

الباب السابع

السموم والملوثات البيئية المطفرة
و تكوين الطفرات (التطفر)

obeikandi.com

تكوين الطفرات: التطفير (Mutagenesis)

تعتبر المعلومات عن علم الوراثة والعوامل الوراثية قديمة منذ الأزل بالرغم من عدم تدوين أي معرفة علمية عنها إلا حديثاً ، فاكششافات العالم مندل Mendel في النصف الثاني من القرن التاسع عشر (١٨٢٢-١٨٨٤) لم تستحوذ علي الإنتباه وأعيد اكتشافها مرة أخرى بواسطة كل من العالمان De Vries ، Correns بالإضافة إلي العالم Tscermark كل علي حدة عام ١٩٠٠ . فالعوامل الوراثية التي أكتشفها مندل قد أسماها De Vries "جينات" ، لذا يرجع الفضل إلي De Vries فهو يعتبر أول من اقترح اصطلاح طفورات (Mutations) وذلك في نظريته المسماة بالنظرية الطفرية (Mutation Theory) (1901) وعليه فقد وضع حجر الأساس لعلم السمية الوراثية (Genetic Toxicology) .

ومنذ ذلك الوقت أصبح واضحاً أن ثبات الجينات ليس حقيقة مسلم بها ، بل أن التغيرات الدائمة يمكن أن تحدث في المادة الوراثية، وعليه يطلق علي الجين الجديد (Mutant) بينما العملية أو الخطوات التي سبقت تكوينه يطلق عليها الطفرات (Mutations) .

وتبعاً لنظرية الطفرات السابق ذكرها والتجارب العديدة التي قام بها De Vries علي ذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaster* نتابعت الإكتشافات وأظهر العالم Thomas Hunt Morgan ومساعدوه أن الجينات تتواجد علي الكروموسومات هذا وقد أصبح العالم Muller أول من عمل علي إحداث الطفرات بواسطة التجارب ، وذلك باستخدام أشعة اكس علي حشرة الدروسوفيلا .

كذلك فإن إكتشاف التركيب الثلاثي الأبعاد وحمض الديزوكسي نيوكلييك (DNA- Three- dimensional structure) بواسطة العالمان Crick & Watson 1953 الذي أدخل الوراثة الجزيئية عصرها الذهبي حيث عرف تركيب الحمض النووي ديذوكسي نيوكلييك (DNA) وتكراره والكود الوراثي وتكوين البروتين بالإضافة إلي حدوث الطفرات وأصبح واضحاً أن الانتخاب الطبيعي والتطور كلها تتواجد في جزئ الحمض الذي يمكنه تكرار أو تغيير نفسه عن طريق الطفرات (Mutations) .

وقد بات واضحا في نهاية الستينات أن الأفراد المعرضة لكثير من المواد المحدث للطفرات والتي تسبب تغيرات وراثية تنتقل إلى الجيل التالي، هذا بالإضافة إلى أن حوالي ٦٠-٩٠% من المواد الكيماوية المسببة للسرطان : المسرطنة (Carcinogenic) هي أيضا مسببة للطفرات ، وعليه فإن عملية تكوين الطفرات (Mutagenesis) يطلق عليها أحيانا السمية الوراثية (Genetic Toxicology) أصبحت ركنا هاما في أبحاث السموم .

وبالرغم من الطفرات ينظر إليها من الجانب السيئ ، إلا أنه يرجع إليها الفضل في تطور الكائنات الحية والوصول بها إلى ما هي عليه الآن وإلا ظلت هذه الكائنات على حالتها البدائية .

وتحدث الطفرات إما في الخلايا الجسمية (Somatic cells) أو في الخلايا التناسلية (Reproductive cells) فإذا حدثت مثل هذه الطفرات في الخلايا الجسمية أدى ذلك إلى تكوين السرطان في البالغين من الأفراد ، بينما إذا حدث في الأجنة قد يؤدي ذلك إلى إحداث تأثيرات تشويهية (Teratogenic effects) ، بمعنى أنها لا تتوارث مع نوالي الأجيال .

أما الطفرات التي تحدث في الخلايا التناسلية فهذه تنتقل إلى الجيل التالي للأفراد الذي حدث معها مثل هذه الطفرات ، وتؤدي إلى الموت أو إلى حدوث أمراض وراثية .

وفي حالة حدوث طفرات متنحية (Recessive mutations) فإنها تنتقل إلى عديد من الأجيال قبل أن تظهر أي تأثير لوجودها .

يوجد العديد من المواد الكيماوية و الملوثات البيئية في البيئة المحيطة بالكائن الحي تعمل على إحداث الطفرات في الخلية التي قد تكون على مستوى الأصول (Bases) ، أو في تركيب جينات الكائن الحي ، أو على مستوى الكروموسومات أو حتى في المجموع الجيني بأكمله ، بمعنى آخر عندما تتغير مكونات الصفات والعوامل الوراثية بغير المتوقع أو التي لا تكون مقصود توجيهها يطلق الاصطلاح طفرة (Mutation) فيجمع هذا الاصطلاح كل التغيرات في الصفات الوراثية سواء أكانت تغيرات كمية (Quantitative) أو تغيرات كيفية (Qualitative) في بعض الجينات أو في تكوين المجموعة الأحادية من الكروموسومات وما عليها من جينات

(Genome) ويعرف هذا الاصطلاح بأنه دراسة الطفرات أو أي من التغيرات الموروثة وذلك في مادة الوراثة الموجودة في الكائن الحي ، فالتغير هذا قد يكون كيميائيا في الجين فتتبدل وظيفته ، أو قد يكون التغير في الكروموسوم نفسه ، بمعنى آخر فإن إصطلاح تكوين الطفرات (Mutagenesis) يعني العلم الذي يعمل علي إكتشاف الطفرات وإجراء البحوث لمعرفة ميكانيكية حدوث الضرر في مادة حمض الديدزوكسى نيوكليك (DNA) و مقدرة الخلية علي إصلاح مثل هذا الضرر بالإضافة إلي تحليل التأثيرات البيولوجية علي مستوي الخلية أو العضو نتيجة للتغيرات والضرر الذي حدث في مادة الحمض النووي .

وبالرغم من أن الطفرات قد تحدث في أي مكان من تكوين الكائن الحي كما سبق نكره ، إلا أن ما يسعى إليه البيولوجيون هو ما يحدث في كل من الحيوانات المنوية والبويضات والتي تنتقل إلي الأجيال التالية .

وعندما تحدث الطفرة فلا يمكن أن تعود الحالة إلي الوضع الطبيعي هذا بالإضافة لأن معظم الطفرات التي تحدث تؤدي إلي خلل في وظيفة الجين .

كذلك فإن حدوث الطفرات قد يكون تلقائيا أو تحت تأثير عوامل خارجية مثل الحرارة والملوثات الكيماوية (Chemical pollutants) والتي من بينها مبيدات الآفات (Pesticides) ، كذلك الأشعة فوق بنفسجية والإشعاع .

كل هذا أدى إلي ارتفاع نسبة حدوث الطفرات في الكائنات الحية وازدادت نسبة الإصابة بالأمراض السرطانية والوراثية الأخرى مما حدى بالعاملين في مجال السمية بالإتجاه لدراسة المواد المختلفة التي يتعرض لها الكائن الحي والتي تتسبب في تشجيع ظهور مثل هذه الأمراض ، وزاد الاهتمام بإجراء الأبحاث ودراسة هذا الفرع من علم السمية الوراثية .

