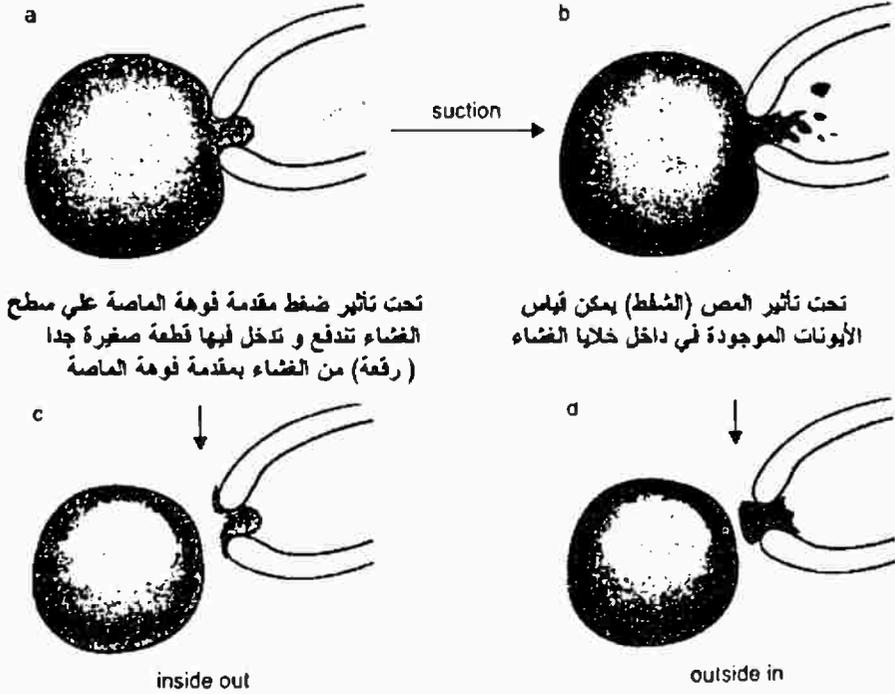


الباب الرابع

السموم و الملوثات البيئية المؤثرة على
قنوات الأيونات

السموم المؤثرة مباشرة على قنوات الأيون (Ion-Channels) :

ينتج جهد الفعل (Action potential) كنتيجة لوجود قنوات الأيون ذات الجهد المثار (Potential excitable ion cannal) في الغشاء العصبي ، وإذا ما أخذنا في الإعتبار نوعي قنوات الأيون بالمحاور العصبية والمسماة بقنوات أيون الصوديوم والبوتاسيوم وهي أغشية بروتينية متخصصة تتشأ (Protrude) خلال الغشاء في حين قديما تم شرح وجود هذه القنوات بما يسمى بطريقة (Voltage-clamp) (Patch clamp method) و يتم شرحها حديثا بما يسمى بطريقة (Patch clamp method) والموضحة بالشكل رقم (٤-١) التالي حيث تبني هذه الطريقة على ظاهرة أن نقطة الخاصة الشعرية للزجاج تظل ملامسة للغشاء .



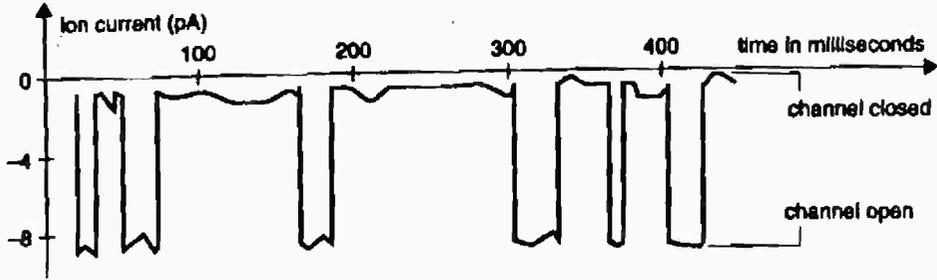
تحت تأثير ضغط مقدمة فوهة الماصة على سطح الغشاء تندفع و تدخل فيها قطعة صغيرة جدا (رقعة) من الغشاء بمقدمة فوهة الماصة

