

علم السموم: هو العلم الذي يختص بدراسة التأثير الضار لمختلف المواد على صحة الكائنات الحية.

* ما هو تعريف السموم؟

هي عبارة عن مجموعة مواد ذات أصل كيميائي أو نباتي أو فيزيائي تحدث اضطراب عام يصاحبه خلل وظيفي أو تدمير للخلايا بطريقة تخصصية انتقائية.

ما هو الهدف من دراسة السموم؟

التعرف على أنواع الكائنات الحية المسببة للسموم وذلك لتفادي التعرض لها والتقليل من أخطارها.

* ماهي أهم المسميات العلمية الدالة على السموم؟

Toxins – Poisons – Venoms

* تعريفات هامة :General Terminology

- Toxins:

هي عبارة عن مجموعة مواد تفرز من كائنات حية من أصل نباتي Phytotoxins أو حيواني Zootoxins أو بكتيري bacteriotoxins والتي لها أثراً ضاراً على الكائنات الحية الأخرى.

- Poisons:

هي عبارة عن مواد متناهية الصغر في الأحجام الجزيئية تعمل على تدمير الخلايا عن طريق وقف النشاط الخلوي للخلايا المستهدفة Target Cellular Function كما في المواد الكيميائية التي تدخل في صناعة الأدوية.

- Venoms:

هي عبارة عن مجموعة مواد تفرز من كائنات حيوانية محددة مثل العقارب والأفاعي والنحل والنمل.

* مصطلحات للسموم:

- Toxicity:

عبارة عن وصف حالة التسمم.

- Toxicant:

عبرة عن وصف قدرة المادة لإحداث الخلل الوظيفي في الخلايا المصابة.

- Xenobiotic:

عبارة عن مواد كيميائية سامة ذات منشأ غير خلوي.

- Antidotes:

عبارة عن مواد من أصل نباتي لها القدرة على إبطال مفعول السموم عن طريق إحداث تحرير للمركبات السامة وتغليف أسطح الخلايا Surface Coating وتعرف في بعض الأحيان بألـAntitoxins.

- **:Toxoids**

عبارة عن سموم فقدت سميتها Attenuated نتيجة معاملة كيميائية أو حرارية أو فيزيائية.

- **:Pathogenicity**

قدرة الميكروب على إحداث المرض أو إحداث تلفا في أنسجة العائل.

- **:Virulence**

هي عبارة عن دلالة شدة المرض نتيجة لدخول أجزاء من الميكروب أو أحد منتجاته السامة إلى جسم العائل.

- **:Toxigenicity**

قدرة الميكروب على انتاج السموم.

- **:LD₅₀**

مقدار الجرعة اللازمة لقتل 50% من حيوانات التجارب عند إعطائها مقدار معين من السموم بطريقة محددة.

- **:In Vitro**

إنتاج أو معالجة لمواد خارج جسم الكائن الحي.

- **:In Vivo**

إنتاج أو معالجة مواد داخل جسم الكائن الحي.

- **:Prophylactic Immunization**

استخدام للتوكسيدات (مركبات غير نشطة) في الوقاية من الأمراض.

- **:Hypersensitivity**

زيادة الحساسية تجاه أحد المركبات مما قد ينعكس سلبا على الوظائف الفسيولوجية للجسم.

- **:Antibodies**

أجسام مضادة مناعية منتجة داخل الجسم تعرضت لجرعات متفاوتة من السموم أو أجزاء من الميكروب.

- **:Antigen**

عبارة عن محفزات لتكوين أجسام مناعية .

- **:Active Immunized**

مقدرة الشخص على لإنتاج السموم داخل خلاياه.

- **:Passive Immunized**

مناعة مكتسبة من مضادات السموم معدة مسبقا في أجسام كائنات أخرى مثل : الأبقار، الخيول، الخنازير، القرود،

* **وصف حالة التسمم :Toxicity Characterization**

- **:Acute Toxicity**

وصف حالة التسمم الحاد عن طريق التعرض لأحد المواد السامة وفي الغالب يحتاج الشخص لأقل من 24 ساعة لحدوث وفاة وعادة ما يكون التدمير الخلوي يمكن الشفاء منه إذا تم إسعافه في الوقت المناسب حيث تقوم الخلايا بإستعادة نشاطها مرة أخرى.

- **:Chronic Toxicity**

وصف حالة التسمم لفترة طويلة عن طريق التعرض لجرعات صغيرة دون علم الشخص وعادة ما يكون التدمير الخلوي غير قابل لاستعادة النشاط الخلوي مرة أخرى.

* **مراحل حدوث التسمم :Toxicokinatics**

هي عبارة عن وصف شامل لمراحل حدوث التسمم والتفاعل الحادث بين المادة السامة وجسم الكائن الحي وهي على النحو التالي:

- **:Exposure**

التعرض للمادة السامة عن طرق الأكل – الشرب – الشم – القرص – العض.

- **:Absorption**

الطريقة التي يتم بها دخول المادة السامة.

- **:Distribution**

كيفية انتقال المادة السامة داخل جسم الكائن الحي.

- **:Storage & biotransformation**

كيفية تخزين المادة السامة داخل أنسجة الكائن أو طريقة تحويل التركيب الكيميائي للمادة السامة مما يؤدي إلى نزع السمية Detoxification.

- **:Elimination**

طرد المادة السامة من داخل الكائن الحي عن طريق الإخراج كالبول والعرق.

• **ديناميكية التسمم :Toxicodynamics**

هو وصف للطريق التي تتبعها المادة السامة لإحداث الضرر في أنسجة العائل وتحديدًا على:

- بعض عضيات الخلية الأساسية كالنواة.
- المكونات الخلوية الهامة كالإنزيمات الخلوية.
- إحداث خلل في المسارات التفاعلية الأيضية .
- التأثير على التكاثر الخلوي.

• طرائق التعرض للسموم **Routes of Exposure**:

هناك عدة طرق لوصف كيفية التعرض للسموم منها:

- 1- **Injection**: الحقن ويكون عادة تحت الجلد إما في الوريد **Intravenous** أو في التجويف البطني تحت الغشاء البريتوني **Intraperitoneal**.
- 2- **Oral**: عن طريق الفم – الجهاز الهضمي.
- 3- **Inhaling**: عن طريق التنفس – الجهاز التنفسي.

• تصنيف السموم **Classification of Toxicants**:

- مواد ذات صفات فيزيائية مثل : الغازات – السوائل – الجوامد – الغبار.
- مواد الاستخدام العام مثل : المبيدات الحشرية – المواد الحافظة – المطهرات – الهواء – مخلفات سامة صناعية.
- مواد تؤثر سلباً على الصحة العامة مثل : المواد المسرطنة – مواد تحدث طفرات جينية.
- مواد ذات تركيب كيميائي عطري مثل : الأحماض العطرية – الجلايكول.
- مواد ترتبط بنوع التأثير مثل : سموم الكبدية – سموم عصبية – سموم كلوية.
- مواد ترتبط بطريقة التأثير مثل : مواد منبهة – مواد مخدرة – مواد مهلوسة.

• أقسام علم السموم **Branches of Toxicology**:

- Environmental Toxicology
- Forensic Toxicology
- Genetic Toxicology
- Industrial Toxicology
- Immunotoxicology
- Food Toxicology
- Analytical Toxicology
- Hepatotoxicology

- Neurotoxicology.
- Occupational Toxicology.
- Microbial Toxicology.

• مقدمة تاريخية عن السموم البكتيرية:

كانت البداية الحقيقية لسلسلة الاكتشافات في مجال الأحياء الدقيقة في عام 1880م عندما اكتشف عالم الأحياء الشهير لويس باستير أن استخدام الممرضات المضعفة Attenuated Pathogen التي سميت فيما بعد باللقاح الحي Live Vaccine يمكن لها حماية ووقاية الحيوانات ومعالجة أمراض مميتة مثل: داء الكلب Rabies والجمرة الخبيثة Anthrax وكوليرا الدجاج Cholera.

