

الباب العاشر

آيات فعل السموم

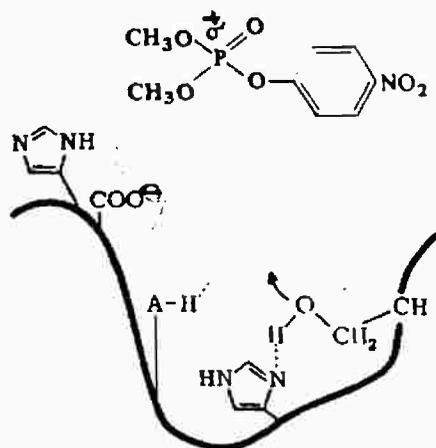
آليات فعل السموم

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 يخرجها 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 .

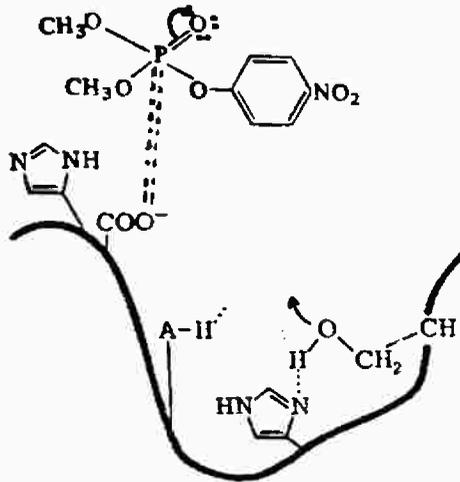
وتبدأ ميكانيكية التثبيط بهجوم إليكتروفيللى (Electrophilic attack) حيث تهاجم ذرة الفوسفور بالشق الإليكتروفيللى بجزيئى السم على الشق النيوكليوفيللى بالموقع الأنيونى لجزيئى الإنزيم (Anionic site) الحامل للشحنة السالبة (مجموعة كربوكسيل الحمض) فهو المسئول عن توجيهه وجذب وربط ذرة الفوسفور بالجزيئى السام (أو ذره النيتروجين الرباعية بمادة تفاعله الأساسية: الأستيل كولين) ربطا كهريا 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 الهيدروفوبية 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 البيبتيد المتقاربة بالجزء البروتيني للإنزيم فكلما زاد تفرع السلسلة كلما صغرت مساحة سطح الجزيئي كلما قل الفعل المتبادل بين هذه السحب الإلكترونية للجزيئات فتنخفض 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 السالب



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 المسام يتكون معقد الإنزيم والمثبط شكل رقم (٢-١٠)

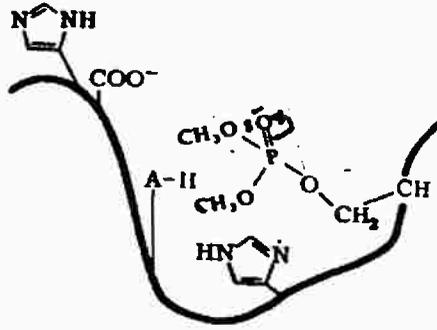


شكل رقم (٢-١٠): خطوة تكوين معقد الإنزيم والمثبط

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 التثبيط (Inhibition constant : K_i : K₃) 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 جزيئات السموم الفوسفورية العضوية والتي يمثلها الثابت (K₂ : Kp) متوسطة و سرعة تفاعل التثبيط (K₃ : K_i) بطينه جدا لذا يتراكم الإنزيم المثبط ومعقد الإنزيم وماده تفاعله (فى حين نجد أن الثابت (K₂) متوسط السرعة ولكن أقل مما فى حالة السموم الفوسفورية و الثابت (K₃) أقل بطيء أيضا) .



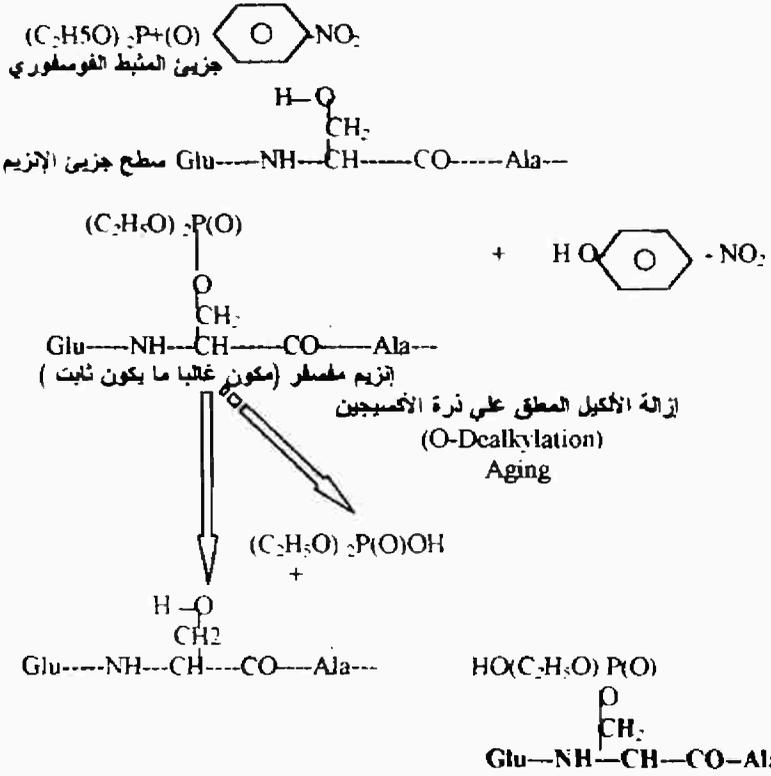
شكل رقم (١٠-٣): خطوة تكوين الإنزيم المفسفر

ونجد أن ثابت التثبيط (K_i ; K_3) 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 النيوكلو فيلي لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتي بالإنزيم على ذرة الفوسفور الإليكترو فيلية فهناك علاقة خطية بين ثابت معدل التحلل القلوي ومعدل تفاعل جزئى السم الفوسفورى مع الإنزيم : ثابت ثنائى الجزئى (K_i : Bimolecular constant).

