

تأثیر ساختمان مواد شیمیائی در پیدایش سرطان و نشانه های آن

ترجمه از مجله اخبار علمی آمریکا Science News چهارم ژوئن ۱۹۷۷ جلد ۱۱۱
شماره ۲۳ صفحه ۳۶۲ - ۳۶۳.

توسط علی بهر از گروه آموزشی زیست‌شناسی دانشگاه تربیت معلم

برخلاف ادعاهای افراد بدبین هر چیزی که می‌خوریم، دود می‌کنیم، و یا تنفس می‌نمائیم باعث ایجاد سرطان نمی‌شود. باوجود این تعداد مواد مشکوک سرطان‌زا در حال حاضر در حدود ۱۰۰۰ بوده، و دائماً هم رو به افزایش می‌باشد. علاوه رنگ‌کننده‌های مواد غذایی، مواد خاموش‌کننده شعله‌ها و حشره‌کش‌ها نیز به آنها اضافه می‌گردد. در حال حاضر اکثریت محققین معتقدند که در مناطق صنعتی بیش از ۳۰ ماده وجود دارد که در انسان باعث تماس دائم با آن سرطان ایجاد می‌کند.

از سال ۱۷۵۹ که پزشک انگلیسی بنام John Hill اظهار نظری بشرح زیر درباره سرطان نمود تاکنون به پیشرفتهای زیادی در شناخت مواد شیمیائی سرطان‌زا نائل شده‌ایم. وی چنین گفت «قدر مسلم اینست که هیچکس نباید تنباکو را در دهان گذاشته و بمکد چون مطمئن نیست که تا چه اندازه در مقابل سرطان آسیب پذیر است.»
بهترین سابقه‌ای که از ارتباط تماس با مواد شیمیائی و سرطان شناخته شده بوسیله یک پزشک انگلیسی دیگر مشخص گشته است. در سال ۱۷۷۵ Percivall Pott ضمن مشاهدات خود دریافت که در جوانانی که به‌شغل بخاری پاک کردن اشتغال داشتند میزان سرطان پوست

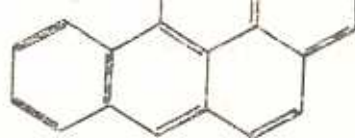
۱۵۰ سال بعد منوادی مانند Benzo [a] Pyrene و ئیدروکسربنهای چند حلقه‌ای وابسته به آن بعنوان عامل احتمالی سرطان شناخته شدند. دکتر چارلز هایدلبرگر CHARLES HEIDEIBERGER وابسته به مرکز کلینیکی سرطان دانشگاه کالیفرنیا جنوبی عقیده دارد که مواد شیمیائی سرطان‌زا آنقدر زیاد است که انسان را به تعجب وامیدارد. مسئله سرطان‌زائی در حیوانات آزمایشگاهی نیز این گفته را تأیید می‌نماید، در اینجا تعداد بسیار زیادی از ترکیبات کاملاً مختلف ایجاد مجموعه‌ای از اثرات بیولوژیکی که سرطان نام دارد، می‌نمایند.

خواص مشترک مواد شیمیائی سرطان‌زا کدام است؟ پاسخ به این امر مهم، می‌تواند به شناخت و تمایز مواد سرطان‌زا، بین هزاران ترکیبات شیمیائی که امروزه در محیط وجود داشته و مرتباً با سنتز مواد به آن افزوده می‌شوند کمک کند. آشنائی با کمترین وجه تشابهی که بین مواد سرطان‌زا وجود دارد نیز ممکن است که زیست‌شناسان را به فعل و انفعالات اساسی که سلول نرمال را به سلول سرطانی تبدیل می‌کند، هدایت نماید.

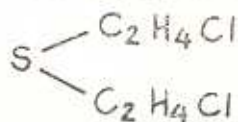
وقتیکه به ساختمان شیمیائی مواد سرطان‌زا نگاه کنید در قسمت‌های مختلف ساختمان آنها شباهت مشخصی نخواهید دید (شکل ۱)

JAMES A. MILLER از دانشگاه ویسکانسن در مجله اخبار علمی بیان کرده است که با نگاه کردن به ساختمان مواد شیمیائی سرطان‌زاها نمی‌توان شباهتی بین آنها مشاهده نمود. بعضی از مواد سرطان‌زا دارای حلقه‌های کربنی بوده، برخی دیگر عامل آمینی دارند و حتی برخی از آنها در ردیف مواد معدنی هستند و بطور کلی فاقد کربن می‌باشند.

