

تكملة المحاضرة الثانية

التأثير على الجهاز العصبي

إن جميع المواد السامة التي تدخل إلى الجسم (ذات التأثير على الجهاز العصبي) تؤدي إلى اضطرابات يعبر عنها الجسم بأعراض معقدة تختلف من سم إلى آخر، ومن فرد إلى آخر، ومن حيوان إلى آخر.

وكمثال على ذلك:

المورفين مهدئ و منوم عند بعض الأشخاص، ومنشط عند بعضهم الآخر، وهو عند الإنسان يكون مهدئاً أو منوماً، ولكنه منشط عند القطط.

إن الأعراض التي تظهر غالباً ما تكون معقدة ومركبة تشمل عدة مراكز عصبية، فمثلاً: يؤثر الكلوروفورم أثناء التخدير:

- في المرحلة الأولى على الدماغ.
- في المرحلة الثانية على النخاع الشوكي.
- في المرحلة الثالثة على البصلة السيسائية وخصوصاً على مركز الحركات التنفسية.

التأثير على الجهاز العصبي

ومع كل هذه التعقيدات يمكننا أن نقسم تأثير السموم على المراكز العصبية على النحو التالي:

سموم تؤثر على الدماغ:

و يختلف التأثير حسب الجرعة المتناولة حيث تؤدي إلى إثارة نفسية و فيزيائية وعدم القدرة على النوم وتشنجات تشبه الصرع.

سموم تؤثر في المخيخ:

تؤدي إلى عدم تناسق في الحركات الإرادية مثل التسمم المزمن بالزئبق وعدم التوازن الذي ينجم عن التسمم الحاد بالكحول.

سموم تؤثر على البصلة السيائية:

غالباً ما تؤثر في مركز حركات التنفس مثل:

■ غاز ثاني أوكسيد الكربون (منشط).

■ اللوبيلين (منشط).

■ المورفين (مثبط).

التأثير على الجهاز العصبي

سموم تؤثر على النخاع الشوكي:

للنخاع الشوكي دور أساسي في حدوث التنبهات العصبية للأفعال الانعكاسية، وتحدث المواد السامة فرط إثارة لعصبونات الترابط الموجودة في النخاع الشوكي، مما يؤدي إلى تشنجات عضلية مؤلمة مثل: الستركنين.

سموم تؤثر على مركز تنظيم درجة الحرارة:

وتقسم إلى:

- سموم ترفع من درجة الحرارة: مثل مركبات ثنائي الفينول.
- سموم تخفض من درجة الحرارة: مثل الكحول، الكينين، الأسبرين، الباراسيتامول، التسمم الحاد بالزرنيخ يؤدي إلى عدم تشكل (AMP، ADP، ATP).

التأثير على الحواس

✓ بالنسبة **لحاسة البصر** فإن:

- الأتروبين يوسع الحدقة.
- المبيدات الحشرية العضوية الفوسفورية تضيق الحدقة.
- التسمم بالميتانول يسبب عدم الرؤية.
- السانتونين يسبب عدم القدرة على تمييز الألوان.
- التسمم بأملاح الثاليوم يسبب الحول بسبب تأثيره على العضلات المحركة للعين.

✓ أما بالنسبة **لحاسة السمع** فإن الكينين يسبب طنيناً في الأذن.

✓ وبالنسبة **لحاسة الشم** H_2S يثبط مركز الشم.

تأثير المواد السامة على المستوى الجزيئي والخلوي

من خلال معرفتنا **بالتفاعلات الكيميائية** التي يحدثها السم في الجسم على المستوى المركبات الجزيئية في الخلية مثل: البروتينات، الليبيدات، والكربوهيدرات، وكذلك من معرفتنا **بآلية هذه التفاعلات** يصبح من السهل معالجة الاضطرابات الوظيفية التي حدثت بسبب دخول المادة السامة إلى الجسم.

إن الخلايا في الجسم تشترك **بخصائص واحدة** هي الحياة كالقدرة على التضاعف والتنفس والتنبيه وغيرها... وتعود هذه الخصائص لوجود مواد معينة في جميع الخلايا تؤدي تفاعلاتها المتبادلة إلى إنجاز الوظائف التي تميز المادة الحية. تختلف الخلايا عن بعضها البعض بوجود مادة بروتينية معينة تركيبها هذه الخلايا وتحتفظ بها في وسطها الداخلي أو الخارجي وفي كلتا الحالتين تقوم هذه **المادة البروتينية** بإنجاز وظيفة محددة تميز وظائف الحياة الأساسية، وتميز خلية من نمط خلوي معين عن خلية من نمط خلوي آخر.

فمثلاً: الخلية العصبية التي تقوم بوظيفة التنبيه تحوي على بروتين أو مجموعة بروتينات لا توجد بالكمية نفسها في أي خلية أخرى وهذا البروتين يختلف عن بروتين موجود في الخلية العضلية والذي يمنحها خصائص التقلص والتسنج العضلي..

هذه التفاعلات الحيوية تجري على نحو من التنسيق والانتظام سواء في الزمان أو المكان وتتم في درجة حرارة الجسم وضغط خلاياه.

تأثير المواد السامة على المستوى الجزيئي والخلوي

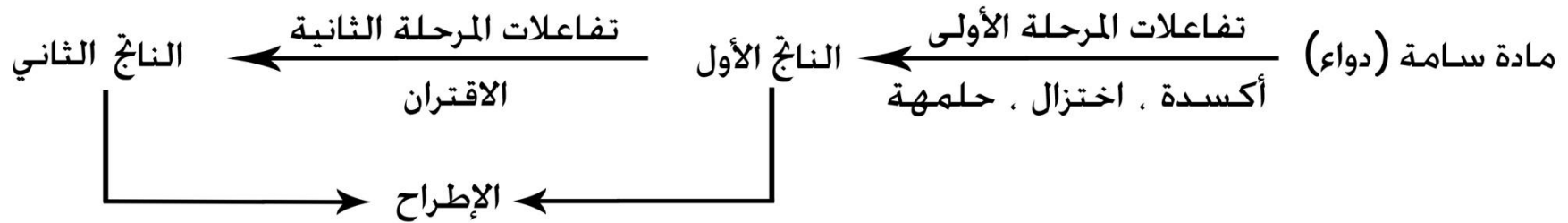
إذا أردنا أن ندرس آلية تأثير مادة سامة في الجسم علينا البحث عن التفاعل الذي أدى إلى وجود المادة السامة في الجسم، وغالباً ما يكون هذا التفاعل هو **تفاعل أنزيمي**. يتوقف التفاعل الأنزيمي عادةً على:

1. عدم وجود المواد المتفاعلة فمثلاً وجود السم في القناة الهضمية يؤدي إلى عدم امتصاص تلك المواد من الجسم أو أنها ترتبط بها في الدم مؤدية إلى تشكل مركب غير قابل للتفاعل.
2. الأنزيم الذي ينجز هذا التفاعل يكون بحالة مثبطة لأن جزيئات المادة السامة تكون مرتبطة.
3. عدم توفر الأنزيم لأن المادة السامة أوقفت تركيبه.

استقلاب واقتران المادة السامة

الدكتور جورج فرح

التحولات الاستقلابية للمواد السامة



يمكننا أن نقسم هذه التفاعلات إلى مرحلتين

المرحلة الأولى: تفاعلات الاستقلاب.

المرحلة الثانية: تفاعلات الاقتران (Cojugation).

