

## الباب التاسع

السموم والملوثات البيئية المسرطنة

وتكوين السرطانات (التسرطن)

obeikandi.com

عرف في تاريخ الإنسانية عديد من الأمراض التي تسبب الخوف والرعب منها ففي العصور الأولى ظهر مرض البرص المزمن الوبائي (Leprosy) ومعد يتسبب عن بكتريا *Mycobacterium leopard* وأعراضه تكوين عقد أو تقرحات بالإضافة لتشوهات وإضطراب في الإحساس ثم ظهر الطاعون (Plague) في العصور الوسطى وعرف تحت أسم الموت الأسود بينما في القرن التاسع عشر كان السبب الأساسي للمرض في الإنسان هو إنتشار السل وبحلول القرن العشرين والتقدم العلمي الكبير وخاصة في علم البكتريا والصحة العامة ومنتجات العقاقير الجديدة إنخفضت الإصابة بكثير من الأمراض ويمكن القول باختفاء معظمها . أما مرض السرطان فربما يرجع تواجده لزمان بعيد حيث نشأت الكائنات الحية عديدة الخلايا فأنبت علماء الحفريات وجود الأورام في عظام الديناصورات وعرف قدماء المصريين بوجود السرطان في الإنسان حيث أثبتوا على ورق البردي باللغة الهيروغليفية وجود الأورام الإكلينيكية وأكد ذلك تشريح الموميات .

وقد ظهر أول وصف عن أنواع الأورام في القرن الرابع قبل الميلاد بواسطة Hippocrates الذي استعمل إصطلاح ورم غدي ( Carcinoma ) ليدل على وجود ورم ينشئ ويقتل المريض وأقترح أنه يتسبب عن مادة صفراء الشديدة السواد ( Black bile ) تنتج كما ظن من الطحال والمعدة (وليس بواسطة الكبد كما هو معروف الآن) وقد أستمر هذا الإصطلاح إلى ما يقرب من ٢٠٠ سنة حتى ظهر العالم Galen في القرن الأول قبل الميلاد وبدأ يميز بين الأورام الطبيعية مثل تكوين الندى في الإثاث في سن المراهقة وبين الأورام الأخرى التي تتعدى الظروف الطبيعية مثل التتام العظام المكسورة أو الشروخ بالإضافة لوصفة تلك الأورام الغير طبيعية على أنها نموات عشوائية في الأنسجة ولقد دامت الآراء الطبية للعالمين لعدة قرون حتى أصبح تفهم ومعرفة مرض السرطان وإنتشاره بكثرة في القرن التاسع عشر نظرا للدراسة المستفيضة لعلمي التشريح والأنسجة حيث أكد Bichat وبعده Muller نظرية Galen وإفترضاً نشأته من التكوين العارض للنسيج فكان هذا مشجعا للعالم Pasteur الذي إقترح نظريته بأن كل خلية تنشأ من خلية أخرى (Omnis cellula et cellula) . أما العالم Virchow فأوضح العلاقة بين الإثارة المزمنة وحدث السرطان بالإضافة إلى التقدم العلمي في هذا القرن حيث ظهرت ثلاثة نظريات عن كيفية نشوء مرض السرطان :

### ▪ نظرية الإثارة (Irritation theory) :

نشأت هذه النظرية عند اكتشاف أن الإثارة (Irritation) بواسطة المركبات الكيميائية الغير منقاة أو عند التعرض للاشعاع هما السبب وراء حدوث السرطان حيث أكد وجود تقرحات معينة في بعض أنواع السرطان.

### ▪ النظرية الجنينية (Embryonic theory) :

أعتمدت هذه النظرية على الجدل القائم بأن في بعض الحالات النادرة قد تؤدي علامات الولادة : الشامة: الوحمة (Birthmarks) إلى حدوث السرطان وأن الأورام الجنينية والمسماه (Teratomas) قد تحدث في البالغين أيضا .

### ▪ نظرية المتطفلات (Parasitic theory) :

نشأت هذه النظرية في عهد باستير Pasteur فقد حدث تقدم كبير في فهم الأمراض المعدية ومسبباتها وكان من الطبيعي إتجاه بعض العلماء إلى محاولة معرفة سبب حدوث السرطان فأقترح Dove نظريته التي تشير إلى أن بكتريا *Micrococcus meoformans* هي المسئولة عن حدوث السرطان بعدما تمكن من عزلها من عدة أنواع من السرطان .

وجدير بالذكر أن أولى الملاحظات التي سجلت عن إصابة الإنسان بالسرطان ترجع إلى القرن الثامن عشر والتاسع عشر حيث لاحظ John Hill سنة ١٧٦١ زيادة الإصابة بسرطان الأنف في الأفراد الذين يتعاطون النشوق بينما أكد Sir Percival pott عام ١٧٧٥ إصابة الأفراد الذين يقومون بتنظيف المداخن بمرض السرطان لتعرضهم السطحي لسناج وقطران الفحم .

ومضى ما يقرب من قرن ونصف حتى أكد Yamagata & Ishikawa ١٩١٨ ما أشار إليه Pott سابقا من أن الاستخدام السطحي المتكرر لقطران الفحم الذي وضعه على أذن الأرانب قد أحدث أوراما جلدية سرطانية وكنلت أول تأكيد لحدوث السرطان في الحيوان وبعد بضعة سنوات أستطاع Kennaway بالإشتراك مع Hieger تصنيع مركب anthracence [a,h] الذي أحدث سرطان جلدي في الفئران الصغيرة .

وقبل نهاية القرن التاسع وجد Rein ١٨٩٥ حالات متزايدة من سرطان المثانة في العمال المتعاملين مع صبغات الأنيلين ثم تبعه بثلاث سنوات

Leichtenstern ونظريته التي تشير إلى أن سرطان المثانة كان سببه ملدة -2 ( naphthyl amine )

وقد تعرف كل من Cook ,Hewitt & Hieger على مادة Benzo (a) pyrene كإحدى مسرطنات تستخرج من قطران الفحم بالإضافة إلى نجاح Yoshida في نفس السنة لأحداث السرطان داخليا في الفئران الكبيرة عند إعطائها عن طريق الفم مادة (Ortho-amino azotoluene) .

وتم التعرف على بعض المواد المسرطنة قبل بدء الحرب العالمية الثانية وبإنتهاؤها ثم التعرف على الميكانيكية التي يتم بها حدوث السرطان (Berenblum , shubik , Rous & Mottram) الذين ميزوا بين الإثارة والتقدم في تكوين سرطان الجلد . ويعتبر القرن العشرين فاتحة المعرفة الحقيقية للأسباب الرئيسية وراء حدوث السرطان والمواد الكيميائية المسرطنة بالإضافة إلى الإشعاع .

### عملية أَسْرَطْن (Carcinogenesis)

هي عملية التطور المتعدد للورم السرطاني بدء من طور الإستهلال (Initiation phase) يعقبه طور تعزيز أو ترقى المرض (Promotion phase) ومنتها بالطور المتقدم للمرض (Progression phase) وحقيقة الأمر فإن الأَطوار المتعددة لحدوثه غير معروفة بالدقة وبالضبط ولكن يمكن تلخيص الخطوات التي تؤدي إلى حدوثه فيما يلي :

١- التحول الحيوي لمادة قبل مسرطنة (Pro-Carcinogenic) لحمض ديزوكسي نيوكليك نشط

٢- خطوة الإثارة من خلال الإرتباط التساهمي مع حمض ديزوكسي نيوكليك

٣- ثبات الطفرة في حمض ديزوكسي نيوكليك وتسمى بخطوة الإثارة أيضا

٤- ظهور الطفرة وتعزيزها (Promotion) مع تغيير الوظيفة الخلوية.

٥- تكوين ونمو الورم وتعزيزه (Promotion) فيكون واضحا إكلينيكيًا وباثولوجيا

٦- نمو الورم وتقدمه (Progression) في الكم والكيف وتحوله لورم خبيث

٧- إنتشار الخلايا المتكونة لأجزاء أخرى من الجسم فنتمو أورام ثانوية .

## ١- الإستهلال ( Initiation ) :

### ١-١- عملية التأثير السام للجين ( Genotoxic Process ) :

يحدث الإستهلال على مستوى حمض ديزوكسي نيوكليك وتسمى المادة المسرطنة المؤثرة على الجين بالمادة المستهلة أو البادئة ( Initiator ) وتعمل على تغيير معلومات الجين بالخلايا فتهرب الخلايا بطريقة أو أخرى من التحكم الطبيعي في إنقسام الخلية وتسلك إنقساماً خلويًا عشوائياً لحد ما .  
وينتج التأثير السام للجين نتيجة تفاعل المادة المسرطنة مع الجزئيات الكبيرة كحمض ريبو نيوكليك والبروتينات والدهون وتكون مهمة في وقت متأخر من حدوث السرطان (والتي تكون المجموعة الفردية من الكروموسومات وما عليها من جينات ( Genome )) إلا أن الهدف الأساسي للمسرطنات هو حمض ديزوكسي نيوكليك في الخلية والدليل على ذلك أن معظم المواد المسرطنة مواد مطفرة أيضا حيث تعمل المسرطنات (الكيميائية والبيولوجية) والإشعاع على تغيير في حمض ديزوكسي نيوكليك .

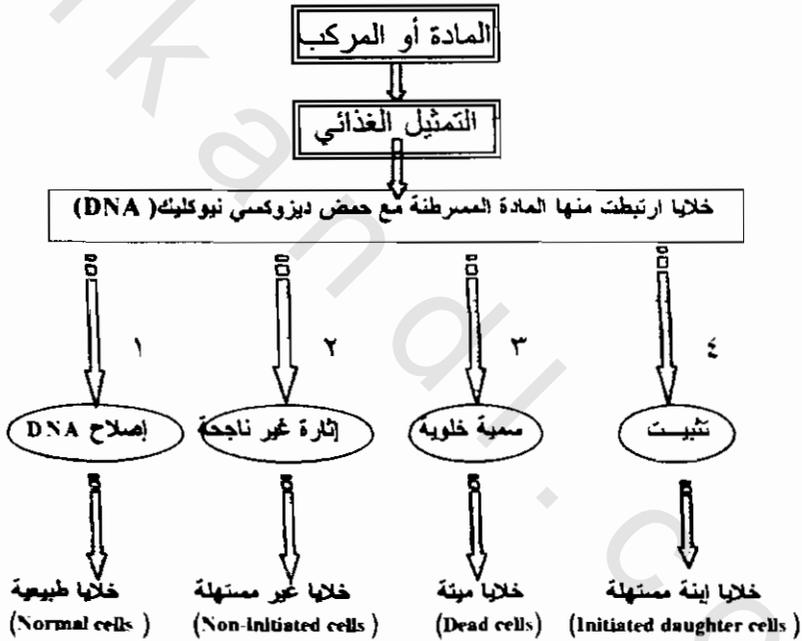
وتعتبر الكيمائيات المسرطنة أهم المركبات التي درس تأثيرها في أحداث السرطان فمعظمها نشطة في خطوات متتابعة أثناء عملية التمثيل الغذائي مؤدية إلى تكوين إلكتروفيلات نشطة ( Electrophiles ) تنتهي بحدوث السرطان ( أسس علم السموم للمؤلف ) . والمراكز المحبة للإلكترونات ترتبط اشتراكيا مع مواقع نيوكليوفيلية ( Nucleophilic ) محبة للشحنة الموجبة للجزئيات الكبيرة في الخلايا بما في ذلك حمض ديزوكسي نيوكليك وقد تتطور في أربعة اتجاهات :

- الإصلاح ( Repair ) : حيث تحدث ميكانيكيات تعمل على قطع هذا الضرر فينكمش حمض ديزوكسي نيوكليك ويستطيع الحمض إحلال هذا الجزء المنكمش بأخر سليم نتيجة لكسر الروابط الإشتراكية وترجع الخلايا لطبيعتها.
- قد يحدث أن تستمر الروابط الإشتراكية ولكن في مواقع على الحمض غير مهمة لإثارة تكون الورم .
- قد تكون المركبات المسرطنة سامة بالنسبة للخلايا فتحدث إثارة بها إلا أنها تموت ولا تتم أثارها حتى النهاية
- أو قد تتكون الإثارة في الخلايا الإبنه التي تتبع ترسيخ الرابطة الإشتراكية في حمض ديزوكسي نيوكليك .

١-٢-١- الإستهلال بواسطة المركبات الكيماوية المسرطنة :

١-٢-١- التمثيل الغذائي :

تعتبر معظم المركبات المسرطنة مواد قبل محدثة للسرطان ( Pro-Carcinogens) وعلية لابد من تنشيطها داخل الجسم عن طريق عمليات التمثيل الغذائي فتصل في النهاية لمادة مسرطنة ويتطلب التمثيل الغذائي إنزيمات سائدة داخل الجسم وحيث أن التفاعلات السائدة في الطور الأول والثاني تعتبر لحد ما معقدة لذا نجد أن المادة المسرطنة تسلك عدة تغيرات حيوية كدخالها في بعض مكونات مكان ما بالجسم فتحولها لمادة غير نشطة بينما تتفاعل لاحق بمكان آخر بالجسم يحولها لمادة نشطة مسرطنة وتعرف هذه العملية بإعادة التنشيط ( Reactivation ) ، شكل رقم (١-٩) والذي يبين التسابع الممكن حدوثه بالخلية الناتجة منها بعد ارتباط المادة المسرطنة مع الحمض .



شكل رقم (١-٩) : التسابع الخلوي بعد ارتباط المادة المسرطنة بالحمض

## العوامل المؤثرة على التمثيل الغذائي للمركب المسرطن Factors Influencing the Metabolism of a Carcinogen

### ١- التغيير في عمليات التمثيل الغذائي ( Altered Metabolism ):

يتحكم في عملية تنشيط أو عدم تنشيط أو إعادة تنشيط المادة المسرطنة عدة عوامل وتتوقف النتيجة النهائية على إمتزاج تفاعلات هذه العوامل وأهمها :

- التحفيز الإنزيمي ( Enzyme Induction ) هو زيادة كمية الإنزيم بالطور الأول والثاني لتخليق البروتين الذي يعقب تعرض الكائن للمادة الكيميائية المحفزة وقد ينتج عنها زيادة أو نقص التكوين النهائي للمادة المسرطنة .
- التنشيط الإنزيمي فتؤدي عادة لإتخفاض التنشيط الأيضي .
- التخلص من نواتج التمثيل الغذائي حيث يقوم الجلوتاثيون وبعض الأنزيمات مثل ( Superoxide dismutase : SOD ) بعملية هدم وإزالة السمية ( Detoxifying ) لنواتج التمثيل النشطة .
- هذا بالإضافة إلى العمر والجنس والحالة الغذائية ومكوناتها
- الضغوط التي تقع على الكائن الحي .

### ٢- التخصص العضوي والفروق بين الأنواع ( Organ specificity & species differences )

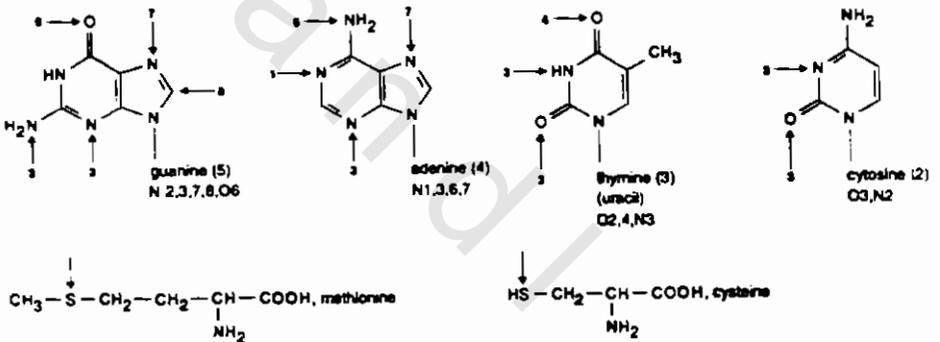
يختلف نشاط وتخصص مادة التفاعل في أنزيمات الطور الأول والثاني من عضو لعضو ومن فرد لآخر ومن نوع لآخر وتبعاً لهذه الإختلافات نجد تنوع قوة تأثير المواد المسرطنة في العضو وفي الفرد والنوع . وعليه فإن وجود أنواع مختلفة من شبيهات الإنزيم ( Isozymes ) ومدى حساسيتهم للعوامل السابقة يصبح من المستحيل تقريباً إستخدام الأبحاث خارج الجسم ( In- vitro ) للتنبأ بما يحدث من تأثير داخل الجسم ( In-vivo ) .

### ب- الأرتباط التساهمي ( Covalent binding )

غالباً ما تكون المادة المسرطنة المتكونة في النهاية إلكتروفيلية ( Electrophile ) وترتبط اشتراكياً مع مجاميع نيوكليوفيلية ( Nucleophilic ) في

الخلية وهذه المواد تكون جزئيات شحيحة نسبيا في الإلكترونات (خاصة الكربون يليه النيتروجين) فإذا نقص منها إلكترون تسمى بالشقوق ( Radical ) وتسمى في حين نقص زوج من الإلكترونات بالكاتيون ( Cation ) وتكون مثل هذه الجزئيات المحبة للإلكترون إرتباط اشترائي مع الجزئيات الكبيرة بالخلية والغنية في المواقع النيوكليوفيلية (الكبريت والنيتروجين والأكسجين) فإذا حدث ذلك إختياريا على مستوى المادة الوراثية فإن إستهلال تكوين السرطان قد تحدث .

ويوجد بالخلايا الحية عديد من مواقع الإرتباط النيوكليوفيلية فالماء أكثر شيوعا في كونه نيوكليوفيلي ويكون حالة هامة من عدم التنشيط كما يحتوى البروتين في تكوينه على مجاميع نيوكليوفيلية كمجاميع الثيول في باقي جزئيات حمض السيستين ( Cysteine ) كذلك أصول الأحماض النووية فالجوانين عند المواقع  $C_8$  ،  $N_2$  ،  $N_3$  ،  $N_7$  ،  $O_6$  ومواقع قاعدة الثيميدين و اليوراسيل هي  $O_2$  ،  $O_4$  ،  $N_3$  بينما في السيوسين ( Cytosine ) تكون هذه المواقع عند  $O_3$  ،  $N_2$ .



### جـ مواقع الإرتباط الحرج في أصول حمض ديزوكسي نيوكليك

( Critical DNA binding Sites in the DNA bases )

يعتبر حمض ديزوكسي نيوكليك هدفا أساسيا لفعل المركبات الكيماوية المسرطنة ويعتقد أن الارتباط الاشترائي لنواتج التمثيل الغذائي المحبة للإلكترون (تحمل شحنة موجبة ( Electrophilic )) للمواد المسرطنة مع مجاميع نيوكليوفيلية محبة للنواة (تحمل شحنة سالبة ( Nucleophilic )) في الحمض تلعب دورا أساسيا في التحفيز أو الحدث هذا بالإضافة إلى الاعتقاد أيضا

بوجود مواقع للارتباط خاصة على النيوكلييدات ( Nucleotides ) في الحمض  
تعتبر أيضا هامة في نجاح عملية التحفيز والحث وما يثبت هذا الاعتقاد  
للدراسات العديدة التي أجريت على ألكلة الأحماض النووية بمركبات ن-  
نيتروز ( N-nitrose ) مثل ن-ألكيل ن-نيتروز يوريا ( N-alkyl-N-nitrose urea ) و  
داي ألكيل نيتروز أمين ( Dialkyl nitrose amines ) .

وبالرغم من أن المواد المحبة للإلكترونات ترتبط بسهولة على موقع N<sub>7</sub>  
بالجوانين لكن لا توجد علاقة بين هذا التكوين وأحداث الأورام وعلى العكس  
من ذلك فإن ألكلة الموقع O<sub>6</sub> على الجوانين يلعب دورا هاما في التحفيز  
لأحداث السرطان وكلما زادت ألكلة O<sub>6</sub> وقلت ألكلة N<sub>7</sub> ازدادت قوة تكوين  
السرطان بمركب ن-نيتروز والسبب هو أن ألكلة O<sub>6</sub> في الجوانين يحدث لها  
تفسير خاطئ بواسطة أنزيم ( DNA polymerase ) منتجا إستبدال في تزاوج  
الأصول ( Base Pair ) وهذا لا يحدث في حالة ألكلة N<sub>7</sub> في الجوانين .

وفي التجارب المعملية يحدث نفس الشيء بالنسبة لمواقع الارتباط المحبة  
للإلكترون بالأحماض النووية فمثلا كل من O<sub>6</sub> المؤلكلة في الجوانين و O<sub>8</sub>  
المؤلكلة في الثايمين يحدث لهم تفسير خاطئ بواسطة الأنزيم ( DNA  
polymerase ) بينما لا يحدث هذا بعد حدوث الميثلة ( methylation ) لكل من  
الجوانين والأدينين على المواقع ٧،٣،١ وفي الثايمين على موقع الأوكسجين ٢  
( O<sub>2</sub> ) أما في الجسم ( In-vivo ) فلا بد أن نضع في الاعتبار الظروف والعوامل  
الأخرى مثل القدرة على إصلاح الحمض فهذه العملية هي التي تحدد  
التخصص العضوي للأورام حيث توجد أعضاء يكون لها القدرة على منع  
تراكم الحمض نو الموقع O<sub>6</sub> المؤلكل للجوانين بينما توجد أعضاء وأنسجة  
أخرى لا تستطيع منع تراكم الحمض المؤلكل فيه الموقع O<sub>6</sub> للجوانين .

وتأثير الارتباط المشترك مع الحمض يتوقف أيضا على المركب  
المسرطن نفسه فنجد أن عملية الميثلة للموقع O<sub>6</sub> على الجوانين تؤدي لتفسير  
خاطئ للجوانين وعليه ينتسخ الجوانين كأنه أنثين بينما لو ارتبط المركب  
( Benzo[a] Pyrene ) مع الجوانين فإن الأخير ينتسخ كالميتوسين أو الثايميدين .  
كذلك فإن ألكلة الحمض قد تغير من التحكم في الفعل الوراثي به علاوة  
على أن المادة المسرطنة قد تتداخل مع أنزيم ( DNA Polymerase ) مما قد  
يؤدي لخطأ تفسير أصول الحمض.

## د- مواقع الارتباط الحرجة بالحمض في المادة الوراثية

( Critical DNA binding Sites in the genome)

قد يؤدي إتكاماش ( Adduct ) الحمض إلى حدوث الضرر في التكوين الوراثي بالإنسان محدثا طفرات ( Point mutations ) أو حذف في الكروموسوم أو وضعة في غير مكانه فإذا ما حدث التغييرات الوراثية في أجزاء غير مهمة نسبيا فإن التأثير (الضرر) يكون بسيطا أما إذا حدثت في جينات مسؤولة عن نمو الخلية وتميزها فهنا قد يحدث تغيير في الخلية وتسمى بالجينات الحرجة ( Oncogenes ).

١-٢-١- الإستهلال بالمسرطنات الطبيعية (Initiation by physical carcinogens) :

١-٢-١- الإشعاع ( Radiation ) :

ينقسم الإشعاع إلى :

- إشعاع متأين ( Ionizing radiation ) : يتسبب عن جزئيات ألفا وبيتا والنيوترونات بالإضافة إلى الموجات الالكتر ومغناطيسية بما في ذلك أشعة إكس وأشعة جاما وكلها تسبب أورام لتأثيرها السام على الجينات (Genotoxic effect) لصفاتها المتأينة فعندما تتساق الطاقة تتكون شقوق حرة وأيونات أو جزئيات مثارة (Excited) تكون نتيجتها حدوث طفرات وكسور بالكروموسومات بالإضافة لحدوث سرطان في الدم : لوكيميا ( Leukemia ) والتأثير على إفراز هرمون غدة الثيموس ( Thymus ) جدول رقم (٩-١) .

جدول رقم (٩-١): أنواع السرطان الناتجة عن مصادر إشعاع مختلفة:

السرطان	مصدر الإشعاع
العظام	الراديوم ( $^{226}\text{Ra}$ )
الكبد والأوعية الدموية	الثوروتراست ( $^{228}\text{Th}$ )
الغدة الدرقية	اليود ( $^{131}\text{I}$ )
الجلد	أشعة اكس

- إشعاع غير متأين ( Non - Ionizing radiation ) كالأشعة فوق البنفسجية ( Ultra Violet : UV ) والضوء فتواجده المنتشر يعتبر جزء مكون لأشعة الشمس . وعموما فطول الموجات بين ٢٨٠ - ٣٢٠ نانوميتر تعتبر

ضارة لتأثيرها على الحمض وتستطيع الأشعة فوق البنفسجية أحداث  
ثنوذج (Aberration) في الحمض .

#### ٢-٢-٢-٢- الأسيستوس (Asbestos) :

تشكل شكل وأبعاد جزئيات الأسيستوس العوامل الأساسية في كونه مادة  
مسرطنة ويمتلكه الألياف الزجاجية حيث يكون لها نفس الأبعاد ولكن أقل في  
تأثيرها المسرطن .

ويؤدي التعرض المزمن لمادة الأسيستوس لزيادة فرصة تكوين سرطان  
الرئة وخاصة في الخلايا الملتهمة (Phagocytes) ويطلق عليها أورام الخلايا  
لملتهمة في الغشاء البريتوني والبلوري (Meso thelioma) .  
أما التعرض الطبيعي أو المعتاد له لا يعتبر سام على المستوى الوراثي  
وإنما قد يكون مسببا للسرطان عن طريق خفض مناعة الكائن .

#### ١-٢-٣- تفاعلات الأجسام الغريبة (Foreign - body reactions) :

يؤدي وضع البلمرات كالبلاستيك تحت جلد الفئران الكبيرة إلى حدوث  
السرطان بعد فترة حضانة طويلة . وليس للتركيب الكيماوي أهمية كبيرة  
حيث أن المواد المعدنية تحدث نفس التأثير ولكن المهم هو الشكل والسطح  
الخارجي للمادة فالمواد الناعمة أكثر تأثيرا من المواد الخشنة أو المواد  
المتقبة والأقراص السميكة أكثر تأثيرا في الإستهلال وأحداث السرطان  
بالمقارنة بالأقراص الرقيقة علما بأن تأثيرها على التكوين الوراثي غير  
معروف وأن الإستهلال لا ينتج عن تفاعل هذه المواد مع الجسم إنما يكون  
نتيجة التعزيز (Promotion) المستمر في الإستهلال الذاتي أو من مواد أخرى  
مسرطنة أو عن طريق تكوين الشقوق الحرة المحدثه لضرر في حمض أو قد  
تنشأ طفرات أثناء حث الخلية على التميز نتيجة لعدم التكرار الصحيح في  
الحمض أو ربما الإفتراضات الثلاثة مجتمعة .

#### ١-٢-٤- الإستهلال المزمنة (Chronic initiation) :

قد تكون الالتهابات المزمنة عامل يؤدي لتكوين السرطان عن طريق ما  
يشابه تفاعلات المواد الصلبة (Solid - state reactions) كما بسرطان الشفة  
السفلي في الأفراد الذين يدخنون البايب .

وكل ما يهيج الجلد تعد معززات ( Promotors ) لحدوث السرطان عند التعرض لمواد مسرطنة أي أن المواد الطبيعية المسرطنة تؤثر عن طريق خفض المناعة ( Epigenic ) عقب التعرض لجرعات مواد مسرطنة أخرى .

### ١-٣-١ - الإستهلال عن طريق المواد البيولوجية المسرطنة ( Initiation by biological carcinogens )

تعيش الكائنات البيولوجية المسرطنة بمستعمرات وتصيب الإنسان والحيوان بالسرطان وتشمل الفيروسات والبكتريا والفطر والديدان المتطفلة داخليا ويعتبر الفيروس أكثرها أهمية لتأثيره المسرطن المباشر. وترجع أهمية البكتريا لتكوينها مواد مسرطنة كالنيتروزأمينات بينما قلما أن يعقب إصابة الفطريات سرطان وتتواجد في الغذاء وتلوثه بنواتج المسرطنة .

### ١-٣-١ - المتطفلات الداخلية ( Endo parasites ) :

أكتشف Fibiger أورام في الخلايا الطلانية للجهاز الهضمي بالفنران الكبيرة المصابة بالديدان الأسطوانية من جنس *Spirotera* حيث تتخذ الصرصار كعائل وسطي بينما تعيش عند البلوغ في معدة الفنران الكبيرة وقد نجح العلم في أحداث الأورام عند استخدام الديدان وأصابتها للفنران معمليا وعلية سميت بالديدان المسرطنة وثبت فيما بعد أن هذه الديدان ليست عاملا لإحداثها بل كلن السبب غذاء الفنران ينقصه فيتامين أ فزادت عدد الخلايا: فرط الإستساخ ( Hyperplasia ) بالإضافة لحدوث تسخ: ميتا بلاسيا Metaplasia ( تبدل مباشر من شكل نسيجي لآخر ) في جدار المعدة وهما المسنولان عن حدوث أضرار المعدة . كذلك توجد أنواع أخرى من الديدان تعمل أحداث بعض أنواع السرطانات فديدان *Schistosoma haematobium* تسبب حدوث التهابات مزمنة بالمسالك البولية وبإصابتها بالبكتريا فأنها تحصل مركبات الأمين الموجودة إلى نيتروز أمين مسرطنة .

### ١-٣-٢ - البكتريا ( Bacteria ) :

تنتهز البكتريا وجود أماكن ملائمة لنموها في الجسم (كالمثانة بعد إصابتها بديدان *Schistosoma haematobium*) وسرعان ما تنمو وتكون مستعمرات تقوم بتصنيع بعض المواد كالنيتروزأمينات التي قد تصبح ملائمة لتنشيط حدوث السرطان في الجسم .

### ١-٣-٢- الفيروسات المسرطنة (Carcinogenic Viruses):

بعض الفيروسات تسبب سرطان بعض الأعضاء وفي نوع أو أكثر من الحيوانات وميكانيكية تكوينه غير معروفة بالضبط بالرغم من وجود بعض الدراسات كالتالي أجريت على فيروس ورام حمض الريبونيوكلينك والمسماه (Retroviruses) تشير إلى تمهيد الطريق لفهم هذه الميكانيكية فقد أوضحت حثواء هذه الفيروسات على جين الورم (Oncogene) والذي إكتسبته من خلال ارتباط للمادة الوراثية (Genome) للفيروس مع تلك الخلوية ومثل هذه الجينات تكسب الفيروسات شراسة مرضية لإحداث السرطان في حديثي الولادة بالإضافة إلى أن هذه الجينات تكون قادرة على إحداث التحولات الخلوية خارج الجسم (In-vitro) .

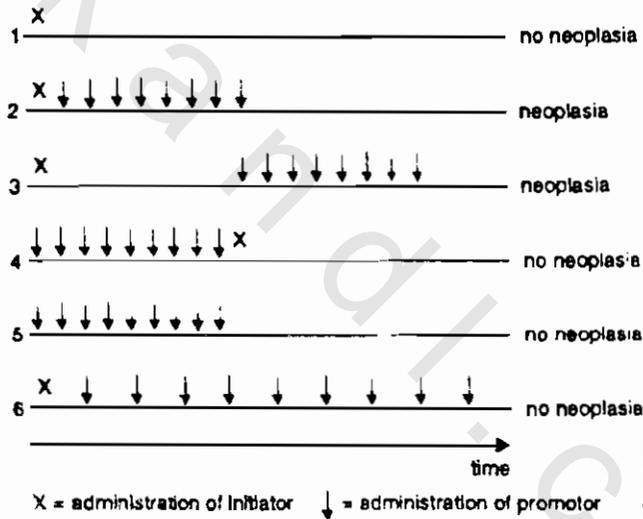
فالخلايا الطبيعية بما فيها خلايا الإنسان تحتوى عادة على جينات مشابهة لحد كبير مع جينات الورم بالفيروس والتي غالباً ما تعبر عن نفسها بمستوى قليل جداً فإذا أرتفع مستوي تواجدتها عبرت عن نفسها بشدة فيؤدي ذلك إلي حدوث تحولات بنفس هذه الشدة .

