الباب السادس

السموم والملوثات البيئية والنقل الشبكي

السموم والملوثات البيئية والنقل الشبكي

(Poisons & Environmental Pollutants and Synaptic Transmission)

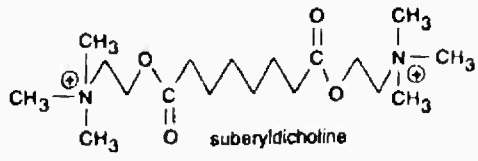
من الممكن دراسة تأثير المواد السامة للخلايا العصبية (Neuro toxic substances) على السمات الفردية للنقل العصبى العضلى (Neuro muscular transmission) حيث تستخدم تقنيته: (Registration of miniature end-plate potentials MEPP.S) لإكتشاف ما إذا كان العصب غير منبه أو غير مستقطب فبتكبير و لو منخفض حوالى نصف ملليفولت بينما جهد الصفيحة بالنهاية End plate) يكون ٢٠ - ٣٠ ملليفولت و صور التصغير (miniature) لجهد الصفيحة تم دراستها لتكون نتيجته التحلل الخلوى الخارجى العرضى للناقل السائل للحويصلات (Transmitter fluid vesicle) فعمليه التحلل الخلوى الخارجى (Exocytosis) يمكن دراستها بفحص التأثيرات المختلفة للمواد على تكبير أو تضاعف تردد هذه الصور وبهذه الطريقة تظهر بأن إفراز الناقل قد سد (blocked) كما يحدث عند التعرض إلي توكسين البوتيلنيم مثلاً وعلى النقيض يكون منبه بسم عنكبوت الأرملة السوداء(Black widow) وهو ما يشير بأن النهاية فارغة كلية .

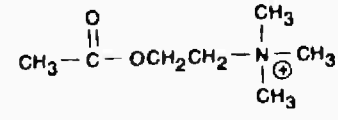
وكطريق آخر يوضح تأثير النقل العصبى العضلى بأرتباط هذه المواد مع مستقبل الأستيل كولين وهنا فإن التوكسين العصبى : سم الثعبان والمسمى : ألفا - بنجارو (α - bungaro) وكذلك الفيتوتوكسين النباتى والمسمى بالكورير (Curare) يرتبط بمستقبل الأسيتيل كولين ولكن يحاكى تأثير الأسيتيل كولين أى أنه مضاد (antagonist) .

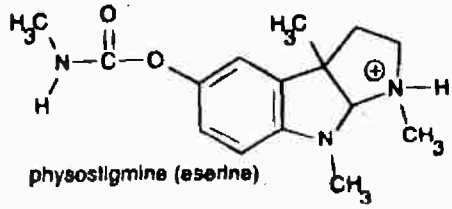
والمواد السابقة تلعب على الأسيتيل كولين المتحكم فى قنوات الأيون (Acetyl Choline controlled ion canals) فهذه القنوات للحظة نجدها على الخلايا العضلية الهيكلية . و الأسيتيل كولين يعد مضاد طبيعي لهذه القنوات بينما الكارباكول وسوبر يل داى كولين (Suberyl dicholine) فهي مضادات مخلقة.

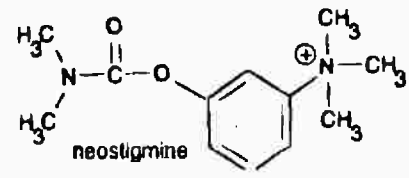
أما الكالويد الكورير النباتي (Curare alkaloid) المستخدم من قبل هنود الأمازون في تسميم رؤوس السهام للقتال و التيوبوكيورين (Tubocurin) فهو مضاد كولين إيرجيك (Cholinergic antagonist) و الذى يتنافس مع الأسيتيل كولين للإرتباط بمستقبلات الأسيتيل كولين ويستخدم لحث استرخاء العضلات أثناء العمليات الجراحية .

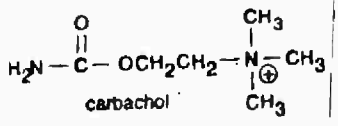
و بالأضافة لذلك فهناك العديد من المواد ذات التأثير المناهض لأنزيم الكولين استيريز مثل غازات الأعصاب كالتابن (Tabun) والسارين (Sarin) و الداى أيزوبروبيل فلوروفوسفات (Di Isopropyl Fluoro Phosphate) والسموم الفوسفورية العضوية كالباراثيون (Parathion) كذلك الألكالويد فيسوستيجمين :الإيزيرين (Physostigmine : Eserine) ومركبات الميثيل كربامات كالنيوستجمين (Neostigmine) و كذلك مركب المسكرين (Muscarine) .

