الفصل الرابع

آليات التسمم

أولا: نظرية المستقبل The Receptor Theory :

يعطى المصطلحان «حاد» acute و «مزمن» chronic توضيحاً ما لدرجة التسمم. والزمن المتضمن لمدة التعرض، ولكنهما لا يعكسان مطلقاً الآلية التى تمت بها عملية التسمم. على أن هذه التأثيرات غالباً ما تكون واضحة، ويمكن تعيينها وتقديرها كمياً، عن طريق الفحص الاعتلالى (الباثولوجى) والاختبارات الفسيولوجية والكيميوحيوية (البيوكيميائية) لوظائف الأعضاء، أو عن طريق الملاحظة المباشرة، فى حالة التأثيرات السلوكية. إلا إنه يبقى أن نؤكد على أن أسباب هذه التأثيرات الملاحَظة ليس من السهل دراستها بوجه عام.

فبعض السموم كالأحماض القوية والقلويات والفينول، بمقتضى تأثيرها المُهيِّج، فإنها تؤدى تأثيراتها التسممية بطريقة مباشرة، أى عند ملامستها لأى نسيج من أنسجة الجسم، والأنسجة الأكثر تعرضاً لمثل هذا النوع من التسمم هى تلك الأنسجة التى تتصل بالبيئة الخارجية بشكل مباشر، مثل الجلد والأغشية المخاطية، وأجهزة الهضم والتنفس، وأعضاء الحس. ومع ذلك، فإنه بعيدا عن هذه المواد، ذات التأثير الموضعى، فإن كثيراً من المواد الغريبة لها تأثيرات محددة نوعاً ما، تنتج من تأثيرها الانتقائى على أنسجة أو أعضاء مستهدفة داخل الجسم. وعلى سبيل المثال: فإن سماً أو عقاراً (اعتماداً على الجرعة) من مادة الديجيتاليس يؤثر بطريقة انتقائية على عضلة القلب، دون أن يؤثر على عضلات الجسم الأخرى. أما المبيد الحشرى د. د. ت. (DDT) والكلورينات العضوية الأخرى، فإنها تؤدى إلى الوفاة، وذلك بإثارتها للجهاز العصبى للحشرة.

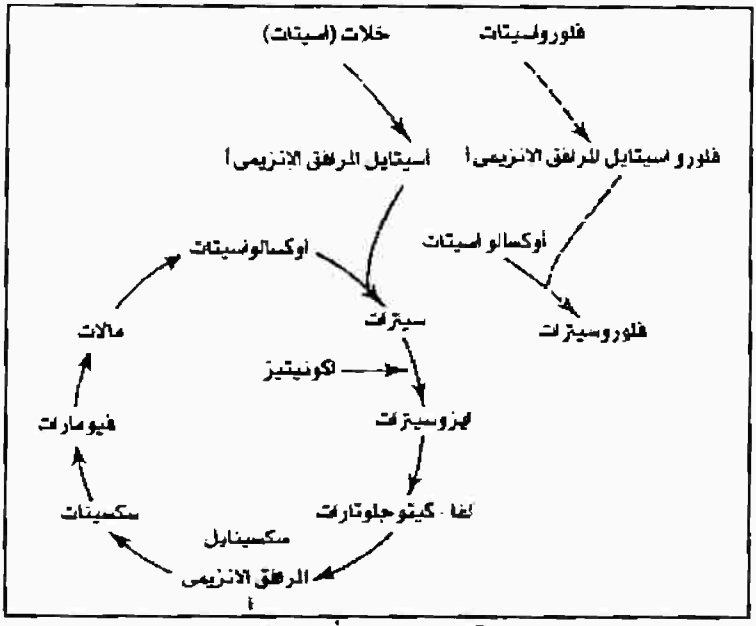
هذا ويمكن تفسير هذه الانتقائية، جزئياً، عن طريق نظرية المستقبل التى كان أول من اقترحها العالم الألمانى بول إيرليخ، تحت ما أسماه بفرض السلسة الجانبية. فيفترض صاحب هذه النظرية أن للخلايا مجاميع كيميائية (سلاسل إيرليخ الجانبية)، التى تُكوّن جزءًا لا يتجزأ من غشاء الخلية أو السيتوبلازم، ولها القدرة على الاتحاد بالمواد الغريبة، مثل العقاقير والمستضدات والسموم. وتُحدث إثارة للخلية، عن طريق ارتباط المركب الغريب بهذه المستقبلات، ويعتقد أن يتمخض عن ذلك تغيّرات فسيولوجية فى الخلية، فإذا شملت هذه التغيرات عددًا كافيا من الخلايا المماثلة، فقد يؤدى ذلك إلى تأثير سُمّى ملحوظ.

