الباب الثامن عشر

السموم الطبيعية وآلية فعلها واستجابة الجهاز العصبى لها

obeikandl.com

obeikandl.com

السموم الطبيعية
آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها

Natural Poisons, Mode of action & Nervous System Response

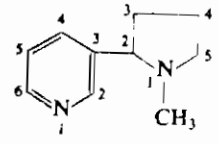
تمتاز جزئيات السموم الطبيعية ساء أكانت نباتية أو حيوانية ببساطة تركيبها الكيميائى و الذي لا يتعدى الكربون والهيدروجين و الأكسيجين والنتروجين ومن هنا فليس لها أثر متبقى طويل يؤثر على حيوية الكائنات المتعرضة لها سواء أكانت نباتية أو حيوانية و صفاتهما الطبيعية والكيميائية و ذلك نتيجة سرعة تدهورها و إنهيارها (Deterioration) لسرعة تأثرها بالعوامل الجوية خاصة انهيارها السريع بالحرارة (Thermal degradation) أو الضوء (Photo chemical degradation) . فتتحول لممثلات (Metabolites) أقل أو عديمة السمية .

١-السموم الطبيعية النباتية (Natural Botanical Poisons) :

والسموم الطبيعية النباتية (Natural Botanical poisons) أغلبها سموم عصبية سريعة بالملامسة (Neuro contact poisons) كما أن لها تأثير مدخن (Fumigant effect) عن طريق أبخرتها فلمعظم جزيئاتها مقدرة عالية على التطاير (Volatility) والبخر (Evaporation) خاصة مع أرتفاع درجة الحرارة .

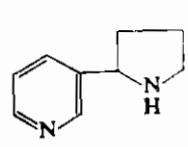
١-١-النيكوتين (Nicotine) :

النيكوتين ألكالويد يعزل من ورق نبات الدخان بالتقطير البخاري أو الاستخلاص بالمذيبات و تبلغ نسبتة ١٤ % وفى صورة كبريتات نيكوتين .

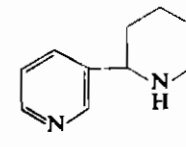


l-3(1-methyl-2-pyrrolidyl)pyridine

كما يحتوي مستخلص نبات الدخان أيضا علي ألكـــالويدات قريبـــة مـــن حيث التركيب البنائي و الكيميائي و أهمها النورنيكوتيـــــن (Nor nicotine) و الأناباسين (Anabasine) .



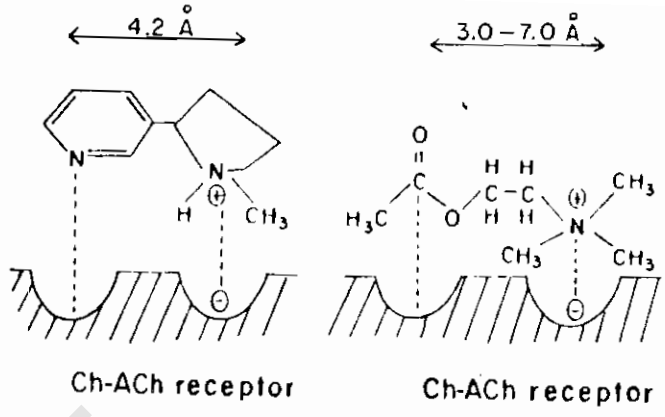
Nornicotine



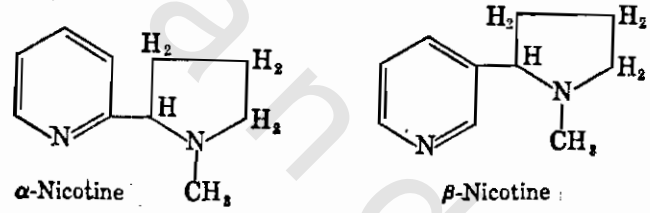
Anabasine

ويوجد النيكوتين فى الطبيعة فى صورة مشابة ضوئـــى يســـارى (L- isomer) فللمركب نشاط ضوئى (Optical activity) حيث يوجد شكلين تركيبيـــن فراغين مختلفين إحداهما صورة فى المرآة للأخر (Enantiomorphos) كنتيجـــة للاختلاف النسبى فى الترتيب الفراغى للمجاميع المستبدلة ، فذرة الكربـــون رقم (٢) فى حلقة البيروليدين غير متماثلـــة (Asymmetrical carbon atom) يتصل بها أربعة مجاميع مختلفة .

و تبلغ الفاعلية البيولوجيـــة : الســـمية (Biological activity : Toxicity) للمشابه الضوئي اليساري عشرة أمثال المشابه اليمينى (D-isomer) وهو مـــا يتوقف بدورة كنتيجة مباشرة على الشكل العام للتركيب الفراغى لجزيئـــى المركب و التي تتيح بدورها المقدرة على الانطباق التام على سطح المســـتقبل الحيوى وهو ما يعزى للموائمة العالية : الميل (Affinity) لشـــكل الجزيئـــى الفراغى وسطح المستقبل الحيوى [منـــاطق الإتصـــال الشـــبكية الكولونيـــة المحتوية على الوسيط الكيميائى الناقل : الأسيتيل كولين (Acetyl choline) فـــى أماكن التقاء الشـــبك العصبيـــة (Synaptic junctions)] فينبـــه (Stimulates) المستقبلات النيكوتنية (Nicotinic receptors) فى العقد العصبيـــة اللاإراديـــة (Autonomic ganglia) بالألتقاءات العصبية العضلية (Neuro muscular junction) وبعض المسارات الأخرى بالجهاز العصبى المركزى .



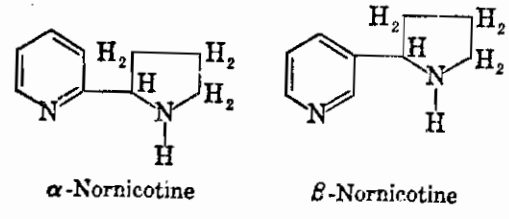
كذلك تختلف درجة سمية الجزيئات المرتبطة بالموضع بيتا (β- position) عن الجزيئات المرتبطة بالموضع ألفا (α –position) :



ويلاحظ احتواء مستخلص النيكوتين الطبيعى أيضا على الكالويدات أخرى سامة ذات تركيب كيميائى قريب من التركيب الكيميائى لجزيئى النيكوتين وهى :

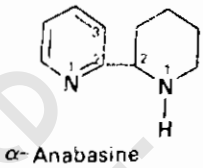
أ–**النور نيكوتين (Nor nicotine) :**

وهي مركبات مطابقة لمثيلتها ألفا و بيتا -نيكوتين عدا مجموعة الميثيل المعلقة بذرة نيتروجين حلقة البيروليدين الخماسية (Pyrolidine ring) :



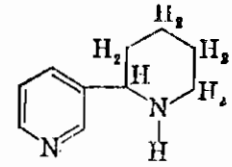
ب-الآناباسين (Anabasine) :

و يوجد جزيئى الآناباسين أيضا أرتباط بين الحلقتين فـــى الموضـــع ألفـــا أناباسين و أرتباط فى الموضع بتيا آناباسين حيث تبلغ سمية المشابه بتيـــا- آناباسين عشرة أمثال سمية المشابه ألفا- آناباسين رغم تساوى المسافة بينـــهما فى كل منهما وهى ٤،٢ أنجستروم أى أن الأرتباط فى الوضع بتيـــا فـــى الاناباسين يعطى مركب نشط بيولوجيا و له فاعلية بيولوجية