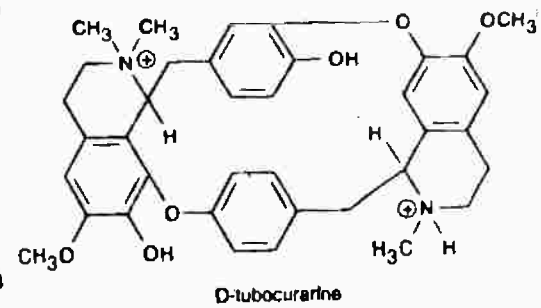


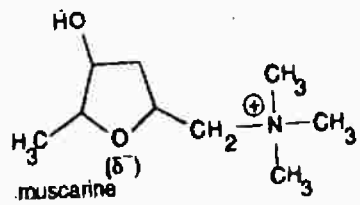








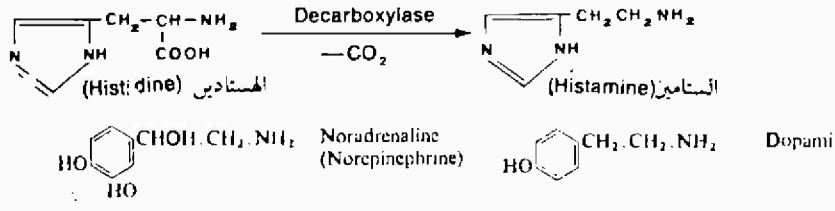




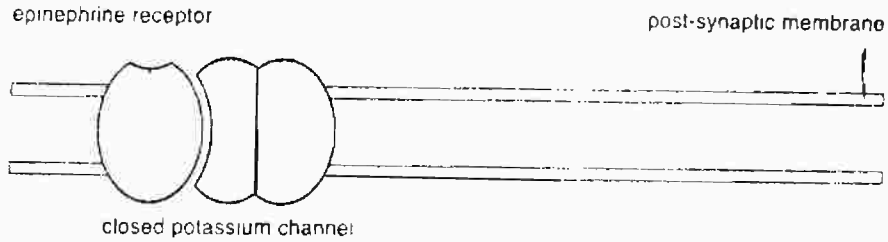
ويضطرب النقل الكولينى (Cholinergic transmittion) بالمواد الكيميائيـــة والعقاقير المناهضة لأنزيم الكولين استيريز لأن مادة الأسيتيل كولين لاتنـــهار بسرعة والتأثيرات القصيرة المدى هى إثارة الشبك العصبية متبوعـــة بالســد ونظام إنتاج الناقل ربما أيضا يتلف وهذا التأثير ليس ضروريـــا أن ينحصـــر للإنزيمات المختلفة ولكن أيضا يتضمن تركيز الناقل فى الحويصلات الشـبكية والنقل الخاص بها • وللحظة فإن داى بنزامين (Di benzamine) والفينوكســى بنزامين (Phenoxy bezamine) و الأمينات الألكيلية الهالوجينيـــة تســد شبك الأدرينال ايرجيك (Adrenalergic) كذلـــك فلـــها تـــأثير مضـــاد علـــى المستقبلات ألفا- أدرينال ايرجيك •