تحت تأثير المص (المشط) يمكن قياس الأيونات الموجودة في داخل خلايا الغشاء

شكل رقم (٤-١): طريقة ملزم الرقعة (Patch clamp method)

والتي تتضمن ضغط ماصة دقيقة نظيفة في مجابهة الخلية حتى تتكون سداة محكمة (giga-seal) بين الجدران الزجاجي وغشاء الخلية نتيجة المقاومة الناتجة بين الزجاج والغشاء

وهذا التلامس يكون ضيق و محكم (tight) حتى أن الجسيمات المذبذبة الصغيرة كالأيونات لا يمكنها المرور و تكون النتيجة هي أن جزء من الغشاء والغير ملامس مع الماصة يكون معزول تماما خلال الماصة فان التيار المار خلال هذا الجزء من الغشاء (الرقعة Patch) يتم قياسه .
والتيارات الأيونية خلال هذه المساحة الدقيقة جدا من الغشاء يمكن أيضا دراستها مع التحكم الكامل في تركيب السوائل بكلا جانبي الغشاء وهذه الطريقة توضح طبيعة ووظيفة قنوات الأيون ، شكل رقم (٤-٢) فهذه القنوات لا توصل باستمرار ولكنها إما مفتوحة أو مقفولة (Striking). و طالما أن قنوات الأيون مفتوحة أو مقفولة فيمكن أن يستدل (deduced) من عدم مرور التيار خلالها .



شكل رقم (٤-٢): تسجيل قنوات الأيون بطريقة (Patch clamp method)

ونائج هذا الشكل تبين مدى تأثير الأسيتيل كولين بقناة الأيون في خلية عضلية :

أ- قناة الصوديوم (Na-cannal):

وهي المسؤولة عن الأستقطاب السريع خلال جهد الفعل . وهي بروتينين به ثقب تمر خلاله أيونات الصوديوم إختياريا ، شكل رقم (٤-٣) وتعتمد الإختيارية في النفاذية على جهد الغشاء في هذا الاتجاه.

ولقناة أيون الصوديوم آليتين للفعل هما :

- آلية قفل البوابة (m-gate) : خلال جهد الراحة للغشاء وتفتح سريعا خلال اللا أستقطاب وغالبا ما تشير في بعض الأحيان إلى تنشيط الصوديوم (Na-activation) .

- آلية قفل البوابة (h-gate) : وتفتح خلال حالة الراحة (Resting state) وتقل أكثر ببطا عن البوابة الأولى (m) بعض الشيء خلال اللاإستقطاب . وهذه الآلية تشير لعدم تنشيط الصوديوم (Na-inactivation) .

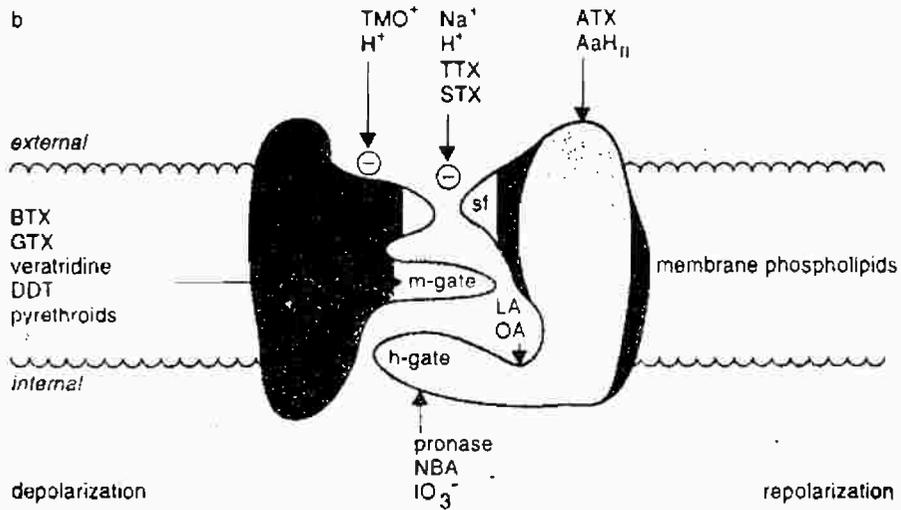
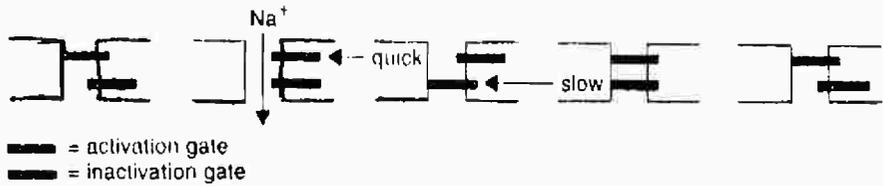
وعليه تفتح البوابة (m) عند اللاإستقطاب لبدء جهد الفعل أي بدء تدفق أيونات الصوديوم (Na) ويقفلها فإن البوابة (h) تبدأ في إعادة القطبية جزء من جهد الفعل.