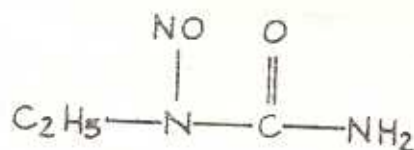
قدرت نگهداری سلول در محیط کشت، در آزمایشگاه و متدهای پیچیده برای تجزیه ترکیبات شیمیائی، به بیولوژیست‌ها کمک کرده است که به پیشرفت‌های مهمی در کشف این مهم که چرا مواد شیمیائی غیر وابسته بهم باعث شروع سرطان می‌شوند، نائل گردند. در تجارب آزمایشگاهی سلولهای سرطانی با قدرت تومر سازیشان پس از تزریق به حیوان زنده شناسائی می‌گردند.



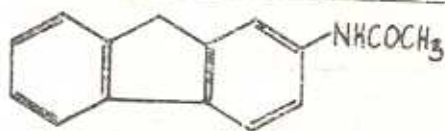
Benzo(a)pyrene



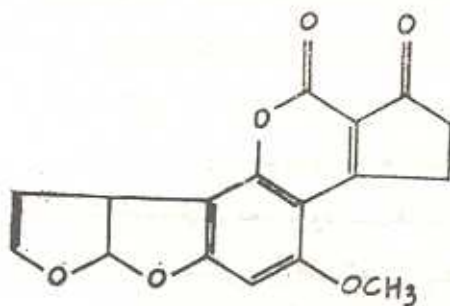
Mustard Gas



Ethylnitrosourea



2-Acetylaminofluorene



Aflatoxin B₁

آیا می‌توانیم پیش‌بینی کنیم کدام یک از مواد شیمیایی در حیوانات سرطان ایجاد می‌کنند؟

شکل ۱

هیچ شباهت آشکاری بین ساختارهای شیمیایی فوق که سرطان‌زا هستند موجود نیست

برای این معنا و سؤال «درچه چیز تمام مواد شیمیایی مولد سرطان می‌شوند» بدست آمد
James A. Miller, Elizabeth C. Miller دو دانشمند بنام صورت گرفت.

رمز قضیه در آنست که ماده شیمیایی که انسان می‌خورد، دود می‌کند یا تنفس می‌نماید، لازم نیست همان ماده شیمیایی باشد که به سلول صدمه وارد می‌سازد. اگر چه بعضی اترکیبات مثل گاز خردل بدون کمک هیچ فعال‌کننده‌ای سرطان را هستند، اما عده زیادی از مواد سرطان‌زا نیز وجود دارند که به کمک یا فعال‌کننده احتیاج ندارند.

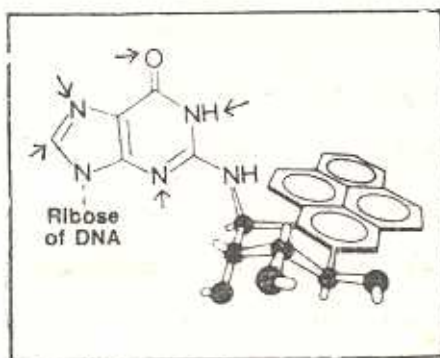
درحقیقت در بدن دیاستازهایی هستند که سموم را به مولکولهای بی‌ضرر تبدیل می‌کنند و در این مورد خاص ماده بی‌ضرر را به ماده ضرر دار سرطانی تبدیل می‌نمایند.

محققین از راه مقایسه طرز عمل مواد در بدن جانور و در لوله آزمایش، حداقل توانسته‌اند در حدود ۱۲ فعل و انفعال مختلف داخلی که منجر به ایجاد مواد فعال سرطان‌زا می‌شوند مشخص نمایند. برای آنکه مولکولهای خارجی بیشتر در آب حل شده و بنابراین بهتر دفع شوند، غالباً اکسیژن بوسیله دیاستازهای کبدی بآنها اضافه می‌شود. بدبختانه هرگاه مولکول ساخته شده یک مولکول سرطان‌زای بسیار فعال باشد، فوراً به مواد داخل سلول اطراف خود حمله می‌کند.

دانشمندان منحصرأ موقعی می‌توانند شباهت مواد سرطان‌زا را آشکار نمایند که آنها را در آخرین مرحله‌ی فعال خود در نظر بگیرند.

