

الباب الحادي عشر

السمية الإختيارية والمقاومة

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 تقاديبها (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 بيئة 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 والصورة 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 وبسرعة 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 . وبأستخدام 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 مثيويت 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 لوغار يتم الضغط البخارى لها في حالة التشبع .

□ أما عامل الذوبانية في الدهون :الليبوفيلية (Lipophilic : Liposolubilty) فهو إحدى العوامل الهامة في نفاذية جزيئات السموم و الملوثات البيئية إلي داخل أجسام الكائنات المعاملة أو المتعرضة لها عند ثبات الضغط البخاري لها فعند تساوي مادتان في الضغط البخاري فإن كمية الجزيئات النافذة من كل منهما تتناسب طرديا مع معامل توزيعها في المذيب الزيتي / 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 وتثبيطها .

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 البيئي لمكان التلثير (Site of action) وهو ما يسمى بالإختبارية الامتصاصية(Absorphon selectivity)

فعند التعريض عن طريق الجلد والغم والجهاز التنفسي والحقن ثم تقارن نتائجها فإذا حدثت سمية بعد وصوله للداخل يطلق عليها سمية إختبارية داخلية (Intrinsic selectivity) . ويجب الأخذ في الإعتبار التداخل المؤقت فى عوامل الإختبارية فالامتصاص البطيء تقابلة سمية منخفضة و عليه 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 التفافية و الذي يقاس :

عامل التفافية (P : Permeability factor) -
الجرعة القاتلة للنصف (LD₅₀) بالمعاملة السطحية / الجرعة القاتلة للنصف (LD₅₀) بالمعاملة بالحقن

وإنخفاض قيمة عامل الففافية (P) تزداد التفافية السريعة والمتداخلة مع سرعة مهاجمة جزئيات المركب لمكان التأثيرة والعكس وهو يعرض المركب للانهييار .

٤-تمثيل المركب كعامل مؤثر في النفاذية : فعلية التمثيل الداخلي لجزئيات السم بجسم الكائن الحي (In-vivo) والمؤثرة على سلوكه مع الأنظمة البيوكيميائية :

□ فبعضها يحدث له تشييط (Activation . Intoxification) فيصبح أكثر فاعلية حيوية بمكان التأثير وهو ما يسمى بالتمثيل التشييطي (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 لإنهييار 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 فاعلية 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 ٢٠-٥ % في حين يرجع الفعل المتخصص لمركب داي مثيويث (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

كمنزيب دهنى

□ ولم يتمكن العلماء حتى الآن بالجزم من أن الإختلاف فى التمثيل (Metabolism) يرجع لظاهرة المقاومة ولكن يمكن التعبير بأن سرعة إنهيارها 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 بإنزيم الفوسفاتيز الأكثر نشاطاً 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) وإنزيم الفوسفاتيز الحامضى . فتمثل تحقيق الإختبارية والتخصص فى جزئيات السموم فى إدخال مجموعة معينة على النواة وإزالتها بالكائن المستهدف يؤدي لتنشيط النواة والاستفادة التطبيقية من ذلك هى إيجاد تركيبة سامة معينة على درجة تخصص عالية وإختبارية أعلى بعد معرفة التفاعلات البيوكيميائية الحادثة بالكائن وهل هى هدم أو تنشيط ثم إيجاد الإختلاف فى طبيعة تأثير كل من الكائن المستهدف والكائن غير المستهدف الذى غالباً 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 الكلور فورم 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 .

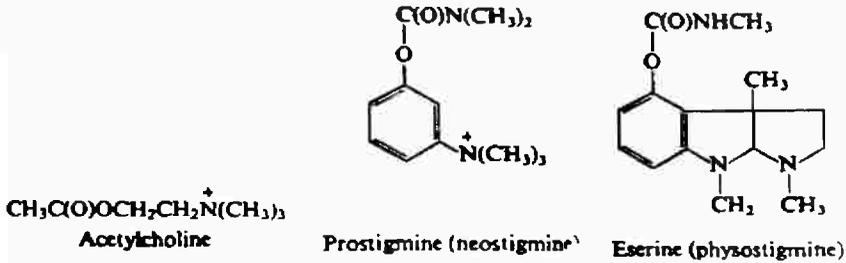
وقد تخرن المركبات أو نواتجها بالأنسجة الدهنية مثل ددت (DDT) و الددا (DDE) بالثدييات خاصة بالطوار المتحملة لتأثيره أو بالسلاطات المقاومة لفعله وهو يؤكد أهمية بالتخزين في زيادة درجة تحمل ومقاومة الكائن المستهدف له ويتحكم في هذا معامل التوزيع التجزيئي (Partition Coefficient) وكلما زاد المعدل بين الدهن والماء كلما زادت سميته للثدييات و العكس وهو ما يفسر شدة سميتها علي الثدييات رغم تواجد الإنزيمات الهادمة لنواتج أكسدتها (Para oxygenase) بتركيز عالي في الدم والكبد وعلية 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 جزيئات المركب السام لمكان الفعل (التأثير) كعامل مؤثر لتحقيق الإختبارية : فالمركبات المتأينة كالأستيل 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 بالتثدييات . كذلك فالغشاء حول الليفة العصبية والذى يحمية من التركيزات العالية للبوتاسيوم والكاتيونات الأخرى كالصوديوم وبتمزقه قد تحدث الإستجابة سريعا للأيونات بنفس درجة التثدييات .

□ فالمواد الغير متأينة تخلل الغشاء وبسرعة فهو المسنول عن فشل المواد المتأينة فى إحداث السمية للحشرات مثل الأستيل كولين والبروستجمين والعكس بالتثدييات .

□ والمواد الكاتيونية يتوقف نشاطها الكهربى على خلو العقدة من الغلاف عند إستخدام تركيزات مرتفعة (١٠⁻¹ مول بينما لا يؤثر على العقدة المغطاة فيقوم البروستجمين بإيقاف عقد الجراد بكفاءة ١٠٠ مرة بالحقن عند المعاملة السطحية وعلية ينشأ من تأثير مركب TEEP 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 التثدييات فمركب (TEEP) 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 التآين 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 الإتريم لأنها مركبات ضعيفة التأثير عليه لضعف خاصية جذب الاليكترونات للفوسفور وعالية فالكاتيونات تخلق درجة تخصص عالية فتسهم التدييات ولا تتأثر الحشرات أى أن السموم الكاتيونية سموم متخصصة للتدييات .