تفاعلات الاستقلاب

1. إذا كانت المادة السامة تحتوي على **زمر مستقطبة** (هيدروكسي أو كربوكسي) فهي تنحل في الماء وبالتالي **سوف تطرح** كما هي أو تخضع لتفاعلات مع مواد أخرى قابلة للإطراح.
2. إذا كانت المادة السامة **لا** تحتوي على **زمر مستقطبة** فهي غير منحلة في الماء وبالتالي ستخضع لعمليات استقلابية تتحول من خلالها إلى مركبات تحوي على زمر مستقطبة وبذلك تصبح منحلة في الماء فتطرح هكذا أو تخضع للتفاعل مع مواد أخرى قابلة للإطراح.

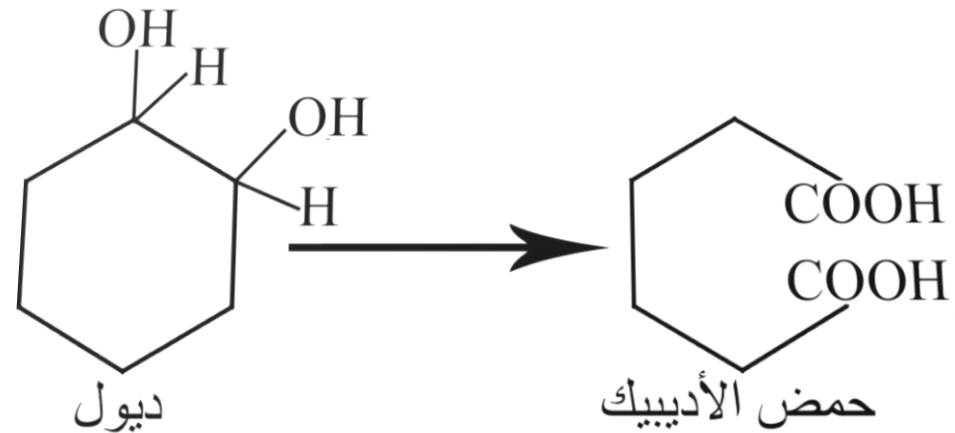
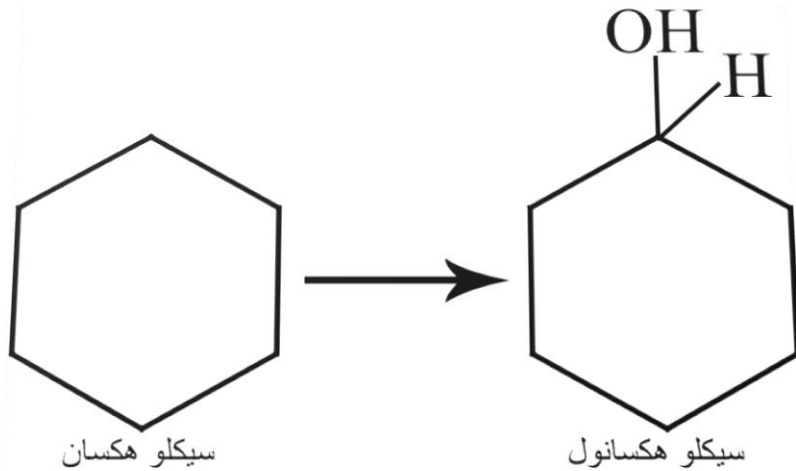
تفاعلات الاستقلاب هي **الأكسدة والإرجاع والإماهة** ، وتفاعلات الأكسدة هي أكثر التفاعلات التي تحدث في **الجسم** وتتم عادة في الكبد في الجسيمات الدقيقة (الميكروزومات) بمساعدة الأوكسيداز وعلى رأسها مجموعة السيتوكروم أوكسيداز وهو عبارة عن (هوموبروتين يتحد مع الأوكسجين بشكله المرجع لينقله إلى المواد المراد أكسدتها).

المواد القابلة للأكسدة في الجسم

أكسدة الفحوم الهيدروجينية الأليفاتية

لا تستقلب الفحوم الهيدروجينية ، وتطرح كما هي وكذلك المركبات الحلقية كالسيكلو بروبان والبنتان أما السيكلوهكسان فيتأكسد.

أولاً

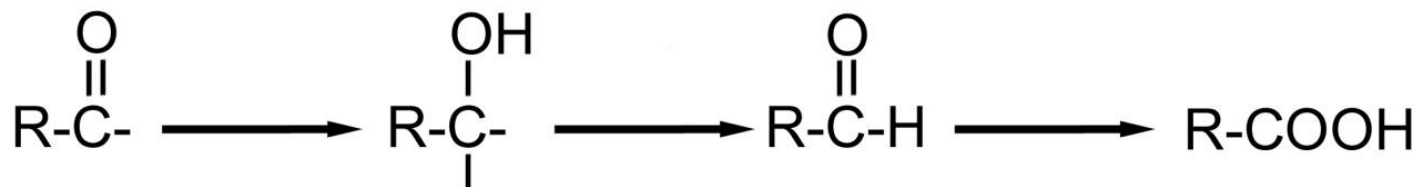


المواد القابلة للأكسدة في الجسم

أكسدة الجذور الألكيلية

ثانجيا

تتم بإدخال ذرة الأوكسجين على ذرة الكربون فينتج الأوكسيد الذي يتحول إلى هيدروكسيد ثم إلى ألدهيد ومن ثم إلى الناتج النهائي وهو الحمض.



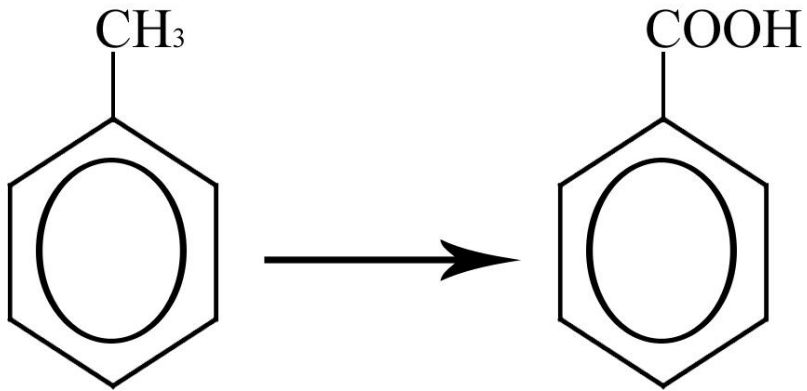
وتتم كما في التفاعل التالي



المواد القابلة للأكسدة في الجسم

أكسدة الجذور الألكيلية

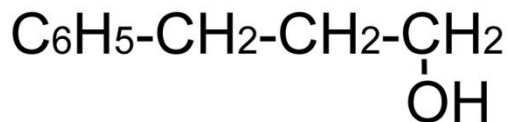
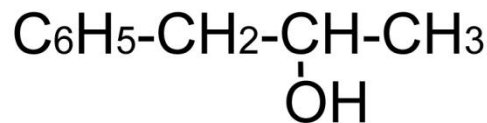
ثانجاً



مثال: تحول التولوين إلى حمض البنزويك.



