

## الباب السادس

السموم والملوثات البيئية والنقل الشبكي

obbeikandi.com

## السموم والملوثات البيئية والنقل الشبكي

(Poisons & Environmental Pollutants and Synaptic Transmission)

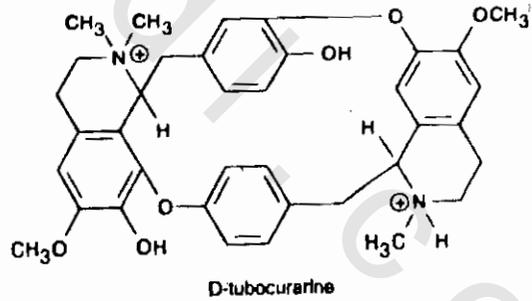
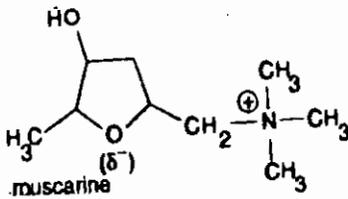
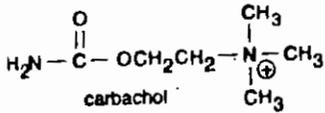
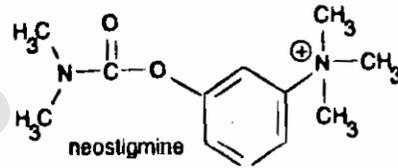
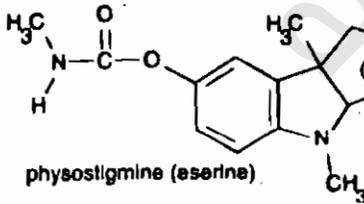
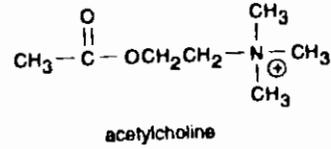
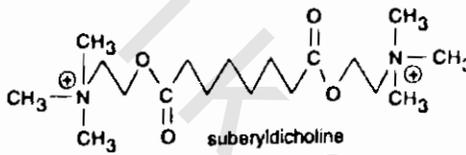
من الممكن دراسة تأثير المواد السامة للخلايا العصبية (Neuro toxic substances) على السمات الفردية للنقل العصبي العضلي (Neuro muscular transmission) حيث تستخدم تقنيته: (Registration of miniature end-plate potentials) (MEPP.S) لإكتشاف ما إذا كان العصب غير منبه أو غير مستقطب فيتكبير ولو منخفض حوالى نصف ملليفولت بينما جهد الصفحة بالنهاية (End plate) يكون ٢٠ - ٣٠ ملليفولت و صور التصغير (miniature) لجهد الصفحة تم دراستها لتكون نتيجته التحلل الخلوى الخارجى العرضى للنقل السائل للحويصلات (Transmitter fluid vesicle) فعملية 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 إلى توكسين البوتيلينيم مثلاً وعلى النقيض يكون منبه بسم عنكبوت الأرملة السوداء (Black widow) وهو ما يشير بأن النهاية فارغة كلية .

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

والمواد السابقة تلعب على الأستيل كولين المتحكم فى قنوات الأيون (Acetyl Choline controlled ion canals) فهذه القنوات للحظة نجدها على الخلايا العضلية الهيكلية . و الأستيل كولين يعد مضاد طبيعى لهذه القنوات بينما الكاربامول 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 ايرجيك (Cholinergic antagonist) و الذى يتنافس مع الأسيتيل كولين للإرتباط بمستقبلات الأسيتيل كولين ويستخدم لحد استرخاء العضلات أثناء العمليات الجراحية .