هذا، ويُعتقد أن أنواع الخلايا المختلفة تحمل مستقبلات متباينة، وأن المواد الغريبة لها قدرة على الارتباط فقط بتلك الخلايا التى تحمل مستقبلات متممة لتركيبها، وهذا يفسر السبب الذى من أجله أن نوعاً معيناً من الأنسجة أو الخلايا يعمل كهدف لمركبات غريبة بنوعها، ويمثل هذا أساساً للتأثير الانتقائى للمواد الغريبة، التى تشمل كلا من العقاقير والسموم.

ثانيا: التأثير على الأنظمة الإنزيمية:

إن الدور الحيوى الذى تقوم به الإنزيمات ضرورى لجميع صور الحياة، وعلى ذلك فإن أى خلل فى نشاطها الطبيعى قد ينعكس على هيئة تأثيرات ضارة أو سامة. وبرغم أن السموم قد توقف أنشطة الإنزيمات، عن طريق التأثير المباشر على قواعدها، أو على بعض مرافقاتها الهامة، فإنها بالطبع تؤثر على الإنزيمات نفسها. والمثل الذى نسوقه الآن يبين الضروب المختلفة، التى يمكن أن يتم من خلالها التنشيط الإنزيمى. فالسم الذى ينافس القاعدة الطبيعية للإنزيم، على الارتباط بمركز النشاط الإنزيمى سوف يتقبله الإنزيم لاسيما إذا كان يشبه إلى حد بعيد تركيب القاعدة الطبيعية لهذا الإنزيم، وبذلك يتمكن من تثبيط الإنزيم وإعاقته عن تأييض (أى التعامل أيضا مع) القاعدة الصحيحة.

وفى حالات كثيرة، فإن التثبيط التنافسى يشارك فى بعض الأنشطة الكيميوحيوية، التى تؤدى إلى تكوين نواتج سامة، ونضرب لذلك المثل الذى نلخصه بالشكل رقم (٤).



شكل رقم (٤): يوضح أن دورة كربس
(دورة الحمض ثلاثى الكربوكسيل) تتم طبيعيا

ففى الأحوال الطبيعية تستكمل الدورة، التى تبدأ بتكاثف مجموعة الخلات (الأسيتات) المشتقة من المرافق الإنزيمى الخللى أ (استيل المرافق أ) مع جزىء الأوكسالوأسيتات لتكوين جزىء حمض السيتريك، الذى يعمل بدوره كقاعدة لإنزيم الأكونيتيز، فيعمل على تحويله إلى حمض الأيزوسيتريك. وعلى الرغم من أن جزىء الفلوروأسيتات يشبه - إلى حد كبير - من الناحية التركيبية جزئ الخلات (الأسيتات) ومن ثم فقد يشرع فى دخول دورة كربس بدلا من الخلات (الأسيتات) فيكون جزئ الفلوروسيترات، وهذا الجزىء يثبط إنزيم الأكونيتيز وبذلك يمنع استعمال السيترات فى الدورة فيؤدى ذلك إلى تراكم كمية كبيرة منه فى الأنسجة، ولأن الخلية قد قامت بتسميم نفسها بإنتاج وسيط أيضى سام من الفلوروأسيتات، فإن هذه العملية تعرف بالتكوين القاتل.

