

## الباب الرابع عشر

تمثيل السموم الفوسفورية العضوية



## تمثيل السموم و الملوثات الفوسفورية العضوية (Metabolism Of Organophosphorus Poisons & Pollutants)

يوجد فرق كبير بين الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System) CNS والأنسجة المحيطة (Peripheral tissues) في آليات هدم السموم (Detoxification) فهي غاية في الصعوبة بالمخ حيث الحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier : BBB) والآليات الأكثر وقاية وحماية .  
ومهما كان التخليق والإنهيار للعديد من الجزيئات الداخلية المنشأ (Endogenous) يعتمد على أنظمة إنزيمية خاصة فمن المحتمل أن تكون هذه الأنظمة أيضا تستخدم بعض جزيئات هذه السموم كمواد تفاعل كاذبة (Pseudo substrates) فعلى سبيل المثال مركب : ٢ و ٤ و ٥ - تراى هيدروكسي فينيل ألانين تزال منه مجموعة الكربوكسيل بنفس الإنزيم الذى يزيل مجموعة الكربوكسيل من مركب : ٣ و ٤ - داي هيدروكسي فينيل ألانين والنتيجة عنها الموصل العصبي (Neuro transmitter) وهو الدوبامين (Dopamine) ثم يمثل المركب المتكون الى ٦ - هيدروكسي دوبامين وهو سم خلوى عصبي (Neuro cytotoxine) .

وآليه إنتقال الأحماض الأمينية سوف تتقل أيضا المركب ٢ و ٤ و ٥ - تراى هيدروكسي فينيل ألانين الى المخ وهو يوضح التمثال التركيبى المماكنى بين المواد الدخلية فى التفاعل والمفترضه (Putative) للسموم بالجهاز العصبى المركزى .

فكلا من السائل الدورانى الدم وسائل النخاع الشوكى ربما يطرح بعض السموم وهو ما سيوضح فيما بعد . كما أن السيوكروم ب - ٤٥٠ بالمخ يلعب دوره و الذى يخدم فى عمليات الأوكسده و التى تلعب بالتالى دورها فى عمليات التخليق بالأدرينالات أو فى إزاله السمية كما بالكبد (Toxicity elimination) ولكن تعد إليه نشاطة كآليه وقائيه (Protective mechanism) محدودة .

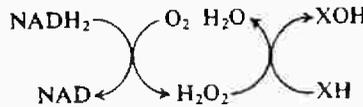
سبق وتعرضنا للتفاعلات الأولية والثانوية (تفاعلات التمثيل) لهدم جزيئات السموم المختلفة بالجسم وإشتقاقها لصورة يسهل إخراجها أو

لصورة يسهل إرتباطها بمكون حيوى داخلى المنشأ من مكونات الجسم وتطرح خارج بأحدى مسارات الإفراز أو الإخراج ( البول و البراز و العرق و الغدة الدهنية ) فى مؤلف : الملوثات البيئية و السموم الديناميكية وإستجابة الجهاز الهضمى لها ، وستعرض هنا الى تفاعلات هامة كبرى تؤدى لتمثيل جزئى المركب السام تمثيلا هدميا (Degradative) أو تنشيطيا (Activative) تبعا لتقسيم العالم أوبرين (O.Brien) من حيث التمثيل وعلاقته بالتأثيرات السامة .

### ١ . تمثيل تنشيطى (Activative metabolism) :

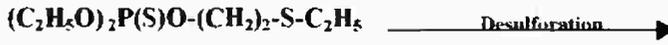
و هنا يتم تمثيل جزئيات السموم إلى ممثلات (Metabolites) لها فاعلية بيولوجية : سمية (Biological activity :toxicity) منخفضة أو فقيرة من حيث قوة مناهضتها لإنزيم الكولين استيريز وتحويلها لمناهضات قوية للإنزيم وبوصف مطلق يتم تحويل المثبط ذو التأثير المتأخر (Latent effect) الى مثبط مباشر وقوى ، وتحدث مثل هذه التفاعلات بالفقاريات واللافقاريات كالحشرات والنبات.