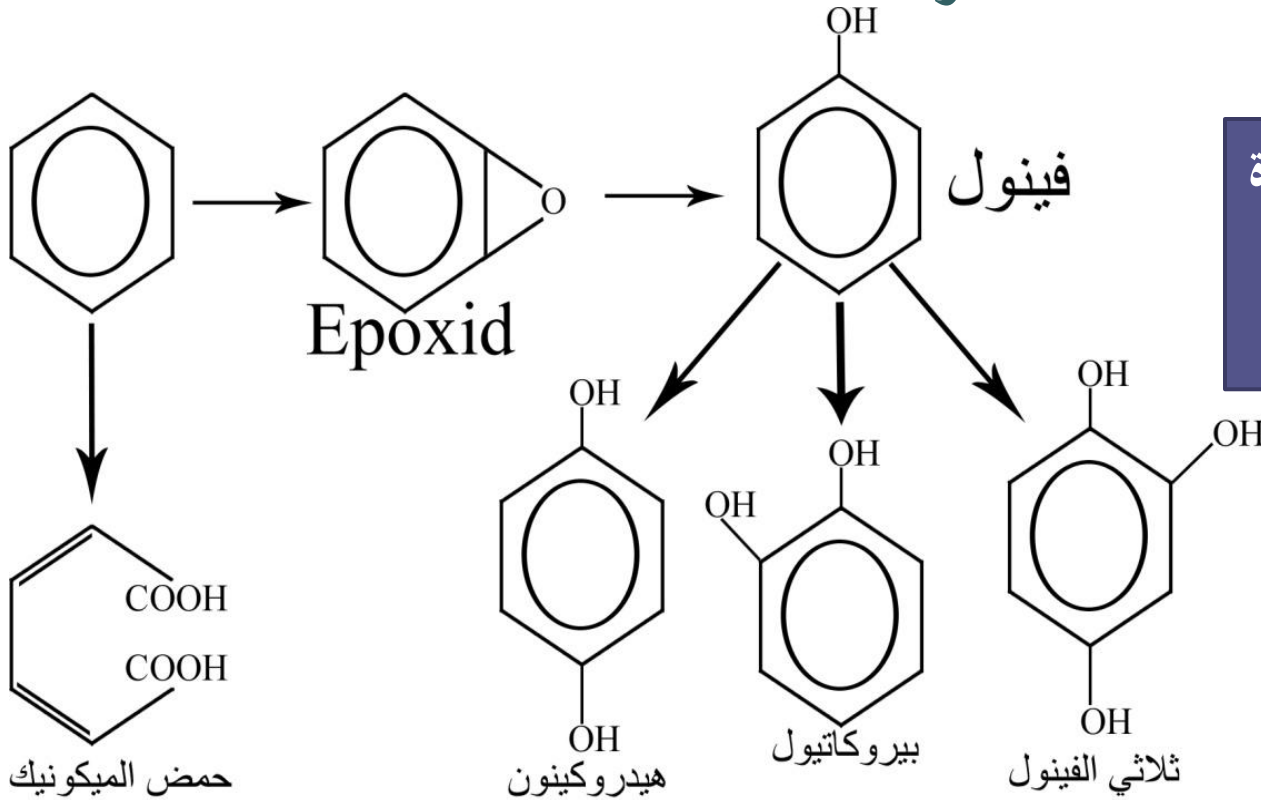
مثال: بروبيلا بنزن $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$



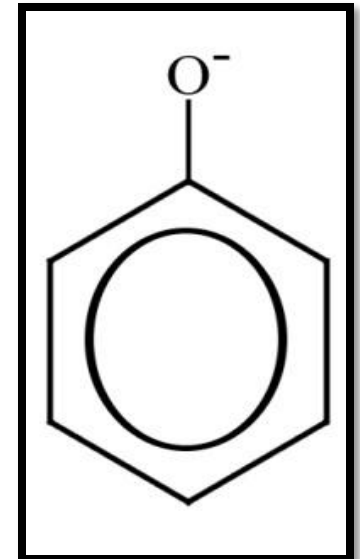
المواد القابلة للأكسدة في الجسم

أكسدة الحلقات العطرية

ثالثا



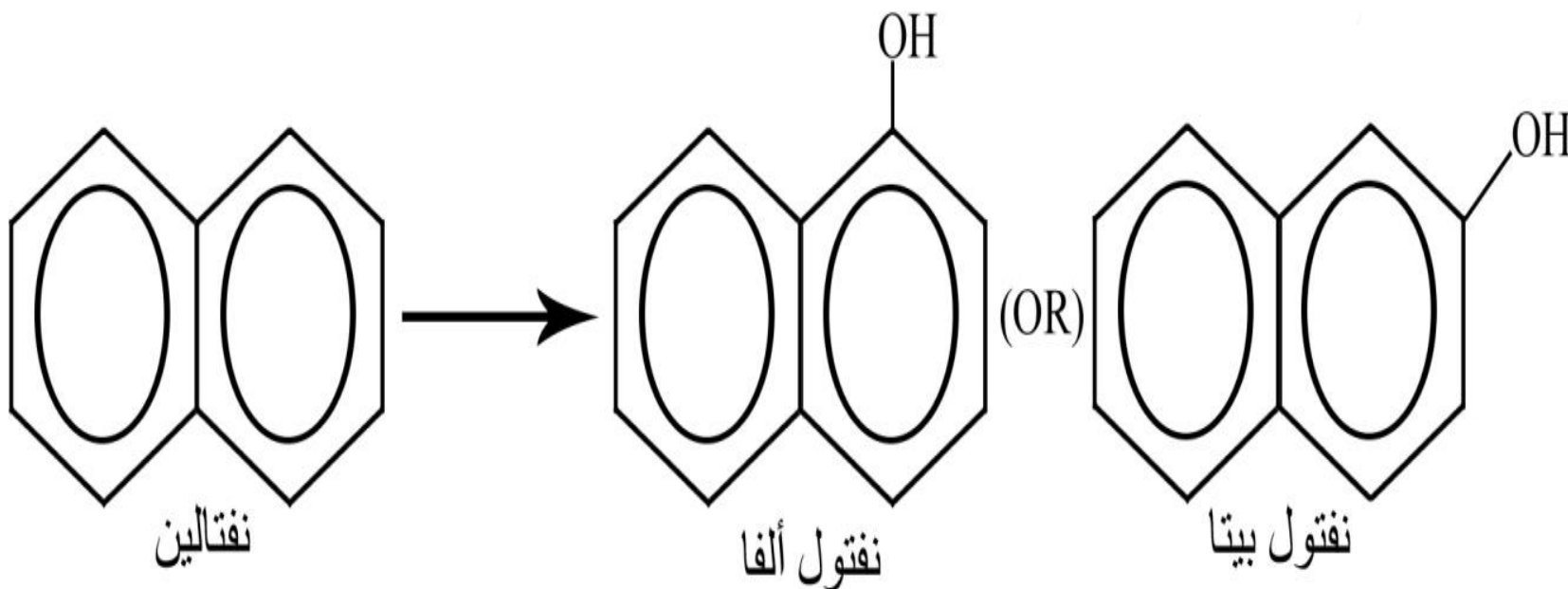
تأتي سمية الفينولات من شاردة
الفينوكسيد التي تثبط نقي
العظام



المواد القابلة للأكسدة في الجسم

أكسدة ثنائيات الحلقات العطرية

رابعاً



المواد القابلة للأكسدة في الجسم

أكسدة المركبات العطرية متعددة الحلقات

خاتمة

أثبت أن هذه المركبات تمتلك تأثيراً مسرطناً ونذكر منها
البيرين والأنتراسين.

