية محددة القيمة مثل قيمة  $\alpha$  عند زمن محدود  $t_2, t_1$  هي :  $1/2$  القيمة  $t_1, X, t_1$  ، شكل رقم (1-8) :

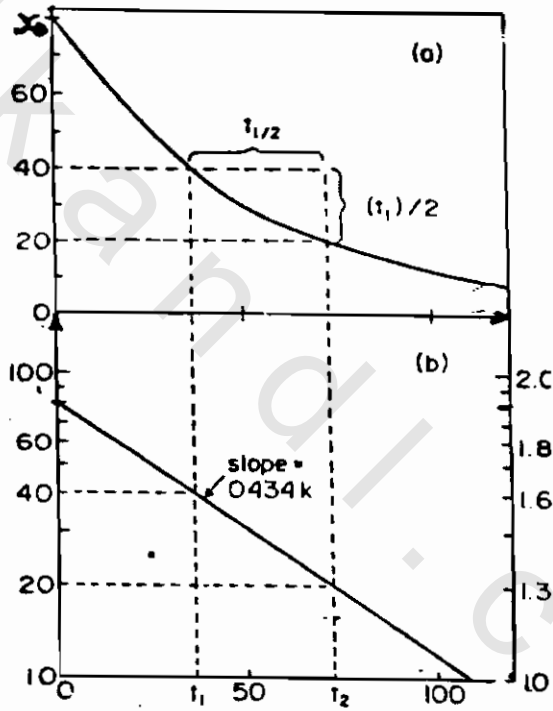
$$k \cdot (t_1 - t_2) = \ln \left( \frac{X_{t_1}}{X_{t_2}} \right)$$

$$K / 0.693 = K \cdot 0.434 / \ln 2 = K / 2 \quad \text{لأن } \ln 2 = 0.693$$

حيث يمكن إختبار الزمن جبريا عند  $t_1, t_2$

فالفترات بين هاتين النقطتين هي فترة نصف الحياة وهي قيمة ثابتة تعتمد على الثابت  $K$  فقط .

لذا تعزى الميكانيكية لمعادلة من الدرجة الأولى وعلية فالتغيرات الأسية تعزى لحركية معادلة من الدرجة الأولى و التي توصف بمعادلات تفاضلية خطية تتميز بأنصاف حياة  $t_{0.5}$  .



شكل رقم (٨-١) : إضمحلال السمية (X) مع الزمن (t)

## توقيع المنحنى (Curve fitting)

تعد درجة ملائمة المنحنيات لبيانات التجارئة الأسية الإجراء القياسى لدراسة دينامكية التخلص من المادة السامة فإذا كانت سلسلة القياسات الكمية ( التركيز) للسم بالجسم مجدولة كدالة للوقت على ورق نصف لوغاريتمى تكون دينامكية التخلص من السم موضحة بيانيا بفترات نصف الحياة لمنحنى بصورة خط مستقيم .

أما إذا كان النموذج اللوغاريتمى لبيانات التجارب لا تقارب الخط المستقيم فمن غير المستحب أن يكون التناقص نتيجة الخطأ التجريبي ( تغيرات بيولوجية ) وربما تكون البيانات متناسبة كدالة ثنائية الأسية (Bi exponential) أو عديدة الأسية (Poly exponential):

$$\dots\dots + {}^b B e + {}^a A e = \alpha (b)$$

حيث  $b, a, B, A$  ثوابت تقدر من البيانات

## نماذج الحركية (Kinetic Models):

يسهل الوصف الكمي وتقييم مآل سم بجسم ما عند تمثيل الجسم كنظام متداخل الحجيرات (Inter Connected Compartments) يتكون من عدد من الحجيرات تعمل كل منها كواحدة في علاقة متغير مع باقى الحجيرات بتغير مستوى السم بالجسم .

وبلغة الحركية فإن كل حجيرة تشير للأنسجة وسوائلها و التي تميز كل منها على الأخرى حركيا وهنا يتبادر سؤال ما هي مكونات الحجره و التي سوف تعمل على الصفات الخاصة بجزئى السم ( حجمه - شكله - ليوفيليتة - موأتمته للارتباط ) .

ونموذج الحركة ببساطة دالة تمثيلية للعمليات التي يمكن بها وصف حركة جزيئي السم مع الوقت بنظام حيوي فإذا كان تركيز السم فى سلسلة عينات متتابعة من دم حيوان تتخفف أسيا مع الوقت فان الموديل الحجيرى والهيدروليكي والرياضي يمكنها وصف الدالة الأسية وكلها نماذج متكافئة الحركية .

فالتحليل الحركي يتعلق باستشاق نموذج حجيرى تكويني ( Formal Compartment) لتوضيح كيفية إزالة جزيئات الملوث البيئي السام مع الوقت وطالما النظام يتصرف كوحدة فالتفسير الرياضي لهذا : هو الجسم بأكمله يتكون من العديد من هذه المقاطع و التي تسلك سلوكا مشابها وهنا تكون المعادلة:

$$\alpha \text{ (تركيز السم بالانسجة)} = \sum_{i=1}^{n+1} C_i \alpha^{tk_i} \dots$$

حيث  $K_i$  ثابت التفاعل للقطعة ،  $n$  عددها ،  $C_i$  تركيز السم عند  $\alpha = 1$

وطالما أن كل حجرة تتبع علاقة بهذه المعادلة فإن جميع التفاعلات سوف تتبع المبادئ الحركية من الدرجة الأولى .

وبالنسبة لعمليات الإزالة للسم من الجسم:

$$C \text{ (تركيز السم بالجسم)} = \sum_{i=1}^{n+1} C_{i0} e^{-tk_i t}$$

حيث  $C_{i0}$  تركيز السم عند الزمن  $t=0$ .

وبتوقيع التركيز لوغاريتميا مقابل الوقت نجد أن الأنسجة ذات العلاقة ثنائية الطور (Bi phasic Relation) كالكبد والدم فكل منهما يتكون من حجرتين للتمثيل والارتباط بعكس النسيج الدهني ذو العلاقة الخطية فيقوم بعملية واحدة و هي التخزين.

$$CV <== \begin{array}{|c|} \hline QT \\ \hline \downarrow \uparrow \\ \hline \end{array} <== \begin{array}{|c|} \hline QT \\ \hline \end{array} <== CA$$

## إتزان الكتلة والانتقال المحدد (Mass Balance & Flow limited)

يعمل الدم على توزيع السم من مكان امتصاصه لأجزاء أخرى من الجسم خلال بركة الدم (Blood Pool) بسرعة كافية حتى يمكن إعتبار أن تركيز الدم أساس متماثل . فالشكل السابق يمثل حجرة فسيولوجية (عضو أو نسيج) يدخل إليه السم ويغادر الحجرة مع تيار الدم ثم ينضح أو ينتقل من الأنسجة أو قد يدخل في تفاعلات طبيعية مختلفة (الارتباط ...) وتكون النتيجة هي تجزئته بين الأنسجة (T) والدم (B) والمعتمد على ميل السم لكل وسط منهما.

وعند الإتزان فإن هذا التوزيع التجزيئي  $\textcircled{R}$  يعبر عنه رياضياً كمعدل تركيز للأنسجة/ دم:

$$\cdot c_q [CT/Co] = RT$$

والوضع أو الانتقال المباشر بين الحجر المتجاورة والتحويلات الأنزيمية يحدث مجموعة من التغيرات يعبر عنه بمعادلة تفاضلية للتوازن الكلية :

$$\begin{aligned} & \text{معدل التغير للسم بالجسم} = \\ & |(\text{معدل الداخل مع الدم Influx} - \text{معدل الخارج مع الدم efflux})| \\ & + (\text{معدل الانتشار أو الانتقال للداخل in} - \text{معدل الانتشار أو الانتقال للخارج out}) \\ & + (\text{معدل التكوين} - \text{معدل التحول} + \text{معدل الامتصاص} - \text{معدل الإخراج})|. \end{aligned}$$

فإذا كان معدل تغير كتلة السم بالحجيرة يرجع للانتقال بتدفق الدم وحدة فيمكن تمثيلها بمعادلة أتران:

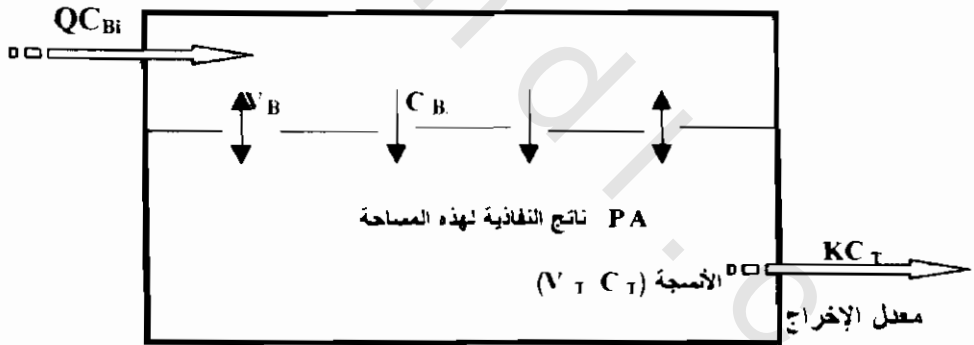
$$\begin{aligned} & \text{ثابت حجم الغرفة } V_f = dCt/dt = \\ & |Q_r (\text{معدل سريان الدم})| - |C_A (\text{تركيز السم بالدم الشرياني})| \\ & - |Q_T (\text{معدل سريان الدم الشرياني})| C_i (\text{معدل تركيز السم بالدم الوريدي})|. \end{aligned}$$

فلو حدث تبادل سريع بين الدم والأنسجة وأن تركيز السم بالدم الوريدي يترك هذه الحجيرة ويترن مع الأنسجة ، وفي حالة السريان المحددة هذه فإن المعادلة الثانية تبسط كما سبق :

$$(C_T/R_T - C_A) Q_T = dC/dt = V_T$$

فعندما تكون حركة السم بالجسم سريان محدد فإن معدل وكمية سريان الدم للأنسجة المختلفة سوف تحدد التوزيع الأولي نتيجة كتلة الأنسجة و ميلها للسم تحدد التوزيع النهائي.

وسلسلة معادلات بقاء المادة يتحصل عليها من كل مركب وهذه المعادلات في علاقة متبادلة (Interrelate) مع مقاطع (ترم) تمثل تغير الكتلة بين الحجيرات أو التحول الداخلي بين مكونات التفاعل الكيماوي. والشكل التالي رقم (٨-٢) يبين كيفية نقل معيار (Lumped parameter) ينشق من توازن الكتلة ..... لشرح الافتراض بأنسجة الدم وحجيرات الأنسجة . والمعدل الذي عنده المركب سيحمل بعيدا بالدم هو  $Q C_{Bo}$  .



حيث أن :  $Q$  : معدل تدفق الدم

$V_B$  : حجم حجيرة الدم للعضو

$V_T$  : حجم حجيرة الدم للأنسجة

$C_B$  : تركيز الدم الداخل

$C_T$  : تركيز الدم للخارج

شكل رقم (٨-٢): كيفية نقل مركب خلال حجيرة في الجسم



وعموما فالمركب الكيميائي سيتغير بين حجيرات الدم والأنسجة والتغير يمكن أن يتأثر بالعديد من العمليات الحادثة بجدر أوعية الشعيرات الدموية أو بالأنسجة أو بخلاياها.

والميكانيكية يمكن أن تكون معقدة وغير معروفة غالبا ، ولكن يكون النموذج كافي لوصف التأثير الكلي (Overall effect) لأي عملية في الترم الرياضي البسيط ففي الشكل نجد أن التغير (التبادل) بين الدم والأنسجة يفترض أنه متماثل لذا يشار إليه بالسهم المزدوج أما الرمز (PA) فيعطي ناتج النفاذية لمساحة التبادل A .

وبافتراض معدل التبادل أنه خطي في الفرق بين التركيز الحر غير المتداخل (PA) وهو ثابت التناسب وبالرغم من توظيف المعدل الغير خطي فيمكن إدراكه وتقديره. و لارتباطه بالدم أو مكونات الأنسجة فإن التركيز الكلي بالحجيرات يكون بالضبط غير متماثل للتركيز الحر. والتركيز الكلي عادة ما يكون سهل تقريره تجريبيا عن التركيز الحر ، وهنا فإن النموذج عادة ما يتكون من مقاطع (ترمات) من المكونات المرتبطة ببعضها معياريا مثل معدل التوزيع المتزن بالحجيرات. وتحول المركب خلال التفاعلات وعمليات الإفراز و الإخراج (Excretion) من الأنسجة أو من الجسم عادة ما تكون غير مفهومه. وفي حالة عمليات التبادل الحجيري فإن التغير الرياضي غالبا ما يكون كافي أو ملائم لتمثيل معدلات التحول والإخراج فمن الشكل نجد أن عزل المركب بالأنسجة متري كعملية منها التركيز بالأنسجة خطي والثابت (K) ويكون من ثوابت الدرجة الأولى

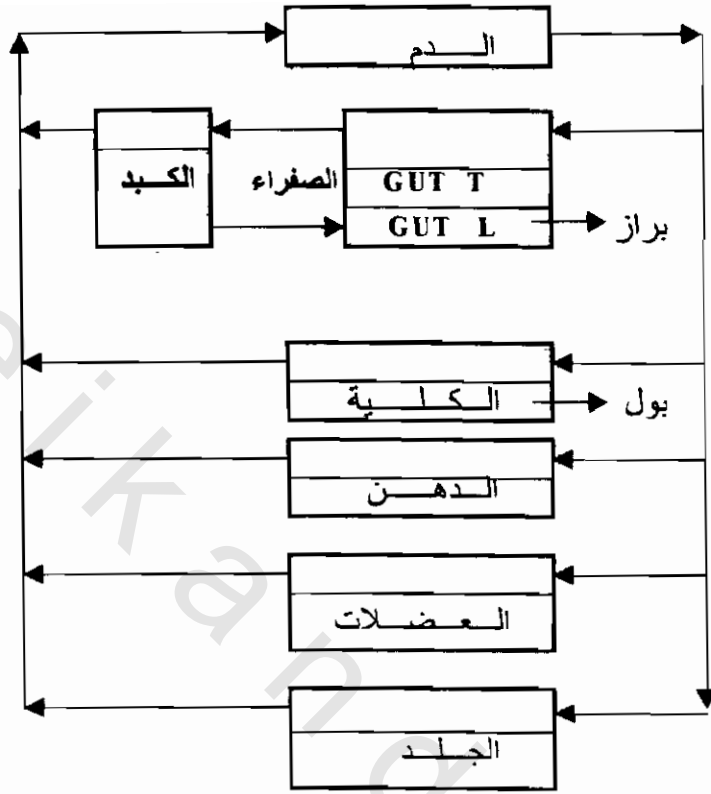
والشكل التالي رقم (٨-٣) يوضح رسم تخطيطي لنموذج يعبر عن كل الجسم وغالبا ما يكون ملائم لكل السموم الليبوفيلية فحجيرات الدهن والعضلات والجلد تم تضمينها بالرسم وهي في نفس الوقت أعضاء تخزين

هامة للسموم الذائبة بالدهون فحجيرات الكبد والأمعاء والكلية يظهر تأثيرها في التمثيل الإخراجي أو الطرح خارج الجسم .

ويمثل كل وأي نموذج العمليات الفسيولوجية ببساطه ولدرجة تظهر أو تحقق المعلومات الطبيعية والكيميائية : معدل سريان الدم ، حجم العضو ، الثوابت التي تمثل ارتباط السم مع معايير أخرى لا تعتمد عموما على طرق دخول السم للجسم. وبمقارنة النموذج التمثيلي مع البيانات التجريبية فإن شكل حجم المعيار الحركي الغير معلوم يمكن تقديره وكذلك فرض أي عمليات ميكانيكية غير معلومة لاختبارها.

وعمليات التوزيع عادة ما تكون كمية مماثلة لما في حيوان آخر وعلى الأقل لكل الثدييات. وكثيرا من الاختلافات الكمية في سلوك الحركية تلاحظ لنفس السم في أنواع عدة من الحيوانات والتي تختلف بوضوح في طبيعتها خاصة في المعايير المقاسة الغير معتمدة مثل معدل السريان وأحجام ومساحات التبادل. وهذه المعايير وجدت أنها تتدرج مع وزن الجسم لمدى تتراوح من  $3/2$  : 1 وعليه فإن مقياس الكينيتيكية السريعة يمكن اجراؤها قبل عمل تجارب توضيحية لتفصيلها.

وعموما حدوث عمليات التوزيع والتمثيل والإخراج لعدد من الحيوانات تكون تم وضعها كافية فإن النماذج سوف تمد بقياس معدلي للمقارنات بين الأنواع وبالتالي تتدرج (Scale) لتتبع حركيتها بالإنسان .



شكل رقم (٨-٣): نموذج (معدل) لحركية العمليات الفسيولوجية بالجسم

### نماذج تحليل الحركية (Toxic Kinetic Analysis Models)

تعتمد على قابلية انطباق المنحنيات على بيانات التجارب (عينات الدم - نواتج الإخراج) وتعدد الحجرات وحجمها والمشتقة من البيانات يعتمد بقوة على صفات الإزالة لجزيئي السم والتي سوف لا تتطابق مباشرة مع تحديد حقيقي مباشر للأنسجة الداخلية بالجسم.

- ولطالما هناك احتمالين كافيين لأغراض التحليل الحركي للسم وهما :
- تفسير الحجيرة المشتقة (Interpretation of derived comp)
  - متغيرات النموذج و التي تمثل وظيفتها مجموعات لنسيج متجانس لها صفات عامة و متعلقة بإزالة السم من الجسم.

### نموذج الحجيرة الواحدة (One Compartment Model) :

فيمثل الشكل التالي رقم (٨-٤) تأثير عامل على تركيز السم بالبلازما بعد الامتصاص عقب الحقن الوريدي أو الاستنشاق. فيشير الخط لحدوث توزيع سريع للمركب خلال حجيرة مستقلة من الجسم و يصف الإزالة بمعادلة حركية من الدرجة الأولى لا تعتمد على الجرعة حتى يصل تركيز السم بها للنصف (1/2)، وخلالها فإن نصف عدد جزيئات السم يخرج من الحجيرة بعمليات متنوعة (تمثيل حيوي - مسارات إخراج وإفراز مختلفة).

ويتناسب الحجم الظاهري لتوزيع السم مع كميته وتركيزه بالبلازما ، وليس للثابت وحتى قياس من الناحية الفسيولوجية ولا يعزى للحجم الحقيقي ، فبعض الأعضاء تركز السم لمدى ولو أن لبعضها القدرة على إزالته والتخلص منه من البلازما و عليه يظهر السم :

حجم ظاهري كبير لتوزيعها (V<sub>a</sub>) =

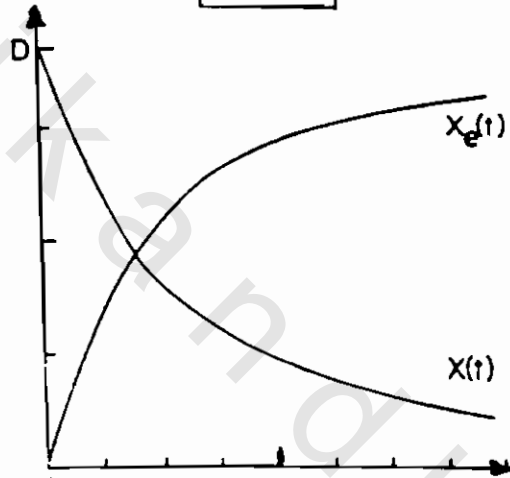
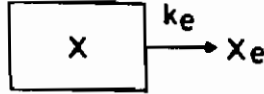
الجرعة بالوريد (IV) = تركيز السم بعد الحقن (C<sub>0</sub>) / (C<sub>00</sub> - Au Co - Co<sub>0</sub>)

حيث A<sub>u</sub> : المساحة الكلية تحت المنحنى والممثلة للتركيز بالبلازما مع الوقت من الصفر وحتى الوقت المستغرق مع إضافة مساحة (trapezoids) المتكونة بكل عيتين متتاليتين :

### ١- إزالة من الدرجة الأولى (First Order Elimination) :

فهي أبسط النماذج الحجرية لوصف الجسم كحجرة واحدة متجانسة تتوزع السم خلالها بانتظام بكل الأوقات ، فإذا كانت الإزالة تقترب من حركية درجة أولى فإن معدل الفقد يوصف بالمعادلة:

$$K_e = -dx/dt \text{ (ثابت معدل الإزالة من الدرجة الأولى). } X \text{ (كمية السم عند الوقت } t \text{)}$$



شكل رقم (٨-٤) : منحنى إزالة من الدرجة الأولى

يحصل عليه من الرسم عندما يكون :

$$\text{الميل} = K_e / 2.303 \text{ أو من العلاقة } K_e = 0.683/t_{1/2}$$

حيث يزال الملوث السام بإفراز نشط صفراوي من درجة النصف فإذا كانت كمية الملوث ضئيلة قبل التقديم السريع لكمية معلومة (D) ، فإن الكمية الكلية الابتدائية للسم بالجسم تكون تقريبا:

$$D = X_0$$

$$D = X_1 =$$

حيث تعطي  $K_e$  كمية السم كدالة صريحة للوقت ونصف الكمية المتبقية في أي وقت  $(t)$ .

فنموذج التحليل الحجيري يمد بالوصف المفيد عن أثر الوقت الكلي اللازم لإزالة السم . فنموذج الحجر الفسيولوجية كأحدى النماذج المتكونة باستخدام التغيرات الفسيولوجية والبيوكيميائية كمعدل سريان الدم والأنسجة و حجم الأعضاء و معدل التمثيل ، ثم التقدير الجيد لهذه المتغيرات و التي عادة ما يكون صعب ومتغير .

وطالما أن إطار العمل الفسيولوجي يمد بالعديد من المميزات فإن التحديد الطبيعي للحجر ومعدل التحولات يسهل دمج المعلومات والمعرفة الموجودة حول السلوك الكلي للنظام بالنموذج .

فالتغيرات الفسيولوجية مع الوقت خلال التعرض المزمن للسم مثل التي ترجع للنمو الطبيعي أو نقص التمثيل ومعدل الإخراج يمكن تقديمها طبيعياً و الأكثر من ذلك الأساسيات المنطقية لشرح وتفسير حركة السم بجانب قاعدة البيانات الأصلية.

والجسم ليس وحده متماثلة مفردة يتوزع فيها السم ولكن يتوزع خلال الجسم بتركيزات تختلف من نسيج لآخر وعادة ما تقوم حالة ائزان ديناميكي توزيعي بين الأنسجة حيث معدل التركيز بالأنسجة / دم ثابت وتحسب هذه الظروف فان كمية السم الكلية بالجسم ستكون متناسبة لتركيزه في الدم :

$$VC = X$$

حيث  $V$  : ثابت التناسب الملائم

$C$  : تركيز السم بالدم أو البلازما

فإذا كان التركيز الأولي في الدم (Co) معلوم فإن حجم التوزيع الظاهري يمكن تقديره

$$\text{حجم التوزيع الظاهري } V = \frac{D}{C_0} \text{ (الكمية الكلية المقننة) / (التركيز الأولي بالدم)}$$

وبجمع المعادلتين يحصل عليه من الرسم عندما يكون :

$$\begin{aligned} \text{الميل} &= \frac{Ke}{2303} \text{ أو من العلاقة } Ke = -0.683/t \cdot 1/2 \\ C_1 &= \frac{D}{V} e^{-Ke t} \\ C_1 \text{ لو} &= \text{لو } (0.434) - D/V \end{aligned}$$

وكطريقة بديلة لقياس حركية إزالة السم والتحكم في ظهوره بالإفرازات بأفترض أن الإزالة حركية من الدرجة الأولى فان معدل ظهور السم في الإفراز سوف يتناسب مع الكمية الكلية لحظيا بالجسم :

$$\begin{aligned} Ke &= dx_e / dt \text{ (ثابت معدل الإزالة : درجة أولى) } \cdot X \\ \text{حيث } x_e &\text{ كمية السم في البول} = \text{صفر} . \end{aligned}$$

وطالما أن المعادلة السابقة تعطي كمية السم بالجسم كدالة صريحة مع الوقت

$$\begin{aligned} D &= X_e (t) (e^{-Ke t} - 1) \\ \text{لو } D &= X_e (t) - (0.434) \cdot D \end{aligned}$$

ب- امتصاص من الدرجة الأولى : (First Order Absorption)

أفترض كما سبق أن أخذ الملوث البيئي لحظي مقارنة بالتوزيع والفصل . فإذا كان الأخذ أكثر قريبا لعمليات امتصاص درجة أولى ، فإن معدل التغير في كمية المركب بنموذج غرفة واحدة مع فصل درجة أولى فان المعادلة السابقة تصبح :

$$X_1 K_e = dx/dt$$

$$K_a X_a + K_e x = dx/dt$$

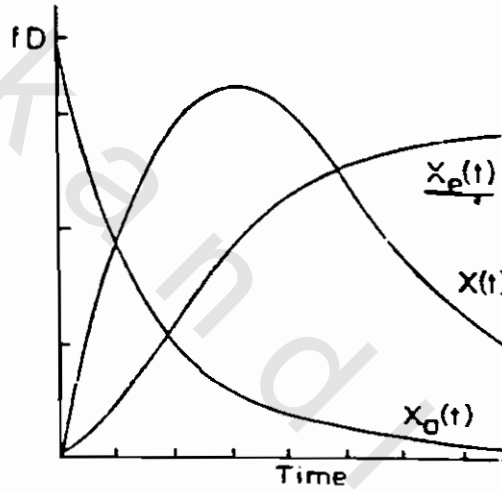
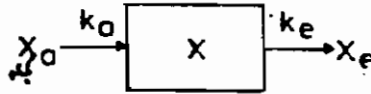
حيث :  $K_e X$  : عرفا من قبل

$K_a$  : معدل ثابت الامتصاص الظاهري (درجة أولى)

$X_a$  : كمية السم عند موقع الامتصاص ، شكل رقم (٨-٥) .

إن معدل الفقد من موقع امتصاص للسم

$$x K_e = dx/dt$$



شكل رقم (٨-٥): منحنى امتصاص من الدرجة الأولى

وبفرض أن :  $Df = X_a$  حيث قيمة (f) : هي الجزء الممتص من الجرعة .

وإن  $Df = K_a (t)$  وبحل المعادلة بالمعادلة السابقة :

$$K_e + K_a x = dx/dt$$

$$X_e(t) = Df / K_e K_a ( e^{-k_e t} - e^{-k_a t} )$$

$$Df = \frac{(e^{-k_e t} - e^{-k_a t})}{(k_e - k_a)}$$



ويحل هذه المعادلة مع السابقة :  $x K_e = dx_e / dt$  ويتكاملها تعطى الكمية المتراكمة المخرجة سابقا .

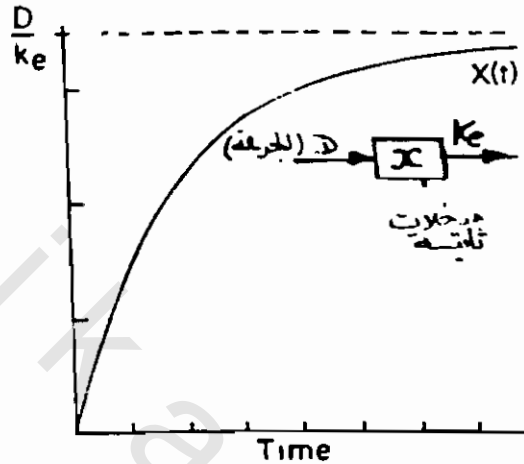
والمقطع الأول: بالمعادلتين السابقتين هو الإسهام (Contribution) لمعزى و الذي يعزى إلي D .  
والمقطع الثاني: بالمعادلتين السابقتين يعزى للكمية الأولية (X) و التي لا تساوى صفر بالجسم .

ويتوقع  $X(t), X_a(t)$  مقابل الوقت يظهر المنحنى السابق (b) .  
فإذا كانت  $X_e$  أقل بكثير عن  $Df$  ومعدل الامتصاص يقارن بسرعة التخلص فإن بعد فترة قصيرة من الوقت يهمل المقطع  $e^{-kt}$  وتصبح المعادلة:  
$$D - D_e f = x(t)$$
  
وهي تماثل المعادلة السابقة و المتحصل عليها بفرض امتصاص لحظي حيث :  $X_0 = \text{صفر}$  ، ونفس التحليل يجري على  $X_e(t)$  .

٤- الدخل (المدخل) الثابت (Constant Input) :  
إذا كان التعرض أو أخذ وتناول الملوث بطريقة مزمنة (كالغذاء الملوث) ويخرج من الجسم ببطيء فإن معدل الجرعة عادة ما يعامل على انه مدخل ثابت ، شكل رقم (٨-٦) وبفرض نموذج ذو حجرة واحدة يكون :  
معدل التغير في كمية السم بالجسم هي :  $D + xK_e = dx/dt$   
وبفرض أن :  $X_0 = D$   
D : ثابت الدخل بعد الجرعة / الوقت  
 $X_0, K_e$  سبق تعريفهم حيث  $X_0 = X(0)$   
إذن  $X_{(0)} = D / (K_e - 1)$  وتصف تراكم السم مع الوقت في الجسم .

وبعد فترة يزيد قيمتي (S) و (I) فإن فترة نصف الحياة تهمل ويهمل المقطع الأسى بالمعادلة وهنا تكون كمية السم بالجسم ثابتة ، وباستخدام المعادلة السابقة :  $CV = X$  والتي توضح الحالة الثابتة في مقطع التركيز :  
إذن  $D / K_e = C_{ss}$   
حيث  $C_{ss}$  التركيز بالحالة الثابتة بالجسم وتظهر كهضبة تتناسب مع الجرعة

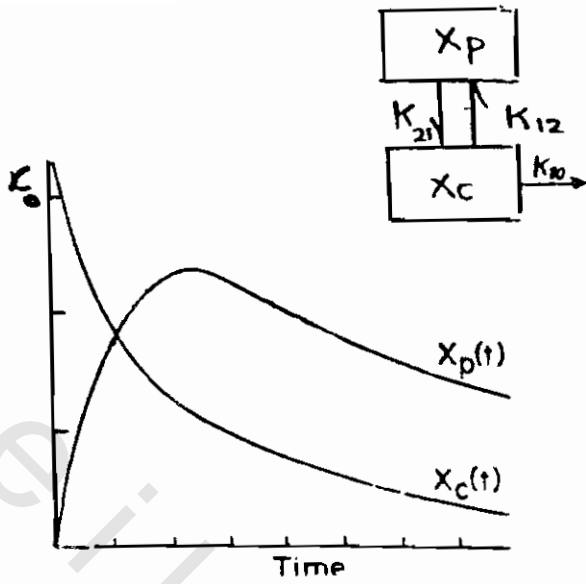
وهنا يتزن الفصل مع المنخلات تماما حيث تمد المعادلة الأخيرة بعلاقة مناسبة للحالة الثابتة لتقديم حجم التوزيع الظاهري إذا كانت  $D$  ,  $C_{ss}$  ,  $K_e$  معلومة .



شكل رقم (٦-٨) : منحنى يصف تراكم السم مع الوقت

## ٢- نموذج الحجرتين (Two Compartment Model) :

لا تتوزع وتتزن جزئيات السم سريعا بالجسم لذا فالنموذج ذو الحجرتين سيمد بوصف جيد لحركية إزالة السم ، وهنا تكون الحجرة الرئيسية المركزية تمثل الدم ( أو أي عضو دوراني كالكلب أو الكلى ) بينما الحجرة الطرفية تطابق الأنسجة أو الأعضاء الفقيرة من حيث دوران الدم ( عضلات أو الدهون أو الأنسجة الرخوة (Leant) ) و يفترض أن معدل الإزالة و الحركية درجة أولى و أن الفصل يحدث بالغرفة المركزية فقط ، شكل رقم (٧-٨) :



شكل رقم (٧-٨) : منحني نموذج ذو حجرتين يمثل حركية و إزالة السم

إذن معدل التغير في كمية السم بالغرفة الرئيسية :

$$X_p = X_{c0} : \text{حيث } [X_p K_{21} + X_c \cdot (K_{12} + K_{10})] = dx_c / dt$$

ثابت معدل الإزالة الظاهري  $K_{10}$   
 معدل ثابت التحرك داخل الغرف من الدرجة الأولى  $K_{12} \cdot K_{21}$   
 التركيز الابتدائي  $X_0$  :  
 الكمية بالحجرة المركزية  $X_c$  :  
 الكمية بالحجرة الطرفية  $X_p$  :

إذن معدل التغير في كمية السم بالغرفة الطرفية :

$$X_p K_{21} - X_c K_{12} = dx_p / dt$$

و بافتراض أن:  $X_p(0)$ ،  $X_c(0)$  ثوابت متخصصة يكون حل المعادلات السابقة

$$(\beta - K_{21} / \beta - \alpha) + {}^1 e [(\beta - \alpha) / (K_{21} - \alpha)] X_0 = X_c(t)$$

(مركزية)

$$(\beta - K_{21} / \beta - \alpha) + {}^1 e [(\beta - \alpha) / (K_{21} - \alpha)] X_0 = X_p(t)$$

(طرفية)

$$(K_{10} K_{21})^2 - 1/2 (K_{10} + K_{21} + K_{12}) \pm [(K_{10} + K_{21} + K_{12})^2 - 4 K_{10} K_{21}]^{1/2} = [\beta - \alpha]$$

وتسمى بثابت معدل الهدم الظاهري من الدرجة الأولى و يوصف هذا النموذج بنموذج الإنهيار ثنائي الأسية للسم .

#### ٤-التعاطي المزمن (Chronic Ingestion)

عند تعاطي جرعات سم بمعدل ثابت فإن كميةً بالجسم يحدث لها تراكم حتى تصل للحالة الثابتة (Steady State) وتصل للمستوى الهضبي . ويعتمد الوقت المستغرق للوصول للحالة الثابتة على معدل الهدم أو الفصل ، بينما كمية السم بالجسم عند الهضبة تعتمد على الجرعة والفصل ، شكل رقم (٨-٨) .

والتراكم الحادث خلال التعاطي المزمن يعتمد على حركة إزالة السم فعلى سبيل المثال فإن الكمية بالجسم تتبع عدد ( n ) من الجرعات المتماثلة وحركية جرعاتها المنفردة و عليه تكون :

$$e^{-k_1(2-n)t} + e^{-k_1(1-n)t} = X_n(t)$$

الترم الأول: باقي الجرعة الأولى      الترم الثاني: متبقى الجرعة الثانية

حيث :  $X_n(t)$  هي الوقت والكمية بعد الجرعة

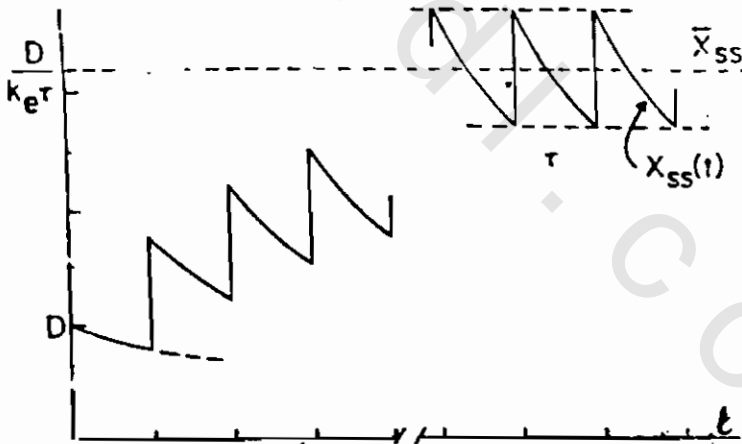
$t, n$  هي الفترة بين الجرعات

وبترتيب المعادلة السابقة تحصل على D :

$$D = X_n(t) / (e^{-k_1 t} - 1) / (e^{-k_1 n t} - 1)$$

ويتوقع هذه المعادلة نحصل على المنحنى الثاني

$$D = X_{ss}(t) / (e^{-k_1 t} - 1)$$



شكل رقم (٨-٨): منحنى التعرض المزمن

فكمية السم بالجسم عند الحالة الثانية  $X_{ss}(t)$  تتذبذب بيس الجرعات المتتالية تبعا للمعادلة السابقة والكمية العظمى بالجسم عند الحالة الثانية تحدث عقب كل جرعة تقريبا والكمية الدنيا عند نهاية كل جرعة .

ومتوسط الكمية عن الحالة الثانية :  $X_{ss}(t) f 1/t = X_{ss}$

و بالإحلال في المعادلة قبل السابقة ثم التكامل تحصل على :

$$t/D \cdot t 1/2 \cdot 1.44 = D/rK_{es} = D/tk_{es} = X_{ss}$$

حيث  $K_e$  يمكن استبدالها بفترة نصف الحياة تبعا للمعادلة السابقة ويظهر بوضوح أن متوسط كمية السم بالجسم ستتراكم حتى مستوى الحالة الثانية والتي يمكن أن تكون أكثر من مستوى التعاطي إذا كانت فترة نصف الحياة للإزالة طويلة .

وعدم الفهم لمأل حركية السم بالجسم يأخذ أهميته عند التعاطي المزمّن ويجب الذكر بأن الموقف المثالي السابق شرحه (Stress aging) والسمية سوف تزداد خلال التعاطي المزمّن والذي يتغير كدالة فيولوجية و بالتالي تتغير حركية السم خلال وقت التعريض .

#### نموذج هكساكلوربيفينيل (Hexa chloro Biphenyl) :

البيفينولات عديدة الكلور (Polychlorinated biphenyl - PCB.s) مجموعة من المركبات السامة انتشر نطاق استخدامها وتمثل القسم الغالب من الملوثات البيئية حيث يوجد ٢١٠ تركيبة محتملة منها و كلها لها نفس الهيكل الكربوني : البيفينيل (Biphenyl) وتختلف من حيث عدد وموضع ذرات الكلور بها كذلك تتميز كلها بدرجة ثباتها العالي وبقاء متبقياتهما لفترات طويلة و السذي يعتمد على نشاطها في الأنظمة الحيوية ، جدول رقم (٨-١) .

جدول رقم (٨-١) : نموذج معايير البيفينولات عديدة الكلور بالفنران

محل الممثل في الأنسجة/الدم										الدم	حجم	حجيرة
6CB		5CB		4CB		2CB		1CB				
١	١	١	١	١	١	١	١	١	١	-	٢٢.٥	الدم
١	١	١	١	١	١	١	١	١	١	-	١٤.٠	تجويف المعى
٠.٣	٤	٠.١	١	٠.١	١	٠.٤	٢	٠.١٤	١	٤٥٠	١٢٥	عضلات
٤	١٢	٢	٦	٢	٦	٥	٣	٢	١	٩٦٠	١٠	الكبد
٢	٣٠	٠.١	٧	٠.٣	٧	٠.٣	١٠	٠.٢٥	١٠	٣٠	٤٠	الجلد
٢	٤٠٠	٠.٤	٧٠	٠.٥	٢٢٠	٠.٦	٧٠	٠.٤	٣٠	٢٤	١٧	الدهن

ولقد تتبع إحدى هذه المركبات وهو ٢و٢ و ٤و٤ و ٥و٥ - هكساكلور بيفينيل (6-CB) وتتبع كينيتيكية، جدول رقم (٨-٢) المركب الأصلي ومثلاته الرئيسية بالفئران ومشتقات الجليكورونيدلة. وطالما أن الممثل أكثر قطبية فإنه يتوزع توزيعا معقولا كما يظهر من الجدول التالي في الفئران . حيث كان أكبر معامل توزيع للمركب الأصلي في الأنسجة الدهنية (وهو ما يمثل كمادة شديدة الليبوفيلية ) و عليه فالدهن يعتبر كموقع لتخزين أغلب كمية من المركب الأصلي .

وبمجرد سريان الدم لكل وحدة حجم من الدهون تكون قليلة مقارنة بمعدل حركة سريان الدم لكثير من الحشرات بالجسم ويبين تدرج الوقت للتوزيع (Transients) طويل وهو ما بين فعل الزمن (Time course) لتركيز المركب الأصلي في الأنسجة الرئيسية عقب الحقن الوريدي حيث يؤخذ المركب سريعا ويقوة للأعضاء و التي لها سريان عالي كالكبد ثم يعاود توزيعه للدهن . ولأن للمركب معدل حركة وسريان منخفض بالدم نجد أن الدهون تأخذ المركب ببطئ وتستمر مرتفع حتى ٤ يوم ومعدلات التمثيل (الكبد) والإخراج (البراز) ثم تضمينها بالنموذج و الذي يظهر بأن معدل طرحه يتحكم فيه معدل التمثيل .

حيث يمثل الكبد والعضلات والجلد و الأنسجة الدهنية كحجرة يدخلها مركب P.B مع سريان الدم الشرياني بتركيز واحد ثم يغادرها مع سريان الدم الوريدي بتركيز آخر . والسريان المحدد للانتقال فان تركيزه بالدم الوريدي يعتمد على معدل التخزين بالأنسجة / دم .

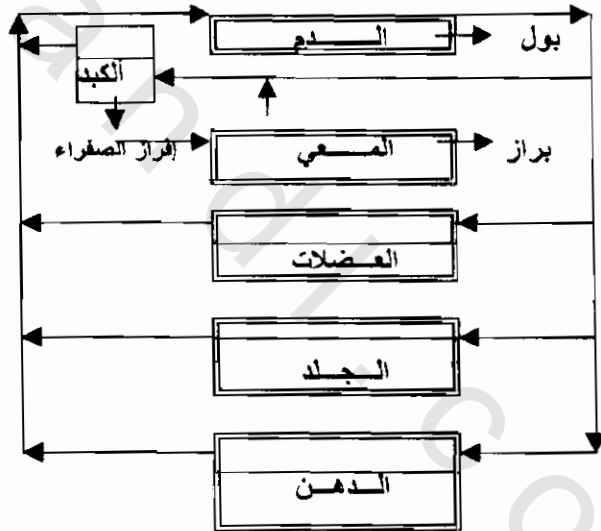
جدول رقم (٨-٢) : ثوابت معايير الحركية (الكينيتيكية ) لمركب هكسا كلورو بيفينول و مثلاته

6CB	5CB	4CB	2CB	1CB	معاير الحركية
٢.٧	٢٣.٤	١٤.٢	١٢٠	٦٠٠	معدل التمثيل ( $K_m$ ) مل/ ساعة
١.٨	٢	٠.٧	٨	١٢	معدل ترويق الكلي ( $K_c$ ) مل/ ساعة
١٨	١٨	١٢.١	٢١	١٢	معدل ترويق الحرارة ( $K_h$ ) مل/ ساعة
٠.٠٠٩٦	٠.٠٠٩٦	٠.٠١	٠.٠٠٩٦	٠.٠٠٩٦	إعادة إتصال المعى ( $K_g$ ) ساعة <sup>-١</sup>
٠.٠٤٨	٠.٠٤٨	٠.٠٥	٠.٠٤٨	٠.٠٤٨	نقل الفضلات ( $K_f$ ) ساعة <sup>-١</sup>

وبفرض حدوث عملية امتصاص من الدرجة الأولى تحدث في الكبد فقط وتمثيل (PCB.s) و توزعها علي أنسجة أخرى مع الدم كذلك أخرجت أيضا مع الصفراء . والممثلات التي تم إخراجها سوف يعاد امتصاصها جزئيا كمواد متحركة لا تنتقل للأمعاء بواسطة سريان الكتلة الغذائية وستخرج أخيرا ممثلات (PCB.s) بالبول أو البراز ، شكل رقم (٨-٩) . ومعادلة أتران الكتلة التفاضيلية لوصف تغير (PCB.s) بكل حجرة هي سلسلة ثابتة :  
(2<sup>nd</sup> sec) من معادلة مماثلة : فمعادلة أتران الكتلة بالكبد :  
إن معادلة أتران الكبد :

$$(C_L/R) K_m - (C_L/R_L) Q_2 - C_B Q_L = dC/dt = VL$$

حيث : VL : حجم الكبد  
Q<sub>2</sub> : معدل سريان الدم بالكبد  
R<sub>L</sub> : معدل التوزيع المتزن بالكبد /دم  
K<sub>m</sub> : ثابت معدل التمثيل من الدرجة الأولى  
C<sub>B</sub> : تركيزه بالدم  
C<sub>L</sub> : تركيزه بالكبد



شكل رقم (٨-٩): النموذج الحركي و تركيزات مركب (CB-6) في الفئران عقب جرعة مفردة بالحقن قدرها ٠,٦ مللج/كج

و تكون معادلة أتران الكتلة بالكبد للممثلة هي :

$$= dC_c / dt = V_2$$

$$G_G V_G K_G + (C_1/R_1) K_b - (C_1/R_1) K_m + (C_1/R_1) Q_1 - C_B Q_1$$

حيث K حجم محافظة الأمعاء و  $K_b K_G$  ثوابت النضبة المرارية من الدرجة الأولى .

نموذج هكسا برومو بيفينيل (Hexa Bromo Biphenyl):

يمثل الشكل التالي ، شكل رقم (٨-١٠) تخطيط لإزالة هكسا برومو بيفينول (HBB) من الأنسجة المختلفة للفئران (rats) حيث أظهرت النتائج هنا أن عملية تمثيله ليست هامة ويمكن إهمالها وأن التوزيع في الأنسجة كان مماثل لما في حالة مركب بنتا كلورو بيفينولات (PCB.s) وان سرياته محدد الانتقال . فالجرعة بالحقن تعزل ، شكل رقم (٨-١١) ببطيء بالمرارة أولاً حيث إفرازها عن طريق البول يمكن إهماله لضعفه كمسار لعزل جزيئات المركب السامة (Elimination) . وقد تم ربط الكمية المخرجة منه بالمرارة في الدرجة الأولى قياساً بتركيز مثيلتها في أنسجة الكبد حيث (Kb) يمثل ثابت الإخراج من المرارة . كما أفترض حدوثها بانتشار ثنائي الاتجاه سلبي وتم قياس ثابت النفاذية (Kg) من النتائج الملاحظة من التعاطي بالقلم و التسي

$$D_{g(t)} + M_1 K_1 - = d M_1 / dt$$

حيث : D هي الجرعة  $g_1$  هي دالة الحقن العادية .

وطالما أن الدهون هي الموقع الأعظم للتخزين على المدى الطويل للسموم الليبوفيلية فإن الفقد في الكمية بهذه الأنسجة سيغير التوزيع و الإخراج بمعنوية عالية . كما لوحظ زيادة بوزن الفئران ( من ٢٥٠ جم إلى ٤٠٠ جم خلال ٤٢ يوم وكان الجزء المعنوي لزيادة الوزن بالأنسجة الدهنية و لقياس التغير هنا فإن حجم غرفة الأنسجة الدهنية تم حسابه من المعادلات الخاصة بتوقيع البيانات التجريبية للفقد في الوزن كدالة مع الوقت :

$$W_b = V_A(t) (0.0007 + 1) - (0.04 + 0.07) (e^{-0.003 t} - 1)$$

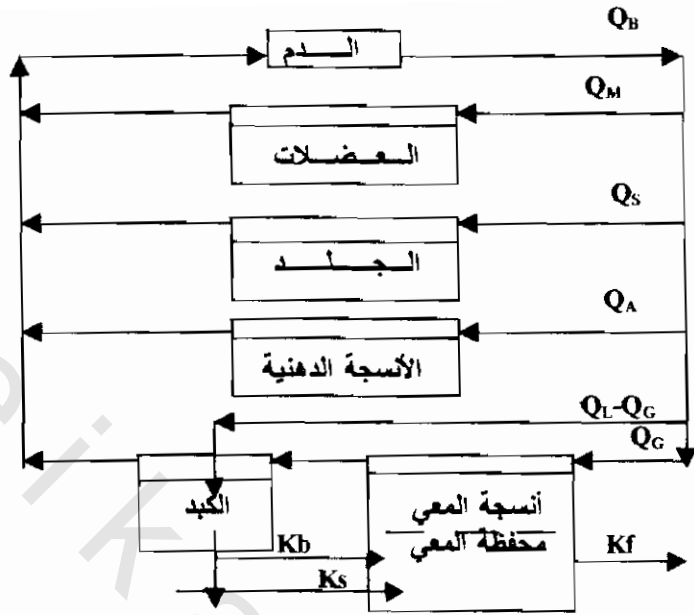
حيث :  $W_b$  هي وزن الجسم الأولى بالجم  $t$  هي الوقت بالساعة .

وتكون معادلة أتران الكتلة لمركب (HBB) في حجيرة النسيج الدهني

$$(d V_A / dt) C_A - (C_A/R_A - C_B) Q_A = d C_A / dt = V_A(t)$$

وهذه المعادلة تصف عزل جزيئات المركب على المدى الطويل حيث تصف معادلة أتران الكتلة هذه المركب في حجيرات الدم والعضلات والجلد و التي وجدت مماثلة لنموذج (PCB.s) السابق بدون إفراز (إخراج) بالبول :





حيث :  $Q_T, T$  : معدلات سريان الدم و هي :  $A, B, G, L, S, M$   
 $K_b$  : معدل الإخراج المراري :  $K_s$  : معدل الإنتقال المعوي  
 $K_g$  : ثابت النفاذية :  $K_f$  : معدل الإنتقال بالبراز  
 شكل رقم (٨-١١) : تخطيط السريان لنموذج حركي لتوزيع هكسا بروموبيفينول  
 حيث كانت الكمية منه في :

أنسجة الكبد

$$K_{bl} - (C_l / R_l) Q_L - (C_G / R_G) Q_G + |GB (Q_G - Q_l)| = d C_l / d t = V_l$$

من الأمعاء

$$(C_G V_G - C_{GL} V_{GL}) K_G + (C_G / R_G - C_B) Q_G = d C_G / d t = V_G$$

محفظة الأمعاء

$$C_{Gl} V_{Gl} K_f - K_s M_s + K_{bG} + (V_{Gl} C_{Gl}) - (V_G C_G) K_G = d C_{GL} / d t = V_G$$

$$Dg(t) + M_s K_s - = d M_s / d t$$

والفسيولوجية المبنية على النماذج الحركية تكمل الأبحاث التجريبية من خلال

- ١- أعطاء معنى دقيق لمعايير الكينتيكية للتوزيع والتخلص .
- ٢- المساعدة في تقدير قيم المعايير المجهولة من خلال تصميم النموذج .
- ٣- يمد بسلوك الكيبينتيكية في الأنواع المختلفة ومحاولة تدريجها (Scaling) ثم مقارنة هذه النتائج ومحاولة الاستفادة منها مع الإنسان .

## الباب التاسع

### العلاقة بين

طبيعة التركيب الكيميائي لجزيئ السم و  
النشاط البيولوجي  
(الفاعلية : السمية)

obeikandi.com

يتعلق النشاط البيولوجي ( Biological activity ) لأي جزيء مركب سام بمقدرته على النفاذ ( Penetration ) و التخلل ( Permiability ) داخل خلايا أنسجة أعضاء جسم الكائن الحي ثم توزيعها ( Distribution ) أثناء حركة هذه الجزيئات مع تيار الدم أو الهيموليمف فامتصاصها ثم إعادة توزيعها مرة أخرى ( Redistribution ) فيخزن منها بعض جزيئاتها في أنسجة بعض الأعضاء و التي تتلائم و طبيعة التركيب البنائ لها و البعض الأخر يصل في النهاية إلى مكان تأثيرها ( Site of action ) فتظهر نشاطها البيولوجي إن وجد . وتتوقف هذه المقدرّة على العديد من العوامل المختلفة و المتعلقة بطبيعة بناء و تكوين جزيئ المركب السام نفسه و طبيعة الكائن الحي المتعرض لها من حيث مثلا طبيعة المستقبل الحيوي المتأثر بها ( Bio receptor ) أو المستقبل البيو كيميائي ( Biochemical receptor ) حيث يظهر النشاط البيولوجي (الفاعلية البيولوجية : السمية ) نتيجة تواجد جزيئات المادة السامة أو الملوث البيئي داخل النظام الديناميكي البيوكيميائي للكائن الحي و ذلك كمحصلة نهائية مباشرة أو غير مباشرة للعديد من التفاعلات الكيميائية المترنة و المعقدة في نفس الوقت نتيجة التداخل أو التفاعل بين جزيئات المركب و واحد أو أكثر من المستقبلات الحيوية و البيوكيميائية أو مسار ( Pathway ) أو أكثر من المسارات التمثيل الحيوي بالجسم و ذلك من خلال قياس أنماط الفاعلية البيولوجية سواء بطرق مباشرة أو غير مباشرة .

### العوامل المحددة للنشاط البيولوجي ( الفاعلية : السمية ) :

تتحكم العديد من العوامل في كمية ( Quantity ) و نوعية ( Quality ) وسرعة و وقت إستجابة ( Response ) التفاعلات الناجمة بين جزيئات المركب الكيميائي السام أو جزيئات الملوثات البيئية و المادة البيولوجية بالكائن المتعرض لهذه المادة أو منبقياتا ( Residues ) أو ممثلاتها ( Metabolites ) أو مماكنتها ( Analogus ) ، و من أمثلة هذه العوامل ما يلي :

### ١- عوامل متعلقة بجزيئ المركب السام أو الملوث البيئي :

حيث للصفات الطبيعية و الكيميائية لجزيئ المركب السام أو الملوث البيئي أثره المباشر على مقدرّة الجزيئ للوصول إلى مكان تأثيره ( Site of action )

( action كمحصلة أو نتيجة نهائية لهذه الصفات ثم التفاعل أو التداخل معه سواء أكان ذلك مستقبل حيوي أو بيوكيميائي أو مركز إنزيمي بروتيني :

١-١- شكل و حجم و الوزن الجزيئي لجزيئ السم أو الملوث البيئي :  
توجد علاقة بين شكل و حجم و الوزن الجزيئي لجزيئ المركب أو الملوث السام و النشاط البيولوجي له فهذه الصفات أو العوامل المتعلقة بتركيبه جزيئ السم تتيح له فرصة التداخل أو التفاعل مع مكان التأثير بالكائن المتعرض لها .

ف نجد في حالة أفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية العضوية أن أساس تركيب نواة هذه المجموعة المتنوعة من السموم هو عنصر الفوسفور خماسي التكافؤ (Penta valent) وهو ما يتيح الفرصة للإتحاد مع خمسة تكافؤات مختلفة وهو ما يتيح بدوره تكوين عدد كبير متنوع من السموم الفوسفورية المتفاوتة في درجة واختيارية سمييتها بالنسبة لأنواع الكائنات المختلفة وتأثيرها من حيث أحتوائها على مركز شديد النشاط النيوكلو فويلي المحب للنواه وهو ما أدى لتكوين مشتقات ذات روابط رباعية اشتراكية .

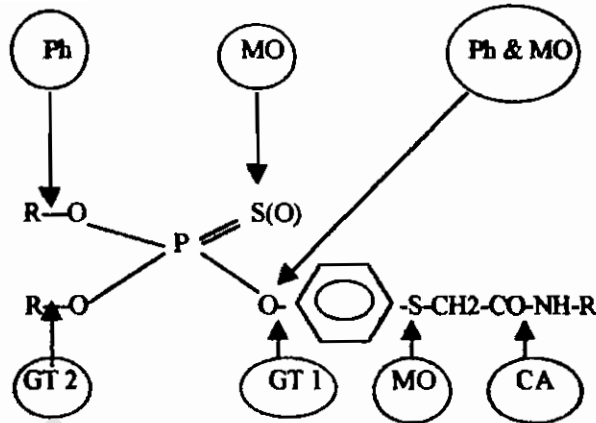
ومن هنا لا يجب وأن نغفل دور الفوسفور في مركباته الحيوية بالجسم حيث يلعب دورا حيويا كبيرا فالفوسفور في صورة حمض فوسفوريك يعد أهم العناصر الحيوية بأجسام الكائنات الحية ومن هنا أمكن تتداخل هذه المركبات وممثلاتها في سير العمليات الحيوية بالجسم كالبناء الضوئي وتخليق السكريات والبروتينات والأحماض النووية وعمليات التمثيل المختلفة كما أن أملاحه الغير عضوية ( فوسفات الكالسيوم ) والتي تدخل في تكوين عظام الفقاريات أما أسترت حمض الفوسفوريك والمحتوية على مجاميع هيدروكسيلية كالفوسفوتيدات (Phosphatides) والتي تدخل في تركيب الدهون بصورة أحماض نووية كما يشترك في عمليات نقل الطاقة أثناء الفسفرة مما يؤدي لإعاقة (Blocking) بعض هذه المسارات التمثيلية بالجسم و ذلك عند تتداخلها معها .

و العامل المحدد لنشاط :للفاعليه البيولوجية (Biological activitey) لهذه المجموعة هو قوة الإرتباط العالية بين ذرة الفوسفور و الرابطة الزوجيه ( بالأكسجين أو الكبريت ) والمتوقفه على طبيعة المجموعات المرتبطة بالجزيئ من حيث الكهروسالبية والتي تتناسب مع قوة الإرتباط طرديا .

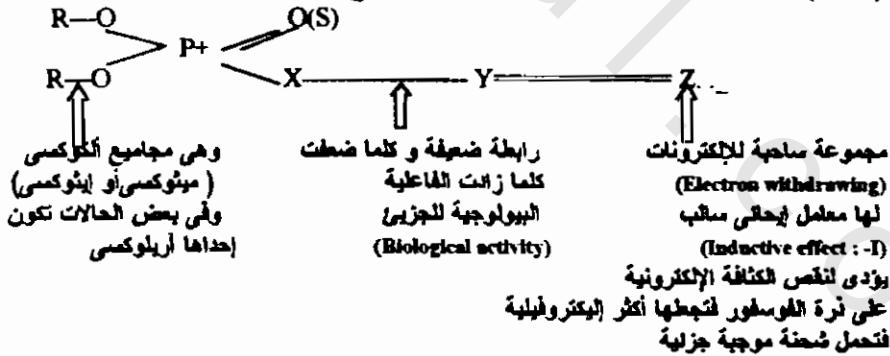
ويحد من الخطورة العالية لتلوث مكونات النظام البيئي ( Environmental components) بجزيئات هذه المجموعة من السموم هو سرعة إتهيارها (Deterioration) وتحللها خاصة من خلال عمليات التحلل المائي (Hydrolysis) والمتوقف على نوعية التركيب البنائي لنواة الجزيئي وتركيز أس أيون الهيدروجين بالوسط المحيط وهو المؤثر بدورة على خفض أثرها المتبقي (Residual effect) وهو ما أدى لزيادة نطاق إنتشار إستخدامها (Wide spectrum) وإحلالها محل مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورة (Chlorinated hydrocarbons) ومجموعة مركبات السيكلوداينات ذات الأثر المتبقي الطويل لكونها سموم عالية الثبات (High stability) كذلك فدرجة ذوبانها المعقولة في الماء عامل هام في إصطياد المسطحات المائية لها كما تؤدي درجة ذوبانها داخل الأنسجة المختلفة سواء الحيوانية أو النباتية كما أن لبعضها سلوك جهازى (Systemic effect) فى نفس الوقت فإن تأثيرها السام مرتبط بقوة مناهضتها (تثبيطها) لإتزيم الأسيثيل كولين استيريز (Anticholinesterase) كما وجد أن لبعض أفرادها تأثير سام عصبي متأخر (Delayed neurotoxicity).

وغالبا ما تكون جزيئات السموم الفوسفورية العضوية عالية السمية للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار (Warm blooded animal) فبعد دخولها الجسم تؤثر على الشبك الكولونية (Cholinergic synapsis) بالجهاز العصبى وأماكن الإتصال العصبى بالعضلات الطرفية. ومن الأهمية بمكان فى هذا الصدد ألا يغفل دور النشاط العالى للإنزيمات الموجودة بأجسام الكائنات الحية ، شكل رقم (٩-١) :

- الفوسفاتيز بنوعيه الحامضى والقلوى (Phosphatase type A esterase : Ph)
- الكاربوكسى استيريز (Carboxyesterase : CE)
- الأميديز (Carboxy amidases : CA)
- جلوتاثيون-كب-ألكيل ترانسفيريز (Glutathion-S-alkyl transferase :GT2)
- جلوتاثيون-كب-أريل ترانسفيريز (Glutathion-S-aryl transferase :GT1)
- ميكروسومال مونو أوكسيجينيز (Micro somal Monoxygenase : MO)



شكل رقم (٩-١) : أماكن هجوم الإنزيمات على روابط الجزئى السام  
 و تقوم هذه الإنزيمات بهدم سريع (Detoxication) لجزئيات أفراد عائلات  
 هذه المجموعة من السموم و الملوثات البيئية (Environmental pollutants) و  
 تحويلها لمثلاث غالبا ما تكون أقل سمية من المركب الأسمى أو غير سامة  
 ذائبة فى الماء لحدوث تمثيل حيوى لها ( Biotransformation : Metabolism )  
 ليتسنى إزالتها من الجسم (Elimination) عن طريق البول أو البراز وهذا هو  
 السبب فى كون صفة التراكم الحيوى (Bio accumulation) و التثبيط (Inhibition)  
 تلاحظ فى حالة التسمم المزمن فقط. ومن ناحية التركيب البنائى العام  
 لجزئيات السموم الفوسفورية العضوية و التى يمكن تمثيلها بالشكل التالى رقم  
 (٩-٢) فىجب و أن تتوافر الروابط و المجاميع التالية فى الجزئى :

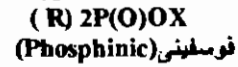
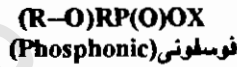
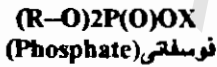


شكل رقم (٩-٢) : أهمية التركيب البنائى للصيغة العامة لجزئيات أفراد  
 عائلات مجموعة السموم الفوسفورية

وفيما يلي مناقشة مقتضبة عن أهمية التركيب البنائي و الفراغي لعائلات هذه المجموعة والتي تقيّد في تقديم موضوعنا حتى يتسنى إيضاح العلاقة بين التركيب الكيميائي والبنائي لأفراد كل عائلة بهذه المجموعة وسميتها (فاعليتها البيولوجية) المتوقعة علي أيه فعلها (Mode of action) خاصة بعد إنتشار نطاق أستخدامها كثيرا في الآونة الأخيرة وذلك نتيجة :

١- سميتها العالية الأولية (High initial toxicity) والمتعلقة بدورها على التركيب الكيميائي البنائي و الفراغي للحمض المشتقة منه كل عائله من عائلات هذه المجموعة من السموم الفوسفورية العضوية ( عائلة حمض الفوسفوريك و عائلة حمض الفوسفوثيونيك وعائلة حمض الفوسفونيك )

٢- إنخفاض درجة ثباتها النسبي (Relative stability) خاصة وكما سبق وأن أشرنا بالأمسجة ( الأنظمة ) الحيوية مؤلف السموم و السمية الخلوية للمؤلف يلاحظ أن إتجاه زيادة درجة الثبات النسبي هو نفس إتجاه أنخفاض سميتها (الفاعلية البيولوجي) كما يلي :

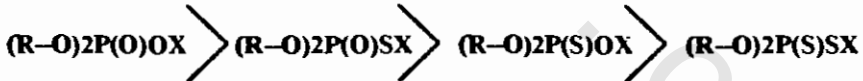


→ أنخفاض درجة الثبات النسبي

اتجاه زيادة درجة الفاعلية البيولوجية (السمية)

فلا تتحلل مائيا بسهولة بالوسط الحامضي لذا تكون فعاله في مكافحة الآفات الأرضية حيث محتوى الرطوبة العالي .

٣- يؤدي إدخال أو إستبدال ذرات الكبريت بالجزئى وتغيير أماكنها دون المساس بهيكلية الجزئى إلى أختلاف درجة السمية :



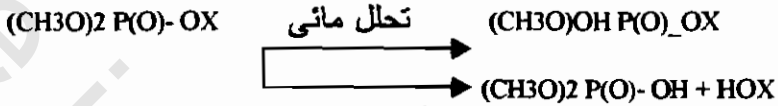
→ إتجاه أنخفاض درجة الثبات النسبي (بالنسبة لموضع ذرة الكبريت بالجزئى)  
← إتجاه زيادة درجة الفاعلية البيولوجية (السمية)

١- عائلة مشتقات حمض الفوسفوريك (Phosphoric acid family derivatives):  
وهي أسترات فوسفاتية لحمض الفوسفوريك سواء أكانت أليفاتية أو أروماتية وتتبع هذه العائلة التركيبات الكيميائية التالية :



## داى الكوكسى فوسفات (Dialkoxo phosphate):

حيث تكون مجموعتي الألكوكسى ميثوكسى أو إيثوكسى في الغالب . وتمتاز بانخفاض سميتها للتدييات و الإنسان والحيوانات ذات الدم الحار ويلاحظ أن سمية المركبات المحتوية على مجموعتي ميثوكسى أقل سمية ومناهضة لإنزيم الكولين استيريز عن مثيلها المحتوية على مجموعتي إيثوكسى . وهذه التركيبة تضىف تحلل مائي سريع خاصة بالأوساط البيولوجية لقابليتها للأكله السريعة (High alkylating) وتتكون نواتج مونو الكيل فوسفات (Mono alkyl phosphate) :



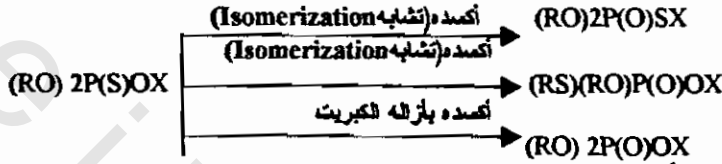
ويقتصر الإستخدام على الأسترات الفوسفاتية المحتوية منها على هالوجين أو أسترت فوسفاتية إينولية (Enole phoshate) ذات السمية المنخفضة أو المتوسطة للتدييات مما أدى لانتشار نطاق إستخدامها (Wide spectrum) فى الأغراض الطبية والبيطرية : الصحة العامة (Public health) . تتميز التركيبة البنائية لأفراد هذه المجموعة بفترة بقاء قصيرة لمتبقياتها (Short residual) أى لها أثر متبقى قصير لإحتوائها على مجموعة الفينيل (Vinyl group) بصورة رابطة زوجية فى المجموعة التاركة (Leaving group) . ويحتوى التركيب البنائي لبعض أفرادها على رابطة زوجية (Double bond) وهو ما يتيح وجود التشابه الهندسى وبالتالي وجود تركيبات بنائية مختلفة صفاتها ونشاطها الإبادى وهى المشابه مضاهى (C is) والمشابه مخالف (Trans) لإختلاف وجود المجموعات المختلفة على جانبي الرابطة الزوجية بين نرتى الكربون مما له تأثير على الصفات الطبيعية والفراغية وشكل الجزئى وعلاقة ذلك بدرجة الميل أو الموائمة (Affinity) للمشابه والمستقبل البيوكميائى المستهدف وأثر ذلك على معدل فسفرة المستقبل (Phosphorylation constant : Kp) وبالتالي معدل التثبيط الناجم عن مستوى الفسفرة (Inhibition : k<sub>i</sub>) وعليه يظهر المتشابهين تفاوتاً كبيراً فى درجة سميتها لأختلاف فى الصفات الطبيعية كمعدل الذوبان و بالتالى معدل النفاذية والانتقال والوصول لمكان التأثير ومعامل التوزيع التجزيئى لجزئيات المشابه

حيث المجاميع الفعالة بأحدى المتشابهين متواجدة بالفراغ بشكل ما فتظهر درجات أكبر من إنحيازها وقابليتها لأن تكون مكملة لصفات تركيبية معينة موجودة بسطح المستقبل الحيوى أو المستقبل البيوكيميائى فعندما تتطلب نقطة الهجوم على المستقبل الحيوى ثلاث نقاط لإتجاح التفاعل الهجومى (Reaction attack) وهى (Z,Y,X) فإنه من المتوقع أن يكون لإحدى المتشابهين فقط وهو المحتوى على المجاميع الفعالة بأماكنها الصحيحة فتمكنه من إظهار فاعليته البيولوجية وهو ما لوحظ بمركب الفوسدرين (Phosdin) حيث وجد أن المشابه مضاهى (Cis) تبلغ فاعليته البيولوجية (سميته) من ١٠-٢٠ ضعف المشابه مخالف (Trans) على الذباب و ٢٠-٥٠ ضعف على الثدييات (الفئران) حيث تبلغ قوة تثبيطة ١٠٠ ضعف قدر المشابه مخالف لموائمة إنطباقه وتثبيته الجيد على سطح الإنزيم وهو ما يعزى إليه ارتفاع قيمة ثابت الميل (ka و بالتالى زيادة معدل القسفرة (kp) ومعدل التثبيط (ki)

أما إذا تماثل المتشابهان فى درجة سميتهما تقريبا مع اختلاف ضئيل فى درجة التثبيط الإنزيمى فإن ذلك يرجع لإختلاف المسافة بين مجموعة الفوسفوريلوكس (Phosphoryloxy) فى الجزيئ والمسئولة عن الإرتباط بالجانب الأيونى للإنزيم ومجموعة الكاربوكوكسى (Carboalkoxy) والمسئولة عن الإرتباط بالجانب الإستراتى بالإنزيم . ويلاحظ أنه سرعان ما يتحلل مائيا و تكون نواتج هدمهما (Decomposition) على نفس المنوال من حيث مستوي السمية .

أما إذا كان التفاعل مع المستقبل البيولوجى و جزيئى المثبط (السمية) يعتمد على مهاجمة نقطتان فقط بسطح المستقبل فمن المحتمل أن يكون المتشابهين لهما نفس الاستجابة لأن التوجيه النسبى لهما واحد . ولكن وجد عمليا أن المشابه مضاهى سميته عالية حيث المسافة بين نرة الفوسفور التى تحمل الشحنة الموجبة الجزئية والموقع السالب بالجزئى هى ٤.٨ أنجستروم وهى نفس المسافة تقريبا بين الموقع الإستراتى بسطح الإنزيم وهو ما يتيح له الإنطباق الجيد و التثبيط على السطح الإنزيمى ( موائمة عالية ) فى حين بلغت المسافة فى المشابه مخالف ٣,٨ أنجستروم وهو ما يعوق الإنطباق والتثبيط الجيد وبالتالي التفاعل الكامل مع الإنزيم .

٢ - عائلة مشتقات حمض الفوسفوثيويك (Phosphothioc family derivatives) وهي إسترات لحمض الفوسفوثيويك منخفضة السمية للتدييات وذوات الدم الحار عن أفراد العائلة السابقة بينما سميتها للحشرات والأكاروسات عالية لذا أتسع نطاق استخدامها كمييدات حشرية وأكاروسية. أفرادها مناهضات (مثبطات) قوية لإتزيم الكولين أستيريز (Anti cholinesterase) خاصة بعد تأكسدها و تحولها من المشابه ثيونو (Thiono (RO)2P(S)OX) إلى المشابه ثيولو (Thiolo ; (RO)2P(O)SX):



وتتميز أفرادها بفترة بقاء طويلة لمتبقياتهما (long residual affect) عن أفراد المجموعة السابقة حيث أنها ذات تركيبات متفاوتة :  
 ٢-١-١ داي ميثوكسي أو إيثوكسي فوسفوثيويك والمجموعة التاركة سلسلة مستقيمة:

وتمثل هذه المجموعة أفراد قليلة من المركبات منخفضة السمية للتدييات والحيوانات ذات الدم الحار عما لو كانت مجموعتي إيثوكسي فترداد سمية جزيئات أفرادها تدرجيا بزيادة عدد ذرات الكربون وحتى أربع ذرات كربون ثم تنخفض بعد ذلك بزيادة طول السلسلة ويعزى ذلك لتأثير التركيب البنائي للجزيئي وتأثيرة الإليكتروني على السمية والمقاس بثابت هامت (Hmctt constant :  $\delta$ ) والذي يعد كمييار فيزيوكيميائي لقياس التأثيرات الإستبدالية الإليكترونية مما يفيد معه التنبؤ بإحتمالية التعرف على فاعلية (سمية) تركيبية بنائية جديدة حيث :

$$p. \delta = K \text{ لو } K \text{ (ثابت معدل الاستبدال) } \div K \text{ (ثابت معدل الجزلي الغير مستقطب : ثابت الاتزان)}$$

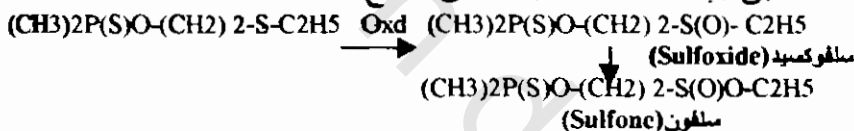
حيث  $\delta = \text{ثابت هامت}$  ،  $P$  ثابت يعتمد على طبيعه التفاعل

كما يعزى التأثير الفراغي (Esteric effect) والناشئ عن الطول المحدد للسلسلة بأربعة ذرات كربون حيث يقاس التأثير الفراغي ( $E_s$ ) خاصة مع المتشابهات الضونية والهندسية وهو ما يظهر على ثابت الميل ( $k a$ ) و الفسفرة ( $k p$ ) والتثبيط ( $k i$ ) كما بالجدول التالي رقم (٩-١)

جدول رقم (٩-١): مشابهات الأتريم و ثوابت الفسفرة و التثبيت :

ثابت التثبيت (Ki) مولر-١ د-١ ٥ ١٠x	ثابت الفسفرة (Kp) د-١ ١-١	ثابت المواتم (Ka) مول-١ x ١٠ <sup>٥</sup>	مصدر أتريم الاستيريل كولين استيريز	مشابهات المركب
٩٢,٦	٨٧,٤	٠,٩٤٤	بوفين	Sc Sp
٠,٠٦٤٨	١٥,٥	٢٣٤	بوفين	Sc Rp
٢٨,٤	٥٦,٧	٢,٠	بوفين	Sp Rc
٠,٠١٧٤	٥,٠٢	٢٩٨	بوفين	Rc Rp
١٦٥	١١١	٠,٦٧٠	المغ	Sc Sp
٠,٠٧٠٦	٦,٠٨	٨٦,١	المغ	Sc Rp
١,٤٦	٨٠,٣	٠,٥٤٨	المغ	Sp Rc
٠,٠١٦٥	٢,١٣	١٩٥	المغ	Rc Rp

ويلاحظ أن أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Mercapto sulfur) وتحويلها للمشتق التأكسدي الأول : سلفوكسيد (Sulfoxide) تؤدي إلى زيادة سميتها وتزداد أكثر بزيادة الأكسدة تدريجياً وتحويلها للمشتق التأكسدي الثاني : سلفون (Sulfone) و يلاحظ أن زيادة الأكسدة يصاحبها إنخفاض في درجة الثبات النسبي (Relative stability) للمشتق الناتج:



و يتعرض نرة الكبريت إلى العوامل البيئية والتي تقود إلى أكسدتها فتتحول من المشتق ثيونو (Thiono) إلى المشتق ثيولو (Thiolo) تزداد السمية و قوة المناهضة للأتريم إلا أن المركب يصبح أكثر عرضي للإنهيار (Degradation).

و يلاحظ إحتواء بعض أفرادها على جزئية (شطرة) ثيو إيثير (Thio ether moiety) أو جزئية كاربامات (Carbamate moiety) أو قد تحتوي على الأثنين معا كما في مركب فاميدوثيون (Vamidothion) :

٢-٢-٢-٢ داي ميثوكسي أو إيثوكسي فوسفوثيويك والمجموعة التاركة أروماتية:

حيث تكون مجموعة الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي والمجموعة التاركة حلقة أروماتية (Aromatic ring) . وتكون سمية مجموعة الميثوكسي منخفضة للتدبيات و ذوات الحار عما لو كانت مجموعة إيثوكسي .

و تزداد سمية هذه المجموعة بالإستبدال على الحلقة الأروماتية خاصة الإستبدالات التي تضيف عليها صفات حامضية (Acidic properties) خاصة المجاميع الدالة ذات التأثير الإيحائي (الحنى) الساحب للإلكترونات (Inductive effect: -I) مثل النيترو ( $\text{NO}_2$ ) والكبريت (S) والسيانو ( $\text{CN}^-$ ) والهالوجينات.

ويزداد تأثيرها أكثر عند الإستبدال فى الوضع بارا (p-position) بالحلقة فتزداد صفاتها الحامضة أكثر وبالتالي فاعليتها البيولوجية (السمية) والمعبر عنها بقوة التثبيط ( $I_{50}$  : Inhibition) أو اللوغاريتم السالب لقيمة قوة التثبيط ( $pI_{50}$ ) والتي تتوافق والدرجات العالية من الإليكتروفيلية حول ذرة الفوسفور والتي تظهر مقدرة تركيبية الجزئى البنائية لاشتراكها مع الشق النيوكليوفيللى والمستقبل الحيوى أو اليو كيميائى والتي تزداد بوجود التأثير الإيحائى السالب بالحلقة. ويلي الوضع بارا الوضع ميتا فالوضع أورثو حيث تنخفض السمية تدريجيا لإتخفاض قيمة ثابت المواثمة ( $K_a$  : Affinity constant) وبالتالي ثابت الفسفرة ( $K_p$ ) وإتخفاض قوة مناهضة: التثبيط ( $K_i$ ) وهو ما يظهر مع مركب ميثيل باراثيون .

وعند أذخال مجموعة ساحبة أخرى للإلكترونات على الحلقة كذرة هالوجين (كلور) بالمركب السابق أدت لزيادة الفاعلية لبعض الكائنات وإنخفاضها للبعض الأخر فزادت الفاعلية البيولوجية للحشرات والأكاروسات وأنخفضت السمية للتدبيات والحيوانات ذات الدم الحار وهو ما يظهر فى مركب الكلوروثيون (Chlorothion) . أما عند أذخال ذرة كلور ثانية لمركب البوتاسان (Potasan) وتكوين المركب كلوروبوتاسان السام بلغت نشاطه البيولوجي ١٠٠ ضعف قدر البوتاسان .

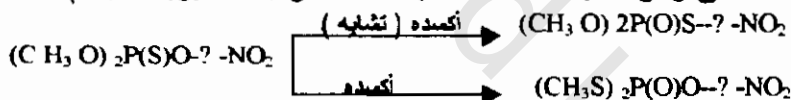
وقد يحدث قصور بالتأثيرات الإليكترونية فى ثابت هامت نتيجة لتداخل عامل الرنين بالحلقة بين الإستبدال الناتج ومركز التفاعل كالأستبدالات بحلقة الفينول أو الإثيلين يحدث جذب إليكترونى للإستبدال بارا وكذلك بمجموعة الهيدروكسيل الغنية بالإلكترونات بالحلقة وهنا يقدر ثابت هامت أولا ثم يقدر بالموضع المضاد حيث الإستبدال المرتبط بمركز ناقص الإلكترونات :

حيث ثابت الاستبدال القطبي:  $\delta = \text{لو} (K/k) - \text{لو} (K/k) / 2,48$  حيث القيمة 2,48 هي عامل تقريبي لجعل القيمة ( $\delta$ ) على نفسى التدرج النسبى لقيمة ثابت هامت .

أما عند اتصال مجاميع مانحة (طاردة) للالكترونات (Electron donor) أي لها تأثير ايحائي موجب (Inductive effect) مما يؤدي بدورة لزيادة الكثافة الإليكترونية على ذرة الفوسفور فتتخفف الكثافة الإليكترونية بطرف حلقة الفينول وترداد تدريجياً نحو ذرة الفوسفور والتي يجب لى تؤدي فعلها أن تكون عليها شحنة موجبة جزئياً وهو ما يؤدي بدوره لإتخفاض الموائمة فالفسفرة والتثبيط : الفاعلية البيولوجية ( السمية ) وهو عكس ما يحدث مع الإستبدالات الساحبة للإليكترونات فإدخال مجموعه ميثيل بمركب الفينثيون (Fenthion) أدت لإتخفاض السمية تماماً وإعطاء مركب عديم السمية:

كما تتميز التركيبية البنائية لأفراد هذه المجموعة بفترة بقاء طويلة للمتبقيات (Long residual effect) ويلاحظ عند حدوث أكسدة كبريت الربطة الزوجية بالفسفور (فسفوثيوك) وتحولها لأكسجين (فوسفات) :

أو تحدث عملية تشابه نتيجة أكسدة خفيفة (Isomerization) فيتحول المركب من الثيونوفوسفات (Thionophosphate) إلى المشتق التأكسدي ثيولو فوسفات (Thiolo phosphate) الأكثر مناهضة للإنزيم و بالتالى أكثر سمية عن المركب الأصلي وهو ما يحدث عند تمثيل هذه المركبات حيويًا بالجسم:



وترجع زيادة سمية المشتق ثيولو (Thiolo) لزيادة درجة موائمة شكله الفراغي و إنطباقه القوى على سطح الإنزيم وهو ما يعزى بدورة إلى ذرة أكسجين الرابطة الزوجية الأكثر كهروسالبية (More electronegative) عن ذرة الكبريت ومع حدوث رنين للرابعة الزوجية تظهر شحنة موجبة جزئية على ذرة الفوسفور أكبر عما لو كانت هذه الرابطة لذرة كبريت وهو ما يزيد بدورة من الإليكترونية حول ذرة الفوسفور والتي بدورها تعزى لقوى الإرتباط الهيدروفوبية الكارهة للماء : قوى فان در فالس إلا أن التركيبية البنائية للمشتق ثيولو تقل ثباتها .

٢-٣-٤ داي ميثوكسي (اينوكسي) فوسفوثيويك والمجموعة التاركة حلقة غير متجانسة :

حيث تكون مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو اينوكسي وتكون المجموعة التاركة حلقة غير متجانسة وتمتاز هذه المجموعة بسميتها المرتفعة للتدبيبات وذوات الدم الحار ونشاطها الإبادي العالي من حيث فاعليتها للأفات خاصة الحشرات .

### ٣-٣-٣ عائلة مشتقات حمض الفوسفوداي ثيويك

وهي إسترات حمض الفوسفوداي ثيويك ، أكثر إنتشار وإستخداما لقلية سميتها على الإنسان والتدبيبات و ذوات الدم الحار و غالبا ما تؤثر باللامسة وأثرها المتبقى طويل (long residual effect) وتأخذ أفراد هذه العائلة إحدى التركيبات الثلاثة التالية والتي كل منها تتفاوت من حيث درجة وإختيارية سميتها :

$(R-O)_2 P(S) S-R_2$   
حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو اينوكسي  
أما المجموعة R فهي اليفاتية أو أروماتية  
منخفضة السمية للتدبيبات وسامة للحشرات والأكوارسات  
لها صفات جهازية عالية

$(R-O)_2 P(S) S-S-R_2$   
حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو اينوكسي  
أما المجموعة R فهي اليفاتية  
منخفضة السمية للتدبيبات وسامة للحشرات والأكوارسات  
لها صفات جهازية عالية  
كالفوريت والدايسلفوتون والديميتون-كب-ميثيل

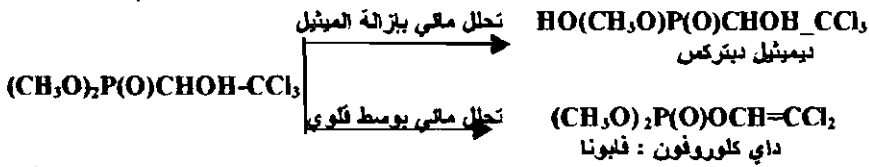
$(R-O)_2 P(S) CH_2-CO-NR_2R_3$   
حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو اينوكسي  
المجموعة R<sub>2</sub> سلسلة اليفاتية قصيرة تعطي سمية  
منخفضة للتدبيبات وعالية للحشرات و الأكوارسات  
المجموعة R<sub>3</sub> سلسلة اليفاتية قصيرة  
لها تأثير سام جهتي ولها تأثير جهتي ولاس  
كالدايميلويت

$(R-O)_2 P(S) S-CR_2-COO-R_3$   
حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو اينوكسي  
عندما تكون المجموعة R<sub>2</sub> أروماتية و R<sub>3</sub> اليفاتية  
تعطي مشتقات شديدة السمية  
وعندما تكون المجموعة R<sub>2</sub> أروماتية R<sub>3</sub>  
تعطي مشتقات منخفضة السمية للتدبيبات والفطريات  
كالمالاثيون

### ٤-٣-٤ عائلة مشتقات حمض الفوسفونيك :

وتتمثل أفراد هذه العائلة مشتقات حمض الفوسفونيك . وهي ذات تركيبية بنائية تضي عليها فاعلية من نوع خاص للحشرات الطبية والبيطرية الناقلة لأمراض الصحة العامة (public health) و الأكوارسات والفطريات والحشائش . وغالبا ما يحدث لأفرادها عملية تحليل مائي بإزالة الأكييل (hydrolytic)

(demethylation) أو تحلل مائي في وسط قلوي يؤدي لخروج جزئى من كلوريد الهيدروجين مما يقلل سميتها للإنسان والحيوانات ذات الدم الحار .



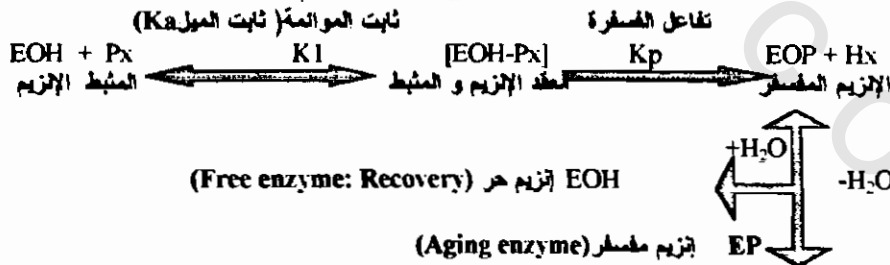
و نظراً للموائمة العالية بين التركيب البنائى والكيميائى والفراغى لجزئيات السموم الفوسفورية العضوية و التركيب الكيميائى والفراغى للمجموعات الدالة الوظيفية بسطح جزئى إنزيم الأستيل كولين استيراز فإن جزئى المركب الفوسفورى السام (المتبط) يرتبط بالمجاميع الدالة بسطح الإنزيم وينتجة (Inhibition) بدلا من أن يرتبط الإنزيم بمادة تفاعله الأساسية (Substrate : Acetyl Choline) و ذلك من خلال عملية فسفرة (Phosphorylation) مما يخرجها عن دورة الطبيعى من حيث عملية تحليل مادة تفاعله الأساسية والمنفردة بين الشبك العصبية لتوصيل السيال العصبى فآلية التثبيط ( ميكانيكية الفعل) يمكن تسميتها بتفاعل الفسفرة ( حال ارتباط جزئى الإنزيم بجزئى المركب السام الفوسفورى العضوى) حيث ينتج عن تفاعل الفسفرة جزئى إنزيمى مفسر (Phosphorylated enzyme) فيظل جزئى المركب السام عالق على سطح الإنزيم مما يعوقه عن تأدية عمله فى تحليل مادة الأستيل كولين عقب تأدية وظيفتها مباشرة ( المنفردة لنقل السيال :الإيعاذ العصبى) .

وتبدأ ميكانيكية التثبيط بهجوم إليكتروفيلى (Electrophilic attack) حيث تهجم ذرة الفوسفور بالشق الإليكتروفيللى بجزئى السم على الشق النيوكليوفيللى بالموقع الأنيونى لجزئى الإنزيم (Anionic site) الحامل للشحنة السالبة ( مجموعة كربوكسيل الحمض) فهو المسئول عن توجيه وجذب وربط ذرة الفوسفور بالجزئى السام ( أو ذره النيكترووجين الرباعية بمادة تفاعله الأساسية: الأستيل كولين ) ربطا كهربيا بقوى كولب (Collom forces) حيث تتكون رابطة تساهمية معطية جزئى إنزيمى مفسر لذا نجد أن فاعلية أفرادها ترتبط ولحد كبير بالصفات الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور فى حين يرتبط الموقع الإستراتى بالإنزيم (Esteratic site) والحامل للشحنة الموجبة والمسئول عن عمليات التحليل المائى بالمجموعة التاركة الإليكتروفيلية (Electrophilic leaving group) بجزئى المركب السام من خلال رابطة



هيدروجينية (Hydrogen bond) [تمثل قوى تجاذب خاصة بين جزئيات قطبيه بها ذرات هيدروجين فقيرة في الكثافة الإلكترونية ومرتبطة تساهميا مع ذرات صغيرة الحجم عالية الكهروسالبية : كثرة الأكسجين حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة جزئيا وتعد الرابطة الهيدروجينية أقوى من الرابطة ذات القطبية العالية وكذلك المنخفضة والتي بدورها أقوى من الروابط الغير قطبية ] . في حين إرتباط أو تجاذب فان درفالس [ قوى الإرتباط الهيدروفوبيه وهى قوى تجاذب ضعيفة توجد بجميع الجزئيات القطبية و غير القطبية و التى تفتقر للقطبية الدائمة ولهذا تزداد أهميتها بجزئيات السموم الغير قطبيه فهى قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإلكترونية للجزئيات وتوزيعها الفراغى فتحدث إزاحات لحظية تؤدي لقطبية مؤقتة تؤدي بدورها لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزيئى . وهو ما يلعب دورا فى إيجاد تضاعف الجزئيات الداخلة فى السلاسل عديدة الببتيد المتقاربة فى الجزء البروتينى للإنزيم فكما زاد تفرع السلسلة (الشكل الكروي) كلما صغرت مساحة سطح الجزيئى كلما قل الفعل المتبادل بين هذه السحب الإلكترونية للجزئيات فتتخفف قوى فان درفالس والعكس صحيح ] ولهذا تزداد نشاط المركبات المحتوية على هذه القوى بمقدرتها على الإرتباط بالجزء المحب للنواة خاصة بزيادة طول السلسلة الإليكتروفيلية وحتى ستة ذرات كربون ثم تثبت كما يزداد ظهور هذه القوى بوضوح فى الإحلالات الساحبة للاليكترونات ذات التأثير الحثى السالب .

وبعد إرتباط ذرة الفوسفور والتي تحمل شحنة موجبة جزئيا نتيجة التأثيرات الإلكترونية للمجاميع المستبدلة ( الشق الإليكتروفيلى ) بجزئى المركب المثبط مع الشق النيوكليوفيلى ( المركز الأنيونى ) بالإنزيم تتحرر المجموعة التاركة الاليكتروفيليه بجزئى المثبط السام :



وتحكم خطوه تكوين معقد الإنزيم والمثبط الفوسفورى (Enzyme inhibition complex) بثابت المواثمة: الميل (Affinity constant :  $K_a$ ) والذي يساوى رياضيا :

$$K_a = K_1/K-1$$

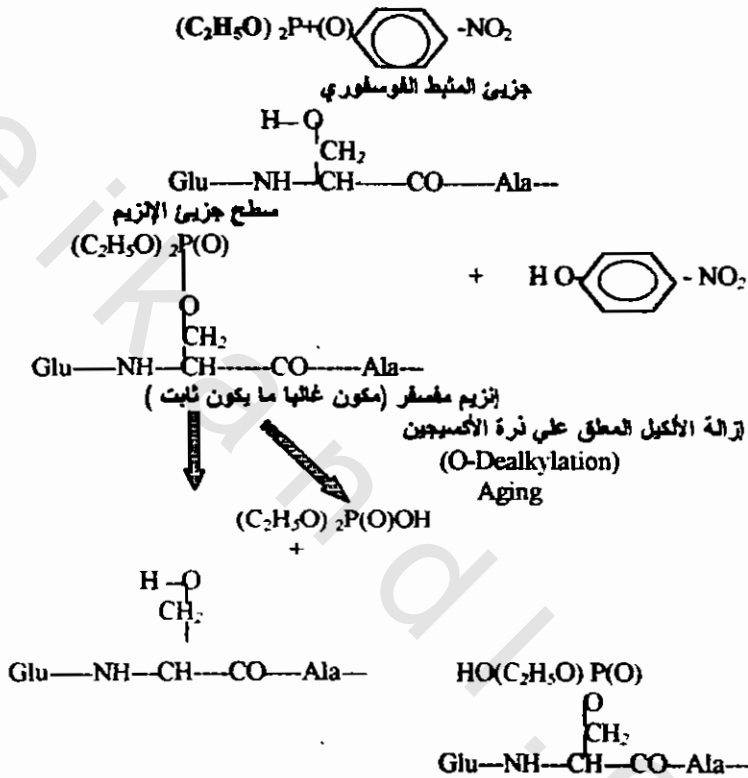
أما ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant :  $K_p$ ) لتكوين الإنزيم المفسفر وثابت التثبيط ( $K_3 : K_i$  Inhibition constant) تكون سريعة فيسترجع الإنزيم نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب تحلل مادة الأستيل كولين فى حين نجد أن سرعة خطوة تفاعل الفسفرة مع جزيئات السموم الفوسفورية العضوية والتي يمثلها الثابت ( $K_2 : K_p$ ) متوسطة و سرعة تفاعل التثبيط ( $K_3 : K_i$ ) بطيئة جدا لذا يتراكم الإنزيم المثبط ومعقد الإنزيم ومادة تفاعله فى حين نجد أن الثابت ( $K_2$ ) متوسط السرعة ولكن أقل عما فى حالة السموم الفوسفورية والثابت ( $K_3$ ) أقل بطيء أيضا .

وعليه يتبين لنا أن ثابت التثبيط ( $K_3 : K_i$ ) الخطوة الحرجة والمحددة (Determinent) لكل خطوات تفاعل التثبيط لأنها أبطأ الخطوات الثلاث وكذلك لعملية التحلل والتي تظهر نفس الآلية عند مهاجمة الجزء النيوكليفلى لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتى بالإنزيم على ذرة الفوسفور الإليكتروفيلية فهناك علاقة خطية بين ثابت معدل التحلل القلوى ومعدل تفاعل جزيئى السم الفوسفورى مع الإنزيم : ثابت ثنائى الجزيئى (Bimolecular constant :  $K_i$ ) .

و لطالما ترتبط القوة المناهضة للإنزيم (Anti Ch.E.E) بقوة سحب الإليكترونات للمجموعة التاركة فعند وجود إستبدال بالموضع بارا أو بالموضع ميتا بحلقة المجموعة التاركة (x) فإنه يمكن تقدير قوة السحب الإليكترونى لها بثابت هامت (Hammett's constant) فالمجموعة التاركة فى الإحلال نيوكليفلى المحب للشحنة الموجبة وهى المجموعة التى غالبا ما تكون ثابتة كانيون فإذا كان الإحلال على ذره الفوسفور كمجموعة ثابتة فلن ذلك يزيد التثبيط قوة وكلما زادت قيمة ثابت هامت بالنسبة للمجموعة المستبدلة زادت الفاعلية البيولوجية ( السمية ) والنشاط المناهض للإنزيم .

مما سبق يتبين أن طريقة فعل مجموعة السموم الفوسفورية العضوية على الحشرات من خلال تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيريز بالشبيك الكولونية (Cholinergic synapsis) بوصولها بتيار الهيمولينغ حتى الجهاز

العصبى المركزى وهو ما يؤدي فى النهاية لتخريب (Vilolate) عمليه إنتقال السيلال العصبى من الخلايا العصبية المساعدة فى العقد العصبية ( وفى نفس الوقت فإن الجهاز العصبى الطرفى خاصة مناطق إتصال العصب بالعضلة لا تتأثر لأن الناقل الكيمائى بينهما هو حمض ل-جلوتامات و التخطيط التالى يبين الإستعادة و فشل الإستعادة لنشاط الإنزيم :

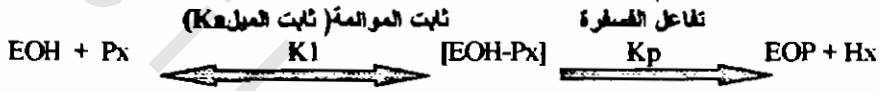


كما سبق نجد أن جزئيات بعض السموم الفوسفورية العضوية ( كذلك بعض السموم الكرباماتية العضوية كما سيأتى ايضاحها بعد) كذلك جزئيات السموم والملوثات البيئية المحتوية على نرة موجبة الشحنة تعد مواد تفاعل (Substrates) للإنزيم إلا أن جزئيات السموم الفوسفورية والكرباماتية تعد مواد تفاعل سيئة للإنزيم مثبطات غير عكسية ( Irreversible Inhibitors ) وهو ما

يرجع لمعدل ثابت تفاعل إزالة الفسفرة (Dephosphorylation constant) المنخفض والمعبر عن معدل إزالة الفسفرة وهو ما يجعلها قادرة على طي (Tie up) جزئى الإنزيم . وكما سبق يمكن القول بأن أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم تسبب عملية تثبيط عكسية والبعض الآخر يسبب عملية تثبيط غير عكسية للإنزيم تبعاً للتركيب الكيميائي والبنائي والفراغي لجزئى المركب :

#### ١- عملية التثبيط العكسية للإنزيم (Reversible inhibition):

حيث تكون عملية التثبيط عكسية نتيجة حدوث تثبيط تنافسى (Competitive inhibition) وهنا يتمكن جزئى الإنزيم المثبط المفسفر أو المركب من إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث تتكسر الرابطة الغير تعاونيه (Non covalent bond) المتكونة بمعد الإنزيم والمثبط العكسى (Reversible enzyme substrate).



الإنزيم المفسفر      معد الإنزيم و المثبط      المثبط الإنزيم  
أما المثبطات العكسية والمحتوية على مجموعة نيتروجين موجبة الشحنة تتصل بالموقع الأتيونى السالب الشحنة بالإنزيم بواسطة حجم قوى كولمب وقوى فان در فالس . فالتثبيط العكسى للإنزيم يكون على الأقل فى جزء محتمل يمثل الموقع الأتيونى مما يشير إلى أن المثبطات العكسية ما هى إلا مركبات غير مستقطبة (Non polarized) بروتونية مثل أيونات إيثيل أمين تتراميثيل أمونيوم و مركب د. تيوبوكيورارين وأحسنها الأمينات الثلاثية (Tertiary amines) أو الأمينات الرباعية (Quaternary ammonium) فالأمينات الأولية والثانوية ليست مثبطات جيدة حيث تفص مجاميع الألكيل بها يودى لتفص المساهمة بجزء كبير من طاقة ربط الجزئى المثبط بالموقع الأتيونى لجزئى الإنزيم . ومن أحسن هذه المركبات تثبيطاً المركبات المحتوية منها بجانب مجموعة النيتروجين الموجبة على مجاميع أروماتية تبلغ قوة إرتباطها بالإنزيم ١٢٢ ضعف ميثيل تراى أمونيوم ، أما المركبات الرباعية المتماثلة مثل ديكاميثونيم (Decamethonium) وهى المسفولة عن سمية مركب د. تيوبوكيورارين كسم عصبى فعندما تكون عدد ذرات الكربون  $n = 10 - 12$  ذرة كربون فإن تثبيط الإنزيم يصل أقصاه ، أما السلسلة المستقيمة من البولى ميثيلين (Poly methylene) حيث المسافة بين مجموعتى النيتروجين

١٤-١٥ أنجستروم وهى نفس مسافة مركب د. تيوبوكيورارين والتي تجعل جهد سمية المثبط عالى .

وتبلغ قوة النيتروجين فى الحقات المشبعة التركيب والتي لها نفس عدد نرات الأمينات الأليفاتية ويمكنها إعطاء بروتون عند تركيز أس أيون هيدروجين يساوي ٨ وطالما أن النيتروجين الثلاثى بالحقات الغير مشبعة (N-pyridine) مركبات غير بروتونية قوية عند تركيز أس أيون هيدروجين يساوي ٧ ولا يحتوى على شحنة لذا فهى مثبطات ضعيفة .

وقد يتحول المعقد العكسى لمعقد آخر هو (E') وهو معقد مرتبط اشتراكيا بقوة ثابتة (Stable covalently) وثباتها ما هو إلا غير عكسى والذى بدوره يتحول لمعقد آخر هو (E) والذى ينهار ببطء وينفرد الإنزيم مرة أخرى .

$$EOH + P_x \rightleftharpoons [E'OH-P_x] \rightleftharpoons [EOH-P_x] \rightarrow EOH + Products$$

وجزيئات أفراد هذه المجموعة من المركبات ذات السمية العالية والمؤدية مباشرة للموت ترجع سميتها العالية لا للتثبيط العكسى الحادث ولكن ترجع لإعاقتها أو سد (Blocking) مستقبل الكولين بعدد من الخلايا العصبية المحركة مثل مركب د. تيوبوكيورارين . أما النتروجين الرباعى بالحلقات الغير مشبعة (ميثيل بيريدينيم (methyl pyridinum) ) فهى مثبطات جيدة وبالرجوع لحركية التثبيط العكسى والمثبطات العكسية والتي تدرس تجلط المثبط مع مادة التفاعل ثم قياس سرعه التفاعل حيث يرتبط المثبط مع الإنزيم الحر كما بالمعادلة التالية :

$$\begin{array}{c} E + I \\ EA + I \end{array} \xrightleftharpoons[K_a]{K_i} \begin{array}{c} EI \\ EAI \end{array} \xrightarrow{\quad} EI + Products$$

كما يمكن وأن ترتبط EA ويكون EAI ويتم التفاعل عند تركيزات عالية من مادة التفاعل وتفاعل الإضافة التالى يمكن أن يحدث إذا ما كانت مادة التفاعل إستر الكولين :

$$EA + S \xrightleftharpoons[K_a]{K_s} EAS \xrightarrow{\alpha K_s} ES + Products$$

حيث ES قليلة وتهمل وتعنى أن  $K_s$  تكون كبيرة جداً والتثبيط العكسى وفى وجود مادة التفاعل وتحت الظروف الثابتة (Steady state) فإن :

$$V = [v][I + [I]/K_i] / [1 + K_m/[S][1 + 1/k_i] + [S]/K_a + [I]/K_{ai}] + [K_m/K_s]$$

ف عند تركيزات عالية من مادة التفاعل فإن التفاعل لتكوين (EI) قليل جداً ويهمل طالما أن تركيز الإنزيم الحر منخفض وقيمة  $[I/K_{ai}]$  يمكن تجاهلها فإذا كانت مادة التفاعل ضعيفة كالفينيل أسيتات فإن معقد [EAS] لا يتكون.

وبمقارنة قيمة  $k_i$  و قيمة  $K_{ai}$  بالجدول السابق والتي تشير إلى أن الارتباط للمثبط العكسي بالإنزيم الحر غالباً ما يكون مختلف معنوياً عن الارتباط بالإنزيم المأسئل وعليه فالمثبطات غير العكسية ومواد التفاعل تتفاعل بنفس الميكانيكة ( تثبيط عكسي ) والذي يمكن أن يحدث خلال التثبيط الغير عكسي في حالة تكوين مماكن كما سبق وصفه وهنا سوف تختلف معادلة الحركية بعض الشيء عما سبق شرحه .

## ٢- عمليه التثبيط الغير عكسية والمثبطات غير العكسية (Irreversible inhibitors)

تتفاعل جزيئات السموم الفوسفورية بنفس الآلية التي يتفاعل بها إنزيم الأستيل كولين استيريز مع مادة تفاعله ولكن كيميائية التفاعل تختلف لأن الإنزيم المثبط ليس متجدد (not regenerated) خلال الدقائق أو الساعات الأولى فيأخذ التفاعل وقت طويل نسبياً قبل مرحلة الحالة الثابتة و إستعادة الإنزيم حرراً من المعقد المكربم تكون غالباً أسرع من الإنزيم المفسفر لدرجة تسمح للوصول للحالة الثابتة بالكرامات قبل الفوسفات ولكن نجد أن المعلومات المتحصل عليها تحت ظروف الحالة الثابتة لا تصف قوة التثبيط (Inhibitory power) والمعتمدة على المعدل الذي عنده يتكون المعقد والمثبط وعلى درجة ثباته .

ويقاس معدل تكوين المعقد خلال الفترة الأولية من التفاعل وقبل بدء حدوث الحالة الثابتة أما معدل الاستعادة (Regeneration) فغالباً ما تقاس بإزالة أو تخفيف المثبط وبواسطة تعقد الأنزيم الحر مع مادة التفاعل لأجل تثبيط لاحق يقف تأثيره وهنا يقاس معدل الاستعادة في غياب أى مثبطات لاحقة .

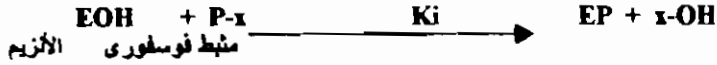
وعند تحضير المثبط مع الأنزيم فإن هناك فترة من الوقت تقاس قبل إضافة مادة التفاعل لقياس النشاط المتبقى من الأنزيم : أى قياس قيمة اللوغاريتم السالب لمعامل التثبيط ( $pI_{50}$ ) لخمسين % من النشاط الإنزيمي :

ففي حالة المثبطات العكسية ليست ذات معنى وطالما مادة التفاعل والمثبط والإنزيم اضيفوا و لتقدير قيمة ( $pI_{50}$ ) لمستوى من تركيزات المثبط المختارة والتي في الغالب تسبب عدم التثبيط . والتركيزات العالية والمسببة لتثبيط كلى بعد فترة تحضير مع الإنزيم وبتوقيع النسبة المنوية للتثبيط في مقابل تركيز المثبط نحصل على منحنى تكون قيمة ( $pI$ ) فيه هي القيمة التي

تقطع المنحني عند ٥٠% تثبيط وتسمى باللوغاريتم السالب للتثبيط ( $pI_{50}$ ) أما ثابت المعدل ثنائي الجزيئي ( $k_i$  : Bimolecular rate) لمركب فوسفوري عضوي ( $Px$ ) يحتوي على مجموعة مفسفرة (Phosphorylating group) تتصل بمجموعة تاركة ( $x$ ) فتكون معادلة التثبيط (معادلة تفاعل ثنائي الجزيئي بسيطة يتحكم فيها ( $K_i$ ) و فيما يلي مقارنة بين السموم المثبطة عكسياً و غير عكسياً .

السموم المثبطة غير عكسياً (المباشرة: تثبيط غير تنافسي) للإنزيم <b>Irreversible Inhibition : Direct:Non competitive)</b>	السموم المثبطة عكسياً (الغير مباشرة تثبيط تنافسي) للإنزيم <b>(Reversible Inhibition: In direct: competitive)</b>
سموم جزيلتها منقطبة (polarized)	السموم جزيلتها غير منقطبة (depolarized)
تؤدي لتثبيط غير تنافسي فلا يتمكن الإنزيم من استعادة نشاطه مرة أخرى aging لكبر الموالمة فترتفع قيمة $k_3$	تؤدي لتثبيط تنافسي وهنا يتمكن الإنزيم من استعادة نشاطه recovery لضعف الموالمة فنقل قيمة $k_3$
تثبيط ٥٠% من النشاط الإنزيمي عند تركيز ١٠-٦-١٠-٤-٣ مول	تثبط 50% من النشاط الإنزيمي بتركز ١٠-٤-٣-١٠-٤-٣ مول
جزيلتها لها أثر باقٍ طويل long lasting effect	جزيلتها لها أثر باقٍ قصير short lasting effect
الالمان والقطط أكثر حساسية لها عن الأرنب	الالمان والقطط أقل حساسية لها من الأرنب
العضلات الحمراء أقل حساسية عن البيضاء	العضلات الحمراء أكثر حساسية عن البيضاء
تؤدي لشلل سبازمي spasmic paralysis	تؤدي لشلل ارتخالي flacid paralysis
لا تضاد إنزيم الكولين استيريز	تناهض إنزيم الكولين استيريز
ينشط فطها edrophorym و أيونات الكالسيوم	ينشط فطها dotypocumarine و يضاد فطها edrophorym و أيونات الكالسيوم
حيث إضافة كمية زائدة من مادة التفاعل لا تصل سرعة التحلل إلى أقصاها و لكن بزيادة المثبط تصل السرعة القصوى للصفر و يتلقى المنحنيان في نقطتان و ذلك لتأثير المثبط على التركيب التكويني للإنزيم و لا يؤثر على قيمة $K_m$ لتأثيره على السرعة القصوى فيصبح : $V_{max} = 1/V_{max}[1+1/KI]$ $Slope = Km/KV_{max} = [1+1/KI]$ لتأثير المثبط هو خفض تركيز الإنزيم : $K_i = I / [V_{max} / V_i + 1]$	يشابه المثبط التنافسي مع ملاده تفاعل الإنزيم والذئبان يتنافسان على مراكز النشطة فلا تتأثر السرعة القصوى $V_{max}$ بوجوده وعند تواجده نقل السرعة وتريد قيمة $1/v$ وبمد الخط على استقامته يعطي $1/Km$ جديدة أكبر من $1/Km_1$ و بنهاية التحليل تكون قيمة $K_m$ عالية بالمثبط عن قيمة $Km_1$ و يتلقى المنحنيان في نقطة هي $V_{max}$

ولقد افترض العالم Aldridge المعادلة التالية عند تثبيط أنزيم الأستيل كولين استيريز مع الوقت:



$$\frac{d(\text{EP})}{dt} = - \frac{d(\text{E})}{dt} = \frac{d(\text{E})}{dt} - \frac{d(\text{E})}{dt} = \text{Ki}(\text{E}) - (\text{EP})(\text{E}^-)$$

وعندما تكون:  $(\text{E}) = (\text{E}) - (\text{EP})$  تنتج المعادلة التالية:  $(\text{E}) = \text{E} + (\text{EP})$

وبالرجوع للمعادلة الأولى ودمج الحدود شكل رقم (٩-٣):

$$\text{EP} = 0 \text{ عندما } t = 0$$

وعليه فإن

$$\text{EP} = \text{E} \text{ عندما } t = t$$

$$\ln \frac{(\text{E})}{(\text{EP})} = (\text{EP}) = \text{Ki} [I] \cdot t$$

ويمكن قلب (convert) المعادلة السابقة لصورة يمكن منها تجريبيا

قياس قيمة السرعة الابتدائية  $V$ . وكذلك قيمة السرعة  $V$  وذلك بإحلال

$[V/V]$  بدلا من  $[E/EP - EP]$  وهو ما يحدث عندما تكون:  $E - E = (\text{EP})$

$$\ln \frac{V}{V} = \text{Ki} [I] \cdot t \text{ و عليه تكون } t$$

وهنا يقارب تركيز المثبط (I) قيمة التركيز الأولى للمنشط (I.1) و

الذي أضيف ليكون أكثر كثيرا عن (E.0) و بالتالي .

$[I] = [E.1] = [I]$  ولطالما أن [I] تبقى ثابتة فإن التفاعل يكون من

الدرجة الأولى أساسا مع الأخذ فى الاعتبار قيمة (E) .

ولقياس ثابت معدل التفاعل من الدرجة الأولى عند أى قيمة ثابتة من

المثبط [I] فإن المعادلة السابقة تكتب بالصورة الخطية التالية :

$$\ln \frac{V}{V} = -\text{Ki} [I] \cdot t + \ln V$$



و أى قيمة لتثبيط ٥٠% من نشاط الإنزيم سوف تقترب من  $1.0 \times 10^{-8}$  مول وربما يحتمل أن يكون تركيز المثبط و لا يتم تجاهله وهنا فإن التفاعل يتبع كينيتيكية من الدرجة الثانية .

وتكون قيمة تثبيط ٥٠% بالمثبطات القوية تقريبا من تركيز الإنزيم تحتاج لفترة ١٥ دقيقة و التفاعل تنافسى : تثبيط تنافسى ( Competitive inhibition )

$$P = \ln V / V_0 \cdot t = K_i [E]$$

والقيمة:  $\ln V / V_0 \cdot t$  تعنى معنى تجريبيى كقيمة ل P .

والتأثيرات الفراغية للتركيب البنائى الفراغى (Structure configuration) لجزيئ المثبط تأثيره على مدى إحتمالية الإلتحاق لجزيئ المثبط على الموقع النشط بالإنزيم وتكون المعقد المرتبط العكسى أى على ثابت الميل و الأستلة (Affinity and Acetylation constant)



ويفترض عدم تكسر (EP) ليعطى الإنزيم حر مرة أخرى وهو ما يمكن حدوثه فى الدقائق الخمسة الأولى من التفاعل حيث أن عمليه إزالة الفسفرة ( ثابت إزالة الفسفرة  $K_3$  ) تستغرق وقت أقل من الوقت المستغرق فى ثابت الفسفرة (  $K_2$  ) حيث :

$$[E_0] = [E] + [EPX] + [EP]$$

فمعدل تكوين (EP) :

$$EP = -d[EP] / dt = K_2 [EPX]$$

فالتغير فى [EPX] يمكن إيجاده من المعادلة المحددة لقيمة  $K_d$  من معادلة بقاء المادة :

$$[EP] [I] / [EPX] - [EPX] - K_i = [E] [I] / [EPX] = [E]$$

وبحل المعادلة لقيمة [EPX] :

$$P = \ln \{V_0 / V\} / t = K_2 / (1 + K_d [I])$$

حيث  $P$  ثابت معدل من الدرجة الأولى ولها نفس المعنى التجريبي كما بالمعادلة السابقة :  $P = \ln V/V_0 \cdot I \cdot K_1$  والمبنية على التخطيط السابق.

ولتوضيح هذه المعادلة مقارنة بمعادلة ميخائيل و منتن وبإحلال  $P$  مع  $v$  و  $K_2$  مع  $V$  و  $K_d$  مع  $K_m$  ، و  $1$  مع  $S$  تظهر المعادلة السابقة ولها نفس تكوين معادلة ميخائيل و منتن ويمكن تحويلها لمماكن خطي .  
وعند توقيع قيم  $P$  مقابل قيم  $[I]$  تظهر ممانكة لما يحدث عند توقيع قيم  $V$  مقابل قيم  $S$  وتعطى منحنى قطع زائد قائم ( Rectangular hyperbola ) :

$$P = K_2 / K_d [I] / 1 + K_2 / 1$$

ويتبع القاطع  $K_2/1$  فإذا كانت قيمة  $[I]$  أقل بكثير من  $K_d$  فإنه بتوقيعها لا تعطى قواطع ولكن يظهر بدورة بنقطة الأصل على الامتداد (Extrapolation)

وتعتمد قوة المثبط الفوسفاتي على طريقه الإرتباط و سرعة فسفرة الموقع النشط و الذي ينعكس بواسطته  $K_d$  و  $k$  و  $K_2$  .

