الباب التاسع

التأثيرات الحيوية (البيولوجية) للإشعاعات المؤينة

Biological Effects of Ionizing Radiation

1- تقديم.

2- الوحدات الإشعاعية الحيوية (البيولوجية).

3- النظام الخلوي.

4- تتابع الأحداث حتى حدوث التلف الإشعاعي للنسيج (أو العضو).

5- العوامل التي تحكم التأثير البيولوجي.

6- آثار العلاج الإشعاعي.

* * *

1- تقديم

لوحظت آثار بعض التأثيرات الحيوية للإشعاعات المؤينة بعد فترة وجيزة من اكتشاف الإشعاعات النووية في عام 1895 م، فقد لاحظ Becquerl احمرارًا في جلده خلف جيب كان يضع فيه قارورة صغيرة بها راديوم، كذلك تلك الحوادث التي أصابت Pierre Cure وزوجه، ولكن التأثيرات الحيوية للإشعاعات المؤينة لم تكن مفهومة في حينه. في عام 1920 م بدأت حقبة استخدام حيوانات التجارب في هذا المجال حيث أفصحت نتائج هذه التجارب عن وجود علاقة بين خواص الإشعاعات المؤينة وتأثيرات حيوية مختلفة تتعدى حدود تلك التأثيرات الجلدية البسيطة التي لاحظها الأوائل. بعد استخدام النظائر المشعة المصنعة داخل المفاعلات النووية بعد عام 1946 زادت معلوماتنا عن التأثيرات الحيوية للإشعاعات المؤينة وأمكن وضع معايير أمان للتعامل مع المواد المشعة.

عند تعرض النسيج الحي للإشعاعات المؤينة يحدث العديد من التغيرات المختلفة على المستوى الجزيئي، تعتمد خطورة هذه التغيرات والفترة الزمنية اللازمة لظهور أعراضها على:

نوع الأشعة الممتصة - طاقتها - معدل امتصاصها - مدى حساسية النظام الحيوي الذي يتعرض لهذه الأشعة.

تتدرج هذه التغيرات من تغيرات بسيطة لا تلبث أن تزول بعد فترة وجيزة من زوال أسبابها إلى إعطاب بعض العناصر الخلوية وإحداث تغير في وظائفها ومن ثم إتلاف النظام الحيوي.

قبل الاسترسال في الحديث عن التأثيرات البيولوجية للإشعاعات علينا أن ندرك أن هذا المجال، حتى بعد كل هذا التاريخ، مازال بعد في مراحله الأولى، وأن قليلًا من مبادئه هي المعروفة وقدرًا أقل من التعميمات يمكن التثبت منها، ولكن من المستيقن أنه إذا تعرض نظام حيوي للإشعاعات النووية فإنه يتم امتصاص قدر من طاقتها يتبع ذلك سلسلة من العمليات الفيزيائية والكيميائية والحيوية التي قد تؤدي إلى نتائج مختلفة، غير أن تفاصيل بعض هذه الأحداث غير معروف على وجه اليقين، وبالرغم من هذا سنحاول هنا تقديم دراسة كمية مختصرة تتناول التأثيرات البيولوجية المختلفة.

2- الوحدات الإشعاعية الحيوية (البيولوجية [1])

أكدت الدراسات الإشعاعية الحيوية radiobiologic studies أن امتصاص الجرعات المتساوية لأنواع مختلفة من الإشعاعات بواسطة نفس النظام الحيوي لا يؤدي إلى نفس الدرجة من تأثير معين على هذا النظام، أي أنه بالرغم من ثبات كمية الطاقة الممتصة لوحدة الكتلة من النسيج وثبات تركيب النسيج المكون للعضو الممتص إلا أن درجة التأثير تختلف باختلاف نوع الإشعاع (من كونه فوتونات جاما أو جسيمات بيتا أو ألفا أو نيوترونات)، وهذا يعني أن ثمة نوع من الإشعاعات يكون أكثر كفاءة في إحداث تأثير حيوي معين من كفاءة نوع آخر من الإشعاعات، مثالا لذلك، تؤدي النيوترونات وجسيمات ألفا إلى تلف حيوي أكبر لنظام معين من ذلك الذي تؤدي إليه نفس الجرعات من فوتونات أشعة جاما أو أشعة X.

في ضوء هذا الاختلاف لم تعد وحدة قياس الأشعة الممتصة، الراد، مناسبة لتقدير كامل ودقيق للمخاطر الإشعاعية radiation hazards، ذلك بالرغم من أن خطر الإصابة يزداد بزيادة الجرعة الممتصة. فثَمة عوامل أخرى إذن يجب أخذها في الحسبان:

- تعرض كامل الجسم total - body exposure يكون أكثر خطورة من التعرض الجزئي partial exposure.

- التوزيع الهندسي لسقوط الأشعة على الجسم، بمعنى أن تعرض الأعضاء الرئيسة في منطقة الجزع trunk أخطر من تعرض الأطراف.

- ثمة مناطق أكثر حساسية للإشعاع، مثل مناطق تكوين الدم، بعض الغدد، عدسة العين، ....

- التوزيع الزمني للجرعة الممتصة، أي الفترة الزمنية التي على طولها يتم التعرض؛ بمعنى أن عددًا معينًا من وحدات الجرعة الممتصة rads تمتص على فترة قصيرة (دقائق أو ساعات مثلا) يكون أكثر خطرًا وتدميرًا لخلايا العضو من تناول نفس العدد من الجرعات على فترة أطول (شهورًا أو سنين، مثلًا).

---

(1) نستخدم الكلمتين «الحيوية» و«البيولوجية» بنفس المدلول.

- عمر الشخص الذي يتعرض للإشعاع؛ فالجنين أثناء تطوره developing embryo في رحم أمه يكون أكثر تأثرا، يلي ذلك الأطفال فالصبية، ثم البالغون.

- نوع الأشعة المؤينة، فتلك التي لها قيمة أكبر لمعامل الانتقال الخطي للطاقة LET تكون أكثر تدميرًا.

كل العوامل السابقة تفسر اختلاف التأثير الحيوي للإشعاعات المختلفة للأعضاء المختلفة، ومن هنا تأتي الحاجة إلى تقديم مفهوم الكفاءة الحيوية النسبية والجرعة المكافئة:

1-2 الكفاءة الحيوية النسبية والجرعة المكافئة

Relative Biologic Effectiveness (RBE) and Dose Equivalent (DE)

تعرف الكفاءة الحيوية النسبية على أنها:

النسبة بين الجرعة بالراد من فوتونات أشعة x العلاجية التي تؤدي إلى تأثير حيوي معين إلى الجرعة بالراد من النوع الآخر من الأشعة الأخرى التي تؤدي إلى نفس التأثير.

RBE=(dose in rads to produce a given biologic effect with therapy X-rays)/(dose in rads to produce the same effect with radiation under investigation)

وتأخذ هذه النسبة، RBE قيما أكبر من أو أقل من الواحد، يتوقف ذلك عما إذا كان التأثير الحيوي قيد الدراسة الناتج عن نوع الإشعاع قيد الاعتبار أكبر من أو أصغر من التأثير الحيوي الناتج عن فوتونات أشعة X العلاجية ذات الجهد 250KV، تلك المستخدمة كمرجع في التعريف السابق. على هذا يمكن النظر للتعريف السابق للكفاءة الحيوية النسبية على أنه النسبة بين الكفاءة الحيوية للإشعاعات المستخدمة والكفاءة الحيوية لفوتونات أشعة X العلاجية التي تؤدي إلى نفس التأثير الحيوي.

بالرغم من أن التركيب الكيميائي للنسيج الحي يتكون أساسا من الأكسجين والكربون الهيدروجين والنيتروجين وبعض العناصر الأخرى بنسب قليلة إلا أن التركيب التفصيلي لجزيئات الأنسجة المختلفة التي تتكون من تلك العناصر تجعلها متفاوتة في تأثرها بالإشعاع. هذا الاختلاف في التركيب البنائي يؤدي - ضمن عوامل أخرى- إلى عدم انتظام في توزيع

المادة المشعة الممتصة داخل النسيج. إن انتقال الطاقة من الإشعاعات المؤينة إلى مادة النسيج، فضلا عن أنه يعتمد على طبيعة وشحنة وطاقة الشعاع، فإنه يعتمد أيضًا على الطبيعة التركيبية للنسيج المعرض له، هذه العوامل تجعل التأثير الحيوي للإشعاع لا يتناسب فقط مع الجرعة الممتصة، وهذا بدوره يؤدي إلى طرح مفهوم **الجرعة المكافئة** Dose Equivalent (DE) الذي يأخذ بعين الاعتبار العوامل السابقة:

$$DE = D \times QF \times DF \qquad (9-1)$$

هي الجرعة الممتصة، QF تسمى معامل الجودة Quality Factor وهي كمية مرتبطة بالكفاءة الحيوية النسبية RBE والكمية DF تسمى معامل التوزيع وهو عبارة عن حاصل ضرب مجموعة من المعاملات التصحيحية correction factors التي ترتبط بتوزيع المادة المشعة خلال النسيج المكون للعضو والوضع الهندسي النسبي بين العضو المصدر والعضو الهدف.

العلاقة السابقة يمكن التعبير عنها بالعلاقة التقريبية:

$$DE = D \times RBE \qquad (9-2)$$

المعاملات السابقة QF، DF و RBE هي نسب (لا أبعاد لها) فالوحدة التي تعبر عن الجرعة المكافئة DE، إذن هي في الأساس نفسها وحدات الجرعة الممتصة D (وحدات طاقة مقسومة على وحدات كتل) ومع هذا فهي تأخذ اسمًا خاصًّا بها، **الرم**.

الرم The rem:

وحدة الجرعة الإشعاعية المكافئة، يتكون اسمها من الأحرف الأولى من العبارة roentgen equivalent man تأخذ بعين الاعتبار الكفاءة البيولوجية النسبية للإشعاعات المؤينة، حيث تساوي حاصل ضرب وحدة الجرعة الممتصة (بالراد) والكفاءة البيولوجية النسبية (RBE):

$$1\ rem = 1\ rad \times RBE$$

وبالتالي يمكن تعريف الرم بأنه:

الجرعة الممتصة من أي من أنواع الإشعاعات التي تؤدي إلى نفس الأثر الحيوي الذي يؤدي إليه امتصاص 1 rad من أشعة X العلاجية، أي عند RBE=1 .

على هذا، إذا كانت القيمة RBE = 10 للنيوترونات تؤدي إلى تأثير معين بحيث ينتج نفس التأثير عن 250 rads من أشعة X العلاجية أو 25 rads من النيوترونات نقول: إن 250 rems من أي من نوعي الإشعاعات يؤدي إلى نفس التأثير الحيوي (250x1 في حالة أشعة X العلاجية أو 25x10 في حالة النيوترونات). هذا يعني إذن أنه:

باستخدام وحدات الرم يمكن التعبير عن جرعات الامتصاص المختلفة من الإشعاعات المختلفة التي تؤدي إلى نفس الأثر الحيوي (المثال السابق: 250 rads في حالة أشعة X العلاجية و25 rads في حالة النيوترونات) بنفس القيمة (في المثال السابق: 250 rems في الحالتين).

الحقيقة السابقة ذات أهمية بالغة في مجال الإشعاع البيولوجي والأمان الإشعاعي حيث:

إذا ذكرت الجرعة بالرم فلسنا في حاجة أن نذكر نوع الإشعاع.

فمثلا إذا كانت 700 rems تكفي لقتل 50% من عدد فئران التجارب خلال 30 يوما فلسنا في حاجة للإشارة إلى نوع الإشعاع المستخدم فمثل هذا القدر من أي من أنواع الإشعاعات سوف يؤدي إلى نفس التأثير (النتيجة). أما إذا قلنا: أن 700 rads تكفي لقتل 50% من عدد فئران تجارب خلال 30 يوما، فإننا نتحدث عن فوتونات أشعة X أو جاما (في واقع الحال أن حوالي 70 rads من النيوترونات قد تكون كافية للوصول إلى نفس التأثير الحيوي، ذلك بفرض أن RBE = 10 للنيوترونات).

التحول من الراد إلى الرم ليس بالأمر المباشر أو اليسير، ذلك لعدم توفر طريقة مباشرة أو جهاز محدد لقياس الكفاءة الحيوية النسبية RBE، ولكن يمكن تقديرها فقط عن طريق اختبار كفاءة الإشعاع رهن الدراسة وكفاءة أشعة X العلاجية اللذين يؤديان إلى نفس التأثير الحيوي. إن قيم RBE التي يمكن التوصل إليها يشوبها قدر من عدم التحديد؛ لأنها تعتمد على الكثير من العوامل، منها:

نوع التأثير الحيوي قيد الدراسة – نوع الإشعاع وطاقته – العضو أو النسيج أو الخلايا قيد الدراسة – وجود الأكسجين من عدمه أثناء التعرض للإشعاع – معدل الجرعة.....

القائمة (1 – 9): قيم الكفاءة الحيوية النسبية لبعض أنواع الإشعاعات.

نوع الإشعاع	الكفاءة الحيوية *RBE*
فوتونات جاما بطاقة 4MeV	**0.7**
فوتونات **X** وجاما بطاقات متوسطة	**1**
جسيمات بيتا بطاقة 1MeV	**1**
جسيمات بيتا بطاقة أقل من 30KeV	**1.7**
بروتونات	**10**
نيوترونات حرارية	**4 - 5**
نيوترونات سريعة	**10**
جسيمات ألفا	**10 - 20**

المصدر:

1-Ionizing Radiation and Life, An Introduction to Radiation Biology and Biological Radiotracer Methods, Victor Arena, The C. V Mosby. Company, Saint Louis,1971.

نظرًا لاعتماد الكفاءة الحيوية النسبية على العديد من العوامل فإنه لا يمكن تحديد قيمها إلا بتحديد هذه العوامل، أما القيم التي تقرن بنوع الإشعاع فقط فيجب النظر إليها كقيم متوسطة أو تقريبية (القائمة (1- 9)).

بالنسبة للعامل الخاص بنوع الإشعاع وطاقته، هناك خاصية مهمة سبق الإشارة إليها، نعتمد عليها بصورة أساسية في تقدير الكفاءة الحيوية النسبية، وهي معامل الانتقال الخطي للطاقة Linear Energy Transfer LET. يعتبر هذا المفهوم حجر الزاوية في تفسير كثير من التأثيرات الحيوية في مجال الإشعاع الحيوي ويعرف LET:

كمية الطاقة التي تنتقل من الشعاع أو الجسيمات إلى الوسط (النسيج) خلال وحدة الأطوال من المسار:

$$LET = \frac{dE}{dx}$$

وغالبا ما تستخدم لهذه الكمية في مجال الإشعاع الحيوي وحدات كيلو إلكترون فولت لكل ميكرومتر، $KeV / \mu m$.

القائمة (2 – 9): قيم الانتقال الخطى للطاقة LET لمجموعة من الإشعاعات.

نوع الإشعاع	LET(Kev / μm)	الكفاءة الحيوية
فوتونات جاما بطاقة 4MeV	**0.3**	صغيرة ↓
جسيمات بيتا بطاقة 0.6MeV	**5.5**	
بروتونات بطاقة 7MeV	**10.0**	
نيوترونات انشطار	**45.0**	
جسيمات ألفا	**110.**	كبيرة

المصدر:

1-Biologic Effect of Radiation, Kenneth L. Mosman in Textbook of Nuclear Medicine, Lea &Febiger Philadelphia, 1978.

2-Ionizing Radiation and Life, Victor Arena, The C. V. Company, Saint Louis,1971.

يعتمد الانتقال الخطي للطاقة على طبيعة وشحنة وطاقة الشعاع المار في الوسط، كما يعتمد على طبيعة الوسط، ويعتبر التأين الآلية الأساس لانتقال الطاقة من الجسيمات إلى الوسط، ولهذا يمكننا التعبير عن الانتقال الخطي للطاقة كدالة تقريبية في التأين النوعي:

$$LET = \frac{dE}{dx} \approx WS$$

حيث W هي الطاقة اللازمة لإنتاج زوج من الأيونات، وأن S هي التأين النوعي. القائمة (2- 9) تسجل بعض قيم الانتقال الخطي للطاقة LET لعدة أنواع من الإشعاعات والتي يتضح منها أن قيم LET لفوتونات جاما وجسيمات بيتا - الأكثر أهمية في مجال الطب النووي- منخفضة نسبيًا، وأن هذين النوعين من الإشعاعات أقل في الكفاءة الحيوية من النيوترونات ومن جسيمات ألفا.

في الواقع، تتعدى خطورة النيوترونات خطورة الإشعاعات الأخرى من حيث التأثير فلا يقتصر خطرها على إحداث التأين الذي يؤدي إلى تلف الخلايا؛ ولكن يمتد خطرها إلى تحويل بعض العناصر الغير مشعة داخل الجسم إلى أخرى مشعة (التشعيع النيوتروني – الباب) تصير مصدرا للإشعاعات.

بالرغم من حديثنا المتكرر عن الوحدات الإشعاعية في مواضع متفرقة، نرى من الضروري جمع هذه الوحدات في مكان واحد مع إدراج بعض الملاحظات ذات الصلة:

النشاط:

الكوري Curie (Ci) هو وحدة قياس النشاط، ارتبط في البداية بعدد التفككات التي تحدث لواحد جرام من الراديوم، ولكنه يعرف الآن على أنه كمية النظير المشع التي يعطي نشاطها 3.7×10^{10} disintegration / second . تعتبر الأحداث المتعددة multiple events التي تتبع انبعاث جسيم تفكك واحد، بمعنى أنه إذا تبع انبعاث جسيم بيتا انطلاق لفوتون جاما، مثلا تعتبر هذه العملية المركبة تفكك واحد.

جرعة التعرض:

عمومًا، المصطلح «جرعة» يعني طاقة لوحدة الكتل.

وحدة قياس جرعة التعرض هي الرونتجن حيث استخدم في البداية لقياس الطاقة المنتقلة من فوتونات أشعة X إلى وحدة الكتل من الهواء ثم أسقط التقيد بأشعة X ليعمم الرونتجن لكل الفوتونات (فوتونات أشعة X وأشعة جاما) التي طاقتها أقل من 3MeV. ويعرف الرونتجن على أنه:

طاقة فوتونات أشعة جاما أو أشعة X اللازمة لإنتاج كمية من الشحنة (نتيجة التأين) تساوي 1esu في واحد سنتيمتر مكعب من الهواء الجاف عند الظروف القياسية من الضغط ودرجة الحرارة، وهذه الكمية تكافئ 87ergs / gram.

$$1\ \text{Roentgen} = 87\text{ergs} / \text{gram}$$

جرعة الامتصاص:

عندما يذكر كلمة جرعة فقط يقصد بها هذا النوع من الجرعات ولا تقتصر على الفوتونات ولكنها تتسع لجميع أنواع الإشعاعات. وتعرف الجرعة الممتصة:

بأنها كمية الطاقة التي تمتصها وحدة الكتل من مادة الوسط ووحدتها هي الراد:

$$1 \text{ rad} = 100 \text{ ergs/gm}$$

القائمة (3-9) تجمل تعريف الوحدات الإشعاعية والعلاقة بينها.

القائمة (3-9). الوحدات الإشعاعية والعلاقة بينها.

الكمية الفيزيائية	الوحدة	تعريف الكمية الفيزيائية
النشاط activity	الكوري Ci (البكريل Bq)	3.7×10^{10} dis/sec 1.0 dis/sec
جرعة التعرض **exposure dose**	رونتجن R $1R = 87 erg/gm$ $= 10^{-4} Joule/Kgm$	الطاقة الممتصة بواسطة وحدة الكتل من الهواء الجاف عند الظروف القياسية
الجرعة الممتصة absorbed dose	الراد rad (Gy) 1 rad = 100 ergs/gm Gy = 1 Joule/kg = 100rad	الطاقة الممتصة بواسطة وحدة الكتل من المادة
الجرعة البيولوجية المكافئة	الرم **rem** **(سيفرت Sv Siever)** $1rem = 1rad \times RBE$ $Sv = 1Joule/kg$ $= 100rem$	$DE = D\times QF\times DF$ $DE = D\times RBE$

الجرعة المكافئة:

جاءت لتأخذ بعين الاعتبار التأثير البيولوجي للإشعاعات المختلفة، ولتعبر عن الدلائل المتواترة بأن التأثير البيولوجي لنفس الجرعة الممتصة بواسطة نفس العضو من الإشعاعات المختلفة غالبا ما يكون مختلفًا ووحداتها هي الرم:

$$1\ \text{rem} = 1\ \text{rad} \times \text{RBE}$$

جدير بالذكر أن الوكالة العالمية للوحدات والقياسات الحيوية الإشعاعية the International Commission on Radiological Units and Measurements (ICRU) اقترحت استبدال الوحدات السابقة (نظام cgs) بالنظام العالمي (SI) System International ولكن لم تحل هذه الوحدات المقترحة تماما محل الوحدات القديمة فمازال يستخدم النظامان:

$$\text{Becquerel}\ \ (\text{Bk}) = 1\ \ \text{disintegrations/sec}$$

$$\text{Gray}\ \ (\text{Gy}) = 1\ \ \text{Joule/kg} = 100\text{rad}$$

$$\text{Sievert}\ \ (\text{Sv}) = 1\ \ \text{Joule/kg} = 100\text{rem}$$

3- النظام الخلوي

لأن النسيج الحي يتكون من لبنات غاية في الصغر، هي الخلايا، ولأن مجال تأثير الإشعاعات المؤينة هي مكونات الخلية، فمن الضروري إذن أن نستحضر صورة ولو مختصرة لمكوناتها الأساسية على المستوى الجزيئي؛ حتى يتسنى لنا تفسير تأثير الإشعاعات المؤينة على التركيب البنائي لهذه الجزيئات، ومن ثم التأثير على مستويات بيولوجية أخرى، الخلية والنسيج الحي.