و لطالما ترتبط القوة المناهضة للإنزيم بقوة سحب الإليكترونات بمواضع الإستبدالات بالمجموعة التاركة فإنه يمكن تقدير قوة السحب الإليكترونى 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 الكولونىة (Cholinergic synapsis) وهو ما يؤدي فى النهايه لتخريب (Vilocate) عمليه إنتقال السيل العصبى من الخلايا العصبية المساعدة فى العقد العصبية (وفى نفس الوقت فإن الجهاز العصبى الطرفى خاصة مناطق إتصال العصب بالعضلة لا تتأثر لأن الناقل الكيمىائى بينهما هو حمض ل - جلوتامات .



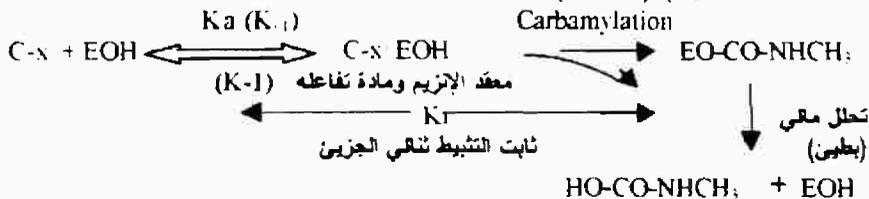
شكل رقم (١٠-٤) : الإستعادة وفشل الإستعادة لنشاط الإنزيم

٢- ميكانيكية (آلية) فعل السموم والملوثات الكارباماتية

(Mode of Action of Carbamates Poisons & Pollutants)

يمكن التوقع بأن النشاط التثبيطي العالي للإسترات الكارباماتية العضوية للإنزيم الأستيل كولين استيريز والذى يحدث نتيجة تتداخلات هيدروفوبية (Hydrophobic Interaction) لتكوين معقد الإنزيم-جزيئ المثبط الكارباماتي (Enzyme Carbamate Inhibitor Complex) فهي مركبات ذات ميل (Affinity K_a) منخفضة حيث أن تكوين المعقد يكون متصل فتحدث عملية كربمة (Carbamylation) بتفاعل الجزيئ وارتباطه مع مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتي 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 (K_d) 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 استعادة نشاطه مرة أخرى حيث يكون ارتباط 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 الاختلافات هنا هو الثابت k_3 - (خطوة إزالة الاستلة الكربمة) وتكون المعادلة التجريبية هي :

$$K_3 + \frac{1}{K_2} \frac{I}{K_d + I} = \frac{V_{ss} - V}{V_{ss} - V}$$

و لا تعتمد قيمة (V_{ss}) على الوقت طالما وصل التفاعل للحالة الثابتة (Steady state) وهنا تكون ثابتة لآى 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 (i) والتي غالبا ما تكون أو % من (i) وبفرض أن $V_{ss} \cdot K_3$ صغيرة جدا وتهمل فإن المعادلة السابقة تختصر للمعادلة التالية :

$$P / K_d + 1 \div [K_2 = T / V \div V_0 =$$

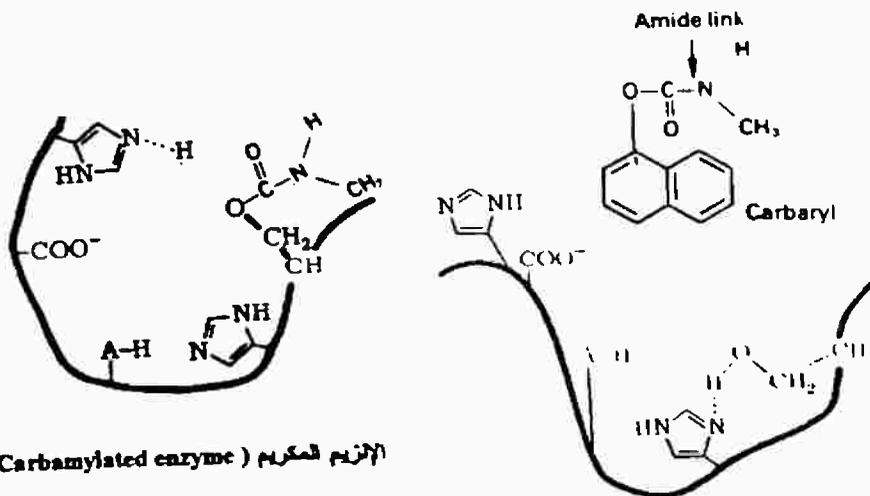
وهذه الحالة تتعلق عمليا بكل السموم الفوسفورية والكارباماتية المثبطة والتي لها قيم (K_i) أكبر من 10^{-1} مول / دقيقة $^{-1}$ / 25°C م .
 وفي كثير من التجارب و مع الأخذ في الاعتبار استخدام الحالة الثابتة بحيث $[I] \gg K_d$ و $K_2(1/K_3+1)$ و باستبدال K_i بالمقطع K_d / K_i نحصل على المعادلة التالية :

$Y = \frac{V_{ss} - V}{V_{ss}}$ لن $K_3 + K_i [I] = \frac{v}{t} : Y$ حيث $K_3 + K_i [I] = \frac{v}{t} : Y$
 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) $\frac{d[EC]}{dt} = [EC]K_3$
 إذن $tK_3 = \frac{V - v}{v}$ لن

حيث : v هي السرعة قبل التثبيط

v : هي السرعة عند بداية الإسترجاع

V : هي السرعة عند الإسترجاع في اللحظة (١)



الإنزيم المعرّب (Carbamylated enzyme)

معدّ الإنزيم و المثبط الكارباماتي
 (Enzyme - Carbamate Inhibitor Complex)

شكل رقم (١٠-٦) : خطوات تثبيط الإنزيم بمركب كارباماتي عضوي

ويتوقع قيم لن $(v-v_0) / (v-v_0)$ مقابل الزمن (t) تحصل على خط مستقيم ميله - K_1 وعند هذه الحالة الثابتة تكون $(d[EC]/dt) =$ صفر

$$[EC]K_2 + [ECX]K_3$$

$$K_2/K_1 + (K_2/K_1)(1/Kd) = V_{ss} / (V_{ss}-V_0)$$

ويتوقع قيم $(V_{ss}-V_0) / V_{ss}$ مقابل $[I] / 1$ نحصل على خط مستقيم والقاطع $[I] / 1$ الذي يعطى $1 - (Kd) / 1$. 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 الكرباماتية 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 الكربمة (Decarbamylation) يستغرق وقت قصير (دقائق) علاوة على أن درجة الموائمة أو الميل ليست كبيرة حيث تتوقف فقط على النواة الكرباماتية وليس على الجزء الإضافي (Rest part) كما بالسموم الفوسفورية العضوية . وهناك آراء تشير لعدم حدوث عملية كربمة 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 الكرباماتية وطالما أن خطوة الكربمة (K_c) تعتمد لحد كبير على الموائمة فإن عملية الكربمة 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 $(K_1 + K_2)$ فهي بطيئة لأبعد حد وبالتبعية يتراكم الإنزيم المفسفر ويقيم $K_1 \cdot K_2$ وتكون تحت المستويات العادية العملية فإن المعقد للإنزيم والمثبط $(EOHP_2)$ لن يكون موجود .