α- Anabasine

المشابه ألفا : غير نشط بيولوجيا

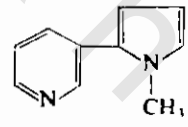


Anabasine (Neonicotine)

المشابه بيتا : نشط بيولوجيا

ج-نيكوتيرين (Nicotyrine) :

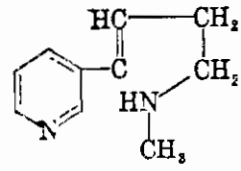
وله تقريباً سمية النيتانيكوتين ، حيث تتراوح سميته ٧ ــ ١٠ مرة مـــن سمية النيكوتين



Nicotyrine

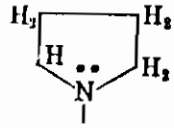
د-ميتا نيكوتين (Meta nicotine) :

حيث تكون حلقة البيروليدين (Pyrolidine) مكسورة وسميته أقل من النيكوتين



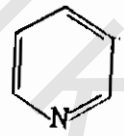
Metanicotine

ويلاحظ أحتواء جزئيات النيكوتين على مركزين قادرين على إظهار السمية (الفاعلية البيولوجية) هما :



أ-حلقة البيروليدين (Pyrolidine ring) :

وهى حلقة خماسية و ليست آروماتية ولكنها ذات طبيعة قاعدية عالية حيث لوغاريتم ثابت التفكك لها (pka : Dissociation Constant) يتراوح بين ٧ ــ ٩ لوجود ظاهرة الرنين (Resonance phenomena) حيث ترجع قاعديتها لوجود زوج من الإليكترونات الغير مشتركة على ذرة النيتروجين (Un chaired pair electrons)



ب-حلقة البيريدين (Pyridine ring) :

وهى حلقة سداسية وذات طبيعة آروماتية و قاعديتها ضعيفة فيبلغ لوغاريتم ثابت التفكك لها (pka) ٣,١ وترتبط بحلقة البيروليدين في الموضع بيتا .

و مماكنات النيكوتين ذات قيم لوغاريتم ثابت تفكك ($pk_{1)}$ ٧,٩ : و ($pk_{2)}$ ٣,١عند أس تركيز أيون هيدروجين (pH) : ٧ وعليه يكون :

٩٠% من جزئيات النيكوتين فى هذه البيئة المائية المتعادلة (pH) : ٧ يكون فى الصورة النشطة البروتونية المتأينة (Protonated n.)

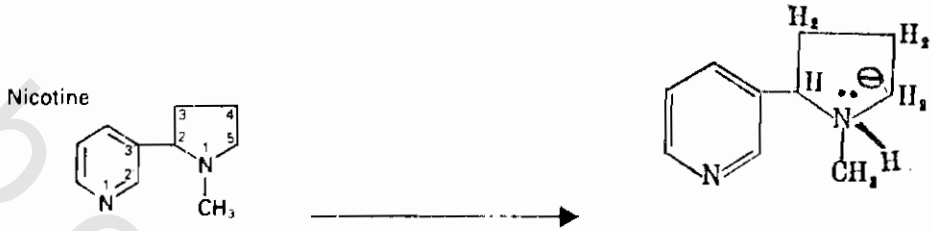
١٠ % من جزئيات النيكوتين فى هذه البيئة المائية المتعادلة (pH) : ٧ يكون فى الصورة النشطة القاعدية الحرة

أى أن :

$$\frac{\text{الصورة الغير متاينة(غير نشطة) Unprotonated}}{\text{الصورة المتاينة (النشطة) protonated}}$$

$$[BH] / [H+][B+] = [H^+] / Ka = [BH] / [B^-] =$$

$$١٠/١ = \quad ^{٨-}١٠ / ^{٧-}١٠ =$$



الصورة الغير متأينة (١٠ %)

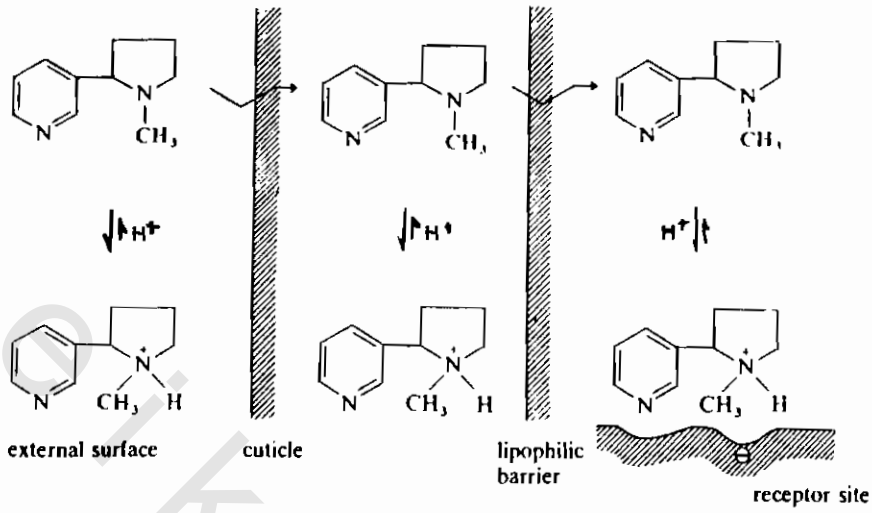
الصورة المتأينة البروتونية النشطة ٩٠ % حيث ينجذب نيتروجين البيروليدين للموقع الأنيونى بقوى المركب

والصورة القاعدية الحرة (Free base molecules) تخترن الاغشية المحيطة بالشبك وعقب اختراقها تتحول للصورة البروتونية النشطة والتى تتفاعل مع مكان المستقبل بالعصب .

فتأين ذرة النيتروجين (PH : ٦,٥) يقلل قدرتها على الذوبان بدهون الأغشية لكنها تخترق الغشاء بسهولة وتخرج منه بسهولة مرة أخرى لعدم إرتباطها ، شكل رقم (١٨-١) .

فكما سبق ترتبط الفاعلية البيولوجية (النشاط الحيوى) بتركيز جزيئى النيكوتين الغير متأين حيث ثابت تغلغله ينخفض بزيادة أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) ولذا فعند رقم هيدروجين (pH) قدره = ٥ تبلغ السمية من ٥ ــ ٧ ضعف مثيلتها عند أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) قدره ٢.

كذلك توجد علاقة بين تركيب الجزيئى الكيميائى و البنائى ودرجة السمية من حيث موضع إرتباط حلقة البيريدين مع حلقة البيروليدين الخماسية : فسمية الجزئيات المرتبطة بالموضع بيتا (β) عشرة أمثال سمية الجزئيات المرتبطة معا فى الموضع ألفا (α) رغم تساوى المسافة بينهما بكلا الإرتباطين وهى ٤،٢ أنجستروم .



شكل رقم (١٨-١) : تأثير درجة تأين ذرة النيتروجين علي مقدرتها علي الذوبان في ليبيدات الأغشية و الفاعلية البيولوجية

آلية (ميكانيكية) فعل النيكوتين على الفقريات والحشرات :

ظلت آلية فعل النيكوتين فترة طويلة محيرة للتوكسيكولوجست لأن فعله يماثل العديد من تأثيرات الأسيتيل كولين حتى أن هذه التأثيرات (والخاصة بحقن الأسيتيل كولين) والمماثلة لمثيلتها بالنيكوتين سميت بالتأثيرات النيكوتينية (Nicotinic effects) حيث تتداخل جزيئاته في الإلتقاءات العصبية العضلية بنهايات الأعصاب : الشبك العصبية (Synapses) فتعوق مستقبلات الأسيتيل كولين فيظل السيال العصبي بصفة مستمرة حتى تجهد العضلات . ففعل النيكوتين فى هذه الأماكن مشابه (mimices normal transmitters) ، جدول رقم (١٨-١) مما يؤدى إلى :

أ-زيادة اللعاب (Salivation) .