فلقد لوحظ ان الكلوربكرين وبتركيز  $10^{-3}$  مولر كذلك اليودوخلات المثبط للإنزيمات المحتوية على مجاميع سلفهيدريل ، بينما المركبات المحتوية على السيانيد أو الأزيد تثبط الإنزيمات المعدنية (Metallo enzymes) كذلك تعد مثبطات الكربوهيدرات التمثيلية مثل المألونات والفلور أسيتات غير فعالة فى التثبيط فالفاعل التأكسدى التثبيطى يحتاج لأكسجين غازى ونيوكلوتيد مختزل ويمكن بتواجد البارادوكس (Paradox) وذلك بأفتراض إليه أكسدة فوقية (Peroxidative mechanism) حيث ينفرد بوسط التفاعل فوق أكسيد الهيدروجين عند إضافة المرافق الإنزيمى نيكوتين أدنين داى نيوكليوتيد المختزل ( $NADH_2$ ) لمستحضر تجهيزة الكبد الميكروسومية .

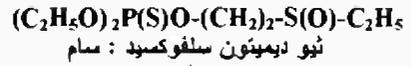


## ١-١- إزالة الكبريت (Desulfuration) :

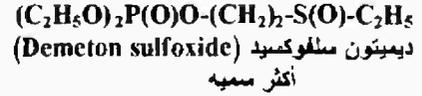
وتحدث عملية إزالة الكبريت بجزئى السم الفوسفوثيونى (Phospho thionic) وبملايسة نظام الميكروسومات الكبدية و التى تحتاج الى المرافق الانزيمى نيكوتين أدنين داى نيوكليوتيد فوسفات المختزل (NADPH<sub>2</sub>) بوسط التفاعل علاوة على أيونات الماغنسيوم والنيكوتيناميد لوقف تفاعل التحليل المائى ( كذلك تقوم ميكروسومات الحشرات بنفس التفاعل ) إلى مركب الفوسفوثيول (Phosphothiolic) الأكثر سمية ويؤدى تحول الباراثيون والمثيل باراثيون والمالاتيون والديميتون من الصورة : ثيونو الى الصورة ثيولو لزياده جهد مناهضة الأنزيم فى حدود ١٠٠٠٠٠ مرة.



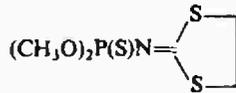
ثيوديميتون (Demeton) : سام



إزالة الكبريت (Desulfuration)



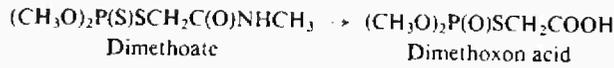
حيث تبلغ سمية المركب الناتج ( ديميتون سلفوكسيد ) ٦ أمثال سمية المركب الأصلى وهذا ما يحدث مع معظم أفراد السموم الفوسفورية العضوية عند تحولها من الصورة ثيونو (Thiono) الأقل سمية والأكثر ثباتا كيميائيا إلى الصورة ثيولو الأكثر سمية ومناهضة لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز والأقل ثباتا لسهولة منالها بالتحليل المائى هذا بإستثناء مركب واحد فقط تنخفض مناهضه للإنزيم عند تحولة من الثيونو الى الثيولو وهو داى ميتوكسى فوسفينو ثيول إيمينو داى ثيولين :



