

الباب الرابع عشر

ديناميكية ارتباط وتخزين

الكيمائيات السوموم و الملوثات البيئية

ديناميكية الارتباط والتخزين (Dynamics of Binding & Storage):

عادة ما تتركز جزيئات السموم و الملوثات البيئية و الكيماويات الغريبة عن الجسم في أنسجة خاصة ، فبعض السموم تصل لأعلى تركيزاتها عند مكان التأثير مثل أول أكسيد الكربون و الذي له ميل عالي (Affinity) للهيموجلوبين مكان فعله (Site of action) في حين مركب الباراكوات (Paraquate) : مبيد حشائش منتشر و واسع الاستخدام (Wide spectrum) يتراكم في الرئتين ، بينما سموم أخرى تتركز في مواقع أخرى غير مواقع تأثيرها فعلى سبيل المثال الرصاص يخزن في العظام بينما الأعراض الخاصة بتسمم الرصاص ترجع لوجوده في الأنسجة الرخوة (Soft tissues).

و الحجيرة (Compartment) التي يتركز فيها السم يمكن تسميتها بموقع أو مستودع التخزين (Storage depot) ، و عادة فجزيئات السم أثناء تخزينها لا تسبب تأثيرات خطيرة على العضو ، فمستودعات التخزين يمكن اعتبارها كأعضاء وقاية للجسم (Protecting organs) فتمنع وصول تركيز المركب لدرجة أعلى تصل لمكان الفعل : التأثير (Site of action) .

والسموم في مستودعات التخزين عادة ما تكون في حالة متزنة مع جزيئات السموم الحرة في البلازما وعندما تمثل (Metabolism) جزيئات المركب أو تخرج من الجسم فإن فترة نصف الحياة البيولوجية للمركبات المخزنة تكون طويلة (خطر كامن) .

وفيما يلي بعض مواقع تخزين السموم و الملوثات البيئية :

١. الدهن كمستودع لتخزين السموم (Fats as a Storage depots):

لوحظ أن العديد من جزيئات السموم الهيدروكربونية العضوية وبالأخص مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورينية (Chlorinated hydrocarbons) بعائلاتها الثلاث (عائلة مركب ددت ومشابهاته (Isomers)

ومماكاناته (analogus) وعائلة السيكلودانيات (الدرين و ديلدرين و كلورودان
(وعائلة سادس كلوريد البنزين (Benzene Hexa Chloride : B-HC) وكلها
مركبات ليبوفيلية (lipophilic) محبة للدهون وذات معامل توزيع تجزيئي عالي
بين الدهن / والماء و لذا تنفذ سريعا خلال أغشية الأنسجة المختلفة تماما
وهنا:

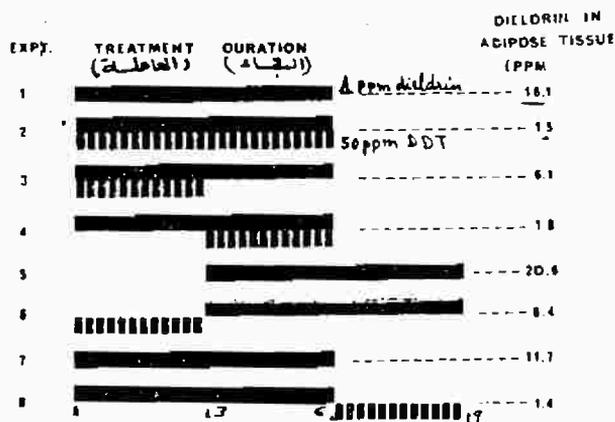
- تمتص وتذوب في الأنسجة الدهنية (Addipose tissue) .
- تتراكم حيويا (Bioacumulation) في الأنسجة الدهنية وبدون حدوث
ضرر لهذه الأنسجة الدهنية وبين حدوث ضرر لهذه الأنسجة خاصة هذه
المجموعة من السموم الهيدركربونية العضوية الكلورونية فسميتها الحادة
منخفضة للتدييات (Mammals) وذوات الدم الحار (Warm blooded) .
- تخزين جزيئات السموم بهذه الأنسجة يعد آلية لوقاية وحماية الكائن
الحي ولو وقتيا حيث تخزينها يمنع ظهور تركيز عالي مفاجيء يمكنه
بلوغ مكان التأثير ليبدأ الجسم في الاستجابة لجزيئات السم .
- وعليه تعد مخازن الدهون (Fat depots) مكان هام لفقد السموم
الليبوفيلية .