□ أما المركبات القابلة للتآين (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⁻) والذى يتوقف كميته على درجة حموضة الوسط وقوة القاعدة ، أما القواعد القوية تأخذ بروتونات حرة على درجة الموضوعة 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) لا تفقد داخل الحبل العصبى وتقل بزيادة قيمة ثابت التآين (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 التآين لمركب = ٧ فهذا يعنى أن نصف عدد جزيئات القاعدة يكون متآين وتكون كفاءته ضد

الحشرات نصف كفاثة ضد الثدييات ومنها يمكن التنبؤ بما يحدث للمركب .

□ فلو 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 المنوية للمركب ذو ثابت تفكك يساوي ٩ .

□ وتزداد النفاذية للعصب بزيادة الحموضة للاختلاف في درجة تسيط 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 قاتل 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 سميثة 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 الاختيارية 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 الاختيارية للفقاريات والمتعلقة بالسمية لمركب ما للكائنات الغير مستدفة بتأثيرها المزمى وتحدث الاختيارية فى التأثيرات المزمى والسمية المتأخرة ويكون لها أهميتها المعنوية :

فالتعرض الطويل للفنران لمركب الديلدن 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 الفتلة للتغذية للحشرات	قيمة الجرعة الفتلة للتغذية للثدييات	معدل الاختيارية (VSR)
المركب أ	٠,٠٢	٢	١٠٠
المركب ب	٢,٠	٢٠٠	١٠٠
المركب ج	٢,٠٠	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

فالمتيثل براتيون خطر على الذباب بينما ليس للمالاثيون تأثير.

فالتعريض الموضوعي لمركب الكاربازيل 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 بالمرّة .

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 للتدرييات لمركب الأبات (A batc) 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 علسي تحمل تركيزات مرتفعة من مادة سامة حيث تقتل غالبية الأفراد بتركيزات منخفضة منها لعدم إحتواء تركيبها الوراثي (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 الترقيق بينهما من خلال تقدير تركيز المادة السامة أو متبقياتا أو ممثلاتها (Metabolites) والتي تتحملها معظم أفراد سلالة ما دون أن تقتل ونلك من خلال دراسة العلاقة بين لوغاريتم التركيز ودرجة الاستجابة وتسرع التباين الجيني 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 مميّنة لغالبية الأفراد الموجودة بالمجموع الطبيعي 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 للابناء 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 تلامساً 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 وغالباً كذلك متحمل كل نوع بالنسبة لكل مركب سام وطور و جنس معين وطريقة إختبار معينة .

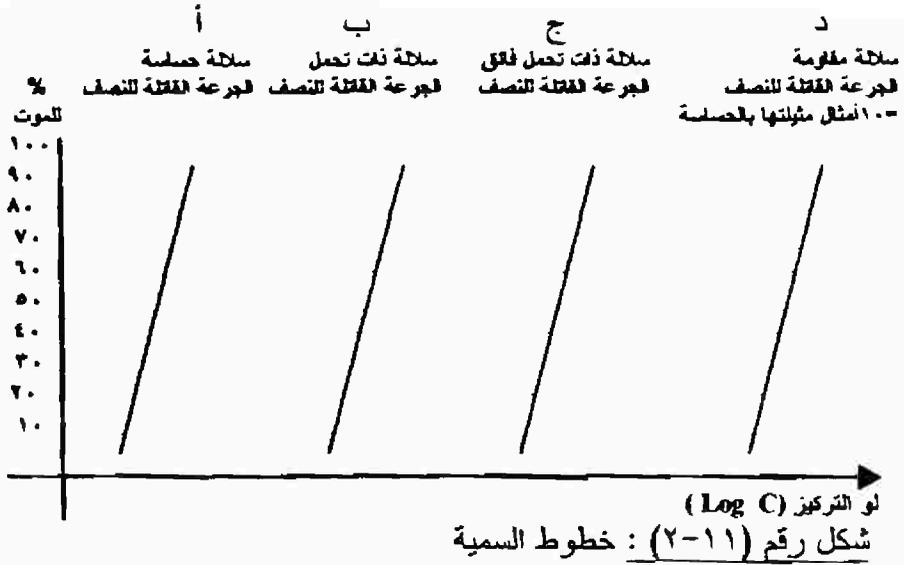
أما التحمل الفائق (Vigor tolerance) فهي القدرة الفائقة لسلالة علي تحمل تركيزات أكبر مما تستطيع تحمله أفراد سلالة حساسة حيث تتراوح قيمة الجرعة أو التركيز القاتل للنصف من ٢-٩ أضعاف ما تتحملة أفراد السلالة الحساسة حيث أن أفرادها في طريقها إذا ما أستمروا في تعريض أجيالها المتتالية لمتبقيات المادة فتعاقب 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 السلالة من أفراد ناتجة من جيل معاملة بها أو التعرض لظروف بيئية سيئة أو للتعرض لمركب سابق أو لزيادة تركيز ونشاط إنزيم داخلي هادم للسم أو مع قدرتها أصلاً على تخزينه أو تغيير تركيبية المورفولوجي والداخلي أو الفسيولوجي .

فغالبية أفراد أى سلالة 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 تقريباً 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 ووراثه 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 بفوض 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 وانعكاس المقاومة فيحدث لميل الخط (Slope) ما حدث أثناء تكوين سلالة مقاومة فترتفع نسبة الجرعة القاتلة للنصف ويتغير ميل الخط لدرجة المقاومة .

أما في حالة انعكاس المقاومة فيحدث عكس ما حدث في شكل الخط أثناء تكوين السلالة المقاومة فيتحرك الخط تجاه تركيزات منخفضة فنقل 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 نو 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 تماما أو متتحية تماما 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 المنوية 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 ١٠٠×٢١ فالنقطة الأولى علي الخط تقابل ٨٠ % وفاة وتطرح منها القيمة $١٠٠ \times ٢١ = ٥٥$ % .