وحديثاً أتجه الإهتمام لفيروسات (HTLV : Human T-cell Lymphotropic) المرتفعة النشاط والحيوية والتي ينتمي إليها واحد أو أكثر من الفيروسات حيث يكون نظام المناعة الخلوية معرضاً لهجومها وهو ما يؤدي بدوره إلى نقص المناعة كمرض الإيدز ويؤدي أيضاً إلى حدوث أورام تشمل خلايا ت حيث أعيد تسمية هذا الفيروس إلى (HIV1&2) ويطلق على هذه المجموعة من الفيروسات النشطة والمسببة للأمراض المزمنة السريعة الانتشار (Lentivirinae) وقد لوحظ أصابه مرضي الإيدز بالأورام السرطانية والمسماة بأسم (Kaposi sarcoma) وهو نادر الحدوث ومع هذا فقد يصاب به مرضى زراعة الكلى ومرض ورم اليمف (Lymphoma) .

### مرحلة نمو الورم وتعزيزه :التخلق المتعاقب (Promotion : The epigenetic Process)

بعد المركب المشجع لحدوث السرطان هو المادة التي على المدى الطويل والتعرض المستمر يزيد الحث على أحداث السرطان وذلك بعد أن يكون الكائن الحي قد تعرض للمادة البادئة فعلا (Initiator) فلقد أطلق هذا

الإصلاح بعد دراسات مستفيضة عن فترة حضانة مرض السرطان وبعد تعرض حيوانات التجارب لجرعات من الباديء للمرض وقد توصل الباحث Berenblum & Shubik في الأربعينات للنتائج التالية حيث أفادا أن التعرض لجرعة واحدة فقط من الباديء لا تسبب حدوث السرطان في خلال مدة محددة كما يبين الخط الأول شكل رقم (٩-٢) أما إذا تلسي التعرض لها جرعات متكررة من الباديء فإن السرطان يتكون في المدة المحددة للتجربة كما يبين الخط الثاني هذا بالإضافة إلى حدوث سرطان الجلد حتى ولو مضى وقت ما بين التعرض للباديء والتخلق المتعاقب ( Promotor ) كما بالخط الثالث ولا يحدث أي تأثير لو أستعمل (Promotor) فقط كما بالخط الخامس و حتى ولو أستعمل قبل الباديء كما بالخط الرابع بالإضافة إلى عدم مقدرته على الحث في تكوين السرطان إذا أستخدم على فترات طويلة متباعدة كما بالخط السادس إلا إذا كان (Promotor) له صفات الباديء: المبادرة (Initiation) •



شكل رقم (٩-٢): دراسات المبادرة-التقدم علي الفئران

وعموماً يمكن رؤية تغيرات كثيرة بواسطة الميكروسكوب الضوئي وتسمى بالتهاب ما قبل حدوث السرطان (Pre-neoplastic lesions) .

وكثير من المواد المشجعة لحدوث السرطان في الكبد تكون عبارة عن مواد مؤثرة على الإنزيمات وفعالها وعلى العكس من ذلك فأحياناً تكون مواد مضادة للمسرطنات إذا ما أعطيت مع أو قبل التعرض للمادة المسرطنة مباشرة أما إذا أعطيت بعد التعرض للبياديء فتقوم بالحث على إنتاج السرطان ويمكن معرفة ذلك من العدد المتزايد من الفجوات (Islets) في خلايا ما قبل حدوث الأورام وليس من السهل تمييز مثل هذه الفجوات أو البؤرات المتكونة باستخدام صبغات الهستولوجي وإنما هناك طرق كيميائية هستولوجية يمكن بواسطتها التعرف على هذه البؤرات بسهولة حيث نجد أنها تختلف اختلافاً مميزاً عما يحيط بها من خلايا الكبد الأخرى فيما عدا ذلك يكون من الصعب ملاحظتها أو تمييزها عن الخلايا الطبيعية وعليه فمن الأصح الإشارة إلى هذه الفجوات أو البؤرات بأنها التهاب ما قبل السرطان (Per-neoplastic) وليست التهابات ورمية حميدة (Benign neoplastic) حيث أن الإصطلاح الأخير يتصف بالتمييز الواضح عن الخلايا المجاورة والمحيطة .

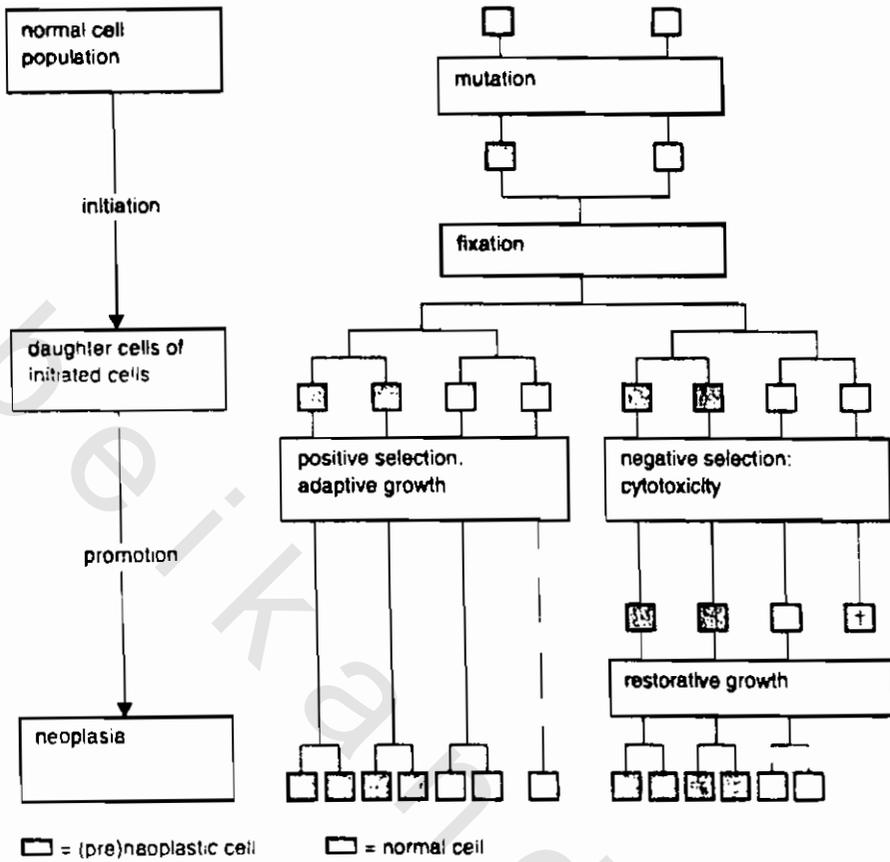
وعند التعرض للمركب البياديء (المحث) والذي يعقبه مباشرة التعرض للمادة المعززة المشجعة (Promotor) فقد يؤدي هذا إلى حدوث آلاف من البؤرات أو الفجوات ولكن بعضاً منها فقط هو الذي يتبعه تكوين الأورام (Neoplasia) وهذا يظهر مدى إنخفاض كفاءة تكوين السرطانات فحساسية الأنزيمات المختلفة تختلف كلية وتتذبذب مع الوقت وهو ما يفسر غياب التوافق في شكل الأورام (Phenotypical) . فتعمل المادة المشجعة على تغيير في التكوين الوراثي للدرجة التي تؤدي إلى ظهور المجموع الخلوي أي تعمل على زيادة أعداد الخلايا الابنة (Daughter cells) أي تحث على الإنقسام الخلوي الذي عادة يسلك اتجاهين أما ضغطاً إنتخائياً سالياً أو ضغطاً إنتخائياً موجباً وهذا يعني أنها تؤدي مباشرة إلى حث الخلايا على الإنقسام وإذا ما تصفت المادة المسرطنة بالمقدرة على الحث والتشجيع معا يطلق عليها مادة مسرطنة كاملة أما إذا كانت ذات صفات حث فقط فيطلق عليها مادة مسرطنة غير كاملة (Incomplete carcinogen) .

وفي حالة تكرار التعرض للمادة المسرطنة يصبح من الصعوبة  
بمكان التمييز بين الإستهلال والتقدم أو التعزيز جدول رقم (٩-١) :

جدول رقم (٩-١) : الفروق بين الإستهلال والتقدم في أحداث السرطان

نمو الورم وتعزيزه: تخاق متعاقب Promotion	الإستهلال أو المبادرة Initiation
يمكن إزالته (Removable)	لا يمكن إزالته (Irremovable)
عكس (Reversible)	غير عكسي (Irreversible)
على الأقل يمكن رؤية المجموع الخلوي بالميكروسكوب الضوئي	المجموع الخلوي غير مرئي (Invisible) cell population)
ليست لها سمية وراثية ولكنها عملية تخلق متعاقب (Epigenetic)	ذات سمة وراثية
الانقسام الخلوي يعد آلية أساسية (Key mechanism)	تخليق حمض الديزوكسي نيوكلييك والانقسام الخلوي ضرورة لتثبيت (Fixation)
يعتمد في ظهورها على الجرعة ولكن لها قيمة نظرية للحد الحرج	تعتمد في ظهورها على الجرعة ولكن بدون حد حرج

وترتفع حساسية الخلايا لمثل هذه الدرجة من التنبيه (Stimulation) بالمقارنة بمجموع الخلايا الطبيعية وهو ما يؤدي بدوره إلى زيادة إختيارية في أعداد الخلايا التي تبدأ ويطلق على مثل هذه المواد المشجعة أو المعززة إصطلاح (Mitogens) حيث أنهم يحثون على حدوث الإنقسام المباشر وتأثيرها يكون في نفس الوقت بجرعات غير سامة للخلية وحيث أن الإنقسام الخلوي هذا قد ينظر إليه على أنه تكيف للوضع الجديد (Adaptation to a new situation) ويسمى التفاعل النسيجي بالنمو التكيفي (Adaptive growth) شكل رقم (٩-٣)



شكل رقم (٩-٣): ضغط الانتخاب الإيجابي والسلبي خلال تقدم ونمو السرطان

وتسلك المادة المشجعة للضغط الانتخابي السالب عن طريق تأثيرها السام على الخلايا وبالتالي موتها وخاصة مجموع الخلايا الطبيعية وتوجد عدة طرق تؤدي إلى مقاومة الخلايا لهذا التسمم فعادة عندما تتعرض الخلية إلى المادة المشجعة تقل مقدرتها على تحويلها إلى نواتج تمثل سامة كذلك فإن موت الخلايا المتعرضة يعقبه تجدد لعملية الأنقسام الخلوي وتكون إستجابة الخلايا هذه أسرع من إستجابة الخلايا الطبيعية .

وتحتوي المواد المشجعة (Mitogens) التي تعمل على الزيادة الإختيارية الموجبة في أعداد الخلايا التي شجعت على كل من المركبات الموجودة داخل وخارج جسم الكائن الحي فالهرمونات هي مواد داخلية المنشأ قد يعمل إفرازها على حث إنقسام الخلايا وعليه فكثير من الهرمونات تعتبر مواد مشجعة لنوع معين من السرطانات فمركب برولاكتين (Prolactin) مثلا يعتبر مادة مشجعة لسرطان الغدة الدرقية في حين يعتبر هرمون الإستروجين (Estrogen) مشجع لسرطان الكبد .

أما المواد المشجعة والموجودة خارج الجسم (Exogenous mitogens) فمنها (TPA : 12 - O - tetradecanoylphorbol-13 - acetate) وغيرها من إسترات الفوربول (Phorbol esters) فلها تأثيرات متخصصة أهمها تأثيرها على الانقسام الخلوي أما مادة الفينوباربیتال (Phenobarbital) فتؤدي إلى أحداث سرطان الكبد في الفئران الكبيرة والصغيرة .

وهذه المواد يعتقد أنها تعمل على ربط مستقبلات الخلية (Cell receptors) بطريقة تشبه المتبعة بالهرمون ومن الواضح أن عملية التشجيع هذه لا تؤثر مبدئياً على مواقع السمية والجينات وإنما على مواقع التخلق المتعاقب الثانوية (Epigenic) .

### ٢-٣- مرحلة نمو وتقدم المرض (Progression) :

وهي المرحلة التي تلي مرحلتى الإستهلال والحث أو التعزيز أو التشجيع (Initiation and Promotion) وخلالها يمكن إكلينيكيًا ملاحظة تقدم ونمو الورم والوصول لنهايته وعادة يكون الورم خبيثاً حيث يسيطر تماماً على عائلته بالهجوم والإنتشار لأماكن مختلفة من الجسم .

وهناك إحتمال كبير لوجود خطوات عديدة غير معروفة حتى الوصول لنهاية هذه المرحلة فيحدث إنتقال أو تغيير من الخلايا الحميدة إلى تلك الخبيثة ويعتقد أنه خلال هذه المرحلة الإنتقالية تتغير الخلايا السرطانية تغيراً هاماً وجنرياً وفي نفس الوقت تلعب خلايا العائل (المريض) دوراً هاماً أيضاً من حيث تفاعلة مع مثل هذه الخلايا وخاصة جهازه المناعي الذي لا يمكن إغفال دوره الهام وتكون التغيرات الخلوية مصحوبة عادة بتغيرات

السنين بدون أعراض إكلينيكية قد ينفجر المرض في المرضى الأصحاء ظاهرياً حيث يحدث أحياناً سكون لخلايا الأورام بسبب تثبيط عملية الإقتسام أو اضطراب في التوازن بين إقتسام الخلية والتحلل الخلوي (Cytolysis) أو كلاهما معاً فالإقتسام المباشر يمكن التحكم فيه بواسطة الخلايا الملتزمة الكبيرة (Macrophages) وعوامل أخرى مثل تماثل الليمف (Lymphokines) وسوء التغذية أو الهرمونات التي تتحكم في نمو الأنسجة .

و وجه آخر لمرحلة نمو وتقدم المرض هو وجود فجوات في الأورام بالإضافة إلى حدوث الغزو ويتحكم في الفجوات عامل تكون الأوعية (Angiogenesis) ويصحب تكوين الفجوات في الورم غزو الأنسجة المختلفة المحيطة والنسيج الليمفاوي بالإضافة إلى الأوعية الدموية بمساعدة عديد من الأنزيمات مثل أنزيم الكاثيبسين والكولاجينيز (Cathepsin & Collagenase) وأيضاً بواسطة زيادة حركة الخلايا ونتيجة لهذا الغزو ينتقل المرض من مكانه إلى أماكن أخرى مختلفة من الجسم ويسمى هذا الإنتقال بالنمو الإنبثائي للورم (Metastases) وأثناء هذا الإنبثاث عبر الأوعية الليمفاوية تدخل الخلايا السرطانية العقد الليمفاوية الموجودة في نفس المحيط لذا فإن الإستجابة المناعية لهذا المريض تلعب دورها الهام . وفي حالة دخول خلايا السرطان إلى الأوعية الدموية في هيئة تجلطات صغيرة (Emboli) يتحطم معظمها نتيجة تفاعلها مع مكونات الدم في حين عند دخولها في نسيج أو عضو معين تستطيع الحياة ومقاومة تكوين التجلط (Thrombus) وتنقسم الخلايا السرطانية ثانية ويحدث نمو إنبثائي دقيق (Micrometastases) الذي يستمر في النمو والازدياد في الأنسجة الجديدة التي تغزوها وعليه تتسبب في التوالد أو التزايد (Proliferation) للأوعية الدموية مما يساعد أكثر على زيادة معدل النمو .

#### ٢-٤- العوامل المهيئة (Predisposing Factors) :

إضافة إلى المركبات التي تعمل مباشرة على تكوين السرطانات مثل مواد الحث والتحفيز والمواد التي تعمل خفض المناعة (Immunosuppressive) توجد عوامل أخرى تلعب دورها الهام في تقدم مرض السرطان أهمها :

## ٢-٤-١- العوامل الوراثية (Genetic factors) :

قطعاً ليس مرض السرطان اختلال وراثي بل هو مرض مكتسب ومع هذا فهناك عوامل وراثية تهيأ إزدياد فرصة تكوين السرطان فبعض الحالات النادرة من الإختلال الوراثي ذات علاقة وثيقة بفرط إزدياد الحساسية لحدوث ورم معين منها السيادة الجسدية الذاتية (Autosomal dominant) مثل مرض النموات العديدة بالقولون (Polyposis) وهو مرض عائلي وراثي حيث تظهر نموات (Polyps) في الأمعاء الغليظة قبل أن يصل المريض إلى سن الثلاثين وبالرغم من أن هذه النموات تكون حميدة إلا أنها تتحول فيما بعد إلى خبيثة وجحوظ العين (Retina : Retinoblastoma) يحدث في عيون الأطفال ومن مميزات هذا الإختلال السائد أنه غالباً ما يحدث في سن مبكرة وحوثه عادة يكون ثلاثياً وثنائياً .

## ٢-٤-٢- العوامل الغذائية (Dietary factors) :

أقل قدر من السعرات التي يأخذها الحيوان تؤثر تأثيراً ملحوظاً في تطور السرطان فوجد أن حوث أورام الجلد بواسطة مادة داينزانتراسين (Dibenz [a]anthracene) أو تخفض بشدة الحدوث التلقائي لأورام الغدد اللبنية في الفيران الصغيرة هذا بالإضافة إلى المحتوى البروتيني في الغذاء قد يلعب دوراً هاماً في حدوث السرطان كما هو الحال أيضاً مع بعض المواد الغذائية فالغذاء الفقير في مادة الكولين (Choline) والغنى في الدهون يشجع تكوين أورام الكبد في الفئران الكبيرة فقد أثبتت التجارب على هذه الحيوانات أن الغذاء المقدم لها والمحتوى على كمية مرتفعة من الدهون أدت إلى تكوين السرطان في الغدد اللبنية إذا أعطيت الفيران مادة داينزانتراسين (Dimethylbenzo [a] anthracene) .

والفيتامينات أيضاً وخاصة فيتامين أ ، هـ لهما دورهما المثبط لتكوين السرطانات في حيوانات التجارب كذلك العناصر النادرة مثل السيلينيوم والزنك قد تثبط تكوين السرطان في حيوانات التجارب بينما النقص فيهما قد تسرع من تكوين الأمراض الفيتامينات المضادة للأكسدة (Antioxidative) مثل فيتامين هـ تتشط أثناء مرحلة الإستهلال فتعمل على إلتهام نواتج تفاعلات التمثيل الغذائي وبالمثل فيتامين أ فنشاطه يمتد أيضاً إلى

جميع المراحل من الإستهلال إلى نمو وتقدم المرض ولكن الميكانيكية المتبعة غير معروفة . فالسيليينيوم مكون أساسي في أنزيم ( Glutathione peroxidase ) والنقص في هذا العنصر النادر يؤدي إلى خفض أو إزالة الحماية ضد نواتج الأكسدة الفوقية للبييدات ( Lipid peroxidation ) مثل هيدرو بيروكسيدات الليبيدات ( Lipid hydroperoxides ) . كما توجد بعض المحتويات الطبيعية في الغذاء لها تأثير مثبط مثل نواتج الإندول ( Indole ) والفلافونات ( Flavones ) والمركبات المتشابهة تركيبيا معهم والتي تتواجد في بعض النباتات مثل الكرنب والبروكلي والقرنبيط وهي عادة نواتج مثبطة للإنزيم وعليه يحدث تثبيط لتنشيط عملية تكوين السرطان أثناء مرحلة الحث .

٣- الوراثة الجزيئية لتكوين السرطان (Molecular genetics of carcinogenesis)  
حيث يتكون جسم الإنهتان من حوالي ١٠<sup>١٤</sup> خلية فلا بد أن يتبع هذا الكم الهائل من الخلايا تجانس بينها مع تناغم محكم لأداء الوظائف المختلفة وفي حالة حدوث السرطان نجد أن الاتصال ما بين الخلايا يضطرب بشدة وأصبح السرطان متواجد بين الخلايا العديدة هذه ولفترة ما كان الإعتقاد السائد بأن حدوث السرطان مرجعه إلى التغيرات الوراثية وفي سنة ١٩٢٩ تعرف العالم Boveri على الدور الهام والمنظم لنمو الخلايا والذي يتحكم فيها نوعان من الجينات هي :

- النوع الأول من جينات الورم (Oncogenes) ولها القدرة على حث النمو وحيث أنها زائدة النشاط فهي تعمل على الإسراع في النمو الخلوي المصحوب بإنخفاض في التمييز .
- النوع الثاني من جينات خمد الورم (Tumor-Suppressor genes) والتي تمنع تكوين الأورام ففي الخلايا الطبيعية نجد أن هذه الجينات تثبط النمو الخلوي وعند عدم تنشيط مثل هذه الجينات نجدها تؤدي إلى سرعة التزايد (Proliferation) وقد المقدرة على الإتصال بالخلايا المجاورة .

٣-١- جينات الورم (Oncogenes):

عند عزل حمض الديزوكسي نيوكليك من الأنسجة السرطانية وأستخدمت مع فيبروبلاست طبيعية ( fibroblasts ) في بيئة نجدها تسلك مسلكا مختلف

تماما بعد مضي فترة من الوقت فبدلاً من أن تنمو بطريقة طبيعية وبأسلوب منظم نجدها تكون مجاميع أو بؤرات تجمعية (foci) نتيجة تحولها بواسطة حمض الديزوكسي نيوكليك السرطاني وبذا تكون قد فقدت القدرة على التحكم في النمو ، وأصبحت خلايا سرطانية . وليس كل حمض الديزوكسي نيوكليك السرطاني له المقدرة على هذا التحول لكن بعض الجينات فقط هي التي تكون لها هذه القدرة وهنا تسمى بالجينات المسرطنة ( Oncogenes ) .

٣ - ١ - ١ - التعرف على فيروس وجينات الورم :

يوجد نوعان من الفيروسات ذات علاقة وثيقة بتطور مرض السرطان في الإنسان حيث تختلف فيروسات حمض الديزوكسي نيوكليك عن بعضها البعض في الحجم الذي يتراوح بين ٥ - ٢٠٠ Kb . وتكون بعض هذه الفيروسات مسؤولة عن حدوث مرض السرطان في الإنسان مثل فيروس ( Epstein-Barr ) وفيروس ( Herpes simplex type 2 ) وفيروس ( Papilloma ) وفيروس ( Hepatitis B ) .

أما فيروسات حمض الديزوكسي نيوكليك والتي تعرف بأسم ( Retroviruses ) فهي تتكون من وحدتين كلاهما تحتوى على ما يقرب من ٨٥٠٠ نيكليوتيدات حمض الريبونيوكلليك بالإضافة إلى حمض الريبو نيوكليك المرسل (IRNA) و ٥٠ جزئ من إنزيم (Reverse transcriptase: DNA Polymerase) يوجد مجموعتان من فيروسات حمض الديزوكسي نيوكليك (Retroviruses) :

المجموعة الأولى : تتميز بجيناتها المتخصصة في تسلسل يحمل معلومات التحول لهذا تسمى بجينات التسرطن ويطلق عليها أيضاً الفيروسات التي تعمل على التحول العكسي الحاد

(Acutely transforming retroviruses) ومن أمثلته (Protoype)

و (Rous Sarcoma) لأورام الدجاج .

المجموعة الثانية : تعمل على التحول العكسي المزمن ولا تحتوى على

جينات التسرطن (Chronically transforming retroviruses)

وتؤدي لحدوث السرطان بعد مدة طويلة من فترة

الحضانة وعن طريق ميكانيكية غير معروفة (HTLV) .

ويهمنا في هذا المجال التعرض للمجموعة الأولى نظراً لأهميتها حيث يتصل الفيروس بغشاء الخلية عن طريق تركيبات معينة (Receptors) وعندما يخترق الخلية يتخلص من غطائه البروتيني فينسب الحامض النووي له ويبدأ في الإزدياد إما باستخدام الإنزيمات الموجودة أصلاً في الخلية أو باستخدام الإنزيمات التي يتحكم في تصنيعها المادة الوراثية للفيروس نفسه .

بعد تكوين البروتينيات التي تصنع أيضاً تبعاً للشفرة الوراثية للفيروس و تجمع الأحماض النووية والبروتينيات ببعضها مكونة فيروسات جديدة وقبل تدخل هذه الفيروسات الجديدة مع مادة العائل الوراثية نجد أن حمض الديزوكسي نيوكليك وحمض الريبونيكليك بالفيروس يتحولاً أولاً إلى ديزوكسي نيوكليك وهنا فقط يأخذ الإنتساخ موضعة وتأخذ المادة الوراثية للفيروس (Retrovirus) في الأزواج مكونة خيوط حمض الديزوكسي مزدوجة ثم تهاجر إلى النواة وتلتحم مع حمض ديزوكسي نيوكليك بالخلية ويسمى إنتساخ الفيروس (Proviral DNA) وهنا يجب الإشارة إلى أنه ليس كل إنتساخ الفيروس (Retroviruses) تتحول إلى ديزوكسي نيوكليك بخلية العائل بهذه الطريقة وعليه تحولها إلى خلية سرطانية .

والاكتشاف الأساسي الذي دعي إلى نمو وتطور إصطلاح جينات الورم (Oncogenes) هو معرفة التسلسل الجيني من الفيروس (Rous sarcoma) الموجود في ديزوكسي نيوكليك الدواجن الأصحاء والغير مريضة بالإضافة لأنواع بيولوجية أخرى وهذا التسلسل الذي يطلق عليه (src) عرف بصفاته الجينية المسرطنة والذي يقوم بعملية التحول في خلية العائل فإذا تواجد (Src) في حمض ديزوكسي نيوكليك الدواجن الأصحاء بمعنى أن فيروس (Rous sarcoma) لا بد من إحتوائه على تسلسل (Src) من مادة الخلية الوراثية ويقوم الفيروس بتحويلها أساساً من تسلسل غير ضار إلى مسرطن جيني نشط .

ومثال آخر هو جينات الورم (H-ras - Oncogenes) وتنشيطه في الأورام لا يكون بواسطة الفيروسات فقد أثبتت التجارب أن زراعة خلايا الفيران الكبيرة أصبحت متورمة بعد نقل عدوي من حمض ديزوكسي نيوكليك بمئاته مصابة بالسرطان هذا الحمض المزروع وجد بصورة مطفرة للجين (H-ras-gene) في الإنسان ولقد أظهر هذا الجين تشابهات كثيرة مع Retroviral (H-ras-gene) أما صورة الطبيعية فوظيفتها تنظيم النمو الخلوي .

ويشار إلى لجينات الورم (Oncogenes) بشفرة من ثلاثة رموز (Abbreviation) للورم الذي يتصل به الجينات المسرطنة فمثلا الجينات المسرطنة للخلايا يشار إليها بالرموز (C-onc genes) بينما الجينات المسرطنة للفيروس يرمز إليها بالرمز (V-onc genes) وحيث أن الجينات المسرطنة للخلايا هي في الواقع جينات طبيعية لذا أطلق عليها الجينات الأولية (Proto-Oncogenes) التي تتحول إلى جينات مسرطنة عن طريق التنشيط .

والميكانيكية المسئولة عن تنشيط الجينات المسرطنة للخلايا (C-onc genes) في الفيروس تحدث عندما يندمج التسلسل الجيني للجين المسرطن في المادة الوراثية الطبيعية مع مادة الفيروس الوراثية وهكذا تتبع دور فسيولوجي مختلف .

عندما يتصف الفيروس بنشاط إنتساخي مرتفع سيؤدي هذا الإنتساخ متعدد كذلك فقد تفقد أجزاء من الجين المسرطن نتيجة للتحويل مما يدل علي حدوث طفرة وكنتيجة لذلك فإن ناتج هذا الجين: البروتين قد يتغير ويصبح مرض .

٣-٢- الجينات المسرطنة الخلوية والسرطان (Cellular Oncogenes and Cancer) :  
تحتوي الخلايا الطبيعية على تعاقب جيني (Gene sequences) يطلق عليه جينات الورم الأولية (Proto-Oncogenes) والذي ينتقل إلى الفيروس وتندمج معه ونجدها تحت بعض الظروف قد تكتسب قوة الجينات المسرطنة عندما يترشح الفيروس الحامل لها إلى خلايا أخرى . وتوجد الجينات المسرطنة في أورام حيوانات التجارب التي تعرضت لكيماويات مسرطنة وأمكن مشاهدتها في الإنسان دون تعرضه للإصابة بالفيروس المسرطن وفي حالة غياب الإصابة بالفيروس تتحول جينات الورم الأولية (Proto-Oncogene) الخلوية إلى جين مسرطن قادرا على إحداث الأورام وهذه يكون منشأها في الطفرة .

٣-٣- جينات خمد تكوين الأورام (Tumor - Suppressor Genes)  
بالرغم من أهمية الدور الذي تلعبه الجينات المسرطنة المنشطة في أحداث عملية تكوين السرطان إلا أن هذا لا يكون أكثر من ١٥ - ٣٠ % من حالات الأورام في الإنسان وعليه فتشيط الجينات المسرطنة ما هو إلا جانب

من الصورة • وحديثاً اكتشفت مجموعة أخرى من الجينات تعمل عادة على خمد ومنع نمو الورم في الخلايا وهنا إما أن تفقد هذه الجينات أو تكون غير منشطة وتسمى مثل هذه الجينات التي تقف عائقاً لنمو الأورام بجينات خمد تكوين الورم وتكون وظيفتها هي عكس وظيفة الجينات المسرطنة •

### الكيمائويات المسرطنة (Chemical Carcinogenesis)

يختص علم السموم بدراسة التأثير السئ والمعاكس للمواد الكيماوية بالإضافة إلى الميكانيكية التي يتم بها على الحيوانات عامة والإنسان خاصة فحدوث مرض السرطان نتيجة التعرض للمواد الكيماوية ما هو إلا جانب من الجوانب المختصة بالتأثير المعاكس للتلوثات التوكسيكولوجية فالمواد المسببة للسرطان متشابهة جداً مع التي تحدث السمية أو العقاقير المستخدمة في العلاج ففي تجربة وجد أن الكيمائويات المسرطنة أظهرت العلاقة بين الجرعة والاستجابة ويحدث لها تحول حيوي كما بالعقاقير الشبيهة التركيب بالإضافة إلى أن الاستجابة للمواد المسرطنة تختلف باختلاف النوع والسلالة والجنس كما أنها تتفاعل مع مواد البيئة التي قد تعمل على زيادة أو نقص تأثيرها ومع هذا فهناك إختلافات هامة تجعل من المواد المسرطنة قسماً مميزاً في علم السموم البيئية (Environmental Toxicology) فهي تختلف في أن تأثيرها عادة غير عكسي والجرعة الواحدة رغم عدم استطاعة كشف تأثيرها إلا أنها تحدث بطريقة إضافية (Additive) أما تأثيرها المنشط مع المواد المسرطنة أو الغير مسرطنة الموجودة في البيئة فذات أهمية قصوى بالنسبة للإنسان لتداخلها وتفاعلاتها مع التكوين الوراثي والجزئيات الكبيرة بالكائن • وقد اكتشف ثلاثة أنواع هامة من المواد الكيماوية والتي لها علاقة مؤكدة بحدوث السرطان في الإنسان وقد كان سناج المداخن وقطران الفحم أول من اكتشف تأثيرهما المسرطن بواسطة Sir Percival Pott حين لاحظ أن كل مرضاه من الصبية أو الرجال صغيري الحجم والمشتغلين في تنظيف وكنس المداخن المستخدم فيها الفحم اللين ويعانون من سرطان الصفن (Scrotum) أثبت ذلك تجريبياً وبالذليل القاطع Ichikawa . Yamagiwa سنة ١٩١٦ عندما استخدم قطران الفحم على أنز الأرناب فأحدث بها سرطان فاستطاع Kennaway ١٩٢٠ فصل مكونات قطران الفحم واكتشف أن المؤثر هي

الهيدروكربونات الأروماتية : (Polynucleated Aromatic Hydrocarbons : Benzopyrene & Dibenzanthracene) . وتعتبر الأمينات الأروماتية مجموعة من المواد الكيماوية المسرطنة لمئات الرجال الذين يتعرضون في أعمالهم لمثل هذه المركبات الأمينية والتي تثبت تأثيرها .