وتكون جزيئات السموم في مخازن الدهون في حالة أتران ديناميكي
عكسي (Reversible Dynamic Equilibrium) مع جزيئات السموم الحرة الموجودة
في بلازما الدم بالفقریات أو في الهيموليمف باللاقاريات لذا فان فترة نصف
حياتها تكون طويلة جدا في نفس الوقت فان الكمية المخزنة والحررة في حالة
توازن ديناميكي أيضا مع معدل الأخذ (Rate of intake) ومعدل التمثيل
(Metabolism) و الإخراج خارج الجسم (Elimination) .

ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد الأخذ في الاعتبار بأنه عند الإذابة
الفسیولوجية لهذه الدهون والبالغ نسبتها ٥٠% من وزن الشخص البدین
(Obese : Fatty) أو ٢٠% من وزن الشخص النحيف (lean) أو الرياضي
وذلك سواء عند :

- احتياج الجسم لها عند بذل مجهود كبير وعنيف فتمثل كمصدر للطاقة
- عند الصيام (Fasting) أو الجوع لمدة طويلة (Starvation) .
- عند الحقن بأنزيم الليباز (Lipase) وهو ما يؤدي لتحرر وانفراد الدهون (Release) فيؤدي بدوره لزيادة مفاجئة في تركيز جزيئات السموم التي كانت مخزنة فيها في صورة حرة في بلازما الدم أو السهيموليمف و التي قد يكون تركيزها عالي لدرجة تكفي لإحداث فعلها السام والقتل .

ولوحظ أن تغذية الفئران على غذاء معادل بالديلدرين وددت في نفس الوقت أدى لانخفاض كمية الديلدرين المخزن بالأنسجة الدهنية (كذلك كان نفس السلوك مع باقي أفراد عائلة السيكلودايين) فنشاط جزيئات ددت تسرع من استنزاف (Depletion) مخازن الديلدرين قبل غيره حيث تتحول لنواتج قطبية (هيدروفيلية) تفرز بالبول أو البراز ولوحظ كذلك في هذا الصدد ان تأثير مركب ددت (DDT) ونشاطه أكثر من المماكن ددإ (DDE) و الأخير بدوره أكثر تأثيرا من المماكن ددد (DDD) و هو أكثر بدوره من (DDMM) وهو ما يظهر بالشكل رقم (١٤-١) .



شكل رقم (١٤-١) : تأثير تعاطي مركب الددت على معدل تخزين مركب الديلدرين

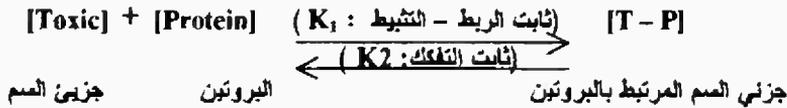
٢. بروتينات البلازما كمستودع لتخزين السموم: (Plasma proteins as Storage depots)

يحدث أثناء عملية توزيع الدم وما يحمله من جزيئات سامه أثناء عملية إعادة التوزيع أن يحدث تداخل (Interaction) بين جزيئات المركب السام والمحتوى البروتيني في بلازما الدم أو المحتوى البروتيني فترتبط بها خاصة الألبومين (Albumin) بروابط عكسية (Reversible bonds) كروابط القوة الأيونية وقوى فان در فالس والقوى ثنائية القطب .

وقد تحل جزيئات مركب سام محل جزيئات مركب سام آخر متنافسة معها على نفس أماكن الارتباط البروتيني.

وهذا الارتباط العكسي يؤدي بدوره لوجود حالة أتران ديناميكي كيميائي (Dynamic equilibrium) لدرجة أن الأشكال الحرة والمرتبطة تكون في حالة أتران حيث يتوقف معدل الارتباط على ثابت التفاعل (K_1) .

فيتداخل جزئي السم - بروتين (Ligand Interaction : Toxicant - Protein Interaction) والذي أمكن وصفه رياضياً ببساطة تبعاً لقانون فعل الكتلة (Low of Mass Action)



$$1/K_a = [T][P] / [T - P] = (K)$$

: ثابت الاتزان للاتحاد :

حيث K_a : هي ثابت التفكك (Dissociation constant : K_a)

وبمجرد إرتباط جزئي السم بالبروتين [T - P] يتحركسما معاً بالدورة الدموية وأثناء ذلك قد يتفكك أو يرتبط بجزئي آخر.

ويلاحظ أن ثابت الارتباط (k_1) يتحكم في معدل الارتباط مع البروتين ويشير لمعدل انفراد السم من مكان الفعل . أما النسبة بين k_2/k_1 مماثلة لثابت

التفكك وكلما انخفضت قيمتها كلما زادت قوة ارتباط جزيئ السم بالبروتين. ويحدث التفكك (فك الارتباط) عندما يكون ميله لجزيئى آخر أو مكونات

نسيج آخر أكبر من ميله لبروتين البلازما فالقوى المساهمة في الربط يجب أن تكون قوية وتلقائية حتى لو تغيرت الظروف الطبيعية والكيميائية في البيئة المحيطة فتؤدي لتفككها:

فالارتباط مع البروتينات ذات الميل العالي (K_a منخفضة) أو الارتباط مع تركيزات عالية مع البروتينات ذات الميل المنخفض (K_a مرتفعة) أو تغير قيمة ثابت التفكك (K_a) بتغير القوة الأيونية ومستوي أس أيون الهيدروجين (pH) ودرجة الحرارة. وطالما أن الارتباط عكسي فإنه يحدث إعادة توزيع بالمكان الواحد (One pool).