والعلاقة بين  $K_d$  و  $K_2$  بالمعادلة السابقة وقيم  $K_1$  بالمعادلة يمكن إظهارها بإعتبار أن  $[I]$  أكبر أو تساوى  $kd$  وبالرجوع للمعادلة :

$$\ln [V / V_0] / 1 = K_2 / 1 + K_d / [I]$$

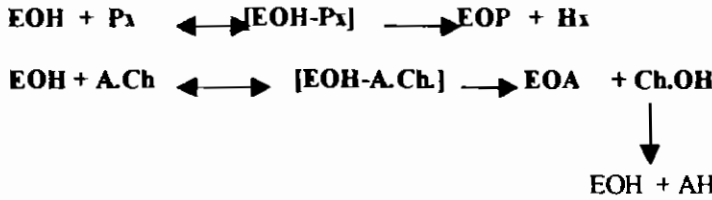
والتي يمكن إختصارها الى :

$$P = K_2 / K_1 [I] = K_i [I]$$

وعندما تكون  $[I]$  أقل كثيرا من  $K_d$  :

$$K_i = K_2 / K_d$$

أى أن قوة التثبيط الفوسفاتي تعتمد على كل من قيمتي  $K_2$  و  $K_d$  حيث أن  $K_i$  معدل التثبيط الكلي والتثبيط في وجود مادة التفاعل والمثبط العكسي :



وبتطوير المعادلة السابقة :  $P = \text{Ln} [V_1 / V_2] / t_1$

$$K_2 = 1 + K_d/[I] = P = K_2 / 1 + (K_d/[I]) (1 + S/K_m)$$

وهي معادلة مماثلة لوصف التثبيط التنافسي النقي.

والحصول على قيمة P يستخدم منحنى تقدمى لمادة التفاعل حيث الخطوط المتكسرة هي ظل ميول منحنى النمو التثبيطي التقدمى حيث يعطى السرعات  $V_1$  و  $V_2$  بالنسبة للوقت  $t_1$  و  $t_2$  بعد بدء التثبيط ويمكن تفسير المنحنى باستخدام (Guggeheim plot) حيث P أقصى تركيز للنواتج المتكون في الوقت t .

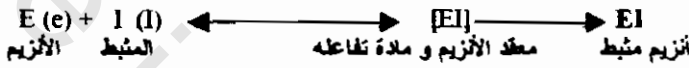
وكما هو متوقع من توقيع المعادلتين السابقتين فإنهما يعطيا نفس الميل ولتقدير  $k_1$   $k_2$  فإن  $K_m$  يجب وأن تكون معلومة .

أيضا تختلف درجة سمية حركية الإنزيم ( Acetyl Cholinesterse kinetics ) بأفراد السموم الفوسفورية العضوية ونشاطها المناهض للإنزيم باختلاف تركيبها الكيميائي والبنائي فالمركبان التاليان على سبيل المثال يختلفان عن بعضها في مجموعة ميثيل فقط بالحلقة العطرية بالوضع ميتا حيث تم تقدير الثوابت الخاصة بهما على كائنين مختلفين وهذه الثوابت المقدره ( الجرعة القاتلة للنصف وثابت الموائمة )  $(k_a)$  وثابت الفسفرة  $(k_p)$  وثابت التثبيط  $(k_i)$  وسجلت النتائج و التي لوحظ منها ما يلي :

- تقارب قيمة ثابت الفسفرة بكلا المركبين على كلا الكائنين
- قيمة ثابت التثبيط للمركب على الكائن (أ) عشرة أمثال الكائن (ب)

و عليه يمكن أخذ قيمة ثابت التثبيط ( $K_1$ ) ك مقياس على درجة التثبيط  
كما أوصى العالم ألدريدج (Aldridge)

- ميل المركب ( $k_a$ ) لإنزيم الكائن (ب) < من ميل الكائن (أ) رغم  
تساوى ثابت الفسفرة تقريبا ( $K_p$ ) لكل منهما أى أن زيادة السمية  
ترجع أساسا لدرجة الميل وهى الخطوة السابقة لعملية الفسفرة أثناء  
تكوين معقد الإنزيم والمثبط الفوسفورى حيث يفترض العالم M ain  
المعادلة التالية :



$$\text{حيث } e: e = (r-q) -$$

وبفرض حدوث إتزان بين الإنزيم والمثبط فإن معدل التغير فى تركيز  
الإنزيم المثبط  $\frac{dc}{dt} = K_1(e - r - q) i - K_{-1}(r) - K_2(r) = c = r$  صفر

$$K_1 = (e - q) i = K_{-1}(r) + K_2(r) = r [K_1(i) + K_1 K_2]$$

حيث قيمة ( $k_2$ ) أثناء الفسفرة المباشرة القوية تكون صغيرة جدا

$$K_1 = (e - q) i = r [K_1(i) + K_1] \text{ إذن } K_1 + K_2 > K_2$$

$$r = K_1 (e - q) i / K_1 (K_1 i) + K_{-1}$$

وبقسمة البسط والمقام على ( $K_1$ ) واحتمالية إتزانها :  
أى معدل تكوين النواتج = معدل التفاعل العكس

$$q - \cdot r = (e i + K - I / K)$$

ثابت الاتزان = ثابت الميل = ثابت التحلل  $K_a = e i / r = K - I / K - I$

$$i / i + K_a (q - \cdot e) = r$$

$$dq/dt = K_2(r) = K_2(e - q) i / i + K_a$$

وعندما يكون تركيز الإنزيم المرتبط ( r ) << تركيز الإنزيم الحو ( e ) فإن قيمة تركيز ( r ) لا تتغير كثيرا :

$$dq/dt = [K_2(i) / Ka + r] (e - q) = \text{Const.} (e - q) = \text{Const.} \cdot dt$$

وبتكامل المعادلة بين الحدين (q<sub>1</sub> , q<sub>2</sub>) والزمن بين (t<sub>1</sub> , t<sub>2</sub>)

$$\text{Ln } [q_2 - e] / [q_1 - e] = \text{Const.} (t_2 - t_1)$$

إن قيمة (e . q) تتناسب و سرعة تفاعل الإنزيم (V) مع مادة تفاعله :

$$\text{Ln } V_2 / V_1 = \text{ثابت} \quad \text{ثابت} = \text{Ln } V_2 / V_1$$

وبالرجوع لمعادلة Main وقسمتها على ٢,٣

$$2.3 \Delta \log V = K_2(i) \cdot \Delta / i (Ka)$$

$$I + Ka = K_2(i) \cdot \Delta / 2.3 \Delta \log V$$

وبقسمة المعادلة على (i) فإن  $2(i) \Delta \log V = K_2(i) \cdot \Delta / 2.3 \Delta \log V$

وهي الصورة النهائية لمعادلة Main ومنها يمكن التفريق بين ثابت الفسفرة (kp) والميل (ka) لأي مادة سامة .

فإذا حدث تفاعل بين جزيئي السم (المثبط) و جزيئي الإنزيم ووصل

التفاعل لحالة إتزان يعقبها حاله فسفرة فما هي قيمة (k I) التي تحصل عليها

$$2.3 \Delta \log V = [K_2(i) / Ka + C] t_2 - t_1 \quad \text{Aldridge}$$

وعند تساوى سرعة التفاعليين (V<sub>2</sub> = V<sub>1</sub>) فإن t<sub>0</sub> = صفر فإن V<sub>2</sub> = V<sub>1</sub> و t<sub>2</sub> = t<sub>1</sub>

وبفرض أن تركيز المثبط صغير جدا عن (Ka) فإن :

$$2.3 \Delta \log V / V = Ki \cdot t \quad 2.3 \Delta \log V / V = K_2 / Ka (i) \quad (t) Ki = K_2 / Ka$$

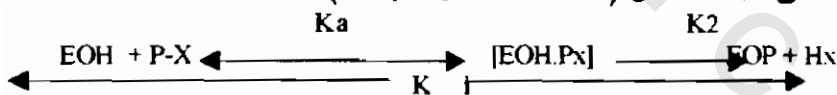
وهي معادلة ألدريدج

مما سبق يمكن معرفة العوامل المؤثرة على معدل الفسفرة أي على

أن جهد التنشيط الكلى للفوسفات (Total inhibition) يقاس بواسطة ثابت

التنشيط (k i) والناجم عن مدى الموازنة (الميل) : (Ka) Affinity والمؤثر

بدورة على ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant) .



حيث يبدأ التنشيط بهجوم اليكتروفيلي لذرة الفوسفور على

هيدروكسيل حمض السرين بإنزيم الأستيل كولين استيريز وعليه فإن

الإحتياج لفاعلية أو لمقدرة الإستبدال الإليكتروني الساحب للإلكترونات

(Electron with drawing) وهو ما يعبر عنه بالتأثير الإيجائي ( الحثى )  
المسالب ( I - Inductive effect ) والذي يقوم بسحب الكثافة الإلكترونية تجاهه  
بعيدا عن ذرة الفوسفور بنواة جزيئى المركب فتزداد إلكتروفيلية ذرة  
الفوسفور أى الشحنة الموجبة جزئيا عليها وهو ما أمكن إثباته فكلما زادت  
قوة الإليكتروفيلية (الشحنة الموجبة) بإستبدالات ذات طبيعة ساحبة  
للإليكترونات ( - I ) وفى وضع معين بالجزيئى كلما زادت حساسية ونجاح  
الهجوم الإليكتروفىلى لذرة الفوسفور وهو ما عبر عنه العالمين Aldridge &  
Davison بحساسية ذرة الفوسفور نفسها لهجوم مجموعته الهيدروكسيل المسالبة  
بحمض السرين أى حساسية الجزيئى للتحلل القلوى والذي أمكن التعبير عنه  
فيما بعد بثابت هامت ( Hammett's constant  $\delta$  ) لقياس التأثيرات الإستبدالية  
للمجموعة الساحبة للإليكترونات أى المجموعة ذات التأثيرات الإليكترونية  
(Electronic effects) خاصة عند ما يتم إحلالها لمجموعة أروماتية تتصل بنزرة  
فوسفور ليكتروفيلية وعليه فالعوامل التى قيمة معدل ثابت الفسفرة لها ( k<sub>p</sub> )  
فى مدى القيمة المتلى و التى بدورها تزيد صفه الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور  
للدرجة القصوى للإستبدال تودى لزيادة التثييط والمناهضة للإنزيم :

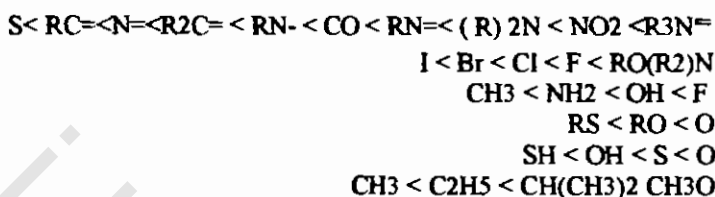
١- الاستبدال بارا نيترو على حلقة الفينيل وعلاقتة بالسمية :

يعد الإستبدال بارانيترو بحلقه الفينيل إستبدال ساحب للإليكترونات I  
يؤدى لسحب الإليكترونات تجاهه فتزداد درجة حموضة الحلقة هذا علاوة  
على عامل الرنين بالحلقة فى نفس الوقت تزداد درجة إلكتروفيلية ذرة  
الفوسفور فتتيح الهجوم الإليكتروفىلى لذرة الفوسفور على مجموعة  
هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم فينفسفر (Pphosphorylated enzyme)  
فإدخال حلقة الفينيل نفسها بالمركب تزيد من درجة حموضة المركب و  
بالتالى درجة سميته ولكن يجب الأخذ فى الإعتبار بأنه لا تزيد درجة  
حموضة الحلقة عن حد معين حتى لا يودى ذلك لكسرها و إنهيار المركب  
(Degradation) فى نفس الوقت فان زيادة حموضة المركب ككل تودى  
لزيادة إلكتروفيلية ذرة الفوسفور فتزداد درجة مناهضة الجزيئى للإنزيم

٢- مكان وضع المجموعة الساحبة وعلاقتها بالسمية :

لمكان أو وضع المجموعة الساحبة للإليكترونات تأثيره على معدل  
الفسفرة و بالتالى على زيادة درجة سمية المركب :

فالوضع بارا : أقوى من الوضع ميتا والوضع ميتا ادى بدورة من الوضع أورثو فإتجاه انخفاض التأثير الحثي وهو نفسه إتجاه إنخفاض المسحب الإلكتروني ( الإليكتروفيليه ) حول ذرة الفوسفور وهو ما يعنى بِجَاه إنخفاض الهجوم الأليكتروفيللى لنواة المركب على الأتزيم وهو فى نفس الوقت أتجاه انخفاض المناهضة للإتزيم ( الفاعلية البيولوجية : السمية ) .  
ومن الجدير بالذكر فى هذا الصدد الإلمام بترتيب المجاميع المختلفة الساحبة للإليكترونات تتازليا كما يلى :



٣- التثبيط الكيمياءى لذرة الفوسفور (Chemical activation) :

يعد التثبيط الكيمياءى هو الصفة الأكثر أهمية لتقدير النشاط المناهض للإتزيم لأى نواة إستر فوسفورى وهو ما يقاس بكثافة توزيع الشحنة الموجبة على ذرة الفوسفور (Formal charge) والذرات المجاورة لها بثابت هامت حيث تزداد قيمة فترداد قوة التثبيط وبعلاقة خطيه. فمركب الباراثيون ( إستر فوسفو ثيونات ) ضعيف المناهضة للإتزيم ولكن بتحوله للمماكن باراكسون (Paraoxon) : أستر فوسفو ثيولات (Phospho thiol ester) تزداد قوة مناهضة لزيادة الشحنة الموجبة على ذرة الفوسفور و إرتفاع قيمة ثابت هامت .

و فى نفس الوقت نجد أن حسابات المدار الجزيئى ( Molecular orbital ) تشير للشحنة الموجبة و الملازمة لذرة الفوسفور فى الباراكسون إلى سرعة تحللة عن الباراثيون وهذا التوافق بين كثافة الشحنة وقوة التثبيط و التى تتفق وآلية التثبيط النيوكليوفيلى ( هيدوركسيل حمض السرين بالإتزيم ) بالموقع النشط بسطح الإتزيم المهاجم بذرة الفوسفور الإليكتروفيليه .

وعلى فارتباط جزيئى السم بمجموعات من شأنها أن تؤدى لصفات اليكتروفيلية قوية مما يجعلها أكثر حساسة لهجوم نيوكليوفيلى فيصبح الجزيئى أقوى فى التثبيط وهو ما ينسجم ويتماشى مع العلاقة الملاحظة بين النشاط المناهض للإتزيم وثابت هامت للأستبدال فى الحلقة العطرية وهو ما

توضحه النتائج فى الجدول التالى رقم (٢-٩) وعلية فالإستر نو قيمة (Super Delocalizability : Spn) يكون أكثر مناهضة للانزيم لإرتباطه القوى به وذلك لإرتباط قيمة (Spn) مع التحلل المائى القلوى

جدول رقم (٢-٩): قيم التثبيط وثابت هامت لمجموعة من الإستبدالات بحلقة الفينيل بمركب داي إيثيل فوسفات على الإنزيم:

المركب	ثابت هامت	المركب	ثابت هامت
بلا-نيترو	٠,٧٨	ميثا-نيترو	٠,٧٦
بلا- SO2-CH3	٠,٧٣	ميثا-(SFS)	٠,٦١
بلا-سيانو	٠,٦٣	ميثا إيثوكسى	٠,١٢
بلا-كلورو	٠,٢٣	ميثا-ترت بيوتانين	٠,١٢
بلا-سيركابتو	٠,٠٥	ميثا-تراى ميثيل امين	٠,٢١
بلا-ترت بيوتانين	٠,٢٠		

ولقد لوحظ أن المعاملة المسبقة بإحدى أفراد مجموعة السيكلوداينات السامة مثل مركب الألدرين (Aldrin) ثم المعاملة بأفراد مختلفة من السموم الفوسفورية العضوية أدى لتأثير متداخل مضاد (Antagonistic interaction) وهو ما يتضح من الجدول التالى رقم (٣-٩) جدول رقم (٣-٩): تأثير جرعة مفردة من الألدرين (١٦ ملج / كج) على السمية الحادة للسموم الفوسفورية العضوية

المركب (ملج / كج)	الكونترول	% للموت
باراثيون (٢٢)	٣٥	صفر
باركسون (٤٠)	١٠٠	٤٤,٤
جوثاينون (١٥)	٨٤,٦	١٥,٤
TEPP (١٠)	٩٥	صفر
DFP (٥٠)	٦٦,٦	١٠
EPN (٧٥)	٥٠	صفر
TOCP (٢٠٠٠)	٦٠	٢٠
OMPA (٢٥)	٦٠	٧٠



وهو أيضا ما تم إيضاحه بالجدول التالي رقم (٩-٤) و لكن لتأثير هذه المعاملة خارج الجسم ( In-vitro ) على بلازما الدم .،

جدول رقم (٩-٤) : تأثير المعاملة بالالدرين على الإرتباط فى البلازما خارج الجسم وخفض سمية الباراكسون :

المعاملة	باراكسون (٥٠ ميكرو جرام/ ملل بلازما)	% للباراكسون المرتبط	% للباراكسون الحر	% للكلوين استيريز المثبط
الكونترول	١٠٦	٨٦,٢ ± ٤,٣	١٣,٩ ± ٤,٣	٨٤,٢ ± ٥,٨
المعاملة بالالدرين	١٠٦	٩٩,٤ ± ٠,١	٠,٦ ± ١,٠	٤٠,٢ ± ٣,٤

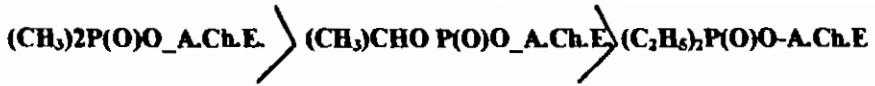
ولقد أدت النتائج السابقة إلى دراسة وتجريب أكثر من مركب كلورينى آخر مثل مركب الـ DDT ( ديلدرين ) و الـ Dieldrin ( الكلوردان ) و الـ Chlorodan على سمية الباراكسون ( المشتق التأكسدى الأوكسيجينى لمركب الباراثيون ( فوسفوثيونات ) و التى أدت لانتخفاض مستوى السمية بالباراكسون وذلك لانتخفاض التثبيط الانزيمى جدول رقم (٩-٥) :

جدول رقم (٩-٥) : العلاقة بين الإرتباط بالبلازما ( خارج الجسم ) وسمية المشتق الأوكسيجينى باراكسون فى الفئران الصغيرة المعاملة مسبقا بأى من المبيدات الكلورونية التالية :

المركب ( مللج / كج )	% للموت للباراكسون (٢ مللج / كج)	% الحر للباراكسون فى البلازما
كونترول	٦٠	١٧,٣ ± ١,٩
بفت (٧٥)	٤٠	٧,٤ ± ٤,٩
ديلدرين (١٦)	٢٠	٠,٧ ± ٠,١
كلوردان (١٥٠)	١٥	٠,٤ ± ٠,١

٤- طول وتفرع سلسلة الألكيل و علاقتها بالسمية :

المركبات ذات سلسلة الألكيل القصيرة الغير متفرعة تكون أكثر مناهضة للإنزيم عن السلسلة الطويلة أو المتفرعة والمماثلة لها فى نفس عدد ذرات الكربون إلا أنها فى نفس الوقت تكون أكثر ثبات :



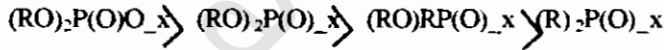
نو قوة مناهضة متوسطة وترجع لذات أقوى التركيبات البنائية مناهضة  
أيون الكربونيم Carbonium ion لأيزم جلوتاميك -جب-ترانسفيريز  
المزيل لمجموعة الأكليل

اتجاه زيادة قوة المناهضة لأيزم الكولين استيريز

ومن التخطيط السابق يلاحظ أن اتجاه نقص طول السلسلة هو نفسه  
اتجاه سحب الإلكترونات عن ذرة الفوسفور هو نفسه اتجاه زيادة المناهضة  
للأيزم .

٥- نوعية الإستر الفوسفوري و علاقته بالسمية :

فالإستر الفوسفاتي (Phosphate ester) أكثر تنشيطا ومناهضة من الإستر  
الفوسفوني (Phosphonic ester) و الأخير بدوره أكثر مناهضة من الإستر  
الفوسفيني (Phosphinic ester) :



إستر فوسفيني      إستر فوسفوني      إستر فوسفوري      إستر فوسفاتي

٦-أكسدة كبريت السلسلة الجانبية:كبريت الميركابيتو (M mercapto sulphur) :

تؤدي أكسدة ذرة كبريت السلسلة الجانبية إلى تحول المركب للمشتق  
التأكسدي الأول: سلفوكسيد (Sulfoxide) الأكثر سمية والأقل ثباتا عن  
المركب الأصلي وبزيادة درجة الأكسدة يتكون المشتق التأكسدي الثاني  
سلفون (Sulfone) الأكثر من سابقه سمية وأقل ثباتا منه .

حيث تعزى الفاعلية البيولوجية:السمية : المناهضة للأيزم بزيادة درجة  
الأكسدة إلى تأثير الرابطة (-S-) و تحولها إلى [-S(O)-] ثم إلى [-S(O)O-]  
على الترتيب وقدرتها على سحب الإلكترونات بعيدا عن ذرة الفوسفور .

٨- التشابه الهندسي وأثره على معدل الفسفرة والسمية (النشاط البيولوجي):

تفاوت درجة الفاعلية البيولوجية ( درجة السمية و المناهضة للأيزم )  
باختلاف نوعية التشابه الهندسي الموجود بالمركب :

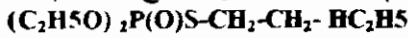
فالمشابه مضاهى (Cis) مفينفوس (cis- mevinphos) أكثر مناهضة وسمية للإنزيم عن المشابه مخالف (Trans) مفينفوس حيث تبلغ قوة تثبيطه الإنزيمى ٢٠ ضعف سمية المشابه مخالف .

وبالرجوع للتركيب الفراغى للجزيئى بكلتا المتشابهين نجد أن المسافة بين الموقعين الموجب والسالب بالمشابه مضاهى هى ٤,٥-٤,٩ أنجستروم وهى أكثر تماثلا بالنسبة للمسافة بين الموقعين الإسترأتى و الأتيونى بالإنزيم فى حين هذه المسافة بالمشابه مخالف (Trans) تبلغ ٢,٤-٢,٢ أنجستروم كذلك تؤدى عملية الأكسدة الخفيفة إلى حدوث عملية تشابه (Isomerization) للمشتق ثيونو فوسفات ( Thiono phosphate) ذو الرابطة ذات الصفات الإليكترونية العالية و الأقوى فى درجة مناهضتها للإنزيم :

#### ٩- الأكسدة (Oxidation)

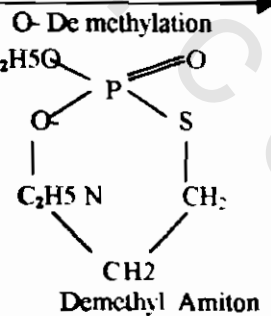
تؤدى أيضا عمليات التمثيل لتكوين مشتقات أكسجينية أخرى (Oxygen derivatives) والتي تؤدى لتكوين تركيبات بنائية و فراغية جديدة لها صفات الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور منخفضة فتضعف فاعليتها كمناهضات للإنزيم وإفتقار الهجوم الإليكتروفيلى لذرة الفوسفور .

فيعد نزع مجموعه الميثيل المرتبطة بذرة الأكسجين (De methylation) تتخفف فاعلية المركب بحوالى ٦٦٥٠٠٠ مرة عن المركب الأصيل أى تنتهى مناهضة للإنزيم تقريبا (Abolish Anti cholinesterase) كذلك الحال مع مركب الأميتون (Amiton) عند إزالة الأكييل المعلق بذرة الأكسجين إنخفضت سميته إلى ١/١٧٩ عن سمية الأميتون ويرجع ذلك لتحول المركب للشكل الفراغى الحلقى الغير ملائم للإنطباق على سطح الأنزيم :



اميتون (Amiton)

إزالة الميثيل المعلق على الأكسجين



١٠- التأثير الفراغى (Steric effect : Es) وعلاقته بالنشاط البيولوجي : المسمية:  
تعد معايير التنشيط ( Reactivity parameters ) غير كافية بمفردها للإمداد بحسابات دقيقة عن النشاط المناهض للإنزيم حيث وجد أن للتأثير الفراغى لبنائية جزيئى المركب أثر كبير على تثبيط و مناهضة الإنزيم حيث الارتباط القوى بين التأثير الفراغى لبنائية جزيئى المركب أثر كبير على تثبيط الأنزيم حيث الارتباط القوى بين التأثير الفراغى للجزيئ و فاعليته ويتضمن ثابت التأثير الفراغى (  $\pi$  ) بكلتا المعادلتين تظهر معنوية ضعيفة لتتبع نشاط هذه المركبات على الإستبدال فى الوضع بارا الأقوي مع  $\delta$  عن ميتا ، لذا يجب أخذها فى الإعتبار عند حساب نشاط مشتقات الإستبدال ميتا

حيث تم الحصول على إرتباط قوى معنوى مع قيم (  $\delta -P$  ) أكثر من (  $\delta$  ) للإستبدال بارا وهذا متوقع طالما أن هذه المشتقات إسترات لفينولات مستبدله ولهذا يؤخذ فى الاعتبار معيار ثابت التأثير الفراغى (Es) ومن المحتمل أيضا حجم المتشابهات ميتا إلى بارا بمعادلة واحدة لإعطاء أحسن النتائج .

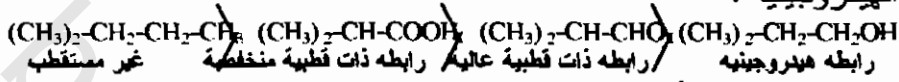
ويمكن لثابت تافت ( Taft ,s constant :  $\delta^*$  ) للإستبدالات القطبية إعطاء إرتباط ردىء بينما كان الارتباط القوى المتحصل عليه من ( Es ) و من هنا نجد أن معدل التثبيط ( المناهضة ) يعتمد على كلا من ( Es ) و  $\delta^*$  وبأستخدامهما نحصل على إرتباط قوى .

#### ١١- قوى الإرتباط الأيونية :

لقوى الإرتباط الأيونية تأثيرها على النشاط البيولوجي خاصة عند تفاعل مركبات الأكسيم (Oxime) النيوكليوفيليه و التى تسارع على إستعادة نشاط الإنزيم المفسفر (المتبسط) مرة أخرى (Recovery) حيث يهاجم جزيئى الأكسيم جزيئى الإنزيم المفسفر من الجانب الإستراتى المفسفر فيرتبط جزيئى الأكسيم بالمتبسط الفوسفورى ويترك جزيئى الإنزيم حر مرة أخرى وهو ما سياتى توضيحه بعد .

فى حين قوى الإرتباط الهيدروجينية فهى قوى تجانب خاصة بين جزيئات قطبية بها نرات هيدروجين فقيرة فى الكثافة الإليكترونيه ومرتبطة

تساهميا مع ذرات صغيرة الحجم عالية السالبية (الأكسجين والنيتروجين و الهالوجين) حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة يين ذرات سالبة في جزيئات أخرى وهذا الارتباط يمهّد ليشمل عدد كبير من الجزيئات وترتفع درجة غليان المركبات المحتوية على الرابطة الهيدروجينية بالمقارنة بمركبات أخرى لها نفس الوزن الجزيئي ولكن تفتقد وجود الرابطة الهيدروجينية :



إن قوة التثبيط أي النشاط والفاعلية البيولوجية لجزيئ السم ( سمية جزيئات السموم الفوسفورية العضوية وكذلك السموم الكرباماتية العضوية) تعتمد على ثبات المعقد الوسطى ومعدل تكوينه مع الأخذ في الاعتبار طبيعة التركيب الكيميائي فجزيئات الإنزيم المفسفر تميل لأن تكون أكثر ثباتا عن مثيلتها المكربمة و التي تعتمد بكليهما على طبيعة المجاميع المتصلة بالفوسفات أي على التركيب البنائي و الفراغي وعلى نوع الإنزيم :

ففترة نصف حياة الإنزيم المفسفر (داي ميثيل فوسفوريك كولين استيريز) بكرات الدم الحمراء للفئران ٢ ساعة و بالأرانب ٧٢ ساعة

وفترة نصف حياة الإنزيم المفسفر (داي إيثيل فوسفوريك كولين استيريز) بكرات الدم الحمراء للفئران ٥ ساعة وبسبوم الإنسان ٣٠ يوم

وفترة نصف حياة الإنزيم مونو أو داي كلورا إيثيل فوسفوريك بوتوتريل كولين استيريز بسبوم الفئران ٢٠ دقيقة و بسبوم الإنسان ٣٠ يوم

و عليه تعتمد درجة الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم على تركيز أس أيون الهيدروجين حيث تأين المجاميع ذات ثابت التأين (pK) هي ٦,٩ و ٩,٨ وتعتمد الإستعادة التلقائية للإنزيم من فشلها (aging) على الوقت المستغرق الذي يظل فيه الإنزيم مفسفر حيث يدخل الجزيئي في تفاعلين محتملين :

أ- تفاعل إستعادة نشاطه مرة أخرى (تفاعل تحلل مائي)

ب- تفاعل فقد لإحدى أو لإثنين من مجاميع الألكيل وهنا يفضل الإنزيم في إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث المركب المنزوع منه إحدى مجاميع الألكيل أقوى تثبيطا عن المركب المنزوع منه المجموعتين .

ويتوقف معدل القشل في الاستعادة على :

أ- نوعى مجاميع الألكيل : التركيب البنائي و الفراغي لجزيئ المركب

ب- نوع الإنزيم فتبلغ في حاله مركب : داي أيزوبروبيل فوسفوريك كولين

استيريز بكرات دم الإنسان الحمراء ٤.٦ ساعة وفي حالة مركب: داي ايثيل فورسفويل استيريز بكرات دم الإنسان الحمراء ٤١ ساعة  
 ج- يزيد نسبة معدل الفضل بزيادة مستوى أس أيون الهيدروجين ( p H) المتحكم في المجاميع المتأينه ذات قيم التاين (pk) ٦.٤  
 ء- يزيد معدل الفضل بزيادة درجة الحرارة فبارتفاعها من ٣ م - ٢٥ م يزداد معدل التاين عشرة مرات .

سبق وأن تكلمنا عن كيفية إستعادة الإنزيم المفسر أو المكربم لنشاطه مرة أخرى بدون منشطات في وسط التفاعل كذلك عرفنا أن جزيئات السموم و الملوثات الفوسفاتية ذات ثابت معدل إزالة الفسفرة (Dephosphorylation constant) بطيء نوعا ما ، فبمجرد خروج المجموعة التاركة من جزيئى المركب فإن معدل الإستعادة يتوقف على طبيعة الجزيئى والإنزيم نفسه :  
 ففي حالة أنزيم الأستيل كولين استيريز بكرات دم الأرانب / ٣٧ م فإن مركب :

• داي ميثيل فوسفات يترك الإنزيم حر بعد فترة نصف حياه (Half life : t) قدرها ٨٠ دقيقة .

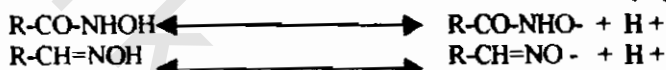
• فى حين حاله داي ايثيل فوسفات يترك الإنزيم حر بعد فترة نصف حياه (Half life : t) قدرها ٥٠٠ دقيقة .

• داي أيسو بروبييل فلا يترك الإنزيم ويظل مثبت له

• داي ميثيل فوسفات فتترك سطح الإنزيم بعد ٢٠٠ ساعة

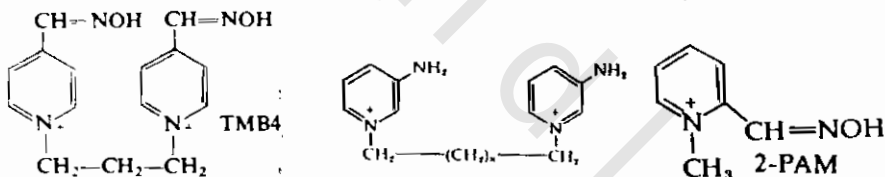
باستخدام المواد المنشطة أمكن بكثير من الحالات إسراع خطوة إزالة الفسفرة التى يمثلها ثابت معدل التفاعل (K3) خارج الجسم وهى ذات طبيعة علاجية فى حالات التسمم خاصة ما إذا كان جزيئى المثبط غير مباشر حيث يثبط ٥٠% من النشاط الإنزيمى عند تركيز ١٠-٣ - ١٠-٤ مول وهو ما يشير لحدوث التفاعل فى إتجاه عكسى (Reversible) لحدوث تثبيط تنافسى (Competitive inhibition) وهنا تكون الفترة التى يستغرقها معدل ثابت الفسفرة (K3) صغيرة جدا فلا يتمكن معها جزيئى السم من تثبت نفسه جيدا أما إذا كان المثبط قوى (مباشر) ونو أثر متبقى طويل كغالبية السموم الفوسفورية العضوية وقله من السموم الكرباماتية العضوية حيث يثبط ٥٠% من النشاط الإنزيمى عند تركيز جزيئى ١٠ - ٦ - ١٠-٤ فان التفاعل يصبح غير عكسى (Irreversible) لحدوث تثبيط غير تنافسى (Non competitive inhibition)

وهنا تكون الفترة التي يستغرقها معدل ثابت تفاعل إزالة الفسفرة ( $K_3$ ) طويلة وخلالها يتمكن جزئى الإنزيم من تثبيت نفسه جيدا على سطح الإنزيم ولا يتمكن من إستعادة نشاطه سريعا مما يؤدي لحدوث فشل (Aging) فى إستعادة نشاطه مرة أخرى فيظل جزئى المركب السام عالق بسطح جزئى الإنزيم . والمواد المنشطة ذات طبيعة نيوكليو فيلية (Nucleophilic) تمكنها من الهجوم التنافسى على ذرة الفوسفور فتستبدل أكسجين مجموعة الهيدروكسيل لحمض السيرين بسطح الإنزيم فيترك حر وترتبط مع ذرة الفسفور ويمكن وصفها ببساطة على كونها مجموعة (R-H) حيث تتصل ذرة الهيدروجين بالمركز النيوكليو فيلى (O) وكلما كان جزئى المنشط فى صورة مجموعة أمونيوم رباعية تتصل بالمركز الأيونى كلما كان أفضل فى القيام بوظيفته :



وتتعمد فاعلية جزئى المنشط على :

- أ- نوع المنشط فجزئى المنشط (2-Paralidoxime : 2-PAM) أقوى ٣٠٠٠٠٠٠ مرة قدر جزئى المنشط (3-Paralidoxime : 3-PAM) وتبلغ قوة الأخيرة ضعف المنشط (4-Paralidoxime : 4-PAM)



كذلك فمركب (TMP4) يعد أقوى منشط فتبلغ قوته ٢٢ مرة قدر (٢-PAM) مع الإنزيم المفسر داي إيثيل فوسفوريل أسيتيل كولين لوجود القنطرة الداخلية المحتوية على ثلاث مجاميع ميثيلين لكنه غير آمن . كذلك تعد الأوكسيمات أكثر فاعلية عن الهيدروكسامات . وقد تدخل ذرات أو مجاميع مختلفة على ذرة النيتروجين فى مركب (٢-PAM) فتؤدي لعدة مماكنات هي :

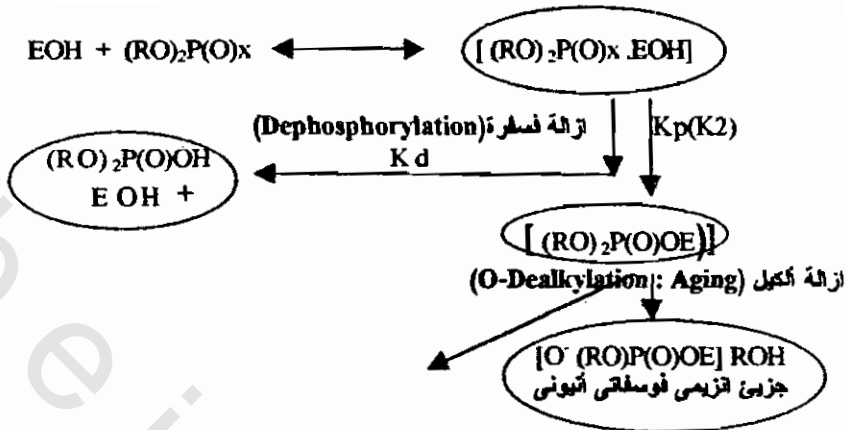
- ٢-باراليدو أكسيم أيونيد (2-PAM iodide : ٢-PAM iodide)  
٢-باراليدو أكسيم كلوريد (2-PAM chloride : ٢-PAM chloride)

٢- باراليدو أكسيمسلفون (2-Paralidoxime sulfonc : 2- PAM sulfonc)  
 داي أسيتيل مونوأكسيم (DiAcetyl Monoxime :DAM )  
 مونو نيتروز أسيتون (Mono Nitrose Acetone : MINA)

ب- نوع المركب المثبط : فجزئى مركب داي أيزوبروبيل فوسفوريل كولين استيريز (D.I.P.ChE) أكثر المركبات المثبطة صعوبة فى تنشيطه .  
 وتتنافس هذه المنشطات أولاً مع جزئيات المركب السام التى مازالت حرة ولم ترتبط بسطح الإنزيم فتمنع بذلك إستمرارية زيادة نسبة جزئياته من الارتباط ثم تتنافس بعد ذلك باقى جزئياته على الارتباط بجزئيات السم العالقة والمثبتة على سطح الإنزيم محاولة تحرير وتخليص جزئى الإنزيم منها عن طريق قوة النيوكليوفيليه لها بذرة الأكسجين المتصلة بالنيتروجين و بالتالى يحتوى جزئى السم وتغير حوالى ٨٠% من النشاط الإنزيمى المثبط فى أقل من دقيقة . ويلاحظ أن زيادة تركيزها عن ١٠ - ٥ مول يودى الزائد عن ذلك إلى تثبيط الإنزيم ومن هنا وجب الحذر عند علاج حالات التسمم بها .  
 وعدم شفاء الإنزيم حتى بعد استخدام المنشطات لحدوث فشل ( Aging ) لحدوث تطوير تحويلى للإنزيم المثبط وتكوين شكل لا يمكن تنشيطه وهو ما يرجع لحدوث الفسفرة لحلقة الإيمدازول القاعدية بالحمض الأمينى هسـتدين بسطح الإنزيم ثم يهاجر باقى شق جزئى السم لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالمركز الإستراتى بالإنزيم ليكون صورة ثابتة لا تتحلل ولكن حديثاً يميل التفسير إلى أن مجموعة هيدروكسيل حمض السرين المفسفر بجزئى السم ترال منه مجموعة الكيل أو تمثل ويكون الجزئى الفوسفاتى الأيونى الناتج ، شكل رقم (٩-٤) غير حساس للمنشط النيوكليوفيلى أى يتحول لصورة خاملة بالنسبة لجزئى المنشط لا تسترجع (Not recovered) . حيث يعتمد ثابت معدل إزالة الفسفرة (  $k_2$  ) أى ثابت التثبيط على الإنزيم المثبط وليس على المجموعة التاركة حيث ترال قبل هذه الخطوة : أى الخطوة ذات الثابت (  $K_2$  ) وعليه فإن :  

$$K_a / K_2 = (K_i)$$
 ثابت معدل التثبيط  
 أى جهد التثبيط والمقاس بواسطته الثابت  $k$  يكون نتيجة الموائمة العالية (  $k_a$  ) و الفسفرة (  $K_p$  ) .





شكل رقم (٩-٤) : مسار تكوين المشتق الفوسفاتى الأيونى الغير حساس المنشط

وطالما أن عملية الهجوم النيوكليوفيلى للمنشطات على نرة الفوسفور لإحتوائها وتخليص الأيتزيم من المثبط بتقدم التنافر الموجود نتيجة تماثل الشحنات وعليه يعتمد معدل الفشل بجزئى السم الفوسفاتى بالدرجة الأولى على :

- أ- مجموعات الأكتيل المعلقة بذرة الفوسفور بنواة الفوسفات
- ب- نوع الأيتزيم المثبط : فجزئيات السموم الفوسفاتية تعطط فشل ثابت (Instant aging) لإيتزيم الأستيتيل كولين فى بوفين كرات دم البقر المثبطة بغازات الأعصاب كالسرين (Sarine : Pinacolyl m. phosphoryl fluoride) ففترة نصف حياه فشله هي ٢,٣ دقيقة / ٣٧ م وبناء على ذلك أجريت محاولات تعكس السمية فى الفقاريات متضمنة قاعدتين مختلفتين هما :

- أ- إبطال و معادلة (Counter act) الزيادة من الأستيتيل كولين بواسطة أى عقار أو دواء مقاوم (Antagonist) كالأتروبين لإستعادة نشاط الأيتزيم .
- ب- إستعادة نشاط و فاعلية الأيتزيم بواسطة (PAM-٢) (ولا توجد طريقه فعالة للحشرات فالضرر يكون فى العقد العصبية بالجهاز العصبى المركزى ذو الطبيعة الليبوفيليه فى حين المواد المنشطة و الأتروبين مواد أيونية وقابلة للتأين (Ionic or Ionizable) تتفذ و بدرجة ضعيفة جدا لدرجة إهمالها بالحشرات)

فحقن الأتروبيين يتنافس مع الأسيتيل كولين المنفرد بالمواقع النشطة بالمستقبل فبقائها حرة بدون تحلل إنزيمي يؤدي لإعاقة وبقاء مستقبلات الأسيتيل كولين فى صورة أيونية موصله (Ion conducting) أو فى صورة وضع مفتوح (an open configuration) فيقاوم الأتروبيين الفعل المثير للأسيتيل كولين و يعوض إنفراد مستويات أخرى من الأسيتيل كولين نتيجة تثبيط الإنزيم ( يلاحظ انه عند الحق بالأتروبيين يكون مستقبل الأتروبيين معقد ولا يفتح) وهنا يجب الإشارة لوجود نوعين من مستقبلات الأسيتيل كولين :

أ- مستقبل أسيتيل كولين نيكوتينى : يوجد بمناطق إتصال الأعصاب مع العضلات الهيكلية

ب- مستقبل أسيتيل كولين مسكرينى : ويوجد بمناطق إتصال الأعصاب مع الغدد والعضلات الناعمة حيث للأتروبيين ميل عالى نحو هذا المستقبل فيسطر على الأعراض المتضمنة زيادة العاب و التميميع والبول وضيق الحدقة و ربما تأثيرات مركزية بالجهاز التنفسى والمخ والمتضمنة تنش عضلى بالعضلات الهيكلية وشلل .

و الأتروبيين به نره نيتروجين رباعية قاعدية ثابت تفككها ٩,٣ فعند تركيز أس أيون هيدروجين نجد أن نصف عدد جزيئاته متأينة أما عند أس أيون هيدروجين يساوى ٧ نجد أن معظمها ٩٨,٨ % متأينة عند أس تركيز أيون هيدروجين فيسولوجي حيث تنفذ الصورة المتأينه ببطيء شديد للمخ ومخزون الصورة المتأينه بالدم يغير الأتران وتعطى صورة غير متأينه أكثر. وفى نهاية الأترانات سيتساوى تركيزه بالدم مع تركيزه بالمخ وهو ما يجعل الأتروبيين فعال ضد المستقبلات المسكرنية بالجهاز العصبى المركزى و الطرفى. ولأن تأثير (2-PAM) على جزيئات الإنزيم المثبط وليس على المستقبلات فإنه لا يمكنه التمييز بين الشبك العصبية المسكرنية و النيكوتينية فهو مركب أيونى بعكس الأتروبيين وليس له تأثير على الشبك أى أنه لكون الأتروبيين يساعد فى علاج التسمم بالشبك المسكرنية المركزية و الطرفية ولأن (2-PAM) يساعد فى علاج التسمم بالشبك المسكرنية و النيكوتينية فإن استخدامهما معا لعلاج التسمم يكون أفضل أى أن العلاج يستخدم: ترياق (Antidotes) كولونى (Cholinolytic): لسد المستقبلات الكولونية فى الطرف البعد شبكى فتخلق حاجز لفعل السم عليها فتمنع تراكم الأسيتيل كولين المنفرد تحت تأثير فعل هذه السموم .

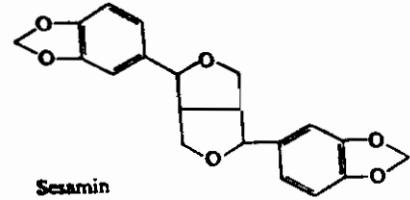
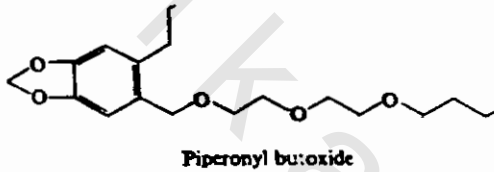
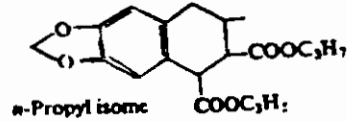
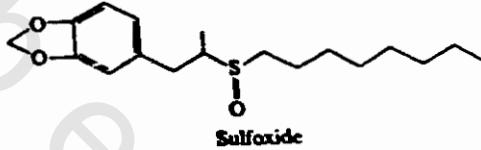
و بالنسبة لمجموعة السموم الكرباماتية والتي تتعلق آلية فعلها السام على طبيعة تركيبها الكيميائي و الفراغي كعائلة إسترات لحمض الكرباميك أو حمض الثيوكارباميك أو حمض الداى ثيوكارباميك و الذى يماثل فى تركيبه الأحماض الأمينية عموما فلها خصائص الإسترات و الأميدات وتبعاً لذلك تتفاوت درجة سمية أفرادها وفقاً لنوعية الحمض المشتقة منه و التى تتراوح فاعليتها البيولوجية من ١ جزء فى المليون على الفئران (مركب ألدكارب ) إلى ٧٠٠ جزء فى المليون للفئران عن طريق التعاطى بالفم ( Oral administration ) كما فى مركب كارباريل .

R-S-CS-NH <sub>2</sub>	R-O-CS-NH <sub>2</sub>	R-O-CO-NH <sub>2</sub>
مشتقات حمض الداى ثيوكارباميك	مشتقات حمض الثيوكارباميك	مشتقات حمض الكرباميك
Dithio carbamic acid	Thiocarbamic acid derivatives	Carbamic acid

كما تتفاوت درجة إختيارية السمية بها (Selective toxicity) لنوعية الحمض المشتقة منه . وتتميز غالبية أفراد هذه المجموعة بأنها عرض للتحلل المائى فى الوسط القلوى و الحامضى لمشتقات غير سامة يتخلص منها الكائن الحى بسهولة (Elimination) فتحللها المائى يفقدها فاعليتها البيولوجية ونشاطها السام وهو ما يعتمد و يرتبط بنوعية الإرتباط على ذرة النتروجين والإستبدال عليها خاصة إذا ما كانت معظم جزيئاتها ذات درجة ذوبان عالية فى الماء تفوق بذلك مجموعتى السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورينية و الفوسفورية (Chlorinated Hydrocarbons & Organophosphorus poisons) حيث تتراوح بين ٤٠ - ٣٧٠٠ جزء فى المليون فى نفس الوقت تتميز أفراد عائلاتها الثلاث بإنخفاض درجة ثباتها الكيميائى خاصة بارتفاع درجة الحرارة والتغلب على ذلك يتم بالإستبدال خاصة على ذرة النتروجين وكل أفراد عائلات هذه المجموعة مناهضات لإنزيم الأستيل كولين استريز (Anti cholinesterase) بالجهاز العصبى خاصة باماكن الإتصال الكولينية (Cholinergic) حيث تبلغ فترة نصف الوقت للمثبط فى عملية تثبيطه ٣٠ دقيقة فى حين تبلغ بأفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية العضوية ٤٠ - ٨٠ دقيقة وهو ما يتيح لها الفرصة فى تثبيت نفسها جيداً .

كما تتميز أفرادها بناء على طبيعة تركيبها الكيميائى و البنائى الفراغى بعدم تجمعها أو تراكمها حيويًا بالأنسجة خاصة الدهنية (Bioaccumulation) كما أنها لا تفرز بلبن الثدييات لصغارهن أثناء الرضاعة . فى نفس الوقت

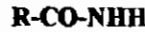
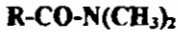
تنهار أفراد هذه المجموعة حيويًا من خلال عمليات تحليل مائي إنزيمية  
 بإنزيمات الاستيريزات (Esterases) و التي تهاجم أكسجين الإستر في حين  
 تهاجم إنزيمات الأميديز (Amidasases) رابطة الأميد وتهاجم مجموعة إنزيمات  
 مونو أكسجينيز (Mono oxygenase) رابطة (R - O) وتنشط هذه المجموعة  
 من السموم في وجود البروبيل بيوتوكسيد Propyl Butoxide و السيسامين  
 (Sesamine) ، ن - بروبيل أيسوم (N-propyl isome) و السلفوكسيدات  
 . (Sulfoxides)



فأفراد عائلة مشتقات حمض ن - ألكيل (أريل) كرباميك (N-alkyl (Aryl) Carbamic acid derivatives وهي ذات سمية عصبية لامة عالية (High Contact Neuro Toxicant) علاوة على تأثيرها المعدي وذلك ما يتوقف على طبيعة التركيب الكيميائي للجزيئ فمعظم أفرادها تتبع مرتبة السمية (Category of 1 toxicity : Class 1) فالجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران تتراوح بين ١٦-٢٥٠ ملليجرام / كيلو جرام من وزن الجسم بإستثناء مركب الكارباريل : سيفين والتي تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD<sub>50</sub>) هي ٢٩٧ ملج / كج من وزن الجسم فترتبط نشاطها البيولوجي وفعاليتها العالية بقوة جهد مناهضتها لإنزيم الكولين استيريز (Anti cholinesterase) بأجسام الفقرات واللافقرات ومما يصاحبه من تراكم للوسيط الكيميائي الناقل : أستيل كولين (Chemical mediator transmittor Acetyl Choline) مما ينهك الجهاز العصبي (Violate) عند وصولها لدم الحيوانات وبتراكيزات صغيرة تحدث فعل سالب (Negative action) على جهاز التكيف العصبي (Neuro humoral system) والإندوكرين ولها فعل مثبط سام على الجنين (Exhibit embryo toxic) كذلك

فعل طفري (Mutagenic effect) أما التعرض لتركيزات عالية منها فيؤدي لتكوين النيتروز أمين المسرطن (Carcinogenic nitrose amine) ويلاحظ أن تأثيرها المسم يكون سريع بهيئة صدمة (Knock down) مما في حالة أفراد عائلات مجموعة السموم الفسفورية العضوية السابقة إلا أن غالبية أفرادها خاصة عند التركيزات المنخفضة يتمكن إنزيم الأستيل كولين استيراز من إستعادة نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب التسمم ببطيء شديد وهو سبب كون عرض الشلل (Paralysis symptom) ظاهرة عكسية (Reversible Paralysis) وهو ما يعضد بأن فعلا يتعلق كثيرا بتركيبها الكيميائي كإسترات لحمض الكرباميك .

ونظرا لشدة سمية مركبات الكربامات فقد قامت الشركة المنتجة لها بإشتقاق (Derivatization) مركبات تعرف بالمثيل كارباتات وذلك بإستبدال إحدى نرتي الهيدروجين بمجموعة أمين وهي ذات سمية منخفضة للثدييات والإنسان وسمية عالية جدا لللافقاريات المستهدفة (Target invertebrates) خاصة مفصليات الأرجل وعلى وجه الخصوص الحشرات ، وبإستبدال ذرة الهيدروجين الثانية بتخفيض فاعليتها كمبيدات آفات .



كذلك تم إشتقاق مركبات ذات سمية متخصصة (Specific Slectivity) من خلال إستبدال ذرة أو نرتي الهيدروجين المعلقة بذرة النيتروجين بمجاميع أخرى فعالة ( مثل الألكيل أو الأريل أو ثيو داى ألكيل أو أمينو ثيو أون - سلفونيك ) ويرجع ذلك لنوعية إختلاف مسارات تمثيلها بالثدييات والحشرات والنبات تبعا لإختلاف صفاتها الطبيعية والكيميائية . ويلاحظ أن تأثيرها على الحيوانات يكون كولينى (Cholinergic effect) كالألترين (Eserine) والذي يثبط الأستيل كولين ، بينما معظم الكربامات الحشرية تثبط الأليستيراز خارج و داخل الجسم (In-vitro & In-vivo) .

وجد العالم كاسيدا Casida وآخرون أن المركبات الكرباماتية الغير متأيّنه (Unionized) لا يوجد بها إرتباط عام بين مناهضتها للإنزيم وفاعليتها كسموم حشرية و أن المركبات المناهضة للإنزيم كانت غير سامة للذباب ( بارا نتيروفينيل أيزوبروبيل كارباتات) والمركبات السامة للذباب كانت فقيرة في مناهضتها للإنزيم ( داى ميثيل كارباميك فلوريد ) .

وربما ترجع عدم سميتها الجيدة كمناهضات للإنزيم إلى تمثيلها السريع بالجسم أما السموم القميرة في مناهضتها للإنزيم ربما تكون فعالة ضد الإنزيم في الذباب أكثر منها في حشرة النار (Electric eel) والتعرض لتراكيزات عالية منها يؤدي لتكوين نيتروزامين المسرطن و Carcinogenic . ومتبقيات أفراد هذه المجموعة من السموم لا تتجمع حيويًا (Not-Bioaccumulated) بالدهون أو تخزن بها كما أنها لا تفرز بلين الأمهات الثديية .

كذلك فلدرجة ذوبانها في الماء والتي تفوق مثيلتها أفراد مجموعة السموم الفوسفورية العضوية والكلورونية العضوية وتتراوح بين ٤٠-٣٧٠٠ ملج/لتر ماء ( جزء في المليون ) نتيجة طبيعة التركيب الكيميائي لجزيئاتها وهو ما يؤثر في النهاية أيضا على سلوكها البيئي .

و تسبب أفراد هذه العائلة أيضا (عائلة مشتقات حمض الكرباميك) عند وصولها للدم فعل سالب (Negative action) على نظام (Neuro humoral system) ونظام الإندوكورين : الغدد الصماء كما أن لها فعل مقبض سام على النمو الجنيني (Embryo toxic) كذلك فعل تشويهي (Mutagenic effect) ويقبل الفعل والفاعلية البيولوجية للأفراد باستبدال ذرة الهيدروجين الثانية



وأفراد هذه العائلة ثابتة لفعل أشعة الشمس ومقاومة للتخزين بالوسط المتعادل والحامضي وتتحلل بالوسط القلوي حيث تنفصل منها مجموعة الأريل وتتحول لفينولات وبتتابع التحول تصل في النهاية الى ثنائي أكسيد الكربون وأمينات بسيطة حيث تبلغ فترة بقاءها بين ١٤-٤٠ يوم ، كما تحلل مائيا بانفصال باقي الحمض (R-CO-NHCH<sub>3</sub>) وتكوين فينولات حرة ولهذه جهد مناهض للإنزيم لكنها أقل ثبات وتحدث هيدروكسلة الحلقة وتفتتن بالجلوثاثيون تمهيدا لطررها خارج الجسم .

وتزداد سمية مثل هذه المواد بإضافة المواد المنشطة (Synergism) كالبرونيل بيوتوكسيد أو السيسامكس أو السيسامين ، حيث تؤدي لزيادة الفاعلية البيولوجية لأفراد هذه العائلة خاصة مع السلالات المقاومة لها .

هنا يظهر تساؤل : لماذا العديد من المواد الكرباماتية مركبات ممتازة كمثبطات للإنزيم : فاعلية بيولوجية عالية بينما المركبات الكرباماتية الطبيعية كالعقاقير الدوائية ليس لها فعل سام ؟

والسبب الممكن إفتراضه بدقة هو التقدم في حالة المماكنات للفوسفات العضوية المتأينة ، فالحشرات لا تستخدم الكولين استيريز فى الإتصالات العصبية العضلية فالكولين استيريز الحيوى كله مركزى ويحمى بواسطة نظام حاجزى يعوق نفاذية الجزيئات المتأينة فكل الكاربامات الطبيعية متأينة (Ionized) أو مواد قابلة للتأين (Ionizable) ولهذا تأثيرها بسيط على الحشرات . ولم يظهر إفتراض للأن بأن الكاربامات يمكن وأن تسبب نزع الميلين (Demyelination) حيث لوحظ تأثير طفيف للكارباريل على نزع الميلين .

أما أفراد عائلة مشتقات حمض الثيوكارباميك : (Thio carbamic acid derivatives) فتعمل كسموم حشرية (Insecticides) ونيماطودية (Nematicides) وحشائيشة (Herbicides) كمواد مضادة للتمثيل بالحشائش (Anti metabolism) علاوة على إرتباطها بالأحماض الأمينية فتركيبها البنائى وكما سبق تمائل التركيبية العامة للأحماض الأمينية من حيث إحتواء جزيئاتها على مجموعة أمين (NH) و كربونيل (-CO-) والمتوقفة بدورها على نوعية الحمض المشتقة منه والقادران على تكوين روابط هيدروجينية مع كلا من المكونات الكهروسالبية و الكهروايجابية للبروتين وأيضاً إرتباطها بالجلوكوز فتثبط النمو فتأثيرها يماثل تأثير الكوليسيسين (Colchicine) حيث تؤثر على الأعضاء المرستيمية خاصة على إنقسام الخلية (mitotic) حيث تتضرب عمليات الإنقسام الخلوى وتزيد من عدد إنقسامات الكروموسومات وبالتالي (Polyploids) أي أن لها فعل منظم للنمو وكسر طور السكون وجفاف الثمار وعدم اثبات البذور والبراعم لتأثيرها المثبط على انقسام الخلية مسببة خلل بالانقسام الاختزالى .

كما أنها تحدث إضطراب وتثبيط لعملية الفسفرة التأكسدية فتثبيطها للفسفرة يحدث خلل فى عملية إقتران الطاقة :تفاعل الفسفرة التأكسدية : (Oxidative phosphorylation reaction) وإنخفاض جزيئات الأدينوسين ترى فوسفات مما يؤدى لقلب ميزان الطاقة وإضطراب التفاعلات الميتابولزمية

القاعدية . وكذلك تعوق ترتيب وتعاقب أحماض الريبونوكليك (RNA) أى التفاعلات الميتابولزمية أيضا .

كما أن لها تأثير تثبيطي على عملية التمثيل الضوئي : تثبيط تفاعل هيل (Hill reaction) وتثبيط عملية التنفس . كما أن لها تأثير مثبط لتمثيل البروتين وزيادة نشاط إنزيم الدياستيز والأميليز والإنفرتيز .

ويكون فعلها عن طريق الملامسة (Contact effect) فتقتل جميع الخلايا التى تصل إليها وبدون تفريق لتمائل الكيمياء الحيوية لكل أنواع الخلايا حيث يتوقف التخصص هنا على مقدرة المركب على النفاذ والتخلل وهو ما يستدعى معه التغطية الشاملة أو يكون فعلها جهازى (Systemic) وهنا تدخل عن طريق مسارين :

مسار دهنى : (Liqid route) : وهنا يكون لجزيئى المركب قابلية عالية للذوبان فى الدهون لتخترق الكيوتيكل بصورة جزيئات غير متأينة محبة للدهون (Lipophilic) وهى فى نفس الوقت كارهة للماء (Hydrophobic) أو فى صورة أحماض أو إسترات ذات وزن جزيئى عالى أو أملاح لأحماض مع قواعد ضعيفة ولهذا تجهز فى صورة مركبات قابلة للإستحلاب فى المله ليسهل إختراقها للإنسجة ذات الطبيعة الليوبروتينية .

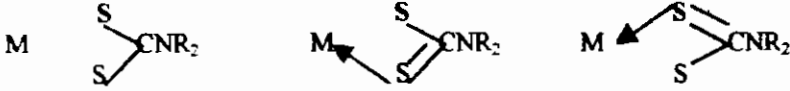
مسار مائى : (Aquous route) : وهنا يكون لجزيئى المركب قابلية عالية للذوبان فى الماء وهنا تتحرك مع المركبات الغذائية فتصعد عن طريق خلايا الخشب .

ويؤدى إرتفاع درجة الحرارة لتحلل هذه الإسترات خاصة القابلة منها للتبخر والتطاير والإسترات الأكثر تطائرا أكثر فاعلية وعليه فطبيعة التطاير والذوبان فى الماء ذات أهمية كبيرة فى إمتصاصها .

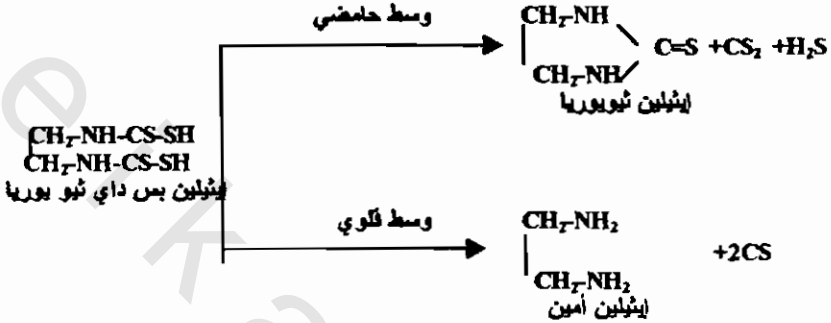
أما أفراد عائلة مشتقات حمض الداى ثيوكراميك (Di thio carbamic acid derivatives) وتأخذ التركيب البنائى : (R-S-CS-NR') وهى مواد ذات سمية منخفضة تزداد سميتها بالوسط القلوى وتحلل بالوسط الحامضى مثل أملاح الزنك والنحاس والمنجنيز كحمض اليثيلين بس داى ثيو كاراميك والشائعة الإستخدام للوقاية من الأمراض الفطرية (Fungal diseases) بالملامسة فتوقف النمو الفطرى (Genostatic action) وتوقف نشاطه الحيوى ولها فعل وقائى ، فتركيب هذه المشتقات المخلبى (Chelating agent) يجعل لها القدرة على



الدخول في التفاعلات مع المعادن (Metals) بسهولة نظرا لوجود مجموعة (S-CS-NR<sub>2</sub>) لوجودها بصورة قابلة للتأين :

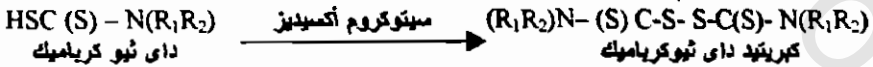


وحمض إيثيلين بس داي ثيوكارباميك غير ثابت وينهار بسرعة في الوسط الحامضي إلى إيثيلين ثيووريا بينما في الوسط القلوي إلى إيثيلين أمين :



وتلعب هنا طبيعة المجموعة الاستبدالية المرتبطة بذرة النيتروجين بالمركبات ثنائية الألكيل للداي ثيوكارباميت دورها الفعال في زيادة السمية فكما قصرت السلسلة كلما زادت السمية ( والعكس صحيح ) ولكن في نفس الوقت يزداد ميلها للذوبان في الدهون وبالتالي زيادة درجة نفاذيتها خلال الغشاء البروتوبلازمي كذلك تزداد درجة سميتها بالوسط القلوي حيث أن الوسط الحامضي يساعد على زيادة سرعة التحلل خاصة لأملاح داي ميثيل ثيوكارباميت كما أن لدرجة أس تركيز أيون الهيدروجين ( PH ) أثره على معدل الأكسدة والإختزال ( فوجد أن فترة نصف الحياة لمركب الثيورام هو ١٥ ثانية / pH=3 وتصل الى ٤٨ ساعة / pH=٦ )

وأملاح حمض الداي ثيوكارباميك تتأكسد بسهولة حيويًا لمجموعة إنزيمات السيتوكروم أكسيداز (Cytochrome Oxidases)



كما تمتاز بسميتها العالية للحيوانات من ذوات الدم الحار خاصة عن طريقى الفم والجلد .

أيضا تمتاز بعدم ثباتها فتحللها الضوئي (Photolysis) والحرارى والمائى خاصة بين حبيبات التربة والأسجة النباتية يودى بدوره لإتخفاض أثرها المتبقى (Short Residual effect) مما يقلل من خطورة درجة سميتها .

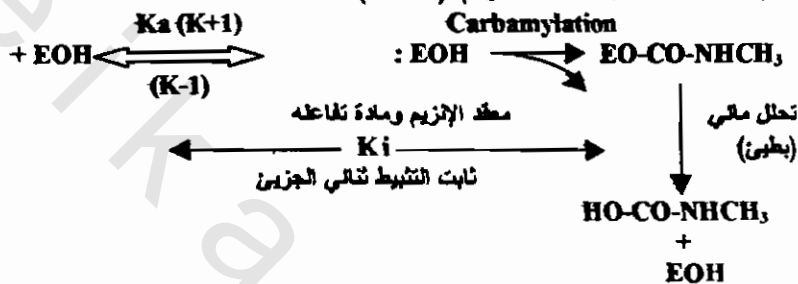
وتتدهار حيويًا (Biotransformation : Metabolism) بالكائنات الحية الدقيقة والنبات إلى حمض داي ثيوكارباميك والذى يتفاعل بدوره مع المعادن الحيوية بالجسم كما سبق أو مجاميع الثيولو أو الكبريت أو السلفهيدريل (-SH) بالإنزيمات ، وغالبا ما تتدهار مشتقاته فى مواجهة الظروف البيئية (Environmental conditions) خلال شهر ونصف .

كما يودى طهى (تسخين) المنتجات الغذائية المحتوية على متبقياتا إلى مكونات متطايرة مثل ثاني كبريتيد الكربون (CS<sub>2</sub>) وداى هيدروجين سلفيد (H<sub>2</sub>S) وداى ميثيل أمين وإيثيلين ثيووريا و الأخيرة مركب ثابت وتتدهار فقط بتعرضه لعوامل التحلل الضوئى .

كما تتميز هذه المشتقات بدرجة من التراكم الحيوى (Bioaccumulation) الخفيفة كما أن لبعض أفرادها تأثير توالدى أو تبرعمى (Blastomogenic) ويودى إستبدال ذرة الهيدروجين المتصلة بكبريت الحمض بعنصر معدنى كالزنك أو الحديد أو النحاس أو الزئبق أو الصوديوم تتكون مشتقات لها صفات طبيعية معينة ( تتوقف الطبع على التركيب البنائى للجزيئى) أو بأصول عضوية (كالميثيل والإيثيل والبروبيل ..... تنتج مركبات فعالة كسموم فطرية (Fungicides) لها تأثير لاس قوى على البكتريا كسموم بكتيرية أيضا (Bactericides) .

ويلاحظ أن فاعليتها البيولوجية للفطريات تختلف باختلاف التركيب البنائى للجزيئى فتبعًا لتصميم هذه التركيبية تتفاوت قتلها لنوع فطر عن آخر حيث أن بعض الفطريات تحتوى فى تركيبها على بعض الأحماض الأمينية أو المواد الضرورية للنمو تعمل كمادة مضادة لسمية هذه المركبات وقد تودى لهدمه ولكن وبصفة عامة فإن النشاط أو الفاعلية البيولوجية ( السمية ) لأفرادها كمشتقات لحمض الداى ثيو كرباميك تتوقف أساسا على وجودها بصورة قابلة للتأين . ويمكن التوقع (Anticipate) بأن النشاط البيولوجى التثبيطى العالى للإسترات الكرباماتية العضوية لإنزيم الأستيل كولين استيريز والذى يحدث نتيجة تداخلات هيدروفوبية (Hydrophobic Interaction) لتكوين المعقد من الإنزيم - جزيئى المثبط الكرباماتى (Enzyme Carbamate Inhibitor)

(Complex) فهي مركبات ذات ميل ( $K_a = K_{+1} / K_{-1}$ ) منخفض حيث أن تكوين المعقد يكون متصل : فتحدث عملية كربمة للإنزيم (Carbamylation) بتفاعل الجزيئي وإرتباطه مع مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتي للإنزيم من خلال عملية كربمة وتكون النتيجة تكون جزيئي إنزيمي مكربم (Carbamyated Enzyme) ويمثلها ثابت معدل كربمة هو ( $K_c$ : Carbamylation constant) وعند حدوث عملية تحليل مائي بعد ذلك تحدث عملية إزالة الكربمة (Decarbamylation) بمعدل ثابت تفاعل إزالة كربمة هو ( $K_3$ ) فينفرد الإنزيم حر مرة أخرى ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة التوضيحية التالية ، شكل رقم (٩-٥) :



شكل رقم (٩-٥) : آلية فعل السموم الكارباماتية

ويلاحظ أن تفاعل الكربمة تفاعل عكسي (Reversible reaction) وذلك بخلاف الحال مع السموم الفوسفورية العضوية والتي كان تفاعل غير عكسي (Irreversible reaction) وهنا يتمكن الإنزيم من إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث يكون إرتباط جزيئي السم الكارباماتي بالموقعين الإستراتي والأثيونى معا ( في حين يكون بالسموم و الملوثات الفوسفورية العضوية يهاجم الموقع الإستراتي فقط حيث يعمل الموقع الأثيونى على تحديد نوعية المواد المهاجمة وهنا يكون معدل تكوين الإنزيم المكربم (EC) .

$$(EC)K_3 - (ECX)K_2 = d(EC)/dt$$

حيث أمكن اشتقاق المعادلة التوضيحية السابقة وكما اشتقت المعادلات السابقة من قبل وإن الإختلافات هنا هو الثابت  $K_3$  (خطوة إزالة الاستئنة الكريمة) وتكون المعادلة التجريبية هي:

$$K_3 + -t[K_2/(I)/Kd+1] = V_{ss}-V/V_{ss}-V \quad \text{لن}$$

ولا تعتمد قيمة  $(V_{ss})$  على الوقت طالما وصل التفاعل للحالة الثابتة (Steady state) وهنا تكون ثابتة لأي قيمة من قيم  $(I)$  قبل الوصول للحالة الثابتة فإذا كانت  $(K_3)$  أقل بكثير من  $(K_2)$  فإن  $(V_{ss})$  سوف تكون صغيرة جدا. وبالأخذ في الإعتبار  $(V_0)$  والقيم الخاصة ب  $V_0$  والتي غالبا ما تكون أو % من  $V_0$  وبفرض أن  $V_{ss} : K_3$  صغيرة جدا وتهمل فإن المعادلة السابقة تختصر للمعادلة التالية :

$$[I/Kd + 1] \div K_2 = T/[V \div V_0] \quad \text{لن} = P$$

وهذه الحالة تتعلق عمليا بكل السموم الفوسفورية والكريماتية المثبطة والتي لها قيم  $(K_i)$  أكبر من  $10^{-4}$  مول / دقيقة /  $25^\circ \text{C}$  م .

وفي كثير من التجارب و مع الأخذ في الإعتبار استخدام الحالة الثابتة بحيث  $|I| \gg Kd$  و  $K_2$  و  $(1/K_4+1)$  وهنا  $|I|K_i$  و بإستبدال  $K_i$  بالمقطع  $Kd/K_i$  نحصل على المعادلة التالية :

$$K_3 + K_i (I) t - = V_{ss}-V/V_{ss}-V \quad \text{لن} = Y$$

$$K_s + K_i [I] - = y/t : Y \quad \text{حيث}$$

وبتوقيع قيم  $t$  مقابل  $[I]$  نحصل على خط مستقيم ، ميله  $= K_i -$  وقاطعة هو  $K_3$

وهذه المعادلة تعطي  $K_3, K_i$  حيث تقدير قيمة  $K_3$  بتخفيف المثبط ثم

يقاس :

$$[EC]K_3 = d(EC)/dt = (\text{Regeneration}) \quad \text{معدل الإسترجاع}$$

$$\text{إن} K_3 t = \ln \frac{V_0 - V}{V_0 - V} \quad \text{حيث} : V_0 \text{ هي السرعة قبل التثبيط}$$

$V_0$  : هي السرعة عند بداية الإسترجاع

$V$  : هي السرعة عند الإسترجاع في اللحظة  $(t)$

ويتوقع قيم لن ( $\dot{v} - V_0 / \dot{v} - V_0$ ) مقابل الزمن (t) تحصل على خط مستقيم ميله  $K_3$  وعند هذه الحالة الثابتة تكون  $d(EC/dt) = \text{صفر}$

$$[EC]K_3 = [ECX] K_2$$

$$K_2/K_3 + (K_2/K_3)(I/Kd) = V_{ss} / V_{ss} - V_0$$

ويتوقع قيم  $V_{ss} (V_{ss} - V_0)$  مقابل  $I / [I]$  نحصل على خط مستقيم والقاطع  $I / [I]$  الذي يعطى  $(Kd / I)$

ولإستخدام المعادلة السابقة بالتجارب فإن قيمة  $[I]$  يجب وأن يقل ( $Kd$ ) ومعدل  $K_2/K_3$  ولا يجب و أن يكون صغير للغاية وهذه الظروف تكون مناسبة للعديد من المثبطات .

ومعدل تحليل السموم الكارباماتية غير مرتبط بقيمة التثبيط ( $I_{50}$ ) رغم كونها تتميز بثبات عالي ونشاط متبقى لكنها عكسية من حيث تفاعلها وتثبيطها لجزئى الإنزيم الذى يتمكّن من فك الارتباط مرة أخرى وإستعادة نشاطه بدرجة أكبر وأسرع عما بالسموم الفوسفورية العضوية حيث تستمر فترة نصف العمر بها عدة دقائق بينما بالسموم الفوسفورية تصل لعدة أيام .

كذلك فإن ثابت معدل إزالة الكريمة (Decarbamylation) يستغرق وقت قصير (دقائق) علاوة على أن درجة الموائمة أو الميل ليست كبيرة حيث تتوقف فقط على النواة الكارباماتية وليس على الجزء الإضافى (Rest part) كما بالسموم الفوسفورية العضوية .

وهناك أراء تشير لعدم حدوث عملية كريمة للإنزيم أى أن التثبيط لا يعتمد على وجود إنزيم مكرّم وعملية التثبيط ما هى إلا تكوين معقد بين الإنزيم والمثبط لإرتباطها بروابط إلكتروستاتيكية وقوى فان درفالز وبالتالي فهو تثبيط عكسى تنافسى يعتمد على المعقد المتكون لذا يتحلل المثبط بسرعة عالية وكلما زاد التركيز زادت السمية .

وتعد قيمة الميل ( $Ka$ ) هى القوة الأولى لتقدير جهد التثبيط للإسترات الكارباماتية وطالما أن خطوة الكريمة ( $Kc$ ) تعتمد لحد كبير على الموائمة فلن

عملية الكريمة تحدث بثابت معدل أسرع من المركبات ذات الموائمة المنخفضة ( $K_a$ ) للإنزيم .

ويلاحظ أن قيمة ثابت معدل الفسفرة ( $K_2$ ) مع السموم الفوسفورية متوسطة السرعة ( $30/$  دقيقة) أما قيمة ثابت معدل إزالة الفسفرة ( $K_3$ ) فهي بطيئة لأبعد حد و بالتبعية يتراكم الإنزيم المفسفر (EOP) وقيم  $K_2$  ,  $K_1$  ,  $K_3$  وتكون تحت المستويات العادية العملية فإن المعقد للإنزيم والمثبط (EOHPx) لن يكون موجود . أما بالنسبة للسموم الكرباماتية فإن ثابت الكريمة ( $K_2$ ) أكثر بطيء من السموم الفوسفورية ( $1/$  دقيقة) بالطبع فيبلغ ( $0.05/$  د) وأيضا ثابت الموائمة ( $K_a$ ) بطيء وهذه القيم تؤدي لوجود مستويات قليلة من المعقد (EOH.Cx) ومستويات عالية من الإنزيم المكربم (EOC) تحت الظروف العملية ولكن أيضا إذا كان واحد منهم في أي مرحلة من مراحل التفاعل زال المثبط (وليكن بالدياليسيس) أو بالتخفيف العالي أو بالإمرار على السيفادكس فان الإنزيم يستعيد نشاطه بإنعكاس المعقد أو جزء منه وفي جزء آخر بواسطة إزالة الكريمة ( $K_3$ ) والتي تساوي كما سبق ( $0.05/$  د) وعليه يمكن حساب فترة نصف الحياة للكريمة وهي ٤٠ دقيقة حتى يتكربم كل الإنزيم وعليه يستعيد نشاطه في عدة ساعات بالدياليسيس وعليه :

أ- من الطبيعي أن نجد أن بعض جزيئات من الإنزيم المثبط في صورة ( $EOH - Cx$ ) العكسية وبعض جزيئات الأنزيم المكربم تكون في صورة (EOC) ولكونه يوجد في صورة عكسية فإن تقدير التنشيط سوف يعتمد على تركيز المادة الأساسية للتفاعل المستخدمة في التقدير وميلها للإنزيم فإذا استخدمت مادة التفاعل لها ميل هائل كالأستيل كولين عند تركيز لحظي عالي  $10^{-2}$  مولر فإنه يمكن وأن تستعيد كل جزيئات الإنزيم في المعقد المثبط (EOH.Cx) وعليه ينعكس التنشيط وذلك راجع إلى جزيئات (EOC) أما إذا استخدمت تركيزات منخفضة  $10^{-6}$  مولر من مادة تفاعل ذات ميل عالي مثل خلاص إندوفينيل فإن كل الجزيئات المكربمة (EOC) وكثير من جزيئات معقد الإنزيم والمثبط سوف تتورع للتنشيط الملاحظ . ومن خلال هذه المناقشة يجب التذكير بأن الإنزيم المكربم يتميز عن الصورة المنعكسة (EOH.Cx) حيث أن الإنزيم المكربم (EOC) لا يحدث لها إزالة بالتحليل المائي ليعطى زيادة في الإنزيم الأساسي ، ولذا فالإنزيم المكربم (تفاعل المكربمة) يظهر

علي أنه عكسي من وجهة النظر الإنزيمية و طالما أنه غير عكسي من وجهة النظر هذه فإنه يكسر في هذه الخطوة .

ب- وبالرغم من أن السموم الكرباماتية تشارك مع المثبطات العكسية لحساسية الدياليسيس وأن تركيز مادة التفاعل المستخدم فإن الاختلاف هنا يكون في كون التفاعل مع الكربامات متطور وينمو مع الوقت وهذه الطبيعة المتطورة مقيدة بعاملين :

• تكوين الإنزيم المكربم (EOC) والذي يشير لإعتمادة على الوقت فإذا استخدم تركيز منخفض من مادة التفاعل الأساسية فإن وجود المعقد (EOH . Cx) يمكن تتبعه فهذا المعقد العكسي المتكون وغالبا لحظي يعنى أن (K<sub>1</sub>) تكون سريعة لدرجة عدم إمكانية قياسها بينما (K<sub>2</sub>) يمكن قياسها .  
• لأن قياس قابت معدل التثبيط الكلى (K<sub>2</sub>) نادر ما يواجهه بسبب عاملين حيث لحظة إضافة مادة التفاعل تعالج بواقعية إعاقلة تكوين المعقد (EOH.Cx) المتكون فيبدأ الإنزيم في الإستعادة بإزالة الكريمة وفي حالة إزالة الكريمة (K<sub>3</sub>) التي فترة نصف حياتها ٤٠ دقيقة فإنه فى خمس دقائق فإن ٩٠% من الإنزيم المكربم تزال كريمةته .

ت- والعامل الثاني هي خطوة الكريمة الكلية لا تحدث من الوجة العملية ولشرح هذه النقطة سوف تعتبر الحالة التي تكون عندها تركيز المثبط أكثر تركيزا (١٠٠ مرة) عند (K<sub>a</sub>) وعليه فبمجرد حدوث إزالة الكريمة فإن الإنزيم (EOH) ينتج ونحصل على تفاعل حلقي وتحت هذه الظروف المفروضة فإن (K<sub>1</sub> , K<sub>-1</sub>) تكون سريعة لدرجة يهمل معها الإنزيم (EOH) ويصبح هذا النظام مستقر (Settler down) كما يلي .

→ سريعة (K<sub>-1</sub> , K<sub>1</sub>)

وعند تساوى المعدلات الحقيقية K<sub>3</sub>=K<sub>2</sub>

$$(EOC) K_3 = K_2 (EOH . Cx)$$

وعمليا وجد أن (K<sub>2</sub>) = 20 (K<sub>3</sub>) وعليه فالحالة الثابتة يصل إليها عندما تكون :

$$(EOH . CX) 20 = (EOC)$$

وهذا هو ما يكون عند حوالي ٩٥% من الإنزيم المكربم و ٥% من الإنزيم في صورة عكسية وعليه فالبرغم من أن القوسفات العضوية تثبط الإنزيم بالكامل لأن (K<sub>3</sub>) تكون أكثر بطيء . والتثبيط الكرباماتي والمقاس

بطريقة تركيز مادة التفاعل الأساسية العالي لدرجة أن معقد الإنزيم و مادة تفاعله (EOH - Cx) تتعكس و لا يكمل سيرة و ليس من الصحيح قول ذلك فهذا الموقف يمثل أتران بين المثبط والإنزيم ويمثل حالة أتران ثابتة أصلية لأن الكربامات تخزن تتدرجيا وإذا كان التفاعل يشجع ليستمر أطول فإن كل الكربامات سوف تخرب وتفوق كل جزيئات الإنزيم .

ويظهر الدور الكبير الذي يلعبه الارتباط الهيدروفوبي ( $\pi$ ) والنشاط الكيميائي الإلكتروني ( $\delta$ ) في التثبيط حيث كان تأثير الارتباط الهيدروفوبي أكثر معنوية عن التأثير الإلكتروني ومن هنا تتبين لنا أهمية النشاط والارتباط الهيدروفوبي في تثبيط الإنزيم .

• ففي حالة الاستبدال بالوضع أورثو : فإن التأثير الفراغى (ES) يعزى إليه التثبيط كذلك وجد التأثير الهيدروفوبي أكثر معنوية عن التأثير الإلكتروني وبذا يكون التداخل الهيدروفوبي أهم من النشاط الكيميائي في التثبيط .

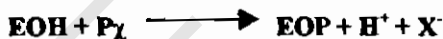
ففي حالة الاستبدال بالوضع ميتا و بارا: وتشير بأن الاستبدال بالحلقة والمؤدى لإنفراد إلكترونيات للجزيئى ( أى الاستبدال الذى يخفض نشاط التفاعل يؤدى لزيادة النشاط المناهض للإنزيم . لذا فالمشتقات الإستبدالية ميتلا تبلغ ١٥ ضعف بارا و هو ما يشير لأهمية الارتباط الهيدروفوبي . والجدول التالى بين ثوابت حركية (كينيتيكية ) السموم الكرباماتية وبفحصها يمكن القول بأن ثابت معدل التثبيط ( $K_i$ ) تقيس الجهد المناهض للإنزيم ويتم إستنتاجها من قيمة ثابتي الموائمة والكريمة ( $K_a, K_2$ ) ، أما ثابت الموائمة ( $K_a$ ) فيقيس مساهمة الميل فى التفاعل (مدى العكسية ) و ثابت الكريمة ( $K_2$ ) ( يقيس مدى مساهمة الكريمة وبوضوح فإن الاختلاف فى الجهد يرجع بالطبع للإختلافات فى الميل بقيمة ( $K_2$ ) تكون مماثلة وكل هذه الملاحظات تحسب لصالح الموقف وهو أن المواد المكريمة وتأثيرات الإستبدالات المختلفة فقط هى المؤثرة على ثابت الميل ( $K_a$ ) وليست قدرة الكريمة وهو ما يشرح بوضوح لماذا بيانات الإستبدال تبدو مساندة لوجهه النظر بأن تكوين المعقد هو ميكانيكية التثبيط .

وبالرغم من أن الإختلافات فى مقدرة المعقد تحسب للإختلاف فى الجهد وتحت تأثير ظروف التجربة فإن الصورة الوحيدة للمعقد تتبع الإنزيم المكريم لأن صيغة المعقد تتعكس بواسطة زيادة ضخمة فى مادة التفاعل المستخدمة



باستخدام تركيزات منخفضة من مادة التفاعل ( $10^{-6}$  مولر) يمكن تتبع الصيغة المحددة بسهولة ويمكن ان تكون نسبتها المئوية كبيرة من التثبيط الكلي :

فالصورة المعقدة + الإنزيم المكربم تحت ظروف مناسبة مع استخدام تركيز مثبّط (Ka) فإن  $1.1 \times 10^{-6}$  مول من الكارباميل (الجدول السابق) وهنا ولعدة ثواني فإن 50% من الإنزيم تكون معقد وكمية قليلة تتكربم . ويمكن لأحد أن يحاور بأنه لو لم يمكن قياس المعقد المتكون وأنه تحت ظروف معينة كاستخدام تركيزات من المثبّط أقل من (ka) أو تزيد قليلا فلماذا لا تهمل وتقبل النظرية: بأن تتفاعل الكربامات العضوية مع الإنزيم بتفاعل ثنائي الجزئى :



حيث أهملت المعقد المتكون وكانت فى هذه الوقت كافيته لشرح العوامل المؤثرة على التثبيط الإنزيمى . ومن المهم هنا معرفة المماكن الصحيح مع التحلل المائى القلوي للفوسفات العضوية والكربامات العضوية



وكثير من الاختلافات فى المركب  $\text{C}_x$  مثل طبيعة المجموعة (x) والتى لها تأثيرها على المعادلتين السابقتين مباشرة ، كما أظهر ذلك العالم Aldridge فالمعادلة السابقة تفاعل إستبدالى نيوكليوفيلى فإذا أُعتبرت مجموعة الهيدروكسيل (OH) مادة متفاعلة أو تفاعل إلكتروفيلى فإنها ستكون ملائمة للجدول السابق ، وبالتالي فإستبدالها بإستبدال إلكتروفيلى فإنه يسرع المعادلة الأخيرة وسيكون لها نفس التأثير .

والأجابة ستكون هنا أنه تحت نفس هذه الظروف يمكن لأى واحد تجاهلها فهذه النظرية تعمل تتبعات متطورة غير دقيقة للتتبع عندما يزيد تركيز المثبّط فهى تتبع فى أى وقت بأنه يمكن لأى فرد أن يشك فى تركيز المثبّط (CX) أو الشك فى معدل تكوين الإنزيم المكربم (EOC) لأن هذا المعدل يحصل عليه بواسطة K (EOH) (CX) ، وعلى النقيض فالنظرية الأولى تظهر بأنه بمجرد ما يصل تركيز المثبّط لاعلى من (Ka) فطبيعيًا كلى الإنزيم (EOH) تختفى وترتبط بالمعقد فى الصورة (EOH . CX) لأن معدل تكوين (EOC) لا يمكن وأن يزيد مطلقا عن  $K_2$  (EOH.CX) ومضاعفة تركيز المثبّط ليس له تأثير على معدل التثبيط .

ودعنا الآن وباختصار نعتبر أن العلاقة بين التركيب الكيميائي للكربامات ونشاطها المناهض للإنزيم والتي تتضمن عمل الباحثين فوكوتو و ميتكالف (Fukuto & Metcalf) حيث أصبح من الواضح وببساطة أن القيمة النسبية : ثابت معدل تفاعل التثبيط ( KI ) و معدل ثابت التفاعل ولأن الميل وبينما هي إحدى المكونات الوحيدة للمعدل ( Ki ) ، فالمتغير الأولى في الاختلاف في ثابت معدل التثبيط ( ki ) هو استخدامهم المناسب وبالرغم و حقيقة الإنزيم المثبط والذي لوحظ في الصورة المكربمة وليست المعقد (EOH Cx). كما أقترح في مصطلح الميل حيث يمكن تلخيص ما أشار إليه ، فالنتائج الكلية كانت قريبة من التوقيع الغير مكمل أو متمم للكرباميت للإنزيم هو الإحتياجات السائدة للتفاعل المضاد للإنزيم أكثر من العوامل الإليكترونية والتي هي أكثر أهمية بالنسبة للفوسفات العضوية عن أهمية العوامل الفراغية.

فالشكل الأمثل يظهر قريب للأستيل كولين ، وطالما كون الأيونية المناهضة للإنزيم ليست مييدات آفات (Pesticides) فإن المماكنات القريبة من الاستيل كولين مثل المركب (١) وهو مناهض قوي للإنزيم ولكن ليس مييد أما المركب (٢) ليس مثبط جيد للإنزيم لكنه أقوى ٥٠٠ مرة عن المركب الغير مستبدل ولكن ليس له نشاط أبدي :

فمن الواضح أنه بالرغم من غياب إحتتمالات الربط الكولمبية (Coulombic) بالمركب الثاني (٢) فإن الفراغنة متماثلة مع الأستيل كولين والتي تساعد في إنتاج مناهضة قوية للإنزيم والمحتملة لأن القوى الهيدروفوبية لها أهميتها في إرتباط المجاميع مثل  $[-C(CH_3)_3]$  ،  $[-N^+(CH_3)_3]$  للموقع الأنيوني .  
والتتابع لأهمية هذه القوى هو :

• ففي حالة الميثيل فينيل كرباميت تتأكل عند أي موقع وترتيب إجتيازها هو : ترت بيوتيل = أيسوبروبيل < إيثيل < ميثيل < غير مستبدل

وفي أية مركبات فإن الإستبدال ميتا يكون الأملل من حيث مكان الإستبدال خاصة للمركبات ذات الجهد فمشتقات الأيزو بروبييل حيث يكون معدل الفعل المناهض للإنزيم صفر : ١ ، ١ P,200 m

• وعلى النقيض فعند إحلال الألكوكسى الفينيل محل الألكيل فإن الموضع أورثو يكون الأملل وبالنسبة لمشتقات الأيزوبروبييل فإن الإحلال أورثو يكون ١٤٥ ، ميتا يكون (١٠) وبارا يكون (١) وهذا متوقع إذا ما كان محل الارتباط لجزء الألكيل فى الألكوكسى فى الموضع ميتا للكارباريل.

• والإنزيم المكريم سريع الإستعادة التلقائية : الإستشفاء (Recovery) عندما تكون (x) مجموعة بارا نيترو ، وعليه فمن الأهمية بمكان هو ثبات المركب ليظل بشكل معتد أطول فترة ممكنة ليحدث تأثيره السام وكما زاد تركيز المعقد الإنزيمى المثبط كلما زاد تأثيره السام فجزئى المركب السام يوجد على سطح الإنزيم وكما طال الزمن وزاد التركيز المثبط زادت السمية ، حيث ترجع السمية لمحصلة عاملين :

أ- نشاط جزئى السم فى تثبيط الإنزيم

ب- هدم المركب السام بفعل إنزيمات محللة بالجسم (Carbamic esterases) لذا تضاف المنشطات (Synergists) كالبيرونيل بيوتوكسيد (Piperonyl butoxide) والبيرونيل أيسوم لوقف هدم الجزئى داخل الجسم وإبطال مفعول نظام فقد السمية .

وبإستخدام معادلة Main لإيجاد ثابت الميل (ka) وثابت الكريمة (K<sub>2</sub>) حيث يرى أن التثبيط يعتمد على تكوين المعقد بين الإنزيم والمثبط الكرياميتى المسبب للسمية وهى خطوة بطيئة فى تحولها للصورة المثبطة (EOC) فى حين أن هذه الصورة (إنزيم مفسفر) بالنسبة للسموم الفوسفورية العضوية هى المسببة للسمية . ويعبر Main عن الأثران الأول بثابت الميل (Ka) والمعتمد أساسا على الموائمة بعدها يقف أو يكتمل التفاعل عند أى خطوة ويعبر عن ثابت الأثران الثانى بثابت الكريمة K<sub>2</sub> : Carbamylation constant Kc

أما العالم Aldridge فيعبر عن جزئى المركب السام وجزئى الإنزيم يتحدا ويكونا جزئى الإنزيم المفسفر بسرعة وذلك بالمرور على الإنزيم المفسفر (EP) وبالتالي لا يهم خطوة الأثران الأول فعند حساب ثابت الفسفرة (Phosphorylation Constant K<sub>p</sub> K<sub>2</sub>) وجد أنه ليس هو الأساس فى سميته

الكربامات ، فمركبات عديدة لها تأثير مختلف فى السمية ولكنها ذات ثابت ( $K_2$ ) متساوى لأن مجموعة الفينيل تخرج وتبقى نواة الكربامات وعليه فليس لقيمة ( $K_2$ ) أساس للسمية . فإذا كان الأتزان الأول سريع فيكون للمركب تأثير قوى على الإنزيم ، أما إذا كان بطيء فإن المركب يعتبر ضعيف ، كما أنه لايد من توافر شكل فراغى معين ينتج الموائمة بين جزيئى السم والإنزيم لكى يثبت نفسه جيدا على سطح الإنزيم ، فالمركب سريع الإتحلال والأقل ثبات هو المركب ذو التأثير البطيء من حيث السمية والعكس بالسموم الفوسفورية .

وبما أن  $[1/K_2 + K_a/K_2] - 1/I = \Delta t / 2.3 \text{ Log } V$  وبالضرب فى  $i$

$$K_2/K_a = K_i \quad \text{و بما أن} \quad [1/K_2 + K_a/K_2] I = [\Delta t \cdot I / 2.3 \text{ Log } V]$$

$$i/K_2 + 1/K_i = i \cdot 1/K_2 + 1/K_a = i/p$$

- والسموم الكرباماتية تتفاعل مع الإنزيم بالتنشيط التنافسى والغيرتنافسى وعلى ذلك فتأثير التنشيط ( $K_i$ ) يساوى ثابت الميل ( $K_a$ ) فى نظرية Main
- وعند دراسة العلاقة بين ثابت التنشيط ( $k_i$ ) وقيمة ثابت هامت ( $\delta$ ) وجد أن

أ- المجاميع الساحبة للإليكترونات (-1) لها قيمة موجبة ( $\delta^+$ ) وقيمته منخفضة لثابت التنشيط ( $K_i$ )

ب- المجاميع الطاردة للإليكترونات (+1) : لها قيمة سالبة ( $\delta^-$ ) وقيمته مرتفعة لثابت التنشيط ( $K_i$ ) فيزداد التنشيط .

- وحيث أن ثابت معدل الارتباط ( $K_i$ ) هى ثابت يعتمد على العاملين (E) (I)



وجد أن ثابت معدل التفكك ( $k_i$  : Dissociation contant) تساوى :

$$K_i / K_i^{-1} = [E] [I] / [EI] = K_i$$

فكلما زادت قيمة  $K_i$  كلما زاد التنشيط والعكس صحيح والمعتقد أن

الإنزيم المثبط [EI] تتكون مرة واحدة وبسرعة ( $K_1$ ) وتتحلل مرتين :

- مرة إلى [EI] وبسرعة ( $K_2$ ) .

- مرة إلى [E] [I] وبسرعة ( $K_3$ )

وبما أن التفاعل من مرتبة الصفر ، لذا لا يمكن وضعهم بمعادلة واحدة

لميخائيلس فى الصورة: سرعة الاختفاء/سرعة التكوين =  $K_2 + K_3 / K_1$

أى أن المعادلة تعتمد على ثابت الأتزان  $K_1, K_2$  (سرعة التفاعل العكسى)

وبما أن  $K/K_3 + K_2 = 1/K_m$  إذن  $1/K_2 = 1/K_m$  وعندما تكون سرعة تكوين المعقد عالية أي أن قيمة (K1) كبيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله عالية وعندما تكون منخفضة أي أن قيمة (K2) صغيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله منخفضة .  
 إذن الموائمة (Affinity) = ثابت الميل =  $1/K_m$   
 والجدول التالي رقم (٩-٦) يوضح مقارنة بين السموم الفوسفورية والكريماتية العضوية من حيث سمات تثبيط الإنزيم

جدول رقم (٩-٦): مقارنة بين السموم الفوسفورية والكرباماتية من حيث تثبيط الإنزيم

السموم الكارباماتية العضوية	السموم الفوسفورية العضوية
<ul style="list-style-type: none"> <li>تتم الاستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطيء (بفائق)</li> <li>العامل المهم في التثبيط هو فترة تثبيط جزئي المثبط على سطح الإنزيم</li> <li>النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض منخفضة لزيادة نسبة <math>LD_{50}</math></li> <li>تفاعل الكريمة غالبا ما يكون عكسي</li> <li>التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإستراتيجي والأنبيوني</li> <li>تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>تتم الاستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطيء (ساعات - أيام)</li> <li>العامل المهم في التنشيط هو إعادة تنشيط نرة الفوسفور</li> <li>النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض كبيرة</li> <li>تفاعل الفسفرة غالبا ما يكون غير عكسي</li> <li>التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإستراتيجي فقط</li> <li>لا تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل</li> </ul>

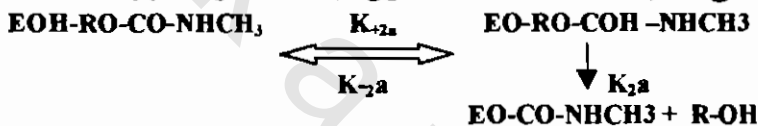
ومن الوجهة الخاصة بالشلل (Parallelism) والتي أدت لمقارنات بين التركيب البنائي و الفراغي لجزيئات السموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية من حيث تثبيطها للإنزيم مما يجعلنا نتوقع بأن خطوة الكريمة (Carbamylation step) والتي يمثلها ثابت معدل التفاعل ( $K_2$ ) سوف يكون لها نفس الحساسية للخواص الإليكتروفيلية للإستبدالات كما في حالة الفوسفات وهذه الظاهرة درست بغزارة في مركبات الفينيل كربامات .

وبالرغم من الحقيقة والتي تتصل بالإستبدالات الإليكتروفيلية في حلقة الفينيل تريد من التحلل المائي القلوي في الإتجاه المتوقع فن قيم الكريمة ( $K_2$ ) للمثيل كرباميت تظهر علاقة موجبة بين ثابت هامت ( $\delta$ ) والثابت ثنائي الجزئي ( $K_i$ ) و بالتالي ثابت معدل الكريمة ( $K_2$ ) لأن :

$$(K_i) = K_d / K_2 \text{ في التجارب القصيرة والثابت } K_d \text{ يكون ثابت .}$$

وبالرغم من عدم الوضوح من حيث صفة عدم الحساسية للثابت  $K_2$  للمثيل كاربامات إلى تأثير هامت ( $\delta$ ) حيث كان هناك شك بأن التفاعل الكلي بين الفينيل ميثيل كاربامات والإتزيم يماثل تماما مثيله مع مجموعة الهيدروكسيل ( $OH$ ) والتوقع الوحيد المقدم لشرح البارادوكس ( Paradox ) والذي تم إستباطه من موقف مماثل في التحليل المائي للاستيتانيليد (Acetanilide) وأفترض أن التفاعل الكامل لثابت الكريمة ( $K_2$ ) يتقدم خلال خطوتين : الأولى : بإعتماد موجب على ثابت هامت ( $\delta$ )

الثاني : بإعتماد سالب عندما تكون ( $R$ ) مجموعة فينيل .



والفرق بين مركبات الميثيل كاربامات والداي ميثيل كاربامات يكون في كون المتكون المتحلل أكثر سرعة في مركبات الميثيل عن الإيثيل ، فنسبة المعدلات تبلغ  $10 \times 2^1$  في بعض الحالات خاصة لأن الميكانيكية الخاصة في الميثيل كاربامات تتضمن إزالة بروتون من المجموعة ( $NHCH_3$ ) - وتكسو إلى مجموعة ميثيل أيسوسيانات وهذا التسهل يمكن و أن يحدث في التفاعل مع الأستيل كولين استيريز .

كذلك تظهر علاقة واضحة بين الشكل والحجم والوزن الجزيئي للمركب السام وعلاقة ذلك بالفاعلية البيولوجية ( درجة السمية ) حيث تتيح فرصة دخول الجزيئي السام وإنتقاله حتى مكان التأثير بالمستقبل البيوكيميائي او الحيوي فغالبا ما تظهر الفاعلية العالية مع الحلقات العطرية مما يشير بجلاء لأهمية تفاعل إرتباط هذه الحلقات و سطح المستقبل الحيوي ، فنجد أن فاعلية مركب :

فينيل أيزو بروبييل - ن - ميثيل كاربامات تعادل ١٠٠٠ مرة قدر شبيهه المركب أيزو بروبييل سيكلوهكسيل - ن - ميثيل كاربامات :

كذلك لحجم ومكان الإستبدال بالحلقة تأثيره الملحوظ على الفاعلية البيولوجية فعند إستبدال هيدروجين فينيل - ن - ميثيل كربامات والإستبدالات التالية لها علاقة كبيرة مع زيادة قوى فان در فالس (Van der walls) خاصة بالوضع أورثو ، جدول رقم (٧-٩) .

جدول رقم (٧-٩) :تأثير الإستبدالات المختلفة ( حجم ومكان الإستبدال ) والوزن الجزيئي لجزيئي السم على الفاعلية البيولوجية

المركب ومكان الاستبدال	PI <sub>50</sub>	الموامة (Ka)	LD <sub>50</sub>
المركب بدون إستبدال	١- ١.٠×٢	١	٥٠٠
أورثو - فلورو	٢- ١.٠×١,٦	١٢	٢٥٠
أورثو - كلورو	٣- ١.٠×٥,٠	٤٠	٧٥
أورثو - برومو	٤- ١.٠×٢,٢	٩١	٦٠
أورثو - يودو	٥- ١.٠×٨,٠	٢٠٠	٩٠

كذلك تزداد السمية للجزيئي السام الكرياميتي بزيادة حجم المجموعة المستبدلة على النواة العطرية ن - ميثيل كرباميت حيث كانت السمية بالبيوتيل ( ثانوى ) أكثر من الأيزو بروبييل = تريت - بيوتيل < الإيثيل < الميثيل ، و تزداد الفاعلية البيولوجية ( قوة المناهضة وتنشيط الإنزيم ) بزيادة طول السلسلة حتى البيوتيل ثم تقل بعد ذلك بزياتها .

كذلك تزداد سمية الجزيئي تبعا لمكان وضع المجموعة المستبدلة بالحلقة : فالوضع ميتا (حيث تكون المسافة بين المركزين الفعالين هي ٥ أنجستروم

كذلك تزداد أيضا سمية الجزيئي الكرياماتي بالإستبدال الغير محب للدهون (Lipophobic) ، فالإستبدال المحب للدهون (Lipophilic) لا يزيد فاعلية الإرتباط لزيادة حجم الإستبدال وتجاوزه عن الجهد المطلوب للتشبع بل تقل السمية ، ولزيادة السمية وتنشيطها يكون بإستبدال ألفا- ألكيل على كحول البروبانول كما بمركب الكاربازيل . كذلك تؤدي زيادة الوزن الجزيئي لجزيئي الملوث السام الكرياماتي وذلك من خلال الإستبدال إلي اختلاف وتفاوت درجة السمية ونوعيتها وهو ما يتضح من الجدول التالي رقم (٩-٨) مع مركب الكاربوفوران (Carbofuran) :

جدول رقم ( ٩-٨ ) : تأثير الاستبدالات بمركب الكربوفوران من حيث تأثير الوزن الجزيئي على مستوى السمية

LD <sub>50</sub> للفران (ملج/كج)	LD <sub>50</sub> للذئباب بـ المغم (مكروجرام/حجم)	الإستبدالات محل فرة هيدروجين مركب كلربوفوران
٥٠-٢٥	٣,٧	ثيو فينيل ( S-phenyl )
٢٠	١,٠	ثيو فينيل
٢٥-١٠	٥,٠	بارا ميثوكسي ميثا-ثيو فينيل (p-methoxy,m-thioph)
١٢٥-١٠٠	٦,٥	أورثو توليل (o-Tolyl)
١٠	٦,٧	فرة هيدروجين : كلربوفوران ( Carbofuran )
٧٥-٥٠	٩,٠	بارا-توليل ميثا-ثيو أورثو-ترت-بيوتيل
١٠٠-٥٠	٩,٠	٢-كب و ٤-ذليل ( 2-S, 4-zyllyl )
٥٠-٢٥	٩,٣	ثيو فينيل ( S-phenyl )
١٢٥-١٠٠	٩,٧	بارا-ثيو توليل ( p-S-tolyl )
١٥-١٠	١٢,٨	ثيو إيثيل ( S-ethyl )

حيث يشير السهم رقم: (١) الى اتجاه زيادة الفاعلية البيولوجية (السمية) لزيادة نسبة الذوبان في الدهون (Lipophilic) فتمتص جزينات السم سريعا بالجسم . في حين يشير السهم رقم (٢) لاتجاه انخفاض السمية بالنسبة للذئبيات (الفران) وذلك لسرعة تمثيل السم بالجسم (Metabolism) . أما السهم رقم (٣) فيشير إلى ارتفاع درجة السمية نتيجة صعوبة تمثيل جزينات السم بالجسم . كذلك فقد أوضح ميتكالف وفوكوتو Metealf & Fukuto تأثير الإستبدالات في مركب ألكيل ن-ميثيل كربامات ( Alkyl ( R ) - n - methyl Carbamate ) والتي تتوافق وزيادة حجم مجموعة الألكيل الأستبدالة ، جدول رقم (٩-٩) حيث كانت فاعلية البيوتيل (الثانوي) أكثر من الأيزو بروبيل والذي يتساوى مع ترت - بيوتيل وكلاهما أكثر سمية عن الإيثيل فالميثيل وهو ما يعزى تأثيره أساسا إلى قوى فان درفالس :



جدول رقم (٩-٩): تأثير الإستبدالات علي مركب الكيل - ن-ميثيل كربامات

الموائمة (kca)	I <sub>50</sub>	ن-ميثيل كرباميت
١,٠٠٠	١- ١.٠ × ٢	المركب بدون إستبدال
١,٤٠٠	٥- ١.٠ × ١,٤	O-CH <sub>3</sub>
١,٥٠٠	١١- ١.٠ × ١,٣	O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
٣٣,٠٠٠	١١- ١.٠ × ٦	O-iso-propyl
٠,١٨٠	٦- ١.٠ × ١,١	O-sec. Butyl
١٤,٠٠٠	٥- ١.٠ × ١,٤	m- CH <sub>3</sub>
٤٢,٠٠٠	٦- ١.٠ × ٤,٨	m-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
٥٩,٠٠٠	٧- ١.٠ × ٣,٤	m-iso propyl
٠,١٢٥	٧- ١.٠ × ١,٦	m-sec. butyl
٢,٠٠٠	٤- ١.٠ × ١	P-CH <sub>3</sub>
٥,٣٠٠	٥- ١.٠ × ٣,٨	P-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
٢,٩٠٠	٥- ١.٠ × ٧	P-iso propyl
١١٠,٠٠٠	٦- ١.٠ × ١,٨	P- sec C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>

كذلك لوحظ أن درجة السمية تختلف تبعا لنوع ومكان الإحلال في الجزء الإضافي حيث تغير بعض الشيء من درجة السمية جدول رقم (٩ - ١٠) جدول رقم (٩-١٠): تأثير موضع الإحلال بالجزء الإضافي بنواة الكربامات:

2 <sup>nd</sup> - Const Hydrolysis مول <sup>-١</sup> ملل <sup>-١</sup>	I <sub>50</sub>	التغير في المجموعة ⑩
٢٠٠٠	١- ١.٠ × ٥	أورثو - كلورو
١٧٠٠	٥- ١.٠ × ٥	ميثا - كلورو
١٠٠٠	٥- ١.٠ × ٢,٤	بارا - كلورو
٣٠٠	٤- ١.٠ × ٨	أورثو - كلورو
٢٥٠	٤- ١.٠ × ١	ميثا - كلورو
٢٤٠	١- ١.٠ × ٢	هيدروجين (المركب الاصلى)
٢٨	٦- ١.٠ × ٦	أورثو - ترت - بيوتيل
٤٠	٦- ١.٠ × ٦	ميثا - ترت - بيوتيل

حيث يلاحظ من الجدول ما يلي :

١- يعطى الوضع ميثا ألكيل أقصى سمية حيث المسافة بين كربون نواة الكربامات وكربون الألكيل ٤,٢ أنجستروم (وهي نفس المسافة بين الموقعين النشطين بالإنزيم) وتقل السمية بالموضع أورثو ثم بارا بالترتيب

٢-الوضع بارا أنسب وضع لذرة الكبريت (كبيرة الحجم ) خاصة عندما تتأكسد فالبرغم من إزدياد المسافة في الوضع بارا إلا أن ذلك يسهل الارتباط بالإتزيم ، أى أن شكل الجزيئى هو الأساس فى الارتباط ، وتزداد المناهضة بزيادة حجم مجموعة الألكيل ويعزى ذلك لزيادة مقدرة الجزيئى على تثبيت نفسه جيدا بسطح الإتزيم .

٣-ترداد السمية عند وجود إستبدالين بالموضع ميتا حيث تعطى فرصة أكبر للارتباط والتثبيت الجيد ( أورثو داي أو تراى ميثيل ) .

٤-تتقارب نتائج السمية للسلاسل المستقيمة والمتفرعة عند تساوى عدد ذرات الكربون بهما .

٥-الوضع أورثو يعطى سمية أقل لمجموعة الألكوكسى ثم يلية ميتا فبارا  
٦-إستبدال المجموعة ( R ) بالإستبدالات التالية يكون ترتيب السمية بها كما يلى :  $NO < Cl < CH_3 < C_2H_5 < iso-C_3H_7 < C_4H_9 < -N(CH_3)_3$

حيث تكمن قوة الإستبدال الأول فى الشحنة الموجبة على ذرة النتروجين ( $I_{50} = 10^{-1}$ ) لذا فهو سام للتدييات فقط وغير سام لللاقريات (كالحشرات ) فهذه الشحنة تعوق عملية النفاذية والتخلل خاصة بالحشرات والإحلال لذرة الهالوجين يزيد من مناهضة الإتزيم بالترتيب التالى : أورثو < ميتا < بارا

أما بالنسبة لنوع الهالوجين فتكون قوة المناهضة كما بالترتيب التالى :  
الفلور < الكلور < البروم < اليود ( تبعا للزيادة فى القطر الذرى والحجم فى الفراغ )  
ويعد تغير الكثافة الإليكترونية بتغير التركيب الجزيئى البنائى حول ذرة كربون نواة الكرباميك دورها الفعال فى زيادة الكثافة الإليكترونية تقل معها فرصة تكوين رابطة الهيدروكسيل بمجموعة السرين بالموقع الإستراتى بالإتزيم ، الجدول التالى رقم (٩-١١) .

جدول رقم (٩-١١):تأثير زيادة الكثافة الإليكترونية على ذرة الكربون وقوة المناهضة للإتزيم .

المجموعة	$I_{50}$	الأستيل كولين
-CO-NH $CH_3$	$10 \times 2,4$	١
-CO-N( $CH_3$ ) <sub>2</sub>	$10 \times 5$	١
-CO-NH $C_2H_5$	$10 \times 46$	٢٥.٦
-CO-N( $C_2H_5$ ) <sub>2</sub>	$10 \times 2$	٥٠
-CO-NH $CH_2C_6H_5$	$10 \times 1$	١

أما عند استبدال حلقة البنزين المسطحة بحلقة سيكلوهكسان : الكرسي (Chair) يقل النشاط السام لتلاشى الجذب ( $\pi - \pi$  hydrophobics) بين حلقة الفينيل بالميثيل كربامات والموقع الأتيوني بالإنزيم .

كذلك فوجود رابطة الميثيلين بالحلقة كما في مركب البيجون (Baygon) يقلل من النشاط السام لإنخفاض نشاط مجموعة الكربوكسيل علاوة على التغيير في شكل الجزيئي وهو ما يقلل من مناهضة الإنزيم .

أيضا يؤدي تغير رابطة الإستر كاربامات إلى رابطة ثيول (C (O) - S) أو إلى رابطة ثيونو (C(S)O) أو إلى داي ثيو (C(S)S) يقلل المناهض .

كذلك فالمركبات الحلقية غير المتجانسة في صورة داي ميثيل وذات حلقة الفينيل أو استبدالها بأحادية الميثيل تقل المناهضة للإنزيم وذلك لأن الفينيل كاربامات أحادي الميثيل أكثر موائمة للموقع الإستراتي بسطح الإنزيم وأكثر كفاءة في إحداث الكريمة هيدروكسيل حمض السرين بسطح الإنزيم .

أما استبدال مجموعة ن- ميثيل لمجموعة ن-إيثيل أو ن-فينيل أو ن- نتريل تؤدي إلى إنخفاض النشاط المثبط لنقص درجة الموائمة بين الجزيئي

الناتج وسطح جزيئي الإنزيم :  $C_6H_5 - CH_2 < C_6H_5 < C_2H_5 < CH_3$

ولهذا فمركبات الكاربامات الغير مستبدل بها نرات هيدروجين (-CO- NH<sub>2</sub>) ليس لها صفة مناهضة الإنزيم وتحللها السريع وكلما حدث استبدال كلما زادت السمية وإنخفض معدل التحلل .

يحدث الإستشفاء السريع للإنزيم بعد عملية التثبيط لأن خطوة إزالة الكريمة (Decarbamylation step) والتي يمثلها معدل ثابت التفاعل (K<sub>3</sub>) أسرع نسبيا من مثيلتها في حالة السموم الفوسفورية العضوية.

وعليه يعتمد معدل سرعة التفاعل على طبيعة جزيئي نواة الكاربامات

( ميثيل كربامات غالبا أو داي ميثيل كربامات ) وكذلك على نوع الإنزيم ولكنه لا يتفاوت كثيرا ففترة نصف الحياة للميثيل كربامات الإنزيم الأسيتيل

كولين استيريز في :

فكانت بكرات الدم الحمراء (بوليفين) / pH ٧ / ٣٨ م : ١٩ دقيقة	
و كانت بمغ النياب المنزلي / pH ٨ / ٣٨ م : ٢٤ دقيقة	
و كانت بمغ نحل العسل / pH ٨ / ٣٨ م : ٢٦ دقيقة	
و كانت بمغ حشرة الناز / pH ٨ / ٣٨ م : ٣٨ دقيقة	

بينما كانت فترة نصف الحياة للميثيل كربامات بالنسبة إلى :

إنزيم البيوتريل كولين بيسيرم الحصان ٣,٦ ساعة

إنزيم البيوتريل كولين بيسيرم الإنسان ٣ سنة

وهو ما يشير بوضوح لتفاوت درجة السمية بالنسبة لنوع الإنزيم وبالتالي تفاوت معدل إستعادة الإنزيم لنشاطه مرة أخرى .