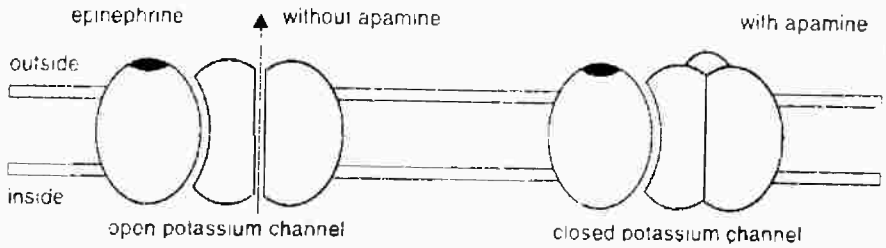
النقل الشبكي بين الخلايا العصبية

يكون تأثير الكيماويات السامة على النقل الشبكي مماثل لتأثيرهـــا علـــى النقل العصبي العضلي وضمنيا فإن لكل ناقل معـــروف عـــدد مـــن المـــواد المعروفة بتأثيرها المؤدى لاضطراب فعل الشبك لهذا الناقل ، فســـم النحـــل يتكون من عديد من المكونات المتضمنة للإنزيمات مثل إنزيم الفوســـفوليبيديز (Phopholipidase) والـــهيالورونيديز (Hyaloronidase) و الأمينـــات النشـــطة فسيولوجيا كالهستامين و الدوبامين و النورايبينفرين وعدد من الببتيـــدات و إحدى هذه الببتيدات هي التو كسين العصبي أبامين (Apamine) والمتكون مـــن ١٨ حمض أميني يحتوى تركيبها على قنطرتين كـــبريت ويلعـــب أساســـا ويتخصص على عدة أغشيه بعد شبكيه (Post synaptic) و المســـؤولة عـــن توصيل النبض العصبي في كلا من الجهاز العصبي المركـــزي والمحيطـــى ويقوم بوقف أو سد فعل إيبينفرين في نقـــل النبضـــات العصبيـــة بواســطة اعتراض قنوات أيون البوتاسيوم في الغشاء العصبـــي والتـــى تفتـــح عـــاده بواسطة الإيبينفرين ، شكل رقم (٦-١) .



ولطالما يعمل الإيبينفرين كهرمون ضاغط وعليه فسده يعنـــى أن الكـائن سيتفاعل بنشاط أقل أمام الخطر كذلك يوقف أبامين فعل العديد من النـــاقلات العصبية الأخرى بالخلايا العصبية الحيوانية للفقريات و اللافقاريات .





شكل رقم (٢٠) : الفعل السام للابامين (Apamine) على مستقبل الإيبينفرين و الذى يسد بتخصص قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الإيبينفرين وفى حاله السد فإن التأثير الطبيعى للإيبينفرين والفاتح لقنوات البوتاسيوم يخمد

كذلك فحمض الكاينيك ومركب ٦- هيدروكســـى دوبـــامين و مركـــب ٦,٥-داى هيدروكسى تريبتامين تستوجب إنتباه خـــاص ، فتعـــاطى حمـــض الكاينيك على المدى الطويل وكذلك المواد الغريبة من الجلوتامات وبكميـــات غير فسيولوجية تسبب أمراض عصبية خاصة (neuropathy) فالجلوتامات ناقل للنقل المثير الهائج للتفرعات الشجيرية بأجســـام الخلايـــا ولكـــن التعـــاطى الخارجى للجلوتامات يؤدى لحاله لا إستقطاب على المدى الطويل لجزء كبـير من الخلية العصبية .

وهذا الحمل يتبع بالموت الموضعي(تتكرز) فالتعاطى الخارجى لهذه المواد يعتقد على وجهه الخصوص بأنه يؤثر على خلايا مستقبلات الجلوتامات فجلوتامات الصوديوم تستخدم كمادة معطية للنكه بالطعام (Flavoring) ويعتقد أنها تسبب التشوه المسمى (Chinese restaurant syndrome) والمميز بحروق ووخز (Tingling) فى الوجه والرقبة والجزء العلوى من الجسم و كذلك الببتيدات داخلية المنشأ (Endogenous peptides) و الموجودة فى الخلايا العصبية أو تتضمنها الوظيفة العصبية و التى تعمل كناقلات كلاسيكية تؤثر مباشرة على الجهاز العصبي المركزى .

ويكون تأثير الهرمونات النخامية (Pituitary displayed Hormone) على السلوك هو أول اكتشف في الحيوانات (hypo physecclomized) والتى تؤدى لظهور اضطرابات سلوكية لا يمكن عكسها بالمعاملة الهرمونيه .

أظهرت الدراسات الخاصة بعلاقة التركيب بالنشاط مشاركة بين الفعل الكلاسيكي للاندوكرين والفعل المركزي لهذه الهرمونات فأجراء قليلة من الجزيء تكون مجردة من التأثيرات الاندوكرينيه وتظهر كأن لها تأثيرات خاصة على وظائف الجهاز العصبي المركزي و هذه الجزيئات تسمى بالببتيدات العصبية مثل الببتيديات الخماسية ذات التأثير المماثل للحشيش (opiate) والمسماة بالإندورفينات (Endorphins) .

وينفرد من تحت سرير المخ :تحت المهاد (Hypothalamic) عوامل وهرمونات الغدة النخامية تولد ببتيدات عصبيه و التى توجد أيضا بمساحات من المخ أكثر من الموجودة فى تحت سرير المخ وتتصل مع أنظمه النقل المختلفة . فالهرمونات و أجزائها يمكنها أن تلعب أيضا دور وظيفى مثل الهرمونات العصبية فتشبه الناقلات العصبية ويمكنها أن تؤثر على النقل الشبكى المركزى والسلوك التعاقبى ومن هنا يمكن التوقع بأكتشاف مواد غريبة جديده و التى لها تأثيرات سامة على أنظمة الببتيدايرجيك Peptide) ergic) .