وبتوقيع قيمة $1/[T-P]$ مقابل $1/[T]$ نحصل على منحنى يبدأ من نقطة الأصل ويستخدم لاختبار تخصص الربط وهنا يمكن تقدير ثابت الميل وتعريف مجموعتي البروتين المرتبط بالسم:

• ميل عالي متخصص وسعة منخفضة: حيث الميل العالي \times ثابت الميل (K_a) يكون في حدود 10^4 مول أو أكثر .

• ميل منخفض غير متخصص وسعة عالية: حيث الميل المنخفض \times ثابت الربط يكون في حدود 10^4 مول أو أقل. والميل المنخفض غير المتخصص للارتباط يمثل الارتباط بالسموم الغير قطبية .

والميل العالي للارتباط يكون الرئيسي ويوصف فعله بمعادلة

: (Scatchard)

$$V = (\text{عدد مولات السم/مول بروتين}) -$$

$$K n \text{ (ثابت الميل الداخلي). } [A] \text{ (التركيز الحر للربط) } / [A]. K+1$$

حيث $n =$ عدد المواقع الرابطة

$$(n - V) K = \frac{V}{[A]}$$

وعند توقيع V مقابل $[A]$ نحصل على خط مستقيم ميله (K -) والجزء

المقطوع من المحور: $n = V$

وقد يحدث بعد أن يرتبط جزيئي السم بالبروتين منافسة معه مع جزيئي سم آخر ويحل محله وهنا تعزى السمية الى السم ذو التركيز الحر الأكبر ،

فتحل أيونات الزئبق (Hg^{2+}) ذو الميل العالي محل أيونات الكاديوم (Cd^{2+}) على جزيئي ميتالوثيون.

وبعد ارتباط جزيئي السم بالجزيئي البروتيني ذو الوزن الكبير (Macro molecule ، شكل رقم (١٤-٢) ، فإن جزيئي المعقد المتكون يكون ذو وزن جزيئي عالي وبالتالي غير مستعد للانتقال عبر الأغشية إلا في حالة أليات خاصة للانتقال :الانتشار الميسر (Facillated diffusion) ، حيث الوزن الجزيئي كبير فيمنع مروره عبر جدار الشعيرات الدموية وتبقي مقيدة بفراغ الخلية و الأوعية الدموية وغير مستعدة للتوزيع أو إعادة التوزيع في الفراغات البين وعائية (Extra Vascular Space).

وعليه فالارتباط البروتيني لجزيئات السموم له تأثير معنوي على معدل توزيعها بالأنسجة فعدم مقدرتها على الانتقال والمرور مع الدم عبر الشعيرات الدموية يؤدي لارتفاع فجائي في تركيزها و التي ربما قد تكون وصلت لمكان الفعل وهي ظاهرة توكسيكولوجية هامة.

كذلك ارتباط جزيئات السموم المتأينه أو ذات القابلية للتأين (Ionic & Ionizable) بالمحتوي البروتيني والمتحركة مع بلازما الدم يكون امتصاصها بالجهاز الهضمي (القناة المعد معوية) بطيئاً ومتفاوت حيث التفاوت الكبير بين حموضة المعدة و الأمعاء الدقيقة إلا أن جزيئات السموم الالكالويدية (Alkaloids) لا تتأثر هنا بتفاوت درجة أس أيون الهيدروجين (pH) فشقي المركب يكون متأين وغير متأين .

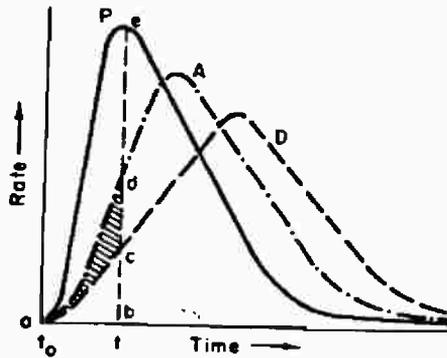
أما جزيئات السموم الحامضية و القاعدية لا تمتص خلال الأوساط الحامضية والقاعدية لعدم تأينها :

فانخفاض قيمة معامل التأين لجزيئات سم حامضي تدل على قوة

حامضية وبالتالي نسبة كبيرة من جزيئاته تكون متأيّنة لا تمتص بالوسط الحامضي.

