الباب الرابع عشر

ديناميكية ارتباط وتخزين

الكيماويات السموم و الملوثات البيئية

obeikandl.com

obeikandl.com

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 عالى (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 (Stoage depot) ، و عادة فجزيئات السم أثناء تخزينها لا تسبب تأثيرات خطرة 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 Storaage depots):

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

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

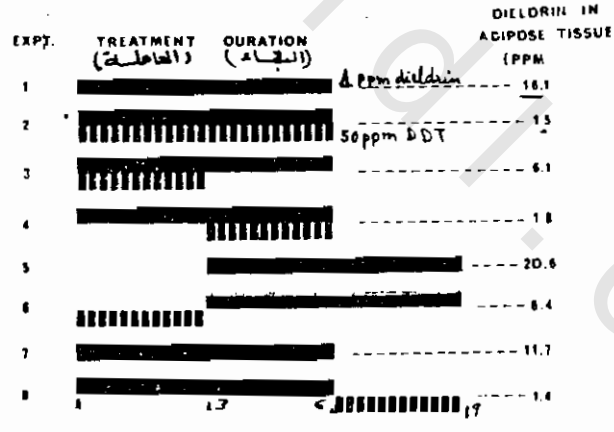
- تمتص وتذوب في الأنسجة الدهنية (Addipose tissue) .
- تتراكم حيويا (Bioacumulation) في الأنسجة الدهنية وبدون حدوث ضرر لهذه الأنسجة الدهنية وبين حدوث ضرر لهذه الأنسجة خاصة هذه المجموعة من السموم الهيدركربونية العضوية الكلورونية فسميتها الحادة منخفضة للثدييات (Mammals) وذوات الدم الحار (Warm blooded) .
- 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 أتزان ديناميكي عكسي (Reversible Dynamic Equilibrium) مع جزيئات السموم الحرة الموجودة فى بلازما الدم بالفقريات أو في الهيموليمف باللافقاريات لذا فان فترة نصف حياتها تكون طويلة جدا في نفس الوقت فان الكمية المخزنة والحرة 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 الفسيولوجية لهذه الدهون والبالغ نسبتها ٥٠% من وزن الشخص البدين (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 الليبيز (Lipase) وهو ما يؤدى لتحرر وانفراد الدهون (Release) فيؤدى بدوره لزيادة مفاجئة في تركيز جزيئات السموم التي كانت مخزنة فيها في صورة حرة في بلازما الدم أو الهيموليمف و التي قد يكون تركيزها عالي لدرجة تكفى لإحداث فعلها السام والقتل .

ولوحظ أن تغذية الفئران على غذاء معامل 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 a 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 خاصية الألبيومين (Albumin) بروابط عكسية (Reversible bonds) كروابط القوة الأيونيه 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 أتزان ديناميكي كيميائي (Dynamic equilibrium) لدرجة أن الأشكال الحرة والمرتبطة تكون في حالة أتزان 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) :

$$[Toxic] + [Protein] \underset{\text{(ثابت التفكك: K2)}}{\overset{\text{(ثابت الربط – التثبيط : } K_1\text{)}}{\rightleftharpoons}} [T-P]$$

جزيئ السم — البروتين — جزئي السم المرتبط بالبروتين

∴ ثابت الاتزان للاتحاد : $1/Ka = [T][P] / [T-P] = (K)$

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

وبمجرد إرتباط جزيئ السم بالبروتين [T – P] يتحركا معا بالدورة الدموية وأثناء ذلك قد يتفكك أو يرتبط بجزيئي 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 لجزيئي 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 (Ka منخفضة) أو الارتباط مع تركيزات عالية مع البروتينات ذات الميل المنخفض (Ka مرتفعة) أو تغير قيمة ثابت التفكك (K a) يتغير 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 × ثابت الميل (Ka) يكون في حدود ١٠ ^{٨} مول أو أكثر .
- ميل منخفض غير متخصص وسعة عالية: حيث الميل المنخفض × ثابت الربط يكون في حدود ١٠ ^{٤} مول أو أقل. والميل المنخفض غير المتخصص للارتباط يمثل الارتباط بالسموم الغير قطبية .

