**1- تثبيط الفعاليات الانزيمية:**

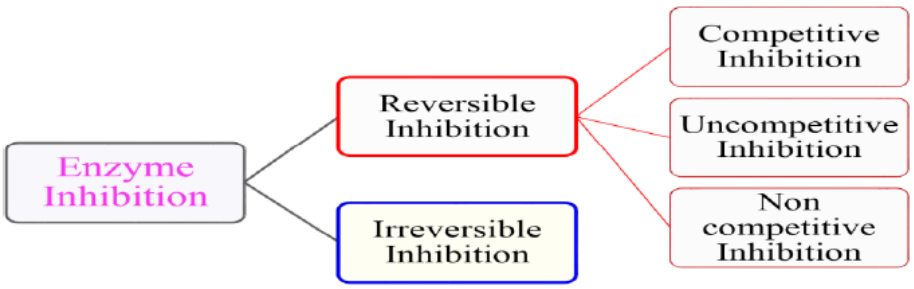
يتوقف عادة التفاعل الانزيمي بسبب:

- عدم وجود المواد المتفاعلة فمثلا وجود السم في القناة الهضمية يؤدي الى عدم امتصاص تلك المواد من الجسم او انها ترتبط بها في الدم مؤدية الى تشكل مركب غير قابل للتفاعل.
- الانزيم الذي ينجز هذا التفاعل يكون بحالة مثبطة لان جزيئات السم تكون مرتبطة بالانزيم.
- عدم توفر الانزيم لان المادة السامة اوقفت تركيبه وهذا قد يؤدي الى نتائج وخيمة خاصة اذا كان التفاعل الأنزيمي يرتبط بوظائف الحياة الاساسية كالتنفس مثل التسمم بالسيانيد واول اوكسيد الكربون.

يكون تأثير السموم على المستوى الخلوي والجزيئي: اما بتثبيط الفعاليات الانزيمية او بتثبيط تركيب البروتينات او بالتأثير في قابلية النفوذ الخلوية وكما يلي:

1- تثبيط الفعالية الأنزيمية:

الانزيمات هي مواد بروتينية ذات جزيئات ضخمة وتتألف من عدد كبير نسبيا من الحموض الامينية ولكل جزيء انزيمي شكل فراغي ذو ثلاثة ابعاد مميزة، و يوجد في كل جزيء انزيمي منطقة تتألف من عدد ضئيل نسبيا من الاحماض الامينية يطلق عليها اسم الموقع الفعال وهذا الموقع هو الذي ينجز التفاعل الذي يقوم به الانزيم، واي تبدل يصيب جزيء الانزيم او البروتين عامة يؤدي الى فقدان هذا الانزيم لفعاليته الانزيمية جزئيا او كليا تدعى المادة السامة التي ترتبط بالأنزيم المثبط (Inhibitor) و يمكن ان يكون تثبيط المادة السامة للإنزيم قابلا للعكس او غير قابل للعكس وكما يلي:




- التثبيط العكوس:

يكون ارتباط المادة السامة المثبطة بالانزيم غير وثيق و نميز هنا شكلين للارتباط:

1- التثبيط التنافسي Competitive inhibition : يتعلق ارتباط الانزيم بتركيز كل من المادة السامة المثبطة والمواد الاصلية Substrate التي يرتبط بها عادة و بدرجة تآلف كل من المادة المثبطة والمواد الاصلية مع الانزيم، يرتبط الانزيم عادة بالمادة ذات التركيز الاعلى لكن من حيث التآلف Affinity اذا كانت درجة ارتباط جزيئات المادة المثبطة بجزيئات الانزيم اقوى من درجة ارتباط جزيئات المواد الاصلية فانه ليس من الضروري ان يكون تركيز المثبط اعلى حتى يتم تثبيط الانزيم كليا.