در سال ۱۹۶۸ دو دانشمند مذکور (میلرها) فرضیه‌ای را بیان کردند که امروزه بعنوان يك اصل برای تحقیق سرطان بشمار می‌رود. آنها پیشنهاد نمودند که تمام مواد شیمیایی سرطان‌زای، در شکل نهائی خود، دارای يك طبیعت الکترونیکی شبیه به هم هستند و سرطان‌زا. های فعال الکترون دوست یا الکتروفیل **Electrophiles** می‌باشند. در مقابل مولکولهای مهم اطلاعاتی در سلولها **DNA, RNA** و پروتئین دارای الکترونهای فوق‌العاده زیادی بوده. بنابراین در برابر حمله آسیب پذیرند (بوسیله مواد الکترون دوست یا مواد سرطان‌زا)، این عقیده که مواد سرطان‌زای فعال فاقد الکترون بوده و با مولکولهایی که الکترون فعال دارند و از الکترون غنی هستند ترکیب می‌شوند، یکی از چند اصلی است که متفقاً در مطالعه مواد

در سرطان سینه، ریاضی از داده‌های شیمیایی در باره جزییات چگونگی فرایند و پیوستن سرطان‌زا به مولکولهای درشت، مخصوصاً DNA، مشغول مطالعه هستند و مایلند بدانند آیا وجود محلهای مخصوصی در مولکولهای DNA برای پایه‌گذاری و شروع لازم است یا نتایجی که در آزمایشگاه‌های مختلف بدست آمده نشان می‌دهد که در مولکولهای DNA چندین محل آسیب‌پذیر و قابل‌حمله وجود دارد. مواد الکترون دوست سرطان‌زا می‌توانند به ستون‌فندهای فسفات، بازها، ترکیبات حلقوی کسربن و ترکیبات ازت‌دار متصل گردند. فعالترین قسمت در مولکول DNA گوانین است که در آن شش محل مختلف برای حمله مولکول سرطان‌زا موجود است شکل ۲ این محلهای را نشان می‌دهد. اهمیت این محلهای نه فقط بستگی



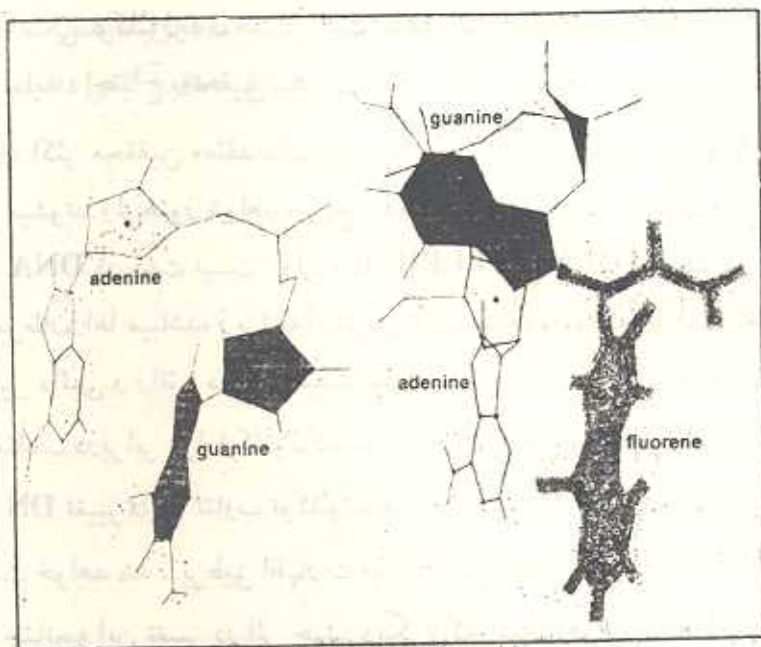
ماده BENZO[a]PYRENE در یکی از شش محل ممکن که بوسیله فلش نشان داده شده است به گوانین متصل می‌شود

به سرعت اتصال مواد سرطان‌زا دارد بلکه به فعالیت خود سلول نیز بستگی خواهد داشت. در آلمان محققان دیگری بنام‌های Regine Goth و Alfred F. Rajewsky در مؤسسه تحقیقاتی Maxplanck نشان داده‌اند که نسبت جداسازی يك اتصال ماده سرطان‌زا از يك مولکول DNA، ممکن است، يك عامل مهم در شروع سرطان باشد. يك ماده سرطان‌زا بنام Ethylnitrosourea که اختصاصاً به دستگاه اعصاب حمله می‌کند، بازگوانین در هر یک از این مکان‌ها تحت تأثیر قرار می‌دهد. در جگر گوانین‌های تغییر یافته در هر يك از این مکانها و موسسه نسبتاً به سرعت کنار زده می‌شوند و شروع سرطان خیلی بندرت دیده می‌شود. باوجود این در مطالعه که مواد شیمیایی معمولاً توهم می‌سازند فقط موقعی که گوانین در دو موضع تغییر می‌یابد، در صورت می‌گیرد. محققین پیشنهاد می‌کنند که وضعیت سوم محل قاطع جهت حمله مواد سرطان‌زا