أما بالنسبة للسموم الكرباماتية فإن ثابت الكربمة (K_c) أكثر بطيء من السموم الفوسفورية (1/دقيقة) بالطبع فيبلغ (0.05 / د) وأيضاً ثابت المواثمة (K_a) 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 العالي أو بالإمرار على السيفادكس فإن الإنزيم يستعيد نشاطه بانعكاس المعقد أو جزء منه وفي جزء آخر بواسطة إزالة الكربمة والتي تساوى كما سبق (0.05 / د) وعليه يمكن حساب فترة نصف الحياة للكربمة وهي 40 دقيقة حتى ينكربم 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 خلاص 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 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 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 (K₁) تكون سريعة لدرجة عدم إمكانية قياسها بينما (K₂) يمكن قياسها. ولأن قياس ثابت معدل التثبيط الكلى (K₃) 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 (K₃) التى فترة نصف حياتها ٤٠ دقيقة فإنه فى خمس دقائق فإن ٩٠% من الإنزيم المكربم تزال كريمةته .

• والعامل الثانى هى خطوة الكريمة الكلية لا تحدث من الوجة العملية ولشرح هذه النقطة سوف تعتبر الحالة التى تكون عندها تركيز المثبط أكثر تركيزا (١٠٠ مرة) عند (K_a) وعليه فبمجرد حدوث إزالة الكريمة فإن الإنزيم ينتج ونحصل على تفاعل حلقي وتحت هذه الظروف المفروضة فإن (K₁ و K₂) تكون سريعة لدرجة يهمل معها الإنزيم ويصبح هذا النظام مستقر.

وعند تساوى المعدلات الحقيقية $K_3 = K_2 (EOH \cdot Cx) \quad K_1 = K_2 (EOC)$

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 (K₁) 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 فينيسل ميثيل كريامات أظهرت المعادلات الإرتباط الهيدروفوبى (α) والنشاط الكيمىائى الإليكتروتى (δ) يلعبا 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 الكيمائى فى التثبيط .

• ففي حالة الإستبدال بالوضع ميتا وبارا: تشير بأن الإستبدال بالحلقة والمودى لإفراد اليكترونات أى الإستبدال الذى يخفض نشاط التفاعل يؤدى 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 داي ميثيل فينيل كربامات كمثبطات لإنزيم كرات الدم الحمراء (بوفين) / 38°C

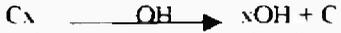
K_i د	K_a	$K_a/K_2 = K_i$ د ^{-١} مول ^{-١}	الإستبدال فى الموضع أورثو
١,٦	$2 \times 10^3 \times 3.9$	$10^3 \times 5.4$	فينيل ميثيل كارباميت
١,٤	$10^3 \times 3.4$	$10^3 \times 4.1$	٣-٥ داي أيزو بروبيل فينيل
١,٠٥	$10^3 \times 1.5$	$10^3 \times 1.1$	أيزو بروبيكس فينيل
١,٢	$10^3 \times 6.7$	$10^3 \times 1.9$	٤-ميثيل ثيو - ٣-٥ داي ميثيل فينيل
١,٣	$10^3 \times 1.1$	$10^3 \times 1.3$	كارباريل
٠,٢٢	$10^3 \times 1.5$	$10^3 \times 1.5$	فينيل داي ميثيل كاربامات
٠,٧٥	$10^3 \times 5.8$	$10^3 \times 1.3$	٣-٥ داي أيزو بروبيل فينيل
٢,٤	$10^3 \times 9.3$	$10^3 \times 2.6$	١-٣-٤ فينيل كارباريل
١,٣	$10^3 \times 8$	$10^3 \times 1.6$	١-أيزو بروبيل 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 مثبت (K_a) فإن 1.1×10^{-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 (k_a) أو تزيد قليلا فلماذا لا تهمل وتقبل النظرية: بأن تتفاعل الكريامات 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 الماكن الصحيح مع التحلل المائى القلوي للفوسفات العضوية والكريامات العضوية



وكثير من الاختلافات فى المركب C_x مثل طبيعة المجموعة التاركة والتي لها تأثيرها على المعادلتين السابقتين مباشرة كما أظهر ذلك العالم Aldridge فالمعادلة السابقة تفاعل إستبدالى نيوكليوفيلى فإذا أعتبرت مجموعة الهيدروكسيل مادة متفاعلة أو تفاعل إليكتروفيلى فإنها ستكون ملائمة للجدول السابق وبالتالي فإستبدالها بإستبدال إليكتروفيلى 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 للتبع عندما يزيد تركيز المثبط فهى تتبع فى أى وقت بأنه يمكن لأى فرد أن يشك فى تركيز المثبط أو فى معدل تكوين الإنزيم المكربم لأن هذا المعدل يحصل عليه بواسطة $K (EOH)$ وعلى النقيض فالنظرية الأولى تظهر بأنه بمجرد ما يصل تركيز المثبط لأعلى من (K_a) قطيعيا 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 (K_a) والمعتمد أساسا على الموائمة 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 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 الموائمة بين جزئى السم والإنزيم لكي يثبت نفسه جيدا على سطح الإنزيم فالمركب سريع الانحلال والأقل ثبات هو المركب ذو التأثير البطيء من حيث السمية والعكس بالسموم الفوسفورية .

وبما أن $\log V = \Delta t / 2.3 \log V = 1/1 - 1/K_2 + K_a/K_2$ وبالضرب فى 1

$$K_2/Ka = K_i \text{ وبما أن } |K_2 + Ka/K_2|^{1/\lambda} = |\Delta t \cdot 1/2.3 \text{ Log } V|$$

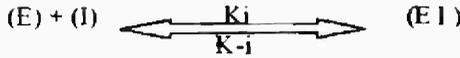
$$i/K_2 + 1/K_i = i \cdot 1/K_2 + 1/Ka = i/p$$

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⁻) وقيمته منخفضة لثابت التثبيط (K_i)

ب- المجاميع الطاردة للإليكترونات لها قيمة سالبة (δ⁺) وقيمته مرتفعة لثابت التثبيط (K_i) فيزداد التثبيط .