أما المادة السامة الوراثية (Genetic poison) فإنها تؤثر علي تكوين الخلايا الجاميطية (Gametogenic) لتقلل أو تخفض عدد الجاميطات الناتجة، أو تعمل علي التغير بشكل ضار للمادة الوراثية في الجاميطات فتسبب حدوث الطفرات التي تسبب موت الزيجوت في مقبل تكوينه ، بالإضافة إلي عمل تغييرات حادة في الشكل الأساسي لطبيعة المظهر الخارجي المعبر عن التركيب الجيني (Phenotype) للكائن الحي .

وعادة نجد أن تأثير السموم الوراثية ينعكس كميًا علي درجات الخصوبة سواء أكانت علي مستوى الخصوبة (Fertility) أو غزارة الإنتاج (Fecundity) فالإصطلاح الأخير غزارة الإنتاج (Fecundity) هو مرادف للتزايد (Prolificacy) حيث أن عدد البيض الملقح الذي تضعه الأنثى هو العامل المحدد، وغالبًا يعبر عن هذه الصفة بكمية البيض الناتج لكل مدة زمنية بينما الخصوبة (Fertility) هي المقدرة علي إنتاج أحياء صغار، ويمكن التعبير عنها بعدد البيض الذي يفقس أو عدد البذور التي تثبت أو

وقوة التحمل أو صفة المقاومة لمركب سام ما أو لمبيد ما في سلالة ما لا ينتج عن حدوث طفرة بل أن المادة الكيماوية التي تعرض لها الأفراد تعمل علي إزالة أو موته الأفراد الحساسة .

وعليه مع توالي الأجيال تزداد نسبة الأفراد التي تحمل صفة المقاومة (Resistance) . بمعنى أن الانتخاب يعمل ويؤثر علي مستوى الأفراد التي لها طبيعة مظهر خارجي معبر عن التركيب الجيني (Phenotype) لتحديد آباء الأجيال التالية وتكون النتيجة هي الضغط الانتخابي علي التكوين الوراثي المكون للعشيرة .

وإذا كانت المادة السامة تؤثر تأثيرًا مباشرًا علي الخلايا الجرثومية (Germinal cells) فهنا لابد من أن نميز بين تأثير المواد التي قد تحدث تسمم خلوي (Cytotoxic) أو وقف النمو الخلوي (Cytostatic) أو قد يكون محدثًا للطفرة : مطفر (Mutagenic) .

وكثير من المواد التي تسبب التسمم الخلوي تعمل علي قتل الخلايا بإحداث تأثيرات مختلفة وغير متخصصة كنقص الأكسجين (Anoxia) أو تجمع في البروتين أو العمل علي زيادة نفاذية أغشية الخلايا. وعند حدوث الموت الفجائي للخلية بواسطة الصدمة الحرارية أو مواد تثبيت الخلايا (Fixative) فلا يحدث تغيير في تركيب الخلية يمكن رؤيته بالمجهر الضوئي ، بل يحتاج الأمر إلي المجهر الإلكتروني .

أما الموت البطيء للخلية فيكون مصحوبا بتغيرات في مظهر النواة يسمى بتكثف النواة (Pyknosis) حيث تتجمع الخيوط الكروماتينية في هيئة كتلة

متجمدة لا شكل لها ، أو قد يحدث نفاذ للصبغات التي تعمل علي صبغ
السيئوبلازم ، و قد كانت عادة لا تتغذ خلال جدار الخلية بل تتركز في
فجوات حولها .
ويمكن التعرف علي حدوث التغيير أو النشاط الطفري باستخدام أحد
التجارب التالية:

١-الاختبار الوراثي الخلوي (Cytogenetic Test) :

حيث تعامل خلايا الثدييات ، سواء أكانت في الكائن الحي (In-vivo)
أو في مزرعة خلوية خارج الجسم (In-vitro) بالمادة المراد اختبارها وعند
وقت مناسب في الانقسام المباشر (Mitosis) تعامل الخلايا بواسطة مادة
الكوليتشيسين (Colchicine) حيث تتفصل الكروموسومات وبالتالي يمكن الكشف
عليها (Karyo typed) والبحث عن أي كسر أو انتقال أو حدوث أي أشكال
غير منتظمة بالكروموسومات .

٢-إختبار العائل الوسيط (Host Mediated Test) :

حيث يمكن حقن كائنات حية دقيقة في العائل الثديي، والذي غالبا ما يكون
فأر ثم يعطى العائل المادة المراد دراسة تأثيرها ثم بعدها يمكن إستعادة
الكائنات الحية الدقيقة من العائل أو من مزرعة الخلايا وتختبر فيها أي
تغيرات في نمط نموها ، هذا بالإضافة إلي إمكان تحديد (Karyogram) أو
التوزيع النمطي للكروموسومات في الكائنات الدقيقة.

٣-اختبار سيادة الموت (The Dominant Lethal Test) :

وهنا تحقن ذكور الفئران مرة واحدة بالمادة المراد اختبار تأثيرها ثم تترك
هذه الذكور لتلقيح الإناث الطبيعية أسبوعيا ولمدة ثماني أسابيع ، بعد هذه
الفترة تذبح الإناث بعد مرور ثلاثة عشر يوما من الحمل ويجري عد الأجنة
الحية والميتة وتلك التي امتصت داخل الرحم .
ويشير عدد الأجنة التي امتصت أو عدد الأجنة الميتة إلي حدوث تغيرات
طفرية.

- وفي مثل هذا الاختبار لابد لنا أن نصيغ ثلاثة إفتراضات :
- أن المادة المختبرة لفعلا الطفري لابد وأن تكون قد أضرت بالحمض النووي وليس في الحيوانات الميتة أو خلايا المنية (Spermatozoa)
 - أنه لم يحدث إنتقال للمادة المختبرة إلي الإثاث الملقحة بأي حال من الأحوال متضمنا ذلك السائل المنوي-
 - جميع الأجنة الميتة داخل رحم الأم يكون مرجعها إلي التغيير الطفوي وليس إلي أي فعل مميت آخر . وهنا يمكن الإعتراض علي هذا الافتراض حيث أنه أنكر حدوث الموت لأسباب أخرى مثل سوء تغذية الأم أو مرضها أو انتقال المادة السامة المختبرة خلال السائل المنوي أو خلال البول أو البراز أو حتى هواء الزفير. كذلك يعاب علي هذه الطريقة من الاختبار أنها تجري فقط علي ذكور الحيوانات دون إناثها.

إحداث الطفرات (Induction of Mutations) :

تحدث الطفرات تلقائيا ، بل وأيضا يمكن إحداثها بواسطة العوامل الطبيعية والكيمائية . وقد كان نتيجة للعدد والكم المتراد من المواد الكيمائية التي أضيفت إلي البيئة الأمر الذي أدى إلي إزدياد الضغط الطفري والذي ما هو إلا مساهمة في إنتاج جاميطات مطفرة ، سواء أكانت في الأباء أو أمهات الجيل الواحد. وهنا يجب أن نذكر أنه حتى الآن لم ثبت علاقة بين وجود مرض وراثي في إنسان ما وبين وجود طفرات في جاميطاته نتيجة تعرضه للتأثير الكيمائي أو الطبيعي .

لكن يجب ألا يغفل دور الضغط الطفري ، حيث توجد كيمائيات ذات مقدرة علي إحداث الطفرات في جاميطات أنواع أخرى من الكائنات الحية، مما قد يشير إلي إمكانية حدوثها في الإنسان .