وجد أن بعض الممرضات تنتابها حالات من الضعف وعدم المقدرة على إنتاج سموم وبالتالي يمكن استخدامها لإنتاج مواد مناعية فيما يعرف بالـ Protective Immune Response.

شهد عام 1970م دراسات تفصيلية للسموم المعوية Enterotoxins وساعد ذلك على ظهور نتائج لدراسات تركيبية عن الأغشية الخلوية وتركيبها الدقيقة علاوة على محتويات تلك الأغشية مما ساعد في توضيح طريقة عمل السموم Mode of Action وكما أن بعض السموم تتفاعل مع مستقبلات محددة Specific Receptors على أسطح الخلايا المعرضة للإصابة كخطوة أولى تليها استجابة الخلايا والنقاط السيتوبلازم للسموم وإحداث السمية أو التلف للأغشية الخلوية.

وفي النهاية تم ما يلي:

- التوصل الى التفريق بين السموم العضوية وغير العضوية.
- التعرف على التركيب الدقيق للسموم البكتيرية والفطرية.

• الصفات العامة للسموم البكتيرية :General Features of Bacteria Toxins

تنقسم السموم البكتيرية إلى مجموعتين أساسيتين ومجموعة جديدة هي :

1- سموم خارجية Exotoxins:

هي سموم تفرز من الخلايا البكتيرية وتنتج في داخل الخلايا الحية وتفرز خارج الخلايا عن طريق الخاصية الإسموزية وتظهر في الطور اللوغاريتمي والثبات بحيث يكون الجدار في حالة متماسكة وطبيعية دون وجود أي تكسير فيه In Toot Cell Wall.

2- سموم داخلية Endotoxins:

سموم موجودة ضمن مكونات الجدار الخلوي وتخرج عند تكسير الجدار وموت الخلايا لبعض البكتيريا وعلى الأخص السالبة لصبغة جرام وتظهر في الطور الموت.

3- سموم خارجية كاذبة False Exotoxins:

تفرز سمومها داخل الخلية البكتيرية ثم تخرج تلك السموم عند موتها و تحلل الجدار الخلوي Cell

.Wall Lysis

• صفات السموم البكتيرية:

سموم بكتيرية داخلية	سموم بكتيرية خارجية
تدخل في تراكيب الجدار الخلوي للبكتيريا السالبة لصبغة جرام.	تنتج داخل الخلية ثم تفرز للخارج.
تتركب من معقد من الدهون Lipase وهو المسؤول عن السمية وجزء آخر كربوهيدراتي يعرف بـ (LPS) Lipopolysaccharide.	تتركب من مواد بروتينية Polypeptides، ويصل الوزن الجزيئي يصل إلى 900 ألف دالتون.
ثابتة حراريا نسبيا عند تعرضها لدرجات أعلى	غير ثابتة كيميائيا وحراريا حيث تفقد جزء كبير

من السمية عند تعريضها لدرجات حرارية أعلى من 70°م.	من 70°م.
<p>- تعتبر مضادات جينية Antigenic -</p> <p>تكون الإصابة مرة واحدة ثم يعمل الجسم لها مناعة</p> <p>- أي ان لها لقدرة على توليد مواد مضادة للسمية ومن ثم معادلة السمية.</p>	<p>- لا تعتبر مضادات جينية - حيث تتكرر الإصابة بعد العلاج</p> <p>- أي لا تحفز لتكوين مضادات السموم ولكنها تحفز لتكوين أجسام مضادة.</p>
تتحول إلى توكسيدات إذا تم معاملتها بالكحوليات والأحماض.	لا تتحول إلى توكسيدات إذا تم معاملتها بالكحوليات و الأحماض.
شديدو السمية وقاتلة للحيوانات بجرعات ضئيلة.	ضراوة السمية عالية ويحتاج حيوان التجارب إلى بضع مئات من المايكروغرامات.
لا تسبب حمى للعائل.	تسبب حمى للعائل.
تفرز بواسطة الميكروبات الحية.	تخرج عند موت الخلية أو تحلل الجدار الخلوي.

العوامل التي تؤثر على فعل السموم داخل الجسم:

1) عوامل تعود للسم نفسه وتشمل :

1- كمية السم (الجرعة) : بصورة عامة تزداد السمية كلما زادت كمية السم المتناولة ولكن في بعض الاحيان يؤدي تناول كمية كبيرة من السم الى حصول تقيء شديد مما يسرع في طرح السم خارج الجسم ، كما ان تناول

كميات صغيرة جداً من بعض السموم قد تؤدي الى ظهور تأثيرات شديدة وتعرف الجرعة القاتلة لاي مادة بانها اصغر كمية من السم يؤدي تناولها الى الوفاة.

2- طريقة تعاطي السم : اذ تظهر اعراض التسمم بسرعة في حالات الحقن الوريدي والعضلي يليها تناول السموم عن طريق الفم والامتصاص من خلال الاغشية المبطنه للمهبل والمستقيم وابطئ طريقة للامتصاص هي عن طريق الجلد.

3- الطبيعة الفيزيائية للسم: اذ تمتص الغازات اسرع من السوائل والتي بدورها تمتص اسرع من السموم الصلبة.

(2) عوامل تعود للشخص وتشمل:

1- حالة المعدة:

(أ) الامتصاص: يحدث الامتصاص في المعدة الفارغة بصورة اسرع من المعدة الحاوية على الطعام.

(ب) طبيعة محتويات المعدة : يقلل الطعام الدهني امتصاص الزرنيخ ولكنه يزيد من امتصاص مركبات الفسفور.

(ج) افرازات المعدة : يكون تناول سيانيدالبوتاسيوم غير مؤذي لدى الاشخاص المصابين باللاكلورية achlorohydia لانه لايتحول الى السيانيد المسؤول عن الفعل السام.

2- عمر الشخص : اذ يتحمل الاطفال جرعات كبيرة نسبياً من الاترويين بينما لايحتملون الجرعات الصغيرة من المورفين .

3- قابلية التحمل tolerance : اذ ان الاشخاص الذين يعتادون تناول بعض المواد الى درجة الادمان كالكحول والمورفين والكوكائين يستطيعون تحمل كميات كبيرة منها قبل ان تظهر اعراض التسمم.

4- فرط الحساسية hypersensitivity : على عكس التحمل ، قد تظهر اعراض تسممية خطيرة عند تعاطي

المواد لأول مرة كفرط الحساسية للايودايد.

5- طبيعة تأثير السم idiosyncrasy : حيث يحدث فعل عكسي لتأثير بعض المواد اذ قد يؤدي المورفين الى

حدوث تهيج بدل من تثبيط الجهاز العصبي المركزي.

6- الاصابة ببعض الامراض : اذ تؤدي امراض الكبد والكلى الى انخفاض قابلية الجسم على ازالة وطرح السموم

بينما تؤدي الاصابة بذات الرئة الى انخفاض تأثير الكحول على الجسم.

• تقدير السمية :Determination of Toxicity

من الأهمية بمكان وصف تقدير حالة التسمم عند تعرض كائن ما (نبات أو حيوان) لمواد مختلفة ومعرفة العلاقة التي تربط التأثير الناتج للمادة الفعالة وخلايا الكائن فيما يعرف بالوصف التجريبي. تتضمن مراحل تقدير السمية ما يلي:

1- اختيار كائن الاختبار Test Organism:

ويشمل استخدام الحيوانات أو النباتات أو كائنات دقيقة مثل: البكتيريا أو الطحالب أو الفطريات. ويمكن أن يكون تقدير السم بصورتين وهما:

أ/ **In Vitro**: هو استخدام جزء من الكائن خارج جسمه كالكبد أو الكلى لتقدير السمية.