إن الإصابة الإشعاعية الظاهرة للكائن الحي على المستوى الخلوي أو مستوى أعلى تبدأ دائما بعطب على المستوى الجزيئي، وبعبارة أخرى: إن إصابات مثل تكسير الكروموزوماتchromosome breakage أو تحطم الخلية بأكملها أو الإصابة بأمراض

السرطانات أو الأعراض السريرية للأمراض الإشعاعية، إنما هي نتاج تغيرات على المستوى الجزيئي نتيجة تأثير الإشعاعات المؤينة على بعض الجزيئات الحيوية المهمة الموجودة في الخلية. الأمر بالضرورة يستوجب إذن التعرف على مثل هذه الجزيئات عن كثب.

يحتوي جسم الإنسان البالغ على عدد هائل من الخلايا، $4\times10^{13}\approx$ ، تختلف أحجامها ووظائفها، ولكن أغلبها ضئيل الحجم، في حدود عشر ميكرومترات $10\mu m\approx$، وإن كان بعضها يقترب طوله من المتر (الخلايا العصبية) وبالرغم من هذا الحجم الضئيل فهي ذات تنظيم فيزيائي وكيميائي معقد يعمل بطريقة متناسقة تجعلها قادرة على القيام بوظائفها البيولوجية المتباينة في تناغم.

1-3 المكونات الكيميائية للخلية

تتكون الخلية من عناصر كالهيدروجين والأكسجين والكربون و...إلخ. تتحد هذه العناصر مع بعضها لتكوين جزيئات صغيرة كالأحماض الأمينية والسكريات البسيطة،

القائمة (4-9) النسب المتوسطة للمكونات الكيميائية للخلية

المكون	النسبة المئوية	أمثلة
الماء	80 -90	ماء حر – ماء مرتبط
البروتينات	7 -10	الألبومين
الشحوم	1.5 – 3	الزيوت- الدهون- فيتامين E، K- الكولسترول
الكربوهيدرات	1 -2	سكريات – نشا
مواد أخرى غير عضوية	0.5 – 1	أملاح معادن- فوسفات- بوتاسيوم-صوديوم-....

وتلك بدورها تتحد لتكون جزيئات كبيرة macromolecules: كالبروتينات، والدهون، والسكريات المتعددة، والأحماض النووية، وهذه الجزيئات الكبيرة تتحد لتكون عضيات[1] الخلية cell organells كالنواة والمايتوكوندريا وغيرها.

(1) لغة: تصغير عضو.

تتشابه الخلايا المختلفة من حيث نوعية المكونات الكيميائية، وتختلف في نسبها وكمياتها، وعمومًا تحتوي الخلية على نوعين من المركبات الكيميائية:

أ- غير عضوية. ب- عضوية.

أ- المركبات غير العضوية

وتشمل جميع المواد التي لا تحتوي جزيئاتها على روابط هيدروكربونية (C-H)، وقد تتواجد هذه المركبات مع جزئيات كبيرة في الخلية مكونة معقدات معينة، وقد تبقى حرة على شكل جزيئات صغيرة أهمها الماء (سيأتي عنه تفصيل) وبعض الأملاح وأيوناتها وبعض الغازات:

الأملاح وأيوناتها:

قد توجد الأملاح داخل الخلية في صورة أيونية وغير مؤينة، وقد توجد حرة أو مرتبطة مع الجزيئات الكبيرة في الخلية، فمثلا تدخل أيونات الفوسفات في تركيب الأحماض النووية وجزيء ATP، المزود الرئيس للطاقة. كما تدخل أيونات الحديدوز في تركيب هيموجلوبين الدم وأيونات الحديديك في السايتوبلازم وبعض الإنزيمات. وللأيونات أهمية في تحديد شكل الجزيئات الكبيرة في الخلية وهيئتها البنائية والتي ترتبط بالأداء الوظيفي لهذه الجزيئات. وعمومًا، وجود الأملاح وأيوناتها في الخلية بتركيزاتها المناسبة ضرورة لاستمرار الحياة داخل الخلية.

الغازات:

توجد بعض الغازات ذائبة داخل الخلية، فمثلا يوجد الأكسجين ذائبًا في ماء الخلية، ويقوم بأكسدة الكثير من المركبات لإنتاج الطاقة اللازمة لعمليات البناء الحيوي، كذلك عند تحلل ماء الخلية نتيجة تعرضه للإشعاعات المؤينة تتولد بعض الجذور الحرة، وفي وجود الأكسجين المذاب تتولد بعض أكاسيد الهيدروجين ذات القدرة العالية على الأكسدة، ومن ثم تكون ذات تأثير حيوي كبير على الجزيئات الكبيرة في الخلية.

ب- المركبات العضوية

تشمل كل المركبات التي تحتوي على روابط هيدروكربونية (C-H)، وقد تتواجد على شكل جزيئات صغيرة micromolecules أو متجمعة في سلاسل طويلة من الجزيئات الكبيرة macromolecules.

تتكون السلاسل الكبيرة من جزيئات متعددة أصغر تسمى مبلمرات polymers، تتكون من وحدات تركيبية متشابهة monomers ترتبط مع بعضها البعض بروابط تساهمية.

أهم الجزيئات الكبيرة المتواجدة في الخلية هي البروتينات (بما فيها الإنزيمات) والكربوهيدرات والأحماض النووية والشحوم. البروتينات هي مبلمرات مكونة من أحماض أمينية، والكربوهيدرات هي مبلمرات مكونة من وحدات monomers السكر الأحادي، والأحماض النووية مبلمرات مكونة من النيوكليدات nucleoides.

القائمة (5-9) تلخص أنواع الجزيئات الكبيرة ووظائفها.

القائمة (5-9): أنواع الجزيئات الكبيرة ووظائفها. النسب مأخوذة لخلية كبدية

الجزيء	وحدته الأساسية	الوظيفة
الكربوهيدرات 5%	**جلوكوز**	**خزن الطاقة**
الشحوم 12%		**خزن الطاقة- تركيب أغشية الخلية**
البروتينات 71%	**الأحماض الأمينية**	**التحفيز- النقل-الدعم والتقوية**
الأحماض النووية *7%* DNA RNA	**النيوكلوتيدات**	**السيطرة بواسطة الجينات. رسول لنقل الشفرة الجينية إلى أجزاء الخلية**

في المتوسط يتركب النسيج البشري من خمس مركبات رئيسة؛ الماء (80% ≈)، البروتين (15% ≈)، الدهون (2% ≈)، الكربوهيدرات (1% ≈)، الأحماض الأمينية (1% ≈)، وبعض المركبات الأخرى (1% ≈).

يمثل تفاعل الإشعاعات المؤينة مع جزيئات الماء المحور الأساس في المرحلة الكيميائية من تأثير الإشعاع على النظام الحيوي حيث تتكون الجذور (الشوارد) الحرة free radicals النشطة التي تلعب دورًا محوريًّا في نتائج التأثير الحيوي. من ناحية أخرى، المركبات الأربع الأخرى (البروتينات، الشحوم، الكربوهيدرات، والأحماض الأمينية) هي مركبات عضوية كبيرة macromolecules ذات أوزان جزيئية كبيرة، قد تبلغ مئات الآلاف، تلعب دورًا

مباشرًا ومهمًّا في العمليات الحيوية على المستوى الخلوي، وتعتبر هذه الجزيئات الكبيرة أهداف حرجة للإشعاع المؤين.

قبل الدخول في تفاصيل هذه التأثيرات الحيوية للإشعاع على الماء والمركبات العضوية، نجمل بعض الخواص التركيبية والوظيفية التي تميز كل من هذه المركبات، والتي قد يؤثر عليها الإشعاع، ومن ثم حدوث الإصابة الإشعاعية.

2-3 الماء

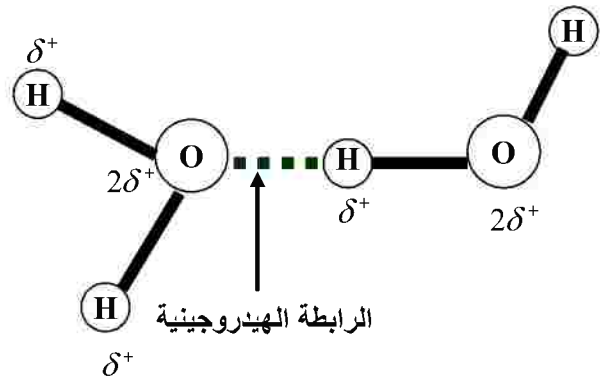
يحدد الماء ونواتجه الأيونية H^+ و OH^- الخواص التركيبية والبيولوجية لكثير من المركبات الخلوية مثل: البروتين، والأحماض النووية، وهو الوسط الذي تنتقل خلاله نواتج الأيض[1] metabolism وتتم فيه التفاعلات الحيوية وتنتقل خلاله الطاقة.

عندما يتكون جزيء من ذرات غير متماثلة dissimilar atoms وكان لذرة ما من ذراته القدرة على سحب السحابة الإلكترونية للجزيء ناحيتها، يقال: إن لهذه الذرة **كهروسالبية** electronegativity. قد يحدث هذا نتيجة أن أوربيتات orbitals هذه الذرة ذات طاقة أقل، وقد يكون السبب زيادة الشحنة النووية لهذه الذرة، أو أن نواتها غير محجوبة بصورة كاملة less complete shielding بواسطة سحابتها الإلكترونية، أو قد يتضافر أكثر من عامل من هذه العوامل؛ لهذا تنحاز السحابة الإلكترونية لباقي ذرات الجزيء ناحية هذه الذرة، ذلك للوصول بطاقة النظام (الجزيء) إلى أدناها لأن النظم ترتب حالتها للوصول إلى طاقتها الدنيا في الوضع العادي المستقرة (غير المستثار). إذن، تقاس كهروسالبية عنصر ما في جزيء بمدى قدرة ذرة هذا العنصر على سحب السحابة الإلكترونية إلى ناحيتها.

في جزيء الماء، تكون ذرة الأكسجين ذات كهروسالبية أعلى، ومن ثم تسحب السحابة الإلكترونية بعيدا عن ذرتي الهيدروجين تاركة شحنة جزيئية موجبة δ^+ على كل، ولذلك يتصرف جزيء الماء **كثنائي القطب** dipole. تنجذب ثنائيات القطب هذه إلى بعضها البعض بواسطة القوى الكهروستاتيكية electrostatic forces، حيث تتواجد ذرة الأكسجين ذات الكهربية السالبة في أحد الجزيئات إلى جانب ذرة هيدروجين ذات الكهربية الموجبة في جزئ آخر.

---

(1) مجموعة التفاعلات الكيميائية الحيوية التي تتم داخل الخلية الحية، والتي تنظمها وتسيطر عليها عوامل إنزيمية وغير إنزيمية وهي نوعان: أيض هدمي catabolism حيث تُحلل الجزيئات الغذائية الغنية بالطاقة، وآخر بنائي anabolism حيث يتم تخلق المكونات الخلوية.



شكل (1-9) الرابطة الهيدروجينية. مثلت الرابطة الهيدروجينية بخط متقطع لتأكيد أنها أضعف كثيرًا من الرابطة التساهمية $O-H$ الممثلة بخط متصل.

يطلق على هذا النوع من التجاذب **بالرابطة الهيدروجينية** Hydrogen Bond (الشكل (1- 9)).

نظريًّا، يكون لكل جزيء ماء القدرة على تكوين أربع روابط هيدروجينية مع أربع جزيئات أخرى من الماء (تذكر وجود $2\delta^+$ على ذرتي الهيدروجين و $2\delta^-$ على ذرة الأكسجين). لكن جزيئات الماء في حالته السائلة تكون في حركة دائبة، ومن ثم تتفكك وتتكون روابط الهيدروجين بصورة مستمرة، وتبقى هذه الروابط الأربع قائمة في الحالة الصلبة، في حالة الثلج، لينتج نظامًا شبكيًّا منتظمًا.

بالرغم من أن الرابطة الهيدروجينية هي رابطة ضعيفة مقارنة بالرابطة التساهمية (في حالة الماء تقدر طاقة الربط لها بحوالي $4.5kcal/mol$ ، بينما تقدر طاقة الربط للرابطة التساهمية $O-H$ بحوالي $110kcal/mol$)، فإنها تلعب دورًا محوريًّا في ثبات التركيب البنائي الثلاثي الأبعاد للجزيئات البيولوجية الكبيرة، فلا يقتصر تكون الرابطة الهيدروجينية على الماء، ولكن من الممكن تكونها في مركبات أخرى بين ذرات ذات كهروسالبية عالية مثل الأكسجين، والنيتروجين، وذرة هيدروجين ترتبط تساهميًّا مع ذرة أخرى ذات كهروسالبية عالية. كما لا يقتصر تكون هذه الرابطة بين جزيئات، بل قد تتكون بين مجموعتين كيميائيتين. في الحالة الأولى (الجزيئات) تكون الرابط مسئولة بصورة أساسية عن التجمع الذاتي لتكوين

الجزيئات البيولوجية الكبيرة، وفي الحالة الثانية (المجموعات الكيميائية) تشارك الرابطة في البناء المجسم (في الأبعاد الثلاثة) للبروتينات والأحماض النووية. تلعب إذن الرابطة الهيدروجينية دورًا مهما في التركيب البنائي للجزيئات البيولوجية، ومن ثم في الأداء الوظيفي لها.

إن الطبيعة القطبية لجزيئات الماء (أي سلوكه كثنائيات قطب) تجعل منه مذيبا لكثير من المركبات التي تحتوي على مجموعات متأينة، مثل: مجموعة الكربوكسيل $-COO^-$، ومجموعة الأمَين $-NH_3^+$؛ ذلك لأن جزيئات الماء القطبية تنجذب إلى بعض الأيونات، وبذلك تكون غلافًا حولها يحول دون ارتباطها بالأيونات المخالفة لها في الشحنة. بالإضافة إلى ذلك قدرة الماء على تكوين روابط هيدروجينية مع المجموعات القطبية مع تفكيك الروابط الهيدروجينية الموجودة أصلًا بين هذه المجموعات.

3-3 البروتينات Proteins

المبلمرات polymers البيولوجية الثلاثة هي، عديدات السكر، الأحماض النووية، والبروتين، ويعد البروتين من بينهم الأكثر انتشارًا في النظام الخلوي، فهو يشكل أكثر من 50% من الوزن الجاف لمعظم الخلايا، ويتواجد في كل أنواع الخلايا، بل وفي كل أجزاء الخلية، تحتوي الخلية الواحدة على عدة مئات من البروتينات المختلفة التي تتنوع وظائفها، ففضلا عن أنه يحدد شكل وتركيب الخلية فإنه يقوم بأعمال بيولوجية أساسية أهمها:

- **الحفز الإنزيمي**: الإ نزيمات هي أنواع خاصة من البروتينات تقوم بدور المحفز للتفاعلات البيوكيميائية، تزيد من معدل التفاعل بعامل لا يقل عن المليون ، بل نادرا ما يمكن إتمام التفاعل في غياب الإنزيم.

- **القيام بعمليات النقل والتخزين**: تقوم بعض البروتينات بنقل بعض الجزيئات الصغيرة والأيونات كما في حالة قيام الهيموجلوبين hemoglobin بنقل الأكسجين من الرئة إلى الأنسجة المختلفة، كما يقوم بروتين آخر هو transferrin بنقل الحديد في بلازما الدم ليُخزن في الكبد مع بروتين آخر هو ferritin.

- **تنظيم الأيض**: تشارك بعض البروتينات مثل الهرمونات في تنظيم الأنشطة البيولوجية والفسيولوجية، كما في حال هرمون الإنسولين insulin.

- **إكساب المناعة**: الأجسام المضادة antibodies ما هي إلا بروتينات على درجة عالية من التخصص، حيث يمكنها التعرف والاتحاد مع الفيروسات والبكتيريا، ومن ثم تحول بينها وبين مهاجمة النظم البيولوجية.

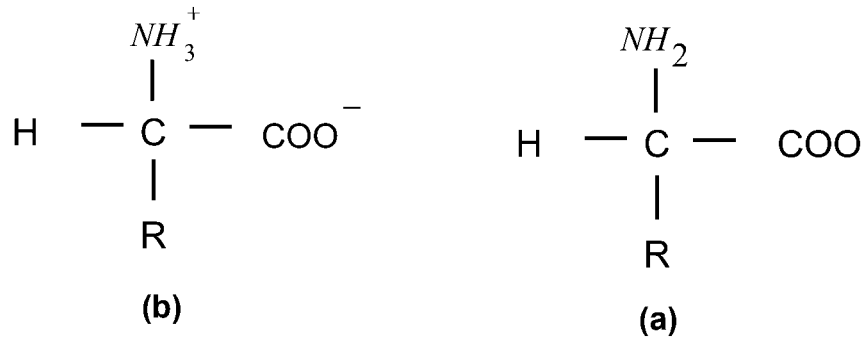
فضلا عن هذا الذي ذكرنا، تشارك البروتونات في عمليات بناء الأنسجة وإصلاح الذي يصيبه العطب منها، كما تقوم بكثير من العمليات التخصصية الأخرى، فهي العنصر الأساس في تكوين العضلات، ومن ثم ترتبط بعمليات الانقباض والانبساط فيها، وتعمل كدعامة ميكانيكية عن طريق بروتين ليفي (collagen) في الجلد والعظام، فضلا عن أن استجابة الخلايا العصبية لبعض المستحثات يتم بواسطة مستقبلات بروتينية protein receptors.

1-3-3 الوحدات البنائية للبروتينات
(الأحماض الأمينية)

البروتينات عبارة عن مبلمرات تتكون من مواد بسيطة هي الأحماض الأمينية amino acids. هناك أكثر من مئة نوع من الأحماض الأمينية في الطبيعة، فقط عشرون نوعًا يدخلون في تركيب البروتين، ترتبط فيما بينها تساهميًّا في تتابع يميز كل بروتين ويحدد خواصه ووظائفه.

للأحماض الأمينية تركيب مشترك، يحتوي على مجموعة أمينو ومجموعة كربوكسيل وذرة هيدروجين ومجموعة كيميائية R، ترتبط جميعا بذرة كربون، تُعرف بذرة الكربون ألفا α (الشكل (2 – 9)). المجموعة R هي التي تفرق بين حمض نووي وآخر، ويشار إليها بالسلسلة الطرفية. تتواجد الأحماض الأمينية في المحاليل المتعادلة في صورة أيونات ثنائية القطب (الشكل (9-2b))، وليس في صورة جزيئات غير متأينة. تعتمد حالة التأين للأحماض الأمينية على الرقم الهيدروجيني (pH) للوسط الذي يتواجد فيه.

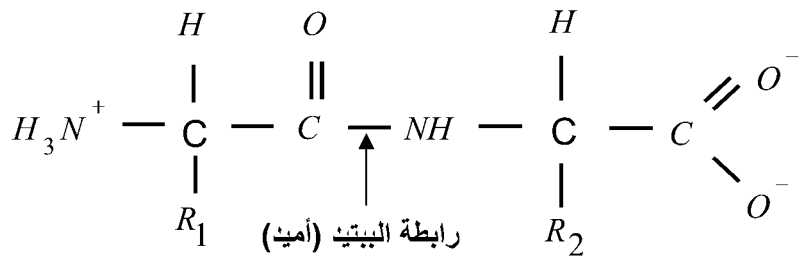
عشرون نوعا من السلاسل الطرفية R، تختلف في الحجم والشكل والشحنة والقدرة على تكوين الروابط الهيدروجينية والنشاط الكيميائي، وهي التي تؤدي إلى العشرين نوعا من الأحماض الأمينية التي تدخل في تركيب البروتينات.



شكل (2-9) الشكل العامل للحمض الأميني بصورتيه، الغير متأينة (a) والمتأينة (b)

إن التتابع المميز والتكرار للأحماض الأمينية في سلسة البروتين هو الذي يحدد التركيب البنائي ثلاثي الأبعاد له، ومن ثم الوظيفة البيولوجية.

في البروتينات ترتبط الأحماض الأمينية مع بعضها البعض في سلاسل ببتيدية، تتكون الرابطة الببتيدية peptide bond (ويطلق عليها أيضا رابطة الأمينو) بارتباط مجموعة الكربوكسيل ألفا لحامض أميني مع مجموعة الأمينو لحامض أميني آخر، وهكذا يمكن الحصول على ببتيد ثنائي (الشكل (3–9) يوضح تكون ببتيد ثنائي من حامضين أمينيين بإزالة جزيء ماء)، كما يمكن أن يرتبط ثلاثة أحماض أمينية للحصول على ببتيد ثلاثي، وهكذا. عموما، سلاسل الببتيدات القصيرة، حتى عشرين حمضا أمينيا تسمى ببتيدات، أما السلاسل التي تحتوي على أكثر من ذلك فتسمى عديدي الببتيد polypeptides. البروتين عبارة عن عديد ببتيد والصغير من جزيئات عبارة عن سلسلة تتكون من خمسين إلى مائة حمض أميني، ويصل عدد الأحماض الأمينية في البروتينات الكبيرة إلى ثلاثمائة حمض أو أكثر،



شكل (3-9) الرابطة الببتيدية

ويبلغ الوزن الجزيئي للبروتينات الصغيرة عدة آلاف، ويصل الوزن الجزيئي للبروتينات الكبيرة إلى مليون أو أكثر.

جدير بالذكر أن بعض الببتيدات تتواجد في النظم الحية بصورة حرة، وتقوم بوظائف بيولوجية مهمة، كذلك أن عددًا من الهرمونات عبارة عن ببتيدات أو عديدي ببتيد، وبالرغم من تواجدها بكميات ضئيلة، فإنها تلعب دورًا بيولوجيًّا مهمًّا؛ فهي عبارة عن رسائل كيميائية تفرزها خلايا خاصة أو غدد صماء، مثل: البنكرياس، والغدد النخامية، والغدة الكظرية، تنتقل بواسطة الدم لتستحث بعض النشاطات الخاصة في الأنسجة أو الأعضاء.