وحيث أن ثابت معدل الارتباط هي ثابت يعتمد على العاملين (E) (I) (E I)



فثابت معدل التفكك (ki) (Dissociation contant) = $K_i / K_i [E] [I] / [EI]$

فكلما زادت قيمة K_i كلما زاد التثبيط والعكس والمعتقد أن الإنزيم المثبط

[EI] تتكون مرة واحدة وبسرعة (K₁) وتتحلل مرتين :

مرة إلى [E] وبسرعة (K₂) ومرة إلى [E] [I] وبسرعة (K₃)

وبما أن التفاعل من مرتبة الصفر ، لذا لا يمكن وضعهم بمعادلة واحدة

ومن هنا أشار ميخائيلس للصورة :

$$K_2 + K_3 / K_1 = \text{سرعة الاختفاء / سرعة التكوين}$$

أى أن المعادلة تعتمد على ثابت الأتزان K₁ . K₂ (سرعة التفاعل العكسي)

$$K_2 / \lambda = K_m / \lambda \text{ إذن } K / K_1 + K_2 = K_m / \lambda$$

وعندما تكون سرعة تكوين المعقد عالية أي أن قيمة (K₁) كبيرة تكون

قابلية الإنزيم لمادة تفاعله عالية . وعندما تكون سرعة تحلل المعقد منخفضة

أي أن قيمة (K₂) صغيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله منخفضة .

$$\text{إذن المواثمة (Affinity)} = \text{ثابت الميل} = K_m / \lambda$$

٣-آلية فعل السموم والملوثات الهيدروكربونية العضوية الكلورية

(Mode of Action of Chlorinated hydrocarbons Poisons & Pollutants)

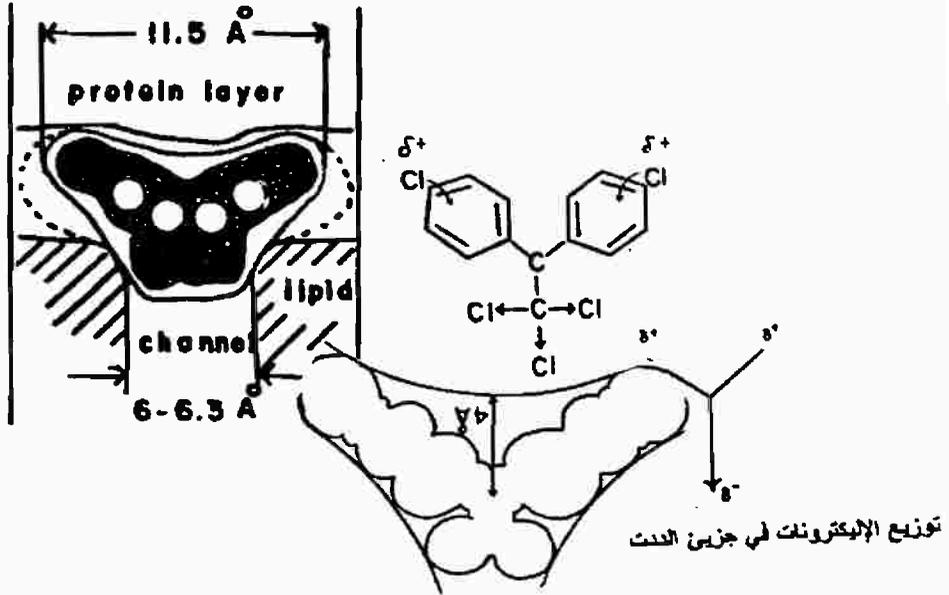
من المناقشة السابقة في العلاقة بين طبيعة التركيب الكيميائي للجزيئ السم و الفاعلية يتبين كيف يلعب تصميم تركيبة الجزيئ دورها الفعال من حيث السمية ومحاولات إكتشاف مماكنات أخرى فعالة للمركب علاوة على شرح آلية فعلها فالوصول لأقصى تفاعل متداخل يبين تصميم هذه التركيبة والمستقبل الحيوى يجب وأن يكون الحجم الكلى 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 والمتماثلة 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 لضياع 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 (E²s) 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 .



إنتطابق جزيء الدنت علي جزيء البيوبروتين

شكل رقم (١٠-٧): موديل إفتراضى يوضح إمكانية إنتطابق مماكنات الدنت

والمحتوية علي مجاميع مختلفة علي المستقبل

وطور Holan نظرية موقع المستقبل لشرح السمية من خلال مركب الدنت ومماكنه بارا- إتيوكسى ولكلاهما سمية متساوية وإمكانية إنتطابق علي المستقبل الحيوى بسهولة فالحجم المحدد بموقع المستقبل لمجموعة الهالوجين أو الألكوكسى المستبدلة علي 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 الدنت ومماكناته القدرة علي توزيع نفسه فى غشاء العصب الليوبروتينى وينداخل معه فترتبط الإستبدالات بحلقة الفينيل بطبقة البروتين ربما خلال الشحنة المنقلة للمعقد (Charge transfer complex) حيث كون

الحلقتين عموديتين على تجويف المستقبل أما السلسلة الجانبية (CCl₃) 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.

وتزداد 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 المساحبة للاليكترونات ذات التأثير الحسى السالب (Inductive effect : -I) ويعتمد إنتشارها على تجزئتها أى على معيار ثابت التجزئى زيت/ماء (Oil / water Partition Constant π) وهو معيار يركز على الصفات الطبيعية لها (الليوفيلية) حيث :

$$a = CPx \text{ أو } b + p$$

حيث p : معامل التجزئى زيت / ماء و يصنف ليوفيلية المركب عن طريق قياس التأثيرات الهيدروفوبية للجزئى .