أنواع المواد الكيماوية المسرطنة (Types of Chemical Carcinogenesis):  
 أثبتت الدراسات أن بعض المواد المسرطنة تحدث السرطان في نفس المكان الذي استعملت فيه المادة المسرطنة ،جدول رقم (٩-٣)

جدول رقم (٩-٣): أمثلة للمواد المسرطنة وخصائصها :

نوع المادة	صفتها
تأثير مباشر أو مواد مسرطنة أولية (Primary Carcinogens)	يكون تأثيرها عادة في نفس مكان استخدامها . لا تحتاج إلى تنشيط أيضا . معرضة لتحويلها إلى مادة غير سامة وأخراجها
تأثير ثانوي أو مواد ما قبل حدوث السرطان (Procarcinogens)	لا يظهر تأثيرها في مكان استخدامها ن إلا في بعض أنواع المواد الكيماوية . عادة تؤثر على بعض الأنسجة المعينة . لا بد لها من التنشيط الأيضي . يحدث لها تحول إلى مادة غير سامة .
مواد تساعد على المسرطنة (Cocarcinogens) وهي مواد مشجعة (Promoters)	ليس لها تأثير مسرطن لو استعملت بمفردها . لكنها تحث على التأثير المسرطن .

وبعض المواد الأخرى لا تحدث إطلاقا أي أورام في أماكن استخدامها إنما تظهر هذه الأورام في أماكن بعيدة ، وفي بعض الأحيان يمكن رؤية كلا النشاطين متوقفاً ذلك جزئياً على الجرعة والعوامل البيئية بالإضافة إلى

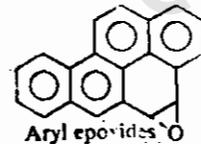
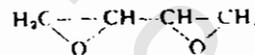
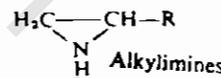
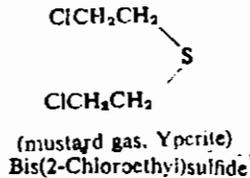
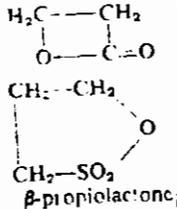
عوامل أخرى . كذلك فتوجد بعض المركبات التي قد لا يكون لها نشاط مسرطن إنما تعمل وتزيد من فرصة حدوث التأثير المسرطن (Cocarcinogens) ولها أهميتها في دراسة ميكانيكية فعل جميع المواد المسرطنة حيث تحوم الشكوك دائماً حول بعض أنواع السرطانات في الإنسان لتعرضه لكميات صغيرة جداً من المواد المسرطنة الأولية بالإضافة إلى كميات كبيرة نسبياً من المواد المساعدة على السرطنة ، فمثلاً حدوث سرطان الرئة في الإنسان نتيجة لكثرة التدخين وإحتواء قار التبغ على مواد تساعد على التسرطن (Cocarcinogens) .

### ١- المواد المسرطنة الأولية : ذات التأثير المباشر (Direct-Acting or Primary Cocarcinogens)

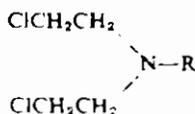
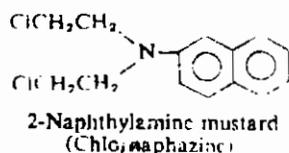
يكسب تركيبها المحب للإلكترونات (Electrophilic) صفة نشاطها الكيماوي والتفاعلي مع المواد النيوكليوفيلية المحبة للنواة (Nucleophilic) كما لا يجب وأن تكون نشطة التفاعل فتحلل مائياً أو بواسطة مكونات النسيج المحبة للنواة وعلى الجانب الآخر لا يجب وأن تكون بطيئة النشاط لدرجة تعرضها للتفاعل البيوكيميائي الذي يحولها لمادة غير سامة قبل إتحادها بالمواد المحبة للنواة وذات الحث على التسرطن . ومن أمثلتها اللاكتونات (Lactones) مثل بروبان سلفون (Propane sulfone) والبروبيو لاكتون (B-propiolactone) والإيبوكسيدات (Epoxides) والإيمينات (Imines) والخرذل النيتروجيني ومشتقاته ومركبات الألكيل وكبريتات الإسترات (Sulfate esters) وبعض المشتقات الهالوجينية النشطة (bis (chloromethyl) ether) :

#### Sulfate Esters

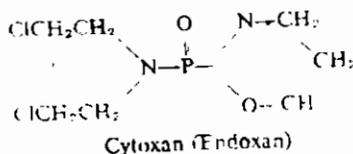
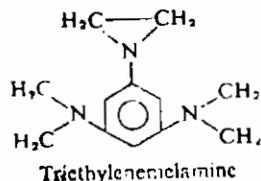
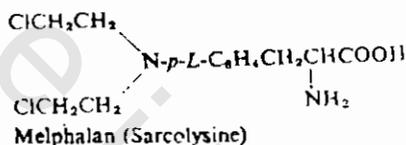
Dimethyl sulfate  $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{OCH}_3$   
 Methyl methanesulfonate  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{OCH}_3$   
 1,4-Butanediol dimethanesulfonate (Myleran)  
 $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{OSO}_2\text{CH}_3$



Bis(chloromethyl)ether :  $\text{ClCH}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$   
 Bis(chloroethyl)ether :  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$   
 Benzyl chloride :  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$   
 Methyl iodide :  $\text{CH}_3\text{I}$   
 Dimethylcarbamyl chloride:  $(\text{CH}_3)_2\text{NCOC}$

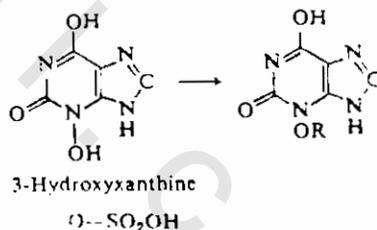
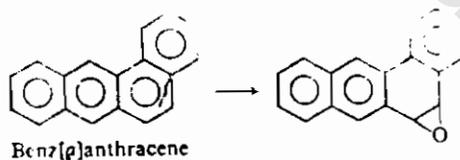


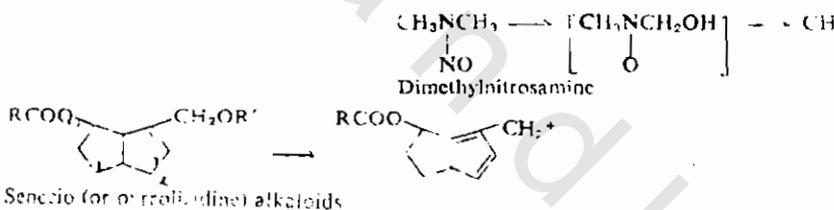
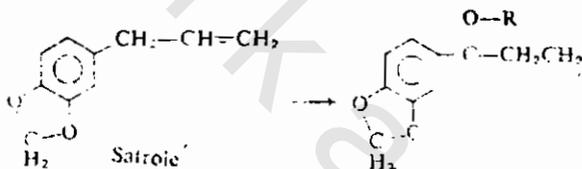
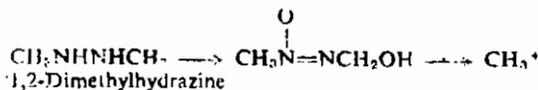
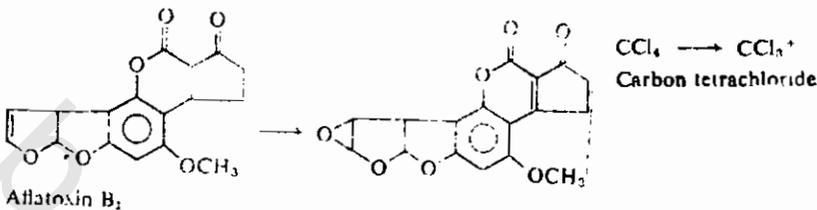
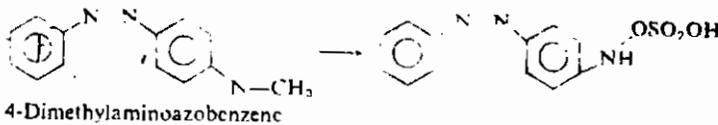
Bis(2-Chloroethyl)amine (nor-nitrogen mustard;  $\text{R} = \text{H}$ )  
 nitrogen mustard:  $\text{R} = \text{CH}_3$ )



## ٢-المواد المسرطنة الثانوية : مواد ما قبل السرطنة : (Secondary or Procarcinogens)

يحدث التأثير المباشر النهائي للمواد المسرطنة التنشيط البيوكيميائي الأيضى لمواد تشكل منها مواد أخرى (Precursor) وتسمى عادة بالمصدر أو الأصل (Parent) أو ما قبل حدوث السرطنة (Procarcinogens) مثل :





فكان الاعتقاد السائد أن مجموعة الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات ذات تأثير مباشر حيث تحتوي على عدد كبير من المواد الفعالة كمواد مسرطنة في مكان استخدامها بجرعات قليلة جداً ولكن ثبت مؤخراً أن هذه المركبات لا بد لها من تنشيط بيوكيميائي قبل إبراز مفعولها وتحدث الأورام في أماكن معينة وتحت ظروف معينة بالإضافة إلى أن نمو وتطور الأورام في أعضاء معينة قد يكون ذو علاقة في معظم الحالات بعمليات إنزيمية منشطة ببعض أنواع الخلايا أو بواسطة إنسياب مواد وسيطة نشطة .

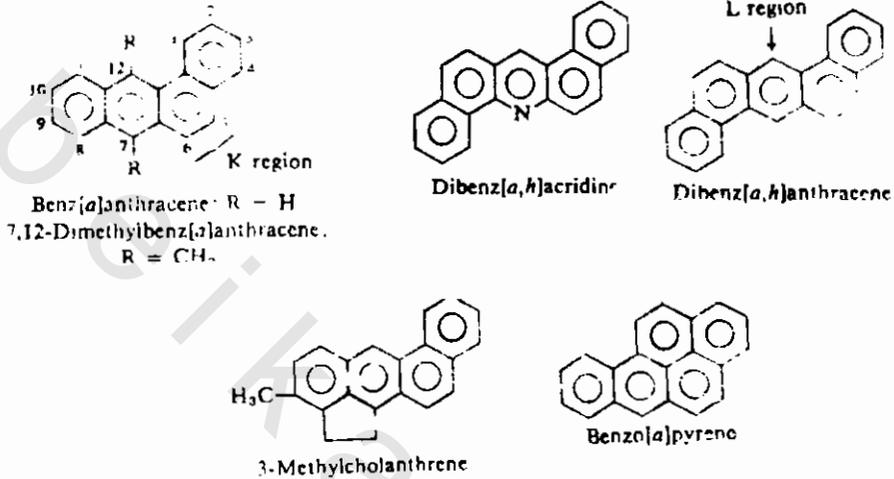
قد اكتشف حديثاً مركبات كيميائية ذات تأثير مسرطن مباشر و لكن تختلف كثيراً في تركيبها الكيماوي عن تلك المواد المؤكسدة أو تلك ذات الطبيعة الفعالة (Reactive) فبالرغم من أن هذه المواد ليست فعالة مباشرة إلا أنها غالباً ما تتعرض إلى تفاعلات التحلل المائي التي تحدث دون التدخل الإنزيمي مؤدية إلى مواد وسيطة ذات قدرة فعالة مرتفعة . كما أنها شديدة القدرة على السرطنة فهي مركبات ثابتة نسبياً ولها القدرة على الانتقال عبر الأغشية المختلفة إلى أماكن شديدة الحساسية ونظراً لتحللها المائي التلقائي فتعمل على إتسياب مواد وسيطة مسرطنة شديدة في أماكن قريبة حساسة ومن أمثلتها ألكيل نيتروزوريو وال إسترات ( Alkyl Nitrosoureas & Esters ) .

تحتوي مجموعة مركبات ما قبل السرطنة (Procarcinogens) على عديد من المركبات الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات وبعض الأمينات الأروماتية وألكيل نيتروزأمينات والميكوتوكسينات (Mycotoxins) مثل B Aflatoxin والسموم النباتية كالسافرول (Safrole) والسيكاسين (Cycasins) وألكالويدات البيروزيليدين (Pyrroizilidine Alkaloids) وبعض المشتقات الهالوجينية كرابع كلوريد الكربون والثيوأميدات بالإضافة للإيثيونين المضاد لنتائج التمثيل الغذائي .

كما تستق معظم المركبات التي تنتمي لمجموعة الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات والتي لها القدرة على السرطنة من هيكل المركب بنزين ألفا أنتراسين (Benz (a) anthracene) فمادة الأنتراسين مسرطنة ضعيفة أما المواد الشديدة القوة المسرطنة فهي Dibenz (a,h) anthracene أو Benzo (a) pyrene وهي مركبات طبيعية تحدث نتيجة عمليات الاحتراق الغير كامل للمواد الكربونية .

هذا بالإضافة إلى الاستبدال بمجاميع الميثايل على ذرات كربون معينة في الحلقة تساعد وتسرع من حدوث السرطنة . وهكذا نجد أن المركب الهيدروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات المصنعة في قدرته على إحداث السرطان وعلى أساس التطور النظري وعلاقته بالتكوين الإلكتروني لهذه المركبات فإن مواقع خاصة بالجزيء ( K ) تكون ذات علاقة خاصة بمقدرة

المركب المسرطنة بينما على الجانب الآخر نجد أن الاستبدال لجزء آخر من الجزيء (L) (ممثل بمكان الكربون رقم ٧ ، ١٢ في المركب (Benz (a) anthracene) تكون ضرورية لحدوث أعلى قوة مسرطنة أما إذا أصبحت تلك المواقع حرة فتتخفف القوة المسرطنة للمركب .



أما الأمينات الأروماتية فأفادت التقارير الأولية حدوث سرطان المثانة في الإنسان الذي تعرض للمركبات الأمينية الأروماتية كالأنيلين ومشتقاته وهي مركبات وسطية في صناعة الأصباغ وبالرغم من عدم إثبات هذه المعلومة في التجارب التي أجريت على حيوانات المعمل . ولكي تكون المركبات الأمينية الأروماتية ذات صفات مسرطنة لابد لها من أن تكون مشتقة من المركبات الهيدروكربونية عديدة الحلقات المحتوية على حلقتين على الأقل .

ففي الفيران الكبيرة وجد أن المركب trimethylaniline - 2,4,6 يسبب سرطان الكبد بالإضافة إلى المركب Toluene-2,4-diamine الذي أثبت مقدرته على السرطنة في نفس الحيوان .

والتجارب الحديثة تشير إلى إستبدالات الأنيلين (Substituted anilines) لها صفات مسرطنة في الفيران الكبيرة حتى لو كانت المركبات ذات تركيب بسيط مثل أورثو تولويدين (O-toluidine) أو ٥-كلورو تولويدين (5-Chloro-toluidine) بالإضافة إلى Polyalkyl وربما أيضاً Chloroanilines كذلك فمادة

2-Naphthylamine ثبتت مقدرتها على السرطنة في أنواع كثيرة من الحيوانات بما فيهم الإنسان والقرد (Rhesus) والكلب والفيران الصغيرة بينما لم يحدث مثل هذا التأثير المسرطن في الفيران الكبيرة .

وما زال مركب 1-أنافيل أمين (1-Naphthylamine) مادة وسطية هامة بالصناعة ويعتقد أنها تسبب السرطان في الإنسان وعليه يجب على المصانع التي تنتج هذا المركب أن تعمل بكل جهد لتجنب الوجود التلقائي للمركب 2-Naphthylamine كمادة شائبة .

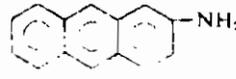
ولقد أوقف إنتاج 4-Aminobiphenyl (4-biphenyl amine or xenylamine) الذي أثبتت مقدرته السرطنة في الإنسان وعدد من حيوانات التجارب بكنثير من البلدان . كذلك ثبت أن المنتج الصناعي الوسطى (Benzidine) له تأثير مسرطن في عدد كبير من أنواع الحيوانات وتحت ظروف متنوعة علاوة على المركبات المشتقة منه مثل الأورثو تولويدين (O-toluidine) .



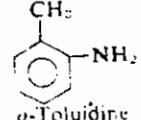
2-Naphthylamine



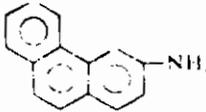
4-Biphenylamine



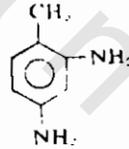
2-Anthraniline



o-Toluidine



2-Phenanthrylamine



Toluene-2,4-diamine



2-Fluorenylamine, R = H  
N-2-Fluorenylacetamide  
(R = COCH<sub>3</sub>)  
(also 2-Acetylaminofluorene)

كذلك أثبتت الدراسات أن من بين مشتقات (Arylamine) الثلاثية الحلقات ، مجموعة من المركبات ذات الأهمية من حيث توافر العلاقة بين التركيب والنشاط فمبيد 2-Aminofluorene (2-fluorenylamine) ومركب الأستيل المشتق منه ثبتا أن لهما تأثيرات مسرطنة في معظم الأنواع الحيوانية بعد التعرض المزمن . أما بالنسبة لتأثيرهما المسرطن على الإنسان فلم يثبت بعد لعدم تعرضه الطويل لهما بينما المتشابه 1- ، 3- لمركب فلورين أمين تعتبر ضعيفة السرطنة إن لم تكن عديمته في حين أن المتشابه 4- غير قادر على السرطنة تماما في الفيران الكبيرة وقد سجلت نفس النتائج بالنسبة لسلسلة مركبات كل من الأنتراسين (Anthracene) والفينانتراسين (Phenanthracene) .

فالمركب ١-أنثراسين (1-Anthracene) والمركب (1-Phenanthryl amine) تعتبر مركبات غير مسرطنة بينما (2-isomers) تعتبر مركبات عالية النشاط فبالإضافة إلى أن مركب (2-Anthracene) يسبب أنواع متعددة من الأورام يكون حدوثها بعيداً عن المكان الذي استخدمت فيه إلا أنه أيضاً يسبب سرطان الجلد في الفيران الكبيرة عند المعاملة في الجلد (Cutaneous) كذلك المركب (2-Phenanthrenamine) فيسبب سرطان الدم وأنواع مختلفة من الأورام في الفيران الكبيرة . وعند استخدام المركب ٦-أمينوكريسين (6-aminochrysen)

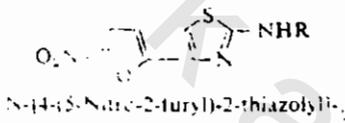
على الفيران الصغيرة الحديثة الولادة أدى إلى حدوث السرطنة في الكبد لكونه هيدروكربوني متعدد الحلقات يحدث تنشيطه في المنطقة K بواسطة مجموعة الأمينو المستبدلة وليس لكونه مادة أمينية أروماتية بالإضافة لحدوث أورام جلدية ويستخدم هذا المركب كعلاج كيميائي لتضخم الطحال عقب الإصابة بالملاريا كذلك يستخدم مع الإنسان كعلاج كيميائي ضد السرطان وخاصة سرطان الثدي . أما التعرض المزمن للفيران الكبيرة لهذا المركب فلم تثبت قدرته على السرطنة .

معظم المركبات الأروماتية المسرطنة للفيران الكبيرة تحدث سرطان الكبد وخاصة للذكور الحيوانات بالإضافة إلى سرطان المثانة أما في الإناث فإن سرطان الثدي هو المعتاد حدوثه كما تحدث أضرار (Lesions) في عديد من المواقع أو الأهداف متوقفاً ذلك على التركيب الخاص للأريل فمثلاً يؤدي مركب (4-aminostilbene) عادة إلى حدوث السرطان في قناة الأذن الخارجية بينما مشتقات (3-methyl-2-amino biphenyl & 3-methyl-4-amino biphenyl) (naphthylamine) تسبب باستمرار سرطان الأمعاء وخاصة بمنطقة القولون . أما في الكلاب و الجرذان (Hamster) فهي تؤدي إلى حدوث السرطان في المثانة فهي الموقع المستهدف حتى في الإنسان الذي يتعرض وظيفياً لبعض المركبات الأروماتية المسرطنة .

ومركبات النيترو المشتقة من المواد الأروماتية المسرطنة تؤدي لتكوين الأورام حيث تختزل مركبات النيترو مكونه مشتقات هيدروكسيل أمين والنظم الإنزيمية المختزلة هي أقل في تخصصها (Stereo) عن المستخدمين في العملية البيوكيميائية للتحلل المائي للأمينات وبالتالي فمن المتوقع أن تكون مركبات النيترو أقل من الأمينات في إظهار العلاقة بين

التكوين والنشاط إنما في بعض الحالات القليلة وجد أن مركبات (Arylhydroxylamines) عدا الفينيل هيدروكسيل أمين لها تأثير مسرطن ، فنجد مثلاً عدم نشاط 1-نافتيل أمين (1-naphthylamine) .

وقد أظهرت المادة (4-nitroquinoline N-oxide) تأثيراً مسرطناً ناجحاً تحت عديد من الظروف المختلفة وأن التفاعل التنشيطي اللازم لها هو الإختزال إلى المركب (4-hydroxylaminoquinoline N-oxide) والذي يحدث أورام سوطانية و ورم حلمي (Papillomas) عند دهان جلد الفيران الصغيرة به وخاصة عندما يتبع ذلك استخدام مادة مشجعة مثل زيت الكروتون (Croton) بينما عند حقن هذا المركب تحت الجلد في الفيران الكبيرة يحدث السرطان وعند حقن هذه المادة في الوريد أو الغشاء البريتوني يحدث الورم في أماكن متعددة مما يشير إلى مقدرة هذا المركب المسرطنة وفي نفس الوقت المقدرة الفائقة لأنسجة الحيوان لتحويل هذه المادة إلى مادة وسطية نشطة .



N-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]-

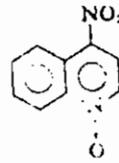
formamide (R = -CH)

N-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]-

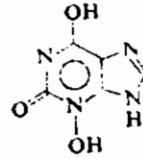
acetamide (R = -CH<sub>2</sub>C=O)

N-[4-(5-Nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]-

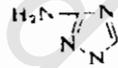
hydrazide (R = -NHCH)



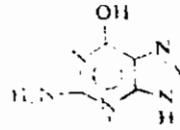
4-Nitroquinoline N-oxide



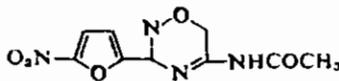
3-Hydroxyxanthine



3-Amino-1,2,4-triazole



Guanine-3-oxide



5-Acetamido-3-(5-nitro-2-furyl)-  
6-H-1,2,4-oxadiazine

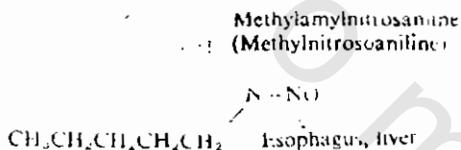
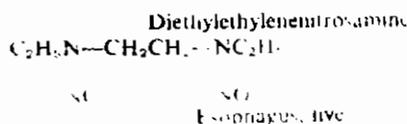
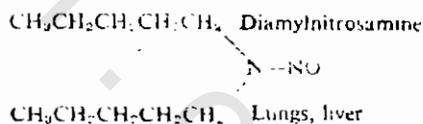
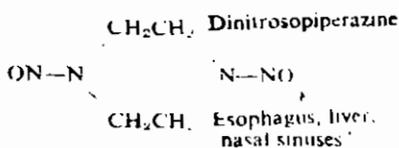
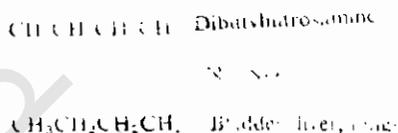
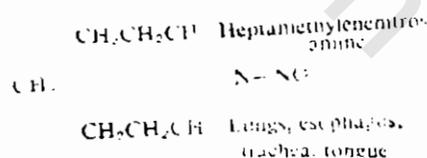
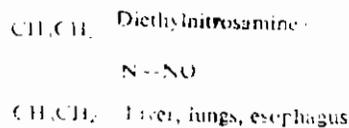
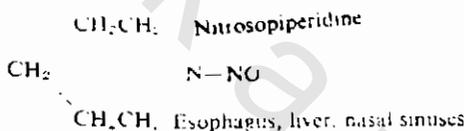
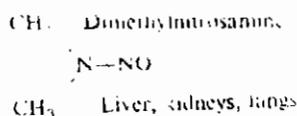
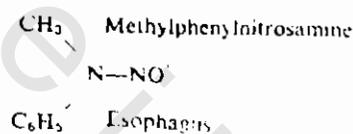
هذا بالإضافة للمركبات المقابلة (4-nitropyridine-N-oxides) تحتاج لإستبدال بواسطة (3-alkyl) حتى تصبح مسرطنة مما يشير إلى تركيب بنائي ثابت ومستقر للمركب الوسطى هيدروكسيل أمين والذي يتفاعل ليحدث الأورام .

وبعض المركبات ذات الصلة بمشتقات (Nitrofurans) و المتستخدمة كعقاقير لتطهير الجهاز البولي عرف عنها حديثا بقوة تأثيرها المسرطن لعديد من الأعضاء المستهدفة متوقعا ذلك على التركيب البنائي والنظام الحيوي تحت التجربة فمن المتوقع عليه أن هذه المواد تتحول بيوكيميائيا إلى مشتقات وسطية نشطة :هيدروكسيل أمين في تكوين السرطانات .

كذلك منتجات احتراق المواد الهيدروكربونية من نوع الجازولين تحتوي على نيترو أوليفينات (Nitro olfins) لها صفات مسرطنة بالرغم من أن المركبات ذات الحلقات غير متجانسة (Heterocyclic) تشكل الأساس البنائي لكثير من العقاقير الهامة إلا أن المعلومات عن تأثيرها المسرطن مازالت قليلة نسبيا ومن أمثلة هذه العقاقير المسرطنة - 3-Phenyl -5B- diethylaminothyl - 1,2,4 oxadiazole ، المستخدمة في الولايات المتحدة وأوروبا وبالمثل المركب 3-أمينو تراي أزول (3- aminotriazole) والذي مازال مستخدما في الزراعة وجد أنها تؤدي إلى حدوث الأورام في الغدة الحرقية في الفيران الكبيرة ويعتقد أن ميكانيكية هذا التكوين مرجعه التداخل مع تصنيع الثيروكسين (Thyroxin) . وتشير نتائج الأبحاث إلى أن المركب (3- aminotriazole) يحدث أيضا الأورام في كبد كل من الفيران الكبيرة والصغيرة على حد سواء .

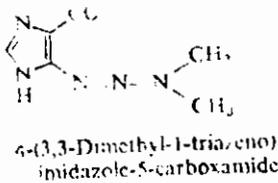
أما النيتروز أمينات والنيتروز أميدات (Nitrosamines and Nitrosamides) فمنذ حوالي خمسة عشر عاما اكتشفت أهميتها لمقدرتها على إحداث السرطانات فإثناء اكتشاف السبب وراء الحمى الصفراء والضرر الذي يحدث لكبد العمال الذين يتعرضون إلى عديد من المواد بما في ذلك (Dimethyl nitrosamine) فقد وجد أن هذا المركب شديد السمية لكبد الفيران الكبيرة وأنه يسبب أضرار في الإنسان وتم إكتشاف مدى قوة المركب المسرطنة بالمقارنة بالمواد المسرطنة المعروفة حينذاك وتركزت الجهود للوصول إلى العلاقة بين التركيب البنائي والنشاط . ودرس مئات من مركبات ألكيليزيل نيتروز أمينات وألكيل يوريا والأميدات (Alkylarylnitrosamines, Alkyl Ureas & Amides).

ومجموعة النيتروز أمينات تعتبر مواد كيميائية مسرطنة قوية بالإضافة إلى  
 عديد من الألكيل و الألكيل أريل فمركبات الـداي ألكيل تظهر تحت بعض  
 الظروف تأثيراً بسيطاً ومع هذا فهو تأثير عضوي متخصص فمثل هذه  
 المركبات تفضل إحداث تأثيرها المسرطن في أعضاء معينة وعادة يسبب كلى  
 من داي ميثيل أو إيثيل نيتروز أمين سرطان الكبد في الفيران الكبيرة بينما  
 مشتقات داي بيوتيل تحدثه في المئانة في حين أن مركب داي أميل يسبب  
 السرطان في الرئة .

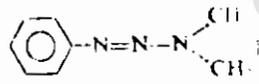


ويلعب معدل الجرعة دورا هاما فعند إعطاء الفيران الكبيرة جرعات منخفضة نسبياً ولمدة طويلة من المركب داي ميثيل نيتروز أمين يحدث السرطان في الكبد وعلى العكس عند إعطاء الفئران جرعة واحدة كبيرة أدت لحدوث سرطان بالجهاز البولي. ومركبات النيتروز أمينات الغير متماثلة وخاصة المحتوية على مجموعة واحدة على الأكل ميثيل عادة مبنية على أمينات حلقيه ثانوية تسبب سرطان المريء.

وتختلف الأنسجة التي تتأثر بالمركبات الكيماوية باختلاف الأنواع فمثلا مركب داي إيثيل نيتروز أمين يؤدي لسرطان الكبد في كل من الفيران الكبيرة والصغيرة بينما بالجرزان (Hamster) يسبب سرطان الرئة وأضرار في الكبد بينما مركب داي فينيل نيتروز أمين غير مسرطن ولكي يصبح مسرطن لا بد له من مجموعة ألكيل على الأكل تتصل بالنيتروز أمين فإذا كانت هذه المجموعة ترتب-بيوتيل وتتأكسد بصعوبة يصبح غير مسرطن ونيتروز مركبات الألكيل أميدات والألكيل يوريا والاسترات تنتج مواد مسرطنة قوية وثابتة كيميائياً في الحالة اللامائية فهي لا تحتاج لتنشيط إنزيمي معين بل تعمل تلقائياً على إنسياب مركب وسطي نشط في وجود أنظمة مائية يفضل أن تكون قلوية. وبعض هذه المواد يستعمل في الصناعات والمعامل لمقدرتها على التحلل المائي بواسطة القلويات فتعطى مواد وسطية نشطة فيستجدم ميثيل نيتروز يوريا لتحضير المركب داي آزو ميثان المسرطن الشديد والمؤدى لتكوين أورام بالجهاز التنفسي وخاصة الرئتين بالفئران الكبيرة والصغيرة عند إعطاء مركبات ألكيل نيتروز يوريا و ألكيل نيتروز يوريا بالإضافة للمواد القريبة الصلة نيتروز جوانيدين و نيتروز بيوريت و ن-ميثيل نيتروز أسيتيل يوريا عن طريق الفم أحدثت جميعها أوراماً بالجهاز الهضمي وتعتبر الثلاثة الأخيرة من أهم المواد المسببة لسرطان المعدة والمشتق إيثيل نيتروز يوريا يسبب أورام في المخ عند حقنه في الوريد.