تتتابع الأحماض الأمينية في سلسلة البروتين تتابعًا دقيقًا ويتحدد هذا التتابع وراثيًّا، حيث يقرر تتابع النيوكليوتيدات الموجودة في جزيء DNA تتابع النيوكليوتيدات في جزيء RNA، وتلك بدورها تقرر تتابع الأحماض الأمينية في سلسلة البروتين.

نتيجة لمعرفة تتابع الأحماض الأمينية في البروتين يمكننا:

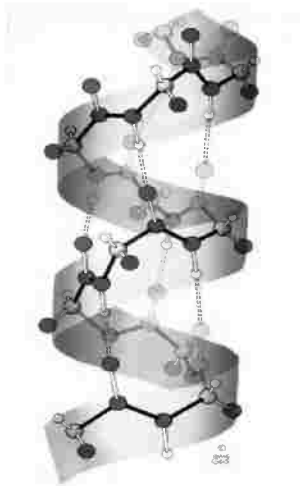
توضيح الأساس الجزيئي للفاعلية البيولوجية للبروتين - معرفة تتابع الأحماض الأمينية يفسر عمليات الطي التي تعتري جزيئات البروتين، ومن ثم يمكن استخدامها في استنباط البناء الفراغي للجزيء - قد يؤدي التغير في تتابع الأحماض الأمينية إلى حدوث مرض معين ومن ثم يؤسس معرفة التتابع لعلم الأمراض الجزيئية molecular diseases.

3-3-2 الهيئة البنائية لجزيء البروتين

تترتب سلاسل الببتيد في البروتين في تركيب بنائي في الأبعاد الثلاثة ويتطلب معرفة الأداء الوظيفي للبروتين التعرف على هذا الترتيب البنائي، فهناك علاقة وطيدة بين الهيئة البنائية conformation ووظيفة البروتين.

أوضحت دراسات استقرار النماذج الجزيئية أن سلسلة عديد الببتيد لكثير من البروتينات الطبيعية يمكن أن تتواجد في تركيب منتظم يأخذ الشكل الحلزوني ألفا α -helix (بعضها يأخذ شكل الصفائح المنطوية β - plated sheet)، كما أظهرت هذه الدراسات أن هذا الشكل الحلزوني هو بناء شبه عصوي تلتف فيه السلسلة حول نفسها، حيث تمثل سلسلة الببتيد الرئيسة عموده الفقري، بينما تمتد المجاميع الطرفية R بعيدًا عن المحور الحلزوني للبروتين، وأن كل دورة حلزونية تأخذ 3.6 حمض أميني (الشكل (4 - 9)). الروابط الهيدروجينية بين المجاميع NH و CO الموجودة في السلسة الرئيسة هي المسئولة

عن الشكل الحلزوني، حيث ترتبط (تشبك) CO في حمض أميني بواسطة رابطة هيدروجينية بالمجموعة NH للحامض الأميني الذي ينفصل عنه بثلاث أحماض أمينية، وهكذا تتكون لفة حلزونية.



شكل (4- 9) نموذج للشكل الحلزوني ألفا للبروتين

ثمة اعتبارات يبنى عليها التركيب البنائي المعقد للبروتينات في صورته الأخيرة:

عدد ونوع الأحماض الأمينية وتتابعها في سلاسل عديد الببتيد - التوزيع الفراغي للذرات والمجموعات بالنسبة لبعضها البعض في السلسلة - البناء ثلاثي الأبعاد (المجسم) للبروتين - طي والتصاق جزيئات البروتين لتكوين تجمعات.

تؤدي الاعتبارات السابقة إلى إمكانية تميز واضح لمستويات أربع للتراكيب البنائية التفصيلية تقودنا إلى الشكل المركب للبروتين:

البناء الأولي primary structure :

ويعني به تتابع الأحماض الأمينية في سلسلة البروتين وارتباطها ببعضها البعض بواسطة الروابط الببتيدية، ومن ثم تكون الروابط التساهمية هي ركيزة هذه الدرجة من البناء.

البناء الثانوي secondary structure:

ويشير إلى العلاقة الفراغية التي تتواجد بين وحدات (مقاطع) الأحماض الأمينية القريبة من بعضها في التتابع الخطي، والتي قد تكون منتظمة مكونة بناءً دوريًّا، كما في النموذج الحلزوني - ألفا.

البناء الثلاثي tertiary structure:

يشير إلى العلاقة الفراغية بين الأحماض الأمينية في سلسلة الببتيد التي تفصلها مسافات كبيرة فتؤدي إلى ثني وطي سلسلة الببتيد، يساعد على وجود واستقرار هذا النوع من البناء وجود قوى تجاذب بين المجموعات الطرفية في السلسلة.

البناء الرباعي quarternary structure:

يظهر هذا المستوى من التركيب البنائي في حالة ما إذا كان البروتين يحتوى على أكثر من سلسلة عديد الببتيد، وفي هذه الحالة يشير التركيب الرباعي إلى ارتباط هذه السلاسل مع بعضها البعض، ويطلق على كل سلسلة من المكون بالوحدة الفرعية subunit. الروابط غير التساهمية هي المسئولة عن استقرار البناء الرباعي.

بناءً على الشكل والمستوى البنائي، يتواجد البروتين على هيئتين:

البروتينات الليفية fibrous proteins:

وفيه تكون سلاسل عديد الببتيد على الهيئة الحلزونية أو على هيئة الصفائح المنطوية، في حالة منفرطة في صورة ليفية أو صفائح، وغالبًا ما يكون لهذه البروتينات دور تركيبي مثل بروتين الكولاكجين الذي يتواجد في الجلد والأظافر والشعر والمواد القرنية.

البروتينات الكرية globular proteins:

وفيه تكون سلاسل عديد الببتيد مدمجة وتأخذ شكل كري أو شكل القطع الناقص، وهي بذلك تمثل بناءً ثلاثيًّا أو رباعيًّا. والبروتينات الكرية بشكلها هذا تكون مهيئة للقيام بنشاط حركي كالدور الذي تقوم به الإنزيمات، أو نقل الجزيئات الصغيرة، كما في حالة الهيموجلوبين والألبيومين حيث يوجد موضع في البروتين يمكن للجزيء الصغير أن يعلق به. الجزء الأكبر من بروتينات النظام الحيوي هي من النوع الكروى وهذا النوع من البروتينات يذوب في الأنظمة المائية.

جدير بالتأكيد أن الوظيفة البيولوجية للبروتين ترتبط ارتباطًا وثيقًا بالشكل البنائي المجسم للبروتين بما في ذلك من طي والتفاف لسلاسله، وأن هناك عوامل كثيرة، منها امتصاص الإشعاعات المؤينة، قد تؤدي إلى تكسير بعض روابطه؛ ومن ثم تفسد هذا التركيب الدقيق المميز محولة إياه إلى تركيب عشوائي أو حتى تمزق أوصاله.

4-3 الإنزيمات Enzymes

أمام معظم التفاعلات الكيميائية في النظم البيولوجية حاجز طاقة (جهد) يمنع حدوثها تلقائيًا، ويجب أن تتخطاه، فلابد لها إذن من طاقة تنشيط (حفز) activation energy. تتغلب النظم البيولوجية على هذا الحاجز بواسطة **الإنزيمات، فهي عوامل حفز بروتينية، دورها هو توفير إمكانية إتمام التفاعل بمعدل عال، تحت ظروف مناسبة لبقاء ونمو النظام البيولوجي**، فهي تعمل على تعجيل التفاعلات بعامل لا يقل عن مليون، بل لا تحدث معظم التفاعلات البيولوجية بمعدل محسوس في غياب الإنزيم.

تتمتع الإنزيمات بدرجة عالية من التخصص، من حيث نوع التفاعل الذي تقوم بحفزه، وفي اختيارها للمادة المتفاعلة والتي يطلق عليها المادة الخاضعة substrate، ويفسر هذا التخصص نظرية التطابق التركيبي بين جزيء مادة التفاعل ومنطقة معينة على سطح الإنزيم مهيئة لاستقباله وتعرف بمركز الحفز catalytic center، أو بمركز النشاط active center حيث يرتبط جزيء مادة التفاعل بجزيء الإنزيم.

ترجع قدرة الإنزيمات على تعجيل التفاعلات إلى قيامها بزيادة التركيز الموضعي لمادة التفاعل عن طريق تجميعها، ولكن التأثير الأكثر أهمية في هذا الصدد هو خفض طاقة التنشيط activation energy اللازمة لإتمام التفاعل، والذي يعني فيزيائيًا أن اتحاد المادة المتفاعلة مع الإنزيم ينشئ مسار تفاعل جديد تكون فيه تكلفة الطاقة أقل.

في بعض الأحيان لا يتمكن الإنزيم بمفرده من حفز بعض التفاعلات الخلوية، ولكنه يحتاج إلى عامل معاون غير بروتيني يؤمن النشاط الكيميائي المطلوب، وهذا العامل قد يكون جزيئًا عضويًا يسمى **مرافق الإنزيم** coenzyme، وقد يكون عنصرًا غير عضوي مثل أيونات بعض المعادن، ويحتوي مرافق الإنزيم على بعض الخواص الفيزيوكيميائية التي لا توجد في الإنزيم نفسه وهما يعملان سويا لحفز التفاعل البيوكيميائي.

تحتوي الخلية الحية على نحو ثلاثة آلاف إنزيم لكل منها أسه الهيدروجيني pH ودرجة حرارته الأمثلان ليبلغ نشاطه ذروته، كما يمكن تثبيط نشاطه باستخدام بعض المواد الكيميائية، كما أن أي تغيير في هيئة الإنزيم التركيبية – سواءً كان في التركيب البنائي الأولي أو الثانوي أو الثلاثي أو الرباعي– يؤدي بالضرورة إلى تغير في نشاط الإنزيم، وهذا ما قد يأتي نتيجة لتعرضه للإشعاعات المؤينة (كما سيأتي تفصيله).

5-3 الكربوهيدرات Carbohydrates

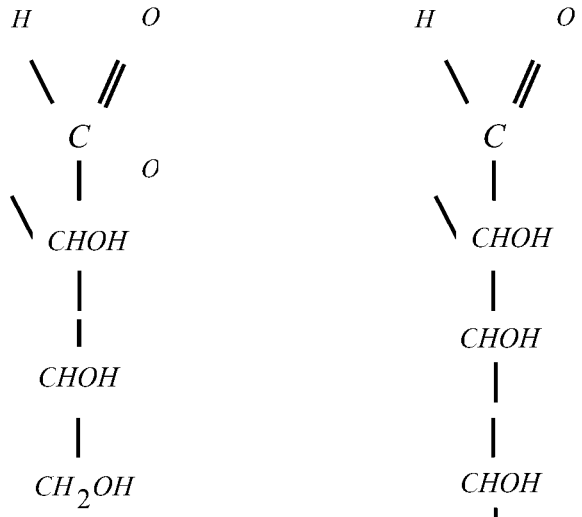
تتكون الكربوهيدرات بصورة رئيسة من الكربون والهيدروجين والأكسجين، ومعظمها لها الصيغة الجزيئية $(CH_2O)_n$، حيث n تساوي ثلاثة أو أكثر. في بادئ الأمر، أدت هذه الصيغة إلى الاعتقاد بأن هذه المركبات هي مائيات الكربون، ومن هنا جاءت التسمية كربوهيدرات. بالرغم من أن كثيرًا من الكربوهيدرات تأخذ تلك الصيغة فإن البعض لا ينطبق عليه ذلك، كما أن البعض يحتوي على ذرات نتروجين أو فسفور أو كبريت.

توجد ثلاث أقسام رئيسة للكربوهيدرات؛ وهي: السكريات الأحادية (البسيطة) (simple sugar)[□] monosaccharides، وسكريات الأليجو (قليلة التعدد) oligosaccharides، وعديدات السكر polysaccharides.

تأخذ السكريات الأحادية الشائعة الصيغة الجزيئية $(CH_2O)_n$ حيث n تساوي من ثلاثة حتى سبعة، وتسمى السكريات الأحادية التي تحتوي على ثلاث ذرات كربون بالسكريات الثلاثية، والتي تحتوي على أربع ذرات كربون بالرباعية،... وهكذا، وعمومًا تتألف السكريات الأحادية من سلاسل كربونية غير متفرعة لا يدخل في تركيبها أكثر من سبع ذرات كربون.

يحتوي السكر الأحادي على مجموعة كربونيل واحدة، وتحمل كل ذرة كربون من الذرات الباقية مجموعة هيدروكسيل، ويشتق الاسم العام للسكر باستخدام المقطع اللاتيني الدال على عدد ذرات الكربون في الجزيء (tri للثلاثي، tetra للرباعي، pent للخماسي،..... وهكذا) ويضاف له في النهاية المقطع ose فيقال للسكر الذي يحتوي على ثلاث ذرات كربون: ترايوز triose، والذي يحتوي على أربع ذرات كربون: تتروز tetrose، وهكذا. كذلك يضاف المقطع Aldo أو Keto قبل الاسم عندما تكون مجموعة الكربونيل في السكر ألدهيد أوكيتون، على التوالي، وأبسط السكريات الأحادية هو الجليسر الدهيد (سكر ثلاثي ألدهيدي – الشكل (5-9)).

(□) Saccharide كلمة لاتينية تعني sugar ، و oligo كلمة لاتينية تعني قليل العدد.



5cm وسمكها 5cm
قطرها Nal (Ti) بلورة

Aldotriose
(Glyceraldehyd)

Aldotetrose

شكل (5-9) يحتوي السكر الأحادي على مجموعة كربونيل واحدة وتحمل كل ذرة كربون من الذرات الباقية مجموعة هيدروكسيل. أبسط السكريات الأحادية، Aldotrios (Glyceraldehyde)

تتكون سكريات الأليجو(قليلة التعدد) من عدد قليل من السكريات الأحادية، وحدتين، أو ثلاثة،.....، أو عشر وحدات من السكريات الأحادية، ترتبط مع بعضها بروابط تساهمية، أكثرهم انتشارًا في الأنظمة الحية هي السكريات الثنائية disaccharides التي تحتوي على وحدتين من السكريات الأحادية، ومنها السكروز (سكر القصب).

معظم الكربوهيدرات المنتشرة في الطبيعة توجد في صورة عديدات السكر. عديدات السكر عبارة عن سلسلة كربونية طويلة (مبلمرات) تحتوي على مئات أو حتى آلاف من وحدات السكر الأحادي ترتبط فيما بينها بروابط تساهمية، وقد تكون على هيئة سلسلة خطية مثل السليوز cellulose أو سلسلة متفرعة مثل الجلايكوجين glycogen والذي يخزن في خلايا الكبد والعضلات كاحتياطي للطاقة، وهو جزيء على درجة كبيرة من التفرع ويصل وزنه الجزيئي إلى عدة ملايين.

6-3 الأحماض النووية Nucleic Acids

الأحماض النووية عبارة عن مبلمرات ذات أوزان جزيئية كبيرة تتواجد في جميع خلايا النظم الحية وتشكل من 15%- 5 من أوزانها الصلبة. تقوم الأحماض النووية بتخزين المعلومات الوراثية ونقلها عبر الأجيال المتعاقبة، كما تقوم بترجمة هذه المعلومات عن طريق بناء بروتينات مميزة لكل خلية. أخذت هذه الأحماض اسمها «النووي»؛ لأنها أول ما فصلت، فصلت من أنوية الخلايا، ولكن اتضح فيما بعد أنها تتواجد في أماكن أخرى في الخلية كما تتواجد أيضا في الفيروسات.

هناك نوعان من الأحماض النووية مختلفان من حيث التركيب الكيميائي والأداء الوظيفي، الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين Deoxyribonucleic Acid (DNA) ومنه تتكون المادة الوراثية (الجينات) المسئولة عن نقل المعلومات الوراثية، والحمض النووي الريبوزي Ribonucleic Acid (RNA) وهو المسئول عن تكوين الأحماض الأمينية في جزيئات البروتينات.

بالرغم من كون الأحماض النووية مبلمرات ذات أوزان جزيئية كبيرة فإن تركيبها مبني على أسس بسيطة نسبيًّا، فهي تتألف من وحدات بنائية متكررة تسمى **النيوكليوتيدات** nucleotides. يتكون كل نيوكليوتيد من عناصر ثلاثة: **قاعدة نيتروجينية، سكر خماسي (بنتوز)، ومجموعة فوسفات.**

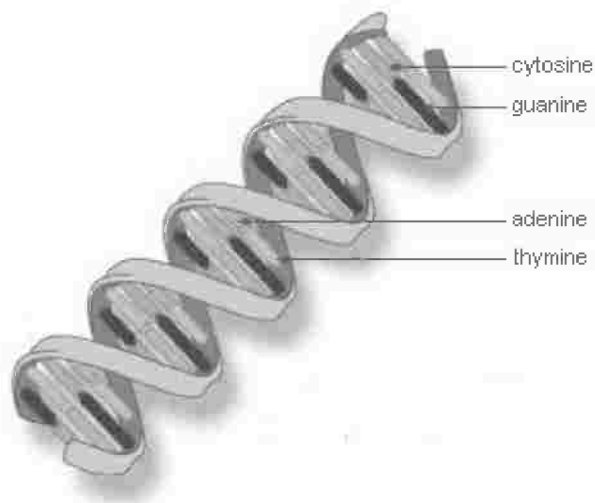
القواعد النتروجينية في وحدات النيوكليوتيد هي مشتقات لمركبين من المركبات الحلقية، بيورين Purine وبيريميدين Pyrimidine. ترتبط النيوكليوتيدات المتتابعة في كل من DNA و RNA مع بعضها تساهميًّا بواسطة جسور من مجموعات الفوسفات.

يحتوي الحامض النووي DNA على أربع قواعد نيتروجينية مختلفة، اثنين بيورين هما: أدنين Adenne (A)، وجوانين Guanine (G)، واثنين بيريميدين هما: سايتوسين Cytosine (C)، وثايمين Thymine (T)، ويحتوي RNA على نفس القواعد مع استبدال الثايمين بقاعدة يوراسيل Uracil (U).

يتكون هيكل الأحماض النووية من وحدات فوسفات وسكر متتابعة، بينما تشكل القواعد مجموعات جانبية مرتبطة بالهيكل الأساسي على مسافات منتظمة. الهيكل الأساسي في الجزيئات لا يتغير، وإنما ينحصر الاختلاف في أنواع القواعد المتصلة بهذا الهيكل وفي تتابعها.

ترتبط المعلومات الوراثية (الشفرة الوراثية) في جزيء DNA بهذا التنوع والتتابع، و لكبر هذا الجزيء، هناك متسع لتخزين كم من المعلومات. تنتقل المعلومات الوراثية عبر الأجيال عن طريق عملية التكرار، ويتم التعبير عنها في الخلية في صورة تخلق بروتينات مميزة عن طريق النسخ والترجمة. الجين هو الوحدة الوراثية، يمثلها موقع محدد على جزيء DNA، ويتكون من سلسلة محددة من النيوكليوتيدات، بينما تكون الكروموسومات عبارة عن تراكيب خطية من الحمض النووي DNA وتتواجد في نواة الخلية.

دلت الدراسات التركيبية لجزيء DNA باستخدام أشعة X، على أنه يأخذ شكل شريط حلزوني مزدوج double helix يتكون من سلسلتين. ترتبط القواعد المتقابلة في سلسلتي جزيء DNA مع بعضها البعض بحيث إن قاعدة الأدنين (A) في إحداها يقابل الثايمين (T) في السلسلة الأخرى، والجوانين (G) يقابل السايتوسين (C). يستقر هذا البناء لجزيء DNA عن طريق روابط هيدروجينية بين القواعد المتقابلة في السلسلتين وتشكل كل عشرة أزواج من النيوكليوتيدات المتتابعة دورة كاملة في هذا الحلزون تستغرق مسافة 34 أنجستروم (الشكل (6 – 9)).



شكل (6 -9) نموذج الشريط الحلزون المزدوج لجزيء DNA

كما ذكرنا من قبل، يختلف النوع الثاني من الأحماض النووية RNA عن الحمض النووي DNA في احتوائه على قاعدة يوراسيل بدلا من قاعدة ثايمين، كما دلت الدراسات التركيبية على وجود أغلب جزيئات RNA كسلاسل فردية غير مزدوجة، ونتيجة لغياب

الروابط الهيدروجينية يفتقد هذا الحمض النووي التركيب المنتظم الذي يتميز به جزيء DNA.

يوجد ثلاثة أنواع من جزيء RNA، كل يقوم بدور في نقل المعلومات الوراثية من جزيء DNA. تنساب المعلومات الوراثية على النحو التالي:

$$DNA \rightarrow RNA \rightarrow Protein$$

يتواجد جزيء DNA الذي يحمل المعلومات الوراثية في نواة الخلية مميزة النواة، بينما يتم بناء البروتين خارج النواة في السيتوبلازم، ولذلك يستلزم البناء الحيوي للبروتين حدوث عمليتين أساسيتين، الأولى: وهي نسخ transcription الرسالة الوراثية من جزيء DNA إلى نوع معين من جزيء RNA، يسمى RNA الرسول messenger- RNA ويرمز له بـ (mRNA). والعملية الثانية: هي بناء البروتينات وتتم في السيتوبلازم خارج النواة، وتحتاج هذه العملية إلى نوعين آخرين من جزيئات RNA، جزيء RNA الريبوسومي ribosomal RNA (rRNA) وجزيء RNA الناقل transfer RNA (tRNA)

يتم نسخ mRNA إنزيميًّا على DNA حيث تنتقل المعلومات الوراثية من DNA إلى mRNA في صورة تتابع للقواعد النيتروجينية في جزيء mRNA. ينتقل mRNA إلى الريبوسومات في السيتوبلازم حيث يوجه تتابع الأحماض الأمينية في سلسلة عديد الببتيد أثناء بناء البروتينات، وبذلك تقوم جزيئات mRNA بنقل المعلومات الوراثية من النواة إلى السيتوبلازم، كذلك تعمل هذه الجزيئات كقوالب لبناء البروتينات. يوجد جزيء mRNA لكل جين أو مجموعة من الجينات، ولذلك يوجد أنواع كثيرة من جزيئات mRNA تختلف في تتابع القواعد وفي أوزانها الجزيئية.