والميل العالي للارتباط يكون الرئيسي ويوصف فعله بمعادلة (Scatchard) :

V (عدد مولات السم/مول بروتين) =

Kn (ثابت الميل الداخلي). [A] التركيز الحر للربط) / [A].K+1

حيث n = عدد المواقع الرابطة

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

وعند توقيع V [A] مقابل V 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 أخر ويحل محله وهنا تعزى السمية الى السم ذو التركيز الحر الأكبر ،

فتحل أيونات الزئبق Hg^{2+} ذو الميل العالي محل أيونات الكادميوم (Cd^{2+}) على جزئي 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 آليات 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 فالأرتباط 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) بطيئ 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 .

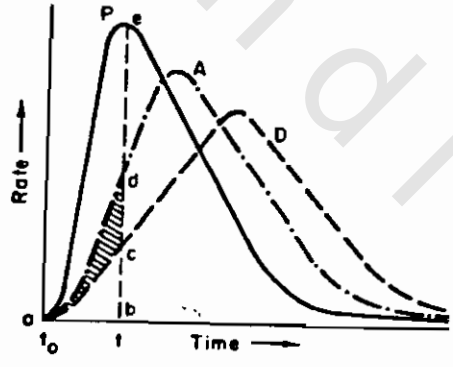
أما جزيئات السموم الحامضية و القاعدية لا تمتص خلال الأوساط الحامضية والقاعدية لعدم تأينها :

فانخفاض قيمة معامل التأين لجزيئات سم حامضي تدل على قوة

حامضيتة وبالتالي نسبة كبيرة من جزيئاته تكون متأينة لا تمتص بالوسط الحامضي.

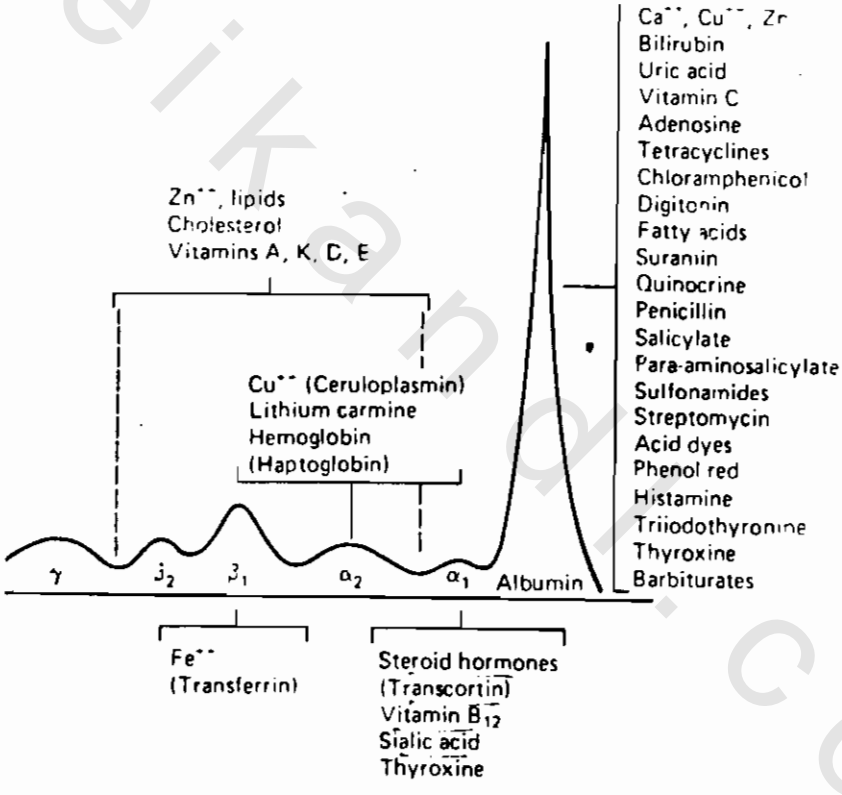
وأرتفاع قيمة معامل التأين لجزيئات سم قاعدي تدل على قوة قاعديته وبالتالي نسبة كبيرة من جزيئاته متأينه ولا تمتص بالوسط القاعدي.