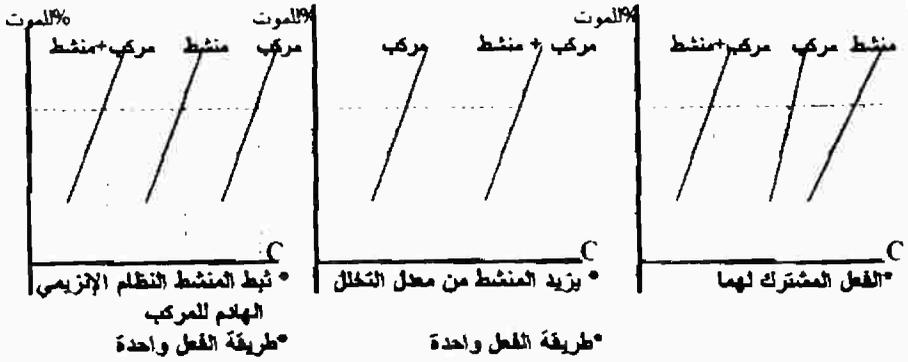
و بعد إيقاف استخدام المركب السام لفترة زمنية معينة يحدث انعكاس المقاومة (Reversion of Resistance) يختلف تبعا لنوع السلالة المختبرة والمركب السام المختبر فنجد أن نسبة الأفراد الحساسة تزداد تدريجيا - تغيير

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 تنخفض سرعة الهدم لتأثيرها المبطئ 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 (Potentator) 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) لتفهم العامل المنشط =

الجرعة القاتلة للنصف للمركب السام بفرده / الجرعة القاتلة للنصف للمركب السام + المنشط

فاذا 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 المخلوط وتكون قيمة الجرعة

القاتلة للنصف أقل لزيادة سمية المخلوط . وقد يؤدي المنشط لزيادة الكمية

الملتقطة من المركب السام بالكائن المستهدف وهنا يكون ميل الخطين واحد

أي متوازنين وتقل الجرعة القاتلة للنصف .

أما إذا كان المنشط سام فتكون المحصلة النهائية لسمية المخلوط هي محصلة

سميتهما معا .

أما إذا كان المنشط سام والمركب السام مختلفين في طريقة فعلهما ينخفض

الميل وتخفض الجرعة القاتلة للنصف والخطين

يصبحا غير متوازنين .

أما إذا كان المنشط سام والمركب السام متماثلين في طريقة فعلهما فينخفض

الميل وتخفض الجرعة القاتلة للنصف والخطين

يصبحا متوازنين .

التنبؤ لما يحدث للسلالة مستقبلا :

حيث يتم تتبع قيمة الميل والجرعة القاتلة للنصف للسلالة 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
بدورة على البيئة حيث ينخفض معه تعداد الأعداء الحيوية تباعا حيث يكون
تأثير المركب السام وبنفس التركيز المستخدم أثرة على الأعداء الحيوية عن
الكائن نفسه .

والمقاومة كظاهرة طبيعية في العشيرة (Preadaptive phenomena)
لاكتسب خلال نفس الجيل أو بالتعرض لجرعات منخفضة لانسبب الموت
لأى 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 تقبل وبالتالي تسرع 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 الظروف 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 للدبت 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 لجزيئي المركب السام لذلك تقل 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 وبعادة تنعكس المقاومة ببطيء وبالانتخاب للمرة الثالثة تصل المقاومة لأقصى درجة و تثبات حتى عند إبعاد المركب حيث ترجع زيادة المقاومة بالمرة الثانية والثالثة لإنتخاب تركيب وراثي بعدد من العوامل حتى يتمكن جين المقاومة لمركب الددت أن يظهر أكثر تأثير و ثباتا في حين سلالة الذباب (Multix) 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 الغذائي وقلة تحمل الجوع .

كذلك فتأثير الطور المعرض أثره على سرعة الانتخاب وظهور السلالة المقاومة كذلك فقد ترداد 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 نون إنتاج سلالة مقاومة كذلك يختبر المركب على إنتخاب السلالة المقاومة معمليا لتعين سرعة إحتمال سرعة ظهورها ودرجتها والتبؤ بما سيحدث عند التطبيق الميداني .

كذلك فزيادة عدد جينات المقاومة يبطء ويأخر تكون السلالة المقاومة ولطول الفترة المنقضية لتجمع عدد كبير من الجينات المقاومة لمركب ما في العشيرة قبل تعرضها له لايعنى ضرورة وجود الفرد المقاوم لأن جين المقاومة إذا كان متنحيا (recessive) كان الفرد الحامل له حساس وفي صورة غير متماتلة (Heterozygous) وباستخدام المركب تقتل الأفراد الحساسة مع باقى الافراد التي لا تتحمل جين المقاومة .

أما إذا كان جين المقاومة ذو سيادة غير تامة (Partial dominance) فتتجو نسبة من الأفراد التي تمثل جين المقاومة في صورة غير متماتلة تتوقف على التركيز المستخدم درجة السيادة .

أما إذا كان الجين ذو سيادة تامة (Dominant) فإن الفرد الذى يحمله في 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 تكونها لزيادة درجة التباين الوراثي والعكس صحيح فعندما ينخفض التباين الوراثي يقل تأثير الانتخاب ولهذا فعالبا ما يفشل فى تكويـن 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 مثبقيات 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
 فيتزاوج مع الأفراد المتبقية من المعاملة فتتخضع نسبة الجين المقاوم
 (ظهور سلالة مقاومة تعنى زيادة تكرار جين المقاومة بالعشيرة للمركب
 الذى إذا ما استبدل بأخر تبدأ الزيادة فى تكرار الجين للمركب الثانى الذى قد
 يكون من نفس المجموعة الكيميائية للمركب أو من مجموعة اخرى وفى نفس
 الوقت ينخفض تكرار الجين بالعشيرة للمركب الأول وهذا يعد علاج مؤقت
 ناجح تطبيقيا . ويحدث مقاومة لمركب من السموم الكلورونية العضوية
 كالذباب المقاوم للجامكسان والكلوردان والديلدرين) يستخدم السموم
 الفوسفورية العضوية المختلفة (حيث تقسم لعنة 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
 فهي 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 يبطيء 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 يبطيء 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 ددت - ديهيدروكلورونيز بالذباب المقاوم للددت 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 للددت والباراثيون .