7-3 الشحوم Lipids

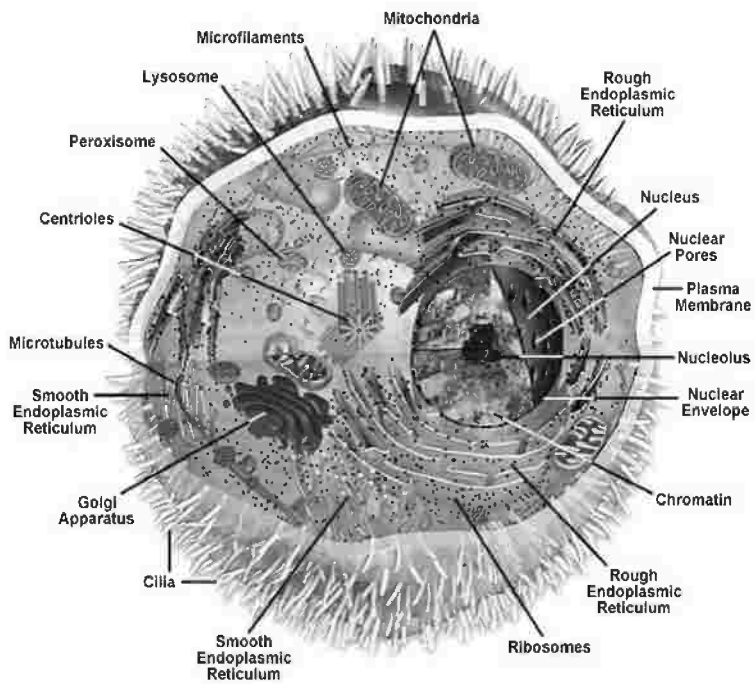
تمثل في حدود 2% من مركبات الخلية وهي عبارة عن مركبات بيولوجية لا تذوب في الماء، ولكن تذوب في المذيبات العضوية، مثل الكلوروفورم، والأثير، والبنزين. تتكون الشحوم من الكربون والهيدروجين والأكسجين، وتأخذ الصيغة الجزيئية $(CHO)_n$. بالرغم من أن الدهون تشمل مجموعة كبيرة ومتنوعة فإن لها أربع وظائف بيولوجية:

أحد العناصر البنائية الأساسية في الأغشية الخلوية - تستخدم بعض الدهون كمخزن احتياطي للطاقة، تحرر عند الحاجة - بعض الفيتامينات والهرمونات التي توجد في الحيوانات هي دهون أو بعض مشتقاتها - تستخدم الأحماض المرارية، وهي نوع من الدهون في إذابة أنواع الدهون الأخرى.

8-3 عضيات الخلية Cell Organells

بالرغم من الاختلاف الوظيفي لكثير من الخلايا، فإن معظمها يتشابه في التركيب. يمثل الشكل (7-9) التركيب العام لخلية نموذجية، حيث تظهر المكونات الأساسية. عمومًا، تتكون الخلية من غشاء شبه منفذ يحد الخلية من الخارج، ويعمل على الحفاظ عليها ككيان محدد المعالم والوظيفة. يتركب هذا الغشاء من طبقة شحمية fat يتخللها جزيئات بروتينية. فضلا عن حماية الخلية والمحافظة على كيانها يقوم الغشاء الخلوي بـ:

- تنظيم مرور المواد لداخل وخارج الخلية حيث يتمتع بخاصية انتخاب المواد المسموح لها بالمرور.



شكل (7-9). المكونات الأساسية للخلية

المصدر:

diFiore's Atlas of Histology with functional correlations,Victor P. Eroschenko, Lippincott Williams&Wilkins, 10th ed.

- استقبال المعلومات التي تمكن الخلية من الإحساس بالمتغيرات المحيطة، والتي تأتي في صورة إشارات كيميائية من الخلايا المحيطة والاستجابة عن طريق بروتينات استقبالprotein receptors ونقلها إلى داخل الخلية.

- المحافظة على العلاقات الكيميائية والبنائية مع الخلايا المجاورة.

يلي الغشاء الخلوي مادة السيتوبلازم والذي ينقسم إلى نوعين: إكتوبلازم Ectoplasm وهو الجزء الخارجي من السيتوبلازم ومبطن للغشاء من الداخل وهو عادة أكثف من الجزء الداخلي من السيتوبلازم والمسمى إندوبلازم Endoplasm.

والسيتوبلازم عبارة عن سائل كثيف تتم فيه جميع الوظائف البيولوجية للخلية، ويحتوي على جملة من عضيات الخلية، يختص كل منها بعدة وظائف ضرورية للحفاظ على نشاط الخلية وتجددها وتمكينها من أداء وظائفها الحيوية. أهم هذه العضيات:

3-8-1 أغشية الشبكة الإندوبلازمية
Endoplasmic Reticulum

عبارة عن نظام من الأغشية الحويصلة تمتد في السيتوبلازم وتقسمه إلى حجرات تسمح بالفصل بين التفاعلات الكيميائية الحيوية المتخصصة، كما أن وجودها يؤدي إلى زيادة السطح الداخلي للخلية مما يسمح بانتشار الإنزيمات ومواد التفاعل. وتنقسم هذه الأغشية إلى:

1- أغشية خشنة الأسطح Rough Endoplasmic Reticulum (RER)، ذلك لوجود الريبوسومات على سطحها والتي تظهر على هيئة نتوءات، وهي تشارك في عمليات بناء البروتينات protein synthesis.

2- وأخرى ذات سطح أملس Smooth Endoplasmic Reticulum (SER) لا توجد عليها ريبوسومات، ولهذا النوع من الأغشية دور في بناء بعض الهرمونات وإزالة سمية بعض المركبات وفي تكوين الصفائح الدموية.

3-8-2 الميتوكوندريا Mitochondria

عبارة عن أجسام تتواجد في السيتوبلازم على صور مختلفة، كروية، خيطية، بيضاوية. تتكون هذه الأجسام من حجرتين يحيط بها غشاء خارجي أملس، وتنفصل الحجرتان عن

بعضهما بواسطة غشاء داخلي تمتد منه أعراف crista تعمل على زيادة مساحة السطح الداخلي للعضية لتسمح بانتشار الإنزيمات الخاصة بالتنفس، بينما تنتشر في الغشاء الداخلي للأعراف الإنزيمات والمكونات الخاصة بدورة الفسفرة المؤكسدة.

تختلف الميتوكوندريا في العدد طبقا لنوع الخلية فأعدادها أكبر في خلايا النشاط التي تحتاج للمركبات الغنية بالطاقة الكيميائية مثل adenosine triphosphate (ATP) والمرتبطة بأكسدة جزيئات الوقود، ولذلك يطلق على الميتوكوندريا بيت الطاقة في الخلية.

3-8-3 الليسوسومات Lysosomes

تراكيب غشائية صغيرة تشكل أكياس تعمل كحويصلات لتخزين إنزيمات ومواد معقدة لها القدرة على هضم المواد الغذائية المختلفة، كما أنها تعمل على تحلل الخلية عندما تموت وتختلف أعدادها من خلية لأخرى حسب وظيفة الخلية، فهي تكثر في خلايا الدم البيضاء لتساعد على هضم الميكروبات.

4-8-3 النواة

أهم العضيات وهي كبيرة نسبيًّا، يمكن رؤيتها باستخدام المجهر الضوئي دائرية الشكل قطرها في حدود عدة ميكرونات، وهي مركز المعلومات الوراثية وبذلك تسيطر وتوجه العمليات الحيوية للخلية.

هناك ترابط عضوي وتناسق بين عمل النواة والسيتوبلازم يؤدي إلى تكامل العمليات الحيوية، فمثلا تنتَج الطاقة الكيميائية اللازمة لإتمام العمليات الحيوية في المايتوكوندريا، وتعمل الريبوسومات على بناء البروتينات اللازمة لتكوين أجزاء النواة، بينما تعمل النواة على تصنيع حمض DNA الذي يحمل الشفرة الوراثية لجميع فعاليات الخلية والذي يتم فيه استنساخ حمض RNA بأنواعه الثلاثة والذي يحمل الأوامر للريبوسومات لإنتاج البروتين.

عموما، تمر خلال فترة حياتها بطورين مميزين الطور البيني، وطور الانقسام:

الطور البيني interphase: ويمثل حالتها في غير حالة الانقسام ويعتبر طور استقرار وهو الأنسب لدراسة مكونات النواة لتمايز هذه المكونات.

طور الانقسام Divission Phase:

وفيه تكون النواة في حالة انقسام وفي حالة نشاط كبير.

مكونات النواة في الطور البيني:

أ – الغلاف النووي. ب– البلازما النووية. ج– النوية. د – الشبكة الكروماتينية.

أ – الغلاف النووي Nuclear Envelope :

غشاء يحيط بالنواة ويفصلها عن السيتوبلازم ويتكون من غشائين رقيقين. في معظم الخلايا، يلتصق بالغشاء الخارجي عدد كبير من الريبوسومات، كما يتصل بالشبكة الإندوبلازمية في مناطق معينة. يحتوي الغشاء على ثقوب حيث يتكون ما يشبه القنوات الجزيئية التي تسمح بمرور الأحماض النووية الريبوزية المتكونة داخل النواة إلى السيتوبلازم للقيام ببناء البروتينات، كما تسمح بمرور المواد البروتينية المتكونة في الرايبوسومات في السيتوبلازم إلى داخل النواة للمشاركة في بناء بعض التراكيب والإنزيمات النووية.

ب – البلازما النووية Nucleoplasm:

محلول ذو طبيعة حبيبية يكون وسطًا لمواد التفاعلات الحيوية التي تحدث في النواة وداخله تتواجد النوية والكروموسومات، ويتكون هذا المحلول من مواد عضوية وغير عضوية أهمها الأحماض النووية والتي تشمل الحمض النووي معدوم الأكسجين DNA والحمض النووي الريبوزي RNA بأنواعه الثلاثة: الرسول mRNA، والناقل tRNA، والريبوسومي rRNA، كما يحتوي هذا المحلول على بروتينات نووية وعناصر معدنية.

ج – النوية Nucleolus:

جسيم كثيف داكن اللون يقع داخل البلازما النووية ولا يُحاط بغشاء يفصلها عن البلازما النووية وقد تحتوي النواة على نوية واحدة أو أكثر وتتكون النوية من تجمع وحدات صغيرة شبيهة بالوحدات الأولية التي تتكون منها الريبوسومات ويعتقد أنها المصدر الرئيس لتخليقها، وذلك لأنها غنية بالحامض النووي الريبوزي RNA .

د – الشبكة الكروماتينية The Chromatin Network:

الكرموسوم عبارة عن خيط طويل يلتف على بعضه التفافًا دقيقًا ومتراصًّا ليظهر على هيئة قضبان ملفوفة على بعضها، فتبدو كالملف coil خلال مراحل انقسام الخلية وبعد عملية الانقسام (في الطور البيني) ينحل التفافه لتصبح بعض أجزاءه مستقيمة، تسمى ألياف كروماتينية ممتدة extended chromatin؛ وأما الأجزاء الأخرى فتبقى على التفافها، مما

يجعلها تظهر على هيئة حبيبات كثيفة condensed chromatin. تسمى مجموعة الخيوط الكروماتية (الألياف + الحبيبات) لجميع الكروموسومات أثناء الطور البيني بالشبكة الكروماتينية chromatin network.

تتكون **الكروموسومات** chromrsomes من الحمض DNA وبعض البروتينات وقليل من الحمض RNA، ويعتقد أن المناطق الممتدة تحتوي على الكمية الأكبر من DNA وهي التي تقوم باستنساخ RNA وتوجيه عمليات تكوين بروتونات الخلية، وأن المناطق الملتفة غير فعالة ويكون أعداد الكروموسومات في الخلية، ما عدا الخلايا الجنسية، زوجيًّا، فمثلا عددها في الخلية الجسدية (خلايا الجسم العادية) للإنسان 46 كروموسومًا تتضمن مجموعتين متماثلتين تتكون كل من 23 كروموسوما، تضاعف كل مجموعة نفسها لتعطي نسختين متطابقتين قبيل عملية الانقسام، وهما الكروماتيدات الأختية Sister Chromatids واللتان تبقيان متصلتين في منطقة السنترومير. هذا النوع من التكاثر يطلق عليه التكاثر اللاجنسي أو التكاثر الجسدي. وفيه تنقسم الخلية الواحدة إلى خليتين متماثلتين، وتنقسم الكروموسومات إلى الضعف ليذهب نصف العدد إلى كل خلية.

أما النوع الآخر من التكاثر هو التكاثر الجنسي والذي ينتج عن اتحاد خلية ذكرية هي الحيوان المنوي مع خلية أنثوية وهي البويضة، فعندما يتلاقيان يتحدان وتتجمع كروموسوماتهما ليكونا بذلك خلية جديدة هي البويضة المخصبة (اللقحة) حيث تساهم كلا من الخلية الذكرية والأنثوية بخيط واحد من الكروموسومات ليكونا نتيجة اتحادهما 23زوجًا من الكروموسومات التي تحمل المواد المورثة (الجينات) لكلا الوالدين واللقحة هي الخلية (المرحلة) الأولى في حياة الجنين.

الكروموسوم، إذن هو وحدة وراثية مميزة تستطيع مضاعفة تركيبها الطبيعي والكيميائي في أثناء انقسام الخلية وتصنف الكروموسومات إلى:

كروموسومات جسدية Somatic Chromrsomes وتتواجد في أزواج متماثلة من حيث الشكل والحجم وعدد الجينات وموقع السنترومير ولهذا تسمى أيضا الكروموسومات المتماثلة.

كروموسومات جنسية Sex Chromrsomes وهي المسئولة عن تحديد الجنس ويحمل الإنسان زوجا واحدا منها، أحدهما يحمل صفة الذكورة والآخر يحمل صفة الأنوثة.

5-8-3 الدورة الخلوية The Cell Cycle

تتضمن كافة العمليات المرافقة لعملية الانقسام فضلا عن الطور البيني interphase الواقع بين انقسامين متتاليين والذي يعتبر الطور الفعال ويأخذ معظم وقت الدورة والذي يقع ما بين 24-18 ساعة لمعظم الخلايا، وقد يطول في بعضها ليصبح أسابيعًا أو يقصر ليصبح دقائق في البعض الآخر.

تتكون الدورة في الخلايا حقيقية النواة من المراحل:

$$G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M \rightarrow C$$

حيث:

تمثل **طور النمو الأول** First Groth Phase وفيه يحدث نمو الخلية الناتجة عن الانقسام السابق، وتقوم الخلية بفعالياتها الاعتيادية من تكوين RNA والبروتين.

تمثل **طور البناء** Synthesis Phase وخلاله تتضاعف المجموع الوراثي للخلية، وذلك ببناء نسخة مطابقة من الكروموسومات ويوجد هذا الطور داخل الطور البيني.

تمثل **طور النمو الثاني** Second Groth Phase وفيه يتم التحضير لفصل نسختي المعلومات الوراثية المتضاعفة، ويكون في نهاية الطور البيني.

تمثل **طور الانقسام الخيطي** Mitosis Phase وفيه يتكون جهاز الأنيبيبات الدقيقة ليرتبط بالكروماتيدات الأختية عند نقطة السنترومير، ويبدأ في تحريكها توطئة لعملية الفصل إلى نسختين.

C تمثل **طور انقسام الخلية** Cytojinesis ويسمى أيضا طور انقسام السيتوبلازم، وفيه تنقسم الخلية إلى خليتين جديدتين .

4- تتابع الأحداث حتى حدوث التلف الإشعاعي للنسيج (أو العضو)
Sequence of Events in Development of Radiation Damage

عندما يتعرض الكائن الحي للإشعاعات المؤينة فإنها تتفاعل أولا مع الجزيئات التي تكون المادة الخلوية (الماء، البروتينات، الأحماض الأمينية، الإنزيمات، الدهون، ....) ولهذا تحدث الإصابة أولا على المستوى الجزئي، تستحث التغيرات على هذا المستوى تغيرات في التركيب البنائي للمكونات الخلوية، مما يؤثر في أداءها الوظيفي، أو حتى قد يؤدي إلى تدميرها.

تحدث الإصابة الإشعاعية للنسيج (أو العضو البشري) نتيجة تأثيرات غير مباشرة على مكونات الخلية أو نتيجة تفاعل مباشر مع المركبات العضوية الحساسة للخلية. يحدث التأثير الغير مباشر نتيجة تفاعل الإشعاع مع بعض الجزيئات البسيطة في السائل الخلوي، خاصة الماء فتتخلق الشوارد الحرة free radicals التي تقوم بالدور الأساس في المرحلة الكيميائية لتأثير الإشعاع. تتواجد الشوارد الحرة في حالة كيميائية نشطة فتتفاعل مع جزيئات أخرى مما قد يغير من تركيبها البنائي ومن ثم أداءها الوظيفي الحيوي.

في التأثير المباشر، تتوجه الإصابة الإشعاعية مباشرة إلى هدف حساس من مكونات الخلية كالكروموسومات أو البروتينات فتتكسر بعض الروابط ويتغير التركيب البنائي لهذه الجزيئات الكبيرة، ومن ثم لا تستطيع القيام بوظائفها الحيوية أو تدمر.

تتم التأثيرات الحيوية للإشعاعات – خاصة الغير مباشرة منها– عن طريق مجموعة من العمليات التي تتم في تتابع. القائمة (6- 9) تلخص هذه المراحل والفترة الزمنية التي قد تستغرقها ككل.

القائمة (6 - 9) تتابع الأحداث حتى حدوث التلف الإشعاعي

المرحلة	نوع العملية	الفترة الزمنية التي تستغرقها
الأولى	عمليات فيزيائية: امتصاص، استثارة، تأين	$10^{-18} - 10^{-12}$ sec
الثانية	تفاعلات كيميائية أولية.	حتى ملي ثانية
الثالثة	تغيرات على مستوى الجزئيات الحيوية المهمة	من ثوان حتى ساعات
الرابعة	عمليات حيوية: توقف وظيفي، تأثيرات غير مميتة وأخرى مميتة.	من ساعات حتى سنوات

1-4 المرحلة الأولى: العمليات الفيزيائية
Physical Processes

الخطوة الأولى في حدوث الإصابة الإشعاعية هي أن يمتص النسيج الحيوي الإشعاع المؤين. عملية الامتصاص ما هي إلا انتقال للطاقة من الشعاع المؤين إلى الذرات التي تكون

مادة النسيج. تتم عملية الامتصاص في غضون 10^{-18} sec يتبعه مباشرة عملية التأين أو الاستثارة والتي تتم في غضون 10^{-12} sec.

تشمل الإشعاعات المؤينة الإشعاعات الكهرومغناطيسية، مثل: فوتونات أشعة X، وفوتونات جاما، وتشمل الجسيمات المشحونة الثقيلة جسيمات، مثل: البروتونات، وجسيمات ألفا، والجسيمات المشحونة الخفيفة مثل: جسيمات بيتا (إلكترونات وبوزوترونات)، كما تشمل جسيمات غير مشحونة وهي النيوترونات. بالرغم من تناولنا تفاعل الإشعاعات المؤينة (والتي أخذت المسمى «مؤينة» لكون التأين هو الآلية الأساس لانتقال الطاقة من الشعاع إلى الوسط الذي تمر خلاله) في الباب الرابع ، فإنه من المفيد أن نجمل خواصها الأساسية (القائمة (7 - 9)).

القائمة (7 - 9) بعض خواص الإشعاعات المؤينة ذات الأهمية الحيوية.

نوع الإشعاع	وصفها	إنتاجها	مدى الطاقة	المدى في النسيج الرخو
أشعة X	فوتونات (موجات كهرومغناطيسية) عالية الطاقة	أنبوب أشعة X	عدة eV حتى بضع MeV	سنتيمترات
أشعة جاما	فوتونات (موجات كهرومغناطيسية) عالية الطاقة	اضمحلال أنوية مشعة	10 KeV -10 MeV	سنتيمترات
جسيمات بيتا (إلكترونات وبوزوترونات)	جسيمات خفيفة مشحونة	اضمحلال أنوية مشعة – معجلات	0-3 MeV	ملليمترات
جسيمات ألفا وبروتونات	جسيمات ثقيلة مشحونة	اضمحلال أنوية مشعة – معجلات	3-9 MeV	ميكرونات
نيوترونات	*جسيمات غير مشحونة*	مفاعلات – معجلات	*0–10 MeV*	سنتيمترات

جدير بالذكر أن الجسيمات المشحونة الثقيلة تستطيع إحداث التأين بصورة مباشرة، ذلك لتميزها بقيمة عالية لمعامل الانتقال الخطي للطاقة LET، بينما يحدث التأين بصورة غير مباشرة في حالة فوتونات أشعة جاما والنيوترونات حيث ينتج عدد قليل من الأيونات التي تتصادم مع ذرات الوسط لينتج عدد أكبر من الأيونات.

4-2 المرحلة الثانية: تغيرات كيميائية ابتدائية
Initial Chemical Changes

تستحث الأيونات والذرات المستثارة التي تولدت في المرحلة السابقة تغيرات كيميائية داخل الخلية. هذه التغيرات يمكن أن تحدث نتيجة تأثير (فعل) مباشر direct action، أو نتيجة لتأثير غير مباشر indirect action:

في **التأثير المباشر** يحدث التغيير في الجزيء الممتص للطاقة نفسه، أما في **التأثير غير المباشر** فإن الذي يمتص الطاقة من الأشعة المؤينة جزيء آخر وسيط غير الجزيء الذي يحدث فيه التغيير. في الخلية، يلعب جزيء الماء دور هذا الجزيء الوسيط؛ فعند تعرضه للإشعاع تتولد أيونات وجذور نشطة free radicals مثل H^+ ، OH^- ، و HO_2^- ، وبعض نواتجها مثل: بيروأكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide H_2O_2 وهو مؤكسد فعال powerful oxidizing agent يتفاعل مع الجزيئات البيولوجية المهمة داخل الخلية فيتغير تركيبها البنائي ومن ثم أداءها الوظيفي.