وهناك بعض السموم الأخرى التى تخمد inactivate الإنزيمات، وذلك بإحلالها محل مجاميع معينة (محدودة) فى الجزىء، وعلى سبيل المثال: فإن كلا من الكادميوم والزئبق يحل محل الزنك، ذلك العنصر الهام فى الإنزيمات المعدنية مثل إنزيم الفوسفاتيز القاعدى ALP وبذلك تكبح عمل هذه الإنزيمات. هذا، ومن الجائز أن يكون التغيير فى بنية الإنزيمات نفسها، وبالتالى فإنها لا يمكن أن تعمل تحت تأثير مثل هذه السموم التى ترتبط ببعض المجاميع الكيميائية لهذه الإنزيمات، وعلى سبيل المثال: فالعناصر الثقيلة مثل الكادميوم والزنك والرصاص والزئبق، تلك التى لها قابلية كبيرة بالاتحاد مع مجاميع السلفهايدرل (SH-) سوف تكبح نشاط الإنزيمات، التى تحتوى على هذه المجاميع، وذلك بتكوين روابط «غير عكسية» مع هذه المجاميع، ومن أشهر الحالات المعروفة لمثل هذا النوع من التثبيط الإنزيمى ما يختص بتأثير الرصاص الذى يمكن امتصاصه من عوادم احتراق الوقود البترولى، فى وسائل المواصلات ، والذى يقوم بتثبيط إنزيم دلتا حامض أمينو لفيولينيت ديهيدريز (أحد الإنزيمات التى تحتوى على مجموعة SH)، وبذلك لا يقلل فقط من تكوين الهيموجلوبين، بل وبعض إنزيمات التنفس، التى تحتوى على مجموعة الهيم heam كإنزيم السيتوكروم p450.

ثالثا: تأثير السموم في الأغشية الحيوية:

إن استمرارية وصيانة الغشاء الخلوى، وبالتالى حياة الكائن الحى نفسه، رهن باستمرارية عملية تبادل المغذيات والوسائط الأيضية بين الخلية وما يحيط بها (من بيئتها) وما يجاورها من خلايا وتراكيب. إذ إن أحد أهم الوظائف الخاصة بالغشاء البلازمى يتمثل فى تنظيم مثل هذا التبادل، وأى مادة غريبة يمكن أن تُغيِّر تركيب هذا الغشاء، فإن ذلك مقترن بحدوث خلل فى وظائفه الطبيعية من شأنه أن يتدخل فى النقل الخلوى؛ وبالتالى فسيكون لذلك تأثير سام. وعلى سبيل المثال: فقد تدمِّر مذيبات الدهون الغشاء الخلوى كُلية، فيؤدى

ذلـك إلى اندثار محتويات الخليـة وتدميرها. على أن تأثير السـموم بوجه عام أقل من ذلك بكثير، أما التغيرات التى تتم على مستوى الأغشية مثل: اختزال حجم الثقوب، أو أى تغيير كيميائى من شـأنه أن يقلل من ذوبان الدهون فسوف يؤدى إلى إيقـاف أو إعاقة حركة الكيماويات كرد فعل طبيعى للتدرج التركيزى عبر غشـاء الخلية. فالعناصر الثقيلة نشـطة جدا فى هذا الشـأن، وعلى سـبيل المثـال: فإن عنصرى الزئبق والرصاص، يرتبطان بمجاميع السـلفهايدرل (SH ، والفوسـفات (phosphate) على سطح الغشاء الخلوى، وهناك أيضا كثير من المواد الضرورية التي تنتقل عن طريق الحوامل، الموجودة فى الغشاء نفسه، بينما تقوم السموم التى تؤذى أو تؤثر على هذه الحوامل أو على جزيئات أخرى سوف تؤثر على عمليـة النقل هذه، فمادة الفلوريزين phlorizin، على سـبيل المثال، تمنع امتصاص الجلوكوز مـن الأنيبيبات الكلوية، وذلك باتحادها بحوامل الجلكوز، وبذلـك تؤدى إلى ظهـور الجلوكوز فى البول، وهى الحالـة التى يتم فيها طرح الجلوكـوز فى البول. إن الانتقال النشـط ضد التدرج التركيـزى يتطلب طاقة ، وبالتالى فإن السـموم التى تؤدى إلى تقليـل إنتاج الطاقة أو تمنع تكوين جزيئات ATP، وهى الجزيئات المشـحونة بالطاقة سوف تؤدى بالتالى إلى توقف عمليات النقـل المعتمدة على الطاقة (مثال ذلك: مضخة الصوديوم) وبالتالى يؤدى ذلك إلى إيذاء الخلية إيذاء بالغاً.