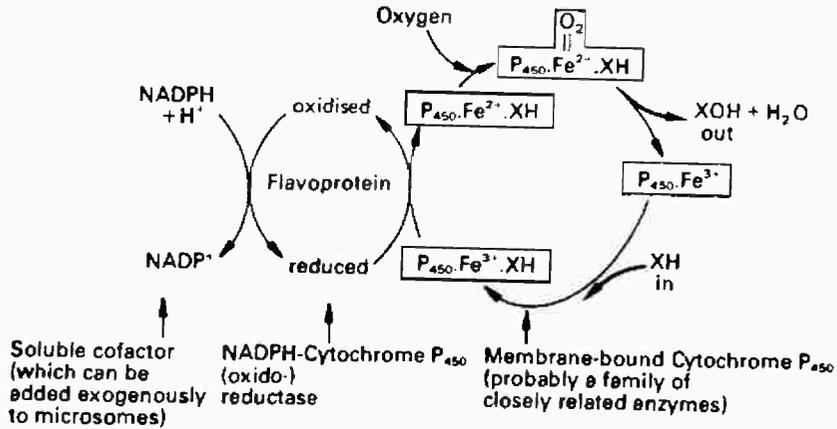
2-(Dimethoxyphosphinothiylimino)-1,3-dithiolane

داى ميتوكسى فوسفينو ثيول إيمينو داى ثيولين

ويلاحظ أيضا في نفس الوقت أن تحول المركب من الصورة ثيولو الى الصورة ثيونو تزداد السمية وأيضا تزداد القطبية و التي تعد صفة قيمة بالنسبة للكائن المتعرض لها فزيادة القطبية تعنى سهوله وسرعة إخراج متبقيات المركب من الجسم (Elimination) .  
 كذلك فقد ثبت تحول مركب داى ميثويت (Dimethoate) من خلال عملية إزالة الكبريت علاوة على حدوث أكسدة فى السلسلة الجانبية لة وتحولة لحمض داى ميثو أكسون :

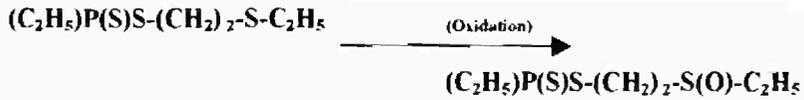


و الشكل التالي رقم (١٤-١) يوضح آلية الأكسدة الميكروسومية للمواد الغريبة :

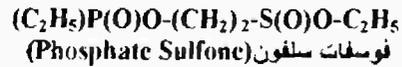
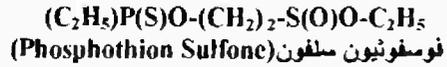
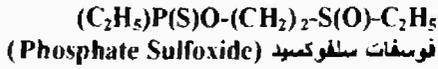


شكل رقم (١٤-١): آلية الأكسدة الميكروسومية للمواد الغريبة



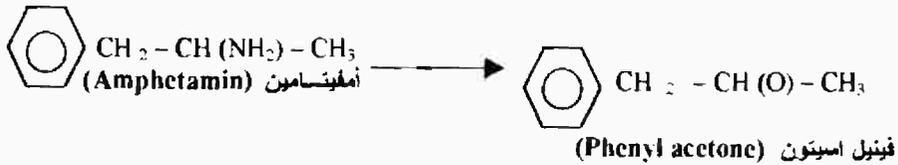


فوسفوثيون سلفوكسيد (Phosphothion Sulfoxide)



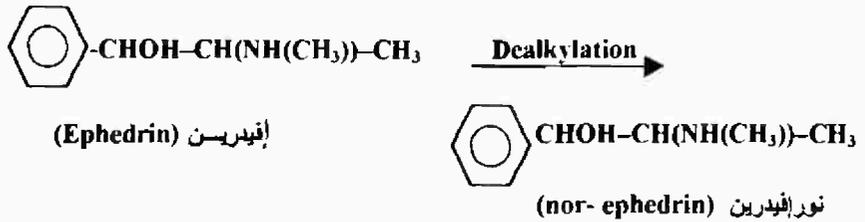
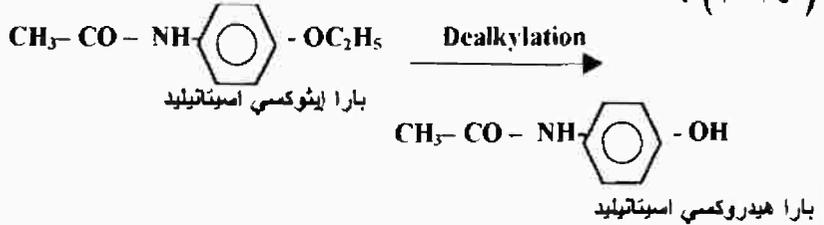
#### ١-٤- إزالة الأمين (Deamination) :