تؤدي مرحلة التغير الكيميائي هذه إلى نتيجتين مهمتين:

1 - تغير في جزيئات بيولوجية مهمة داخل الخلية مثل: DNA و RNA والإنزيمات ومن ثم إلى تغير في أدائها الوظيفي.

2- تخلق مركبات سمية toxic compounds، كالمؤكسدات القوية powerful oxidizing agents كتلك التي تنتج من عملية التحلل الإشعاعي لجزيئات الماء.

يتضح إذن الدور المحوري للتحلل الإشعاعي للماء في تفسير التأثير البيولوجي للإشعاعات المؤينة مما يستوجب دراسة هذا الأمر بشيء من التفصيل:

4-2-1 التحلل الإشعاعي للماء
Radiolysis of Water

الماء هو المكون الأكثر انتشارًا في النظم الحية فهو يمثل أكثر من 70% من كتلة المادة الحية وكثير من النظم الحيوية مثل البروتوبلازم protoplasm تعتبر في الأساس نظم مائية

aqueous systems، وكما أشرنا من قبل، تقوم جزيئات الماء بدور الوسيط في نقل تأثير الإشعاعات المؤينة إلى الجزيئات الحيوية المهمة عبر تفاعل هذه الجزيئات مع نواتج التحلل الإشعاعي للماء. تلعب الجذور النشطةfree radical، خاصة جذري الهيدروجين hydogen radical والهيدروكسيل hydroxel radical، دورا محوريا في هذا الصدد وعلى هذا من المفيد التعرض لتعريفها.

الجذور الحرة Free Radicals:

فضلا عن حركة الإلكترون حول النواة، يتحرك حركة مغزلية spin حول محوره. هذه الحركة إما أن تكون في عكس اتجاه حركة عقارب الساعة counterclockwise ويشار للحركة المغزلية في هذه الحالة بالرمز (↑) (spin up) أو أن تكون الحركة المغزلية للإلكترون في نفس اتجاه حركة عقارب الساعة clockwise ويشار للحركة المغزلية حينئذ بالرمز (↓) (spin down)، يصاحب اللف المغزلي للإلكترون كمية حركة زاوية spin angular momentum $\pm h/2\pi$ (h هي ثابت بلانك). لا يتسع أي أوربتال لأكثر من إلكترونين، لف أحدهما المغزلي عكس لف الآخر. يقال: إن الإلكترونين حينئذ في حالة تزاوج paired ويرمز لذلك بالرمز (↓↑).

الجذور الحرة هي عبارة عن ذرة أو جزيء أو مجموعة ذرية أحد إلكتروناتها يكون مفردا، غير متزاوج مع آخر unpaired (odd spin). وبغض النظر عن التعادل الكهربي، إذا ما توفر هذا الشرط أدى ذلك إلى حالة من النشاط الكيميائي. لنأخذ مثالا، مجموعة الهيدروكسيل OH تحتوي على 9 إلكترونات، ومن ثم يوجد إلكترون مفرد غير متزاوج unpaired وهي تعتبر جذر حر نشط highly reactive free radical، بالرغم من تعادلها كهربيًّا وفي المقابل أيون الهيدروكسيل الغير متعادل كهربيًّا OH^- والذي يحمل عددًا زوجيًّا من الإلكترونات (10) المتزاوجة ليس بجذر حر وهو مستقر كيميائيًّا. الجذر الحر للهيدروجين hydrogen radical ما هو إلا ذرة هيدروجين مفردة monoatomic hydrogen $H^{\cdot}$. بالطبع يمكن للجذور أن تتواجد على صورة أيونية متى تحقق شرط عدم تزاوج الإلكترون، H_2O^+ مثلا.

اتفق على وضع نقطة فوق الرمز الكيميائي الذي يمثل الجذر الحر إذا كان متعادلًا كهربيًّا، ويبقى عارٍ من هذه النقطة إذا كان في الحالة الأيونية ويحال إلى التركيب الإلكتروني له للتعرف على كونه جذرًا. أعمار الجذور الحرة قصيرة فما أن تتخلق حتى تتفاعل مع مركبات أخرى وتختفي، ويمكن الكشف عنها عمليًّا بدراسة أطياف الرنين للف المغزلي spin resonance spectroscopy.

آليات التحلل الإشعاعي للماء The Mechanism

المركبات النهائية للتحلل الإشعاعي للماء تأتي نتيجة عدة أنواع من التفاعلات، أبرزها يرجع إلى الدور المهم الذي يلعبه جذرا الهيدروجين والهيدروكسيل النشطان. ثمة مساران لتكون هذين الجذرين، أحدهما تلقى نظريته قبولًا عامًّا والآخر أقل حدوثًا:

المسار الأول:

يتأين جزيء الماء بتأثير الإشعاع:

$$H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^- \qquad (9-3)$$

يلتقط هذا الإلكترون المتحرر من عملية التأين هذه جزيء ماء ليتحول إلى أيون سالب:

$$H_2O + e^- \rightarrow H_2O^- \qquad (9-4)$$

كل من أيوني الماء H_2O^+ و H_2O^- جذر حر. لا يلبث جزيء الماء الموجب أن يتفكك إلى جذر هيدروكسيل وأيون هيدروجين:

$$H_2O^+ \rightarrow OH^\bullet + H^+ \qquad (9-5)$$

أو أن يتفاعل مع جزيء ماء لينتج جذر هيدروكسيل وأيون هيدرونيم H_3O^+ hydronium ion:

$$H_2O^+ + H_2O \rightarrow OH^\bullet + H_3O^+ \qquad (9-6)$$

كما يتفكك أيون الماء السالب (الناتج من المعادلة (9 -4)) إلى جذر هيدروجين وأيون هيدروكسيل:

$$H_2O^- \rightarrow H^\bullet + OH^- \qquad (9-7)$$

طبقًا لهذا المسار إذن، ينتج جذر الهيدروكسيل من تحلل أيون الماء الموجب (المعادلة (6-9))، وينتج جذر الهيدروجين من تحلل أيون الماء السالب (المعادلة (7- 9)). القائمة (6- 9) تحتوي على مزيد من الجذور التي قد تتولد نتيجة تحلل الماء إشعاعيًّا.

المسار الثاني:

ثمة مسار آخر لتكون الجذرين $OH^{\bullet}$ و $H^{\bullet}$، أقل حدوثًا من المسار الأول:

الإلكترون المنطلق من عملية تأين جزيء الماء (المعادلة (3- 9) لا يستطيع أن يغدو بعيدًا عن الأيون الموجب فما يلبث أن يرد إليه بفعل قوة التجاذب الإلكتروستاتيكي ليلتحم معه مكونًا جزيء ماء مستثار H_2O^*. هذا الأخير لا يلبث أن يتحلل إلى جذري الهيدروجين والهيدروكسيل:

$$H_2O^+ + e^- \rightarrow H_2O^* \rightarrow H^{\bullet} + OH \qquad (9-8)$$

يتحد جذري هيدروكسيل لتكوين بيروكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide H_2O_2:

$$OH^{\cdot} + OH^{\bullet} \rightarrow H_2O_2 \qquad (9-9)$$

كما يتحد جذري الهيدروجين لتكوين جزيء الهيدروجين:

$$H^{\bullet} + H^{\bullet} \rightarrow H_2 \qquad (9-10)$$

أيضا، يتحد جذر الهيدروجين وجذر اللهيدروكسيل ليتكون جزيء الماء:

$$H^{\bullet} + OH^{\bullet} \rightarrow H_2O \qquad (9-11)$$

جدير بالذكر أن تفاعل (التحام) الجذور من نفس النوع (المعادلتان (9-9) و (10- 9)) أكثر احتمالا عندما يتميز الجسيم المتسبب في التأين بقيمة عالية لمعدل الانتقال الخطي للطاقة LET كما في حالة جسيم ألفا، حيث تتزاحم الجذور في مسافة قصيرة قريبة من مسار الجزيء ولم تكن قد تبعثرت بعد، بينما تفاعل الجذور من نوعين مختلفين (المعادلة (11-9)) فيحدث عندما تكون قيمة LET للجسيم صغيرة حيث يطول مسار الجزيء وتتباعد الجذور، كما في حالة جسيم بيتا.

القائمة (8-9) المركبات التي يمكن أن تتواجد في ماء مشعع

الاسم	الرمز
جزيء الماء	H_2O
أيون الهيدروجين	H^+
أيون الهيدروكسيل	OH^-
جذر الهيدروجين	$H^\bullet$
جذر الهيدروكسيل	$OH^\bullet$
جذر مشحون (أيوني)	H_2O^+
جذر مشحون (أيوني)	H_2O^-
أيون هيدرونيم Hydronium	H_3O^+
بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide	H_2O_2
أيون Hydroperoxy	HO_2^-
جذر Hydroperoxy	$HO_2^\bullet$
جزيء هيدروجين	H_2
جزيء أكسجين	O_2

يعتبر بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 (المعادلة (9-9)) عامل مؤكسد قوي، خاصة في حالة المحاليل المائية، ومن ثم النظم البيولوجية حيث يتوفر ذلك. في وجود الأكسجين مذابا في الماء يرتفع نتاج yield بيروكسيد الهيدروجين نتيجة تكون جذر آخر، hydroperoxy radical $H\,O_2^\bullet$، والذي يتكون نتيجة تفاعل جذر الهيدروجين مع الأكسجين:

$$H^\bullet + O_2^\bullet \rightarrow HO_2^\bullet \qquad (9-12)$$

وهذا الأخير يتفاعل مع جذر الهيدروجين لينتج بيروكسيد الهيدروجين:

$$H^\bullet + H\,O_2^\bullet \rightarrow H_2O_2 \qquad (9-13)$$

3-4 المرحلة الثالثة : تغيرات تعترى الجزيئات البيولوجية الهامة
Alternation of Biologically Important Macromolecules

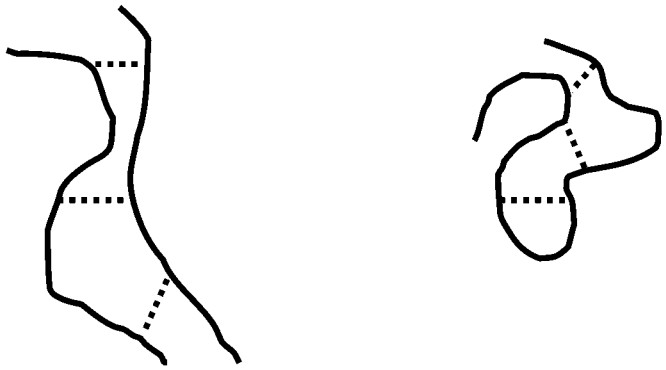
بسبب الطبيعة العشوائية لامتصاص الإشعاعات المؤينة، كل أنواع الجزيئات الموجودة في الخلية معرضة لأن تتأثر، يتوقف تأثر الخلية بتلك التغيرات التي تحدث في نوع ما من الجزيئات على مدى وفرة هذا النوع في التركيب الخلوي، فعلى سبيل المثال يتواجد الماء في الخلية بوفرة، فإذا ما حدث تغير في نسبة ضئيلة من جزيئاته فمن المرجح ألَّا تتأثر الخلية بذلك، بينما إذا أصاب العطب بعض الجزيئات البيولوجية الكبيرة macromolecules، قليلة العدد نسبيًّا التي تقوم بوظائف بيولوجية أساسية، مثل الإنزيمات والأحماض النووية، فقد يكون ذلك ذا أثر مدمر على حياة الخلية. الإصابة التي تلحق بهذه الجزيئات، قد تتم بصورة مباشرة أو غير مباشرة وقد تتم بالطريقين معًا.

يمكن رصد التغيرات التي تحدث في هذه الجزيئات البيولوجية الكبيرة نتيجة تعرضها للإشعاعات المؤينة عن طريق رصد تغيير في بعض خواصها الفزيائية والفيزوكيميائية مثل الذوبان، اللزوجة، الوزن الجزيئي، وسرعة الترسيب. نظرة تحليلية للتغيرات التي تحدث في هذه الخواص قد تقود إلى اكتشاف الإصابة الإشعاعية.

بالرغم مما يشوب مثل هذه الأنواع من الدراسات التحليلية من عدم يقين uncertainty، فإنها في مجموعها تؤدي إلى التوصل لبعض النتائج التي ترتبط بالتغيرات العامة التي قد تحدث للجزيئات الكبيرة ذات الأهمية البيولوجية:

- تكسير للجزيئات degraddation ناتج عن خلل حدث في السلاسل التي تمثل الوحدات البنائية الأساسية للجزيئات primary structure ، يمكن الاستدلال على حدوثه برصد نقص في الوزن الجزيئي لهذه الجزيئات.

- تغيرات بسيطة تحدث في البناء الثانوي secondary، الثلاثي tertiary، الرباعي quaternary نتيجة خلل في الروابط الثانوية مثل: الروابط الهيدروجينية hydrogen bonds مع عدم تأثر البناء الأولي.



تخلق روابط داخل نفس الجزيء
Intramolecular cross-linking

تخلق روابط بين جزيئين
Intermolecular cross-linking

شكل (8- 9). تخلق ترابطات جديدة داخل نفس الجزيء وبين جزيء وآخر

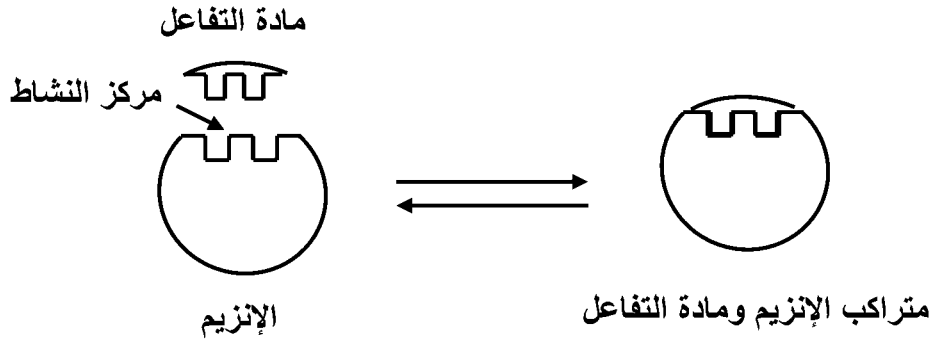
- تخلق ترابطات جديدة لم تكن موجودة من قبل بين أجزاء الجزيء الواحد intramolecular cross-linking أو بين جزيء وآخر intermolecular cross-linking (الشكل (8- 9)). يؤدي هذا النوع من التغيرات إلى نقص في قابلية الذوبان solubility ونقص في اللزوجة viscosity.

بعد هذه الإطلالة العامة على التغيرات التي تتعرض لها الجزيئات البيولوجية الكبيرة عند تعرضها للإشعاعات المؤينة، نلقي مزيدا من الضوء على تأثير الإشعاعات المؤينة على الجزيئات الأكثر حساسية في تأثرها:

1-3-4 التأثير على الإنزيمات

Effects on Enzymes

الإنزيمات هي عوامل حفز بروتينية لإتمام التفاعلات الكيميائية في الخلية حيث تقوم بدور الوسيط المساعد catalytic activity. من الثابت أن النشاط التحفيزي للإنزيمات يتأثر عند تعرضها للإشعاعات المؤينة، وأن هذا مقرون بنوع من العطب الذي يصيب الجزيء molecular damage.



شكل (9- 9) التطابق التركيبي بين مادة التفاعل والمركز النشط للإنزيم

ربما تكون نظرية التطابق التركيبي structural matching بين مادة التفاعل substrate ومنطقة محددة على سطح الإنزيم تعرف بالمركز النشط active center أو مركز الحفز catalytic center هي الأنسب في أن تقدم لنا تفسيرًا لتأثر النشاط الإنزيمي بالإشعاعات المؤينة (شكل (9-9)). إذا أدى امتصاص الإشعاعات المؤينة إلى تكسير بعض الروابط في جزيء الإنزيم قريبًا من مركز النشاط، وأدى ذلك إلى اختفاء النتوءات smooth it التي تتواجد على سطح الإنزيم في هذا الموقع («المنيم» الذي يلتصق بها جزيء مادة التفاعل)، استحال اتحاد الإنزيم ومادة التفاعل وعطلت الوظيفة التحفيزية للإنزيم. وقد لا يتأثر نشاط الحفز للإنزيم إذا حدثت الإصابة الإشعاعية في موضع آخر من الجزيء، فقد يحدث أن يمتص جزيئان لنفس الإنزيم نفس القدر من الطاقة ويتعطل نشاط أحدهما ويبقى الآخر نشطًا.

بعض الإنزيمات لم يتأثر نشاطها بغياب الأكسجين مما يرجح أن جذور الهيدروكسيل hydroxyl radicals وليس جذور الهيدروبيروكسي hydroperoxy radicals والهيروجين بيروكسيد hydrogen peroxide هي المسئولة عن العطب الذي يصيب جزيء الإنزيم.

2-3-4 التأثير على الأحماض النووية

Effects on Nucleic Acids

أغلب اهتمام الدارسين لتأثير الإشعاعات المؤينة على الجزيئات البيولوجية انصب على الحمض النووي DNA لما يقوم به من وظائف بيولوجية محورية من تخزين للمعلومات

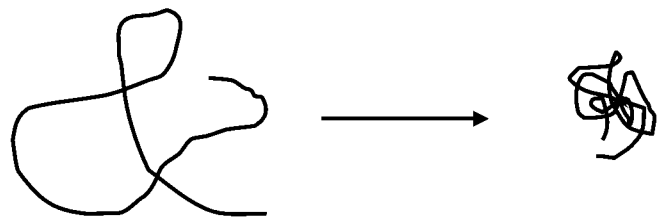
الوراثية ونقلها لأجيال متتالية عن طريق بناء البروتينات وارتباط ذلك بحدوث طفرات وعيوب جينية نتيجة تعرض الكائنات الحية للإشعاعات المؤينة.

تم دراسة تأثير الإشعاعات المؤينة على جزئيات DNA خارج النظم الحيوية in vitro وأخرى ضمن النظم الحيوية. لقد لوحظ تناقص لزوجة محلول الحمض النووي solution of DNA بعد تعرضه للإشعاعات المؤينة وأن هذا النقص يتناسب خطيًّا مع الجرعة.

يعتقد أن السبب في نقص لزوجة المحلول يرجع إلى أحد التغيرين:

1- انفرط الشكل الحلزوني المزدوج double helix لجزيء DNA وتخلصه من بعض تركيبه المتماسك، ومن ثم يفقد بعض جموده stiffness فيصير حرًّا أن يلتف حول نفسه ليشغل حجما أقل (الشكل (9-9)) وهذا بدوره يؤدي إلى نقص في لزوجته.

2- قد يكون السبب في نقص اللزوجة كسور مزدوجة double – strand breaks تحدث في سلسلتي الحلزوني المزدوج في مواضع تفصل بينها مسافات قصيرة، يفصل بينها أقل من خمس نيوكليوتيدات nucleotides ، فيتمزق الجزيء إلى شظايا (main - chain scission)، وكلما قصرت الأجزاء كلما قلت اللزوجة. من الأرجح حدوث هذا الكسور



شكل (10- 9) انفراط جزيء DNA وفقده لبعض جموده، ومن ثم التفافه على نفسه مع بقاء طوله ثابتًا.

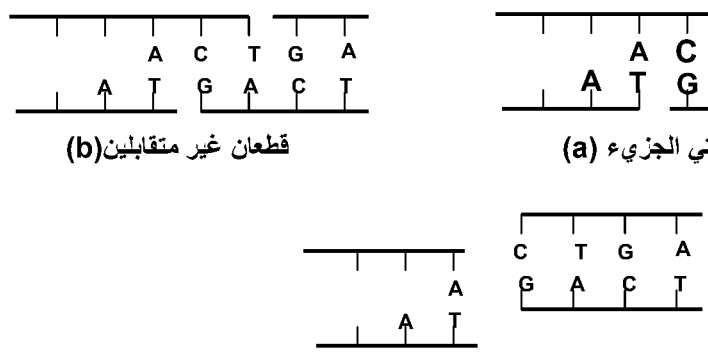
المزدوجة في سلسلتي الجزيء إذا ما كان معامل نقل الطاقة الخطي LET للأشعة المؤينة كبيرًا.

ثمة ملاحظات مهمة أخرى ترتبط بتأثير الإشعاعات المؤينة على الحمض النووي DNA:

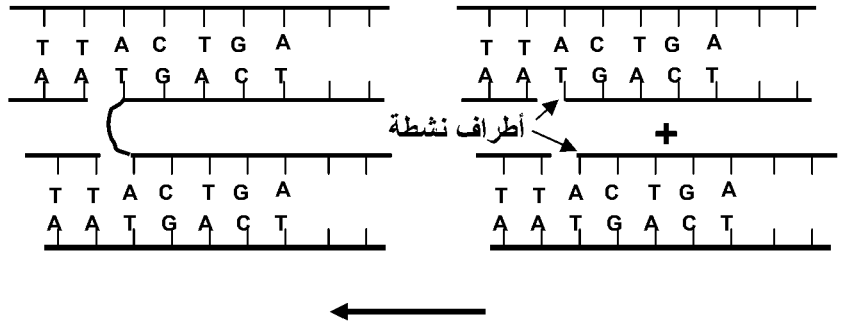
- عندما تؤثر الإشعاعات المؤينة على حمض نووي مرتبط ببروتين DNA nucleoproteins ، يقل التأثير على اللزوجة مما يرجح أن البروتين وفر بعض الحماية للحمض النووي.