ب-القيىء (Vomiting) نتيجة تنبهه العقد العصبية (ganglionic stimulation)

ج-ضعف العضلات .

د-تليف (Fibrilation) لتنبهه الإلتقاءات العصبية العضلة

ه-إنقباضات كولونيه (Cholinic convulsions)

و-توقف التنفس (Cessation of Respiration) لتأثيرها على الجهاز العصبي المركزي (CNS) .

جدول رقم (١٨-١) : النيكوتينات السامة الموقفه لمستقبل الأسيتيل كولين فى روؤس الذباب :

المركب	% لسد ١٠$^{-٨}$ مول الإرتباط المسكرينى بتركيز ١٠$^{-٤}$ من المركب	LD $_{50}$ (ng / fly)
نيكوتين	١٠٢	٥
أناباسين	٩٨	٤
٣-بيريدنيل ميثيل داى ميثيل أمين	٩٢	١٦
٣-بيريدنيل ميثيل داى إيثيل أمين	٩٧	١١
ن ون- داى إيثيل نيكوتينا أميد	٠	أكثر من ١٠٠
ن- (٣ بيريدنيل ميثيل) مورفين	٠	أكثر من ١٠٠

و إذا ما أخذنا فى الإعتبار نظرية النقاط الثلاث وأن الفاعلية البيولوجية (السمية) لجريئى المركب السام يعتمد على الوضع الفراغى المميز للمجاميع x ، y ، z بالجزيئى مقابل x ، y ، z بسطح المستقبل الحيوي :

أ ــ فإذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل فى مجموعتين فقط فإن كلا المتشابهين اليسارى (L) و اليمينى (D) سيظهر نفس الإستجابة من حيث الفاعلية البيولوجية .

ب ــ أما إذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل فى ثلاث مجاميع فهنا نجد أن إحدى المتشابهين فقط هو الذى سيظهر الفاعلية البيولوجية نتيجة تطابق و إنطباق تركيبة الكيميائى الفراغى مع الثلاث نقاط بالمستقبل الحيوي .

وتظهر آلية (ميكانيكية) فعل النيكوتين (Mode of action) في كونه مضاد (Agonist) لمستقبل الأسيتيل كولين (Acetyl Choline receptor) حيث يعد مستقبل الأسيتيل كولين بكلا من الفقاريات والحشرات الهدف الأول لجزئيات النيكوتين :

حيث تؤدي التركيزات **المنخفضة** من النيكوتين إلي تنبيه الإتصالات النيكوتينية (Nicotinic Junctions) في حين أن التركيزات **المرتفعة** من النيكوتين تخفض (depresses) الاتصالات النيكوتينية مما يؤدى لسدها (Block) .

ولكون الشبك النيكوتينية بالحشرات موجودة فقط فى الجهاز العصبي المركزي حيث العوائق المضادة لنفاذية الجزئيات الهيدروفيلية والمشحونة والنتروجين الرباعى و التي لها تأثيرها السام على الحشرات وليس تأثيرها على إنزيم الأسيتيل كولين استيريز حيث أن التركيزات السامة لهذه الجزئيات تكون أقل كثيراً عن المحتاج إليها للتثبيط الإنزيمى (Ki = ١ ــ ١٥٠ × ١٠ $^{-٥}$ مول) .

فالاتصالات الكولونية (Cholinergic Junctions) وهى الاتصالات العصبية (neuro junctions) و التى يتوسطها الأسيتيل كولين كناقل عصبى أى المتأثرة

بالحقن بالأسيتيل كولين ــ عدا المرتبة الرابعة ، و هذه الاتصالات الكولونية قد أمكن تقسيمها لأربعة مراتب تقسيميه (Categories) على أساس حساسيتها للعقاقير :

المرتبة الأولى (Category 1) :

تحتوى على الاتصالات العصبية العضلية الهيكلية (Skeletal neuromuscular Junctions) حيث العصب والعضلة الإرادية (Voluntary muscle) متقابلان . و تتأثر هذه الاتصالات أو تنبهه بالنيكوتين و تعاق (blocked) بمركب الكورير (Curare) كمادة طبية تستخدم لاسترخاء العضلات ثم شللها حيث كان يستخدمها هنود أمريكا الجنوبية لتسميم سهام الصيد بينما لا تتأثر هذه الاتصالات بالأتروبين .

وعند التنبيه الزائد (الإثارة) للعضلة (Muscle over stimulate) فإنها تحدث تحزم و إنقباض للعضلة (Fasciculation) وعدم التوافق في الانقباض العضلي : النتش (Twitching) وعادة ما تكون غير مطابقة لحركة الطرف (Limb) .

المرتبة الثانية (Category 11) :

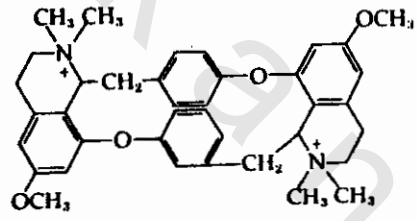
وتشتمل على الاتصالات العصبية المصدرة (neuro effector) للجهاز الباراسيمبثاوى وهو المكان الذى يتقابل فيه العصب الباراسيمبثاوى مع العضلة أو الغدة التى يغذيها العصب (innervate) مثل جفن العين والمثانة والقلب وغدد الدموع والغدد اللعابية .

و تنبهه هذه الاتصالات العصبية المصدرة بالمسكرين (Muscarine Mushroom) و لا تنبه بالنيكوتين أو الكورير لذا تسمى تأثيراتها التنبيهيه

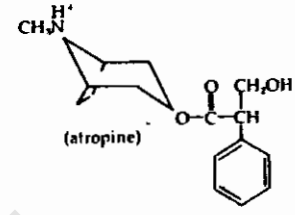
بالتأثيرات المسكرنية (Muscarinic effects) وتوقف أو تعـــوق (blocked) بالأتروبين وتشمل إنقباض الحدقة (myosis) والتبول والبكاء وزيادة اللعاب وأغلب السموم العصبية تؤدى لأعراض تسمم مسكرنية توقف بالأتروبين .

المرتبة الثالثة (Category : 111) :

تحتوى على العقد اللاإراديـــة (العقـد الســمبثاوية والباراســمبثاوية الكولونية لذا فالأستيل كولين ينبه النظام السمبثاوى والباراسمبثاوى) حيـــث تتأثر بالنيكوتين ولا تتأثر بالمســـكرين أو الأتروبيـــن أو الكوريـــر إلا فـــى التركيزات العالية جداً .



d-Tubocurarine



(atropine)

ولطالما أن العصب السمبثاوى يغزى العديد من العضـــلات الناعمـــة و الأعضاء و التى لها أيضا تغذية باراسمبثاوية كالخصيتين والمثانـــة والقلـــب والغدد اللعابية فأن تنبيه هذه العقد يؤدى زيادة اللعاب و القيىء وفى بعـــض الأحيان تعمل الأعصاب السمبثاوية و الباراســـمبثاوية مضـــادتين (antag onistically) فالأعصاب السمبثاوية تسرع القلب وتوسع حدقة العين فى حيـــن الأعصاب الباراسمبثاوية تبطىء القلب وتضيق حدقة العيـــن و فـــى بعـــض الحالات غير المؤكدة فإن العقد السمبثاوية تتحكم فـــى الإمـــداد الدمـــوى و الباراسمبثاوية تتحكم فى النشاط العضلى للمثانة .

obeikandl.com

سريع ثم فقد الوعي مع إرتجافات شديدة تساعد على حالة الخنق (Esphyia) لزيادة إستهلاك الأكسيجين .