2- التثبيط غير التنافسي Noncompetitive inhibition: تتحد المادة المثبطة بمكان آخر من الجزيء غير الموقع الفعال الذي ترتبط به المادة الاصلية ولذلك لا يوجد منافسة على الارتباط بالموقع الفعال للانزيم ويستطيع هنا جزيء المادة الاصلية ان يرتبط بالموقع الفعال للانزيم فيتشكل معقد من الجزيئات الثلاثة ولا

يتشكل بالتالي ناتج التفاعل الذي كان سينتج لولا المادة السامة ويكون هذا النمط من التثبيط مستقل عن درجة تركيز المادة الاصلية و يتعلق فقط بدرجة تركيز المادة المثبطة فالمادتان لا تتنافسان ايضا في درجتي تركيزهما يوجد عدد من السموم مثل السموم المعدنية (زرنيخ، نحاس، فضة) تسبب التثبيط اللاتنافسي عن طريق ارتباطها بمجموعة الثايول SH الموجودة عادة في جزيء الانزيم.

– التثبيط غير العكوس:

اذا ارتبط جزيء المادة السامة ارتباطا قويا بالموقع الفعال للانزيم يصبح التفاعل الانزيمي غير قابل للعكس لان الموقع الفعال يصبح مشغولا بصورة دائمة بجزيئات المادة السامة فلا تتمكن جزيئات المادة الاصلية من الوصول اليها و نقول بان الانزيم اصبح بحالة مثبطة و اذا كان الوسط حاويا على كمية كافية من المادة المثبطة فان التثبيط يكون كليا و يفقد الانزيم فعاليته لحدوث التثبيط غير العكوس يجب ان يتحقق شرطان:

– تفاعل ارتباط المثبط مع الانزيم غير قابل للعكس.

– ان تتوفر كمي كافية من المادة المثبطة بحيث ترتبط مع جزيئات الانزيم.

**2– تثبيط تركيب وتصنيع البروتينات :**

تؤثر السموم على نوعي الحموض النووية DNA و RNA بأنواعه الثلاثة ( mRNA , rRNA , tRNA ) وينجم عن هذا التاثير اضطراب في تركيب البروتينات ويصبح هذا التأثير مورثا اذا تناول ويصيب فقط الخلايا التي تتعرض للتاثير.

**آلية التاثير في المادة الوراثية:**

كما هو معروف ان الحامض النووي الوراثي منقوص الاوكسجين يتكون من سلسلة من وحدات متتابعة ومرتبطة فيما بينها ارتباطا كيميائيا تسمى النيوكليوتيدات Nucleotides يتكون كل نيوكليوتيد من سكر الرايبوز منقوص الاوكسجين وحامض الفوسفوريك وأحد المركبات التالية (Adenine Guanine Cytosine Thymine) ويتصل الادينين دوما بالثايمين برابطتين هيدروجينيتين والكوانين دائما بالسيتوسين بثلاثة روابط هيدروجينية، ولكي تتكون السلسلة عديدة النيوكليوتيد تتصل كل واحدة من هذه الاسس بالسكر الخماسي منقوص الاوكسيجين الذي يتحد بحامض الفوسفور.

يوجد الحامض النووي الوراثي داخل الكروموسومات على شكل شريطين متوازيين ملتفين حول بعضهما بشكل حلزوني ويتصلان مع بعضهما بواسطة روابط هيدروجينية , ويوجد على جانبي كل شريط المركبات الاربع (Adenin Guanine Cytosine Thymine) حيث يتصل كل مركبين مع بعضهما كما ذكرنا.

ان تتابع (Adenin Guanine Cytosine Thymine) على طول السلسلة عديدة النيوكليوتيد في هذا الحلزون المزدوج يجعل الحمض النووي قادر على حمل المعلومات الوراثية على هيئة شفرة والحروف المستخدمة لهذه الشفرة مكونة فقط من اربع حروف ترمز للمركبات الاربع المذكورة، وترمز كل مجموعة من مجموعة النيوكيلوتيدات الى معلومة وراثية معينة مورثة Gene فالجين هو عبارة عن تسلسل اعداد معينة من النيوكيليوتيدات ( مئات الى عشرات الآلاف) ويختلف تركيب الاسس في الجينات اختلافا كبيرا وتتالى – 200 14000 مرة بتعاقب فريد مميز يختلف من فرد الى آخر باستثناء التوائم الحقيقية وهذا ما يدعى بالبصمة