مما سبق يتضح أن قناة الصوديوم البروتينية (Na-channel protein) هي جزيء معقد جدا ولهذا فليس مدهشا أن هناك مواد متفاوتة لها مدى واسع من التأثيرات على هذه القناة .

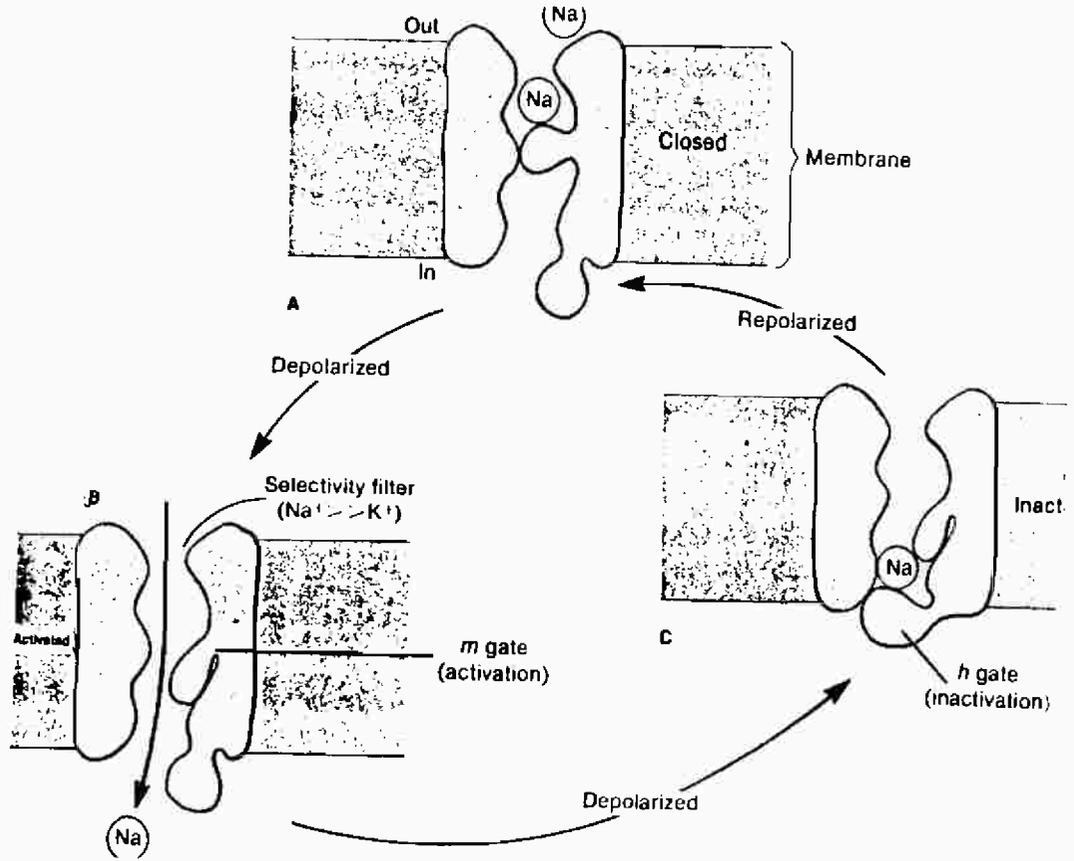
حيث تؤدي تترادوكسين (TTX) و ساكسيتوكسين (STX) وأيونات الهيدروجين (H^+) إلى سد المرشح الإختياري (sf) و يرتبطوا بالموقع السالب الشحنة مثل أيونات الصوديوم . حيث تجعل مادة تـراي ميثيل أوكسونيم (TMO) غير مثارة للترادوكسين (TTX) و تختزل نفاذيتها للصوديوم ، و ترتبط مادة تراي ميثيل أوكسونيم (TMO) مع أيونات الهيدروجين بالوقع السالب الشحنة الثاني في النهاية الممتدة لقناة الأيون . و يمنع أنزيم البرونيز (Pronase) و مادة نـبروموأسيتاميد (NBA) و أيونات اليودات (IO_3^-) قفل البوابة (h-gate) بداخل الغشاء ، شكل رقم (٤-٤) .