بينما لا تمثل الأعراض المزمنة مشكلة فهى مركبات متبخرة سريعة التطاير يمكن للجسم التخلص منها أو تحويلها لمواد غير سامة بالرئتين والكبد والعضلات .

أما التركيزات العالية من النيكوتين فتؤثر على الجهاز العصبى المحيطي فتنخفض ضربات القلب حيث يبدأ التأثير على الألتقاءات العصبية العضلية فتظهر الأعراض الفسيولوجية و الهستولوجية كتحبب السيتوبلازم و الأجسام الدهنية وتحلل جدر خلايا الإينوسيت .

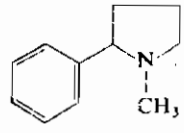
٢-والعامل المعقد هنا هو الحالة العامة للعديد من المماكنات التركيبية وهى عندما يكون هناك فائض صغير من النيكوتين أو الأسيتيل كولين فتسبب نشاط زائد مما يودى بدوره لزيادة الفائض الكبير و الذى يعوق النشاط . ففى التسمم الفعلي يمكن تكرار ملاحظة هذين التأثيرين المعاكسين متتابعين لذا فتنتش العضلة وإنقباضها يتبعها شلل . ولهذا يؤدى النيكوتين لتوسيع حدقة العين بالقطط والكلاب، وتقلصها فى الأرانب، والطيور و بالإنسان يحدث إنقباض متبوع باتساع .

٣-ومن المرجح (مع الأخذ فى الاعتبار العقد السمبثاوية والباراسمبثاوية) فإن النيكوتين يؤدى لنتش وتقلص ممتد للعضلة ، أما بالضفادع (Frog) والزواحف (Reptile) والطيور فإن هذا التأثير يعاق بالكورير وفى الثدييات فإن إنقباض متوسط يؤدى لأعراض متماثلة و التى يمكن تتبعها بواسطة تقسيم العصب و بالتالي فإن التأثيرات المركزية هى المسئولة .ففي حالة تسمم الفقريات بالنيكوتين تتمثل الأعراض في زيادة اللعاب و قيء و ضعف فى العضلات والألياف وهي ناتجة عن تأثيرات العقد العصبية العضلية و أخيراً انقباض كولينى وتوقف التنفس نتيجة التأثير على الجهاز العصبي المركزي ويعالج التسمم بالعقاقير المضادة للانقباض (Panparnit & Diparcol) .

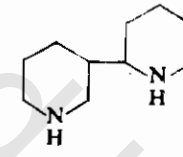
أما بالنسبة لآلية فعلها على الحشرات فنجد أن النيكوتين يقبل سريعا وخلال ساعة فتلاحظ رعشات (Tremors) وانقباضات متبوعة بالشلل وهو ما يشير إلي تأثيره على وظيفة العصب ولكن يظهر سؤال هنا: هل هو على العقدة أو على الجهاز العصبي الطرفي ؟ وهل على محور العصب أو أى مكان أخر فموقع الفعل بالصرصور حيث الرعشات يكون على العقد فقط والحقيقة أن النيكوتين وبتركيز 10^{-3} مول ينبه الاتصالات العصبية العضلية و التي تحكم بعصب العضلة ومما سبق نجد أن الموقف هنا يخالف ما يوجد بالثدييات و الذى يلعب دور مماثل للأسيتيل كولين . وطالما أن الفعل بالجهاز العصبى المركزى بالحشرات كولينى وهو ما يجعلنا نفترض أن النيكوتين يؤثر على العقد العصبية بمثابة الأسيتيل كولين وهو سبب حتى الآن ليس مقبول .

مما سبق يتضح بعض الاحتياجات الواجب توافرها فى التركيبة البنائية المؤثرة أي علاقة التركيب البنائي بالفاعلية البيولوجية وهى :

١ ــ وجود حلقة البيريدين (Pyridine ring) لذا فالمركب التاليين غير فعالين .

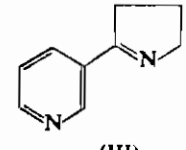


(I)



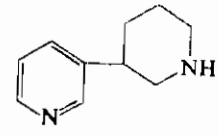
(II)

٢ــ النتروجين الأكثر قاعدية والمتصل بحلقة بيريدين سيكون لـه قاعدية متوسطة القوة و ذو ثابت تفكك(pka) من ٨ ــ ٩ ولذا فالمركب الثالث ذو القاعدية ٥.٥ غير فعال .



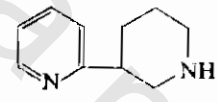
(III)

٣ـ البعد بين ذرتى النيتروجين يجب وأن يكون حوالى ٤,٢ أنجستروم ولذا فالأناباسين عالى السمية بينما المركب الخامس (IV) غير سام .



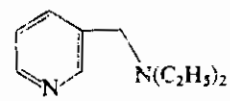
(IV)

٤ ـ حلقة البيريدين لا يجب وأن يحدث بها إستبدال فى الموضع ٢ لذا فالمركب رقم (V) رغم أن له نفس المسافة بين ذرتى النتروجين إلا أنه غير نشط .



(V)

٥ ـ هناك قيود (restriction) وإحتياجات للإستبدال المسموح به على النتروجين القاعدى ولهذا فالمركب رقم جيد فى سمية كالنيكوتين ، ولكن المركبات المقابلة له وتحتوى على NH_2 أو $NHCH_3$ أو NHC_2H_5 فقيرة من حيث السمية . ومن المدهش أن المركب $NHCH_3$ له علاقة بالمركب (VI) السابق مثل النورنيكوتين وليس النيكوتين .



(VI)

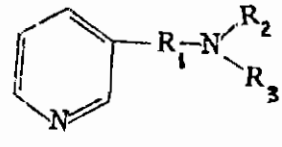
٦ ــ لا يجب وأن يكون النيتروجين رباعى لأن هذا ينهى فاعليته ومن هنا أشار Yamamoto لإحتياجين رئيسين لفاعلية مماكنات النيكوتين :

١. فهو يشابه الأسيتيل كولين فى صلته التركيبة (conformation) وبنيته الإليكترونية (make up) ويحتاجها ليكون قواعد قوية ولكن ليست رباعية فالمركبات الرباعية لها سلوكها مثل القواعد القوية فى كونها كاتيونات عند أس تركيز أيون هيدروجين عالى ، ولكنها تختلف عن النيتروجين الثلاثى فى عدم إمتلاكه صورة غير متأينة (unionized) وبواسطتها تتزن

٢. والقواعد القوية الغير رباعية (unquaternized) لها الصفتين و بالتالى يمكنها النفاذ خلال المغالق الأيونية :الأغشية المائية (ion barrier) ولكن بمجرد إختراقها تكون فى الصورة البروتونية كما بالشكل السابق رقم (١٨-١)

ومن الواضح أن مماكنات النيكوتين والمماثلة للأسيتيل كولين سيكون لها نيتروجين بروتوني (Protonated nitrogen) عند موقع المستقبل و لذا فمجموعة (R-N+-H) بما تماثل مجموعة [-N+ (CH3)3] بالأسيتيل كولين .