C : التركيز اللازم من جزئيات المركب لإظهار الإستجابة a و b : ثوابت

وتكون بذلك الطاقة الحرة اللازمة للتغير الناتج عن الإستبدال لصورة

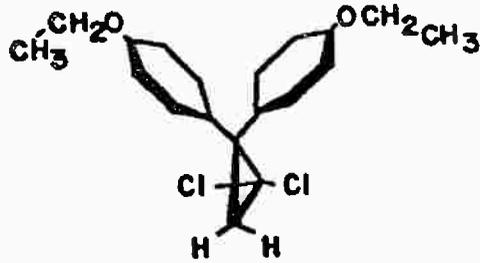
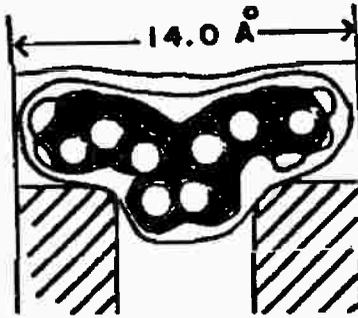
أخرى هي : $(\pi) = P x$ (المركب المقابل والمحتوى على المجموعة المراد إستبدالها)

حيث P : معامل تجزئى أوكتانول/ماء π : ممان ثوابت هامت

ومن المناقشة المقتضية السابقة يتبين أن إجراء أى إستبدال بالجزئى

يؤدى 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 نرات الكلور بالحلقتين العطرئين 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 عالى السمية للتدييات وذوات الدم الحار :
فلور < كلور < بروم < يود
اتجاه انخفاض السمية و هو نفسه اتجاه زيادة القطر الفري لذرة الهالوجين

- أما بالنسبة لمجموعة التراى كلوروايثان فوجد أن سمية المركب تصل أقصاها تبعا للترتيب التالي أيضا مع الأخذ فى الإعتبار أن عمليات التمثيل (Metabolism) لجزيئى الددت ينتج عنها ممثلات (Metabolites) هى فى الواقع مماكنات للمركب تتفاوت فى درجة سميتها تبعا لبنائية تركيبها وهو ما يتوقف بدوره على شكل وحجم والوزن الجزيئى للممئل 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 ٢٢-٢ هس بارا-كلوروفينيل :

واعتبرت المجموعة الخاصة بالنشاط السام للجزيئى لإرتباطها بلجزيئى البروتينى فى غشاء محور العصب ولهذا يؤدي الإختلاف فى موضع نرتى الكلور 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 القتلة للنصف بدم للفران LD₅₀ 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 الوظيفي 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 للفران بالغم ١٤٩٥ مللج /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 2,2-bis (p-chloro phenyl) : فسميته تبلغ ١ / ١٠ من سمية مركب الددت) وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران المعاملة عن طريق الفم ٢٤٠٠ مللج / 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 للفران عن طريق الفم ١٧٠٠ مللج /كجم ١٧٠٠) .

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 : DDEthane

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 ممكن 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 دورانه حول محوره.

٢-٦- أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو ايثان (قطر ذرة الكلور ١,٨ حجمستروم) بثلاث مجاميع هيدروكسيل (قطر مجموعة الهيدروكسيل ١,٧ حجمستروم) أو بثلاث مجاميع ميثيل (قطر مجموعة الميثيل ١,٢ حجمستروم) تكونت مماكنات 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 عصبى 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 % على الترتيب.

□ نظرية مارتن ووين (Martin & wine theory) :

حيث أعزيا السمية لطبيعة الإستبدالات في الجزيئي والمؤثرة بالتأثير الإليكتروني 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 على إتفاد جزيئي كلوريد هيدروجين بالمواقع الحيوية رغم توافر متطلبات لوجر في تركيبة البنائي ولكن ظهر إعتراض على النظرية وهو أن مركب ٢و٢ بس (بارا-كلوروفينيل) او ١و١-تراي ميثيل ايثان سام بالرغم من عدم مقدرته على إطلاق جزيئي كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية .

□ نظرية ريميشneider وأوتو (Riemschneider & Oto) :

حيث أعزيا السمية لتوافر الصفات المحددة التالية بجزيئي مركب الدددت و متشابهاته ومماكناته :

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 فجزئيات 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 أعاقا أو تثبيط لنظام إنزيمى بمتبيقات مركب الدنت ومشابهاته أو مماكثاته مثل :

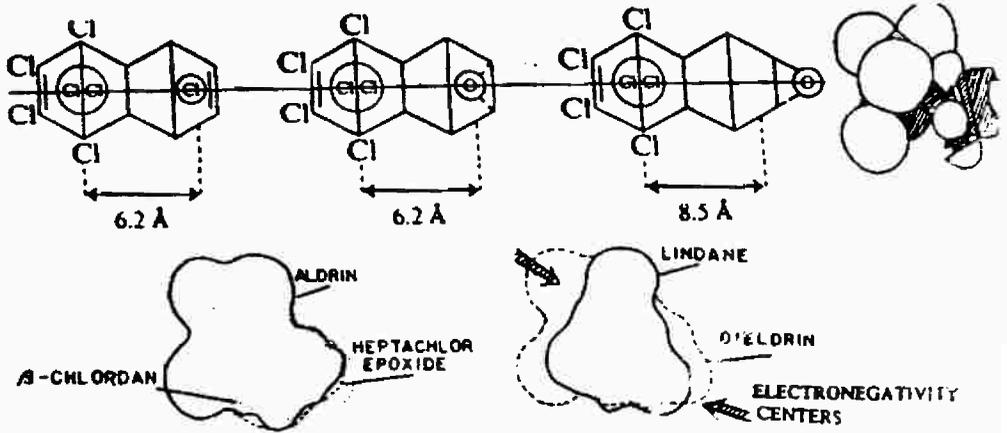
١. نظام إنزيم السيتوكروم أكسيديز

٢. إنزيم الكاربونيك إنهدريز وذلك عند أخذ (uptake) وتخزين جزئيات 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 الكيميائى 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 السيكلودايينات (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 إيثيلين 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 احتوائها 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)



٤-١-١ مركب الكلوردان (Chlordane) و الذي يصنف تبعاً لمراتب السمية (Category of toxicity) بالمرتبة الأولى (Class I) لخطورته على الإنسان و

الثدييات 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 التنفسي (الجرعة القتلة للنصف للفران بالملم ٢٢٥ ملجم/كجم فى حين تبلغ الجرعة القتلة للنصف للفران عن طريق الجلد ٨١٠ ملجم /كجم) والتعرض المزمن يؤدي لضرر كبير على الكبد كما أن تأثيره عصبى متأخر (Delayed neuro toxicity) أيضا يؤدي 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 الثدييات باللبن مما يؤدي لتسمم الأطفال الرضع .