الوراثية والتي تكون متطابقة عند الشخص الواحد في جميع خلايا الجسم ( فالبصمة الوراثية للكريات البيضاء عند شخص ما متطابقة مع بصمة وراثية من اي خلية في اي جزء آخر من الجسم نفسه ومتطابقة ايضا مع بصمة وراثية من اي سوائل الجسم كاللعاب والسائل المنوي) وتبين ان تركيب DNA لا يتعلق بالعمر ولا بنوع التغذية ولا بالوسط الخارجي وبالتالي فان آلية التاثير في المادة الوراثية تكون كما يلي:

**التاثير في الحموض النووية الريبية:**

اذا اثرت المادة السامة على الحامض الريبي الرسول mRNA فان التاثير يكون في اصطناع البروتين في مرحلة النسخ اي نسخ المورثة على شكل , mRNA اما اذا كان التاثير على الحامض الريبي الناقل tRNA فان تثبيط تركيب البروتين يكون في مرحلة الترجمة اي ترجمة رموز mRNA بوضع الحموض الامينية في جزيء البروتين وفقا لهذه الرموز.

**السموم الوراثية:**

بعض الامراض الوراثية والسرطانية ترجع الى عوامل او مسببات بيئية المصدر وبخاصة تلك المؤثرة على الخلايا الجنسية ( حيوانات منوية وبويضات ) وذلك لما لها من تأثير على ظهور الامراض الورائية والسرطانية في الاجيال اللاحقة والتي ترتفع فيها نسبة العيوب الوراثية والتشوهات.

تقسم السموم التي تؤدي الى تسمم وراثي الى:

1- مواد ذات تاثير سام وراثي مباشر ( مطفرات مباشرة)

هي غالبا ما تكون محبة للالكترونات مثل الالديهايدات والايبوكسدات والخردل والايزيدرين وتسبب تغيرات اساسية في المادة الوراثية DNA نتيجة تكون روابط عرضية او من خلال كسر او ادخال مشابهات للقواعد الآزوتية وهو ما يؤدي بدوره الى فقد شفرات وظيفية خاصة ينتج عنها تخلق بروتينات مغايرة فتتغير الوظائف الحيوية.

2- مواد تستقلب في الجسم الى نواتج فعالة نشطة ذات تاثير سام وراثي ( مطفرات غير مباشرة):

مثل الفحوم الهيدروجينية الحلقية العطرية , ونظرا لان معظم المواد ذات التاثير المطفر يرجع فعلها الى نواتج استقلابها لذلك تسمى مركبات ما قبل التطفر او قبل التسرطن. وقد يقع التغير الحادث بالطفرة الجينية في مكان محدد فتسمى بالطفرة الموضعية و التي يمكن تتبعها و الكشف عنها من خلال التحليل الجيني وعليه فالطفرات الجينية تكون بأحد الاشكال التالية:

- طفرة تلقائية Spontaneous mutation تحدث بشكل طبيعي وبدون سبب واضح.
- طفرة مستحثة Induced mutation نتيجة التعرض لمواد كيميائية مطفرة او مواد طبيعية المنشأ مطفرة مثل الاشعة السينية وفوق البنفسجية.
- طفرة تركيبية Structural mutation تحدث نتيجة تغيرات في المحتوى اما طفرات احلال او استبدال او تغير الهيكل او الاطار.
- طفرات الخلايا الجسدية Somatic cell mutation : و يلاحظ هنا علاقة او رابطة بين ظهور الطفرات والاصابة بالسرطان وهناك نوعين من خلايا السرطان تلعب الطفرات دورا مهما في عملية تنشيطها او التقليل

من تنشيطها:

1- جينات محدثة للسرطان Oncogenes : والتي تحفز تحول الخلايا الطبيعية الى ورم و تنشأ من جينات ما قبل التسرطن Protooncogenes والموجودة في الخلايا الطبيعية و التي حدث بها تغير وراثي.