آزمایشگاههای دیگر، ساختمان DNA را بعد از اتصال ماده سرطانزا به آن مورد مطالعه قرار می دهند. یکی از محققان سرطان شناس در دانشگاه کلمبیای امریکا بنام برنارد وینستین (BERNARD WEINSTEIN) این سؤال منطقی را مطرح می نماید:

که آیا این اتصال تغییرات قابل مشاهده و ملاحظه ای را در ساختمان فیزیکی و اختصاصات عملی اسید نوکلئیکهای یافته ایجاد می کند یا خیر؟

برای مثال این دانشمندی و همکارانش با ماده ای بنام استیل آمینوفلورین AMINO FLUORINE ACETYL یا AAF کار کرده اند (شکل ۳)، قبلاً فکر می کردند که این



قسمت سمت چپ که موقعیت معمولی DNA است درست راست وقتی که يك ماده سرطان شیمیایی با ابعاد بزرگ وارد میشود تغییر فاحشی مینماید

ماده يك حشره کش است ولی قبل از بکار بردن آن متوجه شدند که يك سرطان زای قوی است. محققین دانشگاه کلمبیا متوجه شدند که اتصال توده مولکول AAF به DNA موجب تغییر ساختمان سه بعدی DNA شده و در نتیجه آن گروه گوانین در حدود ۱۸۰ درجه دورباندی که

انواع مختلف DNA جهش یافته بوجود آید.
 ماده دیگری که این دانشمندان و همکارانش آزمایش کرده‌اند BP یا **BENZO[a]PYRENE** نام دارد. این ماده یک فراورده ساختهای فسیلی است. در هر سال بطور تقریب ۱۳۰۰ تن از این ماده (BP) در هوای آمریکا پخش می‌شود. جدیدترین کارهایی که اخیراً بین آزمایشگاههای نیویورک، Bethesda و شیکاگو صورت گرفته است موجب ارائه مدلی با جزئیات کامل گردیده است که ساختمان یک پنج حلقه‌ای مسطح سرطانزا را که به ازت واقع در یک طرف گوانین متصل است، نشان می‌دهد. وینستین (WEINSTEIN) و همکارانش حتی دو تصویر متغیر آئینه‌ای از آن را از هم تشخیص داده‌اند. حال چگونه این ترکیبات چند حلقه‌ای آروماتیک نوکلئوزیدی ممکن است ساختمان و عمل اسید نوکلئیک تغییر شکل یافته را در گون نماید، احتیاج به تحقیق بیشتری دارد.

اگرچه اکثر محققین معتقدند که ترکیبات سرطانزا با عمل بر روی DNA سلولی باعث سرطان میشوند ولی هنوز شواهد صریح و مطمئنی برای وجود مکانهای حساس و قابل عمل در مولکول DNA در دست نیست. ولی بنظر **DNA, MILLER** هدف مناسب و آسانی برای تأثیر سرطان‌زاها میباشد، زیرا به آسانی می‌توان مشاهده نمود که چگونه تغییر در DNA منجر به تغییر دائمی وراثتی در خصوصیات سلولی می‌گردد که از آنجمله عدم توانایی به جوابگویی مناسب در برابر عوامل کنترل‌کننده رشد و نمو را می‌توان نام برد. اگر ماده الکتروفیل متصل به DNA تغییری در تناوب نوکلئوتیدها ایجاد کند اشتباه فوق در تکثیر بعدی مولکول DNA تثبیت خواهد شد. بر طبق اظهارات میلر از این به بعد در مولکول DNA تغییر حاصل شده است و چنانچه این تغییر در اثر جهش دیگری که امکان وقوع آن از لحاظ آماری بسیار کم است از بین نرود در آن محل اطلاعات دیگری تثبیت خواهد شد.