وتتوقف أهمية الضغط الطفري بدرجة عالية علي وقت حدوث العوامل المؤثرة في إحداث الطفرة، والمثل علي ذلك هو إزدياد حدوث أعراض مرض (Down's Syndroms) في أطفال كبار الأمهات ، بينما نادرا ما تحدث أعراض هذا المرض في أطفال الأمهات تحت سن ٢٥ عاما بينما أطفال الأمهات اللاتي تزيد أعمارهن عن ٤٠ سنة فأكثر فإن نسبة ظهور هذه الأعراض تصل إلي ١% .

وعادة يصعب تحديد كمية الطفرات التي تحدث نتيجة لصغر التغيرات التي غالبا لا تلاحظ . ومع هذا فقد أمكن تقدير معدل حدوث الطفرات في جاميطات الإنسان لكل ١٠٠٠ أنثى ونكر كما يلي :

- ٢٨ طفرات لصفة الألبينو (Albinism).
- ٣٢ طفرات لسيولة الدم (Hemophilia).
- ٤٢ طفرات لصفة قصر القامة :القرم (Dwarfism).
- ٣٠ طفرات التهاب المخ الدقيقة (Microencephaly).

أنواع الطفرات (Types of Mutations) :

١-الطفرة الجينية (Gene Mutation : Single Point) :

تغيرات صغيرة تحدث في الحمض النووي (DNA) على مستوى الأسس أو الأصول (Bases) والجينات ولا يمكن تمييزها بواسطة المجهر الضوئي وحدثها قد يكون في توالي الأصول النيتروجينية الناتج عن الاستبدال في زوج الأصول (Base-Pair) أو قد يكون نتيجة لإضافة أو حذف الأصول .

١-١-الإستبدال في زوج الأصول (Base-Pair-Substitutions) :

يعني هذا أن واحدا أو أكثر من الأصول الموجودة في الحمض النووي : حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) يتم استبدالهم بأصول أخرى وفي هذا المجال يمكن التعرف على نوعين من هذا الاستبدال:

• الانتقال (Transition) :

ويتم في هذا النوع من الاستبدال بأن :

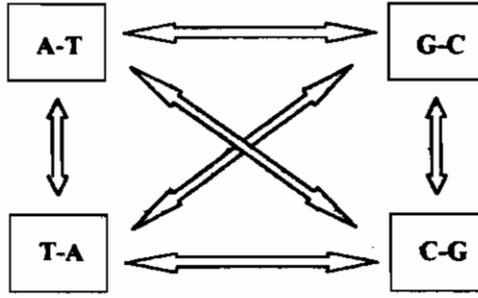
يحل محل البيورينات : كالأدينين (Adenine :A) و الجوانين (Guanine: G)

بيورينات أخرى مختلفة عنهما

أو قد يحل محل البريميدينات (Pyrimidines) كالسيتوزين (Cytosine : C)

و الثايمين (Thymine :T) بريميدينات أخرى ، كما و

مبين بالرسم :



الانتقال (Transition) ⇔
الانعكاس (Transversion) ⇔

شكل رقم (٧-١) : كيفية استبدال الأضوال (الانتقال و الانعكاس)

• الانعكاس (Transversion) :

وفي هذا النوع من الطفرة الجينية (Gene Mutation) نجد أنه يتم استبدال البيورينات بالبريميديئات أو قد يحدث العكس وذلك مثل استبدال الأدينين بالسيٲوسين أو استبدال الجوانين بالسيٲوسين . وتشتمل الميكانيكية الجزئية (Molecular Mechanism) في تغيير الأضوال علي ما يلي :

١ . اندماج مماكنات الأضوال (Incorporation of Base Analogs) :

أثناء تكرار الحمض النووي قد تتنافس مماكنات الأضوال مع الأضوال والأضوال الأساسية [الثيمين (Thymine: T) والجوانين (Guanine: G) والأدينين (Adenine: A) والسيٲوسين (Cytosine: C) وذلك علي هذه المواقع الأصلية وبينما تكون هذه الأضوال الأصلية الأدينين و الثيمين و الجوانين و السيٲوسين ثابتة في تكوينها الكيميائي نجد أن المماكنات تكون غير مستقرة وخاصة في مواقع تلامسها مع الشق المكمل لها ، والمثال علي ذلك هو مركب ٥-برومو يوراسيل (5-bromouracil : 5-BU) و الذي يرتبط بسهولة مع الحمض النووي بدلا من الثيمين (Thymine) وخاصة عند تكرار الحمض

ومع قلة وجود الثيمين الحر، وبذلك يقوم المركب ٥-برومو يوراسيل (5- BU) بدور هام نمطي في تكوين ما يسمى (Watson-Crick-base-pair). وهكذا يرتبط بالأدينين (A) مثلما يفعل الثيمين (T) ولا يلبث أن يتغير المركب ٥-برومو يوراسيل من حالة الكيتونية (Keto state) إلى الحالة الإينولية (Enol state) وتسمى هذه الحالة (Keto-Enol-Tautomerism) بعدها لا يرتبط بالأدينين بل بالجوانين (G) كما يبين الرسم السابق :

فإذا تلازم هذا الانتقال من حالة الكيتو (Keto) إلى حالة الإينول (Enol) في نفس وقت تكرار الحمض النووي بالضبط فنجد أن الجوانين يرتبط مع قاعدته المكمل له مثل السيتوسين مثلا، بمعنى آخر الانتقال من حالة (A-T base-pair) إلى حالة (G-C base pair) وذلك في خيوط حمض النيزوكسي نيوكليك. وهكذا نجد أن ارتباط مركب ٥- يوراسيل كما ذكرنا تصبح خطوة يطلق عليها ما قبل التطفر (Pre mutagenic mutation) وهي طفرة مثبتة ودائمة (Mutation fixation)، وذلك بعد حدوث إنتاج أو تكرار الحمض النووي مرتين متتاليتين، وتصبح إحدى الخليتين الناتجتين : خلية الإبنة (Daughter cell) وقد اكتسبت صفة طفرة الموقع أو النقطة (Point mutation) والتي لا يستطيع الحمض النووي إصلاحها بعد ذلك .

أما مادة أخرى ٢-أمينو فيورين (2-aminofurine) فيؤدي ارتباطها مع قواعد أخرى بدلا من الأدينين إلى حدوث الطفرات .

٢-التغيرات الكيميائية في الأصول (Chemical changes in (normal) bases) :

يمكن تغيير أصول الحمض النووي باستخدام مادة هيدروكسيل أمين (Hydroxylamine) أو باستعمال حمض النيتريك مع الأدينين يحدث له نزع مجموع الأمين (Deamination: $-NH_2$) ليحل محلها مجموعة الأيدروكسيل (OH-) ليتكون هيپوزانثين (Hypoxanthine) .

وعند تكرار الحمض النووي فإن المادة المتكونة هيپوزانثين (Hypoxanthine) تسلك مسلكا مشابها للجوانين وعليه سوف يرتبط بالسيتوزين الذي يرتبط بدوره بالجوانين عند تكرار الحمض النووي التالي، بمعنى حدوث انتقال (Transition) هنا أيضا من الأصل الزوجي أدينين- ثيميدين (A-T) إلى جواتيدين - سيتوسين (G-C) .

كذلك فإن المعاملة بحمض النيتريك تحول السيتوسين (Cytosine) إلى أصل يوراسيل (Uracil) في الحمض النووي ، ويرتبط اليوراسيل بالأدينين وعليه يعطي مثالا من الانتقال من الأصل الزوجي سيتوسين - جوانين (C-G) إلى القاعدة الزوجية ثيمين - أدينين (T-A) .