٤-٢- ألدرين (Aldrin : HHDN : Endo - Exo) :

ويصنف المركب تبعاً لمراتب السمية فى المرتبة الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة فهو سم عصبى لامس ومعدى وعالى السمية للإنسان والثدييات وذوات الدم الحار (تبلغ الجرعة القتلة للنصف للفران بالملم ٢٩ ملجم / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٩ أمثال مركب الكلوردان أما الجرعة القتلة للنصف للفران عن طريق الجلد فتبلغ ٩٨ ملجم/كج) وله فترة كمون متأخرة (Delayed neurotoxicity)

يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية بصورة ألدرين أو ألدرين إيبوكسيد : ديلدرين و يفرز بلبن الأمهات الثديية مما يعرض صغارهن الرضع للتسمم وأثره الباقى طويل فيصل لست سنوات ويتعرضه للعوامل البيئية المؤكسدة أو بداخل جسم الكائن الحى يتكون المشتق الأكسجيني 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 للثدييات 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 باراسمبتاوية ومثابته تماما لما يظهره التسمم بالفوسفات العضوية في حين أن الديلدرين لا يحدثها وأعراضه على القطط تشير لتأثيره على الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي كما أظهر انخفاض 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 بالأثروبين . كما لوحظ إنخفاض شديد في مستوى أس تركيز أيون الهيدروجين قدرة ٠,٢ وحدة وربما لنقص في فاعلية الأنزيم ويعزى ذلك للتأثير الباراسمبتاوي (القلب) وبالرغم من أن المساهمة قليلة فهي مشابهه 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 التثبيبه 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 فنقرز الإسترات المسببة للتشنجات أو الموت ببعض الحالات خاصة وأن إستر جاما- بيوتروبينامين 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 بلبن الأمهات الثديية مما يؤدي لتسمم صغارهن الرضع . وبالتعرض لمبتدباته تظهر أعراض مميزة وهي عدم تناسق الحركة (Ataxia) وعدم التوافق في تنسيق الحركة واحتباس بولسى (Anuria) واختناق رئوى مع استسقاء بالرئة مع زرقة بالجسم .

٤-٤-٤ - 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 جداً (الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالملم ١٠ مللج / كج من وزن الجسم فتبلغ سمية عشرة أمثال سمية الكلوردان تقريباً في حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران باللمس عن طريق الجلد ٣٥ مللج / كج من وزن الجسم) . ويتأكسد المركب لمشتق تأكسدي مماثل في سميته للمركب الأصلي و للمركب صفات تراكمية بالأنسجة الدهنية فمعدل تراكمه ٣,٦ ويتم إخراجه بالبول . كما لة سمية منخفضة على المفترسات والنحل والطيور و الأسماك . ويؤثر المركب على الجهاز التنفسي فيثبط إنزيم السيوكروم أكسيديز

٥-الهيبتا كلور (Heptachlor)

يعد ناتج ثانوي 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 لأمس و معدى (الجرعة القتلة للنصف للفران بالفم ١٠٠ ملنج / كجم من وزن الجسم فسميته تبلغ خمسة أمثال مركب الكلوردين والجرعة القتلة للنصف للفران عن طريق الجلد ١٩٥ ملنجرام /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 (Epilophform) فهو منبه للجهاز العصبي المركزي (CNS) كما يؤدي إلى فشل و إستسقاء برانشيمة الكبد و طلائية الأنابيب البولية كما يؤثر على إنزيم السيبتوكرم أوكسيديز .

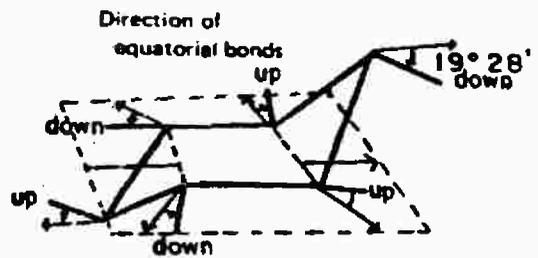
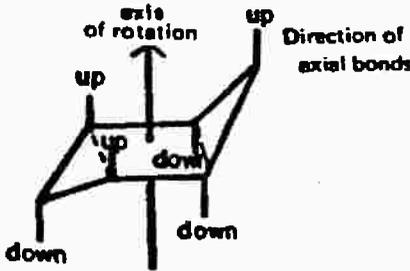
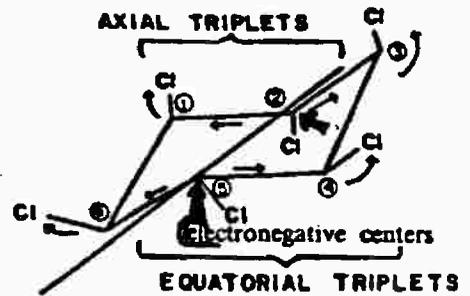
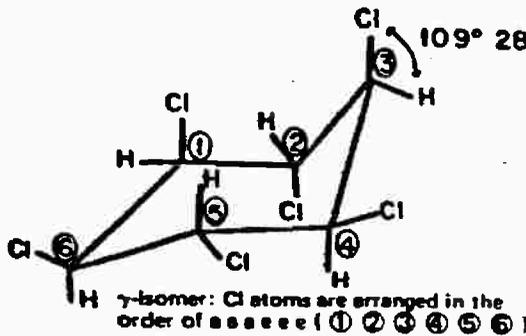
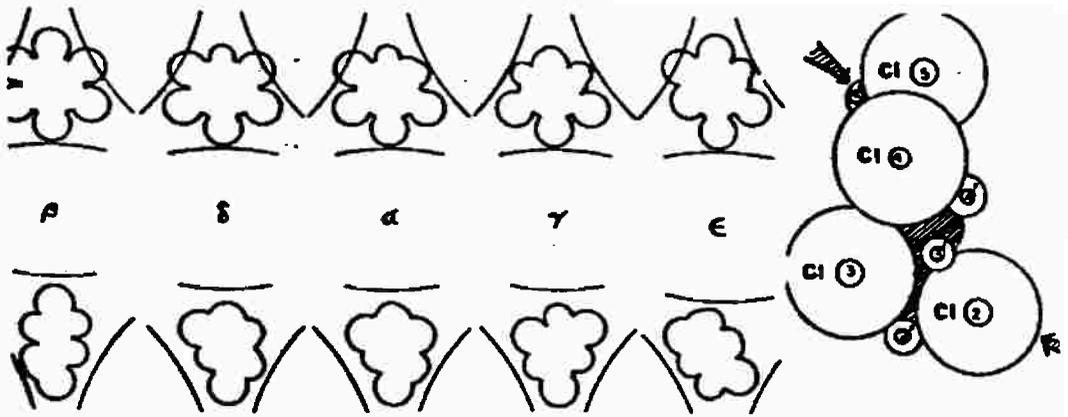
٥-آلية فعل هكساكلوروسيكلو هكسان (Hexachloro cyclo Hexane :HCH):
ويوجد للمركب ستة عشرة مشابه فراغى (كما أنه أصلاً يوجد فى صورة متشابهين هما المشابه مضاهى :سيس (Cis) وياخذ شكل الكرسي حيث يوجد ثلاث ذرات كربون فى مستوى والثلاث ذرات كربون الأخرى فى مستوى آخر وهو أكثر ثبات والمشابه مخالف:ترانس(Trans) حيث يوجد ثلاث ذرات كربون فى مستوى والثلاثة الأخرى فى مستوى آخر ويلاحظ أن الستة عشرة متشابهاً والنااتجة من ارتباط 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 (٦٢% للموت) و يصاد سمية المشابه جاما . وهو مشابه ضعيف من حيث إثارته للكائن فهو ضعيف الإنطياق 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(٥% للموت ٥)

