الباب السابع عشر

السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية

آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبى لها

السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية
آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها :
(Chlorinated Hydrocarbons, Mode of Action and Nervous System Response)

تعد أفراد عائلات مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونيه (المكلورة) مجموعة متنوعة من السموم البيئية (Environmental toxicants) تأثيرها الأولي يكون على الجهاز العصبى سواء بالفقاريات او اللافقاريات فهى ذات تأثير لامس سام عصبى .

والسموم الهيدروكربونية العضوية المكلورة مركبات تختلف فى تركيبها البنائى ولكنها تتحد فى كونها مركبات هيدروكربونية عضوية أساس تركيبها البنائى الكيميائى هو عنصر الكربون والهيدروجين والأكسجين والكلور ولهذا تتمتع أفراد عائلاتها بالصفات العامة التالية :

١-مركبات تتمتع بدرجة ثبات عالية (High stability) سواء من حيث :

١-١-الثبات الكيميائى (Chemical stability):

وهو ما يتضح جليا فى مواجهتها لعمليات التحول الكيميائية خاصة عملية الأكسدة (Oxidation) والتحلل المائى (Hydrolysis) والتحلل الضوئى (Photolysis) حيث ترجع درجة ثباتها الكيميائى العالى لطبيعة الروابط الكيميائية بين الذرات المكونة للجزيئى كالروابط الكيميائية بين ذرات الكربون أو الروابط الكيميائية بين ذرات الكربون والهيدروجين او بين ذرات الكربون والكلور .... والتى تحتاج لكمية كبيرة من الطاقة لكسرها تصل إلي حوالى ١٠٠ كيلو كالورى فى حين ما تنتجه من الطاقة ٥ كيلو كالورى مع الأخذ فى الإعتبار أن معدل ثباتها يزداد أكثر بزيادة المحتوى الكلوروينى فى الجزيئى .

١-٢-الثبات الطبيعى : Physical stability:

حيث تتمكن جزيئات أفراد عائلاتها المختلفة من البقاء لمدة طويلة فتتميز بفترة بقاء طويلة (Long Residual Effect) خاصة بين

حبيبات التربة حيث تصل فترة بقائها إلي مدة تتراوح بين ٢-١٥ سنة كما تبقى فى المسطحات المائية لعدة شهور أو بالأسطح النباتية أو بداخل الأنسجة لشهور وكذلك تراكمها فى المكونات الدهنية بالأنسجة المختلفة .

٢-مركبات تتمتع بكونها فقيرة الذوبان فى الماء حيث يبلغ معدل ذوبانها النسبى (Relative stability) بين ٠,٠٢ -١,٢جزء فى البليون (part per billion: PPb) فى نفس الوقت تذوب وبدرجة عالية فى المذيبات العضوية خاصة مذيبات الدهون .

ومن الجدير بالذكر فى هذا الصدد التنويه إلي دورها الذى تلعبه فى إنهاك (violate) الجهاز العصبى كسموم عصبية لامسة (Contact Neuro toxicant) من خلال أتزانها الدهنى فى أغشية الأنسجة الدهنية (Addipose Tissues) مما يعوق إنتقال نبضات العصب حيث يعتمد معدل إنتشارها بالأوساط البيولوجية (Biological media) على معدل توزيعها التجزيئى : زيت / ماء (Oil / Water – partition constant : π) وهو معيار يرتكز على الصفات الطبيعية الليبوفيلية (Lipophilic Properties)

وتضفى الصفة السابقة على أفراد عائلات هذه المجموعة من المركبات خاصية التراكم الحيوى (Bioaccumulation) فى الأنسجة الدهنية بالأوساط البيولوجية مما يؤدى بدوره لتضخم حيوى (Biomagnification) حتى تصل فى النهاية لأنواع الكائنات الحية الراقية والمتربعة بقمم السلاسل الغذائية (Food chains : webs) .

فتركيزه الحيوى (Bio concentrations) فى الحيوانات والنباتات بالبيئة المحيطة ، وجدول رقم (١٧-١) فعل سبيل المثال مركب دوت (DDT) ومماثل كنانة (Analogus) كمركب ددإ (DDE) ذو معامل التجزيئى العالى بين الدهن والماء لذا يتراكم بالأنسجة الدهنية دون ظهوره فى الأختبارات الكلينيكية (السريريه) ولهذا يتركز فى دهون اللحوم والألبان ومنتاجاتها والبيض وقشور بيض الطيور كما تفرز فى لبن الثدييات عند إرضاعهن لصغارهن .

جدول رقم (١٧-١) : التركيز الحيوى لمركب ددت ومتبقياته فى الحيوانات والنباتات بالبيئة :

المكون البيئى	الكائن الحى الموجود بالمكون	كمية المتبقيات	
		القيمة القصوى	القيمة الدنيا
التربة:	ديدان الأرض	٧٣	٠,٦٧
	الخنافس	٢,٨١	٠,٣١
	البزاقات(Slugs)	٣,٧٠	٢,٣٣
المياة:	(sea sqiurt)	١٠٠٠٠٠٠	٢٠٠
	أرانب برية (sea harc)	٧٨٠٠٠	–
	بطلينوس(حيوان رخوي) Clam	٧٠٠٠٠	٦٠
	روبيان :جمبري (Shrimp)	٢٨٠٠	٢٨٠
	سرطان مائي (Crabs)	١٤٤	–
	سمك (cray fish)	٩٧	١٧
الغذاء:	القواقع (snails)	١٤٨٠	–
	بلانكتون(plankton)	١٦٦٦٦	٢٥٠
	الأسماك (fish)	٨٩٩٣٠٠	٥
	الطحالب (Algae)	٣٣	٠,٣٤
	النباتات المائية (aquatic plants)	١٠٠,٠٠٠	٠,٤٥
	طائر الحجل(pheasants)	٢,٩١	–
	ديك الخشب (wood cock)	٤,٥	٢,٦
	عقاب :نسرأصلع(bald eagle)	٢,١	–
	المخ (Brain)	٠,١	–
	الكبد (Liver)	١,٩	–
	الدهون(Fats)	٣٥,٧	–

و توجد وكذلك متبقياتها وبتركيز ١×١٠ $^{-٥}$ جزء فى المليون (وتـــزداد نسبتها في الغبار الجوى فتصل ٣ وجزء فـــى المليـــون فـــى حيـــن تصـــل بالمسطحات المائية كالمياه العذبة ١×١٠ $^{-٤}$ جزء فـــى المليـــون والميـــاه المالحة بالبحار ١×١٠ $^{-٦}$ جزء فى المليون وبالتربة بصفة عامـــة ١×١٠ $^{-٢}$ جزء فى المليون وتزداد هذه النسبة (التركيز) بالتربة الزراعية فتصل فـــى بعض الاماكن الى ٢ جزء فى المليون) وإذا ما أخذنا فى الاعتبار فى هـــذا الصدد درجة الثبات العالية والتى تتراوح لبعض أفرادها من ٣٠-٤٠ ســـنة وكذلك أيضا مقدرتها على التراكم بمكونات النظـــام البيئـــى Environmental) (componants والتراكم الحيوى فإنه يمكننا تصور مدى الخطورة التـــى تصـــل اليها تلوث مكونات النظام البيئى .

وتزداد الفاعلية البيولوجية لأفرادها (Biological activity) بدخول الحلقـــات العطرية (Aromatic rings) فى التركيب البنائى لجزيئاتها مما يشـــير لأهميـــة الإرتباط بين هذه الحلقات وأستبدالها وطبيعة المستقبل الحيوى (Bioreceptor) أو المستقبل البيوكيمائى (Biochemical receptor)

٣-تتمتع مركباتها بإنخفاض معدل تطايرها بدرجة ملحوظـــة (Volatilization rate) حيث يصل إلي ١,٥×١٠ مم ز / ٢٠°م

والنقاط الثلاث السابقة عندما تتجمع وتتوافـــر فـــى تركيبـــه بنائيـــة لجزيئى فغالبا ما تتيح له أثر متبقى طويل في الوقت فإنها تظهر شكل وحجم جزيئى معين له أثره على كلا من الصفات الطبيعية والكيميائية للجزيئى وأثر ذلك على النفاذية والتخلل خلال جسم الكائن وإمتصاصه ووصولـــه لمكـــان التأثير (Site of action) بالمستقبل الحيوى أو البيوكيميائى والذى غالبا ما يكـــون بروتينى إنزيمى (يتركب فى بنائه الأولى من سلســـلة ببتيديـــة طويلـــة ذات ترتيب منظم ومتعاقب من الأحماض المرتبطـــة ببعضـــها بروابـــط ببتيديـــة وهيدروجينية وكبريتية مما يكسبها التركيب الثانوى والثالثى : البعـــد الثـــالث الفراغى المتخصص ، حيث تنشأ عن تداخل وتفاعل جزيئى المركـــب مـــع المستقبل تأثيرات سامة عكسية وغير عكسية (Reversible & Irreversible)

تتراوح بين روابط تساهمية أشتراكية تبلغ قوتها ١٠٠ كيلو كالورى / مـــول وهى أقوى من قوى التجاذب الإليكتروستاتيكى لذا ترتفع سميتها كثيرا لأغلـب صور الحياة فى حين أن الروابط الغير تساهمية (Non- covalent bond) لـــها فرصة التفكك عقب الإنتقال والتوزيع وإعادة التوزيع مثـــل قـــوى الإرتبـــاط الأيونية وثنائية القطب .

١-عائلة مركب الددت ومتشابهاته ومماكناته (DDT, Isomers and Analogeus)

إستخدام مركب الددت وعلى نطاق واسع (Broad spectrum) ولفترة زمنية طويلة فى مجال مكافحة الآفات الحشرية والحيوانية علاوة على إستخدامه فى مجال الصحة العامة (Public Health) للتخلص من ناقلات الأمراض الوبائيـــة (Epidemiology disease vectors) كالتيفود والكوليرا والملاريا والطاعون وشـــجع ذلك تمتعها بدرجة سمية منخفضة للثدييات والحيوانـــــات ذات الـــدم الحـــار (Warm blooded animals) ولهذا لعب دوره السحرى المعجزة أثنـــاء الحـــرب العالمية الثانية كما وصفه تشرشل حيث أستخدم أثناه الحرب تعفـــيرا علـــى على رؤوس جنود قوات الحلفاء للقضاء على ناقلات الأمـــراض (القمـــل - البراغيث) لحمايتهم من إنتقال التيفود والطاعون والتيتانوس بين أفراد جنـــود التحالف حتى ظل إستخدامه حكرا على الحلفاء أبان الحرب فقط .

فقد أشارت الدراسات بأن متوسط المأخوذ منه يوميا (Allowable Daily Intake : ADI) خاصة من عائلة مركب الددت ومشابهاته ومماكناته بالشـــخص الأمريكى ٠,٠٣ ملليج / ٧٠ كج / يوم .

وكما سبق فمتبقيات هذه المجموعة من المركبات تؤثـــر كثـــيرا علـــى الصفات الطبيعية والكيميائية للتربة كما تؤثر على الميكروفونا بالتربة كذلـــك فلها تأثير سيئ على الطيور والأسماك والأعـــداء الحيويـــة (Natural enemis) لانتشارها فى الهواء الجوى ، جدول رقم(١٧-٢) .

وكما سبق تفرز هذه المركبـــات ومتبقياتـــها بلبـــن الأمـــهات الثدييـــه لصغارها الرضع كما أن بعضها ينتقل خلال المشيمة من الأم إلي الأجنة .

جدول رقم (١٧-٢) :تركيز السموم الهيدروجينية العضوية المكلورة فى الهواء :

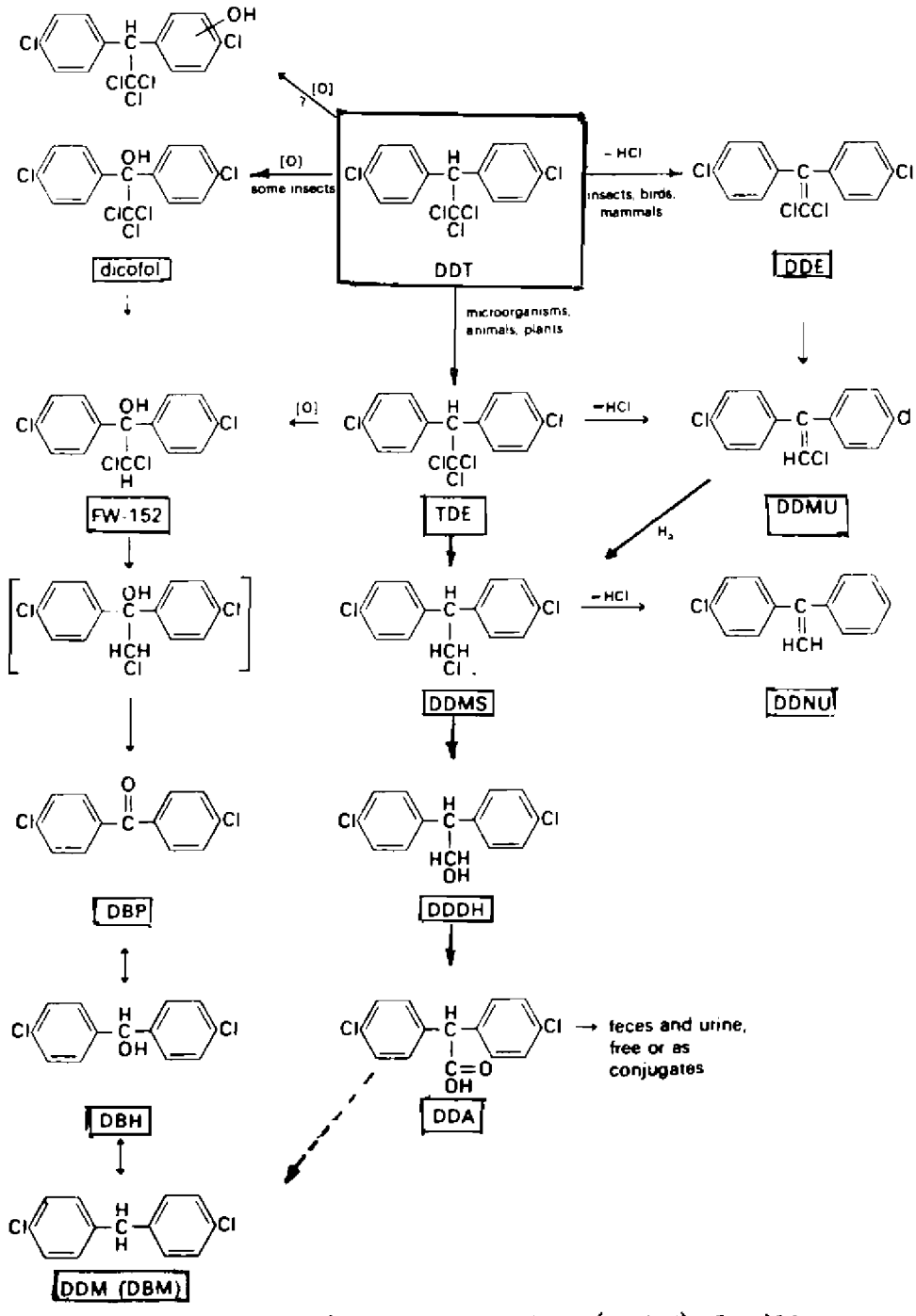
المركب	هواء مدينة لندن (Abbott, 1966)	هواء مدنية Barbados (Risebrough) 67
بارا-بارا-ددت (p,p – DDT)	$٣,٨ \times ١٠^{-٣}$	$٤,٥ \times ١٠^{-٨}$
بارا-بارا-ددإ (P,P-DDE)	$٧,١ \times ١٠^{-٣}$	$١,٤ \times ١٠^{-٩}$
أورثو-بارا-ددت (O,P – DDT)	-------	٥×١٠^{-٩}
بارا-بارا-ددد (P,P,DDD)	$٣,٨ \times ١٠^{-٣}$	$٤,٣ \times ١٠^{-٣}$
ديلدرين	$٢,٦ \times ١٠^{-٣}$	$٥,٤ \times ١٠^{-٣}$

وتتحدد مسارات إنهيار أفراد هذه المجموعة (Degradation pathways) سواء أكان إنهيار طبيعى : تحول طبيعى (Transformation) أو تحول حيوى (Metabolism : Biotransformation) فى مسارات هى ،شكل رقم (١٧-١) :

أ- مسار هدمى بنزع جزيئى كلوريد الهيدروجين (Dehydrochlorination) وذلك لقرب ذرة الكلور من ذرة الهيدروجين سواء أكان الهدم بفعل العوامل البيئية أو الكائنات الحية المختلفة خاصة الهدم نتيجة الفعل الميكروبى (Microbial effect) أو بفعل إنزيم الديهيدروجينيز .

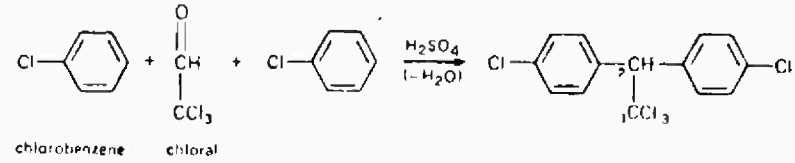
ب- مسار هدمى بإزالة ذرة الكلور أو أكثر (Dechlorination)

جـ- مسار هدمى بإدخال مجاميع هيدروكسيلية (Hydroxylation) والذى يؤدى لزيادة الطبيعة القطبية لأفراد هذه المجموعة وهو بدوره ما يسهل هدم المركب لمركبات أخرى غالبا ما تكون أكثر قطبية تمهيدا لإخراجها من الجسم مثل المماكن ددا : (DDA)

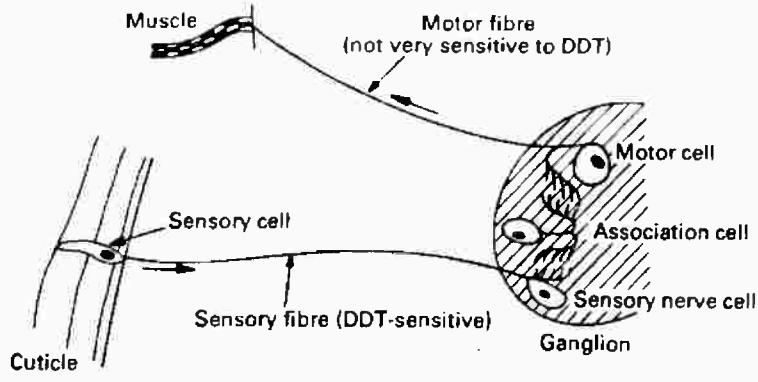


شكل رقم (١٧-١): مسارات هدم مركب الددت

ويلعب مركب الددت كمركب غير مسبوق ومشابهاته (Isomers) ومماكناته (Analogues) دورها الأولي كسموم عصبية (Neuro toxicant) على محور الخلية العصبية الحسية أكثر من محور الخلية العصبية المحركة و المغذية للعضلات المنقبضة (عدا التركيزات العالية) ، شكل رقم (١٧-٢) حيث تعزى سميتها لنفاذها وإنتقالها عبر الأغشية وقدرتها على حث غشاء محور العصب لنفاذية أيونات الصوديوم بدرجة كبيرة ومن المثير للدهشة أن أول من خلق هذا المركب هو الطالب زيدلر سنة ١٨٤١ ولم تكتشف خواصه السامة إلا على يد الباحث Paul Muller سنة ١٩٣٩ بشركة سيبا جيجي بسويسرا .



وكما سبق فجزيئات هذه السموم ذات سمية منخفضة للثدييات وذوات الدم الحار وسمية عصبية لامسة عالية للكائنات الحية المستهدفة كالحشرات والأكاروسات والحلم وناقلات الأمراض الوبائية فتؤدى لاثارة زائدة (Hyper excitation) كإرتجافات الجسم وزوائده ثم تشنجات مركزية وطرفية (central and periferal convulsions) وتخبط فى الحركة مع تكرار الوقوع ثم تفقد الحركة ببطئ فشلل فموت خلال ٢٤ ساعة لفشل فى عضلات التنفس .



شكل رقم (١٧-٢): شكل تخطيطى يوضح القوس الإنعكاسى (Reflex arc) والليفة الحسية الحساسة لمركب ددت

أما الأعراض الهستولوجية فتظهر فى صورة ذوبان مجارى الألياف العصبية وتحلل الأنوية وخلايا المخ والعقد العصبية وتكتل الكروماتين النووى بالخلايا العصبية وتحلل أجسام جولجى وتخريب الالتقاءات العصبية العضلية كذلك فأعراضها المزمنة (Chronic symptoms) تشير أيضا لتأثيرها على الجهاز العصبى والمؤدى لتهيج معوى (Gastro Intestinal Irritiation) وفقدان الشهية (Anorexia) ودوران وغثيان (Nausea) ونقص بالوزن وإجهاد (Fatique) وأنيميا تؤدى لصداع (Headeche) لإضطراب المخ ومراكز الحركة بالقشرة المخية . كما تظهر تغيرات فى صورة موت موضعى (Local necrosis) الكبد ونقص عدد كرات الدم البيضاء وتضخم وزيادة وزن الكبد (٤٠%) وتظهر متبقيات المركب في البول واللبن .