أما فترة نصف الحياة للداي ميثيل كربامات للأستيل كولين في :

كرات الدم الحمراء (بوفين) /  $PH = 25/8$  م ٥٦ دقيقة

بحشرة النار /  $PH = 25/7$  م ٢٧ دقيقة

رأس الذباب /  $PH = 25/8$  م ٢٤٠ دقيقة

بينما كانت فترة نصف الحياة للداي ميثيل كربامات لإنزيم البيوتريل

كولين استيريز في :

سيرم دم الحصان /  $PH = 25/7.4$  م ١٠٢٠ دقيقة

سيرم دم الإنسان /  $PH = 25/7.4$  م ٢١٠ دقيقة

وفي كثير من الحالات فإنه يمكن إسراع خطوة إزالة الكربمة

(Decarbamylation) والتي يمثلها معدل ثابت التحلل ( $K_3$ ) بالمواد الحفازة وهو

ما يمكن تنفيذها ليس فقط خارج الجسم بل داخله (Catalysts) وهي ذات قيمة

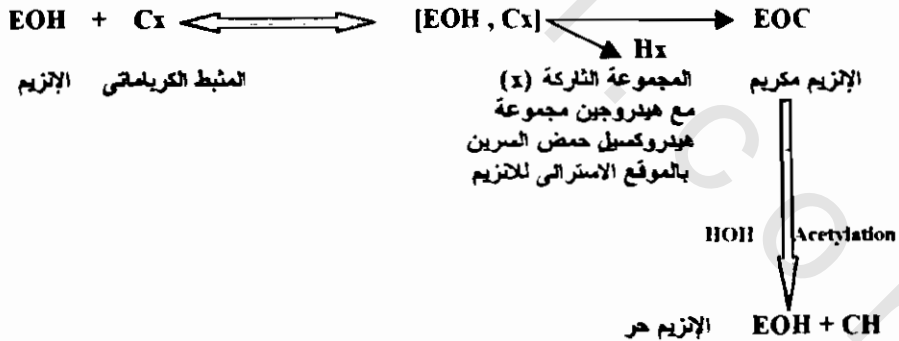
كمواد علاجية في حالة التسمم فهذه المواد ذات طبيعة نيوكليوفيلية عالية

(High Nucleophilic nature) تلعب دورها بهجومها على نرة كربون الكرباميل

(Carbonyl Carbon) وتستبدل جزئى الكرباميل بنفسها مع جزئى الإنزيم وهنا

تترك نواة المجموعة السامة الكرباماتية جزئى الإنزيم ليصبح حرا وهو ما

يمكن تمثيله بالمعادلة التخطيطية التالية :



كما يعد أيضا لطبيعة التركيب الكيميائي و البنائى و الفراغى لأفراد عائلات مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية (المكلورة) أثره الفعال على النشاط البيولوجى كمجموعة متنوعة من السموم البيئية (Environmental toxicants) و التى يكون تأثيرها الأولى يكون على الجهاز العصبى سواء بالفقاريات أو اللافقاريات ، فهي مركبات تختلف فى تركيبها البنائى ولكنها تتحد فى كونها مركبات هيدروكربونية عضوية أساس تركيبها البنائى الكيميائى هو عنصر الكربون والهيدروجين والأكسجين والكلور ولهذا تتمتع أفراد عائلاتها بثبات كيميائى (Chemical stability) وهو ما يتضح جليا فى مواجهتها لعمليات التحول الكيميائية خاصة عملية الأكسدة (Oxidation) والتحلل المائى (Hydrolysis) والتحلل الضوئى (Photolysis) حيث ترجع درجة ثباتها الكيميائى العالى لطبيعة الروابط الكيميائية بين الذرات المكونة للجزيئى كالروابط الكيميائية بين ذرات الكربون أو الروابط الكيميائية بين ذرات الكربون والهيدروجين او بين ذرات الكربون والكلور ... والتى تحتاج لكمية كبيرة من الطاقة لكسرها تصل إلى حوالى ١٠٠ كيلو كالورى فى حين ما تنتج من الطاقة ٥ كيلو كالورى مع الأخذ فى الإعتبار أن معدل ثباتها يزداد أكثر بزيادة المحتوى الكلورى فى الجزيئى .

كما تتمتع بثبات طبيعى (Physical stability) حيث تتمكن جزيئات أفراد عائلاتها المختلفة من البقاء لمدة طويلة فنتميز بفترة بقاء طويلة (Long Residual Effect) خاصة بين حبيبات التربة حيث تصل فترة بقائها إلى مدة تتراوح بين ٢-١٥ سنة كما تبقى فى المسطحات المائية لعدة شهور أو بالأسطح النباتية أو بداخل الأنسجة لشهور وكذلك تراكمها فى المكونات الدهنية بالأنسجة المختلفة . كما تتمتع بكونها فقيرة النوبان فى الماء حيث يبلغ معدل ذوبانها النسبى (Relative stability) بين ٠,٠٢ - ١,٢ جزء فى البليون (part per billion: PPb) فى نفس الوقت تذوب وبدرجة عالية فى المذيبات العضوية خاصة مذيبات الدهون .

ومن الجدير بالذكر فى هذا الصدد التنويه إلى دورها الذى تلعبه فى إتهالك (violate) الجهاز العصبى كسموم عصبية لأمسة (Contact Neuro toxicant) من خلال أترانها الدهنى فى أغشية الأنسجة الدهنية (Addipose Tissues) مما يعوق إنتقال نبضات العصب حيث يعتمد معدل إنتشارها بالأوساط البيولوجية (Biological media) على معدل توزيعها التجزيئى : زيت

/ ماء (  $\pi$  : Oil / Water - partition constant ) وهو معيار يرتكز على الصفات الطبيعية اللبيوفيلية (Lipophilic Properties) وتضفي الصفة السابقة على أفرادها خاصية التراكم الحيوى (Bioaccumulation) بالأنسجة الدهنية بالأوساط البيولوجية مما يؤدي بدوره لتضخم حيوى (Biomagnification) حتى تصل فى النهاية لأنواع الكائنات الراقية والمتربعة بقمم السلاسل الغذائية : Food chains ) (webs) ففعل سبيل المثال مركب دوت (DDT) ومما كنانة (Analogous) كمركب ددا (DDE) ذو معامل التجزئى العالى بين الدهن والماء لذا يتراكم بالأنسجة الدهنية دون ظهوره فى الأختبارات الكلينيكية ( السريرييه ) ولهذا يتركز فى دهون اللحوم والألبان ومنتجاتها والبيض و يفرز فى لبن الثدييات عند إرضاعهن لصغارهن . و توجد وكذلك متبقياتا وبتركيز  $10 \times 10^{-6}$  جزء فى المليون (وتزداد نسبتها فى الغبار الجوى فتصل  $3$  جزء فى المليون فى حين تصل بالمسطحات المائية كالمياه العذبة  $10 \times 10^{-4}$  جزء فى المليون والمياه المالحة بالبحار  $10 \times 10^{-3}$  جزء فى المليون وبالتربة بصفة عامة  $10 \times 10^{-2}$  جزء فى المليون وتزداد هذه النسبة (التركيز) بالتربة الزراعية فتصل فى بعض الاماكن الى  $2$  جزء فى المليون ) وإذا ما أخذنا فى الاعتبار فى هذا الصدد درجة الثبات العالية والتي تتراوح لبعض أفرادها من  $30-40$  سنة وكذلك أيضا مقدرتها على التراكم بمكونات النظام البيئى ( Environmental components) والتراكم الحيوى فإنه يمكننا تصور مدى الخطورة التى تصل إليها تلوث مكونات النظام البيئى .

وتزداد الفاعلية البيولوجية لأفرادها (Biological activity) بدخول الحلقات العطرية (Aromatic rings) فى التركيب البنائى لجزيئاتها مما يشير لأهمية الارتباط بين هذه الحلقات وأستبدالها وطبيعة المستقبل الحيوى (Bioreceptor) أو المستقبل البيوكيمائى (Biochemical receptor) كما تتمتع مركباتها بإنخفاض معدل تطايرها بدرجة ملحوظة (Volatilization rate) حيث يصل إلى  $10.5 \times 10^{-2}$  م م ز / م<sup>2</sup> .

والنقاط الثلاث السابقة عندما تتجمع وتتوافر فى تركيبه بنائية لجزيئى فغالبا ما تتيح له أثر متبقى طويل فى الوقت فإنها تظهر شكل وحجم جزيئى معين له أثره على كلا من الصفات الطبيعية والكيميائية للجزيئى وأثر تلك على النفاذية والتخلل خلال جسم الكائن وإمتصاصه ووصوله لمكان التأثير (Site of action) بالمستقبل الحيوى أو البيوكيمائى والذى غالبا ما يكون

بروتيني إنزيمي (يتربك في بنائه الأولى من سلسلة ببتيدية طويلة ذات ترتيب منظم ومتعاقب من الأحماض المرتبطة ببعضها بروابط ببتيدية وهيدروجينية وكبريتية مما يكسبها التركيب الثانوي والثالثي : البعد الثالث الفراغي المتخصص ، حيث تتشأ عن تداخل وتفاعل جزئي المركب مع المستقبل تأثيرات سامة عكسية وغير عكسية (Reversible & Irreversible) تتراوح بين روابط تساهمية أسترابية تبلغ قوتها ١٠٠ كيلو كالورى / مول وهى أقوى من قوى التجاذب الإليكتروستاتيكي لذا ترتفع سميتها كثيرا لأغلب صور الحياة فى حين أن الروابط الغير تساهمية (Non-covalent bond) لها فرصة التفتك عقب الإنتقال والتوزيع وإعادة التوزيع مثل قوى الارتباط الأيونية وثائية القطب .

١- عائلة مركب الددت ومتشابهاته ومماكانته (DDT, Isomers and Analogous) استخدام مركب الددت وعلى نطاق واسع (Broad spectrum) ولفترة زمنية طويلة فى مجال المكافحة للآفات علاوة على استخدامه فى مجال الصحة العامة (Public Health) للتخلص من ناقلات الأمراض الوبائية (Epidemiology disease vectors) كالتيفود والكوليرا والملاريا والطاعون وشجع ذلك تمتعها بدرجة سمية منخفضة للتدييات والحيوانات ذات الدم الحار (Warm blooded animals) ولهذا لعب دوره السحرى المعجزة أثناء الحرب العالمية الثانية كما وصفه تشرشل حيث استخدم أثناء الحرب تعفيرا على على روؤس جنود قوات الحلفاء للقضاء على ناقلات الأمراض ( القمل - البراغيث ) لحمائتهم من إنتقال التيفود والطاعون والتيتانوس بين أفراد جنود التحالف حتى ظل استخدامه حكرا على الحلفاء أبان الحرب فقط .

فقد أشارت الدراسات بأن متوسط المأخوذ من متبقيات يوميا (Allowable Daily Intake : ADI) خاصة من عائلة مركب الددت ومشابهاته ومماكانته بالشخص الأمريكى ٠,٠٣ مللج / ٧٠ كج / يوم . كما تؤثر على الميكروفونا بالتربة كذلك فلها تأثير سئى على الطيور والأسماك والأعداء الحيوية (Natural enemies) لانتشارها فى الهواء الجوى وكما سبق تفرز هذه المركبات ومتبقياتهما بلبن الأمهات الثدييه لصغارها الرضع كما أن بعضها ينتقل خلال المشيمة من الأم إلى الأجنة .

ويلعب مركب الدددت كمركب غير مسبوق ومشابهاته (Isomers) ومماكثاته (Analogues) دورها الأولي كسموم عصبية (Neuro toxicant) على محور الخلية العصبية الحسية أكثر من محور الخلية العصبية المحركة و المغذية للعضلات المنقبضة (عدا التركيزات العالية ) حيث تعزى سميتها لنفاذها وإنتقالها عبر الأغشية وقدرتها على حث غشاء محور العصب لنفاذية أيونات الصوديوم بدرجة كبيرة مع اثاره زائدة (Hyper excitation) كالارتجافات الجسم وزوائده ثم تشنجات مركزية و طرفية (central and periferal convulsions) وتختبط في الحركة مع تكرار الوقوع ثم تفقد الحركة ببطئ فشلل فموت خلال ٢٤ ساعة لفشل في عضلات التنفس .

أما الأعراض الهستولوجية فتظهر في صورة نوبان مجارى الألياف العصبية وتحلل الأنوية وخلايا المخ والعقد العصبية وتكتل الكروماتين النووي بالخلايا العصبية وتحلل أجسام جولجي وتخریب الالتقاعات العصبية العضلية كذلك فأعراضها المزمنة (Chronic symptoms) تشير أيضا لتأثيرها على الجهاز العصبى والمؤدى لتسيج معوى (Gastro Intestinal Irritation) وفقدان الشهية (Anorexia) ودوران وغثيان (Nausea) ونقص بالوزن وإجهد (Fatigue) وأنيميا تؤدى لصداع (Headeche) لإضطراب المخ ومراكز الحركة بالقشرة المخية . كما تظهر تغيرات في صورة موت موضعى (Local necrosis) الكبد ونقص عدد كرات الدم البيضاء وتضخم وزيادة وزن الكبد (٤٠%) وتظهر متبقيات المركب في البول واللين .

وينتمى المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) الى مرتبة السمية الأولى (Class I) وهو شديد السمية جدا (Extremely toxic) فتبلغ قيمة أقصى تركيز مسموح بتواجده فى هواء منطقة عمل (Maximum Allowable Concentration . MAC wz) هو ٠,١ ملج/م<sup>٣</sup> هواء ويبلغ أقصى تركيز مسموح بتواجده فى المياه المستخدمة فى الشرب أو فى الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses : MACw) هو ٠,١ ملج / لتر ماء أما الحد المسموح بتناوله يوميا مع الغذاء أو مياه الشرب (Allowable Daily Intake : ADI) هو ٠,٠٠٥ وتتراكم جزيئات المركب حيويًا (Bioaccumulation) فى الأنسجة الدهنية كما أنه يفرز مع لبن الأمهات الثديية مما له خطورة البالغة على صحة الرضع الصغار. ولمركب الدددت معامل حرارى سالب (Negative temperature coefficient) فتزداد سميته وفاعليته



البيولوجية بإنخفاض الحرارة ولهذا فهو شديد السمية على الحشرات ويكون أقل سمية على درجات الحرارة المرتفعة أى مع نوات الدم الحار من الحيوانات كما يؤثر على الطيور والأعداء الحيويه والأسماك .

ولمركب ددت ثلاث متشابهات (Isomers) تتفاوت كثيرا من حيث درجة نشاطها البيولوجي وسميتها وثباتها و ذلك تبعا لطبيعة تركيبها البنائي و الفراغي فالمتشابه بارا-بارا-ددت (P,P- DDT): حيث يكون موضع ذرتي الكلور بالحلقين فى الموضع بارا وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD<sub>50</sub>) ٢٥٠ ملج/كج فهو اعلى المتشابهات الثلاثة سمية وتعزى إليه الفاعلية البيولوجية كسم عصبى لامس يؤثر على إنزيم ATP-ase أما فترة بقاء ٩٥% من متبقياتته (10.95) هى ٣٠ - ٤٦ سنة حيث أن الروابط المكونه للجزيئى هى روابط كربون - كربون (C-C) وروابط كربون وكلور (C-CL) وكربون وهيدروجين (C-H) وكلها روابط تحتاج على الأقل إلى ١٠٠ كيلو كالورى لكسرها يتراكم المتشابه بالأنسجة الحيوية خاصة الأنسجة الدهنية كما يفرز بلين الرضاعة للأمهات الثديية لصغارها بلين ويصل الحد المسموح بتناوله يوميا (Allowable Daily Intake : ADI) هو ٠,٠٢ ملج/كج/يوم.

أما المتشابه أورثو - بارا - ددت (O,P- DDT): حيث يكون موضع إحدى ذرتي الكلور بالحلقين فى الوضع أورثو و الثانية بالوضع بارا و أقل فى سميته من المتشابه الأول بارا بارا- ددت وثباته من المتشابه بارا- بارا لإختلاف وضع ذرتي الكلور فى تركيبها البنائية حيث يبدأ فى التحلل الحرارى فدرجة انصهاره ٧٤°م يتحول حيويًا (يمثل) بالثدييات والنبات الى ممثلات أقل سمية وثبات

أما المتشابه أورثو أورثو- ددت (O,O- DDT) : حيث يكون موضع ذرتي الكلور بكلتا الحلقين بالموضع أورثو ٢و٢- بس (أورثو كلوروفينيل) ١,١,١ - تراى كلوروايثان وهو أقل المتشابهات سمية وتبلغ نسبته بالمركب ٩٣% درجة انصهاره ٩٣°م

مما سبق يتبين كيف يلعب تصميم تركيبية الجزيئى (Structure design) شكلها الفراغي نورها الفعال من حيث السمية ومحاولات إكتشاف مماكنات أخرى فعالة للمركب علاوة على شرح آلية فعلها فالوصول لأقصى تفاعل متداخل بين تصميم هذه التركيبية والمستقبل الحيوى يجب وأن يكون الحجم الكلى للجزيئى يساوى مجموع أحجام المجاميع المكونة للجزيئى :

$$L + Z + Y + X = \text{أى الحجم الكلي للجزيئى}$$

حيث يعد هذا الحجم الكلي للجزيئى حجم حرج وأى إنحراف عنه يؤدي لإتخفاض التفاعل المتداخل وبالتالي السمية لعدم حدوث إنطباق (Fitting) قوى وجيد على سطح المستقبل حيث شكل وحجم الجزيئى الجديد لم يكن مطاوع (Felllexible) لشكل أو لإطار العمل الخارجى (Outer frame work)

فعند استبدال المجموعة (X) أو (Y) بالمجموعة (M) والمتمثلة معها فى الحجم والسمية لذرة الكلور تقريبا لم تؤدي لتغير فى سمية المركب أما عند استبدال المجموعة (X) بالمجموعة (L) ذات الحجم الأكبر من ذرة الكلور و عند إستبدال المجموعة (Y) بالمجموعة (Z) ذات الحجم الأصغر من ذرة الكلور أدى ذلك لضياح سمية المركب .

وباختيار ٢٥ مركب مماكن لمركب ددت ولهم نفس التركيبه البنائيه العامه حيث (X) و (Y) مجاميع هالوجين أو ألكوكسى أو ألكيل أو ثيوالكيل ، ثم حساب معاملات الإنحدار لها وقياس معامل الارتباط بين التركيب والسمية بدون إضافة أو بإضافة المنشط برونيل بيوتوكسيد (piperonyl butoxide) وجد أن أعلى ارتباط يكون بين ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغى (Es) و (E<sup>2</sup>s) والمشير لأهميه العلاقة بين شكل وحجم الجزيئى الفراغى والسمية ، وهو ثابت مشتق من ثابت معدل التحلل الحامضى والقاعدى للإسترات :

$$P^* \delta^* - b(K/K_0) = a(K/K_0) = (Es) \text{ ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغى (Es)}$$

(Esteric Substitution constant : Es)

حيث : K , K<sub>0</sub> هي ثابت معدل التحلل للمركب الغير مستبدل والمستبدل  
P\* : هي ثابت التفاعل ويمثل لقيمة (P) بمعادلة هامت

حيث تأخذ العلاقة بين التركيب البنائى و النشاط البيولوجى :الفاعليه (Es) شكل قطع مكافئ (Parabolic) .

مما سبق نستنتج أن مماكنات مركب الددت الأصغر منه أو الأكبر منه من حيث حجمها الفراغي و شكله غير فعالة (Inactive) ، ومع وجود ظاهرة الرنين (Resonance) بالمركب يمكن إهمال قيمة (Es) وباعتبارها تساوى صفر فتصبح المعادلة :

$$P^{\circ} \delta^{\circ} = b(K/K) = \text{لو} (Es) \text{ ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es)}$$

ولقد لوحظ أن إستخدام المنشط بيرونيل بيوتوكسيد أدى لتحسين الارتباط حيث أن المنشط مثبت قوى لنظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) والذي يمثل جزئى المركب تأكسديا فتظهر فاعلية الجزئى بتنشيط النظام الإنزيمى المؤكسد له ( أو المثبط له ) ولهذا تعد السمية المنشطة مقياس جيد للسمية الداخلية (Intrinsic toxicity) والتي تخفض السمية للحد الأدنى للتأثيرات التمثيلية .

وطور Holan نظرية موقع المستقبل لشرح النشاط البيولوجي : الفاعلية البيولوجية (السمية) من خلال مركب الددت ومماكنه بارا- إيثوكسى ولكلاهما سمية متساوية وإمكانية إنطباق (Fitting) على المستقبل الحيوى بسهولة فالحجم المحدد بموقع المستقبل لمجموعة الهالوجين أو الألكوكسى المستبدلة على الحلقة .

والخط الواصل ( المتصل ) يشير لقوى فان درفالس والمحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسى السالبة ثنائية القطب (Negative atom dipoles) ومن هنا يمكن لجزئى الددت ومماكناته القدرة على توزيع نفسه فى غشاء العصب الليبوبروتينى ويبدخل معه فترتبط الإستبدالات بحلقة الفينيل بطبقة البروتين ربما خلال الشحنة المنقلة للمعقد (Charge transfer complex) حيث تكون الحلقتين عمديتين على تجويف المستقبل أما السلسلة الجانبية  $(-CCl_3)$  أو الداى كلورو سيكلو بروبان فتثبت نفسها جيدا فى قناة غشاء العصب وبهذا الوضع يحث جزئى ددت القناة لتظل مفتوحة فتتقد الامتصاصات الصوديوم بدرجة كبيرة .

وقوى فاندرفالس قوى تجاذب ضعيفة بجميع الجزيئات القطبية والغير قطبية والتي تفتقر للقطبية الدائمة ، لذا تزداد أهمية وجودها بجزيئات السموم الغير قطبية فهي قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإلكترونية للجزيئات وتوزيعها الفراغى فتحدث إزاحات لحظية تؤدي لقطبية مؤقتة تؤدي لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزيئى ، وتلعب هذه القوى دورها فى التفاعل بين الجزيئات الداخلية ومواد التفاعل الإنزيمية.

وكلما زاد تفرع السلسلة بالجزيئى تنخفض قوى فاندرفالس لصغر مساحة حجم الجزيئى فيقل الفعل المتبادل بين السحب الإلكترونية للجزيئات. والمركبات المحتوية على هذه القوى تزداد نشاطها لمقدرتها على الإرتباط بالجزء المحب للنواة بزيادة طول السلسلة وحتى ست ذرات كربون ثم تقل وتظهر مثل هذه القوى بوضوح بالإحلالات الساحبة للأيونات ذات التأثير الحسى السالب (Inductive effect - I)

ويعتمد إنتشارها على تجزئتها أى على معيار ثابت التجزئى زيت / ماء (Oil / water Partition Constant .  $\pi$ ) وهو معيار يركز على الصفات الطبيعية لها (الليبوفيلية) حيث :

$$a = CP \times h + p$$

حيث  $p$  : معامل التجزئى زيت / ماء و يصنف ليپوفيلية المركب عن طريق قياس التأثيرات الهيدروفوبية للجزيئى  
 $C$  : التركيز اللازم من جزيئات المركب لإظهار الإستجابة  
 $a$  و  $h$  : نوابت

وتكون بذلك الطاقة الحرة اللازمة للتغير الناتج عن الإستبدال لصورة أخرى هي :

$$\Delta G = RT \ln \pi$$

حيث  $P$  : معامل تجزئى أوكتانول/ماء

$x$  : مماكن ثابت هامت

ومن المناقشة المقتضية السابقة يتبين أن إجراء أى إستبدال بالجزيئى يؤدي إلى تغير شكل وحجم والوزن الجزيئى ، أى يؤثر على هذه العوامل الثلاثة معا مما يؤثر بدوره على درجة السمية :

- فإستبدال ذرات الكلور بالحلقتين العطرتين بذرات هالوجين آخر يؤدي لتغير السمية (الفاعلية البيولوجية) تبعا للتسلسل التالي :

فلور < كلور < بروم < يود

إتجاه إنخفاض السمية و هو نفسه إتجاه زيادة الفطر الذي لثرة الهالوجين

- حيث أعطى الفلور مركب أشد سمية عن الكلور بمركب الدنت لكنه يتأدرت (Hydrated) علاوة على أنه على السمية للثدييات وذوات الدم الحار
  - اما بالنسبة لمجموعة التراى كلوروايثان فوجد أن سمية المركب تصل أقصاها تبعا للترتيب التالي أيضا :
- الفلور < الكلور < البروم < اليود < الميثيل < الميثوكسي < النيترو < السياتيد
- مع الأخذ فى الإعتبار أن عمليات التمثيل (Metabolism) لجزيئى الدنت ينتج عنها ممثلات (Metabolites) هى فى الواقع مماكنات للمركب تتفاوت فى درجة سميتها تبعا لبنائيتها تركيبها وهو ما يتوقف بدوره على شكل و حجم و الوزن الجزيئى للممثل الناتج .

وبناء على الإستبدالين السابقين في التركيب البنائي و ما ينعكس بدوره على الشكل الفراغي للجزيء تناول كثير من العلماء شرح آليات أو ميكانيكيات فعل جزيئات هذه السموم ( النشاط البيولوجي ) : حيث أعزى لأوجر سمية جزيء مركب الدنت إلي الموائمة العالية بين جزيئي المركب و الكوليستيرول كمكون عام للأنسجة العصبية حيث توقع حدوث دمج بعض الليبيدات الهامة في الخلية العصبية والتي تسبب حالة من الإثارة (Excitation) وذلك لإحتواء جزيئي المركب على مجموعة ٢ و ٢- هيس بارا - كلوروفينيل ولقد اعتبرها المجموعة الخاصة بالنشاط البيولوجي السام للجزيء نتيجة إرتباطها بالجزيء البروتيني في غشاء محور العصب (Axon membrane) . ولهذا يؤدي الإختلاف في موضع نرتي الكلور بها إلي تكوين مشابهاة (Isomers) متفاوتة السمية حيث كان : المشابه : بارا - بارا أكثر سمية من المشابه : ميتا- ميتا و الذي بدوره أكثر سمية من المشابه : أورثو - أورثو . ويلاحظ أن هذا الترتيب هو نفسه اتجاه زيادة حرية الدوران لجزيء المركب حول محوره وهو ما يتيح للمركب السام أو الملوث تثبيت نفسه جيدا علي سطح المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي وهو :

المشابه بارا - بارا : أكثر في حرية الدوران عن المشابه أورثو - بارا و الذي بدوره أكثر حرية في الدوران عن المشابه أورثو - ميتا والأخير أكبر بدوره عن أورثو - أورثو .

أما عند إحلال هالوجين آخر غير الكلور بالموضع بارا - بارا أعطى مماكانات (Analogus) لها فاعلية بيولوجية متفاوتة كما يلي :

المماكن بارا-بارا فلور < المماكن بارا-بارا كلور < المماكن بارا- بارا بروم < المماكن بارا -بارا-يود وهو ما يتمشى مع العلاقة العكسية بين النشاط البيولوجي : السمية : الفاعلية البيولوجية وحجم الهالوجين وهو ما يشير لوجود علاقة بين التركيب الكيميائي في الجزيئ (نوع ذرة الهالوجين : تصف قطرها ) والفاعلية البيولوجية .

أما عند إستبدال الكلور بمجاميع ألكيل أو ألكوكسى فتؤدي لتكوين مماكانات تتفاوت في درجة سميتها حيث كان أقواها هو إستبدال الميثوكى (CH<sub>3</sub>O) حيث تكون المركب ميثوكسى كلور (Methoxychlor) حيث بلغت الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران (LD<sub>50</sub>) ٦٠٠٠ مللح /كجم وهو سم لاس عصبى يتميز بصدمة عصبية سريعة عن مركب دنت (Knock down) كما أن

له تأثير معدي . وتبلغ سميته ١ / ٥٠ من سمية مركب الدنت و لكنه يتميز عن مركب الدنت بأنه لا يفرز بالبن كما بمركب دنت سواء بلبس الأمهات البشرية أو الحيوانية كما أنه لا يتراكم بالأنسجة الدهنية مما أدى لاستخدامه في مكافحة الآفات الطبية و البيطرية . و يؤدي مركب ميثوكسي كلور إلي خلل في الأداء الوظيفي بالمحور العصبي كما أنه يثبط إنزيم ATP-ase كما يؤثر على الأسماك (٠,٠٤ جزء في المليون ) أما مستوى تركيزه و الذي لا يحدث أي تأثيرات (No Effect Level : NEL) جزء في المليون أما حد التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake : ADI) فهو ٠,١ مللج / كج من وزن الجسم .

أما عند إستبدال نرة الهيدروجين المرتبطة بذرة الكربون رقم ٢ بمجموعة هيدروكسيل أعطى مركب الكلثين أو الديكوفول (Kelthane Dicofol) و تبلغ قيمة الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD<sub>50</sub>) ٤٩٥ مللج /كج من وزن الجسم و هو سم عصبي لامس و متفرد في فاعليته لكل أطوار اللحم و أكاروس النخيل (Miticide) و يتميز بأثره المتقي الطويل لكن يعيبه سميته للنحل و المفترسات و المتطفلات. أما حد التناول اليومي المقبول (ADI) فيبلغ ٠,٠٢٥ مللج/كج/يوم و يتحلل سريعاً بالوسط القلوي .

أما مجموعة تراي كلورو إيثان فهي مجموعة مذيبة للدهون بالمحور العصبي (neuro axon) فتوجد بذلك التأثير اللامس للمجموعة فتذيب سطحه و تشوّهه فتتخفف نفاذية أيون الصوديوم للداخل أي تزداد نفاذية العصب لأيونات الصوديوم ، لذا فعلاج هذه الحالة فإن أيونات الكالسيوم تضاد هذه السمية و عليّة فأى إستبدال بهذه المجموعة يؤدي لتغير واضح في مستوى السمية للجزيئي فعند إحلال نرة الهيدروجين محل إحدى ذرات الكلور الثلاثة يؤدي لتكوين الماكن (DDD : 1,1-dichloro ethane : 2,2-bis (p-chloro ohenyl) ) و تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران المعاملة عن طريق الفم (LD<sub>50</sub>) ٣٤٠٠ مللج / كج من وزن الجسم فسميته تبلغ ١ / ١٠ من سمية مركب الدنت و مقاوم للتحلل الضوئي الهادم له و يلعب دوره بتأثيره كسم عصبي لامس (Contact neuro poison) و تكون أعراض السمية الحادة في صورة نعاس (Lethargy) و بدون إنقباضات (Convulsions) أما أعراض السمية المزمنة (Chronic toxicity) فتكون في صورة ضمور في قشرة : لحاء الأدرينال

أما عند إحلال ذرة هيدروجين ثانية محل ذرة كلور مجموعة : تراي كلورو إيثان فإنه يتكون المماكن دم (2,2-bis (p-chloro phenyl) mono chloro ethane : DDM) إنخفضت سميته لأكثر من نصف المركب الأصلي حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم (LD<sub>50</sub>) ٤٧٠٠ مللج /كجم ٤٧٠٠ ومقاوم لتأثير الأشعة فوق البنفسجية . أما عن إحلال ذرة هيدروجين ثالثة محل ذرة الكلور الثالثة بمجموعة تراي كلورو إيثان يتكون المماكن الغير فعال بيولوجيا ددايثان [2,2-bis (p-chloro phenyl) ethane : DDEthane] في حين إستبدال ذرات الكلور الثلاثة في مجموعة تراي كلورو إيثان بهالوجين آخر أعطى مماكنات متفاوتة في درجة سميتها تبعاً لنوع الهالوجين و المتوقف على نصف القطر الذري وكان مماكن الفلور أكثر سمية من مماكن الكلور و الذي بدوره أكثر سمية من مماكن البروم و الأخير أكثر سمية عن مماكن اليود . أما عند إزالة جزيئي كلوريد الهيدروجين من جزيئي السدنت يتكون المماكن ددا [2,2-bis (p-chloro phenyl)1,1-di chloro ethylene : DDE] وهو مماكن عديم الفاعلية البيولوجية (السمية) لوجود الرابطة الزوجية والتي تعيق حرية جزيئي المركب حول محوره (Rotation) . أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو إيثان (CCl<sub>3</sub>) أي إستبدال ذرات الكلور الثلاث (حيث قطر ذرة الكلور ١,٨ أنجستروم ) بثلاث مجاميع هيدروكسيل (حيث قطر مجموعة الهيدروكسيل ١,٧ أنجستروم ) أو بثلاث مجاميع ميثيل (حيث قطر مجموعة الميثيل ١,٢ أنجستروم ) أدى لتكوين مماكنات متأثرته و أقل سمية .أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو إيثان (CCl<sub>3</sub>) بمجموعة نيترو بروبان (Nitro propane) أدى لتكوين مماكن البرولان (2,2- bis (p-chlorophenyl) 2-nitro propane : Prolan) وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD<sub>50</sub>) والمركب أكثر فاعلية من مركب اللدنت في مكافحة المن و التربس وله أثر متبقي طويل و بعض الصفات الجهازية مما أدى لزيادة تأثيره ويعمل كسم عصبي لامس . أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو إيثان (CCl<sub>3</sub>) بمجموعة نيترو بيوتان أدى لتكوين البيولان [2,2- bis (p-chlorophenyl) 2-nitro butane : Bulane] وهي أكثر فاعلية بيولوجية و يسوق مخلوطاً مع المركب السابق وبنسبة ٢٦,٥ % : ٥٢,٥ % علي الترتيب .

أما العالمان مارتن ووين فأعزيا السمية لطبيعة الإستبدالات في الجزئي و المؤثرة على مستوى النشاط البيولوجي :السمية سواء بالتأثير الإليكتروليتي



أو يعامل النوبان في الليبيد . فمجموعة التراى كلورو ايثان هي المسببة للسمية حيث يعد دخول جزيئى المركب ووصوله إلي مكان التأثير ينطلق منها جزيئى كلوريد هيدروجين (HCl) عند المراكز الحيوية ( Site of action ) والدليل على ذلك أن مركب : ٢٠٢-٢-٢-٢ (بارا-كلورو فينيل ) ١ او ١ او ١-١-١ تترا كلورو ايثان مركب غير سام لعدم مقدرته علي إنفراد جزيئى كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية رغم توافر متطلبات نظرية لوجر به من حيث تركيبة البنائى ولكن ظهر هنا إعتراض على هذه النظرية وهو أن مركب ٢٠٢-٢-٢-٢ (بارا - كلوروفينيل) ١ او ١-١-١-١ تراي ميثيل ايثان سام بالرغم من عدم مقدرته علي إطلاق أو انفرد منه جزيئى كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية .

في حين أعزيا ريميشنيدر وأوتو النشاط البيولوجي أي السمية لتوافر الصفات المحددة التالية بتركيب جزيئى مركب الدددت البنائى و متشابهاته ومماكانته وهي تمتع الجزيئى بدرجة نوبان في الليبيدات مع وزن جزيئى يتراوح بين ٢٧٠-٤٥٠ و درجة إنصهار أقل من ١٨٠ م مع نوعية وعدد مسببات الملامسة الموجبة بالحلقة ( مثل الكلور و البروم والميثيل و الميثوكسى و الإيثيل و الإيثوكسى ) و توافر الشكل النموذجى للجزيئى والمرتبطة بحرية الدوران الكاملة لحلقتى الفينيل ومجموعة التراى كلور ايثان وهذا لا يتأتى إلا بالوضع بارا- بارا و يقل بالموضع ميتا - أورثو ، الموضع أورثو - أورثو ويعاق الدوران كلية بالموضع ميتا - أورثو و الموضع أورثو - أورثو . وعلية فجزئيات داي كلورو ايتلين ( حيث الرابطة الزوجية ) غير سامة لأن الرابطة الزوجية تعيق حرية دوران الجزيئى حول محوره أو لوجود ذرة كلور على ذرة الكربون الثانية محل ذرة الهيدروجين .

أما العالم هيرست فأشار لوجود أعاقه أو تثبيط لنظام إنزيمى بواسطة متبقيات مركب الدددت ومشابهاته أو مماكانته مثل نظام إنزيم السيتوكروم أكسيديز وإنزيم الكاربونيك إنهدريز وذلك عند أخذ ( uptake ) وتخزين جزيئات المركب في فوسفو ليبيدات الأغشية الحيوية لتطابق و إنطباق الجزيئى و المتناسب مع سطح المستقبل الحيوى (أو المستقبل البيوكيميائى ) مما يؤدي بدوره في النهاية إلي زيادة إستهلاك الأوكسجين لثلاثة أضعاف نتيجة الإثارة الزائدة والنشاط العصبى العنيف أثناء التسمم فتستنزف نواتج

التمثيل والتمثيل الغير سوى للجلكوز فنتج الأجسام الأسيونيه بالدم (ketonemia) و البول (Ketouria) لإستزاف إحتياطي الدهون بالجسم . بينما لم يحدث تغير جوهري بالمحتوى النيتروجيني الغير بروتيني مما يدل على تحلل خلوي . أما زيادة مستوى تركيز الوسيط الكيمائي الناقل للسيالات العصبية (الأسيتيل كولين) فأعزيت لتحول الأسيتيل كولين أثناء التسمم من الصورة المرتبطة إلى الصورة الحرة .

وبالنسبة لتأثيرها على الحشرات (الصرصار الأمريكي) فوجد أنه يؤثر على جهد الفعل (Action Potential) بطريقة خاصة حيث يزيد المظهر السالب عقب الجهد (Negative after potential : NAP) و الذي يساعد على دخول البوتاسيوم (K-efflux) سواء بالفقاريات أو الحشرات فقد وجد أن البوتاسيوم يقلل من تأثير المركب على العصب و العكس صحيح . كما أن نواتج تمثيلها إلى مشابهات (Isomers) ومما كانت (Analogus) متقاوثة في تركيبها البنائي و بالتالي درجة سميتها العصبية والتي تعزى لإختلاف قوى فان درفالس الجاذبة لجزيئات المركب و ممثلاته ومماكانته تجاه المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي .

أيضا تتميز أفراد عائلة السيكلو والبولى سيكلو داينات (Cyclo & Poly cyclo dienes) بتركيبية كيميائية بنائية حلقية متميزة بوجود قنطرة الإندو ميثيلين (Endo methylene bridge) علاوة على وجود رابطتين زوجيتين بالمركب (Dienes) . كما تتميز بدرجة عالية من الثبات (High stability) مما يضيفي عليها أثر متبقي طويل (Long residual effect) فهي مقاومة للعوامل البيئية الطبيعية كالحرارة و الأشعة و الرطوبة .. والكيميائية وتخلق هذه المجموعة من المركبات من خلال تفاعل تكثيفي لديلز الدر (Diels Alder) حيث يتم التفاعل بإضافة الرابطة الزوجية إلى المركبات المحتوية على رابطتين زوجيتين :مجموعتي دايين (dienes) وكذلك بوجود مشابهات لتركيبها البنائي الفراغي سواء أكانت (Endo-Endo) أو (Endo-Exo) وذلك بالنسبة لموضع قنطرة الإندو ميثيلين بالمركب . كما تتمتع بوجود مركزين سالبين بالجزئي بالإضافة لوجود الرابط الزوجية و ذرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية وأثرها على السمية والمسافة بينهما في حدود المسافة بين شحنتي المستقبل ، كذلك لوجود قنطرة الداى كلورو إيثيلين كذلك تتمتع

معظم جزيئاتها بصفة التماثل في تركيب جزيئاتها البنائي تتوزع أفراد هذه العائلة في مكونات النظام البيئي من هواء وماء وتربة جدول رقم (٩-١٢):

جدول رقم (٩-١٢) : مستوى متبقيات السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية في مكونات النظام البيئي:

المكون البيئي	عائلة مركب الذات	عائلة المسكلوديين	عائلة مركب كلوريد البنزين
هواء	١٠-١٣	١٢-١٨	٥-١١
ماء	١٢-٢١٠	١-٧	١٠-٢٣٠
ماء سطحي	٢١	٢٨	٣٤
تربة	١٠٠-٢٠٠٠-١٠٠٠	١٠٠-١٠٠٠-١٠٠٠	١٠٠-١٠٠٠-١٠٠٠

مما سبق يتضح أهمية تصميم التركيب البنائي ودرجة السمية فجاناب إحتوائها على قنطرة المثيلين والتشابه الفراغي للتركيب البنائي ثلاثي الأبعاد كذلك أكسدة الرابطة (المشتق التأكسدي إبيوكسيد).

وتعرف درجة امتصاصها بأجسام الكائنات الحية حتى يصل تركيزها بأجسامها إلى تركيز أكبر من الموجود بالبيئة المحيطة بالتضخم: التضاعف الحيوي (Bio magnification) لذا تعرف النسبة بين مستوى تركيزها بالكائن إلى تركيزها بالبيئة بمعامل التضخم الحيوي (Bio magnification factor : BMF) .

فمركب الكلوردان (Chlordane) و هو أول المركبات التي تم اكتشافها وتخليقها بالتفاعل التكتيفي ديلز ألدرد وتحتوي على هذه التركيبة البنائية المتميزة كما للمركب متشابهان ضوئيان هما سيس و ترانس كلوردان ذلك بجانب المتشابهين إندو و إكسو ( Endo & Exo isomers ) .

ويصنف المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) بالمرتبة الأولى (Class : I) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذوات السم الحار (warmed blooded animal) أي على الصحة العامة (Public health) والمكونات البيئية فهو سم عصبي (Neuro toxicant) له تأثير لأمس و معدي و مدخن يمتص بالجلد والقناة الهضمية كما يدخل عن طريق الجهاز التنفسي

حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ( LD<sub>50</sub> ) = ٣٣٥ ملج/كجم في حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد ( LD<sub>50</sub> ٨٤٠ ملج /كجم وأقصى تركيز مسموح (Max. Allowable Concentration) MAC<sub>h</sub> : بتواجده في مياه الشرب و المياه المستخدمة في الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠,٠١ ملج / كجم بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل (MAC<sub>w7</sub>) هو ٠,٠٠٢ . أما حد التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake : ADI) ٠,٠٠٠٥ ملج / كج / يوم . أما مستوى المتبقيات و التي لا ينتج عنها أي تأثيرات (No Effect Level :NEL) فهو ٠,١ و ٠,٠٦ ملج / كجم / يوم بالقطط والكلاب على الترتيب.

والتعرض المزمّن للمركب يؤدي لضرر كبير على الكبد كما أن تأثيره عصبى متاخر (Delayed neuro toxicity) أيضا يؤدي لإضطراب وضعف أداء المحور العصبى و إنقبضات وهبوط حاد (Deep depression) و التهاب رئوى و زرقة بالجسم و ملهب للجلد .

كذلك تتيح تركيبته البنائية درجة ثبات عالية (High stability) فأثرة الباقي طويل ويمتد إلي خمس سنوات يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation in Addipose tissue) حيث يخزن فيها كما تفرزه الثدييات باللبن مما يؤدي لتسمم الأطفال الرضع و الجدول التالي يبين تأثير الإستبدالات المختلفة على السمية : الفاعلية البيولوجية (Biological activity) خاصة في مكان نرات الكلور أو الهيدروجين

أما مركب الألدرين (Aldrin HHDN Endo - Exo) فيتميز المركب بوجود تركيبية بنائية مميزة تتميز في قنطرة الميثيلين والمخلقة من خلال تفاعل ديلز ألدر (Diels Alder) ويصنف المركب تبعًا لمراتب السمية في المرتبة الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة فهو مركب عالي السمية للإنسان والثدييات و ذوات الدم الحار (warmed blooded animal) فهو سم

عصبى لأمس و معدى وله فترة كمون متأخرة (Delayed neurotoxicity) فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٣٩ ملج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٩ أمثال مركب الكلوردان أما الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد فتبلغ ٩٨ ملج/ كج وهو ما يرجع بدوره الى تركيبه البنائى و الفراغى فأقصى تركيز مسموح يتواجد (Max. Allowable Concentration : MACw) فى مياه الشرب والمياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو : ٠.٠٢ ملج / كج بينما وأقصى تركيز مسموح يتواجد فى هواء منطقة عمل محيطية (MACwz) هو : ٠.٠١ ملج / م<sup>٣</sup> أما مستوى المتبقيات و التى لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة (NEL) ، ٠.٠٢٥ ملج/ م<sup>٣</sup>

جدول رقم (٩-١٣): تأثير الاستبدالات المختلفة على مستوى السمية :

ملاحظات عن الفاعلية للاستبدالات فى مركب الكلوردان	الفاعلية النسبية				
	الذباب	الصرصر الأمامى	من البسلة		
تتعدم الفاعلية لعدم وجود ذرة هالوجين بكل موضعى الاستبدال (B, A)	٢	-	عديم	H	H
وجود ذرة الكلور الأصلية بالإضافة لذرة هالوجين آخر (الفلور الأشد سمية من الكلور) فى الموضع B أدى لزيادة الفاعلية ولكن يعيب المركب سرعة الهيرتة .	٦٥	٢٤٠	٢	F	H
زادت الفاعلية لإدخال ذرة كلور ثالثة (زيادة) عما بالمركب الأصلي وتحصل على المركب شديد الفاعلية : هبتاكلور (Hepta chlor)	٦٥	٢٠٠	عديم	Cl	H
رغم أن إدخال ذرة بروم ( هالوجين ) وتماثل المركب الثالث الشديد الفاعلية (Cl) إلا أنه أدى لتكوين مركب عديم الفاعلية (عدا بالنسبة للذباب)	٣	عديم	عديم	Br	H
إنعدمت الفاعلية لتغير وضع الكلور ( فأصبحت فى الموضع A) بدلا من مكانه .	١	عديم	عديم	H	Cl

في حين حدا التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake .ADI) هو ٠.٠٠١ ملج / كج / يوم و يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation in Adipose tissue) حيث يخزن فيها بصورة الدرين أو الدرين إيوكسيد : ديلدرين (Dieldrin) يفرز بلبين الأمهات الثديية مما يعرض صغارهن الرضع للتسمم وللمركب درجة ثبات عالية (High stability) وأثره الباقي طويل فيبلغ ٦ سنوات إلا أن تخزينه يؤدي إلى انفرد كلوريد الهيدروجين لذا تضاف إليه مواد مثبته مثل إبيكلوروهيدرين (Epichloro hydrin) أو هكساميثيلين تترامين (Hexa methylene Tetramine) .

والمركب ثابت بالوسط القلوي وينحل بالوسط الحامض ولا يمتص في الماء . وتشيع الرابطة الزوجية يؤدي للحصول على مركب أقل سمية أما تفاعلها مع الأحماض الهالوجينية فتعطي هاليدات في حين تفاعلها مع الأحماض العضوية فيعطي أسترات و تفاعلها مع الكحوليات فتعطي إيثيرات كلها مشتقات ذات سمية منخفضة .

و بتعرضه للعوامل البيئية المؤكسدة أو بداخل جسم الكائن الحي يتكون المشتق الأكسجيني : الدرين إيوكسيد (Aldrin epoxide) : الديلدرين (Dieldrin) وهو مشابه إندو-إكسو وعند تعرضه للرطوبة يتكون الدرين ديول . وتظهر أعراض التسمم بالمركب في صورة رجفات (Tremors) واختلال الخطوة (Ataxia) وانقباضات (Convulsions) تعقب بانخفاض في التنفس وهبوط في القلب ثم الموت ، أما السمية المزمنة فتكون في صورة تخريب كلوي (Renal damage) . و كما سبق الإشارة فإن لهذه المركبات مشابهاة فلألدرين يعتبر المشابه إندو - إكسو (Endo-Exo) و تظهر أهمية التركيب البنائي لجزيئات مشابهاة هذه المجموعة من المركبات و التي تتمتع بوجود مركزين ساليين المسافة بينهما في حدود مسافة المستقبل الكيميائي الحيوي هذا بالإضافة إلى وجود الرابطة الزوجية و نرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية و أثرها علي الفاعلية البيولوجية هذا بجانب وجود قنطرة الداى كلورو ايثنان وكلها تتمتع بصفة التماثل في التركيب الكيميائي :

- \* إندو - إندو (Endo-Endo) : مثل مركب إيسودرين (Isodrin)
- \* إندو - إكسو (Endo-Exo) : مثل المركب الدرين (Aldrin)

وعند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إكسو (Endo- Exo) : ألدرين (Aldrin) يتحول إلى المشتق التأكسدي ألدرين إيبوكسيد (Aldrin epoxide) والمعروف بأسم الديلدرين (Dieldrin : HEOD) أما عند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إندو (Endo-Endo) أي في مركب أيسودرين (Isodrin) يتحول إلى المشتق التأكسدي أيسو درين إيبوكسيد (Isodrin Epoxide) والمعروف بأسم الإندرين (Endrin : Endo-Endo isomer).

أما المركب ألدرين إيبوكسيد : ديلدرين : (Aldrin Epoxide : Dieldrin : HEOD) فيصنف بمرتبة السمية الأولى (Class:1) لشدة خطورته على الصحة العامة فهو عالي السمية للتدبيبات والإنسان والحيوانات ذات الدم الحار فهو سم عصبي لامس و معدى ويمتص بسهولة خلال الجلد حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم ١٢ مللج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٢٨ ضعف سمية الكلوردان .  
وأقصى تركيز مسموح به من متبقياتته (Max. Allowable Concentration : MACw) في مياه الشرب أو المياه المستخدمة في الأغراض المنزلية ٠,٠٢ مللج / كج . و الديلدرين لا ينوب في الماء بينما أقصى تركيز مسموح يتواجد في هواء منطقة عمل محيطية (MACwz) هو : ٠,٠١ مللج / م<sup>٣</sup> . أما مستوى المتبقيات والتي لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة ( عكسية ) هو ٠,٠٢٥ مللج . أما حد التناول اليومي المقبول لمتبقياتته (ADI) هو : ٠,٠٠٠١ مللج / كج / يوم كما للمركب درجة ثبات عالية (High stability) فيصل أثره المتبقى إلى ٢٥ عام والمركب غير ثابت بالوسط المائي حيث يتحول إلى ديلدرين ديول اما تفضيه تركيبته البنائية كما يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية بالجسم ويخزن فيها بصورته و يفرز بلبن الأمهات

الثديية مما يؤدي لتسمم صغارهن الرضع . وتظهر أعراض تسمم لاإرادية باراسيمبثاوية ومثابهة تماما لما يظهره التسمم بالفوسفات العضوية في حين أن الديلدرين لا يحدثها وأعراضه على القطط تشير لتأثيره على الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي ، كما أظهر الألدرين انخفاض في مستوى الكولين إستيريز وهو ما لم يلاحظ مع الديلدرين وذلك رغم أن الألدرين لم يؤثر كمناهض للإنزيم كما يظهر تأثيرات مركزية أخرى تتضمن انخفاض ضغط الدم والإثارة الزائدة والاضطراب التنشجي (Convulsions) كذلك أظهر الإندرين (Endrin) تأثيرات على الفقرات مماثلة للألدرين متضمنة زيادة اللعب وانخفاض بالقلب ويعالج مثل ذلك بالأتروبين .

كما لوحظ إنخفاض شديد في مستوى أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) قدرة ٠.٢ وحدة وربما لنقص في فاعلية الأنزيم ويعزى ذلك للتأثير الباراسيمبثاوى ( القلب ) وبالرغم من أن المساهمة قليلة فهي مثابهة جدا بسبب الإرتباك الظاهرى في نقص نشاط أنزيم الأستيل كولين استيريز بالدم للتسمم بالألدرين وفي حالة التسمم الشديد تتأثر وظيفة الكلى لا تبسط الأوعية الدموية (Vasconstriction) وسببه الأول نشاط زائد بغدة الأدرينال ، و مرة أخرى فإن التثبيء المركزى هو السبب المرجح لنشاطها . كما لوحظت تغيرات بيوكيميائية بمخ الفئران عقب التسمم بالديلدرين حيث تنفرد بشكل إسترات مع المرافق الإنزيمى (A) (Coenzyme) من الميتوكوندريا وهى مركبات أليفاتية مع ذرة كربون رباعية فى طرف ومجموعة كربوكسيل فى طرف آخر .

ومفهوم آخر ضمنيا فهي مركبات ذات جهد (potent) وهو ما يشير لتخريب فى المخ ويحكمها زيادة نشاط إنزيم سكسينو أكسيديز ، كما أن هذه المواد تنتج أيضا عند الصدمة الكهربائية أو المعاملة بكلوريد الأمونيوم أو الكامفور (Camphor) ولقد أقرح أنها نتيجة الفعل الأولى لتخريب الميتوكوندريا فتفرز الإسترات المسببة للتشنجات أو الموت ببعض الحالات خاصة وأن إستر جاما- بيوتروبيتامين يشبه الأستيل كولين فى تأثيره على الجهاز العصبي .

وبملاحظة التغيرات الجوهرية فى التمثيل الوسطى لمخ الفئران المسممة بالديلدرين أو التيلودرين حيث أدت لزيادة الألاتين و اللاكتات و البيروفات و الأمونيا عقب الحقن بخمسة عشرة دقيقة ، وطالما أن التشنجات



تلعب عن طريق جاما - أمينو بيوترات فتقلل مستواها وهو ما يعرف بالتأثير التجريبي ، جدول رقم (٩-١٤) .

جدول رقم (٩-١٤) : التغييرات الجوهرية في التمثيل الوسطى بمخ الفئران المسممة بالديلدرين أو التيلودرين

المركب	الآلين	لاكتات	بيروفات	أمونيا
ديلدرين (١٠٠ مللج / كج)	١٥٣	١٦٥	٥٠	٢٠
تيلودرين (٧٥ مللج / كج)	٨٥	٢٩	-	-
بيكروتوكسين (١٨,٩ مللج / كج)	١٥٧	٢٣٥	٥	٩٣

ولقد ظهر الإخفاض السابق بالعديد من المواد مثل الهيدرازينات المثبطة للإنزيم المحول للجلوتامات الى أمينوبيوترات . وبمجرد أن يزيد الألدرين من إنتاج جاما - أمينو بيوترات فمن غير المستحب أن هذا التأثير يمكن وأن يتفاقم ويزداد الفعل التنسجي ومن المحتمل أنها آلية معوضة ومصممة لقضاء الميل للتنسج ، أما تأثيرها على الحشرات كالتسجات الحادثة بالأرجل تنتج أساسا بتأثيرات مركزية .

أما مركب الأيسودرين : (Isodrin:Endo-Endo) فهو المشابه إندو - إندو (Endo - Endo) لمركب الألدرين ويصنف المركب ضمن مرتبة السمية الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة فهو سم عصبي لامس و معدى على السمية للتدييات والحيوانات ذوات الدم الحار ( حيث يمتص بالجلد والقناة الهضمية ) تبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الفم (LD<sub>50</sub>) : ١٥ مللج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سمية ١٧ ضعف سمية الكلوردان . وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الجلد ٩ مللج / كج . و يعد أقصى تركيز مسموح بتواجده في المياه (Max. Allowable Concentration : MACw) المستخدمة في الشرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) (MACw) هو : ٠,٠٠٠٠٥ في حين أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل محيطه (MACwz) هو : ٠,٠٠٢ أما مستوى المتبقيات منه و التي لا ينتج عنها أي تأثيرات (NEL) فهي : ٠,٠٢ في حين حد الأخذ اليومي : التناول اليومي المقبول : (Acceptable Daily Intake) (ADI) هو : ٠,٠٠٠٢ ويتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية ويخزن

فيها بصورة أيسودرين أو أيسودرين إيبوكسيد و يفرز المركب بلبن الأمهات الثديية مما يؤدي لتسمم صغارهن الرضع .

وتشيع الرابطة الزوجية يؤدي لخفض فى مستوى السمية وللمركب درجة ثبات عالية فأثره الباقي طويل يمتد وحتى ثمانى سنوات والمركب ثابت بالوسط القلوى وينحل بالوسط الحامض وبتعرض المركب للعوامل البيئية المؤكسدة ينتج المشتق الأوكسيجيني أيسودرين إيبوكسيد : الإندرين (Isodrin epoxide : Endrin) و الذي يتحول عند زيادة الوسط المائى إلى أيسودرين ديول ( Isodrin diol) . وبالتعرض لمتبقياته تظهر أعراض مميزة وهى عدم تناسق الحركة (Ataxia) وعدم التوافق فى تنسيق الحركة و إحتباس بولى (Anuria) وإختناق رئوى مع استسقاء بالرئة مع زرقة بالجسم . ويصنف مركب الإندرين ضمن مرتبة السموم الأولى ( Class : I ) لخطورته على الصحة العامة فهو سم عصبي لاس و معدى على السمية للثدييات والإنسان والحيوانات ذات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم (LD<sub>50</sub>) : ١٢ ملج / كج من وزن الجسم قسميته تبلغ ٢٨ ضعف سمية الكلوردان . فى حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد : ١٨ ملج / كج . كما أن له أثر تراكمى حىوى بالأنسجة الدهنية و يفرز مع لبن الأمهات الثديية لصغارهن الرضع . وبعد أقصى تركيز مسموح بتواجده فى مياه الشرب والمياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية (MACw) هو فى حين أقصى تركيز مسموح متواجده فى هواء منطقة عمل محيطية (MACwz) هو ، أما المستوى الذى لا ينتج عنه تأثيرات سامة (NEL) فهو ٠,٠٥ ملج / كج . فى حين أن حد الأخذ (التناول) اليومى المسموح به (ADI) هو ٠,٠٠٠٢ جزء فى المليون . وللمركب درجة ثبات عالية فأثره المتبقى طويل والمركب ثابت فى الوسط القلوى وغير ثابت بالوسط الحامض حيث يتغير وضع الذرات بالجزئى . وبتعرض متبقيات المركب للعوامل البيئية يتأكسد إلى كيتواترين و ألدريد إندرين .

أما مركب الإندوسلفان (Endosulfan) : فهو إحدى مركبات السيكلوداينات و التي إستخدمت لفترة طويلة وعلى نطاق واسع ويصنف مركب الإندوسلفان ضمن مركبات مرتبة السمية من الدرجة الأولى ( Class : I ) لخطورته على الصحة العامة والثدييات والحيوانات ذات الدم الحار فهو

سم عصبي بالملامسة و معدى وأثره اللامس قوى جدا حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران و عن طريق الفم ( $LD_{50}$ ): ٤٠ ملج / كج من وزن الجسم فتبلغ سمية عشرة أمثال سمية الكلوردان تقريبا . فى حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران باللمس عن طريق الجلد ٣٥ ملج / كج من وزن الجسم . ودرجة ثباته معقولة فيتحلل سريعا بالوسط القلوى لكحول أقل فى درجة سميته عن المركب الأصيل للإنسان والحيوان ولكنه ثابت بالوسط الحامض ( خاصة المعنى ) . و يتأكسد المركب لمشتق تأكسدى مماثل فى سميته للمركب الأصيل . وأثره المتبقى طويل فيبقى بالتربة لأكثر من سنة والمركب أيضا ثابت فى الضوء وغير متطاير . وللمركب صفات تراكمية بالأنسجة الدهنية فمعدل تراكمه ٣,٦ ويتم إخراجه بالبول . كماله سمية منخفضة على المفترسات والنحل والطيور والأسماك ويؤثر على الجهاز التنفسي فيثبط إنزيم السيوكروم أكسيداز .

أما مركب الهبتا كلور (Hepta chlor) فتم التعرف عليه كنتاج ثانوي لتفاعل تحضير الكلوردان ويصنف المركب تبعا لمراتب السمية بالمرتبة الأولى (Class I) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذات الدم الحار وعلى الصحة العامة ومكونات النظام البيئي (Ecosystem components) . فهو سم عصبي لامس تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ( $LD_{50}$ ) ١٠٠ ملج/كجم من وزن الجسم فسميته تبلغ خمسة أمثال مركب الكلوردان ويتراكم حيويا بالأنسجة الدهنية صورة هبتاكلور و هبتاكلور ايبوكسيد ويفرز بلبن الثدييات فيؤدى لتسمم الأطفال الرضع وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد ١٩٥ ميليجرام /كجم من وزن الجسم و أقصى تركيز مسموح بتواجده بالمياه (MACw) : (Max. Allowable Concentration) المستخدمة فى الشرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠,٠٥ ملج/لتر (فمعدل نوبانه فى الماء ١٠٠ ملج/لتر أى ١٠٠٠ جزء فى المليون و أقصى تركيز مسموح بتواجده بهواء منطقة عمل (MACwz) هو ٠,٠١ ملج/م<sup>٣</sup> وعند بلوغه تركيز ١٠٠٠ ملج / م<sup>٣</sup> يؤدى لتسمم الإنسان . أما مستوى متبقياته والتي لها تأثيرات عكسية فهو ٠,٢٥ بالقطط و ٠,٠٦ الكلاب فى حين أن حد الأخذ (التناول) اليومي المقبول (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ ملج/كجم/يوم .

و يؤدي التعرض له إلى تشنجات صرعية (Epilophform) فهو منبه للجهاز العصبي المركزي (CNS) كما يؤدي إلى فشل وإستسقاء برانشيماة الكبد و ثلاثية الأنايبب البولية كما يؤثر على إنزيم السيبتوكرم أو كسيديز .

وتؤدي عملية تشبييع الرابطة الزوجية يؤدي لإتخفاض سميته : فاعليته البيولوجية (Biological activity) . والمركب أقل ثبات من الكلوردان و له درجة تطاير عالية ( ٣ × ١٠<sup>-٤</sup> مم ز) خاصة بالأماكن المغلقة ويتحلل بالوسط الحامض وثابت بالوسط القلوي . أما بتعرض متبقيات الهبتاكلور للعوامل البيئية المؤكسدة فيتحول إلى مركب هبتاكلور ايبوكسيد (Heptachlor epoxide) الأكثر سمية و الأكل ثباتا للرطوبة و القلويات أما عند تعرض متبقيات للعوامل البيئية المختزلة فيؤدي إلى إنفراد ذرة كلور من الحلقة الخماسية ويتكون ديكلور هبتا كلور بينما لا تحدث للهبتا كلور عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination) .

و يظهر أيضا تأثير التركيبة البنائية المميزة لعائلة هكساكلورو سيكلوهكسان (HCH: HexaChloro cyclo Hexane) : فالمركب لا يذوب في الماء تقريبا و عالي التطاير وثابت ضد الضوء كذلك ثابت بالوسط القلوي والمتعادل والحامض فابخرته المتطايرة تثبط نمو الفطريات والجراثيم .

ويوجد للمركب ستة عشرة مشابه فراغى ( كما يجب و ألا تنسى أن مركب السيكلوهكسان أصلا يوجد فى صورة متشابهين هما :

أ - المشابه مضاهى :سيس ( Cis ) : ويأخذ شكل الكرسي ( Chair form ) حيث يوجد ثلاث ذرات كربون فى مستوى والثلاث ذرات كربون الأخرى فى مستوى آخر وهو أكثر ثبات و يحتاج لطاقة أقل لتكوينه

ب - المشابه مخالف : ترانس ( Trans ) ويأخذ شكل القارب ( Boat form ) حيث يوجد ثلاث ذرات كربون فى مستوى والثلاثة الأخرى فى مستوى آخر .

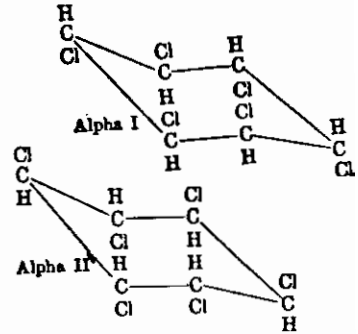
ويلاحظ أن الستة عشرة متشابهها والناجة من إرتباط كل ذرة كربون من الست ذرات بذرة هيدروجين وذرة كلور حيث تقع ذرات الكلور فى مستوى أعلى ذرات الكربون وتقع ذرات الهيدروجين فى مستوى أسفل ذرة الكربون أى أن كل إستبدال لذرة الكربون بالحلقة يظهر خلال الرابطة الإستوائية

(Equatorial bond : e : eq) وتقع تحت الحلقة و الأخرى يظهر خلال الرابطة المحورية ( Axial bond : a : ax ) وتقع خارج المستوى السابق .

وبفصل هذه المتشابهات لاختبار درجة فاعليتها البيولوجية ( درجة سميتها ) وجد أن :

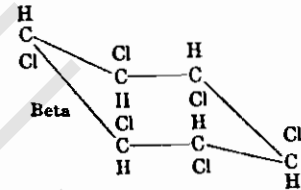
أ - المشابه ألفا (  $\alpha$ - isomer ) : حيث ذرات الكلور في الموضع ( aae eee )

و له صفات تراكمية عالية وتسمم مزمّن عالي وسميته الحادة ضعيفة ( ٦٢% ) فالمشابه ألفا ضعيف الإثارة فهو ضعيف الإطباق على المستقبل الحيوي حيث يعزّي اختلاف سمية المتشابهات من حيث اختلاف التركيب البنائية إلى اختلاف مقدرتها على الإطباق ( fitting ) على ( Hypothetical lattice ) بغشاء المحور .



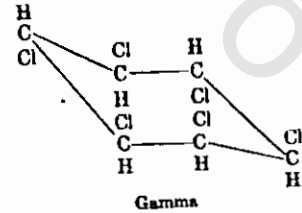
ب - المشابه بيتا (  $\beta$ - isomer ) : حيث ذرات الكلور في الموضع ( eec eec )

و له صفات تراكمية عالية وتسمم مزمّن عالي وسميته ٥% وهو مشابه ضعيف الإطباق على المستقبل الحيوي حيث يعزّي اختلاف سمية المتشابهات من حيث اختلاف التركيب البنائية إلى اختلاف مقدرتها على الإطباق ( fitting ) على ( Hypothetical lattice ) بغشاء المحور .



ج - المشابه جاما (  $\gamma$ - isomer ) : حيث ذرات الكلور في الموضع ( aaa eee )

وله صفات تراكمية عالية فيؤدي لتسمم مزمّن والمشابه جاما قوى وشديد الإثارة والسمية وهو أكثر المتشابهات سمية ( ٩٨% أي ١٠٠-١٠٠٠ ضعف قدر أي مشابه آخر )

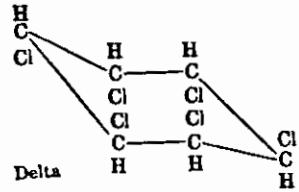


وشديد الإثارة و ضغطه البخارى عالى ٩,٤  
١٠× ملغم ز / ٢٠م

حيث يعزى إختلاف سمية المتشابهات من حيث  
إختلاف التركيب البنائية إلى إختلاف مقدرتها  
على الإطباق (fitting) على (Hypothetical  
lattice) بغشاء المحور

٤ - المشابه دلتا (delta isomer): حيث ذرات الكلور فى الموضع (acc ecc)

و سميته أقل من المشابه جاما (٤٦%) حيث  
إنطباقه قوى على المستقبل ويعزى إختلاف  
سمية المتشابهات من حيث إختلاف التركيب  
البنائية إلى إختلاف مقدرتها على الإطباق  
على غشاء المحور ويضاد سميته المشابه جاما .



٥ - المشابه إبسيلون (epsilon isomer): حيث ذرات الكلور فى الموضع (acc ace)  
والمشابه إبسيلون غير فعال وهو غير فعال  
فلا ينطبق على المستقبل

حيث أعزى التفاوت فى درجة السمية إلى التفاوت فى الإطباق  
بإحكام على الثقوب بالغشاء و التى ربما تخرب تركيب الغشاء نو مساحة  
الثقوب القليلة أو بالنفاذ خلالها لصغر حجمها فتعطي التأثير القوى من حيث  
شدة الإثارة و التأثيرات السامة فى حين المتشابهات كبيرة الحجم لا يمكنها  
النفاذ فتصبح غير نشطة :

أ - فإما أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء  
ولكن كبر حجمها لا يجعلها تنفذ ولكن ربما إنطباقها يخرب الغشاء  
ب - أو أن المشابه ينطبق بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء  
ولصغر حجمه عن هذه الثقوب فينفذ منها ويرتبط بمكان التأثير .

جـ - أو أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على النعوب المنتشرة بالعشاء  
ولكن لكبر حجمه لا يمكنه النفاذ و بالتالى إظهار الفاعلية البيولوجية .

وبفرض أن آلية فعله تتضمن تخلل جزئياته لليبيوبروتين بخلايا الأنسجة  
العصبية ثم يضعف أو يفسد إنتقال الأيونات لحظة إنتقال النبض العصبى كما  
يؤثر على تمثيل الليبيدات فى مجموعة مشتقات الإينوسيتول متنافسة مع  
التركيبات القريبة الشبة منه وهى الميسواينوسيتول ( meso inositol ) فاللندين  
ليس مماكن له تماما ولكن هيدروكسيل الإينوسيتول هو المماكن للندين ( *Sacharomyces* )  
فالخمائر ( *Sacharomyces* ) ترتبط بالعديد من الهكساكلورو و السيكلو هكسانات  
الأخرى الخاصة بتمثيل اللندين ) و يمكن زيادة التنشيط أكثر بإضافة  
الميسواينوسيتول أى أن اللندين يلعب دور مضاد للتمثيل ( Anti metabolite )  
للميسواينوسيتول .

و اللندين : جامكسلن ( Gamexane ) سم عصبى ( Neuro toxicant )  
يتوزع فى ثلاثة ساعات خلال أعضاء الجسم ، فيدخل الجسم عن طريق الفم  
والجلد والفتحات التنفسية و الأخيرة أخطرها حيث يتم التسمم بجرعة فى  
حدود ٢٥ - ٦٠ ملج / م<sup>٣</sup>

حيث تظهر تأثيراته خلال الساعات الأولى من التسمم على الجهاز  
العصبى المركزى للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار .

والمركب سميته منخفضة للثدييات ١٠٠٠ ملج / كج ولكن أوقف  
استخدامه لإحداثه سرطانات على المدى الطويل بالكبد والمخ ولو أنه ما  
زال يستخدم فى بعض الدول النامية أو اقتصر استخدامه فى مكافحة الجراد  
والنمل الأبيض والقراد .

ويصنف ضمن المرتبة الثانية للسمية ( Class : I ) فتبلغ الجرعة القاتلة

للنصف للفران وبطريق الفم كما سبق ١٠٠٠ ملج / كج بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل محيطه (MAC<sub>wz</sub>) هو ٠,٩ ملج / م<sup>٣</sup> .

أما أقصى متوسط تركيز مسموح بتواجده (MAC<sub>ad</sub>) هو ٠,٠٣ في حين أن أعلى تركيز خاطف (Highest momentary : hm) مسموح بتواجده (MAC<sub>hm</sub>) في حين أن أقصى تركيز مسموح بتواجده في المياه هو ٠,٠٥ .

أما من حيث مستوي التعرض الأمن المبدئي لمتبقيات مركب سداس كلوريد البنزين هو ( highest momentary Tentative Safe Exposure Level TSEL ) ( ٠,٠١٣hm ) .

أما مستوى التركيز الذي لا يحدث عنده أي تأثيرات (NEL) هو : ١,٥ ملج / كج . أما حد التناول اليومي المقبول (ADI) فهو ٠,٠١٢٥ ملج / كج / يوم .

و كما سبق فهو سم يلعب دوره المحتمل من خلال نشاطه العصبى ( Neuroactive) و لكن بطريقة لا تماثل مثلتها بالددت و يعضد ذلك :  
أ- نمو الأعراض المتضمنة للرجفات (Tremors) وعدم إنتظام الخطوة (Ataxia) و التمدد (Prolongation) و إجهاد (Prostration)  
ب- يحدث التنفس بقوة كما في مركب الددت و مماثل له مع أمتداد وقت التسمم نوعاً ما عن مركب الددت .

ج- زيادة مستوى الأستيل كولين بالأعصاب المخية كما بالددت .  
د- نشاط كهربى زائد بالمحاور المسممة كما بالددت إلا أن مركب الددت يعطى زيادة فى (spike) المتعدد من ٢٥٠ - ٧٠٠ ميكروفولت بينما اللدنين يعطى ٥٠ - ١٠٠ ميكروفولت .

ه- له معامل إرتباط حرارى سالب و لكن قيمته العددية أقل من الددت فإرتفاع الحرارة إلى ١٧ م مع مركب الددت يزيد سميته إلى ١٩ ضعف فى حين مع اللدنين يزداد إلى ٢-٣ مرة .



والمركب و مشابهاته صفات تراكمية عالية تؤدي لتسمم مزمن عالي خاصة المشابهة ألفا و بيتا . حيث يخزن ٧٥ % من الجرعة بالأنسجة الدهنية في صورة ثيو كلور فينول و فينول و مقترناته مع الجليكورونيك و السلفونيك كذلك بأنسجة العضلات والجلد .

والأكثر خطورة من مروره خلال لبن الأمهات الثديية لصغارهن أثناء الرضاعة وتعرضهم للتسمم دون حدوث تغير أو تمثيل له هو تحلله وانتقاله للجنين عبر المشيمة ( Placenta ) .

أما تأثيره على الحشرات فيتحرك مع تيار الليمف حتى يصل للجهاز العصبي ويتركز بتركيز عالي بالمناطق الطرفية ( المحيطية ) في العقد العصبية ( ganglia ) للأجزاء الصدرية والبطنية ( Cephalic & Abdominal ) فتبدأ الأعراض بإثارة ثم فقد التوافق الحركي ( Coordination & movement ) ثم الشلل للمواقع مع زيادة حادة في كثافة التنفس حيث له تأثير مدخن ( Fumigant effect ) لإرتفاع ضغطه البخاري ، لذا تزداد السمية التنفسية بإرتفاع الحرارة في نفس الوقت تنخفض السمية بالملامسة بإرتفاعها كما يؤدي لاضطراب في تخليق الاستيل كولين .

وبالنسبة لأعراض الهستولوجية فتظهر تغيرات نسيجية بخلايا الهيموليمف كزياد عددها وتفاوت أنواعها وهدم لبروتوبلازم وأنوية الخلايا .

وبالنسبة لأهمية التركيب الكيميائي البنائي عائلة التربينات عديدة الكلور ( Poly chloro Terpenes ) مجموعة من المركبات الهيدروكربونية العضوية المحتوية على الكلور فهي سموم عصبية لامة ومعدية تؤثر على الجهاز العصبي خاصة للاكاروسات والحشرات كما أن لها تأثير عالي عن طريق الاستنشاق حيث يظهر تأثير أبحرتها بالهواء عند تركيز ٤ ملج / م<sup>٣</sup> وسميتها متوسطة للإنسان وذوات الدم الحار ولها معدل تراكم بسيط بالأنسجة الدهنية وثابتة تحت الظروف الخارجية فلها أثر متبقى طويل فتبلغ فترة بقائها بالتربة عشرة سنوات وتتحرك خلال حبيباتها مهاجرة للمساحات

المائية وتتخلل جذور النباتات وتتراكم فيها كالتوكسافين (Toxaphene) نو  
التركيبية العامة (C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>8</sub>) و يخلق بكلورة الكامفين والمركب لا يذوب في  
الماء تقريبا ( ٣ جزء في المليون ) وينهار بالحرارة فينفرد منه كلوريد  
الهيدروجين وهو ما يحدث أيضا تحت تأثير الوسط القلوي ( خاصة ما إذا  
كان بالوسط أملاح حديد) كذلك في وجود الأشعة فوق بنسفجية والوسط  
المتعادل. ويصنف التوكسافين ضمن مرتبة السمية الأولى ( Class : I )  
لخطورته على الصحة العامة والثدييات والحيوانات ثوات الدم الحار كذلك  
شديد السمية على الطيور والأسماك والنحل و الأعداء الحيوية. وله أثر  
تراكمي حيث يحزن بالأنسجة الدهنية بالجسم كما يفرز بلبن الأمهات الثديية  
لصغارهن الرضع . و أقصى تركيز مسموح به في هواء منطقة عمل  
محيطه (MACwz) هو : ٠,٥ مللج / م<sup>٣</sup> . وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف من  
الفران عن طريق الفم (LD<sub>٥٠</sub>) : ٥٠ مللج / كج حيث تبلغ سميته ٤ أمثال  
مركب الدنت . والحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو : ٠,٠٠٠٥ مللج /  
كج / يوم .

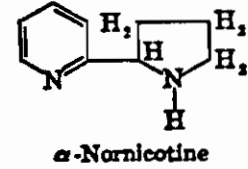
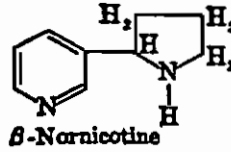
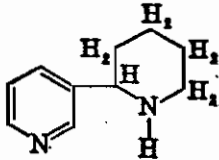
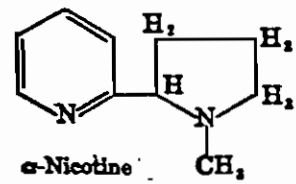
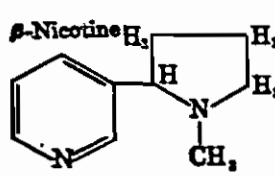
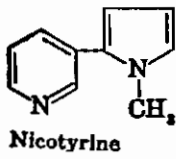
أما بالنسبة لأفراد مجموعة السموم الطبيعية ( Natural Poisons ) فتمتاز  
جزئياتها سواء أكانت نباتية أو حيوانية ببساطة طبيعة تركيبها الكيميائي و  
الذي لا يتعدى الكربون والهيدروجين و الأكسجين والنتروجين ومن هنا  
فليس لها أثر متبقى طويل يؤثر على حيوية الكائنات المتعرضة لها سواء  
أكانت نباتية أو حيوانية و صفاتها الطبيعية والكيميائية و ذلك نتيجة سرعة  
تدهورها و إنهارها (Deterioration) لسرعة تأثرها بالعوامل الجوية خاصة  
انهيارها السريع بالحرارة (Thermal degradation) أو الضوء (Photo chemical  
degradation) . فتحول لمثلاث (Metabolites) أقل أو عديمة السمية .  
فالسموم الطبيعية النباتية ( Natural Botanical Poisons ) أغلبها سموم  
عصبية سريعة بالملامسة (Neuro contact poisons) كما أن لها تأثير مدخن  
(Fumigant effect) عن طريق أبخرتها فلمعظم جزئياتها مقدره عالية على  
التطاير (Volatility) والبخر (Evaporation) خاصة مع ارتفاع درجة الحرارة  
مثل النيكوتين (Nicotine) كالكالويد يعزل من ورق نبات الدخان بالتطهير  
البخاري أو الاستخلاص بالمذيبات و تبلغ نسبته ١٤ % وفي صورة كبريتات  
نيكوتين . كما يحتوي مستخلص نبات الدخان أيضا على الكالويدات قريبة من

حيث التركيب البنائي و الكيميائي و أهمها النورنيكوتين (Nor nicotine) و الأناباسين (Anabasin) . و يوجد النيكوتين في الطبيعة في صورة مشابهة ضوئي يساري (L-isomer) فللمركب نشاط ضوئي (Optical activity) حيث يوجد شكلين تركيبين فراغين مختلفين إحداهما صورة في المرآة للآخر (Enantiomorphos) كنتيجة للاختلاف النسبي في الترتيب الفراغي للمجاميع المستبدلة ، فذرة الكربون رقم ( ٢ ) في حلقة البيروليدين غير متماثلة ( Asymmetrical carbon atom ) يتصل بها أربعة مجاميع مختلفة .

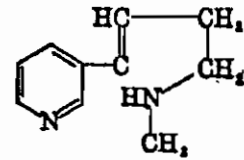
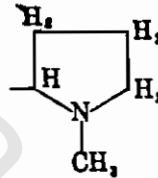
و تبلغ الفاعلية البيولوجية : السمية ( Biological activity : Toxicity ) للمشابه الضوئي اليساري عشرة أمثال المشابه اليميني (D-isomer) وهو ما يتوقف بدوره كنتيجة مباشرة على الشكل العام للتركيب الفراغي لجزيئي المركب و التي تتيح بدورها المقدره على الاتطابق التام على سطح المستقبل الحيوي وهو ما يعزى للموائمة العالية : الميل (Affinity) لشكل الجزيئي الفراغي و سطح المستقبل الحيوي [ مناطق الإتصال الشبكية الكولونية المحتوية على الوسيط الكيميائي الناقل : الأسيتيل كولين (Acetyl choline) في أماكن التقاء الشبك العصبية (Synaptic junctions) ] فينبه (Stimulates) المستقبلات النيكوتينية (Nicotinic receptors) في العقد العصبية اللاإرادية (Autonomic ganglia) بالأنقضاءات العصبية العضلية (Neuro muscular junction) وبعض المسارات الأخرى بالجهاز العصبي المركزي .

كذلك تختلف درجة سمية الجزيئات المرتبطة بالموضع بيتا (β-position) عن الجزيئات المرتبطة بالموضع ألفا (α-position) .

ويلاحظ احتواء مستخلص النيكوتين الطبيعي أيضا على الكالويدات أخرى سامة ذات تركيب كيميائي قريب من التركيب الكيميائي لجزيئي النيكوتين وهي النورنيكوتين (Nor nicotine) ألفا و بيتا وهي مركبات مطابقة لمثيلتها ألفا و بيتا نيكوتين عدا مجموعة الميثيل المعلقة بذرة نيتروجين حلقة البيروليدين الخماسية (Pyrolidine ring) والأناباسين (Anabasin) : حيث الأرتباط بين الحلقتين في الموضع ألفا أناباسين و أرتباط في الموضع بيتا أناباسين حيث تبلغ سمية المشابه بيتا- أناباسين عشرة أمثال سمية المشابه ألفا- أناباسين رغم تساوي المسافة بينهما في كل منهما وهي ٤،٢ أنجستروم أي أن الأرتباط في الوضع بيتا في الاتاباسين يعطى مركب نشط بيولوجيا و له فاعلية بيولوجية



أما النيكوتيرين (Nicotyrine) : فله تقريباً سمية الميتانيكوتين ، حيث تتراوح سميته ٧ - ١٠ مرة من سمية النيكوتين أما مركب ميتا نيكوتين ( Meta nicotine) : حيث تكون حلقة البيروليدين (Pyrolidine) مكسورة وسميته أقل من النيكوتين .



ويلاحظ احتواء جزئيات النيكوتين على مركزين قادرين على إظهار السمية ( الفاعلية البيولوجية ) هما :

أ- حلقة البيروليدين (Pyrolidine ring) : وهي حلقة خماسية وليست أروماتية ولكنها ذات طبيعة قاعدية عالية حيث لوغاريتم ثابت التفكك لها (Dissociation Constant : pka) يتراوح بين ٧ - ٩ لوجود ظاهرة الرنين ( Resonance phenomena ) حيث ترجع قاعديتها لوجود زوج من الإلكترونات

الغير مشتركة على ذرة النيتروجين ( Un chaired pair electrons )  
ب- حلقة البيريدين (Pyridine ring) : وهي حلقة سداسية وذات طبيعة أروماتية وقاعدتها ضعيفة فيبلغ لوغاريتم ثابت التفكك لها ( pka ) ٣,١ وترتبط بحلقة البيروليدين في الموضع بيتا .

و مماكانت النيكوتين ذات قيم لوغاريتم ثابت تفكك ( pk<sub>1</sub> ) ٧,٩ و ( pk<sub>2</sub> ) ٣,١ عند أس تركيز أيون هيدروجين ( pH ) : ٧ وعليه يكون :  
٩٠% من جزئيات النيكوتين في هذه البيئة المائية المتعادلة ( pH ) : ٧ تكون في الصورة النشطة البروتونية المتأينة ( Protonated n. )

١٠ % من جزيئات النيكوتين في هذه البيئة المائية المتعادلة (pH) : ٧

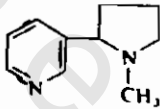
تكون في الصورة النشطة القاعدية الحرة

أى أن : الصورة الغير متأيونة (غير نشطة) Unprotonated

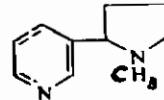
الصورة المتأيونة (النشطة) protonated

$$[BH] / [H^+] [B^+] = [H^+] / K_a = [BH] / [B^-] =$$

$$١٠ / ١ = ١٠^{-٧} / ١٠^{-١٠} =$$



الصورة الغير متأيونة (١٠ %)



الصورة المتأيونة البروتونية  
النشطة ٩٠ % حيث يجذب  
نيكوتين البيروليدين للموقع  
الأيوني بقوى المركب

والصورة القاعدية الحرة ( Free base molecules ) تخزن الاغشية المحيطة بالشبك وعقب اختراقها تتحول للصورة البروتونية النشطة والتي تتفاعل مع مكان المستقبل بالعصب فتأين ذرة النيتروجين ( PH : ٦,٥ ) يقل قدرتها على الذوبان بدهون الأغشية لكنها تخترق الغشاء بسهولة وتخرج منه بسهولة مرة أخرى لعدم ارتباطها ، شكل رقم (٩-٩) .

فكما سبق ترتبط الفاعلية البيولوجية ( النشاط الحيوى ) بتركيز جزيئى النيكوتين الغير متأين حيث ثابت تغلغله ينخفض بزيادة أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) ولذا فعند رقم هيدروجين (pH) قدره ٥ تبلغ السمية من ٥ - ٧ ضعف مثلتها عند أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) قدره ٢ .

كذلك توجد علاقة بين تركيب الجزيئى الكيمىائى و البنائى ودرجة السمية من حيث موضع ارتباط حلقة البيريدين مع حلقة البيروليدين الخماسية : فسمية الجزيئات المرتبطة بالموضع بيتا ( β ) عشرة أمثال سمية الجزيئات المرتبطة معاً فى الموضع ألفا ( α ) رغم تساوى المسافة بينهما بكلا الإرتباطين وهى ٢,٤ أنجستروم .

و لقد ظلت آلية فعل النيكوتين فترة طويلة محيرةً للتوكسيكولوجست لأن فعله يماثل العديد من تأثيرات الأسيتيل كولين حتى أن هذه التأثيرات (والخاصة بحقن الأسيتيل كولين) والمماثلة لمثيلتها بالنيكوتين سميت بالتأثيرات النيكوتينية (Nicotinic effects) حيث تتداخل جزئياته في الإلتقاعات العصبية العضلية بنهايات الأعصاب : الشبك العصبية (Synapses) فتعرق مستقبلات الأسيتيل كولين فيظل السعال العصبي بصفة مستمرة حتى تجهد العضلات . ففعل النيكوتين في هذه الأماكن مشابه mimics normal (transmitters ، جدول رقم (٩-١٢) مما يؤدي إلى :

- أ-زيادة اللعاب (Salivation) .
- ب-القيء (Vomiting) نتيجة تنبئه العقد العصبية (ganglionic stimulation)
- ج-ضعف العضلات .
- د-تليف (Fibrillation) لتنبئه الإلتقاعات العصبية العضلة
- هـ-إنقباضات كولونية (Cholinic convulsions)
- و-توقف التنفس (Cessation of Respiration) لتأثيرها على الجهاز العصبي المركزي (CNS) .

و إذا ما أخذنا في الإعتبار نظرية النقاط الثلاث وأن الفاعلية البيولوجية ( السمية ) لجريئى المركب السام يعتمد على الوضع الفراغى المميز للمجاميع  $x, y, z$  بالجزئى مقابل  $x, y, z$  بسطح المستقبل الحيوي :

- أ - فإذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل فى مجموعتين فقط فإن كلا المتشابهين اليسارى (L) و اليمينى (D) سيظهر نفس الإستجابة من حيث الفاعلية البيولوجية .

جدول رقم (٩-١٢) : النيكوتينات السامة الموقفه لمستقبل الأسيتيل كولين

LD <sub>50</sub> (mg / kg)	% لمد ١٠-١ <sup>٤</sup> مسول الإرتباط المستقرنى بتركيز ١٠ <sup>-٤</sup> من المركب	المركب
٥	١٠٢	نيكوتين
٤	٩٨	أتابامين
١٦	٩٢	٣-بيريدنيل ميثيل داى ميثيل أمين
١١	٩٧	٣-بيريدنيل ميثيل داى إيثيل أمين
أكثر من ١٠٠	٠	ن ون- داى إيثيل نيكوتينا أميد
أكثر من ١٠٠	٠	ن- (٣ بيريدنيل ميثيل) مورفين

و إذا ما أخذنا فى الإعتبار نظرية النقاط الثلاث وأن الفاعلية البيولوجية ( السمية ) لجريئى المركب السام يعتمد على الوضع الفراغى المميز للمجاميع  $x, y, z$  بالجزئى مقابل  $x, y, z$  بسطح المستقبل الحيوي :

أ - فإذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل فى مجموعتين فقط فإن كلا المتشابهين اليسارى (L) و اليمىنى (D) سيظهر نفس الإستجابة من حيث الفاعلية البيولوجية .

ب - أما إذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل فى ثلاث مجاميع فهنا نجد أن إحدى المتشابهين فقط هو الذى سيظهر الفاعلية البيولوجية نتيجة تطابق و إنطباق تركيبة الكيمائى الفراغى مع الثلاث نقاط بالمستقبل الحيوي .

وتظهر آلية (ميكانيكية) فعل النيكوتين ( Mode of action ) فى كونه مضاد ( Agonist ) لمستقبل الأسيتيل كولين ( Acetyl Choline receptor ) حيث يعد مستقبل الأسيتيل كولين بكلا من الفقاريات والحشرات الهدف الأول لجزئيات النيكوتين : حيث تؤدي التركيزات المنخفضة من النيكوتين إلى تنبيه الإتصالات النيكوتينية ( Nicotinic Junctions ) فى حين أن التركيزات المرتفعة من النيكوتين تخفض ( depresses ) الاتصالات النيكوتينية مما يؤدي لسدها ( Block ) .

ولكون الشبك النيكوتينية بالحشرات موجودة فقط في الجهاز العصبي المركزي حيث العوائق المضادة لنفاذية الجزئيات الهيدروفيلية والمشحونة والنتروجين الرباعي و التي لها تأثيرها السام على الحشرات وليس تأثيرها على إنزيم الأسيتيل كولين استيريز حيث أن التركيزات السامة لهذه الجزئيات تكون أقل كثيراً عن المحتاج إليها للتنشيط الإنزيمي (  $K_i = 1 - 150 \times 10^{-6}$  مول ) . فالاتصالات الكولونية ( Cholinergic Junctions ) وهي الاتصالات العصبية ( neuro junctions ) و التي يتوسطها الأسيتيل كولين كناقل عصبى أى المتأثرة بالحقن بالأسيتيل كولين - عدا المرتبة الرابعة ، و هذه الاتصالات الكولونية قد أمكن تقسيمها لأربعة مراتب تقسيميه ( Categories ) على أساس حساسيتها للعقاقير :

#### المرتبة الأولى ( Category 1 ) :

تحتوى على الاتصالات العصبية العضلية الهيكلية ( Skeletal neuromuscular Junctions ) حيث العصب والعضلة الإرادية ( Voluntary muscle ) متقابلان . و تتأثر هذه الاتصالات أو تنبته بالنيكوتين و تعاق ( blocked ) بمركب الكورير ( Curare ) كمادة طبيعية تستخدم لاسترخاء العضلات ثم شللها حيث كان يستخدمها هنود أمريكا الجنوبية لتسميم سهام الصيد بينما لا تتأثر هذه الاتصالات بالأتروبين .

وعند التنبيه الزائد (الإثارة) للعضلة ( Muscle over stimulate ) فإنها تحدث تحزم و انقباض للعضلة ( Fasciculation ) وعدم التوافق في الانقباض العضلي : الننتش ( Twitching ) وعادة ما تكون غير مطابقة لحركة الطرف ( Limb ) .

#### المرتبة الثانية ( Category II ) :

وتشتمل على الاتصالات العصبية المصدرة ( neuro effector ) للجهاز الباطني، اسميثاوى وهو المكان الذى يتقابل فيه العصب الباراسميثاوى مع العضلة أو الغدة التى يغذيها العصب ( innervate ) مثل جفن العين والمثانة والقلب وغدد الدموع والغدد اللعابية .

و تنبته هذه الاتصالات العصبية المصدرة بالمسكرين ( Muscarine ) و Mushroom ) ولا تنبه بالنيكوتين أو الكورير لذا تسمى تأثيراتها التنبيهيه بالتأثيرات المسكرنية ( Muscarinic effects ) وتوقف أو تعوق ( blocked ) بالأتروبين وتشمل هذه التأثيرات انقباض الحدقة ( myosis ) والتبول



والبكاعوز زيادة اللعاب وأغلب السموم العصبية تؤدي لأعراض تشبه مسكرية  
توقف بالأتروبين .

المرتبة الثالثة ( Category : 111 ) :

تحتوي على العقد اللاإرادية ( العقد السمبثاوية والباراسمبثاوية الكولونية  
لذا فالأسيتيل كولين ينبه النظام السمبثاوي والباراسمبثاوي ) حيث تتأثر  
بالنيكوتين ولا تتأثر بالمسكرين أو الأتروبين أو الكورير إلا في التركيزات  
العالية جدا .

ولطالما أن العصب السمبثاوي يغذي العديد من العضلات الناعمة و  
الأعضاء و التي لها أيضا تغذية باراسمبثاوية كالخصيتين والمثانة والقلب  
والغدد اللعابية فإن تنبيه هذه العقد يؤدي زيادة اللعاب و القيء وفي بعض  
الأحيان تعمل الأعصاب السمبثاوية و الباراسمبثاوية مضادتين ( antag  
onistically ) فالأعصاب السمبثاوية تسرع القلب وتوسع حدقة العين في حين  
الأعصاب الباراسمبثاوية تبطئ القلب وتضيق حدقة العين و في بعض  
الحالات غير المؤكدة فإن العقد السمبثاوية تتحكم في الإمداد الدموي و  
الباراسمبثاوية تتحكم في النشاط العضلي للمثانة .

المرتبة الرابعة ( Category : 1V ) :

وتحتوي على الإتصالات الكولينية بالجهاز العصبي المركزي لصعوبة  
تمييز الناقل الكيميائي في سلسلها المعقدة ( Webs complex ) للخلايا العصبية  
( حالة وجودها بالجهاز العصبي ) : فالمركز التنفسي بالمخ كولينى و تتحكم  
في معدل التنفس ووقف الشهيق إذا ما حدث له إعاقة . فالسموم المؤدية  
للإنقباضات أفترض أنها تعمل على المركز العصبي لأن الانقباضات تكون  
من الشئون التوافقية والمنظمة لذلك مركزيا . وعلى الأقل فبعض الإتصالات  
بالمرتبة الرابعة تتأثر بالنيكوتين والبعض الآخر و المتعلقة بمراكز التنفس  
تتأثر بالأتروبين ، أما الحن بالأسيتيل كولين أو المسكرين أو الكورير فلها  
تأثير قليل . وبالرغم من أن النيكوتين ينتج إنقباضات فإن مصطلح التأثيرات  
النيكوتينية لا تطلق على التأثيرات المركزية في حين المصطلح : التأثيرات  
المسكرية والنيكوتينية تستخدم فقط للأعراض الناشئة عن حن الأسيتيل  
كولين و الذى يكون مماثل لما بالأعراض المسكرية و النيكوتينية ولهذا  
يجب وأن تركز التأثيرات النيكوتينية :

١ - لأن التأثيرات النيكوتينية مماثل للأستيل كولين فإن النيكوتين يعمل على مستقبلات الأستيل كولين ، أى أن مستقبل الأستيل كولين يفتش فى التمييز بين الأستيل كولين والنيكوتين فيرتبط ويستجيب لكلاهما فالنيكوتين ينيه المستقبلات النيكوتينية فى العقد اللاإرادية بالإنقضاءات العصبية العضلية وبعض الممسارات الأخرى فى الجهاز العصبى المركزى ويكون فعل النيكوتين فى هذه الأماكن مماثل للناقل العصبى الطبيعى ( الأستيل كولين ) . ويسبب تركيز النيكوتين المنخفض تنبيه الألياف البعد عقديّة ( Postganglionic Fibre muscles ) نتيجة سد مستقبلات الأستيل كولين فينقل السيل العصبى مما يودى لأداء مستمر ومتكرر حتى تجهد العضلات مع سرعة ضربات القلب التى تقل بعد التشنج ثم الشلل فالموت . وعليه يمكن جمع الأعراض بالتدنيات و التى تبدأ بصداغ ( Headach ) ودوخة ( Vertigs ) وإغماء ( Nausea ) و قىء واضطراب بالرؤية والسمع وإرتباك عقلى وتنفس سريع ثم فقد الوعي مع إرتجافان شديدة تساعد على حالة الخنق ( Esphyia ) لزيادة إستهلاك الأكسجين .

بينما لا تمثل الأعراض المزمنة مشكلة فهى مركبات متبخرة سريعة التطاير يمكن للجسم التخلص منها أو تحويلها لمواد غير سامة بالرئتين والكبد والعضلات .

أما التركيزات العالية من النيكوتين فتؤثر على الجهاز العصبى المحيطي فتتخفض ضربات القلب حيث يبدأ التأثير على الالتقاءات العصبية العضلية فتظهر الأعراض الفسيولوجية و الهستولوجية كتحبب السيتوبلازم و الأجسام الدهنية وتحلل جدر خلايا الإينوسيت .

٢- والعامل المعقد هنا هو الحالة العامة للعديد من المماكنات التركيبية وهى عندما يكون هناك فائض صغير من النيكوتين أو الأستيل كولين فتسبب نشاط زائد مما يودى بدوره لزيادة الفائض الكبير و الذى يعوق النشاط . ففى التسمم الفعلى يمكن تكرار ملاحظة هذين التأثيرين المعاكسين متتابعين لذا فنش العضلة وإنقباضها يتبعها شلل . ولهذا يودى النيكوتين لتوسيع حدقة العين بالقطط والكلاب وتقلصها فى الأرانب والطيور و بالإتسان يحدث إنقباض متبوع باتساع .

٣- ومن المرجح ( مع الأخذ فى الاعتبار العقد السمبثاوية والباراسمبثاوية ) فإن النيكوتين يودى لنش وتقلص ممتد للعضلة ، أما بالضفادع ( Frog )

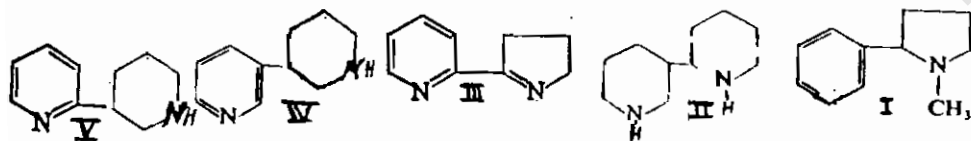
والزواحف ( Reptile ) والطيور فإن هذا التأثير يعاق بالكورير وفي الثدييات فإن إنقباض متوسط يؤدي لأعراض متماثلة و التي يمكن تتبعها بواسطة تقسيم العصب و بالتالي فإن التأثيرات المركزية هي المسنولة . ففي حالة تسمم الفقرات بالنيكوتين تتمثل الأعراض في زيادة اللعاب و قيء و ضعف في العضلات والألياف وهي ناتجة عن تأثيرات العقد العصبية العضلية و أخيراً انقباض كوليني وتوقف التنفس نتيجة التأثير على الجهاز العصبي المركزي ويعالج التسمم بالعقاقير المضادة للانقباض ( Panparnit & Diparco ) . أما بالنسبة لآلية فعلها على الحشرات فنجد أن النيكوتين يقبل سريعاً وخلال ساعة فتلاحظ رعشات ( Tremors ) وانقباضات متبوعة بالشلل وهو ما يشير إلى تأثيره على وظيفة العصب ولكن يظهر سؤال هنا: هل هو على العقدة أو على الجهاز العصبي الطرفي ؟ وهل على محور العصب أو أي مكان آخر فموقع الفعل بالمرصوم حيث الرعشات يكون على العقد فقط والحقيقة أن النيكوتين وبتركيز ١٠<sup>-٣</sup> مول ينبه الاتصالات العصبية العضلية و التي تحكم بعصب العضلة ومما سبق نجد أن الموقف هنا يخالف ما يوجد بالثدييات و الذي يلعب دور مماثل للأسيتيل كولين . وطالما أن الفعل بالجهاز العصبي المركزي بالحشرات كوليني وهو ما جعلنا نفترض أن النيكوتين يؤثر على العقد العصبية بمثابة الأسيتيل كولين وهو سبب حتى الآن ليس مقبول .

مما سبق يتضح بعض الاحتياجات الواجب توافرها في التركيب البنائية المؤثرة أي علاقة التركيب البناني بالفاعلية البيولوجية وهي :

- ١ - وجود حلقة البيريدين ( Pyridine ring ) لذا فالمركب التاليين غير فعالين .

- ٢ - النتروجين الأكثر قاعدية والمتصل بحلقة بيريدين سيكون له قاعدية متوسطة القوة و نو ثابت تفكك ( pka ) من ٨ - ٩ ولذا فالمركب الثالث ذو القاعدية ٥,٥ غير فعال .

- ٣ - البعد بين ذرتي النتروجين يجب وأن يكون حوالي ٤,٢ أنجستروم ولذا فالأتاباسين عالي السمية بينما المركب الخامس ( IV ) غير سام .



٤ - حلقة البيريدين لا يجب وأن يحدث بها إستبدال في الموضع ٢ لذا فالمركب رقم (٧) رغم أن له نفس المسافة بين ذرتي النتروجين إلا أنه غير نشط .

٥ - هناك قيود (restriction) وإحتياجات للإستبدال المسموح به على النتروجين القاعدي ولهذا فالمركب رقم جيد في سمية كالنيكوتين ، ولكن المركبات المقابلة له وتحتوى على  $NH_2$  أو  $NHCH_3$  أو  $NHC_2H_5$  فقيرة من حيث السمية ومن المدهش أن المركب  $NHCH_3$  له علاقة بالمركب (VI) السابق مثل النورنيكوتين وليس النيكوتين .

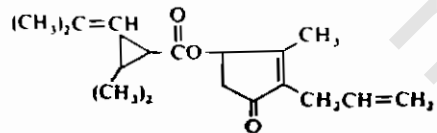
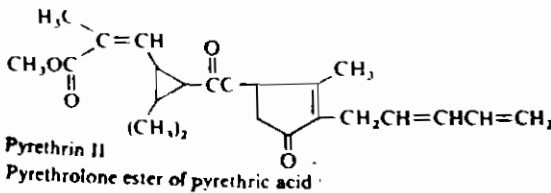
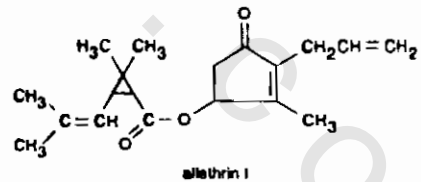
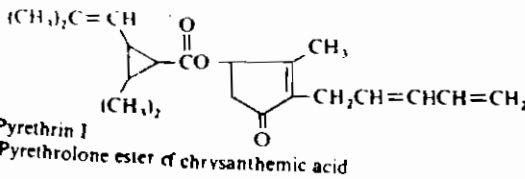
٦ - لا يجب وأن يكون النيتروجين رباعى لأن هذا ينهى فاعليته ومن هنا أشار Yamamoto لإحتياجين رئيسين لفاعلية مماكنات النيكوتين :

١. فهو يشابه الأستيل كولين فى صلته التركيبية (conformation) وبنيته الإليكترونية (make up) ويحتاجها ليكون قواعد قوية ولكن ليست رباعية فالمركبات الرباعية لها سلوكها مثل القواعد القوية فى كونها كاتيونات عند أس تركيز أيون هيدروجين عالى ، ولكنها تختلف عن النيتروجين الثلاثى فى عدم إمتلاكه صورة غير متأينة (unionized) وبواسطتها تترن ٢. والقواعد القوية الغير رباعية (unquaternized) لها الصفتين و بالتالى يمكنها النفاذ خلال العوائق الأيونية : الأغشية المائية (ion barrier) ولكن بمجرد إختراقها تكون فى الصورة البروتونية . ومن الواضح أن مماكنات النيكوتين والمماثلة للأستيل كولين سيكون لها نيتروجين بروتونى (Protonated nitrogen) عند موقع المستقبل و لذا فمجموعة (R- N-H) بما تماثل مجموعة  $[N(CH_3)_3]$  بالأستيل كولين .

٧ - فى المماكن التالى رمزه كلما طالت السلسلة (R) عن الميتلين تنخفض السمية . كذلك تنخفض السمية بزيادة الصفات المانحة للإليكترونات نتيجة الإستبدال على ذرة النيتروجين القاعدية فالإستبدال الماتح للإليكترونات يعزز (Promote) النشاط الإبادى العالى بواسطة قابليتها لخفض أو إزالة التمرکز للشحنة الموجبة على ذرة النيتروجين بالنيكوتين البروتونى .

أما البيريثرينات (Pyrethrins) فهي سموم عصبية طبيعية نباتية تعمل على الجهاز العصبى المركزى للفقرات واللافقاريات ويقل تأثيرها على

الطيور والتدييات خاصة ذوات الدم الحار حيث ارتفاع درجة حرارة أجسامهم تساعد على أكسدة جزيئاتها وتحللها ، لذا فالحشرات ذات الدم البارد (Porkilothermis) أكثر حساسية واستجابة خاصة لصفة الصرع السريع (Knock down) المتميزة به . و البييرثرين مخلوط خاص لمجموعة من البييرثرويدات وهي أقدم مبيدات الآفات العضوية المستخدمة حتى الآن (١٣٥ سنة) . وتستخلص نبات *Chrysanthemum cinerariaefolium* ويتم استخلاصها من خلال طحن الزهور مع مجموعة متنوعة من المذيبات مثل الأسيتون و الميثانول للحصول على البييرثرويدات والشموع والصبغات النباتية و التي تتقى بعد ذلك بالفحم المنشط (charcoal) ثم يقطر المذيب تاركا البييرثرين وهو خليط من ٤ أسترات ناتجة من تكثيف كحولين كينيون متماثلين كلاهما يحتوى على حلقة خماسية متصلة بأكسجين كيتونى و مجموعة كحولية و هما سينرولون (Cinerolone) و بييرثرولون (Pyrethrolone) مع حمض البييرثريك (Pyrethric) والمحتوى على مجموعة كربوكسيل حرة و حمض الكرايزانثميك (Chrysanthemic) والمحتوى على مجموعة كربوكسيل حرة و مجموعة كربوكسيل إسترية وكلا الحامضين متماثلين من حيث إحتوائهما على حلقة ثلاثية و لإحتواء حمض البييرثريك (Pyrethric) و بييرثرولون (Pyrethrolone) و سينرولون (Cinerolone) على مجموعة فينيل (Vinyl group: C=C) وأربع مجموعات مختلفة متصلة بها لذا لها متشابهات وضعية (Positional isomers) مضاهى :سيس (Cis) ومخالف : ترانس (Trans) و التي تشير إلى موضع الإستبدالات الكبرى على مجموعة الفينيل :



وبعد نجاح و ثبات فاعلية هذه المركبات من حيث الفاعلية البيولوجية تم تخليق بيريثرويدات فى مجموعتين وهما :  
أ- البيثرين ( Allethrin ) : وهى إستر حمض الكرايزانثيميك + كحول الـبيثرون  
ب- سيكليثرين ( Cyclothrine ) : وهى إستر حمض الكرايزانثيميك + كحول  
مماكن هو سيكلو بنثيل الـبيثرون .

وتضاف المنشطات ( Synergists ) الثابتة لمركبات الـبيثرين ( Pyrethrin ) لتحسين صفاتها فالمعروف أنه عند إضافة مركبين لبعضهما فإن سميتها الناتجة تكون أكثر من مجموع سميتها معا أى أن سمية المخلوط > سمية المركب (أ) + سمية المركب (ب) أى أن التنشيط أكثر من الإضافة ويعبر عنها أيضا بالتقوية أو التنشيط (Potentiation: Synergism) . وتعمل الـبيثرويدات كسم على الجهاز العصبي المركزي بالـفقاريات و الـلاـقـاريات ولكن يقل تأثيرها على الطيور والثدييات و نوات الدم الحار (Homiotherms) فارتفاع درجة حرارة أجسامها تساعد على سرعة أكسدة جزيئاتها وتحللها ولهذا فنوات الدم البارد (Polkilotherms) كالحشرات الأكثر استجابة وحساسية لها .

وتظهر أعراض السمية كهياج وإثارة نتيجة تنبيه زائد للجهاز العصبي المركزي والأعصاب الحسية ثم رجفات شديدة يعقبها شلل ففشل تنفسي فالموت وهى أعراض نموذجية للسم العصبي . فتظهر الأعراض للحادة كـسـمـة عصبية : صرع (Knockdown) لنفاذها وتخللها السريع والنشاط السطحي لجزيئاتها ودرجة ذوبانها العالية فى الليبيد و إنتشارها عن طريق الأعصاب فتحدث إنحلال قوى وتآكل للخلايا الفاصلة بين طبقات الـسـبـروتين الخاص بالألياف وتحلل الغلاف الميليني فتظهر فجوات بالعصب ثم ترتبط بالدهون ويحدث تجمع كروماتيني نووى ثم تظهر فجوات بالـسـيـتوبلازم ثم يتحلل و يذوب الكروماتين لنقص الأكسجين ( Anoxia ) مع بداية لشلل فيظهر موت موضعي : تنكز بالحبل العصبي والمخ والعضلات وبشرة الجلد ثم تفقد العضلات مرونتها تدريجيا .

و تركيزاتها المنخفضة تزيد لجهد السالب بعد الموجب ( NAP ) و التى تلى قمة الجهد الموجب لتراكم المواد المسببة لعدم الاستقطاب حول الألياف العصبية فتؤدى لزيادة الجهد السالب نتيجة لتكرار إطلاق الشحنات المؤدية للنشاط الزائد لتأثيرها على الغشاء العصبي فتزيد مستوى توصيل الصوديوم

و البوتاسيوم فتحدث الإثارة و إنتاج الجهد بشدة : توكسين عصبي نشط و Neuro active toxine ) فتتبه الأعصاب بحدوث الشلل .

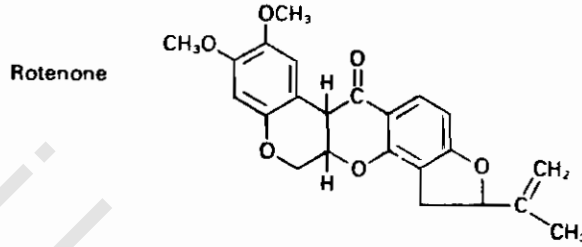
أما التأثير المعدي الضعيف لها فيرجع لتخللها القناة الهضمية وتأثيرها الموضعي فتسبب شلل جزئي و سبب ضعفها يرجع لفقدها ٨٥ % من سميتها خلال ساعة من خلال عمليات الأكسدة الحيوية لذا تضاف إليها المواد المانعة للتأكسد ( Antioxidant ) كالهيدروكينون و البيروجالول و حمض التانيك و البيركاتيكيول فتعطى مركبات اكثر ثبات و اشد سمية ولكنها أكثر تلوث لمكونات النظام البيئي ، كما قد تضاف إليها مواد منشطة لزيادة سميتها لزيادة التافس و التخلل . و يلاحظ أن الشلل السريع يكون كتأثير متناغم ( consistent ) مع التأثيرات على العصب المركزي أو الطرفي أو العضلة .

و الجدول التالي رقم (٩-١٣) يوضح بعض صفات المقارنة للبيريثرويدات الطبيعية و المخلفة  
جدول رقم (٩-١٣): مقارنة لبعض صفات البيريثرويدات الطبيعية و المخلفة

الجرعة القاتلة للنصف للفران (ملحج / كج)	السمية النسبية للذباب المنزلي	المول و النزوع للصدمة	المركب
متوسط	٢	جيد	بيريثرين ( Pyrethrin )
متوسط	٦	جيد	بيو أيسرين ( Bio pyrethrin )
متوسط	٣	مقبول	أيسرين ( Allethrin )
عالي	٤٢	فقر	ريسميثرين ( Resmethrin )
عالي جدا	١٠٠	مقبول	بيوريسميثرين ( Bio resmethrin )
عالي جدا	٢	جيد	تتراميثرين ( Tetramethrin )
متوسط	٦٠	فقر	بيرميثرين ( Permethrin )
منخفض جدا	١٩٠٠	فقر	ديكاميثرين ( Decamethrin )
منخفض	٢٨	مقبول	فنفاليرات ( Fenvalerate )

أما الروتينويدات ( Retnoids ) فتشمل جزيئات السموم الروتينويدية كالروتينون ( Rotenone ) و المستخلص من نبات الدرر ( Derris ) التابع للعائلة البتولية ( Leguminosac ) على ١٣-٢٠% مادة فعالة بالنبات ككل و ترتفع النسبة إلى ٤٠% بالجنور .

و الاسم العلمي لنبات الدرس هو *Derris elliptica* كما وجد في أصناف مماثلة في أمريكا الجنوبية ( *Lonchocarpus* و شرق أفريقيا ) *Tephrosia* و وجد أن له أكثر من ثلاثة عشرة مشتق آخر مثل المكون الرئيسي التوكسيكارول و يوجد بنسبة تصل إلى ٦٠ % و كذلك الديجيوولين و لها تقريبا ربع سمية الروتينون بينما تصل نسبة السيوماترول إلى ١٥ % وله سمية و نشاط إبادي ضعيف .



ويؤثر على تثبيط النظام الناقل للإليكترونات بالميتوكوندريا (mitochondria) و تثبيط أكسدة الجلوتامات و تثبيط التوصيل الكهربى بالأعصاب ولهذا تظهر أعراضها الحادة فى صورة إثارة (Excitation) ثم هبوط تام لنقص ضربات القلب فسكون فارتخاء لنقص الأكسيجين والسكر بالدم (Hypoglycemia) نتيجة تثبيط لعملية التنفس ثم فقد التوازن العضلى وفشل فى التنفس والموت .