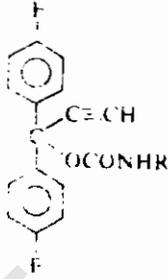
1-Phenyl-3,3-dimethyltriazene



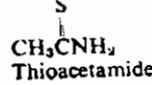
والمضاد الحيوي (Streptosotozin : N- methyl nitrosamine) والمستخدم في العلاج الكيماوي للسرطان له قوة في إحداث السرطان وبالمثل نجد أن مشتقات الألكيل والداي ألكيل تراي أزينو لها صفات مسرطنة .  
ويستخدم النيتريت سواء عن قصد أو بغيره كمادة حافظة للأطعمة وفي البيئة وتحت بعض الظروف يختزل النيترات إلى النيتريت ميكروبيولوجيا أو في بقايا الأطعمة التي تترك بدون حفظ في الثلجة كذلك فالأمينات الثانوية ومركبات النيتروز الثابتة تنتشر في البيئة وتكوينها ينشأ أيضا بواسطة عمليات الهضم وقد ثبت علميا أن عملية النيترة (Nitrosation) تحدث داخل معدة الإنسان عند أس أيون هيدروجين 3 - 5 وعلية فإن مرضي سرطان المعدة خالي من حمض الهيدروكلوريك ( Achlorhydric ) ولكن حتى الوقت الحاضر لا يوجد دليل قاطع بأن عملية لنيترة لها يد في حدوث السرطان في الإنسان .

وبعض المواد التي تضاف للأطعمة ( Food Additives ) ثبت أنها تسبب السرطان كالثيوأسيتاميد ( Thioacetamide ) والثيوأميدات (Thioamides) والثيووريا (Thiourea) والأعضاء المستهدفة هي الغدة الدرقية وأحيانا الكبد ويعتقد أن تأثيرها نتيجة تداخلها مع تخليق الثايروكسين فتسبب عدم اتزان في العلاقة بين الدرقية والنخامية فنجد أن زيادة تدفق هورمون (Thyrotropic) الذي تفرزه الغدة النخامية يحث على نمو الغدة الدرقية ويساعد هذا على تكوين الورم هذا علاوة على التأثير المباشر والموضعي للمادة أو نواتج التفاعل في الغدة الدرقية تكون ضرورية لحدوث هذا الورم .

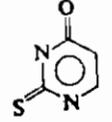
أما فعل الثيويوراسيل (Thiouracil) والثيوأسيتاميد (Thioacetamide) على الكبد فلا يوجد لها تفسير مقنع بعد إعطاء مادة (Acetamide) للفيران الكبيرة بجرعات مرتفعة بين 1-5% في الغذاء أدى ذلك إلى حدوث سرطان الكبد في خلال سنة ويعتقد أن ميكانيكية فعلها على الكبد يختلف اختلافا جذريا عن فعل مركب الثيوأسيتاميد الذي يظهر تأثيره عند تركيزات قليلة جدا وبعد وقت قصير . كذلك فإن تأثير الأستاميد يصاد فعلها بالإعطاء المستمر لجلوتامات الأرجينين مقترحا وليس تأكيدا بأن التمثيل الغير طبيعي للامونيا لحد ما له علاقة بالتأثير المسرطن .



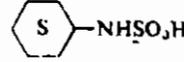
1,1-Diaryl-2-propynyl-N-cycloalkylcarbamate  
R = cycloheptyl or cyclooctyl)



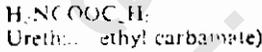
Thioacetamide



Thiouracil

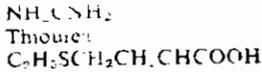


Cycloamate  
(cyclohexylamine sulfamate)



### اليوريثان (Urethane) :

درس التأثير المسرطن لليوريثان ( Ethyl Carbamate ) عند استخدامه كمادة مخدرة ( Anesthetic ) أثناء إجراء أبحاث البيولوجي المشعة ( Radiobiology ) ومنذ ذلك الوقت أثبتت الأبحاث أنها تحدث أورام برنة الفيران الصغيرة حتى باستخدام جرعة مرتفعة واحدة هذا بالإضافة إلى إنتقالها عبر المشيمة للجنة كذلك عبر لبن الأم إلى صغار الفيران وتسببها في وجود أورام متعددة وفي أعضاء مختلفة ، وعلى العكس من ذلك فإن مركبات Methyl esters قد أخفقت في إظهار أي آثار مسرطنة مثلما تفعل مثيلتها النشطة . أما ن-هيدروكسي يوريثان فهو مماثل في تأثيره المسرطن تماما لليوريثان وليس لمركب Ethyl Carbamate تحت الظروف المعملية ( in vitro ) أي تأثير مسرطن أو مفرط مما قد يؤكد احتمال تكون مادة وسطية نشطة .



Ethionine

### الإيثيونين (Ethionine) :

تحت الظروف العادية يتدخل مع الطاقة الخلوية التي تمد الآليات المتصلة بالأدينوسين تراي فوسفات وقد ينشأ التسمم الكبدي من هذا التأثير ويعتبر أكثر نشاطا في الإناث عن ذكور ويضاد فعله لحد ما إستخدام الميثيونين .

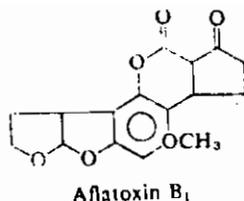
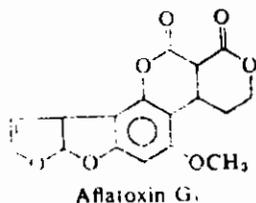
رابع كلوريد الكربون وهاليدات الألكيل المشابهة يحدث رابع كلوريد الكربون الضرر والسمية بالكبد بجميع الكائنات الحية بما فيها الإنسان وقد ثبت مقدرته على إحداث السرطان في الفئران الصغيرة بينما الفئران الكبيرة أظهرت مقاومة لهذه المادة .

ويؤثر الكلوروفورم على الفئران الصغيرة وخاصة الإناث فيجمع بين التأثير السام على الكبد وإحداث السرطان ولكن بدرجة أقل من رابع كلوريد الكربون .

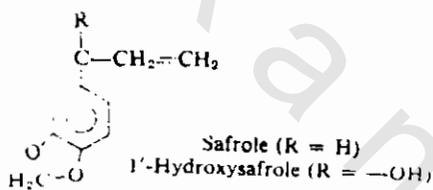
أما مركب الددت (DDT) فحظي بدراسة مستفيضة على تأثيراته فتحث كثير من الظروف المعملية أثبت مقدرته في إحداث أورام بكبد الفئران الصغيرة بينما يكون غير نشطا في الجرزان (Hamster) بينما تتوقف الصفات المسرطنة للمركبات الكلورونية الهيدروكربونية على نوع الحيوان ، نظرا للاختلافات فيما بينها في تنشيط عمليات التمثيل الغذائي فتجد أن الكيماويات التي فيها رابطة (Halogen - Carbon) تكون نشطة بفعل انتقال إلكتروني وأهم مركبات هذه المجموعة هي Halocethers فمثلا المركب Bis (chloromethyl ether من أكثر المركبات المسرطنة بالجزء الأعلى من الجهاز التنفسي في الإنسان المتعرض لمستويات منخفضة منها وفي كثير من أنواع الحيوانات ولهذه المادة المؤكدة لها أهميتها في الصناعة كمادة كيميائية وسطية .

السموم الميكروبية (Mycotoxins):

أثبتت الأبحاث العديدة التي أجريت منذ فترة على الأسباب التي أدت إلى موت عدد كبير من الديوك الرومي في إنجلترا سنة ١٩٦٠ نتيجة إصابة هذه الطيور بموت موضعي : تتركز في الكبد (Liver necrosis) حيث اكتشف أن سبب هذا هو تلوث الغذاء بسموم فطر *Aspergillus flavus* وأن المادة المسئولة هي أفلاتوكسين (Aflatoxin B) والتي تتصف بالسمية الشديدة للكبد (Hepatotoxicity) بالإضافة لكونها من أقوى المواد المسرطنة فتحدث أوراما بكبد عديد من الأنواع الحيوانية عند دخولها الجسم بجرعات منخفضة للغاية .



ويفرز الفطر عددة أربعة أنواع من الأفلاتوكسين هي  $B_1$  .  $B_2$  .  $G_1$  .  $G_2$  وقد أمكن عزلها ومعرفة تركيبها في وقت وجيز لكونها مواد ذات طابع فلوروسنتي (fluorescent) ويعتبر أفلاتوكسين  $B_1$  أقوى في تأثيره المسرطن عن مثيلة  $G_1$  ، بينما  $G_2$  .  $B_2$  أقل بكثير في تأثيرهما المسرطن وحقبة الأمر قد لا يكونا مواد مسرطنة .



السافرول (Safrole) :

توجد هذه المادة في الطبيعة وتستخرج من زيت (Sassafras) كما يمكن تصنيعها وتؤدي لحدوث أورام بكبد الفيران الكبيرة لذا فقد حذفت من قائمة المواد الموافق عليها في تلوين الأطعمة المختلفة وتشير الأبحاث بأن ناتج التمثيل (1- hydroxysafrole) مادة الوسطية لحدوث السرطان بينما المشتق (Dihydroxysafrole) قد ثبت مقدرتها على تكوين الأورام في المريء (Esophagus)

المضادات الحيوية (Antibiotics) :

منتجات طبيعية تتواجد في البيئة و تستخدم أساسا كعقاقير وقد تجمعت الأدلة لتشير بأن العديد منها Actinomycin D . Daunomycin بالإضافة إلى Streptozotocin قد تكون ذات تأثير مسرطن وخاصة الأخيرة فتركيبها البنائي يحتوي على النيتروز أمين .

## العوامل المتغيرة في عملية إحداث السرطان (Modifying factors in chemical carcinogenesis)

كثير من الدراسات التي أجريت على تأثيرات المواد المسرطنة والعوامل التي تساعد على حدوث مرض السرطان أكدت عامل هام وهو عند الجمع بين المركبات المسرطنة وفعلها على نفس الهدف العضوى فإن التأثير إما أن يكون مضافا (Additive) أو تأثير منشطا (Synergistic) فمثلا عند استخدام صبغة الأزو (Azo) مع المركب (Diethylnitrosamine) وكلاهما منفردا يؤثر على الكبد أدى هذا الجمع بين المركبين إلى حدوث أورام فى نفس العضو . وعلى العكس من ذلك فإن المواد المسرطنة ذات التخصص العضوى الواضح عادة تحدث تأثيرها المسرطن المستقل (Independently) حيث حدوث الورم فى أعضاء عضوية مختلفة هو نفسه لو استخدمت مادتان كل على حدة هذا بالإضافة إلى أن فترة الحضانة أيضا تكون واحدة عند تساوى وتساويه فترتى الحضانة لكلا المركبين فصبغة الأزو المسرطنة والتي تؤثر على الكبد ومركب (4-dimethylaminostilbene) والتي تؤثر على قناة الأذن لا يحدث تداخل بين فعليهما حيث تظهر الأورام المتسببة عنهما عند استخدامهما معا (Jointly) وفى بعض حالات سرطان الإنسان تظهر أورام أولية متعددة ومتلازمة مما يؤدي إلى الاقتراح بإحتمال تعرض المرض لجرعات مؤثرة من مواد مسرطنة واضحة (distinct) ذات تأثيرات عضوية منفصلة عن بعضها البعض أو متباينة .

وهناك مواد كيميائية غير مسرطنة لكنها تعمل أحيانا على زيادة التأثير الأولى للمواد المسرطنة بدرجة ملحوظة وفى هذا المجال درس تأثير المركبات المساعدة لحدوث السرطنة (Cocarcinogens) فمنذ حوالى ثلاثين عام مضت إكتشفت مجموعة من المواد التي تسبب الإثارة أو التهيج وذلك مثل زيت الكروتون (Croton oil) الذى عند استخدامه على جلد الفيران الصغيرة التي عولمت مسبقا بجرعة صغيرة جدا من مركب (Polycyclic aromatic hydrocarbon) سريعا ما كونت أورام أي مادة مسرطنة (Carcinogens) أو حدوث السرطان على مرحلتين (Two stage carcinogenesis) وفى نفس الوقت يعتبر زيت الكروتون مادة مستهلة (Initiator) بينما المادة المستعملة والتي تليه

الإستهلال (Initiation) على أنها عبارة عن التداخل بين المادة المسرطنة الأولية مثل بنزو بيرين (Benzo(a) Pyrene) أو 3-ميثيل كلورانثرين (3-methyl Cholanthrene) ومستقبلات الخلية (Receptors) مؤدية إلى تغيرات كبيرة ودائمة وغير عكسية (Irreversible). أما خطوة نمو الورم وتعزيزه (Promotion) فيعتقد أنها تحدث نتيجة النمو والتطور السريع لمثل هذه الخلايا الغير طبيعية.

ويرجع السبب الرئيسي في كون الإستهلال (Initiation) وكونه غير عكسي نتيجة لمرور ومضى وقت طويل يتراوح بين أسابيع وشهور وأحيانا سنة بعد الإستخدام للمادة المسرطنة الأولية وتلك التي تليها عند إستخدام المادة المسرطنة المساعدة (Cocarcinogen) مؤدية بذلك إلى تكوين أورام . وعلى الجانب الآخر فإن نمو وتقدم المرض (Promation) يعمل أساسا على النمو والتطور للخلايا التي يحدث بها الورم وتكون ساكنة أو في فترة حضانة وتنتج من التداخل بين المادة المسرطنة الأولية والمستقبلات المعينة في الخلايا الحساسة .

ويعتبر الكبريت وثاني أكسيد الكبريت والألدهيدات والفينولات مركبات الكبريت والأهم منهم مركب (Dodecane) أمثلة تعمل على حث تأثير مركبات (Polycyclic aromatic hydrocarbon) بالإضافة إلى المواد المسرطنة الأخرى .

ويوجد إعتقاد راسخ بأن حدوث سرطان الرئة في الإنسان بسبب التعرض الزائد لدخان السجائر قد يكون مرجعه إلى وجود كميات قليلة من المواد المسرطنة الأولية بالإضافة إلى الكميات العالية من المواد المشجعة حيث يوجد إتجاهين للدليل على ذلك :

1. المواد المسرطنة الأولية والمتواجده في دخان قار السجائر ليست هي المسئولة عن تأثيرها المسرطن القوي على جلد الفئران الصغيرة .
2. مخاطر الإصابة بسرطان الرئة ينخفض بدرجة محسوسة في الأفراد الذين أقلعوا عن التدخين .

وحيث أن نمو وتقدم المرض عبارة عن تأثير عكسي ويحتاج إلى وجود المادة التي تساعد على نموه وتقدمه بإستمرار بينما حثه وإستهلاله (Initiation) بواسطة المركبات المسرطنة ليس كذلك فلو كان تأثير تدخين التوباكو (Tobacco) مرجعه إلى مواد مسرطنة أولية فقط لما نقصت المخاطر بدرجة كبرة عند الإقلاع عن التدخين .

وكثير من التجارب أثبتت بالدليل القاطع أن تأثير بعض المركبات المسرطنة في بعض الأحيان يمكن خفضه باستخدام مواد لها فعل مضاد (Antagonistic) فعند استخدام مادتين معا أحدهما مسرطنة والأخرى مشابهة في التركيب البنائي ولكن ليست مسرطنة أدى ذلك إلى تثبيت التأثير المسرطن وخاصة إذا تواجدت المادة المشابهة والغير مسرطنة بكميات كبيرة وزائدة فمثلا ٣٠ مولر زائدة من مادة (Acetanilide) عملت على خفض عملية السرطنة للمركب (N-2-fluorenylasacetamide) في الكبد وأهداف عضوية أخرى في كثير من الأنواع الحيوانية وترجع أسباب هذا التضاد في التأثير إلى مايلي :

١. الإحلال التنافسي عند مستوى الهدف .
٢. اختلاف التأثير للنظام الإنزيمي المنشط .
٣. تأثير جهازى عام مؤديا إلى تغير في ميكانيكية عدم السمية أو تغير في نسب الهدف .

والتأثير المسرطن لمركب كيماوى معين يعتمد على معدل أيصن المادة في الكيماوية ويتأثر هذا المعدل بالعوامل البيئية أو العوامل المختصة بالعائل والمتحكمة في حدوث السرطان أو المواد الأخرى المسرطنة والغير مسرطنة مثل هذه العوامل تعمل على زيادة نسبة ناتج التمثيل المنشط عن ناتج التمثيل الغير سام (detoxified)

وعامة فإن المواد التي تضاد تأثير إنزيمات الميكروسوم تؤدي إلى زيادة تفاعلات التحول إلى مواد غير سامة، وهكذا تعمل على خفضه في عملية حدوث السرطنة في أغلب الأحيان .

عند إعطاء مركب ٣-ميثيل كولانثرين (3-methylcholanthrene) في الغذاء تسبب في ارتفاع مستوى النظام الإنزيمى الخاص باختزال إتصال الأزو فى المادة المسرطنة ٤-دايميثيل أمينو أزوبنزين (4-dimethylaminoazobenzene) معطيا بذلك مواد منشقة (Split) غير مسرطنة وعليه تفسر تثبيط الفعل المسرطن للصبغة بواسطة الهيدروكربون وبهذا أثبتت التجارب العلاقة بين المركبات الكيماوية القادرة على زيادة مستويات مثل هذه النظم الإنزيمية وما يتبعه من تأثيرات فسيولوجية وباثولوجية فوجود مادة مسرطنة (3-dimethylaminoazobenzene) ومقدرتها على تثبيط فعل مادة مسرطنة أخرى

(4-dimethylaminoazobenzene) قد وضعت حجر الأساس لمجال الإختزال الإنزيمى وعلاقته بأيصن العقاقير . ومنذ ذلك الحين فقد وجد أن كثير من المركبات الكيماوية مثل السدنت (DDT) والبنزوفلافون (Benzoflavones) ومركب (BHT) والفينوباربيتال (Phenobarbital) تعمل على إختزال الإنزيمات وبهذا تؤدي إلى خفض عملية السرطنة لصبغات الأزو والمواد المسرطنة المشابهة .

ولسوء الحظ فإن كثير من التجارب التى إستخدمت فيها مثل هذه المركبات قد أجريت على الفئران الكبيرة فقط وليس على أنواع أخرى فالاختلافات الموجودة بين الأنواع المختلفة تستوجب الدراسة عليها أيضا فمثلا وجد أن مادة ٣-ميثيل كولاترين أدت إلى تخفيض التأثير المسرطن لمادة ن-فلورونيل أسيتاميد (N-2-fluorenylacetylamide) بينما أدت نفس المادة الأولى فى الجرزان على زيادة التأثير المسرطن للمادة الثانية وبطبيعة الحال فإن الإنسان بجميع الاحتمالات يتفاعل مع المواد المسرطنة بطريقة مختلفة عما يحدث مع كل من الفئران الكبيرة والجرزان .

#### ١- التداخل الكيمايى الفيروسي (Chemical-Viral Interaction)

بالرغم من عدم توافر الأدلة الكافية فإن نتائج عديد من التجارب الموثوق بها تشير لأن أنواع من الأورام التى تصيب الحيوان لها علاقة جذرية مع وجود الفيروس أو الإصابة به مثل بعض أمراض سرطانات الدم و أورام الغدد الليمفاوية (Lymphomas) بالإضافة إلى أورام الثدي فى الفئران الصغيرة وقد كان الإعتقاد السائد بأن الإصابة المسبقة بفيروس الكبد الوبائى أدت إلى إصابة كبد الإنسان بالسرطان وذلك فى المناطق الحارة ثم تطورت الإقتراضات والبيدائل من بينها الإقتراض بأن تلوث المواد الغذائية بالسموم الميكروبية (Mycotoxins) أو بقلويدات (Senecio) هى السبب وعليه لم يستمر الإعتقاد بنظرية الفيروس .

والدراسات التى ما زالت جارية أعادت إلى الأذهان إمكانية حدوث تداخل بين الفيروس والمادة الكيمايية والتى لها علاقة بالدراسات على Australia antigen التى تتواجد فى مرض سرطان الكبد هذا بالإضافة إلى التجارب التى أستنتج منها بأن الإصابة المسبقة بالفيروس أو الإصابة ببعض الفيروسات

التي تكون غير مسرطنة (Non Oncogenic) قد تعمل على تقوية (Potentiate) تأثير المادة الكيماوية المسرطنة .

ويوجد على الأقل تفسيرين لمثل هذا التداخل :

- الأول هو أن الخلايا أو الأنسجة المحتوية على الفيروسات قد تكون ذات حساسية عالية وقد يرجع ذلك إلى التغيير في معدل تكاثرهم أو أن المستقبلات تكون أكثر تعرضا .
- الثاني وهو احتمال تغير مقدرة التمثيل الغذائي في الخلايا المحتوية على الفيروسات وعليه إختلاف في مقدرة تنشيط التمثيل الغذائي تبعاً لما تحدثه المادة المسرطنة .

توجد نظرية أخرى لتوضيح العلاقة بين المادة الكيماوية والفيروس تشير إلى أن المركبات الكيماوية المسرطنة تعمل على خفض فترة حضانة الفيروس في الخلايا . هذا بالإضافة إلى وجود إفتراض آخر بأن السرطان ما هو إلا نتيجة أو مكون تسبب عن خفض المكونات الوراثية في الخلايا والتي هي صفة من صفات الورم أو النمو الغير طبيعي (Neoplasia) .

## ٢-العوامل البيئية (Environmental Factors)

٢-١-التغذية : Diet :

إن التطور في مجال حدوث السرطان نتيجة التعرض لصبغات الأزو وجهت الأنتظار منذ عديد من السنين إلى الحقيقة بأن التغذية لها القدرة على تغيير التأثيرات الناتجة من المركبات الكيماوية المسرطنة . فالفران الكبيرة التي غذيت على عليقة الأرز أصبحت لديها الحساسية العالية للإصابة بأورام الكبد وذلك عند معاملتها بمركب ٤-دايميثيل أمينوأنوبنزين بينما تغذيتها على غذاء يحتوي على كميات وفيرة من البروتين وفيتامين B أدت إلى خفضه وفي بعض الأحيان منعت التأثير المسرطن ويرجع السبب في هذا إلى تغيير مستوى الإنزيم المختارل لصبغة الأزو (Azo dye reductase) الذي يعمل بدوره على تغيير الجرعة المؤثرة من المادة المسرطنة .

توجد أمثلة عديدة وحديثة لتأثير الغذاء على التأثير الناتج من عملية السرطنة وذلك عن طريق التحكم في التأثير الإنزيمي المختص بالتنشيط مقابل عدم سمية (Detoxification) للمادة المسرطنة فمثلا عند معاملة الفران

الكبيرة بالمركب دايميثيل نيتروز أمين (Dimethylnitrosamine) والمعروف عنه شدة تأثيره في حدوث سرطان الكبد وتغذيتها على غذاء خالي من البروتين لم يحدث أى تأثير سرطاني في الكبد أساسا بسبب الانخفاض الحاد في إنزيمات الميكروسوم بالكبد علما بأن الفئران المعاملة أظهرت أوراما في كليتها بعد مدة حضانة طويلة .

كذلك فإن السمية الحادة للسموم الميكروبية (Mycotoxin) مثل أفلاتوكسين ب (Aflatoxin B) سببت إنخفاضا ملحوظا عند تغذية الفئران الكبيرة على غذاء يساعد على إتاحة إستخدام الدهون بالرغم من الإسراع في حدوث سرطنة الكبد . وقد انخفض حدوث الأورام في ثدى إناث الفئران الكبيرة عند تغذيتها على غذاء فقير في المواد الدهنية في حين إرتفع مع زيادة كمية الدهون بالغذاء . وبالمثل إنخفض تكوين الأورام في جلد الفئران الصغيرة مع إنخفاض كمية الغذاء وفي هذه الحالة فإن مدى تكوين الأورام يتوقف على كمية الغذاء وقت نموه (Promtion) .

عند تغذية حيوانات التجارب على كمية غذاء محدودة أثناء المعاملة بالمركب المسرطن الأولى بينما تركت على حريتها في التغذية أثناء فترة نموه وجد أن حدوث الأورام لم تختلف عن مثيلتها من حيوانات المقارنة التي تناولت غذاء جيدا . وعلى العكس من ذلك تماما عندما تناولت الحيوانات غذائها أثناء فترة الإستهلال ثم قدم لها كمية محدودة من الغذاء أثناء فترة نموه إنخفضت حالات حدوث الأورام مما يشير إلى أن أطوار نمو الخلايا السرطانية يعمل على تثبيطها كمية الغذاء المحدودة مع الأخذ في الإعتبار العوامل البيئية .

## ٢-٢- عناصر غذائية خاصة (Specific Dietary Elements)

٢-١- البروتين :

يحتوى معظم غذاء الفئران الكبيرة على ١٨-٢٥ % من البروتين وهو ما يخفض السرعات الكلية المستهلكة وحيث أن عدد السرعات التي يتناولها الحيوان تؤثر في حدوث الأورام لذا نجد أن الحيوانات التي تتناول غذاء مرتفعا في محتواه البروتيني تتعرض لفرص ضئيلة لتكوين الأورام وعلى العكس من ذلك فإن الغذاء الفقير في المحتوى البروتيني ينخفض تأثيره أي يرتفع التأثير النسبي للمواد المسرطنة كما يحدث مع صبغة الأزو ومع هذا

فإن إنعدام وجود البروتين في الغذاء لفترة معينة فقط قد يقلل من التأثير المسرطن لبعض المركبات على أهداف عضوية محددة .

ويرجح سبب تأثير نقص البروتين الغذائي في زيادة التأثير المسرطن للمركبات إلى انخفاض عدد الإنزيمات المرتبطة (Endoplasmic) وما يتبعه من انخفاض في إنخفاض التنشيط البيوكيميائي للمواد المسرطنة .

#### ٢-٢-٢-٢-٢-٢ : الدهون (Fats)

لا يعتبر المحتوى الدهني في الغذاء عاملاً حرجاً (Critical factor) في أحداث الأورام إلا أن حدوث هذه الأورام في الغدد اللبنية في الفئران الكبيرة وربما في الإنسان أيضاً تزيد زيادة ملحوظة عند تناول الحيوان غذاء غني في محتوى الدهون بينما إنخفاض هذا المحتوى يعوق نمو الأورام . وعند مساهمة الدهون في القيمة السعرية للغذاء والمؤدى لزيادة مفرطة في وزن الحيوان نلاحظ إزدياد التأثير المسرطن لكثير من المركبات الكيماوية المسرطنة لحد ما . هذا بالإضافة إلى أن النحافة أيضاً في الإنسان قد تساعد في تطور الأورام ربما في الأعضاء التي تتحكم فيها الغدد الصماء كذلك فإن ارتفاع نسبة الدهون في الغذاء له علاقة بحدوث سرطان الجهاز الهضمي .

#### ٢-٢-٢-٣-٢-٢ : المواد الكربوهيدراتية والنشويات (Carbohydrates & Starches)

إحتواء معظم الأغذية التجارية على النشويات والمعدة للتجارب ليس له تأثير فعال في إحداث الأورام بينما الأغذية النصف مصنعة والتي تحتوى على مواد كربوهيدراتية عالية الذوبان مثل الجلوكوز والسكروروز قد تساعد في زيادة إمتصاص المادة المسرطنة عند وجودها في الغذاء وعليه تسرع من السمية وفي الإنسان فإن المخاطرة في حدوث سرطان القولون لها علاقة بإنخفاض المخلفات في الأغذية السريعة الهضم وعلى العكس عند إحتواء الأغذية على نسبة عالية من المخلفات والمواد العسرة الهضم .

#### ٢-٢-٢-٤-٢-٢ : المغذيات الدقيقة (Micronutrients)

يعتبر العديد من المغذيات الدقيقة مثل بعض الفيتامينات الخاصة والمعادن عوامل مساعدة هامة لتأثير كثير من الإنزيمات الأساسية وعليه فأى نقص

فيها يؤثر على العمليات الفسيولوجية بجسم الكائن الحي بالإضافة إلى الإستجابة إلى سمية وفارماكولوجية المواد والمركبات التي يتعرض لها الكائن الحي بما في ذلك المواد المسرطنة .

فلفيتامين (أ) أهمية قصوى في حدوث الأورام فإنخفاضه في الغذاء يؤدي إلى حدوث سرطان القولون عند تعرض الحيوان إلى السموم الميكروبية مثل أفلاتوكسين ب المعروف عنه إحداث السرطان في الكبد .

أما فيتامين هـ وبعض المركبات المضادة للأكسدة مثل بيوترات هيدروكسي تولوين (Butylated hydroxytoluene) وجالات البروبيل (Propyl gallate) والإيثوكسيكين (Ethoxyquin) عملت على تغيير في حدوث السرطان في أهداف عضوية معينة من الجسم والمتسببة عن مواد مسرطنة معينة وقد أمكن ملاحظة للتأثيرات في بعض الحالات عند مستوى الجرعة المنخفضة من هذه المركبات مما قد يمكن الإفتراض بأن تأثير هذه المغذيات الدقيقة (Micronutrients) يرجع إلى مقدرتها على تضاد الأكسدة (Autioxidant) . هذا بالإضافة إلى أنه عند ارتفاع مستوى المواد المضادة للأكسدة يعزى التأثير مباشرة إلى التغيير في مستوى الإتنزيم (أساسا في الكبد) والذي يؤدي بدوره إلى تغييرات في عملية التنشيط والتحول لمواد غير سامة (Detoxification) لنواتج التمثيل الغذائي للمواد المسرطنة .

كذلك فإن المعادن لا تقل أهميتها عن الفيتامينات فقد وجد أن مشتقات السيلينيوم مع ألفا-توكفيرول تؤدي إلى إنخفاض فرصة تكوين الأورام في حين أن فقر الغذاء في الماغنسيوم يؤدي إلى الإصابة بسرطان الدم في بعض سلالات الفئران الكبيرة وبالمثل فإن إنخفاض محتوى الغذاء من الأيودين يسبب أورام في الغدة الدرقية نتيجة للإختلال في التوازن الهرموني بين غدتي النخامية والدرقية.

### ٣- العوامل المختصة بالعائل والمتحكمة في حدوث السرطان (Host : Controlled Factors)

٣-١- النوع والسلالة (Species and Strain) :

نظرا للإختلافات القائمة بين الأنواع والسلالات المتعددة فإن المتوقع أن يحدث أيضا إختلافات في الإستجابة للمركبات المسرطنة بالإضافة إلى الإختلافات البيئية والتغذية وأسلوب المعيشة . وعليه فلا أحد يتوقع تساوى

الإستجابة للمواد والمركبات المختلفة وخاصة المسرطنة منها ، لذا نجد فى حالة الطب والأطباء فإنهم يتعاملون مع المرض كل بحالته فيكون وصف العقار وجرعته متمشية مع حالة المريض بينما فى حيوانات التجارب وخاصة تلك السلالات المتشابهة وراثيا سواء فى الفيران الكبيرة أو الصغيرة يمكن أستخدامها والتحكم فى الظروف المنلى التى تعيش فيها كما وتتناول غذاء موحدًا بالإضافة إلى التشابه الدقيق فى معاملتها ونتيجة لكل هذا التشابه يكون التشابه بينها فى الإستجابة للمركبات المسرطنة أما فى الإنسان فالوضع يختلف كلية نظرا لتعقيد عملية حدوث السرطان .

كثير من المركبات المسرطنة تحتاج إلى تنشيط بيوكيميائى كما تمر بعمليات حيوية كيميائية لتحويلها إلى مواد غير سامة أثناء عمليات التمثيل الغذائى والصورة النشطة من المركب تهاجم جزئيات وأهداف معينة بالخلية وعند طور محدد من أطوار الإنقسام المباشر وفى نفس الوقت فإن الخلايا التى تكونت بها الأورام تأخذ فى الإزدياد وهذه تتأثر بدرجة فعالة بالعوامل الخاصة بالعائل ، وعليه تعتمد كل الخطوات السابق ذكرها على نوع وسلالة العائل (Strain. species- dependent) .