٧ ــ فى المماكن التالى رمزه كلما طالت السلسلة (R) عن الميثلين تنخفض السمية . كذلك تنخفض السمية بزيادة الصفات المانحة للإليكترونات نتيجة الإستبدال على ذرة النيتروجين القاعدية فالإستبدال المانح للإليكترونات يعزز (Promote) النشاط الإبادى العالى بواسطة قابليتها لخفض أو إزالة التمركز للشحنة الموجبة على ذرة النيتروجين بالنيكوتين البروتونى .



obeikandl.com

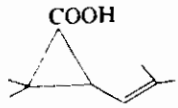
١-٢-البيريثرينات (Pyrethrins) :

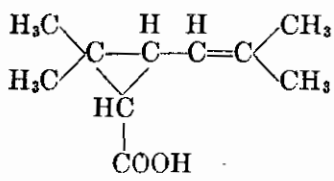
البيريثرينات سموم عصبية طبيعية نباتية تعمل على الجهاز العصبي المركزي للفقريات و اللافقاريات ويقل تأثيرها على الطيور والثدييات خاصة ذوات الدم الحار حيث ارتفاع درجة حرارة أجسامهم تساعد على أكسدة جزيئاتها وتحللها ، لذا فالحشرات ذات الدم البارد (Porkilothermis) أكثر حساسية واستجابة خاصة لصفة الصرع السريع (Knock down) المتميزة به .

و البيرثرين مخلوط خاص لمجموعة من البيرثرويدات وهى أقدم مبيدات الآفات العضوية المستخدمة حتى الآن (١٣٥ سنة) . وتستخلص نبات ***Chrysanthemum cinerariaefolium*** ويتم استخلاصها من خلال طحن الزهور مع مجموعة متنوعة من المذيبات مثل الأسيتون و الميثانول للحصول على البيرثرويدات والشموع والصبغات النباتية و التى تنقى بعد ذلك بالفحم المنشط (charcoal) ثم يقطر المذيب تاركا البيريثرين وهو خليط من ٤ أسترات ناتجة من تكثيف كحولين كيتون متماثلين كلاهما يحتوى على حلقة خماسية متصلة بأكسيجين كيتونى و مجموعة كحولية و هما سينرولون (Cinerolone) و بيريثرولون (Pyrethrolone) مع حمض البيريثريك (Pyrethric) والمحتوى على مجموعة كربوكسيل حرة و حمض الكرايزانثميك (Chrysanthemic) والمحتوى على مجموعة كربوكسيل حرة ومجموعة كربوكسيل إسترية وكلا الحامضين متماثلين من حيث إحتوائهما على حلقة ثلاثية و لإحتواء حمض البيريثريك (Pyrethric) و بيريثرولون (Pyrethrolone) و سينرولون (Cinerolone) علي مجموعة فينيل (Vinyl group : C=C) وأربع مجموعات مختلفة متصلة بها لذا لها متشابهات وضعية (Positional isomers) مضاهى :سيس (Cis) ومخالف : ترانس (Trans) و التي تشير إلي موضع الإستبدالات الكبري علي مجموعة الفينيل :

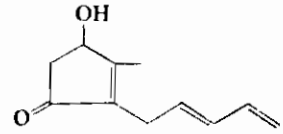
cis Form

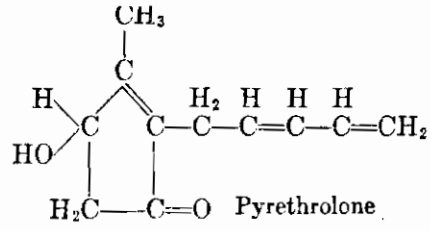
trans Form



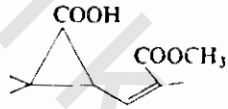


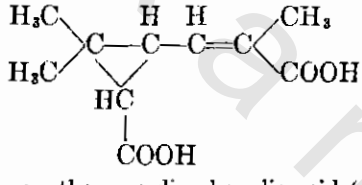
Chrysanthemum monocarboxylic acid



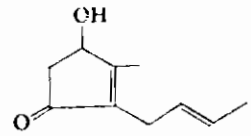


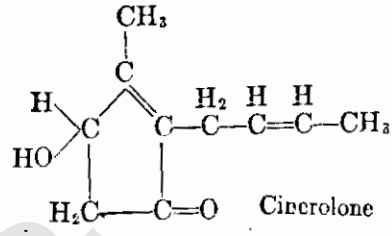
Pyrethrolone





Chrysanthemum dicarboxylic acid (





Cinerolone

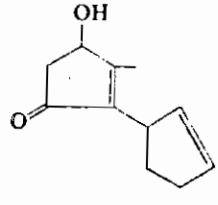
وبعد نجاح و ثبات فاعلية هذه المركبات من حيث الفاعلية البيولوجية تم تخليق بيريثرويدات في مجموعتين وهما :