٣-أمراض التفرعات الشجيرية:الشبكية: (Synaptopathies) :

يتأثر النقل العصبى بالعديد من المواد الكيميائية وبدون الفهم الغير متأنى فإن سلامة الخلايا تكون بدون معنى ومهدده . والعمليات الحيوية فى الشبك العصبية و التى تؤثر فيها المواد الغريبة كالكيماويات والسموم و الملوثات البيئية هى :

. التخليق الحيوى وتمثيل الناقل .

. النقل المحورى وأنفراد الناقل من الحبيبيات المخزنه له

. النقل النبضى للمستقبل (Receptor- signal transmission)

. التداخل للناقل مع المستقبل

. أخذ و تمثيل الناقل

وإذا ما أخذنا فى الاعتبار فى هذا الصدد أن ثلث سموم ألفان و خمسمائة نوع من الثعابين سامة ، وسم الثعبان هذا (Snake venom) له وظيفتين نتيجة اختلاف التركيب الكيميائى للسم نفسه فيؤدى لشلل الفريسة ثم بدء عمليات الهضم لاحتوائه على إنزيمات تحلل البروتين ومكونات الغشاء الخلوى مؤديه لموت موضعى (تتكرز) فى الأنسجة وتجلط الدم أما الشلل فيكون بسبب مهاجمه السم لغشاء العصب و/ أو العضلات الهيكلية فغالبا ما يكون الأتصال العصبى العضلى هو هدفه .

كما أن بعض سموم الثعابين تهاجم الناقلات العصبية الكولينية (Cholinergic neuro muscular transmission) وتبعا لطريقه فعل سموم الثعابين يمكن تميز خمسه أنواع من التوكسينات السامة للثعابين (Venom toxins) وهى:

١- مضادات غير تنافسيه (Non competitive antagonists) :

وهى توكسينات تؤدى للشلل وترتبط ارتباطا غير عكسيا بمستقبل الأسيتيل كولين بدون ما تسبب أى نشاط حيوى . وعاده ما تموت الفريسة (prey) حيث لا تقوم العضلات التنفسية بوظيفتها .

٢- توكسينات تنشط أو تزيد إنفراد الأسيتيل كولين :

فخلية العضلة تحث وتنبه بقوة حتى أنها لا يمكن وأن تتفاعل مع منبه العصب وتكون النتيجة هى تقلص وشد (Spasm) أو استرخاء للعصب .

٣- توكسينات تثبط إنزيم الأسيتيل كولين استيريز:

ويوجد هذا النوع من التوكسينات متحدا عاده مع النوع الثانى .

٤ -توكسينات غير معروف طريقه فعلها :

ولكنها مسئوله عن تخريب الجلد و النسيج الضام أو العضلات الهيكلية فهي مشابهه للميوتوكسينات (Myotoxins)

٥ - توكسينات خلوية و قلبية (Cyto & Cardo toxins) :

فهي تمنع نظام إزالة تعديل الأغشية (deregulate) لعديد من الخلايا بواسطة تخريبهم أو بالتداخل مع نقل المواد أو نقل النبضات عبر الغشاء .