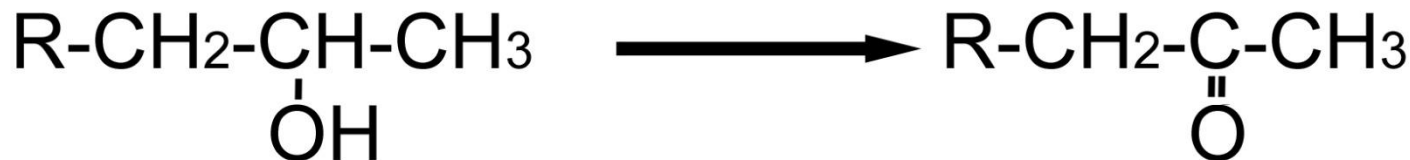
المواد القابلة للأكسدة في الجسم

أكسدة الكحولات

تتحول الكحولات أولاً إلى الألدهيدات بواسطة أنزيم الكحول دي هيدروجيناز أو نازعة الهيدروجين ثم تستقلب إلى حمض بواسطة أنزيم الألدهيد دي هيدروجيناز



أما الأغوال المتفرعة فإنها تتحول إلى مركبات خلوية أقل سمية من الألدهيدات

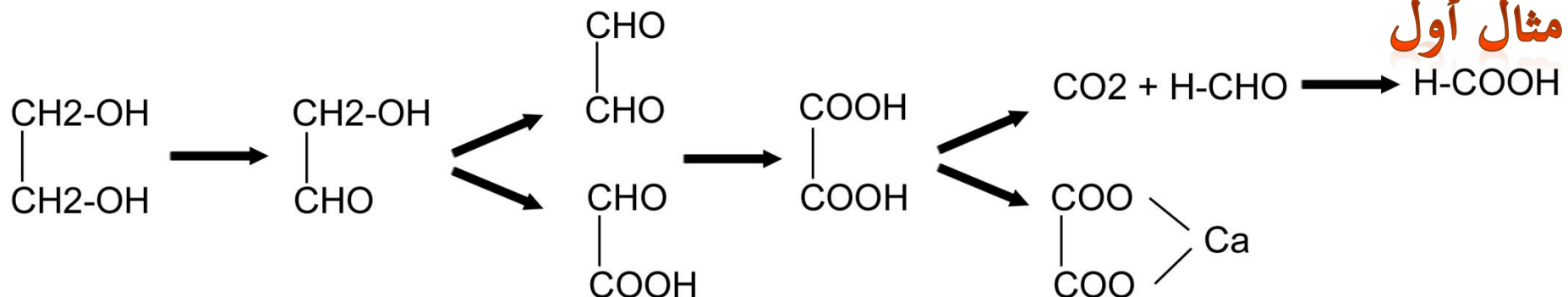


المواد القابلة للأكسدة في الجسم

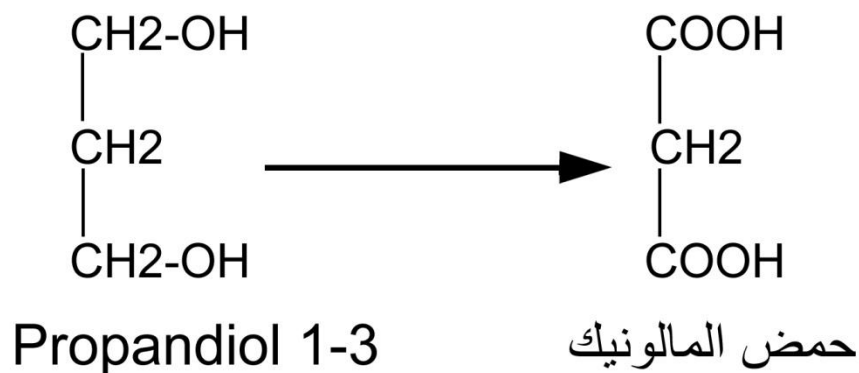
أكسدة ثنائيات الحلقات العطرية

أما الأغوال ثنائية الهيدروكسيل فتتحول إلى حموض ثنائية الكربوكسيل حيث يتشكل من أكسدة الغليكول حمض الحماض الذي يرتبط مع شوارد الكالسيوم التي تطرح عن طريق البول مما يسبب تخريشاً للكلية.

مثال أول



مثال ثاني



سابعاً المواد القابلة للأكسدة في الجسم

نوع الجذور الألكيلية المرتبطة N, S, O:

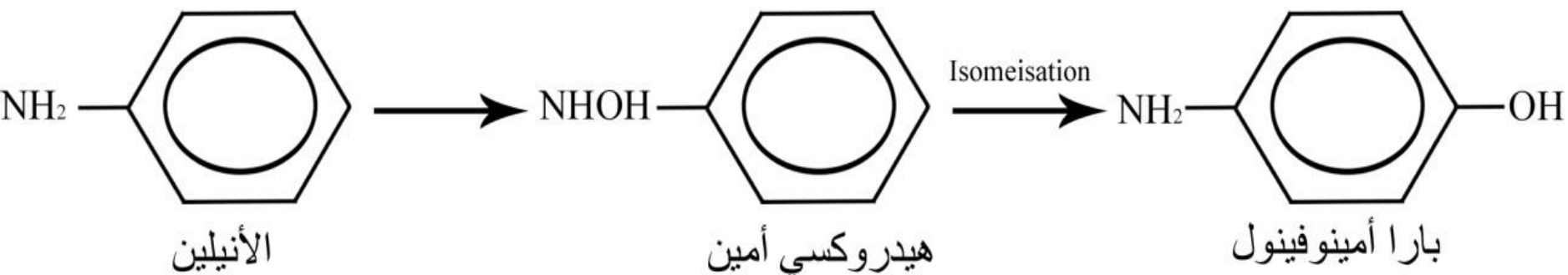


المواد القابلة للأكسدة في الجسم

أكسدة الأمينات

ثالثا

إدخال زمرة الهيدروكسيل في الأمين

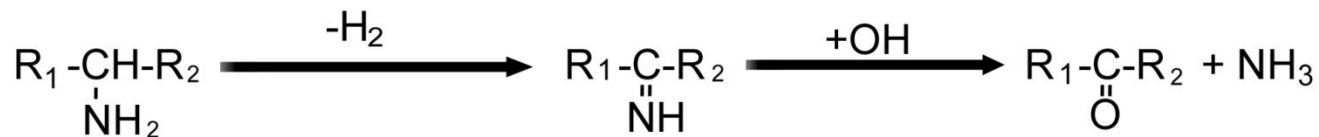


نماذج

المواد القابلة للأكسدة في الجسم

نوع الأمين نزاعاً تأكسدياً

يتحول الأمين إلى مركبات خلونية



مثال المواد القابلة للأكسدة في الجسم

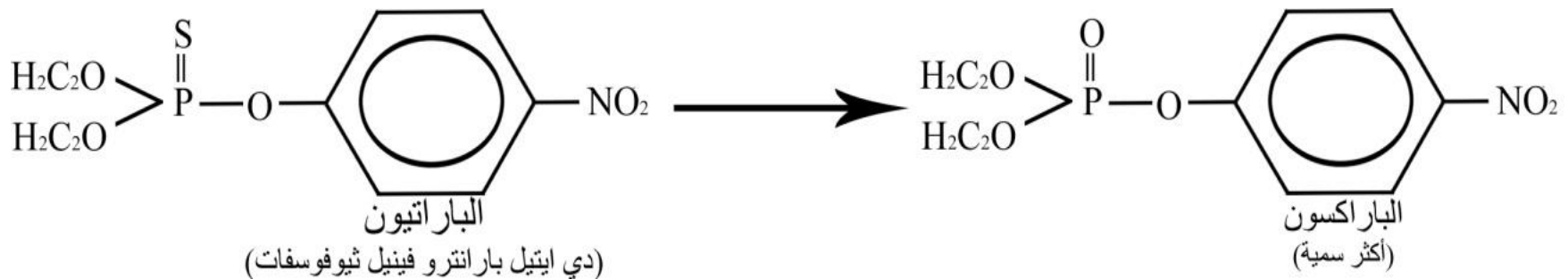
نوع أكسدة المركبات الكبريتية

يتحول تتحول المركبات الكبريتية إلى مركبات أوكسجينية حيث يحل الأوكسجين محل الكبريت في تفاعلات الأكسدة