- الكسر (القطع) الفردي، أي في أحدى سلسلتي الجزيء single- strand break أكثر احتمالا من القطع الزوجي strand breaks double (الشكل (9-11a)). إذا حدث عدد محدد من القطع المفرد، قد يستطيع النظام البيولوجي القيام بإصلاحها عن طريق عمليات إنزيمية enzymatic processes، ومن ثم إعادة التحام السلسلة rejoin مرة أخرى، خاصة إذا كانت القطع في نقاط غير متقابلة (الشكل (9-11b)) ولكن في حالة وجود الأكسجين المذاب يقل احتمال إعادة الالتحام لتكون بروكسيد الهيدروجين H_2O_2 عند أحد طرفي القطع في السلسلة (الشكل (9-11b)). إذا لم يتمكن النظام الخلوي من إصلاح هذه العطب (القطع)، قد يؤدي ذلك إلى تشوه جيني، ومن ثم حدوث طفرة وراثية (تذكر أن الجين هو الوحدة الوراثية، يمثلها موقع محدد على جزيء DNA، ويتكون من سلسلة محددة من النيوكليوتيدات). أما إذا حدث القطع في موقعين متقابلين من سلسلتي الجزيء، يقطع الجزيء وتنفصل أجزاءه. من الأرجح عدم إمكانية إصلاح القطع الزوجي إلا في حالة الخلايا الأقل حساسية في تأثرها بالإشعاعات. في حالة حدوث القطع الزوجي (الشكل (9 -11c)) يزيد احتمال حدوث خلل جيني.

- ثمة احتمال آخر قد يحدث لجزيئات الحمض النووي DNA عند تعرضه للإشعاعات المؤينة، فمن الممكن أن يعبر العطب الذي يصيب الجزيئات عن نفسه في صورة التحام (تزاوج) بين جزيئين intermolecular cross-linking (شكل (9-12)). يبدأ ذلك



شكل (9-11). تعرض جزيء DNA للإشعاعات المؤينة واحتمالات قطع مختلفة



شكل (12- 9) حدوث ارتباط (تزاوج) بين جزيئين من جزيئات DNA نتيجة التعرض للإشعاعات المؤينة.

بحدوث قطع مفرد في كلٍّ من الجزيئين، وفي غياب الأكسجين المذاب تنشط إحدى نهايتي الجزء المقطوع في أحدهما ليلتحم بالنهاية المقابلة من الجزء المقطوع في الجزيء الآخر، وبهذا يحدث تزاوج بين جزيئين حدث في كل قطع مفرد. يتم رصد حدوث هذا النوع من التزاوج برصد زيادة في الوزن الجزيئي. من الأرجح عدم حدوث هذا النوع من التزاوج في وجود الأكسجين لتكون البيروكسيد عند الطرف النشط من الجزء المقطوع، ومن ثم لا يحدث الالتحام بالجزء المقابل من الجزيء الآخر.

- لوحظ أن الروابط الهيدروجينية في حالة الحلزوني المزدوج DNA أقل حساسية للإشعاعات المؤينة مقارنة بما عليه في حالة البروتينات الكرية globular proteins. ليس من الضروري أن تكون الروابط الهيدروجينية في حالة البروتينات الكروية؛ سواءً داخل سلسلة الببتيد intrachain، أو بين السلاسل interchain مرتبطة بالهيئة البنائية الأكثر استقراراً للبروتين، فمن الممكن أن ينفرط unfolding جزيء البروتين الملتف حول نفسه، مثلا. الوضع ليس كذلك بالنسبة للجزيء الحلزوني المزدوج DNA.

أكدت الدراسات الخاصة بتأثير الإشعاعات المؤينة على جزيئات الحمض النووي DNA والتي أجريت عليه داخل نظم بيولوجية، بدءًا من البكتيريا bacteria حتى خلايا ثدييات mammalian cells أن الحمض داخل هذه النظم يخضع لنفس التغيرات التي حدثت لجزيئاته خارج النظم البيولوجية in vitro والتي أجملناها أعلاه. كما أكد العديد من مثل هذه الدراسات أن هذه التغيرات التي تحدث لجزيء DNA عند تعرضه للإشعاعات المؤينة قد يؤدي إلى تأثرات غاية في الخطورة منها: إيقاف مؤقت أو دائم لتخليق جزيئات DNA - تخليق جزيء معيوب incorrect DNA - منع أو إعاقة عمليات الانقسام - تخليق بروتينات معيوبة incorrect proteins.

بعد هذا السرد المفصل صار من الضروري إجمال التأثيرات الإشعاعية على كل من الإنزيمات والحمض النووي وما قد يترتب على ذلك من تأثيرات محتملة على النظام الخلوي، مع إشارة عابرة للتأثيرات التي تحدث للدهون التي تعتبر عنصر أساسي في تكوين الغشاء الخلوي وتأثير ذلك على وظيفة هذا الغشاء (القائمة (9 – 9)).

القائمة (9-9) تأثير الإشعاعات المؤينة على جزيئات بيولوجية مهمة وما قد يتبع ذلك من تأثير على النظام الخلوي

الجزيء	التأثير الإشعاعي	ما قد يترتب من تأثير على النظام الخلوي
إنزيمات	اضطراب في التركيب الثلاثي ناتج عن اضطراب في الأواصر الجزئية.	تثبيط الحفز الإنزيمي يؤدي إلى تغير في النشاط الأيضي للخلية.
DNA	اضطراب التسلسل الخطي للقواعد بالاستبدال، المحو، الإضافة، ارتباط مقابل،كسر في أحد شريطي الجزيء، كسر في كلا الشريطين.	توقف مؤقت أو دائم لتخلق لجزيئات DNA ، تخلق جزيء DNA بطريقة خاطئة، إعاقة أو توقف الانقسام الخيطي mitosis، تخلق خاطئ لجزيء البروتين.
الدهون التركيبية للغشاء الخلوي	اضطراب في الأواصر الجزيئية.	زيادة نفاذية الغشاء للأيونات، مثل K^+ و Na^+،.....، مما يؤدي إلى خلل في التوازن البيئي داخل وخارج الخلية.

4-4 المرحلة الرابعة: تأثيرات بيولوجية
Biologic Events

تظهر نتائج التأثير الإشعاعي على المستوى الجزيئي في الخلية في غضون دقائق إلى ساعات، بينما قد يأخذ من دقائق إلى سنين لتظهر نتائجه في مستويات بيولوجية أعلى من المستوى الجزيئي (الخلية – النسيج الحي – الجسم كله). القائمة (9-10) ترصد بعض التأثيرات المهمة للإشعاعات عند مستويات بيولوجية مختلفة والتي سنتناولها ببعض التفصيل:

القائمة (10-9) : بعض التأثيرات المهمة للإشعاعات في مستويات بيولوجية مختلفة

المستوى البيولوجي	نوع العطب	أهم التأثيرات
الخلية	خلل كروموزومي- طفرات جينية	موت الخلية، إعاقة الانقسام الخلوي، التحول إلى الورم الخبيث
النسيج الحي	إبطاء النمو، التحول إلى الورم الخبيث	اضطراب وظيفي للنسيج، موت النسيج، التسرطن.
كل الجسم	اضطراب في: الخلايا الجزعية المولدة للدم، الجهاز الهضمي، الجهاز العصبي المركزي- التحول إلى الورم الخبيث	الموت التسرطن

1-4-4 التأثيرات التي تحدث على المستوى الخلوي
Effects on the Cell

يتراوح التأثير الإشعاعي على المستوى الخلوي من عطب مؤقت يصيب الخلية لا تلبث أن تتعافى منه إلى موتها :

بعض أهم التغيرات التي تحدث على المستوى الخلوي:

- تكسير الكروموسومات chromosome breakage (aberrations).
- تأخر بدء طور الانقسام الخيطي mitosis يتبع بعودة إلى انقسام طبيعي.
- توقف تام للانقسام الخيطي مع بقاء قدرة الخلية على أداء النشاط الأيضي، وتفقد الخلية القدرة على الانقسام بالمرة.
- موت الخلية بعد القيام ببعض خطوات الانقسام subdivisons.
- موت الخلية قبل دخولها مراحل الانقسام.

هناك إذن ثلاثة منح أساسية يجب التركيز عليها على المستوى الخلوي:

أ- الخلل الكروموسومي. ب- التأثير على عملية الانقسام. ج- موت الخلية.

أ- الخلل الكروموسومي Aberrations:

إن الخلل الكروموسومي aberrations الناتج عن تكسيرها (تقطعها) من الممكن أن تسببه جرعة في حدود 10 rads، أو أقل وهو **نوعان:**

- الأول يظهر بعد الانقسام الخيطي ولكن قبل تخلق الحمض النووي DNA وهو ما يشار إليه بكسور كروموزومية chromosome breaks.

- والآخر، يظهر بعد تخلق DNA (عند تضاعف DNA في الخلية)، ولكن قبل التضاعف الخيطي mitosis، وهذا ما يشار إليه بالكسور الكروماتيدية chromatid breaks.

تحدث أحد **الاحتمالات الآتية لهذه الكسور:**

- يصلح العطب ويلتئم الكسر.

- لا يلتئم ومن ثم يحدث الخلل الكروموسومي aberration.

- قد يعاد التحام الأجزاء المتقطعة (في غير مواضعها) ويحدث الخلل الكروموسومي.

يمكن **تصنيف الخلل الكروموسومي من الناحية التركيبية** Chromosomal Structure Aberration ، طبقا للجزء الذي يحدث فيه الكسر وعدد هذه الكسور:

- الحذف الطرفي chromosome terminal deletions حيث يفقد جزء طرفي من الكروموسوم.

- الحذف البيني chromosome interstitial deletions حيث يفقد جزء غير طرفي من الكروموسوم.

- التكرار duplication حيث تتكرر قطعة من الكروموسوم مرتين.

- استبدال قطعة ضمن نفس الكروموسوم intrachanges .

- استبدال قطعة بين كروموسومين interchanges .

- الانتقال translocation اتصال قطعة كروموسوم بقطعة أخرى غير مماثلة.

- انعكاس inversion حيث تلتوي قطعة من الكروموسوم بزاوية 180°.

للخلل الكروموسومي تأثير قوي على الخلية، فإذا كانت التغيرات الكروموسومية حادة أدى ذلك إلى موت الخلية، وإن لم يحدث الموت، أدى الخلل إلى تغير في السلوك الوراثي للخلية change the heritable characteristics، ومن ثم حدوث طفرة mutation.

ب- انقسام الخلايا Division Process:

فضلا عن التأثير الذي يؤدي إلى الخلل الكروموسومي، رصدت تأثيرات عدة على عملية انقسام الخلايا، قد يتأخر الانقسام الخطي mitosis، أو قد يمنع تماما بسبب جرعة منخفضة في حدود 50 rads. تتوقف درجة التأثير على نوع الخلية، معدل انقسامها، والمعاملات الإشعاعية وأوضح العديد من الدراسات أن **سلوك عملية الانقسام يندرج تحت:**

- أغلب الخلايا التي تتعرض للإشعاعات أثناء أحد الانقسامات، تكمل انقسامها هذا.

- الخلايا التي تتعرض للتشعيع قبيل الانقسام prior to division، قد يتأخر دخولها طور الانقسام.

- قد يتأخر تخلق DNA أو يُعاق تماما.

- قد تمنع الخلايا من الدخول في عملية تخلق DNA.

- قد يتأخر انقسام الخلايا التي تكون في المراحل الأولى من الانقسام الخيطي، أو حتى تنكث إلى الهيئة السابقة لهذا الطور pre-mitotic configuration.

ج- موت الخلايا Cell Death:

من الممكن أن يؤدي التأثير الإشعاعي إلى قتل الخلايا، بيد أنه لابد من تحرير معنى «الموت» هنا. بالنسبة للخلايا المتخصصة differentiated cells مثل: الخلايا العصبية nerve cells، والخلايا العضلية muscle cells، الموت يعني فقد القدرة على أداء وظيفتها الأساسية، وبالنسبة للخلايا التي تنقسم مثل خلايا مولدات الدم، الخلايا الجزعية hemopoietic stem cells، الموت يعني فقد القدرة على التكاثر loss of

proliferative capacity، ولـذلك يـشار إلى هـذا التعريـف بمـوت التكـاثر reproduction death.

بالرغم من وجود أكثر من تعريف لموت الخلايا، فإن موت التكاثر هـو الأوضـح دلالـة، لأن:

- موت الخلايا هو نهاية يمكن تحديدها معمليًّا.

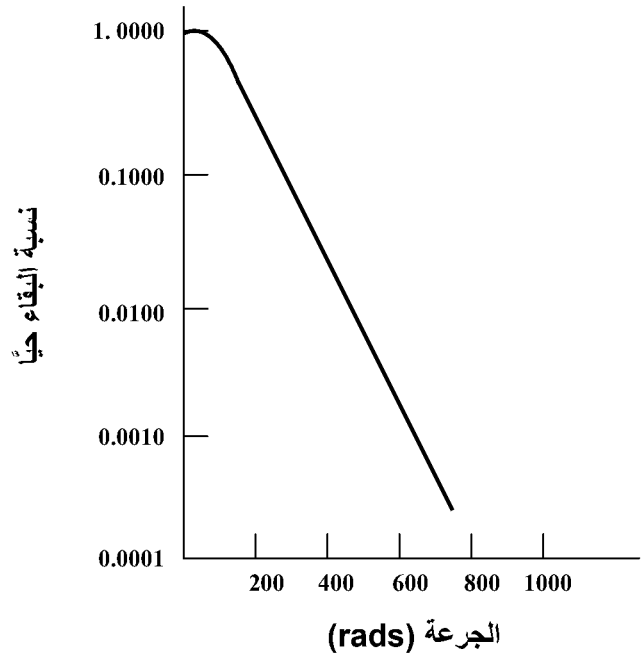
- يمكن تفسير تأثير الإشعاعات على النـسيج الحـي وعـلى كـل الجـسم باسـتخدام هـذا المدلول.

- في العلاج الإشـعاعي لـلأورام radiation therapy of tumors يكـون الهـدف النهائي للعلاج هو اقتلاع خلايا الورم sterilze tumorigenic cells، وإيقاف خلايـاه من التكاثر بلا نهاية وبالتالي يكون تعريف موت التكـاثر هـو الأدق توصـيفًا لتطـور العـلاج الإشعاعي.

عمومًا، يحتاج لجرعات عالية جدًّا، آلاف من rads لتحطيم الأداء الوظيفي للخلايا التي لا تنقسم مثل خلايا النظام العـصبي المركـزي Central Nervous System (CNS)، بينما تكفي جرعة صغيرة في حدود 50 rads لفقد القدرة على التكاثر في خلايا التكاثر.

الشكل (13-9) يوضح سـلوكًا نمطيًّـا لمنحنـى البقـاء survival curve لتجمـع مـن الخلايا الثديية mammalian cells تعرضت لإشعاعات X أو جاما، حيث يقـاس البقـاء حيًّا بالقدرة على التكاثر. منحنى البقاء هو العلاقة بين نسبة الخلايا الباقية على قيد الحياة بعـد التعرض للإشعاعات المؤينة والجرعة.

يتميز المنحنى بظهور «كتف» في بدايته عند الجرعات المنخفضة، حيث تبقـى نـسبة البقـاء حيًّا ثابتة، تقريبًا. منطقة الكتف هذه تعبر عن ضرورة تراكم العطب الذي يصيب الخلية قبـل أن يصبح موتها واضحًا، لابد وأن يصيب العطب أهدافا أو مواقع حيويـة في الخليـة قبـل أن يتوقف التكاثر. الجرعات المنخفضة تثبط inactivate بعـض هـذه الأهـداف ولـيس كلهـا وبزيادة الجرعة يثبط المزيد، وعند وصول الجرعات إلى الحد الذي يبدأ عنـده الجـزء المـستقيم من منحنى البقاء تخضع نسبة القتل لعلاقة أسية مع الجرعة exponential cell killing،



شكل (13-9) منحنى نمطي للبقاء حيًّا survival curve لخلايا ثدييات تعرضت لفوتونات أشعة X أو جاما. نسبة البقاء على المحور الرأسي مأخوذة على المقياس اللوغاريتمي.

المحور الرأسي في الشكل بالتدريج اللوغاريتمي، ومن ثم يمثل الجزء المستقيم من المنحنى سلوكا أسيًّا. يعبر ميل الجزء المستقيم عن مدى حساسية الخلايا للإشعاع، فإن كان الميل حادًّا كانت الخلايا أكثر تأثرًا بالإشعاع. في الواقع، هناك العديد من المعالجات الإحصائية النظرية(□) (لا يتسع المقام لتناولها هنا) تربط بين احتمال البقاء حيًّا والجرعة، وذلك بفرض أوضاع مختلفة؛ سواءً بالنسبة لعدد الأهداف المطلوب إصابتها داخل الخلية أو المرات التي يضرب فيها الإشعاع هذه الأهداف، تحاول هذه النظريات تقديم تفسير إحصائي للنتائج المعملية لمنحنى البقاء.

إن الآلية التي تؤدي إلى فقد الخلية لقدرتها على التكاثر ليست مفهومة بطريقة كاملة، وإن المواقع (الأهداف) الحساسة التي يؤدي إصابتها إلى توقف التكاثر لم تحدد بصورة لا لبس فيها، ولكن هناك الكثير من الدلالات التي تشير إلى عدم وجود هذه المواقع في السيتوبلازم

(1) Ionizing Radiation and Life, Victor Arena, The C. V. Company, Saint Louis,1971.

ووجودها في النواة، بل إن الكروموسومات هي الهدف الأساس الذي يصيبه الإشعاع، وإن إصابتها هي السبب الرئيس وراء موت التكاثر. جدير بالإشارة أن هذه النتيجة تتفق والخلاصة التي سقناها في نهاية الحديث عن الخلل الكروموسومي.

من المهم أن نوجز أهم النتائج التي توصلنا إليها والخاصة بالتأثير الإشعاعي على المستوى الخلوي:

تحتوي الكروموسومات على الحمض النووي DNA، والذي يمثل نظام المعلومات الأساسي للخلية. تعبر الطريقة التي تتابع بها القواعد في جزئ DNA عن الشفرة الخاصة بالمعلومات information code التي تتحكم في الوظائف الحيوية للخلية. إن الخلل الذي قد يصيب تتابع القواعد تحت تأثير الإشعاعات قد يؤدي إلى أن جزيء DNA ينقل معلومات مغلوطة مما يؤدي بدوره إلى بناء البروتين الغير مطلوب thr wrong protein، والذي قد يكون ساما للخلية. من ناحية أخرى إذا صار جزيء DNA الذي أصابه العطب الإشعاعي غير قادر على نقل المعلومات اللازمة لبناء بروتين وجوده حيوي للخلية، فإن النقص في هذا البروتين قد يؤدي إلى تأخير عملية الانقسام الخيطي mitosis، فضلا عن أنه يغير بعض مسارات النشطات الأيضية التي تعتمد عليها الوظائف الخلوية الحيوية ومن ثم يؤدي ذلك إلى موت الخلية.

لو أن جزءًا من كروموسوم أصابه كسر، أو عكس أو بدل فقد يبقى حيًّا بعض الوقت إذا كان لديه DNA كاملا، فإذا انقسمت الخلية فإن بعض المعلومات الجينية المشوهة تنتقل إلى الخلية المولودة، ولكن الخلل الكروموسومي قد يؤدي إلى عطب في آلية التحكم في معدلات التكاثر، ومن ثم يؤدي إلى تكاثر الخلايا بمعدلات عالية متحولًا إلى حالة سرطانية transformation to cancerous state.

يختلف التأثير باختلاف نوع الخلية:

- فإذا كانت الخلية جسدية somatic cell (الخلايا الموجودة في أي عضو ما عدا الخصيتين في الذكور والمبيضين في الأنثى)، قد ينتهي الأمر بتأثير سرطاني carcinogenic effect يؤدي إلى ورم سرطاني، كما تقدم تفصيله.

- إذا كانت الخلية تناسلية germ cell (توجد في الخصيتين والمبيضين) فقد ينتهي الأمر بطفرة جينية mutagenic effect تظهر في أجيال لاحقة.

- إذا كانت الخلية جنينية embryonic cell (ومكانها رحم الأم بعد إتمام عملية الإخصاب) فقد ينتهي الأمر بتأثير تشويهي tetraogenic effect يؤدي إلى مولود مشوه خلقيًا.

الحساسية الإشعاعية للخلايا الثديية
Radiosensitivity of Mamamalian cells

تختلف خلايا الثدييات المختلفة في مدى تأثرها بالإشعاعات، فعموما تكون الخلايا التي تنقسم بصفة منتظمة مثل خلايا النخاع العظمي hemopoietic stem cells أكثر حساسية للعطب الإشعاعي، بينما تكون الخلايا التخصصية التي لا تنقسم مقاومة للعطب الإشعاعي. تأسيسًا على هذه الملاحظات التجريبية أمكن التوصل لقانون يصيغ هذه العلاقة:

تتناسب الحساسية الإشعاعية للخلايا مباشرة مع القدرة على الانقسام وعكسيًا مع التخصص الوظيفي functional differentiation للخلية.

بالرغم من وجود بعض الاستثناءات لهذا القانون (كما في حالة الخلايا الليمفاوية، فهي شديدة الحساسية للإشعاع بالرغم من أنها لا تنقسم) فإنه يستخدم كدليل للحساسية النسبية للخلايا المختلفة، تأسيسًا على هذه الخواص. القائمة (11- 9) تجمل الحساسية النسبية لبعض خلايا الثدييات.

القائمة (11- 9): الحساسية النسبية لبعض خلايا الثدييات.