أما التوكسين البحري (Sea anemone : ATX) و سم العقرب (AaH_{11}) فيؤديا نفس التأثير و لكن لهما مناطق تأثيرهما الخاصة علي خارج الغشاء .

أما الباتراكوتوكسين (BTX) و الجرايانوتوكسين (GTX : Grayanotoxine) و
 الفيراترايدين (Veratridine) و المبيد الحشري الددت و البيريثرويدات فتثبت
 البوابة (m-gate) علي الوضع المفتوح .
 أما المخدرات الموضعية مثل و مركبات الأمونيوم الرباعية فتؤدي إلي
 قفل و سد بوابة الصوديوم المفتوحة و أرتباطهما يدفع بقفل البوابة (g-gate) .



شكل رقم (٤-٣) : وظيفة قناة الصوديوم
 أ- تخطيط يوضح قفل و فتح القناة خلال جهد الفعل
 ب- تخطيط يوضح بروتين قناة الصوديوم في الغشاء العصبي



شكل رقم (٤-٤) : المراحل الكبرى لقناة الصوديوم :

- أ- قبل إزالة الاستقطاب (Depolarization) القناة لا توصل نتيجة قفل البوابة (m)
 ب- تنشيط حالة الاستقطاب (Depolarization) قناة الصوديوم و توصل نتيجة فتح البوابة (m) وهنا يكون التوصيل عالي ويعوق كل الأيونات وله اختيارية عالية تجاه الصوديوم أكثر من البوتاسيوم أو الكالسيوم
 ج- ما زالت البوابة (h) في نهايتها الداخلية مغلقة تحت تأثير الاستقطاب مسببة عدم تنشيطها و بإعادة الاستقطاب تفتح البوابة (h) وتقل البوابة (m) وتكون البوابة جاهزة الآن للتنشيط بالاستقطاب جديد

ويبين الشكل التالي رقم (٤-٥) التركيب الكيميائي لبعض المواد والتي تنشط قنوات الصوديوم فتظل مفتوحة أو مواد غير منشطة تسد قناة الصوديوم .

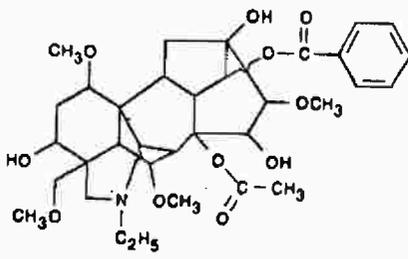
ب- قناة البوتاسيوم (K⁺ ion canal):

أظهرت التجارب وجود العديد من قنوات البوتاسيوم لكل منها صفاتها الفارماكولوجية المميزة . فبعض هذه القنوات تظهر متمركزة أساسا على نهايات العصب وجسم الخلية (Pepikaryon) أكثر منها على المحاور . وليست هناك مواد سامة عصبيا معروف أنها تعمل إختياريا على قنوات الكالسيوم في المحاور .