حيث تقوم ميكروسومات الكبد بلامسة عملية إزالة مجموعة الأمين من جزيئات المركبات الكيماوية و الملوثات و السموم البيئية و العقاقير الطبية :

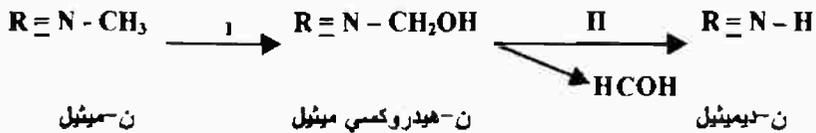


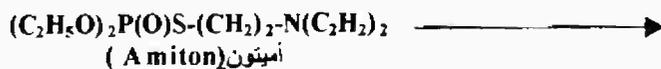
١-٥- إزالة الألكيل المعلق على ذرة الأكسجين أو النيتروجين : (N - & O<sub>2</sub> Dealkylation)

حيث تقوم ميكروسومات الكبد بملامسة عمليات إزالة لمجموعة الألكيل المعلقة على ذرة الأكسجين أو النيتروجين ولهذه العمليات تأثيرها على الفاعلية البيولوجية وهو ما يتضح من المعادلات التالية وجدول رقم (١٤-١) .



وإزالة ألكيل من على ذرة النتروجين هي إحدى التفاعلات التمثيلية الملامسة لميكروسومات الكبد والتي في الغالب مؤكسدة بواسطة عملية الهيدروكسلة لمجموعة الألكيل المتبوعة بكسر للألدهيد خاصة الفورمالدهيد إذا ما كانت إزالة الميثيل من على ذرة النيتروجين وهذه الخطوة الأخيرة بطيئة و لهذا فإن أكسجين - هيدروكسي ميثيل هي تفاعل هام ففي حالة حدوث هذه الخطوة مع مركب الأزودرين (Azodrin) فخطوة هيدروكسيد الميثيل هامة في التحلل المائي بانزيم الفوسفاتير ( Phosphatase ) في التمثيل بالفنران حيث يظهر في بول الفنران المركب بدون مجموعة ن - ميثيل في حدود نصف كميته وحتى بضعة ساعات .



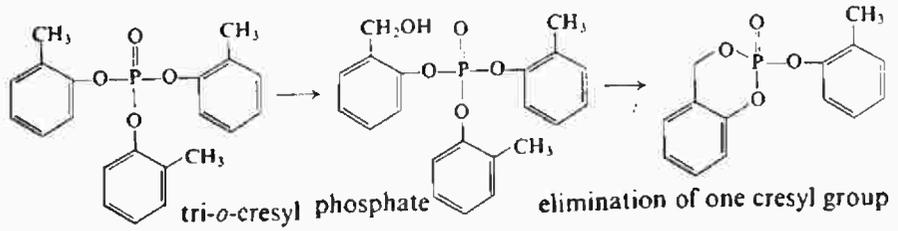


جدول رقم (١٤-١): تأثير الاستبدالات على ذرة النتروجين بمركب البدرين  
 ( Bidrin)

PI <sub>50</sub> للذباب	LD <sub>50</sub> للنمل المنزلي	PI <sub>50</sub> بلازما الدم	LD <sub>50</sub> للغران الصغيرة	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CO}-\text{R}$
٧,٢	٤٨	٦,٨	١٤	N (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
٧,٠	١٤	٦,٥	١٨	N (CH <sub>3</sub> ) (CH <sub>2</sub> OH)
٦,٨	٦	٦,٥	٨	NHCH <sub>3</sub>
٦,٩	٣٠	٥,٩	١٢	NHCH <sub>2</sub> OH
٦,٥	١	٥,٦	٣	NH <sub>2</sub>