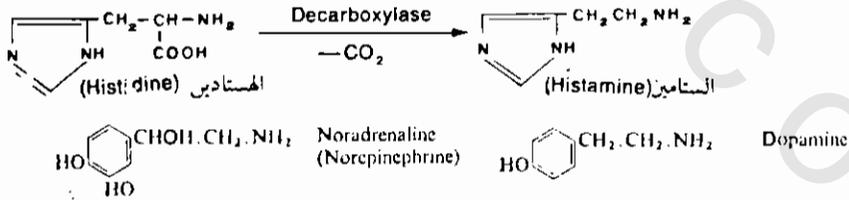
و بالإضافة لذلك فهناك العديد من المواد ذات التأثير المناهض لأنزيم الكولين استيريز مثل غازات الأعصاب كالتابن (Tabun) و السارين (Sarin) و الداى أيزوبروبيل فلوروفوسفات (Di Isopropyl Fluoro Phosphate) و السموم الفوسفورية العضوية كالباراثيون (Parathion) كذلك الألكالويد فيسوستيجمين الإيزيرين (Physostigmine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



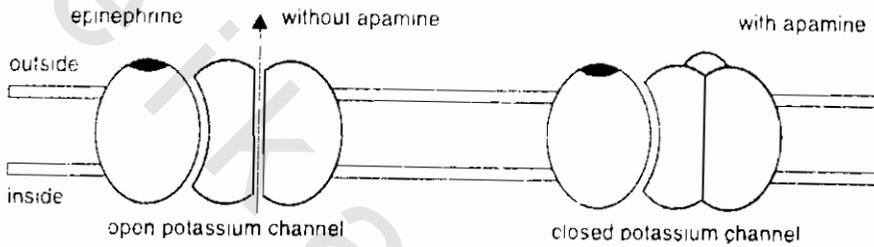
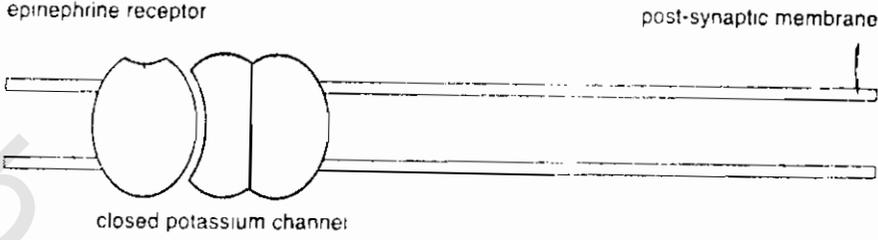
ويضطرب النقل الكولينى ( Cholinergic transmission ) بالمواد الكيمائية والعقاقير المناهضة لأنزيم الكولين استيريز لأن مادة الأسيتيل كولين لاتتهار بسرعة والتأثيرات القصيرة المدى هي إثارة الشبك العصبية متبوعة بالسدد ونظام إنتاج الناقل ربما أيضا يتلف وهذا التأثير ليس ضروريا أن ينحصر للإنزيمات المختلفة ولكن أيضا يتضمن تركيز الناقل فى الحويصلات الشبكية والنقل الخاص بها . وللحظة فإن داي بنزامين ( Di benzamine ) والفينوكسى بنزامين ( Phenoxy bezamine ) و الأمينات الألكيلية الهالوجينية تسد شبك الأدرينال إيرجيك ( Adrenalergic ) كذلك فلها تأثير مضاد على المستقبلات ألفا- أدرينال إيرجيك .

### النقل الشبكي بين الخلايا العصبية

يكون تأثير الكيماويات السامة على النقل الشبكي مماثل لتأثيرها على النقل العصبى العضلى وضمنا فإن لكل ناقل معروف عدد من المواد المعروفة بتأثيرها المؤدى لاضطراب فعل الشبك لهذا الناقل ، فسم النحل يتكون من عديد من المكونات المتضمنة للإنزيمات مثل إنزيم الفوسفوليبيديز ( Phospholipidase ) والهيالورونيديز ( Hyaluronidase ) و الأمينات النشطة فسيولوجيا كالهستامين و الدوبامين و النورايبينفرين وعدد من البيبتيدات و إحدى هذه البيبتيدات هي التوكسين العصبى أبامين ( Apamine ) والمتكون من ١٨ حمض أمينى يحتوى تركيبها على قنطرتين كبريت ويلعب أساسا ويتخصص على عدة أغشيه بعد شبكيه ( Post synaptic ) والمسؤولة عن توصيل النبض العصبى فى كلا من الجهاز العصبى المركزى والمحيطى ويقوم بوقف أو سد فعل إيبينفرين فى نقل النبضات العصبية بواسطة اعتراض قنوات أيون البوتاسيوم فى الغشاء العصبى والتى تفتح عادة بواسطة الإيبينفرين ، شكل رقم (٦-١) .