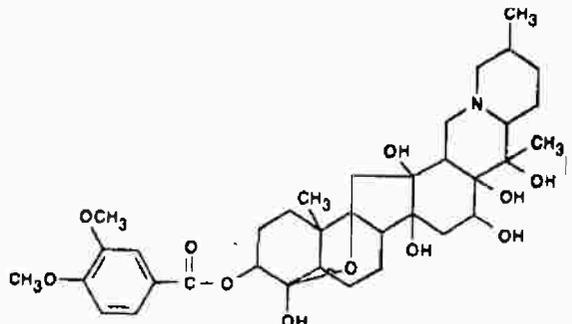
والعديد من الكيمواويات ذات التأثير المخدر مثل المذيبات العضوية المتطايرة توقف وظيفة كلا من قنوات الصوديوم والبوتاسيوم .
وكمثال للأصناف المختلفة لقناة البوتاسيوم هي قناة البوتاسيوم السريعة (Fast K-channel) والتي تتفاعل مع جهد الغشاء في طريق أو مسار مختلف تماما ، بالإضافة لذلك تظهر قاعدة والتي تختلف كلية عن قناة البوتاسيوم المحورية (Axonal K canal) . فقناة البوتاسيوم السريعة يمكن وأن تسد بواسطة ٤-أمنيو بيريدين .

و أخيرا فهناك اهتمام خاص لقناة أيون الكالسيوم والتي يظهر أن لها مهمة و واجب خاص لإرتباطها بظاهرة كهربية الغشاء مع عمليات أخرى ، ففي الخلايا العضلية على سبيل المثال ترتبط قنوات الكالسيوم بظاهرة كهربية الغشاء مع التضاد (Contraction) . ففي الخلية العصبية ترتبط قناة الكالسيوم مع ظاهرة الكهربية للغشاء والمرتبطة مع العمليات الإفرازية.

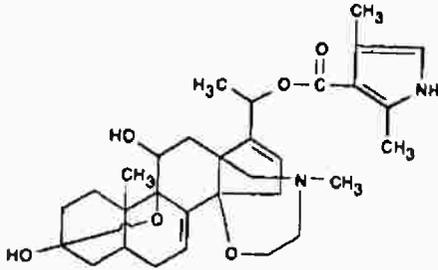
وتظهر الأيونات الثنائية كالمغنيز و الكوبلت و الكاديوم والنيكل و كأنها قادرة على سد قنوات الكالسيوم بدرجة معقولة ومحتمل أن يكون ذلك جزء من سميتها كمعادن .



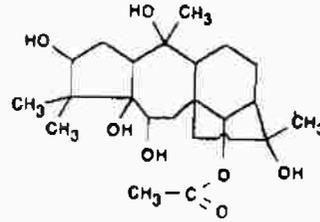
aconitine



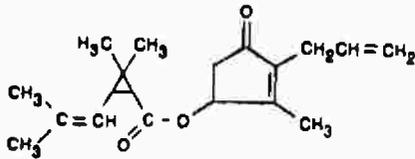
veratridine



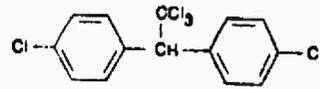
batrachotoxin



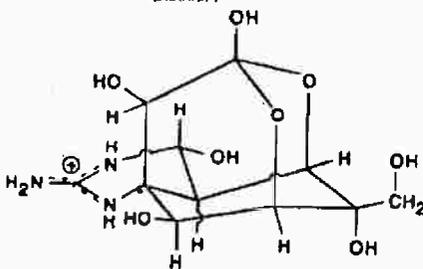
grayanotoxin I



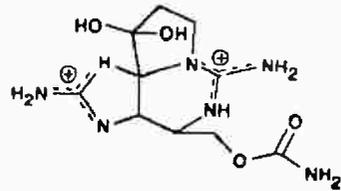
allethrin I



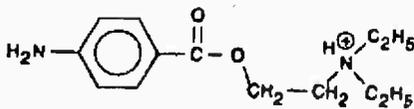
DDT



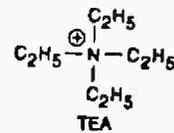
TTX



STX



procaine



TEA

شكل رقم (٤-٥): المواد المنشطة والغير منشطة والمؤدية لفتح و سد

قنوات الصوديوم.