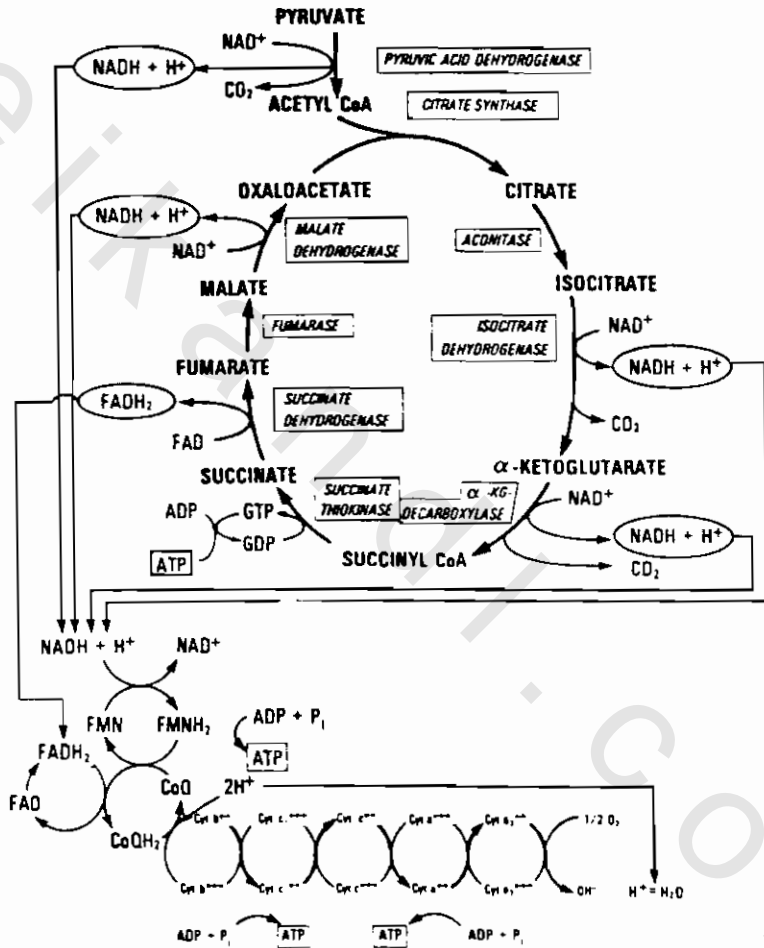
أما أعراضها المزمنة فتكون فى صورة تعفن لخلايا الكبد مع إرتشاح ليمفاوى حول الوريد البابى الليمفاوى وإختناق وموت موضعى بالمنطقة الوسطى للفصوص مع تليف كبيبات الكلى وقنواتها وزيادة الدهون بالقناة الهضمية مكان إمتصاصها والأعراض السابقة تكون نتيجة :

- أ- تتدخل جزيئى الروتينون فى تخليق جزيئات الأدينوسين ترى فوسفات والمرتبطة بعملية الأكسدة والإختزال و التى تكون نتيجة فسفرة جزيئات الأدينوسين داى فوسفات وتحولها لأدينوسين ترى فوسفات وكسر السلسلة .
- ب- تتأثر أكسدة السكسينات نتيجة تثبيط إنزيم السكسينيك أكسيديز وإنزيم السكسينيك ديهيدروجينيز وإنزيم الجلوتاميك ديهيدروجينيز الملامس لمسار أكسدة الجلوتاميك إلى ألفا - كيتوجلوتاريك .



ج- يؤثر على إنزيم السيٲوكروم أكسيديز فيثبط أكسدة المرافق الإنزيمي (NADH<sub>2</sub>) وإختزال السيٲوكروم (ب) فيمنع إنفراد الأكسيجين أى تعوق عملية القسفرة التأكسيديه ، شكل رقم (٩-١٠) .

وتتأثر سمية جزينات الروتينيود بدرجة أحجام جسيماتها فالجسيمات التى أقطرها ١٠٠ مش تكون الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٥٠ مللج/كج وترتفع إلى ١٠٠٠ مللج/كج مع الجسيمات الأكبر قطرا (٦٠ مش) .



شكل رقم (٩-١٠): مكان إعاقة الروتينيودات للقسفرة التأكسيديه

كذلك فالإستركنين ( Strychnine ) كالكالويد يوجد في بذور نبات *Strychnos nuxvomica* وتبلغ نسبته بها ٣ % و يعد الإستركنين الكالويد شديد السمية ( Violent poison ) حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران و عن طريق الفم ٦ ملج / كج من وزن الجسم .

أيضا يتأثر النشاط البيولوجي بطبيعة التركيب البنائي لجزيء للسموم الطبيعية البكتيرية والفطرية ( Natural bacterial & Fungal Toxins ) حيث تقوم البكتريا بإنتاج توكسينات ( بروتينات ) سامة مثل :

٢-١- بكتريا كلورستريدم *Clostridium perfringes*: ويعتقد أنها تولد غاز نتيجة نموها يؤدي بدوره إلي موت موضعي (تتكزز) .

٢-٢- بكتريا كلورستريدم *Clostridium Tetani*: وتفرز توكسين بروتينى وزنه ٧٠٠٠٠ دالتون والمسمى بأسم تيتانوس (Tetanos pasmen) والذي يتحرك خلال عصب الخلية حتى يرتبط مع ( gangliosides ) فى ساق المخ أو الحبل الشوكى فيسد مدخل تثبيط الشبك أو الخلايا العصبية المحركة الشوكية .

٢-٣- بكتريا كلورستريدم *Clostridium batulinum* : وتنتج بروتين أكثر سمية يرتبط بطرف العصب القبل شبكى ( Pre synaptic ) للخلية الكولينية فتثبط انفراد الأسيتيل كولين فيفقد وظيفة التوصيل العصبى .وفعل هذا التوكسين على الجهاز العصبى الطرفى حرج .

٢-٤- فطر ( Ergot fungus ) : و يفرز الكالويد يحتوى على حمض داى ايثيل أميد ( Lysergic acid : LSD )

٢-٥- فطر عيش الغراب ( Amanita ) : وينتج سلسلة من الببتيدات الحلقية ( Cyclicocta peptides ) وتسمى بأسم ( Amanitines ) ولها تأثير سام متأخر عصبى على المخ الشوكى ( Cerebrospinal ) وربما تعزى لفعالها المتخصص على تثبيط إنزيم ( RNA Polymerase ) فيقتل الخلية .

وفى حالات التسمم البكتيرى يعطى الجلوبيولين المناعى ( Immuno globulin -G) كمضاد للتسمم ( Anti toxine ) كعلاج يريح الأفعال الطرفية ولكن ربما تبقى بعض المتبقيات تؤدي لتخريب فى المخ خاصة توكسين البوتيولينيم ( Botulinum ) والتي تنفذ من العائق الدورى المخى (Blood Barrier Brain BBB) .

أما السموم الطبيعية الحيوانية ( Natural Animal poisons ):- فهي نواتج حيوانية غالبا ما تصاحب سموم الأفاعى (Snake Venoms) أو الزواحف ( Reptiles ) مثل *Gila monsters* ومن المهم أن ينوه أن هذه السموم ذات مكونات لها فعل عصبي سام كما بأنواع سمك *globe* و *Puffer* والتي يمكنها حقن السم أثناء الإلهام أو القنف به فى عدة اتجاهات .

كذلك السم الرباعى ( Tetrado toxin ) الموجود بكبد ومبايض بعض الأسماك والمثبط لقنوات الصوديوم بأغشية الخلايا العصبية .

أيضا توكسين ( Nereis toxin ) وهى مركبات سامة معزولة من الديدان البحرية *Lumbriconereis Heteropoda* حيث تلعب دورها على المستقبلات النيكوتينية و المسكرنية .

أما السموم العصبية الكامنة ( Potent neurtoxin ) والتي تحتويها إفرازات الجلد مثل سم الضفادع الموجود بجلدها *Phyllobates aurataneia* والمسمى بسم مقدمة السهام *Colombian arow* وهو سم إسترويدي قاعدى وكلها لهل تأثيرات عصبية يتفاوت درجتها تبعا للتفاوت الشديد فى تركيبها البنائى .

## الباب العاشر

### آيات فعل السموم

obeyikahna.com

obeikandi.com

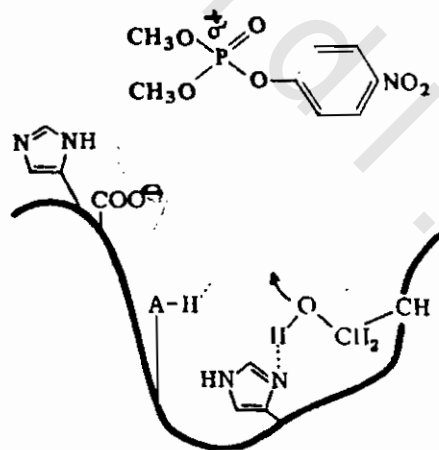
## آليات فعل السموم

### ١- آلية فعل السموم والملوثات البيئية الفوسفورية العضوية (Mode of Action of Organophosphorus Poisons & Environmental Pollutants) أليه تثبيط إنزيم الكولين استيريز (Acetyl Cholinesterase Inhibition)

نظراً للموانمة العالية بين التركيب البنائي والكيميائي والفراغى لجزيئات السموم و الملوثات الفوسفورية العضوية والتركيب الكيميائي والفراغى للمجموعات الدالة الوظيفية بسطح جزيئى إنزيم الأستيل كولين استيريز فإن جزيئى المركب الفوسفوري السام (المثبط) يرتبط بالمجاميع الدالة بسطح الإنزيم ويثبته (Inhibition) بدلا من أن يرتبط الإنزيم بمادة تفاعله الأساسية (Substrate : Acetyl Choline) وذلك من خلال عملية فسفرة (Phosphorylation) ويمكن تسمية آليه التثبيط بتفاعل الفسفرة حيث ينتج عنه جزيئى إنزيمى مفسفر (Phosphorylated enzyme) فيظل جزيئى المركب السام عالق بسطح الإنزيم مما يخرجة عن دورة الطبيعى ويعوقه عن تأدية عمله فى تحليل ملده تفاعله الأساسية : الأستيل كولين والمنفرده بين الشبك العصبية لتوصيل السيل العصبى عقب تأدية وظيفتها مباشرة .

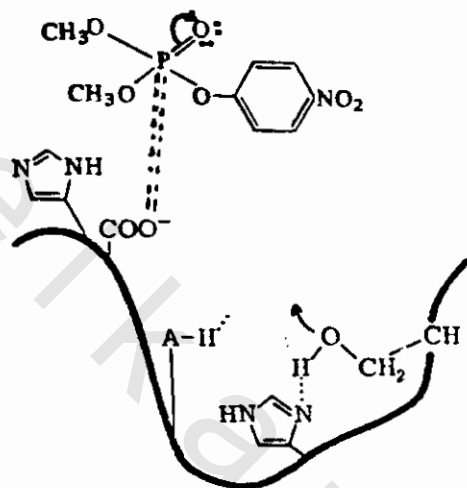
وتبدأ ميكانيكية التثبيط بهجوم إليكتروفيللى (Electrophilic attack) حيث تهجم ذرة الفوسفور بالشق الإليكتروفيللى بجزيئى السم على الشق النيوكليوفيللى بالموقع الأنيونى لجزيئى الإنزيم (Anionic site) الحامل للشحنة السالبة (مجموعة كربوكسيل الحمض) فهو المسئول عن توجيهه وجذب وربط ذرة الفوسفور بالجزيئى السام (أو ذره النيتروجين الرباعية بمادة تفاعله الأساسية: الأستيل كولين) ربطا كهربيا بقوى كولب (Collom forces) حيث تتكون رابطة تساهمية معطية جزيئى إنزيمى مفسفر ، لذا نجد أن فاعلية أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم ترتبط ولحد كبير بالصفات الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور كما سبق وأوضحنا ، فى حين يرتبط الموقع الإستراتى بالإنزيم (Esteratic site) والحامل للشحنة الموجبة والمسئول عن عمليات التحليل المائى بالمجموعة التاركة الإليكتروفيلية (Electrophilic leaving

(group) بجزيئي المركب من خلال رابطة هيدروجينية (Hydrogen bond) [تمثل] قوى تجاذب خاصة بين جزيئات قطبية بها ذرات هيدروجين فقيرة في الكثافة الإلكترونية مرتبطة تساهميا بذرات صغيرة الحجم عالية الكهروسالبية: كذرة الأكسجين حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة جزئياً] ، شكل رقم (١٠-١) . في حين إرتباط أو تجاذب فان درفالس [ قوى الإرتباط الهيدروفوبيه توجد بجميع الجزيئات القطبية وغير القطبية والتي تفتقر للقطبية الدائمة ولهذا تزداد أهميتها بجزيئات السموم الغير قطبية قـوي تجاذب ضعيفة ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإلكترونية للجزيئات وتوزيعها الفراغي فتحدث ازاحات لحظية تؤدي لقطبية مؤقتة تؤدي بدورها لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزيئي وهو ما يؤدي لإيجاد تضاعف الجزيئات الداخلة في السلاسل عديدة الببتيد المتقاربة بالجزء البروتيني للإنزيم فكلما زاد تفرع السلسلة كلما صغرت مساحة سطح الجزيئي كلما قل الفعل المتبادل بين هذه السحب الإلكترونية للجزيئات فتتخفف قوى فان درفالس والعكس ] ولهذا تزداد نشاط المركبات المحتوية على هذه القوى بمقدرتها على الإرتباط بالجزء المحب للنواه خاصة بزيادة طول السلسلة الإليكتروفيلية وحتى ستة ذرات كربون كما يزداد ظهور هذه القوى بوضوح في الإحلات الساحبة للالكترونات ذات التأثير الحث السائب



شكل رقم (١٠-١): خطوة الموازنة (Affinity) في تثبيط الإنزيم

وبعد إرتباط ذرة الفوسفور والتي تحمل شحنة موجبة جزئيا نتيجة التأثيرات الإلكترونية للمجاميع المستبدلة ( الشق الإليكتروفيلى ) بجزئى المركب المثبط مع الشق النيوكليوفيلى ( المركز الأيونى ) بالإنزيم وتحرر المجموعة التاركة الأليكتروفيليه بجزئى المثبط المسم يتكون معقد الإنزيم والمثبط بشكل رقم (٢-١٠)



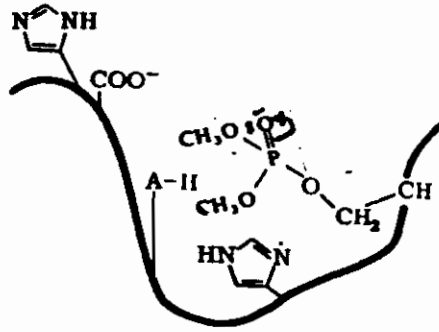
شكل رقم (٢-١٠): خطوة تكوين معقد الإنزيم والمثبط

وتحكم خطوه تكوين معقد الإنزيم والمثبط الفوسفورى (Enzyme inhibition complex) بثابت المواثمة: الميل (Affinity constant : ka) والذى

$$K_a = K_1/K_{-1} \quad \text{يساوى رياضيا :}$$

أما ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant : Kp) وتكوين الإنزيم المفسفر ، شكل رقم (٣-١٠) وثابت التثييط (Inhibition constant : K<sub>i</sub> : K<sub>3</sub>) تكون سريعة حالة ما تكون مادة تفاعل الإنزيم هى الأستيل كولين فيسترجع الإنزيم نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب تحلل مادة الأستيل كولين فى حين نجد أن سرعة خطوة تفاعل الفسفرة مع جزئيات السموم الفوسفورية العضوية والذى يمثلها الثابت (K<sub>2</sub> : Kp) متوسطة و سرعة تفاعل التثييط (K<sub>3</sub> : K<sub>i</sub>) بطينه جدا لذا يتراكم الإنزيم المثبط ومعقد الإنزيم وماده تفاعله ( فى حين نجد أن الثابت (K<sub>2</sub>) متوسط السرعة ولكن أقل عما فى حالة السموم الفوسفورية و الثابت (K<sub>3</sub>) أقل بطيء أيضا ) .





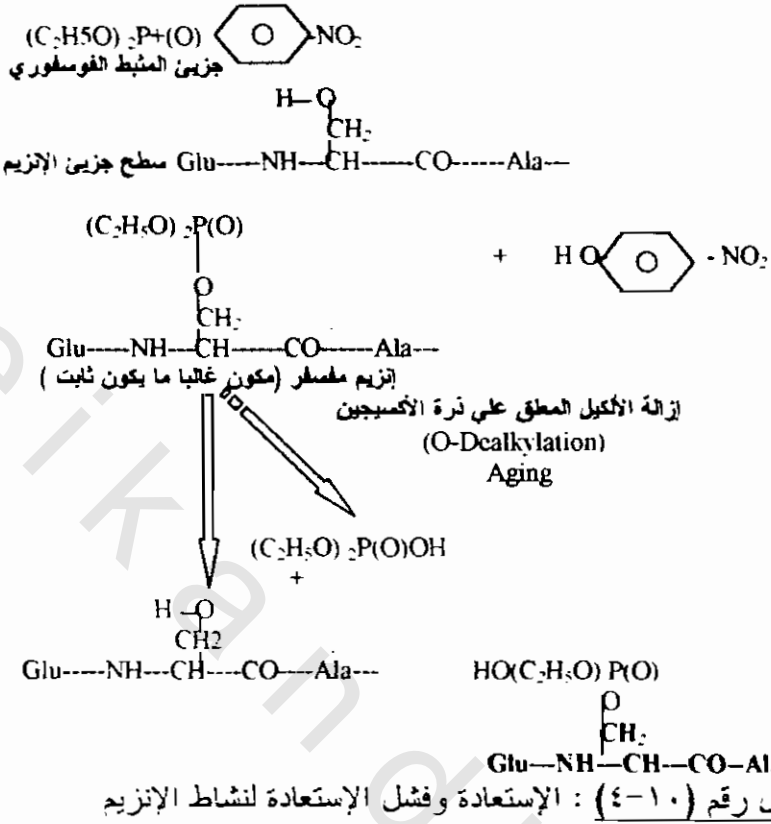
شكل رقم (١٠-٣): خطوة تكوين الإنزيم المفسفر

ونجد أن ثابت التثبيط ( $K_3: K_i$ ) أي الخطوة الأبطأ هي الخطوة الحرجة والمحددة (Determinant) لكل خطوات تفاعل التثبيط لأنها أبطأ الخطوات الثلاث والتي يمكن إيضاحها في الشكل التالي رقم (١٠-٤).

وكذلك فعملية التحلل والتي تظهر نفس الآلية عند مهاجمة الجزء النيوكلوفيلي لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتيجي بالإنزيم على ذرة الفوسفور الإليكتروفيلية فهناك علاقة خطية بين ثابت معدل التحلل القلوي ومعدل تفاعل جزيئي السم الفوسفوري مع الإنزيم : ثابت ثنائي الجزيئي ( $K_i$  : Bimolecular constant).

و لطالما ترتبط القوة المناهضة للإنزيم بقوة سحب الإليكترونات بمواضع الإستبدالات بالمجموعة التاركة فإنه يمكن تقدير قوة السحب الإليكتروني لها بثابت هامت ( $\text{Hammett's constant}$ ) فكلما زادت قيمة ثابت هامت بالنسبة للمجموعة المستبدله زاد النشاط المناهض للإنزيم .

و نجد أن طريقة فعلها على الحشرات من خلال تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيريز بالشبك الكولونية (Cholinergic synapsis) وهو ما يؤدي في النهاية لتخريب (Vilocate) عمله إنتقال السيل العصبي من الخلايا العصبية المساعدة في العقد العصبية ( وفي نفس الوقت فإن الجهاز العصبي الطرفي خاصة مناطق إتصال العصب بالعضلة لا تتأثر لأن الناقل الكيميائي بينهما هو حمض ل- جلوتامات .

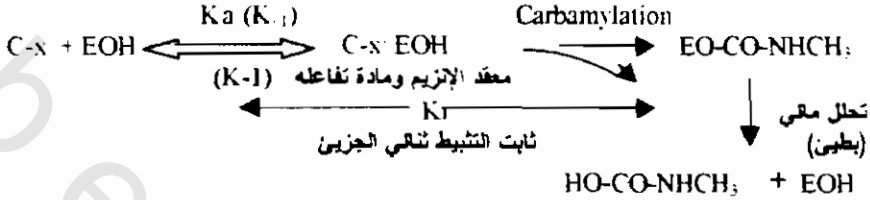


## ٢- ميكانيكية (آلية) فعل السموم والملوثات الكارباماتية

(Mode of Action of Carbamate Poisons & Pollutants)

يمكن التوقع بأن النشاط التثبيطى العالى للإسترات الكارباماتية العضوية للإنزيم الأستيل كولين استيريز والذى يحدث نتيجة تداخلات هيدروفوبية (Hydrophobic Interaction) لتكوين معقد الإنزيم-جزئى المثبط الكارباماتى (Enzyme Carbamate Inhibitor Complex) فهى مركبات ذات ميل (Affinity  $K_a$ ) منخفضة حيث أن تكوين المعقد يكون متصل فتحدث عملية كربمة للإنزيم (Carbamylation) بتفاعل الجزئى وإرتباطه مع مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتى للإنزيم من خلال عملية كربمة وتكون

النتيجة تكون جزئى إنزيمى مكربم ويمثلها ثابت معدل كربمة هو (Carbamylation constant :Kc) وعند حدوث عملية تحليل مائى بعد ذلك تحدث عملية إزالة الكربمة (Decarbamylation) بمعدل ثابت تفاعل إزالة كربمة هو (Kd) فينفرد الإنزيم حر مرة أخرى ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة التوضيحية التالية ، شكل رقم (١٠-٥) :



شكل رقم (١٠-٥) : خطوات آلية فعل السموم الكرباماتية

ويلاحظ أن تفاعل الكربمة غالبا ما يكون عكسى (Reversible reaction) وذلك بخلاف الحال مع غالبية السموم الفوسفورية العضوية وهنا يتمكّن الإنزيم من إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث يكون إرتباط جزئى السم الكرباماتى بالموقعين الإستراتى والأنيونى معا ( فى حين يكون بالسموم والملوثات الفوسفورية العضوية بالموقع الإستراتى فقط حيث يعمل الموقع الأنيونى على تحديد نوعية المواد المهاجمة ) ، شكل رقم (١٠-٦) وهنا يكون معدل تكوين الإنزيم المكربم  $(EC)K_3 - (ECX)K_2 = d(EC)/dt$  :

حيث أمكن اشتقاق المعادلة التوضيحية السابقة وكما اشتقت المعادلات السابقة من قبل وإن الإختلافات هنا هو الثابت  $k_2$  - ( خطوة إزالة الاستلة الكربمة ) وتكون المعادلة التجريبية هي :

$$K_3 + \frac{1}{[K_2 / (I) / K_d + 1]} = \frac{V_{ss} - V}{V_{ss} - V}$$

و لا تعتمد قيمة  $(V_{ss})$  على الوقت طالما وصل التفاعل للحالة الثابتة (Steady state) وهنا تكون ثابتة لاي قيمة من قيم  $(I)$  قبل الوصول للحالة الثابتة فإذا كانت  $(K_1)$  أقل بكثير من  $(K_2)$  فإن  $(V_{ss})$  سوف تكون صغيرة جدا . وبالأخذ فى الإعتبار  $(V_0)$  والقيم الخاصة ب  $(V_0)$  والتي غالبا ما تكون أو % من  $(V_0)$  وبفرض أن  $V_{ss} \cdot K_2$  صغيرة جدا وتهمل فإن المعادلة السابقة تختصر للمعادلة التالية :

$$P / K_d + 1 \div [K_2 = T / V \div V_0 =$$

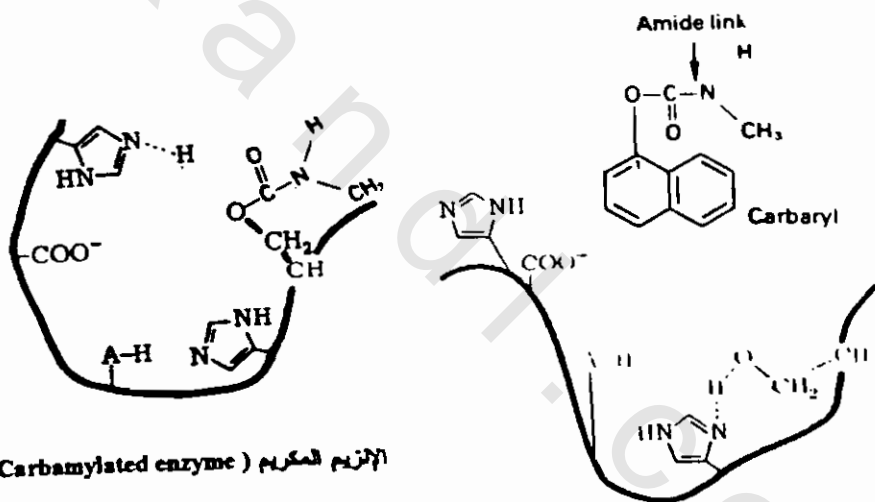
وهذه الحالة تتعلق عمليا بكل السموم الفوسفورية والكارباماتية المثبطة والتي لها قيم  $(K_i)$  أكبر من  $10^{-1}$  مول / دقيقة /  $25^\circ\text{C}$  م .  
 وفي كثير من التجارب و مع الأخذ في الاعتبار استخدام الحالة الثابتة بحيث  $[I] \gg K_d$  و  $K_2(1/K_d + 1)$  و بإستبدال  $K_i$  بالمقطع  $K_d / K_i$  نحصل على المعادلة التالية :

$Y = \frac{V_{ss} - V}{V_{ss} - V}$  حيث  $K_3 + K_i(I) = \frac{v}{t} : Y$  لن  
 ويتوقع قيم  $v/t$  مقابل  $[I]$  نحصل على خط مستقيم ، ميله  $= -K_i$  وقاطعة هو  $K_3$  وهذه المعادلة تعطي  $K_3, K_i$  حيث تقدير قيمة  $K_3$  بتخفيف المثبط ثم يقاس معدل الإسترجاع (Regeneration)  $d(EC)/dt = [EC]K_3$   
 إن  $tK_3 = \frac{V - V_0}{V_0}$  لن

حيث :  $v_0$  هي السرعة قبل التنشيط

$v_0$  : هي السرعة عند بداية الإسترجاع

$V$  : هي السرعة عند الإسترجاع في اللحظة ( ١ )



الإنزيم المكارم ( Carbamylated enzyme )

معقد الإنزيم و المثبط الكارباماتي  
( Enzyme - Carbamate Inhibitor Complex )

شكل رقم ( ١٠-٦ ) : خطوات تنشيط الإنزيم بمركب كارباماتي عضوى

وبتوقيع قيم لن  $(v-v_0) / (v_0-v_0)$  مقابل الزمن ( t ) تحصل على خط مستقيم ميله -  $K_1$  وعند هذه الحالة الثابتة تكون  $(d[EC]/dt) =$  صفر

$$[EC]K_2 + [ECX]K_3$$

$$K_2/K_1 + (K_2/K_1)(1/Kd) = V_{ss} / V_{ss}-V_0$$

وبتوقيع قيم  $(V_{ss}-V_0) / V_{ss}$  مقابل  $[I]$  نحصل على خط مستقيم والقاطع  $[I] / 1$  الذي يعطى  $1 / (Kd)$  . ولإستخدام المعادلة السابقة بالتجارب فإن قيمة  $[I]$  يجب وأن يقل  $Kd$  ومعدل  $K_2/K_1$  ولا يجب وأن يكون صغير للغاية وهذه الظروف تكون مناسبة للعديد من المثبطات .

ومعدل تحليل السموم الكارباماتية غير مرتبط بقيمة التثبيط رغم كونها تتميز بثبات عالي ونشاط متبقى لكنها عكسية من حيث تفاعلها وتثبيطها لجزيئي الإنزيم الذي يتمكن من فك الارتباط مرة أخرى وإستعادة نشاطه بدرجة أكبر وأسرع عما بالسموم الفوسفورية العضوية حيث تستمر فترة نصف العمر بها عدة دقائق بينما بالسموم الفوسفورية تصل لعدة أيام .

كذلك فإن ثابت معدل إزالة الكريمة (Decarbamylation) يستغرق وقت قصير (دقائق) علاوة على أن درجة الموائمة أو الميل ليست كبيرة حيث تتوقف فقط على النواة الكارباماتية وليس على الجزء الإضافي (Rest part) كما بالسموم الفوسفورية العضوية . وهناك آراء تشير لعدم حدوث عملية كريمة للإنزيم أي أن التثبيط لا يعتمد على وجود إنزيم مكربم وعملية التثبيط ما هي إلا تكوين معقد بين الإنزيم والمثبط لإرتباطها بروابط إلكتروستاتيكية وقوى فان درفالز وبالتالي فهو تثبيط عكسي تنافسي يعتمد على المعقد المتكون لذا يتحلل المثبط بسرعة عالية وكلما زاد التركيز زادت السمية .

وتعد قيمة الميل  $(K_a)$  هي القوة الأولى لتقدير جهد التثبيط للإسترات الكارباماتية وطالما أن خطوة الكريمة  $(K_c)$  تعتمد لحد كبير على الموائمة فإن عملية الكريمة تحدث بثابت معدل أسرع من المركبات ذات الموائمة المنخفضة  $(K_a)$  للإنزيم .

ويلاحظ أن قيمة ثابت معدل الفسفرة  $(K_2)$  مع السموم الفوسفورية متوسطة السرعة أما قيمة ثابت معدل إزالة الفسفرة  $(K_3)$  فهي بطيئة لأبعد حد وبالتبعية يتراكم الإنزيم المفسفر وقيم  $K_1$  .  $K_2$  .  $K_3$  وتكون تحت المستويات العادية العملية فإن المعقد للإنزيم والمثبط  $(EOHP_2)$  لن يكون موجود .

أما بالنسبة للسموم الكريباتية فإن ثابت الكريمة ( $K_2$ ) أكثر بطيء من السموم الفوسفورية (1/دقيقة) بالطبع فيبلغ (0.05/د) وأيضاً ثابت الموازنة ( $K_1$ ) بطيء وهذه القيم تؤدي لوجود مستويات قليلة من المعقد ( $EOH.Cx$ ) ومستويات عالية من الإنزيم المكربم تحت الظروف العملية ولكن أيضاً إذا كان واحد منهم في أى مرحلة من مراحل التفاعل زال المثبط وليكن بالدياليسيس أو بالتخفيف العالى أو بالإمرار على السيفادكس فإن الإنزيم يستعيد نشاطه بانعكاس المعقد أو جزء منه وفي جزء آخر بواسطة إزالة الكريمة والتي تساوى كما سبق (0.05/د) وعليه يمكن حساب فترة نصف الحياة للكريمة وهي 40 دقيقة حتى يتكربم كل الإنزيم وعليه يستعيد نشاطه في عدة ساعات بالدياليسيس وعليه :

1. من الطبيعي أن نجد أن بعض جزيئات من الإنزيم المثبط في صورة ( $Cx - EOH$ ) العكسية وبعض جزيئات الإنزيم المكربم تكون في صورة ( $EOC$ ) ولكونه يوجد في صورة عكسية فإن تقدير التثبيط سوف يعتمد على تركيز المادة الأساسية للتفاعل المستخدمة في التقدير وميلها للإنزيم فإذا استخدمت مادة التفاعل لها ميل هائل كالأستيل كولين عند تركيز لحظى عالى  $10^{-1}$  مولر فإنه يمكن وأن تستعيد كل جزيئات الإنزيم في المعقد المثبط ( $EOH.Cx$ ) وعليه ينعكس التثبيط وذلك راجع إلى جزيئات ( $EOC$ ) أما إذا استخدمت تركيزات منخفضة  $10^{-6}$  مولر من مادة تفاعل ذات ميل عالى مثل خلايا إندوفينيل فإن كل الجزيئات المكربمة ( $EOC$ ) وكثير من جزيئات معقد الإنزيم والمثبط سوف تتورع للتثبيط الملاحظ . ومن خلال هذه المناقشة يجب التذكير بأن الإنزيم المكربم يتميز عن الصورة المنعكسة ( $EOH.Cx$ ) حيث أن الإنزيم المكربم ( $EOC$ ) لا يحدث لها إزالة بالتحليل المائى ليعطى زيادة في الإنزيم الأساسى ، ولذا فالإنزيم المكربم (تفاعل المكربمة) يظهر على أنه عكسي من وجهة النظر الإنزيمية و طالما أنه غير عكسي من وجهة النظر هذه فإنه يكسر في هذه الخطوة .

2. وبالرغم من أن السموم الكريباتية تشارك مع المثبطات العكسية لحساسية الدياليسيس وأن تركيز مادة التفاعل المستخدم فإن الاختلاف هنا يكون في كون التفاعل مع الكريبات متطور وينمو مع الوقت وهذه الطبيعة المتطورة مقيدة بعاملين :

• تكوين الإنزيم المكربم يشير لإعتمادة على الوقت فإذا أستخدم تركيز منخفض من مادة التفاعل الأساسية فإن وجود المعقد (EOH.Cx) يمكن تتبعة فهذا المعقد العكسي المتكون وغالبا لحظي يعنى أن (K<sub>1</sub>) تكون سريعة لدرجة عدم إمكانية قياسها بينما (K<sub>2</sub>) يمكن قياسها. ولأن قياس ثابت معدل التثبيط الكلي (K<sub>3</sub>) نادر ما يواجهه بسبب عاملين حيث لحظة إضافة مادة التفاعل تعالج بواقعية إعاقه تكوين المعقد (EOH.Cx) المتكون فيبدأ الإنزيم فى الإستعادة بإزالة الكريمة وفى حالة إزالة الكريمة (K<sub>3</sub>) التى فترة نصف حياتها ٤٠ دقيقة فإنه فى خمس دقائق فإن ٩٠% من الإنزيم المكربم تزال كريمة .

• والعامل الثانى هى خطوة الكريمة الكلية لا تحدث من الوجة العملية وشرح هذه النقطة سوف تعتبر الحالة التى تكون عندها تركيز المثبط أكثر تركيزا (١٠٠ مرة) عند (K<sub>a</sub>) وعليه فبمجرد حدوث إزالة الكريمة فإن الإنزيم ينتج ونحصل على تفاعل حلقي وتحت هذه الظروف المفروضة فإن (K<sub>1</sub> و K<sub>2</sub>) تكون سريعة لدرجة يهمل معها الإنزيم ويصبح هذا النظام مستقر .

وعند تساوى المعدلات الحقيقية  $K_3 = K_2 (EOH \cdot Cx) = K_1 (EOC)$

وعمليا وجد أن  $20 = (K_2) / (K_1)$  ويصل للحالة الثابتة عندما تكون :

$$(EOH \cdot CX) 20 = (EOC)$$

وهو ما يكون عند ٩٥% من الإنزيم المكربم و ٥% من الإنزيم فى صورة عكسية بينما الفوسفات العضوية تثبط الإنزيم بالكامل لأن (K<sub>1</sub>) تكون أكثر بطيء . والتثبيط الكرياماتى والمقاس بطريقة تركيز مادة التفاعل الأساسية العالى لدرجة أن معقد الإنزيم ومادة تفاعله تتعكس ولا يكمل سيرة وليس من الصحيح قول ذلك فهذا الموقف يمثل أتران بين المثبط والإنزيم ويمثل حالة أتران ثابتة أصلية لأن الكريامات تخزن تدريجيا وإذا كان التفاعل يشجع ليستمر أطول فإن كل الكريامات سوف تخرب وتفوق كل جزيئات الإنزيم .

وبتحليل الإتحدار لمجموعة إستبدالات مركب فينيل ميثيل كريامات أظهرت المعادلات الإرتباط الهيدروفوبى (π) والنشاط الكيمائى الإليكتروتى (δ) يلعب دورهما الكبير فى التثبيط حيث كان تأثير الإرتباط الهيدروفوبى أكثر معنوية عن التأثير الإليكترونى ومن هنا تتبين لنا أهمية النشاط والإرتباط الهيدروفوبى فى تثبيط الإنزيم .

• ففي حالة الإستبدال بالوضع أورثو يعزى التثبيط للتأثير الفراغى (E S) كما وجد التأثير الهيدروفوبى أكثر معنوية من التأثير الإليكترونى وبذا يكون التداخل الهيدروفوبى أهم من النشاط الكيمايى فى التثبيط .

• ففي حالة الإستبدال بالوضع ميتا وبارا: تشير بأن الإستبدال بالحلقة والمودى لإفراد إليكترونات أى الأستبدال الذى يخفض نشاط التفاعل يودى لزيادة النشاط المناهض للإنزيم . فالمشتقات الإستبدالية ميتا تبلغ ١٥ ضعف بارا وهو ما يشير لأهمية الارتباط الهيدروفوبى .

وبمقارنة الثوابت الحركية ( الكينيتيكية ) لمجموعة سموم كرباماتية جدول رقم (١٠-١) يمكن القول بأن ثابت معدل التثبيط ( $K_i$ ) يقيس الجهد المناهض للإنزيم ويتم إستنتاجها من قيمة ثابتى الموازنة والكربمة أما ثابت الموازنة ( $K_a$ ) فيقيس مساهمة الميل فى التفاعل (مدى العكسية) وثابت الكربمة ( $K_2$ ) يقيس مدى مساهمة الكربمة وبوضوح فإن الإختلاف فى الجهد ترجع بالطبع للإختلافات فى الميل فقيمة ثابت الكربمة تكون مماثلة وكل هذه الملاحظات تحسب لصالح الموقف وهو أن المواد المكربمة وتأثيرات الإستبدالات المختلفة فقط هى المؤثرة على ثابت الميل ( $K_a$ ) وليست قدرة الكربمة وهو ما يشرح بوضوح لماذا بيانات الإستبدال تبدو مساندة لوجهه النظر بأن تكوين المعقد هو ميكانيكية التثبيط.

جدول رقم (١٠-١) : ثوابت مركب ميثيل و داى ميثيل فينيل كربامات كمثبطات لإنزيم كرات الدم الحمراء (بوفين) // ٣٨م

$K_i$ د	$K_a$	$K_a/K_2 = K_i$ د <sup>-١</sup> مول <sup>-١</sup>	الإستبدال فى الموضع أورثو
١,٦	$٢ \times ١٠ \times ٣,٩$	$١٠ \times ٥,٤$	فينيل ميثيل كارباميت
١,٤	$١٠ \times ٣,٤$	$١٠ \times ٤,١$	٣-٥ داى أيزو بروبيول فينيل
١,٠٥	$١٠ \times ١,٥$	$١٠ \times ١,١$	أيزو بروبيول فينيل
١,٢	$١٠ \times ٦,٧$	$١٠ \times ١,٩$	٤-ميثيل ثيو - ٣-٥ داى ميثيل فينيل
١,٣	$١٠ \times ١,١$	$١٠ \times ١,٣$	كارباريل
٠,٢٢	$١٠ \times ١,٥$	$١٠ \times ١,٥$	فينيل داى ميثيل كاربامات
٠,٧٥	$١٠ \times ٥,٨$	$١٠ \times ١,٣$	٣-٥ داى أيزو بروبيول فينيل
٢,٤	$١٠ \times ٩,٣$	$١٠ \times ٢,٦$	١-ثاقيل كارباريل
١,٣	$١٠ \times ٨$	$١٠ \times ١,٦$	١-أيزو بروبيول - ٣-ميثيل - ٥-بيرازوليل (أيزولات)

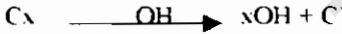


وبالرغم من أن الاختلافات في مقدرة المعقد تحسب للاختلاف في الجهد وتحت تأثير ظروف التجربة فإن الصورة الوحيدة للمعقد تتبع الإنزيم المكربم لأن صيغة المعقد تتعكس بواسطة زيادة ضخمة في مادة التفاعل المستخدمة باستخدام تركيزات منخفضة من مادة التفاعل ( $10^{-6}$  مولر) يمكن تتبع الصيغة المحددة بسهولة ويمكن ان تكون نسبتها المئوية كبيرة من التثبيط الكلى : فالصورة المعقدة + الإنزيم المكربم تحت ظروف مناسبة مع استخدام تركيز مثبط (Ka) فإن  $1.1 \times 10^{-6}$  مول من الكاربازيل (الجدول السابق) وهنا ولعدة ثواني فإن 50% من الإنزيم تكون معقد وكمية قليلة تتكربم .

ويمكن لأحد أن يحاور بأنه لو لم يمكن قياس المعقد المتكون وأنه تحت ظروف معينة كاستخدام تركيزات من المثبط أقل من (ka) أو تزيد قليلا فلماذا لا تهمل وتقبل النظرية: بأن تتفاعل الكربامات العضوية مع الإنزيم بتفاعل ثنائي الجزيئي :



حيث أهملت المعقد المتكون وكانت في هذه الوقت كافيته لشرح العوامل المؤثرة على التثبيط الإنزيمي . ومن المهم هنا معرفة الأماكن الصحيح مع التحلل المائي القلوي للفوسفات العضوية والكربامات العضوية



وكثير من الاختلافات في المركب  $\text{C}_x$  مثل طبيعة المجموعة التاركة والتي لها تأثيرها على المعادلتين السابقتين مباشرة كما أظهر ذلك العالم Aldndgc فالمعادلة السابقة تفاعل إستبدالي نيوكليوفيلي فإذا أعتبرت مجموعة الهيدروكسيل مادة متفاعلة أو تفاعل إليكتروفيلي فأنها ستكون ملائمة للجدول السابق وبالتالي فإستبدالها بإستبدال إليكتروفيلي فإنه يسرع المعادلة الأخيرة وسيكون لها نفس التأثير .

والأجابة ستكون هنا أنه تحت نفس هذه الظروف يمكن لأي واحد تجاهلها فهذه النظرية تعمل تتبعات متطورة غير دقيقة للتبع عندما يزيد تركيز المثبط فهي تتبع في أي وقت بأنه يمكن لأي فرد أن يشك في تركيز المثبط أو في معدل تكوين الإنزيم المكربم لأن هذا المعدل يحصل عليه بواسطة K (EOH) (CX) وعلى النقيض فالنظرية الأولى تظهر بأنه بمجرد ما يصل تركيز المثبط لأعلى من (Ka) فطبيعيا كل الإنزيم (EOH) تختفى

وترتبط بالمعقد لأن معدل تكوين الإنزيم المكربم لا يمكن أن يزيد مطلقاً عن  $K_2$  (EOH.Cx) ومضاعفة تركيز المثبط ليس له تأثير على معدل التثبيط .

والإنزيم المكربم سريع الاستعادة التلقائية: الإستشفاء (Recovery) عندما تكون المجموعة التاركة مجموعة بارا نيترو وعليه فثبات المركب ليظل بشكل معقد أطول فترة ممكنة لكي يحدث تأثيره السام وكلما زاد تركيز المعقد الإنزيمي المثبط كلما زاد تأثيره السام فجزئى المركب السام يوجد على سطح الإنزيم وكلما طال الزمن وزاد تركيز المثبط زادت السمية والتي ترجع لمحصلة عاملين : أ-نشاط جزئى السم فى تثبيط الإنزيم

ب-هدم المركب السام بفعل إنزيمات محللة بالجسم لذا تضاف المنشطات (Synergists) لوقف هدم الجزئى داخل الجسم وإبطال مفعول نظام فقد السمية .

وباستخدام معادلة Main لإيجاد ثابت الميل وثابت الكريمة حيث يرى أن التثبيط يعتمد على تكوين المعقد بين الإنزيم والمثبط الكرياميتى وهى خطوة بطيئة فى تحولها للصورة المثبطة فى حين أن هذه الصورة بالنسبة للسموم الفوسفورية العضوية هى المسيبة للسمية . ويعبر Main عن الأتزان الأول بثابت الميل (Ka) والمعتمد أساسا على الموازنة بعدها يقف أو يكتمل التفاعل عند أى خطوة ويعبر عن ثابت الأتزان الثانى بثابت الكريمة  $K_c$  أما العالم Aldridge فيعبر عن جزئى المركب السام وجزئى الإنزيم يتحدا ويكونا جزئى الإنزيم المفسفر بسرعة وذلك بالمرور على الإنزيم المفسفر وبالتالي لا يهم خطوة الأتزان الأول فعند حساب ثابت الفسفرة ( $K_p \cdot K_2$ ) وجد أنه ليس هو الأساس فى سميته الكريامات فمركبات عديدة لها تأثير مختلف فى السمية ولكنها ذات ثابت ( $K_2$ ) متساوى لأن مجموعة الفينيل تخرج وتبقى نواة الكريامات وعليه فليس لقيمة ( $K_2$ ) أساس للسمية . فإذا كان الأتزان الأول سريع فيكون للمركب تأثير قوى على الإنزيم أما إذا كان بطيء فإن المركب يعتبر ضعيف كما أنه لا بد من توافر شكل فراغى معين ينتج الموازنة بين جزئى السم والإنزيم لكي يثبت نفسه جيدا على سطح الإنزيم فالمركب سريع الإتحلال والأقل ثبات هو المركب ذو التأثير البطيء من حيث السمية والعكس بالسموم الفوسفورية .

وبما أن  $\Delta t / 2.3 \text{ Log } V = 1 / (K_2 + Ka/K_2) - 1/1$  وبالضرب فى i

$$K_2/Ka = K_i \text{ وبما أن } |K_2 + Ka/K_2|^{1/2} = |\Delta t \cdot 1/2.3 \text{ Log } V|$$

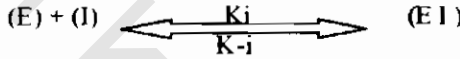
$$i/K_2 + 1/K_i = i \cdot 1/K_2 + 1/Ka = i/p$$

والسموم الكرباماتية تتفاعل مع الإنزيم بالتثبيط التنافسي والغير تنافسي وعلى ذلك فثابت التثبيط (Ki) يساوي ثابت الميل (Ka) في نظرية العالم Main وعند دراسة العلاقة بين ثابت التثبيط (ki) وقيمة ثابت هامت (δ) وجد أن :

أ- المجاميع الساحبة للإليكترونات لها قيمة موجبة (δ<sup>-</sup>) وقيمته منخفضة لثابت التثبيط (K<sub>i</sub>)

ب- المجاميع الطاردة للإليكترونات لها قيمة سالبة (δ<sup>+</sup>) وقيمته مرتفعة لثابت التثبيط (K<sub>i</sub>) فيزداد التثبيط .

وحيث أن ثابت معدل الارتباط هي ثابت يعتمد على العاملين (E I) (E) (I)



فثابت معدل التفكك (ki) (Dissociation contant) =  $K_i / K_i [E] [I] / [E I]$

فكلما زادت قيمة K<sub>i</sub> كلما زاد التثبيط والعكس والمعتقد أن الإنزيم المثبط

[E I] تتكون مرة واحدة وبسرعة (K<sub>1</sub>) وتتحلل مرتين :

مرة إلى [E I] وبسرعة (K<sub>1</sub>) ومرة إلى [E] [I] وبسرعة (K<sub>2</sub>)

وبما أن التفاعل من مرتبة الصفر ، لذا لا يمكن وضعهم بمعادلة واحدة

ومن هنا أشار ميخائيلس للصورة :

$$\text{سرعة الاختفاء} / \text{سرعة التكوين} = K_2 + K_1 / K_1$$

أى أن المعادلة تعتمد على ثابت الأتزان K<sub>1</sub> . K<sub>2</sub> (سرعة التفاعل العكسي)

$$\text{وبما أن } K / K_1 + K_2 = K_m / 1 \text{ إذن } K_2 / 1 = K_m / 1$$

وعندما تكون سرعة تكوين المعقد عالية أي أن قيمة (K<sub>1</sub>) كبيرة تكون

قابلية الإنزيم لمادة تفاعله عالية . وعندما تكون سرعة تحلل المعقد منخفضة

أي أن قيمة (K<sub>2</sub>) صغيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله منخفضة .

$$\text{إذن الموائمة (Affinity)} = \text{ثابت الميل} = K_m / 1$$

### ٣-آلية فعل السموم والملوثات الهيدروكربونية العضوية الكلورية

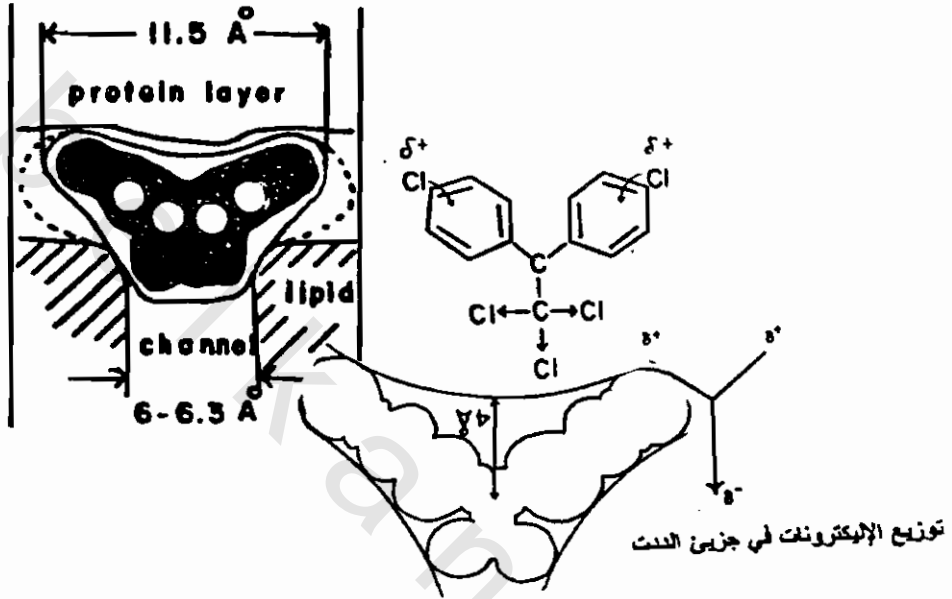
(Mode of Action of Chlorinated hydrocarbons Poisons & Pollutants)

من المناقشة السابقة في العلاقة بين طبيعة التركيب الكيميائي لجزيئ السم و الفاعلية يتبين كيف يلعب تصميم تركيبة الجزيئ دورها الفعال من حيث السمية ومحاولات إكتشاف مماكنات أخرى فعالة للمركب علاوة على شرح آلية فعلها فالوصول لأقصى تفاعل متداخل يبين تصميم هذه التركيبة والمستقبل الحيوى يجب وأن يكون الحجم الكلى للجزيئ يساوى مجموع أحجام المجاميع المكونة للجزيئ :

$$L + Z + Y + X = \text{أى الحجم الكلى للجزيئ}$$

حيث يعد هذا الحجم الكلى للجزيئ حجم حرج وأى إنحراف عنه يؤدي لإتخفاض التفاعل المتداخل وبالتالي السمية لعدم حدوث إتطابق ( Fitting ) قوى وجيد على سطح المستقبل حيث شكل وحجم الجزيئ الجديد لم يكن مطاوع (Fellexible) لشكل أو لإطار العمل الخارجى (Outer frame work) فعند استبدال المجموعة X أو Y بالمجموعة M والمتمائلة معها فى الحجم والسمية لذرة الكلور تقريبا لم تؤدي لتغير فى سمية المركب أما عند استبدال المجموعة X بالمجموعة L ذات الحجم الأكبر من ذرة الكلور واستبدال المجموعة Y بالمجموعة Z ذات الحجم الأصغر من ذرة الكلور أدى ذلك لصياح سمية المركب وبإختيار ٢٥ مركب مماكن لمركب ددت ولهم نفس التركيبة البنائية العامة حيث X و Y مجاميع هالوجين أو ألكوكسى أو ألكيل أو ثيو ألكيل ، ثم حساب معاملات الإنحدار لها وقياس معامل الإرتباط بين التركيب والسمية بدون إضافة أو بإضافة المنشط بيرونيل بيوتوكسيد (piperonyl butoxide) نجد أن أعلى إرتباط يكون بين ثابت الإستبدال نو التأثير الفراغى (Es) و (E's) والمشير لأهمية العلاقة بين شكل وحجم الجزيئ الفراغى والسمية وهو ثابت مشتق من ثابت معدل التحلل الحامضى والقاعدى للإسترات منه يستنتج أن مماكنات مركب الددت الأصغر منه أو الأكبر منه غير فعالة ومع وجود ظاهرة الرنين (Resonance) بالمركب يمكن إهمال قيمة (Es) ولقد لوحظ أن استخدام المنشط بيرونيل بيوتوكسيد أدى لتحسين الإرتباط حيث أن المنشط مثبت قوى لنظام الأوكسدة نو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) والذى يمثل جزيئى المركب تأكسديا فتظهر فاعلية الجزيئى بتثبيط النظام الإنزيمى المؤكسد له ولهذا تعد

السمية المنشطة مقياس جيد للسمية الداخلية (Intrinsic toxicity) والتي تخفض السمية للحد الأدنى للتأثيرات التمثيلية .



إنطباق جزيئ الدت على جزيئ البيوبروتين

شكل رقم (١٠-٧): موديل إفتراضى يوضح إمكانية إنطباق مماكنات الدت

والمحتوية على مجاميع مختلفة على المستقبل

وطور Holan نظرية موقع المستقبل لشرح السمية من خلال مركب الدت ومماكنه بارا- إتيوكسى ولكلاهما سمية متساوية وإمكانية إنطباق على المستقبل الحيوى بسهولة فالحجم المحدد بموقع المستقبل لمجموعة الهالوجين أو الألكوكسى المستبدلة على الحلقة فالخط الواصل ( المتصل ) ، شكل رقم (١٠-٨) يشير لقوى فان درفالس والمحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسى السالبة ثنائية القطب (Negative atom dipoles) ومن هنا يمكن لجزيئى الدت ومماكناته القدرة على توزيع نفسه فى غشاء العصب الليوبروتينى ويتداخل معه فترتبط الإستبدالات بحلقة الفينيل بطبقة البروتين ربما خلال الشحنه المنقلبة للمعقد (Charge transfer complex) حيث كون

الحلقتين عموديتين على تجويف المستقبل أما السلسلة الجانبية  $(CCl_3)$  أو الداى كلورو سيكلو بروبان فتثبت نفسها جيدا فى قناة غشاء العصب وبهذا الوضع يحد جزئى ددت القناة لنظل مفتوحة فتفقد أيونات الصوديوم بدرجة كبيرة. وقوى فاندرفالس قوى تجاذب ضعيفة ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإلكترونية للجزئيات وتوزيعها الفراغى فتحدث إزاحات لحظية تؤدي لقطبية مؤقتة تؤدي لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزئى و توجد بجميع الجزئيات القطبية والغير قطبية والتي تنفر للقطبية الدائمة لذا تردد أهمية وجودها بجزئيات السموم الغير قطبية وتلعب هذه القوى دورها فى التفاعل بين الجزئيات الداخلية ومواد التفاعل الإنزيمية فكلما زاد تفرع السلسلة بالجزئى تنخفض قوى فاندرفالس لصغر مساحة حجم الجزئى فيقل الفعل المتبادل بين السحب الإلكترونية للجزئيات.

وتتردد نشاط المركبات المحتوية على هذه القوى لمقدرتها على الإرتباط بالجزء المحب للنواة بزيادة طول السلسلة وحتى ست ذرات كربون ثم تقل وتظهر مثل هذه القوى بوضوح بالإحلالات الساحبة للاليكترونات ذات التأثير الحسى السالب (Inductive effect : -I) ويعتمد إنتشارها على تجزئتها أى على معيار ثابت التجزئى زيت/ماء ( $\pi$  Oil / water Partition Constant) وهو معيار يركز على الصفات الطبيعية لها (الليوفيليه) حيث :

$$a = CPx \text{ لـ } b + p$$

حيث : p : معامل التجزئى زيت / ماء و يصنف ليوفيلية المركب عن طريق قياس التأثيرات الهيدروفوبية للجزئى .

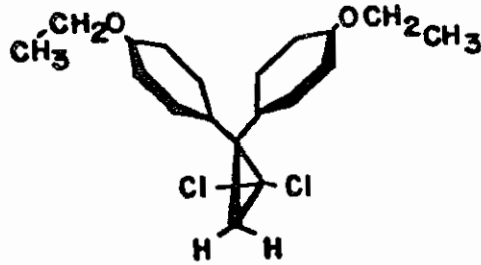
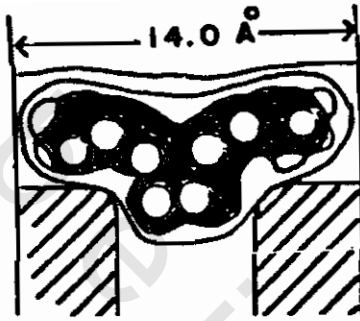
C : التركيز اللازم من جزئيات المركب لإظهار الإستجابة b&a : ثابت

وتكون بذلك الطاقة الحرة اللازمة للتغير الناتج عن الإستبدال لصورة

أخرى هي : ( $\pi$ ) = لو P x (المركب المقابل والمحتوى على المجموعة المراد إستبدالها )

حيث : P : معامل تجزئى أوكتانول/ماء :  $\pi$  ممان ثابت هامت

ومن المناقشة المقتضية السابقة يتبين أن إجراء أى إستبدال بالجزئى يؤدي إلى تغير شكل وحجم والوزن الجزئى ، أى يؤثر على هذه العوامل الثلاثة معا مما يؤثر بدوره على درجة السمية :



شكل (١٠-٨) : قوي فان در فالس المحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسي السالبة ثنائية القطب

- فإستبدال ذرات الكلور بالحلقتين العطرتين بذرات هالوجين آخر يؤدي لتغير السمية (الفاعلية البيولوجية) تبعا للتسلسل التالي حيث أعطى الفلور مركب أشد سمية عن الكلور بمركب الددت لكنه يتأدرت (Hydrated) علاوة على أنه عالي السمية للتديبات وذوات الدم الحار :  
فلور < كلور < بروم < يود  
إتجاه إنخفاض السمية و هو نفسه إتجاه زيادة القطر الفري لذرة الهالوجين

- أما بالنسبة لمجموعة التراي كلوروايثان فوجد أن سمية المركب تصل أقصاها تبعا للترتيب التالي أيضا مع الأخذ في الإعتبار أن عمليات التمثيل (Metabolism) لجزيئي الددت ينتج عنها ممثلات (Metabolites) هي في الواقع مماكنات للمركب تتفاوت في درجة سميتها تبعا لبنائية تركيبها وهو ما يتوقف بدوره علي شكل وحجم والوزن الجزيئي للممثل الناتج : الفلور < الكلور < البروم < اليود < الميثيل < الميثوكسي < النيترو < السيانيد

وبناء على الإستبدالين السابقين تناول كثير من العلماء شرح آليات (ميكانيكيات) فعل جزيئات هذه السموم بناء على تركيبها البنائي والفراغي:  
□ نظرية لوجر (Lougor theory) :

حيث أعزى سمية مركب الددت للموائمة العالية بين جزيئى المركب و الكوليستيرول كمكون عام للأنسجة العصبية لحدوث دمج بعض الليبيدات بالخلية العصبية والتي تسبب حالة من الإثارة لإحتواء جزيئى المركب على :  
١- مجموعة ٢٢ و ٢- بمس بارا-كلوروفينيل :

وإعتبرت المجموعة الخاصة بالنشاط السام للجزيئى لإرتباطها بلجزيئى البروتينى فى غشاء محور العصب ولهذا يؤدي الإختلاف فى موضع نرتى الكنور بها إلى تكوين مشابهاة متفاوتة السمية حيث كان المشابه بارا-بارا أكثر سمية من المشابه ميتا-ميتا والأخير أكثر سمية من المشابه أورثو-أورثو ويلاحظ أن هذا الترتيب هو نفسه اتجاه زيادة حرية الدوران لجزيئى المركب حول محوره وهو ما يتيح للمركب تثبيت نفسه جيدا على سطح المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي وهو :

المشابه بارا-بارا أكثر فى حرية الدوران عن المشابه أورثو-بارا والذي بدوره أكثر حرية فى الدوران عن المشابه أورثو-ميتا والأخير أكبر بدوره عن أورثو-أورثو .  
أما عند إحلال هالوجين آخر غير الكلور بالموضع بارا -بارا أعطى مماكنات (Analogus) لها فاعلية بيولوجية متفاوتة كما يلي :

المماكن بارا-بارا فلور < المماكن بارا -بارا كلور < المماكن بارا-بارا بروم < المماكن بارا -بارا-يود .  
وهو ما يتمشى مع العلاقة العكسية بين السمية (الفاعلية البيولوجية) وحجم الهالوجين وهو ما يشير لوجود علاقة بين التركيب الكيميائى فى الجزيئ (نوع ذرة الهالوجين : نصف قطرها ) والفاعلية البيولوجية .  
أما عند إستبدال الكلور بمجاميع الكيل أو الكوكسى تكونت مماكنات تتفاوت فى درجة سميتها فكان أقواها إستبدال الميثوكسى بمركب ميثوكسى كلور (الجرعة القاتلة للنصف بدم للفران LD<sub>50</sub> ١٠٠٠ ملئج/كجم) وهو سم لأمس عصبى يتميز بصدمة عصبية سريعة عن مركب ددت كما أن له تأثير معدى وتبلغ سميته ١/٥٠ من سمية الددت ولكنة يتميز عنه بأنه لا يفرز بلبن الأمهات البشرية أو الحيوانية ولا يتراكم بالأنسجة الدهنية مما أدى لإستخدامة فى



مكافحة الآفات الطبية والبيطرية . و يؤدي مركب ميثوكسى كلور إلي خلل في الأداء الوظيفى بالمحور العصبى كما أنه يثبط إنزيم ATP-ase .  
 أما عند إستبدال ذرة الهيدروجين المرتبطة بذرة الكربون رقم ٢ بمجموعة هيدروكسيل أعطى مركب الكلثين أو الديكوفول ( الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالغ ١٤٩٥ ملج/كجم من وزن الجسم) و هو سم عصبي لاس و متفرد في فاعليته لكل أطوار الحلم والقراد وأكاروس النخيل (Miticide) ويتميز بأثره المتبقى الطويل لكن يعيبه سميته للنحل والمفترسات والمتطفلات .  
 ٢- مجموعة تراى كلورو إيثان:

وهى مجموعة مذبذبة للدهون بالمحور العصبى فتوجد بذلك التأثير اللامس للمجموعة فتذيب سطحه وتشوهه فتتخفف نفاذية أيون الصوديوم للدخل وتعالج هذه الحالة بأيونات الكالسيوم و التي تضاد السمية فأى إستبدال بهذه المجموعة يؤدي لتغير واضح فى مستوى السمية للجزيئى :

٢-١- إحلل ذرة الهيدروجين محل إحدى ذرات الكلور الثلاثة يؤدي لتكوين المماكن (DDD : 1,1-dichloro ethane (p-chloro phenyl) 2,2-bis) : فسميته تبلغ ١ / ١٠ من سمية مركب الددت (وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران المعاملة عن طريق الفم ٢٤٠٠ ملج / كجم من وزن الجسم) ومقاوم للتحلل الضوئى الهادم له ويلعب دوره بتأثيره كسم عصبي لاس وتكون أعراض السمية الحادة بصورة نعاس (Lethargy) وبدون إنقباضات (Convulsions) أما أعراض السمية المزمنة فتكون فى صورة ضمور فى قشرة لحاء الأدرينال (Adrenal cortex atrophy) وتخریب فى الكبد علاوة على باقى أعراض مركب الددت.

٢-٢- أما عند إحلل ذرة هيدروجين ثانية محل ذرة كلور مجموعة تراى كلورو إيثان فإنه يتكون المماكن ددم (2,2-bis (p-chloro phenyl) monochloro ethane : DDM) وهنا تنخفض سميته لأكثر من نصف المركب الأصلى (الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم ٧٠٠ ملج /كجم ٤٧٠٠) .

٢-٣- أما عن إحلل ذرة هيدروجين ثالثة محل ذرة الكلور الثالثة بمجموعة تراى كلورو إيثان يتكون المماكن الغير فعال بيولوجيا ددايثان (2,2-bis (p-chlorophenyl) ethane : DDEthanc

٢-٤- أما عند إستبدال ذرات الكلور الثلاثة فى مجموعة تراى كلورو إيثان بهالوجين آخر أعطى مماكنات متفاوتة فى درجة سميتها تبعاً لنوع الهالوجين و المتوقف على نصف القطر الذري وكانت حسب الترتيب التالى :

مماكن الفلور أكثر سمية من مماكن الكلور و الذي بدوره أكثر سمية من مماكن البروم و الأثير أكثر سمية عن مماكن البود

٢-٥- أما عند إزالة جزيئي كلوريد الهيدروجين من جريئي الدددت يتكون المماكن ددا | 2,2-bis (p-chlorophenyl)1,1-di chloroethylene : DDE وهو مماكن عديم السمية لوجود الرابطة الزوجية والتي تعيق حرية دوراته حول محوره .

٢-٦- أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو ايثان (قطر ذرة الكلور ١,٨ أجمستروم) بثلاث مجاميع هيدروكسيل (قطر مجموعة الهيدروكسيل ١,٧ أجمستروم) أو بثلاث

مجاميع ميثيل (قطر مجموعة الميثيل ١,٢ أجمستروم) تكونت مماكانات متأخرته أقل سمية ٢-٧- أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو ايثان بمجموعة نيترو بروبان

أدى لتكوين مماكن البرولان [2,2-bis (p-chlorophenyl)2-nitropropane: Prolan] وهو أكثر فاعلية من مركب الدددت في مكافحة المن والتربس وله أثر متبقى

طويل وبعض الصفات الجهازية مما أدى لزيادة تأثيره كسم عصبي لامس . أما عند إستبدالها بمجموعة نيترو بيوتان أدى لتكوين البيولان | 2,2-bis (p-

chlorophenyl) 2-nitro butane : Bulanc وهو أكثر فاعلية بيولوجية و يسوق مخلوطا مع المركب السابق وبنسبة ٢٦,٥ % : ٥٢,٥ % علي الترتيب .

□ نظرية مارتنز ووين (Martin & wine theory) :

حيث أعزيا السمية لطبيعة الإستبدالات في الجزيئي والمؤثرة بالتأثير الإليكترولتي أو بعامل الذوبان في الليبيد فمجموعة التراي كلورو ايثان هي

المسببة للسمية فبعد دخول الجزيئي ووصوله لمكان التأثير ينطلق جزيئي كلوريد هيدروجين منه عند المراكز الحيوية والدليل على ذلك أن مركب

٢و٢ بس (بارا-كلورو فينيل ) ٢و١ او ١و١-تترا كلورو ايثان غير سام لعدم مقدرته علي إنفراد جزيئي كلوريد هيدروجين بالمواقع الحيوية رغم توافر

متطلبات لوجر في تركيبة البنائي ولكن ظهر إعتراض على النظرية وهو أن مركب ٢و٢ بس (بارا-كلوروفينيل) ١و١ او ١-تراي ميثيل ايثان سام بالرغم

من عدم مقدرته علي إطلاق جزيئي كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية . □ نظرية ريميشneider وأوتو (Riemschneider & Oto) :

حيث أعزيا السمية لتوافر الصفات المحددة التالية بجزيئي مركب الدددت و متشابهاته ومماكاناته :

١. تمتع الجزيئي بدرجة ذوبان في الليبيدات مع وزن جزيئي يتراوح بين ٢٧٠-٤٥٠ .

٢. درجة إنصهار أقل من ١٨٠ م .

٣. نوعية وعدد مسيات الملامسة الموجبة بالحلقة ( مثل الكلور والبروم والميثيل والميثوكسى والإيثيل والإيثوكسى )

٤. توافر الشكل النموذجي للجزيئي والمرتبطة بحرية الدوران الكاملة لحلقتي الفينيل ومجموعة الترای كلور إيثان وهذا لا يتأتى إلا بالوضع بارا- بارا و يقل بالموضع ميتا - أورثو ، الموضع أورثو - أورثو ويعاق الدوران كلية بالموضع ميتا - أورثو و الموضع أورثو - أورثو . وعلية فجزينات داي كلورو إيثلين ( حيث الرابطة الزوجية ) غير سامة لأن الرابطة الزوجية تعيق حرية دوران الجزيئ حول محوره أو لوجود ذرة كلور على ذرة الكربون الثانية محل ذرة الهيدروجين .  
□ نظرية هيرست (Herst) :

حيث أشار هيرست لوجود أعاقاة أو تثبيط لنظام إنزيمى بمتبيقات مركب الدتد ومشابهاته أو مماكاناته مثل :

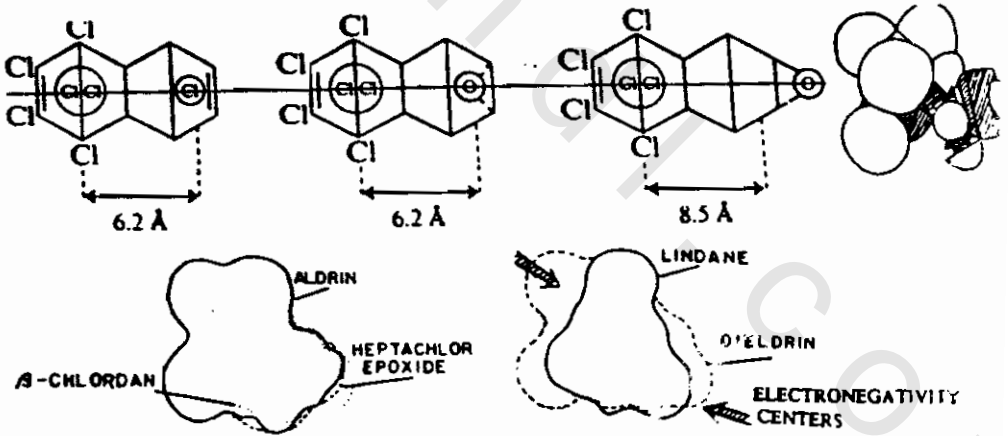
١. نظام إنزيم السيتوكروم أكسيديز

٢. إنزيم الكاربونيك إنهدريز وذلك عند أخذ (uptake) وتخزين جزينات المركب فى فوسفو ليبيدات الأغشية الحيوية لتطابق و إنطباق الجزيئى والمتناسب مع سطح المستقبل الحيوى (أو المستقبل البيوكيميائى) مما يودى بدوره فى النهاية إلى زيادة إستهلاك الأكسجين لثلاثة أضعاف نتيجة الإثارة الزائده والنشاط العصبى العنيف أثناء التسمم فتستنزف نواتج التمثيل والتمثيل الغير سوى للجلوكوز فتنتج الأجسام الأستيتونية بالدم (ketonemia) والبول (Ketouria) لإستنزاف إحتياطى الدهون بالجسم بينما لم يحدث تغير جوهري بالمحتوى النيستروجينى الغير بروتينى مما يدل على تحلل خلوى . أما زيادة مستوى تركيز الوسيط الكيمائى الناقل للسيالات العصبية (الأسيتيل كولين) فأعزيت لتحول الأسيتيل كولين أثناء التسمم من الصورة المرتبطة إلى الصورة الحرة .  
وبالنسبة لتأثيرها على الحشرات (الصرصار الأمريكى) فوجد أنه يؤثر على جهد الفعل (Action Potential) بطريقة خاصة حيث يزيد المظهر السالب عقب الجهد (Negative after potential : NAP) والذي يساعد على دخول

البوتاسيوم (K-efflux) سواء بالفقاريات أو الحشرات فلقد وجد أن البوتاسيوم يقلل من تأثير المركب على العصب و العكس صحيح .

#### ٤- آلية فعل السيكلوداينات (Mode of Action of Cyclodiens)

تتمتع أفراد هذه المجموعة كما سبق وأن أشير بوجود مركزين ساليين بالجزئى بالإضافة لوجود الرابط الزوجية ونرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية وأثرها على السمية كما أن المسافة بينهما فى حدود المسافة بين شحنتى المستقبل كذلك لوجود قنطرة الداى كلورو إثيلين وصفة التماثل فى تركيب جزئياتها البنائى وهو ما أدى لإنتشار جزئياتها فى مكونات النظام البيئى من هواء وماء وتربة . وتضح أهمية تصميم التركيب البنائى للجزئى ودرجة السمية فبجانب إحتوائها على قنطرة الميثيلين والتشابه الفراغى (حيث التركيب البنائى ثلاثى الأبعاد بالفراغ ) كذلك أكسدة الرابطة وإعطاء المشتق التاكسدي إيبوكسيد فإن درجة امتصاصها بأجسام الكتلة الحية (Biomass) حتى يصل تركيزها لتركيز أكبر من الموجود بالبيئة المحيطة والمسمى بالتضخم أو التضاعف الحيوى (Biomagnification) لذا تعرف النسبة بين مستوى تركيزها بالكائن لمثيله بالبيئة بمعامل التضخم الحيوى (Biomagnification factor · BMF)



٤-١- مركب الكلوردان (Chlordane) و الذي يصنف تبعاً لمراتب السمية (Category of toxicity) بالمرتبة الأولى (Class I) لخطورته على الإنسان و

التدييات والحيوانات ذوات الدم الحار أى على الصحة العامة (Public health) والمكونات البيئية فهو سم عصبى له تأثير لامس ومعدى ومدخن يمتص بالجلد والقناة الهضمية كما يدخل عن طريق الجهاز التنفسى (الجرعة القتلة للنصف للفران بالم ٣٣٥ ملج/كجم فى حين تبلغ الجرعة القتلة للنصف للفران عن طريق الجلد ٨١٠ ملج /كجم) والتعرض المزمن يؤدى لضرر كبير على الكبد كما أن تأثيره عصبى متأخر (Delayed neuro toxicity) أيضا يؤدى لإضطراب وضعف أداء المحور العصبى و إنتقبضات وهبوط حاد (Deep depression) والتهاب رئوى وزرقة بالجسم وملهب للجلد . وللمركب درجة ثبات عالية فائرة الباقى يمتد لخمس سنوات ويتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية كما تفرزه التدييات باللبن مما يؤدى لتسمم الأطفال الرضع .

٤-٢- ألدرين ( Aldrin : HHDN : Endo - Exo ) :

ويصنف المركب تبعًا لمراتب السمية فى المرتبة الأولى ( Class : I ) لخطورته على الصحة العامة فهو سم عصبى لامس ومعدى وعالى السمية للإنسان والتدييات وذوات الدم الحار (تبلغ الجرعة القتلة للنصف للفران بالم ٣٩ ملج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٩ أمثال مركب الكلوردان أما الجرعة القتلة للنصف للفران عن طريق الجلد فتبلغ ٩٨ ملج/كج ) وله فترة كمون متأخرة (Delayed neurotoxicity) يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية بصورة ألدرين أو ألدرين إيبوكسيد : ديلدرين و يفرز بلبن الأمهات التديية مما يعرض صغارهن الرضع للتسمم وأثره الباقى طويل فيصل لست سنوات ويتعرضه للعوامل البيئية المؤكسدة أو يداخل جسم الكائن الحى يتكون المشتق الأوكسجيني ألدرين إيبوكسيد و الذى يسمى بالديلدرين وهو المشابه إندو-إكسو . وتظهر أعراض التسمم بالمركب فى صورة رجفات (Tremors) واختلال الخطوة (Ataxia) وانقباضات (Convulsions) تعقب بانخفاض فى التنفس وهبوط فى القلب ثم الموت أما السمية المزمنة فتكون فى صورة تخريب كلوى (Renal damage) . وعند أكسدة الرابطة الزوجية فى المشابه إندو-إكسو بمركب ألدرين يتحول للمشتق التأكسدي ألدرين إيبوكسيد والمعروف بالديلدرين أما عند أكسدة الرابطة الزوجية فى المشابه إندو-إندوأي فى مركب أسودرين يتحول للمشتق التأكسدي أسودرين إيبوكسيد والمعروف باسم الإندرين فيصنف ألدرين إيبوكسيد : ديلدرين بمرتبة السمية الأولى لشدة خطورته على الصحة العامة فهو سم عصبى لامس و معدى عالى السمية للتدييات والإنسان

والحيوانات ذات الدم الحار) حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم ١٢ ملج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٢٨ ضعف سمية الكلوردان ) كما يمتص بسهولة خلال الجلد. ويصل أثره المتبقى إلي عام و يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية بالجسم ويخزن فيها بصورته و يفرز بلبن الأمهات الثديية مما يؤدي لتسمم صغارهن الرضع .

ولوحظ أن الألدرين يؤدي لظهور أعراض تسمم لاإرادية باراسمبثاوية ومشابهة تماما لما يظهره التسمم بالفوسفات العضوية في حين أن الديلدرين لا يحدثها وأعراضه على القطط تشير لتأثيره على الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي كما أظهر إنخفاض في مستوى الكولين استيريز وهو ما لم يلاحظ مع الديلدرين وذلك رغم أن الألدرين لم يؤثر كمناهض للأنزيم كما يظهر تأثيرات مركزية أخرى تتضمن انخفاض ضغط الدم والإثارة الزائدة والاضطراب التشنجي (Convulsions) كذلك أظهر الإندرين (Endrin) تأثيرات على الفئران مماثلة للألدرين متضمنة زيادة اللعاب وانخفاض بالقلب ويعالج مثل ذلك بالأتروبين . كما لوحظ إنخفاض شديد في مستوى أس تركيز أيون الهيدروجين قدرة ٠,٢ وحدة وربما لنقص في فاعلية الأنزيم ويعزى ذلك للتأثير الباراسمبثاوي ( القلب ) وبالرغم من أن المساهمة قليلة فهي مشابهة جدا بسبب الإرتباك الظاهري في نقص نشاط أنزيم الأسيتيل كولين استيريز بالدم للتسمم بالألدرين وفي حالة التسمم الشديد تتأثر وظيفة الكلى لانسباط الأوعية الدموية وسببه الأول نشاط زائد بغدة الأدرينال ومرة أخرى فإن التثبيد المركزي هو السبب المرجح لنشاطها . كما لوحظت تغيرات بيوكيميائية بمخ الفئران عقب التسمم به حيث تنفرد مركبات بشكل إسترات مع المرافق الإنزيمي (أ) من الميتوكوندريا وهي مركبات أليفاتية مع ذرة كربون رباعية في طرف ومجموعة كربوكسيل في طرف آخر.

ومفهوم آخر ضمينا فهي مركبات ذات جهد (potent) وهو ما يشير لتخريب في المخ ويحكمها زيادة نشاط إنزيم سكسينو أكسيديز ، كما أن هذه المواد تنتج أيضا عند الصدمة الكهربائية أو المعاملة بكلوريد الأمونيوم أو الكامفور ولقد اقترح أنها نتيجة الفعل الأولى لتخريب الميتوكوندريا فتفوز الإسترات المسببة للتشنجات أو الموت ببعض الحالات خاصة وأن إستر جاما- بيوتروبيتامين يشبه الأسيتيل كولين في تأثيره على الجهاز العصبي . وبملاحظة التغيرات الجوهرية في التمثيل الوسطى لمخ الفئران

المسممة بالديلدرين أو التيلودرين حيث أنت لزيادة الألاتين و اللاكتات و البيروفات و الأمونيا عقب الحقن بخمسة عشرة دقيقة وطالما أن التشنجات تلعب عن طريق جاما-أمينو بيوترات فتقلل مستواها وهو ما يعرف بالتأثير التجريبي . وبمجرد أن يزيد الألدرين من إنتاج جاما-أمينو بيوترات فمن غير المستحب أن هذا التأثير يمكن وأن يتفاقم ويزداد الفعل التشنجي ومن المحتمل أنها آلية معوضة ومصممة لقضاء الميل للتشنج أما تأثيرها على الحشرات كالتشنجات الحادثة بالأرجل تنتج أساسا بتأثيرات مركزية .

٣-٤- الأيسودرين : ( Isodrin :Endo-Endo ) ويصنف ضمن مرتبة السمية الأولى ( Class : I ) لخطورته على الصحة العامة فهو سم عصبي لامس ومعدى على السمية للتدبيبات والحيوانات ذوات الدم الحار ( الجرعة القاتلة للنصف بالفئران بالملم ١٥ مللج/كج و تبلغ سمية ١٧ ضعف سمية الكلوردان . وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الجلد ٩ مللج / كج حيث يمتص بالجلد والقناة الهضمية ) ويتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية ويخزن فيها بصورة أيسودرين أو أيسودرين إيبوكسيد ويفرز المركب بلبين الأمهات الثديية مما يؤدي لتسمم صغارهن الرضع . وبالتعرض لمبتدباته تظهر أعراض مميزة وهي عدم تناسق الحركة ( Ataxia ) وعدم التوافق في تنسيق الحركة وإحتباس بولى ( Anuria ) وإختناق رئوى مع استسقاء بالرئة مع زرقة بالجسم .

٤-٤- مركب الإندوسلفان ( Endosulfan ) :

ويصنف ضمن مركبات مرتبة السمية من الدرجة الأولى لخطورته على الصحة العامة والتدبيبات والحيوانات ذوات الدم الحار فهو سم عصبي باللامسة ومعدى وأثره اللامس قوى جدا ( الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالملم ٤٠ مللج / كج من وزن الجسم فتبلغ سمية عشرة أمثال سمية الكلوردان تقريبا في حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران باللمس عن طريق الجلد ٣٥ مللج / كج من وزن الجسم ) . ويتأكسد المركب لمشتق تأكسدى مماثل في سميته للمركب الأصلي و للمركب صفات تراكمية بالأنسجة الدهنية فمعدل تراكمه ٣,٦ ويتم إخراجة بلبول . كما لة سمية منخفضة على المفترسات والنحل والطيور و الأسماك . ويؤثر المركب على الجهاز التنفسي فيثبط إنزيم السيوكروم أكسيديز

٥- الهيتا كلور ( Heptachlor )

يعد ناتج ثانوى لتفاعل تحضير الكلوردان التجارى ويصنف المركب بالمرتبة الأولى لخطورته على الإنسان والتدبيبات والحيوانات ذات الدم الحار

وعلى الصحة العامة ومكونات النظام البيئي (Ecosystem components) فهو سم عصبي لامس و معدى (الجرعة القتلة للنصف للفران بالغم ١٠٠ ملنج / كجم من وزن الجسم فسميته تبلغ خمسة أمثال مركب الكلوردين والجرعة القتلة للنصف للفران عن طريق الجلد ١٩٥ ملليجرام /كجم من وزن الجسم) ويتراكم حيويًا بالأنسجة الدهنية صورة هبتاكلور وهبتاكلور ايبوكسيد ويفرز بلبن الثدييات فيؤدى لتسمم الأطفال الرضع و يؤدى التعرض له إلى تشنجات صرعية (Epileptiform) فهو منبه للجهاز العصبي المركزي (CNS) كما يؤدي إلى فشل و إستمقاء برانشيمة الكبد و ثلاثية الأنايبب البولية كما يؤثر على إنزيم السيبتوكرم أوكسيديز .

#### ٥-آلية فعل هكساكلوروسيكلو هكسان (Hexachloro cyclo Hexane :HCH):

ويوجد للمركب ستة عشرة مشابه فراغى ( كما أنه أصلاً يوجد فى صورة متشابهين هما المشابه مضاهى :سيس ( Cis ) ويأخذ شكل الكرسي حيث يوجد ثلاث ذرات كربون فى مستوى والثلاث ذرات كربون الأخرى فى مستوى آخر وهو أكثر ثبات والمشابه مخالف:ترانس(Trans) حيث يوجد ثلاث ذرات كربون فى مستوى والثلاثة الأخرى فى مستوى آخر ويلاحظ أن الستة عشرة متشابهها والنااتجة من إرتباط كل ذرة كربون من الست ذرات بذرة هيدروجين وذرة كلور حيث تقع ذرات الكلور فى مستوى أعلى ذرات الكربون وتقع ذرات الهيدروجين فى مستوى أسفل ذرة الكربون أى أن كل إستبدال لذرة الكربون بالحلقة يظهر خلال الرابطة الإستوائية ( Equatorial bond c ) وتقع تحت الحلقة و الأخرى يظهر خلال الرابطة المحورية ( Axial bond a ) وتقع خارج المستوى السابق . وبفصل هذه المتشابهات لاختبار درجة سميتها ،شكل رقم (١٠-٩) وجد أن :

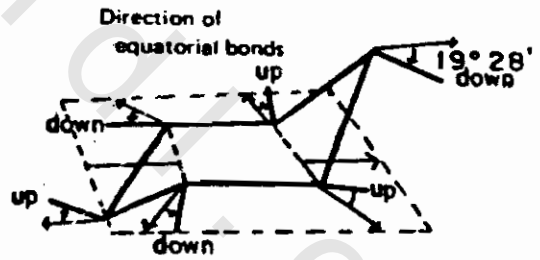
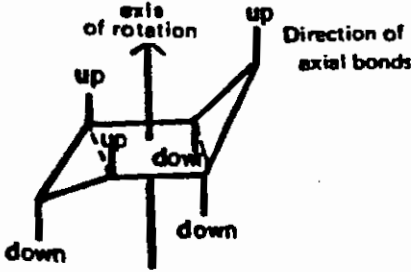
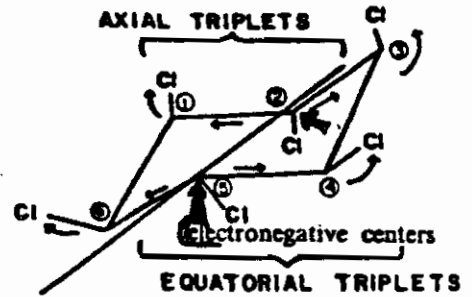
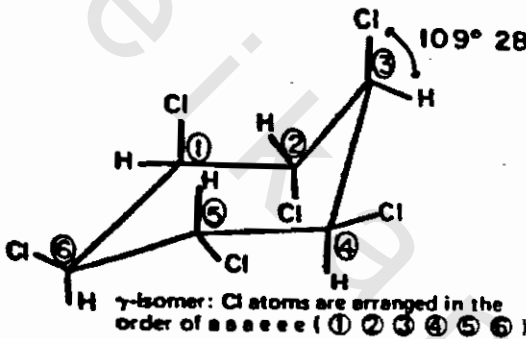
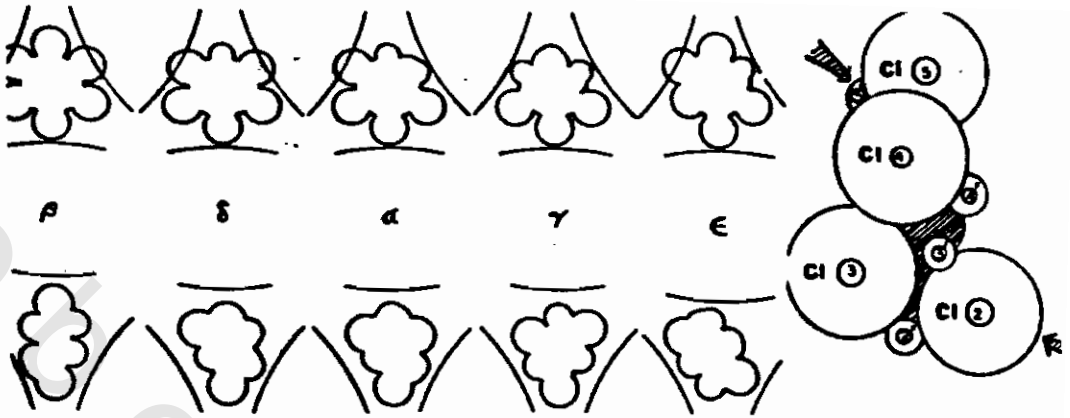
- أ-المشابه ألفا (α- isomer):حيث ذرات الكلور فى الموضع ( a a c e e c ) له صفات تراكمية عالية فيؤدى لتسمم مزمن عالي عالية وسميته الحادة ضعيفة (% للموت ٦٢) و يصاد سمية المشابه جاما . وهو مشابه ضعيف من حيث إثارته للكائن فهو ضعيف الإنطباق على المستقبل الحيوى
- ب-المشابه بيتا (β- isomer) :حيث ذرات الكلور فى الموضع ( c e c e e c ) وله صفات تراكمية عالية فيؤدى لتسمم مزمن عالي وسميته(% للموت ٥)



وهو مشابه ضعيف من حيث إثارته فهو ضعيف الإطباق على المستقبل ج-المشابه جاما ( $\gamma$ - isomer): أو اللندين حيث نرات الكلور بالموضع (aaa eee) ويوجد بالخليط بنسبة ٨-١٥% وله صفات تراكمية عالية فيؤدي لتسمم مزمن . وهو أكثر المتشابهات سمية فتبلغ سميته ١٠٠-١٠٠٠ قدر أى مشابه آخر (%الموت ٩٨) وشديد الإثارة وضغطه البخارى عالى ٩.٤  $\times 10^{-7}$  مللم ز / $20^{\circ}\text{م}$  و ثابت كيميائيا عدا بالمحاليل القلوية حيث تحدث له عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination)

د-المشابه دلتا ( $\delta$ - isomer): حيث نرات الكلور فى الموضع (ace eee) وسميته قوية لكن أقل من المشابه جاما حيث إنطباقه قوى على المستقبل ويضاد سميته المشابه جاما وتبلغ % للموت له ٤٦.

هـ-المشابه إبسيلون ( $\epsilon$ - isomer): حيث نرات الكلور فى الموضع (ace ace) وهو غير فعال فلا ينطبق على المستقبل الحيوى ( % للموت = ٣) ولقد شرح Mullin اختلاف سمية المتشابهات و أعزاهما إلى إختلاف مقدرتها على الإطباق ( fitting) على (Hypothetical lattice) بغشاء المحور فالمشابه ألفا ضعيف الإثارة والمشابه بيتا ضعيف والمشابه جاما قوى وشديد الإثارة والسمية والمشابه دلتا قوى والمشابه إبسلون غير فعال حيث أعزى التفاوت فى درجة السمية الى التفاوت فى الإطباق بإحكام على الثقوب بالغشاء والتي ربما تخرب تركيب الغشاء ذو مساحة الثقوب القليلة أو بالنفاذ خلالها لصغر حجمها فتعطى التأثير القوى من حيث شدة الإثارة والتأثيرات السامة فى حين المشابهات كبيرة الحجم لا يمكنها النفاذ فتصبح غير نشطة :  
أ - فإما أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولكن كبر حجمها لا يجعلها تنفذ ولكن ربما إنطباقها يخرب الغشاء  
ب - أو أن المشابه ينطبق بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولصغر حجمه عن هذه الثقوب فينفذ منها ويرتبط بمكان التأثير .  
ج - أو أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولكن لكبر حجمه لا يمكنه النفاذ و بالتالى إظهار الفاعلية البيولوجية .  
وبفرض أن آلية فعله تتضمن تخلل جزئياته للبيوبروتين بخلايا الأنسجة العصبية ثم يضعف أو يفسد إنتقال الأيونات لحظة إنتقال النبض العصبى كما يؤثر على تمثيل الليبيدات فى مجموعة مشتقات الإينوسيتول متنافسة مع التركيبات القريبة الشبة منه وهى الميسواينوسيتول ( meso inositol ) فاللندين



شكل رقم (١٠-٩): مدي انطباق مشابهاة هكساكلوروسيكلو هكسان وتوزيع ذرات الكلور بالمشابهاة

ليس مماكن له تماما ولكن هيدروكسيل الاينوسيتول هو المماكن للندين )  
 فالخمائر (Sacharomyces) ترتبط بالعديد من الهكساكلورو و السيكلو هكسانات  
 الاخرى الخاصة بتمثيل اللندين ) و يمكن زيادة التنشيط أكثر بإضافة  
 الميسواينوسيتول أي أن اللندين يلعب دور مضاد للتمثيل (Anti metabolite)  
 للميسواينوسيتول و يعضد ذلك :

• سلالات الخمائر التي تحتاج للميسواينوسيتول *Nematospora crassa* و *gossipii* فيقف نموها باللندين ويمكن عكس التأثير بالميسواينوسيتول .

السلالات التي لا تحتاج للميسواينوسيتول من الخمائر يمكن عكس التثبيط بها بالإينوسيتول . كما ظهر الإينوسيتول بالحالات المتأخرة من التسمم وقبل الموت . كذلك يؤدي لتراكم كميات كبيرة من الكوليسترول بالأنسجة المسممة ، لذا يفترض أنه يؤثر على معقد ليوبروتيني سيترين ( Lipoprotein sterine ) وتركيبات خلوية أخرى سم عصبي يتوزع في ثلاثة ساعات خلال أعضاء الجسم فيدخل الجسم عن طريق الفم والجلد والفتحات التنفسية والأخيرة أخطرها حيث يتم التسمم بجرعة في حدود ٢٥-٦٠ ملج / م حيث تظهر تأثيراته خلال الساعات الأولى من التسمم على الجهاز العصبي المركزي للإنسان والحيوان ونوات الدم الحار والمركب سميته منخفضة للتثبيبات ١٠٠٠ ملج / كج ولكن أوقف استخدامه لإحداثه سرطانات على المدى الطويل بالكبد والمخ ولو أنه ما زال يستخدم في بعض الدول النامية أو اقتصر استخدامه في مكافحة الجراد والنمل الأبيض والقراد ويصنف ضمن المرتبة الثانية للسمية ويلعب دوره المحتمل من خلال نشاطه العصبي و لكن بطريقة لا تماثل مثيلتها بالددت ويعضد ذلك :

أ- نمو الأعراض المتضمنة للرجفات وعدم انتظام الخطوة والتمدد (Prolongation) وإجهاد (Prostration)

ب- يحدث التنفس بقوة كما في مركب الددت ومماثل له مع امتداد وقت التسمم نوعا ما عن مركب الددت .

ج- زيادة مستوى الأستيل كولين بالأعصاب المخية كما بالددت .

د- نشاط كهربى زائد بالمحاور المسممة كما بالددت إلا أن مركب الددت يعطى زيادة في (spike) المتعدد من ٢٥٠-٧٠٠ ميكروفولت بينما اللندين يعطى ٥٠-١٠٠ ميكروفولت

هـ- له معامل ارتباط حرارى سالب ولكن قيمته العددية أقل من الددت فارتفاع الحرارة إلى ١٧ °م مع مركب الددت يزيد سميته إلى ١٩ ضعف في حين مع اللندين يزداد إلى ٢-٣ مرة .

و- للمركب ومشابها صفات تراكمية عالية تؤدي لتسمم مزمن عالى خاصة المشابه ألفا وبيتا حيث يخزن ٧٥ % من الجرعة بالأنسجة الدهنية في صورة ثيوكلورفينول و فينول ومقترناته مع الجليكورونيك والسلفونيك كذلك

بأسجة العضلات والجلد والأكثر خطورة من مروره خلال لبن الأمهات الثديية لصغارهن أثناء الرضاعة وتعرضهم للتسمم وينتقل للجنين عبر المشيمة أما تأثيره على الحشرات فيتحرك مع تيار الليمف حتى يصل للجهاز العصبى ويتركز بتركيز عالى بالمناطق الطرفية فى العقد العصبية للأجزاء الصدرية والبطنية فتبدأ الأعراض بإثارة ثم فقد التوافق الحركى ثم الشل غل للمواقع مع زيادة حادة فى كثافة التنفس حيث له تأثير مخزن لإرتفاع ضغطه البخارى لذا تزداد السمية التنفسية بارتفاع الحرارة فى نفس الوقت تنخفض السمية باللامسة بارتفاعها كما يودى لاضطراب فى تخليق الاستيل كولين وبانسبة للأعراض الهستولوجية فتظهر تغيرات نسيجية بخلايا الهيموليمف كزياد عددها وتفاوت أنواعها وهدم لبروتوبلازم وأنوية الخلايا .

#### ٦- آلية فعل السموم الطبيعية (Mode of action of Natural Poisons)

تمتاز جزئيات السموم الطبيعية سواء أكانت نباتية أو حيوانية ببساطة تركيبها الكيميائى والذي لا يتعدى الكربون والهيدروجين والأكسجين والنتر وجين ومن هنا فليس لها أثر متبقى طويل يؤثر على حيوية الكائنات المنعزلة لها وصفاتها الطبيعية والكيميائية وذلك نتيجة سرعة تدهورها وإنهيارها (Deterioration) لسرعة تأثيرها بالعوامل الجوية خاصة انهيارها السريع بالحرارة أو فتحول لمثلاث أقل أو عديمة السمية .

#### ٦-١- السموم الطبيعية النباتية ( Natural Botanical Poisons ) :

وأغلبها سموم عصبية سريعة باللامسة (Neuro contact poisons) كما أن لها تأثير مدخن (Fumigant effect) عن طريق أبخرتها فلمعظم جزئياتها مقدرة عالية على التطاير والبخر خاصة مع ارتفاع درجة الحرارة .

#### ٦-١-١- النيكوتين ( Nicotine ) :

النيكوتين الكالويد يعزل من ورق نبات الدخان بالتقطير البخارى أو الاستخلاص بالمذيبات وتبلغ نسبة ١٤ % وفى صورة كبريتات نيكوتين كما يحتوى مستخلص نبات الدخان أيضا على الكالويدات قريبة من حيث التركيب البنائى والكيميائى وأهمها النورنيكوتين (Nor nicotine) والأتاباسين (Anabasin) . ويوجد النيكوتين فى الطبيعة فى صورة مشابهة ضوئى يسارى (L-isomer) فللمركب نشاط ضوئى (Optical activity) حيث يوجد شكلين

تركيبين فراغين مختلفين إحداهما صورة في المرآة للآخر ( Enantiomorphos ) كنتيجة للاختلاف النسبي في الترتيب الفراغى للمجاميع المستبدلة ، فذرة الكربون رقم ( ٢ ) في حلقة البيروليدين غير متماثلة ( Asymmetrical carbon atom ) يتصل بها أربعة مجاميع مختلفة وتبلغ السمية للمشابه الضوئي اليساري عشرة أمثال المشابه اليميني وهو ما يتوقف بدوره كنتيجة مباشرة على الشكل العام للتركيب الفراغى لجزيئى المركب والتي تتيح بدورها المقدرة على الاتطابق التام على سطح المستقبل الحيوى وهو ما يعزى للموانمة العالية:الميل (Affinity) لشكل الجزيئى الفراغى و سطح المستقبل الحيوى [ مناطق الإتصال الشبكية الكولونية المحتوية على الوسيط الكيميائى الناقل: الأسيتيل كولين فى أماكن التقاء الشبك العصبية] فيحدث تنبيه (Stimulates) للمستقبلات النيكوتينية(Nicotinic receptors) فى العقد العصبية اللاإرادية(Autonomic ganglia) بالألتقاءات العصبية العضلية (Neuro muscular junction) وبعض المسارات الأخرى بالجهاز العصبى المركزى . كذلك تختلف درجة سمية الجزيئات المرتبطة بالموضع بيتا عن الجزيئات المرتبطة بالموضع ألفا .

ويلاحظ احتواء مستخلص النيكوتين الطبيعى على الكالويدات أخرى سامة ذات تركيب كيميائى قريب من جزيئى النيكوتين وهى :

٦-١-٢- النور نيكوتين (Nor nicotine) :

وهي مركبات مطابقة لمثيلتها ألفا وبيتا نيكوتين عدا مجموعة الميثيل المعلقة بذرة نيتروجين حلقة البيروليدين الخماسية (Pyrolidine ring)

٦-١-٣- الأناباسين ( Anabasin ) :

ويوجد بجزيئى الأناباسين أيضا ارتباط بين الحلقتين فى الموضع ألفا - أناباسين وارتباط فى الموضع بيتا- أناباسين حيث تبلغ سميته عشرة أمثال سمية المشابه ألفا- أناباسين رغم تساوى المسافة بينهما فى كل منهما وهى ٤،٢ أنجستروم أى أن الارتباط فى الموضع بيتا يعطى مركب نشط بيولوجيا

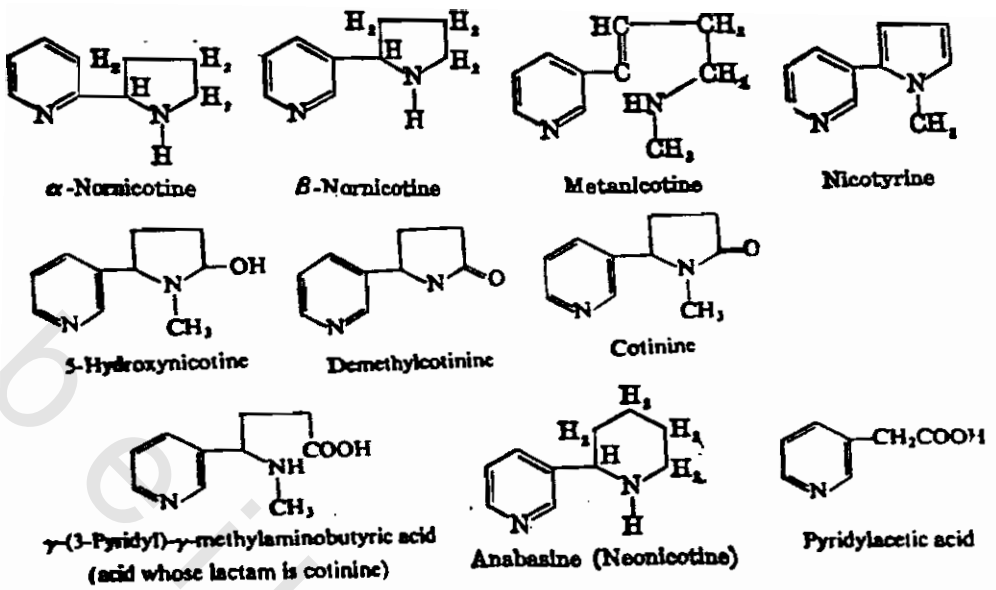
٦-١-٤- نيكوتيرين (Nicotyrene) :

وله تقريبا سمية الميتانيكوتين وتتراوح بين ٧-١٠ قدر سمية النيكوتين

٦-١-٥- ميتا نيكوتين (Meta nicotine) :

حيث تكون حلقة البيروليدين ( Pyrolidine ) مكسورة وسميته أقل من

النيكوتين :



ويلاحظ أحتواء جزئيات النيكوتين على مركزين قادرين على إظهار

السمية ( الفاعلية البيولوجية ) هما :

أ- حلقة البيروليدين (Pyrrolidine ring): حلقة خماسية ليست أروماتية ولكنها ذات طبيعة قاعدية عالية حيث لو غاريتم ثابت التفكك لها (Dissociation constant (pk<sub>a</sub>) يتراوح بين 7-9 لوجود ظاهرة الرنين حيث ترجع قاعديتها لوجود زوج الإلكترونات غير مشتركة على ذرة النيتروجين (Unchained pair electrons)  
 ب- حلقة البيريدين (Pyridine ring): حلقة سداسية ذات طبيعة أروماتية وقاعديتها ضعيفة فيبلغ لو غاريتم ثابت تفككها 3,1 وترتبط بحلقة البيروليدين في الموضع بيتا .

ومما كانت النيكوتين ذات قيم لو غاريتم ثابت تفكك (pk<sub>1</sub>: 7,9 و (pk<sub>2</sub>:

3,1 عند أس تركيز أيون هيدروجين: 7 وعليه يكون :

90% من جزئيات النيكوتين في هذه البيئة المائية المتعادلة في الصورة

النشطة البروتونية المتأينة (Protonated n

10% من جزئيات النيكوتين في هذه البيئة المائية المتعادلة في الصورة

النشطة القاعدية الحرة أي أن :

الصورة الغير متأينة (غير نشطة) Unprotonated

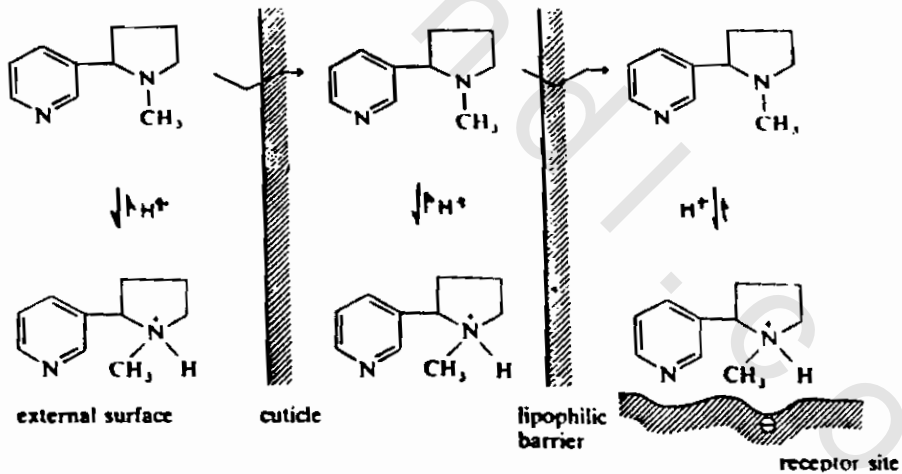
الصورة المتأينة (النشطة) protonated

$$10/90 = 10^{-1} / 10^{-2} = 10 = [BH^+]/[B] = [H^+]/K_a = [BH^+]/[B] =$$

والصورة القاعدية الحرة (Free base molecules) تختزن الاغشية المحيطة بالشبك وعقب اختراقها تتحول للصورة البروتونية النشطة والتي تتفاعل مع مكان المستقبل بالعصب فتأين ذرة النيتروجين (pH: 6,5) يقل قدرتها على الذوبان بدهون الأغشية لكنها تخترق الغشاء بسهولة وتخرج منه بسهولة مرة أخرى لعدم ارتباطها ، شكل رقم (١٠-١٠) .

فكما سبق ترتبط الفاعلية البيولوجية بتركيز جزئى النيكوتين الغير متأين حيث ثابت تغلغه ينخفض بزيادة أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) ولذا فعند رقم هيدروجين (pH) قدره ٥= تبلغ السمية من ٧-٥ ضعف مثلتها عند أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) قدره ٢.

كذلك توجد علاقة بين تركيب الجزئى الكيميائى و البنائى ودرجة السمية من حيث موضع ارتباط حلقة البيريدين مع حلقة البيروليدين الخماسية : فسمية الجزئيات المرتبطة بالموضع بيتا عشرة أمثال سمية الجزئيات المرتبطة معا فى الموضع ألفا رغم تساوى المسافة بينهما بكلا الإرتباطين وهى ٤,٢ أنجستروم .



شكل رقم (١٠-١٠): تأثير تأين ذرة نيتروجين النيكوتين على الذوبان في ليبيدات الأغشية

ظلت آلية فعل النيكوتين فترة طويلة محيراً للتوكسيكولوجست لأنه يماثل العديد من تأثيرات الأسيتيل كولين حتى أن هذه التأثيرات والخاصة

بحقن الأسيتيل كولين والماتانغلة لمثيلاتها بالنيكوتين سميت بالتأثيرات النيكوتينية (Nicotinic effects) حيث تتداخل جزئياته في الالتقاءات العصبية العضلية بنهايات الأعصاب: الشبك العصبية فتعوق مستقبلات الأسيتيل كولين فيظل السيل العصبي بصفة مستمرة حتى تجهد العضلات :

أ-زيادة اللعاب (Salivation) .  
ب-القيء (Vomiting) نتيجة تنبيه العقد العصبية (ganglionic stimulation)

ج-تليف (Fibrillation) لتنبه الالتقاءات العصبية العضلة

د-ضعف العضلات و إنقباضات كولونية (Cholinic convulsions)

هـ-توقف التنفس (Cessation of respiration) لتأثر الجهاز العصبي المركزي.

إذا ما أخذنا في الاعتبار نظرية النقاط الثلاث وأن سميته تعتمد على الوضع الفراغي المميز للمجاميع  $x, y, z$  بالجزئى مقابل  $x, y, z$  بسطح المستقبل الحيوى:

أ - فإذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل فى مجموعتين فقط فإن كلا المتشابهين اليسارى واليمىنى سيظهر نفس الإستجابة .

ب - أما إذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل فى ثلاث مجاميع فهنا نجد أن إحدى المتشابهين فقط هو الذى سيظهر الفاعلية نتيجة تطابق وإنطباق تركيبة الكيمائى الفراغى مع الثلاث نقاط بالمستقبل الحيوى.

وتظهر آلية فعل النيكوتين فى كونه مضاد لمستقبل الأسيتيل كولين حيث يعد مستقبل الأسيتيل كولين بكلا من الفقاريات والحشرات الهدف الأول لجزئيات النيكوتين فالتركيزات المنخفضة من النيكوتين تنبئه الإتصالات النيكوتينية (Nicotinic Junctions) فى حين أن التركيزات المرتفعة من النيكوتين تخفض الاتصالات النيكوتينية مما يؤدى لسدها .

ولكون الشبك النيكوتينية بالحشرات موجودة فقط فى الجهاز العصبى المركزى حيث العوانق المضادة لفاذية الجزئيات الهيدروفيلية والمشحونة والنتروجين الرباعى لها تأثيرها السام على الحشرات وليس تأثيرها على إنزيم الأسيتيل كولين استيريز فالتركيزات السامة لهذه الجزئيات تكون أقل كثيرا عن المحتاج إليها للتثبيط الإنزيمى ( $K_i = 10^{-10}$  مول ) .

فالاتصالات العصبية الكولونية (Cholinergic Junctions) والتسى يتوسطها الأسيتيل كولين عدا المرتبة الرابعة قد أمكن تقسيمها لأربعة مراتب تقسيمية على أساس حساسيتها للعقاقير :



المرتبة الأولى (Category 1) : تحتوى على الاتصالات العصبية العضلية الهيكلية (Skeletal neuromuscular Junctions) حيث العصب والعضلة الإرادية (Voluntary muscle) متقابلان وتنبه بالنيكوتين وتعاق بمركب الكورير كمادة طبية تستخدم لاسترخاء العضلات ثم شللها ولا تتأثر بالأثروبين . وعند التنبه الزائد للعضلة فتقبض للعضلة (Fasciculation) مع عدم التوافق في الانقباض العضلي: النتش (Twitching).

المرتبة الثانية (Category 11) : وتشتمل على الاتصالات العصبية المصنرة للجهاز الباراسمبثاوى (المكان الذى يتقابل فيه العصب الباراسمبثاوى مع العضلة أو الغدة التى يغذيها العصب مثل جفن العين والمثانة والقلب وغدد الدموع والغدد اللعابية) . وتنبه بالمسكرين (Muscarine : Mushroom) ولاتبه بالنيكوتين أو الكورير لذا تسمى تأثيراتها التثبيته بالتأثيرات المسكرية (Muscarinic effects) وتوقف أو تعوق بالأثروبين وتشمل إنقباض الحدقة (myosis) والتبول والبكاء وزيادة اللعاب . أغلب السموم العصبية تؤدي لأعراض تسمم مسكرية توقف بالأثروبين .

المرتبة الثالثة (Category 111) : تحتوى على العقد اللاإرادية:العقد السمبثاوية والباراسمبثاوية الكولونية (فالأستيل كولين ينبه النظام السمبثاوى والباراسمبثاوى) حيث تتأثر بالنيكوتين ولا تتأثر بالمسكرين أو الأثروبين أو الكورير إلا فى التركيزات العالية جدا . ولطالما أن العصب السمبثاوى يغذى العديد من العضلات الناعمة والأعضاء التى لها أيضا تغذية باراسمبثاوية كالخصيتين والمثانة والقلب والغدد اللعابية فإن تنبيه هذه العقد يؤدي زيادة اللعاب والقيء وفى بعض الأحيان تعمل الأعصاب السمبثاوية و الباراسمبثاوية مضادتين فالأعصاب السمبثاوية تسرع القلب وتوسع حدقة العين فى حين الأعصاب الباراسمبثاوية تبطئ القلب وتضيق حدقة العين وفى بعض الحالات غير المؤكدة فإن العقد السمبثاوية تتحكم فى الإمداد الدموى والباراسمبثاوية تتحكم فى النشاط العضلى للمثانة .

المرتبة الرابعة (Category 1V) : وتحتوى على الإتصالات الكولينية بالجهاز العصبى المركزى لصعوبة تمييز الناقل الكيميائى فى سلسلها المعقدة للخلايا العصبية ( حالة وجودها بالجهاز العصبى) : فالمركز التنفسى بالمخ كوليني وتتحكم فى معدل التنفس ووقف الشهيق إذا ما حدثت له إعاقة . فالسموم المؤدية للإنقباضات أفترض أنها تعمل على المركز العصبى لأن

الانقباضات تكون من الشئون التوافقية والمنظمة لذلك مركزيا . وعلى الأقل  
في بعض الإتصالات بالمرتبعة الرابعة تتأثر بالنيكوتين والبعض الآخر والمتعلقة  
بمراكز التنفس تتأثر بالأثروبين أما الحقن بالأسيتيل كولين أو المسكرين أو  
الكورير فلها تأثير قليل . وبالرغم من أن النيكوتين ينتج انقباضات فإن  
مصطلح التأثيرات النيكوتينية لا تطلق على التأثيرات المركزية في حين  
يستخدم التأثيرات المسكرية والنيكوتينية فقط للأعراض الناشئة عن حقن  
الأسيتيل كولين والذي يكون مماثل لما بالأعراض المسكرية والنيكوتينية .  
ولهذا يجب وأن تركز التأثيرات النيكوتينية :

١ - لأن التأثيرات النيكوتينية مماثل للأسيتيل كولين فإن النيكوتين يعمل  
على مستقبلات الأسيتيل كولين فمستقبل الأسيتيل كولين يفشل في التمييز بين  
الأسيتيل كولين والنيكوتين فيرتبط ويستجيب لكلاهما فالنيكوتين ينبه  
المستقبلات النيكوتينية في العقد اللاإرادية بالإلتقاءات العصبية العضلية  
وبعض المسارات الأخرى في الجهاز العصبي المركزي ويكون فعل  
النيكوتين في هذه الأماكن مماثل للناقل العصبي الطبيعي ( الأسيتيل كولين) .

ويسبب التركيز المنخفض تنبيه الألياف البعد عقدية ( Postganglionic Fibre  
muscles ) نتيجة سد مستقبلات الأسيتيل كولين فينقل السيل العصبي مما  
يؤدي لأداء مستمر حتى تجهد العضلات مع سرعة ضربات القلب التي تقل  
بعد التشنج ثم الشلل فالموت . وعليه يمكن جمع الأعراض بالثدييات والتي  
تبدأ بصداغ (Headach) ودوخة (Vertugs) وإغماء (Nausca) وقىء واضطراب  
بالرؤية والسمع وإرتباك عقلي وتنفس سريع ثم فقد الوعي مع إرتجافات  
شديدة تساعد على حالة الخنق (Esphyia) لزيادة إستهلاك الأكسجين .

بينما لا تمثل الأعراض المزمنة مشكلة فهي مركبات متبخرة سريعة  
التطاير يتخلص منها أو يحولها لمواد غير سامة بالرنتين والكبد والعضلات .  
أما التركيزات العالية من النيكوتين فتؤثر على الجهاز العصبي المحيطي  
فتتخفف ضربات القلب حيث يبدأ التأثير على الألتقاءات العصبية العضلية  
فتظهر الأعراض الفسيولوجية و الهستولوجية كتحبب السيوبلازم والأجسام  
الدهنية وتحلل جدر خلايا الإينوسيت .