ب/ **In Vivo**: هو استخدام الكائن ككل في معرفة وتقدير سمية مركب ما مثل (الفئران، الأرانب، الدجاج).

2- التأثير:

يجب هنا الإشارة بتسجيل جميع التأثيرات الحادثة على الكائن بعد تعريضه للمادة الفعالة وتتبع المشاهدات وسلوكيات الكائن وتشمل ما يلي:

- أعداد الخلايا التي تحدث لها تغير Deformed Cells.
- أحجام الخلايا بعد التعرض للمادة الفعالة Cell Size.
- التأثير على مستوى النمو والتكاثر الخلوي Cell Growth.
- سلوكيات الكائن الخارجية External Behaviors.
- أعداد الأورام الناتجة Tumor Cells.
- إنتاج مواد كيميائية Biochemical Product من الخلايا المعرضة target cells كردة فعل.

3- اختيار وقت التجربة ومدتها :Duration of Experiment

يمكن أن يستمر من عدة ثواني إلى سنة كاملة أو أكثر فمثلا اختبار حساسية العين يمكن أن تأخذ عدة ثواني بينما الاختبارات الخاصة بالتأثير التناسلي والتكاثرية يمكن أن تمتد إلى أكثر من سنة خاصة لمعرفة تأثير المادة المراد دراستها على عدة أجيال.

4- الجرعة :Doses

وتتمثل في وزن المادة المراد قياس سميتها بالمقارنة مع الوزن جسم الكائن فعادة ما تقاس الجرعة بالوحدة (mg/Kg) ويمكن أن تأخذ صورة أقل من ذلك على سبيل المثال:

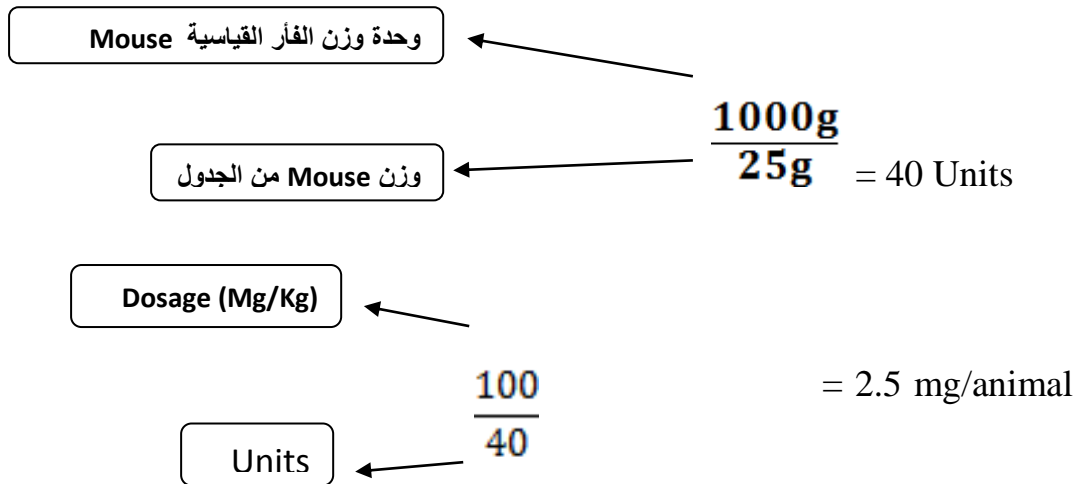
- $\mu\text{g/Kg}$ جزء من المليون من الجرام (10^{-6}).
- Ng/kg جزء من البليون من الجرام (10^{-9}).
- Pg/Kg جزء من التريليون من الجرام (10^{-12}).
- Fg/kg جزء من الألف من التريليون من الجرام (10^{-15}).

• أمثلة لمعرفة الجرعة بالوزن:

Organism	Wight (g)	Dosage(mg/Kg)	Dose (mg/animal)
Mouse	25	100	2.5
Rat	250	100	25
Gena pig	500	100	50
Rabbet	1500	100	150
Cat	2500	100	250

Monkey	5000	100	500
Dog	10000	100	1000
Human	75000	100	7500

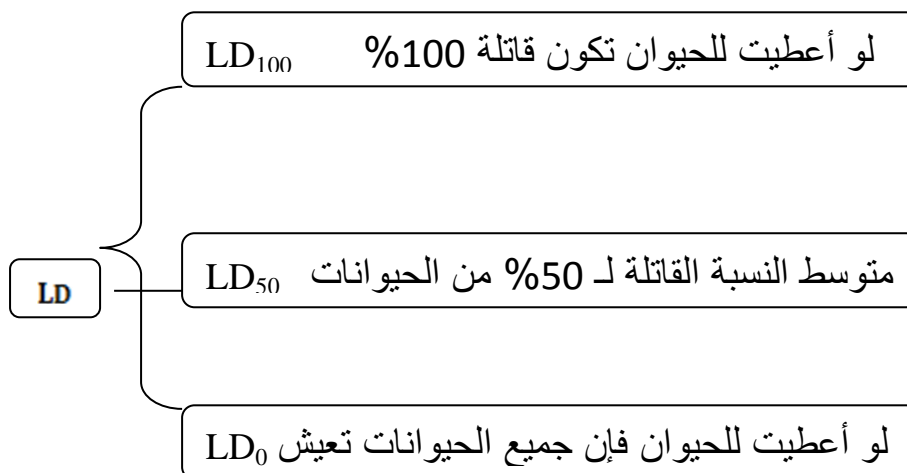
- كيف يتم معرفة تناسب الجرعة بالوزن:



• معرفة متوسط الجرعة LD_{50} :

- كيفية حساب LD_{50} : Medium Lethal Dose:

لكي نعرف أو نصل للحالة لا بد أن نعرف LD_{50} :

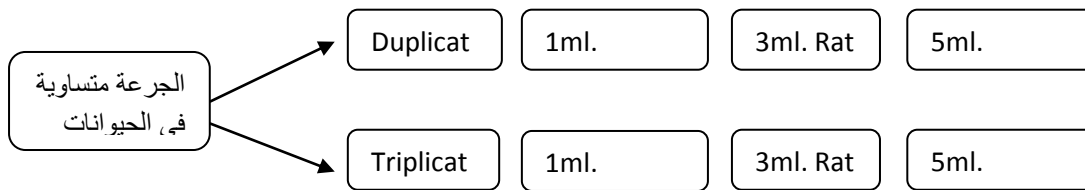


• الاختبار الذي يجري على الحيوانات بطريقة **In Vivo**:

لابد من معرفة عدد ونوع الحيوان الذي تجرى عليها التجربة.

- إذا كان الاختبار على حيوانين يسمى Duplicate.

- إذا كان الاختبار على 3 حيوانات يسمى Triplicate.



- في الاختبارات العملية يجب عمل Duplicate و Triplicate

- الأوزان المستخدمة لها وحدات (mg / Kg / Body Wight).