كذلك يجب استخدام المركبات ذات الارتباط السلبي (Negative correlation) فالمقاومة المشتركة ما هي إلا حالة ارتباط 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 الددت وبروميد البوتاسيوم أو إسترات حمض البروموخليك مع الذباب المنزلي المقادم للددت 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 السيانيد 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 ارتبطت ايجابيا 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 سلفاثيرازين (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 لاثوثر على الاعداء الحيوية كالسموم
دات الاثر السام الاختياري (Selective effect) أو السموم الجهازية (Systemic
. effect)

ويتحكم فى معدل نمو المقاومة العوامل الوراثية وعوامل التطبيق
والتحكم الغذائى والاختلاف فى الحساسية الكائنات الحية المعتمدة عليها
الاعداء الحيوية فى غذائها حيث يعمل المركب على إنتخاب جين مماثل R
لكل من الآفة والعدو الطبيعى إلا أن الآفة لها هنا إمداد غذائى وقد يتيح لها
التكاثر وسرعة زيادة المجموع والعكس مع الأعداء التى تواجه بمشكلة
النقص فى 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 $10^4 - 10^7$ وقت معاملة
المجموع الخضرى بمركب أزينفوس 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 فى 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
الثانى فإن الإستمرار فى الانتخاب يبطئ نفس 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 ابدا .

ولقدرة الكائن على التأقلم الطبيعى دورها فالإثاث الكاملة التطور
والعديدة العوائل تتحمل السموم نتيجة الضغط الكيمائى الحيوى المرتبط
بغذائها خلال مدة تطورها فارتفاع النشاط الإنزيمى و المرتبط بالانتخاب
الطبيعى لفقد سمية المكونات الطبيعية الكيمائية كالسبائيدات و القلويات و هنا
تلعب إنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) دورها فى 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 المنوية 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 والنيماطودا .

وتمثل البكتريا مجموعة كبيرة من الكائنات الحية الدقيقة خاصة المكونة لجراثيم مثل مجموعة بكتريا مرض اللبن (Milkydisease) 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 فتتغذ محتويات المعدة القلوية للدم ويتغير درجة أس أيون الهيدروجين بالدم فيسبب الشلل والموت .

• و يحدث شلل للمعدة بعد ساعات من التغذية فتتغذ 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

ويقل إستعمال الفطريات (Fungi) لإعتماد نجاحها على ارتفاع الرطوبة حتى تتمكن الجرثومة من الإنبات على جدار الجسم ثم جسم الافة ثم تنمو الابتوبية (Hypha) وتخرق جدار الجسم للداخل وتتكاثر وتملىء تجويف الجسم مثل جنس *Beauveria bassiana*

أما الفيروسات (Viruses) وأهمها polyhedrosis و Granulosis ويصيب الأبطوار الغير كاملة بينما يحمله للطور الكامل بدون حدوث مرض وينقله لنسله 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 لنسوع وتركيز المادة الطاردة و عمر وطور وجنس 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 (Mitinff) 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 التأكيد 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 secretory) ثم يتجمع بعد ذلك فى غدة (CC : Corpora cardiaca) وتنتقل منها بالدم لخارج القلب وتوزع على أعضاء الجسم المختلفة ويعتقد انه يسبب إفراز هرمون الاكدايسون (Ecdyson) والمسمى بهرمون النمو والتكوين :هرمون الإتسلاخ والمفرز من غدة الصدر الأمامي (Prothoracic) حيث يؤثر على الأعضاء العصبية بجدار الجسم فتحدث تغيرات خلوية تؤدى 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 (Callata : ca) إما يتأثير الاكدايسون أو الخلايا المفترزة بالمخ دوريا وتسيطر على التطور (metamorphosis) ففى 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 الإعتبار مقدره الكائن على هدمها عندما لايتوفر الداعى لوجودها بالجسم لذا يحتمل ظهور سلالة مقاومة لها .

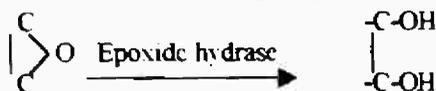
المقاومة المشتركة (Cross resistance) :

أظهرت الأبحاث المتتابعة أن السلالة المقاومة لمركب معين كثيرا ماتظهر مقاومة مشتركة لمركبات أخرى مشابهة أو مختلفة كيماويا فكفاءة المركب الجديد تقدر على أساس قدرته على قتل الكائنات المقاومة لمركبات أخرى وأثره على ظهور أو تطور المقاومة المشتركة لمركبات أخرى . ويلاحظ أن استعمال 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 للدناف والإيثيون والترايبيون والتي كانت ناجحة من قبل فى مكافحته . وأنت 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 لإنزيم ددت ديهيدروكلورونيز ولذا فمن المنتظر أن يكون الذباب المقام للددت مقاوم لمبيدات أخرى ويكون الإنزيم أكثر نشاطا على مركب الددد(DDD) والميثوكسي كلور عن الددت حيث يقوم الإنزيم بهدم وإزالة سمية المركب ويختلف معدل الهدم بين أفراد السلالة الواحدة وبين السلالات ويعتمد الإنزيم 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 مقاوما 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 تعرضه لها 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 ويرفع مقاومة سلالة الذباب بالددت ١٠٠٠ مثل زادت مقاومتها للندنين ٣ مثل .