أ-**البيثرين (Allethrin) :**

وهي إستر حمض الكرايزانثميك + كحول البثرولون

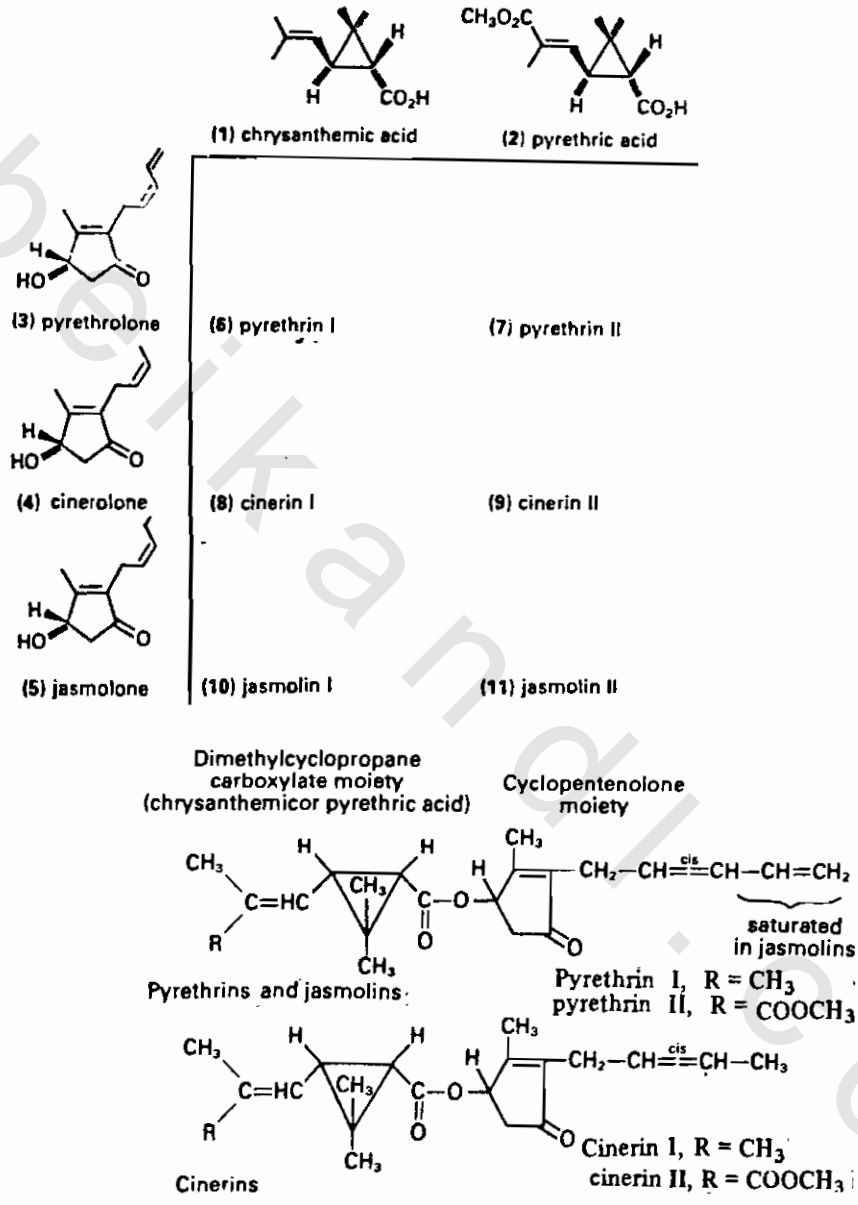
ب-**سيكليثرين (Cyclethrine) :**

وهي إستر حمض الكرايزانثميك + كحول مماكن هو سيكلو بنتيل البثرولون



Alcohol of cyclethrin

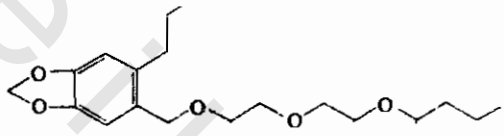
و الشكل التالي رقم (١٨-٤) التركيبات و التكوينات المطلقة للأحمـاض و الكحولات كمكونات أساسية (constituent) لها:



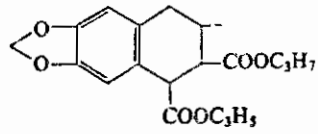
شكل رقم (١٨-٤) : تركيب الإسترات الطبيعية الناتجة من الحمضين

وتضاف المنشطات (Synergists) الثابتة لمركبات البيرثرين (Pyrethrin) لتحسين صفاتها فالمعروف أنه عند إضافة مركبين لبعضهما فإن سميتها الناتجة تكون أكثر من مجموع سميتهما معا أى أن سمية المخلوط > سمية المركب (أ) + سمية المركب (ب) أى أن التنشيط أكثر من الإضافة ويعبر عنها أيضا بالتقوية أو التنشيط(Potentiation: Synergism) :

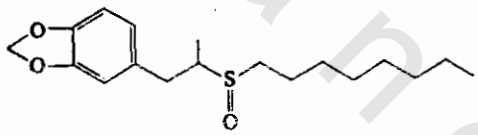
مثل :



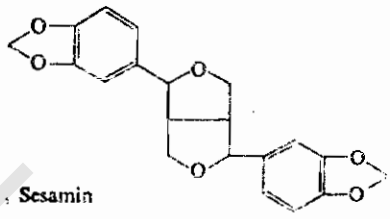
Piperonyl butoxide



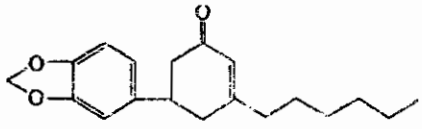
n-Propyl isome



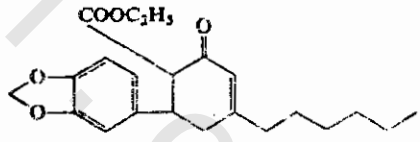
Sulfoxide



Sesamin



Piperonyl cyclonene
(major compound)



Piperonyl cyclonene
(minor component)

obeikandl.com

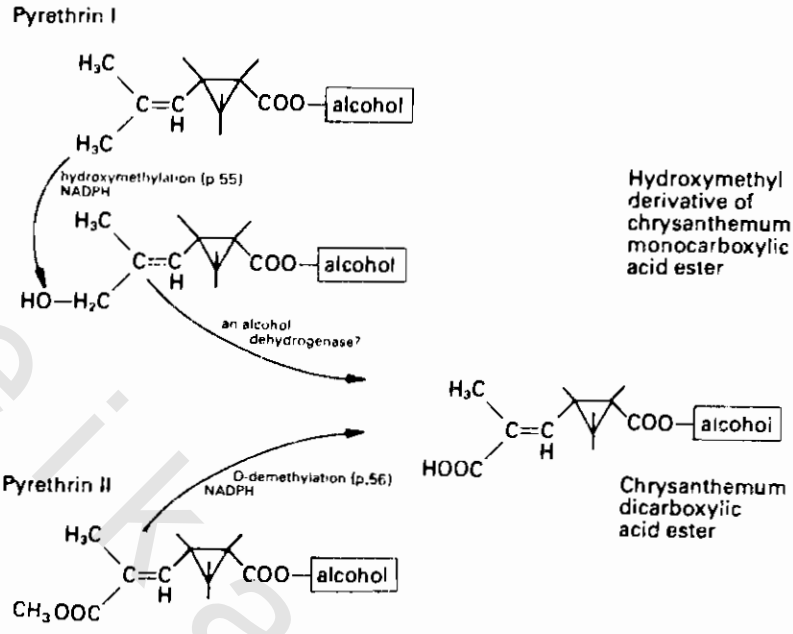
وتعمل البيريثرويدات كسم على الجهاز العصبي المركزي بالفقاريات و اللافقاريات ولكن يقل تأثيرها على الطيور والثدييات و ذوات الدم الحار (Homoisotherms) فارتفاع درجة حرارة أجسامها تساعد على سرعة أكسدة جزيئاتها وتحللها ولهذا فذوات الدم البارد (Polkilotheims) كالحشرات الأكثر استجابة وحساسية لها .

وتظهر أعراض السمية كهياج وإثارة نتيجة تنبيه زائد للجهاز العصبي المركزي والأعصاب الحسية ثم رجفات شديدة يعقبها شلل ففشل تنفسي فالموت وهى أعراض نموذجية للسم العصبى .

وتظهر الأعراض الحادة كصدمة عصبية :صرع (Knockdown) لنفاذها وتخللها السريع والنشاط السطحى لجزيئاتها ودرجة ذوبانها العالية فى الليبيد وإنتشارها عن طريق الأعصاب فتحدث إنحلال قوى وتآكل للخلايا الفاصلة بين طبقات البروتين الخاص بالألياف وتحلل الغلاف الميلينى فتظهر فجوات بالعصب ثم ترتبط بالدهون ويحدث تجمع كروماتينى نووى ثم تظهر فجوات بالسيتوبلازم ثم يتحلل و يذوب الكروماتين لنقص الأكسيجين (Anoxia) مع بداية الشلل فيظهر موت موضعي : تتكرز بالحبل العصبى والمخ والعضلات وبشرة الجلد ثم تفقد العضلات مرونتها تدريجيا .

و تركيزاتها المنخفضة تزيد لجهد السالب بعد الموجب (NAP) و التى تلى قمة الجهد الموجب لتراكم المواد المسببة لعدم الاستقطاب حول الألياف العصبية فتؤدى لزيادة الجهد السالب نتيجة لتكرار إطلاق الشحنات المؤدية للنشاط الزائد لتأثيرها على الغشاء العصبى فتزيد مستوى توصيل الصوديوم و البوتاسيوم فتحدث الإثارة و إنتاج الجهد بشدة : توكسين عصبى نشط (Neuro active toxine) فتنبه الأعصاب بحدوث الشلل .