- لابد أن تكون الوحدات متناسبة مع الأوزان:

(Wight/Wight)

(W/W)

المادة المراد حسابها لابد أن تقاس بوحدة الأوزان وإذا كان الجسم المراد أصغر يجب أن تحول الوحدة

إلى Kg مثل: 25g / 1000g

= 0.025 Kg

ملحوظة:

وحدات قياسية	
mg	متوسط وزن العينة
Kg	متوسط وزن الحيوان
mg/Kg	الجرعة الأصلية
mg/Kg	الجرعة المخففة
mg/Kg	LD₅₀
mg/Kg	Mouse unit (MU) (هي وحدة دولية تطلق على حيوانات التجارب)

مسائل حسابية:

- إذا كانت الجرعة المستخدمة تساوي 1mg ومذابة في 1mL ماء معقم (D.W) وكان متوسط وزن

الحيوان هو 25g، فأحسب **LD₁₀₀**؟

الحل: متوسط وزن العينة بالمللي غرام (mg) = 1mg

إذا كان وزن الحيوان بالغرام فيجب تحويله إلى كيلوجرام:

متوسط وزن الحيوان بالكيلو غرام (Kg) =

$$25g / 1000g = 0.025Kg$$

إذا كانت الجرعة القاتلة على جميع الحيوانات تسمى **LD₁₀₀** لذلك يتم حسابها وهي الجرعة

الأصلية أو الكاملة تسمى Full strength

الجرعة الأصلية: $LD_{100} (F.S) =$ كل 1mg يقابله 0.025Kg فإذا كان الوزن 1Kg تكون

الجرعة الكاملة كما يلي: $1mg \longrightarrow 0.025 Kg$

X 1 Kg

X= 40mg/Kg

س: كيف يتم معرفة **LD₅₀** ؟

يجب أولاً تخفيف العينة مثلاً: 1mg من العينة تضاف لها 1mL ماء مقطر

أو أيضاً يكون تخفيف تضاعفي

* إذا لم تؤثر الجرعة على المريض تعتبر غير قاتلة وتسمى LD_0 ، Recovery.

1- تركيز الجرعة المخففة (10%) $LD_{50} (d.s.)$

$$40mg/Kg \times 10\% = 4mg/kg$$

2- تركيز الجرعة المخففة (20%) $LD_{50} (d.s.)$

$$40mg/Kg \times 20\% = 8mg/Kg$$

diluted strength :d.s. (الجرعة المخففة)

ملحوظة:

الوقت الزمني لموت الحيوان: بمعنى إذا مات الحيوان في ساعة ومات الحيوان الآخر في نفس الساعة تكون

الجرعة صحيحة ويجب أن تكون الفوارق الزمنية ضئيلة، وإذا كان الحيوان قد مات في يوم أو ساعة ومات

الحيوان الآخر في فارق زمني بعيد فإن الجرعة تكون خاطئة.

- مفهوم الجرعات:

- كل عنصر أو مركب يمكن أن يعتبر مادة سامة على أساس الجرعة فالأوكسجين والماء والشوكولاتة يمكن اعتبارها مواد سامة إذا زادت عن الجرعة المسموح بها لذلك فالمقولة: أن كل المواد سامة وليس هناك مواد غير سامة وكذلك المادة العلاجية على أساس الجرعة الزائدة عن الحد المسموح به (سامة) تعتبر صحيحة.

- الجرعات الدوائية تعطى على معرفة تجريبية سابقة بالتأثير الضار إذا زادت الجرعة، ونهاية التأثير Respond Effect وعادة تسبب وفاة.

- تقدير الجرعات في اختبار السمية **Determination of Doses**:

- تقدر الجرعة السامة بدقة والمؤثرة على إنتاج التغيرات الفيسيولوجية في الكائن أو جزء منه وعادة تكون حرجة أو صعبة.
- إذا تشابه لجميع الجرعات فالحاجة تكون ملحة لمعرفة الجرعة الصغرى Minimum Dose اللازمة لإحداث الأثر.

- اختيار الجرعة قد يكون:

- Logarithmic Sequence: وتتميز فيها منع التداخل بزيادة مدى أعداد الجرعات التي يمكن استخدامها في التجربة:

مثل: (0,01 - 0,1 - 1 - 10 - 100)

- Linear Sequence: وتتميز فيها زيادة مدى التداخل المحتمل في الجرعات لإحداث التأثير.

مثل: (1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10).

• العوامل المؤثرة على السمية Variables Affecting Toxicity:

تعرف السمية بقدرة المادة السامة على التفاعل Interaction وتغير التركيب أو المحتوى الخلوي للكائن

الحي أو إحداث الوفاة ومن العوامل المؤثرة على السمية:

1- الصفات الكيميائية للمادة السامة: عادة ما تكون واضحة التركيب كالمواد العضوية (الكربوهيدراتية -

بروتينات - دهون - مواد عطرية) أو المواد غير العضوية (السيانيد - الزئبق - الأملاح المعدنية).

2- تركيز المادة السامة: هي الإسموزية أي انتقال المادة السامة من التركيز الأعلى إلى التركيز الأقل

عبر الغشاء الخلوي.

3- الاختلافات النوعية Gender Differences بين الكائنات المستخدمة في التجربة كالحوانات

الذكرية و الأنثوية.

4- عمر الكائن Age of Experimental Organism:

5- التغذية Nutrition Status حيث يشكل نقص بعض الفيتامينات إلى زيادة قابلية

حدوث التسمم.

6- الحالة الصحية Health Status:

7- وقت إجراء اختبار السمية حيث من المعروف أن بعض أنواع الهرمونات و الإنزيمات تكون في

مستويات عالية خلال أوقات معينة من اليوم بينما تكون منخفضة في أوقات أخرى.

8- العوامل البيئية الخارجية أثناء إجراء التجربة مثل : الحرارة - الضوء - الرطوبة.

• امتصاص السموم Absorption of Toxicants:

تعتمد سمية المواد السامة على مدى التفاعل مع الخلايا المعرضة لأحداث الامتصاص الذي عادة ما

يكون ضمن :

1- سطح الخلية عبر مستقبلات خاصة.

2- بين الجدر الخلوية.

3- داخل الخلية.

ملحوظة : توجد 4 أنواع من الأنسجة الأغشية الخلوية تتمثل في :

1- أنسجة طلائية Epithelial Tissue.

2- أنسجة ضامة Connective Tissue.

3- أنسجة عضلية Muscle Tissue.

4- أنسجة عصبية Nerve Tissue.

• خطوات دخول المادة السامة إلى داخل الخلية:

1- الانتشار Diffusion: انتقال المادة من منطقة التركيز العالي إلى منطقة

التركيز الأقل عبر الغشاء الخلوي.

2- الالتصاق adhesion: التصاق جزيئات المادة السامة بمستقبلات

بروتينية محددة موجودة في الجزء الخارجي من الغشاء الخلوي.

3- فعالية النقل إلى داخل الخلية وتحتاج هذه العملية إلى وحدات من الطاقة

التي تستمد من جزيئات الـ ATP.

4- تعتمد قابلية الماد السامة للانتقال على عنصرين مهمين :

أ/ الذوبانية Solubility:

وهي مدى مقدرة المادة على الذوبان في المحاليل والأوساط المائية.

ب/ القطبية Polarity:

يمكن أن تكون المركبات ذات شحنات متساوية الموجبة منها والسالبة فتعرف بأنها Nonpolar

أو تكون شحنات إما سالبة أو موجبة فتعرف بأنها Polar.

• طرائق تقدير السمية **Methods of Toxicity Determination**:

1- الطرائق الأحيائية Biological methodology:

تتضمن استخدام الكائنات الحية أو خلاياها في معرفة المواد السامة وتقدير الجرعات ومنها استخدام

حيوانات التجارب مثل: الفئران Mouse Bioassays.

2- طرائق كيميائية Chemicals Methodology:

تتضمن استخدام طرق الفصل و التقدير الكيميائية لمعرفة التفاصيل المختلفة عن السموم وخواصها

الفيزيائية والجزيئية مثل :

أ/ صفائح الكروماتوغرافيا Thin Layer Chromatography : μg

ب/ كروماتوغرافيا الضغط العالي High Pressure Liquid Chromatography (HPLC)

ج/ جهاز تقدير وتحليل الكتلة Mass Spectrophotometric Analysis

3- الطرائق المناعية Immunological Methodology:

تشمل التفاعلات المناعية لأنواع مصل الدم مع خلايا محددة وتعتمد على تغيرات لونية.

• من المعايير المستخدمة في تقدير السمية:

- LD_{50} : الجرعة المتوسطة القاتلة.