ويقوم إنزيم إيبواكسيد هيدريز (Epoxide hydrase) بالسلالات المقاومة بهيدرة حلقات الإيبوكسيد بمركب السيكلوداينين



ويلاحظ من الجدول التالي رقم (١٠-٢) أن إنتخاب الذباب بالميثوكسي كلور لم يكون سلالة مقاومة له أما إذا كانت حساسة للددت واللدنين أو تصبح شديدة المقاومة للددت ومقاومة للندنين (النصف الثاني من الجدول) ولم تتكون مقاومة مشتركة للبرولان والديلدرين . أما إنتخاب سلالة مقاومة للذباب باللندنين فأدى لإنتاج مقاومة مشتركة قوية للديلدرين والكلوردان وأما أن تكون مقاومة مشتركة للددت (٢٠٠مئل) وللميثوكسي ١٠ مئل أو يزداد تحملها للددت (٤ مئل) وتظل حساسة للميثوكسي كلور .

وعند إنتخاب سلالتان للذباب إحداهما بالددت فصارت مقاومة له وذات تحمل فائق للندنين والتوكسافين وقليلاً للهيبتاكلور والألدرين والديلدرين وإنتخبت الثانية بالددت أولاً ثم بسادس كلوريد البنزين مع رشة واحدة بالديلدرين فصارت شديدة المقاومة للددت وسادس كلوريد البنزين وذات مقاومة مشتركة للهيبتاكلور والتوكسافين والألدرين والديلدرين وهذه المقاومة المشتركة ترجع للإنتخاب بسادس كلوريد البنزين مع العلم بأن السلالة الأولى كانت بعد الإنتخاب مقاومة للددت ١٠/١ مقاومة السلالة الثانية تقريبا .

وبإنتخاب سلالة من الذباب بالكلوردان كونت مقاومة مشتركة للجامكسان والديلدرين ولكن ظلت حساسة للددت مما يثبت أن المقاومة للجامكسان والكلوردان والديلدرين مستقلة عن المقاومة للددت وإنتخبت سلالة أخرى بالكلوردان وصارت مقاومة له (٢٥٠مئل) ومقاومة مشتركة للديلدرين ٣٤ مئل وللندنين ٢٢ مئل . وإنتخبت سلالة بالديلدرين فكانت مقاومة مشتركة للكلوردان مقاومة مشتركة للندنين وذات تحمل فائق للددت وزاد تحملها للميثوكسي كلور وأكثر حساسية للبرولان علما بأن السلالة كانت أكثر مقاومة للديلدرين من السلالة (النصف الثاني من الجدول)

ولوحظت ظاهرة زيادة مجموع أفة معينة بعد المعاملة بالديلدرين نون تأثير على المفترسات والمتنافسة معها ويرجع ذلك لزيادة نسبة البيض الموضوع بالإثاث بنسبة ٧٠ % . وأستعمل البرولان و اليبولان (نيتروبرافينات) والذان لايمكن إزالة جزيء كلوريد هيدروجين منهما بإنتزيم الديهيدروكلورونيز فكانت فاعليتهما عالية على السلالة الحساسة أما سلالة (NAIDM) المقاومة للذنت والميثوكسي كلور والكلورودان والديلدرين والحساسة للذيلان (المركبين معا) عندما إنتخبت بالذيلان لمدة خمسة أجيال صارت مقاومة ١٠٠ مثل .

جدول رقم (١٢-٢) :درجة المقاومة المشتركة

عدد الأجيال المنتجة للسلالة المقاومة	ذنت	ميثوكسي كلور	الذنين	كلورودان	ديلدرين
ذنت (١٨ جيل)	٨٠٠	١٤	٤	٢	٣
ميثوكسي كلور (٢١ جيل)	١	١٨٥	٢	٢	٢
لذنين (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	٠,٠٢٣	٠,٠٦٨	٠,٠١		١,٠٢٣
ذنت	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
لذنين	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 /كائن)						
السلالة	الباراثيون	الملاثيون	كلورنيون	ديبزينون	داي كاثيون	رونيل
الحصاصة	٠.٠٢٣	٠.٥٨	٠.٦٤	٠.١٠	٠.١٥٥	٠.١٦
المنتخبة بالباراثيون	٠.١٣	١٣.٠٠	٢.٤	٠.٤٢	٠.٤٣	٠.٩٠
المنتخبة بالديازينون	٠.٠٩٠	٣٣.٠٠	٣.٠٠	٠.٩٠	٠.١٩٠	٠.١٩
المنتخبة بالكاثيون	٠.٠٥٦	٤٩.٠	١.٠٠ <	٢٩.٠	١.٢٠	٠.٣٢
المنتخبة بالملاثيون	٠.٠٦٢	١.٠٠ <	١٩.٠	٠.٢٣	٠.٢٦	٠.٥٢

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

الكورثيون / 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 ١٠,٠٠٠ 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 / أنثي معاملة سطوحيا)				
	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 بالكورثيون	١,٠٠ <	١,٠٠ <	٠,٣٠	٠,٨٠	١,٠٠ <
المنتخبة بالملاثيون	١,٠٠ <	١,٠٠ <	٠,٢٦	٢,٢	١,٠٠ <

والإنتخاب بالددت لاينتج 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 للملائيون بعد ١٦ / جيل من الانتخابية .

والسلالات المقاومة للمركبات الفوسفورية عادة ما تكون مقاومة مشتركة قوية للسموم الكلورينية 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 الانتخاب 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) :

السلالة	ايزولان	مركب ٣	بيرولان	مركب ٦	السيفين
الحمامة	٠,٩٠	٠,٩	٠,٩٠	٢,٩٠	٢,٧٠
المنتخبة بالمركب ٣	١,٠٤	٤,٢٠	١,٢٠	٥٠ <	٢٠ <
المنتخبة بالبيرولان	٢,٨٠	١,٨٠	٣٧,٠	٥٠ <	٢٠ <
المنتخبة بالبيرولان	٧,٢٠	١,٦٠	٣,٢٠	٥٠ <	٢٠ <
المنتخبة بالسيفين	٠,٧٠	٠,٨٠	١,٤٠	٥٠ <	٢٠ <

فالانتخاب بالمركب ٣-أيزوبروبيل فينيل -ن-ميثيل كربامات (٣) صار مقاوم وكون مقاومة مشتركة للبيرولان والسيفين والذكتران كما أن الانتخاب بالسيفين صار ذو مقاومة مشتركة للمركب ٣-أيزوبروبيل فينيل -ن-ميثيل كربامات ولم يكون مقاومة مشتركة للايزولان أو البيرولان أو الديملان أو مركب (٣) .