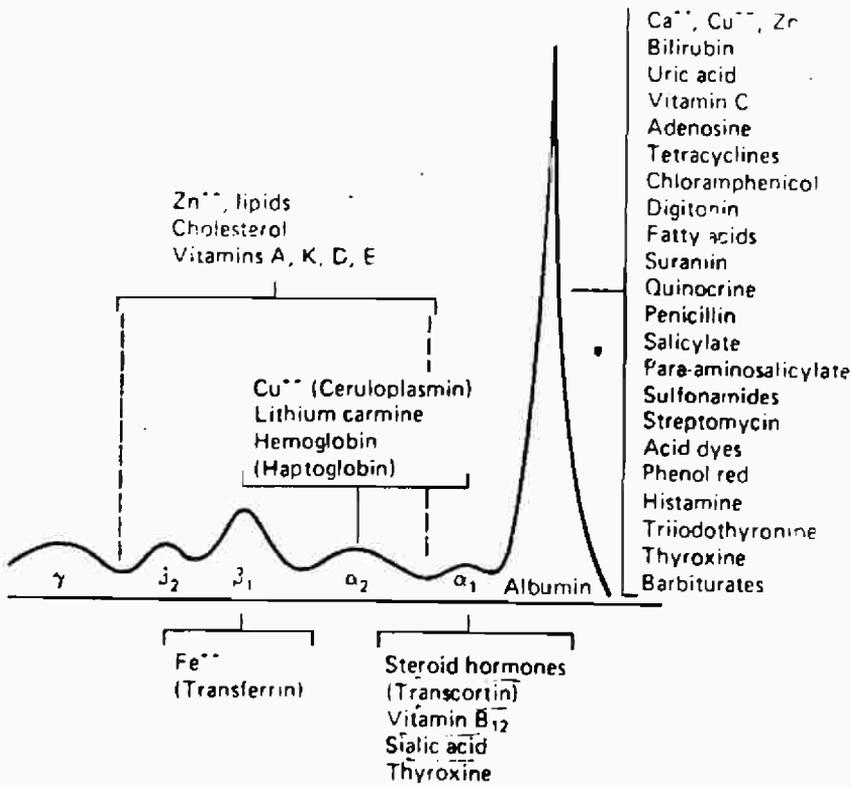
وأرتفاع قيمة معامل التأين لجزيئات سم قاعدي تدل على قوة قاعدية وبالتالي نسبة كبيرة من جزيئاته متأيّنة ولا تمتص بالوسط القاعدي.

وللكبد والكلية قدرة عالية للارتباط بجزيئات السموم ولكونهما عضوي إخراج هامين وآلية إخراجهم سواء الانتقال النشط عن طريق الصفراء أو ارتباطها بالبروتينات الموجودة بسيتوبلازم الخلايا الكبدية و التي لها القدرة على الارتباط بالجزء الأنيوني للسموم العضوية الحامضية خاصة الكادميوم (cd) والرصاص (pb) حيث يلزم لبروتينات الكبد حوالي (٣٠) دقيقة لترتبط بالرصاص حيث يصل تركيزه المرتبط بها بسرعة ٤٠ ضعف ما يحدث ببروتينات البلازما وهذا علاوة على كون الكبد عضو تمثيلي هادم (Degradative metabolism) للعديد من السموم البيئية.



شكل رقم (٢-١٤) : منحنيات افتراضية للتنشيط (A) و الإتهيار (D) لمبيد حشري باعتبارها عمليات من الدرجة الأولى

وترتبط أفراد عائلة السيكلوداينات (Cyclodins) بدم الأرانب وكرات الدم الحمراء (الهيموجلوبين) أساسا وليست كرات الدم البيضاء أو البلازما أو الصفائح الدموية حيث ترتبط أساسا بالهيموجلوبين والالبيومين و λ - جلوبيولين بالأرانب في حين ترتبط بالفئران مع (pre & pot albumin) حيث تكون نسبة توزيعها بين البلازما والخلايا ١٩ : ٣٧ ، شكل رقم (١٤-٣) .
أما أفراد عائلة ددت ومشابهاته وممكناته (DDT) فلو حظ مصاحبته لالبيومين البلازما والجلوتامين الأصفر .



شكل رقم (١٤-٣): الالبيومين وأنواعه وكمياته بعد فصلها بالهجرة الكهربائية وأنواع المركبات الكيميائية التي لها ميل للارتباط بكل نوع

٣. العظم كمستودع لتخزين السموم Bone as a Storage depot of Toxicants

:Toxicants

تعد الأنسجة العظمية المتكلسة نسيج خاص خامل (Inert) له القدرة على تخزين جزيئات بعض السموم و الملوثات البيئية الداخلة في تركيبها الفلور والرصاص و الاسترانشيوم بالوسائل المفترزة بالخلايا الخارجية المحيطة بالعظم حيث يحدث تبادل بعد ذلك بينها وبين سطح العظم في بلورات الهيدروكسي أباتيت.