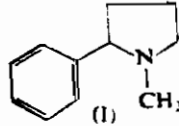
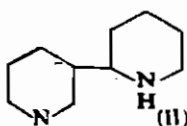
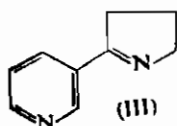
٢- والعامل المعقد هنا هو الحالة العامة للعديد من المماكنات التركيبية وهي  
عندما يكون هناك فائض صغير من النيكوتين أو الأسيتيل كولين فتسبب  
نشاط زائد مما يؤدي بدوره لزيادة الفائض الكبير والذي يعوق النشاط ففى

التسمم الفعلي يمكن تكرار ملاحظة هذين التأثيرين المعاكسين متتابعين لذا فنتش العضلة وانقباضها يتبعها شلل . ولهذا يؤدي النيكوتين لتوسيع حدقة العين بالقطط والكلاب وتقلصها بالأرانب والطيور وبالإنسان متبوع باتساع .  
 ٣- ومن المرجح ( مع الأخذ في الاعتبار العقد السمبثاوية والباراسمبثاوية ) أن النيكوتين يؤدي لنتش وتقلص ممتد للعضلة أما بالصفادع والزواحف (Reptile) والطيور فإن هذا التأثير يعاق بالكورير وفي الثدييات فإن إنقباض متوسط يؤدي لأعراض متماثلة والتي يمكن تتبعها بواسطة تقسيم العصب و بالتالي فإن التأثيرات المركزية هي المسئولة . ففي حالة تسمم الفقريات بالنيكوتين تتمثل الأعراض في زيادة اللعاب وقىء وضعف في العضلات والألياف وهي ناتجة عن تأثيرات العقد العصبية العضلية وأخيرا انقباض كوليني وتوقف التنفس نتيجة التأثير على الجهاز العصبي المركزي ويعالج التسمم بالعقاقير المضادة للانقباض .

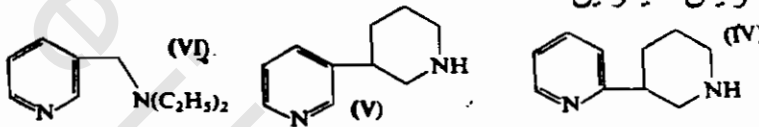
أما بالنسبة لآلية فعلها على الحشرات فنجد أن النيكوتين يقتل سريعا وخلال ساعة فتلاحظ رعشات وانقباضات متبوعة بالشلل وهو ما يشير إلي تأثيره على وظيفة العصب ولكن يظهر سؤال هنا : هل هو على العقدة أو على الجهاز العصبي الطرفي ؟ وهل على محور العصب أو أي مكان آخر فموقع الفعل بالصرصور حيث الرعشات يكون على العقد فقط والحقيقة أن النيكوتين وبتركيز ١٠<sup>-٣</sup> مول ينبه الإتصالات العصبية العضلية والتي تحكم بعصب العضلة ومما سبق نجد أن الموقف هنا يخالف ما يوجد بالثدييات و الذي يلعب دور مماثل للأسيتيل كولين . وطالما أن الفعل بالجهاز العصبي المركزي بالحشرات كوليني وهو ما يجعلنا نفترض أن النيكوتين يؤثر على العقد العصبية بمثابة الأسيتيل كولين وهو سبب حتى الآن ليس مقبول .

مما سبق يتضح بعض الاحتياجات الواجب توافرها في التركيب البنائي المؤثرة أي علاقة التركيب البنائي بالفاعلية البيولوجية وهي :

- ١ - وجود حلقة البيريدين لذا فالمركبين الأول والثاني غير فعالين .
- ٢ - النتروجين الأكثر قاعدية والمتصل بحلقة بيريدين سيكون له قاعدية متوسطة القوة وثابت تفكك من ٨ - ٩ ولذا فالمركب الثالث ذو القاعدية ٥,٥ غير فعال .



٣- البعد بين نرتى النيتروجين يجب وأن يكون حوالى ٤.٢ أنجستروم ولذا فالأتاباسين على السمية بينما المركب الرابع غير سام .  
 ٤ - حلقة البيريدين لا يجب وأن يحدث بها إستبدال بالموضع ٢ لذا فالمركب الخامس له نفس المسافة بين نرتى النتروجين إلا أنه غير نشط .  
 ٥ - هناك قيود وإحتياجات للإستبدال المسموح به على النتروجين القاعدى ولهذا فالمركب رقم جيد فى سمية كالنيكوتين ولكن المركبات المقابلة له وتحتوى على (NH<sub>2</sub>) أو (NHCH<sub>3</sub>) أو (NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) فقيرة من حيث السمية .  
 ومن المدهش أن المركب (NHCH<sub>3</sub>) له علاقة بالمركب السادس السابق مثل النورنيكوتين وليس النيكوتين .



٦ - لا يجب وأن يكون النيتروجين رباعى لأن هذا ينهى فاعليته ومن هنا أشار (Yamamoto) لإحتياجين رئيسين لفاعلية مماكنات النيكوتين :

١. فهو يشابه الأستيتيل كولين فى صلته التركيبية وبنيتة الإليكترونية ويحتاجها ليكون قواعد قوية ولكن ليست رباعية فالمركبات الرباعية لها سلوكها مثل القواعد القوية فى كونها كاتيونات عند أس تركيز أيون هيدروجين على ولكنها تختلف عن النيتروجين الثلاثى فى عدم إمتلاكه صورة غير متأينة وبواسطتها تتزن
٢. والقواعد القوية الغير رباعية لها الصفتين وبالتالي يمكنها النفاذ خلال العوائق الأيونية :الأغشية المائية ولكن بمجرد إختراقها تكون فى الصورة البروتونية كما بالشكل السابق .

ومن الواضح أن مماكنات النيكوتين والمماثلة للأستيتيل كولين سيكون لها نيتروجين بروتونى عند موقع المستقبل ولذا فمجموعة (R-N<sup>+</sup>-H) بما تماثل مجموعة [N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] بالأستيتيل كولين .

٧ - فى المماكن التالى كلما طالت السلسلة (R) عن الميثيلين تتخفف السمية كذلك تتخفف السمية بزيادة الصفات المانحة للإليكترونات نتيجة الإستبدال على نرة النيتروجين القاعدية فالإستبدال المانح للإليكترونات

يعزز ( Promote ) النشاط الإيادي العالى بواسطة قابليتها لخفض أو إزالة التمرکز للشحنة الموجبة على ذرة النيتروجين بالنيكوتين البروتوني .

## الباب الحادي عشر

السمية الإختيارية والمقاومة

obeikandi.com

## السمية الاختيارية ( Selective toxicity )

يعد التوصل لإيجاد وسائل ذات تخصص عالي لقتل كائن معين دون الضرر بالكائنات الأخرى المحيطة به مع التمتع في نفس الوقت بتوافر درجة ثبات محددة بالبيئة تكفي لأعطاء الفرصة لتحقيق الهدف من استخدام هذه الوسيلة إنجاز ضخم للحد من تلوث مكونات النظام البيئي ( Ecosystem components ) ولكن قد يكون ذلك مرفوض من الوجهة العملية حيث يفضل المركب الفعال لأكثر من كائن مستهدف ( Target organism ) لأن الوصول لوسيلة أو لمركب سام ضد كائن معين واحد فقط ( Monotoxic ) ثم تتغير الظروف المحيطة بهذا الكائن المستهدف مما يؤدي وفشل هذا المركب في تحقيق هدفه أو لظهور سلالة مقاومة من هذا الكائن له وهو ما يعد مرفوض عمليا و علميا واقتصاديا . لهذا أتجه تفكير الشركات لتصميم مركبات منها يكافح أكثر كائن مستهدف ( Polytoxic ) حيث تمتد فاعليتها البيولوجية لمستوي العائلة و التي في نفس الوقت عند إتهيارها يكون أثرها الجانبي ( Side effect ) ضعيف أو معدوم للكائنات الأخرى الغير مستهدفة ( Non-Target organism ) و ذلك لإحتمال تغاديبها ( Avoidance : Extrinsic select ) أو لإمتلاكها آليات فسيولوجية و بيولوجية و بيوكيميائية تمكنها من ان تصبح أكثر مقاومة لها وهو ما يسمى بالاختبارية الحقيقية ( Intrinsic selectivity ) و بصفة عامة فأي اختلاف في مدى درجة حساسية كائنين لمركب يكون مرجعها الاختلاف في عامل أو أكثر من هذه العوامل.

١- ملامسة جزئيات المركب السام للكائن الحي لتحقيق الاختيارية : حيث يكون الاختلاف في سلوك الكائن ( Behaviour ) أو بينة هو الذي يتيح لجزئيات المركب السام أن تلامس جسمه دون غيره من الكائنات وهو يسمى بالانتخاب البيئي ( Ecological selection ) في حين الإنتخاب الفسيولوجي ( Physiological Selection ) فيظهر بوضوح عند استعمال المركب مباشرة على الكائن الحي وإذا ما حدث ذلك ولكن دون تدخل جزئيات المركب السام مع جسم هذا الكائن سمي بالانتخاب بالامتصاص ( Absorption selection ) و في



حالة إذا ما أعطى المركب داخل جسم الكائن الحي فيسمى بالانتخاب الحقيقي الداخلي ( Interinsic selection ) لذا فاستخدام السموم ذات التأثير الجهازي ( Systemic poisons ) حيث تكون جزيئات المركب السام متحركة في عصارة العائل ولا يتأثر بها إلا الكائن المستهدف المتطفل أو المفترس له فقط فعند تغليف السليولوز بمركب الددت ( DDT ) لا تتأثر سميتة اللامسة إلا الكائنات المتغذية عليه فقط أو المهاجمة له .

٢- أثر دخول جزيئات المركب لجسم الكائن على الإختيارية ( Penetration into Organism on Selectivity ) حيث تتأثر عملية دخول و نفاذية جزيئات السموم و الملوثات البيئية إلى جسم الكائن الحي المتعرض لها علي عدة عوامل تؤثر علي نوعية النتائج المتحصل عليها منها:

□ حيث تتأثر عملية نفاذ و دخول و تحرك و إنتشار جزيئات السموم و الملوثات البيئية علي الصفات الطبيعية و الكيميائية لجزيئات المادة السامة أو الملوث البيئي من حيث طبيعة تركيبه الكيميائي و الصورة المجهز عليها ( Formula )

□ كما تتأثر عملية دخول و إنتشار جزيئات مركب أو ملوث بيئي سام علي نوعية المذيب المستخدم و ضغطه البخاري فيزداد النشاط البيولوجي : الفاعلية البيولوجية طرديا بزيادة الضغط البخاري . فعند استخدام مذيب متطاير غير قطبي تنفذ المواد القطبية و بسرعة أكبر عن المواد الغير قطبية فعلي سبيل المثال تكون المدة اللازمة لدخول الجرعة النصفية لحمض الفوسفوريك هي ستة عشرة دقيقة و تكون مثيلاتها لجزيئات مركب الددت هي ١٥٨٤ دقيقة أي ٢٦,٤ ساعة . و باستخدام الماء كمذيب بطيء التبخر فلا تنفذ جزيئات حمض الفوسفوريك إلا بعد تبخر الماء تماما و تستغرق نفس الفترة تقريبا ( ١٦ دقيقة ) كذلك كان الحال مع مركب داي ميثويت و الباراكسون و الديازينون .

□ أيضا تتأثر عملية إنتشار جزيئات المركب أو المادة السامة بنوع الطريقة المستخدمة في التعريض ( Method of exposure ) حيث تؤثر طريقة المعاملة أو التعريض علي نوعية النتائج المحصل عليها

□ تتأثر عملية إنتشار جزيئات المركب أو المادة السامة بمعامل التوزيع التجزيئي ( Partition Coefficient ) فالمركبات المتقاربة في معامل توزيعها التجزيئي تتناسب درجة نفاذيتها طرديا مع لوغاريتم الضغط البخارى لها فى حالة التشبع .

□ أما عامل الذوبانية فى الدهون :الليبوفيلية ( Lipophilic : Liposolubilty ) فهو أحدى العوامل الهامة فى نفاذية جزيئات السموم و الملوثات البيئية إلى داخل أجسام الكائنات المعاملة أو المتعرضة لها عند ثبات الضغط البخاري لها فعند تساوي مادتان فى الضغط البخارى فإن كمية الجزيئات النافذة من كل منهما تتناسب طرديا مع معامل توزيعها فى المذيب الزيتى / ماء .

□ تتأثر عملية إنتشار جزيئات المركب أو المادة السامة بالجرعة المتعرض لها الكائن و كميتها و عدد مرات التعريض والفترة الزمنية بينها ( Duration of exposure )

□ كما تختلف و تتفاوت النفاذية خلال جدر الأغشية الخلوية ومدى تحرك و انتشار هذه الجزيئات داخلها وتجمعها بأعضاء مختلفة بجسم الكائن باختلاف نوع الكائن وطريقة ارتباط متبقيات المركب بالمستقبل الحيوى أو كيفية التفاعل معها وتثبيتها .

٣-أثر الامتصاص على تحقيق الإختيارية : وهنا تكون الإختبارية ناتجة عن عدم مقدرة جزيئات المركب على الامتصاص (Asbsorption) ومن هنا لا تصل جزيئات المركب السام أو الملوث البيئى لمكان التلثير ( Site of action ) وهو ما يسمى بالإختبارية الامتصاصية(Absorphon selectivity)

فعند التعريض عن طريق الجلد والغم والجهاز التنفسى والحقن ثم تقارن نتائجها فإذا حدثت سمية بعد وصوله للداخل يطلق عليها سمية إختبارية داخلية ( Intrinsic selectivity ) . ويجب الأخذ فى الإعتبار التداخل المؤقت فى عوامل الإختبارية فالامتصاص البطيىء تقابلة سمية منخفضة وعلية فالحماية

من التسمم لاتحدث نتيجة بطيء الامتصاص بصفة مطلقة ولكن تتوقف على درجة بطيء الامتصاص .

ويعبر عن إعاقة جدار الجسم لجزئيات السموم و الملوثات البيئية الليبوفيلية كجزئيات السموم الفوسفورية بطريق عامل النفاذية و الذي يقاس :

عامل النفاذية ( P : Permeability factor ) -  
الجرعة القاتلة للنصف (LD<sub>50</sub>) بالمعاملة السطحية / الجرعة القاتلة للنصف (LD<sub>50</sub>) بالمعاملة بالحقن

وإنخفاض قيمة عامل النفاذية ( P ) تزداد النفاذية السريعة والمتداخلة مع سرعة مهاجمة جزئيات المركب لمكان التأثير والعكس وهو يعرض المركب للانتهيار .

٤-تمثيل المركب كعامل مؤثر في النفاذية : فعلية التمثيل الداخلي لجزئيات السموم بجسم الكائن الحي ( In-vivo ) والمؤثرة على سلوكه مع الأنظمة البيوكيميائية :

□ فبعضها يحدث له تنشيط ( Activation . Intoxification ) فيصبح أكثر فاعلية حيوية بمكان التأثير وهو ما يسمى بالتمثيل التنشيطي ( Activated metabolism ) كتحول الفوسفوثيونات (P(S)O- Phosphothionate ) : الأقل فاعلية بيولوجية : أقل مناهضة لإنزيم أستيل كولين استيريز والأكثر ثباتا الى الفوسفوثيولات (P(O)S- phosphothiolate ) الأكثر فاعلية بيولوجية و مناهضة لإنزيم الكولين استيريز و الأقل ثباتا في حين يحدث العكس من خلال عمليات التحليل المائي و بمساعدة إنزيمات التحلل المائي : الفوسفاتيز ( Phosphatase ) .

□ والفعل المتخصص يرجع لإنتهيار جزئيات المركب بالأنواع المقاومة من الكائنات بفعل أنظمتها الكيميائية والبيوكيميائية أو لزيادة التوازن تجله الإنزيمات الهادمة كالفوسفاتيزو الكربوكسيليز و الأميديز فالتخصص في مركب المالاتيون من حيث فاعليته البيولوجية العالية تجاه الكائنات المستهدفة وإنخفاضها تجاه الثدييات يرجع لمستوى إنزيم الكربوكسيليز ( Carboxylase ) الذي يهدم ٧٠ % من جزئيات كما يهدم إنزيم الفوسفاتيز ٢٠ % بالثدييات وتصل وتتراوح بالذباب إلى ٥-٢٠ % في حين يرجع الفعل المتخصص لمركب داي مثويت ( Dimethoate ) لفعل إنزيم الأميديز

(Amidase) والفوسفاتيز ( Phosphatase ) لذا قسم العلماء السموم للفوسفورية لمجموعتين تبعاً لتخصصها العالى :

مجموعة المالاتيون والديازينون : حيث ترتبط الإختبارية بمستوى ومعدل ثبات المشتقات التأكسدية للمركب السام

مجموعة الإيثيون والداى ميثويت: حيث ترتبط الإختبارية بمستوى ومعدل ثبات نواتج تمثيلها بالكلورفورم كمذيب دهنى

□ ولم يتمكن العلماء حتى الآن بالجزم من أن الإختلاف فى التمثيل (Metabolism) يرجع لظاهرة المقاومة ولكن يمكن التعبير بأن سرعة انهيارها بالسلاطات المقاومة أسرع والتخصص فى الفاعلية البيولوجية يرجع إلى التوازن بين كلا من الإنزيمات الهادمة والنشطة بالكائن وهذا التوازن يكون فى صالح الثدييات (عمليات الهدم أكبر من التنشيط) و إختلاف درجته ترجع إلى عامل إتاحة الفرصة و الوقت فالفوسفوثيونات تحتاج إلى وقت للتنشيط قبل إحداثها للتأثير .

□ وتتميز جزئيات السموم الفوسفورية المتحللة بانزيم الفوسفاتيز الأكثر نشاطا بالثدييات بإحتوائها فى سلسلتها الجانبية والتي تضيف صفات معينة على المركب لذا فتحديد التركيبات هو تحديد للتخصص لذا يجب دراسة العلامة بين المواد الوسطية ( Intermediate substances ) وانزيم الفوسفاتيز الحامضى . فتتمثل تحقيق الإختبارية والتخصص فى جزئيات السموم فى إدخال مجموعة معينة على النواة وإزالتها بالكائن المستهدف يؤدي لتنشيط النواة والاستفادة التطبيقية من ذلك هى ايجاد تركيبة سامة معينة على درجة تخصص عالية واختبارية أعلى بعد معرفة التفاعلات البيوكيميائية الحادثة بالكائن وهل هى هدم أو تنشيط ثم ايجاد الإختلاف فى طبيعة تأثير كل من الكائن المستهدف والكائن غير المستهدف الذى غالبا ما يكون نافع ومن هنا تجهز تركيبة متخصصة بهدف تنشيطها بالكائن المستهدف (الافّة ) وهدمها بالكائن الغير مستهدف .

٥- كيفية التخلص من جزئيات المركب السام ومتبقيات كعامل مؤثر فى تحقيق الإختبارية حيث تمتلك الثدييات جهاز إخراج متطور وفعال فى طرح جزئيات السموم ومتبقياتها ويعد الإخراج البولى قليل الأهمية من حيث تقليل

فاعليتها البيولوجية ونشاطها فلا بد وأن تتحول داخل الجسم كيميائياً لصورة أخرى تتناسب وإمكانية التخلص منها.

فمركب الباراثيون غير متخصص لتساوي فاعلية المركب الأصلي ففي مستخلص الكلورفورم الغير قطبي لكلا من الثدييات والحشرات بينما وجدت كميات كبيرة مشتقة الأوكسيني الباراكسون ( Parathion ) أكثر بالحشرات عن الثدييات ولكن هذا الاختلاف يكون ملموس في المدى القصير ( short term ) وتقل هذه الاختلافات في المدى الطويل ( Long term ) فطول مدة الإخراج ذو تأثير محدود في سميتها وهو ما لا ينطق على القليل من السموم الأيونية المناهضة للإنزيم ففي حالة وجودها يعد الإخراج عامل هام في التخلص منها وهذه الاختلافات في معدل الإخراج العالي تكون نتيجة معدلات للإنهيار العالية للمركب فالأبقار المعاملة بمركب الفوسدرين تتخلص من سميتها العالية خلال ٢٤ ساعة بالجهاز البولي بينما التغذية على مركب الرونل تتخلص منه خلال أسبوع وهذا يؤكد أن الاختلافات نتيجة الإنهيار والتدهور وليس معدل الاختيار .

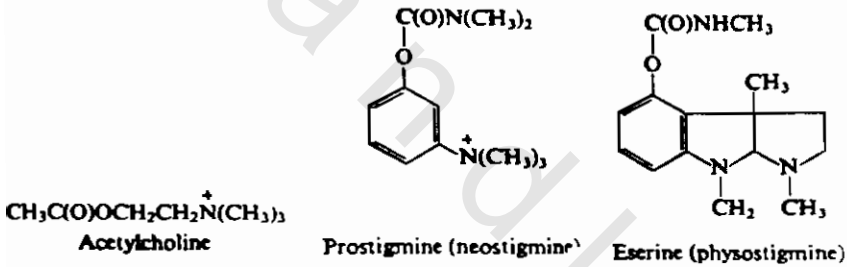
وقد تخزن المركبات أو نواتجها بالأنسجة الدهنية مثل ددت ( DDT ) و الددا ( DDE ) بالثدييات خاصة بالطوار المتحملة لتأثيره أو بالسلاطات المقاومة لفعله وهو يؤكد أهمية بالتخزين في زيادة درجة تحمل ومقاومة الكائن المستهدف له ويتحكم في هذا معامل التوزيع التجزيئي ( Partition Coefficient ) وكلما زاد المعدل بين الدهن والماء كلما زادت سميتها للثدييات و العكس وهو ما يفسر شدة سميتها علي الثدييات رغم تواجد الإنزيمات الهادمة لنواتج أكسدتها ( Para oxygenase ) يتركز عالي في الدم والكبد وعالية فالسموم ذات القابلية العالية للذويان ( الاملاح ) تطرح من الجسم بالإخراج بينما السموم الغير قطبية تحزن بدهون الجسم . كذلك فذوات الألف رجل ( Millipods ) تفرز سيانيد الهيدروجين كيميائية أستيراتيكية للدفاع عن نفسها لإنخفاض حساسية النظام الحيوي الكيميائي بالكبد .

٦- وصول جزئيات المركب السام لمكان الفعل (التأثير) كعامل مؤثر لتحقيق الإختبارية : فالمركبات المتأينة كالأسيتيل كولين ( Ach : Acetyl choline ) غير سامة للحشرات وسامة للثدييات لتخللها الجهاز العصبي ويعزى ذلك للاختلاف الداخلي بالأجهزة العصبية بين الحشرات الثدييات فالعصب

بالحشرات عديم الحساسية لتركيز البوتاسيوم والعكس بالتدبيبات . كذلك فالعشاء حول الليفة العصبية والذي يحمية من التركيزات العالية للبوتاسيوم والكاتيونات الأخرى كالصوديوم وبتمزقه قد تحدث الإستجابة سريعا للأيونات بنفس درجة التدبيبات .

□ فالمواد الغير متأينة تخلل الغشاء وبسرعة فهو المسئول عن فشل المواد المتأينة في إحداث السمية للحشرات مثل الأستيل كولين والبروستجمين والعكس بالتدبيبات .

□ والمواد الكاتيونية يتوقف نشاطها الكهربى على خلو العقدة من الغلاف عند إستخدام تركيزات مرتفعة ( ١٠<sup>-١</sup> مول بينما لا يؤثر على العقدة المغطاة فيقوم البروستجمين بإيقاف عقد الجراد بكفاءة ١٠٠ مرة بالحقن عند المعاملة السطحية وعلية ينشا من تأثير مركب TEPP بكلأ طريقى المعاملة كما أن الحبل العصبى للصرصور المحتوي على ٧٠ ميكروجرام أستيل يفقد كميات ضئيلة للغاية نتيجة المعاملة بالإيزرين بينما وصل الفقد ٩ ميكروجرام / جم بالحبل العصبى



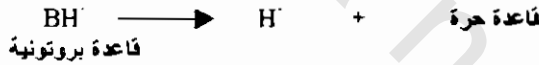
□ كذلك الأستيل كولين والأستيل ثيوكولين لم يصلا للإنزيم فى العصب السليم للصرصار بينما نفذ وأحدثا التأثير عند تخريب العصب .

□ كذلك فمناهضات الإنزيم الكاتيونية أقل سمية بالحقن بالحشرات عن التدبيبات فمركب (TEPP) رغم تأينه يثبط إنزيم الكولين استيريز بالأحبال العصبية السليمة والممزق ، بينما مركب أميتون (Amitem) الرباعى مئبط ضعيف (فقير) فى الأحبال السليمة وقوى بالأحبال الممزقة. أى أن الكاتيونات تنفذ بدرجة بسيطة للجهاز العصبى بالحشرات وتنفذ وبشدة

بالتدييات مما يؤكد أن التأين ليس عامل محدد فالمركبات الأيونية لا تتقذ بالجهاز العصبى المركزى بالتدييات وتحدث الفعل عن طريق الفعل الطرفى ربما نتيجة الإنتقالات العصبية العضلية فتتحقق بفشل أجهزة التنفس فالوصلات العصبية العضلية غير حساسة للمركبات الفوسفورية العضوية وهذا عامل هام ومهم فى التخصص بجانب الاختلافات الفسيولوجية .

□ أما المركبات الأيونية الأيونية فضعيفة النفاذ للجهاز العصبى المركزى بالحشرات وهذا لا ينطبق على مناهضات الإنتريم لأنها مركبات ضعيفة التأثير عالية لضعف خاصية جذب الاليكترونات للفوسفور وعالية فالكاتيونات تخلق درجة تخصص عالية فتتسم التدييات ولا تتأثر الحشرات أى أن السموم الكاتيونية سموم متخصصة للتدييات .

□ أما المركبات القابلة للتأين ( Ionizable ) فهى مركبات ذات نشاط بيولوجى و تتوقف درجة تأينها على درجة الحموضة مثل الأحماض والقواعد الضعيفة فالقاعدة عبارة عن مركب يستقبل بروتون تماثل فى فاعليتها أيون الهيدروجين كما أنها تتفاعل فى الوسط المائى:



□ فى أى فترة التفاعل يحتوى وسط التفاعل على جزء (B) حر وأخر بروتونى (BN<sup>+</sup>) والذى يتوقف كميته على درجة حموضة الوسط وقوة القاعدة ، أما القواعد القوية تأخذ بروتونات حرة على درجة الحموضة العالية والعكس مع القواعد الضعيفة ( فيعبر عن قوة القاعدة بالاصطلاح (pKb) أى درجة الحموضة التى عندها يحدث دخول البروتونات فى ٥٠ % من القاعدة وكلما زادت قيمتها زادت قوة القاعدة ) .

□ وعالية فالصورة (BH<sup>+</sup>) لا تفقد داخل الحبل العصبى وتقل بزيادة قيمة ثابت التأين (pKb) وهذا ما يعضد أنه ليست النفاذية فقط هى سبيل اختلاف فاعلية مركب عن آخر وإلا لكانت النسبة بين القاعدة بالحشرات / تدييات متساوية فى المركبات المتأينة فإذا كان ثابت التأين لمركب = ٧ فهذا يعنى أن نصف عدد جزيئات القاعدة يكون متأين وتكون كفاءته ضد

الحشرات نصف كفاثة ضد الثدييات ومنها يمكن التنبؤ بما يحدث للمركب .

□ قلو وجد مركبا قابل للتأين في هيموليمف الحشرة ومنفصول عن الجهاز العصبي بغشاء مانع لنفاذ الأيونات فإن الجزئيات غير المتأينة هي التي ستنفذ و الباقي في الهيموليمف يعود للاتزان مرة أخرى معطى جزئيات غير متأينة تنفذ للعصب وهكذا يكون التركيز داخل وخارج العصب متساوية مع الأخذ في الاعتبار وجود الإنزيمات الهادمة والتي تخل بهذا الافتراض كذلك فإن قيمة لوغاريتم ثابت التفكك (pka) تؤثر على الزمن المستغرق للحصول لحالة الاتزان ، فإذا كانت هناك قاعدتان لهما ثابت ٨ و ٩ فمعدل نفاذ الأولى يكون أكبر من الثانية بمقدار ١٠ مرات لأن ١٠% من المركب ستكون غير متأينة عند درجة أس تركيز أيون هيدروجين (pH) يساوي ٧ بالمقارنة للنسبة المتوية للمركب ذو ثابت تفكك يساوي ٩ .

□ وتزداد النفاذية للعصب بزيادة الحموضة للاختلاف في درجة تسييط الإنزيمات بدرجة أكبر في تأثير درجة الحموضة وهذا ما يؤكد ضعف نفاذ الكاتيونات فوجود مجموعة قاعدية تحقق التخصص العالي على التوصيلات العصبية العضلية تجاة الثدييات عن الحشرات فكلما زادت قيمة ثابت التأين زادت درجة تخصصها .

□ أما المركبات الغير متأينة (Un ionized compounds) كالشردان قائل للحشرات الناقبة والماصة ولثدييات وغير سام للذباب والصراصير فالسمية ترجع لنتائج تمثيلي للمركب و هو هيدروكس ميثيل شرادان وليس لأكاسيد النيتروجين (N-oxides) فالصرصار قادر على إنتاج كميات من الهيدوكسيل ميثيل شرادان والمثبط للإنزيم ولكن غير قادر على النفاذ للعصب ومن ثم لا يثبط . فالمعروف أن للحشرات جهاز عصبي أقل حماية ولكن لا يوجد على ذلك مثل : ما هي الصفات الفسيولوجية والبيوكيميائية المؤدية لفشل ممثلات الشرادان النشطة ومشتقاتها من النفاذ لداخل العصب أو الجهاز العصبي المركزي بالثدييات فوجود مجموعة ألكيل فوسفوأميد يؤدي لحدوث تخصص في سميئة للثدييات والحشرات .



٧- اختلاف درجة مهاجمة الهدف كعامل محدد لتحقيق الاختبارية: حيث تتوقف درجة مهاجمة الهدف على قابلية لمكان التأثير وسهولة ارتباطه بمجرد توجهه له ثم التفاعل معه كذلك على درجة سهولة إزالته بعد ذلك من مكان الفعل المرتبط معه وهو ما يتأثر بطبيعة الهدف من حيث نشاطه الأليكترونى والظروف البيئة السائد منحرارة و حموضة و تركيزأيونى و وجود مواد منشطة من الكائن المسهدف .

وقد يكون لتفاوت الاختلاف فى نشاط الإنزيم بين الأنواع هو السبب فى إحداث التخصص والاختيارية أو إلى القدرة العالية لكائن معين فى تفسير جزيئات المركب فالنمل يحتوى على كمية أكبر من الاستريزات العطرية التى تحلل الباراثيون بسرعة عالية .

### معدل الاختبارية بالفقاريات (Vertebrate Selectivity Ratio : VSR)

يقدر معدل الإختيارية بالفقاريات بقسمة الجرعة القاتلة للنصف بالثدييات على مثيلتها بالحشرات

فاتفاع قيمتها لمركب سام تشير لشدة فاعليتها البيولوجية على الحشرات عن الثدييات أى للمركب إختيارية عالية للحشرات .

ولغالبية السموم درجات إختيارية من ١-١٠ ولبعضها درجات مطلقة من ١٠٠-١٠٠٠ حيث أن المركبات التى لها قيمة مطلقة أكبر من ١٠٠٠ يكوم لها تخصص غير محدود تجاه الحشرات .

وتكمن الخطورة العظمى لقيم معدل الإختيارية للفقاريات والمتعلقة بالسمية لمركب ما للكائنات الغير مستدفة بتأثيرها المزمن وتحدث الإختيارية فى التأثيرات المزمنة والسمية المتأخرة ويكون لها أهميتها المعنوية :

فالتعرض الطويل للفتران لمركب الديلدرن يؤدي إلى سرطان ولكن لم يشاهد ذلك على الثدييات كالجردان والقردو والكلاب كذلك فوضع مركب الكارباريل مع عذاء الكلاب وخنازير غنيا أدى لإحداث تأثيرات سامة بالمواليد مما يشير لإختيارية ولكن لم يؤثر على الأرانب حتى مع التركيزات العالية .

وتتأثر قيمة معدل الاختيارية للفقاريات (VSR) بطريقة التعريض و وزن الكائن المعرض ودرجة الحرارة بعد التعريض وقيمتها وطبيعة الكائنات للعامل من جنس وعمر و نوع السلالة والتغذية. والجدول التالي رقم (١١-١) يوضح أن المركبات أ و ب و ج تيم معدل اختيارية بالفقاريات ممتازة ولكن :  
جدول رقم (١١-١) :معدل الاختيارية للمركبات أ و ب و ج

المركب	قيمة الجرعة الفاتلة للتغذية للحشرات	قيمة الجرعة الفاتلة للتغذية للثدييات	معدل الاختيارية (VSR)
المركب أ	٠,٠٢	٢	١٠٠
المركب ب	٢,٠	٢٠٠	١٠٠
المركب ج	٢٠٠	٢٠٠٠٠	١٠٠

المركب (أ) : خطورة على الثدييات مما يمنع استخدام  
المركب (ب) : الأمثل من حيث الاستخدام  
المركب (ج) : سمية متوسطة للحشرات واحتمال استخدام غير مجزي  
فالمتثيل براتيون خطر على الذباب بينما ليس للمالاثيون تأثير.  
فالتعريض الموضعي لمركب الكارباريل لذكور الذباب هو ١٠٤٢ ملل /  
كج في حين كانت ٧٨ ملل/كج بالنسبة لعمر سبعة أيام وهذا التباين يعزى  
للسعة الميتابوليزمية للعمر (Metabolic Capacity with age) كذلك فالعذارى أكثر  
حساسية من الأطوار الكاملة لها للمركبات الهرمونية ولربما قد تكون فترة  
الحساسية بالعزاري ساعات أو يوم أو يومين أما إذا فقدت هذه الفترة يضطر  
إلى زيادة الجرعة و ربما يكون ليس لها تأثير بالمره .  
كما يؤدي الاختلاف في الجنس لإختلاف الحساسية فاللجزدان نشاط  
كبير في نظام الأوكسدة نو الوظيفة المختاطة (Mixed Function oxidase : MFO)  
فتصل الجرعة الحادة للبراثيون بالذكور ١٣ مللج/ كج في حين تكون  
٣,٦ مللج/كج للإناث .  
فمعدل الاختيارية للثدييات لمركب الأبات (Abate) للذباب ٦٦٣ و  
للجزدان ٧٤ والذباب ٨٤٢٤ .

## كيفية تكوين سلالة مقاومة

الحساسية (Sensitivity) والمقاومة (Resistance) ظاهرتان يلاحظا على أى مجموع (Population) من مجاميع الكائنات الحية فى الطبيعة . فالسلالة الحساسة (Susceptibility) هي السلالة التي يعجز أفرادها على تحمل تركيزات مرتفعة من مادة سامة حيث تقتل غالبية الأفراد بتركيزات منخفضة منها لعدم إحتواء تركيبها الوراثى (Genetic Structure) على جينات خاصة بالمقاومة فالحساسية صفة وراثية أصيلة أو لعدم تعرضها لها من قبل. فالسلالة المقاومة لا تظهر فجأة ولكن تكتسب وجودها تدريجيا ويمكن التفريق بينهما من خلال تقدير تركيز المادة السامة أو متبقياتهما أو ممثلاتهما (Metabolites) والتي تتحملها معظم أفراد سلالة ما دون أن تقتل وذلك من خلال دراسة العلاقة بين لوغاريتم التركيز ودرجة الاستجابة وتسرع التباين الجينى بين سلالات نوع معين علاوة على قدرتها التناسلية العالية مع قصر دورة حياتها على حياتها على ظهور السلالة المقاومة ، فالحساسية والتحمل، والمقاومة ثلاث مظاهر (حالات) مختلفة فى درجتها وليس فى نوعها فهى لنوع واحد.

أما المقاومة (Resistence) فهى المقدرة المتزايدة لسلالة ما على تحمل جرعات مميتة لغالبية الأفراد الموجودة بالمجموع الطبيعى لنفس النوع دون أن تقتل وهنا تصبح قيمة الجرعة (التركيز) القاتل للنصف يزيد عن ١٠ أمثال السلالة الحساسة أى أن:

$$\text{نسبة المقاومة (Resistance Ratio : RR) =}$$

قيمة الجرعة أو التركيز القاتل للنصف للسلالة المقاومة / قيمة الجرعة أو التركيز القاتل للنصف للسلالة الحساسة

فهى سلالة تستطيع معظم أفرادها التحمل رغم أن هذه التركيزات تقتل جميع أفراد السلالة الحساسة من نفس النوع ويعزى ذلك لتعرض معظم أجيالها (أثنين على الأقل) لتركيزات من المركب السام تقتل جميع الأفراد الحساسة بكل جيل فتزداد بذلك تباعا نسبة الأفراد المقاومة وبأستمرار التعرض .

وهنا يوجد جين (Gene) أو جينات خاصة بالأفراد المقاومة حيث تورث المقاومة عن طريق إنتقال هذا الجين أو الجينات من الأباء للأبناء وخلال هذا

يزداد مدى درجة التحمل تدريجياً وهو ما يسمى بالتحمل الفائق (Vigor tolerance) حتى تصل لدرجة المقاومة .

فالتحمل (Tolerance) هو قدرة نوع معين من الكائنات الحية على تحمل تركيز معين من مادة سامة تتعرض لها لأول مرة دون أن تقتل أو تتأثر وظائفها الحيوية وتختلف الأنواع من حيث قدرتها على تحمل تركيزات معينة لإختلاف تركيبها المورفولوجي و وظائف أعضائها وعمرها وجنسها ومستوى تغذيتها وسلوكها وذلك لإختلاف سرعة نفاذ وتخلل وامتصاص جزئيات السم عبر جدر الخلايا فأختلاف سلوك الكائن (behaviour) يؤثر بدرجة كبيرة في درجة و مدى تلامس الكائن معها فالكائنات الأكل نشاطاً أقل تلامسا بينما الكائنات النشطة و المتحركة تلامس مساحات كبيرة من مسطح أجسامها مع الأسطح المعاملة أو الملوثة بجزئيات السم وبالتالي يلتقط (In-take) تركيز مرتفع من المادة السامة يسبب قتله و درجة تحمل السلالات المختلفة لنوع واحد ثابت وغالبا كذلك متحمل كل نوع بالنسبة لكل مركب سام وطور و جنس معين وطريقة إختبار معينة .

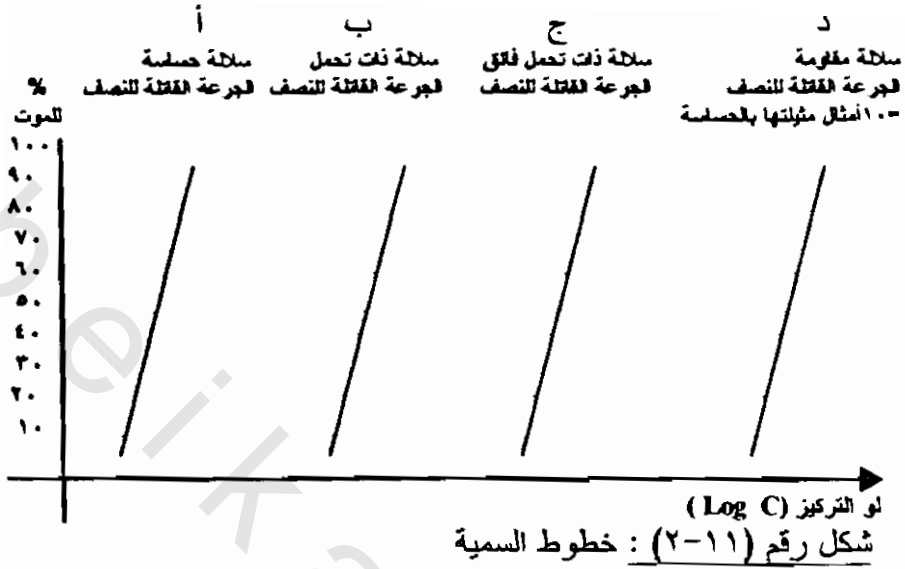
أما التحمل الفائق (Vigor tolerance) فهي القدرة الفائقة لسلاطة علي تحمل تركيزات أكبر مما تستطيع تحمله أفراد سلاطة حساسة حيث تتراوح قيمة الجرعة أو التركيز القاتل للنصف من ٢-٩ أضعاف ما تتحملة أفراد السلاطة الحساسة حيث أن أفرادها في طريقها إذا ما أستمر في تعريض أجيالها المتتالية لمتبقيات المادة فتعاقب قتل الأفراد الحساسة بكل جيل وتبقى الأفراد المقاومة والتي بدورها تعد الجيل الثاني و هكذا و يعزي ذلك إلي تحسن ظروف التغذية و زيادة حجمها و نشاطها أو لتربية السلاطة من أفراد ناتجة من جيل معامل بها أو التعرض لظروف بيئية سيئة أو للتعرض لمركب سابق أو لزيادة تركيز ونشاط إنزيم داخلي هادم للسم أو مع قدرتها أصلا على تخزينه أو تغيير تركيبية المورفولوجي والداخلي أو الفسيولوجي .

فغالبية أفراد أى سلاطة لكائن حي تكون حساسة مع وجود نسبة ضئيلة منها مقاومة ولذا ممن الصعب على التوكسيكولوجست إثبات وجود مثل هذه الأفراد الضئيلة العدد ومن هنا تظهر نتائج التقييم الحيوي (Bioassay) وكان جميع الأفراد متماثلة تقريبا في درجة تحملها ويكون نتيجة ذلك :

- ميل خط السمية (Slope) مرتفع
- قيمة الجرعة القاتلة للنصف منخفضة

وباستخدام التركيز الموصى به من المركب السام لأفراد مجموع معين فإنة يقتل بعض الأفراد الحساسة حيث لا تكون نسبة الموت ١٠٠% بينما لا تتأثر الأفراد المقاومة والتي تزداد نسبتها بالنسبة للعدد الكلي ويعزى ذلك وراثيا إذا علم أن الفرد يكون مقاوم إذا وجد في تركيبة الوراثة جين أو جينات خاصة بالمقاومة وإذا كان عددها هو المسبب لمقاومة مركب معين فإن استعمال هذه المادة يقلل نسبة من الأفراد الحساسة بكل جيل فتزداد نسبة هذه الجينات من الأفراد المتبقية وتنتشر بدورها في الجيل الثانى (نتيجة التكاثر ووراثة الجينات) فتزداد صفة المقاومة وهنا يتحرك خط السمية (Log dosage probit line : ldp-line) تجاه التركيزات المرتفعة وبالتالي تزداد قيمة الجرعة القاتلة للنصف وينخفض ميل الخط حتى تصل السلالة لأقصى درجة من عدم التماثل فيأخذ الميل فى الإزدياد مع زيادة تماثل الأفراد فى صورتها الجديدة . لذا فإستخدام المركب السام المكثف والمتعاقب يؤدي لظهور صفة المقاومة فلم يعد يقتل بالتركيزات التى كانت تقتل من قبل .

فعند تعرض مائة كائن من مجموع معين من الكائنات يبلغ تعدادة ٢١٠٠ كائن نجد أن خط السمية يأخذ الشكل (أ) ، شكل رقم (١١-٢) ويتعرض باقى المجموعة (٢١٠٠-١٠٠٠ = ٢٠٠٠) لجرعة تكفى قتل ٥٠% أى ١٠٠٠ فرد و يبقى ١٠٠٠ فرد أكثر تحملا وبإعادة التعرض لنفس الجرعة على ١٠٠٠ كائن المتبقى يكون خط السمية الناتج (ب) وذلك بفرض أن التركيز المستخدم فى الإختبار الأول لن يؤثر على نتيجة الإختبار الثانى ) ولا ترتفع درجة التحمل للأفراد ذات القدرة الأكبر على المركب السام فى حين أن نسبة الأفراد الأكثر حساسية تكون قد إنخفضت وهكذا ما يحدث عند تعرض سلالة لتركيزات قاتلة ثم كاثرت الأفراد المتبقية ثم أعيد تعريض الجيل الثانى لنفس المركب أما إذا عرضت سلالة ذات نسبة ضئيلة من الافراد ذات التحمل الفائق لتركيزات قاتلة فإن نسبة من الأفراد الحساسة ستموت وتزداد بذلك نسبة الأفراد ذات التحمل الفائق ثم تكاثرت الأفراد المتبقية وأعيد تعريض الجيل الثانى للمركب وكرر ذلك على الأجيال الناتجة فإننا نجد انتقال الخط (المنحنى) من الوضع الثانى (ب) للوضع الثالث (ج) لزيادة نسبة الأفراد الأكثر تحملا أو ذات التحمل الفائق حيث ترتفع قيمة الجرعة القاتلة للنصف من ٢-٩ ضعف .



أما شكل الخط في حالة المقاومة المشتركة وإنعكاس المقاومة فيحدث لميل الخط (Slope) ما حدث أثناء تكوين سلالة مقاومة فترتفع نسبة الجرعة القاتلة للنصف ويتغير ميل الخط لدرجة المقاومة .

أما في حالة إنعكاس المقاومة فيحدث عكس ما حدث في شكل الخط أثناء تكوين السلالة المقاومة فيتحرك الخط تجاه تركيزات منخفضة فتقل قيمة الجرعة القاتلة للنصف ويعتبر ميل الخط من ج إلى ب إلى أ .

أما إذا كانت الأفراد المختبرة خليط ( حساس ومقاوم ) فإن العلاقة بين لو التركيز ودرجة الإستجابة (النسبة المئوية للموت ) بالبروبيت يكون خط مستقيم في حالة السلالة الحساسة أو المقاومة العالية (شديدة المقاومة ) وذلك في حالة المجموع ذو التوزيع المعتدل فالسلالات بالطبيعة غير متجانسة بها أفراد حساسة وأخرى مقاومة حيث يكون الجين المحدث لصفة المقاومة سلند فنجد أن الأفراد المختلفة في تركيبها الوراثي لجين المقاومة تماثل الأفراد المقاومة في عملها أو يكون جين متحى فتماثل الأفراد الحساسة من حيث تركيبها الوراثي .

وتشير معظم آراء الباحثين أن المقاومة ليست سائدة تماماً أو متتحية تماماً وعلية فالفردي الهجين نو التركيب الوراثي المختلط تختلف درجة تحملها لحد ما عن الأفراد الحساسة أو المقاومة . فعند إختبار مدى تحمل عشيرة مختلطة فإن خط (Ldp-line) يكون بشكل هضبة عند نسبة الوفاة المقابلة لنسبة للأفراد الحساسة ثم ينثني مرة أخرى عند وجود أفراد حساسة وهجين ثم مرة أخرى عند وجود أفراد هجين ومقاومة وذلك عند النسبة المقابلة للمجموع الحساس والهجين . وهذه الهضبة تكون الزيادة في تركيز الجين لا تؤدي رفع النسبة المئوية للموت حتى تركيز معين يحدث عنده قتل الأفراد المقاومة فترتفع نسبة الموت وتنتهي الهضبة وكلما زاد الفرق بين تحمل الأفراد الحساسة والمقاومة تكبر الهضمة.

والثلاث نقط الأولى تمثل الأفراد الحساسة والمقتولة بالتركيزات المنخفضة :

- فالنقطة الأولى تمثل ٤٥ % موت في الأفراد الحساسة والمقاومة فهي تمثل في الحقيقة  $٤٥ \times ١٠٠ / ٣٩ = ٥٧$  % من مجموع الأفراد الحساسة لأن النسبة الكلية للأفراد الحساسة بالمجموع = ٧٩ % والتي تظهر عندها الهضبة والأفراد المقاومة ٢١ % .
- والنقطة والثانية تمثل ٦٤ % من الأفراد الكلية ستمثل في الحقيقة ٨١ % من الأفراد الحساسة .
- أما النقطة الثالثة والمقابلة ٧٥ % موت فتمثل في الحقيقة ٩٥ % من الأفراد ومن هنا يمكن فصل الأفراد الحساسة وحدها .
- أما الثلاثة نقط الأخيرة والممثلة لنسبة وفاة جميع الأفراد الحساسة (٧٩% من المجموع الكلي مضاف إليها بعض الأفراد المقاومة فإنه يمكن حسب (Ldp-line) للأفراد المقاومة وحدها فمن كل نسبة وفاة تطرح الأفراد الحساسة منها (٧٩% من المجموع الكلي) فتبقى النسبة التي تمثل المقاومة (٢١%) ثم تضرب في  $١٠٠ \times ٢١$  فالنقطة الأولى علي الخط تقابل ٨٠ % وفاة وتطرح منها القيمة  $١٠٠ \times ٢١ / ٥٥ = ٥٥$  % .

و بعد إيقاف استخدام المركب السام لفترة زمنية معينة يحدث انعكاس المقاومة ( Reversion of Resistance ) يختلف تبعاً لنوع السلالة المختبرة والمركب السام المختبر فنجد أن نسبة الأفراد الحساسة تزداد تدريجياً - تغيير

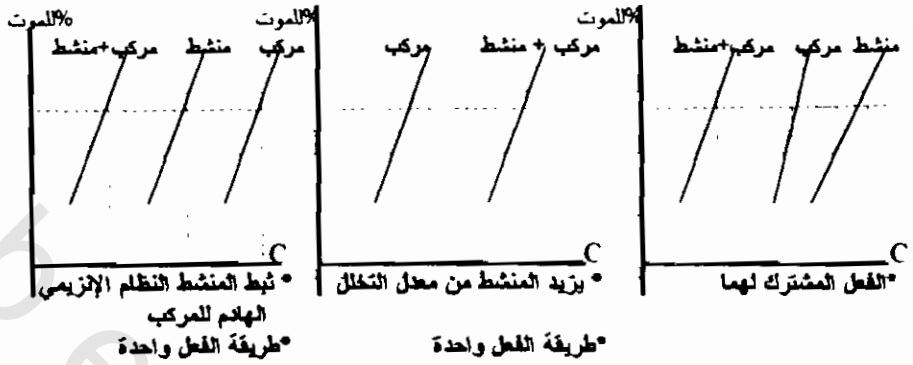
عكسي وتخفض نسبة الأفراد المقاومة تدريجيا وبيطىء حتى تصبح السلالة حساسية أو تتم بسرعة وذلك تبعا لنوع الكائن والمركب ودرجة المقاومة التي وصلت لها السلالة قبل إيقاف استخدام المركب السام . ولكن يتعرضها مرة أخرى للمركب السام نجد أن صفة المقاومة تتكون مرة أخرى و بدرجة أسرع من الأولى .

#### تأثير العامل المنشط :المقوى ( Synergism : potentiator effect ) :

يجعل العامل المنشط جزئى السم أكثر سمية من خلال عملية تنشيط (Synergism) فتزيد من درجة حساسية الكائن الحى للسم وعادة ما يكون غير سام . وقد تستخدم مركب آخر مع المركب السام الأول كعامل منشط وهنا ترجع السمية لمخلوطهما معا أو قد تتخفض سرعة الهدم لتأثيرها المبيط على الإترزيم الهادم للمركب فنجد أن خط اللوغاريتم الجرعة - الاستجابة ميله أكثر وهذا يدل على أن الكائن أصبح أكثر تجانسا بالنسبة لمهنة المخلوط قيمة الجرعة القاتلة للنصف أقل لزيادة سمية المخلوط أو يقوم المنشط بزيادة كمية المركب السام الملتقط أو يتقليل البخر فى قطرات السم المعامل فيحصل بذلك الكائن على تركيز أكثر من السم وعندما يتوازي الخط الناتج من المعاملة بالمركب السام مع الخط الخاص بالمركب السام + المنشط فإن ذلك يدل على تماثل ميكانيكية التأثير ونقل الجرعة القاتلة للنصف .

وقد يكون المنشط مركب سام آخر للكائن المعامل فيكون بذلك عامل مقوى ( Potentiator ) فينخفض ميل خط الجرعة - الاستجابة ونقل الجرعة القاتلة للنصف ويختلف ميل الخطوط الثلاثة لإختلاف تأثيرهم أو يتماثلو لتماثل طريقة تأثيرهم ن شكل رقم ( ١١-٣ ) .





شكل رقم (١١-٣) : تأثير إضافة العامل المنشط للمركب

ويستخدم اصطلاح معامل السمية المشتركة (Cotoxicity coefficient) لتقويم العامل المنشط =

الجرعة القاتلة للنصف للمركب السام بمفرده / الجرعة القاتلة للنصف للمركب السام + المنشط  
 فإذا كانت قيمته  $< 1$  فإنها تعنى حدوث عملية تقوية أو تنشيط

أما إذا كانت قيمته  $> 1$  فإنها تعنى حدوث عملية تضاد (Antagonism)

فإذا خفض المنشط سرعة هدم المركب السام لخفض التأثير الهادم للإنتزيم فتسمى بعملية الإتهيار (Detoxification) وهنا يزداد ميل الخط ويدل على أن الأفراد أصبحت أكثر تجانسا لتحملها المخلوطة وتكون قيمة الجرعة القاتلة للنصف أقل لزيادة سمية المخلوطة . وقد يؤدي المنشط لزيادة الكمية الملتقطة من المركب السام بالكائن المستهدف وهنا يكون ميل الخطين واحد أي متوازيين وتقل الجرعة القاتلة للنصف .  
 أما إذا كان المنشط سام فتكون المحصلة النهائية لسمية المخلوطة هي محصلة سميتها معا .

أما إذا كان المنشط سام والمركب السام مختلفين في طريقة فعلهما ينخفض الميل وتتخفض الجرعة القاتلة للنصف والخطين يصبحان غير متوازيين .

أما إذا كان المنشط سام والمركب السام متماثلين في طريقة فعلهما فينخفض الميل وتتخفض الجرعة القاتلة للنصف والخطين يصبحان متوازيين .

التنبؤ لما يحدث للسلالة مستقبلا :

حيث يتم تتبع قيمة الميل والجرعة القاتلة للنصف السلالة باستمرار  
وهنا يجب معرفة :

□ هل حدث تغير في درجة تحمل السلالة للمركب السام المستخدم من سلالة حساسة لسلالة ذات تحمل فائق أو حدث ذلك التغير لوجود أفراد مقاومة للمركب السام وهنا يجب معرفة نسبة الأفراد المقاومة للأفراد الكلية بالمجموع .

□ كلما قل ميل خط لوغار يتم الجرعة- الاستجابة يكون تكون السلالة المقاومة أسرع فيميل الخط ويمثل مدى تماثل المجموع من حيث درجة تحملها للمركب السام أما قلة الميل فتعني قلة التجانس لوجود نسبة من الأفراد المقاومة مع الحساسية .

مما سبق تتجلى خطورة ظاهرة المقاومة :

فاستمرار زيادة أعداد و انتشار الأنواع المقاومة من الكائنات فيكتسب الكائن الواحد مقاومة لأكثر من نوع من المركبات السامة حتى ولم يتعرض لها الكائن من قبل . كما أن انتشار وتكرار استخدام مركب سام واحد يمكن أن يكسب المقاومة لأكثر من نوع علاوة على شدة الإنتخاب التي يسببها للكائن الواحد من خلال تكون سلالة لها سيادة نوعية جديدة تامة وهو يؤثر بدوره على البيئة حيث ينخفض معه تعداد الأعداء الحيوية تباعا حيث يكون تأثير المركب السام وبنفس التركيز المستخدم أثره على الأعداء الحيوية عن الكائن نفسه .

والمقاومة كظاهرة طبيعية في العشيرة (Preadaptive phenomena) لاكتسب خلال نفس الجيل أو بالتعرض لجرعات منخفضة لا تسبب الموت لأي فرد أو بتعرض سلالة عديمة التجانس فلا تنشأ المقاومة في سلالات نشأت من زوج واحد من الكائن أو عدد قليل .

وتكتسب المقاومة معمليا بتعرض مجموعة كائنات حية كثيرة العدد حتى يكون المتبقى منها بعد ما يقتل منها للجيل الثاني وبالتالي تزداد فرصة وجود الجينات المقاومة للمركب لأجيال متعاقبة ففي العشرة أجيال الأولى من التعرض تظهر زيادة طفيفة في قيمة الجرعة القاتلة للنصف ثم بعد ذلك

تحدث زيادة مفاجئة ويتوقف معدل سرعة إكتسابها بزيادة الجرعة لأقصى ضغط ( $LD_{50}$ ) وبإيقاف استخدام المادة السامة فإن الكائن قد يصبح مقاوم ولكن ارتباط صفة المقاومة بوظيفة حيوية يصعب بعد ذلك كسر هذا الارتباط فزيادة شدة الانتخاب تؤدي لزيادة عدد الأفراد التي تقتل وبالتالي تترجع في بناء المقاومة ولكن زيادتها عن حد معين يؤدي لفشل الانتخاب أو لفقدان جين المقاومة لقلة الأفراد الحاملة له والتي تنجو من الانتخاب وبالتالي فقدان التباين الوراثي أو للإخفاض الشديد في خصوبة الأفراد الحاملة لهذا الجين . كما تختلف سرعة تكوين السلالة المقاومة بالانتخاب باختلاف الطور الذي يجري عليه الانتخاب ( التعريض ) فإنتخاب طور معين في دورة حياة الكائن قد يكون أكبر أو أقل من طور آخر وذلك لأختلاف فترة بقاء المركب المختبر بكل طور أو لإمكانية تغلب المركب على التغيرات اليومية الفسيولوجية للجسم من حيث مستوى النشاط الإنزيمي الهادم أو المنشط للمركب كذلك لإختلاف مستوى الانتخاب (مستوى الجرعة المستخدمة ) من طور لآخر .

ويعد التباين الواضح في استجابة الكائن للجرعات المختلفة عامل هام لسرعة إكتساب الكائن المقاوم مما يؤدي للحصول على منحنى غير حاد للسمية كذلك فكلما زادت مقدرة الانتخابية وأعتقد قديما أن استعمال مخلوط لمركبين سامين مختلفين في طريقة فعلهما يقلل من إحتمال ظهور ضعف صفة المقاومة ولكن ظهر العكس خاصة مع الأوقات الطبية والبيطرية كالذباب المنزلي وتعرضه لثلاث مجموعات هي :

- الددت والملاثيون
- الددت
- الملاثيون

وبعد عشرة أجيال كانت المجموعة ( الددت والملاثيون ) و الددت أكثر مقاومة باريعين ضعف الددت أما مجموعة الددت والملاثيون فكانت أكثر تحملا للملاثيون بحوالي مرتين رغم أن الددت والملاثيون لكل منهما طريقة فعل مختلفة إلا أن كل منهما غير من إستجابة الكائن للمركب الآخر . فمركب الددت أعطى قدرة تحمل أعلى للملاثيون في نفس الوقت أسرع الملاثيون من اكتساب المقاومة الددت وتبادل المواد السامة في دورة يقلل من احتمال اكتساب صفة المقاومة فتعرض أفراد الجيل الأول للددت ثم

الجيل الثاني للملايين ثم الثالث للددت وهكذا و بعد عشرة أجيال وجد أن الزيادة في المقاومة ضد ددت بلغت ٤٠ مرة وللملايين مرتين عمالو عرض كل منهما منفصل .

كذلك وجد أن الضغط الانتخابي للسموم الفوسفورية العضوية بعد استعمال الددت يساعد على استمرار المقاومة ضد الددت .

وتتأثر سرعة تكون السلالة المقاومة على القدرة النسبية على التنافس في حياة أفراد الكائن الحساس والمقاوم فمن المتوقع أن جين المقاومة ذو تأثير ضار على الكائن في حالة عدم تعرضها لجزئى المركب السام لذلك تظل نسبة ضيعة منها حتى يستخدم المركب مرة أخرى فيزداد تكراره وتزداد المقاومة تدريجيا و بإبعاد التعرض تنعكس المقاومة بسرعة وعند إعادة الانتخاب بالمركب مرة ثانية ترجع المقاومة بسرعة لنفس الدرجة و بإعادة تنعكس المقاومة ببطيء وبالانتخاب للمرة الثالثة تصل المقاومة لأقصى درجة و بثبات حتى عند إبعاد المركب حيث ترجع زيادة المقاومة بالمرة الثانية والثالثة لإنتخاب تركيب وراثى بعدد من العوامل حتى يتمكن جين المقاومة لمركب الددت أن يظهر أكثر تأثير و ثباتا فى حين سلالة الذباب (Mullix) شديدة المقاومة كان ينتج عند التزاوج نسل قليل المقاومة ولم يتمكن من الإبقاء على السلالة أكثر من ثلاثة أجيال لدرجة الاعتقاد بوجود جين قاتل مرتبط بجين المقاومة . ولم يتمكنوا من التغلب على هذه الصعوبة بالانتخاب لصفة الخصوصة وقدرة التحمل كما وجدت إختلافات في بعض السلالات المقاومة من حيث طول فترة الحياة الأطوار وأعمارها بالنسبة للسلالة الحساسة والمقاومة والخصوصة والتطور والنمو تبعاً لدرجة الحرارة والنشاط الغذائى وقلة تحمل الجوع .

كذلك فتأثير الطور المعرض أثره على سرعة الانتخاب و ظهور السلالة المقاومة كذلك فقد تزداد قوة الانتخاب من طور عن الآخر لذا أوصت منظمة الصحة العالمية بمكافحة الطور البالغ إلا إذا استحال ذلك لسلك معين للأفراد .

كذلك يجب دراسة قابلية النوع لتكوين سلالة مقاومة فقد يستخدم مركب ولمدة تصل إلى خمسة عشر جيل دون إنتاج سلالة مقاومة كذلك يختبر المركب على إنتخاب السلالة المقاومة معمليا لتعين سرعة إحتمال سرعة ظهورها و درجتها والتنبؤ بما سيحدث عند التطبيق الميدانى .

كذلك فزيادة عدد جينات المقاومة يبطء ويأخر تكون السلالة المقاومة ولطول الفترة المنقضية لتجمع عدد كبير من الجينات المقاومة لمركب ما فى العشيرة قبل تعرضها له لايعنى ضرورة وجود الفرد المقاوم لأن جين المقاومة إذا كان متحيا ( recessive ) كان الفرد الحامل له حساس وفى صورة غير متماتلة ( Heterozygous ) وباستخدام المركب تقتل الأفراد الحساسة مع باقى الافراد التى لاتتحمل جين المقاومة .

أما إذا كان جين المقاومة ذو سيادة غير تامة ( Partial dominance ) فتتجو نسبة من الأفراد التى تمثل جين المقاومة فى صورة غير متماتلة تتوقف على التركيز المستخدم درجة السيادة .

أما إذا كان الجين ذو سيادة تامة ( Dominant ) فإن الفرد الذى يحمله فى صورة غير متماتلة يكون فرد مقاوم وتظهر المقاومة سريعا وكلما زادت السيادة لجين المقاومة وقد كان الوصول بالانتخاب للسلالة المقاومة أسرع .

كذلك زيادة تكرار الجين المقاوم بالعشيرة قبل تعرضها يزيد نسبة الأفراد الحاملة له كلما كان نجاح الانتخاب لسلالة مقاومة أسرع والعكس صحيح .

ويتوقف تكرار الجين على حجم العشيرة المعرضة فكلما زاد حجمها زاد احتمال سرعة كونها لزيادة درجة التباين الوراثى والعكس صحيح فعندما ينخفض التباين الوراثى يقل تأثير الانتخاب ولهذا فعابا ما يفشل فى تكوين سلالة مقاومة إذا بدء بعد قليل لإحتمال غياب أو فقد جين المقاومة أثناء الانتخاب

كذلك فعند تأخير ظاهره المقاومة لسلالة ما فى بيئة فيجب التطبيق الأمثل للمركب المستخدم من حيث الميعاد الأمثل للتطبيق وبالتركيز الأمثل الموصى به (المركب الذى له خط لوغاريتم جرعة-استجابة ذو ميل مرتفع) مع التوزيع المنتظم للمركب كما أن استخدام المركب بتركيز مرتفع يعد أحسن طريقة لتأخير ظهور المقاومة حيث يقتل أكبر نسبة ثم لايترك مثبتقات وتكون المعاملة فى مساحة محددة ومحاطة بساتر غير معامل .

كذلك فاستخدام المركب السام لمرّة ثانية فإنة يفضل استبداله بمركب آخر له نفس النتيجة فى المكافحة حتى لا تظهر صفة المقاومة للمرّة الثانية وبسرعة كذلك يفضل لتأخير ظاهرة المقاومة استخدام المركب ذو الأثر الباقى الطويل ( Long residual effect ) وهو ما يتعارض مع زيادة التلوث البيئى ( Environmental pollution ) كما يفضل أيضا عند المعاملة ترك مساحات

صغيرة كنواة يتكاثر فيها الأفراد الحساسة وتهاجر منها للمناطق المعاملة  
 فتنزوح مع الأفراد المتبقية من المعاملة فتتخفض نسبة الجين المقاوم  
 (ظهور سلالة مقاومة تعنى زيادة تكرار جين المقاومة بالعشيرة للمركب  
 الذى إذا ما أستبدل بأخر تبدأ الزيادة فى تكرار الجين للمركب الثانى الذى قد  
 يكون من نفس المجموعة الكيمائية للمركب أو من مجموعة اخرى وفى نفس  
 الوقت ينخفض تكرار الجين بالعشيرة للمركب الأول وهذا يعد علاج مؤقت  
 ناجح تطبيقيا . وبعثت مقاومة لمركب من السموم الكلورونية العضوية  
 كالذباب المقاوم للجامكسان والكلوردان والديلدريين ) يستخدم السموم  
 الفوسفورية العضوية المختلفة ( حيث تقسم لعدة عنلات داخل المجموعة  
 الواحدة ) بغرض منع تجمع جينات المقاومة لهما لفترة طويلة فيتأخر  
 ظهورها .

وتوجد بعض المركبات لم تظهر لها سلالة مقاومة بعد مثل  
 السيليكاجيل (Silica gel) والتي تمتص جزئيات الماء والدهون من خلال جدار  
 الجسم فتفقد كل الرطوبة بالجسم وكذلك الزيوت المعدنية (Mineral oils) والتي  
 تقتل بطرق مختلفة وهنا يكون الانتخاب فى اتجاهات مختلفة مما يبطل من  
 ظهور السلالات المقاومة . أو باستخدام مخلوط لمركبين أو أكثر من  
 مجموعتين كيميائيتين مختلفتين أو أكثر حيث تؤدي لزيادة التأثير السام  
 (الصدمة العصبية Knock down ، الشلل السريع ) لمخلوطهما معا أكبر من  
 سمية كل منهما بمفرده كتأثير إضافي (Additive effect). أما إذا ما أضيف  
 المركبين وقلت نسبة الموت فإن تأثيرهما يكون تضادى (Antagonism) ، أما إذا  
 أعطيا تأثير أكبر من مجموع تأثيرهما معا فإن التأثير هنا يكون تنشيطى  
 (Synergistic effect) وتكون نسبة التأثير التنشيطى : معدل التنشيط : معامل  
 السمية (Synergistic ratio : Cotoxicity coefficient) = جرعة المركب التى تقتل  
 ٥٠% بمفرده / جرعة المركب التى تقتل ٥٠% + المنشط  
 فإذا كانت قيمة < ١ فتعنى تنشيط (Activation)  
 فإذا كانت قيمة > ١ فتعنى تضاد (Antagonism)

فإستخدام المنشط مع المركب يقلل من سرعة إكتساب صفة المقاومة  
 فهى تثبط الجهاز الإنزيمى الحيوى المحلل للمركب كما أنها تقلل من  
 التركيزات المستخدمة .

أما الاصطلاح تقوية (Potentiation) فيصف الحالة التي يكون كل مكون له تأثير خاص به وتكون درجة الاستجابة لهما معا أكبر من مجموع الاستجابة لكل منهما علي حدة ويسمى المسبب لزيادة درجة الإستجابة بالمقوى (Potentiator) فإذا تساوى المركبين في تأثيرهما فإن التأثير المشترك لهما يكون متساوي ومخلوط سميتها متوازن والعكس صحيح .

كذلك فاستخدام مخلوط لمجموعات مختلفة يبطن ظهور السلالة المقاومة ويرجع ذلك لأن أفراد العشيرة الحاملة للجينات المقاومة للمركبين أقل من تلك تحمل إحداها فقط . واستخدام مخلوط لمركبين لايلاشي ظاهرة المقاومة ولكن يؤخرها أو يبطن ظهورها وعلية فاستعمال المركبات السامة بالتبادل أو في مخلوط لا يحل المشكلة دائما ولكن يؤخر ظهورها في نفس الوقت يزيد من تعقيدها بتكوين مقاومة لأكثر من مركب سام . فاستخدام مخلوط سام وعامل منشط يعمل على تثبيط الإنزيم الهادم للمركب عند معاملة سلالة مقاومة له فيستعيد المركب السام كفاعلة وتصبح السلالة كالحساسة فند استخدام مركب (WARF) أو مركب (DMC) لتثبيط دنت - ديهيدروكلورونيز بالذباب المقاوم للدنت ولكن سرعان ما ظهرت سلالة مقاومة له مع مركب (DMC) ويعتقد أن ذلك حدث لتراكم وتجمع جينات محورة رفعت ما يحتويه الكائن من الإنزيم الهادم للمركب السام بحيث يمكنها التغلب على المنشط نفسه ثم يزيد منه ما يكفي لهدم المركب نفسه كاستخدام البروبيل بيوتوكسيد مع الذباب المنزلي المقاوم للسموم الفوسفورية العضوية و استخدام السيسامكس لتثبيط السيفين والديميتلان والأيزولان والبيرولان على الذباب المقادم للدنت والباراثيون .

كذلك يجب استخدام المركبات ذات الإرتباط السلبي (Negative correlation) فالمقاومة المشتركة ما هي إلا حالة إرتباط إيجابي (Positive correlation) لمجموعة من المركبات فالمقاومة لمركب تسبب في مقاومة مشتركة لمركب آخر (Resistance induced enhanced substance) بينما المركبات السامة المرتبطة سلبيا فإن المقاومة لمركب تؤدي لظهور حساسية للأخر وبالتالي فاستخدامهما معا لا يمكن وأن ينتج عنه سلالات مقاومة لكلاهما معا مثل مركب الدنت وبروميد البوتاسيوم أو إسترات حمض البروموخليك مع الذباب المنزلي المقادم للدنت فلوريد السياتيد . كذلك تم الحصول على نتائج

مماثلة (ارتباط سلبي) أيضا بين الددت وفلوريد السيليل (Cetyl fluoride : CF) وفلورو خلات السيليل (Cetyl F. acetate : CFA). كذلك ثبت وجود ارتباط سلبي بين الفينيل ثيو يوريا وفلوريد السيانييد والددت على ذبابة الدروسفولا حيث وجد أن الجين على مسافة ٦٥ على الميكروسوم الثاني المسبب للمقاومة في الددت كانت السلالة المقاومة للددت أكثر حساسة للفينيل ثيو يوريا من السلالة العادية وعندما إستعادة السلالة المقاومة والمنتجة بمركب الفينيل ثيو يوريا حساسيتها فكانت أقل من السلالة الحساسة . فوجد Ogita ان الفينيل ثيو يوريا (Pu) رفع المقاومة للددت في السلالات التي كانت مقاومة للددت والجامكسان والباراثيون ولكن بالانتخاب بمادتي الفينيل ثيو يوريا والفينيل يوريا أرتفعت مقاومة السلالات لكبريتات النيكوتين وأقترح أن العامل السائد للحساسية لمادة الفينيل ثيو يوريا وكذلك المقاومة لمادة الفينيل يوريا قد تكون تأثيرا آخر لجين المقاومة السائد للددت والجامكسان والباراثيون هو الموجود عند مسافة ٦٥ بالكروموسوم الثاني وأن العامل السائد للمقاومة لمادتي الفينيل ثيو يوريا والفينيل يوريا على الكروموسوم الثالث قد يكون تأثيرا آخر لجين المقاومة لكبريتات النيكوتين الموجودة في المكان ٥٠ بالكروموسوم الثالث وكانت المقاومة لمادة الفينيل ثيو يوريا ومشابهاتها الباراهالوجينية كانت ذات ارتباط سلبي بالمقارنة للددت والجامكسان والباراثيون ولكن إرتبطت إيجابيا بمادة الفينيل يوريا ومشابهاتها الباراهالوجينية مع الددت والجامكسان والباراثيون .

ويعد ارتباط أزواج من المركبات السامة ارتباطا سلبيا خاصة لو كان هذا الارتباط وراثي بنفس الجين كما بحالة الفينيل ثيو يوريا + ددت بالدروسفولا مازال الحل الوحيد الكامل للقضاء على مشكلة المقاومة .

ومن أمثلة هذه المركبات سلفايرازين (Sulfa pyrazime : CBA) للبكتريا والسلفا ثيازول والبنسلين ويظهر الارتباط السلبي نتيجة الصدفة عند اختبار سمية مركب على سلالة مقاومة فإتضح أنها أكثر حساسية من السلالة الحساسة مع أكتشاف سببها وارتباطها الوراثي أو من خلال دراسة نظم تمثل السموم بأجسام الكائنات وأكتشاف العامل المسبب لهدم المركب بجسم الكائن الحي والذي قد يمكنه أن ينشط مركب آخر ليصبح أكثر سمية .



كذلك يفيد استخدام مركبات سامة لا تؤثر على الاعداء الحيوية كالسموم  
دات الأثر السام الاختياري (Selective effect) أو السموم الجهازية (Systemic  
effect).

ويتحكم في معدل نمو المقاومة العوامل الوراثية وعوامل التطبيق  
والتحكم الغذائي والإختلاف في الحساسية الكائنات الحية المعتمدة عليها  
الأعداء الحيوية في غذائها حيث يعمل المركب على إنتخاب جين مماثل  $\otimes$   
لكل من الآفة والعدو الطبيعي إلا أن الآفة لها هنا إمداد غذائي وقد يتيح لها  
التكاثر وسرعة زيادة المجموع والعكس مع الأعداء التي تواجه بمشكلة  
النقص في العدد مع زيادة نسبة موت الآفة فتعرض للجوع ولا تقدر على  
التكاثر وتهاجر لمنطقة أخرى تتنافس مع أعدائها على الغذاء وهنا تكون  
الأعداء المهاجرة أقل وفرة عن الموجود أصلا .

وبمقارنة مدى تطور ونمو المقاومة بالمفترسات وضحيتها بالانتخاب  
نجد أن تعداد الاكاروس والمفترس تتراوح من ١٠ - ١٠ وقت معاملة  
المجموع الخضري بمركب أزيغوس ميثيل فيظهر المفترس مقاومة بمستوى  
أسرع من الضحية بعد ٢٢ جيل وعند إجراء الانتخاب بجرعة تسبب ٧٥ %  
موت أظهرت الضحية درجة مقاومة أبطأ من التجربة الأولى لأن المعاملة  
لا تم في كل جيل بل عندما تصل الضحية لمستوى كثافة عددية معين وتظهر  
المفترسات المنتخبة مستوى يقرب من ٩٩,٩% وبسرعة لتوافر الغذاء  
للضحية وعندما تصل المفترسات لمستوى مقاومة الضحية بعد الانتخاب  
الثاني فإن الإستمرار في الإنتخاب يبطئ لنفس مستوى الضحية كذلك معدل  
النمو ومستوى التعريض والعوامل الوراثية فكل زادت مقاومة الطفيل لا يكون  
مقاوم للمركب فالطفيل المميز بالحركة والتخصص وقلة تعرضه للسموم  
لا تكون له مقاومة ابدأ .

ولقدرة الكائن على التأقلم الطبيعي دورها فالإثاث الكاملة التطور  
والعديدة العوائل تتحمل السموم نتيجة الضغط الكيميائي الحيوى المرتبط  
بغذائها خلال مدة تطورها فارتفاع النشاط الإنزيمي و المرتبط بالانتخاب  
الطبيعي لفقد سمية المكونات الطبيعية الكيميائية كالسبانيديات و القلويات و هنا  
تلعب إنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) دورها في حمايتها  
وعند تنشيط السموم (كارباريل) بالبروبيونيل بيوتوكسيد المثبط لإنزيمات  
الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة قلت الحساسية بمعدل ٦ مرات مقارنة

بالمفترسات ، ١٦ مرة بالمقارنة بالطفليات وهذا يعنى أن النسبة المئوية لتنشيط إنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة بالافات ١,٦-٢,١ ضعف المفترسات والطفليات .

ويجب الأخذ في الإعتبار أنه بالإمكان ادخال مكافحة الحيوية (Biological control) باستخدام المفترسات (Predators) أو المتطفلات (Parasites) والميكروبات (Microbes) على عائل ضار مما يغير ويعدل في نقطة الإتزان للعائل مع غيره من الكائنات في بيئة بحيث يكون التعديل ضد صالحة والسيطرة على العائل بهذه الطريقة أما طبيعية أو بتدخل الإنسان أما بالنسبة للمكافحة الميكروبية (Microbial control) وأثرها على حيوية وتغذية وتمثيل ووظائف أعضاء الافة مما أتاح استخدامها كمييدات ميكروبية (Microbial pesticides) حيث استخدام الفطر ثم البكتريا والفيروس والبروتوزوا أو الركستيا والنيماثودا .

وتمثل البكتريا مجموعة كبيرة من الكائنات الحية الدقيقة خاصة المكونة لجراثيم مثل مجموعة بكتريا مرض اللبن (Milk disease) والمجموعة المكونة لبلورات (Crystal forming) مثل *B. thuringiensis* فالبلورات المتكونة سامة وتتكون من بروتين به ١٧% نروجين وتكون الاستجابة للبلورات السامة في صورة :

• شلل كامل بعد ١-٧ ساعة حيث يعتقد أنها تؤثر على نقاذية خلايا المعدة من خلال تأثيرها على المواد اللاصقة للخلايا فتتفد محتويات المعدة القلوية للدم ويتغير درجة أس أيون الهيدروجين بالدم فيسبب الشلل والموت .

• و يحدث شلل للمعدة بعد ساعات من التغذية فتتفد التغذية وتموت خلال ٢-٤ يوم ولكن بدون نفاذ محتويات المعدة لليلازما ولا يحدث شلل كامل وهو الشائع حدوثا .

• الموت عند تواجد الجراثيم والبلورات معا لتكون مادة سامة في بيئة البكتريا وتبقى مع الجراثيم والبلورات عند تخفيفها

ويقال إستعمال الفطريات (Fungi) لإعتماد نجاحها على ارتفاع الرطوبة حتى تتمكن الجرثومة من الإنبات على جدار الجسم ثم جسم الافة ثم تنمو الابتوبة (Hypha) وتخرق جدار الجسم للداخل وتتكاثر وتملىء تجويف الجسم مثل جنس *Beauveria bassiana*

أما الفيروسات (Viruses) وأهمها polyhedrosis و Granulosis ويصيب الأَطوار الغير كاملة بينما بحملة للطور الكامل بدون حدوث مرض وينقله لنسلة حيث تخترق جدار المعدة وتهاجم الخلايا الحساسة بالجسم وينمو بداخل النواة أو السيتوبلازم ويتكاثر وتسبب إسهال مكونات الجسم وتتفجر ويخرج منها سائل محتوي على ملايين الفيروس وتموت بعد 4-2 يوم .

أما البروتوزوا (Protozoa) حيث قسمت البروتوزوا المستخدمة لأربعة أقسام Coccidia و Microsporidia و Haplasporidia و schizogregarina وتحديث الإصابة بالتغذية عليها وتكفي جرثومة واحدة منها لتنفذ لداخل الجسم بلخترق جدار المعدة وتنقل من عائل لآخر بمتطفلات وعن طريق الأم للبيضة .

كذلك يعد استخدام المواد الطاردة (Repellent) تسبب إبعاد الكائن عن المكان المتغذي عليه فتحمي الإنسان وممتلكاته الحيوانية والزراعية والملبوسات من هجومها مثل زيت السيترونيل و داي ميثل قثالات و الإندالون ( indalone) والأسترات والأميدات والإيميدات والآثيرات والكحولات ومبيقات الدت وتتاثر الإستجابة تبعاً لنوع وتركيز المادة الطاردة و عمر و طور و جنس الكائن وحالته الفسيولوجية والغذاء والنظم الجنسية ودرجة نفاذيتها خلال الأنسجة والتغير الحادث بها ويعتقد أن المواد الطاردة تعمل على النظم الحسية كالشم و الملامسة .

أما المواد المانعة للتغذية ( Antifeeding deterrents ) فهي مركبات تثبط حركة أجزاء الفم فتمنع التغذية والمضغ وتمنع عملية وضع البيض فتمنع تكاثرها دون طردها أو قتلها أو التأثير على شهيتها مثل تراي فينيل ميثان وكلوروتراي أريل فوسفين والأرسين والقصديروز وتراي ميثيل فوسفونيم وميتين ف ف (Mutinff) و ملح الخارصين و داي ثيوكارباميك و 4- داي ميثيل تراي ازينو أسيتانيليد .

فعند بدء التغذية تتغذى على جزء صغير ثم تقف التغذية ثم تعيد الكوة مرة أخرى ثم تقف وهكذا بعد عدة محاولات تقف عن التغذية تماماً وتظل بمكانها وتموت جوعاً وهنا أقترح أن تأثيرها يكون على المعدة فتشلها ولكن ثبت غير ذلك فإتجه التفكير لأن يكون فعلها على المستقبلات الحسية بالفم ( Sensory receptors ) فتقف التغذية لتثبيط عمليتي القضم والبلع فعند إزالة أجزاء الفم التي عليها المستقبلات الحسية ذات العلاقة بالطعم والرائحة ترفض التغذية تماماً .

اما الهرمونات كهرمون المخ (Brain Hormone) والفرز دوريا بخلايا المخ الحسية (neuro secretry) ثم يتجمع بعد ذلك في غدة (CC : Corpora cardiaca) وتنقل منها بالدم لخارج القلب وتوزع على أعضاء الجسم المختلفة ويعتقد انه يسبب إفراز هرمون الاكديسون (Ecdyson) والمسمى بهرمون النمو والتكوين :هرمون الإتسلاخ والمفرز من غدة الصدر الأمامي (Prothoracic) حيث يؤثر على الأعضاء العصبية بجدار الجسم فتحدث تغيرات خلوية تؤدي الخلايا والتي تكون الاتسلاخ وتفرز الإنزيمات المساعدة على تخليق البروتين أو تؤثر على نفاذية الجدر .

أما هرمون الشباب (Juvenile hormone) أو الهرمون و ينفرد من الغدة المخية (C.allata : ca) إما يتأثير الاكديسون أو الخلايا المفترزة بالمخ دوريا وتسيطر على التطور (metamorphosis) ففي حالة إنخفاض تركيزه أو إنعدام إفرازه يتطور الطور الكامل سريعا و بدون إكمال الأعضاء الجنسية وهنا يصعب عدم استخدامها كسموم لعدم معرفة تركيبها الكيماوى بالضبط أو طرق تخليقها كذلك ضرورة جرح أو خدش الكائن ليسهل تطبيقها مع الأخذ فى الاعتبار مقدره الكائن على هدمها عندما لايتوفر الداعى لوجودها بالجسم لذا يحتمل ظهور سلالة مقاومة لها .

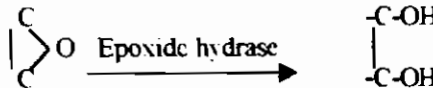
#### المقاومة المشتركة (Cross resistance) :

أظهرت الأبحاث المتتابعة أن السلالة المقاومة لمركب معين كثيرا ماتظهر مقاومة مشتركة لمركبات أخرى مشابهة أو مختلفة كيمائيا فكفاءة المركب الجديد تقدر على أساس قدرته على قتل الكائنات المقاومة لمركبات أخرى وأثره على ظهور أو تطور المقاومة المشتركة لمركبات أخرى . ويلاحظ أن إستعمال مركب فى مكافحة سلالة معينة قد تنتج عنه سلالة من نوع آخر مقاومة له و مقاومة مشتركة لمركبات أخرى فأدى الباراثيون لمكافحة الحشرات القشرية بكاليفورنيا إلى ظهور سلالات مقاومة من حلم الموالح الأحمر المقاوم للدلفانف والإيثيون والترايبيون والتي كانت ناجحة من قبل فى مكافحته . وأدت هذه الظاهرة لدراسة نظم المقاومة المشتركة والعوامل المسببة لها وجدولة تنظيم إستخدام المبيدات فى مكافحة لتأخير ظهور السلالات المقاومة أو منعها إن أمكن .

فمقاومة الذباب المنزلي لمركب الددت ترجع لإتريزم ديدريدوكلورونيز ولذا فمن المنتظر أن يكون الذباب المقام للددت مقاوم لمبيدات أخرى ويكون الإتريزم أكثر نشاطا على مركب الددد (DDD) والميثوكسي كلور عن الددت حيث يقوم الإتريزم بهدم وإزالة سمية المركب ويختلف معدل الهدم بين أفراد السلالة الواحدة وبين السلالات ويعتمد الإتريزم في عمله أساسا على وجود الجلوتاثيون والذي لا يتأثر مستواه في نهاية التفاعل ولوحظ أن إنتخاب سلالة مقاومة من الذباب المنزلي لمركب الددت كونت مقاومة مشتركة للميثوكسي كلور بدرجة أقل وبيعض حالات الإنتخاب بالميثوكسي كلور لم تنتج عنه مقاومة مشتركة لمركب الددت فعند الإنتخاب بمركب الددت ولمدة ١٨ جيل صار مقاوما ٨٠٠ مثل والميثوكسي كلور ٤ مثل ولكن عندما أجرى الإنتخاب بالميثوكسي كلور لمدة ٢١ جيل صار مقاومة له ١٨٥ مثل وظل حساس للددت . ولهذا يستخدم في كثير من الأحيان مركب الميثوكسي كلور في مكافحة الذباب المقاوم لمركب الددت ولكن سرعان ما تظهر السلالات المقاومة عند تعرضها فانتخاب سلالة مقاومة من الذباب المنزلي لمركب الددت بواسطة الإنتخاب بالميثوكسي كلور تسبب ظهور مقاومة للميثوكسي كلور بعد ٣-٤ جيل بينما وصلت السلالة الحساسة لهذه الدرجة من المقاومة بالإنتخاب بالميثوكسي كلور بعد ٩-١٠ جيل .

والإنتخاب بمركب الددت ينتج عنه عادة زيادة في درجة تحملها للسموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية الأخرى علاوة على درجات المقاومة المشتركة للمركبات المشابهة للددت ولكن قد تظهر أحيانا مقاومة مشتركة لمركب اللندين (Lindane) فإنتخاب الذباب المنزلي بمركب ددت نتجت عنه مقاومة مشتركة للميثوكسي كلور وتحمل فائق للبرولان والكلورودان والديلدرين وبرفع مقاومة سلالة الذباب بالددت ١٠٠٠ مثل زادت مقاومتها للندين ٣ مثل .

ويقوم إتريزم إيواكسيد هيدريز ( Epoxide hydrase ) بالسلالات المقاومة بهيدرة حلقات الإيبوكسيد بمركب السيكلوداينين



ويلاحظ من الجدول التالي رقم (١٠-٢) أن إنتخاب الذباب بالميتوكسي كلور لم يكون سلالة مقاومة له أما إذا كانت حساسة للددت واللنديين أو تصبح شديدة المقاومة للددت ومقاومة للنديين (النصف الثاني من الجدول) ولم تتكون مقاومة مشتركة للبرولان والديلدريين . أما إنتخاب سلالة مقاومة للذباب باللنديين فأدى لإنتاج مقاومة مشتركة قوية للديلدريين والكلوردان وأما أن تكون مقاومة مشتركة للددت (٢٠٠مئل) وللميتوكسي ١٠ مئل أو يزداد تحملها للددت (٤ مئل) وتظل حساسة للميتوكسي كلور .

وعند إنتخاب سلالتان للذباب إحداهما بالددت فصارت مقاومة له وذات تحمل فائق للنديين والتوكسافين وقليلاً للهيبتاكلور والألدريين والديلدريين وإنتخبت الثانية بالددت أولاً ثم بسادس كلوريد البنزين مع رشة واحدة بالديلدريين فصارت شديدة المقاومة للددت وسادس كلوريد البنزين وذات مقاومة مشتركة للهيبتاكلور والتوكسافين والألدريين والديلدريين وهذه المقاومة المشتركة ترجع للإنتخاب بسادس كلوريد البنزين مع العلم بأن السلالة الأولى كانت بعد الإنتخاب مقاومة للددت ١٠/١ مقاومة السلالة الثانية تقريباً .

وبإنتخاب سلالة من الذباب بالكلوردان كونت مقاومة مشتركة للجامكسان والديلدريين ولكن ظلت حساسة للددت مما يثبت أن المقاومة للجامكسان والكلوردان والديلدريين مستقلة عن المقاومة للددت وإنتخبت سلالة أخرى بالكلوردان وصارت مقاومة له (٢٥٠مئل) ومقاومة مشتركة للديلدريين ١٢ مئل وللنديين ٢٢ مئل . وإنتخبت سلالة بالديلدريين فكانت مقاومة مشتركة للكلوردان مقاومة مشتركة للنديين وذات تحمل فائق للددت وزاد تحملها للميتوكسي كلور وأكثر حساسية للبرولان علماً بأن السلالة كانت أكثر مقاومة للديلدريين من السلالة (النصف الثاني من الجدول)

ولوحظت ظاهرة زيادة مجموع أفة معينة بعد المعاملة بالسالديرين دون تأثير على المفترسات والمتافسة معها ويرجع ذلك لزيادة نسبة البيض الموضوع بالإثاث بنسبة ٧٠ % . وأستعمل البرولان و البيولان (نيتروبرافينات ) والذان لايمكن إزالة جزيء كلوريد هيدروجين منهما بإنتزيم الديهيدروكلورونيز فكانت فاعليتهما عالية على السلالة الحساسة أما سلالة (NAIDM) المقاومة للددت والميثوكسي كلور والكلورودان والسالديرين والحساسة للديلان (المركبين معا ) عندما إنتخبت بالديلان لمدة خمسة أجيال صارت مقاومة ١٠٠ مثل .

جدول رقم (١٢-٢) :درجة المقاومة المشتركة

عدد الأجيال المنتجة للسلالة المقاومة	ددت	ميثوكسي كلور	اللدن	كلورودان	ديلدرين
ددت (١٨ جيل)	٨٠٠	١٤	٤	٢	٣
ميثوكسي كلور (٢١ جيل)	١	١٨٥	٢	٢	٢
لندن (١٦ جيل)	٤	١	٤٢٥	١٥	٢١
كلورودان (٤٠ جيل)	٢	٢	٢٢	١٢٥٠	٣٨٠
ديلدرين (٣٦ جيل)	٨	٤	٢٠	٨٤٠	٢٠٥٠٠
الجرعة الفتلة للتصف للسلالة الحساسة	٠,٠٣٣	٠,٠٦٨	٠,٠١		١,٠٣٣
ددت	١,٠٠<	٠,٦٦٠	٠,٢		٠,٢٦
ميثوكسي كلور	١,٠٠<	١,٠٠<	٠,١٨		٠,٠١٠
برولان	٧,٠	٠,٦٠	٠,١٥		٠,٢٢
لندن	٧,٦	٠,٦٦	١,٠٠<		٠,١٠
ديلدرين	٣,١	٢٢,٠	٠,١٨		١,٠٠<

وتظهر درجة منخفضة من المقاومة المشتركة بين السموم الهيدروكربونية العضوية الفوسفورية وبعضها ولكنها متخصصة فالملاثيون تتكون له مقاومة مشتركة بالسلالات المقاومة أسهل عما تتكون لمركب الباراثيون . فالسلالة ذات التحمل الفائق لمركب (DFP) لها تحمل فائق أيضا لسموم فوسفورية عضوية أخرى وكانت السلالة الأكثر مقاومة للباراثيون عن

الديازينون أما السلالات المقاومة للملاثيون فكانت حساسة للديبتركس والباراثيون .

ويلاحظ من الجدول التالي رقم (١١-٣) أن :

- السلالة المنتخبة بالباراثيون زاد تحملها وكونت سلالة ذات مقاومة مشتركة للملاثيون وذات تحمل فائق للكوروثيون والداي كاثيون والرونيل والديازينون.
- فالسلالة المنتخبة بالديازينون صارت مقاومة مشتركة للملاثيون وذات تحمل فائق للكوروثيون والدايكاثيون والباراثيون .
- والسلالة المنتخبة بالكوروثيون كانت شديدة المقاومة له وللملاثيون ومقاومة للدايكاثيون وذات تحمل فائق للباراثيون والديازينون
- والسلالة المنتخبة بالملاثيون كانت شديدة المقاومة له ومقاومة مشتركة للكوروثيون وذات تحمل فائق للباراثيون والدايكاثيون والرونيل والديازينون .

جدول رقم (١١-٣) : السلالات المنتخبة

الجرعة القاتلة للنصف (ميكروجرام /كغ)						السلالة
رونيل	داي كاثيون	ديازينون	كلورثيون	الملاثيون	الباراثيون	
٠,١٦	٠,١٥٥	٠,١٠	٠,٦٤	٠,٥٨	٠,٠٢٣	الحساسة
٠,٩٠	٠,٤٣	٠,٤٢	٢,٤	٤٣,٠٠	٠,١٣	المنتخبة بالباراثيون
٠,١٩	٠,١٩٠	٠,٩٠	٣,٠٠	٣٣,٠٠	٠,٠٩٠	المنتخبة بالديازينون
٠,٣٢	١,٢٠	٢٩,٠	١٠٠ <	٤٩,٠	٠,٠٥٦	المنتخبة بالكاثيون
٠,٥٢	٠,٢٦	٠,٢٣	١٩,٠	١٠٠ <	٠,٠٦٢	المنتخبة بالملاثيون

وتختلف درجة المقاومة المتوصل إليها نتيجة الانتخاب تبعاً لنوع وطبيعة التركيب الجزيئي فالسموم الفوسفورية ترفع تحمل السلالة ببطيء وتكون درجة المقاومة منخفضة (باراثيون على الذباب / ٢٨ جيل أعطى سلالة مقاومة ١٠ أمثال ولم تزد لأغل من ذلك حتى ١٦٠ جيل آخر . كذلك الانتخاب بالديازينون / ٥٢ جيل أعطى سلالة مقاومة ٢٠ مثل أما



الكلورثيون / ٨١ جيل وأعطى مقاومة ٢٠٠٠ مثل وهذا عكس ما يحدث مع المركبات الكلورونية العضوية من سرعة في تكويّن السلالة ووصولها لدرجات مرتفعة من المقاومة كاللذين عند الإنتخاب به لمدة ٢٩ جيل أصبحت مقاومة ١٠ أمثال وبعد ٣٤ جيل أصبحت مقاومة ١٠٠ ضعف وبعد ٤١ جيل أصبحت مقاومة ١٠٠,٠٠٠ ضعف .

وتختلف المركبات الفوسفورية في إنعكاس المقاومة السريع فبعد إبعاد السلالة المنتخبة بالباراثيون إنعكست مقاومتها إلى ٢ مثل بعد ٧ جيل ولم تتغير بعد ١٨ جيل بعكس ما يحدث مع مركب الددت حيث تظل المقاومة للددت تقريبا في ٢٥ جيل بعد إبعادها عن المركب .

كما يلاحظ من النتائج أن السلالة شديدة المقاومة للددت شديدة المقاومة لباقي المركبات الكلورونية العضوية لا تكون مقاومة مشتركة للمركبات الفوسفورية وإنما يزداد تحملها قليلا أو تظل حساسة للمركبات الفوسفورية أو أكثر حساسية لها عن السلالة الحساسة نفسها . فالسلالة المقاومة ١٠٠ مثل للددت لم يتأثر تحملها للباراثيون والسلالة المقاومة ١٠٠٠ مثل للميثوكسي كلور أو ١٠٠ مثل للبرولان أو ١٠٠ مثل للندين و الديلدين كلهل كانت أكثر حساسية للباراثيون من السلالة الحساسة العادية ، جدول رقم (١١-٤) :

جدول رقم (١١-٤): المقاومة بين السموم الفوسفورية و الكلورونية العضوية

السلالة	الجرعة الفاتلة للنصف (ميكروجرام / أنثى معاملة سطحيا)				
	ددت	مينوكس كلور	برولان	لندين	ديلدين
الحساسة	٠,٣٣	٠,٠٦٨	٠,٠٩٥	٠,٠١	٠,٠٣١
المنتخبة بالباراثيون	١,٠٠ <	١,٠٠ <	٠,٨٤	٤,٩	١,٠٠ <
المنتخبة بالديازينون	١,٠٠ <	٩	٠,٢٥	١,٠٣	٠,٤٨
المنتخبة بالكلورثيون	١,٠٠ <	١,٠٠ <	٠,٣٠	٠,٨٠	١,٠٠ <
المنتخبة بالملاثيون	١,٠٠ <	١,٠٠ <	٠,٢٦	٢,٢	١,٠٠ <

والإنتخاب بالددت لا ينتج عنه زيادة قليلة في التحمل للمركبات الفوسفورية إلا في بعض الأحيان ولكن السلالة المقاومة للددت عند إنتخابها بالملاثيون تصبح مقاومة بسرعة أكبر مما يحدث لإنتخاب سلالة حساسة وصارت السلالة الحساسة ذات تحمل فائق للملاثيون

٢,١٨ مثل / ١٧ جيل ، بينما صارت السلالة المقاومة للددت مقاومة ٤٠ مثل للملاييون بعد ١٦ / جيل من الإنتخاب .

والسلالات المقاومة للمركبات الفوسفورية عادة ما تكون مقاومة مشتركة قوية للسموم الكلورويينة فالسلالة ذات التحمل الفائق للديازينون كانت مقاومة < ٦٠٠ مثل مركب الددت .

أما بالنسبة للكربامات فالسلالة المنتخبة بمركب كرباماتي عضوي تعطى سلالة ذات مقاومة مشتركة لمركبات كرباماتية أخرى في حين أن الإنتخاب ببعض الكربامات الأخرى لم يكون مقاومة مشتركة لغالبية الكربامات ولكن تكون مقاومة مشتركة لها بسهولة بالسلالة المقاومة لمركبات كرباماتية أخرى أي أن الأنواع أو نوع المقاومة المشتركة تماثل مجموع المركبات الفوسفورية ولكنها تخالف مجموعة الددت ، جدول رقم (١١-٥) :  
جدول رقم (١١-٥) :

السيفين	مركب ٦	بيرولان	مركب ٣	ايزولان	السلالة
٢,٧٠	٣,٩٠	٠,٩٠	٠,٩	٠,٩٠	الحمامة
٢٠ <	٥٠ <	١,٢٠	٤,٢٠	١,٠٤	المنتخبة بالمركب ٣
٢٠ <	٥٠ <	٣٧,٠	١,٨٠	٢,٨٠	المنتخبة بالبيرولان
٢٠ <	٥٠ <	٣,٢٠	١,٦٠	٧,٢٠	المنتخبة بالبيرولان
٢٠ <	٥٠ <	١,٤٠	٠,٨٠	٠,٧٠	المنتخبة بالسيفين

فالإنتخاب بالمركب ٣-أيزوبروبيل فينيل -ن-ميثيل كربامات (٣) صار مقاوم وكون مقاومة مشتركة للبيرولان والسيفين والذكتران كما أن الإنتخاب بالسيفين صار ذو مقاومة مشتركة للمركب ٣-أيزوبروبيل فينيل -ن-ميثيل كربامات ولم يكون مقاومة مشتركة للايزولان أو البرولان أو الديملان أو مركب (٣) .

ويلاحظ أن الإنتخاب بالبيرولان أو السيفين أو المركب (٣) ، (٦) جعل السلالة المقاومة مقاومة للمركب (٦) والسيفين ولم تتكون مقاومة مشتركة للايزولان أو المركب (٣) أو البيرولان. أما الإنتخاب بالمركب (٣) / ٥٩ جيل لم يرفع درجة تحملا إلا قليلا بينما ذو مقاومة مشتركة للسيفين ومركب (٦) . والإنتخاب بالسيفين صار ذو مقاومة مشتركة لمركب (٦) وزاد تحملها للبيرولان والاييزولان ومركب (٣) والديملان .

والإنتجاب بالمركبات ثنائية الأين الحلقية : السيكلوديين كالايزولان /  
٥٥ جيل رفع تحملها وكونت لها مقاومة مشتركة لمركب (٣) والبيرولان  
فائق للديمتلان وترجع المقاومة المشتركة لمقاومة السلالات أصلا للسموم  
ثنائية وبالنسبة للسموم الكلورونية والكريباماتية فالسلالة المقاومة لمركب  
كارباماتي كثيرا ما تكون ذات مقاومة مشتركة لمركب كلوريني فإنتخاب  
السلالة المقاومة للددت بمركب فينيل -ن- ميثيل كاربامات (١) زاد تحملا له  
وصار مقاوم للندين ٢٧ مثل و للتوكسافين ١٢٥٠ مثل و للكلوردان ٢٨ مثل  
و الإندرين ٩٠٠ مثل و الديلدرين ٢٣٠٠ مثل مع العلم بأن الذباب المقاوم  
للددت لا يكون مقاومة مشتركة ولا بهذه القوة للمركبات الكلورونية فالمقاومة  
المشتركة ترجع هنا للمركب الكارباماتي .

وبالنسبة للسموم الفوسفورية والكريباماتية فالسلالة المقاومة لمركب  
كارباماتي كثيرا ما يكون سلالة مقاومة مشتركة لمركب فوسفوري أكثر مما  
يحدث في إعطائها مقاومة لمركب كلوريني . فإنتخاب سلالة مقاومة أصلا  
لمركب ددت بمركب كارباماتي (١) زاد تحملها له وصارت ذات تحمل فائق  
لليازينون علاوة على مقاومة مشتركة للعديد من المركبات الكلورونية  
كذلك أنتخاب سلالة بمركب (٣) صارت مقاومة له وللكارباماتية والكلورونية  
والفوسفورية . كذلك فالسلالة المنتخبة بمركب كارباماتي أظهرت مقاومة  
مشتركة للمركبات الفوسفورية تماثل أو تزيد المقاومة للسلالة المنتخبة  
بمركب فوسفوري لمركبات أخرى من نفس المجموعة . فدرجة مقاومة  
السلالات المنتخبة بالكاربامات للكلورثيون أكثر مقاومة من السلالة المنتخبة  
بالباراثيون وارتفاع درجة تحملهم للباراثيون مماثل في السلالة المقاومة  
للكلوروثيون والدايكاثيون والديازينون .

أما بالنسبة للبيريثرينات فيندر وجود سلالات مقاومة لها ميدانيا وكان  
ظهورها عادة بعد أستعمال مركبات أخرى لفترة معينة تليها البيريثرينات  
وعموما فدرجة المقاومة لها منخفضة وتظهر بعد فترة طويلة من الإنتخاب  
كما تظهر مقاومة مشتركة لمركبات أخرى متشابهة فالسلالة المقاومة  
للبيريثرينات مقاومة أيضا ولها مقاومة مشتركة لللايثرين وكان أكثرها  
المشابهات الأقل سمية فالسلالة المقاومة ( NAIDM ) مقاومة للبيريثرينات ٢٠  
ميل زاد تحملها للددت والكلوراثيون والديلدرين للضعف تقريبا والندين خمس  
أضعاف كذلك ظهرت حالات مقاومة للمركبات الكلورونية لها تحمل فائق

للبيريثرينات وعادة ما تكون ذات تحمل فائق للمركبات المختلفة أو ذات قابلية لأن تكون مقاومة بالإنتخاب . كذلك فالسلالة المقاومة المنتخبة بالمركب رقم (٣) أو المقاومة للمركبات ثنائية الأين الحلقى قبل إنتخابها بالمركب الكارباماتي وحدة أو مع المنشط بيرونيل بيوتوكسيد كانت ذات تحمل فائق للبيريثرينات .

أما بالنسبة للمقاومة المشتركة للثيوسيانات فتظهر بالسلالات المقاومة لمجاميع أخرى من المركبات وأحيانا بالسلالة المقاومة للديازينون والتي لها مقاومة مشتركة لكثير من المركبات الفوسفورية والكريامات والكلورونية كانت لها مقاومة للثانيت ٣٤ ضعف وزاد تحملها لليثان ٣ضعف كذلك السلالة المقاومة لسادس كلوريد البنزين كانت ذات تحمل فائق لليثان ٣٨٤ ضعف .

## المقاومة السلوكية (Behaviouristic resistance)

فتنتج نتيجة الانتخاب بالمركب السام بحيث تتمكن أفراد مجموع الكائن الحي المعامل من تقاوى ملامسة المركب السام لمدة تكفى بالألا يتعلق بها تركيز كافي لقتلها فتتجو منة. وعلية فدرجة تحمل أفراد المجموع لا تتغير ولكن سلوكها والذي يؤدي لهذا النوع من المقاومة السلوكية . ويصعب التأكد من أن مقاومة السلالة للمركب السام ترجع لتغير سلوكها نتيجة قتل المركب للأفراد العادية وتركة للأفراد التي تميز بسلوك معين يحميها من المركب وذلك لأنه في المقاومة السلوكية يحدث انتخاب كما في المقاومة الفسيولوجية ويعد تفاوت نفاذية السموم و ارتباط و توزيع مسببات المقاومة خلال الجدر الخلوية وسيلة دفاعية لها أثرها في مقاومة بعض السلالات .

ورغم الآليات والتي تقلل من النفاذية فيبدو أن النظام يزداد أثره وضوحا عندما يتم تعريض هذه المركبات في صورة متبقيات عما لو أعطيت موضعيا ، ففي الحالة الأولى يلتقط المركب ومتبقيات من على الأسطح المعاملة خلال ملامسة جسمها وبالحالة الثانية فإن نفس الكمية تعطى على مساحة محددة من من السطح الخارجي للجسم يتحكم فيها حجم الوسط الحامل وعلية فان عامل انخفاض النفاذية يشارك عامل نقص معدل التقاط المركب ، فعامل المقاومة يعبر عن نسبة عندما يتم التعرض لمركبات أكثر حركة عما لو صنعت لمركبات ثابتة فنقص نشاط آلية الحركة تبدو مدهشة مادامت هذه السلالة تظهر نفاذية أقل وبدورها تؤدي إلى تأخير وصول المركب لمكان التأثير و هو ما يعطى فرصة أكبر لإزالة السمية عن الكائنات المعاملة بالمركب الأكثر حركة . و تبعاً لكينيتكية الحركة وقانون النفاذية فإن نقص النفاذية يرجع لنقص في ثابت التخلل بعامل المقاومة فيبطيء من معدل النفاذية فتتخفف كمية المركب الداخلة للجسم ولنفس السبب فإن الجين المسبب لقلة النفاذية سيعمل كمساعد أو كمكثف لعوامل مقاومة أخرى كزيادة التخزين والإخراج أو زيادة التخزين في صورة غير نشطة وهذا الاتجاه يبدو أكثر وضوحا عندما يرتبط عامل نقص النفاذية مع عامل التمثيل الحيوى .

و بالنسبة للحواجز الغير كيويتكولية فوجد عند عزل الحبل العصبى البطنى من كلا من السلالة الحساسة والمقاومة أن الذكور المعاملة موضعيا بواسطة ٠,٣٨-٣,٨١ ميكروجرام ديلدرين / صرصار ألماني فى وجود مذيب الاسيتون بحجم ١ ميكرولتير وبعد فترات متفاوتة من غسل السطح البطنى بمحلول ملحي وأسيتون ثم الشريح لعزل الحبل العصبى ظهر أن الحبل العصبى للسلالة الحساسة يتراكم به كمية الديلدرين أكبر من المقاومة بينما لم يوجد فرق بين معدل النفاذية للكيوتيكل بهما . وعند اختبار الجهاز العصبى بالتعريض للديلدرين وجد أن الفرق التكويتى الوحيد بينهما هو العدد الكلى للجينات بالمقطع وعددها ١٢٣,٢ بالحساسة و ٦١ بالمقاومة وهذا يدعم وجود نوعين من المقاومة على مستوى الكيويتيكل و الجهاز العصبى وعلية فتقليل النفاذية لا يقلل من الكمية الحقيقية للمادة السامة التى تصل للجسم فى فترة محددة بينما نقص معدل النفاذية حول الجهاز العصبى يمكن وأن يعمل مع عدد من العوامل الاخرى كالاتزان خلال خلال التجزئى والإختفاء فى الجسم لتقليل حمل الجسم فى مدة زمنية طويلة .

ويوجد العديد من المسارات لتقليل النفاذية للجهاز العصبى تتضمن تقليل النفاذية خلال غلاف العصب أو من خلال نقص صفات الارتباط بمكان الهدف مع السم أو تحدث تغيرات فى صفات أو سلوك الجزئىء لان زيادة الميل للمكونات خارج العصب بما ذلك الهيموليمف والأجسام الدهنية أو يقل الميل للمكونات الداخلية مع تغيير فى توزيع المادة السامة داخله .

#### النفاذية: الانتقال الغشائى (Membrane Transport : Permeability):

تعد الأعشية حواجز ذات نفاذية اختيارية ففناذ الأيونات والجزئيات من والى الوسط المحيط بها يخضع لسيطرة نظم الانتقال والمنظمة لحجم الخلية من خلال المحافظة على تركيز أس أيون الهيدروجين بحيث يجعل الوسط داخل الخلية مناسب للنشاط الإنزيمى كذلك تنظم استخلاص والتخلص من السوائل التمثالية كذلك تنظم عزل وحجز مكونات الخلية عن الوسط الخارجى ومستوى تركيز الأيونات وتقلل الجزئيات خلال الأغشية بالبروتين الحامل وبطريقة مشابهة لما يحدث بين الإنزيم ومادة تفاعلة كعملية نقل متخصصة لذا تنشط عملية النقل بمركبات تتشابه تركيبها البنائى حيث تتنافس على الارتباط بالجانب الفعال بالبروتين الناقل .

أما الانتقال النشط والغير نشط فسبق شرحه تفصليا في طرق الانتقال خلال الأغشية .

#### ١- موانع النفاذية الخارجية (External P. Barriers):

تشابة الفروق الرئيسية بين الأغشية في كونها غير متجانسة مائي - دهني (Lipophilic - hydrophilic) وهذا الاختلاف يبدو كافيا كسبب للتباين الرئيسي في اختلاف معدلات النفاذية و الذي يعمل كجهد معنوي لمصادر السمية الاختيارية بين الحشرات والتدبيبات حيث يتفادت الاختلاف الواسع في الصفات للأغشية من الصلابة والغلاظة أو الرقة و المرونة كذلك الاختلافات في كمية وخواص السطح الليبيدي الموجود علاوة علي اختلاف ذلك خلال فترات العمر .

#### ١-١- نسبة السمية الموضعية/السمية بالحقن (Topical/Injected toxicity ratio):

بافتراض أن المركب ينفذ ببطيء بعد المعاملة الموضعية فإنه يصبح أقل سمية عما لو حقن مباشرة وبالتالي فإن نسب قيم الجرعة القاتلة للنصف للمعاملة الموضعية والحقن سوف ترتفع ولكن إذا نفذت بسرعة فستصبح أكثر سمية و بالتالي فإن النسب سوف تقل فالذئب يخترق كيوبيكل الحشرة بسرعة لكنه يمر خلال جلد التدبيبات بصعوبة .

#### ١-١-٢- الملاحظة المباشرة للنفاذية ( Direct assay Penetration ):

أفترض أن بعض المركبات ترتبط بشكل واسع على الغشاء باختلاف الأنواع فكثير من متبقيات الملائيون والتي تركت السطح قد ارتبطت بقوة داخله ولهذا السبب فإن الاختلاف في نسبة السمية الموضعية / السمية بالحقن بين الأنواع المختلفة تبدو أكثر أهمية في النفاذية ولكن إلى أي حد يعد الاختلاف في معدل دخول المتبقيات داخل الجسم لها أثرها السام وهنا نجد أنها ترجع للطرق المستخدمة في القياس فل اتعرف الكمية الأصلية التي دخلت فقد يفقد المركب عن طريق تمثله وبذلك فإن السمية بالحقن تزداد ويظهر أن المعاملة السطحية للمركب تنفذ خلال الغشاء ببطيء أكبر كما أن لنوع المذيب المستخدم أثره علي زيادة أو نقص السمية .

وعند تصور دخول المركب للجسم دون فقد فليس المهم كيف كانت سرعة النفاذية للمركب بعد الجرعات المميئة الخارجية لأنها كافية أخيرا للدخول وإحداث الموت وفي هذه الحالة سواء معدل النفاذية أو نسبة المعاملة

الموضعية /الحقن فكلاهما واحد وبالتالي يظهر أن السمية على النفاذية يكون معنوي فقط عندما يكون هناك معدل متوسط لحركة المركب وهنا يقدر التوازن بين الدخول والتأثير على معدل ومقدار التراكم السام داخليا كميزان رئيسي على تأثير النفاذية على الاختيارية . وهناك طرق أو مداخل أخرى للدخول خلال الغشاء ومباشرة مثل المعدة والجهاز التنفسي لهما أهميتها فسي تجارب السمية .

## ٢- موانع النفاذية الداخلية (Internal penetration barrier)

٢-١- الحاجز الدموي المخي وعلاقة بموانع الجهاز العصبي المركزي (BBB related to barriers around CNS)

وهو ما يزيد أو يقلل من إحطام النفاذية للمركبات عالية القطبية أو المشحونة وهذا النمط من الموانع يحمي كل من الجهاز العصبي المركزي للفقاريات والحشرات ولكن هناك بعض المركبات التي لها فاعلية وسمية عالية على الثدييات أكثر من الحشرات وهذه المركبات لها قطبية عالية أو سموم عصبية أو الفوسفوأמידات و التي تتحول إلى منتج نشط قطبي بالداخل

٢-٢- موانع أغشية الليبوبروتين (Lipoproteine membrane):

تغطي الخلايا والأعضاء بأغشية ليبوبروتينية تعمل كحاجز لعدم وصول السموم و الملوثات البيئية لمكان التأثير وفي غياب ميكانيكة الإنتشار فإن المركب بأخذ عامل توازن في الخواص المحبة للدهون والمحبة للماء لكي يستطيع الحركة داخليا وخارجيا للسطحين الليبيدي والمائي .

ويصعب مقارنة الحشرات بالثدييات المتعرضة لملامسة المبيدات فلها سطح كبير بالنسبة لحجمها حيث أن مساحة سطح جلد الإنسان يبلغ ١٧,٠٠٠ سم<sup>٢</sup> (٥٠٢٤ سم<sup>٢</sup> / جم ) وبقياس وزن الطور اليرقي الثالث للذودة القارضة كان ١٠ مللج ومساحة سطحها ٢٩,٩ سم<sup>٢</sup> / جم وبالتالي فإن مساحة الحشرة = ١٠٠ مرة قدر الإنسان وبذلك تكون المساحة المعرضة عامل معنوي في زيادة الأخطار نتيجة التعرض الخارجي (اللامسة) للسموم .