مثال أول

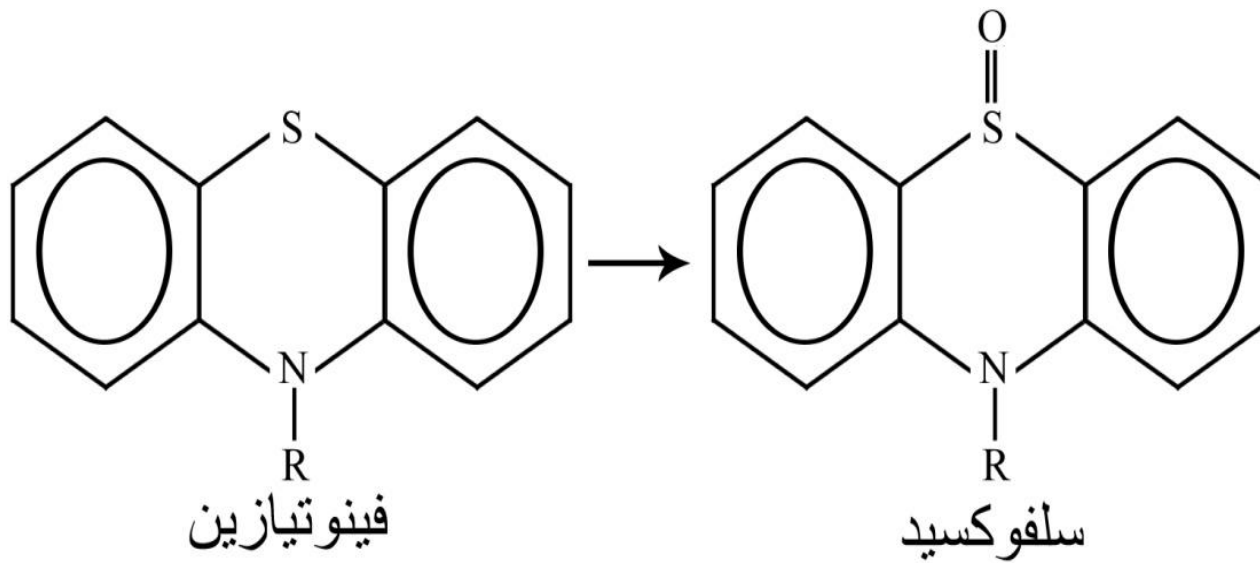
يتحول الباراثيون (مبيد حشري إستري عضوي فوسفوري) إلى الباراكسون الأشد سمية :



مثال ٢ المواد القابلة للأكسدة في الجسم

نوع أكسدة المركبات الكبريتية

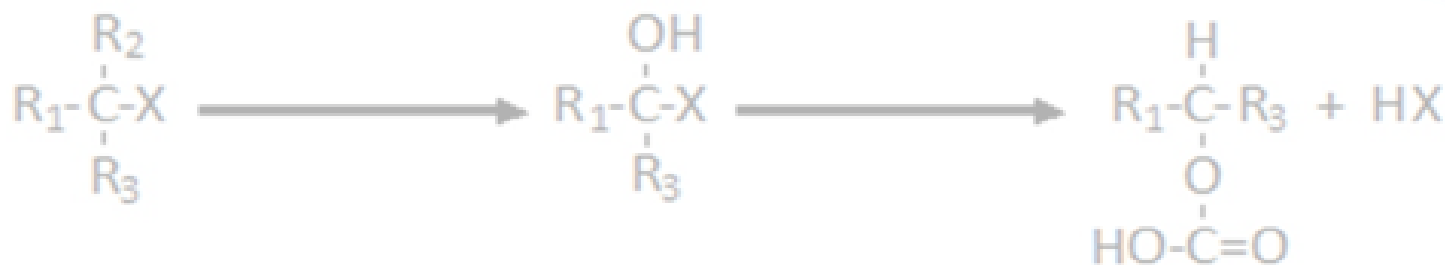
مثال ثاني مركبات الفينوتيازين تتحول إلى سلفوكسيد



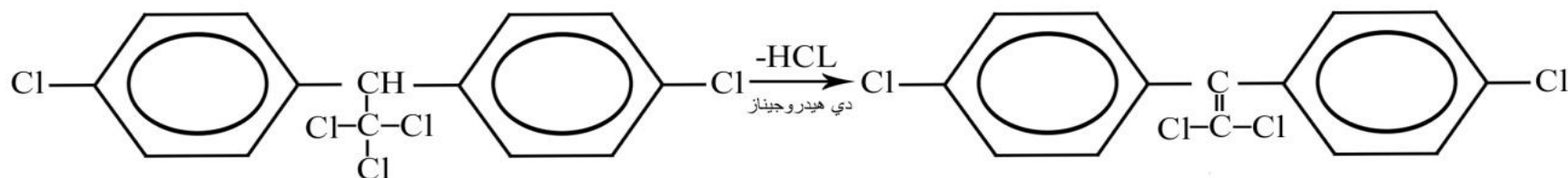
المواد القابلة للأكسدة في الجسم

نوع الهالوجينات نزعاً تأكسدياً

حاجتي
معدني



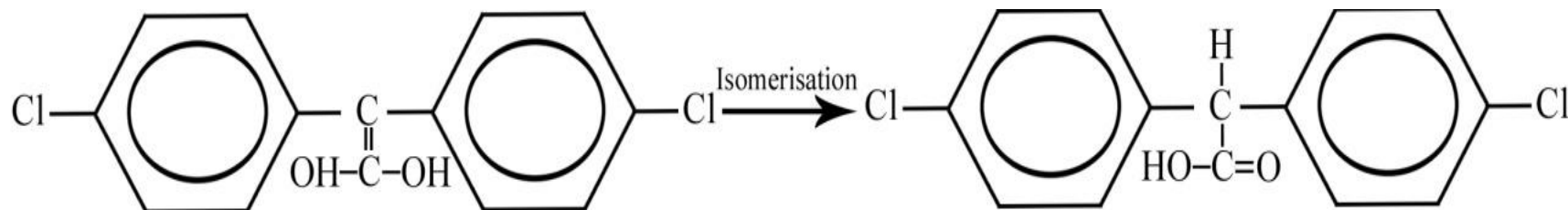
مثال ال DDT



دي كلوريد دي فينيل تري كلور إيتان

DDT

دي فينيل دي كلور إيتيلين
له فعالية ضعيفة كمبيد حشري

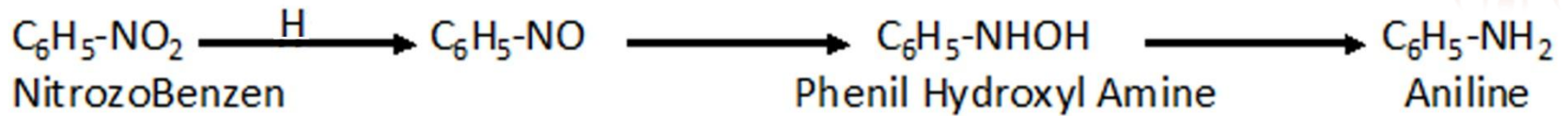


DDA (ليس له فعالية مضادة للحشرات)