أما مادة الهيدروكسيل أمين (Hydroxyl amine) فهي تتفاعل فقط مع البريميدينات (Pyrimidines) الخاصة بالحمض النووي فهي تهاجم مجموعة الأمين (-NH₂) في السيتوسين (Cytosine) وتتحول إلى مجموعة (=N-OH) وعليه فهذا الأصل المعدل ن-هيدروكسي سيستين (N₄-hydroxy cytsine) ترتبط بالأدينين مؤديا إلى انتقال الأصل سيتوسين -جوانين (C-G) إلى الأصل ثيمين - أدينين (T-A) .

٣- إرتباط المواد الكيماوية بالأصول : ألكلة الأصول (Binding of chemicals to bases (Alkylation of bases))

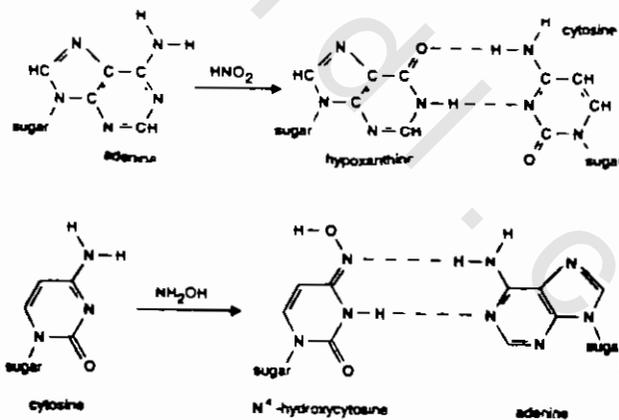
يمكن لعملية ألكلة الأصول أو القواعد أن تحل محل الأصل التزاوجي (Base pair) فالمواد الكيماوية المؤلكلة تمثل أكبر مجموعات المواد التي تسبب الطفرات ، وتتمثل مثل هذه المواد في غاز الخردل (Mustard gas) وحمض داي-ميثيل سلفونيك (Dimethyl sulfonic acid) وحمض داي إيثيل سلفونيك (Diethyl sulfonic acid) وحمض إيثيل إيثان سلفونيك (Ethyl ethane sulfonic acid : EMS) وحمض ميثيل ميثان سلفونيك (Methyl methane sulfonic acid : MMS) ون-ميثيل ن-نيترو- ن- نيتروز جوانين (N-methyl-N-nitro-N-nitros Guanidine : NMNNG) هذا بالإضافة إلى الإيبوكسيدات (Epoxides) .

و هذه المواد المؤدية إلى حدوث الطفرات تعمل عادة على ألكلة (N-) في الجوانين والتي حد ما عند المركز (N₃) في الأدينين ومركز (O₆) في الجوانين يبين عملية الألكلة بمجموعة إيثيل (Ethylation) الجوانين عند المركز ٦ بواسطة : حمض إيثيل إيثان سلفونيك (EMS) ، ونتيجة لذلك فإن الجوانين المؤلكل يرتبط مع الثايمين بدلا من السيتوسين (Cytosine) .

كذلك فإن غاز الخردل يعمل على ألكلة الجوانين وعليه فلا يرتبط كلية مع نظيره الخاص السيتوسين ولكن يرتبط مع الثيمين فعند تكرار الحمض

النووي فإن التيمين ترتبط مع الأدينين ويحدث الإنتقال (Transition) من جوانين-سيتوسين (G-C) إلى أدينين-ثيمين (A-T) . هذا بالإضافة إلى إمكان إحداث الطفرات باستخدام كثير من المواد التي ترتبط مع أصول الحمض النووي مكونة ما يعرف باسم (Bulky Adducts) وخير مادة تعمل هذا هي المواد الهيدروكربونية الأروماتية العضوية عديدة الحلقات (Poly cyclic Aromatic Hydrocarbon : PAH) .

٤- تلقائية تغيير : تحول الأصول (Spontaneous base modification) : بالرغم من الثبات الكيماوي للأصول في الحمض النووي ، إلا أنه يمكن تحت ظروف فيسيولوجية معينة حدوث تغييرات تلقائية. وبالمقارنة مع المشابه الكيتو اينولي (Keto-enol-tautomerism) التي تحدث مع المركب ٥- برومو يوراسيل (5-bromouracil : 5-BU) والذي يكون الإنتقال فيه من الأصول أدينين - ثيمين (A-T) إلى جوانين-سيتوسين (G-C) ويكون من المحتمل أن تتكون قاعدة حرة (Base-pair) بين الجوانين (G) واينول التيمين (Enol-T) أو بين الأدينين (A) وايمينو السيتوسين (Imino-C) محدثاً بذلك إنتقال انعكاسي من الثيمين-أدينين (T-A) إلى السيتوسين-جوانين (C-G) والعكس من السيتوسين-جوانين (C-G) إلى الثيمين-أدينين (T-A) كما يبين الشكل التالي رقم (٧-٢) :



شكل رقم (٧-٢) : تلقائية تعديل (تغير أو تحول) الأصول

كذلك بالإضافة إلي عملية إزالة الأمين (Deamination) التي تحدث بواسطة حمض النيتريك قد يحدث إزالة للأمين ثلقائية للمركب سيتوسين (C) وذلك في صورة (U) و عليه يتكون (U-A base pair) ويحدث الفقد الثلقائي لقواعد البيرييميدين والبيورين (Purine & Pyrimidine bases) ويكون سببا في حدوث الطفرات وتتكسر خيوط الحمض النووي .

١-٢- إضافة وحذف الأصول (Addition and deletion of bases) :

وهي طريقة أخرى من طرق حدوث الطفرات ، حيث نجد أن الأصول إما أن تحذف أو تضاف بين قاعدتين ، وقد تحدث عملية الحذف ثلقائيا للقاعدة عند تكرار الحمض النووي أو قد تحدث بواسطة عملية حدوث الطفرات (Mutagenesis) .

هذا بالإضافة إلي أن عمليتي الحذف أو الإضافة قد تحدث أثناء إصلاح الضرر في الحمض النووي الذي يلحق به ، كل هذا يعمل علي تغييرات في المادة الوراثية من نقطة حدوث الطفرة إلي باقي التسلسل ، وتعرف هذه الطفرات باسم (Frame shift mutations) .

وحدث حذف أو إضافة الأصول ليس هو الغاية الوحيدة بل يتعدى حدوثها إلي تواجب خطيرة للجين أكثر من أنها مجرد عملية إحلال للقواعد والأسس فقط (Base-pair-substitution) .

فمثلا لو حدث إحلال لواحد فقط من الشفرات (Codon) فإن تغييرات الحذف أو تغييرات الإضافة تتوالي مع كل الشفرات التي تتبع مكان حدوث الطفرة (Site of mutation) وذلك لأن حذف الأصول يؤدي إلي اشتراك أساس الشفرة التالية مع الشفرة الجديدة المتكونة في الأصول الأساسية مع الشفرة التالية ، مثل هذه الطفرات تؤدي عادة إلي تغيير في البروتينات وأحيانا تصل إلي أن تكوين بروتينات غير نشطة ، وتتصف المركبات التي تحدث بها مثل هذه الطفرة (Frame shift mutation) بكبر حجم جزيئاتها .

ونتيجة لحدوث هذه الطفرة يصاب الكائن الحي بمرض يطلق عليه فينيل كيتون يوريا (Phenyl keton urea) بسبب الاضطراب الذي يحدث في أيض الحمض الأميني فينيل ألانين (Phenyl alanine) حيث يحدث عدم نشاط أو غياب الأنزيم الذي يحوله في الأفراد الطبيعية إلي التيروسين (Tyrosine)

فعند غياب هذا الأتزيم تتراكم كمية كبيرة من حمض الفينيل الأئين وحمض الفينيل بيروفيك (Phenyl pyruvic) في أجسام الأطفال ، وهذا يؤدي بدوره إلى اختلال قاس في الجهاز العصبي المركزي .