وللكبد والكلية قدرة عالية للارتباط بجزيئات السموم ولكونهما عضوي إخراج هامين وآلية إخراجهم سواء الانتقال النشط عن طريق الصفراء أو بارتباطها بالبروتينات الموجودة بسيتوبلازم الخلايا الكبدية و التى 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 (١٤-٢) : منحنيات إفتراضية للنفاذية(P) و التنشيط (A) و الإنهيار (D) لمبيد حشري بإعتبارها عمليات من الدرجة الأولي

وترتبط أفراد عائلة السيكلوداينات (Cyclodincs) بدم الأرانب وكرات الـدم الحمراء (الهيموجلوبين) أساسا وليست كرات الدم البيضـــاء أو البلازمـــا أو الصفائح الدموية حيث ترتبط أساســـاً بالـــهيموجلوبين و الالبيوميـــن و λ – جلوبيولين بالأرانب في حين ترتبط بالفئران مع (pre & pot albumin) حيـث تكون نسبة توزيعها بين البلازما والخلايا ١٩: ٣٧ ، شكل رقم (١٤-٣).
أما أفراد عائلة ددت ومشابهاته وممكناته (DDT) فلوحظ مصاحبته لألبيوميـــن البلازما والجلوتامين الأصفر.



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

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

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

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

وجزيئات السموم الملوثات البيئية والغريبة عن الجسم و مكوناته والمترسبة في العظم تكون غير محجوزة بهذه الأنسجة فالسموم يمكن وأن تنفرد بالتبادل الأيوني على سطح البللوره العظام عند إذابتها خلال النشاط لـ (Osteoplastic activity). والزيادة 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 . ويوجد ٩٠% من محتويات الرصاص بالهيكل العظمى بالجسم وتؤدى لأعراض سمية مزمنة كما سبق .

كذلك فجزئيات الرصاص و الاسترانشيوم لها القدرة على التنافس و إزالة الكالسيوم من شبكة(Lattice) ببللورات الهيدروكسي أباتيت(Hydroxy aptite) وتحل محلها .

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

بها التبادل الأيونى هي سطوح بللورة الهيدروكسى أباتيت والكثير مكن هـذه البللورات تكون صغيرة وذات أبعاد تؤدى في النهاية لزيادة مساحة المسـطح بالنسبة لوحدة الوزن و هنا يدخل جزئيات المركب السام للغلاف الـهيدراتى (Hydration shell) للبلورة أولا ثم يتخلل لسطح البلورة وأخيرا يتبادل مكانـها مع الكالسيوم .

ولا يتم التخلص من جزئيات السموم المترسبة بالعظـام فـي صـورة عكسية بل تحدث الإزالة عن طريق التبادل الأيونى أيضا عند سطح البلـورة أو بإذابة بللورات العظام من خلال نشاط خلايا العظـم (Osteoblastic cells) وزيادة النشاط التحللى له والذي يحدث بعد الترسـيب بـهرمون مجـاورات الدرقية (Parathormone) فيؤدى لزيادة التمثيل السام والمنعكـس علـى زيـادة تركيز السم بالبلازما .

كذلك يؤدى تلوث الهواء الجوى بغاز فلوريد الهيدروجين (HF) وزيـادة عن ٠,٥ جزء بالمليون لتسمم فلوري (Fluorosis) على هيئة بقع كلبية صفراء أو بنى (molted enamel) . يتبعها ظهور حفر (pitting) ثم تتصلـب العظـام والغضاريف (Sclerosis) فى حين ترسبه بالأسنان يمنـع تسوسـها لمقاومـة التحلل بالأحماض البكترية المنتجة .

كما أن دخوله عن طريق الفم يؤدي إلي امتصـاص ٩٠% بالأمعـاء وذلك تبعا لنسبة الكالسيوم والألومنيوم بها كذلك المحتوى الدهنى حيث يدخـل في تكوين بللورة الهيدروكسى أباتيت كمـا سـبق فيحـل محـل مجموعـة الهيدروكسيل أو الكربونات .