٣-٢- العمر : Age

يعد عامل العمر عامل متغير وهام فى دراسة حدوث السرطان وعموماً فى معظم الحالات كلما صغر عمر الحيوان كلما ارتفعت حساسيته لمعظم المركبات الكيماوية المسرطنة وقد ينطبق ذلك أيضا على الإنسان فتشير المعلومات السائدة حديثا عن حدوث سرطان الرئة نتيجة لتدخين السجاير يوميا إلى إنخفاض حدوثه فى اليابان عن مثله فى الولايات المتحدة الأمريكية حيث بدأ التدخين متأخرا وبصورة مزمنة فى اليابان بالمقارنة بالولايات المتحدة .

كذلك فإن احتمال التعرض الوظيفي للمواد المسرطنة والذي يصعب تقايدية لا يظهر مخاطر تأثيره فى الأفراد المتقدمة فى السن ربما قد يرجع إلى سببين أولهما إحتمال إنخفاض حساسية هؤلاء الأفراد المتقدمين فى العمر أو قد يكون لطول فترة حضانة تكوين الورم وتقدم العمر يعملان على استبعاد ظهور المرض .

وتنتقل بعض المركبات المسرطنة إلى الأجنة عن طريق الحاجز المشيمي وفي بعض الحالات الأخرى نجد أن النظام الإنزيمي اللازم لتكوين نواتج التمثيل النشطة قد تم تطوره ونموه في الأجنة ليعطى مستوى كافٍ من المركبات الوسيطة (Intermediates) اللازمة كذلك قد يتكون في الأمهات المركبات الوسيطة النشطة والتي تكون في صورة يمكن نقلها وإنسيابها إلى الأجنة عن طريق النظام الإنزيمي . هذا بالإضافة إلى أن بعض المركبات المسرطنة والتي لا تحتاج إلى أي نظام إنزيمي لتطورها إلى الحالة النهائية النشطة المسرطنة مثل مركبات ألكيل نيتروز يوريا (AlkylNitrosureas) تصل إلى أقصى درجات تأثيرها عبر المشيمة - ولأسباب غير واضحة بالضبط وجد أن مركب ميثيل نيتروز يوريا (Methylnitrosourea) أقل تأثيراً عن مشابهة الإيثايل كمادة مسرطنة غير المشيمة .

لذا فمن المحتمل حدوث السرطان في الأطفال يكون نتيجة التعرض للمواد المسرطنة عبر المشيمة ففي حالات هامة وحديثة اكتشف أن الفتيات في سن ما قبل البلوغ أصيبت بنوع نادر من سرطان الرحم والذي يرجع أصله إلى أن أمهاتهم قد عولمت بجرعات مناسبة من هرمون (Diethylstilbestrol) حتى يتم حمل هذه الأمهات بنجاح .

كما تظهر الحيوانات الحديثة الولادة حساسية لبعض المركبات المسرطنة أعلى مما تظهره تلك الأكبر عمرا وذلك من نفس النوع فمثلا عند حقن صغار الفيران الصغيرة الحديثة الولادة بأى مادة من مواد السرطنة يؤدي هذا الحق إلى ظهور الأورام والتي تتكون مبدئياً في الكبد والرئة بعد مضي عام تقريبا من هذه المعاملة ، بينما لا تحدث المركبات الهيدروكربونية الأروماتية عديدة الحلقات سرطان الكبد عند إستخدامها على صغار الفئران الصغيرة أو الكبيرة البالغة إلا أنها تحدث هذا المرض في نفس النوعين حديثي الولادة . وبالمثل فإن أفلاتوكسين ب أخفق في إظهار تأثيره المسرطن في الفئران الصغيرة قبل الفطام في حين نجحت في إحداث الأورام في الفيران التي عولمت بالمركب وقت الولادة .

### ٣-٣- الجنس وتوازن الغدد الصماء (Sex and Endocrine Balance)

أظهرت نتائج الأبحاث أن بعض أنواع السرطانات تصيب الرجال أكثر من الإناث والعكس صحيح كذلك الحال مع حيوانات التجارب حيث

تصيب بعض الأهداف العضوية وبتكرار أكبر في جنس عن الآخر حتى ولو لم تصاب الغدد الصماء فمثلا يسبب مركب ن-2-فلورينيل أسيتاميد (N-2-fluorenylacetaimide) سرطان كبد ذكور الفئران الكبيرة بالرغم من أن إناثها ليست مقاومة كلية بينما على الجانب الآخر نجد أن المركب أمينو آزوتولوين (O-aminoazotoluene) يعتبر لحد ما أكثر نشاطا في إناث الفئران الصغيرة عن ذكورها في إحداه سرطان الكبد.

وبالرغم من أن كلا المركبين داي ميثيل أو داي إيثيل نيتروز أمين يتسببا عادة في حدوث سرطان الكبد وليس دائما يتساوى تأثيرهما على كلا الجنسين وهذا لا يمنع من وجود عديد من المركبات المسرطنة التي تؤدي إلى حدوث أورام في رئة الذكور والإناث على حد سواء وبنفس التكرار والتعدد . في حالات الأهداف العضوية غير الغدد الصماء فإن التأثير المرتبط بالجنس ينشأ في أغلب الأحيان من النشاط الإتريمي المعتمد على الجنس واللازم لتحويل مركب قبل مسرطنة (Procarcinogen) إلى الصورة المسرطنة النشطة والنهائية فمثلا في حالة حدوث سرطان الكبد في الذكور عند تعرضهم إلى المركب ن-2-فلورينيل أسيتاميد فإن ذلك يكمن في مستويات إنزيم سلفو ترانسفيريز (Sulfotransferase) الذي ينتج إستر الكبريتي للمركب (N-hydroxy-N-2-fluorenylacetaimide) ومستوى الإنزيم في ذكور الفئران الكبيرة يصل إلى 6-8 مرات أعلى من مثيله في إناثها .

وبالتالي فإن اختلاف الحساسية للمواد المسرطنة باختلاف الجنس تتبع من الاختلاف في مقدرة الإنزيمات على تحويل المادة السامة لغير سامة . الغدد الصماء ذات أهمية كبيرة بالنسبة للنمو السرطاني في أنسجة الغدد الصماء الحساسة مثل الغدد الجنسية (Gonads) ، غدة الأدرينالين ، البروستاتا والثدى . هذا بالإضافة إلى أن تغيير التوازن الهرموني خاصة عند إستئصال الغدد الجنسية أو إضمحلها طبيعيا (Hypophysectomy) التي قد تؤثر على عملية السرطنة . كذلك فإن العمر يلعب دورا هاما في مدى إستجابة الإفراز الداخلي وعليه التعرض لأي من المواد السامة ذات الميل إلى أعضاء الغدد الصماء الحساسة قد تؤثر بطريق غير مباشر على أعضاء أخرى .

والتأثير طويل المدى للمركبات الكيماوية على توازن الغدد الصماء يجب أخذه في الإعتبار فالهورمونات التي تحتويها المركبات المستخدمة لمنع الحمل بالفم ذات تأثير مختلف كلية في الحيوانات المختلفة الإستخدام المستمر

للمركبات والتحضيرات النشطة هرمونيا أدت إلى تكوين الأورام في الفيران الكبيرة وخاصة في الثدي .

### ٣-٤- عوامل مناعية ( Immunologic factors )

وجد في بعض الحالات أن العوامل المناعية تعمل على تغيير معدل نمو الأورام كذلك يعتقد أن الجهاز المناعي في الكائن الحي هو المسئول عن ارتفاع حساسية الحيوانات حديثة الولادة للمواد المسرطنة ، حيث أن بعض أنواع وسلالات الحيوان إما أن تكون غير موجودة كلية أو أنها منخفضة عن الحيوان البالغ ، وعليه يخفق الجهاز المناعي في التعرف على الخلية التي حدث بها الورم أو كونها خلية غير طبيعية .

### ٤- التمثيل الغذائي للكيمويات المسرطنة (Metabolism of Chemical Carcinogens)

يوجد نوعين من المواد الكيميائية المسرطنة : الأولى تتكون من المواد ذات التأثير المباشر والتي لا تحتاج إلى أي عمليات تمثيل غذائي لتتسببها وتتحول عادة إلى مواد غير سامة وتنفذ مقدرتها على السرطنة نتيجة التمثيل الغذائي للحيوان .

وهكذا نجد أن النشاط النسبي لها يتوقف أساسا على عملية التحول إلى مواد غير سامة (Detoxification) بالرغم من أن ثبات المادة الكيماوية أثناء الانتقال والنفاذية خلال الإغشية وما شابه ذلك تلعب دورا هاما . وعملية تحول المواد الكيميائية لأخرى غير سامة يتوقف على التركيب البنائي للمادة ونوع الكائن الحي و السلالة والظروف البيئية .

والمركبات المؤكدة مثل (Methyl methane-sulfonate) تتحول لمادة غير سامة عن طريق تفاعل من النوع (SN<sub>2</sub>) بالمواد النيوكليوفيلية كالبروتين والماء وإنزيمات الإستيريزات مع إمكان حدوث تفاعلات الأكسدة على مجموعة الألكيل . أما الحلقات الأروماتية فقد يحدث لها تفاعلات تحلل مائي (Hydroxylation) نتيجة مركبات فينولية إما أن تفتقرن بحامض الجلوكورونيك (Glycuronic) أو حامض الكيريتيك ثم تفرز .

هذا بالإضافة إلى إدخال مجاميع الهيدروكسي في حلقة الفينائل قد يزيد أو يخفض عملية التحلل المائي للألكيل أو إسترات الأريل ألكيل وتخفض قوة المادة المسرطنة .

نفس الإعتبارات بالنسبة لعملية تحول المركب الكيماوى إلى مادة غير سامة وميكانيكيتهما ينطبق على مركبات الخردل النيتروجين فوجد أن مركبت الخردل الناتجة من حلقة أروماتية أو حلقة غير متجانسة يكون نصف الوقت لبقائها داخل الكائن الحى أطول نسبيا عن الخردل الأليفاتى ولهذا السبب تعتبر المركبات الأولى ذات تأثيرات جهازية .

والتفاعل فى إتجاه مواد التفاعل المحية للنواه تتحكم أيضا فى الهدم التحللى لمادة اللاكتون (Lactone) والمواد المشابهة بنائيا وحلقيا وعليه يصبح المركب  $\beta$ -Propiolactone أكثر تأثيرا كمادة مسرطنة عن المشابهات نتيجة لهذا التفاعل فمعدل التحلل المائى للمركبات ذات التأثير المباشر والذى يحدث إما بواسطة الماء الموجود فى الكائن الحى أو تتوسط فى حالة الإسترات عن طريق الإنزيمات ذات العلاقة بعملية حدوث السرطنة مثل هذه المواد يحدث لها أيض تحول إلى عدم سمية بواسطة الأحماض الأمينية الكبريتية والبيبتيدات مثل الجلوتاثيون منتجة فى الواقع حمض ميركابتويوريك المقابلة أو المرادفة .

كذلك فإن مثل هذه التفاعلات تنتج مركبات أكثر سمية بسبب تفاعلها مع الإنزيمات الضرورية لحياة الكائن الحى وذات التأثير المسرطن المنخفض عما يكن متوقع من طبيعة التفاعل لمثل هذا النوع من المواد المسرطنة .

#### ٤-١-المسرطنات ذات الحاجة للتشيط البيوكيميائى :

(Carcinogens Requiring Biochemical Activation : Potcarcinogens)

معظم المركبات المسرطنة الموجودة فى البيئة تنتمى إلى هذه المجموعة وهى مركبات ثابتة كيميائيا عادة وعلى العكس من ذلك فإن المركبات المسرطنة ذات التأثير المباشر والنشطة كيميائيا لا تستمر أو تبقى فى البيئة .  
تعرض هذه المركبات قبل مسرطنة لكم هائل من التفاعلات داخل جسم الثدييات علاوة على الفعل البكتيرى وتكون نواتج التمثيل المنشطة الناتجة جزء صغير جدا من جرعة المادة لذا عند دراسة تأثير العقاقير أو المواد المضافة للطعام أو المبيدات فلا يجب أن تعتمد فقط على نواتج التمثيل الأساسية إنما لا بد من التقدير الكمى ومعرفة هذه الجزئية الصغيرة من نواتج التمثيل التى تكون نشطة وتتواجد كمواد قبل مسرطنة بالإضافة إلى الأخذ

فى الإعتبار تأثير الوجود البكتيرى فى القنأء الهضمية . تتشطر مادة السيكاسين (Cycasin) وهى عبارة عن بيتا-جليكوزيد لمركب ميثيلا سوكسى ميثانول (Methylasoxymethanol) فى الحيوانات البالغة فقط بوسطة الإنزيمات البكتيرية بينما مع مركبات أخرى فإن البيئة البكتيرية تلعب أساسا دورا فى تحول المادة لمادة غير سامة عن طريق مقدرتها على التحلل المائى والإختزال .

وبعض المواد المسرطنة تحتاج إلى سلسلة من خطوات التنشيط فمركب ن-2-فلورينيل أسيتاميد كأمين أروماتى يحتاج أولا إلى هيدروكسلة على نرة النيتروجين (N-hydroxylation) فنكون مسرطنة تحت ظروف لا يكون فيها المركب الأصلى مسرطن ولأن الناتج ليس نشطا بدرجة عالية فهو يحتاج إلى إستبدالات أخرى والتي يحصل عليها من أسترة (Esterification) مجموعة ن-هيدروكسى بالكبريتات أو ربما الخلات وهكذا يعطى مادة كىماوية ذات صفات مؤلكلة فالمادة الكىماوية لابد من تحويلها مباشرة أو عن طريق التنشيط الكىماوى إلى مركب إلكتروفيلى ذو صفات ثابتة ومقدرة تفاعلية حتى يتحول إلى مادة مسرطنة وبالتالي تكون الأورام داخل الخلايا .

وكما ذكر مسبقا فإن مادة ن-2-فلورينيل أسيتاميد ليست مسرطنة عند تعرض الحيوان لها بسبب تفاعلها الجانبى السريع قبل وصولها إلى الهدف كذلك فبعض المواد المؤلكلة تتعرض لتفاعلات مشابهة وتصبح أقل فى تأثيرها المسرطن عما يتوقع لها تبعا لتركيبها البنائى .

أما مركبات ألكيل نيتروز يوريا (Alkyl nitrosoureas) ومركبات ألكيل نيتروز يوريثان (Alkyl nitrosourethan) والتي لها المقدرة تبعا لتركيبها البنائى على النفاذ إلى الأعضاء وأغشية الخلايا ثم إنفراد الأيونات النشطة من أيون ألكيل كربونيم (Alkyl carbonium) داخل الخلايا بواسطة ميكانيكية التحلل المائى التلقائى وهى من بين أخطر وأقوى الكىماويات المسرطنة وتتوقف مقدرتها المسرطنة على :

1. وصولها إلى الخلايا الأكثر حساسية والمحتوية على أهداف مناسبة .
2. مقدرتها على تكاثر وإزدياد الخلايا الغير طبيعية الناتجة .

٤-٢- التداخل بين ممثلات المادة المسرطنة والعوامل الخاصة بالكائن  
(Interaction of carcinogen metabolites with host factors)  
نتيجة تكون المنتجات الملونة داخل الأنسجة المختلفة فقد لوحظ أن  
مركبات صبغة الأزو المسرطنة تتفاعل مع بروتينات الكبد فى الأنواع  
الحساسة وترتبط المكونات اللونية للصبغة المعتمدة على درجة الحموضة مع  
بروتينات النسيج .

كذلك تحتوى البروتينات على المواقع الأساسية للتفاعلات فى التريوسين  
(Tyrosine) والتيروسين (Tyrosine) والميثيونين (Methionine) وربما الهيسنتين  
(Histidine) وهي مركبات تفاعل نيوكليوفيلية (Nucleophilic eactants) يوجد  
عديد من التغيرات المحتمل حدوثها للأحماض النووية كالتفاعل مع حمض  
الأدينيليك (Adenylic acid) عند الموقع ٣ أو مع حمض الجوانيليك (Guanylic  
acid) عند ثرة الأكسجين رقم ٦ .

كما يوجد أنواع من المركبات المسرطنة وخاصة الأروماتية عديدة  
الحلقات فتؤدى إلى عملية أربلة (Arylation) أو Arylamidation فى حمض  
الديزوكسي والريبو نيوكليك على موقع الكربون رقم ٨ لحمض الجوانيليك  
(Guanylic acid) وهو تفاعل رئيسى وأيضاً على الموقع رقم ٣ فى حمض  
الأدينيليك (Adenylic acid) وهو تفاعل صغير (minor) .

### طريقة فعل المواد الكيماوية المسرطنة

#### (Mode of Action of Chemical Carcinogens)

تتداخل المشتقات المحبة للإلكترونات (Electrophilic) للكيماويات  
المسرطنة مع مكونات الخلية الكبيرة النيوكليوفيلية (Nucleophilic  
Mocromolecules) .

وتوجد عدة نظريات إبتنقت من مثل هذه التداخلات وما يتبعها فمثلا ما  
يحدث من مركبات صبغة الأزو المسرطنة وإرتباطها مع البروتينات الكبدية  
وليس مع أى نسيج أو عضو آخر وأن الأورام المتكونة تخفق فى ربط صبغة  
الأزو المسرطنة كل ذلك يؤدى إلى الإقتراح بأن هذه الأورام المتكونة قد  
فقدت الأهداف التى تحتاجها لربط صبغة الأزو وهذه الحقائق هى القاعدة أو  
الأساس لنظرية حذف البروتين (Protein deletion theory) ومعرفة سبب حدوث  
السرطان .

وتعطى مقاييس النشاط الإشعاعي مسببات متشابهة مع المركبات الهيدروكربونية الأروماتية متعددة الحلقات فالنشاط الإشعاعي والذي يعطى إشارة عن نواتج التمثيل الغذائي للهيدروكربونات يرتبط مع بروتين أنسجة حساسة بينما يغيب تواجده في الأورام المتكونة . كذلك فبعض البروتينات الخاصة والموجودة في الأنسجة الطبيعية قد لا تتواجد في الأورام المتكونة. وتؤكد نتائج التجارب أن مجموعة البروتينات (Electrophoretic : slow h2) يكون وجودها منخفضاً في الأورام .

وتشير أفتراضات الطفرات الجسمية (Somatic Mutation hypothesis) أن السرطان ينشأ من تغيرات معينة في المادة الوراثية يستمر التغير على مدى الأجيال أثناء تكاثر الخلايا التي حدث بها التغيير الوراثي . والحدث المسرطن قد لا يستدعي تغيير في المادة الوراثية إنما تغير ثابت في عملية الإنتاج وعليه فقد ينشأ السرطان من ظاهرة تشبه عيب في التمييز . بالرغم من أن المواد قتل المسرطنة (Procarcinogens) ليست مواد مطفرة في أنظمة البكتيريا أو الثدييات إلا أن المواد الوسيطة الإليكتروفيلية الناتجة من التمثيل الغذائي أو المصنعة غالباً مواد عالية في مقدرتها المطفرة . وإنزيمات الإصلاح (Repair enzymes) قد تلقى بعض الضوء على الحساسية لحدوث السرطنة فهي في الواقع أنظمة معقدة تتكون من سلسلة من الإنزيمات المتخصصة والتي تعمل على :

١. إزاحة (Remove) الجزء التالف من حمض الزوكسي نيوكليك .
٢. تسج جزء جديد مبني على الإنتساج للجزء الذي لم يتأثر والمكمل للحمض .
٣. إدخال هذا الجزء الجديد المنسوج .
٤. لصق هذا الجزء الجديد المتكون في مكانه بالحمض لبناء أو تكوين النسيج الوراثي الكلي بما فيه من معلومات وراثية وتحت الظروف المعملية (In Vitro) فإن المواد المسرطنة تكون أكثر تأثيراً عند إدخالها في نظام يعرف عنه نقص في إنزيمات الإصلاح وهذا يؤكد أهمية الحمض كجزئ وهدف أساسي .

## الباب العاشر

### المعقمات الكيماوية

obeikandi.com

## المعقمات الكيماوية ( Chemosterilants )

يعتبر التلوث البيئي بالمركبات الكيماوية المختلفة و السموم و الملوثات البيئية بما فيها الأسمدة الكيماوية والمبيدات من أهم تحديات العصر التي جابهها الإنسان والحيوان على حد سواء . وقد ظهرت في السنوات الأخيرة مجموعة من المشاكل المعقدة نتيجة للتوسع في إستخدام المبيدات بغرض مكافحة الآفات والحد من أضرارها .

وكنتيجة حتمية للتلوث البيئي والرغبة الصادقة في الحفاظ عليها دون تلوث ، فقد إتجهت أنظار العلماء لإيجاد وسائل بديلة للمكافحة مع الإحتفاظ بنظافة البيئة دون تلوثها . وقد كان إستخدام المعقمات الكيماوية من أبرز وأكثر طرق مكافحة نداء وجذباً لاهتمام العلماء المتخصصين ، مثلها في ذلك مثل استخدام الإشعاع الذي أدى استخدامه إلى نجاح إبادة حشرة ( *Screw worm fly : Cochliomyia hominivorax* ) في جزيرة ( Curacao ) من مساحة ١٧٠ ميل مربع وترك أثر كبيراً في تقدم هذا النوع من الأبحاث ، كما اعتبرت إبادة هذه الحشرة من ولاية فلوريدا و ولايات أخرى في الجنوب الشرقي من الولايات المتحدة الأمريكية من أتجح أعمال المكافحة التي تمت في هذا العصر فقد تم نشر ٣ ١/٤ بليون عنزاء مشععة للذبابة على مساحة قدرها ٨٥٠٠٠ ميل مربع وعلى مدى ١٧ شهر مما أدى إلى القضاء عليها .

وفكرة التعقيم كطريقة من الطرق الممكنة لمكافحة الآفات ليست بالحديثة إنما نادى باستعمالها knipling ١٩٣٧ كما اشار حديثاً إلى إمكان إحداث التعقيم بإستخدام المواد الكيماوية ، ومدى تفوقها على الطرق الأخرى المستخدمة في المكافحة مثل المبيدات ، علاوة على تميزها على طريقة التعقيم بإستخدام الإشعاع حيث أن الطريقة الأخيرة لها بعض التحفظات على إستخدامها حيث تحتاج لنشر عدد كبير جداً من الذكور المعقمة في البيئة الامر الذي قد يكون غير مرغوب فيه من جهة وصعب تنفيذه من الجهة الأخرى ، هذا علاوة على ارتفاع تكاليف مثل هذه الطريقة من التعقيم ( الإشعاع ) فمن معدات خاصة الى تربية الى نقل الحشرات المعقمة إلى المكان الذي ستشربه ، بالإضافة إلى أن التعقيم بإستخدام الإشعاع يكون

أكثر تأثيراً على طور العذراء فقط وقد أثبتت الأبحاث ان الجرعة من الإشعاع التي تكون مؤثرة عليها قد تؤدي الى خفض درجة التنافس بينها وبين مثيلتها الطبيعية أو حتى قد تكون مميتة لكثير من الحشرات مثل خنفساء *Anthonomus grandis* Boh. وعلية فقد اتجهت الأنظار إلى إيجاد طريقة أخرى لتعقيم الذكور وتكون أسهل إستعمالاً و أرخص تكاليفاً و ذلك بإنتاج كيماويات يكون لها نفس تأثير الإشعاع وبذا يمكن القضاء عليها في الطبيعة دون حاجة الى تربيتها في المعمل ثم نشرها في البيئة التي توجد بها فيمكن جذبها إلى هذه المواد الكيماوية التي أطلق عليها المعقمات الكيماوية ( Chemosterilants ) عن طريقة المصائد الضوئية أو المواد الجاذبة الجنسية بعدها تستطيع أن تتزوج في الطبيعة من الجنس الآخر فيقل إنتاج البيض المحضب ، كما ويمكن معاملة أماكن تواجدها بهذه المواد الكيماوية المعقمة .

وقد أفاد knipling ١٩٣٧ بان الأفات ذات الأعداد القليلة والتي يمكن تربيتها في المعمل وتعقيمها ثم نشر ذكورها في البيئة بحيث يزيد عددها عن العدد الموجود في الطبيعة بمقدار ٥ أو ١٠ أضعاف ، مع إستمرار تغذية وإمداد البيئبة بمثل هذا العدد من الذكور العقيمة ، مما يؤدي بدوره إلى عدم تكاثر الإناث الطبيعية الموجودة في الطبيعة والتي تتزوج مع تلك الذكور المعقمة . وحتى ١٩٥٨ لم يكن هناك أي إشارة إلى إستعمال المعقمات الكيماوية في مكافحة ولكن كان هناك بعض الأبحاث التي أجريت على التأثير السام لهذه المواد على الخلايا ومدى تأثيرها ومقدرتها على إحداث الطفرات وخاصة حشرة الدوروسوفلا ( *Drosophila* ) وقد ظهر الإصطلاح معقم كيماوي ( Chemosterilant ) علم ١٩٦٠ ويعرف هذا الإصطلاح بأنه المادة الكيماوية التي إذا تعرضت لها الأفة سلبتها المقدرة على إنتاج الصغار و هذا الإصطلاح لا يحدد الميكانيكية التي يعمل بها المركب ولكنه يضعه في مرتبة التأثير البيولوجي والتي يمكن مشاهدتها في المعمل أو البيئة فهذه المركبات الكيماوية قد تؤثر على الذكور فقط فتسمى بالمعقمات الكيماوية الذكورية ( Male Chemosterilants ) أو الإناث فتسمى ( Female chemosterilants ) وقد تعقم كلا الجنسين فيطلق عليها ( Male-Female-Chemosterilant ) أما تلك المواد التي تتدخل أو تؤثر تأثيراً مباشراً أو غير مباشر على المقدرة التزاوجية للذكور سواء بمنعها أو بتقليلها أو منعها فلايصح أن يطلق عليها معقمات كيماوية ( Chemosterilants ) كذلك فقد يكون لهذه المواد تأثيراً مؤقتاً أو

مستديما وقد يظهر تأثيرها في الحال أو قد يظهر التأثير بعد فترة وأهم الباحثين الذين ساهموا في مثل هذه الأبحاث *Auerbach* عام ١٩٤٧ والتي أثبتت أن غاز الخردل (*Mustard gas*) والمركبات المشابهة تستطيع إحداث طفرات في منطقة الخلايا الجرثومية كذلك *Haddow* وآخرون عام ١٩٤٨ حيث درس التأثير السام لسلسلة من مركبات (*Aryl-2-halogenoalkyl amines*) أما العالم بيرد وآخرون (*Bird et al*) عام ١٩٥٠ فأثبت أن الكيماويات المؤكدة تحدث عقما في الكائنات المعاملة به أما العالمان جولد سميث و فرانك عام *Goldsmith and frank* فأشارا إلى أن مركب أمينوبسترين (*Aminopterin*) يعتبر مضادا لحمض الفوليك (*Folic Acid Antagonist*) ويحدث العقم في الإناث المعاملة به أما العالم ميلين وآخرون (*Mitlin et al*) عام ١٩٥٧ فدراسوا تأثير هذه المواد على وضع البيض في الذبابة المنزلية وأثبتوا أن هذه المواد تؤدي إلى تقليل وضع البيض كما أشار *La Breque* وزملائه ١٩٦٠، ١٩٦١ إلى تأثير هذه المواد على عمليات التمثيل الغذائي، وتعقيم الحشرات الكاملة للذبابة المنزلية.

وفي الواقع فإن هؤلاء الأفراد أناروا الطريق إلى متابعة مثل هذا العمل من الأبحاث، مما أدى إلى تخليق مواد كيماوية معقمة جديدة تكون أكثر أمانا وسلامة للمشغلين بها ولحيوانات المزرعة ولهذا فقد تبنت وزارة الزراعة الأمريكية هذا النوع من الأبحاث لإيجاد الكيماويات المعقمة للذبابة الفاكهة و فراشة (*Codling moth*) وغيرها من الحشرات.

وكان من أهم المقالات التي نشرت عن صفات المعقمات المختلفة وتأثيرها هو ما قام به *Smith - La Broque - Borkovec* فيوجد الآن ما يقرب من ٤٠٠ بحث عن تأثير هذه المواد وبالرغم من كثرة الأبحاث في مجال التعقيم بالكيماويات إلا أنه لم توجد الوسيلة أو الطريقة العلمية للمكافحة على نطاق واسع حتى الآن و إنما ما يجب وأن يذكر أن هذه الأبحاث قد أفادت كثيرا في معرفة الآفات وسلوكها وطباعها الجنسية وتكوينها الوراثي وغيرها من عوامل تساعد على إمكانية الحصول على طريقة عملية وفعالة لمكافحتها. وترجع المعلومات عن المعقمات الكيماوية إلى الأبحاث التي أجريت أثناء الحرب العالمية على الغازات السامة ومن بين الكيماويات التي استعملت في مجال الحرب غاز الخردل (*Mustard gas*) فقد اكتشف أن تغييرا طفيفا باستبدال نرة النتروجين بدلا من الكبريت في جزيء غاز الخردل يؤثر إلى

حد كبير على فاعلية الغاز وقد أطلق على المادة الجديدة أسم غاز الخردل النيتروجيني :



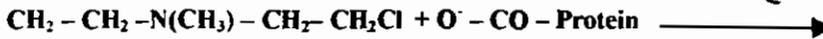
غاز الخردل  
Mustard gas

$\text{CH}_2\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$   
غاز الخردل النيتروجيني  
Nitrogen Mustard gas

و أثناء دراسة خواص غاز الخردل النيتروجيني وجد أنه يتلف الأنسجة الليمفاوية والأعضاء التي تحتوى على خلايا سريعة الإنقسام وهذا ما أدعى إلى الاعتقاد أن غاز الخردل النيتروجيني قد يكون مفيدا فى علاج مرض السرطان وسرطان الدم .

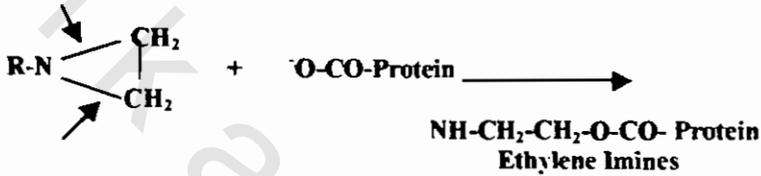
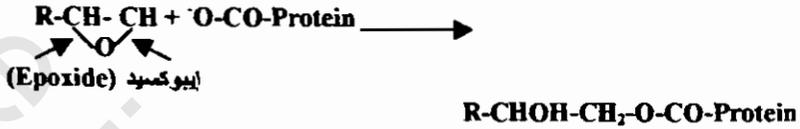
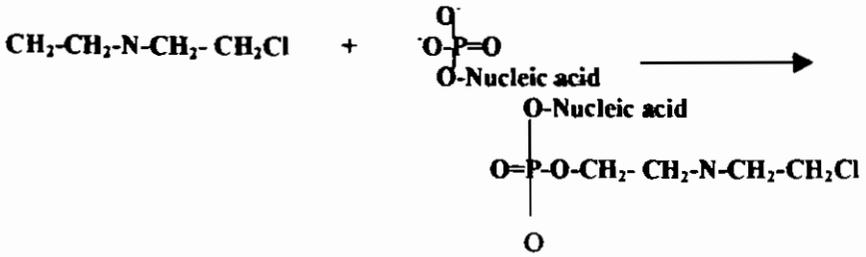
وقد حث قسم أبحاث الحشرات فى وزارة الزراعة الأمريكية عام ١٩٦٠ إلى ضرورة عمل مسح ( Screening ) للمركبات الكيماوية للحصول على تلك التى تصلح لأن تسبب العقم فى الآفات وتكون آمنة الأستعمال فى نفس الوقت كانت البداية هى إيجاد العلاقة بين النشاط التآثيرى والتركيب لكل مؤثر منها لإختيار أحسنها من حيث التأثير وتلاقت الأفكار والنتائج النظرية مع العملية لإيجاد العلاقة القائمة بين المعقمات الكيماوية والمركبات التى تعمل ضد الأورام ( Anti tumor ) والمستخدمة فى علاج أمراض السرطان حيث أن الجهاز التناسلى يحتوى دائما على خلايا سريعة الإنقسام مثلها فى ذلك مثل الأورام السرطانية فى كون خلاياها سريعة الإنقسام . وقد أكدت النتائج العملية أن معظم المعقمات الكيماوية التى أكتشفت تنتمى إلى أحد الأقسام المعترف بكونها ذات تأثير فعال على أورام السرطان .

