

الفصل الرابع

آليات التسمم

أولاً: نظرية المستقبل The Receptor Theory :

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

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

هذا ويمكن تفسير هذه الانتقائية، جزئياً، عن طريق نظرية المستقبل التي كان أول من اقترحها العالم الألماني بول إيرليخ، تحت ما أسماه بفرض السلسلة الجانبية. فيفترض صاحب هذه النظرية أن للخلايا مجاميع كيميائية (سلاسل إيرليخ الجانبية)، التي تُكوّن جزءاً لا يتجزأ من غشاء الخلية أو السيوبلازم، ولها القدرة على الاتحاد بالواد الغريبة، مثل العقاقير والمستضدات والسموم. وتُحدث إثارة للخلية، عن طريق ارتباط المركب الغريب بهذه المستقبلات، ويعتقد أن يتمخض عن ذلك تغييرات فسيولوجية فى الخلية، فإذا شملت هذه التغييرات عدداً كافياً من الخلايا الماثلة، فقد يؤدي ذلك إلى تأثير سُمى ملحوظ. هذا، ويُعتقد أن أنواع الخلايا المختلفة تحمل مستقبلات متباينة، وأن المواد الغريبة لها قدرة على الارتباط فقط بتلك الخلايا التي تحمل مستقبلات متممة لتركيبها، وهذا يفسر السبب الذى من أجله أن نوعاً معيناً من الأنسجة أو الخلايا يعمل كهدف لمركبات غريبة بنوعها، ويمثل هذا أساساً للتأثير الانتقائى للمواد الغريبة، التي تشمل كلا من العقاقير والسموم.

ثانياً: التأثير على الأتظمة الإنزيمية:

إن الدور الحيوى الذى تقوم به الإنزيمات ضرورى لجميع صور الحياة، وعلى ذلك فإن أى خلل فى نشاطها الطبيعى قد ينعكس على هيئة تأثيرات ضارة أو سامة. وبرغم أن السموم قد توقف أنشطة الإنزيمات، عن طريق التأثير المباشر على قواعدها، أو على بعض مرافقاتها الهامة، فإنها بالطبع تؤثر على الإنزيمات نفسها. والمثل الذى نسوقه الآن يبين الضروب المختلفة، التي يمكن أن يتم من خلالها التنشيط الإنزيمى. فالسم الذى ينافس القاعدة الطبيعية للإنزيم، على الارتباط بمركز النشاط الإنزيمى سوف يتقبله الإنزيم لاسيما إذا كان يشبه إلى حد بعيد تركيب القاعدة الطبيعية لهذا الإنزيم، وبذلك يتمكن من تثبيط الإنزيم وإعاقته عن تاييض (أى التعامل أيضاً مع) القاعدة الصحيحة. وفى حالات كثيرة، فإن التثبيط التنافسى يشارك فى بعض الأنشطة الكيميوحيوية، التي تؤدي إلى تكوين نواتج سامة، ونضرب لذلك المثل الذى نلخصه بالشكل رقم (٤).

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

ثالثاً: تأثير السموم فى الأغشية الحيوية:

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

ذلك إلى اندثار محتويات الخلية وتدميرها. على أن تأثير السموم بوجه عام أقل من ذلك بكثير، أما التغييرات التي تتم على مستوى الأغشية مثل: اختزان حجم الثقب، أو أى تغيير كيميائى من شأنه أن يقلل من ذوبان الدهون فسوف يؤدي إلى إيقاف أو إعاقة حركة الكيماويات كرد فعل طبيعي للتدرج التركيزى عبر غشاء الخلية. فالعناصر الثقيلة نشطة جدا فى هذا الشأن، وعلى سبيل المثال: فإن عنصرى الزئبق والرصاص، يرتبطان بمجاميع السلفهايدريل (SH)، والفوسفات (phosphate) على سطح الغشاء الخلوى، وهناك أيضا كثير من المواد الضرورية التي تنتقل عن طريق الحوامل، الموجودة فى الغشاء نفسه، بينما تقوم السموم التي تؤدى أو تؤثر على هذه الحوامل أو على جزيئات أخرى سوف تؤثر على عملية النقل هذه، فمادة الفلوريزين phlorizin، على سبيل المثال، تمنع امتصاص الجلوكوز من الأنبيبات الكلوية، وذلك باتحادهما بحوامل الجلوكوز، وبذلك تؤدي إلى ظهور الجلوكوز فى البول، وهى الحالة التي يتم فيها طرح الجلوكوز فى البول. إن الانتقال النشط ضد التدرج التركيزى يتطلب طاقة، وبالتالي فإن السموم التي تؤدي إلى تقليل إنتاج الطاقة أو تمنع تكوين جزيئات ATP، وهى الجزيئات المشحونة بالطاقة سوف تؤدي بالتالى إلى توقف عمليات النقل المعتمدة على الطاقة (مثال ذلك: مضخة الصوديوم) وبالتالي يؤدي ذلك إلى إيذاء الخلية إيذاء بالغاً.

وعلى شاكله الغشاء الخلوى (البلازمى) فى أطراف جميع الخلايا والغشاء النووى الذى يفصل بين السيتوبلازم والبلازما النووية، فإن الخلايا تحتوى أيضاً على أنواع أخرى من العُضَيَات الأخرى، التي تتألف أساساً من تراكيب غشائية مثل الميتوكوندريا والشبكة البلازمية الداخلية الخشنة والأجسام الحالة (الليسوزومات)، والتي يمكنها بالمثل أن تتأثر سلبياً (تتأذى) بالكيماويات السامة. إن تهتك أغشية الليسوزومات (انفجارها) يمكن أن يكون خطيراً للغاية ذلك أن الإنزيمات المنطلقة منها على إثر ذلك قد تؤدي إلى هلاك الأنسجة

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

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

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

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

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

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

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

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

احتواء وتوزيع السموم Uptake and Distribution of Poisons

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

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

أساليب النقل

١ - النفاذية البسيطة :

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

٢ - النقل المُيسَّر (Facilitated Diffusion) :

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

٣ - النقل النشط (Active transport) :

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

٤ - الترشيح (Filtration):

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

(أ) الالتقام الخلوي (phagocytosis):

(ب) التشرب الخلوي (pinocytosis):

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

العوامل التي تؤثر في نقل المواد الغريبة:

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

إن العامل الحاسم في تحديد كمية ومعدل النفاذية البسيطة، خلال غشاء الخلية البروتيني الدهني، هو الذوبانية في الدهون، فالمواد المحبة للدهون تُنفذ بسهولة كبيرة بالمقارنة إلى المركبات الكارهة للدهون، بحيث إن معدل النقل يزداد تبعاً لمعامل التوزيع، بين الدهون والماء، كما هو موضح بالجدول التالي:

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

مادة الباربيتيورات	pKa	Pc	النسبة المئوية للامتصاص
باربيتال	٧,٨	٠,٧	٤
سيكوباربيتال	٧,٩	٢٣,٣	٣٠
ثيوبوتال	٧,٦	أكثر من ١٠٠,٠	٤٦

هذا وتنزع المواد غير المتأينة إلى أن تكون محبة للدهون؛ وبذلك فالمادة غير الألكتروليتية تمر بمعدل يعتمد على معامل التجزئ، على الرغم من ذلك، فإن الأيونات بوجه عام محبة للماء، ولذلك فإن مرورها يعتمد على درجة تفككها ونوبانها في الدهون، وهذه المواد تشمل كثيرا من الأحماض العضوية والقاعدية، التي تمثل عقاقير هامة.

هذا، ويمكن حساب كمية أو مدى التفكك باستخدام معادلة هندرسون - هازلباخ.