٢-شذوذ التركيب الكروموسومي (Structural Chromosome Aberrations) :
تكون التغيرات في تركيب الكروموسومات جوهريّة ويمكن رؤيتها بوضوح تحت المجهر الضوئي ويطلق علي المركبات التي تحدث هذا التغيير الجوهري في تركيب الكروموسومات إصطلاح (Clastogenes) .
وتنشأ هذه الحالة لحدوث كسور بالكروموسومات أو حذف أو تغيير بموضعها ثم إعادة ترتيب مخالف أثناء أداء الخلية لوظائفها الحيوية ومعظم الحالات يكون التداخل مع حمض الديزكسي نيوكليك ضروري لإنتاج تأثير ضار بالكروموسوم (Clastogenic effect=Chromosome damaging).

ويعرف الشذوذ الكروموسومي (Chromosome Aberration) عند حدوث كسور في الكروموسومات فإن الأجزاء المكسورة والتي تحمل المعلومات والصفات الوراثية تتحم ثنائية مع نفس باقي الكروموسوم ولكن تكون في مكان مخالف لما كان عليه أو قد يتحد مع كروموسوم آخر مختلف وفي أحيان كثيرة يفقد هذا الجزء المنكسر بما عليه من معلومات وراثية أو علي العكس قد يكون متواجد بكثرة (Presenting excess). وعليه فإن كثير من أجزاء الكروموسومات المنكسرة تسبب موت الخلية. وجدير بالذكر فإن حدوث الكسور في الكروموسومات وإعادة التصاقها نظرا للزوجتها تمر دون ملاحظة وتظل الخلية تمارس نشاطها الحيوي حتى يحين وقت حدوث انقسام الخلية التالي والأجزاء المنكسرة قد تحتوي علي الجعم المركزي : السنترومير (Centromeres) أو قد تكون عديمته فإذا كان الجزء المكسور لامركزي (Acentric) فلا تستطيع الخلية نقله مع الخيوط الوراثية (Tublin fibers) وعليه تفقد بعض الجينات التي تكون ضرورية لحياة الخلية أما إذا التحم جزأين من الأجزاء المكسورة من كروموسومين والمحتوية كل منها علي السنترومير فإنها تكون كروموسومات ثنائية (Bicentric) وهي تؤدي إلى موت الخلية .

وصفة شذوذ الكروموسومات تنقسم بدورها إلى نوعين :

• نوع الصبغيات : الكروماتيد (Chromatid type) :

- وفيه نجد أن أحد الكروماتيدين هو الذي يحدث به الكسر فقط
- نوع الكروموسوم (Chromosome type) :
- فنجد أن الكسور تحدث في كلا الكروماتيدين للكروموسوم الواحد.

٣- الشذوذ العددي الكروموسومي (Numerical Chromosomal Aberrations : Genome Chromosome)

وهي تشوهات (Abnormalities) تحدث في عدد الكروموسومات ويطلق علي المواد الكيماوية المحدثه له (Aneugenes) . أما الاصطلاح (Euploidy) فيشير إلي تعدد في المجموعة الكاملة من الكروموسومات الأحادية ($n =$) (Mono ploid or Haploid) بينما بينما يطلق الاصطلاح (Aneuploidy) إذا حدث التغير العددي في بعض الكروموسومات فقط بينما لم يتغير العدد الإجمالي للكروموسومات ويكون نتيجة فقد الكروموسوم الذي حدث به الضرر أثناء انقسام الخلية أو نتيجة للتوزيع غير المتوازن (Nondisfunction) للكروماتيدات في الخليتين الإبتة (Daughter cells) أثناء انقسام الخلية.

وتحت الظروف العادية فإن زوج الكروموسوم يفصل أثناء عملية الانقسام الأختزالي بحيث تحصل كل خلية ابنة علي نصف عدد كروموسومات الخلية الأم . فإذا إتجه فرعي زوج الكروموسوم إلي نفس الخلية فإنها ستحصل علي ٢٤ كروموسوم بدلا من ٢٣ كروموسوم العادية وتكون مشيخة:منسل البويضة (Gamete) الناتجة بعد التلقيح قد حصلت علي ٤٧ وهو المجموع الكلي للكروموسومات بالرغم من أن الميكانيكية التي تسبب حالة (Aneuploidy) في كل من الإنقسام المباشر وغير المباشر في الخلايا قد تكون مختلفة إلا أنه علي الأقل في إحدي الحالتين تحدث نتيجة خطأ في ميكانيكية انقسام الخلية .

والمتبطات المعروفة جيدا والمؤثرة علي الخيوط المعزلية للنواة و هذه المركبات مطفرات قوية هي :

- الكوليتشيسيين (Colchicine)
- الفينبلاستين (Vinblastine)
- الفينكريستين (Vincristine)
- مركب التاكسول (Taxol)

وتحدث ظاهرة (Aneuploidy) في الإنسان بدرجة عالية نتيجة العوامل البيئية المختلفة ويقدر عدد الأطفال حديثي الولادة التي تحدث بهم هذه الظاهرة بحوالي ٠,٥% بسبب الكروموسومات : ١٣ ، ١٨ ، ٢١ بالإضافة إلي كروموسومات الجنس . وعادة يظهر الأفراد الحاملين لمثل هذه الطفرة (Genome Mutations) نقص أو ضعف في نسبة الذكاء والبنية الجسمانية والسلوك.

٣- تحول الطفرة لتغير البروتين Conversion of mutations to altered protein

حيث يتم إستمرار تخليق البروتين علي خطوتين أساسيتين الأولى منها عبارة عن تسلسل الشفرات في أحد خيطي حمض الديزوكسي نيوكليك والتي تتسخ علي حمض الريبونوكليك الحامل (mRNA) الأحادي الخيط فيحدث فك شفرات المعلومات المحملة إلي الريبوسومات (Ribosomes) وبالتالي تترجم إلي حمض أميني وفي نفس الوقت ترتبط الأحماض الأمينية ببعضها مكونة البروتين.

فلو فرضنا إنتقال جوانين-سيتوسين (G-C) إلي أدينين-ثيمين (A-T) في الحمض النووي (DNA) و إنتسخ هذا التغيير إلي حمض اليبونوكليك (RNA) نجد أن حمض الريبونوكليك الحامل الأحادي الخيط (mRNA) يحتوي علي شفرة سيتوسين أدينين يوراسيل (CAU) بدلا من الشفرة سيتوسين جواتين يوراسيل (CGU) وعليه ترتبط هذه الشفرة سيتوسين أدينين يوراسيل (CAU) المحملة علي حمض الريبونوكليك الحامل الأحادي الخيط (mRNA) بالحمض الريبونوكليك (RNA) المنقول والذي يحمل جوانين ثيمين أدينين (GTA) كمضاد للشفرة . وهذه الشفرة (CAU) هستيديين (Histidine: His) بدلا من أرجنين (Arginine: Arg) وتتكون الطفرة التي تتغير من شكل أو هيئة البروتين (Configuration) ونتيجة لذلك تتغير وتتبدل الوظيفة الإنزيمية للبروتين .

٤- إصلاح حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA Repair) :

يمكن إعتبار جميع التغيرات التي تحدث في حمض الديزوكسي نيوكليك أنها طفرات شديدة وقوية وقد يؤدي بعض هذه التغييرات إلي موت الخلية أو

أنها تفقد قدرتها على الانقسام ، وأيضا قد تؤدي إلى حدوث الأورام الضارة بجسم الكائن الحي الذي يحتويها هذا علما بأن ليس كل الأحداث الشاذة والضارة التي تحدث يمكن معرفتها نظرا لاحتواء الحمض النووي ديزوكسي نيوكليك على ميكانيكيات إصلاحية للتغيرات التي تحدث فيه .