### ١-٦- السيكلة: التحول للصورة الحلقية (Cy clization):

لوحظت حدوث هذه العملية بصفة خاصة في الفئران مكاملة وليست في التجهيزات الكبدية حيث لوحظ أن شرائح تجهيزات الكبد لا تزيد جهد مناهضة الأنزيم كمركب (TOCP) لتحوله لشكل حلقى و كذلك تحول مركب ميثيل داي أورثو توليل فوسفات (methyl - di - o - tolyl phosphate) إلى (methyl saligenin cyclic phosphate)



### ١-٧- أكسدة السلسلة الجانبية (Side Chain Oxidation):

وهو ما يحدث في السلسلة الجانبية للهكسوباربيتال (Hexo barbital) حيث تتأكسد السلسلة الجانبية .

## ٢- التمثيل الهدمي (Degradive metabolism):

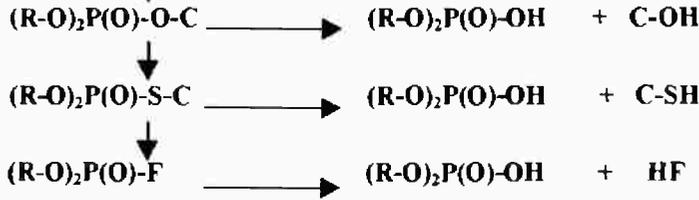
حيث يحدث الإنهيار أو التمثيل الهدمي أساساً عن طريق عملية التحليل المائي (Hydrolysis) والتي تترك مجموعة أمينية متصلة أو لها القدرة على الاتصال (Approaching) بالفوسفور ويلاحظ أن نشاط الهدمي لهذه المجموعة في الكبد أكبر من الكلى أكبر من الطحال أكبر من الدم .  
ولقد لوحظ أن المعاملة المسبقة (Pretreated) بمركب الفينوباربيتال (Phenobarbital) للفئران العادية أدت إلى خفض درجة السمية حيث تقوم مادة الفينوباربيتال بتثبيبه أنزيمات التمثيل الهدمي لهذه المركبات مباشرة في نفس الوقت تسهل وتسرع خروجها من الجسم (Elimination) وهو يتضح من الجدول التالي رقم (١٤-٢) :

جدول رقم (١٤-٢) : سمية بعض المركبات الفوسفورية العضوية للفئران والفئران السابق معاملتها بالفينوباربيتال ( ٥٠ ملج / كج ) ولمدة خمسة أيام

المركب	الغير معامِل	الفئران المعاملة مسبقاً بالفينوباربيتال	نسبة الجرعة القاتلة للنصف في الفئران المعاملة مسبقاً / كونترول
بارثيون	٢,٥	٧,٣	٢,٩
موشيل بارثيون	٧,٠	٨,٠	١,١
EPN	٧,٣	٧٥,٠	١٠,٣
سيمستوكس	١,٤	٥,٨	٤,١
داي سيمستون	٢,١	١٧	٨,١
جوثاثيون	٨,٧	١١,٤	١,٣
دلتاف	١٧,٢	١١٨,٤	٦,٩
فومدرين	١,٢	٢,٤	٢,٠
ليثيون	٢٥,٩	٣٠٢,٦	١١,٧
تراي ثيون	١٠,١	٦٦,٥	٦,٦
أومبا	٢٨,٧	١٤,٥	٠,٥
كورال	٧,٥	١٣,٨	١,٨
مالا ثيون	٦١٩,٤	٩٤٩,٩	١,٥
رونيل	٢٨٢٢,٦	٣٠٣٤,٨	١,١

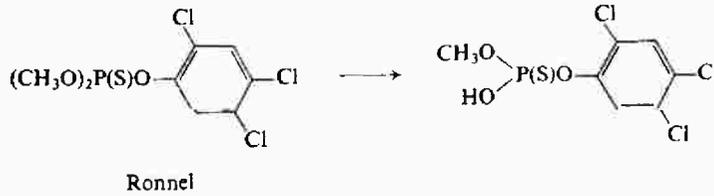
## ١-٢- إنزيمات الفوسفاتيز : Phosphatase:

وهي مجموعة من الإنزيمات تحلل إستر الفوسفور بكسر رابطة الإستر بعملية تحليل مائي لرابطة الأندريد :



• أو قد تعمل على إزالة الألكيل المعلق بذرة الأكسجين من خلال عملية تحليل مائي وتسمى بإنزيمات (Dealkylating phosphatase:

Demethylase)

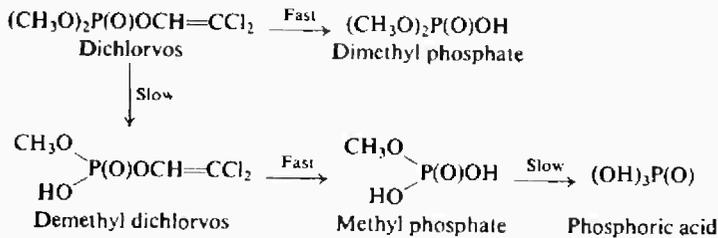


وتسهل عملية إزالة الميثيل من على ذرة الأكسجين إلى طرح المركب خارج الجسم كما يحدث في مركب الرونل عندما يتحول لديميثيل رونل يخرج مع بول الفئران ، والجدول التالي رقم (١٤-٣) يوضح النسبة المئوية للتحليل المائي بإنزيمات الفوسفاتيز بكبد الفئران ،

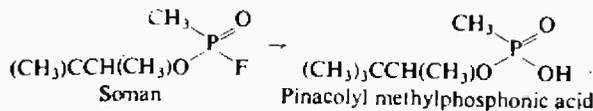
جدول رقم (١٤-٣): التحليل المائي بإنزيم الفوسفاتيز بالفئران وثاقبة سوق الأرز

ثاقبة سوق الأرز			كبد الفئران			المركب
الطبقة الطافية	ميكروسو مات	ميتوكو ندريا	الطبقة الطافية	ميكروسو مات	الميتوكو ندريا	
١٧	٢٢	٢٣	٨٤	١٧	٤٢	ميثيل باراثيون
-	-	-	٩٠	٨	٢٠	إثيل باراثيون
١٩	١٠	٩	٨٠	٨	٤٤	سوميثيون
-	-	-	١٩	٣	١١	إثيل سوميثيون

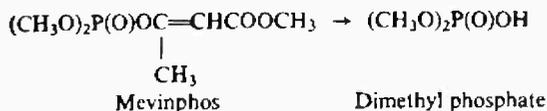
وكذلك تحدث عملية إزالة لمجموعة الميثيل بإنزيمات ديميثيل فوسفاتيز لمركب التراي كلوروفون كما بالمعادلة التالية ويتحول لمركب داى كلورفوس بعد حدوث عملية إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزيئى (Rearrangement) فى حين يتحلل فى وسط مائى الى داى ميثيل فوسفوريك



كذلك يتحول غاز الأعصاب سومان (Soman) بأنسجة الفئران بإنزيم الفلورو فوسفاتيز للمشتق التالى :

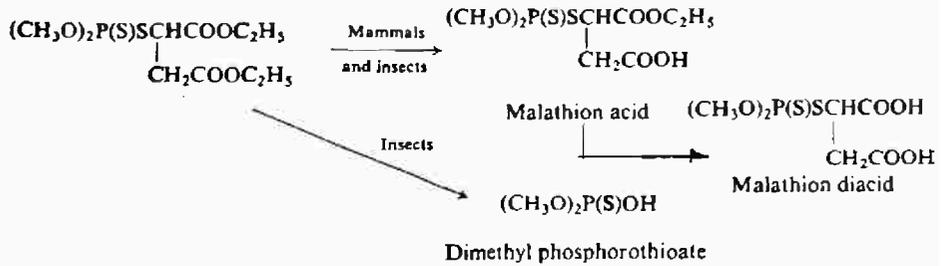


كذلك لوحظ تحول مركب الميفينوس (mevinphos) إلى المشتق داى ميثيل فوسفات :