فعد ذوبان غاز المستارد النيتروجيني ( Nitrogen Mustard ) فى سوائل الجسم فإن ذرة الكلورين تتفصل تاركة ناتجا وسطيا سرعان ما يتفاعل ويتحد مع عديد من الجزيئات فى الخلية ويعرف التفاعل بتفاعل الألكله ( Alkylation ) والتى تشمل أيضا إتصال مجموعة نشطة فعالة على جزيء الخردل مع مجموعة الكربوكسيل الخاص بالبروتين :



Protio-COO - CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>Cl

أو تتصل المجموعة الفعالة في جزئ الخردل مع مجموعة الفوسفات في الحامض النووي :



ويوجد عديد من الاتجاهات ( Approaches ) لمكافحة الآفات باستخدام المعقمات الكيماوية والتي أحيانا يطلق عليها بالمكافحة الوراثية و تجتمع كلها في مبادئ واحدة وغرض واحد ، ألا وهو استخدام التقنيات التي تستخدمها الآفة في إهلاك نفسها بنفسها و تعرف هذه التقنيات بالمكافحة الذاتية ( Autocidal Control ) أو بتقنية تعقيم الذكور ( Sterile - Male - Technique : SMT ) أو أحيانا يطلق عليها حشرات معقمة ( Sterile - Insect-Technique: SIT ) أو تقنية إطلاق حشرات معقمة ( Sterile- Insect-Release : SIR ) وهذا هو الأكثر شيوعا وهناك أيضا تقنيات متعددة بغرض مكافحة إلا أنها مازالت في صورة نظرية لم تدخل حيز التطبيق أو التطبيق الميداني بعد وذلك مثل استخدام العرق ( Races ) الغير متجانسة فتؤدي لإنقراض العرق ( Race suicide ) أو باستخدام الهجن المعقمة ( Steriled Hybrids ) .

وتوجد آراء متعددة نحو اعتبار تقنية الحشرة المعقمة ( Sterile - Insect-Technique: SIT ) ضمن مكافحة البيولوجية ( Biological control ) حيث أننا نستخدم حشرات حية والبعض يميل الى وصفها تحت المكافحة الطبيعية أو

الكيميائية عند استخدام تقنية ( Ionizing Radiatation Technique : I R T ) أو المعقمات الكيميائية ( Chemosterilants ) كذلك فقد أتجه البعض إلى النظر إليها كتقنية بيوكيميائية حيث أنها تتداخل مع سلوكها أو تختص بمدى تطور الكثافة العددية للأفة المراد مكافحتها حيث أنها ترتبط بالإبادة الكلية ، كما حدث مع ذبابتى البودة الحلزونية (Screw Worm fly) وذبابة الفاكهة *Ceratitis Capitata* من المكسيك والولايات المتحدة الأمريكية وجزيرة ( Curacuo ) وأصبح الاصطلاح حشرات معقمة ( Sterile - Insect- Technique: S I T ) لا يفي بالمضمون المرجو منه حيث أن استخدامه مقيد ( Restricted ) ببعض الاعتبارات التي منها العزلة التامة للمكان الذي تتواجد فيه الأفة المراد مكافحتها والحاجة الماسة إلى الأشخاص المتمرنين على تربية مثل هذه الأفة بالإضافة إلى العامل الإقتصادي لمثل هذه الإبادة ، وعلية كان لا بد من إعادة النظر في مثل هذه التقنية حتى تكون متسعة لتحوي بين طياتها الاستخدام في بروجرام إدارة الآفات المتكاملة أى ( Integrated Pest Management : IPM ) وذلك حتى يمكن الوصول إلى مدى واسع من المكافحة يشمل كل من خفض الكثافة العددية للأفة وإبادتها من جهة والحجر الصحي من جهة أخرى ( Preventive Quarantine ) . حيث درجة نجاح استخدام تقنية الحشرات المعقمة ( SIT ) مع طرق أخرى من التقنيات يتوقف على الفرض من البروجرام المتبع فى المكافحة ففى بروجرام الإبادة تكون تقنية الحشرات المعقمة ( SIT ) بمفرده كافيًا لإبادة الأفة ذات الأعداد القليلة وعلى عكس ذلك فتعتبر واحدة من عدة تقنيات لإستخدامها فى بروجرام المكافحة المتكاملة للآفات ( IPM ) .

فالمكافحة الوراثية تتطلب الإكثار العدى وتعقيم ونشر هذه المجاميع المعقمة فى البيئة لتختلط مع الأفراد الطبيعية فى هذه البيئة مؤدية إما إلى انخفاض فى الخصوبة ( Fertility ) أو تحت بعض الظروف إبادة هذه الأفة بعكس ما يحدث بأستخدام المبيدات فى المكافحة الكيميائية والتي تكون فعالة جدا وأقتصادية عند أستعمالها مع الآفات ذات الأعداد الكبيرة . وعلية فإنه من الأجدر عند إستخدام المكافحة الوراثية أو عند إستخدام الآفات الغير متكافئة لا بد من تخفيض الكثافة العددية للأفة مسبقا ، وذلك بأستخدام أى من الطرق أو التقنيات المختلفة مثل المكافحة البيولوجية أو المكافحة الزراعية

وذلك حتى لا يحدث ضرر لأي من مكونات النظام البيئي  
( Environmental Ecosystem Component Hazards ) .

لقد وضع Knipling الأساس النظري لاستخدام التعقيم كوسيلة أو طريقة لتقليل أو خفض قوة التكاثر في الآفات المراد مكافحتها وحيث ان مكافحة الحشرات بالتعقيم لا تشمل على القتل المباشر ، فان المعقمات الكيماوية يمكن اعتبارها كيماويات تعمل بطريق غير مباشر . ويعتبر المبيد الحشري فعالا عندما يكون له تأثير على الآفة بإزدياد معدل الموت ( Death rate ) عن معدل التكاثر ( Birth rate ) مما يؤدي إلى خفض الكثافة العددية للآفة إلى المستوى الاقتصادي .

وتختلف طريقة مكافحة الآفات بالتعقيم عن مكافحتها بالمبيدات الحشرية في أن الأولى بنيت على أساس آخر مختلف عن النظرية التي بنى عليها مفعول المبيدات . فإذا خفض معدل الولادة أو التكاثر ( Birth rate ) في مجموعة ما بواسطة التعقيم فإن عدد الآفات سينخفض بالرغم من أن معدل الموت سيبقى ثابتا لحد معين وتحت ظروف البيئة الطبيعية فإن معدل الموت في النهاية سينتثر بتغير الكثافة العددية للمجموع .

وعند مكافحة بالتعقيم لا بد وأن نضع في الاعتبار هذه المعدلات عند إختيار أى من الطرق المتبعة في مكافحة التعقيم ، مثل تربية الحشرة بأعداد كبيرة وتعقيمها ثم نشرها في البيئة لتتنافس جنبا إلى جنب مع الأفراد الطبيعية الموجودة في البيئة أو تعقيم جزء من الأعداد الموجودة طبيعيا في البيئة .

وقد وجد أن المبيدات الحشرية والطرق الأخرى للمكافحة تعمل على أساس ( One - to - one - Correspondence ) أى أن الجزء من الكثافة العددية للآفة التي أستعمل معه المبيد هو الذي يتأثر به فقط في حين إستخدام المعقمات الكيماوية ، مثلها في ذلك مثل إستخدام بعض المواد الحديثة المستعملة في مكافحة فإنها تعمل على أساس ( One - to - Many - Correspondence ) حيث أن جزء بسيط من المجموعة هو الذي يعقم ولكن مفعول التعقيم ينتشر إلى باقى المجموع في وقت قصير . ولتكون قاعدة ( One - to - Many - Correspondence ) فعالة لا بد من أن تكون الآفة ذات سلوك خاص وذلك بأن تكون ذكور الآفة لها المقدرة على تلقيح أكثر من أنثى وأن تكون الإناث من النوع الذي يلحق مرة واحدة ( Monogamous ) أما إذا كانت

الإثاث من النوع الذي يلحق أكثر من مرة ( Polygamous ) ففي هذه الحالة يجب وأن تكون الحيوانات المنوية المنقولة إليها من ذكور معاملة بالمعقم في نفس نشاط تلك المنقولة إليها من ذكور طبيعية لم تعامل بالإضافة إلى مقدرتها على التنافس على التلقيح . كذلك يجب وأن تكون درجة تنافس الذكور المعاملة بالمعقم متساوية مع مثيلاتها من الذكور الطبيعية الغير معقمة وهنا يجب ألا نعتمد على عدد البيض الذي تضعه الأنثى ونسبة الفقس وإنما يجب أن نتأكد من أنه قد تم التلقيح فعلا وإذا كان الذكر يقوم بتلقيح عدد من الإثاث يجب أن نتأكد من أن آخر تلقيح له قد تم فيه نقل الحيوانات المنوية إلى الأنثى .

وأستعمال المكافحة بالتعقيم يكون مقيدا بعدة عوامل إما أن تساعد على نجاح هذه الطريقة من المكافحة أو تعمل على فشلها . فبعض الآفات تكون كثافتها العددية في البيئة مرتفعة وتكون مكافحتها بطريقة التعقيم فقط غير عملية للحد من عددها بالإضافة إلى إرتفاع تكاليفها كذلك توجد بعض الآفات التي نادرا ما تكون مرتفعة العدد في البيئة حتى في الفترات التي تكون في أعلى نشاط لها وقلة تكاليف وسهولة تربية هذه الآفة جعل من الممكن مكافحتها بطريقة تعقيمها ثم نشرها في البيئة . وعموما فإن قلة تكاليف التربية بالمعمل للتعقيم ونشرها يساعد كثيرا على نجاح القضاء عليها وذلك إذا وجدت في بيئة معزولة أو خفض عددها بدرجة كبيرة إذا كانت بيئتها غير معزولة ، وفي الحالة الأخيرة فإن إستمرار نشر عدد معقم منها في البيئة المراد حمايتها منها مرة أخرى أو في منطقة فاصلة ( Barrier zone ) بين البيئة التي بها وتلك التي أريدت منها كذلك فعمق المنطقة الفاصلة ( Barrier zone ) يتوقف على مدى طيران ( Flight range ) هذا النوع .

كذلك تستعمل طريقة التعقيم هذه في الوقت الذي تتعرض فيه للظروف الطبيعية الغير ملائمة فحشرة *Dacus dorsalis* تعرضت لإعصار شديد في جوام ١٩٦٣ وابتهزت وحدة وزارة الزراعة الأمريكية في هاواي هذه الفرصة وأستعملت طريقة تعقيم الحشرة ونشرها في البيئة ، بحيث كانت نسبة الحشرات المعقمة الى الطبيعية كبيرة مما أدى إلى خفض الكثافة العددية لها . هذا بالإضافة إلى أن إستخدام طريقة تعقيم الحشرات بفرض المكافحة تصلح في حالة مكافحة آفة تكون في بدء تكوينها ، وبهذا تعمل على منع إنتشارها في بيئة جديدة أو لإبادة إصابات جديدة أو مبتدئة قبل أن تصل

كثافتها العددية إلى المستوى الذى يحدث عنده الضرر الإقتصادى وقبل الحاجة الملحة لمكافحتها ، فذبابة البحر الأبيض المتوسط *Ceratitis Capitata* فى ولاية فلوريدا بالولايات المتحدة الأمريكية ، عنصرا مخيفا لإنتاج الموالح بها وكان من الضرورى لحماية هذا الإنتاج إستخدام المبيدات لإزالة إصابة مبتدئة فإذا عمقت بعضها ونشرت فى البيئة على مدى عدة أسابيع متتالية فبلن ذلك سيقتضى على مجموعها .

و تكاليف و درجة نجاح طريقة التعقيم هذه تتوقف على نسبة الآفة المعقمة إلى الطبيعية وكلما كانت الكثافة العددية لها منخفضة مع قلة التكاليف المستخدمة فى تربيتها بالمعمل كلما ساعد ذلك على نجاح المكافحة بالتعقيم . أما عندما تكون الكثافة العددية للآفة المستوطنة عالية يكون من الصعب تربيتها وتعقيمها ثم نشرها و لذا فإن خفض التعداد فى هذه الحالة وبأى طريقة من طرق المكافحة الأخرى ثم يعقب ذلك إستعمال التعقيم سيؤدى حتما إلى مكافحة فعالة لها . فإستخدام مبيدات الآفات تكون فعالة جدا فى حالة القضاء على عدد كبير من الآفة عندما تكون كثافتها العددية فى البيئة مرتفعة ثم يقل هذا التأثير للمبيدات تدريجيا كلما إنخفض عدد الآفة فى البيئة وإستعمال المبيدات (التي تكون فعالة عندما تكون الكثافة العددية للآفة مرتفعة ) مع طريقة الإبادة إستخدام طريقة التعقيم ( التى تكون فعالة عندما تكون الكثافة العددية للآفة منخفضة ) يؤدى إلى القضاء علىها .

و تتحدد مدى إمكانية إستعمال المكافحة بالتعقيم بعدة عوامل أهمها ، الحصول على الطريقة التى تساعد فى الحصول على تعقيم الحشرة دون تأثيرها السبىء على عملية تزاوج الذكور أو على درجة تنافسهم مع الذكور الطبيعية بالإضافة إلى إيجاد طريقة عملية للتربية بأعداد كبيرة ، هذا ويجب الحصول على معلومات كافية عن الكثافة العددية لها فى البيئة المراد مكافحتها وخاصة عندما تكون كثافتها العددية فى أدنى مستوى لها .

أما فى حالة إرتفاع هذه الكثافة العددية فى بيئتها فيفضل إيجاد طريقة عملية وإقتصادية لخفض الكثافة العددية وذلك قبل إستخدام طريقة التعقيم . ومعرفة نسبة الزيادة فى الكثافة العددية لها فى كل جيل وما إذا كانت هذه الزيادة خمسة أضعاف أو عشرة أضعاف تعتبر من الأهمية بمكان حيث أنها تمكن من معرفة العدد الواجب تربيته ونشرة لتكون النسبة بين الأفراد المعقمة إلى الطبيعية كبيرة .

وعند استخدام طريقة التعقيم بغرض المكافحة لآبء من حساب التكاليف اللازمة لخفض الكثافة العددية مضافا إليها تكاليف التربية والتعقيم ونشرها في البيئة فيجب أن تكون مناسبة مع تكاليف المكافحة بأى طريقة من طرق المكافحة الأخرى مضافا إليها الخسارة الناتجة من الضرر المترتب عنها . أما اذا كلن من المتعذر الإبادة التامة نتيجة إلى رجوع الإصابة بدخول الآفة إلى المنطقة ، فيجب أن تتناسب تكاليف إستمرار تغذية البيئة بالأفراد المعقمة مع تكاليف إستعمال أى طريقة من طرق المكافحة الأخرى مضافا إليها الخسارة الناتجة من الضرر للعائد .

وعموما يجب و أن يوضع في الإعتبار أن الأفراد المعقمة التى تنتشر في البيئة بغرض المكافحة لا تسبب هى نفسها ضررا مباشرا أو غير مباشر للإنسان وفى هذه الحالة وعندما تزداد الكثافة العددية لآفة إلى درجة عالية جدا مع إرتفاع باهظ للتكاليف تستخدم طريقة التعقيم وفى بيئتها الأصلية . وتختلف الطرق والقواعد اللازمة للتعقيم فى بيئتها الأصلية عنها عند التعقيم بتربيتها بالمعمل ثم نشر الأفراد المعقمة فى البيئة بالرغم من أن كلا الطريقتين مؤداها إلى التعقيم بغرض المكافحة .

فيجب ألا يؤثر التعقيم على مقدرة الذكور المعقمة على التنافس مع الذكور الطبيعية والتزاوج مع الإناث الطبيعية فإن لم تتوافر درجة التنافس على التزاوج بدرجة كبيرة فإن هذه الطريقة لن تمتاز عن طريقة المكافحة باستخدام المبيدات إلا فى حالة تنافسها مع الأفراد الطبيعية فى الحصول على الغذاء والمكان .

فإذا كانت الأفراد المعقمة لها نفس الكفاءة التنافسية للأفراد الطبيعية أدى ذلك إلى خفض كفاءة الأفراد المعقمة على إنتاج الصغار علاوة على أنها ستقلل من كفاءة تكاثر الأفراد الطبيعية أيضا . فمثلا لو فرض أن عقم ٥٠% من كلا الجنسين فى مجموعة من الآفات وكانت هذه الأفراد المعقمة متنافسة مع الأفراد الطبيعية فإن مقدرة التكاثر فى الأفراد الطبيعية ستتناقص بمعدل ٥٠% وإذا عقلت بنسبة ٩٠% فإن الأفراد المعقمة ستتناقص بمعدل ٩٠% . ويمكن إعتبار هذه الطريقة مزبوجة فى مفعولها وتأثيرها فتعتبر مكافحة كيميائية وحيوية فى آن واحد : مكافحة كيميائية نتيجة لتأثير المعقم على الآفة المعاملة ، أما المكافحة الحيوية فهى بتأثير الفرد المعقم على غيره .

وعندما تكون درجة العقم ٥٠% فإن هذه الطريقة يكون لها تأثير مضاعف عما إذا كان المبيد يحدث ٥٠% قتل . كذلك عندما تكون درجة العقم ٩٠% فإنها تعطى تأثير فعالا ٩ أضعاف تأثير المبيد الذي يحدث ٩٠% قتل .

وبالرغم من أن التعقيم يكون أكثر تأثيراً من المبيد إلا أن له نفس القيود ( Limitaions ) حيث تأثيره بالنسبة للكثافة العددية وعلية فيمكن الافتراض من ان كمية المعقم اللازمة لإحداث ٩٠% تعقيم في ١٠٠ فرد هي نفسها في ١,٠٠٠,٠٠٠ فرد بمعنى أن المعقم هنا يشابهه المبيد حيث يكون ذو تأثير فعال ( بالنسبة لعدد الأفراد المعقمة في المجموع ) عندما تكون الكثافة العددية لها مرتفعة على العكس يكون غير فعالة ( بالنسبة لعدد الأفراد المعقمة في المجموع ) عندما تكون الكثافة العددية لها منخفضة . هذا بعكس ما يحدث بالنسبة لطريقة تربية الحشرة بالمعمل ثم تعقيمها ونشرها في البيئة حيث تكون هذه الطريقة أكثر فاعلية عندما تكون الكثافة العددية منخفضة .

وحيث أن هاتين الطريقتين تختلفان في فاعليتهما متوقفاً ذلك على الكثافة العددية فإنه يمكن استعمالهما كطريقة من طرق المكافحة المتكاملة ( Integrated control ) .

وعموماً فإن طريقة التعقيم لها عدة مميزات من حيث تأثيرها على مقدرة التكاثر أهمها :

١. تقل درجة الكفاءة التناسلية في البيئة لتساوى مع طريقة استعمال المبيد على نفس المستوى .
٢. تقل درجة الكفاءة التناسلية بدرجة أكبر وخاصة عندما تتنافس الحشرات الذكور المعقمة مع الطبيعية على التزاوج مع الإناث الطبيعية أو الإناث المعقمة مع الطبيعية وهذا التأثير يطلق عليه التأثير المكافئ ( Bonus effect ) .
٣. تستطيع الأفراد المعقمة بنشاطها وحركتها أن تؤثر على الكفاءة التناسلية لأفراد خارج المساحة المعاملة أو قد يحدث العكس بأن تدخل أفراد غير معقمة من أماكن أخرى وعلية تتأثر بالأفراد المعقمة ويسمى هذا بالتأثير الفعال ( Space effect ) .

٤ . وعندما تعيش الأفراد المعقمة مدة أطول فإنها تؤثر على الكفاءة التناسلية لعدة أجيال متتالية ويعرف هذا التأثير بالتأثير الزمني ( Time effect ) . وينعدم هذا التأثير الزمني إذا كانت الأفراد المعاملة قصيرة العمر أو كانت ذات جيل واحد في العام أو أنها تدخل في فترة سكون وهي في الطور الكامل .

وعموما يمكن القول بأن طريقة التعقيم باستخدام المعقمات الكيماوية قد أثبتت عدة مميزات عمل لو عقت بواسطة الإشعاع وذلك لأنه في الحالة الأولى يمكن التعقيم والإبادة وهي في بيئتها الأصلية الطبيعية دون الحاجة الى تربيتها بالعمل بأعداد كبيرة ثم تعقيمها باستخدام الإشعاع ثم نشرها هذا بالإضافة الى قلة التكاليف في نفس الوقت الذي نجد فيه أن جرعة الإشعاع الفعالة قد تؤدي الى إحداث أضرار بها .

والأسس الواجب توافرها عند التطبيق العملي لإستخدام تقنية الحشرة العقيمة (Sterile -Insect -Technique) هو أن تكون الآفة المراد مكافحتها هي تلك التي تحتاج دائما الى المكافحة الفعالة و يطلق عليها ( Key pest ) وهي التي تحدث ضررا إقتصاديا أو طبيا . هذا علاوة على ضرورة المعرفة التامة بسلوك الآفة و بيولوجيتها والبيئة المفضلة لها وأوقات إرتفاع كثافتها العددية : ( Population ) أو إنخفاضها .

أما الطرق والأساليب المختلفة المتبعة في التربية والتعقيم فلا بد من أن تكون من السهولة بحيث يمكن التوسع في التربية وبأعداد زائدة إذا لزم الأمر وبأقل التكاليف .

وعليه فمن أهم مميزات تقنية الحشرة المعقمة ( S I T ) أو طريقة المكافحة ( Incompatible Insect Technique : ITT ) وهي خاصة بالآفة المراد مكافحتها فقط أي ليس لها أي تأثير ضار على أي من مكونات البيئة الزراعية ( Agroecosystem ) ، حيث أن هذا النوع من المكافحة يتطلب تقنية مرتفعة جدا ومعقدة سواء كانت في الأجهزة أو الأشخاص القائمون بها ولذا تعتبر تقنية ( SIT ) وسيلة إستراتيجية لكل من المدى الطويل وخفض الكثافة العددية للآفة ذات الأعداد الكثيرة جدا حيث أنها لا تعتمد على إعتبرات موسمية ( Season-to-Season ) أو محصولية ( Crop-to-Crop ) و التي تسود عند مكافحة الآفة على مستوى الحقل ( Field level ) .

## أنماط العقم ( Sterility Types ) :

تعتبر معرفة نوع العقم ( عدم المقدرة على إنتاج نسل أى انتقال تأثيرها للأجيال التالية) وذلك بغرض تحديد الأثر التعقيمي .  
وتختلف طرق إنتاج العقم باختلاف الجنس فقد يكون العقم بكلا الجنسين أو بجنس واحد : ففي الذكور يكون من خلال الطفرات المميّنة السائدة (Dominant lethal mutation) فى الخلايا التناسلية أو وقف إنتاج الحيوانات المنوية ( Aspermia ) أو خمول الحيوانات المنوية ( Sperm inactivation ) ، أما بالإناث فتكون أيضا من خلال إنتاج طفرات مميّنة سائدة بالخلايا التناسلية مع انخفاض الكفاءة التناسلية .  
كذلك فقد يحدث التعقيم فى كائن واحد بأكثر من طريقة فمعاملة الإناث تؤدى لإنتاج بيض تظهر فيه الطفرات المميّنة السائدة ثم يحدث توقف لإنتاج البيض .

### ١- الطفرات المميّنة السائدة ( Domimant lethal mutation ) :

وهى أفضل أسباب العقم خاصة إذا ما استخدمت مع الذكور فهى عبارة عن تغيير أو تعديل أو كسر نووى ككسر بالكروموسوم أو فشل الكروموسوم فى الإلتحام أو لحدوث الإلتحام بمناطق الكسر تحدث فى إحدى الخلايا الجرثومية (الحيوان المنوى أو البويضة ) والتي تتحد بخليّة أخرى أثناء الإخصاب مما يؤدى لمنع أو وقف نمو ونضج الزيجوت مما يؤدى بدوره فى النهاية لموت الزيجوت فيتوقف إنتاج النسل فموت الجنين و الذى يرجع إلى عبور الكسر أو الإلتحام .

كما أنها لا تمنع الخلية المتأثرة أحيانا وتحولها إلى جاميط كما لا تمنع الجاميط من تكوين الزيجوت أى أن التعقيم لا يكون قاتل للخلايا المعاملة لكن مميت للزيجوت بعد تكوينه مما يوقف إنتاج النسل .

وتظهر الطفرات المميّنة السائدة فى الفترة بين الإخصاب وحتى الطور الكامل ولكن عموما تؤدى لتوقف نمو الجنين قبل الفقس أى يحدث الموت قبل طور البلاستودرم وأثناء الإنقسامات التلقائية الأولى : الفعل المبكر ( Prehatching effect : Early effect ) أما الفعل المتأخر ( Post hatch ) حيث تظهر الطفرات فى مرحلة متأخرة .

وتزداد معدل الطفرات المميتة السائدة بزيادة تركيز المعقم حيث يلاحظ أيضا عدم تناسب معدل الطفرات مع زيادة التركيز حيث يأخذ خط التركيز (الطفرات) شكل مفلطح حتى يصل المنحنى لنقطة التشبع ( Saturation point ) وتمثل النقطة الواقعة قبل بداية التفلطح أفضل تركيز يعطي أعلى تظفر مميت سائد بأقل تركيز من المعقم .

ويلاحظ أيضا أن ارتفاع درجة الحرارة يزيد من معدل إنتاج الطفرات السائدة المميتة كما أن زيادة مدة تخزين الحيوانات المنوية في القابلة المنوية يزيد من معدل إنتاج الطفرات المميتة السائدة .

ومن أمثلة المواد المعقمة المحدثه لخلل كروموسومي:

١-١-١- المواد المعقمة المؤكثة ( Alkylating agents ) :

وهي أكثر المواد المعقمة إنتشار أو فاعلية وتقسم تبعا لذلك إلى :

١-١-١-١- مركبات ذات مجموعة ألكيل واحدة : وحيدة التأثير

( Mono functional effect ) مثل الإثيلين أمين ويكون تأثيرها أقل من المحتوية

على مجموعتين وأكثر بمعدل ٥٠ - ١٠٠ مرة

١-١-١-٢- مركبات ذات مجموعتين ألكيل : ثنائية التأثير ( Bi functional effect )

مثل المورزيد (Morzid) وتأثيرها يكون أكبر من المحتوية على مجموعة واحدة .

١-١-١-٣- مركبات ذات ثلاث مجموعات ألكيل : ثلاثية التأثير ( Tri functional effect )

( effect ) مثل مركب تيبيا ( Te pa ) ويكون تأثيرها أكبر من السابقة

١-١-١-٤- مركبات ذات أربع مجموعات ألكيل : رباعية التأثير ( Tetra functional effect )

( Aphasamide ) مثل مركب

١-١-١-٥- مركبات سداسية الألكيل : سداسية التأثير ( Hexa functional ) مثل

مركب أفولات ( Apholate )

١-٢-١- أشباه القلويات : الكالويدات ( Alkaloids ):

وهي مركبات قلوية أظهرت قدرة على إحداث كسر كروموسومي مثل:

□ الكوليتيسين ( Colchicine ) و الذي يحدث إنقسام بالخلايا لتأثيره على

الخيوط المغزلية للكروموسومات خاصة بالإناث عن الذكور

□ مونوكروتالين ( Monocrotaline )

□ لاسيو كاريين ( Lasiocarpine )

### ١-٣- البيروكسيدات ( Peroxides ) :

للبيروكسيدات الهيدروجينية المقدرة على إحداث طفرات بالكائنات ولكن يمكن التغلب عليها بالإنزيمات بالمكان المعامل بها فتهدمها بسرعة ولكن لم تعرف مقدرتها على كسر الكروموسومات .

### ٢- وقف إنتاج الحيوانات المنوية ( Aspermia ) :

أى وقف إنتاج حيوانات منوية تنقلها الذكور للإناث أثناء الجماع حيث يمتد تأثير المعقم الكيماوى ليشمل الخلايا التناسلية بالخصيتين والمبيضين وليس فقط على الحيوان المنوى أو البويضة البالغة حيث يوقف بدوره تكوين الحيوانات المنوية ( Spermatogenesis ) كتوقف تطوير ونمو الحيوانات المنوية بالجزء الأمامى للخصية أو موت موضعى : تتكرر ( Necrosis ) بطبقة الخلايا الطلانية الجرثومية وهو يظهر فى صورة نقص حجم الخصية الذى يصل إلى ٣٣ % وهذه المنطقة أكثر تأثرا وحساسية لها تبعا لنوع الخلايا الجرثومية المتأثرة وكذلك على الجرعة حيث أن درجة حساسيتها للجرعة العالية والتى قد تؤدى لموتها مما يؤدى بدورة لخفض الكفاءة التناسلية ( In fecundity ) مع الإناث أو بتوقف الحيوانات المنوية البالغة (مع الذكور) فالمواد المؤكدة وبعض مضادات الممثلةات يتميز بمقدرتها على قتل الخلايا الجرثومية لتأثيرها على الحمض النورى ( DNA ) الشديد الحساسية .

### ٣- خمول الحيوانات المنوية ( Sperm inactivation ) :

حيث تتسم الحيوانات المنوية الخاملة بصفات خاصة فقد تكون □ عديمة الحركة أو متحركة لكن غير قادرة على إختراق جدار البويضة □ أو متحررة وقادرة على إختراق جدار البويضة ولكن تفشل نواتها فى الإتحاد بنواة البويضة وهذا يفيد جدا فى حالة الكائنات وحيدة التزاوج ( Monogamous ) حيث تمتنع الأنثى عن التزاوج بعد التلقيح الأول .  
ويقيم نشاط الحيوانات المنوية بإجراء دراسة سيتولوجية ويكون من العسير تحديد ما إذا كانت الذكور المعاملة ستقل بحيواناتها المنوية طفرات

سائدة مميتة أو خاملة والتي تؤدي لعدم قصص البيض فغالبا ما يحدث خمبول للحيوانات المنوية بعد ظهور طفرات مميتة سائدة بها ( فالخردل النيتروجيني يؤدي لحيوانات منوية خاملة عند جرعات أعلى من تلك المسببة لطفرات مميتة سائدة (كما بذكور البراكون ) وعند معاملتها بعد ذلك بمركب الأقولات ٠.٠١% أنتجت نسبة قليلة من الحيوانات المنوية الخاملة وعلية لا يجب رفع التركيز لأعلى من التركيز المسبب للعقم للحصول على حيوانات منوية خاملة .

ومن أمثلة هذه المعقمات الكيماوية المؤدية لخمبول بالحيوانات المنوية مركب تيبا (Teba) ومما سبق نستنتج أن بعض المعقمات الثابتة تحدث :

١. تلف كروموسومى فيظهر حالات لطفرات مميتة سائدة
٢. تقتل الخلايا الجرثومية فيتوقف إنتاجها
٣. توقف نشاطها فتصبح خاملة .

وبعض المعقمات تنتج هذه التأثيرات أو بعضها تبعا للجرعة والكانن المعرض :

□ ففي الأنواع وحيدة التزاوج (Monogamous) وفيها يتساوى زواج الإناث بالذكور العقيمة منتجة حيوانات خاملة والتي بتزاوجها بأخرى تعطي طفرات مميتة سائدة وهو ما يعتمد على كفاية انتقال الحيوانات المنوية من الذكور للإناث حيث تكون كافية لدرجة منع الأنثى من التزاوج فى المستقبل .