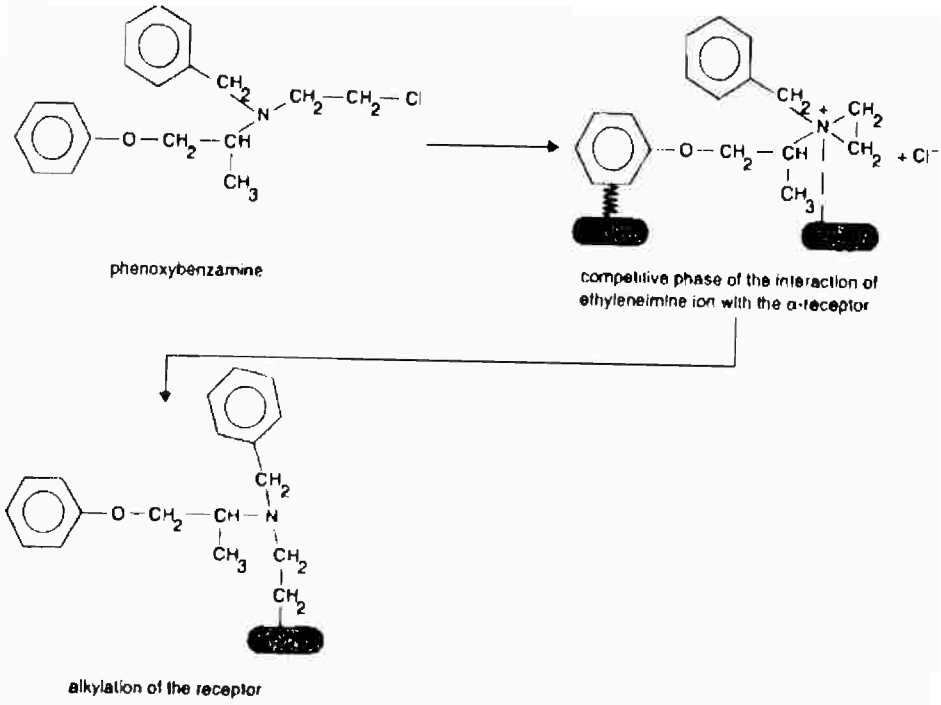
وتعد سميه مركب ٦- هيدروكسى دوبامين معنوية حيث يؤخذ هذا الأمين فى النهايات المحورية النورأدرينالية (النورأدرينال ايرجيك Nor) (adrenalergic) شكل رقم (٦-٢) و الدوبامينية : الدوبامين ايرجيك (Dopaminergic) حيث يعطى المركب شقوق أكسيجينية خلال دورة الاختزال و هذه تغير طبيعة شكل المادة كمادة كيماوية قاطعه للعصب السمبثاوى (Sympathectomy) و التى غالبا ما تستخدم كنموذج للسمية العصبية بحيوانات التجريب .

فالتخريب الحادث فى الشبك البعيد (Post synaptic) بواسطة حمض الكاينيك (Kainic acid) والجلوتامات وكذلك مونو صوديوم جلوتامات المضافة لأغذيه الأطفال لإعطائها النكه (Flavoring) تتورط فى حدوث التشوه بالأشخاص البالغين (Chinese restaurant syndrome).

والمضادات الحيوية من النوع هالو ألكيل أمين (Halo alkyl amine) مثل فينوكسي بنزامين يمكنها ألكله (Alkylate) المستقبل ألفا وهو ما يسبب تأثير مثبط على المدى الطويل شكل رقم (٦-٢) و الذى يشير بأن الألكله للمستقبل تتم مسبوقة بتداخل أو تفاعل عكسى .

كذلك توكسين البوتيولنيم (Botulinum) والمخلق بفطر *Clostridium botulinum* والمؤدى لشلل عضلى نتيجة تثبيط إنفراد الأسيتيل كولين من نهايات العصب المحرك .

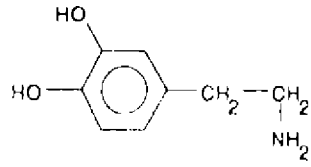
أما السم التوكسينى لعنكبوت الأرمله السوداء (Black widow) فيحث (prompt) وبأعلى قوة لإنفراد الأسيتيل كولين من مخازنه الحبيبية مسببا تقلصات وشلل .



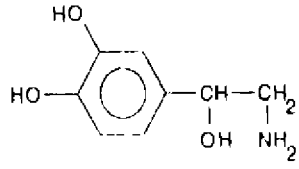
شكل رقم (٢١) : ألكلة الفينوكسى بنزامين للمستقبل الفا-أدرينال إيرجيك

أما هيدريد البورون السام (Boron hydride) والمؤثر على النقل العصبى حيث يقلل النور ايبينفرين والسيروتونين .

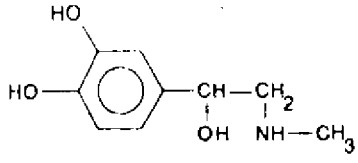
أما ثانى كبريتيد الكربون (Carbon disulfide) فيقلل من النور ايبينفرين ويزيد مستوى الدوبامين فى حين ان مركب الددت (DDT) والديلدرين يقلل الاستيل كولين والنور إيبينفرين أما المنجنيز فيقلل السيروتونين والنورايبينفرين و الدوبامين .



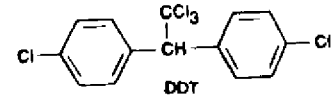
dopamine



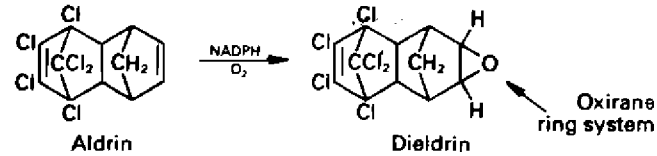
norepinephrine



epinephrine



DDT



Aldrin

Dieldrin