أما التأثير المعدى الضعيف لها فيرجع لتخللها القناة الهضمية وتأثيرها الموضعى فتسبب شلل جزئى وسبب ضعفها يرجع لفقدها ٨٥ % من سميتها خلال ساعة من خلال عمليات أكسده حيوية شكل رقم (١٨-٥) لذا تضاف اليها المواد المانعة للتأكسد (Antioxidant) كالهيدروكينون و البيروجالول و حمض التانيك و البيركاتيكول فتعطى مركبات اكثر ثبات واشد سمية ولكنها



شكل رقم (١٨-٥) : التمثيل التأكسدي المحتمل لجزيئ حمض بيريثرين ١ و بيريثرين ٢

أكثر تلوث لمكونات النظام البيئي ، كما قد تضاف إليها مواد منشطة لزيادة سميتها لزيادة التنافس والتخال . و يلاحظ أن الشلل السريع يكون كتأثير متناغم (consistent) مع التأثيرات على العصب المركزي أو الطرفي أو العضلة .

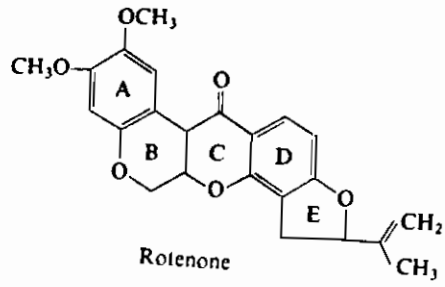
و الجدول التالي رقم (١٨-٢) يوضح بعض صفات المقارنة للبيريثرويدات الطبيعية و المخلقة

جدول رقم (١٨-٢): مقارنة لبعض صفات البيريثرويدات الطبيعية والمخلقة

المركب		الميل والنزوع للصدمة	السمية النسبية للذباب المنزلي	الجرعة القاتلة للنصف للفئران (ملج / كج)
بيريثرين	(Pyrethrin)	جيد	٢	متوسط
بيواليسرين	(Bio pyrethrin)	جيد	٦	متوسط
أليسرين	(Allethrin)	مقبول	٣	متوسط
ريسميثرين	(Resmethrin)	فقير	٤٢	عالي
بيوريسميثرين	(Bio resmethrin)	مقبول	١٠٠	عالي جدا
ترااميثرين	(Tetramethrin)	جيد	٢	عالي جدا
بيرميثرين	(Permethrin)	فقير	٦٠	متوسط
ديكاميثرين	(Decamethrin)	فقير	١٩٠٠	منخفض جدا
فنفاليرات	(Fenvalerate)	مقبول	٣٨	منخفض

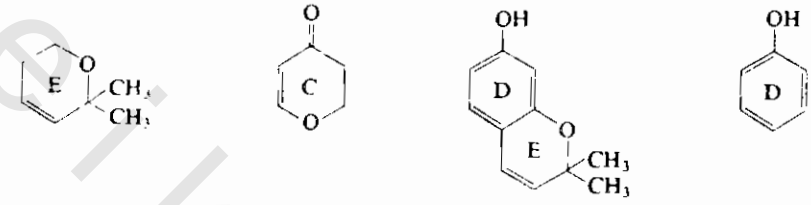
١-٣-الروتينويدات (Retnoids):

تشمل جزيئات السموم الروتينويدية كالروتينون (Rotenone) والمستخلص من نبات الدرس (Derris) التابع للعائلة البتولية (Leguminosae) على ١٣-٢٠% مادة فعالة بالنبات ككل وترتفع النسبة إلى ٤٠ % بالجذور.



Rotenone

و الاسم العلمي لنبات الدرس هو *Derris elliptica* كما وجد في أصناف مماثلة في أمريكا الجنوبية (*Lonchocarpus*) و شرق أفريقيا (*Tephrosia*) و وجد أن له أكثر من ثلاثة عشرة مشتق أخر مثل المكون الرئيسي التوكسيكارول ويوجد بنسبة تصل إلي ٦٠ % و كذلك الديجيولين و لها تقريبا ربع سمية الروتينون بينما تصل نسبة السيوماترول إلي ١٥ % وله سمية و نشاط إبادي ضعيف .



Deguelin 7,8-Dehydrorotenone Toxicarol Sumatrol

و يؤثر على تثبيط النظام الناقل للإليكترونات بالميتوكوندريا (mitochondria) وتثبيط أكسدة الجلوتامات وتثبيط التوصيل الكهربى بالأعصاب ولهذا تظهر أعراضها الحادة فى صورة إثارة (Excitation) ثم هبوط تام لنقص ضربات القلب فسكون فإرتخاء لنقص الأكسيجين والسكر بالدم (Hypoglycemia) نتيجة تثبيط لعملية التنفس ثم فقد التوازن العضلى وفشل فى التنفس والموت .

أما أعراضها المزمنة فتكون فى صورة تعفن لخلايا الكبد مع إرتشاح ليمفاوى حول الوريد البابى الليمفاوى مع اختناق و موت موضعي (تتكرز) بالمنطقة الوسطى للفصوص مع تليف كبيات الكلى وقنواتها وزيادة الدهون بالقناة الهضمية مكان إمتصاص جزيئات الروتينويد .

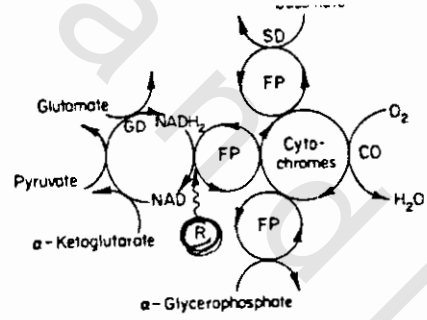
و الأعراض السابقة تكون نتيجة :

أ- تتدخل جزيئى الروتينون فى تخليق جزيئات الأدينوسين ترای فوسفات (ATP) والمرتبط بعملية الأكسدة والاختزال و التى تكون نتيجتها فسفرة جزيئات الأدينوسين داى فوسفات (ADP) وتحولها إلي أدينوسين ترای فوسفات وكسر هذه السلسلة .