- LT_{50} : متوسط الزمن القاتل.

- LC_{50} : متوسط التركيز القاتل.

• كيفية امتصاص السموم **Adsorption Mechanism**:

يدخل السم جسم العائل كما سبق بواسطة عدة طرق ومنها:

1- الجلد Skin:

- يقوم الجلد بمجموعة من الوظائف الحيوية منها:
- أ/ دور الحماية للجسم من دخول المواد السامة.
- ب/ الحماية من الأشعة فوق بنفسجية الضارة.
- ج/ منع دخول الميكروبات الممرضة .
- د/ يساعد في التخلص من المواد السامة المحولة عبر التغيرات البيولوجية للمواد السامة.
- هـ/ معادلة و الحفاظ على درجات الحرارة.
- و/ يضم خلايا الإحساس من المؤثرات الخارجية.

2- الجهاز التنفسي Respiratory system:

3- الجهاز الهضمي Digestive system:

الجرعة القاتلة LD_{50} Lethal Dose: متوسط الجرعة القاتلة للمادة و التي تؤدي إلي وفاة 50 % من حيوانات التجارب، وتقدر الجرعة القاتلة بعدد " ملغم / كجم" من وزن الجسم الممتسم.

التركيز القاتل LC_{50} Lethal Concentration: متوسط التركيز القاتل للمادة السامة التي تدخل الجسم عن طريق الجهاز التنفسي وتؤدي في وقت معين إلي وفاة 50% من حيوانات التجارب.

آلية تأثير المادة السامة:

مر علم السموم بمرحلة وصفية سرعان ما تحولت الى مرحلة تجريبية ولقد كان الباحث سابقا من تاريخ علم السموم يدرس تأثير السم على مستوى الجسم ككل ثم بدأ الباحثون بدراسة تأثير السم على مستوى الاعضاء و النسيج ومع تقدم علوم الكيمياء الحيوية والتحليلية والفيزيولوجيا انتقل علم السموم الى مرحلة جديدة هي المرحلة الجزيئية.

تأثير المادة السامة على مستوى النسيج و الاعضاء:

1- التأثير في الدم: مهما يكن الطريق الذي سلكته المادة السامة الى الجسم فإنها ستصل الى الدم ولا بد ان يكون لهذه السموم تأثير على مكوناته وهي: البلازما والكريات الحمراء والكريات البيضاء والصفائح الدموية وكما يلي:

* التأثير على البلازما:

- يوجد العديد من السموم تؤدي الى تبدل PH الدم و حدوث الاحمضاض مثل الكحول كما يسبب التسمم بالمواد الغازية المستخدمة في التخدير مثل الإيثر والكلوروفورم انخفاض درجة حموضة البلازما وهبوط في كمية المواد ذات التفاعل القلوي التي توجد في البلازما وارتفاع في كمية شوارد البوتاسيوم.
- تؤثر السموم المعدنية على بروتينات البلازما.
- تحدث بعض السموم تغير في الشوارد الدموية فمثلا يسبب التسمم بالفلور او حمض الحماض نقص في تركيز شوارد الكالسيوم مما يؤدي الى نقص قابلية تخثر الدم و تطاول زمن النزف.
- تنقص قابلية الدم للتخثر في التسمم بالبنزن و عند التعرض لسموم الافاعي من فصيلة Colubrides بينما تسبب الافاعي من فصيلة Viperides زيادة قابلية تخثر الدم
- تؤدي بعض السموم الى خفض تركيز شوارد الكالسيوم والمغنيسيوم والزنك كما في حالة التسمم المزمن بالرصاص والتسمم الحاد بالكحول.
- يخفض التسمم الحاد بالكحول نسبة السكر في الدم.
- قد تتأثر هورمونات البلازما احيانا كتأثر التيروكسين في التسمم باليود.

* التأثير على الكريات الحمراء:

- ينقص عدد الكريات الحمراء بسبب تأثيرها ببعض السموم مثل والرصاص والفسفور والمركبات الامينية العطرية، هذه السموم تؤدي الى انحلال الكريات الحمراء وخروج الهيموغلوبين الى البلازما وجميع السموم التي تؤدي الى انحلال الكريات الحمراء وخروج الهيموغلوبين الى البلازما تؤدي الى آفات كلوية.

كما يحدث نقص في الكريات الحمراء بسبب نقص في عملية التصنيع وذلك بسبب التأثير المباشر على نقي العظام كما في التسمم المزمن بالبنزين وعند التعرض للأشعة السينية او النووية او المواد المشعة و قد يتغير شكل الكريات كما في التسمم بالرصاص الذي يؤدي الى ظهور كريات حمراء ذات بنى حبيبية قاعدية Basophile اما التسمم بالمركبات الامينية او النترية العطرية فيؤدي الى تشكل كريات حمراء ذات جسيمات تتلون بالأصبغة الحيوية (مثل ازرق الكريزول) تدعى جسيمات هانز Heinz bodies كما تظهر كريات حمراء ذات نوى في التسمم بالزرنيخ او الكينين.

* التأثير على الهيموغلوبين:

الهيموغلوبين هو عبارة عن اتحاد الغلوبين مع الهيم ويتكون الهيم من بروتوبورفيرين وحديد ثنائي بواسطة انزيم Chelatase وكثير من السموم تؤثر على وظيفة الهيموغلوبين مما يؤدي الى اضطرابات بعيدة المدى.

ويمكن تصنيف السموم التي تؤثر في الهيموغلوبين في مجموعتين:

- السموم التي تتحد معه دون ان تشوه بنيته الفراغية ثلاثية: الابعاد كما في التسمم بغاز CO الذي يتحد مع الهيموغلوبين ليعطي كاربوكسي هيموغلوبين (أيون الحديد فيه ثنائي) وينافس الاوكسيجين مسببا نقصا في كمية الاوكسيجين التي تصل الى الخلايا.

- السموم التي تتحد مع الهيموغلوبين محدثة تبديلا في بنية الجزيء الفراغية: مثل المشتقات النترية العطرية كالنايتروبنزين والمشتقات الامينية العطرية كالانيلين ومركبات النتريت والكلورات مشكلة الميتهيموغلوبين حيث يكون (الحديد فيه ثلاثي التكافؤ) غير قادر على نقل الاوكسيجين من الرئتين الى خلايا الجسم المختلفة.

- التسمم بالرصاص: فانه يسبب اضطرابات في عملية تشكل الهيموغلوبين بتنشيط بعض الانزيمات مما يؤدي لظهور صباغ الكوبروبورفيرين Coproporphyrin III الذي يطرح في البول و يدل على التسمم بالرصاص.

* التأثير على الكريات البيضاء:

تؤثر السموم في العدد الكلي للكريات البيضاء زيادة او نقصانا:

- النقصان: ينقص عدد الكريات البيضاء في السموم التي تؤثر على نقي العظام مثل البنزين والاشعة السينية والنووية كما تستطيع مركبات السلفاميد والبيراميدون احداث نقص واضح في عدد الكريات البيضاء لدى البعض.

- الزيادة: تحدث في الايام الاولى من حدوث التسمم ببعض المواد ذات التأثير على نقي العظم حيث يزداد عددها في حالة التسمم ببعض الشوارد المعدنية مثل الرصاص وفي حالة التسمم بالطفيليات او بعض الديدان لأنها تفرز مواد سامة تسبب زيادة عدد الكريات البيضاء وتزداد ايضا في الحالات الالتهابية.

- تتغير الصيغة الدموية بتأثير بعض السموم فمثلا تزداد اللمفاويات في التسمم بالبنزين والاشعاعات كما تزداد القاعدية في التسمم المزمن بالرصاص

* التأثير في الصفائح الدموية:

ينقص عدد الصفائح بشكل واضح في التسمم بالبنزين وبعض المركبات المستخدمة في علاج السرطان وعند التعرض للأشعة السينية والنووية.