ولطالما يعمل الإيبينفرين كهرمون ضاغط وعليه فسده يعنى أن الكائن سيتفاعل بنشاط أقل أمام الخطر كذلك يوقف أبامين فعل العديد من الناقلات العصبية الأخرى بالخلايا العصبية الحيوانية للفقرات و اللافقاريات .



شكل رقم ( ٢٠ ) : الفعل السام للابامين (Apamine) على مستقبل

الإيبينفرين و الذى يسد بتخصص قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الإيبينفرين وفي حاله السد فإن التأثير الطبيعى للإيبينفرين والفتاح لقنوات البوتاسيوم يخدم

كذلك فحمض الكاينيك ومركب ٦- هيدروكسى دوبامين و مركب ٦,٥- داي هيدروكسى تريبتامين تستوجب إنتباه خاص ، فتعاطى حمض الكاينيك على المدى الطويل وكذلك المواد الغريبة من الجلوتامات وبكميات غير فسيولوجية تسبب أمراض عصبية خاصة ( neuropathy ) فالجلوتامات ناقل للنقل المثير الهائج للفرعات الشجيرية بأجسام الخلايا ولكن التعاطى الخارجى للجلوتامات يؤدي لحاله لا إستطاب على المدى الطويل لجزء كبير من الخلية العصبية .

وهذا الحمل يتبع بالموت الموضعي (تتكزز) 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 التشنج المسمى (Chinese restaurant syndrome) والمميز بحروق ووخز (Tingling) فى الوجه والرقبة والجزء العلوى من الجسم وكذلك 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 اكتشاف في الحيوانات (hypo physecclomized) و التى تؤدي لظهور اضطرابات سلوكية لا يمكن عكسها بالمعاملة الهرمونية . أظهرت الدراسات الخاصة بعلاقة التركيب بالنشاط مشاركة بين الفعل الكلاسيكي للاندوكرين والفعل المركزى لهذه الهرمونات فأجراء قليلة من الجزيء تكون مجردة من التأثيرات الاندوكرينية وتظهر كأن لها تأثيرات خاصة على وظائف الجهاز العصبي المركزى و هذه الجزيئات تسمى بالببتيدات العصبية مثل الببتيدات الخماسية ذات التأثير المماثل للحشيش (opiate) والمسماة بالاندورفينات (Endorphins) .

وينفرد من تحت سرير المخ :تحت المهاد (Hypothalamic) عوامل وهرمونات الغدة النخامية تولد بببتيدات عصبية 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 الشبكي المركزى والسلوك التعاقبى ومن هنا يمكن التوقع باكتشاف مواد غريبة جديدة و التى لها تأثيرات سامة على أنظمة الببتيدايروجيك (Peptide ergic) .

### ٣- أمراض التفرعات الشجرية: الشبكية: (Synaptopathies) :

يتأثر النقل العصبي 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 كالكيمواويات والسموم و الملوثات البيئية هى :

. التخليق الحيوى وتمثيل الناقل .

. النقل المحورى وأنفراد الناقل من الحبيبات المخزنة 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 أفسان 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 (تتركز) فى الأنسجة وتجلط الدم أما الشلل فيكون بسبب مهاجمه السم لغشاء العصب و/ أو العضلات الهيكلية فغالبا ما يكون الاتصال العصبى العضلى هو هدفه .

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

١- مضادات غير تنافسيه (Non competitive antagonists) :

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

٢- توكسينات تنشط أو تزيد إنفراد الأستيل كولين :

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

٣- توكسينات تثبط إنزيم الأستيل 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  
فهى مشابهه للميوتوكسينات (Myotoxins)