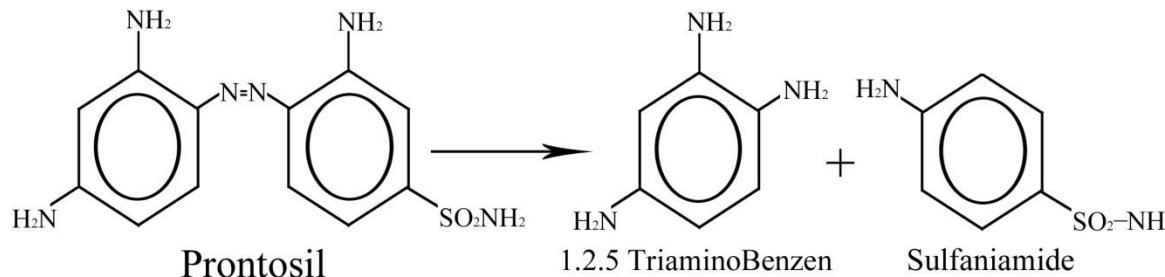
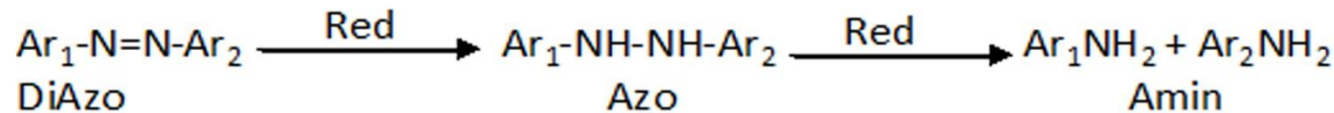
تفاعلات الإرجاع

تعتبر تفاعلات الإرجاع قليلة مقارنة مع تفاعلات الأكسدة وتحدث أيضاً في الكبد (في الجسيمات الدقيقة).

مثال أول أرجاع نيترو البنزن بواسطة أنزيم الرديكتاز إلى الأنيلين

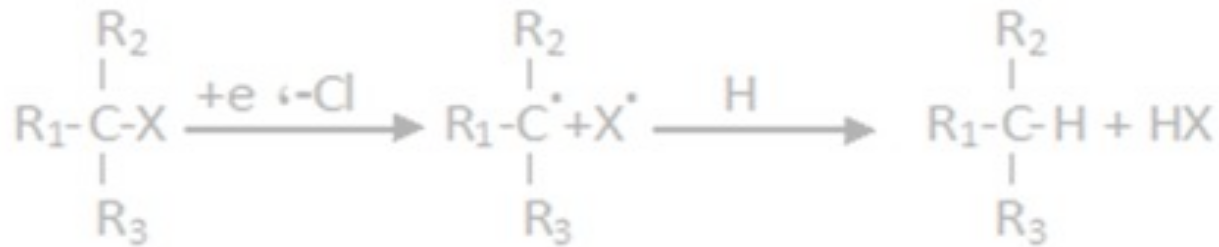


مثال ثاني إرجاع مجموعة الآزو Azo



تفاعلات الإرجاع

مثال ثالث نزع الهالوجين نزعاً إرجاعياً
الفرق بين نزع الهالوجين إرجاعياً ونزعه تأكسدياً هو تشكل جذور نشيطة تؤثر على الكبد مسببة يرقان كبدي .



من تفاعلات الإرجاع أيضاً إرجاع الزرنيخ من خماسي إلى ثلاثي التكافؤ.

تفاعلات الحلمة

تتم بواسطة أنزيمات الحلمة (هيدرولاز: Hydrolase). ويتم التفاعل عن طريق إدخال ذرة ماء في كل من الإسترات والكاربامات والجليكوزيدات.

وإن سرعة إنجاز هذا التفاعل تختلف من متعضية إلى أخرى :

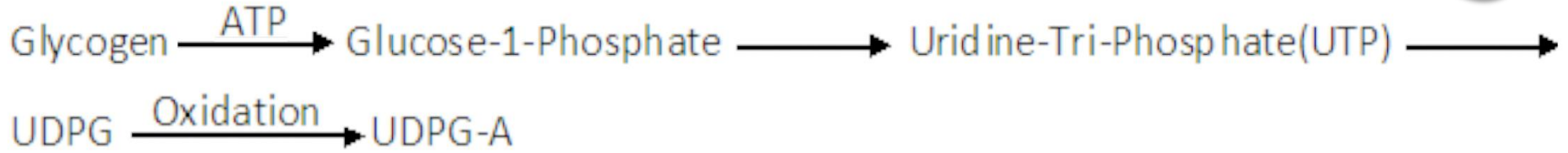
- لدى الأرنب تتم حلمة الأتروبين بسرعة كبيرة.

- لدى الكلب تتم حلمة الأتروبين بسرعة أقل.

- لدى الإنسان تتم بشكل أبطأ حيث يتحول الأتروبين إلى التروبانول وحمض التروبك.

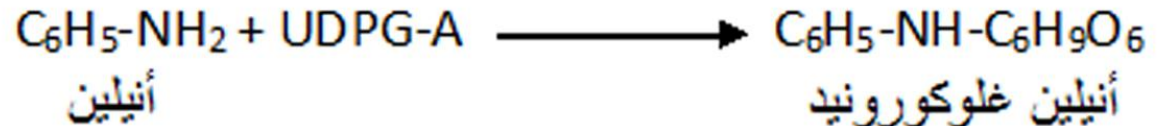
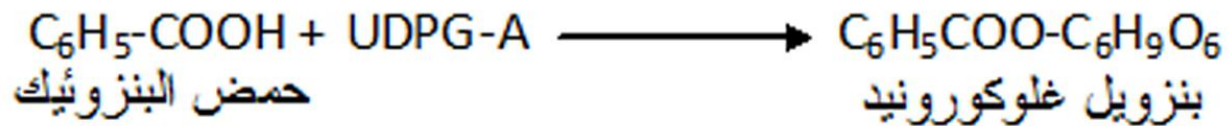
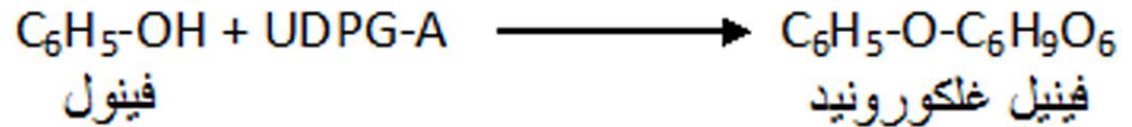
تفاعلات الاقتران

تفاعلات الاقتران الغلوكورونية



يقترن الناتج السابق مع المركبات التي تحوي N، S، O فمع الكحولات والفينولات يتشكل إيتير ومع الحموض العطرية يتشكل إستر ومع المركبات الأمينية الأولية والثانوية يتشكل N-Glucoronide ومع SH يتشكل S-Glucoronide.