وكما سبق فلمركب الددت خاصة درجة ثبات عالية جدا (High stability) فتصل فترة بقاء مخلفاته لأكثر من ٤٦ سنة فكانت الكمية المتبقية من مخلفاته على الأسطح بعد مرور ١٧ سنة هى ٣٩ % من الكمية الأصلية وبجانب الأثر المتبقى الطويل فله ضغط بخارى منخفض فيبلغ ٢,٥ × ١٠$^{-٤}$ نيوتن /م٢ .

وينتمى المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) الى مرتبة السمية الاولى (Class : I) وهو شديد السمية جدا (Extreamely toxic) فتبلغ قيمة أقصى تركيز مسموح بتواجده فى هواء منطقة عمل (Maximum Allowable Concentration : MAC wz) هو ٠,١ ملليج/م٣ هواء ويبلغ أقصى تركيز مسموح بتواجده فى المياه المستخدمة فى الشرب أو فى الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses : MACw) هو ٠,١ ملليج / لتر ماء

أما الحد المسموح بتناوله يوميا مع الغذاء أو مياه الشرب (Allowable Daily Intake : ADI) هو ٠,٠٠٥

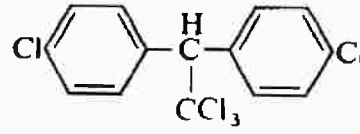
وتتراكم جزيئات المركب حيويا (Bioaccumulation) فى الأنسجة الدهنية كما أنه يفرز مع لبن الأمهات الثديية مما له خطورتة البالغة على صحة الرضع الصغار فمستوى الأمان المسموح به باللبن ٠,٠٥ وباللحوم ٥,٠ وبالحبوب ٠,١ ملج / كج (جزء فى المليون) .

ولمركب الددت معامل حرارى سالب (Negative temperature coefficient) فتزداد سميته وفاعليته البيولوجية بإنخفاض الحرارة ولهذا فهو شديد السمية على الحشرات ويكون أقل سمية على درجات الحرارة المرتفعة أى مع ذوات الدم الحار من الحيوانات كما يؤثر على الطيور والأعداء الحيويه والأسماك .

ولمركب ددت ثلاث متشابهات (Isomers) تتفاوت كثيرا من حيث درجة سميتها وثباتها وهى :

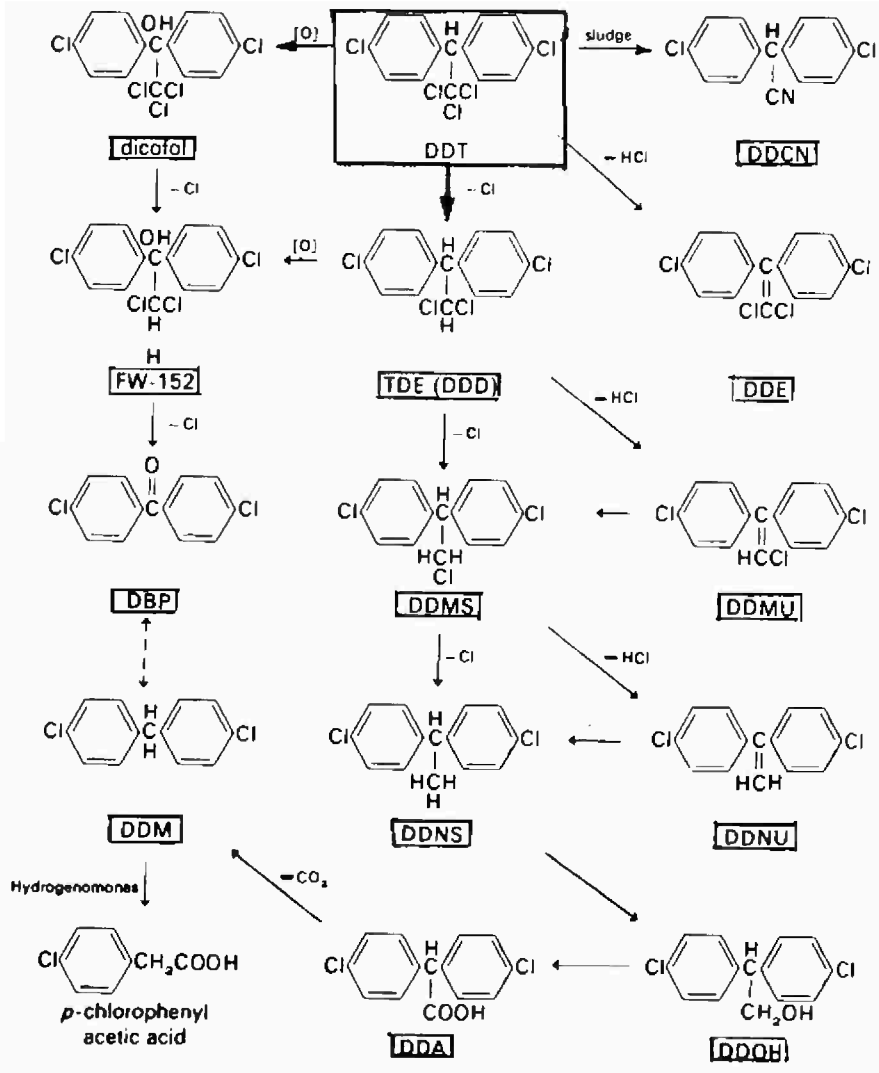
١- **المشابه بارا-بارا-ددت (P,P - DDT):**

- حيث يكون موضع ذرتى الكلور بالحلقتين فى الموضع بارا
- وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) ٢٥٠ ملليج/كج فهو اعلى المشابهات الثلاثة سمية وتعزى إليه الفاعلية البيولوجية كسم عصبى لامس يؤثر على إنزيم ATP - ase
- وتبلغ نسبته فى المركب من ٦٥- ٨٥%
- أما فترة بقاء ٩٥% من متبقياته (t0.95) هى ٣٠ - ٤٦ سنة حيث أن الروابط المكونه للجزيئى هى روابط كربون - كربون (C-C) وروابط كربون وكلور (C-CL) وكربون وهيدروجين (C-H) وكلها روابط تحتاج على الأقل إلي ١٠٠ كيلو كالورى لكسرها .



1,1,1-TRICHLORO-2,2-BIS(*p*-CHLOROPHENYL)ETHANE

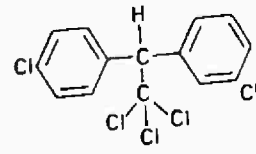
- يتراكم المشابه بالأنسجة الحيوية خاصة الأنسجة الدهنية كما يفرز بلبن الأمهات الثديية لصغارها بلبن الرضاعة .
- ويصل الحد المسموح بتناوله يوميا (Allowable Daily Intake : ADI) هو ٠,٠٢ ملليج / كج / يوم
- يتحول (يمثل) حيويا فى الثديات (Mammals : M) وتحت الظروف البيئية تحولا طبيعيا (Trans formation) كما تمثله المعاملات التالية :



شكل رقم (١٧-٣): التحولات الحيوية والطبيعية للمشابه بارا-بارا ددت

٢ – المشابه اورثو – بارا – ددت O,P – DDT:

- حيث يكون موضع إحدي ذرتى الكلور بالحلقتين فى الوضـــع أورثـــو و الثانية بالوضع بارا
- والمشابه أورثو بارا أقل فى سميته من المشابه الأول بارا بارا– ددت
- تبلغ نسبتة بالمركب ١٠–١٥ %



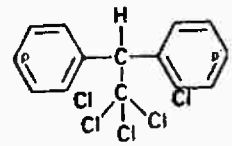
1,1,1-Trichloro-2-(*o*-chlorophenyl-2-(*p*-chlorophenyl) ethane

(*p,p'*-DDT)

- والمشابه اورثو – بارا اقل ثباتا من المشابه بارا– بارا حيـــث يبـــدأ فـــى التحلل الحرارى فدرجة انصهاره ٧٤°م
- يتحول حيويا (يمثل) بالثدييات والنبات الى ممثلات أقل سمية وثبات

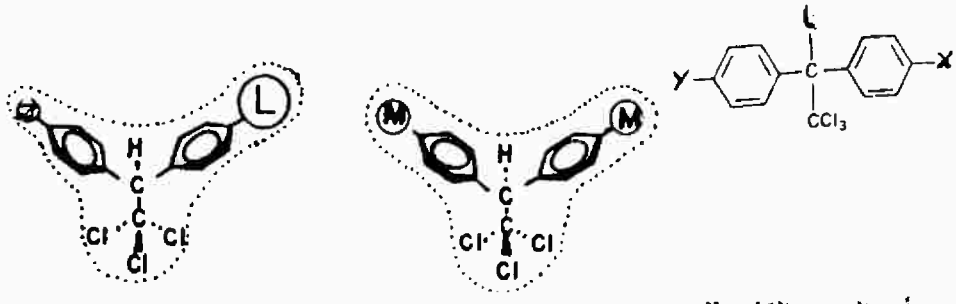
٣–المشابه أورثو أورثو– ددت (O,O – DDT) :

- حيث يكون موضع ذرتى الكلـــور بكلتـــا الحلقتيـــن بـــالموضع أورثـــو ٢و٢– بس (أورثو كلوروفينيل) ١,١,١ – ترای كلوروايثان
  [2.2-bis (O-chlorophenyl) 1.1.1-trichloro ethane]
- أقل المتشابهات سمية وتبلغ نسبته بالمركب ١% درجة انصهاره ٩٣°%



1,1,1-Trichloro-2,2-bis(*o*-chlorophenyl) ethane

مما سبق يتبين كيف يلعب تصميم تركيبة الجزيئـــى (Structure design) دورها الفعال من حيث السمية ومحاولات إكتشاف مماكنـــات أخـــرى فعالـــه للمركب علاوة على شرح آلية فعلها فاللوصول لأقصى تفاعل متداخل بيـــن تصميم هذه التركيبة والمستقبل الحيوى يجب وأن يكون الحجم الكلى للجزيئـى يساوى مجموع أحجام المجاميع المكونة للجزيئ :



أى الحجم الكلي للجزيئى = L + Z +Y+X

حيث يعد هذا الحجم الكلى للجزيئى حجم حرج وأى إنحراف عنه يـــؤدى لإنخفاض التفاعل المتداخل وبالتالى السمية لعدم حـــدوث إنطبـــاق (Fitting) قوى وجيد على سطح المستقبل حيث شكل وحجم الجزيئى الجديد لـــم يكـــن مطاوع (Fellexible) لشكل أو لإطار العمل الخارجى (Outer frame work)

فعند استبدال المجموعة (X) او (Y) بالمجموعة (M) والمتماثلة معها فى الحجم والسمية لذرة الكلور تقريبا لم تؤدى لتغير فى سمية المركـــب أمـــا عند استبدال المجموعة (X) بالمجموعة (L) ذات الحجم الأكـــبر مـــن ذرة الكلور و عند إستبدال المجموعة (Y) بالمجموعة (Z) ذات الحجم الاصغـــر من ذرة الكلور أدى ذلك لضياع سمية المركب .

وبإختيار ٢٥ مركب مماكن لمركب ددت ولهم نفس التركيبـــة البنائيـــة العامة حيث (X) و (Y) مجاميع هـــالوجين أو ألكوكســـى أو ألكيـــل أو ثيوالكيل ، ثم حساب معاملات الإنحدار لها وقياس معـــامل الإرتبـــاط بيـــن التركيب والسمية بدون إضافة أو بإضافـــة المنشـــط بـــبرونيل بيوتوكســـيد (piperonyl butoxide) ثم الحصول على المعادلتين :

	n	s	r
لو LD_{50} = ١,٦٥ + Esمج١,٥٢+٣,٢٤	٢٥	٠,٤٠	٠,٧٣٦
لو LD_{50} = ٠,٨٥ + Es مج١,٨٥+٢,٦٩	٢٥	٠,٣١	٠,٨٧٤

حيث وجد أن أعلى إرتباط يكون بين ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) و (E^2s) والمشير لأهمية العلاقة بين شكل وحجم الجزيئى الفراغى والسمية ، وهو ثابت مشتق من ثابت معدل التحلل الحامضي والقاعدى للإسترات :

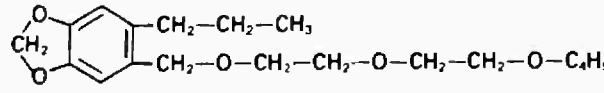
ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) = لو a(K/K.) = لو b(K/K.) – $P^* \delta^*$
(Esteric Substitution constant : Es)

حيث : K0 . K هى ثابت معدل التحلل للمركب الغير مستبدل والمستبدل :
P* هي ثابت التفاعل ويماثل لقيمة (P) بمعادلة هامت
حيث تأخذ العلاقة بين النشاط التركيبى والفاعلية (Es) شكل قطع مكافئ (Parobolic) شكل رقم (١٧-٤)

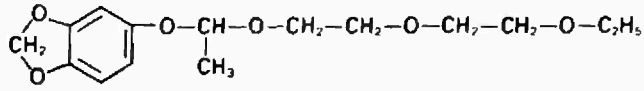
مما سبق نستنتج أن مماكنات مركب الددت الأصغر منه أو الأكبر منه غير فعالة (Inactive) ، ومع وجود ظاهرة الرنين (Resonance) بالمركب يمكن إهمال قيمة (Es) وبإعتبارها تساوى صفر فتصبح المعادلة :

ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) =لو b(K/K.) = $P^* \delta^*$

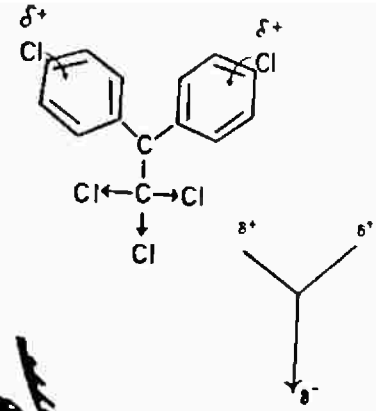
ولقد لوحظ أن إستخدام المنشط ببرونيل بيوتوكسيد أدى لتحسين الارتباط حيث أن المنشط مثبط قوى لنظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) والذى يمثل جزيئى المركب تأكسيديا فتظهر فاعلية الجزيئى بتثبيط النظام الإنزيمى المؤكسد له (أو المثبط له) ولهذا تعد السمية المنشطة مقياس جيد للسمية الداخلية (Intrinsic toxicity) والتى تخفض السمية للحد الأدنى للتأثيرات التمثيلية .



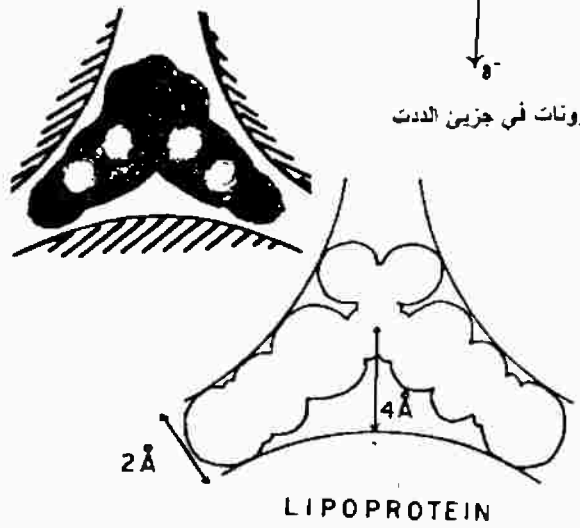
Piperonyl butoxide



Sesamex



توزيع الإليكترونات في جزيئ الددت



إنطباق جزيئ الددت على جزيئ البيوبروتين

شكل رقم (١٧-٤): موديل إفتراضى يوضح إمكانية إنطباق مماكنات الددت والمحتوية على مجاميع مختلفة على المستقبل

وطور Holan نظرية موقع المستقبل لشرح الفاعلية البيولوجية (السمية) من خلال مركب الددت ومماكنه بارا- إثيوكسى ولكلاهما سمية متساوية وإمكانية إنطباق (Fitting) على المستقبل الحيوى بسهولة فالحجم المحدد بموقع المستقبل لمجموعة الهالوجين أو الألكوكسى المستبدلة على الحلقة ، فالخط الواصل (المتصل) ، شكل رقم (١٧-٥) يشير لقوى فان درفالس والمحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسى السالبة ثنائية القطب (Negative atom dipoles) ومن هنا يمكن لجزيئى الددت ومماكناته القدرة على توزيع نفسه فى غشاء العصب الليوبروتينى ويتداخل معه فترتبط الإستبدالات بحلقة الفينيل بطبقة البروتين ربما خلال الشحنه المنتقلة للمعقد (Charge transfer complex) حيث

تكون الحلقتين عموديتين على تجويف المستقبل أما السلسلة الجانبية -) CCl_3 أو الداى كلورو سيكلو بروبان فتثبت نفسها جيدا فى قناة غشاء العصب وبهذا الوضع يحث جزيئى ددت القناة لتظل مفتوحة فتفقد أيونات الصوديوم بدرجة كبيرة .

وقوى فاندرفالس قوى تجاذب ضعيفة بجميع الجزيئات القطبية والغير قطبية والتى تفتقر للقطبية الدائمة ، لذا تزداد أهمية وجودها بجزيئات السموم الغير قطبية فهى قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزيئات وتوزيعها الفراغى فتحدث إزاحات لحظية تؤدى لقطبية مؤقتة تؤدى لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزيئى ، وتلعب هذه القوى دورها فى التفاعل بين الجزيئات الداخلية ومواد التفاعل الإنزيمية.

وكلما زاد تفرع السلسلة بالجزيئى تنخفض قوى فان درفالس لصغر مساحة حجم الجزيئى فيقل الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزيئات.

والمركبات المحتوية على هذه القوى تزداد نشاطها لمقدرتها على الإرتباط بالجزء المحب للنواة بزيادة طول السلسلة وحتى ست ذرات كربون ثم تقل وتظهر مثل هذه القوى بوضوح بالإحلالات الساحبة للاليكترونات ذات التأثير الحسى السالب (Inductive effect : - I)

ويعتمد إنتشارها على تجزيئتها أى على معيار ثابت التجزيئى زيت / ملء (Oil / water PartitionConstant : π) وهو معيار يرتكز على الصفات الطبيعية لها (الليبوفيليه) حيث :

$a = CPx$ لو $h + p$

حيث p : معامل التجزيئى زيت / ماء و يصنف ليبوفيلية المركب عن طريق قياس التأثيرات الهيدروفوبية للجزيئى .

C : التركيز اللازم من جزيئات المركب لإظهار الإستجابة

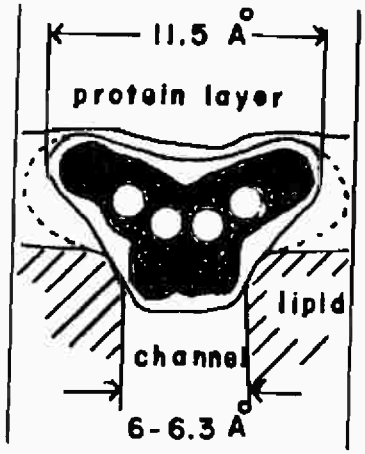
a و b : ثوابت

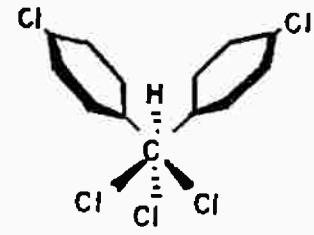
وتكون بذلك الطاقة الحرة اللازمة للتغير الناتج عن الإستبدال لصورة أخرى هي :

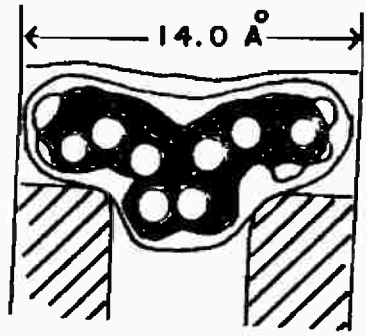
π ( ) = لو Px (المركب المقابل والمحتوى على المجموعة المراد إستبدالها)

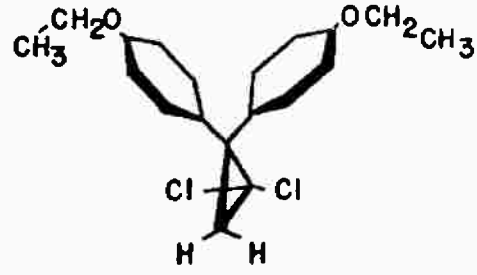
حيث : p معامل تجزيئى أوكتانول/ماء

: π مماكن لثابت هامت









شكل (١٧-٥) : قوي فان در فالس المحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسي السالبة ثنائية القطب

ومن المناقشة المقتضبة السابقة يتبين أن إجراء أى إستبدال بالجزيئى يؤدى إلي تغير شكل وحجم والوزن الجزيئى ، أى يؤثر على هذه العوامل الثلاثة معا مما يؤثر بدورة على درجة السمية :

- فإستبدال ذرات الكلور بالحلقتين العطرتين بذرات هالوجين آخر يؤدى لتغير السمية (الفاعلية البيولوجية) تبعا للتسلسل التالى :

فلور > كلور > بروم > يود

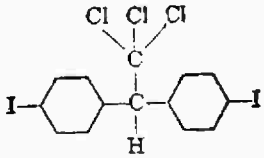
إتجاه إنخفاض السمية و هو نفسه إتجاه زيادة القطر الذري لذرة الهالوجين

حيث أعطى الفلور مركب أشد سمية عن الكلور بمركب الددت لكنه يتـأدرت (Hydrated) علاوة على أنه عالى السمية للثدييات وذوات الدم الحار .