٢-٣- الربط والتفقد على الأماكن المختلفة (Binding & loss at differnt sites):

يؤدي إرتباط السموم بمكونات الخلايا الداخلية كالبروتينات لتأثيرات مختلفة لحركة المبيد الفعلية كإنعكاس الروابط أو معدل التمثيل فإنعكاس



الرابطة المؤقت يحرك جزيئات المركب من المركبات المرتبطة بها فتعمل كمخزن فتقل قيمة تركيزها الحر بالجسم ولكن يطول هذا التفاعل مقارنة ببطيء معدل النفاذية في نفس الوقت فإن المركب المرتبط يحمى عن عمليات التمثيل الهادمة وعلية فعندما يكون التمثيل سريع فإن انعكاس الروابط تسرع عملية عزل المركب . أما الروابط الغير عكسية فسميتها تعادل قوة التمثيل في إزالة السمية . وتأثير الاختلافات التركيبية لبروتين نم الحشرات والفقاريات تفاوت .

### النظم البيوكيميائية والمسببية للمقاومة :

تمت دراسة مقارنة لمورفولوجية وفسيولوجية وبيوكيميائية الكائنات الحساسة والمقاومة للوصول إلى نقطة خلاف تعزى إليها المقاومة وقد يكون الاختلاف موجود بالأتنين لكن بكمية أكبر وأكثر نشاطا في السلالة المقاومة ثم تجرى تجارب للتأكد من إثبات وجود علاقة مباشرة بين هذا الاختلاف وطبيعة المقاومة :

### ١- انخفاض سرعة نفاذ السم (Impermeability) :

وهذا يحدث نتيجة التغير الحادث بالحاجز نتيجة زيادة سمكة أو تغير في طبيعة تكوين و تركيب طبقاته والتي يتحرك و ينوب فيها المركب مما يغير من معدل النفاذية وتخلل المركب للجسم فتظل كميات كبيرة منه بالسطح خارج الجسم بدون نفاذ فمركب الددت سام جدا بالحقن للنطاطات ولكن يفسل في الوصول السريع خلال الكيونتكل أو القناة الهضمية وهنا تكون فرصة التخلص منه سواء بإفرازة خارج الجسم فيزال أول بأول أو بتمثيلة فيقل تركيزة الواصل لمكان التأثير . وعندما يقل معدل النفاذية يتيح فرصة إفوازة من الجسم لحظة دخولة مباشرة وتتميز الكائنات المقاومة بسرعة معدل إفواز المركب أو احدى نواتج تمثيلة مقارنة بالسلالة الحساسة وهنا لن يكون هناك آثار من المركب أو متبقياتة وإن وجدت تكون غير كافية لإحداث التأثير السام أو تكون في صورة ممثلات غير سامة أو أقل سمية من المركب الاصلى فيتسنى للكائن المقاوم تحملها والعكس نجد أنه عندما يكون معدل النفاذ والوصول لمكان التأثير سريع والفترة الزمنية كافية للتخلص من المركب أو ممثلاته فسيكون بعد هذه الفترة تركيز كاف لقتل الكائن فلا

تتمكن من التخلص منها حتى لو كانت سرعة النفاذ عالية وهذا يوضح أهمية عامل النفاذ والتخلل خلال الجلد أو الجليد وعند حدوث طفرة فى تركيبه تكون نتيجتها زيادة فى السمك تؤثر بدورها على معدل النفاذ وبالتالي امتصاصه داخلها كذلك وجد أن المحتوى الدهني بالسلسلة المقاومة أكبر عن مثيلتها الحساسة وهذه الدهون تمتص كميات أكبر من السموم فيقل تركيزها الواصل لمكان التأثير.

كذلك يحدث الانخفاض بالنفاذية والتخلل عن طريق جين على الكروموسوم ويعتمد تأثيره على الطريق الذى يسلكه كما قد يؤثر الجين أحيانا على الصدمة العصبية (الصرع) دون التأثير على نسبة الموت ولكن عندما يزدوج مع عوامل المقاومة الأخرى فيعمل على زيادة المقاومة ومستواها بإزالة السمة والهدم التاكسدى حيث يعتمد تأثير الجين على المعدل البطيء لازالة السمية بينما تعتمد كفاءة الجين على نوع المركب .

### ٢- سرعة إفراز المركب السام أو إهدى نواتج تمثيلة:

حيث يبدأ الكائن فى إفراز معظم متبقيات السم المتخلل بصورته الأصلية أو بعد تمثيله وبتكريز قاتل خارج الجسم بمجرد وصوله وبالتالي تنخفض كمية ما وصل منه لمكان التأثير تدريجيا فتكون غير كافية لإظهار تأثيرها. كذلك تقوم يرقات البعوض بإفراز غشاء برييتونى من قناتها الهضمية لخارج الجسم محتويا على الغذاء الملوث .

### ٣- تخزين السم أو ممثلاته بأنسجة غير حساسة:

حيث يخزن السم أو ممثلاته بأنسجة غير حساسة (دهنية) مما يبعدة عن الجهاز الحساس فتتمكن بذلك من تحمل تركيزات عالية عن مثولة الحساس الذى لا يمكنه التخزين ولكن بزيادة هذه الكمية عن القدر الممكن تخزينه فإن الذائد ينفرد ويصل لمكان التأثير وكلما زادت المقدرة على التخزين زات مقدرة على تحمل تركيز أعلى من السم وكلما زادت درجة ذوبان السم بالدهن كلما قلت حساسة الكائن .

٤- قيام جهاز أو نظام حيوي بوظيفة نظام حيوي حساس آخر  
فعند تواجد جهازان حيويان بجسم كائن يقومان بنفس الوظيفة الحيوية  
بالجسم إحداهما حساس لفعل لسم والأخر غير حساس فإن الكائن يصبح  
مقاوم لإجراء هذه العمليات الحيوية بالنظام الغير حساس ويمعدل أكثر من  
النظام الحساس . فالكائنات الحية لها أنظمة إنزيمية رئيسية لأخذ الأكسجين  
والتنفس (السينوكرومات الحتوية على الحديد والاكسيديز المحتوى على  
النحاس والفلافوبروتين ) فحمض هيدروسيانيك السام يمنع عمل الإنزيمات  
المحتوية على معادن فيقف النظامان الاوليان ولا يتأثر النظام الثالث  
(الفلاكوبروين ) خاصة إذا ما ارتفع تركيزها بالجسم وهو ما عزيت له  
المقاومة .

#### ٥- سلوك الكائن (Behaviour):

تغيير الكائن من سلوكه لتفادي وتجنب الفعل السام للمركب يجعله أكثر  
مقاومة كمقاومة فيسيولوجية أو وراثية فالحشرة القشرية الحمراء تقاوم غاز  
حمض الهيدروسيانيك بغلق الفتحات التنفسية لمدة أطول عن مثيلها بالسلالة  
الحساسة (٣٠ : ١ دقيقة) أو تسكن كنوع من التخدير الوقائي أو قد يمتنع  
الكائن عن هضمه أو تقنيته .

#### ٦- إمكانية كون الجهاز الحساس أقل حساسية وتأثيراً:

تتطور المقاومة في بعض الكائنات بتغيير صفات النظام المستهدف  
كإنخفاض في معدل تثبيط إنزيم الكولين استيريز لتغيير في موائمة الأنزيم  
تجاه الاستيل كولين أما بالنسبة للعديد من أنواع الكائنات المقاومة ذات الهدف  
الغير حساس للسيكلوداين فكانت مقاومة منعكسة لمركبي الهيبتاكلور  
والديلدرين والإندرين والتوكسافين فالجين الذى يعطى مقاومة عالية  
للسيكلوداين موجود وبتكرار عالى كما أو تقليل حساسة الجهاز حيث يتأخر  
ظهور الاعراض أو لحدوث طفرة نادرة تحول الجهاز الحساس لغير حساس  
كنظام وقائي لها فدرجة تحمل الجهاز المحتول لغير حساس أعلى مما لا  
يتحملة السلالة المقاومة .

كما وجد أن إنزيم Ca-ATF ase بالجهاز العصبى للسلالة المقاومة للددت  
ويصل الفرق في تركيزه إلى خمسين ضعف .

وعموما فإذا كان الجهاز الحساس بالكائن المقاوم أقل حساسة فهذا يعنى تحملها لتركيزات أكبر عن مثيلتها ذات الجهاز الحساس .

ويتبادر هنا سؤال وهو هل الجين المقاوم الرئيسى غالبا مفرد وهل هو المسئول عن الحساسية لكل أنواع السموم : نظرية الجين الواحد (Monogenic theory) أو نظرية الجينات المتعددة (Polygenic theory) ولكلاهما الإثبات المدعم وبصرف النظر عن ذلك فهناك عوامل منشطة تتداخل لتدعيم الجين الأكبر و العالى المقاومة حيث يتم عزل عوامل المقاومة على كل كروموسوم . وفى النهاية عندما تتحد أو تتداخل هذه العوامل مدعمة لبعض فيرتفع مستوى المقاومة وبعض هذه العوامل تكون المسئولة عن تقليل النفاذية وعلية يزداد الوقت اللازم للوصول للداخل وهذا التأخير يكون كافي لمعادلة سمية المركب فتوفر الحماية له . والنمط الثانى يوضح التغيير فى تكرار الأفراد تحت الضغط الإثمائى المستمر للسم حيث بدء التحول التدريجى الأسمى ويتبعه زيادة مفاجئة فى مستوى المقاومة ويتوقع هذا النوع من الاستجابة عندما يكون هناك فترة أولية فى إنتقاء عوامل المقاومة وعندما تتقدم عملية الإنتقاء فإن التداخلات الجينية تبدأ فى القيام بدورها .

ويوجد العديد من التفسيرات وهو أن مثل هذه السلالة لم يتم إنتقالها تماما وبصورة كافية لكل الجينات المقاومة تصبح فى صورة زيجوت متماثل فردى نقى (homozygous) وهذا صحيح بالحالات حتى تصبح (Phenotype expression) لبعض العوامل السائدة (Allels) سائد تماما أو جزئيا وهناك عامل آخر يمكن أن يضاد التداخلات خلال مقاومة الجينات أى إنخفاض المقدرة التماسلية خاصة بالمرحلة المبكرة للمقاومة . وهناك عامل آخر هو خلق مجموع جينى أوسع لتحت المجموع المقاوم بإعادة إتحاد أو تجميع مستمر بسبب الارتباط المنعكس فإن تحت المجموع المقاوم يتوقع له أن العيد من الجينات التى ليس لها علاقة بالمقاومة أى إعادة إتحاد الجينات من خلال التقاطعات ونجاح ذلك فى الإمكان حيث يكون السم قد قدم بصورة منقطعة لأجيال عديدة والنتيجة خروج تحت مجموع مقاوم . وتطور وثبات المقاومة يعتمد على سرعة تطور ومقاومة الكائن و المعتمدة على وجود جينات مانحة للمقاومة ويتكرر على وبدون تعرض سابق للمركب . فتكرار الجينات يكون منخفض وربما يستغرق عدة أجيال حتى تنتشر المقاومة خلال المجموع وكذلك درجة الضغط الانتخابى للمركب مما يؤدي لسرعة تطور المقاومة

كما درجة سيادة الجينات المختلفة تؤثر على سرعة الإنتقاء فإذا كان العامل (Allele) هو السائد والمانح للمقاومة فإن السرعة تكون عالية بالرغم من طول الوقت المستغرق والعكس صحيح بالنسبة الحالة المتنحية ( recessive ) فسرعة تطور المقاومة تتحدد بوجود عوامل المقاومة والوقت الذي يحتاجه كل جين وطريقة تكاثرها وعدد الجينات و الطرق الجنسية و الاجنسية في التكاثر وحيد و عديد التزاوج وكبر حجم المجموع وحركة وتنقله وانتشاره وتواجده .

وكلما كان المركب أكثر ثبات كلما كان التطور أسهل وأسرع كما في حالة الددت و السيكلودايين و العكس في الكاربامات المتوسطة والفسفورية العضوية الأبطأ باستثناء حالات قليلة كالملاثيون .

ويمكن منع نمو عملية المقاومة للتغلب على فقد السموم فتموالمقاومة يعنى الفشل فى التحكم فى تعداده وتفاقم الضرر الاقتصادى ولعلاج المقاومة يجب الإعتدال من حيث خفض جرعات السم لإتاحة الفرصة للأنواع الأكثر حساسة للانتشار من جديد بمنع ظهور جين المقاومة المتكرر بالمجموع كذلك تقليل تكرار المعاملة بالسم يجعل نفس الهدف وأيضا استخدام السم ذات الأثر الباقى القصير فلاستمر معها عملية الإنتخاب لفترة طويلة .

#### ٨- العامل الوراثى بالكانن المقاوم :

ترجع صفة المقاومة لإنتخاب أفراد مالكة لجينات مقاومة يتوارثها بمرور الوقت وتعاقب الأجيال . أما ظاهرة التكيف أو التأقلم الطفرى كالتحمل والتسى تتطور من خلال جيل واحد للتكيف الفسيولوجى لاتشارك بصورة ضخمة فى المقاومة. و لا يوجد سبب للاعتقاد بأن مجموع معين غير قادر على تطوير المقاومة لأى مجموعة كيميائية حيث يفترض بأن أفراد مجموع كائن لاينتج مقاومة ضد مركبات تستخدم فى العمليات الفسيولوجية والبيوكيميائية ولكن وجد أن تطوير المقاومة يتم خلال أجيال معدودة فتطور المقاومة يعتمد على تكرار الجين المحدث لها تحت ضغط إنتخابى وكلما زاد تكرار الجين كلما تطورت المقاومة بسهولة وسرعة وهنا يجب إيجاد علاقة بين التركيب الوراثى المسبب للمقاومة وبين المركب الذى كى يؤدي دوره يجب وأن يصل وبتركيز كافى للقتل لمكان التأثير .

أما بالنسبة لعدد ودرجة سيادة الجينات المقاومة فكما زاد عددها إنخفض سرعة تكوين المقاومة لطول فترة تجميع هذه الجينات فوجود جين المقاومة لمركب في عشيرة قبل تعرضها له لا تعنى ضرورة وجود فرد مقاوم فجين المقاومة يوجد بصورة غير متماتلة وإذا كان منتجيا كان الفرد الحامل حساس ويقتل مع باقى الأفراد التى لاتحمله أما إذا كان الجين نو سيادة غير تامة فسوف تموت نسبة من الأفراد التى تحمل جين المقاومة فى صورة غير متماتلة تبعا للمركب ودرجة سيادة الجين أما إذا كان الجين نو سيادة تامة فإن الفرد الذى يحمله فى صورة غير متماتلة يكون مقاوم حيث يصعب الوصول لسلالة تتميز أفرادها بالتماثل التام .

فالكائن لا يكتسب صفة المقاومة للمركب خلال نفس الجيل أو لجرعات منخفضة من المركب السام لا تسبب الموت فظهور صفة المقاومة لا ترجع لتعود الكائن على تركيزات متدرجة تصاعديّة بل على العكس فالجرعات الصغيرة تريد من فاعليتها للتأثير المميت أى تجعلها أكثر حساسية فلا تكتسب صفة المقاومة ولا بد من توافر شرط عدم التماثل : عدم التجانس بين الأفراد ويمكن القول بأن صفة المقاومة ترجع لعوامل وراثية أصيلة للأفراد المقاومة قبل استخدام المركب السام وإن عملية استخدامه ما هى إلا عملية إنتخاب وتجميع للأفراد الحاملة لصفة المقاومة حيث تقتل الأفراد الحساسة وتتم الأفراد المقاومة تتدرجيا وباستمرار تعرض الأجيال للمركب وباستمرار الإنتخاب تتكون السلالة المقاومة وتزداد مقاومتها بتعرضها لتركيزات قاتلة .

أما التأقلم الطفرى (Post adaptation) والذى تعزى له المقاومة كنتيجة مباشرة لإستخدام المركب السام وتأثيره في تكوين طفرة به وعليه تعد حلالات المكافحة حالات تأقلم طبيعى لعدم استحداث مقاومة متوازية باستخدام جرعات قاتلة من المركب وكما زاد تكرار الجين المقاوم قبل تعرض المجموع للمركب كلما زادت نسبة الأفراد التى تحمله فيكون نجاح الإنتخاب أكبر في الوصول للسلالة المقاومة بسرعة ويفسر ذلك سرعة تكوين السلالات المقاومة بعد تعرضها للمركب الذى ينتخب الأفراد المقاومة بكل جيل . ويمكن خفض الضغط الانتخابى الناشئ عن مركب من خلال تقليل عدد مرات المعاملة والحد من استخدام المركبات ذات الأثر الباقى الطويل .

#### ٩- تغيير مكان الفعل وكميته (Altered site of action & its quantity):

يؤدى تغيير مكان الفعل المتخصص بظهور صفة المقاومة فتغير مكان الفعل للمركبات الفوسفورية العضوية والكارباماتية العضوية والمتمركز في تثبيط انزيم الكولين استيريز والذى يلعب دورا حيويا في الجهاز العصبى المركزى خاصة بالفقرات حيث يكون على درجة عالية من التخصص فله نشاط كبير على الأستيل كولين وأقل نشاطا على البيوتريل كولين أما في الحشرات فله نشاط على الأستيل كولين والبيوتريل كولين فنشاط الأنزيم بالأفراد المقاومة يبلغ ثلث نشاطه في السلالة الحساسة ونظرا لأن السلالة المقاومة نمت وراثيا عن طريق العبور الخلفى لجين المقاومة الرئيسى وبالرغم من أن إنزيم الأستيل كولين للسلالة المقاومة بالمستوى الأعلى للمقاومة كان معدل التثبيط به أكثر إنخفاضا بالمبيدات الفوسفورية فإن نشاطه /ملاج من البروتين تجاه الأستيل كولين مماثل لنشاط الإنزيم من السلالة الحساسة أى أن تغيير الإنزيم لا يرتبط بقدره منخفضة لأداء وظيفته الفسيولوجية الطبيعية فيقترح وجود سلالات بدرجات مختلفة ومتفاوتة من المقاومة وبها إنزيمات الكولين استيريز بمستويات مختلفة من عدم الحساسية للمبيدات الفوسفورية وأن التغيير في الإنزيم يتسبب عن طريق الاليات ( Allelism).

ويؤدى المعدل المتناقص في التثبيط على تساجيل الموت في غياب العمليات الأخرى لخفض كمية المثبط الموجود كذلك يحدث تغيير في إنزيم ددت ديهيدروكلورونيز DDT- dehydrochloronase المسبب الرئيسى للمقاومة لمركب ددت ويحواله إلى المماكن دد! الغير سام نسبيا . و نقل صفة المقاومة عند استخدام الددت مع منشط مشابه للدت لكنه غير سام (DMC) يثبط الإنزيم خارج وداخل الجسم ويرجع نشاط الإنزيم إلى وجود جينات بالكروموسومات تتحكم في تكوين الإنزيم بالسلالة المقاومة كما توجد آليات عديدة الجين تسبب أنشطة مختلفة من الإنزيم و تختلف باختلاف تخصص و حساسية مادة التفاعل للمثبطات كما يقترح وجود فرق بينهما و لكن لم يتقرر بعد ما إن كان هذا الإختلاف وحدة هو المسئول عن النشاط المتزايد بالسلالة المقاومة أولا فالإنزيم لبيوبروتين يتكون من أربعة وحدات صغيرة (monomers) تتجمع لتكوين وحدة رباعية (Tetramer) في وجود الددت و الوحدة الثلاثية و الرباعية فقط تظهر نشاط الإنزيم كما أن الجلوتاتيون يمنع فصل التجمعات فهو كعامل

مساعد للنشاط لتحويل ددت إلى ددا كذلك الأيونات المعدنية المرتبطة بمجموعة الثيول . و المنشطات توقف تفاعل هذه الإنزيمات فزيد من سمية ددت للسلاطات الأخرى المقاومة له دون أن تؤثر على سلاطات الجين المقوم للصدمة و المسبب لحساسية منخفضة للعصب والخلايا الحسية .

١٠- إزالة السمية :تمثيل السموم كميكانيكية للمقاومة (Detoxication as Resistance mechanism )

حيث يمتلك المجموع جهاز إنزيمي خاص له القدرة على تمثيل السموم بسرعة وتحويلها لممثلات غير سامة لا تؤثر على مكان التأثير أو لا تتمكن من الوصول لمكان التأثير أو تتمكن من الوصول ولكن بتركيز ضعيف وهو ما يسمى بالأبيض ونوعية الإزالة تتوقف على التركيب الكيميائي للسم ونوعية الكائن وطريقة وصول المركب له ونوعية الغذاء فالأفراد المقاومة المقدره على تمثيل المركبات لتتمكن من التحمل وتكرار ظهور هذه الميكانيكية المقاومة يعادل كل الميكانيكات الأخرى مجتمعة فهي تقوم أولاً بتمثيل المركب السام ثم إزالة سميته بعد ذلك:

١٠-١- إنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة: (Mixed Function Oxidase :MFO)

فنتكون فوق الأكاسيد نتيجة لنشاط إنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة ويوجد نوعين من إنزيمات الأكسدة الفوقية وهي المشابه مضاهي (Cis) ومخالف (Trans) حيث تعزي المقاومة للسموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية والفوسفورية والبيرثرينات جزئياً للنشاط المتراد إنزيمات الأكسدة التي تسبب هدم السموم بالأكسدة حيث تكون كمية السيتوكروم أكبر بالسلاطة المقاومة عن الحساسة . وتتحكم الجينات الموجودة على الكروموسومات في الأكسدة الميكروسومية فقدره التأكسد بالسلاطة المقاومة أكثر ولم يعرف عدد الأليات الخاصة بكل جين . أما بالنسبة للسموم الفوسفورية العضوية فترجع المقاومة لإنزيم الكولين استيريز وكذلك عمليات الهدم بالتحلل المائي وعمليات إزالة السمية بالإنزيم الناقل للكبريت والذي يرتبط به ويتوسطه الجلوتاثيون كذلك الهدم التأكسدي المحفز. أما بالنسبة للسموم العضوية الكربماتية فترجع لمقاومة الهدم التأكسدي بينما تكون الميكانيكات التي تدخلها فعل الاستريزات ذات أهمية قليلة .



ولا يوجد أى دليل على وجود اختلافات في التحلل أو التحلل المائى ويتم هدم المركبات الكرباماتية بالطرق الآتية :

١- هيدروكسلة الحلقات العطرية ( Aryl hydroxylation ) بإنزيمات (MFO) والتي تحتاج إلى المرافق الإنزيمي نيكوتين أميد داي نيوكليوتيد في صورته المختزلة ( $NADPH_2$ ) ومرافق النحاس ( $Cu^{+} - O - Cu^{+}$  : Precuppryl) ويتم تثبيطها بإضافة المنشطات كالسيسامكس و بىرونيل بيتوكسيد وبروبيل ايسوم ومن أمثلة هذه الإنزيمات الفينوليز (Phenolase) والأسيتيل كولين استيريز (Acetyl cholinesterase) والتيروسينيز (Tyrosinase) .

٢- فقد مجموعة الألكيل المعلقة على الأكسجين (O- dealkylation) فيحلل الاستيريز الأليفاتى معظم الأحماض الأليفاتية المحتوية على ٢-٦ ذرة كربون فيثبط ببعض السموم الكرباماتية .

٣- تحلل إنزيمات الكربامات استيريز (Carbamate esterase) المركبات القوية في تثبيطها لإنزيم الكولين استيريز .

أما بالنسبة للتدبيبات فيعتبر العامل المرتبط بالنشاط المتزايد لإنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة بالإضافة لميكانيكية مقاومة الصدمة أهميتها في المقاومة

أما بالنسبة لمقاومة مركبات السيكلودايين واللندين فيوجد دليل سلبي على أهمية تغير مكان الفعل فيوجد جين هام مسئول عن المقاومة للسيكلودايين وعن جزء معها للندين كما تساهم العوامل المحددة لكمية السموم بالجسم في مقاومة اللندين . ولإنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة درجة عالية من عدم التخصص وميلها للمركبات القابلة للذوبان في الدهون وسبق الإشارة تفصيلا لتفاعلاتها : الهيدروكسلة و فقد الأمين والألكيل والكبريت وإيبوكسدة المركبات العطرية ذات الروابط الزوجية فخصائص هذه المجموعة من الإنزيمات تتيح لها القدرة على التكيف لتقوم بدورها مثل :

- ١- عدم تخصصها لمادة تفاعل أساسية معينة حيث تعمل على عدد كبير من المواد القابلة للذوبان في الدهون
- ٢- تواجدها بأماكن كثيرة استيراتيكية بالجسم خاصة في المداخل كالرئة والقناة الهضمية و الجلد و الكبد والذى يعتبر اهم مواقع الأكسدة بواسطتها والخياشيم والأمعاء والأجسام الدهنية وأنابيب مليجي والتي تمثل خط الدفاع الأول لجسم الكائن الحى .

٣- استجابتها سريعة من جراء التعرض لأى ضغط بيئى كيميائى (Inducibility) وغالبا ما تكون مرتبطة بالجينات المسنولة عن نشاط إنزيمات الأكسدة .

٤- يترأى معدل تخليقها بالفترة التى يحتاجها الكائن خاصة أثناء النمو و التطور والتغذية

١٠-٢- التمثيل بالاستييزات ( Esterases )

تحلل الاستييزات الإسترات والإثيرات فى وجود الماء فتتكون كحولات وأحماض ولا تحتاج لعوامل مساعدة للقيام بعملها وغالبا ما تنبه بالكاتيونات ثنائية التكافؤ كما يلعب درجة تركيز أيون الهيدروجين بوسط التفاعل دوره لكل من أيونات الهيدروكسيل و الهيدروجين ( $H^+$   $OH^-$ ) مما يظهر تأثير كبير على عملية التحليل المائى وتنقسم الاستييزات ألى :

A-type esterase : تقاوم تأثير المركبات الفوسفورية العضوية وتقوم بهدمها

كمواد تفاعل لها . وتنتشر هذه الإنزيمات بالموقع الإستراتى

وبالتحديد إذا حدثت عملية الفسفرة بسهولة نوعا ما وعليه

تهدم الفوسفات الحقيقة بهذا المسلك فى حين أن

الفوسفوثيونات تهطم بأنظمة التحليل المائى المستقلة . NADPH

GSH . وتلعب الإستيرات دورها فى تمثيل السموم

الفوسفورية بتحليلها .

B-Type esterase : مجموعة إنزيمات حساسة و سريعة التثبيط بالسموم

الفوسفورية العضوية مثل الاليسيريز التى تقوم بهدم و

تحليل أسترات الكربامات مائيا والكربوكسى استرز Carboxy

esterase الذى يهطم الإسترات الكربوكسيلية بالفوسفوثيونات

أما الأميديز (Amidases) فنتمثل السموم الأميدية والإثيرية و

الثيوإثيرية .

C-Type esterase مجموعة إنزيمات مقاومة للمركبات الفوسفورية العضوية

لكنها لا تهطمها .

وبالنسبة لمشاركة إنزيمات الإستيريز فى المقاومة للفوسفات العضوية

فالموقف غير قاطع لأن إنزيمات الفوسفاتيز والمحللة للروابط ( p-s-c , p-o-c )

ذات موانمة عالية للفوسفات الحقيقة ( Oxons ) أكثر من الثيونوفوسفات وهذا

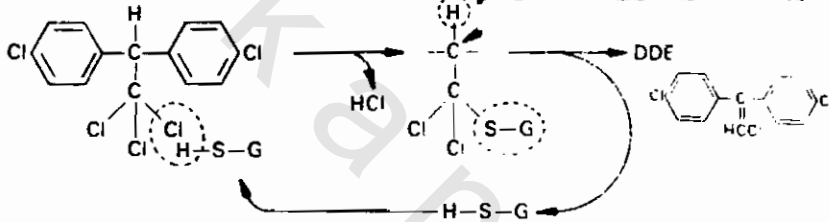
النوع من ميكانيكية الهجوم يكون أكثر كفاءه فى المقاومة للأوكسون .

١-٣- التمثيل بالجلوتاثيون -كب- ترانسفيريز (Glutathion - s-transferase):

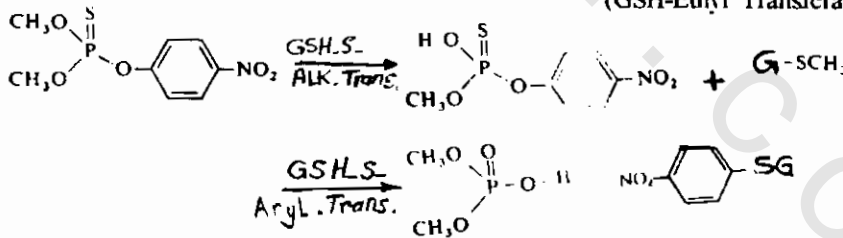
يقوم هذا الإنزيم بتحليل المركبات الفوسفورية العضوية كمسار للتمثيل الحيوي بالكائنات المقاومة لهذه المجموعة من المركبات السامة وتعتمد عملية التحلل على الجلوتاثيون (GSH) . ولهذا الإنزيم بكد الثدييات مقدرة كبيرة على تحويل الميثيل باراكسون بإزالة الميثيل من علي ذرة الأكسجين (O-demethylation)

ولا توجد مثبطات للإنزيم يمكن أن تختبر داخل الجسم الحي لتأكيد مساهمتها ويلعب الإنزيم دور فعال في المقاومة . ويحفز التمثيل الوسطى للجلوتاثيون بنوعين من هذه الأنظمة :

جلوتاثيون محفز للتفاعل (G-catalized metabolism): ويشمل التفاعلات الوسطية المحفزة للارتباط المباشر كملدمة التفاعل ولكن الإختلاف المهم هو أن مستويات الجلوتاثيون لا تتغير في نهاية التفاعل .



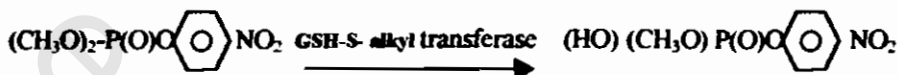
وينشط هذا النظام بخلات اليود وبارا كلوروميثيلينزوات أو بالمبيدات المنافسة (DDM , DDE) والأول يرتبط مع مجموعة الثيول (-SH) و (GSH) بالإنزيم بينما الثاني يتنافس مع مركب (GSH) بالإنزيم وقد ينعكس هذا بإضافة كميات أكبر من (GSH) لذا فإحتمال أن النظام الإنزيمي يرتبط بعملية (GSH-Ethyl Transferasc)



والتفاعل الأخير يماثل تفاعل إزالة الإستر بإنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) أو يماثل تفاعل التحليل المائي بإنزيمات الفوسفاتيز .

جلوتاثيون ناقل للكبريت ( Glutathion-S- transferase ) : حيث يرتبط مسواء بالإحلال أو الإستبدال أو الإلتصاق المباشر بجزيئمة التفاعل و التي تختلف تبعا لنوع الإنزيم :

أ-جلوتاثيون-كب - ألكيل ترانسفيريز : ومادة تفاعله هي الميثيل (CH<sub>3</sub>I) وعليه يكون نواتج تفاعله هي :



ب-جلوتاثيون-كب- أريل ترانسفيريز: ومادة تفاعله هي داي كلورو بارا نيتروفينيل وتكون نواتج تفاعله هي :



ج- جلوتاثيون-كب- ايبوكسيد ترانسفيريز: ومادة تفاعله هي الفينول وعليه يكون نواتج تفاعله هي :



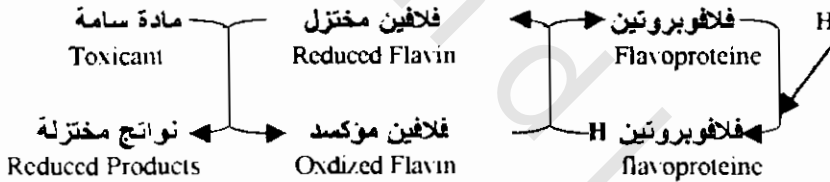
١٠-٤- التمثيل بأنزيم ددت ديهيدروكلورونيز (DDT-dehydrochloronase) :  
يمثل مركب الددت إلى ددا (DDE) مما يؤدي لإتفاص الحساسية كمثال للمقاومة البيوكيميائية تمثل بأنزيم (DDT-ase) بأنسجة عديدة كالتهايات الحسية الكيميائية (Ch.sensory ending) وهي موضع مناسب لحماية النظام العصبى من تراكم الددت بزيادة تركيزه فى السلالات المقاومة للمركب ويلاحظ أن الإكتشافات المبكرة لأسباب المقاومة لمركب الددت تحولت لحالات DDT-ase بينما عوامل المقاومة الأخرى ترجع لعدم حساسية الهدم وحواجز النفاذية والأخراج ومن المحتمل أن تكون الجينات المسؤولة عن زيادة الأتزيم موزعة ومن ثم إنتخابها فى المرحلة الأولية لتطوير المقاومة .

١٠-٥-الأختزال (Reduction):

تتقسم الأنظمة المختزلة لمجموعتين :

١٠-٥-١- مجموعة التفاعلات اللاإنزيمية (Non enzymatic reactions) :

حيث يكون تداخل كلا من التفاعل الكيميائي مع التفاعل الكيميائي الحيوي محتمل فالمركبات المشتقة التي يتضمنها التفاعل تشمل فيتامين ب 12 والمرافق الإنزيمي (Coenzyme II) فالتفاعل الحقيقي هنا هو (Hydroxy Co b II) والذي يختزل مركب كالددت إلى TDE. والتفاعلات الحيوية للعديد من بروتينات الحديد والتي تشمل الكاتاليز (Catalase) والبيروكسيداز (Peroxidase) والميثيوميموجلوبين (Methemoglobine) ويمكنها رد معدلات الأختزال لمجموعة النيترو الأرومانية بالمركب وإضافة المرافق الإنزيمي نيكوتين أميد داي نيكليوتيد (NADPH & NADH) أو العامل المساعد فلافين مونتونيكليوتيد (FMN) أو فلافين داي نيكليوتيد (FAD) أو الفلافين تحت الظروف اللاهوائية كنظام الهيموبروتين لتزيد أختزال مجموعة النيترو الأرومانية ويختزل الفلافين مباشرة بواسطة مادة مختزلة قوية مثل صوديوم داي ثيونيت (Sod. di thionite) فتعمل كمعطي للإلكترونات (زوج إلكترونات) لأختزال مجموع الأزو أو النيترو :



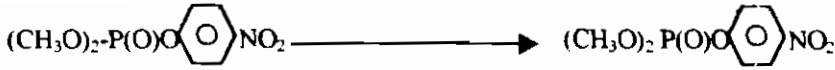
ويحفز الحديد البورفيريني المختزل نزع الكلور من المركبات الكلورونية بالأختزال في وجود المحاليل المائية واللامائية فيختزل مركب الدددت إلى ددد (DDD) حيث أعطى الهيموجلوبين والهيمايتين نفس النتائج والنظام الأنزيمي السائد هو إحدى الأنظمة المقترنة بإنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) ويمكن تثبيط ميكانيكية إزالة الكلور من مركب الدددت بالكوإنزيم وينبه بمركب (NADPH) ويزداد النشاط الإنزيمي تحت الظروف الهوائية لذا استنتج أن النظام المختزل يزداد مع السيتوكروم ب ٤٥، بدون إعادة أكسدة تحت الظروف الهوائية .

أما النظام المتضمن عملية اختزال السلفوكسيد بمركب كربوكسى فينثيون والباراثيون والهيبتاكلور ايوكسيد فينبه بواسطة فلافين أننين داي نيوكليوتيد (FAD) ويكون هو النظام المسئول عن هذا التفاعل فى المادة الطافية (supernatant) أكثر من الميكروسوم ويكون إختزال مركب الباراثيون إلى أمينوباراثيون والمنبه بالفلافين أننين داي نيوكليوتيد ولكن يوجد جزء منة ينبه الميكروسومات فى وجود أننين داي نيوكليوتيد (NADPH . NADH) ويكون التأثير المنبه لهما فى أن واحد إضافى وغير مشابه للنظام المحتوى على السيتوكروم ب ٤٥٠ وهذه تحدد احتمالية NADH المستقلة (الحره) وتحتاج لنظام معين غير النظام المتضمن للسيتوكروم ب ٤٥٠ ولأن لم يعزل أى نظام إنزيمى مختزل بصفة فردية .

وتتضمن مسارات عملية الإختزال :

- إزالة الهالوجين وإستبدالها بالهيدروجين (ددت - ددا)
- إختزال مركبات الزرنيخ الخماسية لثلاثية
- إختزال مجموعة النيترو إلى هيدروكسيل أمين ثم إلى مجموعة أمين
- تكوين الكبريتيدات (Sulfides) من السلفوكسيدات كذلك إختزال السلفونات إلى سلفوكسيد أو تكوين السلفهيدريل من الداى سلفيد
- نزع مجاميع الميثيل من ذرة النيتروجين ( N-Demethylation )
- تكوين رابطة مزدوجة من حلقة فوق الاكسيد أو تشبيح الروابط الزوجية
- إختزال الأدهيدات لكحولات أولية والكيتونات لكحولات ثانوية

وبصفة عامة يوجد نوعين من تفاعلات الإختزال (NADPH.NADH) ويوجد هذا النظام بالأجزاء الذائبة الميكروسومية بكبد الثدييات والكلية ويعتمد على الأكسجين وأول أكسيد الكربون والأخير لازم (Indicative) للسيتوكروم ب ٤٥٠ وعلاقته معه غير محددة فالنظام المستقبل (NADPH) هو تفاعل إزالة الكلور من مركب الددت (DDT) إلى (DDE) وهذا التفاعل ينتج حتى فى غياب النظام الأنزيمى وهنا يكون وجود معقد البروتين البورفيرى المختزل هام و ضرورى :



ميثيل باراشيون

أمينو ميثيل باراشيون

١٠-٥-٢-التفاعلات الثانوية: التمثيل من النوع II : أنظمة الإقتران :

وهي أنظمة ترتبط بجزئي المركب السام الغريب (كارهة للماء غالبا) فيصبح قابل للذوبان فيفرز في البول أو الصفراء أو البراز من خلال تفاعلات محددة تحكم بمراكز كيميائية معينة (مجاميع فعالة دالة) كالكاربوكسيل والهيدروكسيل والإيبوكسيد والهالوجين .

أما في حالة إحتواء جزئي السم على هذه المجاميع فإنها تكتسبها بعملية اختزال أو أكسدة ثم بعد ذلك تقترن (ترتبط) بمركب بيوكيميائي في الجسم وهو ما يسمى بعامل الإقتران وهذا الجزء يمد من الفضلات أو من بعض أنسجة الأنواع ثم تخرج بعد ذلك في صورتها الجديدة القابلة للذوبان في البول أو البراز أو الصفراء كوسيلة للتخلص منها وسيأتي شرحها بأنواعها المختلفة في باب لاحق .

وتحتاج عملية الإقتران (الارتباط) لإنزيمات أو أنظمة إنزيمية معينة وغالبا ما تكون مادة الإقتران سكر أو مجموعة فينيل أو أسيتيل أو حمض أميني وفيما يلي أمثلة الإقتران المختلفة :

إقتران حمض الجليكورونيك و الجليكوزيد

إقتران الثيوسلفات و السلفات

إقتران الجليكوكسيد أو نكويزة

إقتران الجليسين وتكون حمض الهيپوريك

إقتران الأسيئات

قتران السيستين و بناء الميركابتويوريك

إقتران الأמיד

## وراثة المقاومة

أشار شارلز داروين إلي أن الإنتخاب الطبيعي هو القوة الدافعة لنشوء الأنواع حيث يعمل على الاختلافات الوراثية في الأنواع أو الأجيال المتتالية ونتيجة لذلك فإن الكائنات الحية تصبح أكثر ملائمة لبيئتها مما يضمن بقاءها واستمرارها من جيل لآخر .

فانتشار السموم و الملوثات البيئية خاصة المبيدات غير فى البيئة مما أدى لظهور سلالات مقاومة لها من عديد من الكائنات نتيجة إنتخاب الأفراد الأكثر قدرة على تحمل هذه المركبات .

ولتفهم ظاهرة المقاومة وكيفية تكوينها لآى مركب سام أو مبيد فلا بد من

معرفة و دراسة :

- كيفية قتل المبيد للكائن وتأثيره عليه
- والعوامل الكيماوية والحيوية المسببة لها كالعوامل الإنزيمية من حيث كمية ونشاط الإنزيم
- أو تغير فى تركيب جدار الجسم مما يؤثر على سرعة نفاذ جزيئات المركب أو المبيد للدخل
- أو التغير فى قدرة دهون الجسم على تخزين جزيئات المركب أو المبيد .
- دراسة النظم المتحكمة فى وراثة المقاومة وتأثير الجينات المسببة لها و مصدرها والتوزيع التكرارى لها بالعشائر وتغير ذلك تحت ضغط الانتخاب باستعمال المركب أو المبيد والتي تساهم فى التسبؤ بسرعة تكوينها وطريقة التعرف على وراثة المقاومة إن كانت ترجع لزواج واحد أو عدة أزواج من الجينات وهذا ليس بسهل فبعض الصفات تظهر كأنها تورث عن طريق عدة جينات واتضح بعد ذلك أنها تورث عن طريق زوج واحد فقط .
- والطريقة المستعملة لعزل عامل أساسى للمقاومة من عوامل أخرى هى إجراء عدة تزاوجات رجعية مع استمرار الانتخاب للمركب أو للمبيد فإذا لم يمكن عزله فى الغالب فإن صفة المقاومة تورث عن طريق عدة جينات وتستعمل هذه الطريقة لفصل جين مقاوم لمركب عن جين مقاوم لمركب آخر، هذا إن لم يكن شديدى الارتباط .



ويجرى التحليل الوراثي لمعرفة عدد أزواج الجينات المؤثرة علي المقاومة من خلال إجراء تزاوجات بين السلالات الحساسة والمقاومة و إجراء تزاوجات رجعية ثم تحليل الناتج حسابيا فإذا تم الحصول على نسب معتدلة لوراثة زوج من الجينات كان هذا مؤيدا للرأى بأن زوجا واحدا من الجينات هو المؤثر أساسا على المقاومة وقد تستخدم خطوط السمية للاستدلال على نسبة الأفراد المقاومة فى الهجين الناتج للجيل الأول أو الثانى أو التزاوجات الرجعية فان كانت هناك هضبة عند نسبة وفاة ٥٠% فهذا يدل على أن ٥٠% من الأفراد الناتجة أكثر مقاومة . وأحسن الطرق هى استعمال سلالات محتوية على علامات طفرية فيمكن التعرف على الفرد المقاوم بواسطة صفة ظاهرية .

كذلك تدرس سيادة الجين فهناك حالات مقاومة متنحية ولكن غالبية الحالات ذات سيادة غير كاملة وتورث عن طريق زوج واحد وقد يتأثر بعدة جينات محورة ويلاحظ أن لطبيعة التعرض للمركب أثرها على ظهور المقاومة .

#### ١- التآقلم الطبيعي والطفري ( Post & Pre adaptation ) :

ينتج عن التآقلم الطبيعي ظهور سلالات مقاومة للمركب بعد تعرض المجموع له ويتركيزات قاتلة فتستبعد الأفراد الحساسة وتنتخب الأفراد المقاومة له والحاملة لجين أو جينات خاصة بالمقاومة والتي قد تكون ظهرت فيما مضى قبل استعمال المركب نتيجة طفرات فى حين التآقلم الطفرى يظهر مقاومة سلالة لمركب ما كنتيجة مباشرة لاستعمال المركب نفسه وتكون طفرات لها .

فإذا حدث تغير فى التركيب النووى للجين تحدث له طفرة بإستمرار وبنسب ضئيلة وتحت ظروف بيئية مغايرة نتيجة الانتخاب ونتيجة الضرر الرئيسى الذى تضيفه الطفرة على الفرد الحامل لها وللطفرات أثر ضار عند ظهورها ولكن قد تضفى على الفرد الحامل لها ميزة مستقبلا تحت ظروف بيئية مختلفة أو بعد تغير التركيب الجينى وتمثل الطفرة المنتخبة طاقة تغير كامنة نتيجة عوامل الانتخاب الطبيعي فى صورة مختلطة مع جين سائد حتى الوقت الذى تضيف فيه ميزة انتخابية للأفراد وهنا ترداد نسبة هذه الأفراد ويحل العامل الوراثى الجديد محل العامل الوراثى قبل حدوث الطفرة فتنتقل

من جيل لآخر دون أن تضر الفرد الحامل لها لعدم ظهور تأثيرها نتيجة لوجودها متحفية مع جين سائد .

## ٢- الانتخاب (Selection):

وهي العملية المسببة لظهور سلالات مقاومة فيعمل السم على قتل الأفراد الحساسة بالمجموع و نمو الأفراد المقاومة ويستمر الانتخاب باستمرار تعرض الأجيال وتتكون سلالة مقاومة تزداد مقاومتها باستمرار تعرضها لتركيزات قاتلة من السم ففي الأجيال الأولى من الانتخاب تكون الزيادة في قيمة الجرعة القاتلة للنصف بطيئة وبعد ذلك تصبح الزيادة سريعة وتظهر سلالات شديدة المقاومة وباستمرار الانتخاب تكون الزيادة بطيئة جدا أو تثبت درجة المقاومة نتيجة طريقة التعرض نفسها ففي حالة المعاملة السطحية فإن نسبة ما من جزيئات السم تتغذ لداخل الجسم وتتخفف كلما زاد التركيز المعامل به لحدود معينة أو تكون هي السبب في العلاقة الأسية بين تكرار الجين والتركيبات الجينية (Genotypes) وتأثير الانتخاب على تكرار الجين فالزمن اللازم لتكراره هو وجود نسبة ضئيلة بالعشيرة بالانتخاب أكبر كثيرا من ذلك اللازم لرفع تكرار جين موجود بنسبة متوسطة فإذا أدى وجود جين المقاومة السائد مضاعفة فرص النجاة للكائن الحامل له وإذا احتاج لتغير نسبة جين المقاومة بالعشيرة من ٠,٠٠٠٠١ إلى ٠,٠٠٠١ ولثمانية أجيال فإن رفع النسبة من ٠,٠١ إلى ٠,٠٣ تحتاج لضعف عدد أجيال الانتخاب التي يحتاجها لرفعة من ٠,٠٣ إلى ٠,٠٥ .

والفترة الأولى من الانتخاب تمثل فترة تحضير تتجمع فيها الجينات المحورة وتُسبَعُ الغير ملائمة ويستعيد التركيب الذي لا بد من وجوده لكي يكون الفرد مقاوم ولكي تتسبب هذه الجينات المحورة في إظهار التأثير الكامل لجين المقاومة . وسهولة تكوين السلالة المقاومة ترجع للجينات المحورة وقد يكون بعضها جينات تسبب التحمل الفائق وبعضها يعوض الضعف الذي يلزم الأفراد التي تحمل جين المقاومة في الصورة المتماثلة (homozygous) وأثناء الانتخاب تظهر صفات معينة بالأفراد مثل زيادة حجم الفرد أو تغير سمك الجين أو الكيوتيكل وكمية ونوع الدهن وقد يحدث أن يتوقف الأرتفاع المستمر في درجة المقاومة رغم استمرار للانتخاب بالسم فتتكون هضبة للحصول على سلالة مقاومة جيناتها المقاومة متماثلة (معملية)

### ٣- إنعكاس المقاومة :

توجد جينات مقاومة للسم بنسبة ضئيلة بالعشيرة قبل استعماله ويرجع ذلك للتأثير الثانوي الضار لهذه الجينات (كإنخفاض الخصوبة مثلاً) على الأفراد التي تحملها ولكنه عندما تتعرض هذه الأفراد له تتمكن من تحمل تركيزات مرتفعة بينما تقتل الأفراد الحساسة فتزداد نسبة الجين المقاوم بالعشيرة وإذا ما تم إبعاده تنعكس المقاومة وتصبح السلالة حساسة لأن الأفراد المقاومة ليس لها أي ميزة عن الأفراد الحساسة بعيداً عن وجود المركب السام بل على العكس فجين المقاومة له تأثيره الثانوي الضار كما سبق وقد تبقى السلالة مقاومة لفترة بعد إبعاده لإرتباط جين المقاومة بجينات أخرى .

و قد يحدث الإنعكاس لإختلاط أفراد السلالة المقاومة بعد إبعاد المركب السام بأفراد حساسة لسلالات أخرى أو تنعكس لتعرض السلالة لمركب آخر ويحدث هذا إذا أختلفت الجينات المتحركة في وراثية المقاومة لهذين المركبين وكانا غير مرتبطين ببعضهما ولا توجد مقاومة مشتركة بينهما .

ويمكن التوصل لسلالات مقاومة جميع أفرادها متماثلة بالنسبة لجين المقاومة بإزالة جميع الأفراد الحساسة ذات التركيب الوراثي المختلط بالنسبة لجين المقاومة وهنا لا يحدث إنعكاس المقاومة بالسلالة المتماثلة إلا إذا حدثت طفرة عكسية بعد ظهور الجين العادي المنتخب طبيعياً . فإذا كانت المقاومة تورث عن طريق عدة جينات يصعب التوصل لحالة التماثل بالنسبة لجميع هذه الجينات وذلك لأن درجة المقاومة المرتفعة قد تنتج لوجود عدة تركيبات وراثية من هذه الجينات مما يجعل التوصل سلالة مقاومة بها عدد محدد من الجينات المقاومة المتماثلة أمر بعيد الاحتمال .

و حدوث انعكاس المقاومة لا يعنى أختفاء جين المقاومة فيظل موجود في بعض الأفراد ولكن بنسبة ضئيلة قد ترتفع عن النسبة التي كان موجود بها قبل التعرض كذلك فالتركيب الجيني للأفراد ويكون أكثر استعداد لقبول جين المقاومة فتستعيد السلالة مقاومتها بسرعة عند تعرضها مرة ثانية .  
و ترجع المقاومة بصفة عامة إلى :

١- درجة نفاذ السم ( Penetration ) :

فيؤدي إنخفاض جزئيات المركب لداخل الجسم أي كبر كمية السم المفقودة في مدة زمنية أقل و بالتالي توافر تركيز غير كافي للقتل إلى ظهور

المقاومة ويكون الإنخفاض في النفاذية نتيجة تغير سمك أو تركيب طبقات الجلد أو الكيوتيكل أو جدر القناة الهضمية عن طريق طفرة تؤثر على معدل النفاذ كذلك التخلص من متبقيات أول بأول علاوة على نسبة ما يحتويه الجسم من مواد دهنية يضاعف ما يتلقت أو يخزن فكمية المواد الدهنية بالسلسلة المقاومة تكون أكبر من مثيلتها بالسلسلة الحساسة.

#### ٢- التخزين (Storage) :

تحتوي السلسلة المقاومة على نسبة من الدهن ضعف ما تحتويه الحساسة و بالتالي يمكنها تخزين كمية من المركب السام أو متبقيات أكثر من مثيلها الحساسة بعيدا عن الجهاز الحساس مكان التأثير ومن هنا تتحمل تركيزات أكبر ولكن عند زيادتها عن التركيز الذي لا يمكن تخزينه فإن الزائد يتفرد ويصل لمكان التأثير فبسبب القتل إذا كان معنوى . وعليه فكلما زادت مقدرتها عن التخزين زادت درجة تحملها . فتخزين المركب أو ممثله بأنسجة غير حساسة كالدهون بعيدا عن مكان الفعل بحيث تنخفض الكمية الواصلة للجهاز الحساس عامل هام في درجة تحملها كما تتيح لها الفرصة في هدم وتمثيل المركب لممثلات غير سامة .

#### ٣- سرعة إفراز المركب أو إحدى نواتج تمثيله :

فعند نفاذ تركيز قاتل يبدأ الكائن في إفراز غالبية خارج الجسم وما يصل منه لمكان التأثير يكون غير كافي للقتل سواء أكان ممثل أو بدون تمثيل ويرقات البعوض المصرى المقاوم للدبت تفرز غشاء بريوتونى من القناة الهضمية تحيط بكمية الغذاء المسمم ثم تخرجه خارج الجسم . وعليه فسرعة إفراز السم أو نواتج تمثيلية تساعد على رفع درجة تحملها .

#### ٤- الجهاز الحساس أقل حساسية وتأثرا :

فإختلاف السمية بالسلسلة المقاومة عن الحساسة في درجة احتمال الجهاز الحساس لتركيز قاتل من السم بداخل الجسم فالجهاز الأكثر مقاومة أي الأقل حساسية يتمكن من تحمله. وتعزى زيادة التحمل إلى تمثيله لنواتج غير سامة أو أقل سمية بأنظمة إنزيمية هادمة أو لإحتوائها على نسبة أعلى من الدهون عما بالسلسلة الحساسة .

#### ٥- أنزيم الكولين أستيريز (Cholinesterase enzyme) :

وهو النظام المتأثر بالسموم الفوسفورية و الكرباماتية العضوية حيث لم توجد فروق بكتا السلالتين حتى فى كمية أو فى درجة نشاط الأنزيم ولكن يتوقف على نوع السلالة وليس على درجة تحملها ولقد فسر ذلك بسرعة هدم السم و بالتالى عدم وجود تركيز كافي مرتفع بالأفراد المقاومة فتتخفف النسبة المئوية للتثبيط وربما تعزى إلى نشاط الإنزيمات الهادمة بالسلالة المقاومة عن الحساسة .

#### ٦- الأليستيريزات المحورة (Modified Aliesterases) :

فيحتوى مستخلص السلالة المقاومة على أنزيم الفوسفاتيز بكمية أكبر من الحساس ويعتقد أنه تحويل لأنزيم الأستيريز الأليفاتى بالسلالة الحساسة بطفرة بحين معين فالسموم الفوسفورية تفسر الفوسفاتيز أما الأستيريز الأليفاتى فيثبط بدرجة أكبر من الكولين أستيريز وهنا فقد يمنع الأستيريز الأليفاتى المحور من وصول السم لمكان التأثير بتركيز قاتل بينما تعمل الأنزيمات الأخرى بالسلالتين على هدمه . وعلية يكون السبب الرئيسى فى المقاومة هو سرعة الهدم بأنزيم الفوسفاتيز والكاربوكسيليز والأستيريز الأروماتى المحلل للفينولات والأحماض الأليفاتية قصيرة السلسلة وبعض المركبات الأخرى .

وتعزى المقاومة بصفة عامة إلى :

- سرعة هدم السم بالسلالة وبالتالي عدم تراكمه لحد معين يصل معه للقتل أو التثبيط الأنزيمى فلا توجد فروق معنوية فى الأنزيم بين السلالتين أو فى تركيزه ومن هنا تعزى المقاومة لإختلاف نشاط الهدم لمثلاث غير سامة .
- وجود كمية من الدهون بالسلالة المقاومة أكبر من الحساسة فيتسنى لها تخزين السم ومثلاثه فينخفض تركيز بالجسم
- انخفاض سرعة نفاذ وامتصاص السم بالأفراد المقاومة .
- معدل سرعة هدم السم بالسلالة المقاومة أكبر من الحساسة أو لإختلاف سرعة تثبيطه .
- إحتواء السلالة المقاومة على كمية أكبر من الأستيزات الأليفاتية أو الفوسفاتيز أو الكاربوكسيليز بدرجة أكبر .

## الباب الثاني عشر

الآليات الجزيئية لموت الخلية  
السمية الخلوية

obeikandi.com

الآليات الجزيئية لموت الخلية: السمية الخلوية :

**Molecular mechanisms of cell death : Gytotoxicity : cell toxicity**

ليس فقط لتطور الفروع المساعدة (auxiliary disciplines) في مجال الكيمياء الحيوية والعضوية والتحليلية وفي مجال البيولوجي كعلم الفسيولوجي وعلم الخلية المساهمة في تطور علم السمية (Toxicology) بل أيضا تساهم في تطور الفروع المختلفة المساعدة لعلم السمية خاصة علم الخلية وذلك للأسباب التالية :

- عديد من السموم المسببة لضرر أو تخريب عضو أو نسيج فإنها في نفس الوقت تؤدي لضرر للخلايا الفردية لأنسجة هذه الأعضاء .
- يمكن أختبار تأثير السموم على المزارع الخلوية (cell cultures) في وقت قصير وهو ما يتيح أختصار مدة الدراسة .
- لا توجد مشاكل في دراسات السمية الخلوية مع سلوك مركبات السم المعقدة (complex toxico kinetic behaviour) فلا تتمن آليات جهازية لتنظيمها (Systemic regulatory mechanisms).
- يمكن أستخدام المزارع الخلوية في أبحاث السمية من الدراسة المباشرة لآليات التأثيرات المميزة للخلية أو العضو وهو ما غيرنا بشكل عام وخاص بالأسس العلمية لتفهم أكثر أدراكا ومنطقية لقياس الخطورة (Risk assessment) إلا أنه في بعض حالات معينة سيكون الأستنتاج من الخلية لصالح الكائن الحي صعبا.

والعوامل الرئيسية المحددة لحدوث موت خلوي هي :

١. طبيعة العامل السام النشط والذي في اغلب الحالات يكون مادة وسيطة نشطة (Reactive intermediate) ومكانية تواجدها بمكان الجزيئات المستهدفة وأنواع هذه الوسيطات التي له أثرها في موت الخلية .
٢. دور الجزيئات المستهدفة بالخلية من حيث وظيفتها وتوظيف الخلية والتي يمكن وأن تقرر وبشكل عام الأداء الوظيفي والذي يعتمد أساسا على سلامة مكوناتها وأغشيتها وأنزيماتها وأحتياجها للأمداد بمصدر الطاقة الذي يؤمن الإتمام الملانم لعمليات الأنتقال والتخليق والإصلاح



فعلى سبيل المثال عدم ازواج تفاعل القفرة التأكسدية ربما يؤدي لموتها  
 ٣. طبيعية وإمكانية تواجد النواتج السامة والمتحررة من الخلية بعد موتها  
 ٤. آليات الدفاع الخلوى الغير مؤثر فى إزالة السمية والوسطيات النشطة  
 والأصلاح المبدئى للضرر (كإزالة السمية للوسطيات أو الممثلات  
 الأكسجينية النشطة وصيانة وأصلاح الضرر فى حمض الدبروكس نيوكليك.

تكوين المواد الوسطية النشطة المحدثة للسمية وآلية إزالة سميتها

أظهرت نتائج الأبحاث فى الآونة الأخيرة تقدم كبير فى أظهار الدور  
 الهام للمواد الوسطية (الوسطيات النشطة) (Reactive intermediates) للمواد  
 الغريبة والعقاقير (Drugs) والسموم والملوثات البيئية المختلفة خاصة المبيدات  
 بأنواعها مثل التراكيب الإليكتروفيلية والشقوق الحرة وأنواع الأكسون النشطة  
 فى أحداث السمية الخلوية وآلياتها .

وترتبط المواد النشطة الوسطية ارتباطاً تساهمياً مع الجزئيات الخلوية  
 (Cell molecules) كالأحماض النووية والبروتينات والعوامل المساعدة  
 والليبيدات والسكريات العديدة والتي فى النهاية تؤدى لموت الخلية ، جدول  
 رقم (١٢-١) .

جدول رقم (١٢-١) : أمثلة لبعض المركبات الغريبة (xenobiotics) وممثلاتها  
 النشطة :

المادة	الممثل النشط المقترح	مكان ارتباط المستهدف
بروموبنزين	٤,٣ - أيبوكسيد و/أو أوتركينون	خلايا الكبد
اسيتامينوفين	كينون إيمين	خلايا الكبد
رابع كلوريد الكربون	تراى كلوروميثيل أو فوسجين	خلايا الكبد
بلا أمينوفينول	كينون إيمين	خلايا الكلية
ايبو مينول	إيبوكسيد	خلايا الرئة

١- القراكيب الإليكتروفيلية (Electrophilic structures)

فعادة ما يلامس العمليات المؤدية لتكوين هذه التراكيب الإليكتروفيلية  
 المشابهات الإنزيمية للسيتوكروم ب - ٤٥٠ (Cytochrome b-450) ، ومن أمثلة  
 هذه التراكيب :

## ١-١- الأبيوكسيدات (Eponides) :

فعند تعاطي حيوانات التجارب والمسابق معاملة لها بالفينوباربيثال مركب ٤٣ - ابيوكسيد بروموبنزين فإنة يؤدي إلى زيادة معدل التمثيل فيها وإفراز المواد الوسطية النشطة التالية في البول :

- ٤٣ - داي هيدروديول بروموبنزين
- ٤٣ - داي هيدروديول بروموبنزين جليكورونير
- ٤ - هيدروكسي بروموفينيل جليكورونيد
- ٤ - هيدروكسي بروموفينيل سلفات
- ٤ - بروموفينيل ميركابتويوزيك

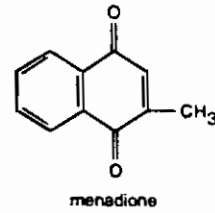
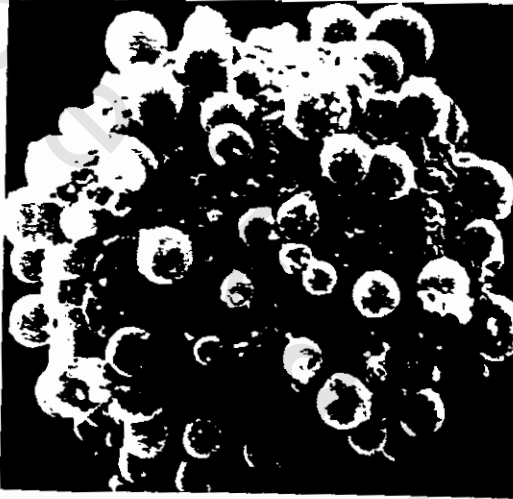
حيث أدت الجرعات الزائدة من البروموبنزين والاسيتامينوفين لأستفاد الجلوتاثيون في الخلايا الكبدية خارج وداخل الجسم (In-vivo & In vitro) حيث يلعب نظام الجلوتاثيون دورا هاما في انهيار سمية مثل هذه الوسطيات النشطة السامة فأستفاد الجلوتاثيون من الجسم لاتحاده معها يحمى مجاميع الثيول بالبروتينات خاصة البروتينات الأنزيمية (الأنزيمات) من مهاجمة هذه الممثلة الوسطية السامة .

وبزيادة الجرعات عن ذلك تؤدي بأستفاد مجاميع الثيول متنوعة بزيادة في تركيز أيونات الكالسيوم في السيتوسول (حيث تتوزع أيونات الكالسيوم بين الاندريلازم الشبكي والميتوكوندريا والسيتوسول بتركيز ١٠٠ مول/لتر وكذلك البروتينات) حيث تلعب مجاميع الثيول دورها الهام في نقل ايون الكالسيوم معتمدة على انزيم (Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> ATP ase) ، وهو ما أدى للاقتراح بأن اضطراب اتزان ايون الكالسيوم (C<sup>2+</sup> - Homeostasis) يرتبط بأضطراب في اتزان مجاميع الثيول وهو ما لوحظ واضحا في تحصيلن خلايا الكبد ورابع كلوريد الكربون أيضا .

وتعد زيادة مستوى ايونات الكالسيوم بالسيتوسول خطرا على الخلية لأنها تؤدي الي

- زيادة في نشاط انزيم الفوسفوليبيز بالأغشية
- علاوة على تغيرات في تركيب و نفاذية الأغشية الخلوية (كتخريب الحاجز الواقى بين الخلايا وانطلاق الأنزيمات الليوسومية المحللة

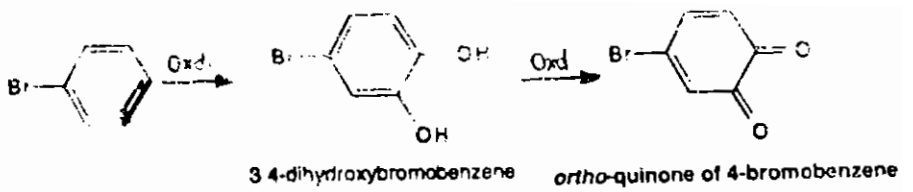
وزيادة الأوكسدة الفوقية للأحماض الدهنية الغير مشبعة وتكوين بثرات حويصلية (Vesicle formation : blebbing) خاصة بخلايا الأغشية الكبدية المعزولة .



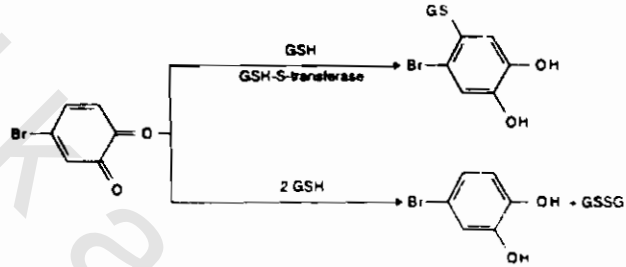
شكل رقم (١٢-١): تكوين بثرات حويصلية بعد تحضين الخلايا الكبدية المعزولة بثلاثين دقيقة مع مركب ميناديون (Menadione)

١-٢ الكينونات (Quinones) :

معاملة الخلايا الكبدية (السابق معاملتها بالفينوباريتال بالكينونات أدى ذلك إلى موت موضعي: تنكز (Necrosis) في الخلايا وهو ما يعزى إلى التفاعلات الوسطية للكيتون وتكوين الترايب الكينونية (quinoid structures) كما بالمعادلة التالية :



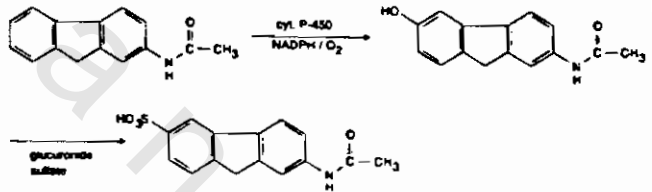
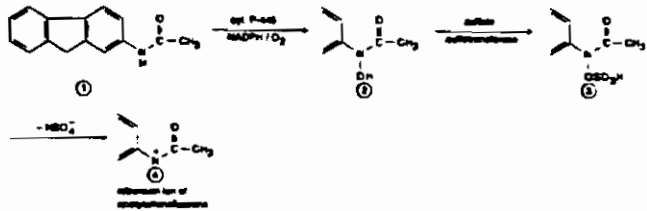
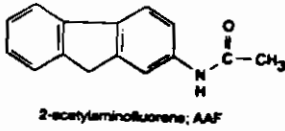
وهنا يمكن حمض الجلوتاثيون من إزالة سميتها في المسارين التاليين :



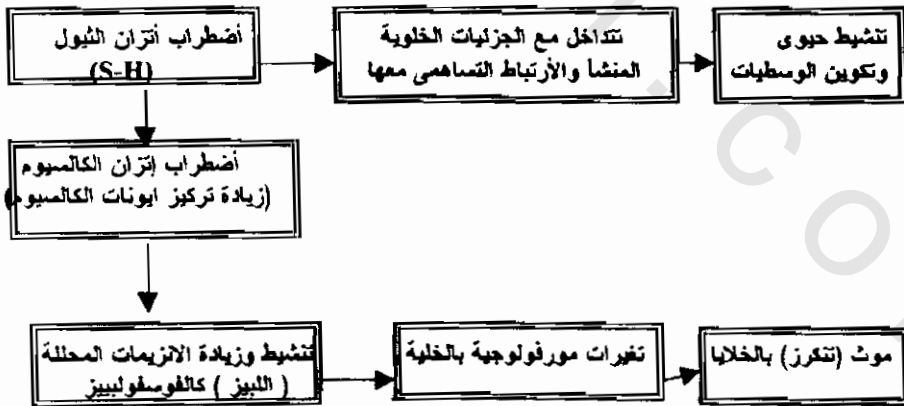
### ٣-١ أيونات النترينيم (Nitrenium ions) :

حيث تؤدي المعاملة بمركب ٢-أسيتيل أمينوفلورين (2-Acetyl Amino Fluorene : AAF) والمستخدم كمبيد نيتروجيني (بذرة نيتروجين محاطة بحلقة من ٦ إلكترونات بدلاً من ثمانية) وأوقف استخدامها لكونه مسرطن كبدى إلى موت موضعى بالخلايا الكبدية نتيجة ارتباط الموقع (c8) بجزئى الجوانين نيوكليوتير الخلوئ نتيجة حدوث عملية أكسدة يلامسها المشابهة الأنزيمى سيتوكروم ب - ٤٤٨ ، يتبعها عملية كبرتة (sulfotion) فتؤدي لتكوين أيون النترينيم النشط المطفر المسرطن (mutagenic carcinogen)

أما إذا ارتبط المشتق الهيدروكسيلي بحمض الجيكورونيك بدلاً من السلفات فإنه بعد مسار لإزالة السمية أو من خلال عملية الهيدروكسلة العطرية (hydroxylation) المتبوعة بالاقتران الجليكورونيدى .



ويمكن توضيح التأثيرات السابقة على النحو التالي :



## ٢- الشقوق (Radicals) :

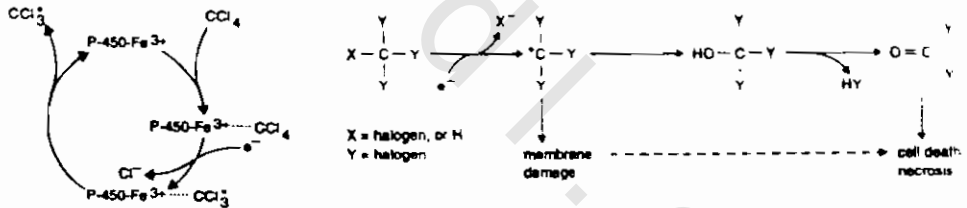
وهي مجموعة هامة من المواد الوسيطة النشطة العضوية أو الغير عضوية ( جزيئات أو ذرات لها إلكترون غير مزدوج ) وتتكون من خلال:

- أضافة أو انفرد الكترون خلال الكسر المتجانس للرابطة التساهمية
- أختزال الكترون واحد وفي ملامسة انزيم (Microsomal NADPH c<sub>10</sub>p- 450)

وتحدث النوق مدى واسع من التأثيرات السامة :

- كتحريب الأغشية
- وقف أو تثبيط فاعلية الأنزيمات
- موت الخلية أو السرطانات ثم الموت

ودرس دور هام في احداث هذه التأثيرات بعناية عند دراسة الموت الموضوعي : تتكزز خلايا الكبد بمركبات الميثان الهالوجينية كلوروفورم (CHCl<sub>3</sub>) ، رابع كلوريد الكربون (CCl<sub>4</sub>) ، بروموتراي كلوروايثان (Br CCl<sub>3</sub>) خاصة رابع كلوريد الكربون وسمية للخلايا الكبدية والتي أظهرت تكوين الشق : تراي كلوروميثيل (CCl<sub>3</sub>) عند تحصيلين ميكروسومات الكبد معه وفي وجود (NAPPH) حيث يعتمد التنشيط التمثيلي لرابع كلوريد الكربون على NADPH وليس على الأوكسجين تحت تأثير السيتوكروم ب- ٤٥٠ ، شكل رقم (٢-١٢) :



الآلية المحتملة لإزالة هالوجين رابع كلوريد الكربون بالسيتوكروم ب - ٤٥٠

تطور التأثيرات السامة المحتملة لرابع كلوريد الكربون (مركبات الميثان الكلورة)

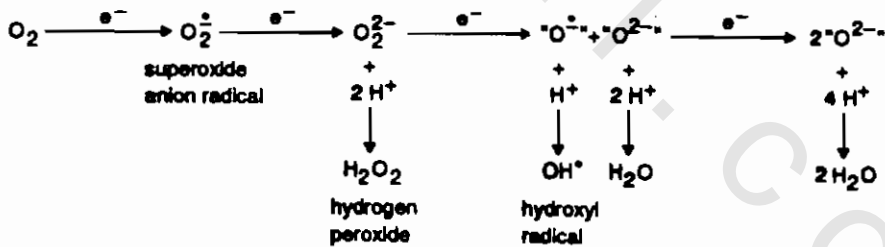
شكل رقم (٢-١٢): تطور التأثيرات السامة لرابع كلوريد الكربون و الآلية المحتملة لإزالته

وأما عند تحضين ميكروسومات الكبد مع الكلوروفورم أو رابع كلوريد الكربون ولكن في وجود الجلوتاثيون فأدى لتكوين جلوتاثيونيل كربونات (GS-C(GS)=O) حيث كان للجلوتاثيون اثره الهام في منع الموت الموضعي بخلايا الكبد : التتركز .

٣-أنواع الأوكسجين النشط ( Reactive Oxygen Species ) :  
تلعب أنواع الأوكسجين النشطة دورها في احداث :

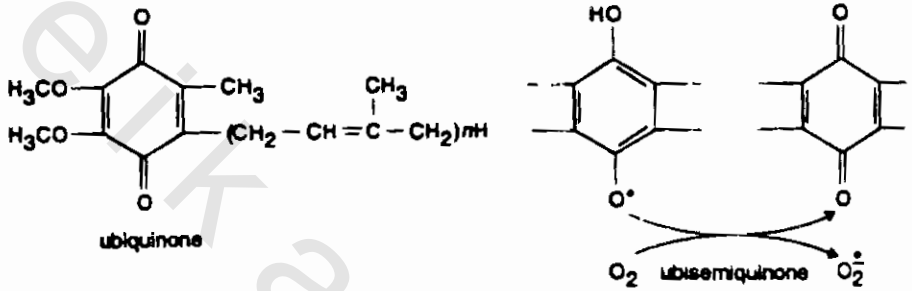
- التخریب بالأغشية الخلوية المختلفة
- علاوة على السمية القلبية ( Cardio toxicity )
- والسمية العصبية ( Neuro toxicity )
- وضغط التأكسد الخلوى ( Oxidative stress )
- والسرطانات ( cancers ) .

حيث يعمل الأوكسجين في حالة الثابتة الأساسية ( Ground state ) كمستقبل للإلكترونات ( O-O : Electron acceptor ) بناء على التوزيع الفراغى للإلكترونات حيث تحتوى مداراته الجزيئية الخارجية ( مدارات التكافؤ ) على الأليكترون واحد وتبعاً لقاعدة باولى ( Pauli exclusion ) يمكن الدخول فى تفاعلات اختزال أحادية ولهذا يكون الاختزال الكامل للأوكسجين إلى ماء من خلال إضافة أربعة إليكترونات و يتم فى ٤ خطوات متتابعة أحادية الإليكترون وأثنائها تتكون الأنواع الأوكسجين النشطة :

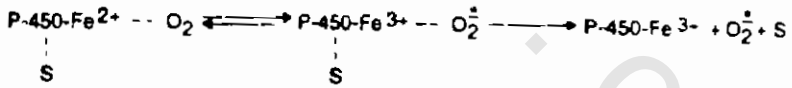


٣-١- تكوين الشق الأنيوني فوق الأوكسيد بين الخلايا ( Super oxide anion radical )

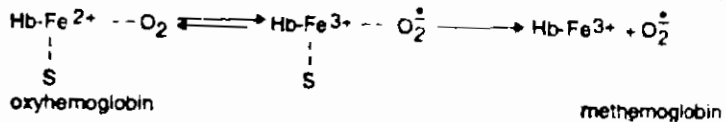
يتكون بنزع اليكترون واحد من المدار باى ( $\pi 2p$ ) : حيث تكون ٧٥ % مئة بأختزال الأوكسجين في وجود المرافق الأتريمي أوبكتيون حيث يلفظ واحد من كل ٢٥ جزئي أوكسجين تختزل في نهاية السلسلة التز الكترون من الأوبيكتيون فيعطى ٢٤ نانومول شق أنيوني فوق أوكسدي / جم كبد :



كما يتكون من الأوكسدة التلقائية لبروتينات الهيم المختزلة والتي تعد المصدر الداخلي المنشأ الثاني له حيث تشق مادة التفاعل الأساسية للأوكسين فيروسيكروم ب ٥٠ : إلى (نورة عدم أزواج السيتوكروم للنشاط التأكسدي) .

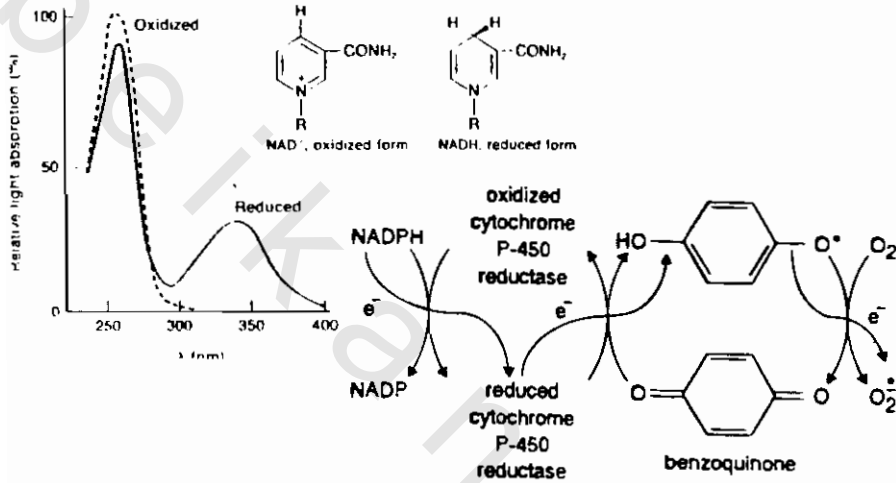


كذلك يخدم الأوكسي هيموجلوبين كمصدر ثالث للشق الأنيوني فوق الأوكسيد كما يلي بالأوكسدة التلقائية :

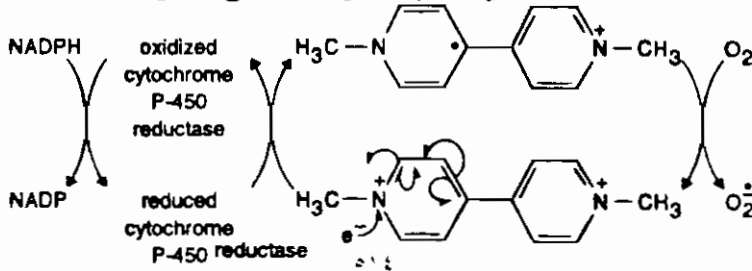




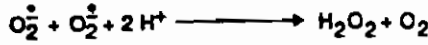
- كما يتضمن تكوين هذه الشقوق مواد غريبة مثل :
  - الكينونات : حيث تبدأ بالاختزال بإلكترون واحد ( أوبيكينون ) ويكون الناتج سيمكينون والتي بدورها تمرر الكترون يتسلمه الأكسجين الجزيئي ويلامسها إنزيم (NADPH-dependent cy1. P-450 Reductase ) كما يلي بدورة الأكسدة والاختزال



- الهيدروكينونات : فيلزم دخولها أولاً في خطوة تأكسدية بلامسة إنزيمية كما يحدث في تحليق البروستاجلاندين (Prostaglandin).
- مشتقات البيبيريديل (Bipyridyl) : كما في مبيد الباراكووات والمؤثر على خلايا أنسجة الرئة بالإنسان والحيوان فتحدث عملية تنشيط حيويًا كما يلي بدورة أكسدة واختزال



٢-٣ فوق أكسيد الهيدروجين (Hydrogen peroxide : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) :  
وهو مركب وسطي لأختزال الأوكسجين يتكون بلامسة إنزيم  
(SOD : Super Oxide Dismutase) وهنا يكون الأوكسجين المتكون فى حالة  
الأساسية أو يتكون تلقائيا :

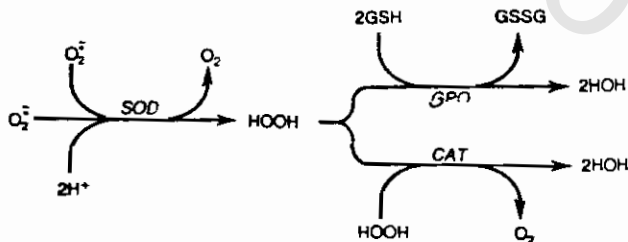


وهنا يتكون أوكسجين فردى شديد النشاط لأن الإليكترونين غير  
المزدوجين فى الحالة الأساسية يصبحا مزدوجين ويتكون مدار جزئى فارغ  
وزوج من الألكترونات الحرة التى يمكنها أن يشغلاه .  
وهنا تنظم الخلية الطبيعية بعدد من آليات الدفاع الأتريمية واللا أتريمية  
ضد أنواع الأوكسجين النشطة حيث توجد ثلاثة أقسام من الأترييمات تعطى  
حماية للخلية ضد أنواع الأوكسجين النشطة السابقة ( أى أقسام من الأترييمات  
المضادة للتأكسد ( Antioxidant ) كخط دفاع أول لها فمنع تحول أنواع  
الأوكسجين الأقل نشاط ( كشق الأنيون فوق أوكسيدي H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> الى أنواع أكثر  
تنشيطا مثل شق الهيدروكسيل OH وهى :

الدفاع الإنزيمي :

فوق أكسيد ديموتير ( Super oxide dismutase SOD ) :

بروتينات تحتوى على معادن تلامس تحول الشق الأنيوني فوق الأوكسيد  
الى أوكسجين جزئى فى حالة الأساسية وفوق أكسيد الهيدروجين تبعاً لنسوع  
أيون المعدن الموجود بها حيث يوجد بكميات كثيفة بداخل الخلايا وتظهر  
كميات صغيرة منة فى البلازما والليمف وله أهميته البالغة فأي خلل تمثلي  
يتضمن إنفراد شق أنيوني فوق أوكسيدي أو زيادة فى تركيزه بأي سائل خارج  
الخلايا يكون فى منتهى الخطورة بالنسبة للكائن الحي :



### ١-٢- كاتاليز (Catalase) :

وهو إنزيم يحتوى على الهيم ويتفاعل بشكل متخصص مع فوق أكسيد الهيدروجين ويحوله لماء وأكسجين كما يعمل مساعد لإنزيم (SOD) فى إزالة فوق أكسيد الهيدروجين الناتج مع تفاعل التطفر السابق ويوجد فى معظم الأنسجة داخل خلايا كالكبسولات ( Peroxisomes ) ويتطلب أقصى نشاط لـ تركيزات عالية من فوق أكسيد الهيدروجين وهو ما يميزه عن الأنزيمات الأخرى .

### ١-٣- جلوتاثيون بيروأكسيديز :

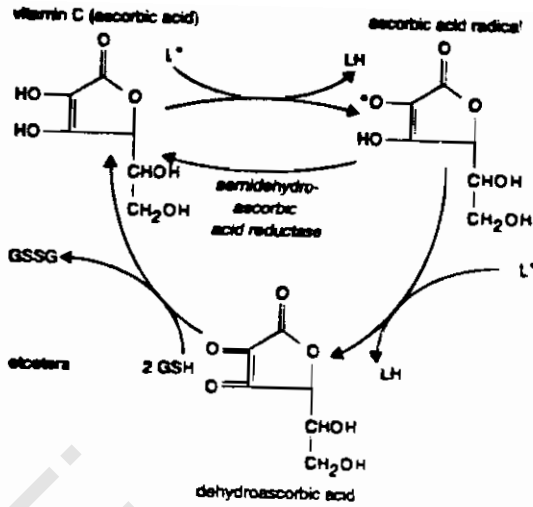
وهو إنزيم يتفاعل وبشكل متخصص مع فوق أكسيد الهيدروجين يحتوى على السيلينيوم ويحول فوق أكسيد الهيدروجين والبيروأكسيدات العضوية وهو إنزيم متخصص للجلوتاثيون وليس لمواد التفاعل البادئة التى تنهار سميتها ( هيدروبيرو أكسيدات الليبيدات ) ويوجد بمعظم الأنسجة بكلا من السائل الخلوى ( السيتوسول ) بحويصلات خاصة وفى الميتوكوندريا وأعلى مستويات له فى كرات الدم الحمراء والكبد ثم القلب والرئة . وكلا الإنزيمين يعتمدا على أيونات معدن النحاس وأشباه الفلزات كالسيلينيوم كعوامل مساعدة وهو ما يعنى أن المركبات المتداخلة مع تمثيل العناصر الدقيقة ربما تحرك التحكم جزئيا أو كليا فى سمية الخلية فالفضة تثبت إنزيم الجلوتاثيون بيروأكسيديز بالفئران .

### ٢- الدفاع غير الأنزيمى :

أو خط الدفاع الثانى فيتمثل فى مواد تريل أو تكتس (savengers) الشقوق فى الخلية مثل :

### ٢-١ فيتامين ج (حمض الأسكوربيك) :

الذائب فى الماء ويوجد فى السائل الخلوى ( سيتوسول ) والمتفاعل بسرعة مع الشق الأنيونى فوق الاكسيدى وفوق أكسيد الهيدروجين وبسرعة اكبر مع شقوق الهيدروكسيل والاكثر من ذلك فهو يزيل الأوكسجين الفردى كما بالشكل رقم (١٢-٣) . وهو كمادة مانعة للتأكسد يظهر تأثيره الدفاعى فى عدسات العين التى لا تحتوى على أنزيمات SOD وفى السائل المحيط بالحبيصلات الرئوية حيث يكمل عمل (SOD) والكاتاليز



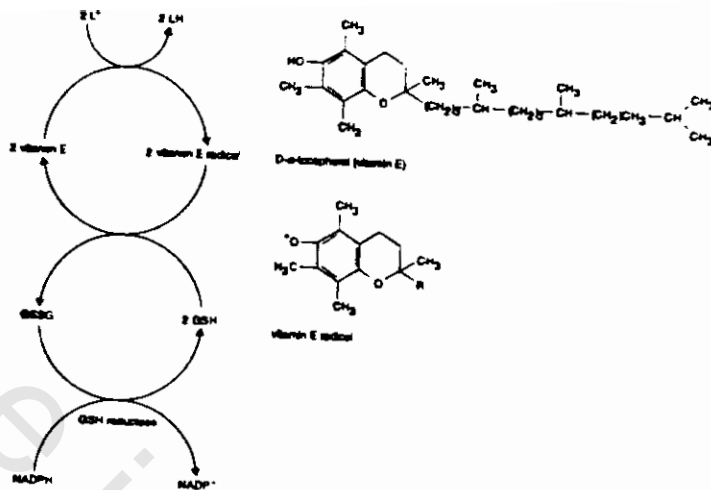
شكل رقم (١٢-٣): إزالة سمية الشقوق الليبيدية (L) بفيتامين ج

## ٢-٢ فيتامين E (α-توكوفيرول) :

اللييوفيللي والمندمج في الأغشية البيولوجية حيث سلاسل الأحماض الدهنية الغير مشبعة غالباً التي بذلك تكون عالية الحساسية للأكسدة بالأكسجين الفردى أو شقوق الهيدروكسيل (سلسلة تفاعلات الأكسدة الفوقية للليبيدات (lipid peroxidation) المسببة لضرر بالغ بالأغشية الخلوية وربما موت الخلية والتي يمكن للأغشية مع مساندة تأثير المواد الضارة للأكسدة على سلسلة هذه التفاعلات .

فيتفاعل α - توكوفيرول مع شقوق الليبيد ليعطى شقوق α توكوفيرول + حمض دهني غير ضار وفي نفس الوقت يمكن وأن تختزل شقوق α -توكوفيرول الى α -توكوفيرول بالجلوتاثيون . ويوجد الفيتامين بتركيز عالي بأغشية العين .

ويحتمل أن يكون α -توكوفيرول هو الليبيد الوحيد الذائب المضاد للأكسدة في بلازما دم الإنسان ويوضح الشكل التالي رقم (١٢-٤) تفاعله مع الشقوق الليبيدية ويلاحظ أن الشقوق الناتجة من تفاعل كلا الفيتامينين أثناء تفاعلات إزالة السمية أقل نشاطاً لتباينها نتيجة الرنين كما أنها تتحول مرة أخرى للفيتامينات الأصلية بالأنظمة المعتمدة على الجلوتاثيون :



شكل رقم (١٢-٤) : إزالة سمية الشقوق الليبيدية بفيتامين (E)

تفاعلات المواد الوسطية النشطة مع الجزئيات الخلوية :

١- الأرتباط التساهمي وتضمناته السامة ( Covalent binding Toxic implications)

ترتبط المواد الوسطية النشطة تساهميا مع الجزئيات الخلوية كالأحماض النووية والبروتينات والعوامل المساعدة والليبيدات والسكريات العديدة . وقوة تأثيرات العديدة كنفص انتاج الطاقة والتغيرات في نفاذية الأغشية وتثبيط تخليق الجزئيات الكبيرة سبق التعرض لها حيث سيقفصر هنا على الأرتباط التساهمي لها مع البروتينات وموت الخلية ، جدول رقم (١٢-٢) .

جدول رقم (١٢-٢) : أمثلة لبعض المركبات القرينة ومملائتها النشطة

ومكان أرتباطها

المادة الغريبة	الممثل النشط المقترح	العضو المستهدف مكان الارتباط
برومونزين	٣ أو ٤ - إيبوكسيد و/أو أوثوكينون	الكبد
أستيامينوفين	كينون إيمين quinonimun	الكبد
رابع كلوريد الكربون	تراي كلوروميثيل أو فوسجين	الكبد
بارا أمينوفينول	كينون إيمين	الكلية
إيپومكانول ipomcanol	إيبوكسيد	الرئة

ولقد أدى التأثير المبكر للجرعات الزائدة من البروموبنزين والأسيتامينوفين لإستفاد الجلوتاثيون فى الخلايا الكبدية خارج وداخل الجسم حيث يلعب نظام الجلوتاثيون دوراً هاماً فى انهيار السمية للموسطيات النشطة لكلا المركبين وهو نفس مسار انهيار سمية كينون إيمين ، وبكلتا الحالتين فإن الدراسات على خلايا الكبد المعزولة برهنت حقيقة حماية الجلوتاثيون لمجاميع الثيول بالبروتينات من مهاجمة الممثلات السامة النشطة .

ولكن عند تحضين خلايا الكبد مع تركيزات عالية من البروموبنزين والأسيتامينوفين أستفدت مجاميع الثيول متبوعة بزيادة فى تركيزات أيونات الكالسيوم (Ca) فى السيتوسول بتركيز  $10^{-6}$  مول / لتر وكذلك البروتينات ، حيث تلعب مجاميع الثيول والمعتمدة على إنزيم ATP ase ( $Ca^{2+} / Mg^{2+}$ ) دوراً هاماً فى نقل أيون الكالسيوم بين الحجيرات الخلوية وهو ما أدى للاقتراح بأن اضطراب إتران أيون الكالسيوم (Ca- Homeostasis) يرتبط مع الاضطراب فى إتران مجاميع الثيول ( وهو ما لوحظ مع تحضين خلايا الكبد مع رابع كلوريد الكربون أيضاً ) ولزيادة مستوى أيون الكالسيوم فى السيتوسول خطر على الخلية فأرتباط إنزيمات الفوسفوليز بالأغشية يعتمد على أيون الكالسيوم وعليه فأى زيادة فى تركيز أيون الكالسيوم السيتوسولى سيؤدى إلى :

- زيادة فى نشاط إنزيم الفوسفوليباز
- وربما يؤدى الخلل فى إتران أيونات الكالسيوم لتغيرات فى تركيب وبنية الأغشية الخلوية والتي تحدث بها أضرار :

- كتحريب الحاجز الواقى بين الخلية وبيئتها
- انطلاق الأنزيمات الليسوسومية المحللة
- زيادة الأكسدة الفوقية للأحماض الدهنية الغير مشبعة .

ولقد وجد أن البروموبنزين والأسيتامينوفين يكونا بثرات حويصلية لخلايا الأغشية ( Vesicle formation : blabbing ) الكبدية المعزولة وفيما يلي ترتيب العمليات المعتقد أنها تؤدي لموت الخلية :

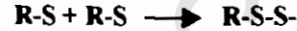
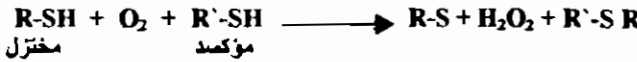
- تنشيط حيوى
- ثم تتداخل مع جزئيات الخلية الداخلية المنشأ .
- الارتباط التساهمى و هو ما يؤدي إلى اضطراب إتران الثيول
- و الذي يؤدي بدوره إلى اضطراب أيونات الكالسيوم
- فتتشط إنزيمات الليبيز مؤدية لتغيرات مورفولوجية بالخلية فى صورة بثرات تنتهي بموت الخلية .

٢-التدخل التأكسدى : ضغط الأوكسدة والأوكسدة الفوقية لليبيدات :

٢-١-الضغط التأكسدى (Oxidative stress) :

حيث التفاعل المستمر للعوامل المؤكسدة داخل الكائن وبمعنى آخر الحالة التى بها تستخدم مكافئات اختزالية عن مثلتها بالخلية التى تقوم بوظيفتها الطبيعية .

والأسباب الأولية للضغط التأكسدى هى أنواع الأوكسجين النشطة والتركيبات الكينويدية حيث يدخل الشق الأنيونى فوق الأوكسيدى فى تفاعل مباشر مع مجاميع الثيول :



وربما يكون الشق الأنيونى فوق الأوكسيدى أيضا فوق أكسيد الهيدروجين والذي يقود بدوره لأستخدام المكافئات الأختزالية كنتيجة لأنهيال سميتة بأنزيم جلوتاثيون بيروأوكسيديز . فإذا كانت الكفاءة الواقية لأنزيم سوبر

أكسيد ديسميوتيز والكاتاليز غير كافية وتتكون شقوق الهيدروكسيل وأكسجين بحالة فردية .

والشق الأنيوني فوق الأكسدي وفوق أكسيد الهيدروجين ليس نشطين في المحاليل المائية ولهذا يتفاعل معاً أى لا يمكنهما تكوين شقوق الهيدروكسيل أو الأكسجين الفردي خلال تفاعل هابر فايس .

ويمكن كئس فوق أكسيد الهيدروجين بفيتامين ج وأنزيم جلوتاثيون بيروأكسيديز وكلا من شق الهيدروكسيل والأكسجين الفردي يمكنها أكسدة مجاميع الثيول .

وإنتاج أنواع الأكسجين النشطة وأستخدامها فى اختزال المكافئات يمكن أعتبارها عظيمة بالمواد المأخوذة من هذه المواد يمكنها أيضاً التفاعل مباشرة مع مكونات نظام الدفاع الأختزالى ( الأختزال بواسطة NADPH والثيول ثم الأقتزان مع الثيول ) : فعلى سبيل المثال مركب الأسيتامينوفين يدخل فى تغيرات سواء بالأكسدة أو الأقتزان فى حين  $3$  و  $5$  - داي ميثيل أسيتامينوفين تختزل فقط .

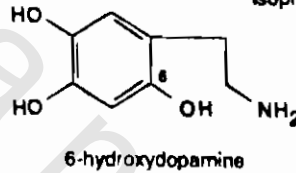
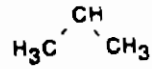
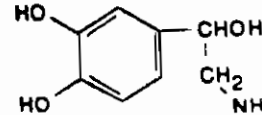
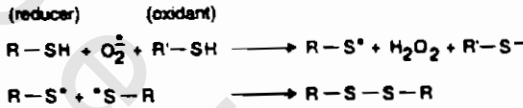
والسمية الخلوية للأسيتامينوفين و كنيون إيمن مقارنة بالمركب الأصلي حيث لوحظ إستنزاف الجلوتاثيون يعقبه موت الخلية بينما الأسيتامينوفين والكينون إيمن والإشتقاق منه ليس لهما سمية خلوية . وبالرغم من أن هذا يؤكد أهمية الدور الذى يلعبه الأرتباط التساهمى فى الأستدلال على موت الخلية فإنه يبدو أن ضغط الأكسدة يتبع بإستنزاف مكافئات الأختزال التى لها تأثيرات مدمرة على الخلية : كأضافة المادة المانعة للأكسدة كاتيكين ( Catechin ) مع تحضينات خلايا الكبد مع الأسيتامينوفين التى منعت موت الخلية ولكن بصعوبة كان لها تأثير على الأرتباط التساهمى .

وإستنزاف الجلوتاثيون يخلق ظروف جيدة للأكسدة العالية ( الضغط التأكسدى ) وهذا ما ظهر فى تتابع الحوادث : التداخل مع المكونات الخلوية والذى يحل محله أستنزاف الجلوتاثيون واضطراب الأتزان الثيولى والضغط التأكسدى المتبوع بإستنزاف المكافئات الأختزالية والذى ربما ينتج من زيادة تركيز أيون الكالسيوم بعدة طرق أولها تثبيط نشاط أنزيم  $(Ca^{2+}/Mg^{2+}ATPase)$  بأكسدة مجاميع الثيول وتخريب الميتوكوندريا الناجم من أكسدة نيوكليوتيدات

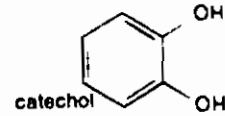


البيريدين وزيادة أيونات الكالسيوم السيوسولية بواسطة (NADPH & NADH)

و الأنواع الأكسجينية النشطة المعتقد تضمنها في التأثيرات السيوسولية للفينولات عديدة الهيدروكسيل كالكاتيكول أمين ( Catechol amine ) في الخلايا العصبية وخلايا العضلات القلبية والتي تأخذ مكانها في درجات الأكسدة والأختزال خلال الأكسدة الذاتية ( Auto oxidation )



Isoproterenol (a catecholamine)



وكمثال لدراسة آلية السمية العصبية لمركب ٦-هيدروكسي دوبامين لتوضيح هل السمية تعود للأكسدة الذاتية له إلى أورثو - كينون أو إلى التداخل مع مجاميع الثيول حيث نفذت الدراسة على خلايا البلاستوما العصبية ( Neuro blastoma cells ) . فتشيط التيميددين والمنظم للنيكوتين أميد داي نيوكليوتيد (NAD) أستخدم كمقياس للسمية الخلوية . ولقد قورن مركب ٦-هيدروكسي دوبامين مع عدد من المركبات قريبة التركيب مثل الإيبينفرين والنوراييبينفرين و ٥,٤,٢ - تراى هيدروكسي فينيل الأنين حيث ظهر أن المركب الأول أكثرها سمية ويدخل في تفاعلات الأكسدة الذاتية بينما مركب أورثوكينون ومركب ٦-هيدروكسي دوبامين يتفاعلا فقط مع مجاميع الثيول بدرجة ضعيفة .

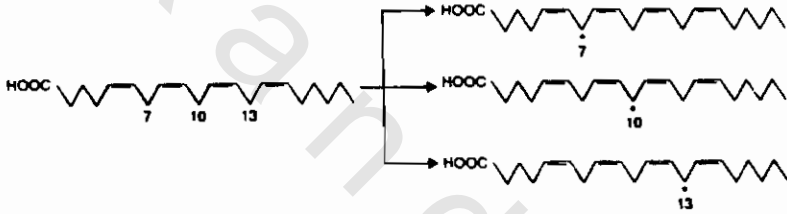
وبتحضين خلايا العضلات القلبية مع المركب الأدريناليني ( Sympatho mimetic : Isoproterenol ) أدى لزيادة في تركيز أيون الكالسيوم

السيئوسولى متبوع بتخريب خلوى والذى أمكن منعة بأضافة فيتامين ج للتحضين .

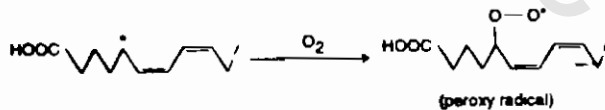
## ٢-٢ الأكدسة الفوقية لليبيدات ( Lipid peroxidation ):

بالإضافة للخلل فى أتران أيون الكالسيوم فإن الضغط التأكسدى والذى يتبع أستنزاف المكافئات الأختزالية ربما يقود لسبب آخر لتخريب الغشاء والمسمى بالأكدسة الفوقية لليبيدات فالأكسدسة الفوقية وموت الخلية عادة ما يسيرا معا . وهنا سنتناول بعض العمليات بالتفصيل والتي من خلالها تسبب هذه المركبات الوسطية تخريب الخلية :

- فعند تجريد ذرة الهيدروجين من سلسلة الأحماض الدهنية الغير مشعبة العديدة بأكسجين فردى وشق هيدروكسيلي (تكوين الشقوق -المبادرة) . حيث يتم النزاع عند أماكن تقابل مجموعتين الليلتين (١٠و٧)، ١٣ :

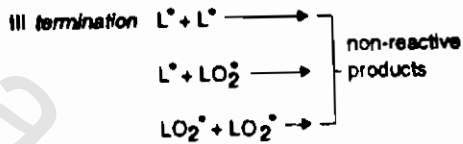
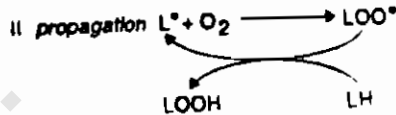
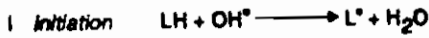


- تفاعل نواتج شقوق الأحماض الدهنية مع الأكسجين الجزيئى :أكسجنة (oxygenation) أو الأكثر تخصصا ( الأكسدسة الفوقية ) أما بالنسبة لعملية الأكسجنة فلو كان الجزيئى الفوقى فى موقع متاخم للرابطة الزوجية بهيكل الحمض (موقع ١٥) ينتج هيدروبيروكسيد :



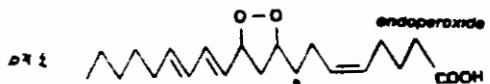
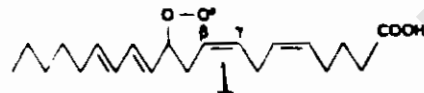
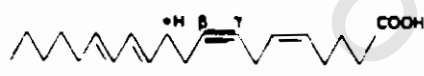
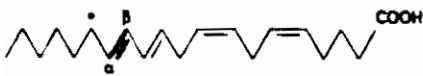
- ومن شقوق الهيدروبيروكسيدات الناتجة ربما تتكون تحت تأثير أيون الحديد (Fe<sup>2+</sup>) خلال تفاعل هابر فايس أو ربما تنشق هذه الشقوق فى

الموضع (α) مع الأخذ في الاعتبار أنه عندما تكون الرابطة الزوجية بالحمض بالموضع (١١) يتكون الشكل الحلقى ويسمى بالبيريوكسيد الداخلي :



شكل رقم (١٢-٦) : مراحل الأكسدة الفوقية للبيدات .

يلي عمليات إنهيار السمية والتي فيها تقف سلسلة التفاعل وهذه العمليات تحدث في عدة خطوات يشار إليها بالنهاية (Termination) كما سبق وهنا تترتب الشقوق المتكونة لتعطي ارتباط ثابت (dienes) كما يلي :



وبكسر فوق الأكسيد الداخلى ينتج مالون داى أدهيد ونواتج أخرى .  
وإذا ما أشتملت العمليات السابقة الأغشية الحيوية ( كأغشية الخلايا  
الإندوبلازمية الشبكية وأغشية الميتوكوندريا وأغشية اللبوسومات ) فإنها  
تسبب تخريب أو هدم قوى لهذه الأغشية .

كذلك يؤثر الشق الهيدروكسيلي الأكسيجيني الفردى على تركيب الغشاء  
بطريقة غير مباشرة من خلال نواتج الأكسدة الفوقية لليبيد مثل مالون داى  
أدهيد. وبتكثيف الربط العرضى (cross-linking) والمالون داى أدهيد مع  
مجاميع الأمين الأولية فى البروتينات والفوسفوليبيدات فينتج نواتج  
فلوروسنتية ذات أوزان جزئية عالية عند طول موجى ٤٧٠ نانومتر عقب  
أثارها بطول موجى ٣٦٠-٣٨٠ نانومتر وهو ما يسمى بقاعدة شيف (Schiff  
base).

ولدرجة هذه الرابطة علاقة مع العمر فنسيج الرئة لكبار السن يظهر  
إحتوانه على كثير من النواتج ذات الأوزان الجزئية العالية و التي تظهر  
إشعاع فلوروسيني أكثر قوة عن الأشخاص الأصغر سنا و يرجع السبب أنه  
يتقدم العمر فإن القدرة على عزل أنواع الأكسجين النشطة تقل . وكما سبق  
فإن الأكسدة الفوقية لليبيدات وموت الخلية عادة ما يسيرا جنبا لجنب ومع  
ذلك فليس واضحا أن موت الخلية ينتج من الأكسدة الفوقية لليبيدات أو  
العكس .

فعند دراسة السمية على مركب أسيتامينوفين فى خلايا الكبد المعزولة  
فالعامل المختزل داى سفليد داى ثيوثريتول (Disulfide dithio thretol) يعطى  
الحماية ضد التأثيرات السامة ولكن ليس ضد الأكسدة الفوقية لليبيدات .

**طرق تقدير الموت الموضعي: التتركز والإرتباط التساهمي والأكسدة الفوقية  
للدهون :**

**ثبات مستوى التتركز (Establishing the Necrosis level) :**

بعد الموت الموضعي : التتركز مرحلة متقدمة وعادة ما تكون مرحلة  
غير عكسية لتلف (فساد) الخلايا ومحتوياتها كالميتوكوندريا واللبوسومات  
والشبكة الإندوبلازمية الناعمة (SER) والخشنة (RER) وتتميز بوجود أجزاء  
الخلية (Cell fragment) مثل الأجزاء الميتوكوندرية واللبوسومية وأغشية  
الخلية والإندوبلازم الشبكي الخشنة المحببة وأنوية الخلية والخلايا الميتة .

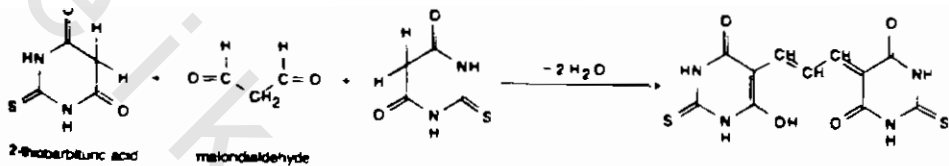
ومن الأهمية في أبحاث السمية الخلوية دراسة التغيرات المورفولوجية باستخدام الميكروسكوب الإلكتروني وهناك أدلة تشير بأن نتائج الأبحاث المورفولوجية ربما تعزى للأبحاث الآلية وعلى سبيل المثال :

المواد ذات السمية الكبدية تحدث بثرات (blabbing) لأغشية الخلايا الكبدية وبدراسة الأسباب المحتمل أنها السبب في تكوين البثرات مقارنة بثالث بيوتيل هيدروبيروكسيد  $\{(CH_3)_3C-COOH\}$  والليل أيسوسيانات  $\{CH_2=CH-CH_2N=CS\}$ . وتظهر البثرات نتيجة لتلف الميتوكوندريا عدا حالة أيل أيسوسيانات وكنيجة لهدم الخلايا ومكوناتها تنفرد أنزيمات مثل بيتا جليكورونيديز من الليسوسوم كما ينفرد الفوسفاتيز الحامضى والقاعدى واللاكتيك ديهيدروجينيز (LDH) والأيلين أمينوترانس فيريز (AIT) والأسبارتات أمينوترانس فيريز (APT) والأيزوستيرات ديهيدروجينيز من السيوسول ويصاحب هذا الأنفواد زيادة في نشاطهم في بيئة التحضين وهذه الزيادة عموما تستخدم كدلائل فى تقدير السمية الخلوية كقياس حساس .

#### تقدير الارتباط التساهمى والأكسدة الفوقية لليبيدات :

لتقدير الأرباط التساهمى لمادة مع البروتين يلزم أن تكون المادة معلمة وبعد التحضين معها تعزل وتجانس الخلايا وبالطرد المركزى يتكشف المتجانس ويعطى الأجزاء المتكون منها البروتين التى بإحداها تكون المادة المعلمة مرتبطة. وتستخدم طرق مختلفة لتقدير الأكسدة الفوقية لليبيدات كطريقة حمض الثيو باربيتيوريك ومنها تكون نواتج الأكسدة الفوقية لليبيدات مثل مالون داى ألدهيد تتكثف مع الحمض كما بالمسار ، شكل رقم (١٢-٧) : ونواتج التكتيف الناتجة لها أقصى امتصاص عند ٥٣٥ نانوميتر وهذه الطريقة غير متخصصة بالنسبة للمالون داى ألدهيد (MDA) ومن عيوبها أن المالون داى ألدهيد يدخل فى تفاعل تمثيل داخل الخلية .

أما الطريقة الثانية فهى تقدير أسبكتروفوتومتري للدابين (Dienes) الناتجة من الأكسدة الفوقية حيث أقصى امتصاص عند ٢٣٣ نانوميتر . وطريقة أخرى حيث النواتج ذات الوزن الجزيئى العالى الناتجة من (Cross linking) مع المالون داى ألدهيد تقدر فلوريا (fluorimetrically) .



شكل رقم (٧-١٢): التفاعل التكتيبي للمالون ناي الدهيد مع ٢-ثيو  
باربيتيوريك

## الباب الثالث عشر

الأنماط العامة للإستجابة والسمات  
المورفولوجية

obeikandi.com



## الأنماط العامة للإستجابة والسّمات المورفولوجية ( Response patterns & morphological aspects)

حيث يتم وصف التغيرات الخلوية المرضية والمصاحبة للإصابات المميّة والتحت مميّة للخلية ومستوى التغيرات المورفولوجية والبيوكيميائية والجزئية العكسية التي تعقب الإصاية وسبب تطور الإصاية .

والتقييم المورفولوجي لطبيعة وشدة التغيرات بالخلايا يمكن وأن يمد يمدنا بنظرة واضحة عن سمية المركب بصرف النظر عن إعطاء مؤشر عن مدى قابلية عضو معين للتعرض للضرر كذلك مناقشة التغيرات العكسية والغير عكسية بالخلية والتأكيد على التغيرات الميكروسكوبية المطابقة لمفهوم المرض والتي تزود بمعلومات عن العمليات التحت خلوية والجزئية المنظمة

### ١- الإتران الخلوي (Celluar homeostasis) :

تكون الخلية وحدة بناء الأنسجة فالأعضاء تحت الظروف الفسيولوجية في حالة أتران مع البيئة الداخلية ، حيث تبني معرفتنا الأساسية عن التأثيرات السامة للمواد الدخيلة على الجسم على مدى فهمنا وإدراكنا لإستجابة الخلية للإصابة كالتغيرات الخلوية والتحت خلوية .

وبالرغم من حدوث الإستجابة الأولية على المستوى الجزيئي إلا أنها تأخذ مكانها على مستوى العمليات الفسيولوجية منعكسة في صورة تغيرات في العمليات الفسيولوجية كالأعراض الكبدية والبولية أو التأثيرات السامة العصبية شكل رقم (١٣-١)

ومن الضروري قبل مناقشة الأشكال المختلفة للتغيرات الخلوية التي تعقب التسمم تقديم فكرة عامة بعض التصورات للإصابات الخلوية :

أ- إصاية أولية: مباشرة (Primary (direct) injury) :

حيث تتفاعل (تتداخل) المادة السامة مع مكون أو أكثر من مكونات الخلية (بالكبد) كتنقص إمداد الخلايا بالأكسجين لإتخفاض تركيزه (هيبوكسيا) أو لغيابة الكامل في الدم (أنوكسيا anoxia)

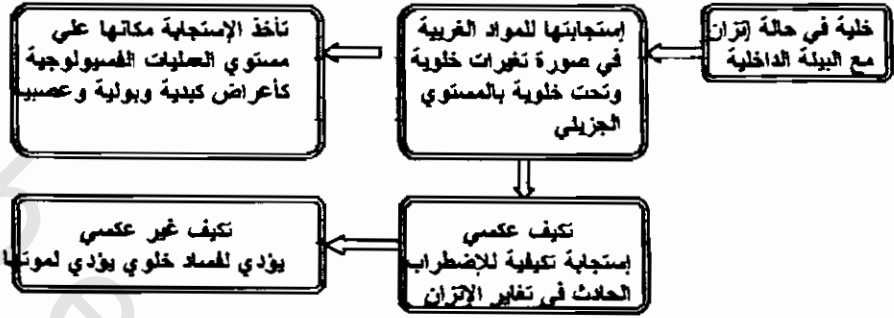
ب-أصابة ثانوية : غير مباشرة (Secondary (indirect) injury) :  
حيث تتفاعل أو تتداخل المادة السامة مع الإحتياجات التمثيلية الأساسية  
للخلية:

- كالتدخل في قلة الإمداد بالأكسجين أو الغذاء
- كالتدخل في نشاط الخلية فتغير مستوى الهرمونات الناتجة عن اضطراب البيئة الدقيقة
- كالتسمم بسيانيد البوتاسيوم والذي يتداخل مع إنزيم خاص بنقل الإليكترونات فلا يمكن الإستفادة من الأكسجين المتاح مما يؤدي لخلل في تمثيل الطاقة .
- عندما يكون مستوى الأكسجين بالدم طبيعي والإتخفاض في الإمداد بالأكسجين ينتج نقص تدفق الدم : أسكيميا (Ischemia) لضعف الوظائف القلبية لإتخفاض ضغط الدم بسبب المواد الموسعة للشرايين أو القابضة للشرايين (Vasoconstriction / Vasodilators)

حيث يرجع أنخفاض مستوى الأكسجين بالدم إلى :

- إتخفاض عدد كرات الدم الحمراء الحاملة للاكسجين لنقص أنتاجها من نخاع العظم (تسمم البنزين )
- التحلل الحاد للهيموجلوبين (حالات التسمم بالعناصر الثقيلة مثل الرصاص والكاديوم) .
- نقص سعة كرات الدم في نقله (حالات التسمم بأول أكسيد الكربون والنتريت )

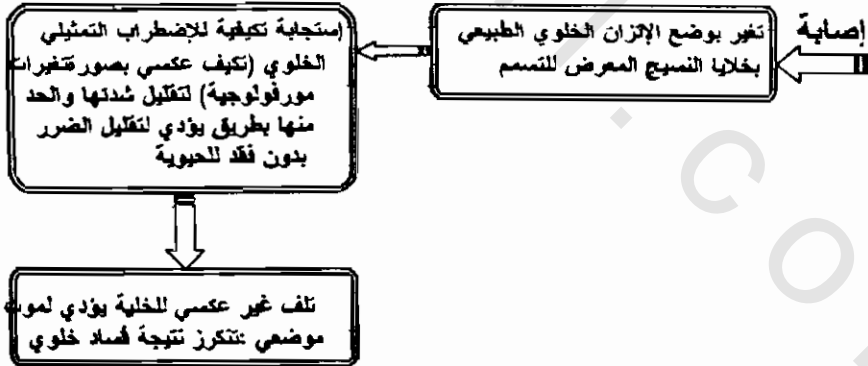
وعليه فننقص إمداد خلايا الأنسجة بالأكسجين لأي من الحالات الثلاثة السابقة يؤدي لاضطراب غير مباشر (ثانوي) في تمثيل الطاقة وبالتالي إصابة الخلية.