2- التأثير في نقي العظام و في الجهاز البطاني الشبكي:

تتخرب هذه الانسجة المولدة لعناصر الدم وتضمحل عند التسمم بالبنزين او التعرض لجرعات كبيرة من المواد المشعة ثم يعقب هذا الضمور تضخم مرضي، اما عند التعرض لجرعات صغيرة من المواد المشعة فتتضخم هذه النسج في البداية ثم تتخرب و هذا ما يسبب زيادة لعناصر الدم في الايام الاولى من التعرض.

3- التأثير على الجهاز الهضمي:

يمكن النظر الى ظاهرتي الاقياء والاسهال على انها ردود فعل دفاعية لتخليص الجسم من السموم و تشاهد هذه الاعراض في اغلب حالات التسمم لذلك لا يمكن فصل هذه الاعراض عن التأثير النوعي للمادة السامة التقيؤ الناتج عن تقلص عنيف ومفاجئ للحجاب الحاجز وعضلات البطن يحدث نتيجة التأثير المباشر على الجملة العصبية المركزية مثل تأثير الابومورفين او يحدث نتيجة التأثير المخرش لأنواع معينة من السموم في النهايات العصبية المعدنية مثل الايبিকা او مركبات النحاس، اما ظاهرة الاسهال فتحدث اما نتيجة تنشيط الحركات المعوية نتيجة الاثارة التي تحدثها المادة السامة في الجملة العصبية نظيرة الودية، او بسبب تخريش مخاطية الامعاء وحدوث افراط في افراز الغدد المعوية لسوائل الجسم في الامعاء.

امثلة على تأثير بعض السموم على جهاز الهضم:

- التأثير المباشر للمواد الكاوية مثل الحموض و الاسس القوية والفينولات يسبب تخريش مخاطية الجهاز الهضمي ويسبب تقرحات متفاوتة الشدة.

- التسمم الحاد بجميع الشوارد المعدنية يسبب حرقة على طول جهاز الهضم.

- التسمم المزمن بالرصاص يسبب مغص معدي قوي (احد الاعراض المميزة للتسمم المزمن بالرصاص)

ملاحظة: لون القيء يمهد للباحث طرائق للتحري عن بعض انواع السموم فمثلا:

- اللون الازرق للقيء يمكن ان يدل على التسمم بمبيدات الحشرات الفوسفورية العضوية.

- اللون الازرق المخضر يدل على كبريتات النحاس.

- اللون البني يدل على خثرات دموية.

4- التأثير على الكبد:

يشكل الكبد خط الدفاع الرئيسي للجسم ضد معظم المواد السامة التي تدخل الجسم لانها ستمر به و تؤذيه

الدم الآتي من الامعاء يمر بواسطة الوريد البابي الكبدي و يمر دم الدوران العام بواسطة الشريان الكبدي و هكذا

فان جميع السموم التي تدخل الى الجسم عن طريق جهاز الهضم او التي تدخل الى الدم مباشرة تمر عاجلا او آجلا في الكبد و تترك بصمتها فيه.

يأخذ التأثير على الكبد اشكالا متعددة:

- تليف قد يتطور الى تشمع: كما في حالة التسمم المزمن بالكحول ورباعي كلورو كربون CCl_4 والتترايسكيلين
 - استحالة شحمية: كما في التسمم بالفوسفور والزرنيخ وبعض انواع فطر الامانيت.
 - يرقان: التسمم بزرنيخ الهيدروجين.
 - سرطان الكبد: عند التعرض المزمن لبعض الملونات من مجموعة آزو AZO مثل دي ميتيل امينو آزوبنزن او التعرض لبعض السموم الفطرية مثل الافلاتوكسين, كذلك التعرض لبعض الامينات العطرية ومركبات الكلور العضوية.
 - تنخر الكبد: يحدث في التسمم بالباراسيتامول.
 - تضخم الكبد: في التسمم بمبيدات الحشرات الكلورية العضوية.
- اما التأثير على وظائف الكبد فيشاهد في العديد من السموم:**
- التسمم بالكاديوم يؤدي الى ارتفاع الفوسفاتاز القلوية.
 - التسمم بمشتقات الدي كومانول يؤدي الى نقص تشكل البروترومبين وتاثر عملية تخثر الدم.
 - يقبض المورفين بشدة فتحة القناة المرارية الواصلة بين الكبد والاثني عشر فيحدث انحباس الصفراء في الكبد ومع تكرار ذلك تتلف القنوات المرارية الدقيقة داخل الكبد و يصاب المريض باليرقان الانسدادي.
 - الكوكائين يسبب تخرب في الخلايا الكبدية خاصة المجاورة لفرع وريد الباب و تتشكل الياف نسيجية مكان الخلايا التالفة مما قد يسبب تليف كبدي.
 - ترتفع الخمائر الكبدية في التسمم بالامفيتامينات ويحدث التهاب شديد في الكبد.
- 5- التأثير على الكلية:** تتأثر الكلية بشدة بالكثير من المواد السامة للأسباب التالية:

- سريان الدم السريع والمتكرر فيها.

- قدرتها على تركيز المواد والتحولات الحيوية للمركبات السمية الى مستقلبات.

- هي الطريق الرئيسي لطرح اغلب السموم من الجسم.

تسبب بعض السموم تبديلا في بنية الجسيمات الكلوية محدثة تخيشا او التهابا في الكلية او اضطرابا في افراز البول وهذا التأثير يمكن ان يكون مباشر او غير مباشر.

التأثير المباشر:

من اهم الامثلة على التأثير المباشر هو التسممات المزمنة بالمعادن الثقيلة و خاصة شوارد الزئبق والكادميوم في حالة التسمم بالزئبق في المرحلة الاولى يصاب النسيج الخلوي ويتخرب ويظهر في هذه المرحلة على التسلسل:

- ظهور الدم في البول.

- بروتين في البول.

- خلل في افراز البول.

- انقطاع في البول مما يرفع من تركيز البولة والكرياتينين في الدم.

- تظهر اعراض الاحمضاض.

* يظهر تأثير الزئبق على اغشية الخلايا الانبوبية القريبة باتحاده مع زمرة SH الموجودة في بروتينات تلك الاغشية.

* يحدث الكادميوم أذى في النبيبات الكلوية القريبة حيث يرتبط الكادميوم في الكلى ببروتين الميتالوثيونين Methallothionen الحاوي على كمية كبيرة من زمرة SH القادرة على الاتحاد مع المعادن مما يحمي الكلى من هذا المعدن الا انه قد يتحرر المعدن من الميتالوثيونين داخل الخلية ويسبب تلف للكلى.

* يمكن ان يسبب الرصاص بعد امتصاصه عبر النبيبات الكلوية ضرر للميتوكوندريا ويثبط وظائفها.

* يؤدي التسمم برابع كلور الكربون الى التهاب الكلية عن طريق التأثير المباشر في نسيجها

التأثير غير المباشر:

يشاهد هذا النوع من التأثير في الكثير من السموم:

- السموم التي تسبب انحلال في الدم مثل زرنخ الهيدروجين
- السموم التي تسبب تشكل الميتهيموغلوبين.
- التسمم بالغليكول والذي يستقلب في الجسم الى حامض يتحد بدوره مع الكالسيوم مشكلا راسب لملح الكالسيوم ويؤدي الى تخريش النسيج الكلوي.

ان معظم التسممات المزمنة تتميز بأشكال من القصور الكلوي على درجة عالية من النوعية لذلك فان متابعة فحص البول في التسممات المزمنة تعطينا فكرة واضحة عن الاصابة ومدى تطورها.