در این زمینه **WEINSTEIN** می‌گوید که اثر سرطان‌زاها در کنترل بیان و تغییر ژنها ممکن است مهمتر از اثر جهش‌زایی آنها باشد. بر طبق فرضیه فوق تغییرات حاصله در پروتئین‌ها یا RNA سلولی بعنوان عامل اصلی در تبدیل سلول نرمال به سلول سرطانی در نظر گرفته می‌شود شواهد اجباری برای قبول این فرضیه، کشف جدید شرایطی است که تحت آن سلول غده‌ای یا

نوع مختلف DNA جهش یافته بوجود آید. ماده دیگری که این دانشمند و همکارانش آزمایش کرده‌اند BP یا BENZO[a]PYRENE نام دارد. این ماده يك فراورده ساختهای فسیلی است. در هر سال بطور تقریب ۱۳۰۰ تن از این ماده (BP) در هوای آمریکا پخش می‌شود. جدیدترین کارهایی که اخیراً بین آزمایشگاههای نیویورک، Bethesda و شیکاگو صورت گرفته است موجب ارائه مدلی با جزئیات کامل گردیده است که ساختمان يك پنج حلقه‌ای مسطح سرطانترا را که به ازت واقع در يك طرف گوانین متصل است، نشان می‌دهد. وینستین (WEINTEIN) و همکارانش حتی دو تصویر متغیر آئینه‌ای از آن را از هم تشخیص داده‌اند. حال چگونه این ترکیبات چند حلقه‌ای آروماتیکي نوکلئوزیدی ممکن است ساختمان و عمل اسید نوکلئیک تغییر شکل یافته را دگرگون نماید، احتیاج به تحقیق بیشتری دارد.

اگرچه اکثر محققین معتقدند که ترکیبات سرطان‌زا با عمل بر روی DNA سلولی باعث سرطان میشوند ولی هنوز شواهد صریح و مطمئنی برای وجود مکانهای حساس و قابل عمل در مولکول DNA در دست نیست. ولی بنظر MILLER، DMA هدف مناسب و آسانی برای تأثیر سرطان‌زاها میباشد، زیرا به آسانی می‌توان مشاهده نمود که چگونه تغییر در DNA منجر به تغییر دائمی و راثتی در خصوصیات سلولی می‌گردد که از آنجمله عدم توانایی به جوابگویی مناسب در برابر عوامل کنترل‌کننده رشد و نمو را می‌توان نام برد. اگر ماده الکتروفیل متصل به DNA تغییری در تناوب نوکلئوتیدها ایجاد کند اشتباه فوق در تکثیر بعدی مولکول DNA تثبیت خواهد شد. بر طبق اظهارات میلر از این به بعد در مولکول DNA تغییر حاصل شده است و چنانچه این تغییر در اثر جهش دیگری که امکان وقوع آن از لحاظ آماری بسیار کم است از بین نرود در آن محل اطلاعات دیگری تثبیت خواهد شد. در این زمینه WEINSTEIN می‌گوید که اثر سرطان‌زاها در کنترل بیان و تغییر ژنها ممکن است مهمتر از اثر جهش‌زائی آنها باشد. بر طبق فرضیه فوق تغییرات حاصله در پروتئین‌ها یا RNA سلولی بعنوان عامل اصلی در تبدیل سلول نرمال به سلول سرطانی در نظر گرفته می‌شود شواهد اجباری برای قبول این فرضیه، کشف جدید شرایطی است که تحت آن سلول غده‌ای یا

از این امر می‌توان نتیجه گرفت که در پدیده‌های بیان‌های ژنتیکی بدن، DNA دارند ولی در هر بافت بخش‌های مختلفی از این اطلاعات مورد استفاده قرار می‌گیرد. طرفداران تئوری Epigenetic سرطان پیشنهاد می‌کنند که مواد فعال سرطان‌زا طوری با پروتئین ترکیب می‌شوند که در نتیجه آن اطلاعات معمولی باخته بصورت دیگری آشکار می‌گردد.

اگرچه مکانیزم عمل مواد شیمیایی سرطان‌زا هنوز کاملاً شناخته نشده است، میلر احساس می‌کند که به اندازه کافی از طبقات مختلف مواد شیمیایی سرطان‌زا مطالعه شده‌اند تا شیمی‌دانان را به یک نوع ساختمان شیمیایی معین برای آن مشکوک نماید. مطلب فوق‌دلیل بر متابولیزه شدن ساختمان‌های شیمیایی به مواد الکتروفیل و تولید اتصال نیست ولی بهتر است که به ساختمان‌های مواد توجه کرد و از امکان انجام این عمل آگاهی داشت.