## ٢-٢- إنزيم الكربوكسيليز ( Carboxylase ) :

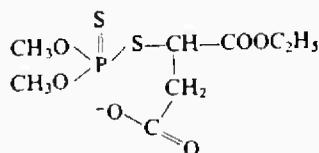
تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات بهدم (Degradation) جزيئات السموم و الملوثات البيئية المحتوية على مجموعة كربوكسى إستر (Carboxy ester) حيث يكون هو مسار هدمها الرئيسى و الاساسى .  
 ويلعب هذا الإنزيم دور أساسى حيث يهدم حوالى ٣٧% من المالاثيون فى الفئران (الثدييات) وكذلك الحشرات وهنا يتقاسم معه الأهمية إنزيم الفوسفاتيز ، فبعد ٣٠ دقيقة يهدم ٥٧% منه بالصرصار الأمريكى ، ٤٦% فى الصرصار الألمانى ، ٣٦% فى الذباب المنزلى ولقد وجد فى بول الثدييات ٦٣% من المالاثيون فى صورة مالاثيون مونو أسد (malathion mono acid) و ١٧% مالاثيون داي أسد (malathion di acid) فى بول البقر بينما كان ١٢% و ٤٨% على الترتيب فى الفئران بينما كان ٤٠% ، ٢١% فى الكلاب على الترتيب .



وتتضح فاعلية هذا الإنزيم كثيرا فى أنسجة الكبد و الكلى و الطحال و السيرم و الرنتين و الأمعاء الدقيقة و العضلات و مخ الثدييات ، وهناك تفاوت فى قوة الفاعلية ولكنها لا تزداد عن عشرة أمثال ( فالفاعلية بسيرم الفئران = ١٠ أمثال الكلاب ) ، وكذلك يختلف معدل تحول المالاثيون إلى مالاكسون

بمخ الفئران الصغيرة ولكنه لا يحلل المالاكسون كذلك فمعى الحشرات نشطة في تحليل ولكن ليس المالاكسون . كما يلاحظ أن فاعلية الأنسجة الكبدية بالفئران الصغيرة من حيث تحليلها لمركب المالاثيون كانت أكثر من الكلى و التي بدورها كانت أعلى من الرئة و الأخيرة أعلى من المخ و التي بدورها أعى من الدم .

وتنتهى فاعلية المالاثيون بمجرد تكوين المالاثيون مونو أسد ( بمجرد كسر رابطة الكربوكسيل بالكربوكسيليز فيكون الأثيون الحلقى ذو الفاعلية البيولوجية المنخفضة ( فقير في مناهضة الإنزيم )



Malathion  $\beta$ -monoacid

والجدول الثانى رقم (١٤-٤) يوضح أيضا الفعل المضاد لتأثير معاملة مسبقة على مستوى النشاط الإنزيمى للكربوكسيليز الكبدى .

جدول رقم (١٤-٤) : تثبيط إنزيم الكربوكسيل استيريز الكبدى وجهد تثبيط إنزيم الكولين استيريز بواسطة مركب المالاثيون للفئران السابق معاملتها بمركب TOCP (عند ١٦-١٨ ساعة )

% تثبيط إنزيم الكربولسيليز		درجة تثبيط جهد إنزيم الكولين استيريز	جرعة المالاثيون لتثبيط ٥٠% من نشاط الكولين استيريز (ملج/كج)	جرعة المعاملة المسبقة بمركب TOCP (ملج/كج)
Triacetin	مالاثيون			
-	-	-	١٢٥٠	كونترول
٢٢	٢١	١,٩	٦٦٠	جرعة ٥ ملج/كج
٤٧	٤٥	٥,٤	٢٣٠	جرعة ١٠ ملج/كج
٥٩	٦٠	٨,٦	١٤٥	جرعة ١٥ ملج/كج
٦٧	٧٥	١٦,٤	٧٦	جرعة ٢٠ ملج/كج