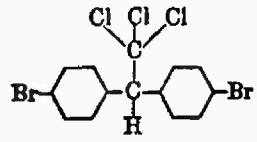
- اما بالنسبة لمجموعة التراى كلوروايثان فوجد أن سمية المركب تصل أقصاها تبعا للترتيب التالى أيضا :

الفلور > الكلور > البروم > اليود > الميثيل >الميثوكسي >النيترو > السيانيد

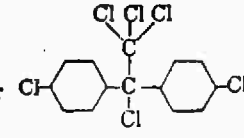
مع الأخذ فى الإعتبار أن عمليات التمثيل (Metabolism) لجزيئى الـــددت ينتج عنها ممثلات (Metabolites) هى فى الواقع مماكنات للمركب تتفاوت فـــى درجة سميتها تبعا لبنائية تركيبها وهو ما يتوقف بدوره علي شكل و حجـــم و الوزن الجزيئي للممثل الناتج :



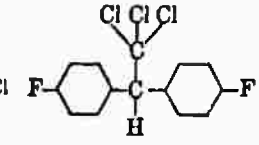
1,1,1-Trichloro-2,2-bis-(p-iodophenyl) ethane



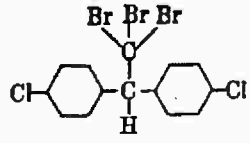
1,1,1-Trichloro-2,2-bis(*p*-bromophenyl) ethane



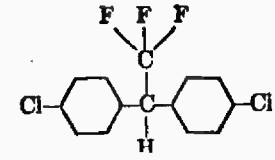
1,1,1-TRICHLORO-2,2-bis(*p*-chloro-phenyl) ethane



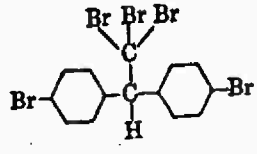
2,2-Bis(*p*-fluorophenyl)-1,1,1-trichloroethane



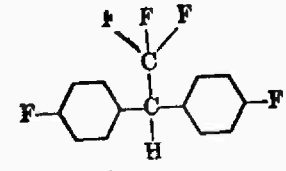
2,2-Bis(*p*-chlorophenyl)-1,1,1-tribromoethane



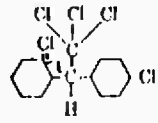
I,1,1-Trifluoro-2,2-bis(*p*-chloro-phenyl) ethane



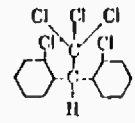
2,2-Bis(*p*-bromophenyl)-1,1,1-tribromoethane



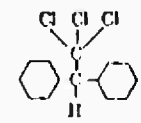
1,1,1-Trifluoro-2,2-bis-(*p*-fluorophenyl) ethane



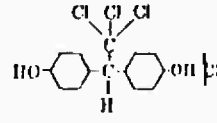
2-*o*-Chlorophenyl-2-*p*-chlorophenyl-1,1,1-trichloroethane (*o,p'*-DDT)



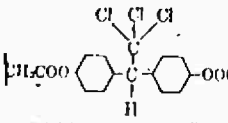
2,2-(*o*-Chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (*o,o'*-DDT)



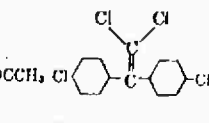
2,2-Diphenyl-1,1,1-trichloroethane



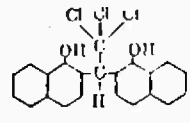
2,2-Bis(*p*-hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane



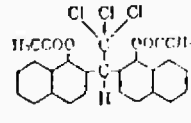
2,2-Bis(acetoxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane



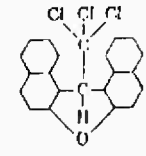
2,2-Bis(*p*-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene



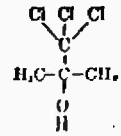
1,1,1-Trichloro-2,2-bis(1-hydroxy-naphthyl) ethane



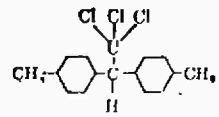
1,1,1-Trichloro-2,2-bis(1-acetoxy-naphthyl) ethane



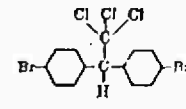
1,1,1-Trichloro-2,2-anhydro-bis-(2-hydroxy-naphthyl) ethane



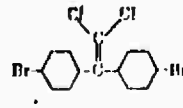
(1,1,1-Trichloro-2-methyl-2-propanol)



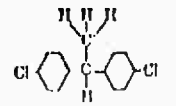
1,1,1-Trichloro-2,2-di-*p*-tolyl ethane



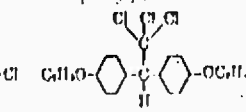
1,1,1-Trichloro-2,2-bis(*p*-bromophenyl) ethane



1,1-Dichloro-2,2-bis(*p*-bromophenyl) ethylene



1,1-Bis(*p*-chlorophenyl) ethane



1,1,1-Trichloro-2,2-di-*p*-methoxyphenyl ethane

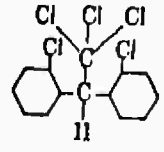
وبناء علي الإستبدالين السابقين تناول كثير من العلمـــاء شـــرح آليـــات (ميكانيكيات) فعل جزيئات هذه السموم بناء على تركيبها البنائي و الفراغـي و هى :

- **نظرية لاوجر (Lougor theory) :**

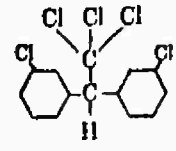
حيث أعزيت سمية مركب الددت إلي الموائمة العالية بين جزيئى المركـــب و الكوليستيرول كمكون عام للأنسجة العصبية حيث توقع حدوث دمـــج بعـــض الليبيدات الهامة فى الخلية العصبية والتى تسبب حالة من الإثارة (Excitation) وذلك لإحتواء جزيئى المركب على :

١-مجموعة ٢و٢- بس بارا - كلوروفينيل :

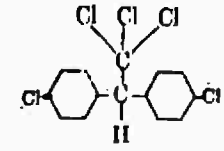
ولقد إعتبرها المجموعة الخاصة بالنشاط السام للجزيئى نتيجة إرتباطـــها بالجزيئى البروتينى فى غشاء محور العصـــب (Axon membrane) . ولـــهذا يؤدى الإختلاف في موضع ذرتى الكلور بها إلي تكوين مشـــابهات (Isomers) متفاوتة السمية حيث كان : المشابه : بارا - بارا أكثر سمية مـــن المشـــابه : ميتا- ميتا و الذي بدوره أكثر سمية من المشابه : أورثو - أورثو .



أورثو-أورثو



ميتا-ميتا



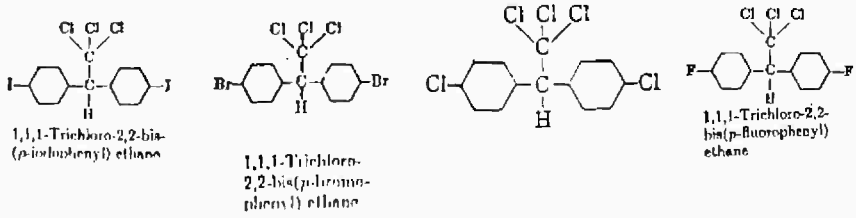
بارا-بارا

ويلاحظ أن هذا الترتيب هو نفسه اتجاه زيـــادة حريـــة الـــدوران لجزيـــئ المركب حول محوره وهو ما يتيح للمركب السام أو الملوث تثبيت نفسه جيـــدا علي سطح المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي وهو كالتالى :

المشابه :

بارا - بارا أكثر في حرية الدوران عن المشابه أورثو - بارا و الذي بـــدوره أكثر حرية في الدوران عن المشابه أورثو - ميتا والأخير أكبر بدوره عـــن أورثو - أورثو .

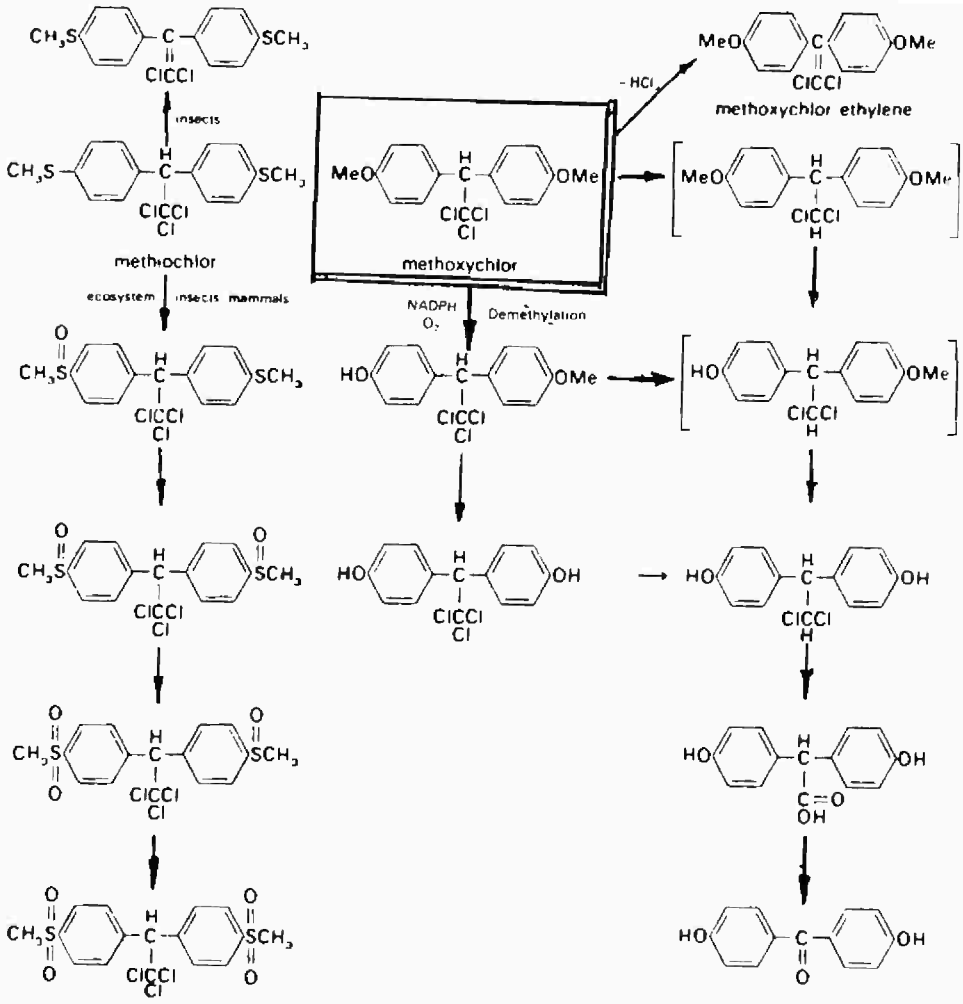
أما عند إحلال هالوجين أخر غير الكلور بالموضع بارا -بـــارا أعطـــى مماكنات (Analogus) لها فاعلية بيولوجية متفاوتة كما يلى :
المماكن : بارا–بارا فلور > المماكن : بارا -بارا كلور > المماكن : بـــارا–بارا بروم > المماكن : بارا -بارا–يود .



بارا–بارا يودو　　بارا–بارا برومو　　بارا–بارا كلورو　　بارا–بارا فلورو

وهو ما يتمشى مع العلاقة العكسية بين السمية (الفاعليـــة البيولوجيـــة) وحجم الهالوجين وهو ما يشير لوجود علاقة بين الـــتركيب الكيميـــائى فـــى الجزيئ (نوع ذرة الهالوجين : نصف قطرها) والفاعلية البيولوجية .

أما عند إستبدال الكلور بمجاميع ألكيل أو ألكوكســـى فتـــؤدى لتكويـــن مماكنات تتفاوت فى درجة سميتها حيث كان أقواها هو إســـتبدال الميثوكـــى (CH_3O) حيث تكون المركب ميثوكى كلور (Methoxychlor) ، شكل رقـم (١٧–٦) حيث بلغت الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران (LD_{50}) ٦٠٠٠مللح /كجم وهو سم لامس عصبى يتميز بصدمة عصبيـــة ســـريعة عـــن مركـــب ددت (Knock down) كما أن له تأثير معدى . وتبلغ سميتة ١ / ٥٠ مـــن ســـمية مركب الددت و لكنة يتميز عن مركب الددت بأنة لا يفرز بالبن كما بمركـــب ددت سواء بلبن الأمهات البشرية أو الحيوانية كما أنة لا يـــتراكم بالأنســـجة الدهنية مما أدى لإستخدامة فى مكافحة الآفات الطبية و البيطرية . و يـــؤدى مركب ميثوكسى كلور إلي خلل في الأداء الوظيفى بالمحور العصبى كما أنـــه يثبط إنزيم ATP-ase كما يؤثر على الأسماك (٠,٠٤ جزء فى المليون)
أما مستوى تركيزه و الذى لا يحدث أى تأثيرات (No Effect Level : NEL)

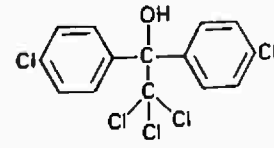


شكل رقم (١٧-٦):نمط تمثيل مركب الميثوكسي كلور بالثدييات (الفئران) و الذباب في النظام البيئي

جزء فى المليون أما حد التناول اليومى المقبـــول : (Acceptable Dailly Intake ADI) فهو ٠,١ ملليج / كج من وزن الجسم .

أما عند إستبدال ذرة الهيدروجين المرتبطة بذرة الكربون رقم ٢

بمجموعة هيدروكسيل أعطى مركـــب الكلثيـــن أو الديكوفـــول (Kelthane Dicofol): و تبلغ قيمة الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) ١٤٩٥ملليج /كج من وزن الجسم و هو سم عصبي لامس و متفرد في فاعليته لكل أطـوار الحلم كذلك فعال للقراد و أكاروس النخيل (Miticide) ويتميز بـــأثره المتبقـــي الطويل لكن يعيبه سميته للنحل و المفترسات و المتطفلات .



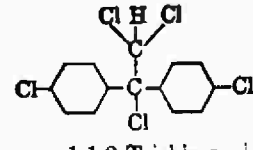
Dicofol

أما حد التناول اليومى المقبول (ADI) فيبلغ ٠,٠٢٥ ملليج /كج / يوم أما مستوى الأمان المسموح على الخضر ٠,٢ و بالثمار و الموالـــح ٢,٠ و بالشاي ٥,٠ جزء في المليون . ويتحلل سريعا بالوسط القلوى .

٢-مجموعة ترای كلورو إيثان:

وهى مجموعة مذيبة للدهون بالمحور العصبـــى (neuro axon) فتوجـــد بذلك التأثير اللامس للمجموعة فتذيب سطحه و تشوهه فتنخفض نفاذية أيـون الصوديوم للداخل أى تزداد نفاذية العصب لأيونات الصوديوم ، لـــذا فعـــلاج هذه الحالة فإن أيونات الكالسيوم تضاد هذه السمية و علية فأى إستبدال بـــهذه المجموعة يؤدى لتغير واضح فى مستوى السمية للجزيئى

٢-١-إحلال ذرة الهيدروجين محل إحدى ذرات الكلور الثلاثة يؤدى لتكويـــن المماكن (2,2-bis (p-chloro ohenyl) 1,1-dichloro ethane : DDD):

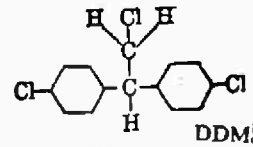


DDD (TDE)

1,1,2-Trichloro-
2,2-bis(*p*-chloro-
phenyl) ethane

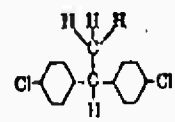
وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران المعاملة عن طريق الفم (LD_{50}) ٣٤٠٠ملليج / كجم من وزن الجسم فسميته تبلغ ١/ ١٠ من سمية مركب الددت و مقاوم للتحلل الضوئى الهادم له(تأثير الأشعة فوق البنفسيجيه) و يلعب دوره بتأثيره كسم عصبى لامس (Contact neuro poison) وتكون أعراض السمية الحادة فى صورة نعاس (Lethargy) وبدون إنقباضات (Convulsions) أما أعراض السمية المزمنة (Chronic toxicity) فتكون فى صورة ضمور في قشرة : لحاء الأدرينال (Adrenal cortex atrophy) وتخريب فى الكبد علاوة على باقى أعراض مركب الددت.

٢-٢-أما عند إحلال ذرة هيدروجين ثانية محل ذرة كلور مجموعة : تراى كلورو ايثان فإنه يتكون المماكن ددم (2.2-bis (p-chloro phenyl) mono chloro ethane : DDM)
وهنا تنخفض سميته لأكثر من نصف المركب الأصلى حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم (LD_{50}) ٤٧٠٠ ملليج /كجم ٤٧٠٠و مقاوم لتأثير الأشعة فوق البنفسجية .



1-Chloro-2,2-bis(*p*-chloro-phenyl) ethane

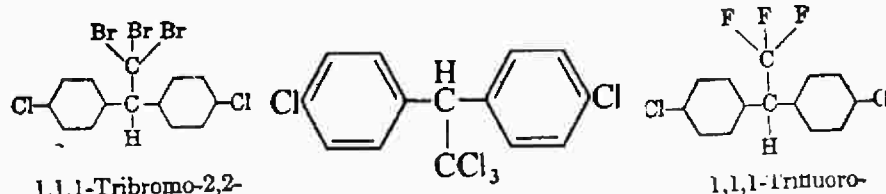
٢-٣-أما عن إحلال ذرة هيدروجين ثالثة محل ذرة الكلور الثالثة بمجموعة تراي كلورو ايثان يتكون المماكن الغير فعال بيولوجيا ددايثان (2,2-bis (p-chloro phenyl) ethane : DDEthane]



1,1-bis(*p*-chloro-phenyl) ethane

٢-٤-أما عند إستبدال ذرات الكلور الثلاثة في مجموعة تراى كلورو إيثـــان بهالوجين آخر أعطى مماكنات متفاوتة فى درجة سميتها تبعا لنوع الـهالوجين و المتوقف علي نصف القطر الذري وكانت حسب الترتيب التالى :

مماكن الفلور أكثر سمية من مماكن الكلور و الذي بدوره أكثر سمية من مماكن الـبروم و الأخير أكثر سمية عن ممكن اليود

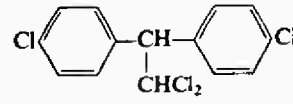


1,1,1-Tribromo-2,2-bis(*p*-chlorophenyl) ethane

DDT

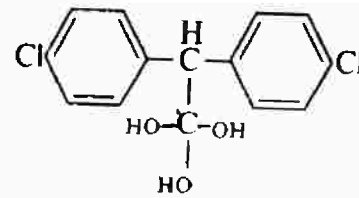
1,1,1-Trifluoro-2,2-bis(*p*-chloro-phenyl) ethane

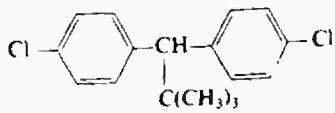
٢-٥-أما عند إزالة جزيئى كلوريد الهيدروجين من جزيئى الـــددت يتكـــون المماكن ددإ [2,2-bis (p-chloro phenyl)1,1-di chloro ethylene : DDE] وهو ممـــاكن عديم الفاعلية البيولوجية (السمية) لوجود الرابطة الزوجية والتى تعيق حريـــة جزيئى المركب حول محوره (Rotation)



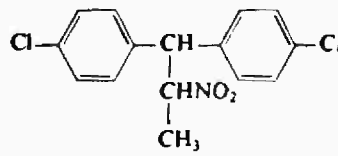
DDD

٢-٦-أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو إيثان (CCl_3) أي إستبدال ذرات الكلور الثلاث (حيث قطر ذرة الكلـــور ١,٨ أنجســـتروم) بثـــلاث مجـــاميع هيدروكسيل (حيث قطر مجموعة الهيدروكسيل ١,٧ أنجستروم) أو بثـــلاث مجاميع ميثيل (حيث قطر مجموعة الميثيل ١,٢ أنجســـتروم) أدي لتكويـــن مماكنات متأدرته و أقل سمية .