ويتحد الفلور ببخار الماء بطبقات السحب الممطـرة بالـهواء الجـوى ويتحول لحمض فلوريد الهيدروجين فتزيد حموضة المطـر فتنفـذ وتتخلـل أنسجة النبات فيؤدى لموتها مباشرة فتتحول خلاياه للـون البنـى وتتكمـش وتموت القمة النامية :

$$F^- + H_2O \rightarrow HF + OH^-$$

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

يؤدى تواجد متبقيات جزئيات السموم و الملوثات البيئيـــة بالأعضـــاء التناسلية لتراكمها الحيوي وتخزينها بالأعضاء الغنية بالهرمونات حيث لوحـظ تركيز عالى من الديلدرين و الددت بالأجسام الصفـــراء للمبيـــض و الغـــدد الثديية .

درس سميث توزيع مركب الددت المقدم لذكور الفئران مع الغـــذاء فـــي صورة معلمة (H^3-DDT) حيث وجد مستويات عالية بالأعضاء الذكرية خلال ١ - ٤ ساعة بالأنسجة الدهنية و التي كانت أكثر تسمما من بلازمـــا المنـــى وبعد ٢٤ ساعة وجد تركيز عالي في البروستاتا مما يوضـــح أنـــها المكـــان الحقيقي للتخزين والتراكم على المدى الطويل (Long term exposure)

ويؤدى تواجد متبقيات السموم بالأعضاء التناسلية لتأثيرات عكسية غـــير مباشرة وتغيرات وظيفية و مورفولجية علاوة علي تتداخلها مع دورة الشـــبق الدورة النزوية عند الحيوانات (Estrus) مما يؤدى لتأخير الفتح المهبلى وزيـــادة وزن المبايض والرحم لتراكمها حيويا (Bio accumulation) بالأعضاء الغنيـــة بالهرمونات .

٥. المشيمة والأجنة : (Placenta and Fetus)

لسنوات طويلة ظل مصطلح حاجز المشـيمة (Placental barrier) يعـبر تماما عن مفهوم الوظيفة الرئيسية للمشيمة في حماية الجنين ضـــد مـــرور المواد الضارة والسموم البيئية الهادمة للصحة من الأم للجنين كمـــا أن لـــها وظائف أخرى مثل نقل المواد الغذائية والحيويـــة الأساســية (كالأحمـــاض الأمينية والجلوكوز والفيتامينات) والأيونات الغـــير عضويـــة والمركبـــات العضوية البطيئة من الأم للجنين ضد التركـــيز ، كذلـــك تبـــادل الأكســـجين والفضلات مثل ثاني أكسيد الكربون بين الأم والجنين وفـــى نفـــس الوقـــت 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 وعموما يتكون من :

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

وتزداد النفاذية بقلة سمك المشيمة فنفاذية مشيمة الأرنب أكثر من نفاذية مشيمة الإنسان . وعندما تتلاشى طبقة (Endothelium) حتى (Chronic Villibath) في دم الأم فأنها تسمى (hemochorial) وفى بعض الأنواع فان بعض أنسجة الأجنة تغيب ويسمى (Hemocndothelial) ولهذا قد يتوقع بأن المشيمة الرقيقة نسبيا في الفئران أكثر نفاذية للمواد السامة عن المشيمة بالأنثى الإنسان و التي تكون أكثر سمكا بينما تكون في الغنم أقل نفاذية وفى بعض الأنواع المتعددة فان المشيمة ربما تتغير أيضا هستولوجيا خلال الحمل (gestation) فعلى سبيل المثال في الأرانب عند بداية الحمل فان المشيمة تتكون من ست طبقات كبرى (Epithelochorial) وفى نهاية الحمل فان المشيمة تكون من طبقة واحدة (Hemoendothelial) . واختيارية (Selectivty) حاجز المشيمة أقل من اختيارية الحاجز الدموي المخي : فجزئيات الملوثات و السموم البيئية والنواتج التمثيلية الغير قطبية : تجد طريقها للجنين بسهولة وتنتشر منة 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 سريعا . أما جزئيات المواد و الملوثات و السموم البيئية والنواتج التمثيلية و المشابه

في تركيبها للبيورينات تمر طبيعيا من الأم للجنين .

وجزئيات المواد الغريبة كالفيروسات والبكتريا الحيوية و الجلوبيولين (لا يتحلل مائيا) وكرات الدم الحمراء تمر منه بالانتشار البسيط .