ويلاحظ أن الانتخاب 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 الانتخاب بالمركب (٣) / ٥٩ جيل لم يرفع درجة تحملا إلا قليلا بينما ذو مقاومة مشتركة للسيفين ومركب (٦) . والانتخاب بالسيفين صار ذو مقاومة مشتركة لمركب (٦) وزاد تحملا للبيرولان والاييزولان ومركب (٣) والديملان .

والإنتخاب بالمركبات ثنائية الأين الحلقية : السيكلودايين كالايزولان /
٥٥ جيل رفع تحملها وكونت لها مقاومة مشتركة لمركب (٣) والبيرولان
فائق للديميتلان 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 دنت بمركب كارباماتي (١) زاد تحملها له وصارت ذات تحمل فائق
للديازينون 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 للديلدرين 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 فسائق

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)

فنتج نتيجة الانتخاب بالمركب السام بحيث تتمكن أفراد مجموع الكائن الحي المعامل من تقاوى ملامسة المركب السام لمدة تكفى بالأ يتعلق بها تركيز كافى لقتلها فتتجو منة. وعلية فدرجة تحمل أفراد المجموع لا تتغير ولكن سلوكها والذي يؤدي لهذا النوع من المقاومة السلوكية . ويصعب التاكيد 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 الخارجى للجسم يتحكم فيها حجم الوسط الحامل وعلية فان عامل انخفاض النفاذية يشارك عامل نقص معدل التقاط المركب ، فعامل المقاومة يعبر عن نفسة 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 فان الجين المسبب لقله 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 البطني 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 البطني بمحلول ملحي وأسيتون ثم التشريح 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 الكيوتيكل 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 التمثلية كذلك تنظم عزل وحجز مكونات الخلية عن الوسط الخارجى ومستوى تركيز الايونات 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 على 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 على زيادة أو نقص السمية .

وعند تصور دخول المركب للجسم دون فقد فليس المهم كيف كانت سرعة النفاذية للمركب بعد الجرعات المميطة 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 في 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 يأخذ 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^٢ (٥٠٢٤ سم^٢ / جم) وبقياس وزن الطور اليرقي الثالث للذودة القارضة كان ١٠ مللج ومساحة سطحها ٢٩,٩ سم^٢ / جم وبالتالي فإن مساحة الحشرة = ١٠٠ مرة قدر الإنسان وبذلك تكون المساحة المعرضة عامل معنوي في زيادة الأخطار نتيجة التعرض الخارجي (الملامسة) للسموم .

٢-٣- الربط والنفذ على الأماكن المختلفة (Binding & loss at differnt sites):

يؤدي ارتباط 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 يحمي عن عمليات التمثيل الهادمة وعلية فعندما يكون التمثيل سريع فإن إنعكاس الروابط تسرع عملية عزل المركب . أما الروابط الغير عكسية فسميتها تعادل قوة التمثيل في إزالة السمية . وتأثير الاختلافات التركيبية لبروتين دم 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 للنشاطات ولكن يفسل في الوصول السريع خلال الكيويتكل أو القناة الهضمية وهنا تكون فرصة التخلص منه سواء بإفرازة خارج الجسم فيزال أول بأول أو بتمثيلة فيقل تركيزه 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 أثار 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 فيبتسنى 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 لتقل 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 في تركيبه تكون نتيجتها زيادة في السمك تؤثر بدورها على معدل النفاذ وبالتالي امتصاصه داخلها كذلك وجد أن المحتوي 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 الذي 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 التاكسدي 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 في إفراز معظم منبقيات السم المتخلل بصورته الأصلية أو بعد تمثيله وبتركيز 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 برييتوني 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 فتمكن بذلك من تحمل تركيزات عالية عن مثلية الحساس والذي 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 نوبان 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 إحداها 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 (الميتوكرومات الحتوية على الحديد والاكسيديز المحتوى على
النحاس والفلافوبروتين) فحمض هيدروميانيك السام يمنع عمل الإنزيمات
المحتوية على معادن فيقف النظامان الاوليان ولا يتأثر النظام الثالث
(الفلاكوبروتين) خاصة إذا ما ارتفع تركيزها بالجسم وهو ماعزيت له
المقاومة .

٥- سلوك الكائن (Behaviour):

تغيير الكائن من سلوكه لتغادي وتجنب الفعل السام للمركب يجعله أكثر
مقاومة كمقاومة فيسيولوجية أو وراثية فالحشرة القشرية الحمراء تقاوم غاز
حمض الهيدروميانيك 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 فكونت مقاومة منعكسة لمركبي الهيبتاكلور
والديلدرين والإندرين والتوكسافين فالجين الذي يعطى مقاومة عالية
للسيكلوداين موجود وبتكرار عالي كما أو تقليل حساسة الجهاز حيث يتأخر
ظهور الاعراض أو لحدوث طفرة نادرة تحول الجهاز الحساس لغير حساس
كنظام وقائي لها فدرجة تحمل الجهاز المحلول لغير حساس أعلى مما لا
يتحملة السلالة المقاومة .

كما وجد أن إنزيم Ca-ATF ase بالجهاز العصبي للسلالة المقاومة للددت
ويصل الفرق في تركيزه الي 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 الرئيسي 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 التناسلية 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 وكبير حجم المجموع وحركة و تنقله وانتشاره وتواجده .

وكلما كان المركب أكثر ثبات كلما كان التطور أسهل وأسرع كما في حالة الددت و السيكلوداينين و العكس في الكاربامات المتوسطة و الفوسفورية العضوية الأبطأ باستثناء حالات قليلة كالملاثيون .

ويمكن منع نمو عملية المقاومة للتغلب على فقد السموم فمقاومة يعنى الفشل في التحكم في تعادده وتفاقم الضرر الاقتصادي 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 أيضا استخدام السم ذات الأثر الباقي القصير فلا تستمر معها عملية الإنتخاب لفترة طويلة .