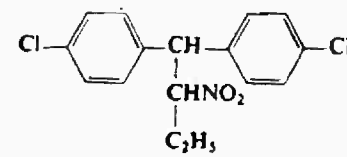




٢ -٧-أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو ايثان (CCl_3) بمجموعة نيترو بروبان (Nitro propane) أدى لتكوين مماكن البرولان 2 (2.2- bis (p-chlorophenyl) -nitro propane Prolan) وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) والمركب أكثر فاعلية من مركب الددت فى مكافحة المن و التربس وله أثر متبقى طويل و بعض الصفات الجهازية مما أدى لزيادة تأثيره ويعمل كسم عصبى لامس . أما عند إستبدال مجموعة مجموعة تراي كلورو ايثان (CCl_3) بمجموعة نيترو بيوتان أدى لتكوين البيولان 2-nitro (2.2- bis (p-chlorophenyl) butane : Bulane) وهى أكثر فاعلية بيولوجية و يسوق مخلوطا مع المركب السابق وبنسبة ٢٦,٥ % : ٥٢,٥ % علي الترتيب :



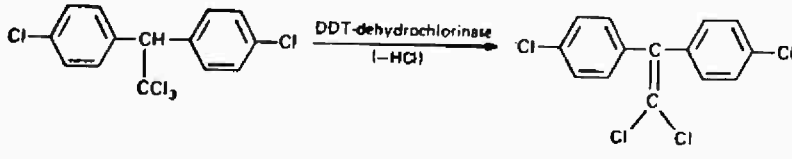
Prolan



Bulan

- **نظرية مارتن ووين (Martin & wine theory) :**

حيث أعزيا السمية لطبيعة الإستبدالات فى الجزئيى و المؤثرة علـــى مستوى السمية سواء بالتأثير الإليكتروليتى أو بعامل الذوبـــان فـــى الليبيـــد . فمجموعة التراى كلورو ايثان هى المسببة للسمية حيث يعد دخـــول جزيئـــى المركب ووصوله إلي مكان التأثير ينطلق منها جزيئى كلوريـــد هيدروجيـــن (HCl) عند المراكز الحيوية (Site of action) والدليل على ذلـــك أن مركـــب : ٢و٢-بس (بارا-كلورو فينيل) ٢و١و١و١-تترا كلورو ايثان مركـــب غـــير سام لعدم مقدرته علي إنفراد جزيئ كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيويـــة رغم توافر متطلبات نظرية لوجر به من حيث تركيبة البنائى ولكن ظهر هنـــا إعتراض على هذه النظرية وهو أن مركب ٢و٢-بس (بارا - كلوروفينيـــل) ١و١و١-تراي ميثيل ايثان سام بالرغم من عدم مقدرته علي إطلاق أو ينفـــرد منه جزيئى كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية



- **نظرية ريميشنيدر وأوتو (Riemschneider & Oto) :**

حيث أعزيا السمية لتوافر الصفات المحددة التاليـــة بجزيئـــى مركـــب الددت و متشابهاته ومماكناته :

١. تمتع الجزيئى بدرجة ذوبان فى الليبيدات مع وزن جزيئـــى يـــتراوح بين ٢٧٠-٤٥٠.
٢. درجة إنصهار أقل من ١٨٠ °م .

٣. نوعية وعدد مسببات الملامسة الموجبة بالحلقة (مثل الكلور و البروم والميثيل و الميثوكسى و الإيثيل و الإيثوكسى)
٤. توافر الشكل النموذجى للجزيئى والمرتبط بحرية الدوران الكاملة لحلقتى الفينيل ومجموعة التراى كلور ايثان وهذا لا يتأتى إلا بالوضع بارا- بارا و يقل بالموضع ميتا – أورثو ، الموضع أورثو – أرثو ويعاق الدوران كلية بالموضع ميتا – أورثو و الموضع أورثو – أورثو . وعلية فجزيئات داى كلورو ايثلين (حيث الرابطة الزوجية) غير سامة لأن الرابطة الزوجية تعيق حرية دوران الجزيئ حول محوره أو لوجود ذرة كلور على ذرة الكربون الثانية محل ذرة الهيدروجين .

- **نظرية هيرست (Herst):**

حيث أشار هيرست لوجود أعاقة أو تثبيط لنظام إنزيمى بواسطة متبقيات مركب الددت ومشابهاته أو مماكناته مثل :

١. نظام إنزيم السيتوكروم أكسيديز
٢. إنزيم الكاربونيك إنهيدريز وذلك عند أخذ (uptake) وتخزين جزيئات المركب فى فوسفو ليبيدات الأغشية الحيوية لتطابق و إنطباق الجزيئى والمتناسب مع سطح المستقبل الحيوى (أو المستقبل البيوكميائى) مما يؤدى بدوره فى النهاية إلي زيادة إستهلاك الأكسيجين لثلاثة أضعاف نتيجة الإثارة الزائده والنشاط العصبى العنيف أثناء التسمم فتستنزف نواتج التمثيل والتمثيل الغير سوى للجلوكوز فتنتج الأجسام الأسيتونيه بالدم (ketonemia) و البول (Ketouria) لإستنزاف إحتياطى الدهون بالجسم . بينما لم يحدث تغير جوهرى بالمحتوى النيتروجينى الغير بروتينى مما يدل علي تحلل خلوى . أما زيادة مستوى تركيز الوسيط الكيميائى الناقل للسيالات العصبية (الأسيتيل كولين) فأعزيت لتحول الأسيتيل كولين أثناء التسمم من الصورة المرتبطة إلي الصوره الحره .

وبالنسبة لتأثيرها على الحشرات (الصرصار الأمريكى) فوجد أنه يؤثر على جهد الفعل (Action Potential) بطريقة خاصة حيث يزيد

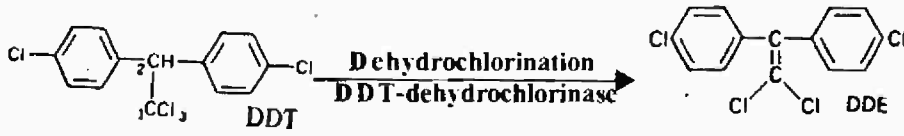
المظهر السالب عقب الجهد (Negative after potential : NAP) و الذي يساعد علي دخول البوتاسيوم (K-efflux) سواء بالفقاريات أو الحشـــرات فلقـد وجـد أن البوتاسيوم يقلل من تأثير المركب علي العصب و العكس صحيح .

تمثيل أفراد عائلة مركب الددت (D DT- Family Metabolism)

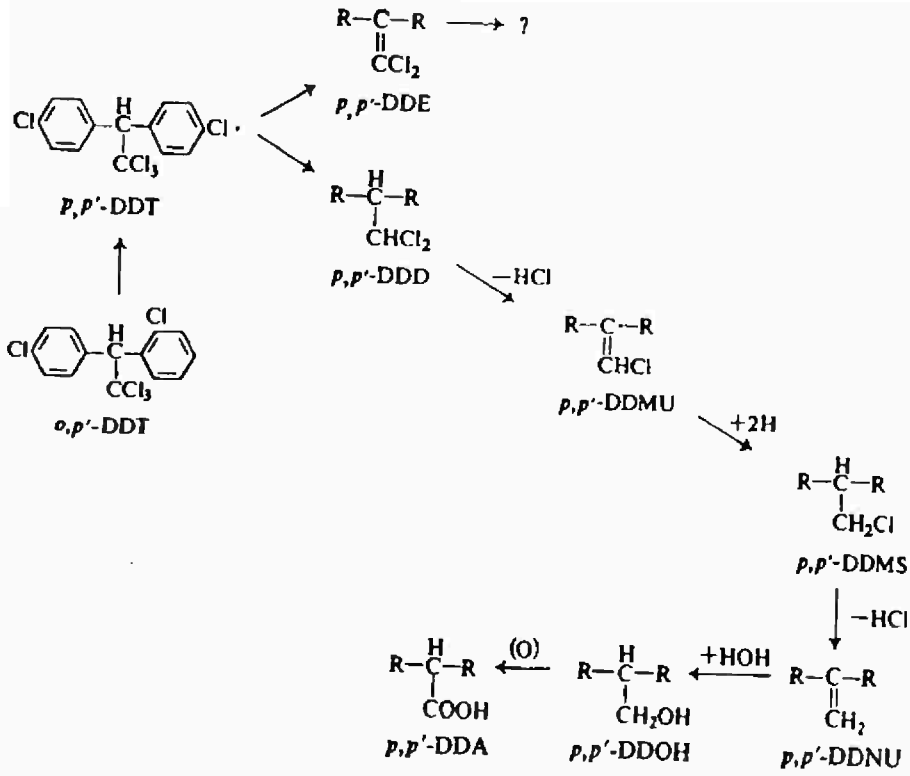
يتم تمثيل أفراد عائلة مركب الـــددت بالكائنـــات الحيـــة الفقاريـــة و اللافقارية (حشرات) إلى مشابهات (Isomers) ومما كنات (Analogus) متفاوتة فى درجة سميتها العصبية والتى تعزى لإختلاف قوى فان درفالس الجاذبـــة لجزيئات المركب و ممثلاته ومماكناته تجاه المستقبل الحيـــوي أو المســـتقبل البيوكيميائي و يتم تمثيلها فى ثلاث اتجاهات أو مسارات هى :

١-الديهيدروكلورة (Dehyro chlorination) :

وهو مسار هدمى حيث يتم إنفصال جزيئى أو أكـــثر مـــن كلوريـــد الهيدروجين وتتكون نواتج سميتها منخفضة وتتم هذه العملية فى وجود إنزيـــم ددت -ديهيدروكلورونيز (DDT-dehydrochlorinase) أو بفعل العوامـــل البيئيـــة (حرارة و رطوبة و أشعة فوق بنفسيجية) .



ولقد لوحظ أن وجود مركب (WARF) فى وسط التفاعل ينشط أو يعـــوق نشاط هذا الإنزيم الممثل للددت مما يودى لزيادة ثبات المركـــب و تنشـــيطه وغالبا ما تتم بعد هذه العملية عملية اخـــتزال للجزيئـــى فيتكـــون المماكن (DDMS)) و الذى يفقد جزيئى كلوريد هيدروجين آخـــر ويتحـــول للمركـــب (DDNU) ثم مركب (DDOH) ثم إلي المماكن (DDA) شكل رقم (١٧-٧) .



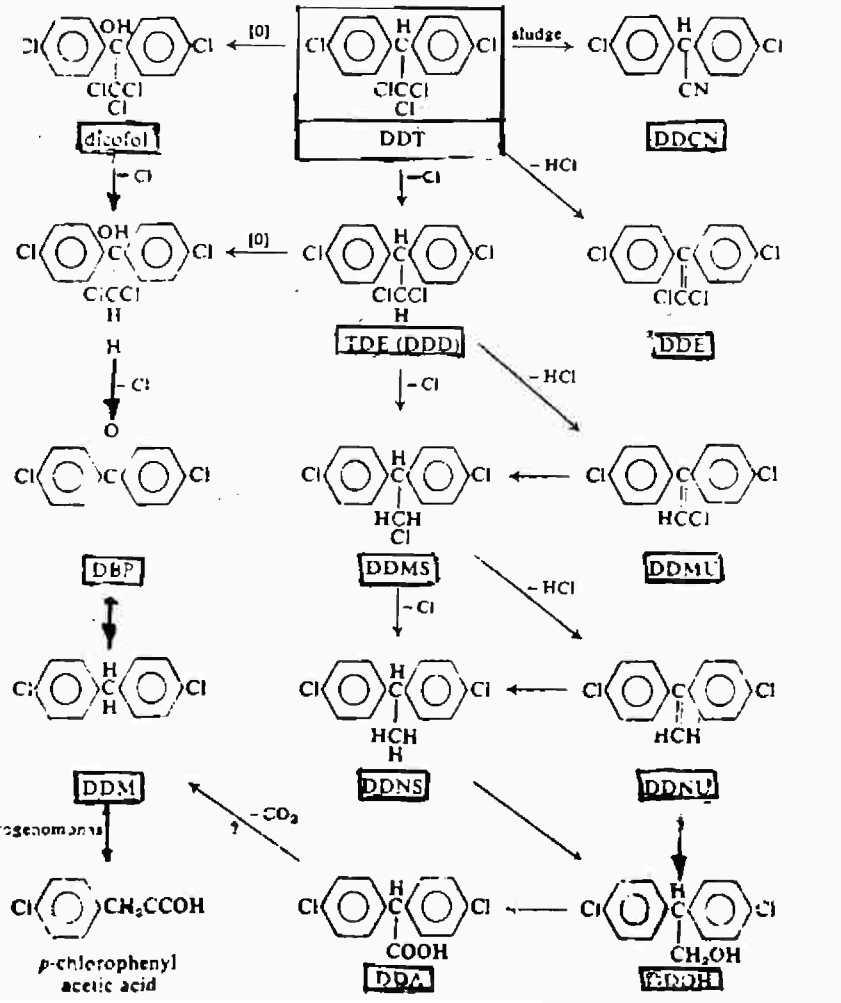
شكل رقم (١٧-٧) : إنهيار مركب الددت في أنسجة الثدييات

٢-أتجاه الأكسدة الى الإيبوكسيدات : (Epoxidation)

وهنا تتكون ممثلات مؤكسده أكثر نشاطا وسمية

٣-التحليل المائى (Hydrolysis) :

حيث تتكون نواتج ذائبة فى الماء تخرج بسهولة من الجسم (Elimination) من خلال إدخال مجاميع هيدروكسيلية تؤدى لزيادة قطبية الجزيئى و بالتالى زيادة درجة ذوبانه مما يسهل إخراجه تمهيدا لطرحة عن طريق البول خارج الجسم كالمماكن (DDA) أو إستمرارية هدمه . و إختيارية هذه المركبات وصفاتها التوكسيكولوجية تعتمد علي اتحاد مسارات التمثيل فأغلبها مركبات ذات سمية متوسطة للإنسان والحيوان وقليل منها ذو سمية عالية . أو عن طريق إزالة أو إستبدال ذرة كلور أو أكثربمجموعة تراي كلورو إيثان فكلما قل عددها تقل السمية كما بالمماكن ددد و ددم (DDM & DDD):



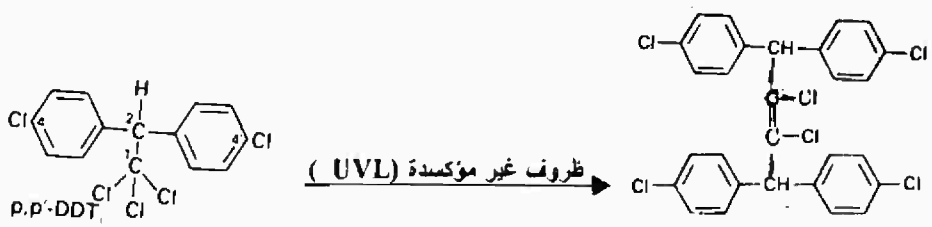
الإنهيار الضوئى للددت ومشابهاته و مماكناته
(Photodegradation: Phtolysis)

تحدث عمليات التحلل الضوئى لجزئيات عندما تكون محققة خاصة أثناء تخفيفها بالماء عند التطبيق (Application) وعند الدراسة المعملية للإنهيار الضوئي تجري بالنسبة للمادة الفعالة المتبقية (Active pure ingredient) فى الماء بأنواعه المختلفة وقد يستخدم كمية قليلة من المذيب المناسب لزيادة معدل الذوبان ولكن لا تتعدى ٠,٠١%) وذلك بغرض دراسة حركية التفاعل وتعريف نواتج التحول وفترة نصف الحياة .

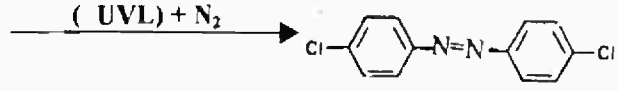
ويلاحظ أن الأشعة التى تصل من الشمس إلي الأرض لا تظهر فيها أشعة أقل من ٣٠٠ نانوميتر لأن الغلاف الجوى للأرض يحجزها .

وأهم عامل يؤثر فى مقدرة تأثير الأشعة على الجزئيات هو وجود الجزء المستشعر من الضوء (Photo sensitizer) أى الجزء الكيميائى من المادة الذى يسهل إنتقال الطاقة من الضوء لجزئيى السم المستقبل .

كذلك وجد أن الريبوفلافين (Riboflavin) يستشعر عملية الإنهيار الضوئى لمركب ٢و٤-د (2.4-D) كذلك فالبنزوفينون و الريبوفلافين فوسفات (FMN) مواد مستشعرة لدراسة التحلل الضوئي للسموم كذلك وجد أن وجود متبقيات مركب أبات (Abate) و الديلدرين (Dieldrin) والفينيتروثيون (Fenitrothion) والفينوثيازين و الألدرين و الروتينون و الددت تعمل كمستشعر للضوء وعموما يؤدى تعرض متبقيات الددت للاشعة (للضوء) إلى إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئى (Intra molecular rearrangement) أو تحدث إزالة لذرة الكلور من خلال عملية ديهلجنة (Dehaligenation) فيتحول مركب الددت إلي بولمر ثنائي (Dimer) أو إلي تترا كلورو آزوبنزين (Tetra -chloro azobenzene)



بوليمر ثنائي ((Dimer)



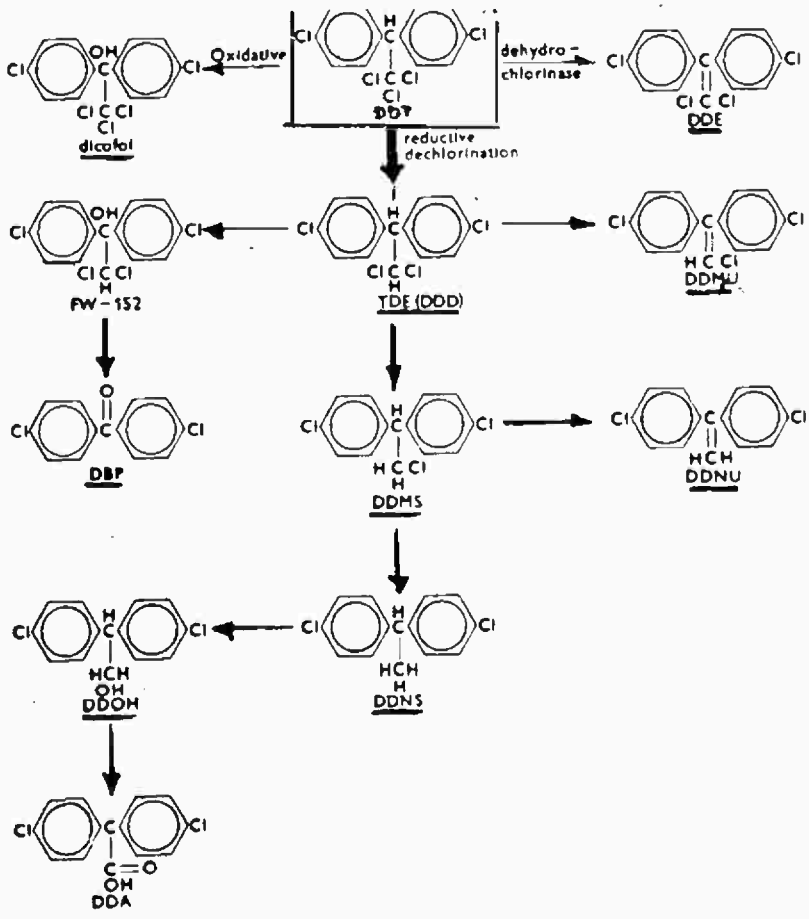
تترا كلولورو آزو بنزين
(Tetra chloro azobenzene)

أما تمثيل مركب الددت بالكائنات الحية الدقيقة فنجد أنها تنحصر أساسا في المسارات التالية ، شكل رقم (١٧-٨) :

١- الدهيدروكلورة (Dehydrochlorination) : و ذلك من خلال نزع جزيئى كلوريد الهيدروجين

٢- الأكسدة (Oxidation) وذلك من خلال هيدروكسلة المركب و ذلك من خلال إحلال مجموعة هيدروكسيل محل ذرة هيدروجين المعلقة بذرة الكربون رقم ٢

٣-الإختزال : (Reduction) و الذى يتم بنزع ذرات الكلور من مجموعة تراى كلورو ايثان و إحلال ذرات هيدروجين تدريجيا محلها فينتج على الترتيب المماكن ددد (DDD) و المماكن ددم (DDM) وأخيرا المماكن دد ايثان (DD Ethane) .