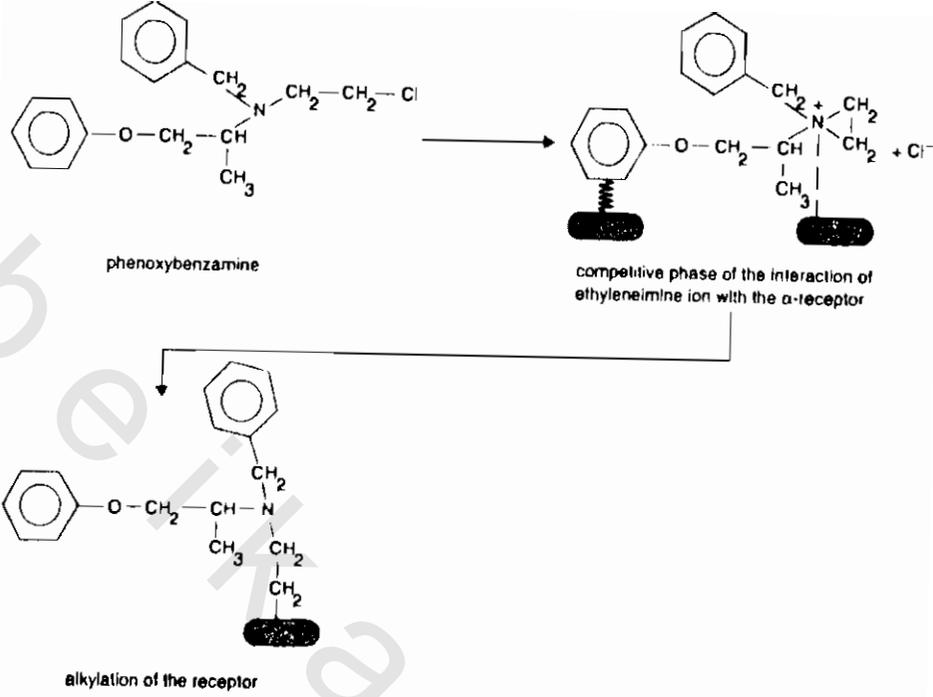
٥ - توكسينات خلوية و قلبية ( Cyto & Cardio toxins ) :  
فهى تمنع نظام إزالة تعديل الأغشية (deregulate) لعديد من الخلايا  
بواسطة تخريبهم أو بالتداخل مع نقل المواد أو نقل النبضات عبر الغشاء .  
وتعد سمييه مركب ٦- هيدروكسى دوبامين معنوية حيث يؤخذ هذا  
الأمين فى النهايات المحورية النورأدرينالية ( النورأدرينال ايرجيك Nor )  
(adrenergic) شكل رقم (٦-٢) و الدوبامينية : الدوبامين ايرجيك  
(Dopaminergic) حيث يعطى المركب شقوق أكسجينية خلال دورة  
الاختزال وهذه تغير طبيعة شكل المادة كمادة كيمائية 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 لأغذية الأطفال لإعطائها النكهة (Flavoring) تتورط فى حدوث  
التشوه بالأشخاص البالغين (Chinese restaurant syndrome).

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

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

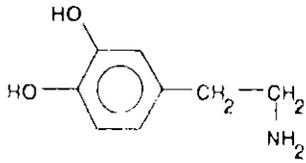
أما السم التوكسينى لعنكبوت الأرملة السوداء ( Black widow ) فيحث  
(prompt) وبأعلى قوة لإنفراد الأسيتيل كولين من مخازنه الحبيبية مسببا  
تقلصات وشلل .



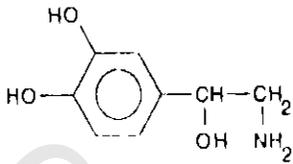
شكل رقم (٢١) : ألكلة الفينوكسي بنزامين للمستقبل الفا-أدرينال إيرجيك

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

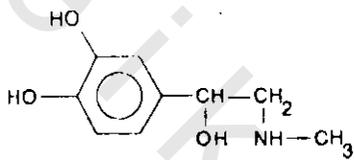
أما ثانى كبريتيد الكربون (Carbon disulfide) فيقلل من النور ايبينفرين ويزيد مستوى الدوبامين فى حين ان مركب الددت (DDT) والديلدرين يقلل الاستيل كولين والنور ايبينفرين أما المنجنيز فيقلل السيروتونين والنور ايبينفرين و الدوبامين .



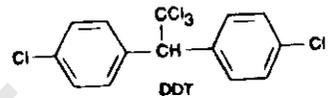
dopamine



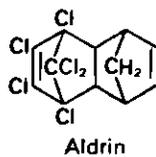
norepinephrine



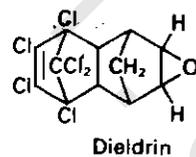
epinephrine



DDT



Aldrin



Dieldrin

Oxirane  
ring system