شكل رقم (١٣-١) : كيفية حدوث التلف العكسي والغير عكسي للخلية

#### الاستجابات التكيفية : Addptive responses :

تحدث الإستجابات التكيفية عندما ينشأ تغير فى وضع الإتران الخلوى الطبيعى بهدف تكيف الإضطراب التمثيلى الخلوى بطريقة تؤدي لتقليل الاصابة بدون فقد للحوية . وغالبا ما يكون التكيف عكسي ويصاحب بتغيرات مورفولوجية بالخلية . أما اذا ما فشلت الاستجابات التكيفية بسرعة أو على المدى الطويل (التعريض المزمن) فإن الخلية تتلف تلقا عكسيا يؤدي لموتها ، شكل رقم (١٣-٢) .



شكل رقم (١٣-٢) : الإستجابة التكيفية (تلف العكسي) والغير عكسي للخلية

- وعالية فحدة ومعدل الإصابة تتغير بشكل ملحوظ يعتمد على :
- أ - شدة التلف : فوجود نقص حاد خطير بالأكسجين يؤدي لإخماد الاستجابة التكيفية ويحدث فساد خلوى غير عكسي ( Irreversible degeneration ) كذلك فالانخفاض الطفيف ( ولفترة قصيرة ) بإمداد بالأكسجين فإن الخلية تكيف نفسها بالحد من التلف بتكيف التمثيل الخلوى فتعوض النقص فى تكوين الأدينوسين ترى فوسفات الهوائى بزيادة النشاط الجليكولى وزيادة تكوين الأدينوسين ترى فوسفات اللاهوائى .
- ب- طول فترة التعريض والتلف : فعند حدوث انخفاض خفيف ولكن مزمى فى الإمداد بالأكسجين يؤدي فى النهاية لتلف غير عكسي بالخلية .
- ج- نوع الخلية : فالخلايا ذات الإحتياجات الأكسجينية العالية ( الإحتياج العالى للطاقة ) تنهار بشكل أسرع فى حالة الاسكيميا ( انخفاض فى الإمداد بالأكسجين لنقص تتدفق الدم ربما لضعف وظائف القلب نتيجة انخفاض ضغط الدم باستخدام المواد الموسعة أو القابضة للشرايين ) يحدث تلف غير عكسي خلال دقائق بالخلايا العصبية وبعد ١٥ - ٢٠ دقيقة بالخلايا العضلية القلبية وبعد ١ - ٢ ساعة بخلايا طلائية الإتييب القريب بنفرونات الكلية .
- د- حالة التمثيل بالخلية وقت الإصابة

#### لحظة موت الخلية (Moment of cell death)

يصعب التحديد بالضبط للحظة موت الخلية وذلك لصعوبة تحليل العمليات الجزيئية والمتضمنة فى إصابة الخلية والتي لا يمكن دراستها بشكل منفصل وهو ما يعنى صعوبة تعريف وتحديد أى من التغيرات هى الحرجة والمؤدية لموت الخلية .

فمثل الاستجابة التكيفية للإصابة الأولية عادة ما يؤثر على كل العمليات الخاصة بالتمثيل الخلوى كزيادة نشاط الجليكلة لنقص الأكسجين و الذى لا يفى باحتياجات الخلية من الطاقة وهنا تثبط العمليات المتعمدة على الطاقة مثل عمليات تخليق البروتين وتمثيل الفوسفوليبيدات وعمليات الانتقال الغشائية كالإتزان الأيونى بها .

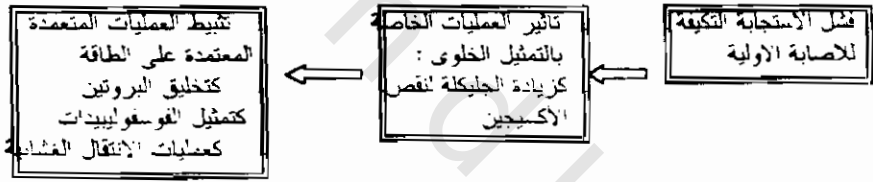
ويتبع موت الخلية عدة تغيرات حتى طور الموت الموضعي ( التتركز ) وعموما فأطوار عمليات التلف الخلوى ( degeneration ) عقب الإصابة وهى :

أ- التطور المبني (Initiation phase) : وهو طور التغيير في البيئة الخلوية والمحدد لإستجابة الخلية للإصابة كالنقص في مستويات الأدينوسين تترى فوسفات لنقص الامداد بالأكسجين .

ب- الطور العكسي (Reversible phase) : أو طور تعابير الإتران (Altered homeostases) والذي يشمل الاستجابات التمثيلية العكسية عادة بالخلية والتي ربما تصاحب بتغيرات مورفولوجية كالاستجابة لإنخفاض مستويات الأدينوسين تترى فوسفات المؤدية لزيادة النشاط الجليكولي.

ج- الطور غير العكسي (Irreversible phase) : وهو طور لحظة قبل وبعد الموت حيث تكون التغييرات مدعمة بحدوث الموت بقوة كهبوط قصير بالنشاط الجليكولي وتثبيت كل العمليات المعتمدة على الطاقة المؤدية في النهاية لموت الخلية .

د- طور الموت : التركز (Necrotic phase) : ويشمل هذا الطور التغييرات المميزة للتلف الخلوي بالخلية الميتة ، شكل رقم (١٣-٣) وهنا يجب النظر أولاً لبعض تقنيات دراسة التغييرات قبل مناقشة التغييرات الممكن حدوثها بالنسيج المصاب :



شكل رقم (١٣-٣) : العوامل المؤدية لموت الخلية

### السمات المورفولوجية للخلية المصابة:

حيث يستخدم الميكروسكوب الضوئي للتقييم الروتيني للتغيرات النسيجية ليعطى إنطباع عن التغييرات التركيبية فيه وإذا لزم الأمر تستخدم تقنيات أخرى كالفلوروسنس وتقنية (Phase contrast microscopy) والميكروسكوب الإلكتروني للحصول على معلومات أكثر تفصيلاً على المستوى التحت خلوي . ويتضمن التقييم صبغ القطاعات بالهيماتوكسيلين والأيوسين (HE stained sections) و المتكونة من :

• هيماتوكسولين أمفوتيري (Amphoteric hematoxyline) والذي يتفاعل كقاعدة ويرتبط بالمكونات الحامضية (الأنيونية) بالخلية مثل حمض الديزوكسي نيوكلريك (DNA) مثل حمض الريبو نيوكلريك (RNA) حمض الريبو نيوكلريك السيتوبلازمي بالخلايا النشطة .

• الأيوسين الأنوني (Anionic eosin) والذي يتفاعل كحمض ويرتبط بالمكونات القاعدية (الكاتيونية) بالخلية كالمجاميع القاعدية للبروتين السيتوبلازمي

وعلى فئد الصبغ يظهر لونين : النواة الزرقاء والسيتوبلازم الأحمر أو البنمى (Pink) . الأيوسينية الزائدة (Increased eosinophilia) حيث تصلح عمليات انحلال الغشاء تغيرات في ارتباط هذه الصبغات فتؤدي لزيادة الارتباط مع الأيوسين فتزداد كثافة اللون الأحمر بالسيتوبلازم . وزيادة الأيوسينية تنتج من :

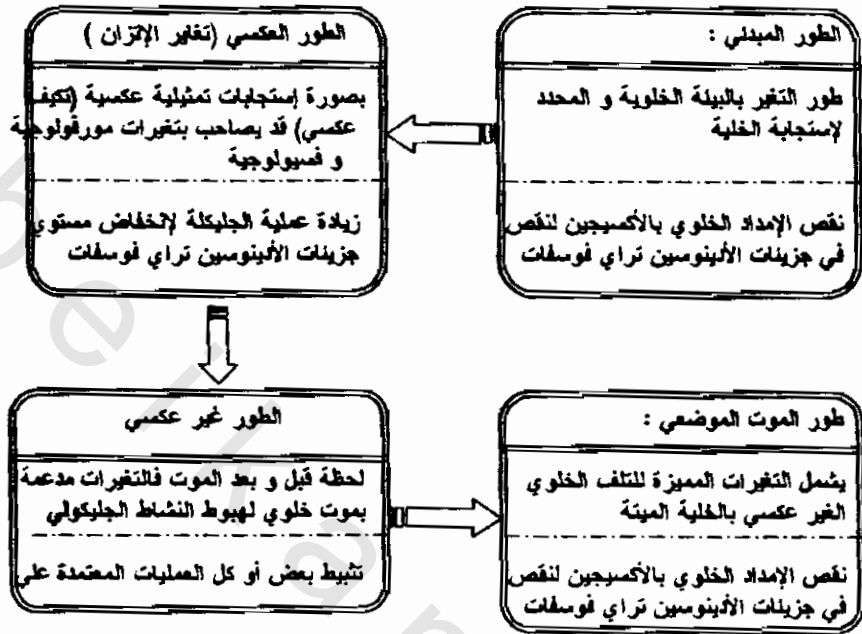
• نقص في كمية حمض الريبونيوكلريك وهو ما يعنى نقص في القابلية لصبغ الإندوبلازم الشبكي حيث أنه بنقص معدل ارتباط الهيماتوكسولين مع السيتوبلازم يزداد ويسود ارتباط الأيوسين ( اللون البمى )

• تسوية البروتينات مما يؤدي لزيادة المواقع المرتبطة بالأيوسين .  
وعند الفحص الميكروسكوبى الضوئى للتقييم تكون السمات الخلوية التالية هامة :

• تعريف نوع الخلية التى أصيبت : خلايا ميثينشمية (Mesenchyma) أو بارانشمية (Parenchyma) : والمسئولة عن الوظائف المتخصصة النوعية كإنباض العضلات بالخلايا العضلية وتخليق بروتين الدم كالألبومين بالخلايا الكبدية .

• تعريف شدة إصابة الخلية (Cell injury severity) : بتعريف حالة الخلية المصابة من حيث حجمها وصبغ السيتوبلازم وإحتمالية وجود تراكم أو تجمع بها وحالة النواة .

• تعريف التغيرات فى ترتيب الخلايا بالنسيج (Arrangement changes) : من حيث عدم انتظام ترتيب الخلايا فى النسيج والتي قد تكون دليل واضح على حدوث ضرر فى الماضى أو مستمر فى الحاضر فالتغيرات الملاحظة بالميكروسكوب تعكس طور تغير وضع الإتزان وطور الموت الموضعي ( التركز ) والتغيرات التابعة له .



شكل رقم (١٣-٤): التغيرات الخلوية (عمليات الفساد أو التلف الخلوي) حتى طور الموت المرضي: التكرز

## ٢- السمات المورفولوجية لإضطراب الإتران

(Morphological aspects of Disturbed cellular Homeostasis)

يمكن ملاحظة التغيرات التركيبية العكسية في الطور العكسي (تغير الإتران) ومسبباته كاضطراب في البيئة الدقيقة للخلية أو التداخل المباشر للمادة السامة مع الوظائف الخلوية أو المتخصصة منها والاستجابات التكيفية للاضطرابات الحادثة بكل الوظائف الخلوية أو المتخصصة منها .

٢-١ التغيرات في المستوى السيتوبلازمي لممثلات الخلية :

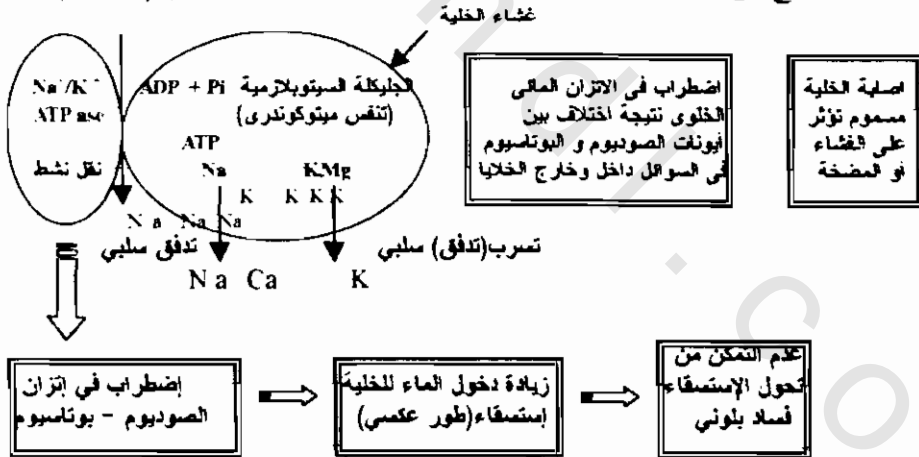
تحدث التغيرات التراكمية سواء أكانت زيادة أو نقص في المستوى السيتوبلازمي لمثبات الخلية مثل الدهن والجليكوجين أو البروتين كنتيجة

لاصابة الخلية بالمواد السامة . وعلى أية حال فقد تحدث هذه التغيرات تحت الحالات الفسيولوجية العادية كزيادة الإمداد بعد الوجبات أو كزيادة الإزالة خلال الصيام أو كزيادة المحتوى المائي الخلوى بعد الإصابة .

وتراكم أمثلات الخلية والصبغات عادة ما يكون عكسي وترجع لاضطراب الإتزان بين الإمداد والتمثيل والإزالة إلا أنه قد يقود التراكم المكثف لتخريب خلوى غير عكسي :

٢-١-١- المحتوى المائي :

يعد حدوث اضطراب فى الإتزان المائى الخلوى ( التحكم فى المحتوى المائى الخلوى ) عقب إصابة الخلية هو إحدى الصفات الأساسية للخلية والمحددة بعوامل مختلفة مثل الإختلاف بين أيونات الصوديوم والبوتاسيوم فى السوائل داخل وخارج الخلايا . ففى الثدييات يكون مستوى أيونات البوتاسيوم داخل الخلية أعلى كثيرا عن خارجها ويكون العكس مع أيونات الصوديوم و للمحافظة على هذه الإختلافات بالمستويات الأيونية فإن التدفق السالب للصوديوم للداخل والتدفق السالب البوتاسيوم للخارج يحكما الأنظمة الحاملة للصوديوم والبوتاسيوم بغشاء الخلية والحوامل الناقلة للصوديوم لخارج الخلية والبوتاسيوم لداخل الخلية مرة أخرى تحتاج الطاقة لانتقالها ضد التدرج فى التركيز ( Against the conc . gradient ) ، شكل رقم (١٣-٦) :



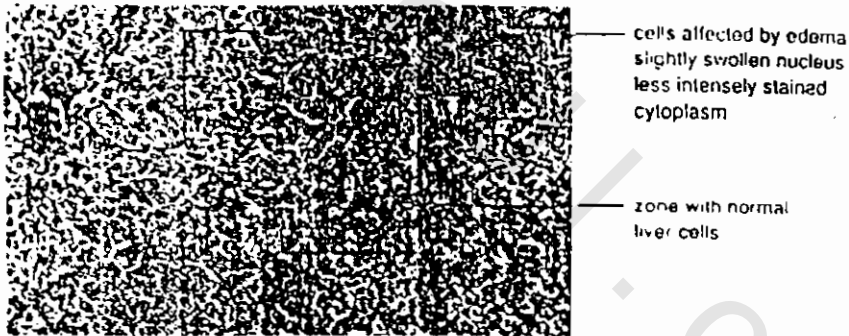
شكل رقم (١٣-٦) الإتزان بين البيئة الخارجية والداخلية للخلية والمعتمدة على صحة وسلامة غشاء الخلية وأنظمة النقل المساعدة



وعلى تعتمد لحد كبير المحافظة على التوازن الأيوني والمحتوى المائى المصاحب له بالخلية على سلامة غشاء الخلية وأنظمة حمل (نقل) الصوديوم والبوتاسيوم وأيضا على الإمداد الخلوى بالطاقة .

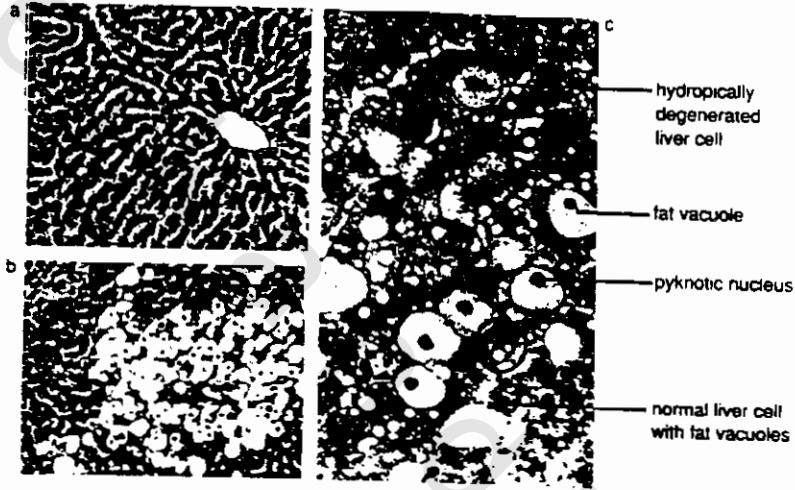
فإذا حدث اضطراب لإتزان الصوديوم - بوتاسيوم وزاد معدل دخول الصوديوم يصاحبه زيادة دخول الماء للخلية فتتفتح (استسقاء جلوى : أديما Edema) وهو ما يحدث مع العديد من حالات التسمم الأولية أو الثانوية والمخرية للغشاء أو المثبطة لوظيفة مضخة الصوديوم-بوتاسيوم ولو لحظيا للتدخل المباشر للمادة السامة معها (كمادة Quabain) أو لتدخل غير مباشر واضطراب فى تمثيل الطاقة بالخلية أو لإتخفاض نشاط المضخة لنقص إنتاج الطاقة فى حالة الإمداد بالأكسجين (هيوكسيا) .

وهنا تقل درجة صبغ السيٲوبلازم الذى عادة ما يكون رغوى (Foamy) لحدوث إنتفاخ فى التراكيب الخلوية كالميتوكوندريا والإندوبلازم الشبكي بزيادة المحتوى المائى لهم ، شكل رقم (٧-١٣)



شكل رقم (٧-١٣) إستسقاء خلوى بخلايا الكبد لزيادة المحتوى المائى حيث الصبغ المكثف للسيٲوبلازم والنواه أقل كثافة فى اللون

وإذا لم يحكم الاضطراب في الإتزان المائي في الوقت المناسب أو يكون غير كافي فإن الطور العكسي للاستسقاء يتحول للطور الغير عكسي ويعرف بالفساد المائي أو البالوني (Hydropic degeneration : Balloning) والمميز نسيجيا بزيادة الإنتفاخ الخلوي مع عدد من الحويصلات (Vacuoles) الشفافة الواضحة ، شكل رقم ( ٨-١٣ )



شكل رقم ( ٨-١٣ ) الفساد المائي ( البالوني ) بخلايا الكبد :

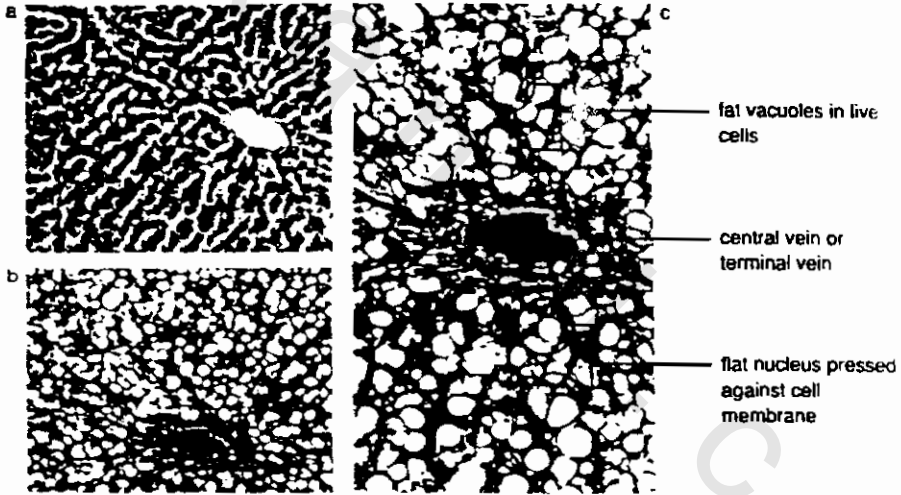
أ- قطاع بدون معاملة لنسيج كبدى يظهر فيه الوريد المركزى  
ب- قطاع ذو خلايا كبدية متضخمة (enlarged) وفساد مائي خلوي وأنوية

مكثفة (Karyopyknosis)

ج- تكبير عالى يظهر الفساد المائي والمظهر الرغوى بالسيتوبلازم الراجع  
لزيادة المحتوى المائي بالخلية حيث تحتوى الخلايا على قطرات صغيرة  
مستديرة شفافة وتظهر لأنوية حادة الزوايا بالخلايا المنتهمة الكبيرة  
(Macro phages) خاصة خلايا (Kupffer)

## ٢-١-٢- تراكم الدهون (Fat accumulation) :

يعد تراكم الدهون تغير شائع عقب إصابة الخلية ولكن عادة ما تميل الأنسجة المتضمنة تمثل الدهون كأنسجة الكبد والعضلات الهيكلية والقلبية وطلائية أنابيب الكلى لتراكم الدهون كذلك الظروف الفسيولوجية كالتغذية على أغذية عالية الدهون تؤدي أيضا بدورها لتراكم الدهون حيث يوجد بصورة حويصلات كبيرة دائرية شفافة يتوقف مظهرها على الصفات الكيميائية للدهن في البيئة المائية ، شكل رقم (٩-١٣) حيث ينشأ شكلها الصناعي هذا نتيجة معاملة الأنسجة أثناء عمل القطاعات النسيجية و إستخلاص محتواها الدهني بالمذيبات المستخدمة أثناء عمليات تجهيز القطاع فتظهر فارغة . وفي الحالات المتقدمة لتراكم الدهون تكبر أكثر الحويصلات وتضغط على التركيبات الخلوية الداخلية بما فيها النواة لمواجهة الغشاء الخلوي في حين تعطي الحويصلات الصغيرة للدهن المظهر الغروي

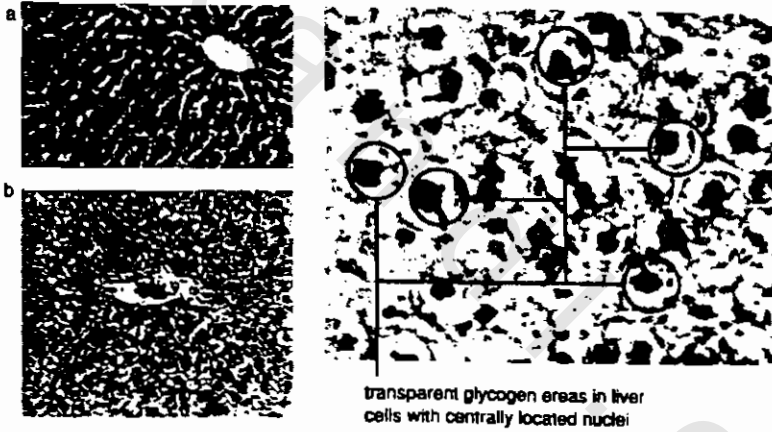


## شكل رقم (٩-١٣) تراكم الدهون (Steatosis) بالخلايا الكبدية

- أ- خلايا أنسجة الكبد ويظهر بها الوريد المركزي ( كونترول
- ب- خلايا أنسجة الكبد ويظهر بها الدهن بحويصلات دائرية شفافة
- ج- خلايا أنسجة الكبد مكبرة وتظهر الحويصلات مكبرة والنواة بها انحراف جانبي ( نتيجة الضغط المتولد عن زيادة الدهن ) لجانب الغشاء

## ٢-١-٣- الجليكوجين (Glycogen):

تلعب التغيرات سواء الزيادة أو النقص فى محتوى الجليكوجين بالأنسجة خاصة الأعضاء المخلفة للجليكوجين أو تخزينه أو استخدامه كمصدر للطاقة (الكبد والعضلات القلبية والهيكلية) دورا خاصا والتي ربما تنشأ عن حالات التسمم أو النقص الوراثى لإحدى الإنزيمات المحللة أو تحت الظروف الفسيولوجية الطبيعية . فيعتبر نقص جلوكوز - ٦ - فوسفات (مرض فون جركى : Von gierke) مثل جيد ومعروف للتراكم المكثف للجليكوجين بعوامل وراثية . وهذا النقص يظهر متكررا عند نقص الإمداد بالأكسجين (هيبوكسيا - إسكيميا) أو لعدم إمكانية استخدام الأكسجين الواصل لتخزين نتيجة حدوث تخريب بالميتوكوندريا نتيجة التسمم بالسايانيد والكحولات . وهنا وكمسار للخلية للتكيف يتحول التنفس الهوائى إلى تنفس لا هوائى يزيد تحلل الجليكوجين بدورة الجليكلية وتظهر الخلايا متراكم بها الجليكوجين بشكل رغوى متواصل ، شكل رقم (١٣-١٠)



transparent glycogen areas in liver cells with centrally located nuclei

## شكل رقم (١٣-١٠) تركز الجليكوجين بالخلايا الكبدية

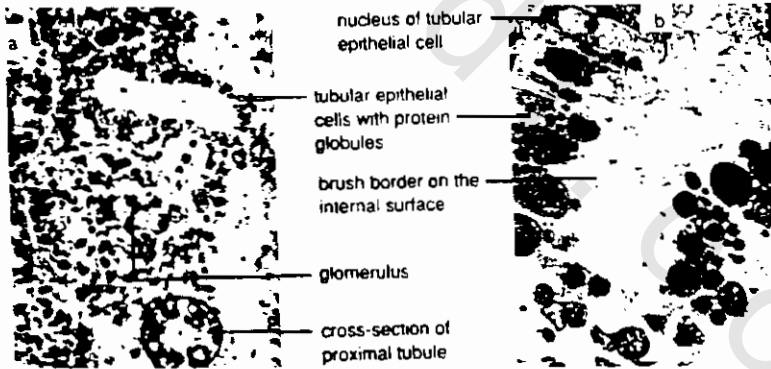
- أ- قطاع عرضي بالأنسجة الكبدية الغير معاملة ويظهر الوريد المركزى
- ب- قطاع عرضي بالأنسجة الكبدية المعاملة حيث يظهر الجليكوجين كمساحات شفافة حول النواة المركزية
- ج- تكبير لقطاع عرضي بالأنسجة الكبدية حيث التركيب الغير منتظم لمساحات الجليكوجين المتبلور

والمظهر الشفاف لحويصلات الجليكوجين تنتج عن كونه بللورات غير منتظمة الشكل ذائبة بالماء وخلال تجهيز القطاع ينزع الماء ولتميز السيتوبلازم الرغوي المتراكم به الجليكوجين عن إستسقاء الخلية تستخدم تقنية صبغ للكربوهيدرات (Periodic Acid - Schiff : PAS) فيصبغ الجليكوجين باللون الأحمر/بنفسجى .

#### ٢-١-٤- تراكم البروتين ( Protein accumulation ) :

يعد تراكم البروتين في النسيج الطلائى للإنبيب القريب بالكلية نتيجة زيادة مستوى البروتين بالكبيبات المرشحة بنفرونات الكلية حيث يتم إعادة امتصاص البروتين في طلائية الأنابيب القريبة لتحجيم فقد البروتين خلال البول . فإذا كانت هناك زيادة في الإمداد بالبروتين بحيث تصبح سعة إعادة امتصاصه مشبعة وغير كافية لمجابهة تراكمه فإنه يظهر هستولوجيا بزيادة عدد الكريات المحبة لصبغة الأيوسين كما بالشكل رقم (١١-١٣) .

ويوجد البروتين في شكل حبيبات وهو ما يرجع لمظهر قطرات الهالين (Hyaline) المتخللة حيث يحدث هذا التراكم للتحلل الحاد للهيم (Hemolyseis) نتيجة التسمم بالعناصر الثقيلة فطالما يتمكن الهيموجلوبين من المرور والرشح من أغشية الكبيبات (٤٥ أنجستروم) فيصبح موجود برشح الكبيبات وقد يمكن إعادة امتصاصه مرة أخرى بطلائية الأنابيب القريبة .



شكل رقم (١١-١٣): تراكم البروتينات في طلائية الأنابيب القريبة بالنفرونات  
أ- قطاع عرض بالأنابيب بقشرة الكلية حيث تمتلئ الخلايا الطلائية بالبروتين  
بلون أحمر ( محب لأيوسين ) ب- قطاع مكبر (٢٠٠) بالأنابيب والكبيبات

## ٢-٢- التراكم الخلوى للصبغات (Intracellular Pigments Accumulation):

فى الدراسات التوكسيكولوجية تلاحظ التراكمات السيٲوبلازمية للمواد الذاتية أو المحببة ذات لون (صبغات) بروتينية (كالميلانين والمحددة للون الجلد والشعر) وليبيدية أو هيموجلوبينية.

### ٢-٢-١- صبغات خارجية المنشأ (Exogenous pigments):

وهى صبغات ناشئة عن البيئة الخارجية فأخذ جسيمات الكربون بالخلايا الكبيرة الملتمة بالحوصلات الهوائية ( Anthracosis ) يجعل الأنسجة أكثر إسمرارا . وتراكم وتكوين الصبغة يأخذ مكاته فى الليسوسوم كترسبات حبيبية فى السيٲوبلازم وتراكمها ليس بالصرورى أن يكون خطرا أو ضارا بالخلية أما التراكم المكثف والممتد فقد يؤدى لفساد خلوى .

وتراكم جسيمات السيليكا ( سيلكوسس Silicosis ) وجسيمات الاسبستوس (Asbestosis) بالخلايا الكبيرة الملتمة بالحوصلات مثال لتراكم مواد خارجية المنشأ لكنها لا تغير لون الأنسجة ولا تتدرج تحت أقسام الصبغات .

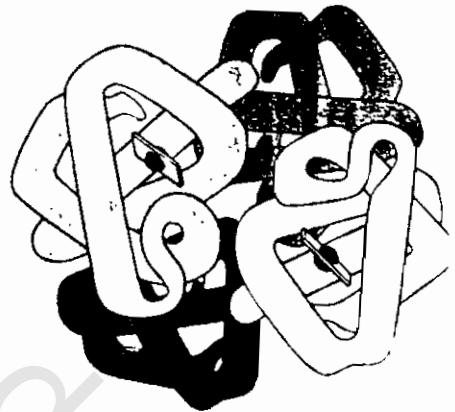
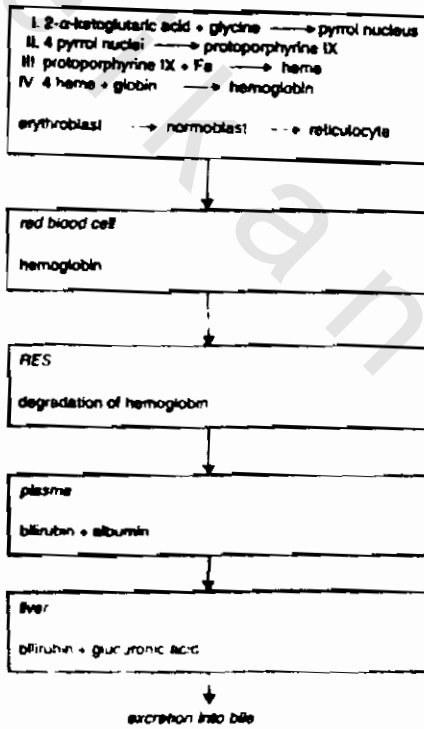
### ٢-٢-٢- صبغات داخلية المنشأ (Endogenous pigment):

وهى صبغات ناشئة داخليا من الكائن نفسه و تنتج من هدم محتويات الخلية العادية .

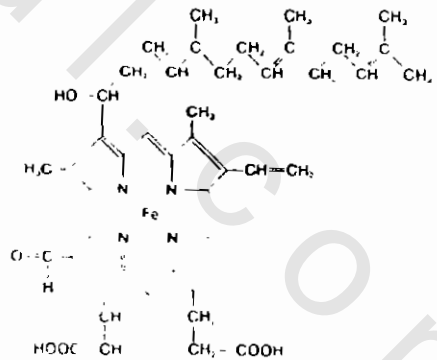
• صبغة الليوفوسين (Lipofusom) : صبغة دهنية و موجودة خصوصا فى الأنسجة النشطة والمتضمنه شقون حرة وسطية نتيجة عملية الأكسدة الفوقية لليبيدات (Lipid peroxidation) حيث تكون الأحماض الدهنية الغير مشبعة كفوسفوليبيدات الأغشية حساسة للغاية لهذه الشقوق . وتتكون فى الليسوسوم ويظهر تراكمها كحبيبات مترسبة بالسيٲوبلازم . ويختلف تركيبها ولكن تتكون أساسا من نواتج انهيار الفوسفوليبيات المكثفة مع البروتينات ومحتويات أخرى خلوية كالكربوهيدرات لذا تصبغ باللون الذهبى أو الأصفر - بنى . وقد يعطى التغير فى طبيعة ومكان الرابطة الزوجية بالأحماض الدهنية الغير مشتقة صفات فلوروسنتية تقتر كميًا بالفلورسنس الميكروسكوبى . ويزداد ظهورها بزيادة العمر ( صبغة العمر Age pigment ) وهذا راجع لإنخفاض آلية الدفاع ضد التعرض المستمر للشقون الحرة بتقدم العمر وتسمى بالآلية المضادة للأكسدة (Actioxidative)

• صبغة مشتقات الهيموجلوبين (Hb-derived pigments):

تعد مكونات الهيموجلوبين كالبورفيرينات والبروتوبورفيرينات هي نفسها الهيموجلوبين أو ممثلاته كالهيموسيدرين وينفرد البيلروبين بمستويات في الدم معطية له اللون حيث تعد البورفيرينات والبروتوبورفيرينات مركبات وسطية في تخليق البروتين الهيمي. وتظهر صبغة الهيموجلوبين بالقطاع محبة وبلون أحمر/ بني أما الهيموسيدرين كمشتق هيموجلوبيني فيظهر بالقطاع محبب وبلون أصفر/ بني ، أما البورفيرينات فصبغات مختلفة الشكل حساسة للضوء وتقسم من حيث كونها فلوروسينية محمرة عند التعرض للضوء فوق البنفسجي .



model of the hemoglobin molecule

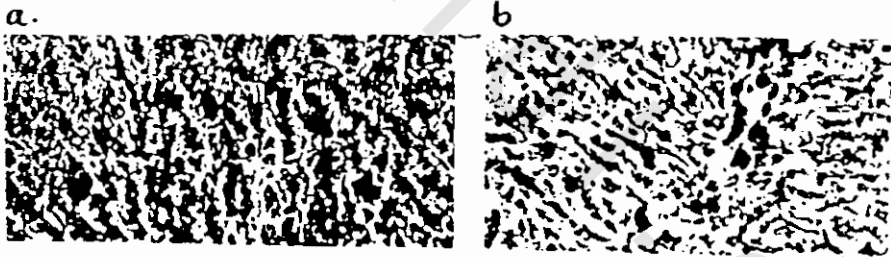


شكل رقم (١٢-١٣): خطوات تخليق وهم الهيموجلوبين وإنتاج البيلروبين

ويؤدي هدم اليهيموجلوبين في النظام الطلائى الشبكي ( RES ) في الحالات العادية غالباً إلى إنتاج نواتج إنهيار تحتوى على أيون الحديد الحر الخاص بجزئى الهيم وتسمى بالبيرويين ويتعرض القطاعات للضوء تظهر بلون أصفر / بنى يتحول إلى أخضر / بنى وبشكل محبب منتشر . والبيرويين المتكون يرتبط بالألبومين وينتقل مع الدم للكبد وهنا يصبح ذائب بإقترانه مع حمض الجليكورونيك ليسمح بإخراجه للمرارة .

ويوجد البيرويين بالكبد والذروة الدموية بمستويات عالية مرتبط أو غير مرتبط أو ربما تكون الصورة المرتبطة نتيجة الفعل المباشر للسموم أو لإصابة الكبد والتي تعيق سريان الصفراء وهنا تتلون الأنسجة باللون الأصفر خاصة بأنسجة الأغشية المخاطية وجرر الأوعية وبالأطفال حديثى الولادة لعدم إكتمال نضج وظائف الكبد .

اما الفريتين (Ferritin) فهو بروتين مرتبط بالحديد عديم اللون وذائب بالماء ويعمل كمخزن للحديد بالجسم في الظروف العادية فإذا كادت هناك زيادة في الأمداد بالحديد كحالات التحلل الشديد لليهيموجلوبين (Hemolysis) فإنه يخزن في صورة هيموسيدرين وتتكون الصبغة من تجمعات فيريتين غير ذائبة وذات لون أصفر - بنى وبصورة حبيبية في النظام الطلائى الشبكي وخلايا الكبد وطلائية الأنابيب القريبة بالكلى شكل رقم (١٣-١٣) .



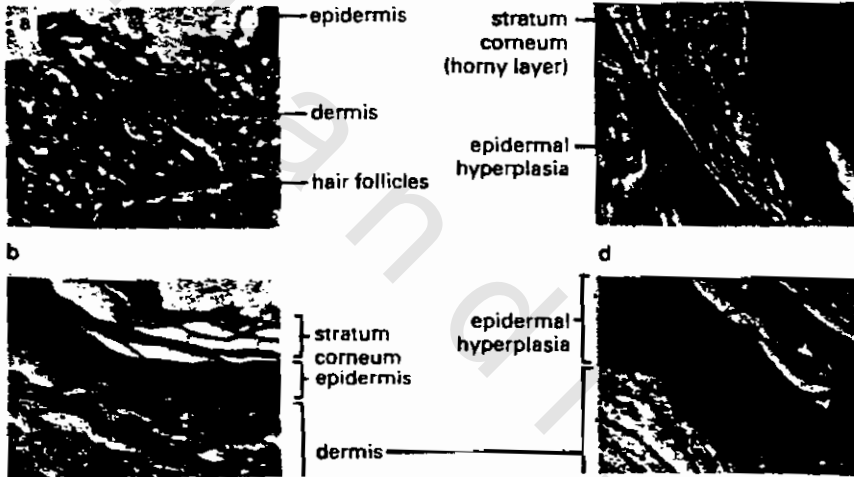
شكل رقم (١٣-١٣): تراكيم حبيبات الصبغة

أ- حيث تظهر حبيبات الصبغ البنية بخلايا الكبد وصبغة السيئوبلازم المتماثلة ب- وباستخدام الصبغة المتخصصة (Hemoglobin / hemosidrein) والتي يرى من خلالها وبوضوح حبيبات التلون في الخلايا الكبدية كذلك الصبغة المتماثلة وبكلامها يأخذ الهيموسيدرين اللون الأخضر / أزرق بينما تأخذ كرات الدم اللون الأحمر



## ٢-٣- فرط الاستسماخ : هيبريلاسيا (Hyperplasia) :

وهي الزيادة المحكومة بعدد الخلايا والمؤدية لزيادة حجم ووزن نسيج ما وتحدث كاستجابة لمنبه فسيولوجي أو سام فهذه الخلايا ما زالت لها المقدرة على الإنقسام كالنسيج الطلائى (الأتاييب الكلوية والحويصلات الرئوية والأمعاء الدقيقة والبشرة) وكرات الدم (الخلايا الليمفية) وخلايا الثيرويد وأنسجة العظم ولا تحدث بأنسجة المخ أو العضلات المخططة والتي لم تعد نشطة في الأنقسام . وشكل آخر لفرط الإستسماخ هي الاستجابة الموضعية بالجلد عقب التلامس ببعض الكيماويات مثل البيفينولات عديد الكلور والديوكسينات (TCDD) والداى بنزوفيوران (TCDF) حيث تحدث زيادة كبيرة في الطلائية المخططة الكيرياتينية بالبشرة لتكاثر الخلايا القاعدية وتكثفها إلى خلايا منتجة للكيراتين وتعرف بفرط الكيراتينية (Hyper Keratosis) كالطبقة المحببة بالجلد وبالتعبية تموت القرنية ، شكل رقم (١٣-١٤)



شكل رقم (١٣-١٤) : فرط الإستسماخ (هيبريلاسيا) بالبشرة.

- أ- قطاع غير معامل لجلد الأرنب مظهرا البشرة والاممة وحويصلات الشعر
- ب- التكبير (٥٠٠) يوضح أنوية الخلايا للطبقة القاعدية والمنقسمة باستمرار حيث تتكشف الخلايا الجديدة المتكونة معطية الكيراتين ثم تموت
- ج- الجلد المتلامس مع (PCBs) وظهور الهيبريلاسيا بالبشرة فزيادة النشاط الإنقسامى للخلايا القاعدية يزيد عدد الخلايا والكيرياتينية بكل الطبقات
- د- تكبير (٥٠٠) يوضح سمك البشرة وعمليات التكشف للخلايا القاعدية لخلايا مفلطحة تتبع بالكيراتين

و فرط الاستسناخ لطبقة البشرة تتميز مورفولوجيا بسمك طبقات الخلايا المختلفة خاصة طبقة الكيرماتين ومورفولوجيا بالعين المجرة يرى الجلدية مناطق سمكية حرشفية ، فاذا كان تكاثر البشرة مصحوب بتفاعلات النهائية فان الخلل يعرف بالكلورانس (Chlorance) .

## ٢-٤- التضخم الزائد (Hypertrophy):

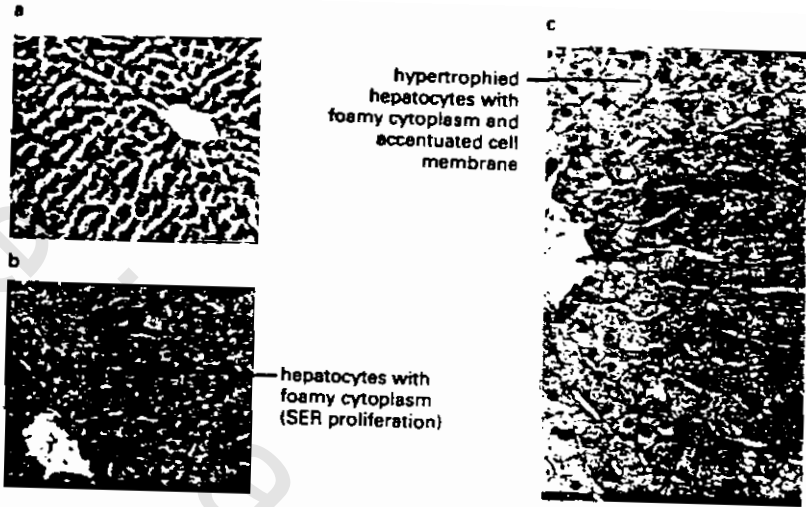
ويتميز بزيادة في حجم ووزن النسيج أو العضو ولكن لا يشبه فرط الاستسناخ حيث ترجع الزيادة في حجم الخلايا الفردية حيث الزيادة في السيتوبلازم والتراكيب السيتوبلازمية كأستجابة تكيفية كمبادرة تحت الظروف الفسيولوجية والتسمم .

وربما يكون لها تتابعات في حالات معينة كتضخم عضلات القلب كنوع من التكيف الفسيولوجي للرياضيين (Topathletes) أو ترجع للنقص الطفيف المزمن لضغط الأكسجين في الدم والناجم عن المواد السامة .

ويظهر التضخم وبشكل خاص في الكبد لإنهيار سمية المركبات السامة بواسطته نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) والمتمثل في السيتوكروم ب-٤٥٠ (Cyt.P.450) الواقع بالشبكة الإندوبلازمية الناعمة (SER) .

وإعتقادا على فترة التعريض وجرعة المادة السامة فإن هذا النظام الإنزيمي ربما يتم حثه وينتج في تكاثر الشبكة الإندوبلازمية الناعمة فإذا كلن التعريض مزمن فإن تكاثر الإندوبلازم الشبكي الناعم يؤدي لتضخم بخلايا الكبد وهذه الزيادة تعطى للسيتوبلازم المظهر الرغوي (Foamy cytoplasm) .

أما في حالة الحث المزمن حيث تصبح أغشية الخلايا أكثر وضوحا مع وجود تركيبات سيتوبلازمية تضغط على غشاء الخلية فتجعله أقل سمكا ،  
شكل رقم (١٣-١٥)



شكل رقم (١٣-١٥): تضخم خلايا الكبد لزيادة التكاثر في الشبكة الإندوبلازمية الناعمة

أ- قطاع لأسجة الكبد حيث الوريد المركزي (تكبير ٢٥٠)

ب- التعرض المزمّن لمركبات سامة والممثلة بالميتوبلازم ب-٤٥٠ مما يؤدي لزيادة التكاثر في الشبكة الإندوبلازمية الناعمة بجانب الزيادة في حجم الخلية تظهر رقة الأغشية بوضوح

ج- يظهر التكبير (٥٠٠) رقة أغشية الخلايا والمظهر الرغوي للميتوبلازم نتيجة تكاثر الشبكة الإندوبلازمية الناعمة ومساعدة الميتوكروم ب-٤٥٠

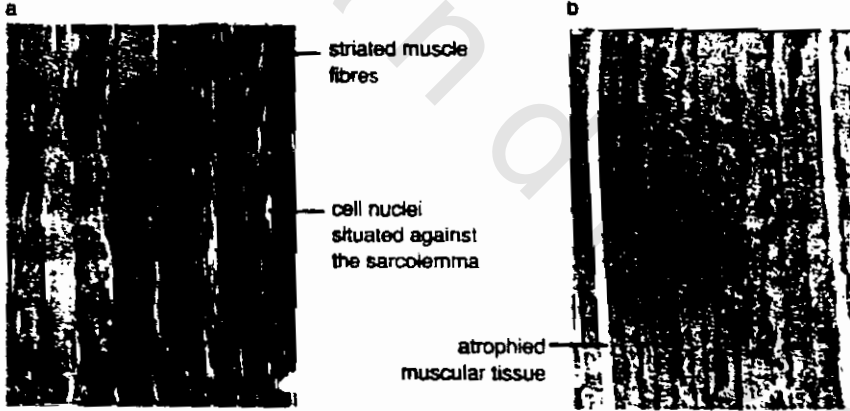
## ٢-٥- الضمور (Atrophy):

وهو النقص في الحجم والوزن لنسيج أو عضو بسبب النقص في كمية السيتوبلازم الكلية وهو إما :

### ٢-٥-١- الضمور البسيط (Simple atrophy):

وربما يرجع لإتكماش (Shrinkage) الخلايا الفردية حيث التحول الطبيعي للتركيبات السيتوبلازمية عادة لا يعوض بتكوين تركيبات جديدة وهو ما يؤدي لفقد في الوظائف المتخصصة

بينما الوظائف العامة تبقى كما هي كظاهرة نقص الأوكسجين (هيبوكسيا) والناجمة عن إنخفاض أخذ الطعام فيقل النشاط الراجع للحمول وعدم الحركة وهنا يصاحب حالة كسر العظام أو الخلل الهرموني أو الشد العصبي وهو في النهاية ما يعزى إليه ضمور العضلات ، شكل رقم (١٣-١٦) :



### شكل رقم (١٣-١٦) : الضمور العضلي

أ-قطع طولى لعضلة مخططة حيث يظهر بالساركوبلازم أساسا الألياف المنقبضة وأنوية الخلايا متمركزة في مواجهة الغشاء العضلي  
ب-النسيج العضلي الضامر (نقص في حجم الخلية)

## ٢-٥-٢- الضمور العددي (Numerical atrophy):

وربما يرجع لنقص في عدد الخلايا ويحدث بالأنسجة التي يكون بها خلل في الإتزان بين معدل تكوين الخلايا ومعدل الفقد في التكشف الخلوى والمستهلكة بإستمرار في تكوين الخلايا الجديدة من الخلايا الأساسية ( القاعدية ) والخلايا المنعمدة أو المدفونة (Crypt) والخلايا الليمفية الخدعية .

## ٢-٥-٣- الضمور الثيموسى (Thymic atrophy):

وهو صورة من الضمور العددي والناجم عن العوامل الفسيولوجية والمواد السامة . فالثيمس (Thymus) عضو ليمفاوى أولى والذي فيه خلايا الجذع تنشأ أصلا من نخاع العظم وتتكاثر وتتكشف لخلايا مناعية من النوع ت (T-cells) . وحدث الضمور العددي المعتمد على السن ( بداية البلوغ ) يكون بسبب الإنخفاض في إمداد الخلايا الجذعية والسموم ( Organotin ) فتحدث خلل في الإتزان بين الإمداد والفقد في خلايا الثيموس بالتداخل مع عملية تكاثر خلايا الجذع في البيئة المحيطة بالثيمس .

## ٢-٦- التحول الورمى (Neoplastic transformation):

يعد هذا التحول مظهر متخصص (Specific manifestation) لخلل الإتزان وأهم صفاته المميزة عملية تكاثر الخلايا الناتجة الغير متحكم فيها وتكوين الورم فالخلايا الورمية عادة لا تطيع القواعد المعمول بها في خلايا الأنسجة العادية .

وبالإضافة للنمو الغير متحكم فيه يحدث بعض التكشف في خلايا الورم والتي ربما تتضمن تغيرات مورفولوجية كتكوين الخلايا الغير عادية والتكوينات النسيجية كذلك التغيرات الوظيفية التمثيلية أو الهرمونية .

### ٣- السمات المورفولوجية لطور التكرار الخلوي :

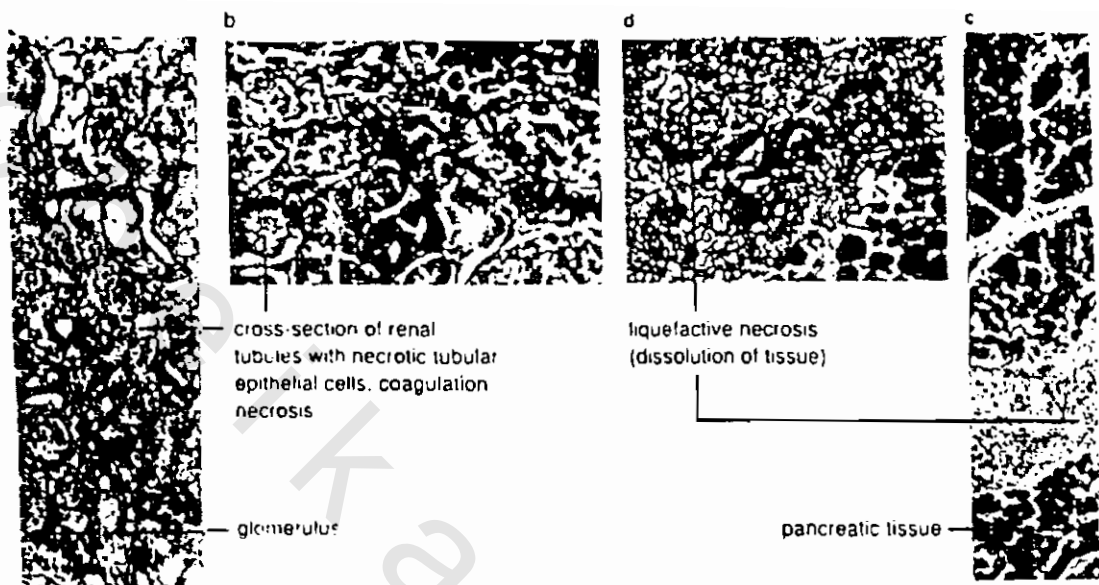
يتميز طور الموت الموضعي الخلوي : التركز الخلوي بتكسير مكونات الخلايا عقب الموت وفي هذه الحالة فإن العمليات الكيميائية للتحلل الذاتى ( Autolysis ) والتحلل الخارجى ( Heterolysis ) تلعب دورها الهام .

ويكون التحلل الذاتى بتكسير الجزيئات الكبيرة بالمكونات الليسوسومية الإنزيمية للخلية نفسها فبعد تحلل الأغشية الليسوسومية توجد الإنزيمات المحللة للبروتين ( Proteolytic ) والمحللة مائياً ( Hydrolytic ) بصورة حرة فى السيتوبلازم حيث تكون الظروف الموضعية مناسبة كإنخفاض أس تركيز أيون الهيدروجين لتكسير مكونات الخلية .

أما التحلل الخارجى حيث يرشح النسيج الميت بسرعة بالخلايا الملتهممة خاصة كرات الدم البيضاء المحللة للأنسجة الميتة ( neurotrophic polymorphonuclear leukocytes ) ويسرع إنهيار النسيج الميت بالإنزيمات الليسوسومية لهذه الخلايا .

أما التَشْوِه ( Denaturation ) فيتميز بتجميع سريع ( Flocculation ) للمكونات الخلوية راجع للظروف الموضعية وبالتبعية فليست الكثير من الجزيئات الكبيرة تتكسر لأجزاء صغيرة وكإمتداد لعمليات التحليل الذاتى والتشوه التى تختلف باختلاف الأنسجة فإن هناك أنواع عديدة من الموت الموضعي : التركز وأهم نوع منها هو التركز التجلطى ( Coagulative ) والتركز الذوبانى ( Liquefactive ) كما بالشكل رقم ( ١٣-١٧ ) .

والظروف التى تؤثر على الإتران بين التحلل الذاتى والتشوه تتضمن نوع النسيج سواء قليل أو عديد الليسوسومات وكذلك الظروف الموضعية مثل معدل النضح ( perfusion ) والمحتوى الرطوبى للأنسجة .

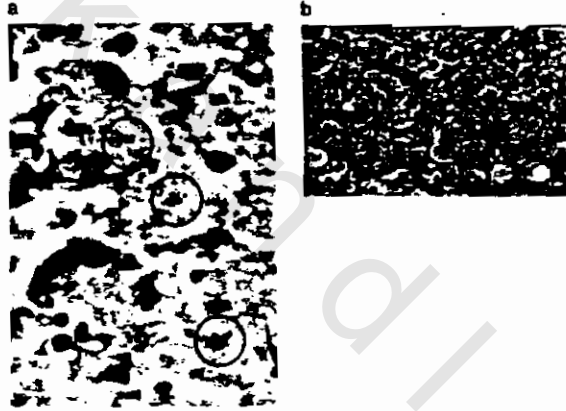


### شكل رقم (١٣-١٧) : الموت الموضعي التجلطي و الزوباني

- أ- موت موضعي ( تنكز ) تجلطي في الخلايا الطلاية الإيوسينية حيث تظهر الخلايا الطلاية في الإنبليات القريبة متنكرزة وذلك لإختلاف لونها (محبّة للأحماض ( eosinophilic )
- ب- يوضح تكبير القطاع بأن الحدود الخارجية للخلايا الطلاية الميتة مازالت واضحة الروية بينما أنوية الخلايا متحللة تماما وهذا النوع من الموت سمي بالموت التجلطي ( Coagulative necrosis )
- ج- قطاع أنسجة البنكرياس يوضح التركيبات الأسنية ( acinar ) التالية لمساحات متنكرزة أو متية تماما وهذا التكبير يوضح أن الانسجة ذابت تماما وفقدت تركيبها كليه والمكونات النسيجية الداخلية يمكن تمييزها كالتركيبات الصفاتحية ( lamellar )

## الموت الموضعي المتجلط (Coagulative necrosis):

وكقاعدة يتميز الموت المتجلط بتشوه سريع حيث مكونات الخلية لا تتكسر بأكملها ومن الناحية المورفولوجية حدود الخلايا وتركيبات الأنسجة مازال يمكن تحديدها وتميزها والسيتوبلازم المصبوغ (eosinophilic) ولربما كنتيجة محتملة لإتخفاض أس تركيز أيون الهيدروجين فإن إنزيمات حمض الديزوكسي نيوكليك والريبونيوكليك (DNA-ase & RNA ase) والتي تقوم بهدم حمض الديزوكسي نيوكليك والريبونيوكليك تكون نشطة وعليه تكون التغيرات النووية واضحة الرؤيا ميكروسكوبيا ، كما بالشكل رقم ( ١٣-١٨ ) .



شكل رقم (١٣-١٨): عمليتي تفتت النواة (Karyorrhexis) وتحللها (Karyolysis)

- أ- في بعض التكرز للخلايا الكبدية فإن أنوية (Pyknotic) تتكسر لأجزاء وتسمى بتفتت النواة (karyorrhexis) .  
ب- في هذه الخلايا المتكترزه (الميتة) سحقت الأجزاء المتكسرة للنواة فلا يمكن رؤيتها وهو ما يسمى بتحلل النواة (Karyolysis) .



أما أنوية (pyknotic) فتتكسر لأجزاء بالإنزيمات أو تكون مسحوقة كلية (disintegrated) ولا يطول رؤيتها وهذه العمليات ترجع إلى عملية تفتت النواه (Karyorrhexis) وتحللها (Karyolysis) على الترتيب

أما التركيبات النووية التي ما زالت مرئية فهي تابعة للخلايا الملتهمة الكبيرة (Macrophages) .

الموت الموضعي الذوباني : ( Liquefactive necrosis ) :

حيث يكون النسيج المتأثر مسحوق ويرجع ذلك لسيادة عمليات التحلل الذاتي والتحلل الخارجى فإذا كانت الإنزيمات الليسوسومية من الخلايا الملتهمة قد تضمنها عمليات التكسير ويظهر هنا النسيج موفولوجيا بلون باهت (pale) بينما الحدود الخارجية للخلية والتركيبات النسيجية لا يدوم تميزها

٤- الإعتبارات المورفولوجية للإستجابة للموت الموضعي ( التتركز )  
تتضمن الإستجابة للموت الموضعي ( التتركز ) العمليات التالية :

٤-١- تغيرات في الأنسجة المتكرزة

٤-٢- إزالة للأنسجة المتكرزة

٤-٣- تفاعلات إصلاح للأنسجة

ويعد نقص التغذية بالكالسيوم ( Dystrophic calcification ) أحد مظاهر التغيرات المرئية التي تحدث مع التتركز للأنسجة حيث تترسب أملاح الكالسيوم .

ولم تفهم العوامل التي تتضمنها هذه العمليات جيدا حيث تظهر زيادة الترسب من أملاح الكالسيوم في الأنسجة المتكرزة في القطاعات المصبوغة (HE) كحبيبات دقيقة من مواد قاعدية .

وإزالة المادة المؤدية للتتركز ( المنكرزة ) يحفز بتنشيط نظام الخلايا الأكلة الطلائية الشبكية ( Reticulo - endothelial phagocytic system ) أو بواسطة عدم ترشح أو فلتره الخلايا المحببة ( granulocytes ) أو الخلايا الليمفية ( Lymphocytes ) .

وإنتشار نواتج تكسير الخلايا بالمنطقة المحيطة المتكرزة مباشرة يلعب دورا هاما في جذب الخلايا التي تتضمنها منطقة العمليات لتتطيفها . وبعد الإزالة للمادة المتكرزة تبذل المحاولات لتعويض الفقد في هذه الخلايا بتفاعلات الإصلاح والتي تتفاوت تبعا للنسيج المتتركز أو لتفاعلات الإصلاح أو التعويض ( restitution ) وفيه تعود الأنسجة المخربة والنالفة إلى حالتها الأصلية وهذا محتمل إذا كانت شبكة الطبقة المتوسطة ( Mesenchymal network ) سليمة لم تمس فهذه الطبقة قادرة على الإنقسام وهو ما يوضحه الجدول التالي رقم ( ١٣-١ ) فالجوات ( gaps ) يمكن إعادة ملئها بالخلايا البرانشيمية ( parenchymal cells ) .

وبمجرد تخريب شبكة الطبقة المتوسطة فإن عملية التعويض تكون بعيدة الإحتمال وهنا تأخذ عملية التليف ( fibroses ) مكانها كصيانة ويحل نسيج ضام

محل النسيج الأصلي المخرب ويتكون ما يعرف بالندبة (Scar) وهذا النوع من الصيانة (التليف) يميز الخلايا ذات التمرير أو التطور العالي والتي فقدت مقدرتها على الإقسام كما بالجنول وهناك شكل خاص من الصيانة وهو إعادة التوليد (Regeneration) وفيه يتكون نسيج وظيفي جديد من الخلايا المتوسطة والبرانشيمية وهو ما يحدث عند صيانة أنسجة الكبد وتحت ظروف خاصة .

جدول رقم (١٣-١) : أمثلة لمقدرة إعادة التجديد (regenerative) للأنسجة وأعضاء مختلفة :

قدرة محدودة أو غير قادرة	قدرة غير محدودة أو متوسطة
الهيكل العظمي و العضلات القلبية والعضلات الناعمة	الحد والأعضاء والقناة البول تناسلية
برانشيمية الرئة	خلايا نخاع العظم الجذعية كخلايا الحمراء والبيضاء
الكبيبات البولية	خلايا دموية والصفائح
برانشيمية الغدة (gonad)	خلايا القنوات بالكلية
شبكة العين وأعضاء الحس الأخرى	برانشيمية الكبد
تكوينات الأسنان	الأنسجة الليمفاوية
الخلايا العصبية بالجهاز العصبي المركزي	ميزوسليوم
الغدة الصماء	أنسجة العظام
	خلايا عصبية محيطة
	فنوات الغدة (exocrine - gland)

## الباب الرابع عشر

دور الجلوتاثيون

في

تمثيل السموم والملوثات البيئية ووقاية  
الكائن الحي منها

obeikandi.com

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

وتتلخص وظائف جزئيء الجلوتاثيون بالجسم في :

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

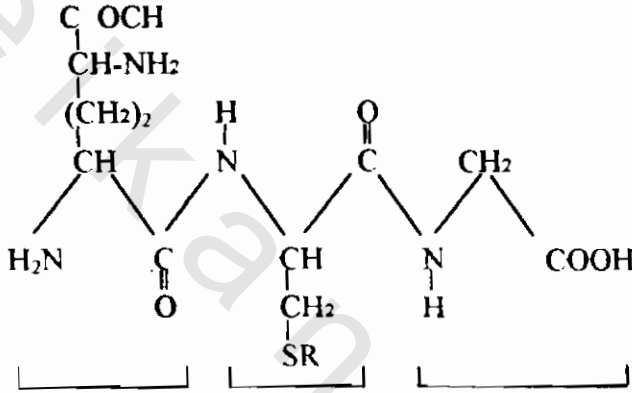
حيث تصاحب العديد من هذه الوظائف تفاعلات عند مجموعة السلفهيدريل السيستينيل (CysteinyI sulfahydryl) بمركب الجلوتاثيون وفي وجود الأنزيمات ، حيث بعض هذه الأنزيمات تكون وظيفتها في الارتباط الغير أنزيمي وتخزين المركبات مثل البيروبيين وصبغات الآزو والتي يطلق عليها في هذه الحالة ليجاندين (Ligandin) .

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

## التخليق الحيوي للجلوتاثيون ( Glutathion Biosynthesis ) :

يتطلب التخليق الحيوي للجلوتاثيون كيبتيدي ثلاثي :

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



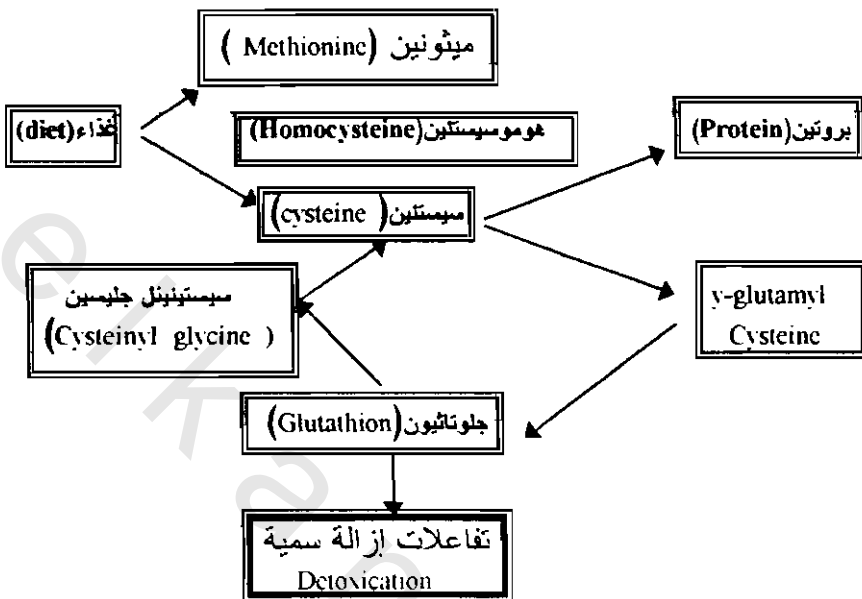
حمض الجليسين (Glycine) حمض سيستئين (cystein) حمض الجلوتاميك (Glutamic)

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

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

وباستخدام حمض السستئين المعلم (<sup>35</sup>S Labeled cysteine) و المتحد بسهولة وبسرعة مع الجلوتاثيون الكبدى ، كما أو ضحت نتائج دراسة انهياره ( Decay ) على مصدرين تركيبين للجلوتاثيون وأن التركيز الثابت يحتوى على

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



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

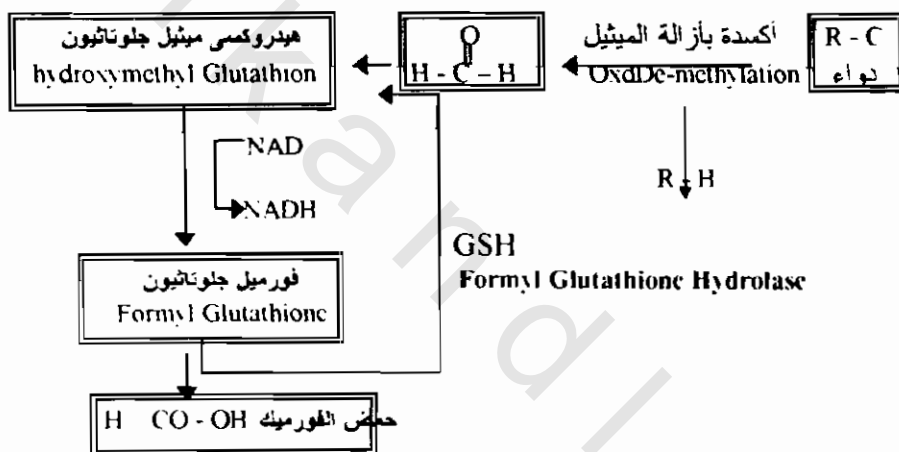
ولوحظ أن التجويع : التصويم ( Starvation ) لمدة ٢٤ ساعة يؤدي لنقص في تركيز الجلوتاثيون في الكبد بدرجة معنوية و عند معاودة التغذية (Re feeding) يزداد الجلوتاثيون بعد ساعتين ويصل لحدده الأقصى بعد ٨ ساعات ، و يعتمد معدل التخليق أساسا على التغذية بغذاء يحتسوى على الجيلاتين المحتوى على نسبة منخفضة من السيسنتين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

وظائف الجلوتاثيون بالجسم ( Glutathion functions ) :

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



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

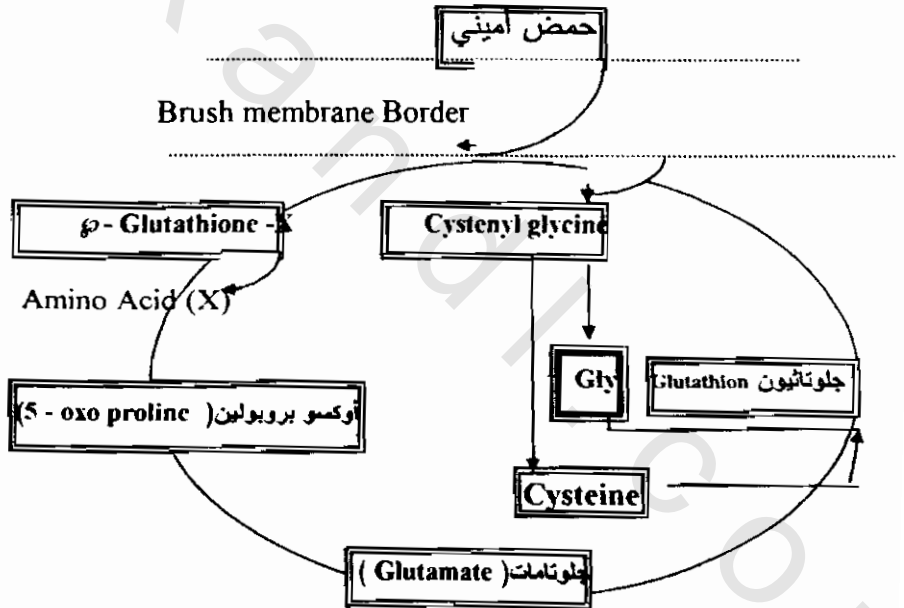


شكل رقم (٣-١٤) : الجلوتاثيون كإنزيم معاون لأنزيم الدهيد-ديهيدروجينز

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

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

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



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

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

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

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

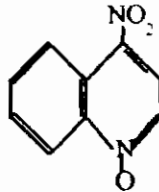
و لقد تم فصل العديد من صور أنزيم الجلوتاثيون -كب- ترانسفيراز ( GST ) من كبد الفئران و أشير إليها بالرموز E . D . C . B . A . AA ، أما بالنسبة للإنزيمات التي تم فصلها من كبد الإنسان فرمز لها بالرموز  $\epsilon . \delta . \gamma . \beta . \alpha$  . و لقد تم فصل الأنزيمات لمجموعتين بواسطة الحمل الكهربائي ( Electrophoresis ) حيث بلغ الوزن الجزيئي لأنزيمات كبد الفأر ٤٦ ، ٠٠٠ و يتكون من تحت وحدتين (Sub unites) يكونا ١٥% تقريبا من وزن البروتين الكلي الذائب بكبد الفأر و أكثر ٢% من وزن كبد الثدييات . و إحدى أنزيمات كبد الفأر الناقلة للجلوتاثيون (جلوتاثيون -كب- ترانسفيراز : ب )

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

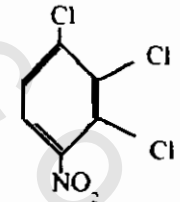
ويعد نشاط الأنزيم عالي في العادة بالكبد ويختلف بشدة باختلاف الأنواع ويزيد معدلات نشاط الأنزيم للثلاثة أضعاف بواسطة العقاقير والمواد الكيميائية المتداخلة والممثلة ميكروسوميا و المحفزة للأنزيم (Induces) مثل الفينو باربيتون و الهيدروكربونات عديدة الحلقات والمركبات العضوية الكلورونية .

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

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



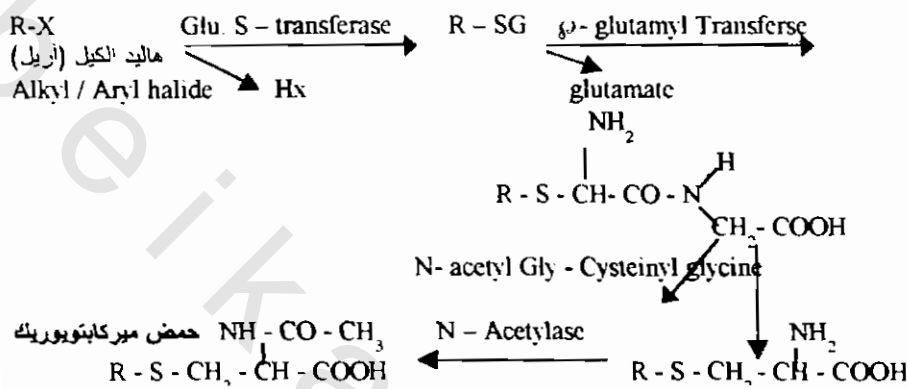
نيتروكينولين-ن-أكسيد



٣،٢،١-تراي كلورو-بارا-نيتروبنزين

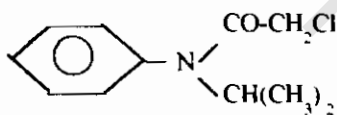
وقوة التسرطن تتوازي مع قوة الارتباط مع الجلوتاثيون بالرغم من احتمال كونها عملية إزالة سمية (Detoxication) .

أما هاليدات الألكيل أو الأريل مثل كلوريد البنزين المسرطن والذى يمثل الى حمض الميركابتويوريك تتفاعل مع الجلوتاثيون حيث تصف الجرعة تفرز بهذا المسار بالأرانب ، شكل رقم (١٤-٥) .

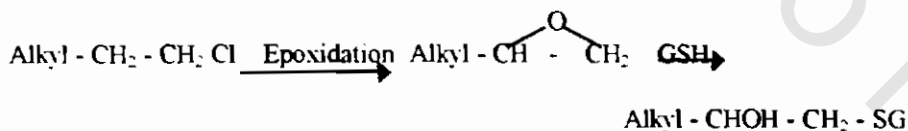


شكل رقم (١٤-٥) : مسار تفاعل هاليدات الألكيل / الأريل مع الجلوتاثيون

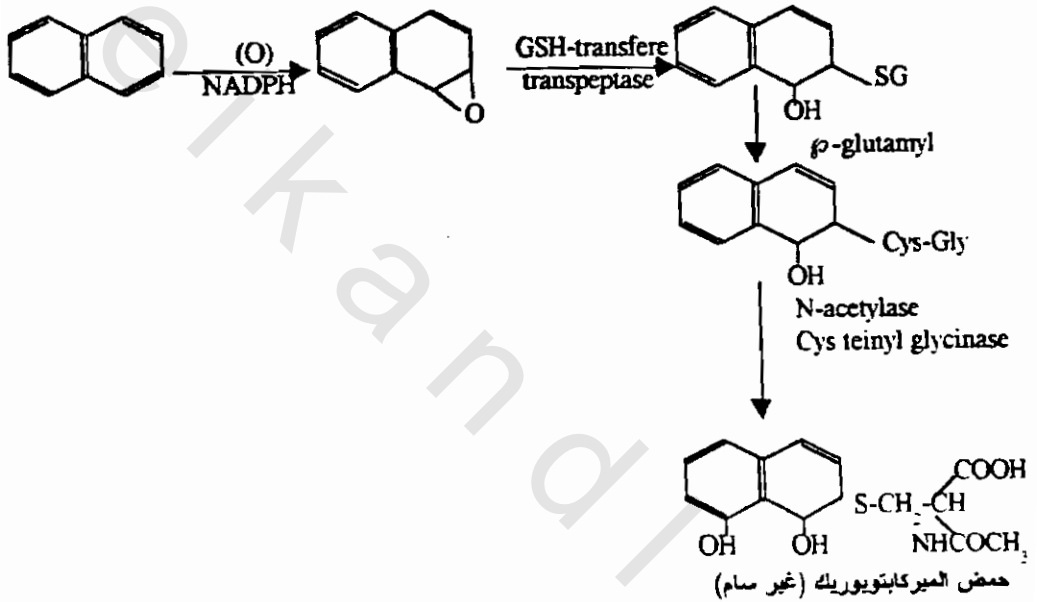
أما مركب البروباكلور (Propachlor) والمستخدم بتوسع كمبيد للحشائش (Herbicides) فيتم إخرابه من أجسام الفئران بصورة ميركابتويوريك : وكانت أول مرة يشار فيها لتكوينه (من الكلور بنزين والبرومو بنزين) حيث تمثل أولا الى أيبوكسيدات (E poxides) والتي بدورها ترتبط بعد ذلك بالجلوتاثيون



كما أنها جاهزة للارتباط التساهمي بالعديد من الجزئيات الكبيرة بالخلية مما يؤدي لموت موضعي بخلايا الكبد: تتركز إذا ما أستنفذ الجلوتاثيون بالأنسجة

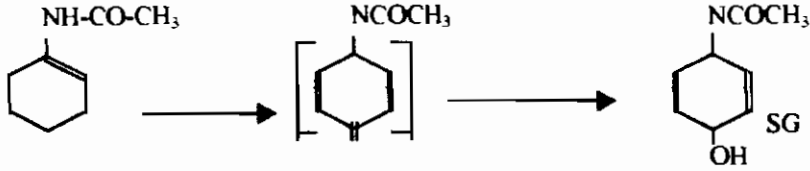


أما هاليدات الأكيل و مركبات النيترو فتمثل بكبد الفئران والأرانب لحمض الميركابتويوريك حيث تخرج هذه الصورة بنسبة ٢٠ - ٢٥% ومن المحتمل أن هذه المركبات تمثل أولاً إلى ايبوكسيدات ثم تتفاعل بعد ذلك والمركبات التابعة لهذه المجموعة هي ألكيلات مضادة للخصوبة (Chemosterliants : Alkyl Anti Fertility) مثل ألفا-كلور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



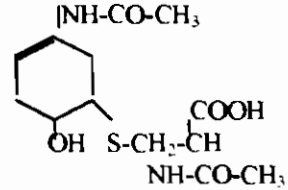
شكل رقم (١٤-٦): خطوات تحول النفثالين السام وإزالة من الجسم في صورة حمض ميركابتويوريك

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



فيناسيتين Phenacetien

(macro molecules)  
Detoxication

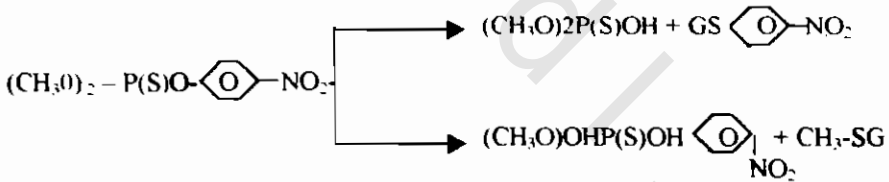


حمض ميركابتيويوريك

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

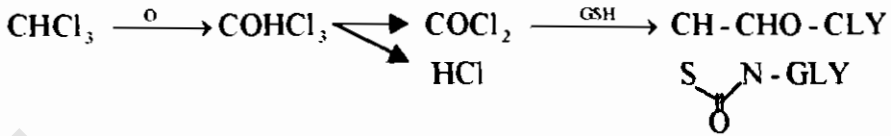
صورة حمض ميركابتيويوريك

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

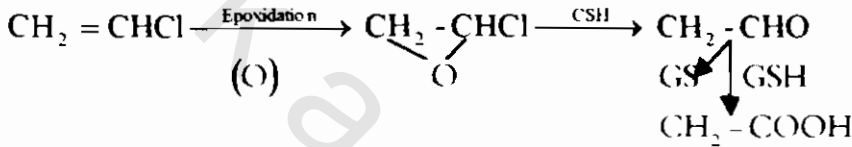


وظاهرة التطفر (Mutagenesis) لمركب ٢،١-داي كلوروايثان (1,2-dichloro ethane) تشجع وبشدة بواسطة الجلوتاثيون وأنزيم الجلوتاثيون ترانسفيراز وهذا يشير بأن نتائج الارتباط في التنشيط الحيوي وليس لإزالة السمية والمادة المتفاعلة (Sulfur half mustard · R-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>)

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



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

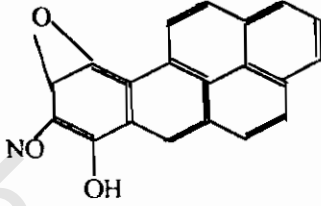


كذلك الحال فكل جزئيات المركبات الكين كلوريد ( $\text{CH}_2 = \text{CH-CH}_2\text{Cl}$ ) تمثل وبسرعة لحمض الميركابتويورك حيث تمثل أولا الى أيون الكربونيم (أكرولين :  $\text{CH}_2 = \text{CH-CH}_2\text{Cl}$ ) وهو ممثل وسطي وقد يكون المسئول عن السمية الكبدية لمركبات الألكين اذا ما أستنفذ الجلوتاثيون من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

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



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



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

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

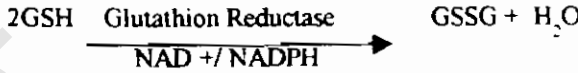


ولقد أستخدم إحدى أفراد هذه المجموعة من المركبات وهو مركب داي إيثيل مالميد (Diethyl male imide) وبكثرة في تجارب استنفاد الكبد للجلوتاثيون .

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

## إزالة السمية بالجلوتاثيون بنظام الأوكسدة والأختزال Glu. Redox

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



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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

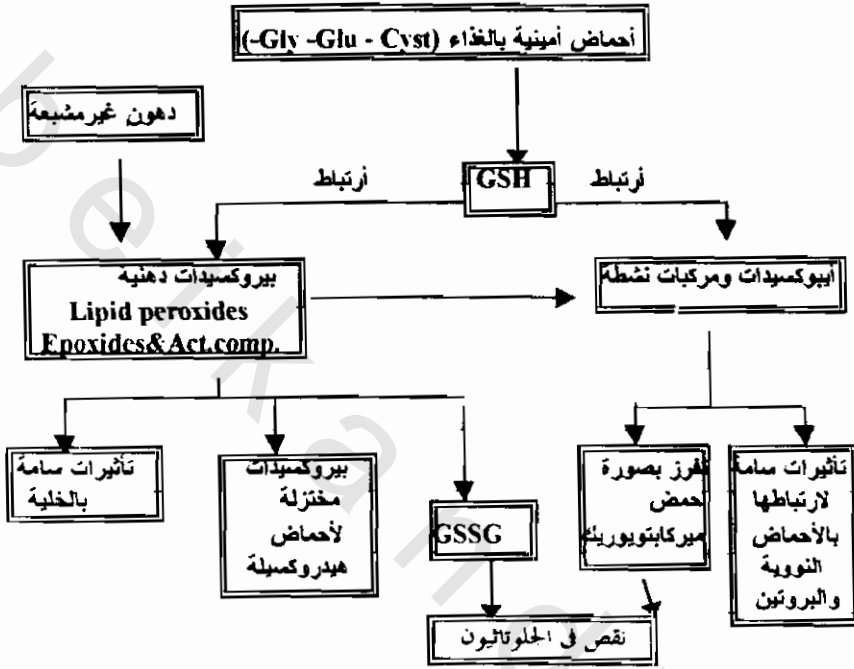
وباستخدام خلايا الكبد المعزولة من كبد الفئران والمعرضة للباراسيتيمول أدت لنقص في حيوية الخلية (Viability) والتي تم تفسيرها بزيادة نفاذية غشاء الخلية كذلك تم الحصول على نفس النتائج عقب المعاملة بالداى ايثيل مالبات للفئران .

### تقييم السمية الكبدية (Evaluation of Hepatotoxicity)

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

١- فالتفاعلات الممكنة تتبعها (Predictable reactions):

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



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

أ - الميثوتركسات وحنة للالتهاب الكبدى السام

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

والاسيتامينوفين

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

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

أنزيم الجليكيورونيل ترانسفيريز : (UDP- glucuronyl transferase)

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

تخليق البروتين .

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

أ- أحتباس الصفراء المحث بالاسترويدات (anabolic steroids)

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

ج- الالتهاب الكبدى الحاد (Acute hepatitis) المحث بالهالوثان

د- الورم المميت الكبدى (Granulomatous hepatitis) المحث

بالميثوتركسات

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

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

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

## ٢- اختبارات وظيفة الكبد : Liver function tests

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

١- سيرم جلوتاميك بيروفيك ترانس أمينيز (SGPT)

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

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

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

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

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

حمض α كيتوجلوتاريك + حمض أسبارتك ← أوكسالواسيتك + حمض جلوتاميك

٤- سيرم جلوتاميك أكسالواسيتك (SGOT) :

٥- فوسفاتيز (SAP)

٦- سيرم الكالين فوسفاتيز (SAL Ph):

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

٧- جاما جلوتاميل ترانس بيتيديز (GT - ١٧)



## الباب الخامس عشر

التحول البيولوجي للسموم و الملوثات  
البيئية

obeikandi.com

يتضح لنا من المناقشة التالية الدور الفعال الذي يلعبه التحول البيولوجي (التمثيل) للسموم خاصة التمثيل الهادم والمزيل للسمية (Detoxication) و دوره في خفض السمية للعديد من السموم و الملوثات البيئية الداخلة للجسم والتي غالبيتها ذات طبيعة محبة للدهون : ليوفيلية (Lipophilic in nature) وتحولها لممثلات (Metabolites) أقل سمية من خلال نوعين من التفاعلات هما التفاعلات الأولية والتفاعلات الثانوية .

#### ١- التفاعلات الأولية : تفاعلات التمثيل من النوع I

##### (Primary reactions : Metabolism phase I)

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

وتشمل التفاعلات الأولية أنواع التفاعلات التالية ، شكل توضيحي رقم (١٣-١).

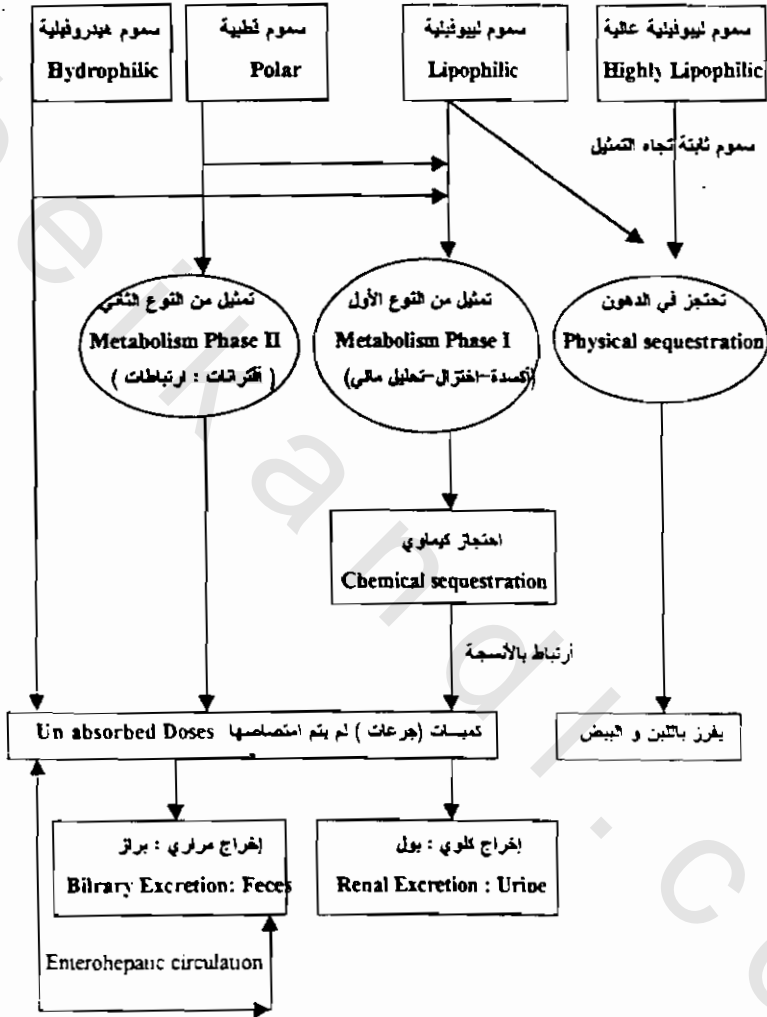
#### ١-١- تفاعلات الأكسدة ( Oxidation Reactions ) :

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

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

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

الكلى : حيث تقوم السيٲوكرومات لحد ما بتفاعلات الاكسدة مثل أكسدة اللوريك (Lauric) بعد الارتباط به.



شكل رقم (١٥-١) : مسارات التحولات الحيوية لجزئيات السموم

وتحتوى الشبكة الأندوبلازمية الخشنة أو الناعمة (Rough / Smooth Endoplasmic Reticulum : RER / SER) وهى شبكة الأغشية الليبوبروتينية المتصلة والممتدة من الغشاء البلازمى للنواة والميتوكوندريا ( حيث تبلغ مساحتها بالخلايا الكبدية ٢٧ ضعف غشاء البلازما ، فى حين تبلغ ٨,٥ ضعف غشاء الميتوكوندريا ) على نظام أنزيمات الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة ( Mixed Function Oxidase : MFO ) .

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

وتؤدى عملة هرس وتجنيس ( Homogenizing ) خلايا الشبكة الأندوبلازمية الى إنفراد الميكروسومات ( Microsomes ) فى صورة حبيبات صغيرة تحتوى على أنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة ثم بالطرد المركزى على 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 اباتيت Hydroxyl apatite) و الكاربوكسى ميثيل سيلولوز حيث تعتمد الموازنة لها على ن-هكسيل أمين (n-Hexyl-amine) ، ن-أوكثيل أمين (n-Octyl amine) وهى طريقة فصل دقيقة تصل دقتها إلى ٢٢ نلغومول / مللج).

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

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

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

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

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

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

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

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

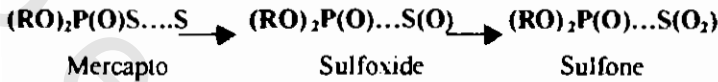
ويجب الأخذ في الاعتبار في هذا الصدد ان عمليات التمثيل مثلها مثل باقى العمليات الحيوية التى تتم بجسم الكائن تتأثر كثيرا بدرجة حرارة الجسم والبيئة المحيطة وذلك لكون عمليات التمثيل تفاعلات كيميائية فى الأصل تعتمد على درجة الحرارة ( والتى تزيد من معدل سرعتها أو تخفضه ) كذلك يعتمد المستقبل الحيوى أو البيوكيميائى على درجة حرارة البيئة المحيطة ومن هنا 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 التى تزداد درجة سميتهما بارتفاع درجة الحرارة (Hyper thermia) و هنا تزداد الفترة اللازمة للاستجابة بانخفاض الحرارة مثل الجليكوزيدات القلبية ( Cardiac glucosides ) كالديجيتاليس ( Digitalis ) ومبيد الباراثيون ( Parathion ) الفوسفورى العضوى حيث يزداد فعله التثبيطى على انزيم الاستيل كولين استيريز بارتفاع الحرارة .

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

يمتد تأثير درجة الحرارة فى عدة اتجاهات فبجانب ما سبق يمتد فعل درجة الحرارة الى التركيب البنائى والكيميائى لجزيئى المركب فغالبا ما تؤدي لعملية اكسدة تؤدي بدورها لزيادة الفعل المناهض للانزيمات مثلا ( Inhibitions ) فتزداد درجة سميتهما وهو ما يحدث عند اكسدة الثيونو فوسفات ( Thiono:  $(RO)_2P(S)OX$  ) الى المشقوق التاكسدى الثيولو فوسفات ( Thiolo Phosphate  $(RO)_2P(O)SX$  ) أى أكسدة فى صورة تشابه ( isomerism ) فتزداد سمية الجزيئى ومناهضته للانزيم فى نفس الوقت تقل درجة ثباته.

كذلك الحال في حالة أكسدة ذرة كبريت السلسلة الجانبية (كبريت الميركابيتو: Mercapto ) تدريجيا إلى المشتق التأكسدي الأول سلفوكسيد ( Sulfoxide) ثم إلى المشتق التأكسدي الثاني: سلفون (Sulfone) مما يؤدي بدوره لزيادة الشحنة الموجبة الجزئية ( Partial possitive Charge ) تدريجيا على ذرة الفوسفور فتزداد تبعاً لذلك السمية لزيادة المناهضة للنشاط الانزيمي وذلك لزيادة فرصة مهاجمة الجزئي السام للموقع الايوني بانزيم الاستيل كولين استيريز :



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

ويعد انزيم ( Cyt.p-450 Containing Monooxygenase ) أهم انزيمات نظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (MFO) وأغلبها من حيث نسبة تواجده . و يوجد هذا الانزيم متمركز في الشبكة الاندوبلازمية مكونا معقد ( Complex network ) مع الخلية التي في تماس مستمر مع الغشاء الخارجي للنواة وعند هرس الخلايا تنهار الشبكة الاندوبلازمية لحويصلات صغيرة (Vesicles) تسمى بالميكروسومات ،ويتكون من نظامين انزيمين هما :

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

• Heme Containing enzymes Cyt - 450

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

والتفاعلات المقترحة لانزيم السيتوكروم ب-٤٥٠- مونو اكسيجينيز المحضر كما بالجدول التالي رقم (١٥-١) 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+) حيث يقوم بتمثيل المواد الغريبة كالمسوم والملوثات البيئية الموجودة باستمرار (predominantly) بالشبكة الاندوبلازمية للكبد و الكلى و الرئتين و الامعاء و الجلد و الخصية و المبيض و ميتوكوندريا الكبد وقشرة الادرينال .

جدول رقم (١٥-١) : تفاعلات الأوكسدة التى يلامسها انزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ - مونو اوكسيجينيز

اسم التفاعل	المثال
هيدروكسلة السلسلة الالفاتية (Aliphatic Hydroxylation)	ويتضمن إرجاع (Insertion) لذرة أكسجين خلال رابطة الكربون فيكون الناتج هيدروكسيل $R-CH_2-CH_2-CH_3 \longrightarrow RCH_2-CHOH-CH_3$
هيدروكسلة الحلقة الأروماتية (Aromatic Hydroxylation)	ويتضمن اضافة ذرة اكسجين للرابطة الزوجية بالحلقة ويتكون ايبوكسيد غير ثابت يحدث له اعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئين فيتحول لفينول $R-\text{C}_6\text{H}_5 \longrightarrow R-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$
ازالة الاكسيل من ذرة ن. أ. ك (N or O or S dealkylation)	$R-N(O,S)-CH_3 \longrightarrow R-NH_2(OH,SH) + CH_2OH$
الايوكسدة (Epoxidation)	$R-CH=CH-R \longrightarrow R-\overset{\text{O}}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}-R$
ازالة الكبريت من المركب (De sulfuration)	$\begin{array}{ccc} R & S & R_1 \\ & \text{P} & \text{O} \\ & X & X \end{array} \longrightarrow \begin{array}{ccc} R_1 & O & \\ & \text{P} & \\ R_2 & X & \end{array} + S$
أكسدة كبريت الميركابتو : (Sulfo oxidation)	$R-S-R \longrightarrow R-\overset{\text{O}}{\text{S}}-R$
أكسدة هيدروكسيل ذرة النتروجين : (Nitrogen hydroxylation)	$R-NH-\overset{\text{O}}{\text{C}}-CH_3 \longrightarrow R-NOH-\overset{\text{O}}{\text{C}}-CH_3$

وبالرغم من أن التفاعلات السابقة لا توضح انتقال الإلكترونين ولكن هناك إيضاحات تعضد تتابع انتقالهما حيث ينتقل الإلكترون الأول لمعقد الانزيم ومادة تفاعله ثم يتحد معقد الانزيم ومادة تفاعله المختزلة ( $Fe^{2+}$ ) مع الأكسجين الجزيئي و في سلسلة من الخطوات الغير واضحة تماما فإن ذرة من الأكسجين الجزيئي وفي وجود ٢ بروتون تختزل لماء وذرة الأكسجين الأخرى تقدم لمادة التفاعل وهذا يتفكك مادة التفاعل المؤكسدة مكونة الصورة المؤكسدة للسيتوكروم ب-٤٥٠ .

كما يشترك الانزيم في تحفيز عمليات اختزال خاصة لمركبات الأزو و النيترو و الذي يتم اما بواسطة NADPH Cyt-C Reductase أو بالاتصال مع السيتوكروم ب-٤٥٠ في نظام مونو اوكسيجينيز كامل ( Cyt P-450 in complete Monooxygenase system ) كما بالجدول رقم (٢-١٥).

جدول رقم (٢-١٥) : عمليات اختزال مركبات الأزو والنيترو

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

نوع التفاعل	التفاعل
أختزال الأزو	$R-N=N-R \xrightarrow{Red.} R-NH_2$
أختزال نيترو الأروماتية	$R-O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2 \xrightarrow{Red} R-O-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$

كما يحتوى النظام على أنزيم مونو اوكسيجينيز آخر وهو أمين اوكسيديز ( Amine Oxidase ) الأقل 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 الحنزير ويحفز تفاعل تحول الأمينات الثلاثية الى ن- اوكسيد ومصدر الكترولونات التنشيط للأكسجين بانزيم أمين اوكسيديز يكون هو المرافق ( NADPH ) وكما سبق فأل السيتوكروم ب-٤٥٠ : المحتوى

على الاكسجين يمكنه تنفيذ تفاعلات الأكسدة والهيدروكسلة للمجموعة  
المعلقة على ذرة النيتروجين ( N- Oxidation & Hydroxylation )

وتعد قيمة لوغاريتم ثابت التفكك ( pKa ) المقياس الأول لآى مركب  
يمثل بالانزيم أمين أكسيديز أو سيتوكروم ب-٤٥٠ المحتوى على  
مونواكسجينيز ، حيث تتراوح قيمة لوغاريتم ثابت التفكك ( pKa ) لذرة  
نيتروجين المركبات التي تمثل بالانزيم الأول ( أمين أكسيديز ) هي ٨-  
١١ فى حين تتراوح قيمة ثابت التفكك للمركبات التي 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 تعدد القيمة  
المنخفضة هي المفضلة للتمثيل بالسيتوكروم ب-٤٥٠ مونواكسجينيز  
والقيمة العالية تكون مفضلة ومحبية 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 والتي 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> ) وهي مشتقات تمثل  
غالبا بسهولة ، أما الامينات الأولية المقابلة لها كذلك الثانوية تكون نادرة  
التمثيل لمشتقاتها الهيدروكسيلة ، و بالمثل فالمشتقات الثلاثية لهذه  
المركبات والتي 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 .

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

ويلاحظ ان قيمة ثابت معامل التفكك للتتروجين في صورة أميدات اولية و ثانوية و ثاليثية تكون > ١ .

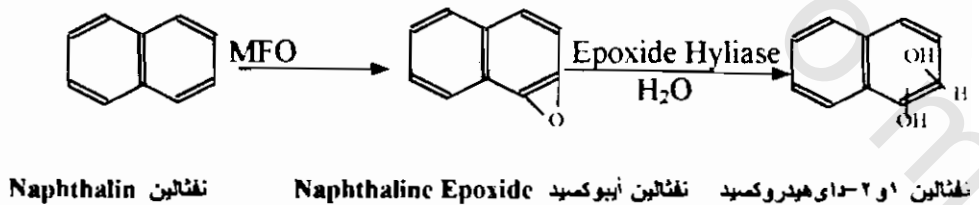
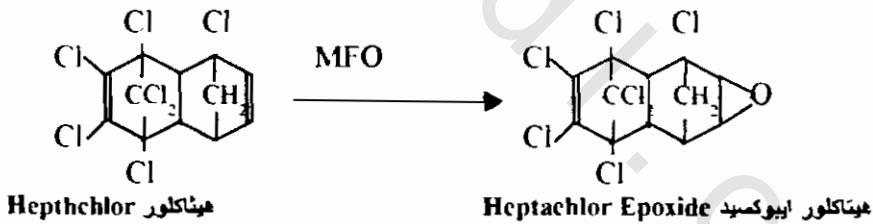
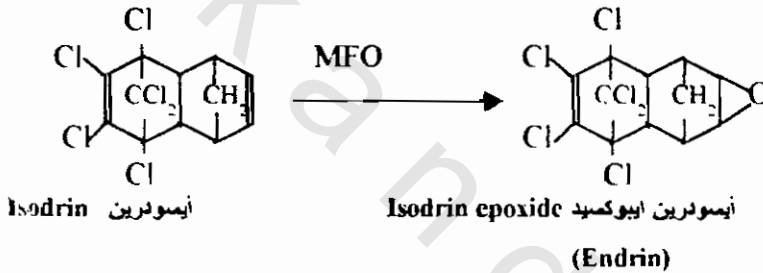
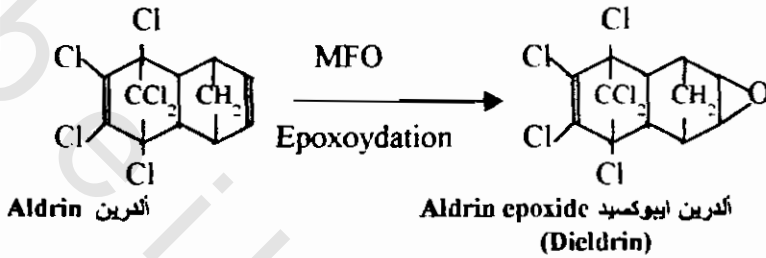
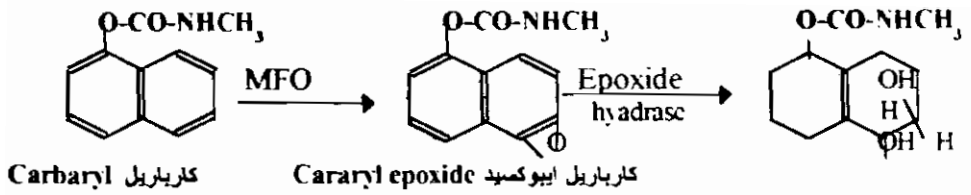
#### ١-١-١-١ الأوكسدة باذخال مجموعة أيبوكسيد أو هيدروكسيل :

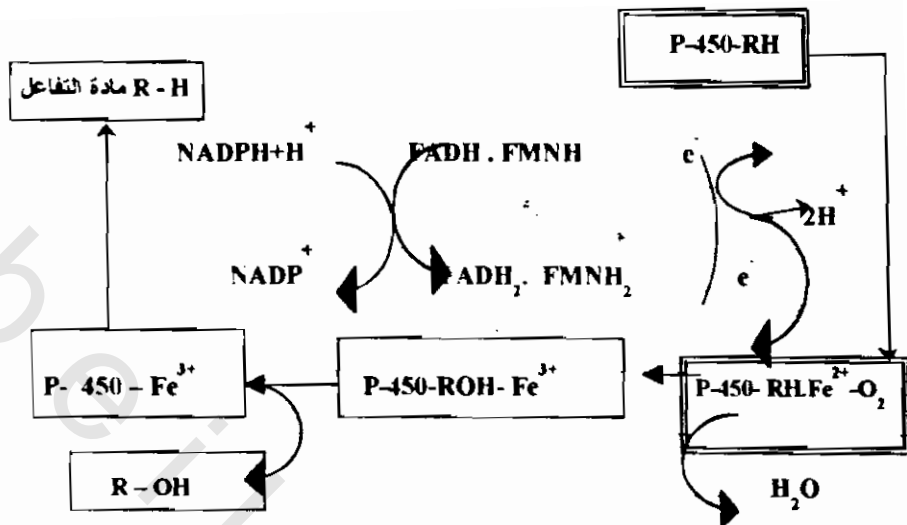
تعد عمالية الإيبوكسدة (Epoxydation) من أهم تفاعلات الأوكسدة الميكروسومية لثباتها وكونها نواتج وسطية لعملية ادخال مجاميع الهيدروكسيل خاصة بالأنظمة الأنزيمية الميكروسومية بالحيوانات الراقية .

يؤدى ادخال مجموعة أيبوكسيد (نرة اكسجين للرابطة الزوجية ) بالعديد من الملوثات البيئية والسموم كما بالمركبات الحلقية العديدة لانتاج مواد مسرطنة ( Carcinogenesis ) كتحول مركب الألدرين (Aldrin) الى الألدرين أيبوكسيد (ديلدرين : Dieldrin ) وتحول مركب الأيسودرين (Isodrin) الى ايسودرين ايبوكسيد (اندرين : Endrin) وتحول مركب الهبتاكلور (Heptachlor) الى هبتاكلور ايبوكسيد والنفثالين الى نفثالين ايبوكسيد ونواتج تمثيل البنزيدين الى أيبوكسي، والشكل التوضيحي التالي شكل رقم (١٣-٣) يوضح آلية الأيبوكسدة للمركبات السابق الإشارة لها :

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

حدث تحدث هيدروكسلة للسلسلة الجانبية الأليفاتية او للحلقات العطرية استعدادا للأوكسدة على اكثر من موضع بالسلسلة أو الحلقة. وهي بمثابة ادخال ذرة الأوكسجين على الرابطة الزوجية بالحلقة العطرية او على الرابطة بين الكربون و الهيدروجين بالسلسلة الأليفاتية والشكل رقم (١٣-٤) التالي يبين آلية تفاعل الهيدروكسلة :





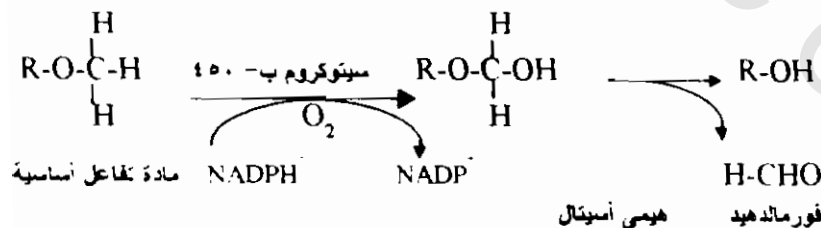
شكل رقم (١٥-٤): آلية تفاعل الهيدروكسلة بالسيتوكروم ب-٤٥٠

ومن أمثلة هذا التفاعل تحول جزئيات البيريثرين لهيدروكسى بييريثرين الفينوباربيتال لهيدروكسى فينوباربيتال ومركب النترالين ٢- نترالون:



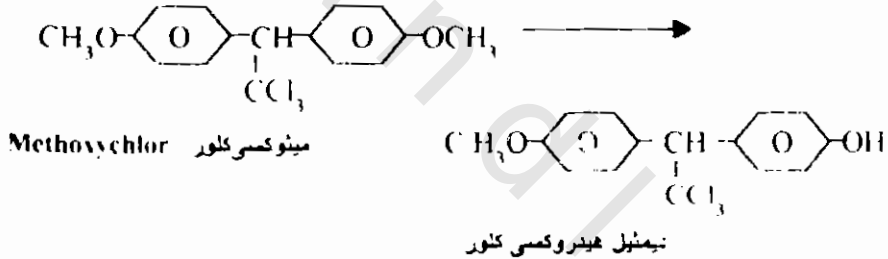
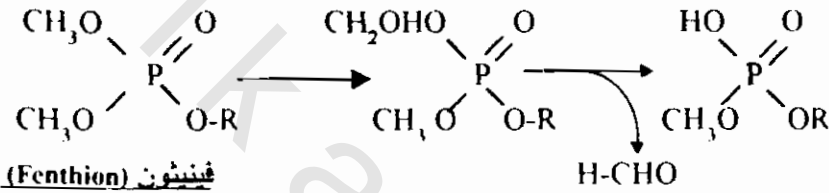
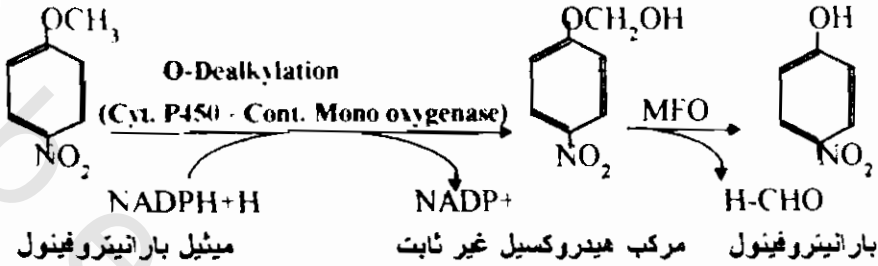
١-٣- إزالة الألكيل على ذرة النتروجين أو الأكسجين أو الكبريت:

وهي صفة مميزة للعديد من جزئيات السموم خاصة مجموعة السموم الفوسفورية العضوية حيث تلعب دور كبير في عملية تمثيلها انزيميا وفي وجود المرافق الأنزيمي (NADPH) حيث ناتج التفاعل غالبا ما يكون أقل سمية عن المركب الأصلي (Detoxication) حيث تحدث هيدروكسلة للألكيل المعلق على ذرة الأكسجين ثم إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئى والشكل التالى رقم (١٥-٥) يوضح آلية تفاعل الألكلة بالسيتوكروم ب-٤٥٠.



شكل رقم (١٥-٥): آلية إزالة مجموعة الألكيل بالسيتوكروم ب-٤٥٠.

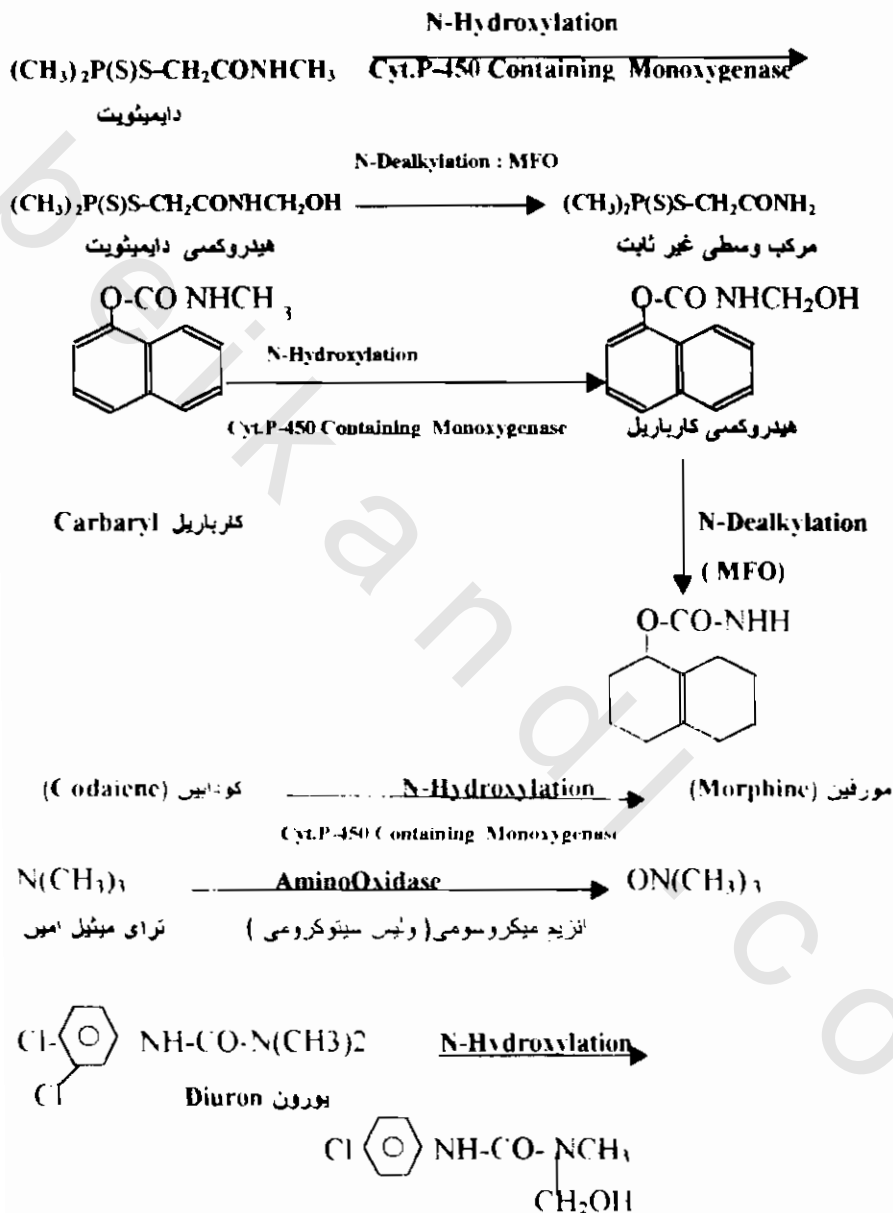
و من امثلة السموم البيئية التي تحدث بها عملية ازالة مجموعة الألكيل  
انزيميا بهدف ازالة السمية مركب : ميثيل بارانيتروفينول ومركب الفنتيون و  
مركب ميثوكسي كلور



أما ازالة الألكيل من ذرة النتروجين فهي اكثر عمليات تمثيل السموم  
والعقاقير شيوعا خاصة المركبات التابعة لمجموعة الكارباميت العضوية  
والمحتوية على مجموعتين الكيل مرتبطتين بذرة نتروجين واحدة ( ن -  
الكيل أميد ) أو ذرتين، ويمكن ان تزال المجموعة الألكيلية أو الأثنين :

حيث يتم ادخال ذرة هيدروجين الى زوج من الألكترونات الحرة بذرة  
النتروجين، وينم التفاعل على خطوتين حيث تحدث أولا هيدروكسلة للألكيل  
المعلق على ذرة النتروجين ن - الكيل هيدروكسلة (N - Alkyl Hydroxanone)

وهو مركب غير ثابت وسطي ثم في الخطوة الثانية يفقد مجموعة الألكيل كاملة ( N - Dealkylation ) :





وكذلك الحال مع عقار الأمينوبيرين (Amino pyrine) ومبيد الكاربوفوران (Carbofuran) حيث يتحولا إلى: ن-هيدروكسي أمينوبيرين ون-هيدروكسي كاربوفوران 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 anupyrine) و ديميثيل كاربوفوران على الترتيب .

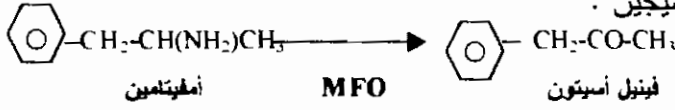
تظهر الأهمية الحيوية للإنزيمات الميكروسومية (بالمثال السابق وليست سيتوكرومية) بالتدبيبات لتحكمها في معدل الكاتيكول بالمخ (Catechole anine) و Serotonin والتأثير الخانق بالنوم مثل (EEG) وحرارة الجسم وخفض الذاكرة. وأهمية هذا الإنزيم الحيوية أقل من مجموعة إنزيمات السيوتوكروم ب - ٤٥٠ والمحتوية على المونو أكسجينيز .

أما إزالة الألكيل من على ذرة الكبريت فهو تفاعل كثير الحدوث مع جزيئات السموم و الملوثات البيئية المحتوية على مجموعة الثيو ايثر نتيجة إضافة الأكسجين إلى زوج الألكترونات الحرة على ذرة الكبريت كتحويل مركب ٦-ميثيل ثيوبيرين (6-methyl thiopyrine) ومبيد الميثيو كارب (ميزرول Methio carb mesorol) إلى ٦-ميركابتوبيرين و ديميثيل ميزرول على الترتيب وذلك بملامسة مجموعة إنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) وفي وجود الأكسجين .

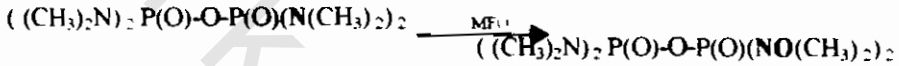
#### ١-١-٤- الأكسدة على ذرة النتروجين (N-Oxidation) :

وهنا 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 أسيتوفينون إيمين (Tri methyl aceto phenon emine) وتحولهما إلى فينيل هيدروكسيل أمين (Phenyl hydroxyl amine) وترأى ميثيل أسيتوفينون أكسيم (Tri methyl aceto phenon oxime) وذلك بملامسة مجموعة إنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) وفي وجود الأكسجين .