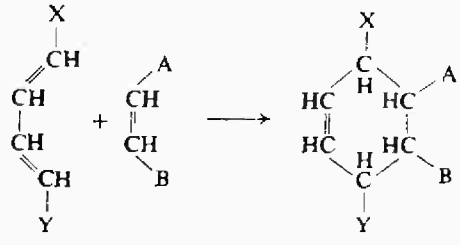


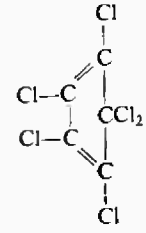
شكل رقم (١٧-٨) : السلوك العام لإنهيار مركب الددت بالكائنات الحية الدقيقة

٢-عائلة السيكلو والبولى سيكلو داينات (Cyclo & Poly cyclo dienes)

تتميز أفراد هذه العائلة من السموم بتركيبة كيميائية بنائيـــة حلقيـــة متمـــيزة بوجود قنطرة الإندو ميثيلين (Endo methylene bridge) عـــلاوة علـــى وجـــود رابطتين زوجيتين بالمركب (Dienes) . كما تتميز بدرجة عالية مـــن الثبـــات (High stability) مما يضفي عليها أثر متبقي طويل (Long residual effect) فـــهي مقاومة للعوامل البيئية الطبيعية كالحرارة و الأشعة و الرطوبة ...والكيميائية

وتخلق هذه المجموعة من المركبات من خلال تفاعل تكثيفى لديلز الـدر (Diels Alder) حيث يتم التفاعل بإضافة الرابطـــة الزوجيـــة إلـــى المركبـــات المحتوية على رابطتين زوجيتين :مجموعتى دايين (dienes)





hexachlorocyclopentadiene

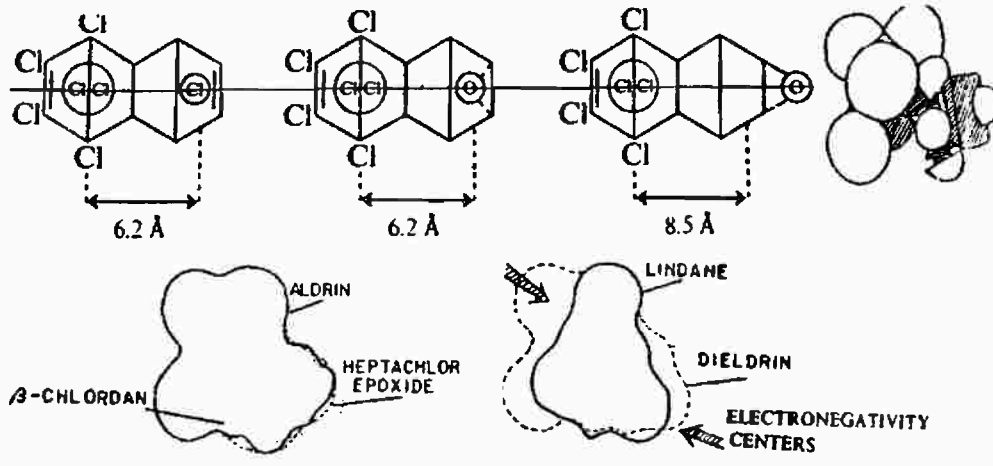
كما تتميز هذه المجموعة بوجود مشابهات لتركيبها البنائى الفراغى سواء أكانت (Endo-Endo) أو (Endo-Exo) وذلك بالنسبة لموضـــع قنطـــرة الإنـــدو ميثيلين بالمركب .

(a) endo (b) exo

endo, endo endo, exo exo, endo exo, exo

وتتمتع كذلك أفراد هذه المجموعة بوجود مركزيـــن ســـالبين بـــالجزئيى بالإضافة لوجود الرابط الزوجية و ذرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية

وأثرها على السمية والمسافة بينهما فى حدود المسافة بين شحنتى المستقبل ، كذلك لوجود قنطرة الداى كلورو إثيلين كذلك تتمتع معظم جزيئاتها بصفة التماثل فى تركيب جزيئاتها البنائى تتوزع أفراد هذه العائلة فى مكونات النظام البيئى من هواء وماء وتربة وهو ما يمثله الجدول التالى :



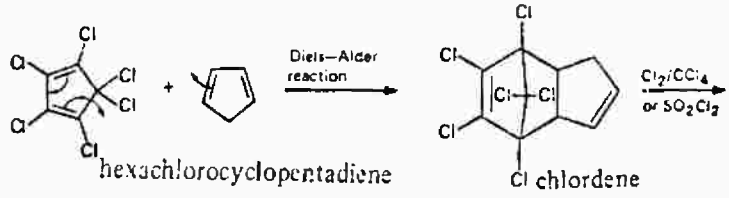
جدول رقم (١٧-٣) : مستوى متبقيات السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية في مكونات النظام البيئي:

المكون البيئى	عائلة مركب الددت	عائلة السيكلودايين	عائلة مركب سادس كلوريد البنزين
هواء	١٠-١٣	١٢-١٨	٥-١١
ماء	١٢-٢١٠	١-٧	١٠-٢٣٠
ماء سطحي	٢١	٢٨	٣٤
تربة	٥٠-٢٠٠٠ $\times 10^{-3}$	١٠-١٥٠٠ $\times 10^{-3}$	١-٥٠ $\times 10^{-3}$

مما سبق يتضح أهمية تصميم التركيب البنائى ودرجة السمية فبجانب إحتوائها على قنطرة المثيلين والتشابه الفراغي للتركيب البنائى ثلاثى الأبعاد كذلك أكسدة الرابطة (المشتق التأكسدي إبيوكسيد). وتعرف درجة امتصاصها بأجسام الكائنات الحية حتى يصل تركيزها بأجسامها إلى تركيز أكبر من الموجود بالبيئة المحيطة بالتضخم:التضاعف الحيوي(Bio magnification) لذا تعرف النسبة بين مستوى تركيزها بالكائن إلى تركيزها بالبيئة بمعامل التضخم الحيوي (Bio magnification factor : BMF)

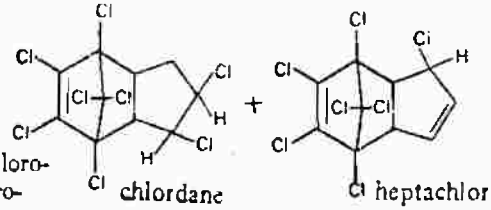
١ –مركب الكلوردان (Chlordane) :

أول المركبات التى تم اكتشافها وتخليقها وتحتوى على هـــذه التركيبـــة المتميزة فحضرة العالمHyman ولم يدرى بخواصة السامة إلا عندما أظـــهرها العالم Kearns ويخلق المركب بالتفاعل التكثيفى التالى تبعا لتفاعل ديلز ألدر :



hexachlorocyclopentadiene

Cl chlordene

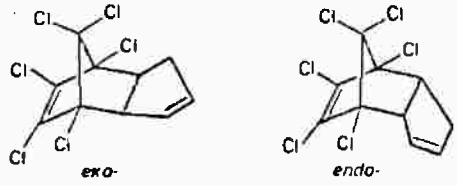


(1,2,4,5,6,7,8,8-Octachloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-methanoindene)

chlordane

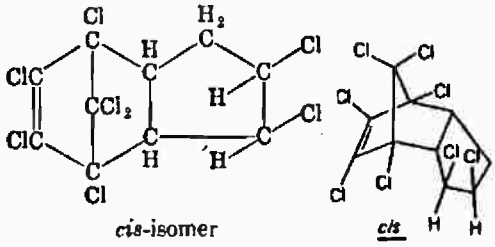
Cl heptachlor

ولمركب الكلوردان متشابهان ضوئيان هما سيس و ترانس كلوردان ذلك بجانب المتشابهين إندو و إكسو (Endo & Exo isomers) :



exo-

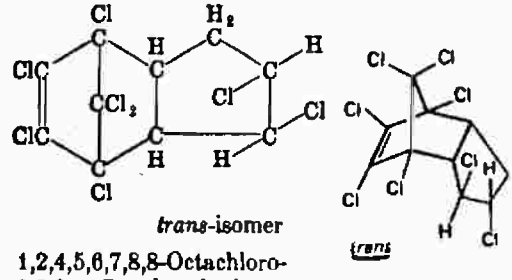
endo-



cis-isomer

cis

1,2,4,5,6,7,8,8-Octachloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-methanoindene



trans-isomer

trans

1,2,4,5,6,7,8,8-Octachloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-methanoindene

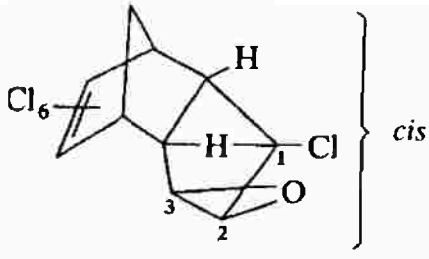
ويصنف المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) بالمرتبة الأولى (Class : I) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذوات الدم الحار (warmed blooded animal) أى على الصحة العامة (Public health) والمكونات البيئية فهو سم عصبى (Neuro toxicant) له تأثير لامس و معدي و مدخن يمتص بالجلد والقناة الهضمية كما يدخل عن طريق الجهاز التنفسى حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) = ٣٣٥ ملج/كجم فى حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد (LD_{50}) ٨٤٠ ملج /كجم وأقصى تركيز مسموح(Max. Allowable Concentration : MAC_w) بتواجده فى مياه الشرب و المياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠,٠١ ملج / كجم بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده فى هواء منطقة عمل (MACwz) هو ٠,٠٠٢ .

أما حد التناول اليومى المقبول (Acceptcable Daily Intake : ADI) :٠,٠٠٠٥ ملج / كج / يوم . أما مستوى المتبقيات و التى لا ينتج عنها أى تأثيرات (No Effect Level :NEL) فهو ٠,١ و ٠,٠٦ ملج / كجم / يوم بالقطط والكلاب على الترتيب.

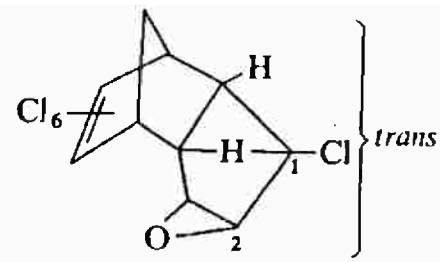
الحد المسموح بتواجده باللحوم ٠,٠٥ وبالبن ٠,٠١ وبالبيض ٠,٠٢ وبالخضر الورقية و الحبوب ٠,٠٣ بالثمار والبذور ١,٠ ملج /كجم.

والتعرض المزمن للمركب يؤدى لضرر كبير على الكبد كما أن تأثيره عصبى متاخر (Delayed neuro toxicity) أيضا يؤدى لإضطراب وضعف أداء المحور العصبى و إنقبضات وهبوط حاد (Deep depression)) والتهاب رئوى وزرقة بالجسم وملهب للجلد .

و للمركب درجة ثبات عالية (High stability) فأثرة الباقى طويل ويمتد إلي خمس سنوات يتراكم المركب حيويا بالأنسجة الدهنية Bio accumulation (in Addipose tissue حيث يخزن فيها كما تفرزه الثدييات باللبن مما يؤدى لتسمم الأطفال الرضع .



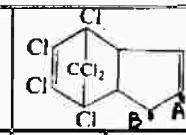
HEPTACHLOR
EPOXIDE
(TOXIC)



COMPOUND I
(NONTOXIC)

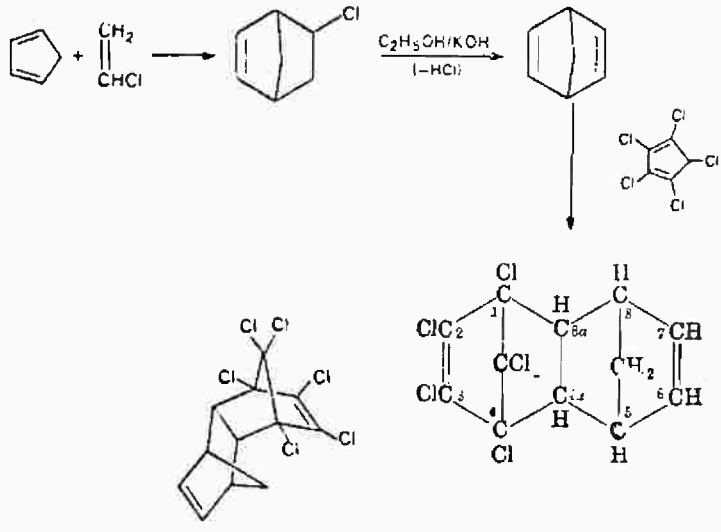
والجدول التالى يبين تأثير الإستبدالات المختلفة على السـمية : الفاعليـة البيولوجية (Biological activity) خاصة فى مكان ذرات الكلور أو الهيدروجين

جدول رقم (١٧-٤): تأثير الاستبدالات المختلفة على مستوي السمية :

ملاحظات عن الفاعلية للاستبدالات فى مركب الكلوردان	الفاعلية النسبية				
	من البصلة	الصرصار الألمانى	الذباب	B	A
تنعدم الفاعلية لعدم وجود ذرة هالوجين بكلا موضعي الاستبدال (B، A)	عديم	-	٢	H	H
وجود ذرة الكلور الأصلية بالإضافة لذرة هالوجين أخر(الفلور الأشد سميه من الكلور) فى الموضع B أدى لزيادة الفاعلية ولكن يعيب المركب سرعة الهيدرتة .	٢	٢٤٠	٦٥	F	H
زادت الفاعلية لإدخال ذرة كلور ثالثة (زيادة) عما بالمركب الأصلى وتحصل على المركب شديد الفاعلية : هيتاكلور (Hepta chlor)	عديم	٢٠٠	٦٥	Cl	H
رغم أن إدخال ذرة بروم (هالوجين) وتماثل المركب الثالث الشديد الفاعلية (Cl) إلا أنه أدي لتكوين مركب عديم الفاعلية(عدا بالنسبة للذباب)	عديم	عديم	٣	Br	H
إنعدمت الفاعلية لتغير وضع الكلور (فأصبحت فى الموضع A) بدلاً من مكانه .	عديم	عديم	١	H	Cl

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

ويتميز المركب بوجود تركيبة بنائية مميزة تتميز في قنطرة الميثيلين والمخلقة من خلال تفاعل ديلز ألدر (Diels Alder) :



والتسمية العلمية للمركب هي : ١ , ٢ , ٣ , ٤ , ١٠ , ١٠ – هكساكلورو – ١ , ٤ , ٤ a , ٥ , ٨ , ٨ a هكساهيدرو ١ , ٤ – إندو – ٥ , ٨ إكسو داى ميثانونافثالين

ويصنف المركب تبعاً لمراتب السمية فى المرتبة الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة فهو مركب عالى السمية للإنسان والثدييات وذوات الدم الحار(warmed blooded animal) فهو سم عصبى لامس و معدى وله فترة كمون متأخرة (Delayed neurotoxicity) فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٣٩ ملليج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٩ أمثال مركب الكلوردان . أما الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد فتبلغ ٩٨ ملليج/ كج .

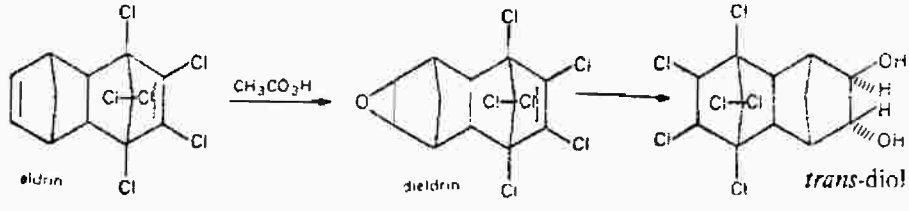
وأقصى تركيز مسموح يتواجده (Max. Allowable Concentration : MACw) في مياه الشرب والمياه المستخدمة في الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو : ٠٠٢ , ملليج / كج بينما وأقصى تركيز مسموح يتواجده في هواء منطقة عمل محيطة (MACw) هو : ٠١ , ملليج / م٣ أما مستوى المتبقيات و التي لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة (NEL) ، ٠٢٥ ,٠ ملليج/ م٣ في حين حدا التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake : ADI) هو ٠٠٠١ ,٠ ملليج / كج / يوم .

يتراكم المركب حيويا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation in Addipose tissue) حيث يخزن فيها بصورة الدرين أو الدرين ايبوكسيد : ديلدرين (Dieldrin) يفرز بلبن الأمهات الثديية مما يعرض صغارهن الرضع للتسمم ولهذا فالحد المسموح يتواجده باللحوم هو ٢ ,٠ وباللبن ٠٥ , ٠ وبالحبوب ١٢ ,٠ وبالخضر ٢ ,٠

وللمركب درجة ثبات عالية (High stability) وأثره الباقى طويل فيبلغ ٦ سنوات إلا أن تخزينه يؤدي إلي إنفراد كلوريد الهيدروجين لذا تضاف إليه مواد مثبته مثل ابيكلوروهيدرين (Epichloro hydrin) أو هكساميثيلين تترامين (Hexa methylene Tetramine) .

والمركب ثابت بالوسط القلوى وينحل بالوسط الحامض ولا يذوب في الماء . وتشبيع الرابطة الزوجية يؤدى للحصول على مركب أقل سمية أما تفاعلها مع الأحماض الهالوجينية فتعطي هاليدات في حين تفاعلها مع الأحماض العضوية فيعطى أسترات و تفاعلها مع الكحوليات فتعطى أيثيرات كلها مشتقات ذات سمية منخفضة .

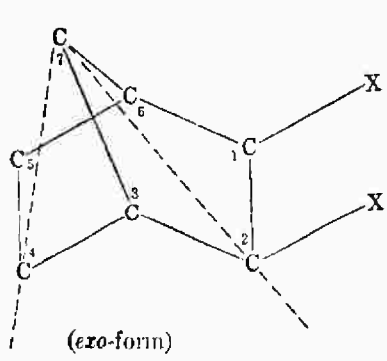
و بتعرضه للعوامل البيئية المؤكسدة أو بداخل جسم الكائن الحى يتكون المشتق الأكسجينى : ألدرين ايبوكسيد (Aldrin epoxide) و الذى سمى بعد تحضيره تجارية بالديلدرين (Dieldrin) وهو مشابه إندو ـ إكسو ـ وعند تعرضه للرطوبة يتكون ألدرين ديول :

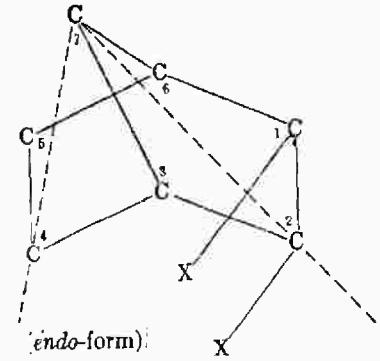


وتظهر أعراض التسمم بالمركب فى صورة رجفات (Tremors) واختلال الخطوة (Ataxia) وانقباضات (Convulsions) تعقب بانخفاض في التنفس وهبوط في القلب ثم الموت ، أما السمية المزمنة فتكون فى صورة تخريب كلوى (Renal damage) .