٨- العامل الوراثي بالكانن المقاوم :

ترجع صفة المقاومة لإنتخاب أفراد مالكة لجينات مقاومة يتوارثها بمرور الوقت وتعاقب الأجيال . أما ظاهرة التكيف أو التأقلم الطفرى كالتحمل والتي تتطور من خلال جيل واحد للتكيف الفسيولوجي لا تشارك بصورة ضخمة في 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 في العمليات الفسيولوجية والبيوكيميائية ولكن وجد أن تطوير المقاومة يتم خلال أجيال معدودة فتطور المقاومة يعتمد على تكرار الجين المحدث لها تحت ضغط إنتخابي وكلما زاد تكرار الجين كلما تطورت المقاومة بسهولة وسرعة وهنا يجب إيجاد علاقة بين التركيب الوراثي المسبب للمقاومة وبين المركب الذي كي يؤدي دوره يجب وأن يصل وبتركيز كافي 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 متماثلة 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 متماثلة تبعاً للمركب ودرجة سيادة الجين أما إذا كان الجين نو سيادة تامة فإن الفرد الذى يحمله فى صورة غير متماثلة 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 تصاعدياً 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 تدريجياً 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 فى 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 فى 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 والكرباماتية العضوية والمتمركز في تثبيط انزيم الكولين استيريز والذي 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 الآليات (Allelism).

ويؤدى المعدل المتناقص في التثبيط على تأجيل الموت في غياب العمليات الأخرى لخفض كمية المثبط الموجود كذلك يحدث تغيير في إنزيم ددت ديهيدروكلورونيز DDT-dchydrochloronase المسبب الرئيسى للمقاومة لمركب ددت ويحوله إلى المماكن ددا 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 أليلات 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 الاختلاف وحدة هو المسئول عن النشاط المتزايد بالسلالة المقاومة أو لا 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 الجلوتاثيون 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 إلي المرافق الإنزيمي نيكوتين أميد داي نيوكليوتيد في صورته المختزلة (NADPH₂) 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 الكريامات استيريز (Carbamate esterase) المركبات القوية في تثبيطها لإنزيم الكولين استيريز .

أما بالنسبة للذئبيات 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 استيرائية بالجسم خاصة في المداخل كالرئة والقناة الهضمية و الجلد و الكبد والذي 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 لأي ضغط بيئي كيميائي (Inducibility) وغالبا ما تكون مرتبطة بالجينات الممسولة عن نشاط إنزيمات الأكسدة .

٤- يتزايد معدل تخليقها بالفترة التي يحتاجها الكائن خاصة أثناء النمو و التطور والتغذية

١٠-٢- التمثيل بالاستيرازات (Esterases)

تحلل الاستيرازات الإسترات والإثيرات في وجود الماء فتكون 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 المائي وتنقسم الاستيرازات آلي :

A-type esterase : تقاوم تأثير المركبات الفوسفورية العضوية وتقوم بهدمها

كمواد تفاعل لها . وتنتشر هذه الإنزيمات بالموقع الإستراتي وبالتحديد إذا حدثت عملية الفسفرة بسهولة نوعا ما وعليه

تهدم الفوسفات الحقيقة بهذا المسلك في حين أن

الفوسفوثيونات تهدم بأنظمة التحليل المائي المستقلة . NADPH

GSH . وتلعب الإستيرازات دورها في تمثيل السموم

الفوسفورية بتحليلها .

B-Type esterase : مجموعة إنزيمات حساسة و سريعة التثبيط بالسموم

الفوسفورية العضوية مثل الاليسثيريز التي تقوم بهدم و

تحليل أسترات الكربامات مائيا والكربوكسي استرز Carboxy

esterase الذي يهدم الإسترات الكربوكسيلية بالفوسفوثيونات

أما الأميديز (Amidases) فتمثل السموم الأميدية والإثيرية و النيوايثيرية .

C-Type esterase : مجموعة إنزيمات مقاومة للمركبات الفوسفورية العضوية

لكنها لا تهدمها .

وبالنسبة لمشاركة إنزيمات الإستيريز في المقاومة للفوسفات العضوية

فالموقف غير قاطع لأن إنزيمات الفوسفاتيز والمحللة للروابط (p-s-c , p-o-c)

ذات موائمة عالية للفوسفات الحقيقة (Oxons) أكثر من الثيونوفوسفات وهذا

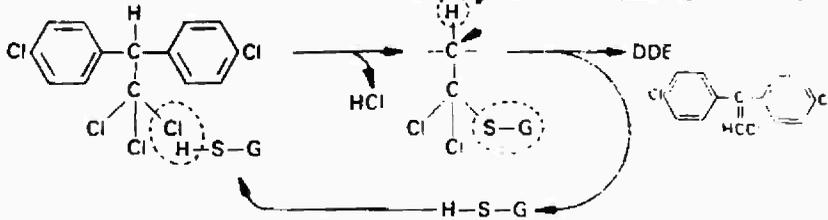
النوع من ميكانيكية الهجوم يكون أكثر كفاءه في المقاومة للأوكسون .

١-٣- التمثيل بالجلوتاثيون-كب-ترانسفيريز (Glutathion - s-transferase):

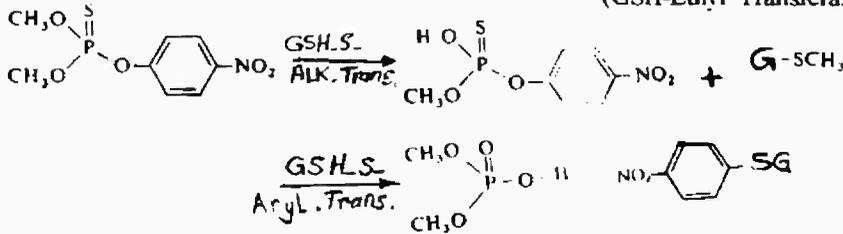
يقوم هذا الإنزيم بتحليل المركبات الفوسفورية العضوية كمسار للتمثيل الحيوي بالكائنات المقاومة لهذه المجموعة من المركبات السامة وتعتمد عملية التحلل على الجلوتاثيون (GSH). ولهذا الإنزيم بكد الثدييات مقدره كـبيرة على تحويل المثيل باراكسون بإزالة المثيل من علي ذرة الأكسجين (O-demethylation)

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 كملءة التفاعل ولكن الإختلاف المهم هو أن مستويات الجلوتاثيون لا تتغير في نهاية التفاعل.