ويعد تخزين الرصاص في العظم ليس سام ولكن التأثيرات المزمنة للفلورين المترسب وهو ما يظهر في صورة فلوروسيس (Skeletal Fluorosis) أما الاسترونيوم (Strontium) والمسبب لورم خبيث في العظم (Osteosarcoma) و ورم خبيث (neoplasm).

وجزيئات السموم الملوثات البيئية والغريبة عن الجسم و مكوناته و المترسبة في العظم تكون غير محجوزة بهذه الأنسجة فالسموم يمكن وأن تتفرد بالتبادل الأيوني على سطح البلورة العظام عند إذابتها خلال النشاط (Osteoplastic activity). و الزيادة في النشاط و التي تلاحظ بعد التعرض إلي هرمون مجاورات الدرقية (Parathormone) والرصاص فأنها تعضد حركة السموم و التي تنعكس بواسطة زيادة تركيز السم بالبلازما . و يوجد ٩٠% من محتويات الرصاص بالهيكل العظمي بالجسم وتؤدي لأعراض سمية مزمنة كما سبق .

كذلك فجزئيات الرصاص و الاسترانشيوم لها القدرة على التآفس و إزالة الكالسيوم من شبكة (Lattice) ببلورات الهيدروكسي أباتيت (Hydroxyapatite) و تحل محلها .

وظاهرة أخذ السموم بالعظام يمكن اعتبارها أساسا ظاهرة كيميائية سطوح حيث تأخذ فيها التبادل الكاتيوني بين السطوح العظمية والسوائل الملامسة لها و التي تكون سوائل (Extra cellular fluid) و السطوح التي يحدث

بها التبادل الأيوني هي سطوح بلورة الهيدروكسي أباتيت والكثير مكن هذه البلورات تكون صغيرة وذات أبعاد تؤدي في النهاية لزيادة مساحة المسطح بالنسبة لوحدة الوزن و هنا يدخل جزئيات المركب السام للغلاف الهيدراتي (Hydration shell) للبلورة أولا ثم يتخلل لسطح البلورة وأخيرا يتبادل مكانها مع الكالسيوم .

ولا يتم التخلص من جزئيات السموم المترسبة بالعظام في صورة عكسية بل تحدث الإزالة عن طريق التبادل الأيوني أيضا عند سطح البلورة أو بإذابة بلورات العظام من خلال نشاط خلايا العظم (Osteoblastic cells) وزيادة النشاط التحللي له والذي يحدث بعد الترسيب بهرمون مجاورات الدرقيّة (Parathormone) فيؤدي لزيادة التمثيل السام والمنعكس على زيادة تركيز السم بالبلازما .

كذلك يؤدي تلوث الهواء الجوي بغاز فلوريد الهيدروجين (HF) وزيادة عن ٠,٥ جزء بالمليون لتسمم فلوري (Fluorosis) على هيئة بقع كلبية صفراء أو بني (mottled enamel) . يتبعها ظهور حفر (pitting) ثم تتصلب العظام والغضاريف (Sclerosis) في حين ترسبه بالأسنان يمنع تسوسها لمقاومة التحلل بالأحماض البكتيرية المنتجة .

كما أن دخوله عن طريق الفم يؤدي إلى امتصاص ٩٠% بالأمعاء وذلك تبعا لنسبة الكالسيوم والألومنيوم بها كذلك المحتوى الدهني حيث يدخل في تكوين بلورة الهيدروكسي أباتيت كما سبق فيحل محل مجموعة الهيدروكسيل أو الكربونات .

ويتحد الفلور ببخار الماء بطبقات السحب الممطرة بالهواء الجوي ويتحول لحمض فلوريد الهيدروجين فتزيد حموضة المطر فتتفذ وتتخلل أنسجة النبات فيؤدي لموتها مباشرة فتتحول خلاياه للون البنسي وتتكمش وتموت القمة النامية :



٤. الجهاز التناسلي كمستودع لتخزين السموم (Reproductive system as a Storage depot)

يؤدى تواجد متبقيات جزئيات السموم و الملوثات البيئية بالأعضاء التناسلية لتراكمها الحيوي وتخزينها بالأعضاء الغنية بالهرمونات حيث لوحظ تركيز عالي من الديلدرين و الددت بالأجسام الصفراء للمبيض و الغدد الثديية .