درجة الحساسية	نوع الخلية	الصفات المميزة للخلية
شديدة الحساسية	الخلايا الجزعية المولدة للدم- الخلايا لمبطنة للخصية	قصيرة العمر، غير متخصصة، منتظمة الانقسام.
متوسطة الحساسية	الخلايا المبطنة للأوعية الدموية - الخلايا المسئولة عن تكوين الألياف	غير منتظمة الانقسام- فترة العمر شديدة التغير
منخفضة الحساسية	الخلايا العصبية- خلايا الدم الحمراء- الخلايا العضلية	لا تنقسم- عالية التخصص

2-4-4 التأثير الإشعاعي على النسيج الحي
Radiation Effects in Tissues

تختلف الأنسجة المختلفة في مدى تأثرها بالإشعاعات المؤينة، فأنسجة الخلايا الجزعية المولدة للدم hemopoietic tissues شديدة الحساسية (كما في حالة النسيج الليمفاوي lymphopenia)، فتكفي جرعة صغيرة في حدود 25 rads لكامل الجسم لإحداث تأثير، بينما تتحمل أنسجة أخرى مثل الأنسجة العضلية والعصبية جرعات هائلة في حدود 1000 rads، دون ما رصد لإصابة إشعاعية. جزء من السبب في هذا الاختلاف في حساسية الأنسجة يعود بالطبع إلى اختلاف حساسية الخلايا المكونة للنسيج، وعوامل أخرى تعود إلى الطريقة التي تتفاعل بها الخلايا المختلفة المكونة للنسيج فيما بينها. القائمة (12-9) تجمل الحساسية النسبية للأنسجة المختلفة.

القائمة (12- 9): الحساسية النسبية للأنسجة المختلفة.

درجة الحساسية الإشعاعية	نوع النسيج
شديد الحساسية	النسيج: الليمفاوي- المولد للدم- المبطن للخصية- المبطن للأمعاء
متوسط الحساسية	النسيج الضام (الرابط)- الأوعية الدقيقة- العظم القابل للنمو.
ضعيف الحساسية	النسيج العضلي والعصبي

بالنسبة للنسيج الجسدي somatic tissues، يكون التأثير الإشعاعي الأخطر هو حدوث عمليات التكاثر المضطردة الغير محكومة hypoplasia، والتي تؤدي إلى تغير الأداء الوظيفي functional alternation للنسيج والذي يؤدي بدوره إلى حدوث السرطانات.

اعتمادًا على نوع النسيج والجرعة الإشعاعية، يستغرق التغير الوظيفي للنسيج ساعات أو أيام من وقت التعرض للإشعاعات لكي يحدث، بينما يتطلب ظهور الحالة السرطانية أعواما.

3-4-4 التأثير الإشعاعي على عموم الجسم
Whole Body Effects of Radiation

ينقسم التأثير الإشعاعي على عموم الجسم إلى نوعين:

أ- تأثيرات حادة Acute Effects وهي تأثيرات عاجلة تظهر خلال فترة قصيرة من التعرض، خلال أيام بالرغم من تأخر ظهور بعضها إلى حدود الشهرين.

ب- تأثيرات آجلة Late Effects، قد تأخذ من شهور إلى عدة سنوات حتى تظهر.

يختلف النوعان ليس فقط من حيث توقيت ظهورهما، ولكن في شكل منحنى التجاوب للإشعاع dose response curve ومقاومة الإنسان لهما.

أ- التأثيرات الحادة

عند تعرض شخص ما لجرعة عالية من الإشعاعات يلحق ببعض الأنسجة والأعضاء تغيرات أساسية يترتب عليها ظهور مجموعة من الحالات المرضية المميزة characteristic radiation syndromes، بعضها قاتل. تعتمد الفترة التي تأخذها هذه الحالات حتى تظهر، وفترة مكثها واحتمال البقاء حيًّا، على مجموعة من العوامل، منها:

قيمة الجرعة، مدى توزيع الجرعة على عموم الجسم، عمر الشخص وحالته الصحية.

تأتي البيانات والإحصاءات الخاصة بالتأثيرات الحادة من عدة مصادر:

أ- الذين تعرضوا لقنبلتي هيروشيما وناجازاكي.

ب- حيوانات التجارب.

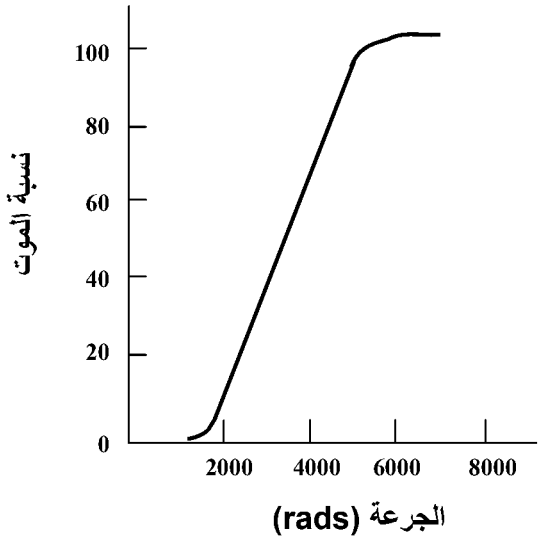
ج- الحوادث الإشعاعية (مثل: حادثة تشرنوبيل).

د- مرضى العلاج الإشعاعي.

ترجع التأثيرات الحادة (العاجلة) إلى استنزاف نسبة عالية من خلايا بعض أجهزة الجسم بموتها، أو بسبب توقف انقسامها، الأمر الذي يؤدي إلى أن يفقد العضو أو النسيج المصاب لوظائفه وإذا كانت وظيفة هذا النسيج أو العضو أساسية لاستمرار الحياة كان الموت هو النتيجة الحتمية لهذا الكائن.

عموما، تحدث التأثيرات الحادة عندما تتجاوز الجرعة قيمة معينة (عتبة).

يمثل الشكل (14-9) منحنى التجاوب للجرعة لكامل الجسم whole body



شكل (14-9): منحنى التجاوب dose-response curve، العلاقة بين نسبة الموت والجرعة.

dose- response curve وذلك عند تعرضه لجرعات حادة مميتة acute radiation lethality.

يتضح من الشكل أن منحنى التجاوب ينقسم إلى مناطق مميزة ومن ثم يمكن استخلاص النتائج الآتية:

أ- الجرعات أقل من 200 rads ليست قاتلة.

ب- الجرعات المتوسطة، في المدى 200-600 rads مميتة جزئيًا lethal in fraction، أي لجزء من التعداد المُعَرض لها.

ج- الجرعات أعلى من 600 rads مميتة لكل المتعرضين، lethal in 100%.

بالرغم من الحديث عن عدة مناطق مميزة لمنحنى التجاوب فإن الانتقال من منطقة لأخرى ليس حاد الوضوح، مما يدلل على تداخل مجموعة من العوامل، بعضها معروف والآخر غير معروف، تحدد مدى تجاوب شخص ما لجرعة كبيرة.

في ميدان التأثيرات الحادة، عادة ما يستخدم المصطلح LD_{50} والذي يعني الجرعة المميتة Lethal Dose لنصف التعداد الذي تعرض للإشعاع median lethal dose. بالنسبة

للبشر هذه القيمة غير معروفة على وجه اليقين، ولكن يعتقد أنها تقع في المدى 450 – 250 rads (لإشعاعات جاما أو X). مقارنة لقيم LD_{50} للإنسان وباقي الثدييات تشير إلى أن الإنسان أكثر حساسية في التأثر بالإشعاعات المؤينة.

تعود معظم أمراض التأثيرات المبكرة إلى تلف الخلايا الجزعية المولدة للدم hemopoietic stem cells أو الخلايا العصبية cells neuromuscular أو الخلايا المعوية gastrointestinal cells وأهم الحالات المرضية الناجمة عن التأثير المبكر:

المرض الإشعاعي Radiation Sickness:

يصاب الشخص الذي يتعرض لجرعة عالية من الإشعاعات المؤينة بالمرض الإشعاعي والذي تظهر أعراضه في غضون ساعات من التعرض وأهمها: غثيان، وشعور بالوهن، وقيء، وإسهال، وآلام في البطن، وتنتج هذه الأعراض عن تلف عدد كبير من الخلايا المبطنة للجدار المعوي، ويزداد احتمال الوفاة نتيجة هذا المرض كلما زادت الجرعة ، فإذا كانت الجرعة ما بين 400-200 rads حدثت الوفاة في فترة ما بين أسبوعين إلى شهر، وأما إذا وصلت الجرعة إلى حوالي 1000 rads حدث استنزاف هائل لخلايا الجدار المبطن للأمعاء وتناقصت فترة البقاء حيًّا لفترة ما بين ثلاثة إلى خمسة أيام.

إصابة الجهاز العصبي المركزي CNS:

دلت الإحصاءات الخاصة بحيوانات التجارب على حدوث بعض التلف في الجهاز العصبي المركزي عند تعرضها لجرعات شديدة الارتفاع. عندما يتعرض الإنسان لجرعة مقدارها 5000 rads أو أكثر تحدث الوفاة نتيجة التلف الذي يلحق بالجهاز العصبي المركزي System Central Nervous (CNS) . القائمة (13-9) تلخص الأعراض والنتائج التي تصيب الإنسان عندما يتعرض للجرعات الحادة.

تجدر الإشارة بأنه من الخطأ أن يظن أنه أثناء **فترة الكمون** latency period (الفترة بعد التعرض وقبل ظهور العرض) لا شيء يحدث، إنها الفترة التي تتراكم فيها الإصابات الإشعاعية.

القائمة (13- 9): أعراض التعرض الحاد لكامل الجسم.

الموضوع	الجهاز العصبي المركزي	التعرض الحاد لكامل الجسم	
		الجهاز الهضمي	الجهاز المولد للدم
العضو الأساس	المخ	الأمعاء الدقيقة	النخاع العظمي
الجرعة العتبة (rads)	2000	500	100
العرض يظهر بعد	0.25 - 3 ساعة	3- 5 يوم	2- 3 أسبوع
عتبة الموت (rads)	5000	1000	200
يحدث الموت بعد	خلال يومين	3- 14يوم	3- 8 أسبوع
بعض الأعراض	رعشة – تشنجات – خمول – اضطراب في الحركة.	توعك – فقد الشهية- الغثيان- القيء – الإسهال – حمى – جفاف- فقد لأيونات الأملاح- هبوط في الدورة الدموية	توعك – حمى – صعوبة التنفس مع المجهود- وهن – نقص في خلايا الدم البيضاء والصفائح

عند حدوث الوفاة عن طريق تلف يلحق بعضو بعينه عند تعرض كامل الجسم لجرعة معينة لا يعني أن باقي الأعضاء لا تلحقها إصابة ، فمثلا عندما يتعرض الإنسان لجرعة مقدارها 5000 rads أو أكثر وتحدث الوفاة نتيجة التلف الذي يلحق بالجهاز العصبي المركزي فإن الإصابة تكون قد لحقت بالنخاع العظمي bone marrow والقناة المعدية المعوية gastrointestinal tract أيضا، ونظرًا لأن الوفاة عن طريق الجهاز العصبي المركزي تأخذ يوم أو يومين، فإن نخاع العظم والأمعاء الدقيقة لم يسعفها الوقت لكي يبلغ

التلف مداه، ومن ثم يكون سبب الوفاة المباشر هو تلف الجهاز العصبي المركزي، ولكن عند جرعة أقل من ذلك، تؤدي إلى الوفاة في غضون أسبوع أو اثنين تتضافر حينئذ الإصابة التي تحدث لمجموعة من الأجهزة في حدوث الإصابة الإشعاعية ومن ثم الوفاة. أهم هذه الأجهزة التي تتعرض للإصابة هي الجهاز الهضمي gasrtointestinal، مولدات الدم hemopoietic، الجهاز الوعائي (الدوري) vascular، والغدد الصماء endocrine.

على مستوى النسيج، يتجلى الاضطراب في ديناميكا تعداد الخلايا كخلل وظيفي pathophysiologic disturbance يؤدي إلى الأعراض المرضية المرتبطة بنخاع العظام والجهاز الهضمي، الخلايا الأساسية المعنية هنا هي الخلايا الأولية أو الجزعية (الابتدائية) progenitor or stem cells التي يشتق منها الخلايا الوظيفية functional cells للأنسجة. لا يتم استعاضة الخلايا التي تفقد بصورة طبيعية إذا توقف الإنتاج في تجمعات الخلايا الجزعية. إن التوقف المؤقت أو الدائم للانقسام الخيطي في الخلايا الجزعية التي تنتج العناصر المكونة للدم أو الأغشية المخاطية المبطنة في الجهاز الهضمي يؤدي إلى تدهور سريع في وظائف هذه الأجهزة. إن عدم القدرة على استعاضة الخلايا التي تموت بصورة طبيعية يجعلها تتناقص وتتناقص حتى لا تستطيع هذه الأجهزة أن تؤدي وظائفها وتحدث الوفاة.

من ناحية أخرى، يختلف الجهاز العصبي المركزي CNS عن الجهاز الهضمي أو مولدات الدم، فهو نسيج غير متجدد nonproliferating tissue والسبب وراء الإصابة الإشعاعية لهذا الجهاز غير مفهوم بصورة كاملة، ولكن يُحتمل أن يكون الأوعية الدموية vasculitis، الالتهاب النخاعي الدماغي encephalitis، التهاب الغشاء السحائي (المغلف للمخ والحبل الشوكي) meningitis والاستسقاء edema هي المظاهر المرضية.

ب- التأثيرات الآجلة Late Effects

كما تقدم، تأتي التأثيرات الحادة نتيجة قتل خلايا ضرورية لتخلق خلايا أخرى، وتتواجد هذه الأولى بتعداد حرج critical population كما هو الحال بالنسبة لخلايا النخاع العظمى bone marrow، وأن التأثير الحاد يعبر عن نفسه بعد فترة وجيزة من التعرض، بضع أيام أو بضع أسابيع، بينما قد يستوجب ظهور التأثيرات الآجلة Late Effects من شهور حتى سنين لكي تظهر.

تجدر الإشارة أنه بعيدًا عن التعريف السابق للتأثيرات الآجلة، أغلب التأثيرات البيولوجية التي تناولناها بالدراسة فيما سبق يمكن رصدها خلال فترة زمنية قصيرة نسبيًّا، ومن ثم لا تقع في نطاق هذا التعريف، من أمثلة هذه التأثيرات التي تحدث على مستويات بيولوجية مختلفة: الخلل الكروموسومي، التأثيرات التي تلحق بالدورة الخلوية وانقسام الخلايا، موت الخلايا، وظهور المرض الإشعاعي.

من ناحية أخرى، هناك تأثيرات آجلة لا يمكن رصدها إلا بعد فترة طويلة من التعرض بعد فترة لا يظهر فيها للتلف الإشعاعي عرض. ويعتقد أن التأثيرات الآجلة هي نتيجة إصابة لم تلتئم للمادة الجينية لخلايا استطاعت أن تبقى حية بعد تأثير إشعاعي حاد، أو أن تكون نتيجة لتعرض لجرعة أقل من الجرعات اللازمة لحدوث التأثير الحاد. وكما يدل الاسم، يلزم التأثير الآجل فترة طويلة بعد التعرض لتظهر الإصابة الإشعاعية، شهورا، أو سنين، والفترة الزمنية الطويلة بين وقت التعرض وبين حدوث الإصابة الإشعاعية تسمى **فترة الكمون** latent period وهذا بدوره يجعل عملية اكتشاف التأثير الآجل أكثر صعوبة من التعرف على التأثير الحاد.

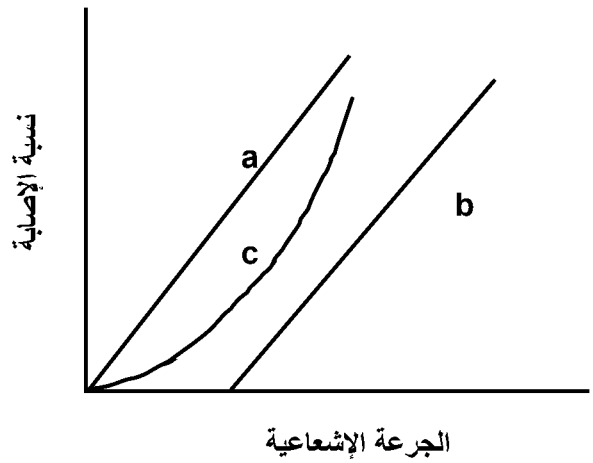
تحدث التأثيرات الآجلة في الأنسجة الجسدية somatic tissues كما في الأنسجة التناسلية germinal tissues. أهم التأثيرات التي تحدث في الأنسجة الجسدية هي الإصابة بسرطان الدم (اللوكيميا) leukemia وأنواع أخرى من السرطانات وعتامة عدسة العين cataracts، وقصر في العمر life shortening.

يكتنف منحنى التجاوب للتأثيرات الجسدية الآجلة بعض التضارب، فهي لا تخضع لنموذج (سلوك) واحد، ثمة نماذج ثلاثة، ممثلة في الشكل (15-9).

- نموذج خطي بدون عتبة linear no-shreshold curve (المنحنى a) والذي يقرر أن أي قدر من الجرعات، مهما صغر، يحدث تأثيرًا جزئيًّا وأن الزيادة في الجرعة بنفس القدر تحدث نفس القدر من التأثير (سمة العلاقة الخطية، ميل الخط المستقيم يمثل معدل التغير والميل ثابت).

- نموذج خطي مع وجود عتبة، وهو في الأساس كالحالة السابقة مع الفارق، بضرورة وجود حد أدنى للجرعة، عتبة shreshold، لا يحدث التأثير الآجل قبلها (المنحنى b).

- لا يوجد حد أدنى لبدء التأثير والعلاقة بين نسبة الإصابة والجرعة علاقة غير خطية (المنحنى c).



الشكل (15-9). النماذج الثلاث الأكثر احتمالا والتي يمكن افتراضها للتأثير الآجل على الأنسجة الجسدية عند تعرضها للإشعاعات المؤينة.

دلت الإحصاءات التي جمعت عن البشر ومن حيوانات التجارب بأنه لا يوجد نمط واحد يصف كل التأثيرات الآجلة في النسيج الجسدي، ففي الوقت الذي يوجد فيه أنواع من السرطانات تتبع النموذج a حيث لا يوجد حد أدنى للجرعة حتى يحدث التأثير، هناك أنواع أخرى تتبع النموذج b حيث لابد من توفر حد أدنى. من المرجح أن يتبع قصر العمر النموذج الغير خطي. والآن نعرض ببعض التفصيل لهذه التأثيرات:

الأورام السرطانية Carcinogenesis:

اكتشفت التأثيرات السرطانية للإشعاعات المؤينة منذ الاستخدام المبكر لها، وصار من المؤكد أنها تسبب الأورام السرطانية للإنسان.

ويمكن تلخيص التجربة الإنسانية في هذا المجال كالآتي:

- احتمال ظهور سرطان الجلد أكبر لدى العاملين في ميدان الأشعة وأطباء الأمراض الجلدية.

- احتمال ظهور سرطان الرئة أكبر لدى العاملين في مناجم اليورانيوم.

- احتمال ظهور سرطان العظام أكبر لدى العاملين في طلاء الساعات بالراديوم.

- احتمال ظهور سرطان الكبد لدى المرضى الذين تناولوا contrast material thorotrast.

- ظهور بعض أنواع السرطانات، سرطان الدم وسرطان الغدة الدرقية بين بعض الناجين من قنبلتي هيروشيما وناجازاكي، وكذلك بين الذين تعرضوا لحوادث إشعاعية مثل حادثة تشرنوبيل وبعض ساكني الأماكن القريبة من مناطق الاختبارات النووية والذين تعرضوا لمتساقطات الغبار النووي.

- ظهور بعض السرطانات بين الذين تعاطوا علاجًا إشعاعيًّا (سيأتي عن ذلك تفصيل).

أن أكثر السرطانات حدوثاً نتيجة لتأثير الإشعاعات المؤينة هو سرطان الدم leukemia حيث تحدث زيادة هائلة في عدد كرات الدم البيضاء ولذلك يسمى أحيانا بابيضاض الدم. هناك دلائل تشير إلى جود خطر الإصابة بسرطان الدم حتى عند التعرض لجرعات منخفضة 25 – 50 rads ≈ . الليوكيما النخاعية الحادة (الناتجة عن التأثيرات الحادة) acute myeloid leukemia والليوكيما الليمفاوية الحادة acute lymphocytic leukemia والليوكيما النخاعية المزمنة chronic myeloid leukemia هي الأنواع الأكثر شيوعًا.

يأتي سرطان الغدة الدرقية thyroid cancer في المرتبة الثانية بعد سرطان الدم كنتيجة لتأثير الإشعاعات المؤينة. فضلا عن الحالات التي رصدت بين الذين كتبت لهم الحياة من بين الذين تعرضوا لقنبلتي اليابان رصدت حالات أخرى لمرضى تعرضوا للعلاج الإشعاعي من التكاثر المفرط للنسيج اللمفاوي lymphoid tissue hyperplasia في الرأس والرقبة، كما رصدت حالات أخرى لبعض من تعرضوا لمتساقطات التجارب النووية fallout radiation في المناطق المأهولة القريبة من مواقع التفجيرات.

في حالة سرطان الدم leukemia، لا يمكن التثبت من شكل محدد لمنحنى التجاوب للجرعات من خلال الإحصاءات المتاحة من المصادر التي ذكرنا، ولكن لا يمكن استبعاد النموذج الخطي بدون عتبة. بتبني هذا النموذج، يتزايد معدل الخطر بالإصابة بسرطان الدم risk of leukemia بمعدل حالة أو حالتين لكل راد لكل عام لكل مليون من البشر الذين تعرضوا للإشعاع، هذا النوع من معدل الخطر يسري بعد حوالي عشرين سنة من

التعرض. عمومًا، يكون معدل الخطر لجميع أنواع السرطانات التي تحدث نتيجة التأثير الإشعاعي ما بين حالتين إلى أربع لكل راد لكل عام لكل مليون من البشر الذين يتعرضون للإشعاعات.