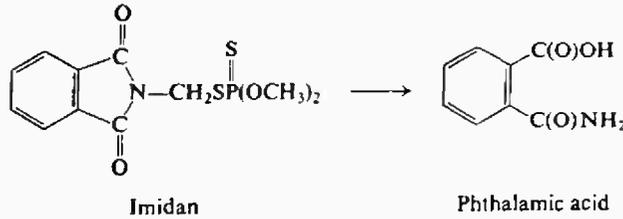
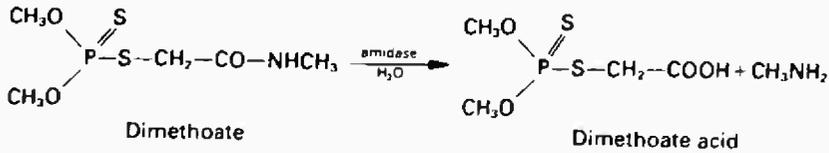
## ٢-٣- الأميديز :كاربوكسي أميديز (Amidases :Carboxy amidases)

تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات بكسر رابطة الأמיד بمجموعة الكاربوكسي أميد . وتبلغ نسبة وجود هذه المجموعة من الإنزيمات بالفنران الصغيرة إلى نسبة إنزيمات الفوسفاتيز (١:١) في حين تبلغ (٢:١) في خمس أنواع حشرية تمت دراستها .

وتتم عملية التحليل بالأميديز داخل وخارج الجسم حيث يتم التفاعل على مرحلتين :

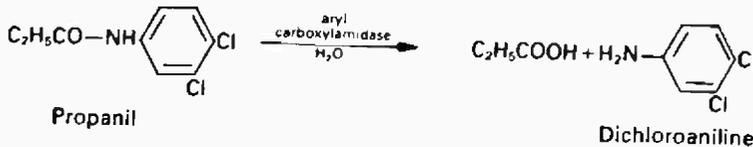
- خطوة التحليل المائي و تتم من خلال كسر رابطة الأמיד بتحليلها مائيا في وجود إنزيم الأميديز
- إزالة الفوسفور الحامل للنيتروجين بآلية غير معلومة .

فعلي سبيل المثال تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات في الثدييات و الحشرات بكسر رابطة الأמיד في مركبات الدايمثويت (Dimethoate) والإيميدان (Imidan) و تكون نتيجة عملية الكسر و التحليل المائي هي حمض الدايميثوتيك (Dimethoatic acid) و حمض الفثالاميك (Phthalamic acid)



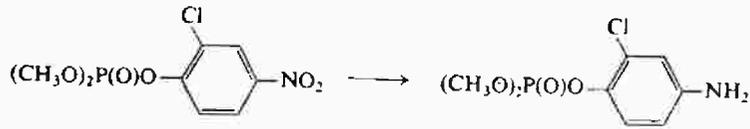
أما مجموعة إنزيمات أريل كاربوكسي أميديز فتقوم بكسر رابطة الأמיד في مركب البروبانيل (مييد حشائش) و تحويل المركب إلى داي كلورو

أنيلين:



## ٢-٤- الإتهيار الإختزالي (Reductive degradation) :

تفاعلات الإتهيار هي في العادة ناتجة من نقص حاد في الشحنة الموجبة بذرة الفوسفور بنواة جزيئ المركب . والآلية العامة الشائعة هي التحليل المائي وإنتاج أنيون (Anion) و من أمثلتها إختزال مجموعة النيترو إلى مجموعة أمين وهو ما يحدث في عصير المعدة المجتررة (Rumen Juice) كالبقر فعقب ٦ ساعات من التعاطي بالفلم لمركب الباراثيون (Parathion) بلغت نسبة الأمينو باراثيون ناتج التحول (Amino parathion) ٥٣% في عصارة المعدة ، ٤١% في البول وكميات ضئيلة للغاية في اللز (٧%) وبالدم (١%)



American Cyanamid 4138

و يوضح الشكل التالي الإنزيمات المختلفة و التي تهاجم جزيئ السموم و الملوثات البيئية الفوسفورية العضوية المختلفة