درس سميث توزيع مركب الددت المقدم لذكور الفئران مع الغذاء في صورة معلمة (H³-DDT) حيث وجد مستويات عالية بالأعضاء الذكرية خلال ١ - ٤ ساعة بالأنسجة الدهنية و التي كانت أكثر تسما من بلازما المنى وبعد ٢٤ ساعة وجد تركيز عالي في البروستاتا مما يوضح أنها المكان الحقيقي للتخزين والتراكم على المدى الطويل (Long term exposure)

ويؤدى تواجد متبقيات السموم بالأعضاء التناسلية لتأثيرات عكسية غير مباشرة وتغيرات وظيفية و مورفولوجية علاوة على تداخلها مع دورة الشبق الدورة النزوية عند الحيوانات (Estrus) مما يؤدى لتأخير الفتح المهبلى وزيادة وزن المبايض والرحم لتراكمها حيويًا (Bio accumulation) بالأعضاء الغنية بالهرمونات .

٥. المشيمة والأجنة : (Placenta and Fetus)

لسنوات طويلة ظل مصطلح حاجز المشيمة (Placental barrier) يعبر تماما عن مفهوم الوظيفة الرئيسية للمشيمة في حماية الجنين ضد مرور المواد الضارة والسموم البيئية الهادمة للصحة من الأم للجنين كما أن لها وظائف أخرى مثل نقل المواد الغذائية والحيوية الأساسية (كالأحماض الأمينية والجلوكوز والفيتامينات) والأيونات الغير عضوية والمركبات العضوية البطيئة من الأم للجنين ضد التركيز ، كذلك تبادل الأكسجين والفضلات مثل ثاني أكسيد الكربون بين الأم والجنين وفى نفس الوقت حماية الجنين من مرور العديد من جزئيات السموم .

وكثير من المواد الحيوية الضرورية لتطور الجنين تنتقل بواسطة ازدواج الطاقة (Energy coupled) كطريقة متخصصة لنظام الانتقال النشط المتخصص .

ويتكون غشاء المشيمة من عدد من الطبقات الخلوية تختلف باختلاف الأنواع وحالة الأم والحمل (Gestation) مما يؤثر بدوره على صفات النفاذية وعموماً يتكون من :

ست طبقات تسمى في مجموعهم بأسم (Epitheliochorial) وكل منها من عدة خلايا متداخلة بين الأم والجنين وغيابهم من أيبسليوم الأم (maternal Epithelium) وتسمى (Sydesmochorial) وعندما تبقى فقط طبقة الأندوسليال (Endothelial) بأنسجة الأم .

وتزداد النفاذية بقلّة سمك المشيمة فنفاذية مشيمة الأرنب أكثر من نفاذية مشيمة الإنسان . وعندما تتلاشى طبقة (Endothelium) حتى (Chronic Villibath) في دم الأم فإنها تسمى (hemochorial) وفي بعض الأنواع فإن بعض أنسجة الأجنة تغيب ويسمى (Hemoendothelial) ولهذا قد يتوقع بأن المشيمة الرقيقة نسبياً في الفئران أكثر نفاذية للمواد السامة عن المشيمة بلثنتي الإنسان والتي تكون أكثر سمكا بينما تكون في الغنم أقل نفاذية وفي بعض الأنواع المتعددة فإن المشيمة ربما تتغير أيضاً هسـتولوجيا خلال الحمل (gestation) فعلى سبيل المثال في الأرناب عند بداية الحمل فإن المشيمة تتكون من ست طبقات كبرى (Epitheliochorial) وفي نهاية الحمل فإن المشيمة تكون من طبقة واحدة (Hemoendothelial) . واختيارية (Selectivity) حاجز المشيمة أقل من اختيارية الحاجز الدموي المخي : فجزئيات الملوثات و السموم البيئية والنواتج التمثيلية الغير قطبية : تجد طريقها للجنين بسهولة وتنتشر منه للخارج مرة أخرى فالتراكم الحيوي النهائي يحدد بالتجزئة بدم الأم :

فجزئيات المواد و الملوثات و السموم البيئية والنواتج التمثيلية القطبية : تجد طريقها للجنين الذي لا يملك الوسيلة لإزالتها أو التخلص منها سريعاً . أما جزئيات المواد و الملوثات و السموم البيئية والنواتج التمثيلية و المشابهة