والأمثلة على ذلك



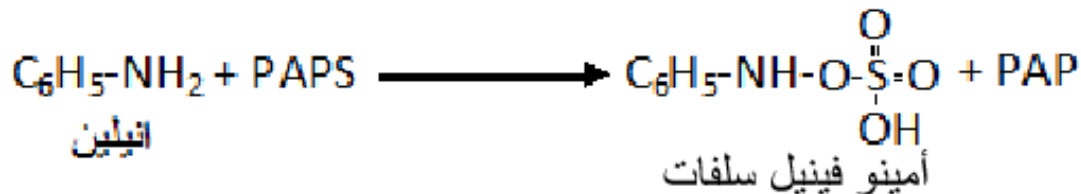
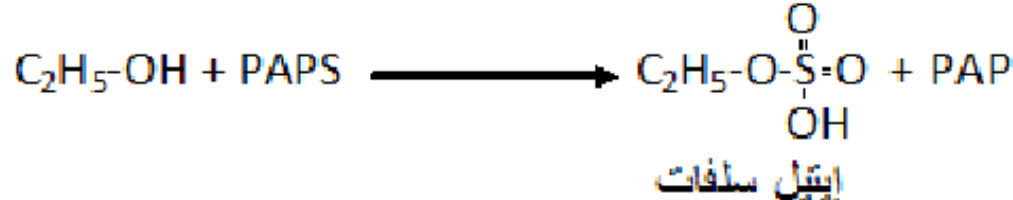
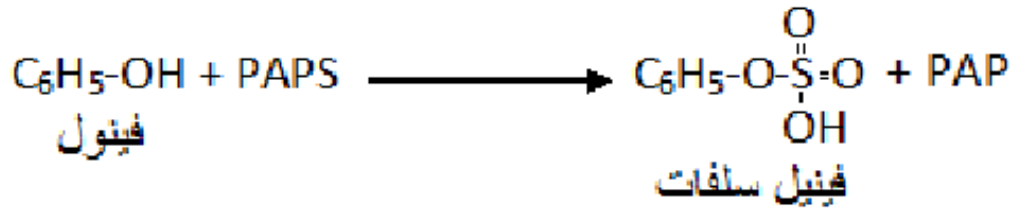
تفاعلات الاقتران

المركبات المتشكلة تطرح عن طريق البول إذا كان وزنها الجزيئي أقل من 250 أو عن طريق الصفراء إذا كان وزنها الجزيئي أكبر من 250 .

يعد هذا الاقتران من أهم الاقترانات بسبب اقترانه مع عدد كبير من المواد السامة و الأدوية وسهولة الحصول عليه (الغليكوجين موجود بكثرة في الجسم).

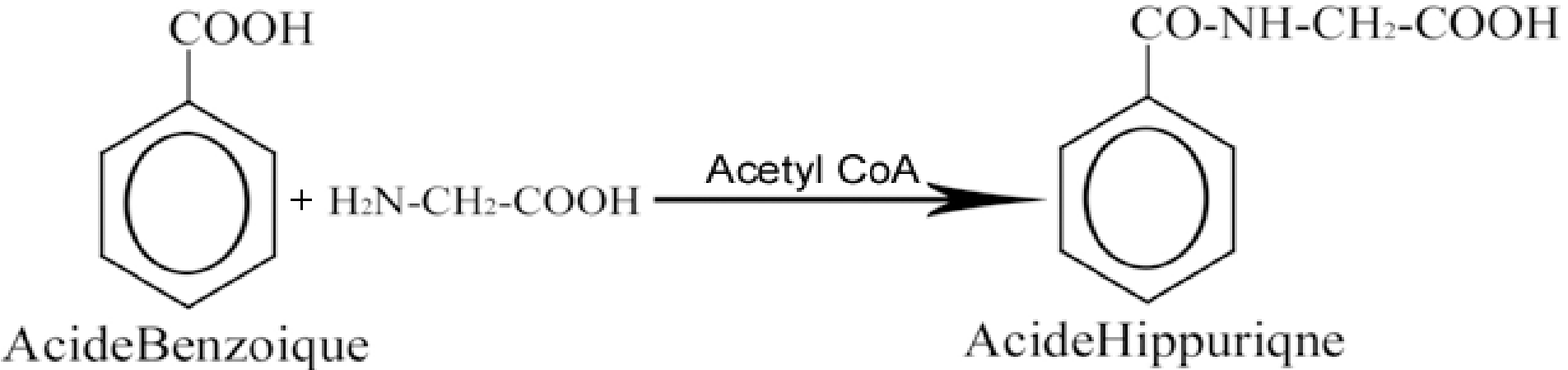
ثانياً الاقتران الكبريتي

عدد لا بأس به من المواد السامة والأدوية التي تخضع للاقتران الغلوكوروني تخضع أيضاً للاقتران الكبريتي حيث تتشكل مركبات قابلة للانحلال في الماء وقابلة للإطراح. المركبات القابلة للاقتران هي: **الفينولات والأغوال والأمينات** ويتم على الشكل التالي:



ثانياً الاقتران الغليسيني

يتم في الكبد وهو يخص الحموض الكربوكسيلية العطرية ويتم على الشكل التالي
مثال أول

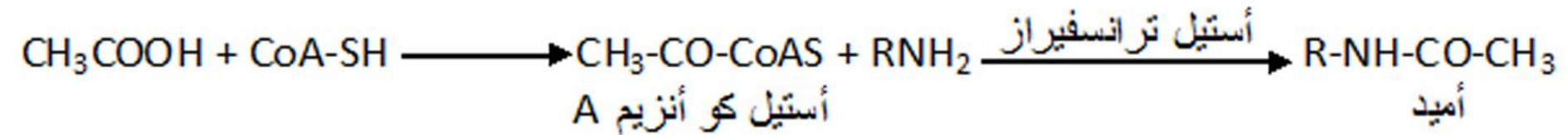


مثال ثاني

الاقتران الغليسيني لحمض الصفصاف يتحول إلى Acid Salicyluric

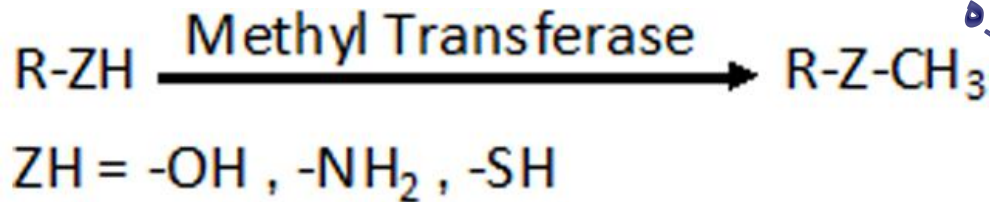
رابعاً تشكل مركبات أستيلية

تتم في الكبد وتخصص المركبات الأمينية العطرية RNH_2 و RNH-NH_2 حيث تتحول إلى أميد على الشكل التالي



خامساً تشكل مركبات أستيلية

إن نزع جذر الميثيل نزعاً تأكسدياً يحدث بكثرة في المتعضية ولكن إدخال جذر الميثيل نادر وقليل في الجسم ويتم على المركبات التي تحوي أمين هيدروكسيل أو سلفوهيدريل.