6- التأثير على الجهاز التنفسي:

الوظيفة الاساسية للرئة هي تزويد الانسجة بالأكسجين وطرح CO_2 وتتمتع الرئة بمساحة سطحية كبيرة وتعبرها كميات كبيرة من الدم مما يعرضها ايضا للمواد السامة الموجودة في الدورة الدموية.

وكما هو الحال مع كل من الكبد والكلية فان الرئة تحتوي على مستويات عالية من انزيمات الاستقلاب الحيوي للمواد السامة وبالتالي فهي تلعب دورا هاما في تنشيط وتثبيط السموم وكذلك تقوم بتبادل احجام كبيرة من الهواء، وتدخل وتطرح عبر الطريق التنفسي الغازات السامة وابخرة السوائل سريعة التبخر والغبار والجزيئات الدقيقة المعلقة في الهواء مما يؤدي الى تأثر الرئة بكثير من السموم.

ان الانسان المتوسط يستنشق في حالة الراحة ما بين 16 - 18 مرة في الدقيقة و يدخل في كل عملية شهيق

حوالي 500 مل من الهواء (كمية الهواء التي تدخل الرئتين خلال 24 ساعة تقدر 11 - 12 متر مكعب)

و لهذا ومهما كان تركيز المادة السامة في الهواء منخفضا فإنها ستدخل الجسم ويزيد تركيزها بسرعة في الدم وباقي الانسجة المختلفة وذلك بشكل طردي مع تركيزها في الهواء ومع مدة التعرض للوسط الحاوي على السم.

ان السموم التي تدخل الى الرئتين يمكن ان تسبب:

* تأثير موضعي : مثل الغازات المخرشة والخانقة (كلور، فوسجين، SO_2 ، NO_2 ، O_3) حيث تتمثل الاعراض

بما يلي: سعال شديد سيلان انفي ولعابي تخرش الرئتين.

* تؤثر في تفاعلات التبادل الغازي في الرئتين

* بعض الغازات السامة يمكن ان تعبر الظهارة المخاطية التنفسية دون التأثير فيها لتصل الى الدم و من ثم

تنتشر في انحاء الجسم.

* الغازات السامة تحدث تخرشا في المجاري التنفسية فيصاب المتسم بصعوبة في التنفس يرافقها تقلصات

عضلية عنيفة وخاصة عضلات الصدر والحجاب الحاجز.

يطلق على الاعراض السابقة اسم **الخنق Suffocation** حيث يبقى تركيز الاوكسجين في الهواء طبيعيا و

ينتج الخنق عن تأثيرين متعاكسين:

- تخرش المجاري التنفسية العلوية حيث يؤدي الى تباطؤ في عملية الشهيق والزفير

- تخرش المجاري التنفسية السفلية حيث يؤدي الى العكس تماما اي تسارع الحركات التنفسية

و يجد المتسم نفسه امام نوعين من الحركات الانعكاسية فينشأ الشعور بالخنق وهذا ما تسببه الغازات الخانقة

المذكورة اعلاه، اما تجريد الانسان من الاوكسجين لمدة اكثر من دقيقتين فيؤدي الى ما يعرف بالاختناق

Asphexie حيث تتميز هذه الظاهرة بتوقف حركات التنفس نتيجة:

- التأثير المباشر على مركز التنفس في البصلة السيسائية (المورفين)

- نتيجة عدم وصول الاوكسجين الى الخلايا (اول اوكسيد الكربون)

- نتيجة تثبيط التنفس الخلوي HCN (يتحد مع انزيمات السيتوكروم اوكسيداز)

7- **التأثير على الجلد:** باعتبار الجلد هو نقطة التماس الاساسية الاولى مع المواد السامة لذلك تظهر عليه

التأثيرات التالية:

- احمرار الجلد : عند التعرض لبعض السموم المعدنية و النباتية او لدغ الحشرات

- تغير لون الجلد مع اعراض جلدية مختلفة عند التسمم بالرصاص و الزرنيخ و التاليوم
- الحروق عند التعرض للسموم الاكالة
- السرطانات: وتسببها الزيوت الثقيلة كالانتراسين بتفاعلها البطيء على الجلد مؤدية الى تشكل نسيج سرطاني
- التفقعات الجلدية: الناجمة عن اليود وعن مركبات القطران المختلفة.
- التهاب الجلد الذي يحدث نتيجة التأثير المخرش للمذيبات الكلورية العضوية و المشتقات الامينية العطرية
- التحسس الجلدي: تختلف درجته حسب الشخص حيث تسببه بعض بعض المواد الغذائية او الدوائية مثل الباربيتوريات والساليسيلات والسلفاميدات وغيرها واطورها هو البنسيلين.

8- التأثير على الحواس:

بعض السموم توسع الحدقة مثل الاتروبين وبعض السموم تضيق الحدقة مثل المبيدات الحشرية الفوسفورية واخرى تسبب عدم القدرة على تمييز الالوان مثل السانتونين، يسبب التسمم باملاح التاليوم الحول نتيجة التأثير على العضلات المحركة للعين , اما التسمم بالميتانول فقد يسبب العمى

هناك سموم تسبب اضطرابات سمعية كالطين في الاذن مثل الكينين و الكلورال و الاسبيرين

يثبط كبريت الهيدروجين مركز الشم.

9- التأثير على القلب و الاوعية الدموية :

ان جميع السموم التي تؤثر على القلب تتمتع بتأثير منشط و مقوي للعضلة القلبية اذا اعطيت بجرعات قليلة و لكن في حالة زيادة الجرعة ينقلب هذا الفعل الى تأثير مؤذي للعضلة القلبية

تصنف السموم حسب تأثيرها على عضلة القلب الى:

- سموم تسرع من ضربات القلب: Tachycardique مثل النيكوتين والكحول والاتروبين والكافيين.
- سموم تبطيء من ضربات القلب: Bradicardique مثل الديجيتالين والتسمم المزمن بالرصاص.

هناك بعض السموم التي تؤثر على الاوعية الدموية وتقسم الى:

- سموم تؤدي الى توسع الاوعية الدموية: Vasodilator مثل الاسيتيل كولين.
- سموم تؤدي الى تضيق الاوعية الدموية: Vasoconstrictor مثل الارغوتامين.

10- التأثير على الجهاز العصبي:

يعرف التسمم العصبي على انه تغيرات سلبية اما في بنية او وظيفة الجهاز العصبي من جراء تعرضه لمادة كيميائية سامة، تحدث اغلب السموم تاثيرات مختلفة في الجملة العصبية غالبا ما تكون مركبة تصيب اقساما مختلفة من الجملة العصبية وكمثال على ذلك غازات التخدير ذات التأثير العام مثل الايثر والكلوروفورم حيث تؤثر في البداية على الدماغ ثم على النخاع.

على المستوى الجزيئي قد تعيق المادة السامة تصنيع البروتين والانزيمات اللازمة لصنع الناقل العصبي فيؤدي ذلك الى الاخلال في وظيفة الدماغ وتراجع النواقل العصبية، وقد تعطل المادة السامة آلية نقل الصوديوم والبوتاسيوم عبر الاغشية مما قد يؤثر على انتقال الاشارات والنبضات العصبية، والمواد السامة التي تؤثر على الوظائف الحسية والحركية قد تعيق عمليات التعلم والتفكير.

هناك شرائح معينة من الناس واصحاب مهن هم اكثر عرضة للإصابة بالتسمم العصبي كالأجنة والاطفال والمسنين والعاملين في مجال المواد الخطرة والمدمنين على المخدرات.

يعد الجهاز العصبي ولاسيما في طور النمو شديد الحساسية للسموم العصبية فالجهاز العصبي ينمو بنشاط لتكوين شبكاته المتنوعة في حين ان الحاجز الدماغي لم يكتمل نموه و لم تكتمل بعد منظومته الخاصة لتنشيط السمية، اضافة الى ان بعض السموم قادرة على عبور الحاجز الدماغي.