وقد يحدث هذا إما عن طريق نظم لا تترك أخطاء أو عن طريق إحداه طفرات ، فالتغيرات التي تحدث في الحمض نتيجة الطفرات والتي تؤدي إلى تغييره في شفرة DNA بواسطة عملية الأكللة يمكن إصلاحه بدون أي أخطاء وذلك عن طريق إعادة بناء الإنزيمات و هنا تسمى (Error-free- way) .

ومن بين ما تتضمنه ميكانيكيات إصلاح ديزوكسي نيوكليك طريقة البتر الإصلاحية الخارجي (Excision Repair Mechanism) والتي تتلخص إما في إقصاء النيكلوتيدات المتغيرة أو إزالة الأصول المتغيرة كالبورينات و البريميدينات (Purines & Pyrimidines) :

٥-١- إزالة النيكلوتيدات المتغيرة (Removal of Modified Nucleotides) :

يحدث هذا النوع من إصلاح التغيير في حمض ديزوكسي نيوكليك أساسا في إصلاح العيوب البنائية كما يحدث في (Thimidine Dimers) والتجمع الشديد (Bulky adducts) . فيتم التعرف أولا على النيكلوتيدات التي يحدث بها التغيير ، بعدها يحدث حز أو قطع بواسطة فعل الإنزيم الداخلي (Endonuclease) وذلك في مكان التغيير أو بعده كما في الشكل رقم (٧-٣) وعليه يتحرر عديد من النيكلوتيدات من روابط (Excision Phosphodiester) بواسطة فعل الإنزيم الخارجي (Endonuclease) .

وتتبع هذه الخطوات مباشرة تصنيع الإصلاح بواسطة إنزيم بوليميريز (Polymerase) الذي يعمل على إدخال النيكلوتيدات الجديدة بينما يعمل إنزيم الليجيز (Ligase) على لحام الشريط (Strand) والنيكلوتيدات الجديدة وهي مكملة للجزء الموجود في الشريط الأخر . وبطبيعة الحال فإنه كلما ازدادت المقدرة على إصلاح التغيير في حمض ديزوكسي نيوكليك مع إزدياد الوقت لمثل هذا الإصلاح كلما قل عدد التغييرات المسبقة لحدوث طفرات (Premutagenic modifications) التي لم تثبت بعد وذلك قبل تكرار حمض ديزوكسي نيوكليك التالي .

a nucleotide excision

modified nucleotide



recognition of the modified nucleotide and incision into the DNA strand by an endonuclease



excision of a number of nucleotides by an exonuclease and resynthesis of the excised nucleotides



a ligase sticks the two DNA strands together

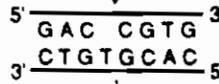


b base excision

modified base



the modified base is removed from its deoxyribose by a glycosylase



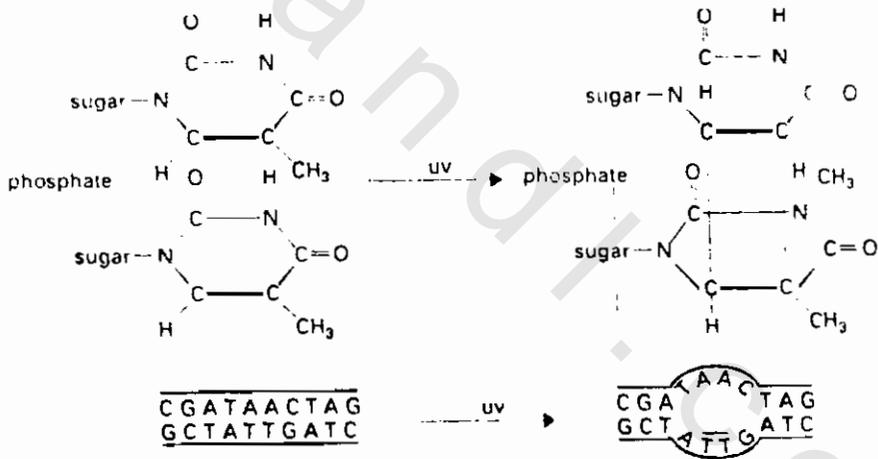
the DNA strand is cut by an endonuclease at the position corresponding to the modification



شكل رقم (٧-٢) : ميكانيكية إصلاح حمض الديزوكسي نيوكليك بإزالة
أ- النيوكليوتيدات المتغيرة
ب-الأصول

و بالإضافة إلى ميكانيكية إصلاح التغيير المذكورة سابقا نجد أن بعض هذه الميكانيكيات تميل إلى إصلاح التغييرات الكبيرة في حمض ديزوكسي نيوكليك بطريقة ينتج عنها أخطاء ويطلق عليها (Error-prone-repair) فتتكون الطفرة نتيجة تفضيل الخلية لحياتها ومعيشتها عن كونها خلية مطفرة .

ويعاني الأفراد مرضي (Xeroderma pigmentosum) من نقص شديد في أنظمة إصلاح حمض ديزوكسي نيوكليك مع ميل شديد لحدوث الأورام نتيجة التعرض لأشعة الشمس البنفسجية ويتكون في حمض ديزوكسي نيوكليك نتيجة لذلك مادة سيكلوبيوتان بيريميدين (Cyclo butane pyrimidine dimer) التي تتكون بين اثنين متجاورين من البريميدينات (Pyrimidines) وأساسا في الثيمين (Thimine) نفس الشريط وذلك بتكوين رابطة جديدة بين المركزين رقم ٥ ، ٦ في حلقات البريميدينات (Pyrimidines) ، كما يبين الشكل رقم (٧-٣) . أما في الأفراد الأصحاء فان هذا المزدوج (Dimers) تزال بواسطة ميكانيكية إصلاح النيوكليتيديات بالبتر (Nucleotide excision repair)



شكل رقم (٧-٣): تركيب الثيمين المزدوج والإضطراب في حلزون حمض الديزوكسي نيوكليك نتيجة لوجود المزدوج

٥-٢- إزالة القواعد التي حدث بها تغيير (Removal of modified bases)

عند حدوث التغيير في أصول حمض الديزوكسى نيوكليك (Purines & Pyrimidines) يحدث لها فصل من الحمض (Deoxy ribose) بإنزيم ن-جليكوسيليز (N-glycosylase) المتخصص تاركا مكان الفصل خاليا (AP site) يلي ذلك قطع شريط حمض الديزوكسى نيوكليك عند المكان الذي حدث به التغيير بواسطة الإنزيم المتخصص (AP-endonuclease: Endonuclease) ويستمر بالتالي إصلاح الخطأ كما بحالة بتر وإقصاء النيوكليوتيد هذا بالإضافة لإمكانية إصلاح التغيير في حمض الديزوكسى نيوكليك بميكانيكية مباشرة فأتساءل الإصحاح لا يزال النيوكليوتيد نفسه بل يكون الميثيل جوانين (O₆ methyl guanine) قاعدة مع الثيمين (Thymine) في دورة التكرار التالية فنجد أن إنزيم (O⁶ alkylguanine Alkyl transferase) والمتواجد بتركيز عالي بخلايا الحيوانات الثديية يصلح الضرر في حمض الديزوكسى نيوكليك بإزالة مجموعة الألكيل عند الوضع (O⁶) في الجوانين والوضع (O⁴) في الثيمين وأثناء إزالة الألكيل ينقل الألكيل لموقع مستقبل السيتوسين الإنزيمي .