في تركيبها للبيورينات تمر طبيعياً من الأم للجنين .
 وجزئيات المواد الغريبة كالفيروسات والبكتريا الحيوية و الجلوبيولين (لا يتحلل مائياً) وكرات الدم الحمراء تمر منه بالانتشار البسيط .
 وتظهر آلية الانتشار وهي الآلية التي بواسطتها تنتقل أغلب السموم عبر المشيمة . كذلك لمعدل ذوبان المواد والملوثات و السموم البيئية والنواتج التمثيلية وتجزئتها بين الدهن / الماء أو آلية التحول الحيوي : التمثيل (Metabolism) و التي تمنع بعض جزئيات السموم من الوصول من الأم بالانتشار الغير نشط حتى يتوازن تركيز السم بين الأم والجنين .
 فعلى سبيل المثال الفيتامينات والأحماض الأمينية والسكريات الأساسية الضرورية essential والأيونات مثل الكالسيوم والحديد تنتقل من الأم للجنين ضد التدرج في التركيز (Against a Conc. Gradient) أما الأكسجين فلا يظهر أنه ينتقل عبر المشيمة بالانتشار البسيط .
 وبصفة عامة فإن معظم المواد السامة تعبر المشيمة بالانتشار البسيط عدا قلة من مضادات التمثيل (Anti metabolites) و التي تكون مماثلة لها من الناحية التركيبية خاصة البيورينات (purines) والبريميديات (pyrimids) و التي طبيعياً ما تنتقل انتقالاً نشطاً من الأم للجنين دورياً .
 والعديد من المواد السامة الغريبة يمكنها عبور المشيمة كذلك الفيروسات (Rebella virus) ومسببات الأمراض الخلوية (Cellular pathogens) . وبالمشيمة آليات للتحول الحيوي للسموم (Bio transformation) و التي يمكنها منع بعض المواد السامة من الوصول للجنين والمواد التي تعبر المشيمة بالانتشار السلبي هي المواد الأكثر ذوباناً في الدهون حيث تعبر بسرعة ويحدث لها اتزان بين الأم والجنين بسرعة عالية .
 وجد أن لبعض أنسجة الأجنة القدرة على تركيز بعض السموم البيئية داي ميثيل هالونتين (Dimethyl halontion) بمعدل نصف ما يحدث بالغنم نتيجة للاختلاف في ارتباطها بالبروتين البلازمي لكل من الأم والجنين كذلك فبعض الأعضاء مثل الكبد في حديثي الولادة والأجنة لا تتركز المواد الخارجية المنشأ وهنا سوف نجد مستويات منخفضة في الكبد والجنين ومن ناحية أخرى فإن التركيزات العالية من بعض المواد مثل الرصاص توجد في المخ

لحديثي الولادة طالما أن الحاجز الدموي المخي غير ناضج ومكتمل .
درست العلاقة بين كمية الباراثيون و الددت ونواتج تمثيلها ببلازما الجنين (٥٠%) و الذي كان أقل بكثير منه في بلازما الأم (بقياس نشاط أنزيم الأستيل كولين الأم ، لذا فتجويد الأم يزيد من تركيز السم ونواتج تمثيلة بالجنين كذلك فعند تغذية الفئران على مركب الكيبون (بييد) بجرعة ٤٠ جزء من المليون وبلغت نسبته بالكبد ٤٥ جزء في المليون وبالأنسجة الدهنية ١٣ جزء في المليون .

كذلك وجدت متبقيات لمركبات : الددت و الديلدرين بالكبد والصفراء والأنسجة الدهنية والأمعاء والمشيمة والغدد المنوية . أيضا من العناصر الثقيلة و الملوثة للهواء الجوي وجد الرصاص بمخ العديد من الأجنة حديثة الولادة لعدم اكتمال الحاجز الدموي المخي لها (Blood Barrier Brain : BBB) .
كذلك ينتقل مركب الديلدرين من الأم للبلاستوجيست والجنين حيث تثبط البلاستوسيتات الحرة التركيز الموجود بدم الأم ولكن بعد توزيعها فان معدل الإلتقاط يقل بدرجة يمكن قياسها ، حيث يمر الديلدرين للجنين عبر المشيمة .

٦ . الجهاز العصبي كمستودع لتخزين السموم (Nervous system as a Storage depot)

يعد الجهاز العصبي من أهم المواقع الأستراتيجية لمهاجمة جزئيات السموم فيميل المخ لتجميع كميات قليلة منها بنوعيات تركيبية خاصة وهنا يتبادر سؤال هام هل للعائق الدموي المخي (Blood Barrier Brain : BBB) آلية ما ضد نفاذ وتراكم مثل هذه السموم رغم أنه مبطن بشعيرات دموية كثيفة و بالتالي احتجازه ضروري لاختراق السموم الموجودة في الدم . فالعائق (Barrier) ليس حاجز بالمعنى المطلق لمرور المواد السامة خلال الجهاز العصبي المركزي ولكن يمثل أكثر المواقع التي تقل فيها النفاذية عن أغلب المساحات الأخرى من الجسم فالعديد من السموم لا تدخل المخ بكميات يمكن تقديرها .