□ أما فى الأنواع محدودة التزاوج (Oligogamous) وفيها تكون عملية التلقيح كافية لمنع تزاوج الأنثى مرة ثانية بصرف النظر عن انتقال أو عدم انتقال الحيوانات المنوية من الذكر للأنثى وهو ما يصلح فى حالة توقف إنتاج الحيوانات المنوية (Aspermia) يليها خمبول الحيوانات المنوية أما بالطفرات المميتة فهي الأصلح .

□ أما الأنواع عديدة التزاوج (Polygamous) فتلزم للذكور المعقمة أن تنتقل حيواناتها المنوية ذات الطفرات المميتة السائدة حتى تكون لها قدرة تنافسية مع الحيوانات المنوية بالأفراد الطبيعية .  
ويجب أن :

• يحتوى الذكر المعقم على كمية وفيرة من الحيوانات المنوية أو طلائع المنى عند تعرضه للمعقم حتى يتمكن من منافسة الحيوانات المنوية

للأفراد الطبيعية خلال مرات التزاوج المحتملة فبعد إفراغها لمخزونها المنوى بمرات تزاوج قليلة فأنها ستصبح عديمة الحيوانات المنوية :  
توقف إنتاجها ( Aspermia ) تتعدم المنافسة وتضعف كفاءة المعقم خاصة مع الكائنات عديدة التزاوج .  
• كما يحب والايؤثر التعقيم على نشاط وحيوية الكائن أو طول أو قصو  
فترة حياة أو المنافسة الجنسية أو سلوك التزاوج .

#### ٤- عدم القدرة على إنتاج البيض ( Infecundity ) :

تنظم القدرة على إنتاج البيض بعوامل هرمونية ووراثية وبيئية وكيميائية وتعتبر المعقمات المؤكدة أهم المعقمات القادرة على إحداث أى من هذه التأثيرات :

- المعاملات التي تسبب موت الخلايا الجرثومية وتمنعها من الإنقسام والتطور .
- الظروف التي تمنع إنقسام كروسومات الخلايا المغذية المسؤولة عن ترسيب المح .
- خلل العوامل الوراثية أو الهرمونية أو الكيميائية فتوقف عمليات التكوين المحي .
- اعتماد إنتاج البيض على تميزها من أمهات البيض : الأوجونيا ( Oogonia ) وعلى دور الخلايا المغذية .

وعلى فأي ضرر كيميائي يعرض أمهات البيض لأضرار جسيمة بمنع أو بخفض الإنتاج التناسلي بعد تمام تميز الخلايا ووصولها لمرحلة متقدمة من النمو .

ومعظم المواد المؤكدة تمنع نمو البيض وقد وجد أن الأفولات يمنع نمو المبايض كما تؤثر التيبا والميتيبا تأثيرا ملموسا على عدد البيض خاصة مركب التيبا يليه مركب الميتيبا يليه الثيوتيبا وزيادة التركيز أدى لإنخفاض عدد البيض ونسبة القفص ومعدل إنتاجية المبايض الأنثى .  
وتحدث المعقمات المؤكدة إنخفاض في الكفاءة التناسلية لتعرض أمهات البيض لأضرار جسيمة حيث أدت المعقمات المسببة للطفرات لموت الخلايا أو منع إنقسامها الخلوى أو موت الخلايا الأمية : أمهات المنى : خلايا

الإسبرماتوجونيا: فتوقف الإنتاج . وبمعظم أنواع اليرقات توجد الخلايا الجرثومية فقط حيث تموت بالمعقمات و بالتالى تمنع تكوين الجاميطات . ويؤدى إطلاق الجنسين معا ( الذكور و الإناث المعقمة ) إلى تطبيق ناجح يؤدى لعملية تعقيم ناجحة بينما يؤدى إطلاق الإناث المعقمة فقط إلى خفض كثافة المجموع وذلك بقدرة أكبر عما لو أطلقت الذكور بمفردها . ولوحظ أنه بتعريض بعوض الإيدس *Aedes aegypti* فى بيئة تحتوى على ١٥ جزء فى المليون من الأفولات ليرقات عمر يومين حتى التعذر ظهر إنقسام الخلايا الجرثومية وتحلل الخلايا الحويصلية وكان الأثر أكثر من حيث الضرر بالمنطقة الجرثومية مع نقص حجم المبايض وتحلل الخلايا الجرثومية.

أما مضادات التمثيل فيحدث هجوم لكر وموسومات الخلايا المغذية مثل مضاد فعل حمض الفوليك ( Folic acid antagonist ) فتوقف نشاط إنزيمات حمض الفوليك اللازمة لتخليق الأحماض النووية مما يؤدى لإضطراب الإبتسام الخلوى أو منع تضاعف النووى ( DNA ) فى أنوية الخلايا المغذية فيتأخر ترسيب المح ، كذلك لوحظ أن مييد الدنت ( DDT ) والكولتشيستين مضافا للغذاء يخفض الكثافة التناسلية للذباب مع الجرعات تحت المميئة بجانب أن السيولين ( Cyolanc ) أدى لإتخفاض أعداد البويضات بالأنساب المبيضية .

### التركيب الكيماوي للمعقمات الكيماوية

ينصب دراسة التركيب الكيماوي للمعقمات الكيماوية على معرفة التفاعلات البيوكيميائية وعلاقتها بحدوث التأثير التعقيمي لمثل هذه المعقمات وحيث أن معظم هذه الكيماويات تستخدم فى علاج مرض السرطان فقد لجأ الباحثون إلى هذه الدراسة عليهم يوفقون إلى معرفة فعل أو ميكانيكية ( Mode : Mechanism of Action ) هذه المركبات التى مازال تأثيرها غير معروف بالضبط .

فالمعقم الكيماوي الناجح هو الذى يظهر مدى متسع بين الجرعات التى تحدث العقم وتلك التى تحدث تغيرا واضحا فى السلوك أو الموت . ولتقدير ذلك إستخدمت النسبة بين الجرعة :  $LD_{50} / LD_{01}$  حيث أن قيمة الجرعة المميئة ( LD ) هى الجرعات المميئة لنسبة الأفات التى حدث بها

التأثير بينما قيمة (ED) هي الجرعات المؤثرة بالتعقيم (Sterilizing Doses) (SD) فالمؤشر الأول قد يكون مضلل (Misleading) مع بعض المعقّمات الكيماوية مثل مركب أفولات (Apholate) حيث نجد أن صفة عدم الخصوبة تزداد ببطيء بزيادة الجرعة المعطاه بينما في البعض الآخر من المعقّمات ، مثل مركب التيبا (Teba) يزداد التأثير بدرجة ملحوظة جدا في حين أن المؤشر الثاني (E.D) يشير إلى حد الأمان (Safety margin) .

ويؤثر المعقم الكيماوي بعده طرق ، أهمها أنه يؤدي إلى فشل الكائن في إنتاج البويضه أو الحيوان المنوى وقد يؤدي إلى موت البويضه أو الحيوان المنوى بعد أن يتكون .

وقد يعمل المعقم الكيماوي على إتلاف مادة الكروماتين في الحيوان المنوى والبويضه بدرجة شديدة فيلزم من أنها تظل حية ويظل الحيوان المنوى محتفظا بكامل حركته فإن الزيجوت إذا تكون لا يكمل نموه إلى الطور البالغ .

وفي حدود الخلية فإن المعقّمات الكيماوية تؤدي إلى حدوث الطفرات وتعمل على تغيرات دائمة في الكروموسومات وتتداخل هذه المركبات مع بعض العمليات الخاصة بالإنقسام الخلوى .

هذا بالإضافة إلى تأثيرات غير متخصصة من حيث تقصير فترة حياة الكائن الكامل كما أن المعقّمات الكيماوية تعمل على تلف الأنسجة الليمفاوية والأعضاء التي تحتوي على خلايا سريعة الإنقسام .

وقد تحدث المعقّمات الكيماوية عدم خصوبة أو العقم (Infertility) في أى من الجنسين فيحدث إخفاق النبت الصغير (سواء في النبات أو الحيوان) في الوصول إلى طور النضج فإذا كان وراثى المنشأ أو الأصل فإن الموت المبكر لمثل هذا النبت يكون مرجعة إلى عامل مميت ( غالبا ما تكون طفرة في جين واحد) .

وقد تفقد أنسجة الغدد التناسلية (Gonads) دون أن يحدث أى تأثير على صحة وعمر الكائن الحى حتى ولو حطمت المادة السامة كل الخلايا التناسلية دون التأثير الضار على الخلايا والأنسجة الجسمية حيث أن نظام وتطور الخلايا التناسلية يتوقف على العمل والسلوك الطبيعى للخلايا والأنسجة الجسمية وعلية فإنه يجب أن نميز بين التأثير الفسيولوجى للكائن الحى والتأثير السام الوراثى الناتج عن المواد السامة فمثلا الجرعات التحت مميتة

للمبيدات الحشرية تعمل على خفض المقدرة التناسلية نتيجة لخفض شهية الكائن الحي أو خفض استخدام الغذاء وبالتالي تؤدي إلى موت الجنين . هذا بالإضافة إلى كثير من المواد السامة قد تعمل على عدم التوازن الهرموني في الطيور والثدييات . كذلك قد يرجع عدم الخصوبة إلى تغير في السلوك التزاوجي كما يحدث مع صرصر الغيظ ( Cricket ) حيث وجد أن أى تركيز قليل من المبيدات فى البيئة يعمل على تغير فى سلوك الذكور و هو ما يؤدي بدوره إلى كرههم لإناثهم .

المعقمات الكيماوية مجموعة من المركبات الكيماوية المعقمة تستخدم بتركيز غير قاتل لتعقيم الإثاث كيميائيا لها نفس تأثير الإشعاع على خفض أو إيقاف القدرة التناسلية للكائن لكنها فى الحقيقة تتميز عنه بالعديد من الصفات التى يمكن إيجازها فى إنخفاض التكلفة الاقتصادية مع سهولة عمليتي الاستخدام و التطبيق الميدانى لها مع عدم تأثيرها على المناقسة التزاوجية فى الغالبية العظمى للحالات وأيضا عدم تأثيرها على الخلايا الجسمية مما يؤدي للقتل أو خفض فى فترة الحياة .

ومن الأهمية بمكان فى هذا الصدد الأخذ فى الاعتبار تميز المعقمات بتفردا بميزة تعد غاية فى الأهمية عن عملية الإشعاع الطبيعى [ سواء بتعرض الإثاث لأشعة روننجين ( Ronntgin ) والمؤدية لوضع بيض ميت نتيجة حدوث طفرات كما بذبابة الدروسفولا أو ذكور معقمة تتزاوج طبيعيا مع الإثاث العادية خاصة و التى لا تتزاوج إلا مرة واحدة وبذا تضع بيض غير مخصب حيث تقل قدرة الذكور المعقمة على التنافس مع الذكور العادية أو باستخدام أشعة اكس ( X-ray ) أو أشعة جاجا ( Gamma ray ) فى ذبابة البريمة ] وهى إجراء عملية التعقيم فى البيئة الأصلية للكائن المستهدف (Target organism ) فلا تكون هناك حاجة لأن تربي أعداد كبيرة من الكائن المستهدف كما هو الحال فى عملية التعقيم بالإشعاع وهو ما يعد مكلف جدا من الناحية الاقتصادية خاصة لدول العالم الثالث و التى فى أمس الحاجة لإجراء مثل هذه الدراسات و بجانب ذلك تتفرد أيضا المعقمات الكيماوية بصفة هامة وهى أن هذه المركبات يمكنها تعقيم الذكور أو الإثاث أو كليهما معا وقد يكون تأثيرها دائما أو مؤقتا مباشرا أو بعد فترة من الوقت . فى حين أن استخدام الإشعاع الطبيعى (أشعة إكس أو جاما) والذي يرفع نسبة الوفاة ويؤثر على نشاط

الكائن مما يستدعى معه البحث عن ضرورة جدوة لإدائها بحيث لا تؤثر على الحيوية الجنسية للذكور كذلك دراسة نسبة الأطوار أو الأعمار للتعرض ليقال الضرر الناتج كما يستلزم استخدامها وكما سبق إلى أجهزة معقدة لتعقيم الكائنات المعرضة وضرورة تربيتها بأعداد كبيرة مما يرفع التكاليف حيث يتم التغلب على ذلك باستخدام مبيد كيماوى على العشائر في الطبيعة لخفض تعدادها و بالتالى تقل الأعداد المرباة المعقمة من الذكور الواجب نشرها وهو ما حدث مع ذبابة البريمة (حيث تضع الأنثى حوالى 200-300 بيضة على جلد البقر والخراف والماعز بأماكن الجروح فتفقس ليرقات تأكل لحمها و تسبب إفراز دموى يجذب ذباب آخر من نفس النوع ليضع بيضه وبعد خمسة أيام يتم نمو اليرقات فى الجروح نفسها وتقع على الأرض لتتغذى ويخرج منها الحشرة الكاملة بعد 8 يوم لتعيش أسبوعين لثلاثة تتغذى على رحيق الأزهار وحبوب اللقاح ثم تتزوج مرة أخرى وعمرها 3 يوم ( فلوريدا عام 1959).

ومن الأهمية بمكان فى هذا الصدد الإشارة إلى أنه بجانب تأثير المعقمات على عملية التعقيم الجنسي فتمتنع أو تؤخر التكاثر مما يعوق التماسل فنجد أن لبعض أفرادها القدرة على تكوين الطفرات بالكائن المعروض المستهدف فهى مواد مطفرة (Mutagens) لها خاصية إحداث الطفرات (mutagenic) بصورة تغير فى التركيب الجينى للخلايا الجرثومية وتستمر من جيل الأباء للأبناء وربما يعزى تأثيرها المعقم (Sterilizing action) إلى :

#### • تخريب الكروموسومات Chromosomes damage :

والتي تؤدي بدورها إلى طفرات دائمة قاتلة (Dominant Lethal Mutations) فى السائل المنوى للذكور (Semen) أو فى البويضات الناضجة للإناث أى الفشل فى إنتاج البويضة أو الحيوان المنوى كمضادات التمثيل فتكون أو تنتج طفرات سائدة متعددة قاتلة أو تؤدي المادة الوراثية بالحيوان المنوى أو البويضة فلا يتمكن الجنين من إتمام تطوره وتفضل كمعقمات فى عمليات المكافحة حيث تتمكن الذكور من المنافسة مع الذكور العادية على الإناث فنقل الحيوانات المنوية المتحركة (Sperms) بحاصلة إسبرمات الأنثى فلا تستمر الأنثى فى البحث عن ذكور أخرى لتنتقل لها الإسبرمات المتحركة إلا أن هناك بعض الأنواع تكفى فيها الأنثى بالحصول على سائل منوى وإسبرمات غير متحركة و يعتقد أن تأثيرها يكون من خلال تفاعلها مع كروموسومات

الخلية بالهجوم على مراكز نشاط أو مجموعات فعالة على جزيء الحمض النووي (كمضادات البيورينات والبريميدينات و التي تدخل بدلا من نواتج التمثيل الضروري لتكوين الخلية في التفاعلات الحيوية بالجسم بدلا منه فتظهر أعراض نقص التمثيل وغالبيتها مركبات كيميائية معقمة للإناث فقط (عكس التعقيم الطبيعي فيكون للذكور غالبا). بينما لم يثبت ذلك على المركبات المولكدة ( في حين تحدث مشتقات الإزيريدين أثرها على الأجهزة التناسلية كخفض نمو حجم المبايض أو نقص حجم المبيض بالإناث وضعف الذكور)

- تلاشي (perishing) للخلايا في مراحل قبل (Premeiotic stages) أو (aspermia) أي قتل الحيوان المنوي أو البويضة بعد تكونها .
- خمول (عدم نشاط) الحيوان المنوي (Inactivating sperm)
- فقدان الإناث المقدرة على وضع البيض تحت تأثير المعقم كمادة سامة
- عند نفاذ وتخلل جزئيات المعقم خلال أنسجة الجسم ربما تؤدي لتخريب الخلايا الجسمية (somatic) التي تؤدي لنهاية الكائن المعرض وهذه الظاهرة غير مرغوبة في عملية التعقيم بالمعقمة الكيماوية لأن نجاح عملية التعقيم يعتمد في المقام الأول على الأفراد المعقمة وخاصة الذكور في إكمالها لدورها بحيواناتها المنوية الخصبة في المجموع الطبيعي. فهناك خاصية غاية الأهمية وهي أن التأكد من نجاح الذكور المعقمة في التعقيم الميداني (الفعلي) لأفراد المجموع الطبيعي يكون في قدرتها على تكرار عملية التزاوج مع الإناث (Multifold mating) ( وهو ما لا يستحب حدوثه مع الذكور الخصبة (Fertile) وعند تلقيح إناث خصبة مع ذكور معقمة فإن ذلك يؤدي لوضع بيض غير مخصب (non-viable) يؤدي بدوره إلى إتخفاض حاد في مجموع الجيل التالي ويتمعظم هذا التأثير ( يصل أقصاه ) عندما تكون نسبة الذكور المعقمة : نسبة الذكور الخصبة : الإناث في المجموع هي (١:١:٣) أو (١:١:٥) أو (١:١:١٠) وهو ما يمكن التوصل إليه بإطلاق ذكور معقمة معمليا إلى الطبيعية أو معاملة المجموع الطبيعي في البيئة بالمعقمة ؛ خاصة إذا ما سبق ذلك المعاملة بمركب سام أو جاذب جنسي (Sexual attracting) )
- ذلك يفرض الحد من كبر المجموع المستهدف .

- ويجب الأخذ في الاعتبار بأن أغلب المواد المعقمة الكيماوية مركبات عالية السمية كما أن لها فعل مطفر ( Mutagenic ) وفعل مشوة ( Teatogenic ) وفعل مسرطن ( Cancenogenic ) .

وتوجد عدة محاولات لتقسيم المعقّمات الكيماوية فمنها ما يحاول تقسيمها على أساس الصفات الوراثية ويستدعي ذلك معرفة تامة لخطوات حيوية عديدة خلال تكوين الخلايا الجنسية أو عند قيامها بوظائفها المختلفة حيث توجد عدة خطوات ابتداء من إنقسام الخلية حتى تصبح الحيوانات المنوية أو البويضات تامة النضج وكذلك عند تكوين الزيجوت فيستلزم عديد من الخطوات الهامة حتى تمام النضج الجنسي سواء في الذكور أو الإناث.

#### ١. المعقّمات المؤكّلة ( Alkylating chemosterilants ) :

يرجع استخدام المواد المؤكّلة الفعالة في عمليات المكافحة إلى عام ١٩٢٩ عندما نشر Patent في كل من ألمانيا وإنجلترا يفيد بأن بعض إسترات حامض الفوسفوريك مثل : بس (٢-كلورو إيثيل) سلفيت bis (2- chloroethyl) sulfite لها تأثير سام على سوسة الحبوب وحلم العنكبوت كما وجد Harris و Zukel ١٩٥٤ مركب ينتمي إلى نفس السلسلة السابقة وهو : (بارا-ترت-بيوتيل فينوكسي) أيسو بروبيل -٢-كلورو إيثيل سلفيت [ (p-tert-butylphenoxy) isopropyl - 2- chloroethyl sulfite ] والذي أمكن تصنيعة تحت أسم أراميت (Aramite) وكان له تأثير فعال على الحلم . وقد سبق هذان العالمان آخر يدعى Lehman ١٩٥٢ والذي أثبت أن لهذا المركب تأثير في إحداثه السرطان في الفئران و تكوين ورم كبدي (Hepatomas) عند خلطه في غذاء هذا الحيوان . هذا علاوة على أنه في سنة ١٩٥٩ ، سنة ١٩٦٠ أشارا Fahmy and Fahmy إلى وجود مركب مشابه لصفات ونشاط مركب أراميت (Aramite) وله تأثير فعال على المادة الوراثية و هو كلورو إيثيل ميثان سلفونات (Chloro ethyl methane sulfonate) و أن له تأثير مسرطن قوى على الخلايا التناسلية المذكرة لحشرة ذبابة الدروسفولا *Drosophila melanogster* نتيجة لإحتمال تحوله داخل الخلايا الحية إلى مركب (S-2-Chloroethyl cysteine) .

وقد زادت رغبة العلماء في دراسة خصائص المواد المؤلفة الكيماوية وإستعمالها في عمليات المكافحة وخاصة تلك المواد التي تتبع إيمينات البولي أيثيلين ( Poly ethelene imines ) مثل مركبات :

- التيبيا : تراي إيثيلين فوسفوراميد ( Tri ethylene Phosphoramid : Tefa )
- و الثيو تيبيا : ثيو فوسفوراميد ( Thio phosphoramid : Thio-tepa ) و اللذين أثبتا كفاءتهما على الباعوض
- بالإضافة إلى المركب تراي إيثيلين ميلامين ( Tri ethylene melamine ) ( TEM) الذى أثبت تأثيره على عدد كبير من الآفات المختلفة من الناحية التقسيمية .

وكان من حسن حظ البشرية تأخير إنتاج مثل تلك المواد لإستعمالها فى تعقيم الحشرات بغرض المكافحة نتيجة لخطورتها الشديدة على كل من يقوم بتداولها والصحة العامة بالرغم من أنه قد حان الوقت الذى تجمعت فيه معلومات كثيرة جدا عن ميكانيكية عمل هذه المواد سواء أكان كيميائيا أو بيولوجيا .

وقد استُخدم هذا التطور فى إستعمال هذه المركبات الكيماوية فى علاج مرض السرطان . أما هؤلاء الافراد الملمين بكيفية الإستخدام الآمن لهذه المركبات فقد أصدروا تحذيرات فى ذلك الوقت لسوء إستخدام هذه المواد فى مكافحة الآفات نتيجة لتأثيرها الوراثى الضار والذى قد ينعكس على البشرية . تعرف الأكلة بأنها إحلال ذرة الأيدروجين فى الجزيء بمجموعة ألكيل والمركبات التى لها المقدرة على هذا الإحلال تختلف كثيرا فى تركيبها و لكن الصفة الكيماوية الوحيدة المشتركة بينها والتى تجمع بين أفراد هذا النوع من المواد هى مقدرتها على الإتصال بمراكز غنية فى الإلكترونات .

فالمواد المؤلفة مواد محبة للإلكترونات ( Electrophiles ) تحمل شحنة موجبة و تبحث عن المواد النيوكليوفيلية وهى مركبات قطبية تحمل شحنة سالبة تعطى زوج من الإلكترونات إلى الجزيء العضوى لتتفاعل معها أى أنها تتقبل زوج من الإليكترونات من الكربون فى التفاعل العضوى وتسمى هذه العملية بالإحلال النيوكليوفيلى ( Nuclpophilic substitution ) أى أنها مركبات كيميائية يمكنها إضافة مجموعه ألكيل بإستبدال الهيدوجين أو بدون إستبدال فى المادة الوراثية الأساسية وهى ذات فعل قوى فى أحداث تغيرات بإنقسام الخلايا أو تسمم التواة بالأنسجة حيث يوجد نمو سريع وتطلق عليها

(Radio mimtic compounds) حيث يماثل تأثيرها الاشماع ومنها مستقات الازيريدين (تيا - ميتا - افولات - ثيوميتا - تريامين) ومركبات اخرى تتبع مجاميع اخرى كالكلوروميوسيل (Chlorombucil) حيث تقوم افراد هذه المجموعة من المعقمات بالأكلة غير العكسية (Irreversible alkylating) من خلال إحلال مجموعة الأكيل (Alkyl group) محل ذرة هيدروجين بمركز محب للنواة (Nucleophilic) من خلال تفاعل إستبدالي محب للنواة اى أكلة الأهداف المحبة للنواة وهو ما يعزي إلي مقدرتها على التفاعل مع المراكز الغنية بالكثافة الإلكترونية (اى تستقبل زوج إلكترونات من الكربون أثناء التفاعل) فتمنع بذلك إمكانية إستخدام هذه المركبات الحيوية مرة أخرى من قبل الكائن الحى المستهدف وتحدث عملية الأكلة لحمض الديزوكسى نيوكليك (DNA) وحمض الريبونوكليك (RNA) كذلك عديد من البروتينات الحيوية حيث تفيد التقارير بأن عملية الاكلة التى تحدث داخل الخلايا أنما تحدث بنفس القدر (على أساس الوزن) في الأحماض النووية (RNA & DNA) والبروتين وحيث أن الوزن الجزيء للأحماض النووية كبير عن البروتين ، فإن عملية أكلة الجزيء تكون مرتفعة جدا في الأحماض النووية كما أن أكلة بروتين الكائنات الحية بواسطة المواد المؤلكة تعتبر منخفضة جدا إلا إذا حدث اختيار أو تفاضل من المواد المؤلكة لبعض المواقع الفعالة في البروتينات مثل مجموعة الثيول (Thiol) في الجلوتاثيون (Glutation) التى تهاجم وتؤلك بواسطة مركب ميليران (Myleran) أو الخردل الكبريتى

وترجع عدم خصوبة الإناث المعاملة بمثل هذه المركبات إلى عملية أكلة الهدف فتمنع إستخدامه أو دخوله في عملية التكاثر حيث تختلف المواد المؤلكة عن بعضها البعض من حيث تأثيرها على الأهداف المتبانية إلا أن جميعها تشترك في تأثير بيولوجى واحد .

ويجب أن تكون الجرعة من المادة المؤلكة كافية او حتى تبقى الجزيئات الهامة حيويا في تلامس لها كالخلايا الجنسية حتى تؤدي الى العقم فالجرعات المعقمة من المواد المؤلكة تلعب دورها على الكروموسومات والإضرار بجزيئات حمض الديزوكسى نيوكليك (DNA) عند هدف أو أكثر .

والمعقمات من هذا النوع تملك نوعين من التأثير : المعدى واللامس (Stomach and contact action) وغالبا ما يكون التعقيم فيها للذكور مؤدية فى

النهاية الى تغيرات كروموسومية (Chromosomal aberrations) فى صورة كسر للكروموسومات فى الخلايا الجنسية الذكرية وهو ما يؤدي بدوره لفساد الزيجوت (Zygote perishing) المتكون كنتيجة للإخصاب أو لعدم فقس البيض الموضوع بالإثاث . وأغلب أفراد المعقمات من هذا النوع هى مشتقات للإيثيلين إيمين (ethylene imine) والتي حلققتها تعد كعامل للنشاط المعقم وتشمل المركبات التى تؤدي لخفض النشاط الجنسي للذكور وفى نفس الوقت الحيوية وهى مواد عالية السمية للبشر والحيوانات ذوات الدم الحار (Warm blooded animals) ولها أيضا فعل مطفر ومشوة ومسرطن و فى كثير من الحالات أدت فى نفس الوقت إلى تعقيم الثدييات والحلم (Mites) . وغالبا ماتقسم المركبات المؤكولة إلى:

#### ١-١- مركبات أزيридиئية (Aziridines) :

وأهم المركبات المؤكولة البيولوجية هى المركبات المشتقة من الأزيридиين وتتقسم إلى قسمين تبعا لإمكانية الحصول على زوج الإلكترونات الحر الموجود على ذرة النيتروجين فاما أن تكون أزيريدينات قاعدية أو متعادلة وليس هناك حدا فاصلا بين هاتين المجموعتين ولكن العامل المهم الذى يحدد إمكانية الحصول على زوج الإلكترونات الحر وعليه قاعدية أو تعادل المركب هو طبيعة الاستبدال فى المجموعة (R<sub>1</sub>) و بمعنى آخر فان المواد المؤكولة هى مركبات كيميائية لها القدرة على استبدال ذرة الأيدروجين مركب بيولوجى هام بمجموعة ألكيل (CH<sub>3</sub>) أى ادخال مجموعة الأكيل فى الجزيء البيولوجى .

وعموما فإن الإستبدالات التى تعمل على إعطاء أو ترك الإلكترون الحر، مثل مجموعة الألكيل تزيد من قاعدية النيتروجين ومثل هذه المركبات من الأزيридиين تكون غير نشطة كمعقمات أما تلك الإستبدالات التى تعمل على جذب الإلكترون فإنها تؤدي إلى خفض قاعدية المركب وتكون نشطة كمعقمات ومعظم المعقمات الكيميائية الفعالة تنتمى إلى المجموعة الأخيرة . ومركبات الأزيридиين مركبات تحتوى على نيتروجين فى حلقة ثلاثية غير متجانسة وكما سبق فإن زوج الإلكترونات الحرة الموجودة على ذرة النيتروجين فى هذه الحلقة هو المسئول عن قاعدية المركب وما يتبعه من قدرة تفاعلات مع المركبات المحبة للنواة (مركبات نووية) وتعتبر حلقة

الأزيريدين الثلاثية ذات تركيب ( Highly Strained ) ومنخفضة في الثبات الحرارى مما يؤدي إلى تكوين تفاعل أيونى وسطى بسهولة :

فالسهولة التي تكتسب بها ذرة النيتروجين بروتون ، والسهولة التي تفتح بها حلقة الأزيريدين والتفاعلات مع ذرة الكربونيوم كلها تتوقف على الإستبدال في هذه الحلقة . وجدير بالذكر فإن أى ذرة من ذرات الهيدروجين الخمسة يمكن أن تستبدل وتأثير هذا الإستبدال يمكن التنبأ به بسهولة إذا أخذنا فى الاعتبار المستبدل وطبيعته إذا كان الإستبدال فى أكثر من ذرة هيدروجين أصبح التنبأ صعبا فغالبا يكون التنبأ الفعلى والمؤكد هو واحدا فقط لذا ستقتصر المناقشة على إستبدال ذرة هيدروجين واحدة .

وقد يكون الإستبدال على ذرة الكربون أو النيتروجين وحيث أن ذرتى الكربون فى حلقة الأزيريدين متوازنة فيوجد احتمالان للإستبدال الغير متوازن .

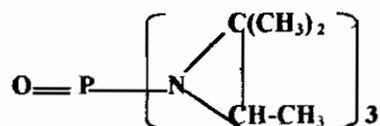
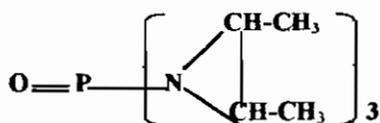
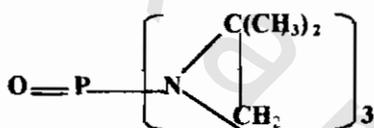
فالإستبدال على ذرة النيتروجين قد يعمل على زيادة أو نقص فى إمكانية الحصول على زوج الإلكترونات الحرة كما سبق وهكذا يتحكم فى معدل تفاعل الخطوة الأولى ( I ) . أما الإستبدال الأساسى على ذرة الكربون فيعمل على زيادة أو نقص الكثافة الإلكترونية ( Electron density ) على ذرة الكربون وبالتالي تعمل على زيادة أو نقص التفاعلات فى أيون الكربونيوم ( Carbonium ion · II ) وخاصة إذا اتصل المستبدل ( Substituent ) على ذرة كربون ناقصة الإلكترونية ( Carbon electron deficient ) وطالما حدث الإستبدال على ذرة الكربون الموجودة فى حلقة الأزيريدين ( III ) أصبحت ذرتا الكربون غير متوازنة ويتكون أيونان من الكربونيوم المتشابهة ( Isomeric Carbonium ion · IV & V ) .