2- جينات كابحة للورم Tumer suppressor genes : ومثال عليها جين $P_{53}$ ولطالما ان عملية التزايد الخلوي الطبيعي خاصة هي ناتج للتوازن بين العمليات المحفزة للنمو مثل عوامل التكاثر والعمليات المحددة للنمو كعامل $P_{53}$ فان حدوث الطفرات بالمادة الوراثية يخل بهذا التوازن.

**3- التأثير في قابلية النفوذ الخلوية وفي وظيفة جدار الخلية:**

يتألف الغشاء الخلوي من صفين من جزيئات الليبيدات الفوسفورية تشكل محوره و من جزيئات بروتينية تتوضع جزئيا على المحور , كما انها تتموضع على صفي الفوسفوليبيدات تستطيع بعض الجزيئات السمية عبور غشاء نمط خلوي معين و لا تستطيع عبور غشاء نمط خلوي آخر , و لذلك تتراكم المواد السامة المختلفة في نسج مختلفة من الجسم كما يمكن للمواد السامة ان تبدل في التفاعلات الانزيمية التي تتناول استقلاب مادة ما بتاثيرها على الانزيمات بشكل غير مباشر , اذ يمكن ان يؤدي تاثير المادة المثبطة على قابلية نفوذ الغشاء الخلوي بالنسبة للمادة الاصلية او بالنسبة للمادة المساعدة للمادة الاصلية لتثبيط قابلية النفوذ هذه او القضاء عليها , مما يؤثر في سلسلة التفاعلات الانزيمية التي تدخل فيها هذه المواد.

كما ان بعض المواد السامة او الدوائية ترتبط ارتباطا نوعيا بعضيات خلوية معينة مثل المضادات الحيوية التي ترتبط بالجسيمات الريبية ة يسبب هذا الارتباط تاثيرات موضعية او عامة في الجسم وهناك سموم اخرى تتراكم تراكما نوعيا في عضو دون آخر فمنها ما يتوضع في الكبد او في الرئة او في الكلية او أي عضو آخر و تسبب اذيات مختلفة في هذه النسج تتدخل بعض السموم في عملية التفاعل بين المستقبلات و المادة الفعالة وتؤثر سموم اخرى في انتاج الخلايا للطاقة او تخل بتوازن الكالسيوم في تركيزه بين داخل الخلايا و خارجها فتقوم بعض السموم بتخريب الغشاء البلازمي وتعطيل عمل المضخات المسؤولة عن حفظ هذا التوازن مما يؤدي لزيادة مستوى الكالسيوم داخل الخلية و اذيتها لأنه قد ينتج عن هذه الزيادة:

-استنفاذ الطاقة الاحتياطية وخلل في وظيفة الخيوط الدقيقة الداخلة في بناء هيكل الخلية مما يسبب تفككها وانحلالها وتكون بثرات على سطح الغشاء الخلوي وفقدان حيويته.

-تنشيط الانزيمات الحالة فالمستويات العالية من الكالسيوم داخل الخلية تثبط تصنيع ATP داخل الميتوكوندريا، ونتيجة لنشاط انزيمات الاكسدة عن طريق الكالسيوم قد ينتج عنها زيادة Reactive ( (ROS Oxygen Speciesالتي تؤدي الى تلف الاغشية الداخلية للميتوكوندريا.

- زيادة نشاط انزيمات الاماهة والتي تؤدي بدورها الى تخريب البروتينات و الفوسفوليبيدات و الحموض النووية وبالتالي تخرب الغشاء الخلوي، اما تنشيط الانزيمات النووية الداخلية فتؤدي الى تكسير و تحلل ال DNA ومثال ذلك مركبات الديوكسين وخاصة ( TCDD تترا كلورودیبنزودیوکسین ) الذي يؤدي الى موت الخلايا

فيزيولوجيا وبالتالي فان فرط الكالسيوم الخلوي ينشط العديد من العمليات التي تتداخل مع قدرة الخلايا في المحافظة على تركيبها وتكامل وظيفتها وصيانتها من السموم التي تسبب خلل في تركيز الكالسيوم الزرنيخ و الكوبالت والباراكوات.