ب- أو قد تتم عملية الأكسدة من خلال أكسدة مجاميع الأمين (Amine Oxidation) كما يحدث في جزئيات الأمفيتامين (Amphetamine) و بملامسة مجموعة انزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) وفي وجود الأكسجين :



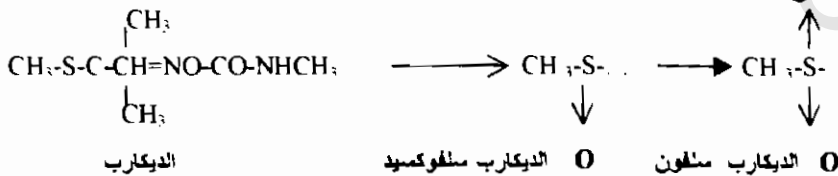
ج - أو قد تتم عملية الأكسدة على ذرة النتروجين نفسها (N - Oxidation) و بملامسة مجموعة انزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) وفي وجود الأكسجين وهو ما يحدث مع جزئيات مركب الأومبا السام (Octa) (Methyl pyro phosphatc : OMPA) :



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

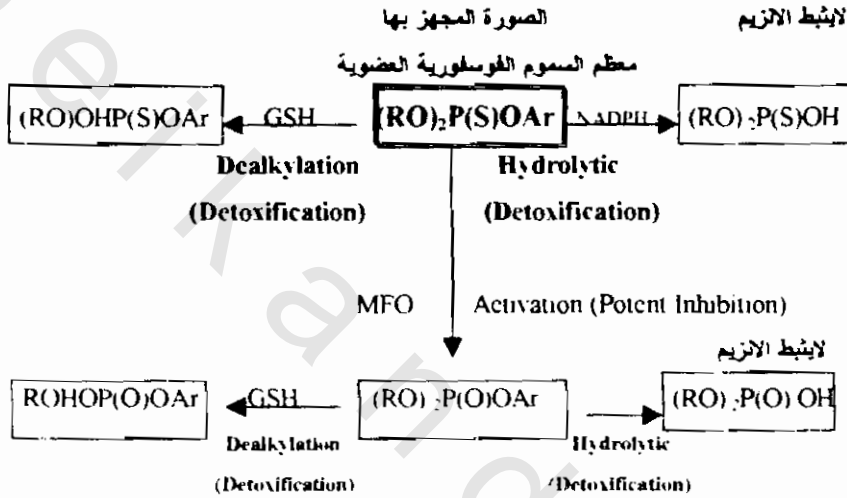
كأكسدة مجموعة الإيثو الكبريتية ( الثيو إثير ) إلى المشتق التأكسدي الأول سلفوكسيد ( Sulfoxide ) ثم بزيادة الأكسدة تدريجيا يتحول الى المشتق التأكسدي الثاني ( Sulfone ) فتزداد السمية تبعا لزيادة الأكسدة وغالبا ما يحدث هذا التفاعل لمعظم جزئيات الملوثات و السموم البيئية في كثير من الحيوانات خاصة ذوات الدم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

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



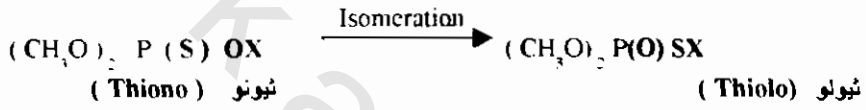
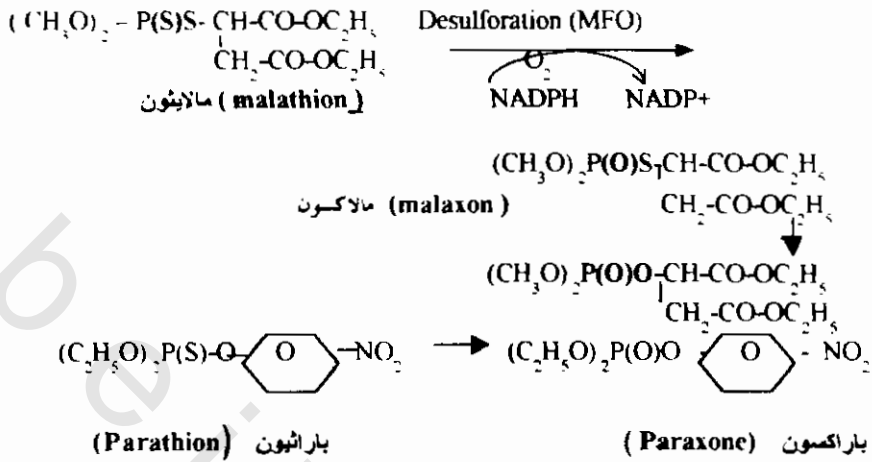
## ١-١-٦- إزالة الكبريت وانقسام الأستر (Desulfuration & Ester cleavage):

تتميز مركبات الفوسفو داى ثيووات ( Phosphodithioate ) والفوسفوثيونات (Phosphotionate) بنشاط سام للتديبات عن طريق تفاعلات أكسدة ذرة الكبريت تتدرجيا بكلا المجموعتين السابقتين حتى الوصول للمشتق فوسفات ( Phosphate ) حيث تزداد قوة مناهضة للإنزيم الأستيل كولين أستيريز إلا أنه فى نفس الوقت تقل درجة ثباته الكيميائى وتقل فترة نصف حياته (t<sub>1/2</sub>)، وهو ما يحدث مع جزيئات مركب المالاتيون والباراثيون شكل (١٥-٦) .



شكل رقم (١٥-٦): تمثيل جزيئى سام لمشتقات أقل أو أكثر سمية

كذلك تؤدي تفاعلات أكسدة مجموعة الثيونو Thiono ( RO )<sub>2</sub> P(S)O-R : حيث تتحول من خلال عملية التشابه ( Isomeration ) إلى المشابه ثيولو : Thio ( RO )<sub>2</sub> P(O)SR الأكثر سمية ومناهضة للإنزيم وفى نفس الوقت أقل ثبات من المشابه ثيونو وتعزى سميته المرتفعة لأن ذرة الأكسجين بالرابطة الزوجية بالفوسفور أكثر كهروسالبية ( More Electronegative ) عن مثيلها فى وجود الكبريت وبالتالي أكثر سحبا للإلكترونات عند حدوث رنين للإلكترونات الرابطة الزوجية وبالتالي تصبح ذرة الفوسفور أكثر كهروإيجابية ( أى أكثر اليكتروفيلية ) وهو ما يستند إليه هجومها على الموقع الأنيونى للإنزيم .

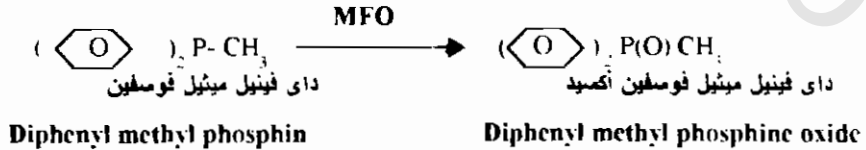


شكل رقم (٧-١٥): العلاقة بين التركيب الكيميائي للمماتات والفاعلية البيولوجية (Metabolism - Toxicity relationship)

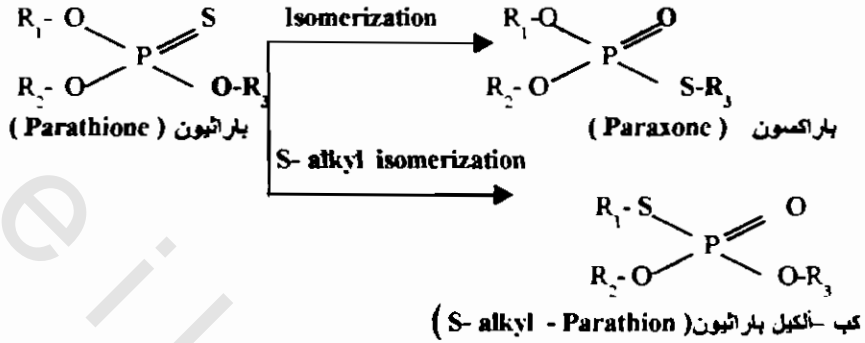
حيث تعتمد سمية مجموعة السموم الفوسفورية العضوية على ظاهرة الإتاحة (Availability) للجزيئي النشط في تنشيط الانزيم في أماكن حرجة أي يعتمد على ديناميكية العلاقة بين تفاعلات التنشيط (Activation reactions) والمؤدية لزيادة السمية و تفاعلات اللاتنشيط (Inactivation reactions) والمؤدية لنقص السمية وآلية التمثيل هنا تأخذ عدة مسارات لآليتها في تنشيط الانزيم .

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

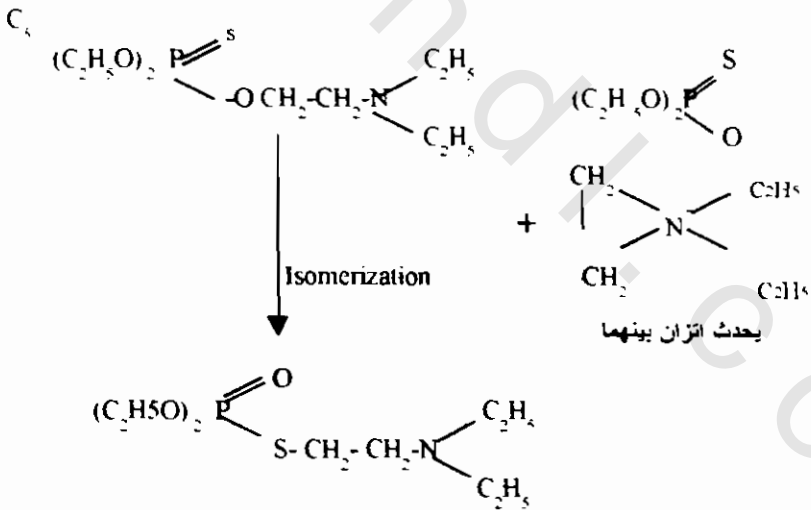
حيث تتأكسد ذرة الفوسفور من خلال ملامسة المركب بانزيمات الاكسدة ذات الوظيفة المختلطة الى مشتق المركب الاكسيجيني :



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



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

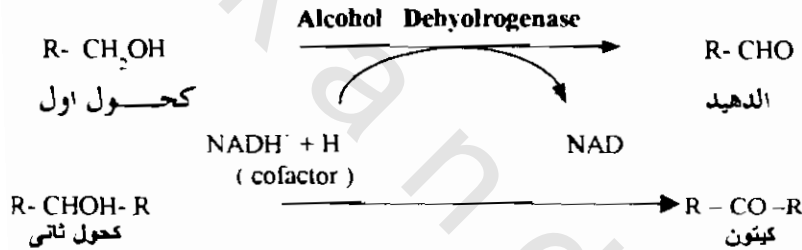


## ١-١-٨-أكسدة غير ميكروسومية ( Non - microsomal Oxidation ) :

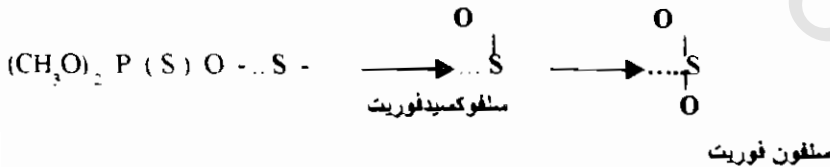
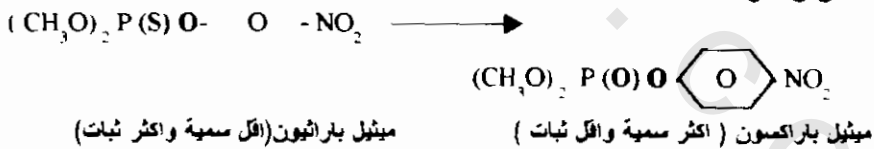
هناك العديد من الانزيمات الهامة والمؤكسدة لجزئيات الملوثات والسموم البيئية والمتواجدة بالميتوكوندريا ( غير انزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة ) ، ومن أمثلتها :

### 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 فميلها للألدهيدات أو للكيتونات المقابلة ربما يخفض من درجة سميتها ( وطالما ان الألدهيدات أيضا سامة لنشاطها الكيميائي في الظروف الفسيولوجية حيث انها تكون قواعد بسهولة ( Schiffs base ) مع مجاميع الأمينات الأولية .

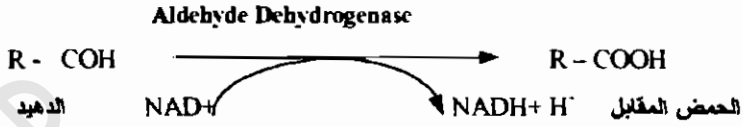


و تعد عملية الأكسدة إحدى مسارات التحول الحيوي الطبيعي أيضا ( Biotransformation - Metabolism ) للعديد من جزئيات السموم خاصة جزئيات السموم الفوسفورية والكارباماتية العضوية والسموم الكبريتية نتيجة التعرض للحرارة أو للأشعة .



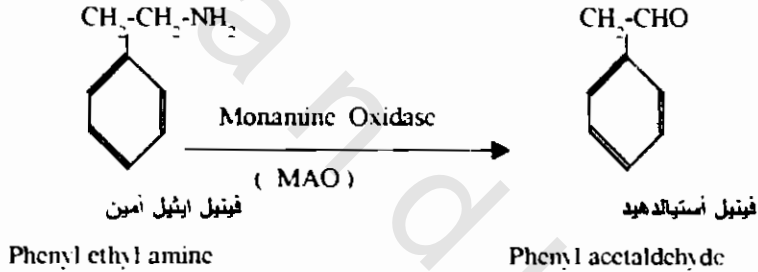
ب- أنزيم الديهيدروجينيز (Aldehyde Dehydrogenase) :

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



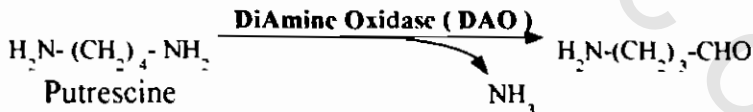
ج- أنزيمات أكسدة الأمين الحامضية ( Monamine Oxidase ) :

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 :



١-٢- تفاعلات الاختزال ( Reduction Reactions ) :

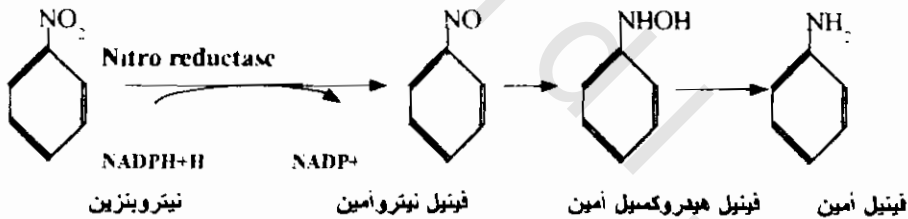
تحدث تفاعلات الاختزال ولكن بدرجة أقل شيوعاً من تفاعلات الأكسدة السابقة لمجاميع النيترو والكربونيل خاصة للألكينات والسلفوكسيدات بالملوثات البيئية و السموم خاصة مييدات الآفات . وتوجد هذه الانزيمات بالأجزاء الميكروسومية حيث تستخدم ( $NADPH+H^+ \rightarrow NADH_2^+$ ) والاكسيجين وأول اكسيد الكربون اللازم للسيتوكروم ب - ٤٥٠ يكبد وكلى التدييات .

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

حيث تتنوع تفاعلات الاختزال الأنزيمية وذلك تبعاً لاختلاف المجموعة الدالة بجزئى الملوث المختزل وهو يعزى اليه بدورة اختلاف نوعية الانزيم الداخلى فى التفاعل، فقد تكون المجموعة المختزلة نيترو أروماتية أو مجموعة هيدروكسيل كحولية أو مجموعة الدهيد أو كيتون أو داي سلفيد أو سلفوكسيدات أو سلفونيل ...

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

تتم عملية اختزال المركبات المحتوية على مجموعة النيترو الحساسة للاختزال بالبكتريا وأنظمة الاختزال بالتدييات على خطوات ، حيث تختزل لمجموعة نيتروز أمين ثم لهيدروكسيل أمين المقابل

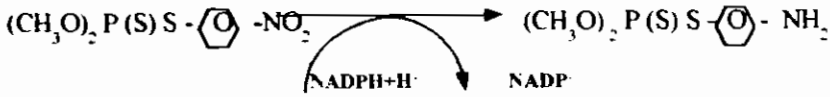


ولهذه المجموعة من الانزيمات أهميتها البالغة فى التخلص من السمية ، فعند تعرض الحيوانات المجتررة ( Ruminant Animals ) لمركب الباراثيون مع الغذاء، تم اخراج ١٥-٣٠% من متبقياتته فى صورة أمينوباراثيون المختزل والأقل سمية من المركب الأسمى ، ١% فى صورة أمينو باركسون .

كذلك تكون الخمائر فى التربة ( Yeast ) مسؤولة عن تحول مركب ( PCNB ) الى بنتاكلورواثيلين :



Reductive Degradative Enz

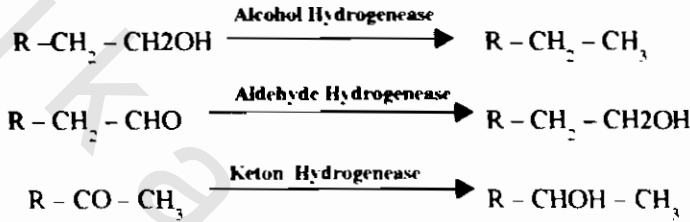


باراثيون (Parathion)

أمينوباراثيون (Amino Parathion)

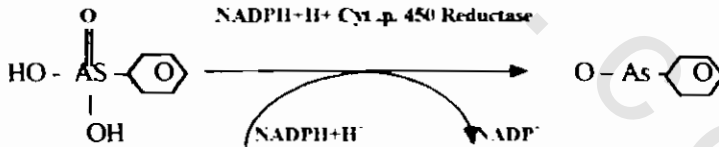
٢-١-٢-١ - اختزال الكحولات والألدهيدات والكيونات (Alcohol, Aldelyde & Ketone Reduction)

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



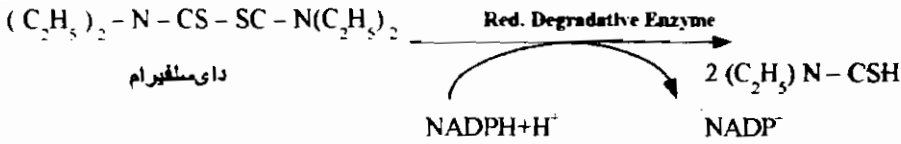
٢-١-٢-١ - اختزال مركبات الزرنيخ الخماسية لثلاثية (Reduction of Arsenic pentavalent)

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



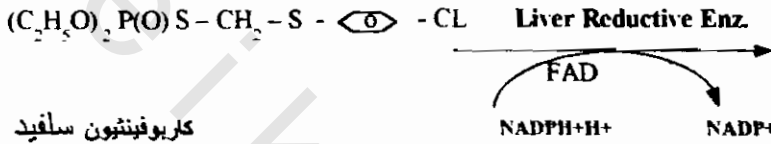
٢-١-٢-١ - اختزال الداي سلفيد (Disulfide Reduction) :

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

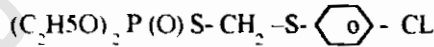


١-٢-١-٥ - اختزال السلفوكسيدات والسلفونيل (Sulfoxid & Sulfonil Reduction)

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



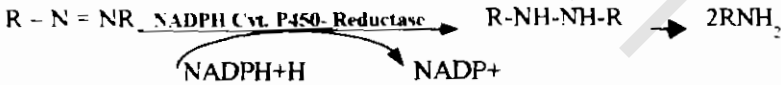
كاربوفينثيون سلفيد  
(Carbo Fenthion Sulfide)  
اقل سميه واقل ثبات



كاربوفينثيون (Carbofenthion)  
اقل سميه واكثر ثبات

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

حيث تختزل مركبات الأزو الى جزيئين من الامين المقابل



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

حيث تختزل جزيئات الملوثات الأروماتية بالكائنات الحية المعدية ثم

يتم تشبيع الرابطة الزوجية بعد ذلك كما في حمض السيناميكى (Cinnamic Acid)



## ١-٢-١-٨- اختزال المركبات الهالوجينية بازالة 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 ددت ( DDT\_Pesticide ) وتحوله الى المماكن ددا (DDE) وتثبط هذه العملية بأول أكسيد الكربون وتنبه بالمرافق (  $NADPH + H^+$  ) ويزداد نشاط هذه الأنزيمات تحت الظروف اللاهوائية أى يزداد فى وجود السيٲوكروم 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* . والتى تحول مركب ددت 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 تؤدى لظهور اثار من البنزين والمونو كلوربنزين مع  $\gamma$  بنتا كلور سيكلو هكسان والذى يتحول فى التربة الغدقة (Submerged) الى ثانى اكسيد الكربون .

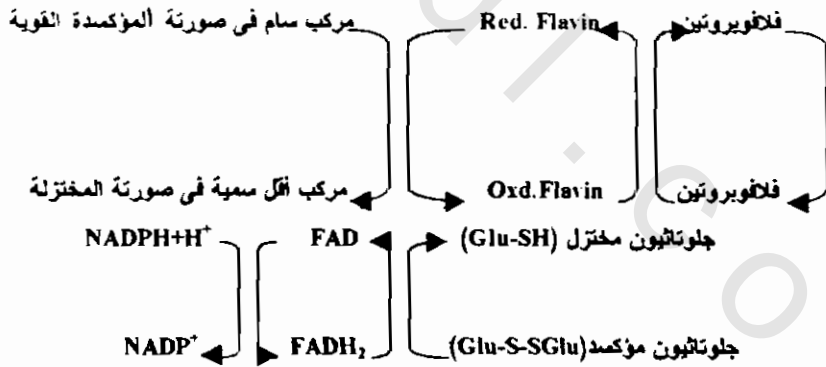
## ١-٢-١-٩- هيدرتة الأيبوكسيدات ( Epoxide Hydration ) :

حيث يمثل مجموعة الأيبوكسيد فى جزيئات السموم البيئية بانزيم ايبوكسيد هيدريز (Epoxide hydraz) الى داي هيدرو ديول (dihydrodiol) ومن هنا يتضح الارتباط القوى بين هذا الانزيم وانزيم السيٲوكروم ب-٤٥٠ الهادم لسمية الأيبوكسيدات . ويوجد هذا الانزيم بالشبكة الاندروبلازمية للأنسجة (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 السيٲو كروم ب-٤٥٠ ثم يتحول الاخير الى ديلدرين داي هيدرو ديول بواسطة انزيم ايبوكسيد هيدريز .

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

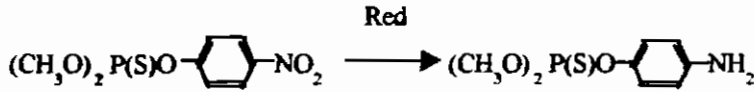
حيث يتداخل التفاعل الكيمائى الحيوى المحتهل بيولوجيا والمركبات المشبعة التى يتضمناها التفاعل الكيمائى وتشمل فيتامين ب١٢ والمرافق الأنزيمى (Coenzyme : II) والمتفاعل الحقيقى هنا هو هيدروكسى كوانزيم ( II ) الذى يختزل مركب دنت كيميا الى المماكن دنا ( DDE ) .

وقد يشمل التفاعل الكيمائى الحيوى بروتينات حديدية ميثيموجلوبين ( Methemoglobine ) و ميتا ميوجلوبين ( m-Myoglobine ) والبيراكسيدات ( Peroxides ) والتى يمكنها أختزال مجموعة النيترو الأروماتية بأضافة النيكوتين أميد داى نيوكليوتيد (NADP+H/NADH) أو العامل المساعد فلاين أدنين داى نيوكليوتيد (FAD,FMN) أو الريبوفلافين (ب٢) تحت الظروف اللاهوائية للهيموبروتين . والفلافين أدنين داى نيوكليوتيد (FAD) والفلافين أدنين مونونيكليوتيد (FMN) يعمل كمجموعات مقترنة (Prosthetic group) ترتبط ببروتين الأنزيم أرتباطا وثيقا عن طريق وحدة حمض الفوسفوريك وتقوم بعملها فى تفاعلات الأكسدة والأختزال عن طريق ذرتى النيتروجين بوحدة اللوكازين والتى تستقبل أو تعطى ذرتى هيدروجين على خطوتين تشمل استقبال أو إعطاء الكترون واحد ( أما فى حالة NAD فإن ذرة كربون النيكوتين أميد ( نياسين أميد ) تستقبل أو تعطى ذرة الهيدروجين وتتجنب إليها ذرة هيدروجين أخرى ، شكل رقم (١٥-٨) .



شكل رقم (١٥-٨) : آلية عمل الفلافين أميد داى نيوكليوتيد (FAD).

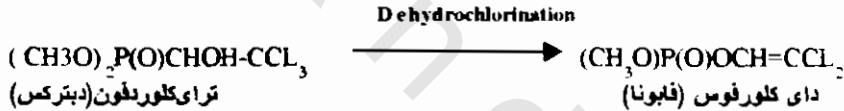
ويمكن لمادة صوديوم داي ثيونيت (Sod-dithionite) كمادة أختزال قوية أن تعمل كمعطى (Doner) لزوج من الألكترونات لإختزال مجموعة النيترو والآزو والهالوجينات. ويعد مسار للأختزال كذلك مسار تحول الطبيعي درس جيدا" مع العديد من جزيئات السموم البيئية كما فى مركب الميثيل باراثيون حيث يختزل ويحول لأمينوميثيل باراثيون الأقل سمية للأنسان والحيوانات ذات الدم الحار .



m.parathion : ميثيل باراثيون

Amino m.parathion: أمينو ميثيل باراثيون

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 الداي كلوروفوس (Dichlorophos : أو الفابونا Vapona : د د ف ب DDVP) وهو أكثر سمية كمبيد للبيض (Ovicides) و فى نفس الوقت أكثر تطائرا.



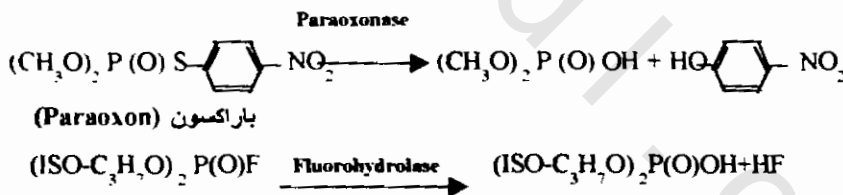
## ٢-١- تفاعلات التحلل المائى ( Hydrolysis ) :

تشارك العديد من السموم البيئية من حيث تركيبها الكيميائى فى وجود رابطة أستر كما بالاسترات والأميدات والفوسفات وهى حساسة لعمليات التحلل المائى ( تفاعلات من الدرجة الأولى غير منتجة للطاقة ) وبملاسة العديد من أنزيمات التحلل المائى الموجودة بخلايا أنسجة الجسم (كالكبد والبلازما والطبقة المخاطية بالأمعاء والكلى والعضلات والأنسجة العصبية والميكروسومات حيث ٧% من البروتينات الميكروسومالية (Microsomal proteins) . فهى أسترات مرتبطة بالأغشية والتي تحلل المجاميع الكحولية أو الكربوكسيلية أو الأمينية لتقويم وأشتقاق جزيئات السموم لتدخل بعد ذلك فى 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 الأختزان. وغالبا ما تبته هذه الأنزيمات بالكاتيونات ثنائية التكافؤ مثل الكالسيوم ( $Ca^{2+}$ ) وكذلك أس تركيز أيون الهيدروجين . وتنقسم هذه المجموعة من الانزيمات الى :

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

وهي مجموعة من الانزيمات توجد في بلازما الدم والأنسجة وتقوم بهدم (degradation) جزئيات السموم والملوثات البيئية الهيدروكربونية العضوية الكلورينية وكذلك السموم الفوسفورية العضوية كمادة تقاغل لها (Substrate) فترتبط بالموقع الاستراتي بالانزيم وتزيلها خارج الجسم مثل غازات الاعصاب (Nerve gases) كالسارين (Sarine) والتوبان (Tuban) ومركب (DFP) في حين أن جزئيات مجموعة السموم الفوسفوثيونية العضوية (Phosphothiono) تهزم بانظمة التحليل المائي المستقلة (NADPH-GSH) . ويعد تحلل البارنيتروفينيل أسيتات أسرع من البيوترات والاسترات الأروماتية والسلاسل القصيرة . وهذه الانزيمات لا تثبط بمركب الباراكسون (Paraxon) بل تقوم هذه الانزيمات بتحليله السى داي ميثيل فوسفوريك وبارنيترو فينول وتنشط هذه المجموعة من الانزيمات في وجود أيونات الكالسيوم ( $Ca^{2+}$ ).



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

وهي انزيمات حساسة وسريعة التثبيط بجزئيات السموم الفوسفورية العضوية والكراماتية العضوية. وتحلل البارانيتروفينيل بيوترات أسرع من البارنيتروفينيل أسيتات.

وتثبط بالباراكسون بتركيز  $10^{-10}$  -  $10^{-6}$  ملليمول بينما تنشط هذه المجموعة من الإنزيمات في وجود أيونات المغنسيوم ( $Mg^{2+}$ ).

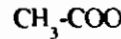
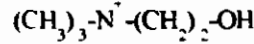
ومن أمثلتها إنزيم الاستيل كولين استيريز (Acetyl Cholinesterase) والموجود بكرات الدم الحمراء والبلازما والأنسجة العصبية ويقوم بتحليل مادة الأسيتيل كولين (مادة تفاعله الأساسية: Substrate) كما يقوم بتحليل مادة البيوتريل كولين :

B-type Esterase



أسيتيل كولين

Acetyl Cholinesterase



أما أنزيم الكولين استيريز الكاذب (الغير متخصص - البلازمي: Pseudo cholinesterase) فمادة تفاعله هي البيوتريل كولين والبنزويل كولين .

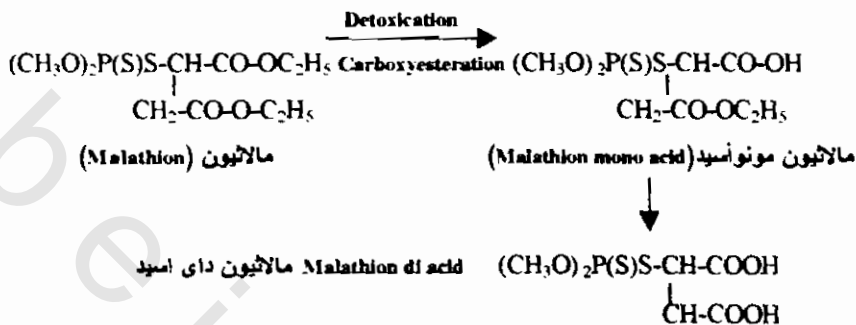
١-٢-٢-١- أنزيم الكربوكسي استيريز (Carboxy esterase):

يقوم بتحليل وهدم رابطة الكربوكسيل بالعديد من جزيئات السموم البيئية والموجوده في الصورة الأسترية وذلك عند رابطة الأستر . ويؤدي وجودها ببعض الاجسام وبتراكيز عالية (خاصة في سلالتها المقاومة) الى ظهور صفة المقاومة (Resistance) لمثل هذه السموم حيث يتم التفاعل سريعا في الانسان والحيوانات ذوات 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 الإنزيم بكسر رابطة الكربوكسيل بمركب المالاثيون (Malathion) على مرحلتين من خلال تفاعل تحليل مائي :

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

المرحلة الثانية: يتحول المالاتيون مونوأسيد الى ملاثيون داي أسيد (Melathion diacid) وذلك بكسر رابطة الكربوكسيل الثانية.



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

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



٢، ٤-د (2,4-D)

داي كلوروفينوكسي أسيتك Dichloro phenoxy acetic acid

وهنا تعتبر المواد المثبطة لأنزيم الكربوكسي استيريز (الهادم لجزيئات السموم الكربوكسيلية المحتوية على رابطة أستر) مواد منشطه للسميه (Synergism) في السلالات التي تظهر مقاومة للتركيزات العالية من هذه السموم . لهذا فعملية تنشيط مركب المالاتيون يتحوله للمشتق الاكسيجيني : مالاكسون توقف عملية هدم المركب لهذا الانزيم (توقف عملية رابطة الكربوكسيل) أي تعيد دورها كعامل آخر لتنشيط المركب حيث يتحول



المالاثيون من مادة تفاعل اساسية لانزيم الكربوكسى استيريز الى المالاكسون المثبط للانزيم . كذلك لوحظ أن أنزيم الكربوكسى استيريز ( الكربوكسيليز ) تثبط ايضا بمركب الكلوروثيون (Chlorothion) و الديازينون (Diazinon) الأزيفوس ميثيل (Azinphos Methyl) و سيستوكس (Systox) و الفوسدرين (Phosdrin) و كذلك مركب EPN حيث وجد أن مشابهاها الثيولية (Thiolo) أكثر تنشيطا وسرعة عن مشابهاها الثيونية (Thiono) .

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

وتقوم هذه الانزيمات بعملية تحليل مائى لجزيئات السموم والملوثات البيئية فتودى لفقدها سميتها عن طريق الاتهيار (Degradation) فالتحليل المائى بانزيم الفوسفاتيز هو اكثر الطرق شيوعا فهو اغلب طريق يلاحظ للتحويل الانزيمى لجزيئات السموم الفوسفورية العضوية ، فهو المسار التمثيلى الرئيسى والذى يقود لنقص كامل فى درجة سميتها للكائنات الحية خاصة بالحيوانات نوات الدم الحار (Warm blooded) حيث تتحلل وتتدهار (Deterioration) نواتج التحلل المائى سريعا ويتكون داي الكيل فوسفات .

#### 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 الافات والتدبيبات ، 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 المائى بالانزيم شحنة سالبة تيسر له الارتباط بأى كاتيون بالجسم وفى صورة قابلة للذوبان فى الماء وهو ما يسهل بدوره إفرازه خارج الجسم :

#### Demethylating phosphatase



ويلاحظ ان سرعة ازالة السمية تكون بالمركبات المحتويه على مجموعة ميثيل أكبر من مجموعة الايثيل أكبر من مجموعة البروبيل ، حيث تكون الرابطة اسهل وأكثر استعدادا للكسر . وهذا النوع من الانزيمات ذو موائمه (Affinity) عاليه تجاه الفوسفات الحقيقيه (Oxons) أكثر من الثيونوفوسفات (Thiono phosphate) فكفاءتها اعلى في تحليل الفوسفات الحقيقيه . وهذه العمليه تلاقى انتشارا كبيرا في الحدوث في الحيوانات ذات الدم الحار وكذلك الحشرات بينما تكون أقل عادة في النبات .

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

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

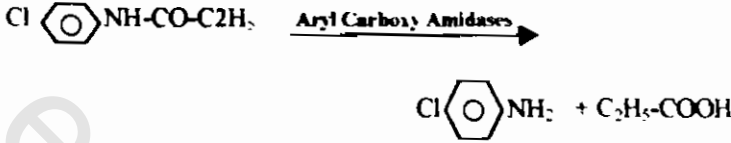
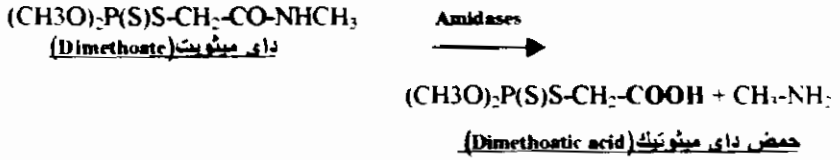


حيث يحتوى جزئى أى مركب فوسفورى عضوى على نوعين من المجاميع التى ترتبط بذرة الفوسفور ، فالمجموعه المنفصله هنا ( X ) ذات كهروساليبه عاليه وذلك لكونها رابطة أنهيدريد غير ثابتة نسبيا مع ذرة الفوسفور ، حيث تدخل جزيئات السموم ( داي الكوكسى فوسفات الناتجه فى تحولات أخرى من التمثيل من النوع الثانى : Metabolism phase II). ويلاحظ ان جزيئات داي ميثيل فوسفات تدخل هذا التفاعل و تتحلل أسرع كثيرا عن جزيئات داي ايثيل فوسفات .

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

وهي مجموعه من الأنزيمات تقوم بتمثيل السموم الأميديه (Amides) والسموم الكارباميد (Carbamides) والسموم الإيثيريه و الثيوإيثيريه (Ethers & Thiocethers) حيث تقوم بكسر رابطة الاميد أو الإيثر أو الثيوإيثر من خلال عمليه تحلل مائى انزيمى يلامسها وتتكون نواتج غير سامه ذات طبيعه انيونيه (حامضيه) تتمتع بدرجة قطبيه عاليه تسهل عليها الدخول فى

مجموعة تفاعلات التمثيل من النوع الثاني (تفاعلات الاقتران حيث تقترن بنواتج حيوية بالجسم) ثم تطرح خارج الجسم .



ويلاحظ أن لمجاميع الألكيل (R-) بجزيئات السموم والملوثات البيئية أهميتها من حيث التأثيرات الأليكترونية بالأמידات الأولية والثانوية والثاليثيه ويعزى ذلك الى التأثير المصاحب للأليكترونات (Electron withdrawing effect) والذي يسبب ضعف الرابطة الأمينيه و جعلها أكثر حساسيه للتحلل بلاانزيم . ومن جهة أخرى فتأثير هذه المجاميع وظيفي أكثر وذلك لقدرتها على الدخول فى التفاعلات الثانويه (تفاعلات التمثيل من النوع الثانى) .

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

وهى مجموعه من الانزيمات تقوم بتحليل المركبات المحتويه على مجاميع الكيل معلقه على ذرة النيتروجين ، حيث تبدأ بهيدروكسلتها ثم أزالتها وتحويلها لصورة أكثر قطبيه تطرح خارج الجسم مع البول أو ترتبط من خلال التفاعلات الثانويه (تفاعلات التمثيل من النوع الثانى) ومثال ذلك تحول مركب الكارباريل (Carbaryl) وهو مبيد كرباماتى حشرى إلى مركب هيدروكسى كارباريل ثم بدوره إلى ديميثيل أمينو كارباريل .

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

وهى مجموعه من الأنزيمات تختزل مجموعة النيترو (NO<sub>2</sub>) إلى مجموعة أمين (NH<sub>2</sub>) كما يحدث فى مركب الباراثيون والثوميسيون الأقل سمية والأكثر قطبية مما يسنى معه للجسم طرحها للخارج ومثال ذلك ما

يحدث مع مركب الباراثيون وتحوله لأمينو باراثيون (AminoParathion) وكذلك تحول السوميثيون (Sumithion) إلى أمينو سوميثيون (Amino Sumithion):



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

ويلامس هذا الانزيم عملية تمثيل (تحليل مائي) للايوكسيدات (Epoxides) الى الكحولات المقابلة (داى هيدرو ديول : Dihydrodiol) . وأمكن تتبع نشاطه فى الاندوبلازم الشبكي لعدد كبير من أعضاء الجسم وليس بمكونات الدم وهو يساند بقوة انزيم السيتوكروم ب-٤٥٠ فى عمله فى الاندوبلازم الشبكي وربما يكون هذا هام نسبيا للقاعده بأن انزيم الايبوكسيد هيدراتيز فى أنهيار الايبوكسيدات الأروماتيه و الاليفاتيه (Detoxifying) .

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

٢- التفاعلات الثانويه : تفاعلات التمثيل من النوع الثانى

(Metabolism Phase Secondary Reactions II)

تتضمن التفاعلات الثانويه : تفاعلات التمثيل من النوع الثانى تفاعلات الارتباط (الأقتران : Conjugation) البيوكيميائى لجزيئ الملوث البيئى أو السم ( عقب تعرضه للتفاعلات الأوليه والمؤديه لتقويم أو أستقاق جزيئ المركب السام ) بواسطة إحدى المكونات الطبيعيه الحيويه الداخليه المنشأ الموجوده بخلايا الجسم كالكربوهيدرات والبروتينات والدهون . ويعتمد تفاعل الأقتران على وجود الطاقه ولهذا تقسم تفاعلات الإقتران بناء على مواد الارتباط النشطه والمستخدمه فى عملية التخليق الحيوى الى :

\* مادة أرتباط نشطه + مادة تفاعل ← نواتج أرتباط

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

\* مادة أرتباط نشطه + حمض أميني ← نواتج تفاعل

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

٢-١- الأقتران (الأرتباط) الجليكورونيدى (Glucoronide conjugation) :

وهو أكثر تفاعلات الأرتباط (الأقتران) شيوعا فى الجسم ويلامس هذا التفاعل انزيم يوريدين داى فوسفات جليكورونيدى ترانسفيراز (Uridine Di Phosphate : UDPG-Transferase) حيث يرافقه الأنتزيم المرافق الأنتزيمى يوريدين داى فوسفات جليكورونيك (Uridine Di Phosphate : UDPGA) ويوجد هذا الأنتزيم 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 القطط والكلاب ، لذا ففى الثدييات يحتاج الى مركب يوريدين داى 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 (١٥-٣) .

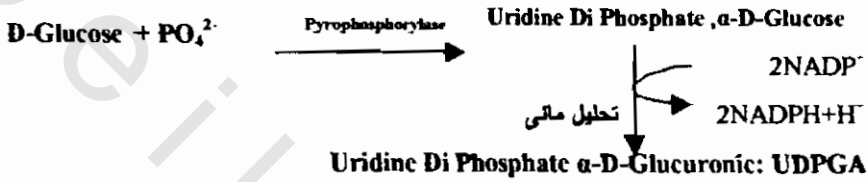
وخلال التفاعلات المنظمه لعملية الاقتران لهذه المجاميع الكيميائيه والوظيفيه فإن ذرة الكربون رقم (١) فى جزيئ حمض يوريدين داى فوسفات جليكورونيك تنشط للهجوم النيوكليوفيللى (المحب للنواه) بواسطة الاكسيجين و الكبريت أو مجاميع النيتروجين على مادة التفاعل بواسطة يوريدين داى فوسفات (UDP) وتترك المجموعه التاركة .

ففى حاله الارتيباط لحمض يوريدين داى فوسفات جليكورونيك فإن الراسطه بين ذرة الكربون رقم (١) لحمض الجليكورونيك ومجموعه الفوسفات باليوريدين داى فوسفات تكون فى الوضع ألفا .

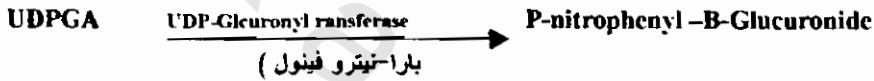
وخلال التفاعل مع مادة التفاعل فهناك انقلاب (Inversion) للتركيبه تعود لمشتقات جليكورونيد بصورة بيتا وعليه يحدث الإقتران على مرحلتين :

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

الثاني : مرحلة تكوين حمض يوريدين داى فوسفات جليكورونيك (Uridine Di Phosphate  $\alpha$ -D-Glucuronic acid : UDPGA) كما تمثله المعادلات التالية :



ويرتبط بعد ذلك الحمض خلال ثلاث خطوات بوسط نشط مع الأجليكون



جدول رقم (١٥-٣) : مواد التفاعل المختلفة والنواتج المتكونه :

الناتج المتكون	مادة التفاعل
مشتقات الجليكورونيك و الكحول والأروماتيه	الكحولات الأليفاتيه والأروماتيه
مشتقات الجليكورونيد والحمض : حيث يتكون امتر الجليكورونيد لتحرك مجموعة الكربوكسيل مباشرة للحلقه أو المنفصله من الحلقه بواسطة مجموعه ميثيلين	الاحماض الكربوكسيلية
المركبات الأروماتيه (ثيوفينول) أو الأليفاتيه المحتويه على مجاميع منلفهيدريل	الملفهيدريل
الأمينات الأليفاتيه والأروماتيه	الأمينات (الأولييه والثاتويه)

ويتم إخراج مشتقات المواد الغريبة كالسوموم و الملوثات البيئية والمكونة وذلك عن طريق البول أو الصفراء وخروج الجليكوجين في البول أو الصفراء يعتمد على الوزن الجزيئي والقطبيه للمقترن وهذه المركبات

ذات وزن جزيئي كبير (أكبر من 300 Mio) ودرجة ذوبانيته أقل في الماء وعادة ما تخرج في الصفراء .

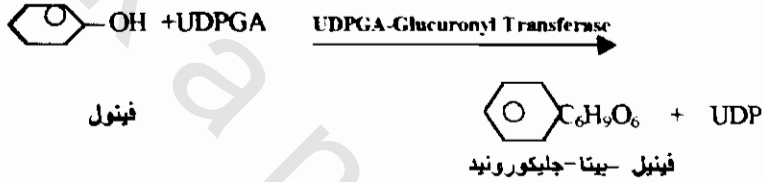
أما الأتريم الملامس لتحول بيتا- جليكورونيد الى حمض جليكورونيك فأهميته الفسيولوجيه غير واضحة حيث أفترض ان الأتريم وظيفيه لتنظيم فعل الهرمونات وذلك بانفراد الصوره النشطه للهرمونات من مشتقاتها الجليكورونيكه الغير نشطة فعلى سبيل المثال تزال سمية السيانيد العام من خلال تحوله لثيوسيانات تطرح في البول .

### ٢-١-١-١-٢ الأقران الجليكورونيدى بذرة الاكسجين (O-Glucuronide):

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

#### ٢-١-١-١-٢ نمط إيثيري :

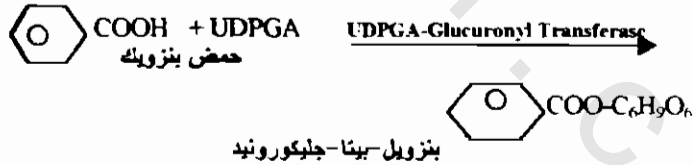
ويحدث مع الكحولات الاحادية والثانويه و الثلاثيه والفينولات :



كذلك مع مركب الساليسيلات Salicylate فيتكون ساليسيل-بيتا- جليكورونيد

#### ٢-١-١-٢ نمط أستري :

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



#### ٢-١-١-٢ نمط هيدروكسيل أمين :

حيث تحدث عملية هيدروكسلة لجزيئى من مركب : ن-هيدروكسى-٢-أسيتيل أمينو فلورين بواسطة نظام الأوكسدة نو الوظيفة المختلطة (MFO) ثم

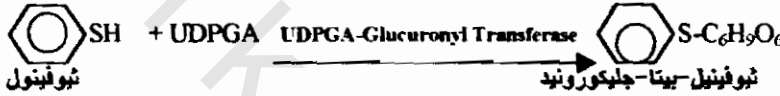
يرتبط مع حمض يوريدين داي فوسفات جليكورونيك (UDPGA) ويتكون ن- هيدروكسي-2-أسيتيل أمينو فلورونيل

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 :

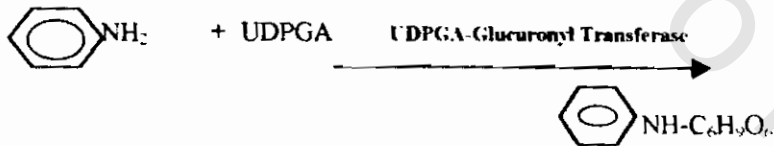
وهنا يلاحظ وجود مساران هما :

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

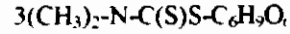
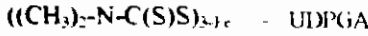
الثاني يتحول المركب في وجود الأكسجين إلى مركب ٤-هيدروكسي كارباريل (4-Hydroxy carbaryl) وبملاسة الانزيم يتحول إلى ٤-هيدروكسي كارباريل جليكورونيك .

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

وهو ما يحدث عند ارتباط مجموعات الأمين الأروماتيه أو السلفوناميد أو الأمين النيتروجينية الحلقية الغير متجانسة بجزيئات السموم والملوثات البيئية







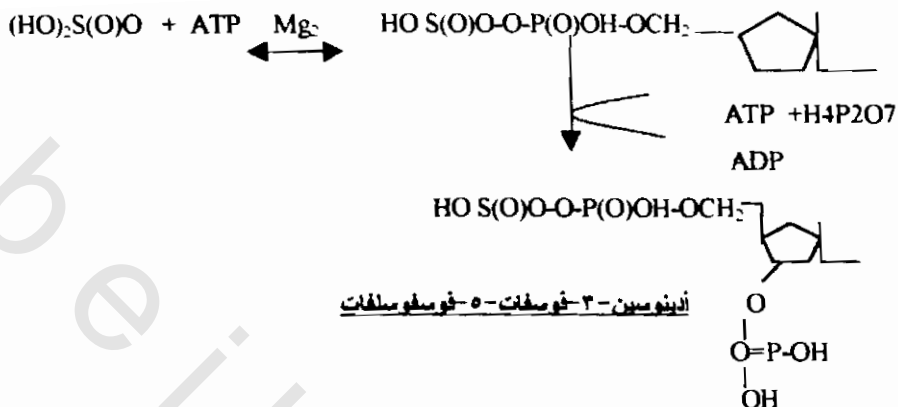
## ٢-٢- الأقتران بالكبريتات (Sulphate Conjugation) :

وهنا ترتبط نواتج التفاعلات الأولية (تفاعلات التمثيل من النوع الأول) كالكحولات الأولية والثانوية والثالثية والفينولات والنافثول وكذلك الامينات الأليفاتية والأمينات الأريلية (كالأثيلين) كمواد تفاعل أساسية مع الكبريتات سواء أكانت أستر حمض الكبريتيك أو أريل الكبريتات وفي ملامسة انزيم سلفوترانس فيريز (Sulfotransferase) وتتكون نتيجة ذلك الأسترات الكبريتية المقابلة ( $R-OSO_3^-$ ) أو الأسترات السلفاماتية ( $Ar-yl-NHSO_3^-$ ) وهى الأكثر نوبانا فى الماء . وتوجد هذه المجموعة من الانزيمات بأنسجه أعضاء مختلفة مثل الكبد اساسا و الكلى والامعاء الدقيقة ويكون العامل المرافق لهذا الانزيم هو ٣-فوسفو أدينوسين ٥-فوسفوسلفات (3-PhosphoAdenosine-5-PhosphoSulfate : PAPS).

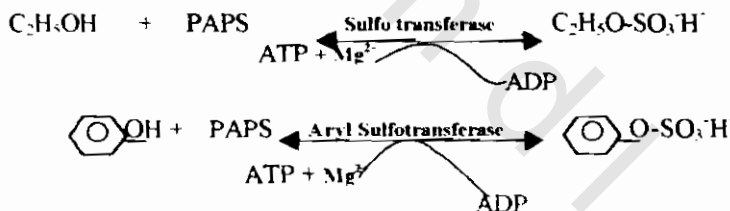
حيث تهاجم مجموعة السفات ( $SO_3^-$ ) الموجودة فى العامل المرافق المساعد نواة نرة الأوكسجين فى الكحولات او نواة نرة النيتروجين فى مجموعة الأمين وتحل محل مجموعة ٣،٥-داى فوسفات ، ونظرا لعدم توافر العامل المساعد (PAPS) فى معظم الحيوانات مقارنة بالعامل المساعد (UDPGA) فإن التفاعل الساند بها هو تكوين الجليكورونيد مع الكحولات والفينولات .

## ٢-٢-١- أسترات سلفاتية ( $R-OSO_3^-$ : Sulfate esters) :

وهى أسترات كاملة التأين تذوب فى الماء بقوة مما يسرع أزالتها من الجسم بسهولة وهو ما يتطلب قدر كبير من الطاقة لتنشيط أيون الكبريتات بانزيم ATP-ase فى وجود أيونات الماغنسيوم والعامل المساعد ٣-فوسفو أدينوسين ٥-فوسفو سلفات (Cofactor : PAPS) حيث تأخذ آلية التفاعل النمط التالى ، شكل رقم (١٥-٩) والأنزيمات المستخدمة للعامل المساعد ٣-فوسفو أدينوسين ٥-فوسفو سلفات (Cofactor : PAPS) توجد بعقدة المخ والطبقة المخاطية للقناة الهضمية و الكبد والكليه والعضلات والمبايض والخصى .

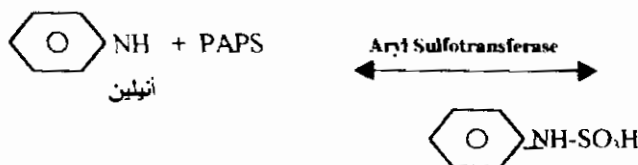


شكل رقم (١٥-٩): آلية تفاعل تكوين الأسترات السلفاماتية تمهيدا لإزالتها  
 والمعادلات التالية توضح تفاعل كحول الإيثانول وكذلك والفينول  
 (كحول عطري) مع العامل المساعد (PAPS) وفي وجود الأنزيم الملامس  
 حيث تتكون الأسترات السلفاماتية :



٢-٢-٢-٢- أسترات سلفاماتية (Sulphamate esters : Aryl-NHSO<sub>3</sub>) :

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

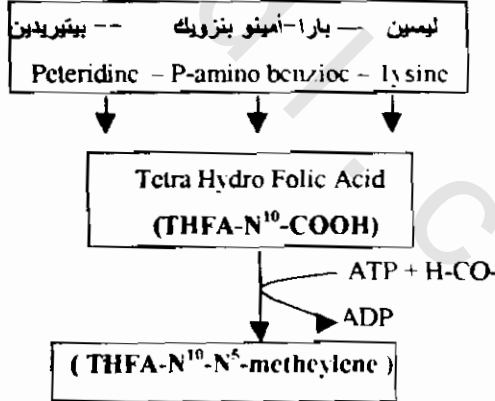


## ٢-٣- أنزيمات نقل مجاميع الميثيل (Methyl transferase) :

تعد عملية نقل مجاميع الميثيل: الميثلة (Methylation) عملية ليست كمية هامة كمسار أساسى لتمثيل جزيئات السموم كما أنها ليست بالضرورة أن تؤدي لزيادة معدل الذوبان فى الماء وتتضمن عملية الميثلة المجموعات الدالة (Function groups) كمعاد تفاعل أساسيه للأنزيم (Substrate) كالأمينات الأليفاتية والأمينات الأروماتية والمركبات النيتروجينية الحلقية الغير متجانسة : ن-هيتيروسيكليك (N-heterocyclics) . و توجد هذه المجموعة من الأنزيمات بأنسجة أعضاء مختلفة من الجسم فى الحيوانات ويرافق عملية الميثلة المرافق (Co-Factor) ٥-أدينوسيل ميثيونين (5-Adenosyl Methionine : 5 AM) .

وهنا يقوم الإنزيم المعاون بنقل مجموعة بها ذرة كربون واحدة فى صورة مجموعة فورميل (H-CO-) أو هيدروكسى ميثيل (CH<sub>3</sub>-OH) أو ميثيل (CH<sub>3</sub>-) سواء فى تفاعلات هدم أو تخليق الأحماض الأمينية وقواعد البيورين.

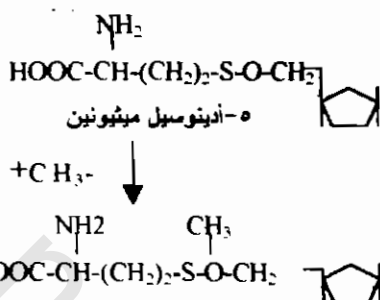
وتتلخص آلية التفاعل فى تنشيط حمض تترا هيدرو فوليك (Tetra Hydro Folic Acid : THFA : THFA-N<sup>10</sup>-COOH) بمجموعة هيكلة الكربونى ذرة كربون واحدة فتتحد معه عند ذرة النيتروجين رقم (١٠) وفى وجود جزيئ أدينوسين تراى فوسفات (ATP) وتقل الحلقه لتكوين رابطة مع النيتروجين رقم (٥) وذرة النيتروجين رقم (١٠) كما بالشكل التالى رقم (١٥-١٠) :



شكل رقم (١٥-١٠): دور حمض التترا هيدرو فوليك فى تنشيط المجاميع

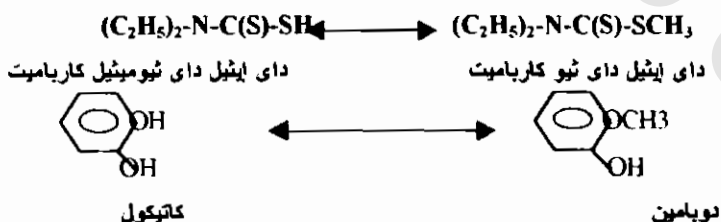
وفي وجود النيكوتين أدنين داى نيوكليوتيد فوسفات المختزل (NADPH) ومعقد حمض النترا هيدرو فوليك ومجموعه هيكلها ذرة كربون واحده فأنه يعطى الميثيلين لأى مركب فى تفاعل آخر فترداد قابليته للذوبان فى الماء فيسهل بذلك التخلص منه .

وقد ترتبط المجموعة مع ذرة كبريت المرافق الأنزيمى ٥-أدينوسيل ميثيونين (5-Adenosyl Methionine : 5 AM) وهنا يكون فى هذه الحالة لها سلوك أيون الكربونيم (Carbonium ion) حيث يهاجم بعد ذلك بالمركب المنتقله إليه نواة أكسجين الكحول أو النيتروجين أو الأميد أو مجموعة السلفاهيدريل (-SH) ويتكونالمركب كما بالشكل التالى رقم (١٥-١١) :



شكل رقم (١٥-١١): آلية ارتباط مجموعة الألكيل بالمرافق الأنزيمى

ومجموعة الميثيل المرتبطة بأن السلفونيوم (-S-CH<sub>3</sub>) بالمرفاق تعتبر وكأنها أيون كاربونيم فى صفاته وتقل بهجوم نيوكليوفيللى الى أكسجين الكحول او نيتروجين الأميد او مجموعة السلفهيدريل وهو ما يحدث مع مركب داى ايثيل داى ثيو كارباميت فيتحول الى مركب داى ايثيل داى ثيو ميثيل كارباميت وكذلك الحال مع مركب البيريدين وتحولها الى ميثيل بيريدين ومركب الكاتيكول وتحوله الى دوبامين :

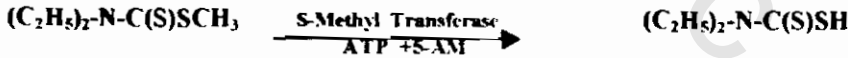
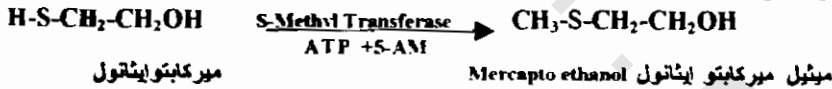


## ٢-٣-١- أنزيمات نقل مجاميع الميثيل للنيتروجين (N-methylation):

حيث تحفز العديد من الأنظمة الأنزيمية بالطبيعة بعملية الميثلة (Methylation) على نرة نيتروجين الأمينات السامة ، مثال ذلك تحول مركب الهستامين (Histamine) بواسطة أنزيم إيميدازول ن-ميثيل ترانسفيريز (N-Imidazol-Methyl transferase) وفي وجود الأدينوسين تراهي فوسفات (ATP) والأنزيم المعاون (5-AM) إلى ن-ميثيل هيستامين (N-methyl Histamine) و تحول مركب النورأدرينالين (Nor-Adrenalin) بواسطة أنزيم فينيل إيثانول أمين-ن-ميثيل ترانسفيريز (Phenyl Ethanol Amine -N-Methyl Transferase) وفي وجود الأدينوسين تراهي فوسفات (ATP) والأنزيم المعاون (5-AM) إلى مركب الأدرينالين (Adrenaline) وتحول مركب النورنيكوتين (nor-Nicotine) إلى مشتقه الميثيلي النيكوتين (Nicotine) بلامسة أنزيم ن-ميثيل ترانسفيريز الغير متخصص (Non-Specific-N-methyl transferase) كذلك الحال مع مركب التربتامين (Tryptamine) و الكينولين (Quinolinc) وتحولهما إلى مشتقاتهما الميثيلية التالية وبلامسة نفس الأنزيم الأخير وفي وجود الأدينوسين تراهي فوسفات (ATP) والأنزيم المعاون (5-AM) : ميثيل تربتامين (methyl treptamine) و ن-ميثيل كينولين (N-methyl Quinolinc) 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 نرة كبريت مثل مركب الميركاببتو ميثيل والميركاببتو إيثيل والميركاببتو أسيتك والداي ميركابرول والثيو يوراسيل :



داي إيثيل داي ثيو كبراميت

داي إيثيل داي ثيو ميثيل كبراميت

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

حيث تقوم هذه المجموعة من الأنزيمات (بأنسجة الكبد والكلى والدم والجلد والجهاز العصبي) بنقل مجموعة ميثيل من نرة أكسجين في 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 الى كاتيكول أمين ويتحول المركب ٤،٣-داى هيدروكسى بنزويك الى حمض ٣ميثوكسى هيدروكسى بنزويك و يلامس تحول كل من المركبين السابقين انزيم كاتيكول كـب- ميثيل ترانسفيريز (Catechol-S-Methyl Transferase) .

أما أنزيم فينيل كـب-ميثيل ترانسفيريز (Phenol-S-Methyl Transferase) فيلامس تحول مركب هيدروكسى أسيتانيليد الى بارا-ميثوكسى أسيتانيليد (P-methoxy acetanilide) بينما إنزيم هيدروكسى إندول كـب-ميثيل ترانسفيريز (Hydroxy Indole-S-Methyl Transferase) فيحول المركب ن-أسيتيل سيراتون .

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

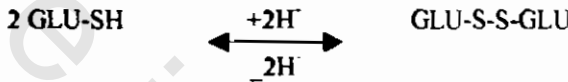
تحدث نقل مجموعة الميثيل (الميثلة: Methylation) الحيوية للعناصر فى البيئة ولعملية حدوثها دور هام فى ميكانيكية النقل الحيوى حيث يمكن ميثلة أنواع مختلفه من العناصر الثقيلة كالحديد والزنك والرصاص والقصديروز و الباليديوم والثاليوم و الذهب و الخارصين و السيلينيوم و الكبريت .

ويرافق إنزيمات هذه العملية فيتامين ب-١٢ وكب- أدينوسيل ميثونين ، فخلالها يتحول الزئبق الغير عضوى الى زئبق عضوى (مونو ميثيل الزئبق) ثم الى داى ميثيل الزئبق فيسهل التخلص منه .

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

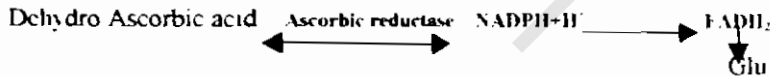
وهى مجموعة من الأنزيمات تلامس الخطوة الأولية فى تكوين مركب ن-أسيتيل سيستينين ( ميركابتيوريك : N-Acetyl Systeine : Mercaptouric acid) الى مجموعة متنوعة من المركبات الغريبة خاصة جزيئات السموم و الملوثات البيئية حيث أن تكون مشتقات حمض الميركابتيوريك تعد تفاعل ثانوى ( تفاعلات التمثيل من النوع الثانى ) وتكون مرتبطة فى صورة أسيتيل سيستينين (Acetyl Systeine) وتزال من الجسم بالأخراج الصفراوى (Bile excretion).

ويلامس إنزيم جلوتاثيون-كب-ترانسفيريز تفاعل الجلوتاثيون مع المركبات المحتوية على ذرة كربون اليكتروفيلية مكوناً رابطة ثيوإثير (Thioether) بين ذرة الكربون ومجموعة السلفهيدريل بالجلوتاثيون ، وهناك عدة صفات عامة للمركبات التي تعمل كمواد أساسية للإنزيم فهي يجب وأن تكون هيدروفوبية بعض الشيء ويجب وأن يتفاعل للإنزيم مع الجلوتاثيون عند معدلات قياسية وقد يرتبط الجلوتاثيون مع جزيئ جلوتاثيون آخر عن طريق حمض السيستين مكوناً ثنائي الجلوتاثيون به سيستين



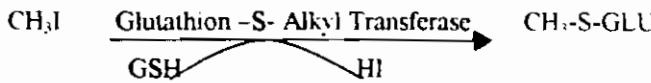
كما يعمل الجلوتاثيون كأنزيم معاون في دورة الجليكوكسالات كما يعمل مع إنزيم أسكوربيك أكسيداز أو مع السيتوكروم أكسيداز حيث يقوم بفسولوجية هامة وهي المحافظة على هذه الإنزيمات في صورتها المختزلة.

كذلك يعمل حمض الأسكوربيك كناقل للهيدروجين ( باستقبال أو إعطاء ذرتي هيدروجين ) في تفاعلات الأكسدة و الإختزال فيتأكسد حمض الاسكوربيك بفقد ذرة هيدروجين بإنزيم السيتوكروم أكسيداز أو بإنزيم أسكوربيك أكسيداز كما يمكنه استقبال ذرتي هيدروجين (  $\text{NADPH}+\text{H}^+$  ) في وجود انزيم أسكوربيك المختزل فيحوله لصورته المختزله حيث أتجاه السهم يشير الى انتقال الهيدروجين :

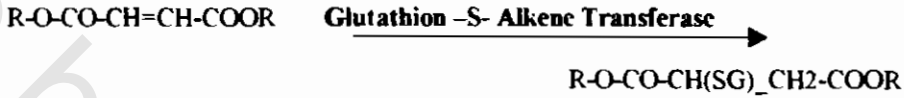
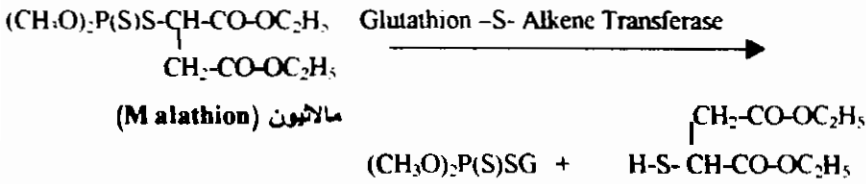


٢-٤-١- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-الكيل ترانسفيريز (Glutathion -S-Alkyl Transferase) :

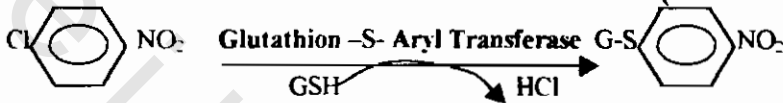
حيث تلامس عملية نقل مجموعة الكيل كما تمثلها المعادلة التالية :



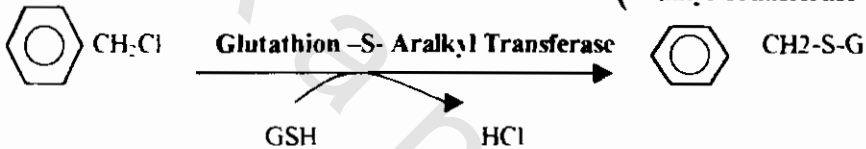
٢-٤-٢- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-الكين ترانسفيريز (Glutathion -S-) (Alkene Transferase) :



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

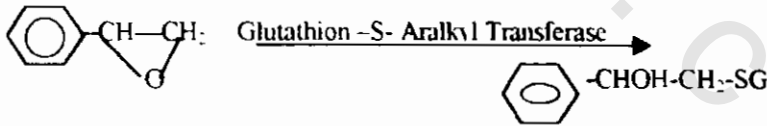


٢-٤-٤- أنزيمات الجلوتاثيون-كب-آر الكيل ترانسفيريز (Aralkyl Transferase):



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

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



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

وتلامس هذه المجموعة من الأنزيمات عملية الأستلة (Acetylation) بوجه عام للسموم البيئية والملوثات والمحتوية على مجموعات أمينات أولية

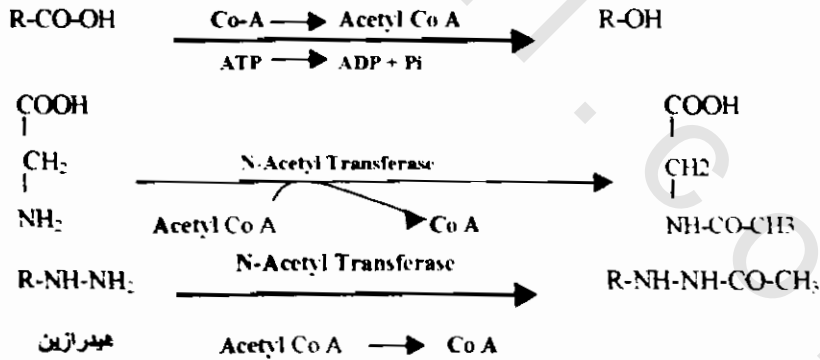


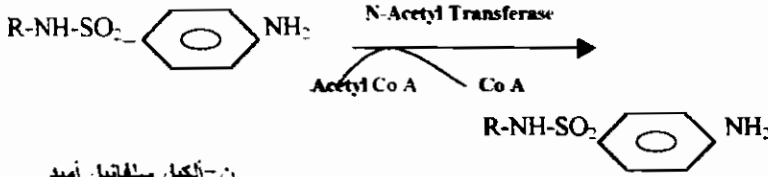
أروماتية وكذلك مركبات الهيدرازينات و السلفوناميدات وبعض الأمينات الأليفاتية و التي تؤدي الى مركبات أقل في معدل ثباتها في الماء وزيادة في درجة السمية ( السلفوناميدات المستخدمة كعلاج ) . وتتمركز هذه المجموعة من الأنزيمات في الجزء الذائب من الخلية (كالسيوبلازم ) في أنسجة عديدة من الجسم حيث يظهر وجود العديد من صور هذه الأنزيمات بالأنسجة الحيوانية . ويرافق هذه المجموعة من الإنزيمات المرافق الأنزيمي : أسيتيل كوانزيم أ (Acetyl Coenzyme A) والذي يقوم بنقل مجموعة أسيتيل الى المركبات التي يلامسها حيث تقوم بنقلها من مواد داخلية المنشأ (Endogenic) تنتج داخل الخلية وليست من مركبات داخله للجسم .

ورغم أن انزيم ن-أسيتيل ترانسفيريز الملامس لعمليات الأستلة يؤدي لزيادة سمية الأمينات إلا أن هذا التفاعل مازال يندرج تحت التفاعلات الثانوية (تفاعلات التمثيل من الدرجة الثانية : Metabolism phase II)

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

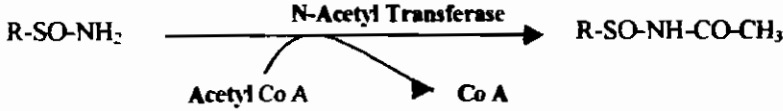
حيث تتم هذه الإنزيمات عملية الأستلة عن طريق تنشيط أحماض كربوكسيلية غريبة عن الجسم كجزينات السموم البيئية والمبيدات خاصة مبيدات الحشائش (Herbicides) لإنتاج جزينات أدينوسين تراي فوسفات ويرافقها المرافق الأنزيمي كوانزيم أ فيعطى مجموعة الأسيتيل إلى مجموعة ألفا-أمين بالأحماض الأمينية فتتحول إلى بيتيد مرتبط كما بالأمثلة التالية :





ن-ألكيل سلفانيل أميد

N-alkyl sulfanil amide



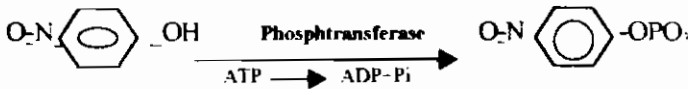
## ٢-٥-٢- أنزيمات إزالة الأستلة (Deacetylation Enzymes):

وتقوم هذه المجموعة من الأنزيمات بأزالة مجموعة الأسيتيل (أستلة: Deacetylation) من جزيئات السموم الأمينية بالجسم . وتتركز هذه المجموعة من الإنزيمات في أنسجة الكبد والكلية . وتعتمد الدرجة التي يمكن بها لنوع حيواني معين أن يخرج أمينات غريبة عن الجسم مثل أقترانات الأسيتيل والمعتمدة على المعدلات النسبية للأستلة وإزالة الأستلة لها . ويظهر أن الإنسان عنده نقص بها التي تقوم بأزالة الأستلة لجزيئات السموم بالجسم .



## ٢-٦- إنزيمات أقتران الفوسفات (Phosphate Conjugation):

ترتبط الفوسفات مع جزيئات السموم و الملوثات البيئية عادة بالمصادفة ويبدو أن الحشرات واحدة ضمن مجموعة كبيرة من الحيوانات التي يمكنها أن تستفيد من هذه الآلية كفاعل من الدرجة الثانية حيث أمكن أستخلاص وتنقية إنزيم فوسفو ترانسفيريز (Phosphotransferase) من معى الصراصير ويتطلب عملة جزيئات أدينوسين تراي فوسفات وأيونات الماغنسيوم لأتمام عملية الفسفرة لمركب ١-نافثول أو مركب بارا- نيترو فينول :

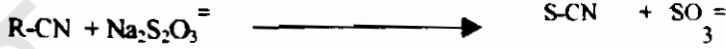


بارا-نيترو فينول

بارا-نيترو فينيل فوسفات

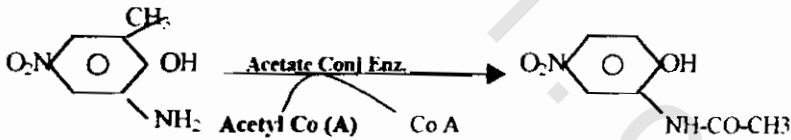
## ٧-٢- إنزيمات أقتران الثيوسلفات (Thiosulphate conjugation):

تقوم هذه المجموعة بربط مجموعة الثيوسلفات (Thiosulphate) بجزيئات السموم أو الملوثات السيانيدية (CN<sub>-</sub>) الداخلة للجسم وتحويلها لثيوسيانات (Thiocyanate).



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

تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات خاصة المحتوية على مجموعة سلفهيدريل (SH) وبمساعدة الأنزيمات المعاونة الناقلة لمجموعة الأسيتيل بدور حيوى فى تمثيل الدهون و الكربوهيدرات فتلاص المركبات المحتوية على مجموعات الخلات أو الأسيل وتتحد معها وتكون أسترات كبريتيه غنية بالطاقة ثم تنقلها لمركبات أخرى وتربطها معها أثناء عمليات التخليق الحيوى بالجسم حيث تكتسب ذرة الكربون المجاورة لذرة الكبريت شحنة موجبة جزئيا وتكتسب ذرة الكربون التالية شحنة سالبة جزئيا ومن هنا تتوزع المواد التى ترتبط بها ( المواد النيوكليوفيلية المحبة للبروتينات نتيجة الشحنة السالبة التى تحملها ) بالشحنة الموجبة على ذرة كربون الأمينات والأمونيا وينفصل المرافق الإنزيمى (Co-enzyme SA) أو ترتبط بالمواد الاليكتروفيليه المحبة للالكترونات ( لأن شحنتها موجبة) بذرة الكربون السالبة مثل أول أكسيد الكربون والأسيل والألكيل وينفصل كوانزيم (أ) :

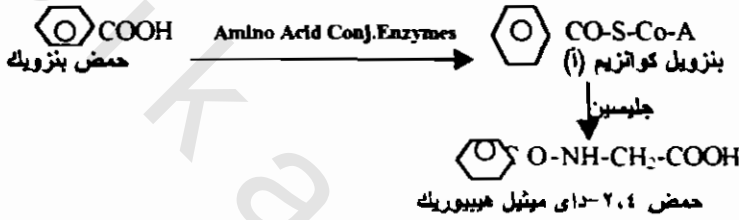


## ٩-٢- إنزيمات أقتران الأحماض الأمينية (Amino Acid Conj Enzymes):

حيث يقوم المرافق الإنزيمى (أ) بتنشيط الأحماض الأليفاتية والعطرية وتكوين مشتقات مع المرافق الإنزيمى والحمض فتصبح ذرة كربون مجموعة الكربوكسيل أكثر حساسيه فيسهل مهاجمتها بذرة نيتروجين مجموعة الأمين بحمض الجليسين (الجلوتامين) مما يؤدي للارتباط مع الجليسين (الجلوتامين)

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

تدخل جزيئات السموم البيئية الموجودة بصورة أحماض كربوكسيلية أليفاتية أو أروماتية أو أريل أسيتك أو أكريليك فى تفاعلات الإقتران مع مجموعة ألفا-أمينو والمستبدلة فى الوضع بيتا مع حمض الجليسين بتفاعل مجموعة الكربوكسيل وهو ما يحدث مع مييد الديلثرين و حمض اليلسنزويك وتنتشر هذه العملية فى الانسان والقروود بينما يكون الارتباط مع الأورنيثين (Ornithine) فى حالة الطيور . ويعد تفاعل تكوين الأحماض الأمينية المرتبطة تفاعل هام وكفى مع الأخذ فى الاعتبار وجود تنافس بين هذه الأنزيمات و أنزيمات جليكورونيل ترانسفيريز فى تمثيل الأحماض الأروماتية حيث تتوقف سيادة أى منهما على نوع المادة وتركيبها الكيميائى والكائن الحى .



## ٢-٩-٢- أقتران السيستئين وتكوين الميركابتويوريك :

فيرتبط حمض السيستئين مع جزيئات السموم خلال تفاعل إضافة متبقى حمض (L. Acetyl Cystyl) للحلقة الأروماتية) ويحصل عليه بكثير من الحالات من تفاعل أولى مع الجلوتاثيون بالتحلل المائى أو بادخال مجموعة أسيتيل) كتحول سادس كلوريد البنزين إلى ٢,٤-داى كلورو ميركابتويوريك وتحول بارا-نيثرو كلورو بنزين إلى بارا-نيثرو ميركابتويوريك .

## ٢-٩-٣- أقتران الهستدين و الليمين و الجلوتامين :

يتم هذا الأقتران أثناء تدخين الحبوب فى الصوامع وهنا يقوم حمض الهستدين بنزع مجموعة الميثيل من المركب السام كيروميد الميثيل .

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

تقوم بعض الكائنات الحيه كالحشرات مثلا بتفاعلات الأقتران بالجلوكوز وليس بالجليكورونيك ( كما بالتدييات ) وهنا تستخدم مادة DP-glucose

كعامل مساعد . وقد تستخدم بعض الأنسجة الأوكسجين من خلال التفاعلات الأنزيمية و اللانزيمية لإنتاج شق فوق أكسیدی (Super oxide) ذو نشاط عالي يؤدي لأضرار خطيرة بالخلية المنتجة له في حالة عدم تمثيله سريعا وهنا تستخدم إنزيمات لهدمه (Super Oxide Dimutase) حيث يقوم الإنزيم بتحويل جزيئين من الشق فوق الأوكسیدی إلى فوق أكسيد الهيدروجين الأقل خطرا كذلك توجد إنزيمات في بعض الحيوانات والنباتات تمثل فوق أكسيد الهيدروجين إلى ماء وأكسجين كإنزيمات البيروكسيديز والكاتاليز. كل التفاعلات السابقة يمكن وأن تحدث كلها أو معظمها في نفس الوقت على جزيئ سام بهدف إزالة سميته والتخلص منه .

obeikandi.com

## مصطلحات

obeykandi.com

obeikandi.com



## ( A )

abasia	عدم القدرة على المشي	agricultural chemicals	الكيمويات الزراعية
abdomen	بطن - جوف	air pollution	تلوث الهواء
ablactation	انقطاع	alimentary canal	القناة الغذائية
abnormal living embryo	الجنين الحي المشوه	alkaline phosphatase	الفوسفاتيز القلوي
abscess	خراج	allergic inflammation	تألمح الحساسية
absorption	الامتصاص	allergic reaction test	اختبار قياس الحساسية
acaricidal action	لفعل الابداء ضد الاكاريوتات	allergic test	اختبار الحساسية
acaricide	مبيد اكاريوس	anaphase	طور الانفصال
acceleration of maturation		analogue	مماثل
acceptable daily intake (ADI)	الحد اليومي المسموح بتناوله	anasarca	انتفاخ علم
acceptable daily intake for man (ADI)	الحد اليومي المسموح للاسنان بتناوله	anatoxin	عقر سام
accidental residue	المخلفات العرضية	anemia	فقر الدم
acetamide	الاسيتاميد	anesthesia	فقدان الحس - تخدير
acidophile	محب للحموضة	anesthetize	يخدر
acidosis	الحامضى ( الحموضة )	angioma	ورم وعقي
acting site	موضع التأثير	anorexia	فقد الشهية
actinomycetes	الاكتينوميستيس	antagonism	التضاد
activated carbon	الكربون المنشط	anthrax	مرض الجمرة الخبيثة
activation	تنشيط	antibiotic	مضاد حيوى
active ingredient ( a.i. )	مادة فعالة	antibody	الجسم المضاد
acute ingestion	التسمم الحاد عن طريق الفم	antidote	ترياق
acute intoxication	التسمم الحاد	antigen	مولد المضاد
acute necrosis	الضرر الموضعى الحاد	antimetabolite	ممثل مضاد للتمثيل
acute poisoning	التسمم الحاد	antitoxin	مضاد للسم
acute toxicity	السمية الحادة	anus	الشرج
adaptability	التكيف	applicable concentration	التركيز المستخدم
additive	اضافى	application dosage	الجرعة المستخدمة
		applicable disease	مرض مستهدف
		aromatic ring	حلقة عطرية
		arteriosclerosis	تصلب الشرايين
		artery	شريان

adenoma	ورم عدى
adenitis	التهاب الغدة للمعدة
adipose tissue	نسيج دهنى
adipositas cordis	التهاب النسيج الدهنى
adrenal cortex	قشرة الكلية
adrenal gland	غدة فوق الكلية
adult	بالغ
aerobic	هوائى
agglomerate	التكتل
aggregation	التجمع
agony	الم سبرح ( حد )
A/G ratio albumin / globulin ratio	نسبة الاليومين للجلوبولين

asthma	داء الربو
ataxia	الهزاع - التخلخ
atony	وهن - ضعف
atrophy	الضمور
atropine	الأتروبين ( مصاد التشنج )
autointoxication	تسمم ذاتى
autonomic nervous system function	الوظيفة اللا ارادية للجهاز العصبى
autopsy	تشريح الجثة

( B )

bacteriostatic action	كبح نمو البكتيريا دون قتلها
base pair	تزاوج القواعد
behavior pattern	نمط السلوك
bile	الصعراء
bilirubin	البيليروبين
bio-active compound	مركب ذو نشاط حيوى
bioassay	
biochemical examination	الفحص الحيوى الكيموى
biodegradation	الانهيار الحيوى
biological activity	النشاط الحيوى
biological assay method	طريقة التقييم الحيوى
biological breakdown	الهدم الحيوى
biological concentration	التركز الحيوى
biological magnification	التضخم الحيوى
biosynthesis	التخليق الحيوى
biosy	
	استئصال نسيج من الجسم الحى للفحص المجهرى

biotic potential	الاقدر الحيوى
birth rate	معدل الولادة
birth remarks	علامات الميلاد: شلمة وحمه
bladder	المثانة
bleeding	الإمءاء - الإنزاف
blood urea nitrogen (BUN)	
	نيتروجين يوريا الدم
blotch	
body weight increase	زيادة وزن الجسم
bone marrow	نخاع العظم
bradycardia	بطء القلب
brain	المخ
brain stem	ساق المخ
breakdown	لتحطم
bronchitis	الالتهاب الشعبى
bronchus	شعبة القصبة الهوائية
bulla	بنزرة
by-product	لمنتج الثانوى

## (C)

caecum	المعبران الاعور	chromosomal aberration	شذوذ كروموسومي
cancer	السرطان	chronic toxicity	السمية المزمنة
carbamate insecticide	مبيد كلربامتي	cilia	اهداب
carbohydrate metabolism	تمثيل الكربوهيدرات	ciliary body	جسم هدي
carcinogenesis	تكوين السرطان	cirrhosis of the liver	التليف الكبدى
carcinogenicity	محدث السرطان (السرطنة)	classification	تصنيف - تصنيف
carcinogens	مواد محدثة للسرطان (سرطنة)	clinical symptom	الاعراض المرضية للتشخيصية
carrier	مادة حاملة	coefficient of selectivity	معامل الاختيارية
caustic agent	علل مسبب	codemixing	شخيرة مقروعة خطأ
cell fusion	اندماج : صهر خلوى	collateral effect	تأثير مصاحب
cell infiltration	ترشيح خلوى (ترشح ، نضح)	colon	القولون
central nervous function	وظيفة عصبية مركزية	coma	غيبوبة
central nervous system	الجهاز العصبى المركزى	conception	الحمل
cerebrum ( cerebral )	المخ	conception rate	معدل الحمل
cervix uteri	عنق الرحم	conditional acceptable daily intake	الحد اليومي المسموح بتناولة
cerebrum abscess	خراج فى المخ	congestion	احتقان
cerebellum ( cerebellar )	المخيخ	conjugation	الاقتران
chemical decomposition	التحلل الكيماوى	constipation	الامساك
chemical injury	الضرر الكيماوى	contact toxicity	السمية اللائمة
chemical regulation	التنظيم الكيماوى	convulsive seizure	نوبة تشنجية
chemosterilant	معقم كيماوى	copulation	الجماع - التلقيح
chemotherapeutic index	دليل العلاج الكيماوى	corrosion	تآكل
chlorinated hydrocarbon	هيدروكربونات مكلورة	corrosive poison	سم يحدث التآكل
cholesterol	كوليستيرول	cortex	القشرة - اللحاء
cholinesterase	انزيم الكولين استريز	critical period	الفترة الحرجة
chorion	جدار المشيمة	cross sensitivity	الحساسية المشتركة
choroid	منبمى	curative effect	التأثير العلاجى
chroid plexus	صغرة منبمية	cyanosis	ازرقاق البشرة
chromosome type	نوع كروموسومى	cyst	حوصلة
chronic intoxication	تسمم مزمن	cystitis	التهاب المثانة
chronic poisoning	التسمم المزمن	cystoma	نوبة المثانة

## (D)

dead embryo	الجنين الميت	diffusion	الانتشار
decarboxylation	فقد مجموعة الكربوكسيل	diffusion coefficient	معامل الانتشار
decomposition	التحلل	digestive canal	القناة الهضمية
decomposition product	نتج التحلل	digestive system	الجهاز الهضمي
defecation	تصفيّة	diluent	مادة جافة
degeneration	تحلل - ضماد	dilution	تخفيف
degradation	تهويل	dilution ratio	معدل التخفيف
degradation product	نتج التهويل	dimer	مزدوج
degradative pathway	مسار التهويل	diplotene	طور الإبتعاد
delayed action	لفعل المتأخر	dissipation	اختفاء
deletion	حذف أو شطب	dissociation factor	عمل التفتك
delivery	توزيع	distribution	توزيع
deposit	الراسب - المادة المتخلفة	disturbances of function	اضطرابات وظيفية
deposit distribution	توزيع الراسب	diuretic	مدر للبول
deposit efficiency	كفاءة الاستقرار للراسب	dormancy	سكون
deposition	الاستقرار	dizziness	دوار - دوخة
deposit ratio	معدل الترسيب	donator	مفتح
depression	خفض - هبوط	dosage	تجرّيع
derivative	مشتق - مادة ثانوية	dosage-mortality curve	منحنى علاقة الموت بالجرعة
desensitization	ضعف الحساسية	dosage-response curve	منحنى الاستجابة مع الجرعة
desorption	الانفداد	dose	الجرعة
detoxication	فقد السمية	driveling	سبولة العلقب
detoxication method	طريقة ازالة السمية	duodenum	العصى الاثني عشر
detoxication therapy	علاج ازالة السمية	duca mater	الأم الحاقية
diabetes mellitus	داء البول السكري	duration of exposure	دوام مدة التعريض
diagnosis	التشخيص	dyspepsia	سوء الهضم
diarrhea	الاسهال	dysphagia	عسر البلع
diencephalon	الدماغ المتوسط	dyspnea	عسر التنفس

## ( E )

ecosystem	النظام البيئي	epithelium	النسيج المبطن ( الطلاى )
edema	الاستسقاء	epoxidation	فوق الاكسدة
electric charge	شحنة كهربية	erosion	تآكل
electro-encephalogram (EEG)	صورة كهربية للدماغ	erythrocyte	لكرية الحمراء
electron transport system	نظام نقل الالكترونات	esophagus	المريء
electrophoresis	الهجرة الكهربائية	esterase	استريز ( تزييت نحلل الامنرات )
elimination	ازالة	estimated dose	الجرعة المستنتجة
elution	ازالة - تحريك	eukaryota	ذات نواة حقيقية
endbain	الدماغ المنتهي	exciting cause	سبب الهياج
endocrine gland	الغدة الصماء	exctera	مبوزات الجسم ( العرق - البول )
endometrius	التهاب بطقة الرحم	exotoxin	سم خارجي
endometrium	بطقة الرحم	external residue	المخلفات الخارجية
endotoxin	سم داخلي المنشأ	external symptom	الاعراض الخارجية
environmental poisoning	التسمم البيئي	extraction	الاستخلاص
environmental contamination ( Pollution )	التلوث البيئي	extremely poisonous substance	مادة في غلوة السمية
enzyme system	النظام الانزيمى	extremity	أقصى درجات الحالة
eosinocyte	خلايا قفلة الصنغ باليوسين	extrinsic factor	عملل خارجى - عملل عرضى
epidemiology	علم الاوبئة		

## ( F )

fatal dose	جرعة مميتة	food chain	سلسلة
fatty degeneration	تحلل الدهون	Food & Agric Organiz : FAO	منظمة الاغذية والزراعة
fatty liver	كبد دهنى ( المتدهن )	Food & Drug Administ FDA	ادارة الاغذية والعقاقير
fauna	مجموعة الكائنات الحية	food consumption	المسلة الغذائية
female	انثى	food intake	الغذاء المتناول
fetal membrane	غشاء جنينى	forced ingestion	هضم اسطو لرى
fetus	الجنين	forward mutation	طفرة متكررة
fibrinous	ليفى	fraction	كسرة - جزء
fibroma	الورم الليفى	fungicidal action	الفعل ضد العفريات
fibrosis	التليف	fused placenta	مدمجة مندمجة
final body weight	وزن الجسم النهيى		
foamy	زحوى		

## ( G )

gall	صفراء	gultamic oxaloacetic transaminase (GOT)	جلوتاميك أو كمالو أميتيك ترانس أمينيوز
gall bladder	الحوصلة الصفراوية	gultamic pyruvic transaminase (GPT)	جلوتاميك بيروفيك ترانس أمينيوز
gastric irrigation	الغسيل المعدي	glycogen	جليكوجين
gastric lavage	غسيل معدي	granulocyte	خلية حبيبية
gastritis	التهاب المعدة	granuloma	الورم الحبيبي
gastrointestinal	معد معوي	gray matter	المادة الرمادية
general action	الفعل العام	gross examination	فحص شامل
genital organ	عضو تناسلي	growth inhibitor	مثبط للنمو
genotype	طبيعة التركيب الجيني	groth retardant	مؤخر للنمو
germ-free animal	حيوان لاجراثومي	guinea - pig	خنزير غينيا
gestation period	فترة الحمل		
glomerulonaphritis	التهاب الكبيبات		
glomerulus	الكبيبة		

## ( H )

haemolysis	تحلل كرات الدم	hydrophilic-lipophil balance	التوازن المقي الدهني
half-life interval	نصف فترة العيالة	hydrophilic property	صعفت حب الماء
hamster	الهمستر ( حيوان من القوارض )	hydrophobic property	صعفت حب الدهون
headache	الصداع	hydroxylation	الهيدروكسلة
heart	قلب	hydroxy group	مجموعة الأيدروكسيل
hematocrit (HCT)	رأسب نموي ( هيماتوكريت ) ( محتويات حلوية في الدم )	hyperemia	احتقان
hematological finding	نتيجة مكونات الدم	hyperergy	فرط الحساسية
hemoglobin	هيموجلوبين - خضاب الدم	hyperplasia	فرط التكون - فرط الاستمحاء
hemolysis	تحلل الدم - زوال الخضاب	hypersensitiveness	فرط الحساسية
hemorrhage	نزف نموي	hypertention	فرط التوتر
hepatic function	وظيفة كبدية	hypertrophy	فرط - تضخم
hepatitis	التهاب كبدى	hypoergy	ضعف التحلوت
histopathology	علم امراض النسيجي	hypofunction	ضعف النشاط
hormone	هورمون	hypoglycemic state	حالة نقص سكر الدم
hydrolysate	منحل للماء (هيدروليزات )	hypotension	انخفاض ضغط الدم
hydrolysis	التحلل المائي		

## ( I )

icterus	يرقان - صفار	integumentum	جلد
identification	تعريف	intermediate metabolite	نقح تمثيل وسبط
ileum	اللففي	internal residue	بقايا داخلية
immediate action	الفعل العوري	interstitial	خلاي
immunity	مناعة	intestinal flora	كائنات المعى النبوية
imperfect stage	طور ناقص	intestine	معى
inactivation	تعطيل فنشاط	intoxication	تسمم - زيادة السمية
incidence	حدوث - ورود	intrinsic factor	عامل دخلى
incoordination	عدم تنسيق	inversion	انقلاب
incorporation	اتماج	invertebrate	لا فقارى
induction	تأثير لو فعل	in vitro	خارج الامسجة الحية ( فى الاتليب )
inert	خامل	in nitro metabolic activation assay	تقدير لنشاط التمثيلى خارج الجسم
infiltrate	يرشح - يرشحة	in vivo	فى الجسم الحى
ingestion	ابتلاع	involution	اتكلس
inhibition	تنهيط	ionophores	استمراد ايونى
injection	حقن	irritable	قابل للتنبية ( للانثارة )
innocuous	عديم الاذى	isolation	عزل
inorganic pesticide	مبيد غير عضوى	isomer	مشابه
in situ	فى موضحة	isomerization	تنبية
insulin	انسولين	isozyme	شبه الايزيم
integument	جلد	isthmus	نرخ

## ( J )

jaundice	يرقان	joint action	الفعل المشترك
----------	-------	--------------	---------------

## ( K )

keratin	كيراتين - مادة قرنية	kidney damage	تلف الكلية
ketone bodies	اجسام كيتونية	kidney	كلية

## ( L )

laboratory test	اختبار معمل	lethal synthesis	تحليق مميت
lacrimation	تدمع	leucocyte	الكرية البيضاء
lamella	صفحة رقيقة	leukemia	لوكيميا - بياض الدم
large intestine	المعى العظيم	leukopenia	نقص كريات الدم البيضاء
larynx	الحنجرة	life cycle	دورة الحياة
latent poisoning	تسمم متأخر	life-span toxicity study	دراسة السمية مدى الحياة
Lay dig	خلايا ليديج	lipid tissue	نسيج دهني
LDH=latic dehydrogenase		lipoma	ورم دهني
leakage	التسرب	lipophilic property	صفات الحب للدهون
lesion	ضرر	liver	الكبد
lethal concentration	تركيز قتل	liver cirrhosis	تليف الكبد
lethal dosage	جرعة قتل	local action	الفعل الموضعي
lethal dose ٥٠ (LD ٥٠ )		long-term toxicity test	ممية طويلة الامد
	الجرعة النصفية الفتلة ( ج ق )	lutein cell	خلية الجسم الاصفر
		luteinization	خروج البويضة من الخلف
		lumbar	قطني

## ( M )

main cause	المسبب الرئيسي	metaplasia	تتسخ
main effect	التأثير الرئيسي	methylation	المعالجة بالميثيل - الميثلة
male	ذكر	micelle	تجمعات جزيئية ( المسيل )
malformation	تشوه	microsome	ميكروسوم
malignancy	ورم خبيث	midbrain	الدماغ المتوسط
manunal	تدبيبي	mild case	حالة معتدلة ( غير حادة )
mammary gland	عدة ثديية	minimum detectable amount	أقل كمية يمكن تحديدها
masking	محتجب	minimum inhibitory concentration (MIC)	أقل تركيز يحد من تثبيط
maximal dose	الجرعة القصوى	minimum toxic level	أقل مستوى سمي
maximum allowable concentration (MAC)	أقصى تركيز مسموح به	miosis	انصمام منصف
maximum no-effect level (MNL)	أقصى مستوى عدم التأثير	miscoding	خطأ شفرى
maximum safety level	أقصى حد أمن	mitochondria	ميتوكوندريا ( الحبيبات الخيطية )
maximum tolerated dose	أقصى جرعة يمكن تحملها	mixture	مخلوط
mediastinum	المصفا	mode of action	طريقة أو كيفية الفعل
medulla	النخاع ( اللب )	moderate case	حالة متوسطة
medulla oblongata	النخاع المستطيل	molecular weight	الوزن الجزيئي
medulla spinalis	النخاع الشوكي	monkey	قرد
medura	النخاع	monstrosity	مسخ
		mortality	موت



medura oblongata	التخاع الممتطيل
membrane damage	تخطيم الغشاء
mesentery	المساريقا
metabolic antagonist	مضاد تمثيل
metabhasse	
mesoderm	الطبقة المتوسطة
mesentery	المساريقا
metabolic product	نقح يضي (نقح تمثيلي)
metabolism	التمثيل ( الايض )
metabolite	نقح تمثيل
metaplasia	التبديل للكليل ( التتسب )

motility	حركة
motoric paralysis	شلل حركي
mouse	فأر
mucosa	الغشاء المخاطي
mucous membrane	الغشاء المخاطي
mutagenesis	التبديل الخلقى عنكوبن الطفرات
mutagenic	مسبب التحول الخلقى - طفرى
mutation frequency	مرات التحول
mycoplasma	ميكوبلازما
myxoma	ورم مخاطي

( N )

nausea	غثيان - دولر
nerosis	موت موضعي - التتكرز
necropsy = autopsy	تشریح الجثة بعد الوفاة
necropsy funding	نتيجة تشریح الجثة
neoplasm	ورم
nephritis	التهاب الكلية
nerphrosis	داء النفرو

nervous system	الجهز العصبي
neutocyte	خلية متعادلة
no effect level	المستوى عديم الاثر
noxious gass	عق ضرر بالصحة
nucleophilic reaction	تفاعل محبب للتواة
nuisance threshold	حد الازعاج
numb libs	فقد الحس

( O )

oral administration	المعطلة عن طريق فم
oral toxicity	السمية عن طريق الفم ( التعلطي )
organ affinity	التوافق لعضوى
ostiole	فتحة - ثعرة
ostium	الفتحة
outbreak	انفجار ( اصطفة شديدة )

ovary	مبيض
ovulation	التبويض
ovicide	مبيد ضد التبويض
oviposition	وضع البيض
oxidation	الاكسدة
oxident	مادة مؤكسدة
ozonosphere	الطبقة الاوزونية

( P )

palpitation	خفقان القلب بسرعة
pancreas	بنكرياس
pancreatitis	التهاب البنكرياس
paralysis	شلل
{parasecretion	فرط الافراز
parasympathetic nervuos system	الجهز العصبي الباراسمبتولى
parsympathetic nervous system	

phenosulfonphthalein excretion (PSP)	اخراج الفينول سلفونفثالين
photolysis	تحلل بالضوء
photoreduction	احتزال ضوئي
photosynthssis	تخليق لو بناء ضوئي
physiological active substance	مادة نشطة
psoriasis	صبوحولجيا
pia mater	الأم الحنون

parenchyma	الجهاز العصبي اليراسميثولي البرنشيمة - النسيج الحثوي
parent compound	مركب اساسي
paresthesia	تخونين الحس
parturition	ولادة
pathological finding	الظواهر المرضية
pathological physiology	فسيولوجيا الامراض
penetration	نفاذية
periodicity	دورية
period of half decay	نصف فترة الضاد
peripheral nervous system	الجهاز العصبي الطرفي
peritoneal cavity	التجويف البريتوني
peritoneum	البريتون
peritonitis	التهاب البريتون
permissible level	الحد المسموح به
pernicious	خبيث
pesticide pollution	التلوث بالمبيدات
pesticide poisoning	التسمم بالمبيدات
pesticide residue	مخلفات المبيدات
phagocytosis	ابتلاع - بلعمة
pharmacological action	الفعل الدوائي
pharynx	البلعوم
phenobarbital	الفنوباربيتال
phenolsulfonphthalein excretion (PSP)	اخراج الفينول سلفونالين
prolonged action	الفعل طويل الأثر
protoplasmic poison	سم بروتوبلازمي

pinocytosis	التقم
pituitary	نخلي
placenta	المشيمة
plasma	البلازما
pochytene	طور انشطوري
point mutation	طفرة موضعية
poison	سم
poisoning from agricultural chemicals	التسمم من الكيمياء الزراعية
poisoning mechanism	ميكانيكية التسمم
poisonous substance	مادة مسممة
pollution	تلوث
portalvein	وريد بلي
potentiated toxicity	سميه كاشنه
pregnancy rate	معدل الحمل- (الحبل)
pregnancy term	نوع الحمل
pregnant	حامل-حليلي
premature beat	نقعه غير كامله
prenatal method	طريقه قبل الولادة
premutagenic mutation	طفرة جينية ناتجة عن مركب قبل مطفر
preventive effect	تأثير وقائي
primary shock	صدمة أولية
primer effect	تأثير أولي
probabl safe intake for man (PSI)	حد الأمان المحتمل عن طريق التناول مع الطعام
proctitis	التهاب المستقيم
proliferation	تضاعف- (تكاثر) -تزايد
prostete	غدة البروستاتا
purity	نقاؤه
purulent	متفحج
pus	صديد-فوح
pylorus	فتحة البواب

quadriradial

رباعي الأقطار (Q) quick action

الفعل السريع

## (R)

rabbit	لرنب	reproducibility	تكرار حدوث
radio active material	مادة ذات نشاط إشعاعي	repead application	الظاهرة تحت نفس الظروف
rapid action	الفعل السريع	residual toxicity	سُمِّه متكرره
recommended conectra-tion	التركيز الموصى به	RL <sub>50</sub> = median residue-life	نسبة المخلفات
rectum	المستقيم	residual effectiveness	نصف فترة البقاء
recvery	استرجاع	residue	الفاعلية لبقائه للمخلفات
redness	احمرار	retardation of maturation	مخلفات
red blood cell(RBC)	كرية دمويه حمراء	reverse osmosis	تأخير النضج
remedy	علاج (نواء)	reversible	امسورية منعكسة
renal cortex	قشرة الكلية	rhesus monkey	معكوس (مظوب)
renal tubule	قريب كلوي		فرد هندي صغير النذل
reflex	فعل انعكسي		

## (S)

safety evaluation	تقييم الأمان	safety factor	عامل الامان
safety margin	حد الامان	salivary gland	الغدة اللعابية
salivation	الريالة (اللعاب)	sclerosis	تصلب الأوعية
sartoly	حائلا سارنولي	screening	فحص جماعي (اختبارات للتمييزو العة
scoliosis	الجنف (الزور)	selective absorption	الامتصاص الانتقالي
secretion	افراز	selective toxicity	سمية انتقالية (منحصصة)
secure toxic level	حد السمية الامن	sensitization	استحساس
sensitivity	حساسيه	serum	مصل
serous	مصلى القوام	side-effect	تأثير حقني
shape	شكل	single active ingredient	ماده فعليه مفردة
short-term toxicity test	اختبار السمية على المدى القصير	sit of action	مكان التأثير
significant difference	اختلاف معنوي	skeletal muscle	عضله هيكلية
sinuses	جيوب	skin irritation	هياج الجلد
size	حجم	small intestine	الأمي الأوسط
skin	الجلد	solubility	الذوبيل
slow action	فعل طئي	solution	محلول
smooth muscle	عضله ناعمة/مساءء	somatic	جسمي
solubilization	الذوبيليه	somatic nervous system	الجهاز العصبي البدني
solvent	منذيب	specific activity	النشاط المنحصص
species difference	اختلاف الأنواع	specified poisonous substance	ماده ذات سمية منحصصة
species antagonist	مضاد منحصص	spleen	الطحال

sphincter	العصنة العاصرة
spinal cord	الحبل الشوكي
splenitis	التهاب الطحال
sputum	بصاق
stability	ثبات
starvation	تجويع (الجوع)
steric hindrance	اعاقه تكثيريه (فراغيه)
sterility	العقم
stillbirth	ولادة جنين ميت
stomach	معدة
strain	سلاخه
stroma	السدى (نسيج ضام)
spermary	منوى
sub-acute toxicity	سميه تحت حاده
subcutaneous injection(s.c )	حقن تحت الجلد
suckling period	فترة الرضاعة
surface active agent	ماده ذات نشاط سطحي
survival time	فترة البقاء
susceptibility	الحساسيه
synapse	اتصال
synergism	تنشيط
systemic action	الفعل الجهازى
systemic effect	التأثير الجهازى

spontaneous revertant	ارتداد لحظى
standard substance	ماده قياسية
stasis	الركود النموى أو المعوى
stimulation	تنبيه (تحفيز)
stomach poison	سم معوى
stripping=extracting operation	عملية الاستخلاص
steric hindrance	اعاقه فراغية
structure-selective toxicity	السمية الاختيارية وعلاقتها بالتركيب الكيموى
spermatid	النطفة
sub-chronic toxicity	سميه تحت مزمنه
substrate	ماده تفاعل
suppuration	تقيح
suprarenal	فوق الكلية
surface tension	الحنط السطحي
surviving animal	حيوان حى
swelling	انتفاخ
syndrome	الترامس (ظهور اعراض مرضيه فى اى وقت)
synergist	ماده منشطة
systemic insecticide	مبيد حشرى جهازى

## (T)

target organ	هدف
telophase	مرحلة النهلية
temporary acceptable	الحد اليومى الموقت
temporary action	الفعل اليومى
teraogenic	ماده محدثة للتشوهات الخلوية
teraogenicity	ظاهرة التشوهات الخلوية (المسحية)
terminal body weight	وزن الجسم النهائى
terminal residue	كمية المخلفات النهائية
test substence	ماده اختبار
testis	خصية
therapeutical	علاجى (دوائى)
therapeutic effect	تأثير علاجى

tolerance of pesticide residue	تحمل مخلفات المبيدات
tolerance level	مستوى التحمل
tonic and clonic convulsion	تنشجف تونرية وارتجاجية
tonus	توتر
toxicant	سم
toxic dose	جرعة سامة
toxic group	مجموعة سامة
toxicity	السمية
toxicology	علم دراسة السموم
toxic symptom	اعراض التسمم

thrombocyte	خلية التجلط	toxin	سم (توكسين)
thrombosis	تجلط	toxoid	توكسيد (سم قوي)
thymus	الغدة الصغرى (التيوسية)	transduction	الانتقال العارض
thyroid	درقي	transformation	تحول
thyroid gland	الغدة الدرقيّة	transport	ينقل
time-mortality curve	منطى العلاقة بين الموت والوقت	tremor	لرتمس (لرّجف)
tissue culture	زراعة الأنسجة	tumor	ورم
tolerance	لتحمل		

### (U)

ulcer	قرحة	uremia	بوليمية الدم
ulcerous perforation	قرحة ثلثية	urethra	مجرى البول
ultraviolet light	الأشعة فوق البنفسجية	urinary bladder	مثانة بولية
ultimate carcinogen	المسبب النهائي للمرطان	urinary system	الجهاز البولي
unintentional residue	مخلفات عرضية	urinalyss	تحليل البول
untoward effect	تأثير معكس	urobilinogen	مكون للصفراويين
		uterus	الرحم

### (V)

vacuolation	تجوف (تكوين فجوات)	visual cortex	قشرة بصرية
vaginal plug	سدادة مهبلية	vena cava	الوريد الأجوف
vas deferens	وعاء ناقل	vesicle	حويصلة
vegetative nervous system	جهاز عصبي لا إرادي	vital reaction	تفاعل حيوي
vein	وريد	volatility	تطاير
		vomiting	تقيؤ

### (W)

warm-blood animal	حيوان من ذوات الدم الحار	wettability	القطابية للبلل
water pollutant pesticide	مبيد ملوث للماء	wetting agent	سادة مبللة
water pollution	تلوث الماء	white blood cell	كرية نموية بيضاء
		white matter	المادة البيضاء

### (Z)

zero tolerance	صفر الإمتان	zygotenc	مرحلة التزاوج
----------------	-------------	----------	---------------

obeikandi.com

المراجع

obeikandi.com



## المراجع العربية

### الملوثات البيئية والسموم

الديناميكية و إستجابة الجهاز الهضمي لها  
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي  
دار الفجر للنشر و التوزيع

### ديناميكية السموم والملوثات البيئية

و إستجابة الجهاز التنفسي والدوري لها  
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي  
دار الفجر للنشر والتوزيع

### التلوث البيئي والسموم

الديناميكية وإستجابة الجهاز العصبي لهما  
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي  
دار الفجر للنشر والتوزيع

### السموم والملوثات البيئية

الديناميكية وإستجابة الجهاز التناسلي والبولي لهما  
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي  
أ.د. عصمت محمد كامل  
دار الفجر للنشر والتوزيع

### أسس التحليل الدقيق

لمتبقّيات السموم في مكونات النظام البيئي  
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي  
د. خالد محمد عبد العزيز  
دار الفجر للنشر والتوزيع

## REFERENCES

- Brown, Vernon K. (1988) Acute and Sub acute Toxicology. Edward Arnold, London, v+125 Pages.
- Burck, K.T.Liu and J.W. Larrick. (1988): Oncogenes, an Introduction to the Concept of Carcinogenes. Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Casarett and Doull's ( 1996 ): Toxicology : The Basic Science of Poisons, 4<sup>th</sup> Edition. Pergmon Press, New York XIII v+1033 pages
- Casida, J.E. (1963) Mode of Action of Carbamates. Ann Rev Entomol, 8,39-58.
- Cohen, M.G. (Ed) (1986): Target Organ Toxicity Vol. I and II CRC Press Inc. Boca Raton, Florida.
- Cooper, C.S and P.L.Grover (Eds)1990: Chemical Carcinogenesis and Mutagenesis (Vols I & II). Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Cremlyn ,R.( 1979) : Pesticides ,Preparation , and Mode of Action . John Wiely and Sons Chichester. New York Brisbane. Toronto.
- Du Bois, K.P and Geiling, E.M.K. (1959) Text book of Toxicology. Oxford University Press, Oxford. 302 PP.
- Doll,R. and R. Peto.(1981): The causes of cancer. Oxford University Press, New York.

**Edwards, C.A. (1973) Persistent Pesticides in the Environment, CBC Press. London, 170 PP.**

**Fest C. and Schmidt, K.J. (1973) : The Chemistry of Organophosphorus Pesticides , Reactivity , Synthesis , Mode of Action , Toxicology Springer-Verlag New York Heidelberg Berlin.**

**Pathology Glaister, J.R. (1986): Principles of Toxicological Taylor and Francis London/Philadelphia.**

**Haley, T.J. and W.O. Berndt (Eds). (1987): Handbook of Toxicology. Hemisphere, Washington, D.C.**

**Hammett, L.P. (1970): Physical Organic Chemistry, Mc Graw-Hill, New York.**

**Hansch, C. and A.Leo. (1979): Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. Wiley, New York.**

**Hathcock, J.N.(1982) Nutritional toxicology. Academic Press, New York**

**Halery, T.J. and Berndt, W.O (1987) Handbook of Toxicology. Hemisphere Publishing Cororation , Washington, 157 pp .**

**Haque, R and Freed, V. (1975) Environment dynamics of pesticides. Plenum press, New York and London, 365pp.**

**Hayes, W.S. (1975) Toxicology of pesticides, Williams & Wilkins Company. 573 pp.**

**Hayes, A.W. (1989) principles and methods of toxicology, 2nd Ed. Raven press, New York.**

Hayes, J.D., Pickett, C.B. and Mantle, T.J. (1990)  
Glutathione- S-Transferase and Drug  
Resistance, Taylor and Francis, London.

Heath, D.F. (1961) Organophosphorus poisons .  
Anticholinesterases and Related  
Compounds. Pergamon Press. Oxford, 403 pp.

Hodgson, E. and Levi, P.E. (1987) A Text book of  
modern toxicology. Elsevier Science  
Publishers, New York.

Hodgson, E. and Levi, P.E. (1994) Introduction to  
biochemical toxicology. Appleton & Lange,  
Norwalk, Connecticut.

Kato, R., Estabrook, R.W. and Cayen, M.N. (1989)  
Xenobiotic metabolism And Disposition.  
Taylor and Francis, London.

Keith Snell and B. Mullock(1987): Biochemical  
toxicology: a practical approach. IRL Press  
Limited, Oxford England, xv+ 286 pages.

Kenneth A. Hassall (1987): The Chemistry Of Pesticides  
Their Metabolism , Mode of Action and Uses  
in Crop Protection  
English Language Book Society /  
Macmillan

Loomis, T.A. (1974) Essentials of Toxicology. 2 nd  
Ed. Lea & Febiger, Philadelphia.

Matsumura, F. (1975): Toxicology of Insecticides.  
Plenum Press, New York, 615 pp.

Matteis, F. and E.A. Lock (Eds).(1987): Selectivity  
and molecular mechanisms of toxicology. The  
Mac Millan Press Ltd, Hampshire and  
London.

- Matthews, John C. (1993) Fundamentals of receptor, enzyme and transport Kinetics CRC Press, Boce Raton, 167 pages.
- Michael J. D. and Mannfred A. (1995) :CRC Hand book of Toxicology  
CRC Press Boca Raton New York London Tokyo
- Moriarty, F. (1998): Ecotoxicology. the study of Pollutants in ecosystems, 2 nd Edition. Academic Press, London, 289 Pages.
- Negherbon, W.O. (1959) Hand book of Toxicology. VOL III. Insecticides, Saunders, Philadelphia, pennsy Lvania, 854 pp.
- O'Brien R.D. (1960) Toxic Phosphorus esters . Academic Press, New york, 434 pp.
- O'Brien R.D. (1967) Insecticides action and Metabolism. Academic Press, New York and London
- O'Brien (1970) Biochemical Toxicology of Insecticides Academic Press. New York
- Ramade, F. translated by L.J.M Hodgson (1987): Ecotoxicology John Wiley & Sons, London. x+ 262 Pages
- Raymond J.M., Hohn de Vries and Mannfred A.H. (1996) Toxicology Principles and Applications CRC Press Boca Raton New York London Tokyo
- Richardson, M. (Ed) (1986): Toxic Hazard Assessment of Chemicals Royal Society of Chemistry , London

Roger Eckert and David Randall (1983) : Animal  
Physiology , Mechanisms and Adaptations  
W.H.Freeman and Company ,San Francisco.

Shepard, H.H. (1951): the Chemistry and action of  
Insecticides, Mc Grawhill Co., Inc., New  
York,Toronto,London.

Stewart, C.P. and Stolman, A. (1960) Toxicology :  
Mechanisms and analytical methods.  
Academic Press, New York.

Timbrel, J.A. Introduction to toxicology. 1989  
Taylor & Francise, London/Washington.

Wayne G.Landis and Ming-Ho Yu (1995) Introdotion  
to Environmental Toxicology. Lewis  
Publishers, CRC Press. 328PP.

Williams, R.T. (1959) Detoxication Mechanisms.  
Wily. New York, 796 PP.

Wilkinson, C.F. (1976) Insecticide Biochemistry and  
Physiology. Plenum Press, New York.