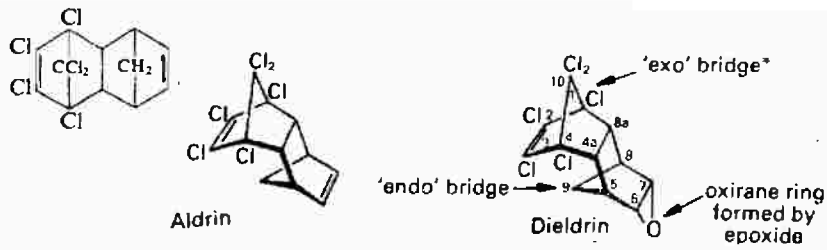
و كما سبق الإشارة فإن لهذه المركبات متشابهات فالألدرين يعتبر المشابه إندو - إكسو (Endo- Exo) و تظهر أهمية التركيب البنائي لجزيئات متشابهات هذه المجموعة من المركبات و التي تتمتع بوجود مركزين سالبين المسافة بينهما في حدود مسافة المستقبل الكيميائي الحيوي هذا بالإضافة إلي وجود الرابطة الزوجية و ذرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية و أثرها علي الفاعلية البيولوجية هذا بجانب وجود قنطرة الداي كلورو ايثان وكلها تتمتع بصفة التماثل في التركيب الكيميائي :

* إندو - إندو (Endo-Endo) : مثل مركب أيسودرين (Isodrin)
* إندو - إكسو (Endo- Exo) : مثل المركب ألدرين (Aldrin)



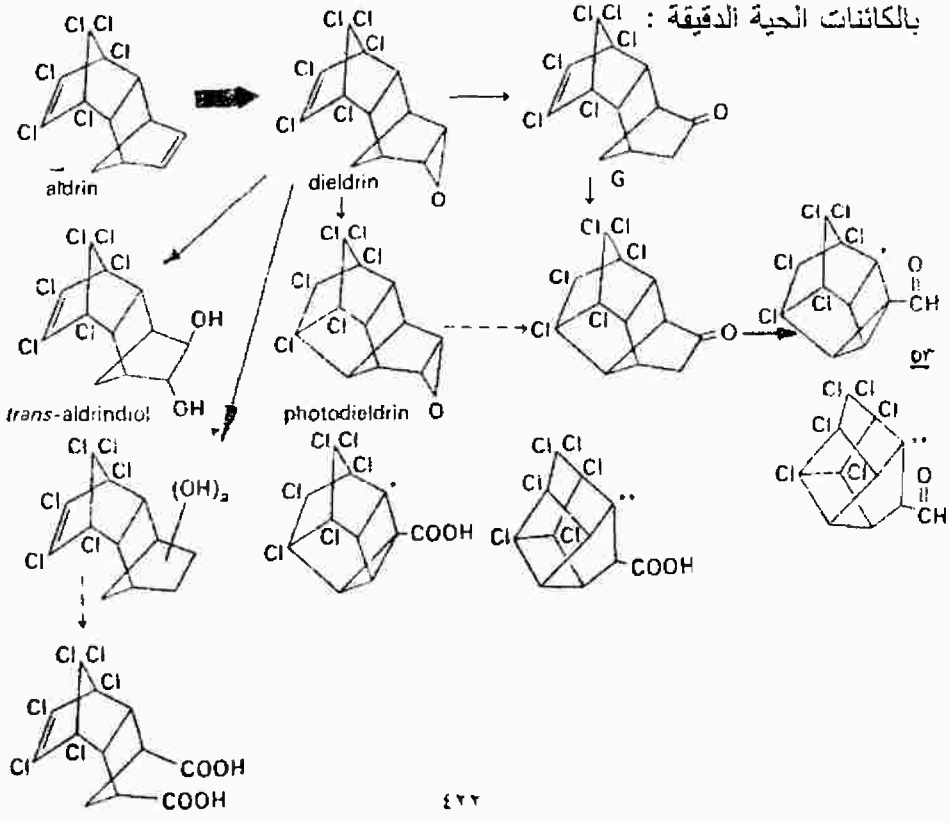


وعند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إكسو (Endo- Exo) : أي في مركب ألدرين (Aldrin) يتحول إلي المشتق التأكسدي ألدرين إيبوكسيد (Aldrin epoxide) والمعروف بأسم بالديلدرين (Dieldrin : HEOD) :

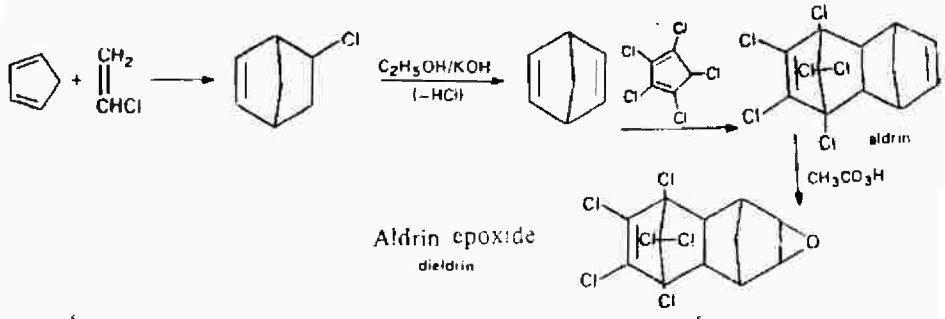


أما عند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إنـــدو (Endo-Endo) أي في مركب أيسودرين (Isodrin) يتحول إلي المشتق التأكســـدي أيســـو دريـــن إيبوكسيد (Isodrin Epoxide) و المعروف بأسم الإندريـــن Endo-Endo (Endrin : isomer)

و يوضح التخطيط التالي نمط تمثيل مركب الألدريـــن إلـــي الديلدريـــن بالكائنات الحية الدقيقة :



٣-ألدرين إيبوكسيد : ديلدرين (Aldrin Epoxide : Dieldrin : HEOD)



ويصنف الألدرين إيبوكسيد (الدريلدرين) بمرتبة السمية الأولى (Class I) لشدة خطورته على الصحة العامة فهو عالى السمية للثدييات والإنسان والحيوانات ذات الدم الحار . و الديلدرين سم عصبى لامس و معدى و يمتص بسهولة خلال الجلد حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم ١٢ ملليج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٢٨ ضعف سمية الكلوردان .

وأقصى تركيز مسموح به من متبقياته (Max. Allowable Concentration : MACw) فى مياه الشرب أو المياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية ٠,٠٢هو ملليج / كج . و الديلدرين لا يذوب فى الماء بينما أقصى تركيز مسموح يتواجده فى هواء منطقة عمل محيطة (MACwz) هو : ٠,٠١ ملليج / م^{٣} . أما مستوى المتبقيات والتى لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة (عكسية) هو ٠,٠٢٥ ملليج . أما حد التناول اليومى المقبول لمتبقياته (ADI) هو : ٠,٠٠٠١ ملليج / كج / يوم .

وللمركب درجة ثبات عالية(High stability) فيصل أثره المتبقى إلى ٢٥ عام والمركب غير ثابت بالوسط المائي حيث يتحول إلى ديلدرين ديول .

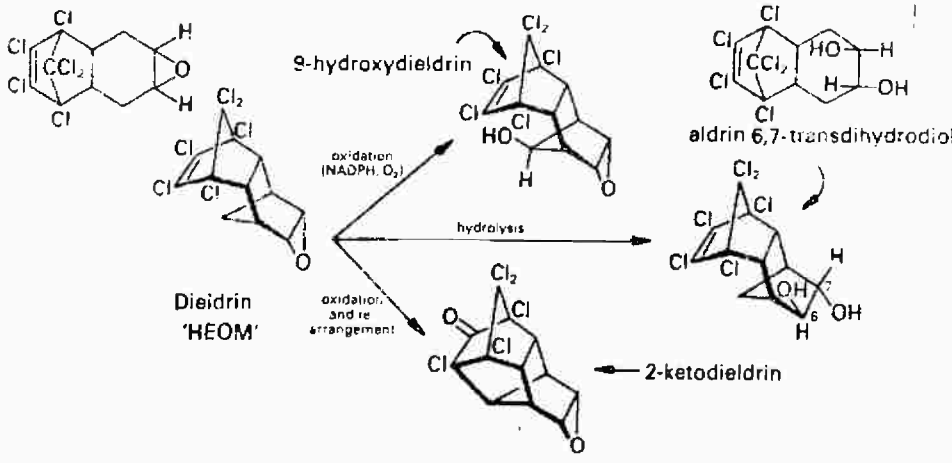
يتراكم المركب حيويا بالأنسجة الدهنية بالجسم ويخزن فيها بصورته و يفرز بلبن الأمهات الثديية مما يؤدى لتسمم صغارهن الرضع .

ولوحظ أن الألدرين يؤدى لظهور أعراض تسمم لاإرادية باراسيمبثاوية ومشابهة تماما لما يظهره التسمم بالفوسفات العضوية فى حين أن الديلدرين لا يحدثها وأعراضه على القطط تشير لتأثيره على الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادى ، كما أظهر الألدرين انخفاض في مستوى الكولين إستيريز وهو ما لم يلاحظ مع الديلدرين وذلك رغم أن الألدرين لم يؤثر كمناهض للانزيم

كما يظهر تأثيرات مركزية أخرى تتضمن انخفاض ضغط الـــدم والإثـــارة الزائدة والاضطراب التشنجي (Convulsions) كذلك أظهر الإندريـــن (Endrin) تأثيرات على الفئران مماثلة للألدرين متضمنة زيادة اللعـــاب وانخفـاض بالقلب ويعالج مثل ذلك بالأتروبين .

كما لوحظ إنخفاض شديد في مستوى أس تركيز أيون الـــهيدروجين (pH) قدرة ٠,٢ وحدة وربما لنقص في فاعلية الأنزيـــم ويعـــزى ذلـــك للتأثير الباراسمبثاوى (القلب) وبالرغم من أن المساهمة قليلة فهى مشـــابهه جداً بسبب الإرتباك الظاهرى في نقص نشاط أنزيم الأسيتيل كولين اســـتيريز بالدم للتسمم بالألدرين وفي حالة التسمم الشديد تتأثر وظيفة الكلـــى لانبســـاط الأوعية الدموية (Vasconstriction) وسببه الأول نشاط زائد بغدة الأدرينال ، و مرة أخرى فإن التنبيه المركزى هو السبب المرجح لنشاطها .

كما لوحظت تغيرات بيوكيميائية بمخ الفئران عقب التســـمم بـــالديلدرين حيث تنفرد المركبات الثلاثة التالية بشكل إستترات مع المرافق الإنزيمـــى (أ) Coenzyme (A) من الميتوكوندريا وهى مركبات أليفاتيـــة مـــع ذرة كربـــون رباعية في طرف ومجموعة كربوكسيل في طرف آخر:



ومفهوم آخر ضمنيا فهي مركبات ذات جهد (potent) وهو ما يشير لتخريب في المخ ويحكمها زيادة نشاط إنزيم سكسينو أكسيديز ، كما أن هذه المواد تنتج أيضا عند الصدمة الكهربائية أو المعاملة بكلوريد الأمونيوم أو الكامفور (Camphor) ولقد أقترح أنها نتيجة الفعل الأولى لتخريب الميتوكوندريا فتفرز الإسترات المسببة للتشنجات أو الموت ببعض الحالات خاصة وأن إستر جاما- بيوتروبيتامين يشبه الأسيتيل كولين في تأثيره على الجهاز العصبي .

وبملاحظة التغيرات الجوهرية في التمثيل الوسطى لمخ الفئران المسممة بالديلدرين أو التيلودرين حيث أدت لزيادة الألانين و اللاكتات و البيروفات و الأمونيا عقب الحقن بخمسة عشرة دقيقة ، وطالما أن التشنجات تلعب عن طريق جاما ــ أمينو بيوترات فتقلل مستواها وهو ما يعرف بالتأثير التجريبى ، جدول رقم (١٧-٤) .

جدول رقم (١٧-٤) : التغيرات الجوهرية فى التمثيل الوسطى بمخ الفئران المسممة بالديلدرين أو التيلودرين

المركب	ألانين	لاكتات	بيروفات	أمونيا
ديلدرين (١٠٠ ملليج / كج)	١٥٣	١٦٥	٥٠	٣٠
تيلودرين (٧٥ ملليج / كج)	٨٥	٣٩	-	-
بيكروتوكسين (١٨,٩ملليج / كج)	١٥٧	٢٣٥	٥	٩٣

ولقد ظهر الإنخفاض السابق بالعديد من المواد مثل الهيدرازينات والمثبطة للإنزيم المحول للجلوتامات الى أمينوبيوترات .

وبمجرد أن يزيد الألدرين من إنتاج جاما ــ أمينو بيوترات فمن غير المستحب أن هذا التأثير يمكن وأن يتفاقم (exacerbate) ويزداد الفعل التشنجي ومن المحتمل أنها آلية معوضة ومصممة لقضاء الميل للتشنج ، أما تأثيرها على الحشرات كالتشنجات الحادثة بالأرجل تتج أساسا بتأثيرات مركزية .

ويلاحظ أن للإستبدالات المختلفة بالمركب تأثيرها على مستوى السمية (الفاعلية البيولوجية) جدول رقم (١٧-٥) خاصة في مكان ذرات الكلور أو الهيدروجين .

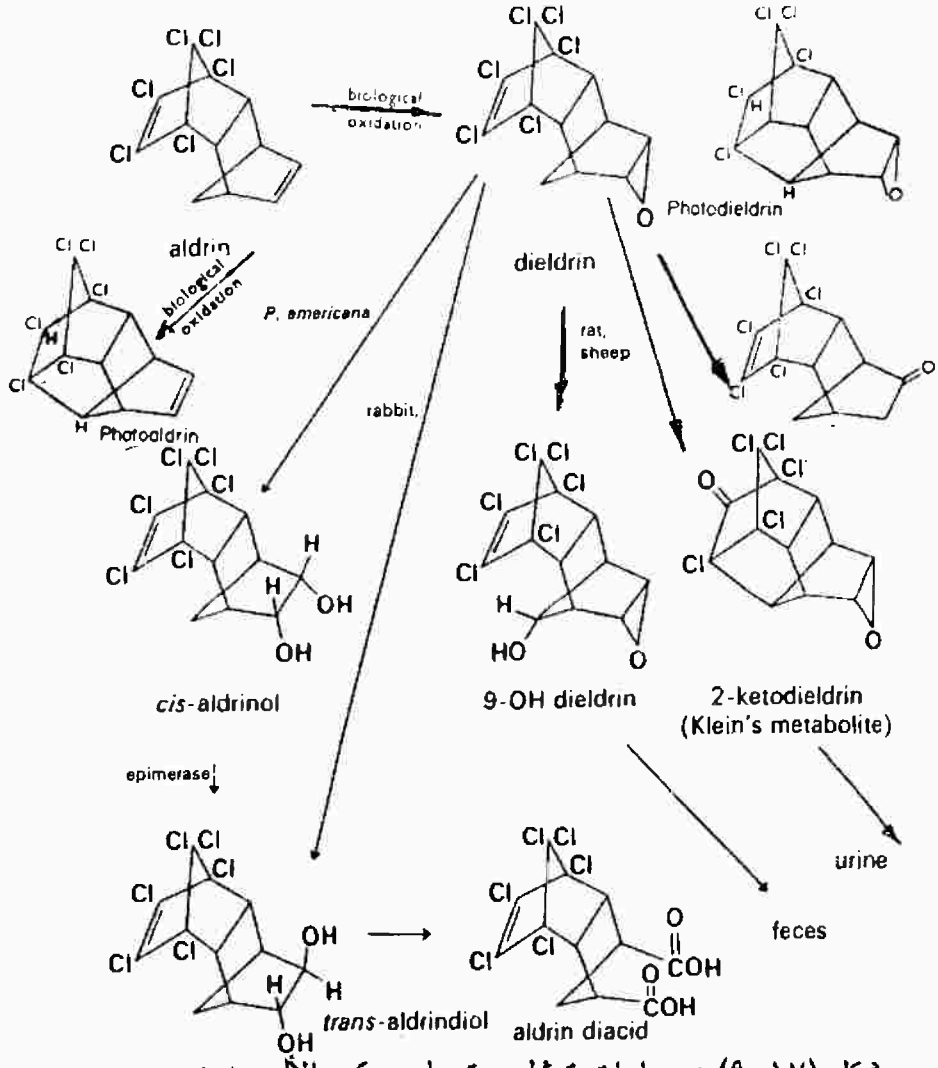
جدول رقم (١٧-٥) : تأثير الإستبدالات المختلفة على مستوى السمية

A	B	C	D	الفاعلية النسبية: الذباب المنزلي	الفاعلية النسبية: الصرصار الالماني	الفاعلية النسبية: من اليمنة	ملاحظات عن السمية للإستبدالات في مركب الألدرين والأيسودين
Cl Cl	Cl Cl	H H	CL H	عديم عديم	عديم عديم	عديم عديم	تنعدم سمية (فاعلية المركبين ١ ، ٢) لحدوث تشبع كامل لهم وعدم ظهور المركز المالب .
Cl H	Cl H	H Cl	H Cl	٣ ١	٨٠ ١٠	عديم عديم	تحتوى على المراكز المائية لكنها قليلة الفاعلية البيولوجية ز يعد المركب الثالث مشابه للألدرين شديد الفاعلية البيولوجية و التي ظهرت على الصرصار ويرجع لوضع ذرة الكلور بكلاهما مختلفة .
H	H	Cl	Cl	٢	عديم	عديم	وجود حلقة الايبوكسيد بالمركب الخامس اعطت اهمية لشكل وحجم الجزيئى الفراعى .

و ينحصر تمثيل مركب الألدرين فى المسارات التالية :

١ ــ عملية أكسدة وغالبا ما تكون إيبوكسدة خلال الرابطة الزوجية بالحلقة الثانية ويتكون ألدرين إيبوكسيد (ديلدرين) الأكثر قطبية و الأقل ثبات (حيث يمكن وأن تتكسر رابطة الإيبوكسيد ويتكون ديول (Diol) من خلال عملية تحليل مائى .

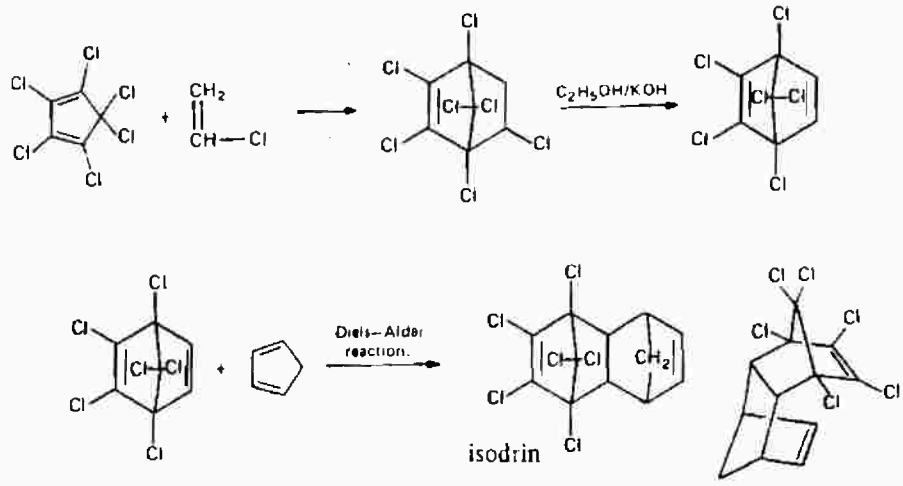
٢-عملية أكسدة حلقية بكسر الرابطة الزوجية بالحلقة الأولى ثم تكوين رابطة بين ذرة الكربون رقم (٣) وقنطرة الإندو مثيلين وغالبا ما تحدث هذه العملية بفعل الضوء ويتكون المشتق فوتوألدين (Photoaldrin) والذي يحدث له أكسدة بيولوجية ويتكون إيبوكسيد فوتو ألدرين (Photoaldrin epoxide) . أو بالأكسدة من خلال تكوين رابطة أكسيجين على ذرة الكربون رقم (٧) و التي تتأكسد بيولوجيا بدورها إلى مجموعة الدهيد حلقي كما بالشكل رقم (١٧-٩):



شكل (١٧-٩) : مسارات تمثيل و تحول مركب الألدرين :

٤ ــ الأيسودرين : (Isodrin :Endo-Endo)

يعد الأيسودرين هو المشابه إنــدو ــ إنــدو (Endo – Endo) لمركــب الألدرين :



وتسميته العلمية هي : ١ , ٢ , ٣ , ٤ , ١٠ , ١٠ ــ هكساكلورو ــ ١ , ٤ , a٤ , ٥ , ٨ , a٨ ــ هكساهيدرو ١و٤ــ إندو ــ ٥ , ٨ ــ إنــدو داى ميثانونفثالين .

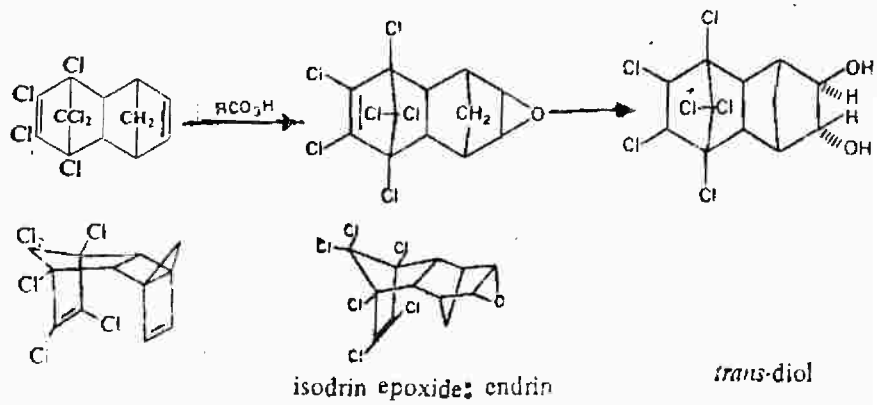
ويصنف المركب ضمن مرتبة السمية الأولــى (Class : I) لخطورتــه على الصحة العامة فهو سم عصبى لامس و معدى عالى السمية للثدييــات والحيوانات ذوات الدم الحار (حيث يمتص بالجلد والقناة الهضميــة) تبلــغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الفم (LD_{50}) : ١٥ ملليج / كــج من وزن الجسم حيث تبلغ سمية ١٧ ضعــف ســمية الكلــوردان . وتبلــغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الجلد ٩ ملليج / كج .

و يعد أقصى تركيز مسموح بتواجده فى المياه (Max. Allowable Concentration : MACw) المستخدمة فى الشرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) (MACw) هو : ٠,٠٠٠٥ فى حين أقصى تركيز مسموح بتواجده فى هواء منطقة عمل محيطه (MACwz) هو : ٠,٠٠٢ أما مستوى المتبقيات منه و التى لا ينتج عنها أى تأثيرات (NEL) فهي: ٠,٠٢ فى حين حد الأخذ اليومي : التناول اليومى المقبول (Accepteable Daily Intake ADI) هو : ٠,٠٠٠٢ . أما مستوى الأمان المسموح بتواجده فى اللحوم فهو ١,٠ وباللبن ٠,٠٠٨ وبالخضر والثمار التفاحية والبيض والحبوب ٠,٢ ملليج / كج .

ويتراكم المركب حيويا بالأنسجة الدهنية ويخزن فيها بصورة أيسودرين أو أيسودرين ايبوكسيد و يفرز المركب بلبن الأمهات الثديية مما يؤدى لتسمم صغارهن الرضع .

وتشبيع الرابطة الزوجية يؤدى لخفض فى مستوى السمية وللمركب درجة ثبات عالية فأثره الباقى طويل يمتد وحتى ثماني سنوات والمركب ثابت بالوسط القلوى وينحل بالوسط الحامض

ويتعرض المركب للعوامل البيئية المؤكسدة ينتج المشتق الأكسيجينى أيسودرين إيبوكسيد : الإندرين (Isodrin epoxide : Endrin) و الذي يتحول عند زيادة الوسط المائي إلي أيسودرين ديول (Isodrin diol).