أيضا وجد أن الإستبدال على ذرة الكربون فى حلقة الأزيريدين له أهمية متلثة فى ذلك مثل الإستبدال على ذرة النيتروجين فبالرغم من أن الإستبدال على ذرة الكربون لا يؤثر تأثيرا مباشرا على قاعدية مركب الأزيريدين إلا أنه يؤثر تأثيرا فعالا على التفاعلات التي تعمل على كسر أو فتح حلقة الأزيريدين وبالتالي على نشاط عملية الأكللة وعلية يقلل من قاعدية المركب كمعقم كيماوى بمعنى آخر فإن أى إستبدال على ذرات الكربون فى حلقة الأزيريدين للمعقمات الكيماوية تقلل من نشاطها كمعقم كيماوى (ولم يؤخذ فى الإعتبار ما إذا كانت مثل هذه المركبات لها تأثير سمي أو خواص إيبادية )

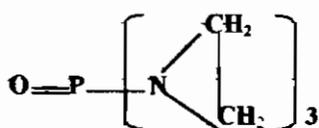
وليس هناك علاقة بين سمية مركبات الأزيريدين وفعاليتها كمعقم كيميائي فيفضل استعمال للمركب عديم السمية وفعاليتها كمعقم متوسطة عن مركب ذو فاعلية شديدة وفي نفس الوقت تكون له سمية مرتفعة جدا فمثلا مركب ميتيبيا (Metepa) الذي يعتبر ذو فاعلية أقل من مركب التيبيا (Tepa) إلا أنه يعتبر معقم كيميائي له قيمة في التعقيم وذلك لأنه أقل سمية وأكثر ثباتا من المركب الثاني : تيبيا (Tepa) .

هذا وقد وجد أن الاستبدال الميثيلي (إدخال مجموعة ميثيل) في حلقة الأزيريدين يقلل من فاعلية المركب . ولا تؤثر مجموعة ميثيل واحدة في فاعلية مركب شديد التأثير مثل مركب التيبيا (Tepa) بل أن مجموعتين أو ثلاثة مجموعات ميثيل هي التي تؤدي إلى جعل المركبات فعالة بدرجة محددة أو عديمة الفاعلية والمركبات التالية تبين هذا التأثير :

مركبات محدودة أو عديمة التأثير

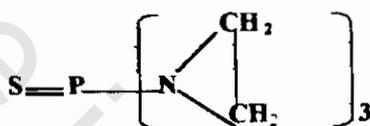


مركبات نشطة

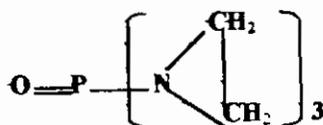


كذلك فقد وجد أن كهربية الذرة المركزية التي تتصل بها مجموعات الأزيددين لها أهمية كبيرة في نشاط المركب كمعقم كيميائي فقد أثبتت التجارب أنها المسؤولة عن نشاط المركب ، فالمركبات التي تكون ذراتها المركزية مشحونة بشحنة موجبة عالية تكون أكثر فاعلية من تلك الأقل في شحنتها الكهربية الموجبة :

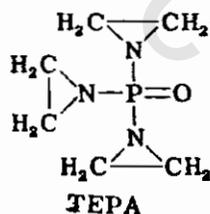
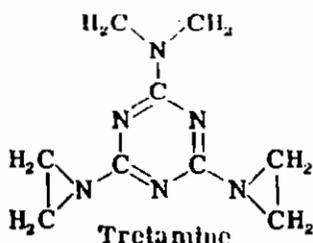
مواد محدودة نو عديمة النشاط



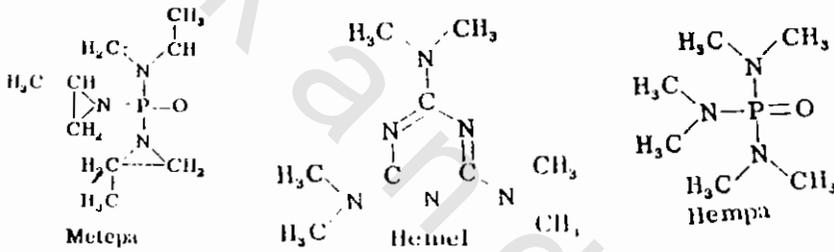
مواد نشطة



وتختلف مركبات الأزيددين في عدد حلقات الأزيددين كمجاميع فعالة الذي يحتوى المركب فبعضها يحتوى على حلقة واحدة الأخر يحتوى على أكثر من حلقة حتى تصل الى عديد من الحلقات وأشهر وأنشط مركبات الأزيددين المحتوية على عديد من المجاميع الفعالة هي التيبيا ( Tera ) والتريتامين ( Tretamine ) والأفولات ( Apholate ) .



ودرجات الحرارة العالية (أكثر من ١٠٠ م) أو وجود العوامل الحامضية المساعدة تعمل على التحلل السريع لهذه المركبات (التيبيا و التريتلامين و الأفولات ) ، ومعادلة الوسط الذي تعمل فيه مثل هذه المعقمات قد يزيد أحيانا فاعليتها وثباتها وعند تحلل التيبيا (Tepa) و الميثيبيا (Metepa) فإن نواتج هذا التحلل التي لا تحتوى على حلقات أزيديين تكون غير نشطة كمعقمات كيميائية وعلى العكس من ذلك فإن بعض المركبات عندما تفتح حلقاتها نتيجة للتفاعلات تؤدي إلى إعطاء نواتج تكون لها خاصية الأكلية . هذا بالإضافة إلى أن بعض المعقمات الغير مؤكلة تكون مشابهة للمواد المؤكلة ، مثل الهيميل (Hemil) و التريتلمين (Tretamine) ومركب الهيمبا (HMPA) المشابه لمركب التيبيا . وفي نفس الوقت فإن نواتج تحلل بعض المواد المؤكلة لا يفقد تأثيره كمعقم بل يظل الناتج هذا محتفظا بتأثيره أما التحلل المائي أو البلمرة (Polymerization) فتؤدي إلى فقد نشاط المعقم .



درجة ذوبان المعقمات في الماء لها أهمية كبيرة وخاصة تلك المركبات التي تظهر نشاطها عند استعمالها على السطح فالمركبات : تيبيا و تريتلمين و أفولات و الميثيبيا بالإضافة إلى المركبات : همبا و أفاميد تذوب كلها في الماء ومعظم المذيبات العضوية . ومركب Tepa الذي يعتبر محبا للماء فيعتبر مناسباً جداً لإستعماله على الأسطح باللامسة ونظراً لبقاء السطح المغطى به لرجاً لمدة طويلة فينتقل بسرعة إلى الأفات التي تلامسه . وتختلف مركبات الأزيديين باختلاف التركيب والكانن الحى المستقبل معه المركب فالمركبات التي تعتبر عالية النشاط تقل خطورتها بطول المدة عندما تتلوث بيئتها ما بها ، لكن يجب أن نأخذ في الإعتبار وألا نهمل الكميات التي تنقلها الأفات المعاملة إلى الإنسان وطعامه مهما صغرت قيمتها .

#### ١-١-١-١ الأڤولات ( Apholate : APN ) :

- هو إحدى أفراد مجموعة المعقمات الأزيريدنية ورمزة الجزئي (  $C_{12} H_{24} N_4 P_3$  )
- وينوب في الماء بمعدل ٢٠٠٠٠٠ جزء في المليون ويرتفع معدل نوبابة الى ٧٠٠٠٠٠ جزء في المليون في الكحول .
- والمركب غير ثابت في وجود الحرارة ولهذا يتم حفظة على درجة الصفر (حيث يمكن وأن يبقى دون تغير على هذه الدرجة لمدة شهرين)
- يتحلل في الوسط الحامضي بينما يكون ثابت في الوسط القلوي .
- يثبط المركب تخليق حمض الديزوكسي نيوكليك ( DNA )
- يثبط نشاط إنزيمي لآكتيك دي-هيدروجينيز : ( Lactic dehydrogenase )
- LDA الفوسفاتيز القلوي ( Alkaline Phosphatase : ALP ) مما يؤدي في النهاية لخمول الحيوانات المنوية .
- يمكنة التعقيم حتى تركيزتراوح بين ٠,٣ - ٢,١% فيوقف تكوين الحيوانات المنوية داخل الخصية و تكوين البويضات داخل المبيض .

#### ١-١-٢-١ التيبا ( Tera : Aphoxide ) :

- إحدى أفراد مجموعة المعقمات الأزيريدنية ورمزة الجزئي (  $C_6 H_{12} N_3 PO$  )
- ينوب في الماء وينوب تماما بالكحول والأسيتون والإيثر
- المركب أكثر ثباتا للحرارة عن المركب السابق
- يتحلل في الوسط الحامضي بينما يكون ثابت في الوسط القلوي
- يؤدي المعاملة بالمركب إلى تثبيط تخليق حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) وتلف للكروماتيد.

#### ١-١-٣-١ مركب ميتيبا ( Metepa : Mcthaphoxide ) :

- يتبع أيضا مجموعة المعقمات الأزيريدنية ورمزة الجزئي هو (  $C_9 H_{18} N_3 PO$  )
- ينوب كلية (تماما) في الماء معظم المذيبات العضوية
- يتحلل بالوسط الحامضي بينما يكون ثابت بالوسط القلوي

- فعلة يتأتى من تهيئة لتخليق حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) حيث يحتوى على مجموعة ميثيل (methyl group: CH<sub>3</sub>) بكل حلقة من الثلاث حلقات .

#### ١-١-٤- مركب المورزيد (Morzid) :

- أحد افراد مجموعة المركبات الأزيديدينية ورمزة الجزيئي (C<sub>8</sub> H<sub>16</sub> N<sub>3</sub> OPS)
- مركب ضعيف الذوبان فى الماء وينوب ببعض المذيبات العضوية كالإثير البترولى والتولوين والبنزين
- يتحلل بالوسط الحامضى وثابت فى الوسط المتعادل والقلوى
- يودى أيضا إلى تهيئة تخليق الأحماض النووية .

#### ١-٢-٢- مركبات الخردل النيتروجيني (Nitrogen Mustards):

تدخل هذه المجموعة تحت المواد المؤكدة . وقد عرف تأثيرها فى علاج السرطان منذ أمد بعيد وبالرغم من أن عددا كبيرا من أفراد هذه المجموعة قد أثبت كفاءة فى علاج الأورام إلا أن قليلا منها فقط هو الذى يعطى تأثيرا معقما . فغاز الخردل والمركبات المتشابهة تستطيع إحداث طفرات فى منطقة الخلايا الجرثومية . وباستبدال ذرة النيتروجين بدلا من ذرة الكبريت بجزء غاز الخردل أدى لتغير كبير فى فاعلية الغاز وسمى بغاز الخردل النيتروجيني (Nitrogen Mustard gas) حيث تعمل هذه المجموعة على إحداث الطفرات ومن أمثلتها :

#### ١-٢-١- مركب كلورأمبيوسيل (Chlorambucil):

- يعتبر مركب عالي التأثير فى إحداث التثوهات فى الكلى والحوالبين فى ٩٥% من أجنة الفئران (Rats) وذلك عند معاملة الأمهات فى اليوم الثانى عشر من الحمل بهذا المركب هذا بالإضافة إلى حدوث مثل هذه التثوهات فى الإنسان عندما أعطيت الأم المادة خلال الثلاث شهور الأولى من الحمل .

٢- مجموعة المعقّمات المضادة لنواتج التمثيل الغذائي (Antimetabolites):  
وهي المركبات المتشابهة كيميائياً وتركيبياً للمكونات الحيوية في النظام البيولوجي للكائن الحي فتشابهها مع نواتج الإيض الهامة ومقدرتها في أن تحل محلها أو إزاحتها من مكاتها فتصبح عملية التمثيل الغذائي غير فعالة . فهي مركبات تمتع بتركيبية بنيائية لجزيئاتها قريبة الشبة جدا لنواتج التمثيل الطبيعية ( Natural metabolites ) لأي عضو بالكائن المستهدف وعند دخولها العضو فإنها تحل محل نواتج التمثيل الطبيعية للعضو خلال تفاعل تبادلي أي أنها مواد تدخل بدلا من نواتج التمثيل الضرورية لتكوين الخلية في التفاعلات الحيوية بالجسم بدلا منه فتظهر أعراض نقص التمثيل و غالبيتها مركبات كيميائية معقمة للإناث فقط .

وقد يدخل تحت هذا الإصطلاح بعض المركبات التي تتدخل في عرقلة إنتاج بعض المواد داخل جسم الكائن الحي أو عرقلة إستخدامة مثل الأحماض الأمينية والبيورينات ( Purines ) والبريميدينات ( Pyrimidines ) والهورمونات . وتستخدم من هذه المركبات ما يستعمل في علاج مرض السرطان مثل مشابهات حمض الفوليك والبيورينات والبريميدينات بالإضافة إلى الجلوتامين ( Glutamine ) فهي تساهم في التخليق الحيوي للبروتينات النووية ( Nuclproteins ) و التي لها نشاط تعقيمي عالي بمجرد دخولها للعضوحيث أن هذه المواد تخرب التخليق الحيوي ( Violate synthecsis ) للأحماض النووية في أنوية الخلايا الجنسية حيث تعتمد فاعليتها على نشاط عمليات التخليق في أنوية الخلايا في بيض الإناث البالغة وهو ما يفسر أو يشرح السبب في كون هذه المركبات تعقم فقط الإناث.

ويلاحظ أن لمضادات التمثيل فعل معدي رئيسي ( Main stomach action ) و لهذا تعامل بها الكائنات المستهدفة من خلال إضافتها للغذاء و يكون أندي تركيز يستخدم مع الغذاء هو ٠,٠٠٢٥ % كذلك فمن الأهمية بمكان الإشارة هنا إلى درجة سميتها العالية للبشر و الحيوانات كما أن لها تأثير على الأجنة علاوة على تأثيرها المطفر ( Embryotoxic & Mutagenic effect ) .

والمعقّمات الكيماوية التي تمثل هذا القسم تنتمي إلى مجموعة من المركبات تمتع تكوين الأحماض النووية وأي معقم كيماوي يدخل تحت هذه المجموعة من المركبات يجب وأن يكون متخصصا في عملة بمعنى ألا يؤثر على جميع العمليات الحيوية بالكائن فيما عدا عملية التكاثر .

وقد وجد أن معظم مضادات نواتج التمثيل هذه يكون تأثيرها على الإثاث الكاملة دون ذكورها وذلك لأن عملية تكوين الأحماض النووية في الإثاث مستمرة بسبب عدم إكتمال نمو المبايض (Ovaries) في كثير من الحشرات.

وعند معاملة الأنثى بمثل هذه المواد في وقت تكوين الأحماض النووية يظهر تأثير عام على كثير من الأنسجة وليس على المبايض فقط أما الذكور الكاملة فهي لا تتأثر وذلك لأنها دائما ما تحتوى على حيوانات متوية تامة النضج تعمل على مقاومة مفعول هذه المركبات .

وتتقسم مضادات نواتج التمثيل الغذائي إلى عدة أقسام أهمها:

#### ١-٢-١- مشابهات البيورين - البريميدين ( Purine- Pyrimidine Analogs )

وهذه المشابهات تؤثر على عملية التمثيل الغذائي في الخلية الطبيعية بثلاث طرق تتلخص فيما يلي :

- تتنافس مع النيوكليوتيدات ( Nucleotides ) على الإنزيم فتمنع دخول الأخيرة في تكوين الأحماض النووية .
- أو تمنع تكوين النيوكليوتيدات فيقف بدوره تخليق الأحماض النووية .
- أو تتحد هذه المضادات مباشرة مع الأحماض النووية المتكونة فتعمل على بعض الإضطرابات في عملية التمثيل الغذائي . هذا علاوة على أنه في بعض الأحيان تؤثر مضادات نواتج التمثيل الغذائي هذه بجميع الطرق السابقة الذكر .

ومن أمثلة مضادات نواتج التمثيل الغذائي :

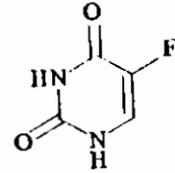
١-١-٢-١- مركب ٥-فلورويوراسيل ( 5-Fluorouracil : 5-Fu ) :

١-٢-٢-١- حمض ٥-فلوروأوراتيك ( 5-Fluorooratic Acid : 5 FO ) :

□ ويقوم هذان المركبان بالتأثير عن طريق الثلاث خطوات السابقة الذكر .

- ويلاحظ أن تأثيره التعقيمي يكون على الإثاث أكثر من الذكور رغم أنه من الأفضل لنجاح عملية التعقيم لمعقم ما أن يكون الفعل الأقوى على الذكور وليس الإثاث حيث أن الذكر يمكن وأن يلقح أكثر من أنثى .

- وكذلك أيضا يلاحظ شدة تأثيرها على الإناث البالغة خاصة عند إضافتها للغذاء المتناول .
- والمركب الأول ضعيف الذوبان في الماء (١٢٠٠ جزء في المليون) وأضعف ذوبانا في المذيبات العضوية فتبلغ في الكحول ٩٢٠ جزء في المليون ويلاحظ ارتفاع درجة الذوبان تدريجيا بزيادة أس تركيز أيون الهيدروجين (pH). بينما المركب الثاني صعب الذوبان في الماء.
- والمركب غير ثابت بالحرارة العالية بينما الثاني ضعيف الثبات
- تتلخص مكانية فعلة في تثبيط تخليق حمض الديزوكسي - نيوكلييك (DNA) بينما تتلخص ميكانيكية فعل المركب الثاني التعقيمي في تثبيط تخليق حمض الديزوكسي بيوكلييك
- وحيث أن الاعتقاد السائد بأن هذين المركبين يهدما داخل الجسم إلى ٥-فلوروريديليك (5-Fluorouridylic acid) فيتوقع تشابها في تأثيرهما.



5-Fluorouracil

- ٢-١-٣- مركب ميركابتوبورين (6-Mercaptopurine) :
- أظهر المركب بإستخدامه عبر الغشاء البريتوني للفئران الكبيرة في اليوم السابع والثامن من الحمل الصفات التالية :
- ( Anophthalmia )
  - ( Microphthalmia )
  - إستسقاء الرأس ( Hydrocephaly )

- ٢-١-٤- مركب ٦-كلورو بيورين (6-Chloropurine) :
- أدت المعاملة بهذا المركب المشابهة للبيورين إلى حدوث إستسقاء الرأس ( Hydrocephaly ) في نفس الحيوان .



٢-٢-٢-٢-ميثوتركسات (Methotrexate) :

مركب (Methylfolic) وهو مضاد في فعلة لعمل حمض الفوليك يعتبر مركب مسبب لحدوث التشوّهات .

التطبيق الميداني للمعقمات الكيماوية (Practical application) :

يواجه التطبيق الميداني للمعقمات الكيماوية عقبات كثيرة فالهوة بين الإختيارات المعملية والتطبيق الميداني واسعة مما يتحتّم معه إجراء المزيد من الدراسات والإختيارات ليتسنى معه الحصول على معقم كيميائي تطبيقية الميداني ناجح :

١-التعقيم المبدئي (Primary Screening) :

حيث يتمّ تقييم أولى للمعقم العادي على الكائن الحي المختبر التعرف على الأثر التعقيمي وعلاقة التركيب الكيميائي للمعقم ودرجة النشاط التعقيمي له للحصول على مشتقات أكثر فاعلية مع توفير طرق تربية نموذجية يتسنى معها تقصير دورة حياة الكائن مع سهولة تقدير النسبة المئوية للقمس أو التغرر أو الكفاءة التتاسلية . والتقييم المبدئي لا يعطى معلومات واضحة وكاملة عن المعقم لإعتماد النشاط الكيميائي لجزيء المعقم على كلا من :

١-١-طريقة المعاملة : ( Mode of adminstraion ) :

حيث تختلف طريقة تأثير المركب باختلاف المعاملة لذا من الصعب تقييم كفاءة المركب قبل أختيار الطريقة المثلى للمعاملة فقد تكون المعاملة عن طريق الفم (Orally) مع الغذاء (Feeding) أو بمياة الشرب (Drinking water) أو المعاملة القمية (Topical application) أو بالحقن (Injection) أو بالغمر (Dipping) أو بالرش (spraying) أو بالتعريض للأسطح المعاملة (Treated surfaces) حيث الثلاث طرق الأخيرة تمثل خلط للطريقتين الأولتين.

١-٢-الطور المعامل

١-٣-الكائن المعامل

١-٤-المركب المستخدم للتعقم :

حيث كانت أحسن مجاميع المعقمات التي تمت معاملتها هي أفراد مجموعة الأزيريدينات (Aziridines)

٢-اختبارات خاصة ( Special tests ) :  
تتضمن عدة اختبارات تهدف لإعطاء صورة أكثر وضوحاً عن مدى  
أثرها التقييمي لتحديد إمكانية ومدى وأتجاه إستخدامه :

٢-١-الجرعة المؤثرة ( Effective dose ) :  
وهي الجرعة التي تحدث أكبر نسبة تعقيم حيث يعتمد إختيار المعقم على:

- حدود الأمان ( Safety margin )
  - التأثير التعقيمي ( Sterilizing effect )
  - التأثير الإبدي ( Testicidal effect )
- كما هناك ثلاث عوامل أمان أخرى ألا وهي :
- ٢-١-١-عامل الأمان : ( SF<sub>1</sub> ) :

وهو الجرعة القاتلة للنصف ( LD<sub>50</sub> ) من الكائن وتحسب من خط  
الجرعة المميتة مقسوما على الجرعة المعقمة للنصف ( ED<sub>50</sub> ) من خط  
الجرعة المسبب للمعقم = ( ED<sub>50</sub> ) + ( SF<sub>1</sub> ) ( ED<sub>50</sub> ) > ٥

- فإذا كان ناتج القسمة < ٥ فإنه يمكن إستخدام المعقم الكيمائي بنجاح .  
ويعيب إستخدام عامل الأمان الأول ( SF<sub>1</sub> ) ما يلي :
- إعتماده على الجرعة القاتلة للنصف والمؤثرة بالتقييم على النصف
  - والتي لا تعبر بدقة عن مستوى التقييم المطلوب : مستوى التقييم الكامل .
  - ميل خطوط الإنحدار .

٢-١-٢-عامل الأمان الثاني ( SF<sub>2</sub> ) :

- وهو القيمة : ED<sub>99.99</sub> - ED<sub>0.01</sub> ÷ LD<sub>٥٠٠١</sub>
- فإذا كانت القيمة < الصفر يستخدم المركب كمعقم ناجح بدون موت
  - ويلاحظ أنه لا يعتمد على ميل ( إنحدار ) الخطوط .

٢-١-٣-عامل الامان الثالث ( SF<sub>3</sub> ) :

- ويتم الحصول على قيمة بقسمة أكبر ( أقصى ) جرعة مسموح بها على  
أقل جرعة مؤثرة : ( SF<sub>3</sub> ) = أكبر جرعة محتملة ( Max . Tolerated dose )  
أقل جرعة مؤثرة ( Min effective dose )

- فإذا كانت قيمة <1 فإن المركب يستخدم كمعقم ناجح
- ويعتمد قيمة على النتائج الفعلية للتجربة وليست على نتائج تجارب
- أحصائية ( كما في عامل الأمان الأول والثاني ) فأقل جرعة مؤثرة E.D 99 و أكبر جرعة مسموح بها.

#### ٢-٢-٢- استجابة الجنس ( Sex-response ) :-

حيث يكون من المفضل أن تكون إستجابة كل من الذكر والأنثى مرتفعة للمركب المختبر حيث أن إستجابة (حساسية) أحد الجنسين بون الآخر يقلل من إمكانية التوصل إلى تعقيم فعال ومجدي فحساسية الأنثى للمعقم غير كافية لخفض المجموع (Population) حيث تعقيم الذكور هو الأجدى والأكثر فاعلية وتأثيرا عن الإناث لقدره الذكر على تلقيح أكثر من أنثى : تلقيح متعدد (Multiple mating) فبالنسبة للمعقات المضادة للمثلاث (Antimetabolites) نجد أن تأثيرها على الإناث يكون أكبر من مثيلة على النشاط التمثيلي ( يكون أكثر حساسية جدا ) لأي مؤثر خارجي خاصة إذا ما كان مضاد المثلاث يوقف نمو المبايض وتحلل وتمتص البويضات بالأنثى وكلمت تقامت الأنثى في العمر ينخفض مستوى هذه التأثيرات ونادر ما يحدث هذا في حالة الذكور حيث معظم الحيوانات المنوية الكافية للإخصاب تتكون قبل خروج الطور الكامل لعدة ساعات . وعلية فيمكن إستخدام المركب المعقم بالحقن مثلا أثناء فترة النشاط الخاصة بمراحل تكوين الحيوانات المنوية وقد تمنع الخاصية السابقة كمضاد للمثلاث إمكانية تطبيقها بنجاح للإناث عموما ولكن نجد أن الجرعات الضئيلة منها كافية لاحداث عقم كامل بالإناث وهو مايعوض ذلك. أما مجموعة داي مثل أمينات كالهмба (Hempa) والهيميل (Hemcl) تظهر تخصص في عقم الذكور كذلك بعض مركبات الكبريت - تراى أزينلت (S- Triazines) حيث تؤدي لعقم بالذكور وجرعات أقل عشرة مرات عن الإناث. وعند خلط المركبات الأخيرة مع مضادات المثلاث يتسنى الحصول على تعقيم كامل للذكور والإناث وبتراكيزات منخفضة مع خفض السمية.

#### ٢-٢-٣- ثبات التأثير التعقيمي ( Permanence ) :-

قصد يكون تأثير الجرعة المعقمة مؤقت فتعود للخصوبة مرة أخرى بعد فترة ثبات (Sterility duration) حيث يتاح للأفراد المعقمة التزاوج مع ذكور و

إناث خصبة حيث أدى إخلال الذكور العقيمة بمركب تيبا محل ذكور طبيعية انخفاض معدل الفقس من ٨٧,١ % إلى ٢٥,٥ % وهو ما يشير لأن الذكور العقيمة قادرة عند إخلالها محل الطبيعية إلغاء فعل التلقيحات الأولى أى قدرة الحيوانات المتوية المعقمة على منافسة الحيوانات المتوية الطبيعية. أما عند إخلال ذكور طبيعية محل عقيمة زاد بها الفقس من صفر إلى ٥٣,٤ % .

ويلاحظ أنه قد تؤدي زيادة تركيز المعقم لأضرار جانبية ( Side effects ) كإخفاض فترة حياة الكائن وهناك لا يبقى أثر المعقم طويلا لموتها فيمكن للذباب المنزلي إكمال عشرون دورة لتمام الخلية التناسلية أى (Gonotrophic cycles) وهى مازالت حية أى حوالى خمسة وأربعون يوم حيث تصل فترة النشاط الجنسي أقصاها فى بداية الطور الكامل فتضع أكبر كمية ممكنة من البيض ثم تقل مع تقدم العمر تدريجيا .

#### ٢-٤- التخصيص ( Specificity ) :

ويشير عن التخصيص باختلاف نشاط المركب من كائن حي لآخر فهو يختلف باختلاف الكائنات المختلفة حيث يكون مؤثر على الكائن المستهدف . وعموما فالتخصص فى المعقمات الكيميائية على جدا باستثناء بعض أفراد مجموعة الأزيريديينات ومضادات الممثلة وعموما تفضل درجة التخصص العالية حتى لا تؤثر على كائن حي آخر قد يكون وجوده فى البيئة مفيد كالمفترسات والمتطفلات والنحل . . .

• كذلك تختلف درجة التخصص باختلاف الأعضاء المختلفة بالكائن وكذلك باختلاف الطور المعامل من الكائن ولهذا يجب تحديد الطور المعامل الأكثر حساسية تجاه المعقم فالحشرات ذات التطور الكامل نجد أن الطور اليرقى يظهر نشاطا ملموسا ( عدا يرقات البعوض ) خصوصا برتبتي حرشية وعمدية الأجتحة حيث يعتبر طور العنزة مقاوم للمعقمات ( رغم حساسية العالية للإشعاع ) اللهم أن التعقيم الكيماوى بالمعقمات لعنارى نياية الفاكهة أظهر نجاحا تجاه مركب التيبا فقط وربما يعزى ذلك لتأثيره على طور الحشرة الكاملة .

• كذلك وجد أن الحشرة الكاملة للديدان الحلزونية والذباب المنزلى كانت حساسة خاصة الحديثة الخروج وهو ما يعضد فكرة الأثر

المتبقى من المركب لطور الحشرة الكاملة ولهذا يكون أوضح بالحشرات الحديثة الخروج .

• كما تختلف درجة التخصص باختلاف الجيل ولذا يفضل أن يستمر التعقيم ليس فقط على جيل الأباء بل أيضا على جيل الأبناء خاصة إذا ما تأثر ظهور الأثر التعقيمي لعوامل جينية وهو ما يسمى بالتأثير المتأخر ( Later effect ) لذا فتأثير المعقم النهائي يتم عن طريق حساب النسبة المئوية للتعذر في جيل الأبناء بينما في حالة الدودة الحلزونية ونجاسة الثمار المكسيكية يتم قياس الكفاءة التناسلية والنسبة المئوية للفقس بإنتاج جيل الأباء .

• كذلك نختلف درجة التخصص باختلاف طريقة التعاطي ( Mode of administration )

٢-٥- المنافسة : الإعتداء الجنسي ( Sexual competitive aggressiveness ) :  
المعقم الكيماوي الناجح يجب ألا يؤثر على المنافسة الجنسية أو التزاوجية للكائن المعقم حيث يجب أن يكون لها القدرة الكاملة لمنافسة الكائن الطبيعي ، فقد تكون الذكور المعقمة أقل إستعدادا جنسيا عن مثيلتها الطبيعية .  
وتقاس المنافسة التزاوجية ( الجنسية ) بتقدير نسبة الذكور المعاملة (  $T \circ$  ) والغير معاملة : الطبيعية (  $UT \circ$  ) مع المتواجدة مع إناث عادية (  $UT \times$  ) ثم حساب النسبة المئوية للتعقيم الملاحظة على النسبة المئوية للتعقيم النظرية وهو يعرف بقيمة التنافس ( Competitive value : CV )  
إن قيمة التنافس :  $1 = (CV)$  و هنا تكون المنافسة الجنسية متساوية ( Equal competitive )  
 $1 < =$  و هنا تكون المنافسة الجنسية فائقة ( Hyper competitive )  
أي أن الذكور المعقمة أكثر منافسة ونشاطا  
 $1 > =$  و هنا تكون المنافسة الجنسية محدودة ( Hypo competitive )  
أي أن الذكور المعقمة غير قادرة على منافسة الذكور الطبيعية

وقد تنخفض فترة حياة الكائن المعقم نتيجة التعقيم الكيماوي في حدود يسمح بها فكلما ارتفعت المنافسة الجنسية كلما إنخفضت فترة حياة الإناث

وبالعكس حيث تمتنع إناث الديدان الحلزونية عن التزاوج بعد التلقيح الأول خاصة عندما تكون نسبة الذكور للإناث ١:٣ حيث تحدث لها حالة إزعاج (Harassment) فتتخفف فترة حياتها وهو ما يعد مقياس للكفاءة الجنسية للذكور (Sexual aggressive).

## ٢-٦- المقاومة (Resistance) :

لا تختلف المعقمات الكيماوية عن باقي الكيماويات الأخرى من حيث ظهور صفة المقاومة للكائنات المعاملة بها فإختلاف حساسية الكائنات بإختلاف المادة المعقمة يكون نتيجة إلى تفاوت أفراد المجموع لفعل المعقم وهي أول علامات المقاومة التي ما هي إلا عملية إنتخاب وضغط إنتخابي لأفراد المجموع حيث يزداد نموها بإستمرار التعرض بالأجيال المتعاقبة كالتى ظهرت مع الذباب المنزلي والبعوض الناقل للحمى الصفراء عند معاملتها بمركب الثيبا والأقولات على الترتيب بينما لم تظهر مع الذباب المنزلي عند معاملته بالأقولات لمدة ٨٠ جيل .