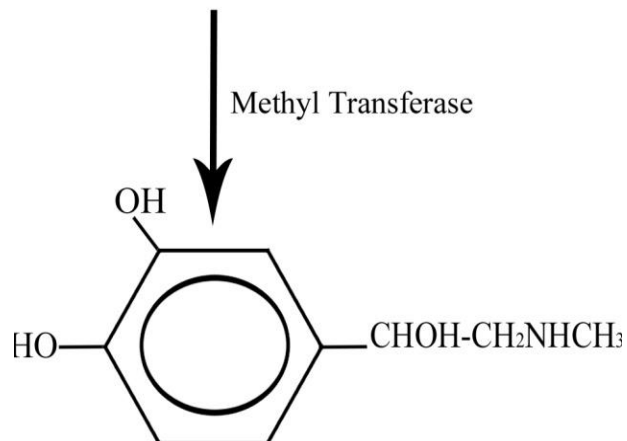
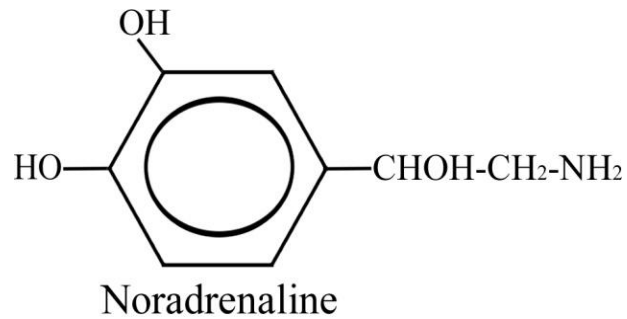


مثال ثاني:



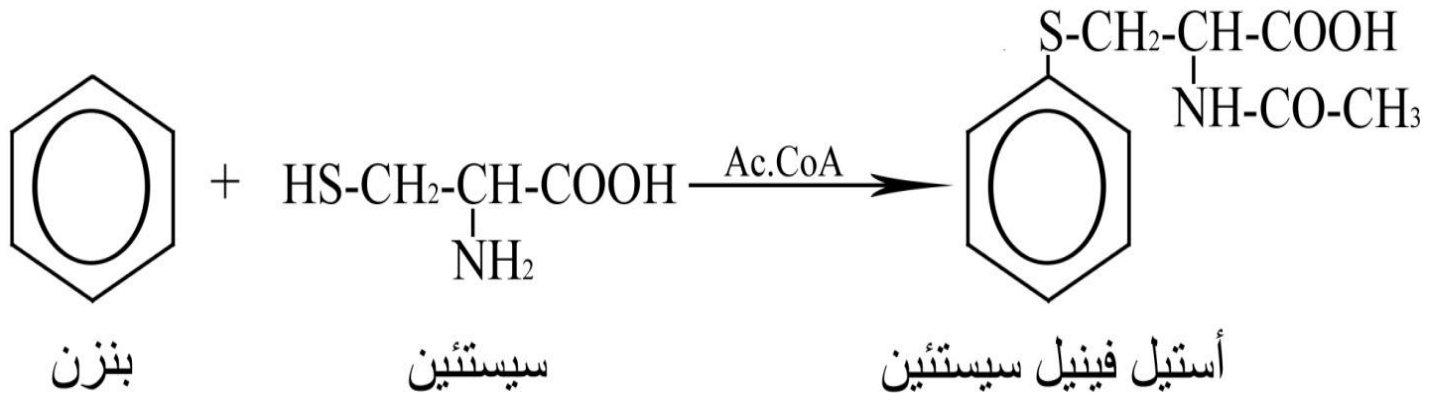
كما توجد بعض الشوارد المعدنية تستقلب بهذا الشكل كالزرنين الذي يتحول إلى دي ميثيل أرسين ذو رائحة الثوم وهو يطرح عن طريق الرئتين .

مثال أول:



سادساً شكل مركبات ميركابتورية

يتم في الكبد اعتباراً من المركبات العطرية التي تتحول إلى مشتقات N -أستيل سيستئين .



سابعاً تشكل مركبات ثيوسيانيد

يتم تحول المركبات السيانورية إلى مركبات ثيوسيانيد تحت تأثير أنزيم روديناز وبوجود الكبريت الذي يتم الحصول عليه من البروتينات و الحموض الأمينية التي تحوي الكبريت كالسيستئين و الميثيونين .



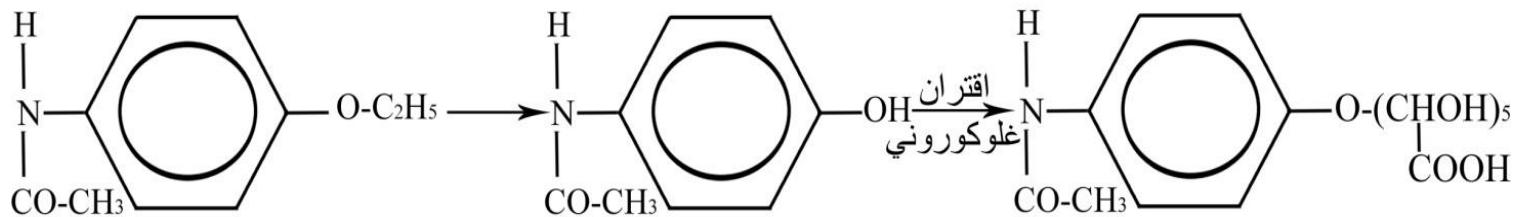
يطرح الناتج عن طريق البول بشكل أملاح تدعى (رودانيد) ويتم الكشف عنها بتفاعلها مع كلوريد الحديد وإعطائها اللون الأحمر وهي أقل سمية من السيانيد بحوالي 300 مرة .

دور الأنزيمات في استقلاب المواد السامة

إن أغلب المواد الغريبة عن الجسم (Xenobiotic) سواء كانت دوائية أو سمية فهي غير قابلة للتحلل في الماء لأنها لا تحوي زمر مستقطبة ، وهي تتراكم في أنسجة الجسم ، أما طرحها من الجسم فيتم بصعوبة حيث يطرأ عليها تحولات استقلابية كثيرة لتتحول إلى مواد قابلة للتحلل في الماء ويمكن طرحها .

مثال:

الفيناسيتين مادة غير قابلة للانحلال في الماء بسبب وجود الحلقة العطرية وجذر الإيثيل وجذر الميتيل وبتحولات استقلابية يتم نزع جذر الإيثيل فتصبح متوسطة الانحلال في الماء ومتوسطة السمية ، وباقتران غلوكوروني أو كبريتي تصبح قابلة للانحلال في الماء وبالتالي تصبح قليلة السمية ويمكن طرحها .



إن بعض المتعضيات لا تمتلك الجمل الأنزيمية التي تقوم بأكسدة المركبات السمية ومن ثم اقتران هذه المركبات ، ولهذا فإن أجسام هذه المتعضيات لا تستطيع استقلاب هذه المواد السامة ولا تستطيع طرحها ، وهذا ما يفسر لنا السمية الشديدة التي تمتلكها بعض المواد لدى دخولها أجسام الأطفال حديثي الولادة .

بعض الملاحظات

1. يطرأ على المركب السام العديد من التحولات الاستقلابية فيصبح إما أقل سمية أو عديم السمية .
2. لا تستقلب جميع المواد السامة بنفس السرعة .
3. للكبد دور كبير في عمليات الاستقلاب وهذا ما يفسر خاصة التحسس الشديد التي يتصف بها هذا العضو نحو المركبات السامة .
4. تكون بعض المركبات الاستقلابية أشد سمية من المواد المستقبلة نفسها ومن الأمثلة على ذلك :
 - يتحول البنزن إلى فينيل أسيتيل سيستئين أو بولي فينول الذين يمتلكان تأثيراً مثبطاً لنقي العظام .
 - يستقلب الأنيلين و النيتروبنزن إلى هيدروكسيل أمين وبارا أمينو فينول الذين يحولان الهيموغلوبين إلى ميثيموغلوبين .