وعلى شـاكلة الغشـاء الخلوى (البلازمى) فى أطراف جميع الخلايا والغشاء النـووى الذى يفصل بين السـيتوبلازم والبلازما النوويـة، فإن الخلايا تحتوى أيضـاً على أنواع أخرى مـن العُضَيَّات الأخرى، التى تتألف أساسـاً من تراكيب غشائية مثل الميتوكوندريا والشبكة البلازمية الداخلية الخشنة والأجسام الحالّة (الليسـوزومات)، والتى يمكنها بالمثل أن تتأثر سـلبياً (تتـأذى) بالكيماويات السامة. إن تهتك أغشية الليسوزومات (انفجارها) يمكن أن يكون خطيراً للغاية ذلـك أن الإنزيمـات المنطلقـة منها على إثـر ذلك قد تؤدى إلى هلاك الأنسـجة

المجاورة فحمض السليسيك مثلاً المشتق من السيليكا يسبب تهتك ليسوزومات خلايا الماكروفاج فى الرئة والذى يؤدى بدوره إلى انطلاق إنزيمات الليسوزومات التى تنتهى بهلاك خلايا الماكروفاج فيؤدى ذلك إلى حالة تُعرَف بالتحلل السيليكى والذى انتشر بين عمال المناجم والمحاجر.

وهناك بعض الأنشطة الخلوية الأخرى كتخليق الرنا RNA والدنا DNA، والنمو، والانقسام الخلوى والأيض العام. كل هذه الأنشطة معرضة أو قابلة للتأثيرات المعاكسة للسموم والمركبات الغريبة والخلل الناجم عن التسمم يمكن أن يحدث على جميع مستويات التعضى من الأجهزة تحت الخلوية إلى الأجهزة العضوية.

إضافة إلى الكيماويات التى تسبب هذه التأثيرات السامة فإن عدداً هائلاً من المواد السامة مسئول عن تأثيرات سامة من نوع أقل وضوحاً وتعريفًا، فعلى سبيل المثال فإن الكيماويات المسرطنة تؤدى إلى إحداث الأورام فى الأنسجة المخاطية أو الضامة. وأحد المظاهر المبكرة لهذا النوع قد تم ملاحظته عام ١٧٧٥م عن طريق السير بيرسيفال بوتس PERCIVAL POTTS، الذى عزا كارسينوما كيس الصفن (سرطان غدى) فى عمال تنظيف المداخن إلى طول مدة تعرضهم للسناج (السخام Soot).

هذا، وهناك العديد من المواد الكيميائية التى ثبت أنها مسرطنة مثل الأصباغ العضوية وبعض أنواع الهيدروروكربونات. وقد لوحظ مراراً أن تأثير هذه المواد يظهر فقط بعد سنوات عديدة من بداية التعرض لها، وهذا يبعث على الاعتقاد بأن فترة الكمون الطويلة هذه ضرورية لإحداث السرطان.

أما المواد التى لها القدرة على العبور أو النفاذ إلى المشيمة خلال مدة الحمل وتؤذى الجنين النامى فتُعرف بالمواد المشوِّهة هذا ويعتمد نوع الشذوذ والإيذاء أو العيب الذى تسببه المادة المشوِّهة – إلى حد بعيد – على مرحلة الحمل، التى تتعرض عندها الحامل إلى المادة الكيميائية. فالفترة الحرجة، بالنسبة للإنسان،

هى على وجه التقريب من نهاية الأسبوع الأول إلى الأسبوع التاسع أو العاشر بعد الحمل.