يمكن تقسيم تأثير السموم على المراكز العصبية على النحو التالي:

- سموم تؤثر على الدماغ : تظهر اعراض اثاره فيزيائية و نفسية و يفقد المصاب القدرة على النوم و يصاب بتشنجات صرعية مثل البيكروتوكسين والكافيين.

- سموم تؤثر في المخيخ : تؤدي الى عدم تناسق في الحركات الارادية مثل التسمم المزمن بالزئبق، وعدم التوازن الذي ينجم عن التسمم الحاد بالكحول
- سموم تؤثر في النخاع الشوكي : للنخاع الشوكي دورا مهما في نقل التنبيهات العصبية للافعال الانعكاسية و تحدث المواد السامة فرط اثارة لعصبونات الترابط الموجودة في النخاع الشوكي و لذا فاي تنبيه مركزي او محيطي يسبب تشنجات و تقلصات عضلية عامة و مؤلمة و هذا ما يحدث في التسمم بالاستريكنين.
- سموم تؤثر في مركز تنظيم الحرارة.
- سموم ترفع درجة الحرارة مثل بعض مركبات ثنائي الفينول والامفيتامينات
- سموم تخفض درجة الحرارة مثل الكحول والكينين ، الباراسيتامول ، الاسبيرين ، الاكونيتين
- التسمم الحاد بالزرنيخ يؤدي الى عدم تشكل (AMP ، ADP ، ATP).
- سموم تؤثر على الجملة العصبية الذاتية التي تتالف من القسم الودي ونظير الودي:
- يؤثر الرصاص حتى بالجرعات المنخفضة على الفهم و القدرة على التعلم و يمكن ان يثبط الاتزان العضلي عند الاطفال وقد تصل الحالة الى الاغماء و الاختلاجات , اما التسمم بالزئبق فيؤدي الى تراجع في النمو و فقدان التوازن وصعوبة في الكلام وتناقص رؤية قد يصل الى العمى، وتعد مركبات الزئبق من السموم العصبية القوية التي ادت الى حالات تسمم واسعة على المستوى العالمي.

11- السموم المسرطنة: نذكر بعض الامثلة عن المواد السامة التي يمكن ان تسبب التسرطن:

- الافلاتوكسين : Aflatoxin يسبب سرطان الكبد
- العديد من المركبات العضوية مثل المركبات الهيدروكربونية العطرية عديدة الحلقات والنتروزامينات والنتروزاميد.
- مركبات غير عضوية مثل الكاديوم والكروم والنيكل والرصاص والزرنيخ.
- التبغ او التدخين وهو مزيج من النيكوتين والسيانيد والكاديوم واول اوكسيد الكربون والعديد من المسرطنات التي تسبب غالبا سرطان الرئة.

تأثير المواد السامة على المستوى الخلوي والجزيئي:

ان فهم آلية تأثير المواد السامة في الجسم الحي على المستوى الجزيئي و بالتالي معرفة التفاعلات الكيميائية الحيوية التي تتأثر بهذه السموم هو المفتاح الاساسي لمعالجة الاضطرابات الوظيفية التي يحدثها دخول هذه السموم الى الجسم، ويطمح العلماء الى معرفة آلية تأثير السموم على مستوى المركبات الجزيئية لعضيات الخلية اي على مستوى الجزيئات البروتينية و خاصة الانزيمية منها و الحموض النووية و الكربوهيدرات و الدهون. لمعرفة آلية تأثير سم من السموم يجب البحث عن التفاعل الذي ادى وجود هذا السم في الجسم الى منع حدوثه و غالبا ما يكون هذا التفاعل هو تفاعل انزيمي.

1- تثبيط الفعاليات الانزيمية:

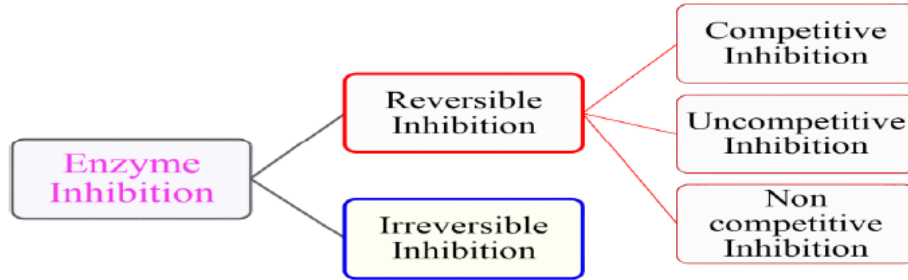
يتوقف عادة التفاعل الانزيمي بسبب:

- 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 بالانزيم المثبط (Inhibitor) و يمكن ان يكون تثبيط المادة السامة للانزيم 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 تألف كل من المادة المثبطة والمواد الاصلية مع الانزيم، يرتبط الانزيم عادة بالمادة ذات التركيز الاعلى لكن من حيث التألف 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 الثايل SH الموجودة عادة في جزيء الانزيم.

- التثبيط غير العكوس:

إذا ارتبط جزيء المادة السامة ارتباطا قويا بالموقع الفعال للانزيم يصبح التفاعل الانزيمي غير قابل للعكس لأن 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 التأثير اضطراب في تركيب البروتينات ويصبح هذا التأثير مورثا اذا تناول ويصيب فقط الخلايا التي تتعرض للتأثير.

آلية التأثير 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 الاوكسجين الذي يتحد بحامض الفوسفور.

يوجد الحامض النووي الوراثي داخل الكروموسومات على شكل شريطين متوازيين ملتقين حول بعضهما بشكل حلزوني ويتصلان مع بعضهما بواسطة روابط هيدروجينية , ويوجد على جانبي كل شريط المركبات الاربعة (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 الاربعة المذكورة، وترمز كل مجموعة من مجموعة النيوكليوتيدات الى معلومة وراثية معينة مورثة Gene فالجين هو عبارة عن تسلسل اعداد معينة من النيوكليوتيدات (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 سائل الجسم كاللعاب والسائل المنوي) وتبين ان تركيب DNA لا يتعلق بالعمر ولا بنوع التغذية ولا بالوسط الخارجي وبالتالي فان آلية التأثير في المادة الوراثية تكون كما يلي:

التأثير في الحموض النووية الريبية:

اذا اثرت المادة السامة على الحامض الريبى الرسول mRNA فان التأثير يكون في اصطناع البروتين في مرحلة النسخ اي نسخ المورثة على شكل mRNA , اما اذا كان التأثير على الحامض الريبى 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 الوراثية 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 للالكترولونات مثل الالديهايدات والايوكسيدات والخرذل والايديرين وتسبب تغيرات اساسية في المادة الوراثية DNA نتيجة تكون روابط عرضية او من خلال كسر او ادخال مشابهاة للقواعد الازوتية 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 Tumor suppressor genes : ومثال عليها جين P₅₃ ولطالما ان عملية التزايد الخلوي الطبيعي خاصة هي ناتج للتوازن بين العمليات المحفزة للنمو مثل عوامل التكاثف والعمليات المحددة للنمو كعامل P₅₃ فان حدوث الطفرات بالمادة الوراثية يخل بهذا التوازن.

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

يتألف الغشاء الخلوي من صفيين 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 نسيج 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 لتنشيط 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 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 النسيج تتدخل بعض السموم في عملية التفاعل بين المستقبلات و المادة الفعالة وتؤثر

سموم أخرى في إنتاج الخلايا للطاقة أو 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:

-استنفاد 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 Oxygen (ROS) Species التي 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 الداخلة فتؤدي الى تكسير و تحلل ال DNA ومثال ذلك مركبات الديوكسين وخاصة (TCDD تتراكلوروديينزوديوكسين) 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 الزرنينخ و الكوبالت والباراكوات.