أمثلة للمواد السامة و الملوثات البيئية والعقاقير والكيمائيات المؤدية
لتسمم المضخة والبوابات :

١- مركب ددت(DDT) ومما كنفاته (AnaLogues) :

حيث يؤثر مركب الددت على النقل المحوري (Axonic transmission) و تأثيره غير متساوي على كل المحاور فله تأثير أقل على المحاور الحركية للعضلات .

وبالنسبة للمحور العملاق(Giant axon squid) والهام للفسيولوجست لكبر قطرة (٥٠ ، مللم) فهو غير حساس لمركب الددت في حين محاور الخلايا العصبية الحسية (محاور الأعصاب) المرسله للنبضات تكون حساسة له .

ويؤدي مركب الددت و مماكفاته إلى إثارة عالية (high excitation) ثم رجفات (Tremoring) وشلل بالنهاية (Paralysis) مما يؤدي للموت ، جدول رقم (٤-١) حيث يؤدي لطور ارتفاع ثم هبوط (Rising & Falling phase) فتتقل البوابات الخاصة بالصوديوم أو تفتح بوابات البوتاسيوم فتح غير كافي حيث هناك ثلاث عوامل أيونيه تحدث لجهد الفعل:

أ- تؤدي زيادة نفاذية الصوديوم إلى نقل تيار الصوديوم لفتح بوابات الصوديوم فتؤدي لطور ارتفاع وظهور جهد الفعل .

ب- الزيادة المتتالية في نفاذية الكالسيوم (K) و الذي يزدوج مع الخطوة التالية (ج) .

ج-عدم نشاط الصوديوم (Sodium inactivation) فتتف نفاذية الصوديوم لقلل بوابه الصوديوم نتيجة نقص جهد الفعل .

وهنا يكون تأثير مركب الددت هو تأخير عدم نشاط الصوديوم وهو التأثير الذي يساهم مع عقار فير انتر ايدين (Veratridine) وزيادة قليلة لكبح زيادة نفاذية البوتاسيوم (K) وهذين التأثيرين لهما نفس التتابع: طور هبوط (سقوط) جهد الفعل يتأخر حيث لا يمكن أن يستعيد المحور مظهر الراحة فيثار مرة أخرى .

جدول رقم (٤-١): تأثير مركب الدلت ومما كنانة بتركيز ٦٠ مول على محاور السمك من النوع (Gray fish giant):

R-  R					
مركبات تؤدي للإثارة و الإعاقة معا		مركبات تؤدي للإعاقة أو السد (blocking)		مركبات تؤدي للإثارة (Excitation)	
X	R	X	R	X	R
CCL ₃	CHO	CCL ₃	NH ₂	CCL ₃	CL
	CL	CCL ₃	OH	CCL ₃	NO ₂
	C ₂ H ₅ O			CCL ₃	CH ₃ O
				CCL ₃	C ₂ H ₅ O
				CCL ₃	C ₃ H ₇ O
				CCL ₃	o-Cl, p-Cl
				CH CL ₂	CL
				CH CL ₂	C ₂ H ₄

٢- السموم البيروثرويدية (Pyrethroids poisons):

تؤدي السموم البيروثرويدية إلى إثارة عالية للمحور يتبعه إعاقة (blockage) تؤدي لحالة عدم تنشيط الصوديوم كما أنها تكبح (Suppressed) إمتداد زيادة نفاذية الصوديوم والنتيجة عن انخفاض جهد الفعل المرتفع وتتطور الإثارة بشدة وتسبب في الغالب نفس حالة التسمم مع مركب الدلت .

٣- مركبات الزرنيخيك (Arsenic compounds):

ترتبط مركبات الزرنيخيك مع حمض الليبويك (Lipoic acid) مما يؤدي إلى اضطراب وظيفة أنزيم كوكاربوكسيليز (Co-Carboxylase).