وربما كان عقار الثاليدومايد من أشهر العقاقير المسببة للتشوه الجنينى، وقد استخدم هذا العقار فى الفترة من ١٩٥٩ – ١٩٦١ فى عدة بلاد من غرب أوربا. شملت ألمانيا وبريطانيا كعقار مهدئ، بيد أن استعماله قد نجم عنه مجموعة متنوعة من التأثيرات السامة، تراوحت من الإيذاءات الخفيفة التى لوحظت على أصابع اليدين والقدمين إلى غياب الأطراف تمامًا Amelia .

وهناك بعض المواد الغريبة، ذات قدرة على إحداث حالة من فرط الحساسية، فى أشخاص معينين، بحيث إن التعرض لمزيد من هذه المواد يمكن أن يسبب تفاعلات موضعية أو جهازية ومثل هذه الكيماويات، وغالبا بالتآزر مع بعض العوامل الأخرى مثل البروتينات، تعمل كمواد مسببة للحساسية allergens، فتثير جهاز المناعة لكى يصنع أجسامًا مضادة من نوع الجلوبيولين المناعى IgE). وهذه الأجسام المضادة، لها قابلية خاصة للخلايا الصارية، والتى تتدخل بذلك فى التفاعل الطبيعى بين هذه المواد والأجسام المضادة، فتؤدى إلى تدمير الخلية، وانطلاق مادة الهيستامين والالتهاب والايذاء النسيجى. هذا ويتأثر الجلد والقناة التنفسية – على وجه الخصوص – وربما كان المضاد الحيوى المعروف بالبنسللين هو أشهر الأمثلة للعقاقير المسببة لفرط الحساسية، ولكن كثيرا من الملوثات البيئية لها أيضا القدرة على إحداث هذا التأثير السام.

احتواء وتوزيع السموم Uptake and Distribution of Poisons

فيما عدا الكيماويات القوية، كمواد التآكل التي تسبب إيذاء فوريا عند ملامستها، فإن معظم المواد السامة يجب أن يتم احتواؤها من البيئة أولا، وتوصيلها إلى الأماكن المستهدفة فى الجسم قبل أن تظهر تأثيراتها السامة، وهذا الانتقال قد يتم عن طريق المرور عبر أغشية الخلايا التى تحيط بأنسجة الجسم، فغشاء الخلية، الذى يتألف من مادة دهنية بروتينية، يمثل حاجزا مثقبا بثقوب يغمرها الماء، ووظيفته الأساسية الحفاظ على كينونة الخلية، التى

يخدمها، وهو يقوم جزئيا بهذه الوظيفة، عن طريق تنظيمه لحركة المواد، داخل وخارج السيتوبلازم.

أساليب النقل

١ - النفاذية البسيطة :

إن أبسط الوسائل، التى يتم عن طريقها نفاذ المواد المختلفة، عبر الأغشية الخلوية، بل وأكثرها شيوعا هو النفاذ باتجاه التدرج التركيزى، أى من المنطقة ذات التركيز الأعلى إلى تلك التي تتميز بتركيز منخفض، وهذه الحركة لا تتطلب استهلاك طاقة، وتبدو، على سبيل المثال، فى انتقال معظم المواد دهنية الذوبان غير المتأينة.

٢ - النقل المُيَسَّر (Facilitated Diffusion) :

وهذا النوع من النفاذية يتم عن طريق حامل، قد يمثل جزءًا من غشاء الخلية نفسها، يقوم بتجميع المادة الكيميائية على أحد جانبى الغشاء، ثم ينقله إلى الجانب الآخر لتحريره وإطلاقه، وعلي سبيل المثال: فإن جزيئات الجلوكوز والسكريات الأحادية الأخرى، يتم انتقالها عادة بهذه الطريقة. وهذه الطريقة مثل سالفتها (النفاذية البسيطة) لا تعتمد في عملها على الطاقة الأيضية، بيْدَ أنها تختلف عنها فى كونها قد تتوقف عند التركيزات العالية، وذلك أن الحامل الذى يقوم بالنقل يصبح مُشبعاً في هذه الحالة.