وتوجد ميكانيكيات لا تعمل علي إصلاح التغييرات والأضرار بحمض الديزوكسى نيوكليك المتسببة عن المطفرات إنما تعمل علي ملاحظة تكرار حمض الديزوكسى نيوكليك ونتيجة لذلك نجد أزواج الأصول الخاطئة أثناء التكرار يمكن إزالتها وإحلال الأصول السليمة مكانها وتسمى بميكانيكية أو نظم منع الخطأ (Error-prevention-systems).

٦- هل هناك مستوى حرج للمواد المطفرة (Is there a threshold of mutagens)

لا يوجد مستوى حرج أو تأثيري لفعل المطفرات نظريا ويمكن الافتراض بأنه عند أقل تركيز يمكن للجزيئ الواحد منها أن يتحد مع حمض الديزوكسى نيوكليك فإذا لم يحدث الإصلاح فيحدث الضرر إلي غير رجعة. أما في الحياة العملية فقد نستطيع تحديد هذا المستوى الحرج فعندما تتشعب عمليات الإصلاح والتفاعلات التي تعمل علي عدم سمية المواد هنا يمكن قياس تأثير الحد الحرج التجريبي (Experimental threshold) . ويزداد هذا التأثير طرديا مع الجرعة حتى مستوى معين بعده يتناقص نظرا لتمام تسمم الخلية . ويتوقف هذا المستوى الحرج التجريبي علي الظروف المحيطة بالتجربة ومن أهم العوامل (Genetic end point) وأبعاد التجربة ومعدل حدوث الطفرات التلقائية.

السموم الوراثية والمواد المسببة لعدم نشاط الخلايا (Genetic Poisons) :

١-١- السموم الخاصة بالمغزل (Specific Spindle Poisons) :

حيث أن القاعدة الأساسية هي أن التغيرات الوراثية تنتج بمهاجمة حمض الديزوكسي نيوكليك إلا أنها تصبح أيضا في حالة المواد التي تهاجم المغزل (Spindle) عند انقسام الخلايا (Eukaryotic) وتكون التغيرات في (Ploidy) نتيجة لجرعات تعمل فقط على تثبيط المغزل مؤقتا وبالتالي فإن التغيرات التعويضية تكون في حجم النواة والخلية والنسيج والعضو نتيجة للزيادة في مجاميع الكروموسومات. و يمكن تعقبه بواسطة المجهر الضوئي وذلك للتحضيرات التي تجهز بواسطة طرق الفحص النسيجية العادية وحتى عند دراسة استجابة الخلية أثناء مرحلة الإنقسام الإستوائي (Metaphase) فإن مظهر هذا الإنقسام يكون واضحا وخاصة عند دراسة تأثير مادة الكوليتشيسين وهنا يعرف الإنقسام الإستوائي بأنه (C-metaphase) .

ففي الخلايا التي تنقسم يتحد الكوليتشيسين مع مادة التيوبولين البروتينية الأصل والمكونة للأنيبيب الدقيقة والتي تكون الخيوط المغزلية فعندما تكون الأنيبيب الدقيقة نشطة فإن الكوليتشيسين يعمل بنجاح على منع عملية البلمرة (Polymerization) وتنتهي بتحلل المغزل (Dissolution) .

وترجع السمية في الحيوان جزئيا إلى وجود الأنيبيب الدقيقة في الخلايا العصبية كذلك فعند التركيز المناسب والكافي من مادة الكوليتشيسين لإيقاف عملية الانقسام المباشر نجد أن هذا التركيز لا يثبط عمل كل من حمض الديزوكسي نيوكليك والريبونيوكليك ولا حتى تصنيع البروتين .

وحيث أن الكوليتشيسين يتدخل في دورة الخلية أثناء هذا الانقسام في الكائنات فعليه يعتبر غير متخصص في تأثيره فالتغيرات الصغيرة في التركيب الجزيئي يعمل على تغيير في شدة نشاطها (Potency) .

وعند تغيير مجاميع الميثوكسي لمجاميع (Oxo) عند المركزين ١٤ ، ١٥ في حلقة السيتوسين (C) ينتج مركب أيسو الكوليتشيسين الأقل في تأثيره بمعدل ١٠٠ مرة أما عند إحلال مجموعة أسيتيل أميد في الحلقة (B) بواسطة الميثيل أمين فينتج مركب كولسيميد (Colcemid) الأقل سمية للحيوان .

ويوجد العديد من الألكالويدات النباتية (Botanical Alkaloids) المستخرجة من *Vinca rosea L* والتي تستطيع أن تؤثر على خلايا الثدييات أثناء عملية الانقسام المباشر إلا أنها أقل تخصصا إذا ما قورنت بالكوليتشيسين

يكون أقصى تأثير لهذه القلويدات هو تثبيط تداخل البيوريدين مع حمض الريبو نيوكليك بالإضافة إلى تجمع الريبوسومات .

١-٢- مواد غير متخصصة (Non-specific agents) :

يعتبر التأثير المتخصص على الأتابيب الدقيقة هو خير مثال للسمية الاختيارية حيث تحدث تغيرات صغيرة في التركيب الجزيئي وهي تأثيرات هامة بالنسبة للنشاط البيولوجي .

ويختلف تأثيرات المخدرات أثناء انقسام الخلايا حيث نجد أن معامل التوزيع هنا لليبيد / ماء ذو علاقة في التأثير المثبط على النشاط الخلوي ويكون التأثير عكسي عند إزالة المؤثر . ويعتبر كحول الإيثيل و اللدائي ايثيل إيثر و الكلوروفورم و البنزين و النفثالين من المركبات العضوية التي تسبب تغيرات في الخلية أثناء عملية الانقسام المباشر ، وذلك عند استخدام تركيزات مرتفعة جدا حتى تصل إلى الحد الحرج لمثل هذا التثبيط ، بالمقارنة بالسموم المتخصصة في تأثيرها على المغزل .

وتحدث المركبات المحبة للدهون (Lipophilic) مشاكل عديدة في سمية رئة وكبد الحيوان ، بالمقارنة بالسموم الخاصة بالمغزل ، هذا بالإضافة إلى التعرض المزمن للبنزين الذي يحدث ضرر للخلايا التي تكون خلايا الدم .

١-٣- نواتج تمثيل الفطريات :

يوجد من نواتج تمثيل للفطريات ستة مركبات متشابهة التركيب تسمى A. B. C. D. E & F ولها جميعا ثلاثة تأثيرات أساسية :

- تثبيط الانقسام السيتوبلازمي (Cytoplasmic division) دون التدخل في انقسام النواة وتؤدي إلى ازدواجية أو تعدد النواة (Binucleate Multi nucleate)
- تثبيط حركة الخلايا .
- بروز النواة .

وبالرغم من اشتراك الستة مركبات في التأثيرات الثلاثة الأساسية السالفة الذكر ، إلا أنها تختلف في التأثير عند تسليط التركيزات ، وقد يرجع تأثيرها أثناء عملية الانقسام إلى تداخلها مع الخيوط في الخلية ، أو قد يكون نتيجة لارتباطها مع أغشية الخلايا والتي تؤدي إلى تثبيط نقل الجلوكوز و إفراز الهرمونات بالإضافة إلى خاصية الالتهام (Phagocytosis) .