وهو مشابه ضعيف من حيث إثارته فهو ضعيف الإطباق على المستقبل ج-المشابه جاما (γ - isomer): أو اللندين حيث نرات الكلور بالموضع (aaa eee) ويوجد بالخليط بنسبة ٨-١٥% وله صفات تراكمية عالية فيؤدى لتسمم مزمن . وهو أكثر المتشابهات سمية فتبلغ سميته ١٠٠-١٠٠٠ قدر أى مشابه آخر (%الموت ٩٨) وشديد الإثارة وضغطه البخارى عالى ٩.٤ $\times 10^{-1}$ مللم ز / 20°C و ثابت كيميائيا عدا بالمحاليل القلوية حيث تحدث له عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination)

ء-المشابه دلتا (δ - 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 .

ه-المشابه ايبسيلون (ϵ - 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 ايبسلون 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 متافسة مع التركيبات القريبة الشبة منه وهى الميسواينوسيتول (meso inositol) فاللندين



شكل رقم (١٠-٩): مدي إنطباق مشابهاة هكساكلوروسيكلو هكسان وتوزيع ذرات الكلور بالمشابهاة

ليس مماكن له تماما ولكن هيدروكسيل الإينوسيتول هو المماكن للندين)
 فالخمائر (Sacharomyces) ترتبط بالعديد من الهكساكلورو و السيكلو هكسانات
 الأخرى الخاصة بتمثيل اللندين) و يمكن زيادة التشيط أكثر بإضافة
 الميسواينوسيتول أي أن اللندين يلعب دور مضاد للتمثيل (Anti metabolite)
 للميسواينوسيتول و يعضد ذلك :

• سلالات الخمائر التي تحتاج للميسواينوسيتول *Nematospora craisa* 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 للتدبيبات 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 إنتظام الخطوة والتمدد (Prolongation) وإجهاد (Prostration)
 - ب- يحدث التنفس بقوة كما في مركب الددت ومماثل له مع أمتداد 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 إرتباط حرارى سالب ولكن قيمته العددية أقل من الددت فأرتفاع الحرارة إلى ١٧ °م مع مركب الددت يزيد سميته إلى ١٩ ضعف في حين مع اللندين يزداد إلى ٢-٣ مرة .
- و- للمركب ومشابهاته صفات تراكمية عالية تؤدي لتسمم مزمن عالى خاصة المشابه ألفا وبيتا حيث يخزن ٧٥ % من الجرعة بالأنسجة الدهنية في صورة ثيوكلورفينول وفينول 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 العصبي ويتركز بتركيز عالي بالمناطق الطرفية في العقد العصبية للأجزاء الصدرية والبطنية فتبدأ الأعراض بإثارة ثم فقد التوافق الحركي ثم الشل غل للمواقع مع زيادة حادة في كثافة التنفس حيث له تأثير مخزن لإرتفاع ضغطه البخاري لذا تزداد السمية التنفسية بارتفاع الحرارة في نفس الوقت تتخفض السمية باللامسة بارتفاعها كما يؤدي لاضطراب في تخليق الاستيل كولين وبالنسبة للأعراض الهستولوجية فتظهر تغيرات نسيجية بخلايا الهيموليمف كزياد عددها وتفاوت أنواعها وهم 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 الكيميائي والذي لا يتعدى الكربون والهيدروجين والأكسجين والنتر وجين ومن هنا فليس لها أثر متبقى طويل يؤثر على حيوية الكائنات المتعرضة لها وصفاتهما الطبيعية والكيميائية وذلك نتيجة سرعة تدهورها وإنهيارها (Deterioration) لسرعة تأثرها 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 (Fumugant 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 البخاري أو الاستخلاص بالمذيبات وتبلغ نسبة ١٤ % وفي صورة كبريتات نيكوتين كما يحتوي مستخلص نبات الدخان أيضا علي الكالويدات قريبة من حيث التركيب البنائي والكيميائي وأهمها التورنيكوتين (Nor nicotine) والأتاباسين (Anabasin) . ويوجد النيكوتين في الطبيعة في صورة مشابهة ضوئي يساري (L-isomer) فالمركب نشاط ضوئي (Optical activity) حيث يوجد شكليين

تركيبين فراغيين 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 للموائمة العالية:الميل (Affinity) لشكل الجزيئى الفراغى ووسطح المستقبل الحيوى [مناطق الإتصال الشبكية الكولونية المحتوية على الوسيط الكيميائى الناقل: الأستيل 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 نيستروجين 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) :