٣ - النقل النشط (Active transport):

تتميز الخلايا غالبا بالقدرة على تحريك وتخزين المواد ضد التدرج التركيزى، وهذا النشاط من الطبيعى أن يتطلب استهلاكا للطاقة، وعلى ذلك، فيشار له بالنقل النشط أو النقل المرتبط بالنشاط الأيضى، ونمثل لهذا النوع من النقل بانتقال أيونات الصوديوم عن طريق مضخة الصوديوم. هذا، وتقوم الحوامل هنا بعملية النقل تماما، كما هو الحال فى النقل المُيَسَّر، غير أن نشاط الخلية الأيضى، يزداد هنا لكى يوفر الطاقة اللازمة لعملية الانتقال ضد التدرج التركيزى.

٤ الترشيح (Filtration):

يعلل هذا النوع من النقل لحركة بعض المواد، كالماء وكثير من الأيونات والجزيئات المحبة للماء، ذات الأبعاد المناسبة طبقا للتدرج التركيزى، وذلك عبر الثقوب الصغيرة الموجودة بغشاء الخلية.

(أ) الالتقام الخلوى (phagocytosis):

(ب) التشرب الخلوى (pinocytosis):

إن المواد التى تتألف من أجزاء صغيرة، وتلك التى توجد فى محاليل يمكن أن تنتقل للخلايا بطرق تتضمن قذف extrusion أو اندغام envagination جزء من الغشاء الخلوى والتهام واحتواء engulfing جزء من البيئة خارج الخلية. وتتطلب هذه العملية طاقة.

العوامل التى تؤثر فى نقل المواد الغريبة:

نشأت آليات النقل، لكى تُمَكِن الجسم من امتصاص المغذيات والاحتياجات الأيضية، من البيئة الخارجية، وتوصيلها بين وداخل الأنسجة، ولم تنشأ لكى تهيئ انتقال المركبات الغريبة بسهولة للجسم، وعلى ذلك فإنه ليس من الغريب اكتشاف أن عملية انتقال معظم المواد الغريبة إنما تتم عن طريق النفاذية البسيطة، وليس عن طريق تلك العمليات المعقدة، التى ترتبط بالحوامل، فالحوامل غالبا ما تكون متخصصة جدا للمواد التى ترتبط بها بشكل عكسى، وبدون التشابه الكبير بين المادة الغريبة، من الناحية التركيبية والمادة الطبيعية القابلة للارتباط بالحامل، فإنه لا يمكن أن ترتبط بهذا الحامل، لكى يتم انتقالها.

إن العامل الحاسم فى تحديد كمية ومعدل النفاذية البسيطة، خلال غشاء الخلية البروتينى الدهنى، هو الذوبانية فى الدهون، فالمواد المُحبة للدهون تنْفذ بسهولة كبيرة بالمقارنة إلى المركبات الكارهة للدهون، بحيث إن معدل النقل يزداد تبعا لمعامل التوزيع، بين الدهون والماء ، كما هو موضح بالجدول التالى:

جدول (٣): يبين العلاقة بين معامل الامتصاص المعدى لثلاثة أنواع من الباربيتيورات ذات قيم متشابهة لثابت التفكك (pKA).

مادة الباربيتيوارت	PKa	Pc	النسبة المئوية للامتصاص
باربيتال	٧,٨	٠,٧	٤
سيكوباربيتال	٧,٩	٢٣,٣	٣٠
ثيوبنتال	٧,٦	أكثر من ١٠٠,٠	٤٦

هـذا وتنزع المواد غير المتأينة إلى أن تكون محبـة للدهون؛ وبذلك فالمادة غير الألكتروليتيـة تمر بمعدل يعتمد على معامل التجزئ، على الرغم من ذلك، فإن الأيونات بوجه عام محبـة للماء، ولذلك فإن مرورها يعتمد على درجة تفككها وذوبانها فى الدهون، وهذه المواد تشمل كثيرا من الأحماض العضوية والقاعدية، التى تمثل عقاقير هامة.

هـذا، ويمكن حسـاب كميـة أو مدى التفكك باسـتخدام معادلة هندرسـون - هازلبالخ.