وهنا نجد عدة عوامل متضافرة تعمل معا وبفاعلية لتؤدي في النهاية كآلية حماية تعمل على خفض توزيع وتراكم السموم به :

- يتميز بقلّة نفاذيته للعديد من جزئيات السموم فلا يصل منها إلا الجزئيات الحرة والغير مرتبطة وهنا يكون لدرجة ذوبانها بالدهون دورا هام في سرعة نفاذها و إنتشارها خاصة إذا كانت غير متأينة فتصل بسرعة للمخ تبعا لمعامل توزيعها التجزيئي بين الدهون والماء و الذي كلما ارتفع (كما بميثيل الزئبق) أرتفع معدل وسرعة دخولها والعكس صحيح كما بجزئيات كلوريد الزئبق . فالجزئيات المتأينه بطيئة الدخول لعدم ذوبانها بالمحتوى الليبيدي بة .

- كذلك للتركيب التشريحي والوظيفة الفسيولوجية دورها في حماية أنسجة المخ من النفاذ والتخلل فالخلايا الطلائية لبطانة الجهاز العصبي والأنسجة الضامة الطلائية (CNS Capillary endothelial cells) ذات تراكيب دقيقة شديدة التلاصق ولا يوجد بينها مساحات أو مسافات بينية مسامية تسمح بنفاذ جزئيات السم منها .

- تختلف فاعلية الحاجز الدموي المخي من منطقة لأخرى فهو أكثر نفاذية بمنطقة القشرة والجسم الصنوبري (Lateral nuclei of hypothalams) والفص الخلفي المخي للهيپوفيسيس (hypophysis) عن المناطق الأخرى بالمخ وليس من الواضح أن ذلك يرجع لزيادة الإمداد الدموي بهذه المساحات أو لزيادة نفاذية الغشاء بهذه الأماكن أو لكلاهما معا.

- والشعيرات الدموية الدقيقة بالجهاز العصبي المركزي والمحاط بالنسيج الرابط الجليالي (Glial connective t.) أى الأستروسييت (Astrocytes) .

- تركيز البروتين في السائل البيئي (interstitial fluid) في الجهاز العصبي المركزي يكون أقل كثيرا عن أي مكان آخر بالجسم ولهذا فعلى النقيض لنسيج آخر فان جزئيات السموم و الملوثات البيئية تتحرك بصعوبة بين الشعيرات الدموية الدقيقة مع الحصول على زيادة للسائل البيئي وهذه الصفات معا تلعب دورها كآلية للحماية لخفض توزيع السموم بالجهاز العصبية المركزي .

• دخول السموم للمخ يتبع عموماً نفس الأساسيات التي تتنقل بها نفس السموم و الملوثات البيئية عبر الخلايا الأخرى بالجسم . ولكن فقط السموم الحرة و التي لا ترتبط مع بروتين البلازما تدخل بحرية للمخ . والمركبات الذائبة في الدهون تلعب دور كبير في تحديد المعدل و الذي تدخل به للجهاز العصبي المركزي .

• فإذا كانت جزيئات السموم و الملوثات البيئية متأينة (Ionized) فلا تدخل الجهاز لأنها غير ذائبة في مذيبات الدهون أما إذا كانت غير متأينة فتدخل المخ بمعدل يتناسب مع معامل تجزئتها بين الدهون / الماء .

• ولهذا فالمركبات ذات درجة الذوبان العالية في الدهون تدخل الجهاز العصبي المركزي والمركبات الأقل ذوبان تلاقى صعوبة في الدخول ولهذا فميثيل الزئبق يدخل المخ أكثر من الزئبق الغير عضوي ، كذلك مركب (2-PAM) ذات ذرة النيتروجين الرباعية لا تكون جاهزة لدخول المخ لذا تكون غير نشطة في عكس تثبيط أنزيم الأسيتيل كولين استيريز بالمخ .

• كذلك تختلف فاعلية العائق الدموي المخي في الأطفال والكائنات حديثي الولادة أو المولدين قبل ميعاد ولادتهم : المبترين وهنا يكون العائق غير مكتمل النمو و نفاذيته مرتفعة وهو سبب كون بعض السموم أكثر سمية لحديثي الولادة مثل النترات والمورفين حيث يبلغ معدل التسمم لهم ٣ - ١٠ قدر البالغين .

كذلك يؤدي الرصاص إلي أمراض الدماغ (Encephalopathy) بحديثي الولادة فقط وليس بالكبار .

والجهاز العصبي باللافقاريات (كالحشرات مثلاً) مقاوم لدخول السموم القطبية (البروستجمين و الأستيل كولين و الأيزرين) فهو يغمد أو غلاف (Sheath) محب للدهون وغير منفذ للجزيئات السامة القطبية بينما تتراكم به الهيدروكربونات العضوية الكلورونية خاصة المكوره ويرجع ذلك لحدوث تجزئة لها من ناحية الأم أكثر منها تجاه العائق الدموي المخي ولربما لغياب الدهون المتعادلة بالمخ .