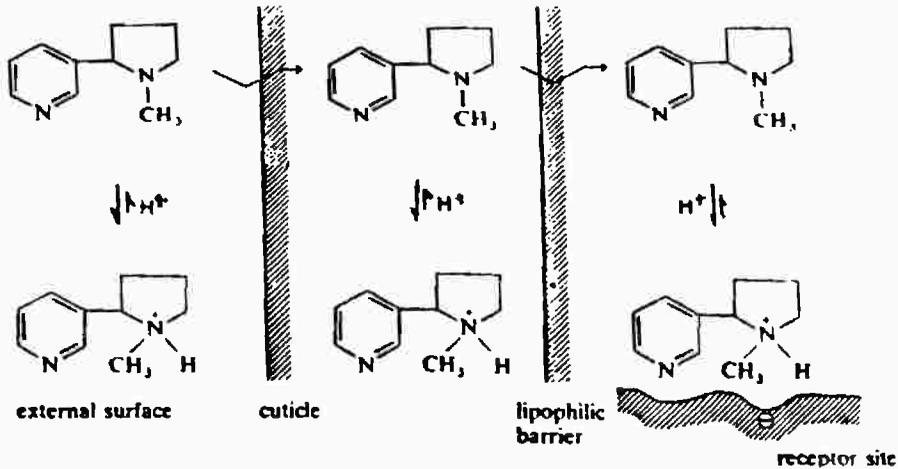
حيث تكون حلقة البيروليدين (Pyrolidine) مكسورة وسميته أقل من

النيكوتين :

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 الكيمىائى 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 الارتباطين 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 الأسيثيل كولين والماتلمة لمثيلتها بالنيكوتين سميت بالتأثيرات النيكوتينية (Nicotinic effects) حيث تتداخل جزئياته في الالتقاءات العصبية العضلية بنهايات الأعصاب: الشبك العصبية فتعوق مستقبلات الأسيثيل كولين فيظل السيل العصبي بصفة مستمرة حتى تجهد العضلات :

أ-زيادة اللعاب (Salivation) .
ب-القيء (Vomiting) نتيجة تنبئه العقد العصبية (ganglionic stimulation)

ج-تليف (Fibrillation) لتنبئه الالتقاءات العصبية العضلة

د-ضعف العضلات و إنقباضات كولونيه (Cholinic convulsions)

هـ-توقف التنفس (Cessation of respiration) لتأثر الجهاز العصبي المركزي.

إذا ما أخذنا في الإعتبار نظرية النقاط الثلاث وأن سميته تعتمد على الوضع الفراغي المميز للمجاميع z, y, x بالجزئى مقابل z, y, x بسطح المستقبل الحيوى:

أ - فإذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل فى مجموعتين فقط فإن كلا المتشابهين اليسارى واليمى 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 الكيمياءى الفراغى مع الثلاث نقاط بالمستقبل الحيوى.

وتظهر آلية فعل النيكوتين فى كونه مضاد لمستقبل الأسيثيل كولين حيث يعد مستقبل الأسيثيل 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 الإتصالات النيكوتينية مما يؤدى لسدها .

ولكون الشبك النيكوتينية بالحشرات موجودة فقط فى الجهاز العصبى المركزى حيث العوانق المضادة لفضائية الجزئيات الهيدروفيلية والمشحونة والنتروجين الرباعى لها تأثيرها السام على الحشرات وليس تأثيرها على إنزيم الأسيثيل 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 الأسيثيل 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: النش (Twitching).

المرتبة الثانية (Category 11) : وتشتمل على الاتصالات العصبية المصدرة 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 جداً . 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 و فى 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 العصبي المركزي لصعوبة تمييز الناقل الكيميائي فى سلسلها المعقدة للخلايا العصبية (حالة وجودها بالجهاز العصبي) : 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 يبنه
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 (Verugs) وإغماء (Nausca) وقىء واضطراب
بالرؤية والسمع وإرتباك عقلي وتنفس سريع ثم فقد الوعي مع إرتجافات
شديدة تساعد على حالة الخنق (Esphyria) لزيادة إستهلاك الأكسجين .

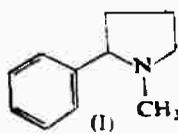
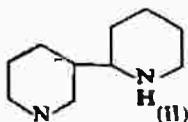
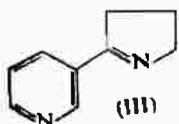
بينما لا تمثل الأعراض المزمنة مشكلة فهي مركبات متبخرة سريعة
التطاير يتخلص منها أو يحولها لمواد غير سامة بالرنتين والكبد والعضلات .
أما التركيزات العالية من النيكوتين فتؤثر على الجهاز العصبي المحيطي
فتتخفف ضربات القلب حيث يبدأ التأثير على الألتقاءات العصبية العضلية
فتظهر الأعراض الفسيولوجية و الهستولوجية كتحبب السيترولازم 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 ففي

التسمم الفعلي يمكن تكرار ملاحظة هذين التأثيرين المعاكسين متتابعين لذا فنتش العضلة وإنقباضها 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 اللعب وقىء وضعف فى 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 أى مكان آخر فموقع الفعل بالصرصور حيث الرعشات يكون على العقد فقط والحقيقة أن النيكوتين وبتركيز ١٠^{-٣} مول ينبه الإتصالات العصبية العضلية والتي تحكم بعصب العضلة ومما سبق نجد أن الموقف هنا يخالف ما يوجد بالثدييات و الذى يلعب دور مماثل للأسيتيل كولين . وطالما أن الفعل بالجهاز العصبى المركزى 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 فى التركيب البنائى المؤثرة أي علاقة التركيب البنائي بالفاعلية البيولوجية وهى :

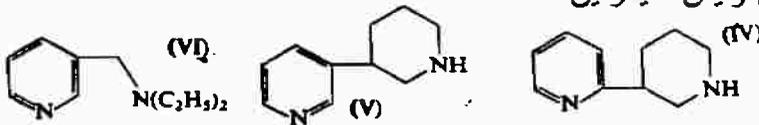
- ١ - وجود حلقة البيريدين لذا فالمركبين الأول والثاني غير فعالين .
- ٢ - النتروجين الأكثر قاعدية والمتصل بحلقة بيريدين سيكون له قاعدية متوسطة القوة وثابت تفكك من ٨ - ٩ ولذا فالمركب الثالث ذو القاعدية ٥,٥ غير فعال .



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_2) أو $(NHCH_3)$ أو (NHC_2H_5) فقيرة من حيث السمية . ومن المدهش أن المركب $(NHCH_3)$ 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 الأستيتل 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 تترن

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 للأستيتل كولين سيكون لها نيتروجين بروتونى عند موقع المستقبل ولذا فمجموعة $(R-N^+-H)$ بما تماثل مجموعة $[N(CH_3)_3]^+$ بالأسيتيل 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 الإبداعي العالي بواسطة قابليتها لخفض أو إزالة التمرکز للشحنة الموجبة على نرة النيتروجين بالنيكوتين البروتوني .