وينشط هذا النظام بخلات اليود وبارا كلوروميروكسيورينزوات 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 Transferase)



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 (CH₃I) 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 كالنهايات الحسية الكيميائية (Ch.sensory ending) وهي موضع مناسب لحماية النظام العصبى من تراكم الددت بزيادة تركيزه في 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 الأنزيم موزعة ومن ثم إنتخابها في 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 ب₁₂ والمرافق الإنزيمي (Coenzyme II) فالمتفاعل 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) والميثيموجلوبين (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 الهيموجلوبين لتزيد أختزال مجموعة النيترو الأرومانية ويختزل الفلافين مباشرة بواسطة مادة مختزلة قوية مثل صوديوم داي ثيونيت (Sod. di thionite) فتعمل كمعطى 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_{٤٥٠} 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 وإستبدال بالهيدروجين (دنت - ددا)
- إختزال مركبات الزرنيخ الخماسية لثلاثية
- إختزال مجموعة النيترو إلى هيدروكسيل أمين ثم إلى مجموعة أمين
- تكوين الكيريتيدات (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 الدنت (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) كالكربوكسيل 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 بالجسم 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 الجاليسين وتكون حمض الهيپوريك

إقتران الأسيتات

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 في 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 لاي 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 في تركيب جدار الجسم مما يؤثر على سرعة نفاذ جزيئات المركب أو المبيد للداخل
- أو التغير في قدرة دهون الجسم على تخزين جزيئات المركب أو المبيد .

▪ دراسة النظم المتحكمة في 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 لزوج 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 اخر، هذا إن لم يكن شديدي 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 متتحيحة 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 باستمرار 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 تزداد نسبة هذه الأفراد ويحل العامل الوراثى الجديد محل العامل الوراثى قبل حدوث الطفرة فتتقل

من جيل لآخر دون أن تنصر الفرد الحامل لها لعدم ظهور تأثيرها نتيجة لوجودها متحياً 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 للتصف بطينة وبعد ذلك تصبح الزيادة سريعة وتظهر سلالات شديدة المقاومة وباستمرار الانتخاب تكون الزيادة بطينة جدا أو تثبت درجة المقاومة نتيجة طريقة التعرض نفسها ففي حالة المعاملة السطحية فإن نسبة ما من جزيئات السم تنفذ لداخل الجسم وتتخفض 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 ٠,٠٠١ ولثمانية أجيال فإن رفع النسبة من ٠,٠١ إلى ٠,٠٣ يحتاج لضعف عدد أجيال الانتخاب التي يحتاجها لرفعة من ٠,٠٣ إلى ٠,٠٥ .

والفترة الأولى من الانتخاب تمثل فترة تحضير تتجمع فيها الجينات المحورة وتنبعد 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 الكيوتيكول وكمية ونوع الدهن وقد يحدث أن يتوقف الأرتفاع المستمر في درجة المقاومة رغم استمرار للانتخاب بالسم فتكون هضبة للحصول على سلالة مقاومة جيناتها المقاومة متماثلة (معمليا)

٣- إنعكاس المقاومة :

توجد جينات مقاومة للسم بنسبة ضئيلة بالعشيرة قبل إستعماله 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 إيعاده تتعكس المقاومة وتصبح السلالة حساسة لأن الأفراد المقاومة ليس لها أى 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 إيعاده لإرتباط جين المقاومة بجينات أخرى .

و قد يحدث الإنعكاس لإختلاط أفراد السلالة المقاومة بعد إيعاد المركب السام بأفراد حساسة لسلالات أخرى أو تتعكس لتعرض السلالة لمركب آخر ويحدث هذا إذا أختلفت الجينات المتحركة في وراثية المقاومة لهذين المركبين وكانا غير مرتبطان 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 إستعداد 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 يصاعف ما يتلقت أو يخزن فكمية المواد الدهنية بالسلالة المقاومة تكون أكبر من مثيلتها بالسلالة الحساسة.

٢- التخزين (Storage) :

تحتوي السلالة 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 للددت تفرز غشاء بريتنونى 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 بالسلالة 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 بالسلالة الحساسة .

٥- أنزيم الكولين أستيريز (Cholinesterase enzyme) :
وهو النظام المتأثر بالسموم الفوسفورية و الكرباماتية العضوية حيث لم
توجد فروق بكلتا السلالتين حتى في كمية أو في درجة نشاط الأنزيم ولكن
يتوقف على نوع السلالة وليس على درجة تحملها ولقد فسر ذلك بسرعة هدم
السم و بالتالي عدم وجود تركيز كافي مرتفع بالأفراد المقاومة فتتخفف
النسبة المنوية 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 الأليفاتي بالسلالة الحساسة
بطفرة بحين معين فالسموم الفوسفورية تفسر الفوسفاتيز أما الأستيريز
الاليفاتي فيثبط بدرجة أكبر من الكولين أستيريز وهنا فقد يمنع الأستيريز
الاليفاتي المحور من وصول السم لمكان التأثير بتركيز قاتل بينما تعمل
الأنزيمات الأخرى بالسلالتين على هدمه . وعليه يكون السبب الرئيسي في
المقاومة هو سرعة الهدم بأنزيم الفوسفاتيز والكاربوكسيليز والأستيريز
الأروماتي 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 الأنزيمي فلا توجد فروق معنوية في الأنزيم بين
السلالتين أو في تركيزه ومن هنا تعزى المقاومة لإختلاف نشاط الهدم
لمثلاث غير سامة .
- وجود كمية من الدهون بالسلالة المقاومة أكبر من 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 الاليفاتية أو
الفوسفاتيز أو الكاربوكسيليز بدرجة أكبر .