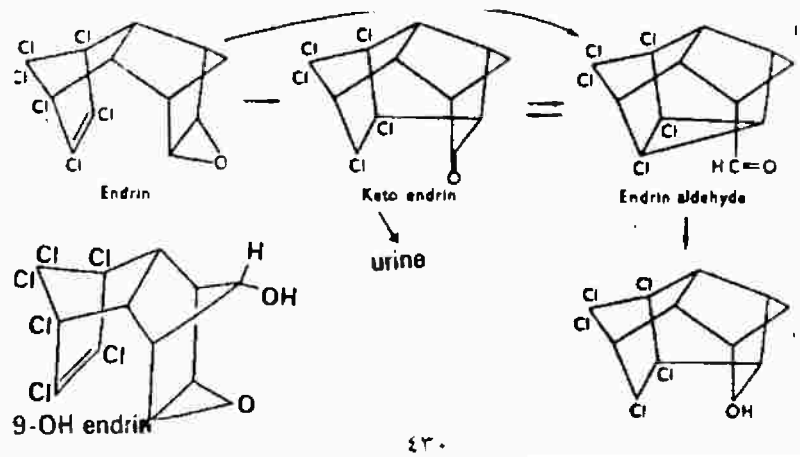


وبالتعرض لمتبقياته تظهر أعراض مميزة وهي عـــدم تناســق الحركــة (Ataxia) وعدم التوافق فى تنســيق الحركــة و إحتبــاس بولــى (Anuria) وإختناق رئوى مع استسقاء بالرئة مع زرقة بالجسم .

ويصنف مركب الإندرين ضمن مرتبــة الســموم الأولــى (Class : 1) لخطورته على الصحة العامة فهو سم عصبى لامس و معدى عالى الســمية للثدييات والإنسان والحيوانات ذات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصــف للفئران عن طريق الفم (LD_{50}) : ١٢ مللج / كج من وزن الجســم فسميته تبلغ ٢٨ ضعف سمية الكلوردان . فى حين تبلغ الجرعــة القاتلــة للنصــف للفئران عن طريق الجلد : ١٨ مللج / كج . كما أن له أثر تراكمى حيــوى بالأنسجة الدهنية و يفرز مع لبن الأمهات الثديية لصغارهن الرضع .

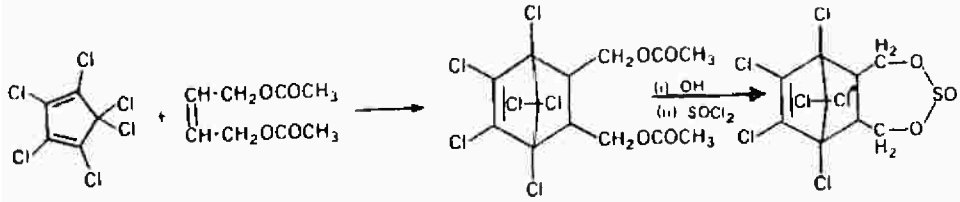
ويعد أقصى تركيز مسموح بتواجدة فى مياه الشرب والمياه المســتخدمة فى الأغراض المنزلية (MAC w) هو فى حين اقصــى تركــيز مســموح متواجدة فى هواء منطقة عمل محيطة (MACwz) هو ، أما المستوى الــذى لا ينتج عنه تاثيرات سامة (NEL) فهو ٠,٠٥ مللج / كج . فى حيــن أن حد الأخذ (التناول) اليومى المسموح به (ADI) هو ٠,٠٠٠٢ جــزء فــي المليون .

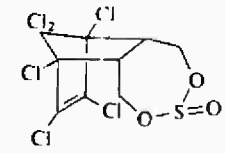
وللمركب درجة ثبات عالية فأثره المتبقى طويل والمركــب ثــابت فــى الوسط القلوى وغير ثابت بالوسط الحامض حيث يتغير وضــع الــذرات بالجزيئى . ويتعرض متبقيــات المركــب للعوامــل البيئيــة يتأكســد إلــى كيتوإندرين و ألدهيد إندرين :



٥ــ إندوسلفان (Endosulfan) :

وهو إحدي مركبات السيكلوداينات و التي إستخدمت لفترة طويلة و علي نطاق واسع و يسمي المركب علميا : ٦ , ٧ , ٨ , ٩ , ١٠ , ١٠ هكساكلورو ــ ٥,١ , a٥ , ٦ , ٩ , a٩ ــ هكسا هيدرو ٦ ,٩ ــ ميثانو ــ ٧ , ٣ , ٤ ــ بنزو داى أوكساثيبين .





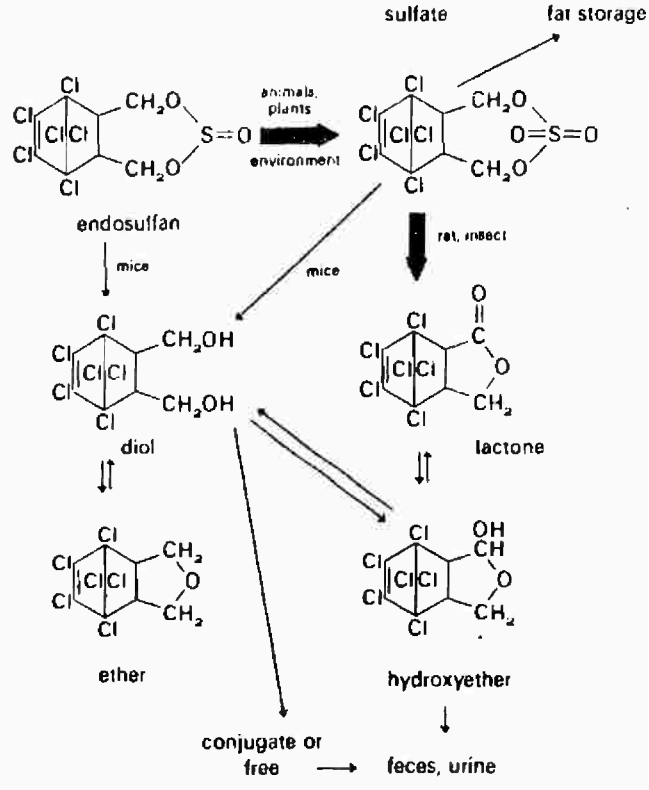
ويصنف مركب الإندوسلفان ضمن مركبات مرتبة السمية من الدرجة الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة والثدييات والحيوانات ذوات الدم الحار فهو سم عصبى بالملامسة و معدى وأثره اللامس قوى جدا حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران و عن طريق الفم (LD_{50}) : ٤٠ ملليج / كج من وزن الجسم فتبلغ سمية عشرة أمثال سمية الكلوردان تقريبا . فى حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران باللمس عن طريق الجلد ٣٥ ملليج / كج من وزن الجسم .

ودرجة ثباته معقولة فيتحلل سريعا بالوسط القلوى لكحول أقل فى درجة سميته عن المركب الأصلى للإنسان والحيوان ولكنه ثابت بالوسط الحامض (خاصة المعدنى) . و يتأكسد المركب لمشتق تأكسدى مماثل فى

سميته للمركب الأصلي ، شكل رقم (١٧-١٠).وأثره المتبقي طويل فيبقى بالتربة لأكثر من سنة والمركب أيضا ثابت فى الضوء وغير متطاير.

وللمركب صفات تراكمية بالأنسجة الدهنية فمعدل تراكمه ٣,٦ ويتم إخراجه بالبول .كما له سمية منخفضة على المفترسات والنحل والطيور والأسماك ويؤثر على الجهاز التنفسي فيثبط إنزيم السيتوكروم أكسيديز.

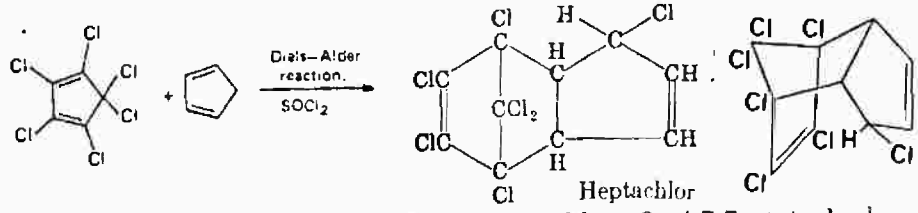
أما مستوى الأمان المسموح به بالحبوب النجيلية ٠.١ و بالخضر و الشاى ٠,٢ وبالبذور الذيتيه ١,٠ ملج / كج (جزء في المليون) .



شكل رقم (١٧-١٠) : تمثيل و تحول مركب الإندوسلفان

٦-الهبتا كلور (Hepta chlor)

تم التعرف على هذا المركب كناتج ثانوي لتفاعل تحضير الكلوردان ويتم بتفاعل كلورو سيكلو بنتا دايين (HCCPD) مع سيكلو بنتا دايين (CPD) فى وجود عملية كلورة (Chlorination) بالسفونيل كلوريد فى رابع كلوريد الكربون أو من خلال عملية كلورة مباشرة فتعطى مشتق أحادى الهالوجين يتحلل لمشتق هيدروكسي ثم يضاف الكلور فى وجود السلفونيل كلوريد :



Heptachlor

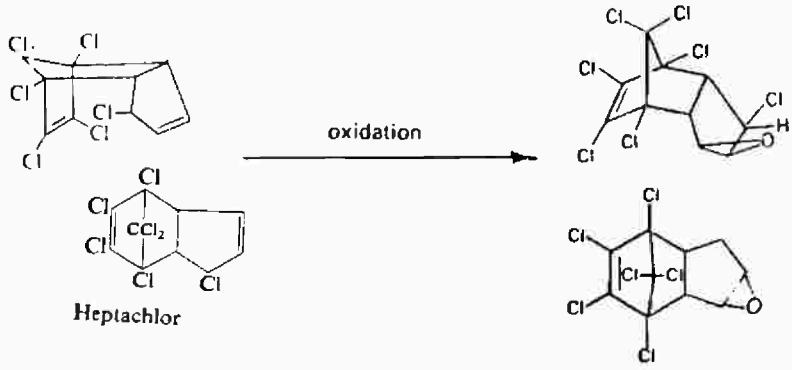
1;4,5,6,7,8,8-heptachloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-endomethanoindene.

ويصنف المركب تبعا لمراتب السمية بالمرتبة الأولى (Class I) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذات الدم الحار وعلي الصحة العامة ومكونات النظام البيئي (Ecosystem components) . فهو سم عصبي لامس تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) ١٠٠ مللج/كجم من وزن الجسم فسميته تبلغ خمسة أمثال مركب الكلوردان ويتراكم حيويا بالأنسجة الدهنية صورة هبتاكلور و هبتاكلور إيبوكسيد ويفرز بلبن الثدييات فيؤدى لتسمم الأطفال الرضع وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد ١٩٥ ميليجرام /كجم من وزن الجسم و أقصى تركيز مسموح بتواجده بالمياه(Max. Allowable Concentration : MACw) المستخدمة فى الشرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠,٠٥ مللج/لتر(فمعدل ذوبانه فى الماء ١٠٠ مللج/لتر أى ١٠٠٠ جزء فى المليون وأقصى تركيز مسموح بتواجده بهواء منطقة عمل (MACwz) هو ٠,٠١مللج/ م ^{3} وعند بلوغه تركيز ١٠٠٠ مللج / م ^{3} يؤدى لتسمم الإنسان . أما مستوى متبقياته والتي لها تأثيرات عكسية فهو ٠,٢٥بالقطط و ٠,٠٦الكلاب في حين أن حد الأخذ (التناول) اليومى المقبول (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ مللج/كجم/يوم . ومستوى الأمان المسموح به على اللحوم ٠,٠٢ و بالبيض ٠,٠٥وبالخضر والحبوب والبذور الزيتية ٠,٠٢وبالثمار ٠,٠١ جزء في المليون .

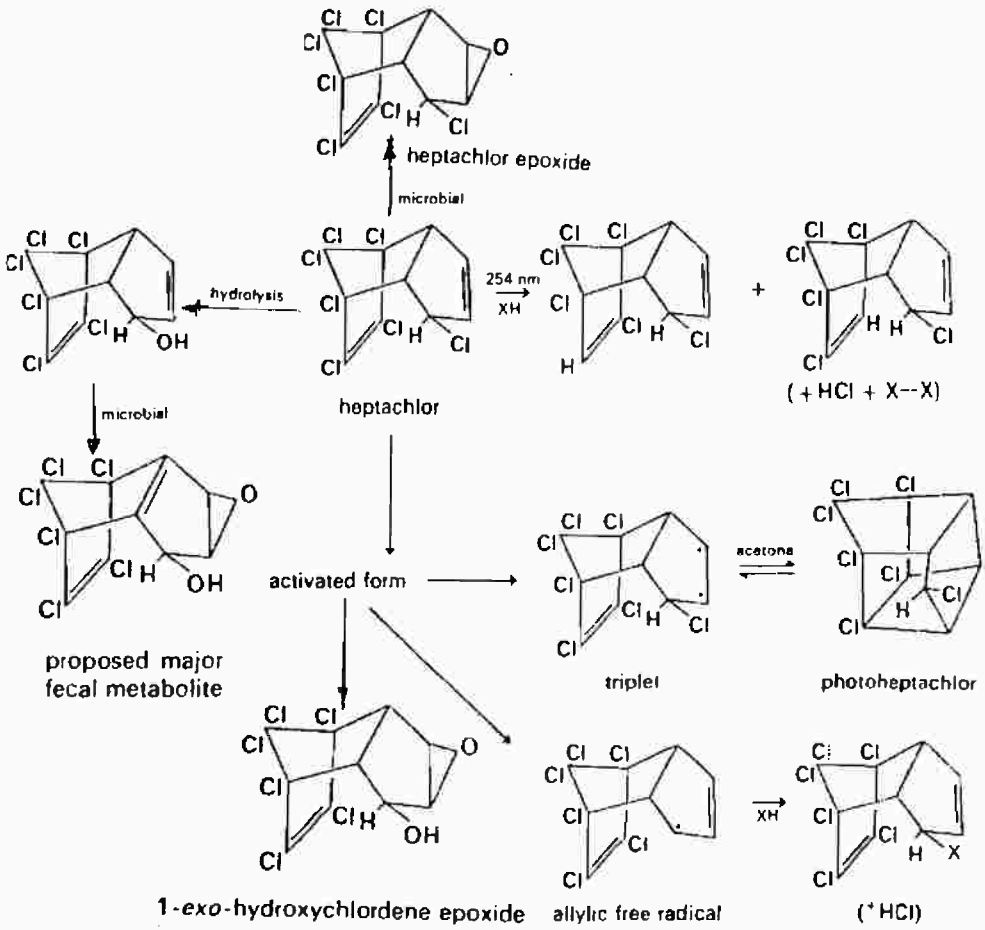
و يؤدى التعرض له إلي تشنجات صرعيه (Epilophform) فهو منبه للجهاز العصبي المركزي (CNS) كما يؤدي إلي فشل وإستسقاء برانشـيمة الكبـد و طلائية الأنابيب البولية كما يؤثر على إنزيم السيتوكرم أوكسيديز .

وتؤدي عملية تشبيع الرابطة الزوجية يؤدى لإنخفاض سـميته : فاعليتـه البيولوجية (Biological activity) . والمركب أقل ثبات من الكلـوردان و لـه درجة تطاير عالية (٣ × ١٠ $^{-٤}$ مم ز) خاصة بالأماكن المغلقـة ويتحلـل بالوسط الحامض وثابت بالوسط القلوي .

أما بتعرض متبقيات الهبتاكلور للعوامل البيئة المؤكسـدة فيتحـول إلـي مركب هبتاكلور إيبوكسيد (Heptachlor epoxide) الأكثر سمية و الأقـل ثباتـا للرطوبة و القلويات :



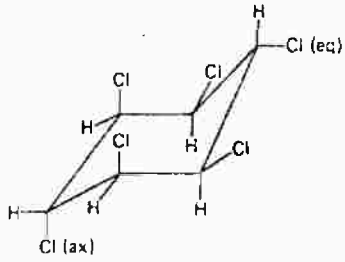
أما عند تعرض متبقياته للعوامل البيئية المختزلة فيؤدي إلي إنفـراد ذرة كلور من الحلقة الخماسية ويتكون ديكلور هبتا كلور بينما لا تحـدث للـهبتا كلور عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination) . و الشكل التـالي رقـم (١٧-١١) تمثيل الهبتاكلور خاصة مماكناته التمثيليه .

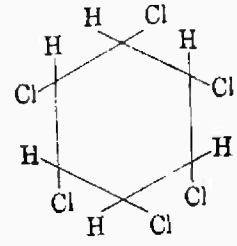


شكل رقم (١٧-١١) : تمثيل و تحول مركب الهبتاكلور

٣-عائلة هكساكلورو سيكلوهكسان(HexaChloro cyclo Hexane :HCH) :

أكتشف المركب عام ١٨٢٥ قبل أن تكتشف خواصه الإبادية و السامة من قبل العالم ميخائيل فراداى M . Faraday عام ١٨٣٦ من خلال كلورة (Chlorination) البنزين فى وجود الضوء :





والمركب لا يذوب فى الماء تقريبا و عالى التطاير وثابت ضد الضوء كذلك ثابت بالوسط القلوى والمتعادل والحامض فابخرته المتطايرة تثبط نمو الفطريات والجراثيم .

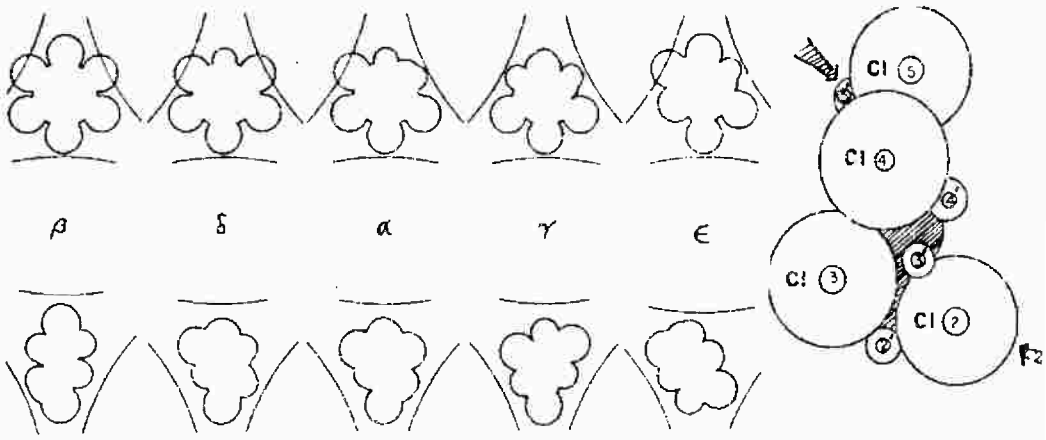
ويوجد للمركب ستة عشرة مشابه فراغى (كما يجب و ألا تنسى أن مركب السيكلو هكسان أصلاً يوجد فى صورة متشابهين هما :

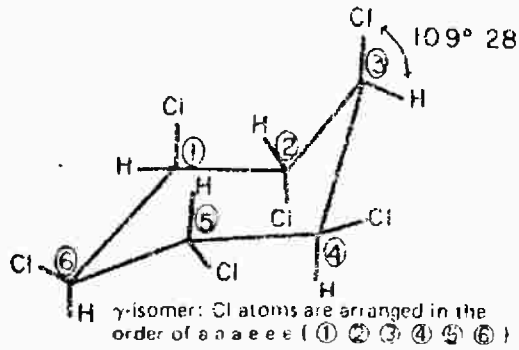
أ ــ المشابه مضاهى :سيس (Cis) : ويأخذ شكل الكرسى (Chair form)
حيث يوجد ثلاث ذرات كربون فى مستوى والثلاث ذرات كربون الأخرى فى مستوى أخر . وهو أكثر ثبات ويحتاج لطاقة أقل لتكوينه ، شكل رقم (١٧-١٢) .

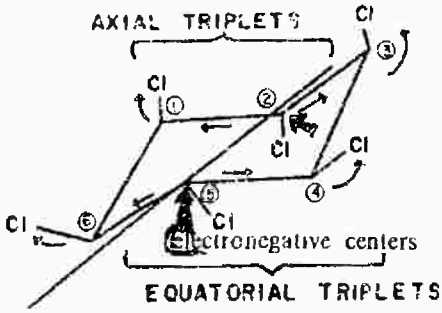
ب ــ المشابه مخالف : ترانس (Trans) ويأخذ شكل القارب (Boat form)
حيث يوجد ثلاث ذرات كربون فى مستوى والثلاثة الأخرى فى مستوى أخر .