بالرغم من أن السبب وراء حدوث السرطانات الإشعاعية غير معروف بدقة، فإن هناك نظريتين شائعتان، **نظرية الطفرة الجسدية** somatic mutation theory و**النظرية الفيروسية** virus theory.

في النظرية الأولى، تتسبب الإشعاعات في حدوث تغير في المادة الوراثية (الجينية) للخلايا الجسدية يؤدي إلى تكاثر مفرط وتحمل الخلايا الوليدة نفس الصفة الوراثية فتتكاثر بالمعدلات السريعة أيضا مما يؤدي إلى التسرطن، بينما تقرر النظرية الفيروسية أن الإشعاعات تستحث أو تنشط فيروس سرطاني كامن latent carcinogenic virus في الخلية يتسبب في تحولها إلى الحالة السرطانية neoplastic state.

ثمة صفة عامة تتميز بها السرطانات الإشعاعية، طول فترة الكمون، فقد تطول تلك الفترة حتى ثلاثين عاما ولكن فترة الكمون في حالة سرطان الدم قصيرة نسبيًا، فهي مابين خمس إلى عشرين عاما.

انخفاض متوسط العمر Life-Shortening:

أكدت الدراسات الإشعاعية على حيوانات التجارب على انخفاض غير محدد في العمر نتيجة التعرض للإشعاعات المؤينة وعلى وجود ثمة تناسب بين انخفاض العمر والجرعة التراكمية accumulated dose ولكن التأثير على عمر الإنسان مازال مبهما بالرغم من وجود بعض الإحصاءات التي تفيد بأن متوسط العمر بالنسبة للذين كانوا يعملون في مقتبل أعمارهم في ميدان الأشعة أقل بحوالي خمس سنوات مقارنة بنظرائهم الذين كانوا يعملون في مجالات أخرى.

عتامة عدسة العين Cataracts:

والتي تُعرف على أنها أي تغير يعتري الشفافية العادية normal transparent لعدسة العين، وقد تظهر كبقعة صغير أو إعتام كامل للعدسة complete opacifications وقد تؤدي إلى فقد البصر. تأكد حدوثها على مستوى حيوانات التجارب والبشر كتأثير آجل

للتعرض لجرعة حادة ولم يثبت أنها تحدث نتيجة التعرض للجرعات المنخفضة المزمنة - low level chronic exposure .

يعتبر الإنسان نسبيًّا مقاوم لهذا النوع من التأثيرات؛ ففي الوقت الذي تكفي جرعة في حدود 10 إلى 30 rads لتحدث عتامة عين لدى الفئران فإنها تحتاج لأكثر من 100 rads ليحدث نفس التأثير لدى الإنسان.

التأثير على الأنسجة التناسلية germinal Tissues والخصوبة fertility:

في حالة الأنسجة الجسدية somatic tissues يحدث التأثير على الشخص الذي تعرض للإشعاع فقط بينما في حالة الأنسجة التناسلية ينتقل التأثير على ذريته أيضا حيث تتأثر قدرته على إنجاب أطفال أسوياء.

للتعرض للإشعاعات تأثير ملحوظ على تطور الخلايا الجنسية في كل من الذكور والإناث، غير أن حساسية التلف الإشعاعي تختلف باختلاف الجنس لاختلاف فسيولوجيا إنتاج الخلايا الجنسية في الحالتين. تولد الأنثى بكامل خلاياها الجنسية ova وليس لها خلايا جذعية تستعوض بها المفقود بتأثير التعرض الإشعاعي، وهذا النظام في حالته قبل البلوغ immature follicles يكون أكثر حساسية للإشعاع والاستنفاد الكامل للتعداد depletion of the entire population يؤدي إلى انقطاع غير طبيعي للحيض artificial menopause قبل أوانه.

من ناحية أخرى، بالنسبة للذكور، لو أن كل الخلايا الجذعية (أمهات المني) spermatogonia دُمرت بالكامل بتأثير الإشعاع، حدث عقم كامل. أما إذا حدث تدمير جزئي لها حدث عقم جزئي partial sterility و ينقص عدد المني الفعال أو يزيد عدد المني الغير طبيعي abnormal sperm. إن جرعة حادة في حدود 300 إلى 400 rads تكفي لتسبب عقم دائم للأنثى، بينما نفس الجرعة تسبب نقص مؤقت في الخصوبة لدى الذكور، وتتوقف مدة بقاءه على الجرعة، عموما يمكن رصد بعض التأثيرات الأخرى المرتبطة بالوظائف التناسلية والخصوبة كتأثيرات آجلة للعلاج الإشعاعي:

- يؤدي التعرض إلى جرعات منخفضة إلى تأثير مؤقت على معدلات إنتاج الحيوانات المنوية والجرعات العالية تؤدي إلى نقص دائم مما يؤثر سلبا على الخصوبة ومن ثم القدرة على الإنجاب، والأطفال الذين يتعرضون للعلاج الإشعاعي أقل تأثرا.

- التعرض الإشعاعي المباشر للخصيتين قد يؤدي إلى العقم إذا كانت الجرعة عالية.

– قد يؤدي تعرض الدماغ للإشعاع إلى خلل في وتيرة التطور الجنسي لدى الذكور نتيجة لخلل في الهرمونات مما يؤدي إلى تأخر مرحلة البلوغ أو بلوغها مبكرًا في غير موعدها كما يؤدي إلى عدم انتظام الحيض لدى الإناث، فضلا عن اضطراب التطور الجنسي لديهن.

– قد يؤدي العلاج الإشعاعي في منطقة تجويف البطن لدى الإناث إلى خلل في وظائف المبايض.

– يتسبب العلاج الإشعاعي الذي يسبق عمليات زرع النخاع في ضرر بليغ على الأنسجة التناسلية، الخصيتين والمبايض، مما قد يؤدي إلى الإصابة بالعقم.

التأثيرات الوراثية Genetic Effect:

عرف منذ أمد بعيد أن التعرض للإشعاعات المؤينة قد يؤدي إلى حدوث طفرات جينية mutations. قد تحدث الطفرة الجينية تلقائيًّا spontaneously (من خلال منظور احتمالي لتركيب المادة الجينية) وقد تحدث نتيجة لتأثيرات كيميائية (بسبب تعاطي بعض الأدوية، مثلا) أو لأسباب فيروسية، ويعد التعرض للإشعاعات المؤينة من أهم الأسباب لحدوث الطفرة الجينية.

تحدث الطفرات في الخلايا الجسدية والخلايا التناسلية، غير أن التأثير في حالة الخلايا الجسدية يقع على المتعرض للإشعاع فقط بينما في حالة الخلايا التناسلية يمتد التأثير إلى أجيال تأتي، وقد تحدث الطفرة الجينية نتيجة لتغير جوهري في تركيب الكروموسومات كما هو الحال في عمليات الخلل الكروموسومي aberrations التي تناولناها بالشرح، وقد يكون السبب تغير طفيف في قواعد جزيء DNA أو في تتابعها.

إذا كانت الخلية التي أصابها الإشعاع هي خلية جنسية، أي من خلايا النسيج التكاثري في خصيتي الذكر أو مبيض الأنثى، فسينتج منى (أو بويضة) معتل فيه خلل جيني. إذا خصب هذا المنى بويضة تنتج بويضة ملقحة zygote معتلة حتى وإن كانت البويضة سليمة لم تتعرض للإشعاع وكذلك الحال إذا لقح منى سليم بويضة معتلة و ينتج عن ذلك جنين مشوه الخلقة، يعتمد تشوهه على نوع الضرر الإشعاعي الذي أصاب المني أو البويضة.

تمت دراسات مستفيضة وشاملة في مجال التأثيرات الجينية على الفئران أدت إلى التوصل لكثير مما هو معروف عن التأثيرات الجينية في الإنسان، شملت هذه الدراسات تأثيرات معدلات مختلفة للجرعات كما شملت التأثير على الخلايا الجنسية في مراحل تطورها المختلفة.

بالرغم مما قد يشوب إسقاط نتائج الدراسات على البشر عند تعرضهم للإشعاعات المؤينة فإن التأثير على الإنسان يمكن مقارنته بما يحدث في حالة الفئران ومن ثم يمكن الحديث عن الأسس التالية:

- لا توجد دلائل لوجود جرعة عتبة threshold dose لكي يحدث التأثير الجيني، أي جرعة مهما صغرت قد تتسبب في حدوث الطفرة الجينية.

- ليس كل التلف الجيني تراكمي cumulative، بمعنى بعض التلف الذي يحدث عند معدلات منخفضة للجرعات قد تتمكن الجزيئات من إصلاحه.

- عموما، الطفرات تكون دائمة وليست مؤقتة.

- هناك بعض الطفرات lethal mutation التي تؤدى إلى موت البويضة المخصبة zygote وهناك أنواع أخرى كتلك التي تؤدي إلى مرض نزف الدم hemophilia شديدة الضرر، ولكنها لا تؤدي إلى موت سريع فصاحبها يمكن أن يبقى حتى سن البوغ إذا توفرت الرعاية المناسبة وبعض الطفرات الأخرى مثل حالات "الأشعل" albinism أقل ضررا.

- إذا تعرض مجموعة من البشر للإشعاعات حدثت الطفرات في بعض الخلايا لبعض منهم.

- التعرض للإشعاعات المؤينة أثناء الاستخدام الطبي يؤدي إلى حدوث العديد من الطفرات .

- بالرغم من صعوبة تقدير المخاطر الجينية genetic risks، تعتبر الجرعات المنخفضة التي تستخدم للأغراض الطبية مصدر خطر على الجمهور population hazard.

- تعتبر الطفرات الجينية صفات متنحية recessive فهي تظهر بعد أجيال.

5 - العوامل التي تحكم التأثير البيولوجي

هناك العديد من العوامل التي تحكم التأثير البيولوجي للإشعاعات المؤينة، نعرض لأهمها:

الجرعة:

صار من المعروف منذ فترة طويلة أنه بزيادة الجرعة الممتصة يزداد التأثير البيولوجي، وعلى هذا يجب أن تكون الجرعة الممتصة في حدها الأدنى في مجال الطب النووي كما في مجال

الأشعة العلاجية diagnostic radiology. وتكون الجرعة الإشعاعية ذات قيمة دنيا minimal إذا كان العمر المتوسط الفعال effective average time يساوي الفترة الزمنية اللازمة لإجراء فعاليات الطب النووي، أي الفترة منذ تعاطي العقار المشع حتى الانتهاء من عملية التصوير أو المسح النووي، ثمة عوامل إيجابية تمكن من الاقتراب من هذا الشرط:

- التوسع في استخدام النظائر التي تضمحل من خلال عمليات شبه الاستقرار metastable radionuclides مثل ^{99m}Tc.

- استخدام النظائر ذات العمر النصفي الفيزيائي القصير.

- استخدام العقاقير المشعة التي يتخلص منها الجسم بيولوجيا بصورة سريعة، أي لا تمكث في الأعضاء الممتصة طويلا.

معدل الجرعة Dose Rate:

بالنسبة لجرعة إشعاعية معينة، يكون التأثير البيولوجي أكبر إذا أعطيت بمعدل عال، أي قسمت على عدد أقل من المرات، فمثلا جرعة تعرض حاد acute exposure أو جرعة كبيرة تؤخذ مرة واحدة تؤدى إلى تأثير بيولوجي أكبر مما لو أخذت بالتجزئة.

حجم النسيج المشع volume of irradiated tissue:

كلما زاد حجم النسيج المشع كلما زاد التأثير البيولوجي، فمثلا من المعروف في الأشعة العلاجية therapeutic radiology أن الضرر الذي يلحق بالجلد يكون أكبر عندما تكون مساحة المنطقة المعرضة للإشعاع تكون أكبر.

نوع الإشعاع:

يعتبر نوع الإشعاع المؤين من أهم العوامل التي ترتبط بالتأثير البيولوجي للإشعاع. لنتذكر أن الطاقة تنتقل من الإشعاع إلى النسيج أثناء مروره خلاله، وأن ذلك يتم من خلال عمليتي الاستثارة والتأين لذرات مادة النسيج وأن التوزيع الفضائي (المكاني) spatial distribution لمواقع التأين داخل النسيج تختلف باختلاف نوع الإشعاع وعموما كلما زادت كثافة التأين كلما زاد التأثير البيولوجي للإشعاع. هذا التوزيع الفضائي يمكن التعبير عنه من خلال معامل الانتقال الخطي للطاقة LET والذي يعني - كما ذكرنا من قبل- فقد

(انتقال) الطاقة لوحدة الأطوال من مسار الشعاع، $LET = \Delta E / \Delta x$. على هذا يكون الإشعاع الأكبر قيمة لهذا المعامل أكثر قدرة على إحداث التأين ومن ثم يكون تأثيره البيولوجي أكبر. حمدًا لله أن فوتونات جاما وجسيمات بيتا، النوعان الأكثر أهمية عند اضمحلال النظائر المستخدمة في الطب النووي لهما قيمة منخفضة لمعامل الانتقال الخطي مما يحد من عوامل الخطر.

6 - آثار العلاج الإشعاعي

لسنا بصدد التعرض لموضوع العلاج الإشعاعي radiation therapy لكننا نتناول باختصار أهم الآثار المترتبة على استخدام المواد المشعة في علاج الأورام لدى الأطفال من منظور التأثيرات البيولوجية، وكمثال تطبيقي على ما سبق من دراسته في هذا الصدد.

يمكن تصنيف التأثيرات المترتبة على العلاج الإشعاعي إلى تأثيرات عاجلة (حادة) acute وهي آثار مبكرة سريعة الظهور، تظهر في غضون ساعات حتى أسابيع، وأخرى آجلة (مزمنة) chronic متأخرة الظهور، قد تأخذ شهورا أو سنوات من انتهاء برنامج العلاج، وهو نفس المفهوم الذي قدم من قبل مع فارق طفيف هنا وهو أننا لا نتحدث هنا مدى مختلف من الجرعات ولكن عن برنامج جرعات على جلسات تحددها ضرورة العلاج.

تشمل التأثيرات العاجلة مضاعفات جلدية، غثيان وتقيؤ وإسهال، مضاعفات في الفم والحنجرة، تساقط الشعر، تثبيط النخاع العظمي. أما التأثيرات الآجلة فهي تأثيرات مرتبطة بالنمو البدني والذهني لدى الأطفال الذين يتعرضون للعلاج الإشعاعي واحتمال ظهور أورام أخرى ثانوية غير تلك الأصلية التي كانت تعالج، والآن نعرض بشيء من التفصيل لبعض أهم من المضاعفات العاجلة والآجلة:

6-1 المضاعفات العاجلة

فضلا عن الإعياء والإسهال والقيء وفقدان الشهية، هناك تأثيرات أخرى عاجلة:

تأثر الجلد والبشرة وتساقط الشعر:

تأثيرات الجلد والبشرة في مواضع المعالجة من التأثيرات الشائعة في حالات العلاج الإشعاعي وتتفاوت في ظهور احمرار يشبه حروق الشمس إلى التسلخ الشديد تبعًا للجرعة ومعدل تكرار الجلسات، وبالرغم من زوال أغلبها بعد فترة من انتهاء برنامج المعالجة يظل

الجلد داكنا في بعض الحالات، ومن المعتاد أن يصاحب العلاج الإشعاعي تساقط الشعر وغالبا ما ينمو من جديد بعد توقف برنامج المعالجة.

تأثر الفم والحنجرة:

تتكاثر خلايا المكونة لأجزاء القنوات الهضمية بما في ذلك الفم بوتيرة سريع وهي دائمة الاستبدال فمن المعروف أن الخلايا التي تتكاثر بمعدلات عالية أكثر تأثرا بالإشعاع ولذا تتأثر الأغشية المخاطية واللثة بسرعة نتيجة للعلاج الإشعاعي، خاصة إذا كان التعرض في منطقة الرقبة والصدر. كما يصيب الفم جفاف عارض ومزمن نتيجة تعرض الغدد اللعابية للأذى نتيجة العلاج الإشعاعي في هذه المناطق و ينشأ تغير في حس المذاق.

تثبيط النخاع العظمى:

ويعد أهم التأثيرات الجانبية للعلاج الإشعاعي ويعتمد حدوثه على مدى تعرض النخاع بمختلف أجزاء الجسم للإشعاع، والنخاع العظمى - كما هو معروف- نسيج إسفنجي يتواجد داخل العظام يقوم بإنتاج خلايا الدم المختلفة بصورة متواصلة ومن ثَم تثبيطه يؤدي إلى انخفاض معدل إنتاج كريات الدم والصفائح حيث يؤدي انخفاض تعداد الكرات البيضاء إلى إضعاف أداء الجهاز المناعي ويؤدي نقص تعداد الكرات الحمراء إلى فقر الدم ويؤدي انخفاض تعداد الصفائح إلى فقد الدم لخاصية التجلط.

2-6 المضاعفات الآجلة

تظهر هذه المضاعفات بعد مدى زمني طويل، يصل إلى عدة سنوات بعد انتهاء برنامج المعالجة وأخطرها كما ذكرنا، هو احتمال التعرض لظهور أورام ثانوية غير الورم المعالج. تنشأ هذه المضاعفات الآجلة نتيجة الضرر الذي يلحق بالأنسجة والخلايا السليمة بالجسم، وفيما يلي نعرض لبعض المضاعفات المتأخرة الناتجة عن العلاج الإشعاعي:

التأثير على الجهاز العصبي المركزي:

يعد الأطفال ممن تلقوا علاجا إشعاعيا للجمجمة والعمود الفقري قبل سن الخامسة أكثر عرضة لمخاطر نقص النمو، وذلك مرده إلى الإصابة الإشعاعية لمنطقة تحت المهاد بالدماغ، والمسئولة عن تنظيم النمو، مما قد يتطلب الاستعانة ببعض هرمونات النمو لمعالجة مثل هذه

الحالات، كذلك قد يواجه هؤلاء الأطفال مشاكل في المهارات التعليمية ونقص في مستوى الذكاء.

التأثير على النمو البدني:

قد يتسبب العلاج الإشعاعي لأورام الأطفال في تأثيرات على النمو الطبيعي للعظام والعضلات التي ترتبط بحقل المعالجة؛ فالعظام والأنسجة الرخوة والعضلات والأوعية الدموية تكون أكثر حساسية للإشعاع في مراحل نموها السريع مما يجعل الأطفال دون الخامسة وفي مرحلة البلوغ – حيث تتسارع معدلات النمو– أكثر عرضة لمخاطر هذه التأثيرات، إضافة لمظاهر النمو البطيء، قد يحدث عدم تماثل في بعض الأعضاء أثناء النمو.

الطريقة التي يؤثر بها الإشعاع على العظام والعضلات ومن ثم على النمو غير مفهومة على وجه اليقين، وقد يكمن السبب في تأثير الإشعاع على منظومة الغدد الصماء التي تقوم بإفراز الهرمونات في الدم، وكما مر بنا، فإن الهرمونات عامل محفز لكثير من العمليات الحيوية كعوامل البلوغ والإخصاب وضبط وتيرة النمو البدني في تناغم، كما أنها تتأثر بالإشعاعات المؤينة (راجع تأثير الإشعاعات المؤينة على الإنزيمات في هذا الباب، البند **4-3-1**).

التأثير على السمع والإبصار:

من الممكن أن يؤدي العلاج الإشعاعي للدماغ أو للأذنين إلى التأثير على بعض الأنسجة والأعصاب مما قد يؤدي إلى إضعاف القدرة على السمع أو فقده، كما تتأثر القدرة على الإبصار إذا كان الورم المُعَالج قريبا من العيون، وقد يصاب المريض بعتمة العين cataract وقد تتأثر عظام هذه المنطقة فيؤدي القصور في نموها إلى تشوهات في الوجه.

التأثير على الجهاز التنفسي والقلب:

من التأثيرات التي تحدث لدى الأطفال الذين تلقوا علاجا إشعاعيا في منطقة الصدر للتعامل مع أورام بالرئة، التعرض لتناقص حجم الرئتين وتليف الأنسجة الرئوية. هذه التعقيدات التي تلحق بالجهاز التنفسي يمكن أن تظهر بعد عدة سنوات من انتهاء برنامج العلاج وإن ظهرت بعض بوادرها في غضون سنة أو سنتين. من مخاطر العلاج الإشعاعي في منطقة الصدر أيضا حدوث انخفاض في الأداء الوظيفي للقلب والأوعية الدموية عقب انتهاء المعالجة.

مزيد من المراجع:

- عبد المنعم محمد الأعسر، أسس الكيمياء الحيوية المجلد الأول ، المكتبة الأكاديمية، القاهرة، 1996.

- الدون جاردنر وبيتر سنستاذ ، مبادئ علم الوراثة، ترجمة أحمد شوقي حسن شوقي وآخرين، الدار العربية للنشر ة التوزيع، القاهرة، الطبعة الرابعة 1999.

- إحسان محاسنة، العلوم الحياتية، دار الشروق للنشر والتوزيع، عمان، الإصدار الثاني 1997.

- مكرم ضياء شكارة، علم الخلية، الطبعة الثانية، دار المسيرة للنشر والتوزيع والطباعة، عمان، الطبعة الأولى 1999.

- فتحي محمود عبد التواب، بيولوجيا ووراثة الخلية، الدار العربية للنشر والتوزيع.

- معن صفاء العارف، الفيزياء الحياتية الإشعاعية، دار أسامة للنشرة التوزيع، عمان، الطبعة الأولى 1999.

-Kenneth L. Mossman , Biologic Ef

fecs of Radiation, in Text book of Nuclear Medicine: Basic Science, A. F Rocha and G. C. Harbert, Lea& Febiger, Philadelphia, 1978.

- Bengt Nolting, Methods in Modern Biophysics, Springer, Berlin 2003.

- Nicholas Grecz and Chong Ouk Rhee, Radiation Induced Failure of Nuclear DNA Segregation in Bacillus cereus T, Proc. Interantional Symposium on Application and Technology of Ionizing Radiatons, Riyadh, 1992.

* * *