وتظهر آلية الانتشار وهى الآلية التي بواسطتها تنتقل أغلب السموم عبر المشيمة . كذلك لمعدل ذوبان المواد و الملوثات 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 الأمنية والسكريات الأساسية الضرورية essential والأيونات مثل الكلسيوم والحديد تنتقل من الأم للجنين ضد التدرج في التركيز (Against a Conc. Gradient) أما الأكسجين فلا يظهر أنة ينتقل عبر المشيمة بالانتشار البسيط .

وبصفة عامة فان 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) والبريميدات (pyrimids) و التي طبيعيا ما تنتقل انتقالا نشطا من الأم للجنين دوريا .

والعديد نم 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 بالإنشار السلبي هي المواد الأكثر ذوبانا في الدهون حيث تعبر بسرعة ويحدث لها اتزان بين الأم والجنين بسرعة عالية .

وجد أن لبعض أنسجة الأجنة القدرة على تركيز بعض السموم البيئية داى ميثيل هالونتين (Dimelhyl halontion) بمعدل نصف ما يحدث بالغنم نتيجة للإختلاف في ارتباطها بالبروتين البلازمي لكل من الأم والجنين كذلك فبعض الأعضاء مثل الكبد في حديثي الولادة والأجنة لا تركز المواد الخارجية المنشأ وهنا سوف نجد مستويات منخفضة في الكبد والجنين ومن ناحية أخرى فان 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 ونواتـــج تمثيلـــها ببلازمـــا الجنين (٥٠%) و الذي كان أقل بكثير منه فى بلازما الأم (بقيـــاس نشـــاط أنزيم الأستيل كولين الأم ، لذا فتجويع الأم يزيد من تركـــيز الســـم ونواتـــج تمثيلة بالجنين كذلك فعند تغذية الفئران على مركب الكيبون (مبيد) بجرعـــة ٤٠ جزء من المليون وبلغت نسبته بالكبد ٤٥ جزء في المليـــون وبالأنســـجة الدهنية ١٣ جزء في المليون .

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

٦. الجهاز العصبي كمستودع لتخزين الســـموم (Nervous system ss a Storage depot)

يعد الجهاز العصبي من أهم المواقع الأستيراتيجية لمهاجمة جزئيـــات السموم فيميل المخ لتجميع كميات قليلة منها بنوعيات تركيبية خاصـــة وهنـــا يتبادر سؤال هام هل للعائق الدموي المخي (Blood Barrier Brain : BBB) آليـــة ما ضد نفاذ وتراكم مثل هذه السموم رغم أنه مبطن بشعيرات دموية كثيفـــة و بالتالي احتجازه ضروري لاختراق السموم الموجودة فـــي الـــدم . فالعـــائق (Barrier) ليس حاجز بالمعنى المطلق لمرور المواد الســـامة خـــلال الجـــهاز العصبي المركزي ولكن يمثل أكثر المواقع التي تقل فيها التغذية عن أغلـــب المساحات الأخرى من الجسم فالعديد من السموم لا تدخل المخ بكميات يمكـــن تقديرها .

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

- يتميز بقلة 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 التجزيئى 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 الليبيدى 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 الصنبوري (Lateral nuclei of hypothalams) والفص الخلفي المخي للهيبوفيسيس (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 الأستروسيت (Astrocytes) .
- تركيز البروتين في السائل البيني (interstitial fluid) في الجهاز العصبي المركزي يكون أقل كثيرا عن أي مكان أخر بالجسم ولهذا فعلى النقيض لنسيج أخر فان جزيئات السموم و الملوثات البيئية تتحرك بصعوبة بين الشعيرات الدموية الدقيقة مع الحصول على زيادة للسائل البيني وهذه الصفات معا تلعب دورها كآلية للحماية لخفض توزيع السموم بالجهاز العصبة المركزي .

- دخول السموم للمخ يتبع عموما نفس الأساسيات التي تنتقل 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 متاينة 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 : المبتسرين 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 يؤدى الرصاص إلي أمراض الدماغ (Encephalo pathy) بحديثي الولادة فقط وليس بالكبار.

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