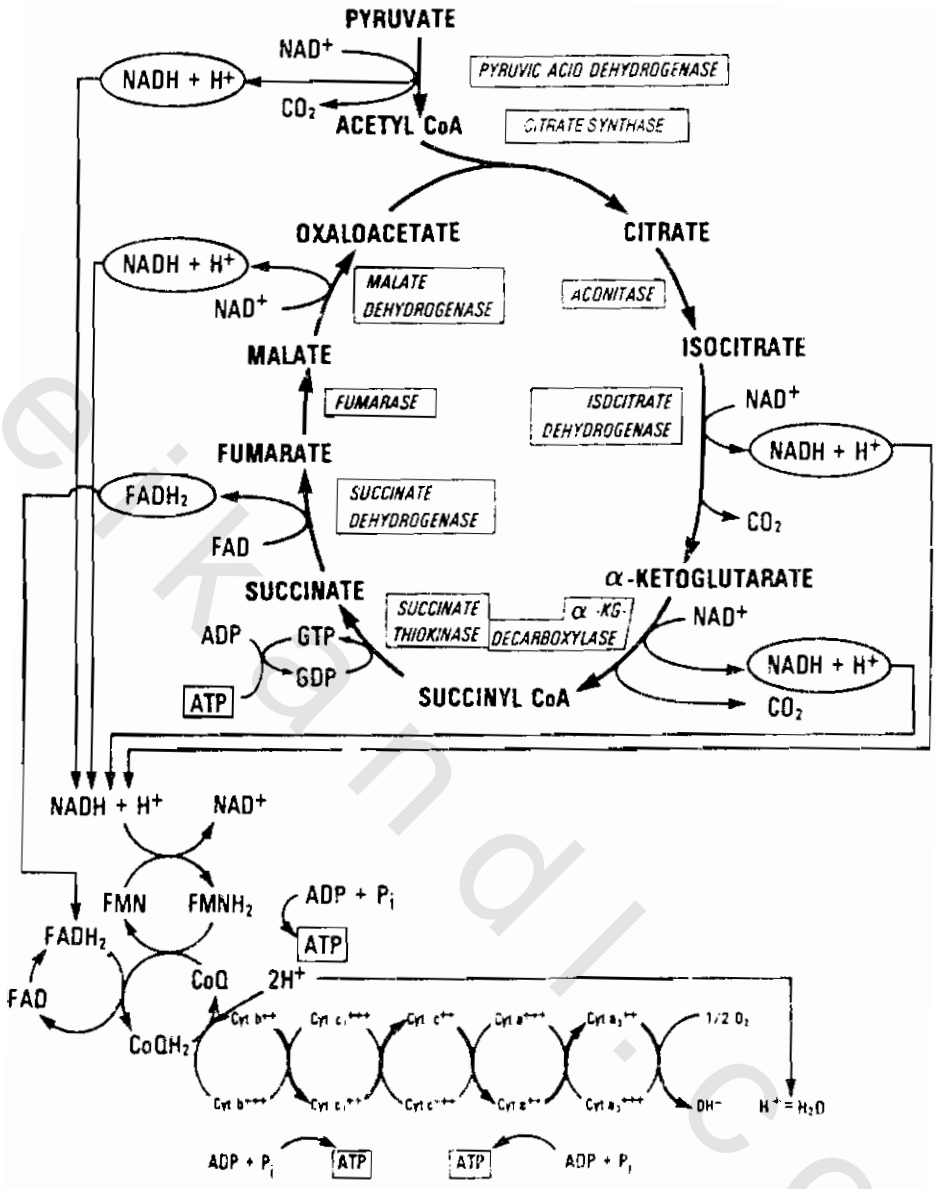
ب-تتأثر أكسدة السكسينات نتيجة تثبيط إنزيم السكسينيك أكسيديز وإنزيم السكسينيك ديهيدروجينيز و إنزيم الجلوتاميك ديهيدروجينيز الملامس لمسار أكسدة الجلوتاميك إلى ألفا - كيتوجلوتاريك .

ج-يؤثر على إنزيم السيتوكروم أكسيديز فيثبط أكسدة المرافق الإنزيمي ($NADH_2$) واختزال السيتوكروم (ب) فيمنع انفراد الأكسيجين أى أنها تعوق عملية الفسفرة التأكسيديه ، شكل رقم (١٨-٦) .

ويؤثر على مستوى درجة سمية جزيئات الروتينويد درجة أحجام جسيماتها : فالجسيمات التى تتراوح أقطارها بين ١٠٠ مش تكون الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم (LD_{50}) هى ١٥٠ مللج/كج وترتفع الى ١٠٠٠ مللج/ كج مع الجسميات أو الحبيبات الخشنة الأكبر قطرا من السابقة (٦٠ مش) .



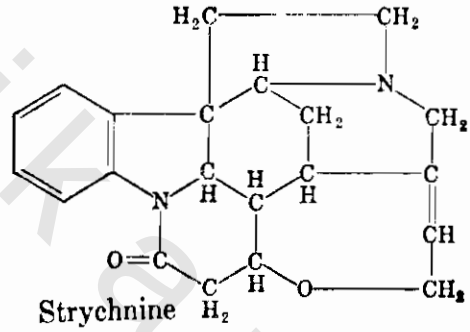
obeikandl.com



شكل رقم (١٨-٦): مكان إعاقة الروتينويدات للفسفرة التأكسيدية

١-٤-الإستركنين (Strychnine) :

يوجد ألكالويد الإستركنين في بذور نبات (*Strychnos nuxvomica*) وتبلغ نسبته بها ٣ % و يعد الإستركنين ألكالويد شديد السمية (Violent poison) حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران و عن طريق الفم (LD_{50}) ٦ ملج / كج من وزن الجسم



٢-السموم الطبيعية البكتيرية والفطرية (Natural bacterial & Fungeal Toxins)

حيث تقوم البكتريا بإنتاج توكسينات (بروتينات) سامة مثل :

٢-١-بكتريا كلورستريدم (*Clostridium perfringes*):

ويعتقد أنها تولد غاز نتيجة نموها يؤدى بدوره إلي موت موضعي (تتكرز) .

٢-٢-بكتريا كلورستريدم (*Clostridium Tetani*) :

وتفرز توكسين بروتينى وزنه ٧٠٠٠٠ دالتون المسمى بأسم تيتانوس (Tetanos pasmen) و الذى يتحرك خلال عصب الخلية حتى يرتبط مع (gangliosides) فى ساق المخ أو الحبل الشوكى فيسد

مدخل تثبيط لشبك أو الخلايا العصبية المحركة الشوكية .

٢-٣-بكتريا كلورستريدم (Clostridium botulinum) :

وتنتج بروتين أكثر سمية يرتبط بطرف العصب القبل شبكى (Pre synaptic) للخلية الكولينية فتثبط إنفراد الأسيتيل كولين فيفقد وظيفة التوصيل العصبى .

وفعل هذا التوكسين على الجهاز العصبى الطرفى حرج .

٢-٤-فطر (Ergot fungus) :

و يفرز الكالويد يحتوى على حمض داى إيثيل أميد (Lysergic acid : LSD)

٢-٥-فطر عيش الغراب (Amanita):

وينتج سلسلة من الببتديدات الحلقية (Cyclicocta peptides) وتسمى بأسم (Amanitines) ولها تأثير سام متأخر عصبي على المخ الشوكي (Cerebrospinal) وربما تعزى افعلها المتخصص على تثبيط إنزيم (RNA Polymerase) فيقتل الخلية .

وفى حالات التسمم البكتيرى يعطى الجلوبيولين المناعى - (Immuno globulin G) كمضاد للتسمم (Anti toxine) كعلاج يريح الأفعال الطرفية ولكن ربما تتبقى بعض المتبقيات تؤدى لتخريب فى المخ خاصة توكسين البوتيولينيم (Botulinum) والتى تنفذ من العائق الدورى المخى(Blood Barrier Brain:BBB) .

٣-السموم الطبيعية الحيوانية (Natural Animal poisons):

وهذه النواتج الحيوانية غالبا ما تصاحب سموم الأفاعى (Snake Venoms) أو الزواحف (Reptiles) مثل *Gila monsters* ومن المهم أن ينوه أن هذه السموم ذات مكونات لها فعل عصبى سام (Neuro toxins) كما بأنواع سمك globe و Puffer و التى يمكنها حقن السم أثناء الإلهام أو القذف به فى عدة اتجاهات .

كذلك السم الرباعى (Tetrado toxin) الموجود بكبد ومبايض بعض الأسماك والمثبط لقنوات الصوديوم بأغشية الخلايا العصبية .

أيضا توكسين (Nereis toxin) وهى مركبات سامة معزولة من الديدان البحرية *Lumbriconereis Heteropoda* حيث تلعب دورها على المستقبلات النيكوتينية و المسكرنية .

أما السموم العصبية الكامنة (Potent neurtoxin) و التى تحتويها إفرازات الجلد مثل سم الضفادع الموجود بجلدها (Phyllobates auratancia) والمسمى بسم مقدمة السهام (Colombian arow) وهو سم إسترويدى قاعدى وكلها لها تأثيرات عصبية .