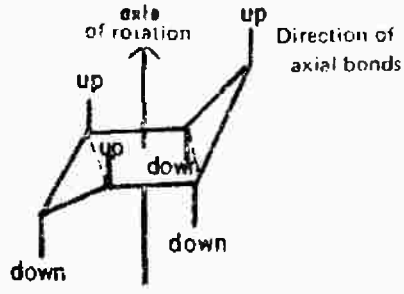
ويلاحظ أن الستة عشرة متشابها والناتجة من إرتباط كل ذرة كربون من الست ذرات بذرة هيدروجين وذرة كلور حيث تقع ذرات الكلور فى مستوى أعلى ذرات الكربون وتقع ذرات الهيدروجين فى مستوى أسفل ذرة الكربون أى أن كل إستبدال لذرة الكربون بالحلقة يظهر خلال الرابطة الإستوائية

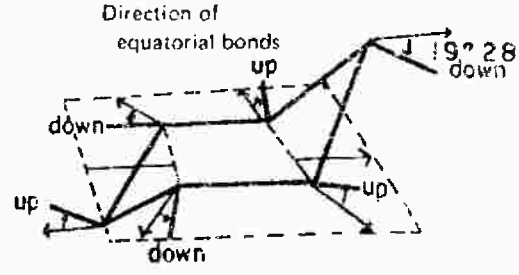
(Equatorial bond : e : eq) وتقع تحت الحلقة و الأخرى يظهر خلال الرابطـــة المحورية (Axial bond : a: ax) وتقع خارج المستوى السابق .







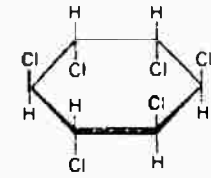




شكل رقم (١٢-١٢) :كيفية توزيع ذرات الكلور بمشابهات مركب هكسا كلورو سيكلو هكسان و مدي إنطباق المشابهات علي المسافات بين الفرج بالغشاء

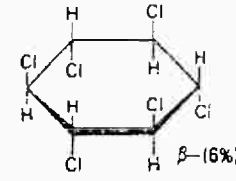
وبفصل هذه المتشابهات لاختبار درجة فاعليتها البيولوجية (درجة سميتها) وجد أن ، جدول رقم (١٧-٥) :

أ ــ المشابه ألفا (α- isomer) :حيث ذرات الكلور فى الموضع (a a e e e e) و له صفات تراكمية عالية فيؤدى لتسمم مزمن فسميته المزمنة عالية وسميته الحادة ضعيفة و يضاد سمية المشابه جاما . و هو مشابه ضعيف من حيث إثارته للكائن المعرض فهو ضعيف الإنطباق على المستقبل الحيوى .



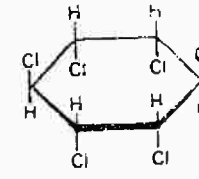
α - (70%)

ب ــ المشابه بيتا (β- isomer) :حيث ذرات الكلور فى الموضع (e e e e e e) و له صفات تراكمية عالية فيؤدى لتسمم مزمن فسميته المزمنة عالية وهو مشابه ضعيف من حيث إثارته فهو ضعيف الإنطباق على المستقبل الحيوي .



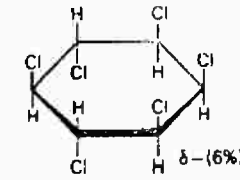
β-(6%)

ج ــ المشابه جاما (γ- isomer): حيث ذرات الكلور فى الموضع (a a a e e e) ويوجد بالخليط بنسبة ٨-١٥% و له صفات تراكمية عالية فيؤدى لتسمم مزمن . و هو أكثر المتشابهات سمية فتبلغ سميته ١٠٠-١٠٠٠ ضعف قدر أى مشابه أخر فالمشابة قوى وشديد الإثارة و ضغطه البخارى عالى ٩,٤ ×١٠ $^{-٦}$ ملم ز / ٢٠م . و ثابت كيميائيا عدا بالمحاليل القلوية حيث تحدث له عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination) و أكتشفه العالم Van der linden وسمى بأسمه لينديين : Lindane ويحتوى على٩٩ % من المشابه



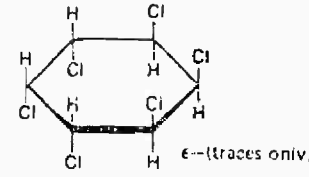
γ-(13%)

ء ــ المشابه دلتا (δ- isomer):حيث ذرات الكلور فى الموضع (a e e e e e) و سميته قوية لكن أقل من المشابه جاما حيث إنطباقه قوى على المستقبل ويضاد سميته المشابه جاما .



δ-(6%)

هـ ــ المشابه إيبسيلون(ε-isomer):حيث ذرات الكلور فى الموضع (aee aee) و هو غير فعال فلا ينطبق على المستقبل الحيوى



جدول رقم (١٧-٥): متشابهات مركب سادس كلوريد البنزين وبعض صفاتها الهامة

أسم المشابه	% للموت	تركيزه	% وجوده	درجة إنصهاره
ألفا سادس كلوريد البنزين : (α – BHC)	٦٢	٠,١	٦٥- ٧٥	١٦٠
بيتا سادس كلوريد البنزين : (β – BHC)	٥	١,٠	٥-٦	١٦٠
جاما سادس كلوريد البنزين : (γ- BHC)	٩٨	٠,٠٠٠٥	١٠ -١٥	١١٣
دلتا سادس كلوريد البنزين : (δ-BHC)	٤٦	١,٠	٦	١٣٩
إيبسيلون سادس كلوريد البنزين : (ε-BHC)	٣	١,٠	٣-٥	٢٢٠
كلورو سيكلو هكسان	٣	١,٠	٤	٨٩

ولقد شرح Muilin اختلاف سمية المتشابهات و أعزاها إلي إختلاف مقدرتها على الانطباق (fitting) على (Hypothetical lattice) بغشاء المحور فالمشابه ألفا ضعيف الإثاره و المشابه بيتا ضعيف والمشابه جاما قوى وشديد الإثارة والسمية و المشابه دلتا قوى و المشابه إيبسلون غير فعال حيث أعزى التفاوت فى درجة السمية الى التفاوت فى الإنطباق بإحكام على الثقوب بالغشاء و التى ربما تخرب تركيب الغشاء ذو مساحة الثقوب القليلة أو بالنفاذ خلالها لصغر حجمها فتعطى التأثير القوى من حيث شدة الإثارة و التأثيرات السامة فى حين المشابهات كبيرة الحجم لا يمكنها النفاذ فتصبح غير نشطة :

أ ــ فإما أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولكن كبر حجمها لا يجعلها تنفذ ولكن ربما إنطباقها يخرب الغشاء

ب ــ أو أن المشابه ينطبق بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولصغر حجمه عن هذه الثقوب فينفذ منها ويرتبط بمكان التأثير .

جـ ــ أو أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولكن لكبر حجمه لا يمكنه النفاذ و بالتالى إظهار الفاعلية البيولوجية .

وبفرض أن آلية فعله تتضمن تخلل جزئياته لليبيوبروتين بخلايا الأنسجة العصبية ثم يضعف أو يفسد إنتقال الأيونات لحظة إنتقال النبض العصبى كما يؤثر على تمثيل الليبيدات فى مجموعة مشتقات الإينوسيتول متنافسة مع التركيبات القريبة الشبة منه وهى الميسواينوسيتول (meso inosetol) فاللندين ليس مماكن له تماما ولكن هيدروكسيل الإينوسيتول هو المماكن للندين (فالخمائر(Sacharomyces) ترتبط بالعديد من الهكساكلورو و السيكلو هكسانات الأخرى الخاصة بتمثيل اللندين) و يمكن زيادة التنشيط أكثر بإضافة الميسواينوسيتول أي أن اللندين يلعب دور مضاد للتمثيل(Anti metabolite) للميسواينوسيتول و يعضد ذلك :

- السلالات التى تحتاج للميسواينوسيتول من الخمائر *Nematospora craisa gossipii* فيقف نموهما باللندين ويمكن عكس التأثير بالميسواينوسيتول .
- السلالات التى لا تحتاج للميسواينوسيتول من الخمائر يمكن عكس التثبيط بها بالإينوسيتول .

كما ظهر الإينوسيتول بالحالات المتأخرة من التسمم وقبل الموت . كذلك يؤدى لتراكم كميات كبيرة من الكوليسترول بالأنسجة المسممة ، لذا يفترض أنه يؤثر على معقد ليبوبروتينى سيترين (Lipoprotein sterine) وتركيبات خلوية أخرى .

و اللندين : جامكسان (Gamexane) سم عصبى (Neuro toxicant) يتوزع في ثلاثة ساعات خلال أعضاء الجسم ، فيدخل الجسم عن طريق الفم والجلد والفتحات التنفسية و الأخيرة أخطرها حيث يتم التسمم بجرعة فى حدود ٢٥ ــ ٦٠ ملج / م^{٣} .

حيث تظهر تأثيراته خلال الساعات الأولى من التسمم على الجهاز العصبى المركزى للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار .

والمركب سميته منخفضة للثدييات ١٠٠٠ ملليج / كـــج ولكـــن أوقـــف إستخدامه لإحداثه سرطانات على المدى الطويل بالكبد والمخ ولو أنـــه مـــا زال يستخدم فى بعض الدول النامية أو اقتصر استخدامه فى مكافحة الجـراد والنمل الأبيض والقراد لذا يصنف ضمن المرتبة الثانية للسمية (Class : I) فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران وبطريق الفم كما سبق ١٠٠٠ ملـــج / كج بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده فى هواء منطقـــة عمـــل محيطـــه (MACwz هو ٠,٩ ملليج / م٣

أما أقصى متوسط تركيز مسموح بتواجده (MACad) هو ٠,٠٣ في حين أن أعلي تركيز خاطف(Highest momentary . hm) مسموح بتواجده (MAC hm) في حين أن أقصي تركيز مسموح بتواجده في المياه هو ٠,٠٥ أما من حيـــث مستوي التعرض الأمن المبدئي لمتبقيات مركب سادس كلوريد البـــنزين هـــو (highest momentary Tentative Safe Exposure Level TSEL hm) ٠,٠١٣و مســـتوى التركيز الذى لا يحدث عنده أى تأثيرات (NEL) هو : ١,٥ ملـــج / كـــج . أما حد التناول اليومى المقبول (ADI) فهو ٠,٠١٢٥ ملليج / كج / يـــوم . و مستوى الأمان المسموح بتواجده فى اللحوم ٠,٢ و باللبن ٠,٠١ و بـــالبيض ٠,١ و بالحبوب و الخضر الورقية والثمار التفاحية ٠,٥ والثمـــــار ذات القشرة ٠,٢ وبالثمار الحجرية والبذور ١,٠ ملليج / كج .

و كما سبق فهو سم يلعب دوره المحتمل من خلال نشاطه العصبى) (Neuroactive و لكن بطريقة لا تماثل مثيلتها بالددت و يعضد ذلك :

أ- نمو الأعراض المتضمنة للرجفات (Tremors) وعدم إنتظام الخطوة (Ataxia) والتمدد (Prolongation) و إجهاد (Prostration)

ب-يحدث التنفس بقوة كما فى مركب الددت ومماثل له مع أمتداد وقت التسمم نوعا ما عن مركب الددت .

ج-زيادة مستوى الأستيل كولين بالأعصاب المخية كما بالددت .

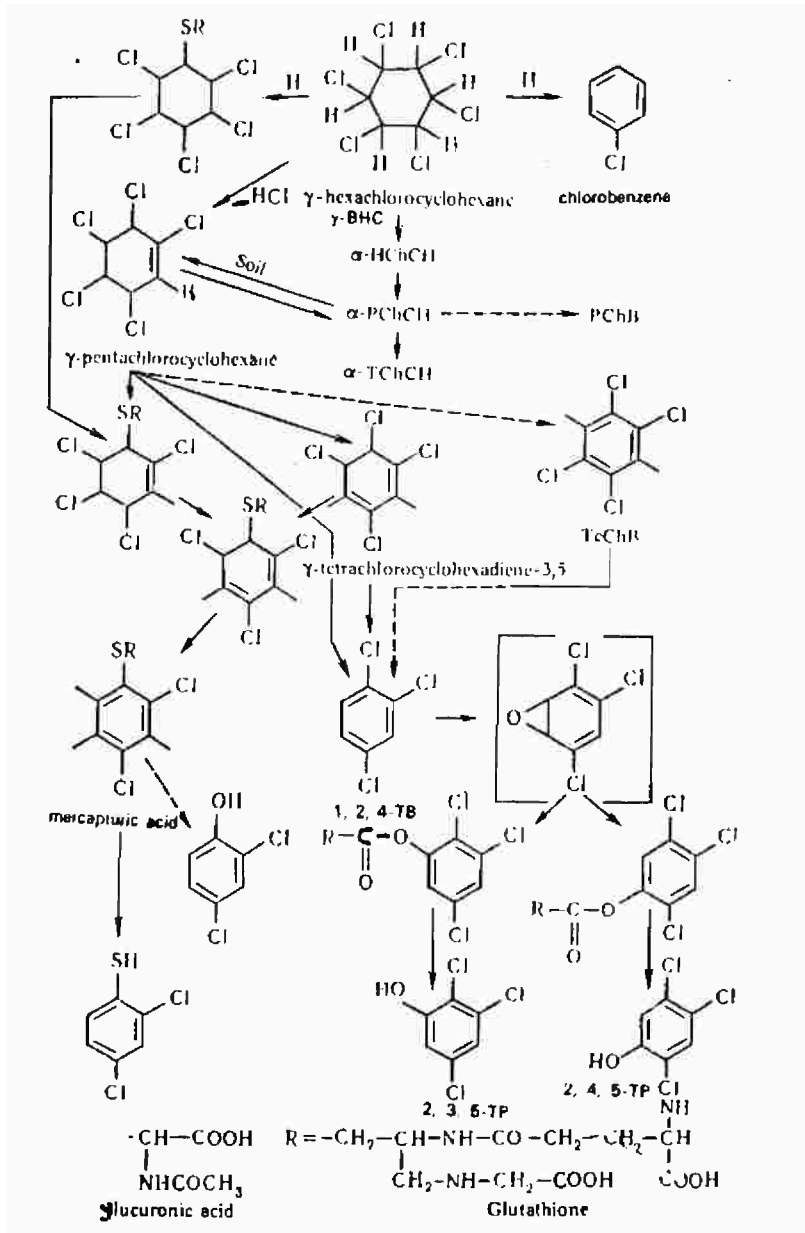
د- نشاط كهربى زائد بالمحاور المسممة كما بالددت إلا أن مركب الددت يعطى زيادة فى (spike) المتعدد من ٢٥٠ ـــ ٧٠٠ ميكروفولت بينما اللندين يعطى ٥٠ ـــ ١٠٠ ميكروفولت

ه-له معامل إرتباط حرارى سالب ولكن قيمته العددية أقل من الددت فإرتفاع الحرارة إلى ١٧ ° م مع مركب الددت يزيد سميته إلى ١٩ ضعف فى حين مع اللندين يزداد إلى ٢-٣ مرة .

و للمركب و مشابهاته صفات تراكمية عالية تؤدى لتسمم مزمن عالى خاصة المشابة ألفا و بيتا . حيث يخزن ٧٥ % من الجرعة بالأنسجة الدهنية فى صورة ثيو كلور فينول و فينول و مقترناته مع الجليكورونيك و السلفونيك كذلك بأنسجة العضلات والجلد و الأكثر خطورة من مروره خلال لبن الأمهات الثديية لصغارهن أثناء الرضاعة وتعرضهم للتسمم دون حدوث تغير أو تمثيل له هو تحلله وإنتقاله للجنين عبر المشيمة (Placenta) ، أما تأثيره على الحشرات فيتحرك مع تيار الليمف حتى يصل للجهاز العصبى ويتركز بتركيز عالى بالمناطق الطرفية (المحيطة) فى العقد العصبية (ganglia) للأجزاء الصدرية والبطنية (Cephalic & Abdominal) فتبدأ الأعراض بإثارة ثم فقد التوافق الحركى (Coordination & movement) ثم الشلل للمواقع مع زيادة حادة فى كثافة التنفس حيث له تأثير مدخن (Fumigant effect) لإرتفاع ضغطه البخارى ، لذا تزداد السمية التنفسية بإرتفاع الحرارة فى نفس الوقت تنخفض السمية بالملامسة بارتفاعها كما يؤدى لاضطراب فى تخليق الاستيل كولين .

وبالنسبة للأعراض الهستولوجية فتظهر تغيرات نسيجية بخلايا الهيموليمف كزياد عددها وتفاوت أنواعها وهدم لبروتوبلازم وأنوية الخلايا .

يمثل المركب بسرعة معقولة (not with standing) للثبات العالى بالأوساط البيولوجية لمواد غير سامة ذائبة فى الماء . و أول خطوة فى التمثيل ، شكل رقم (١٧-١٣) و هى تكوين بنتاكلورو سيكلوهكسين بالأضافة لوجود الكائنات الحية و التى تساهم فى تحويل المشابه جاما γ إلى المشابه ألفا α بنتا كلورو سيكلوهكسين و ألفا تتراكلورو سيكلو هكسادايين و بنتا و تتراكلوروبنزين .



شكل رقم (١٧-١٣):تمثيل المشابه جاما-هكسا كلورو سيكلو هكسان

ويمثل بنتا كلورسيكلوهكسين فى عدة مسارات ولكن فى كل الحالات فإن الفينولات و الثيوفينولات تتكون كناتج رئيسى يسهل إخراجه بالكائنات الحية حيث وجد بالحشرات علي سبيل المثال إنزيمات خاصة بعملية الديكلوره يساهم معها الجلوتاثيون لإعطاء نواتج داى كلورو فينول و داى كلورو ثيو فينول . وبالنسبة للمثلات الناتجة والذائبة بالماء مثل ١ , ٢ , ٤ , ٥ - تترا كلورو بنزين و ١ , ٢ , ٤ - تراى كلورو بنزين و ٤ - كلورو بنزين . أما بالنسبة للحيوانات فينهار بها إلى بنتاكلورو سيكلوهكسين وترا كلورو سيكلو هكساديين .

والأتجاه الثانى في التمثيل مقابل تترا كلورو سيكلو هكساديين و ١ , ٢ , ٤ - تراى كلورو بنزين فإنها تحتاج لإمداد بالطاقة للأكسدة المباشرة للحلقة و التى تعود لتكوين الكلورفينول الذائب بالماء والمخرج بالبول .

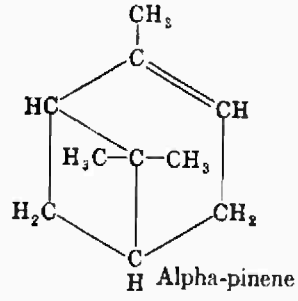
أما بالنسبة للتمثيل في النبات فيمثل الى بنتا كلورو سيكلوهكسين و ١ , ٢ , ٤ - تراى كلوروبنزين وقد يستخدم النبات هذه الممثلات فى عملياته الحيوية حيث لم يستدل على إفرازه لهم .

٤-عائلة التربينات عديدة الكلور (Poly chloro Terpenes) :

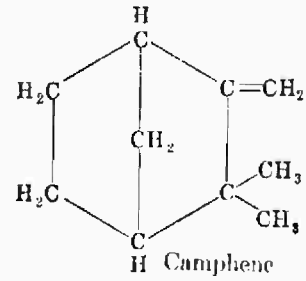
مجموعة من المركبات الهيدروكربونية العضوية المحتوية على الكلور وهى سموم عصبية لامسة ومعدية تؤثر على الجهاز العصبى خاصة للاكاروسات والحشرات كما أن لها تأثيرعالى عن طريق الاستنشاق حيث يظهر تأثير أبخرتها بالهواء عند تركيز ٤ مللج / م^{٣} .

وسميتها متوسطة للإنسان وذوات الدم الحار ولها معدل تراكم بسيط بالأنسجة الدهنية .

وهى مركبات ثابتة تحت الظروف الخارجية فلها أثر متبقى طويل فتبلغ فترة بقائها بالتربة عشرة سنوات وتتحرك خلال حبيباتها مهاجرة للمسطحات المائية وتتخلل جذور النباتات وتتراكم فيها .



Alpha-pinene



Camphene

التوكسافين (Toxaphene)

وهو مركب من التربينات المكلورة ذات التركيبة العامة ($C_{10}H_{10}Cl_8$) و يخلق المركب بكلورة الكامفين والمركب لا يذوب في الماء تقريبا (٣ جزء في المليون) وينهار بالحرارة فينفرد منه كلوريد الهيدروجين وهو ما يحدث أيضا تحت تأثير الوسط القلوى (خاصة ما إذا كان بالوسط أملاح حديد) كذلك فى وجود الأشعة الفوق بنسفجية والوسط المتعادل .

ويصنف التوكسافين ضمن مرتبة السمية الأولى (Class : 1) لخطورته على الصحة العامة والثدييات والحيوانات ذوات الدم الحار كذلك شديد السمية على الطيور والأسماك والنحل و الأعداء الحيوية .

و للمركب أثر تراكمى حيث يحزن بالأنسجة الدهنية بالجسم كما يفرز بلبن الأمهات الثديية لصغارهن الرضع .

و أقصى تركيز مسموح به فى هواء منطقة عمل محيطه (MACwz) هو: ٠,٥ مللج / م^3 . وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف من الفئران عن طريق الفم (LD_{50}) : ٥٠ مللج / كج حيث تبلغ سميته ٤ أمثال مركب الددت . والحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو : ٠,٠٠٠٥ مللج / كج / يوم .