٢- الضرر الكروموسومي (Chromosome Damage) :

توجد الكروموسومات عادة كبناء متماسك أثناء إنقسام الخلية وعليه فإن التغيير البنائي أثناء التطور في فترة مرحلتي الإنقسام الإستوائي والإنفصالي (Metaphase & Anaphase) يمكن ملاحظتها ودراستها في التحضيرات المصبوغة بالمجهر ويشذ عن هذا الوضع بعض الخلايا غير المنقسمة بأنسجة يرقات الحشرات من رتبة ذات الجناحين (Diptera) والتي يمكن ملاحظة الإنقسام المباشر فيها أثناء منتصف تكوينه فبناءً (Polytene) .

والمحافظة علي نشاط المادة الوراثية وتكرارها في الخلية يتأثر بحدوث أي تغيير في البيئة المحيطة حيث أن وجود أي تركيز مميّ من مواد سامة ومختلفة التركيب في مزرعة خلايا يعمل علي إحداث ضرر بالغ وكسور بالكروموسومات بينما تركيزات منخفضة من عدد قليل من المركبات الذي يستطيع إحداث الضرر بخلايا بجسم الكائن الحي مثل المركبات المشابهة لتكوين حمض الديزوكسي نيوكليك ومن أكثرها تأثيراً المركبات المؤكّلة فمركبات الخردل الكبريتي والنيتروجيني المؤكّلة تعطى أول دليل مقنع لحدوث (Point mutations) بالإضافة إلي حدوث حذف أو حذف جزء من الميكروسوم أو حدوث انعكاس لموضع جزء منه علاوة علي حدوث تغيير في موضع الجزء عن الموضع الأصلي له (Translocation) .

وقد يكون تغيير الموضع علي نفس الكروموسوم أو قد يلتصق بكروموسوم غير مشابه مع الكروموسوم الأصلي وعادة يحدث نتيجة هذه التغييرات أو حذف أو ضياع للمادة الوراثية مسببة قلة في مجموعة الكروموسومات الأحادية (Haploid set of chromosomes) التي عادة تكون مميتة. وتحدث الانعكاسات وتغيير الأوضاع في الكروموسومات صعوبة شديدة عند الأزواج أثناء الإنقسام غير المباشر في مرحلة الإنشطار (Prophase) فيؤدي لخفض في العبور وإن لم يحدث هذا تموت الخلية نتيجة للعبور خلال الانعكاس . أما الاحتمال الآخر إن لم يحدث موت للصغار فهو حدوث التلثير الموضعي حيث يكون التغيير في واحد أو أكثر من الجينات يصحبه التغيير في موضع الجينات المجاورة.

توجد ثلاثة أنواع من المواد المطفرة (Mutagens) :

١ - مواد مدمرة (Destructive) :

وهي مركبات بسيطة مثل فوق أكسيد الهيدروجين وهي التي تحدث (Point mutations) في الفيروسات والميكروبات . وبالرغم من استخدام هذه المواد بكثرة في إزالة ألوان الأنسجة وفي لب الخشب وتحويل الزيوت إلى أيبوكسيدات المستخدمة في صناعة البلاستيك فإن أيبوكسيد الهيدروجين الذي تتعرض له أجسام الكائنات الحية الراقية من الخارج لا يعتبر مطفرا حيث أنه لا ينفذ إلى الخلايا الجنسية .

وبالرغم من أن حمض النيتروز يعتبر مادة مطفرة لكل من البكتريا والفطريات حيث يعمل على إزالة مجموعة الأمين من الأدينين مكونا بيورين هيبوزانثين بصفات إزدواجية كما يحدث مع الجوانين .

كذلك فهو يزيل مجموعة الأمين من السيتوزين مكونا بيريميدين يوراسيل وكل التفاعلات تؤدي إلى تغيرات وراثية في شفرة كود النيوكليوتيد أما في الإنسان فإن التأثير المطفور لا يذكر إنما يكمن الخطر في التأثير المسرطن لحمض النيتروز نتيجة تفاعل أملاح النيتريت مع أحماض المعدة .

وبالرغم من استخدام نيتريت الصوديوم في حفظ اللحوم والأسماك والجبن إلا أن المستوي السام الحاد للنترات والنيتريت لكل من الطيور والحيوانات المجترة والأطفال الصغار قد أثبتتها الأبحاث ولا تحدث نفاذية لحمض النيتروز من الجهاز الهضمي إلى الخلايا الجاميطية بالغدد الجنسية (Gonads).

٢ - مواد مضافة (Additives) :

تضيف المواد المؤكدة عند تفاعلها مجموعة ألكيل إلى نيوكليوتيدات حمض الديزوكسي نيوكليك ويعتبر مركز (N_7) في الجوانين ومركزي (N_3 & N_1) في الأدينين في كل من السيتوزين والثايمين أهم مواقع في التفاعل الكيميائي بالإضافة إلى مواقع أخرى في كل من الأدينين و الجوانين . وفي الحيوانات الحية الراقية نجد أن مجاميع السلفهيدريل والأحماض المتأينة و مجاميع الأمين غير المتأينة بالإضافة لمكونات أخرى في الأنسجة كلها تتنافس مع مجاميع الألكيل قبل نفاذ المادة المؤكدة ونقلها إلى الخلايا الجاميطية في الأعضاء أو الغدد الجنسية وحتى داخل الخلايا فنجد أن المواد

شديدة التفاعل تعمل علي ألكلة البروتينات والمصادر التي تدخل في بناء الأحماض النووية علاوة علي الأحماض النووية نفسها .

هذا ومن الواضح وجود بعض الجزيئات المؤلكلة التي تصل إلي خلايا بناء الحمض النووي لكل من الحيوانات المنوية والبويضات. وعندما تضاف المواد المؤلكلة إلي غذاء الدجاج والحيوانات الثديية فإن كثير من الجزيئات النشطة تصل إلي مناسل الغدد الجنسية (Gonads) مسببة ضررا بالغا بتكوين الخلايا الجاميطية (Gametogenic cells) . أما إذا حقنت مثل هذه المواد سواء عن طريق العشاء البريتوني أو في الوريد فإن المادة المؤلكلة تصل مباشرة إلي هذه الخلايا.

وتعتبر المواد التالية ذات تأثير مطفر قوي بالرغم من أنها تعتبر غير سامة إلي حد ما بالنسبة للأنسجة الجسمية (Somatic tissue) :

- إيثيل ميثان سلفونات (Ethylmethane-sulfonate)
- نيتروز جوانيدين (Nitrosoguanidine) والذي يشابه كيميائيا مع النيتروز أمينات والنيترو أميدات والنيترو يوريا والتي تنتج من عملية النترزة (Nitrosation) البيولوجية أو داخل الجسم كما تتواجد كمشتقات (Derivatives) مصنعة كذلك مركبات الإيثيلين إيمينات (Ethyleneimines) ومشتقاتها كذلك الحال مع أكسيد الإيثيلين . أما الكميات الصغيرة من الماد المؤلكلة فهي تستخدم أما في علاج مرض السرطان أو في تعقيم الحشرات .

٣- مواد مستعاضة (Substitutive) :

تحتوي مشابهات النيوكليوتيد علي مجموعة من المواد المطفرة تسمى بالمواد المستعاضة (Substitutives) فالمشابه هو مركب يكون تركيبه الجزيئي مشابها جدا لبعض المكونات الطبيعية للدرجة التي يمكنها أن تحل محلها في هذا المكون أو مجموعة المكونات . وقد أمكن تصنيع مكونات مشابهة لكل من البيورينات والبريميدينات وهي مجاميع الهالو والأمين والأزو والثيو واستخدمت في علاج السرطان .

- ٥- فلورو دي اكسي يوريدين ومركب ٢-أمينو بيورين بالإضافة إلي مركب
- ٦-ميركابتو بيورين .