

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 ۳۶۳ - ۳۶۲ .

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. با وجود این تعداد مواد مشکوک سرطان‌زا در حال حاضر در حدود ۱۰۰۰ بوده، و دائماً هم رو با افزایش می‌باشد. بعلاوه 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 به شغل بخاری پاک‌کردن اشتغال داشتند میزان سرطان پوست

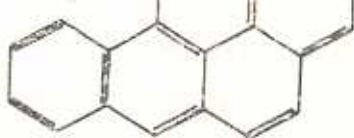
۱۵۰ سال بعد موادی مانند Benzo [a] Pyrene و نیدروکسربنهای چند حلقه‌ای وابسته به آن بعنوان عامل احتمالی سرطان شناخته شدند. دکتر چارلز هایدلبرگر GHARIES HEIDEIBERGER وابسته به مرکز کلینیکی سرطان دانشگاه کالیفرنیا جنوبی عقیده دارد که مواد شیمیائی سرطان‌زا آنقدر زیاد است که انسان را به تعجب وامیدارد. مسئله سرطان زائی 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 ستمز 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.

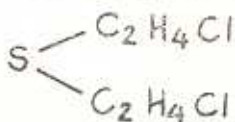
وقتیکه به ساختمان شیمیائی مواد سرطان‌زا نگاه کنید در قسمت‌های مختلف ساختمان آنها شباهت مشخصی نخواهید دید (شکل ۱)

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.

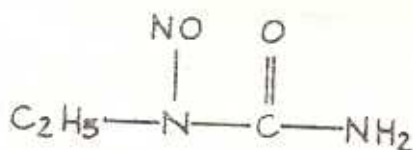
قدرت نگهداری سلول در محیط کشت، در آزمایشگاه و متدهای پیچیده برای تجزیه ترکیبات شیمیائی، به بیولوژیست‌ها کمک کرده است که به پیشرفت‌های مهمی در کشف این مهم که چرا مواد شیمیائی غیر وابسته بهم باعث شروع سرطان می‌شوند، نائل گردند. در تجارب آزمایشگاهی سلولهای سرطانی با قدرت تومر سازیشان پس از تزریق به حیوان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



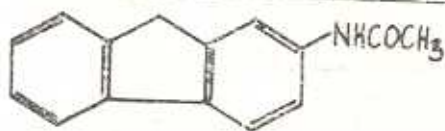
Benzo(a)pyrene



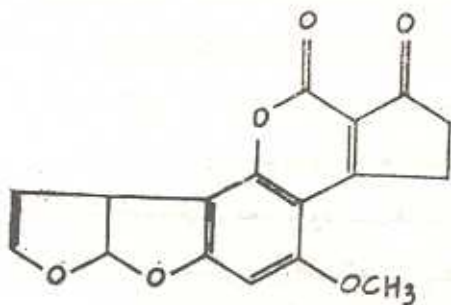
Mustard Gas



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 ساختمانهای شیمیایی فوق که سرطان‌زا هستند موجود نیست

برای این معما و سؤال «درچه چیز تمام مواد شیمیایی مولد سرطان هستند» بدست آمد
آزمایشاتی است که بوسیله دو دانشمند بنام James A. Miller, Elizabeth C. Miller
صورت گرفت.

رمز قضیه در آنست که ماده شیمیایی که انسان می خورد، دود می کند یا تنفس می نماید،
لازم نیست همان ماده شیمیایی باشد که به سلول صدمه وارد می سازد. اگر چه بعضی اترکیبات
مثل گاز خردل بدون کمک هیچ فعال کننده ای سرطان را ایجاد نمی کنند، اما عده زیادی از مواد سرطانزا
نیز وجود دارند که به کمک یا فعال کننده احتیاج ندارند.

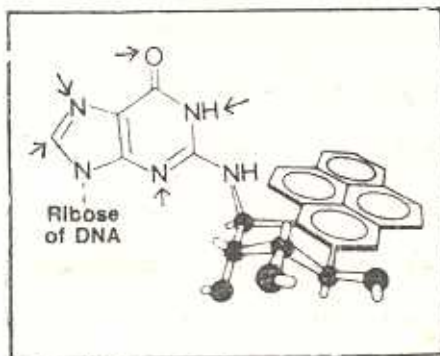
درحقیقت در بدن دیاستازهایی هستند که سموم را به مولکولهای بی ضرر تبدیل می کنند
و در این مورد خاص ماده بی ضرر را به ماده ضرر دار سرطانی تبدیل می نمایند.

محققین از راه مقایسه طرز عمل مواد در بدن جانور و در لوله آزمایش، حداقل توانسته اند
در حدود ۱۲ فعل و انفعال مختلف داخلی که منجر به ایجاد مواد فعال سرطانزا می شوند
مشخص نمایند. برای آنکه مولکولهای خارجی بیشتر در آب حل شده و بنابر این بهتر دفع
شوند، غالباً اکسیژن بوسیله دیاستازهای کبدی با آنها اضافه می شود. بدبختانه هر گاه مولکول
ساخته شده یک مولکول سرطانزای بسیار فعال باشد، فوراً به مواد داخل سلول اطراف خود
حمله می کند.

دانشمندان منحصرأ موقعی می توانند شباهت مواد سرطانزا را آشکار نمایند که آنها
را در آخرین مرحله ی فعال خود در نظر بگیرند.

در سال ۱۹۶۸ دو دانشمند مذکور (میلرها) فرضیه ای را بیان کردند که امروزه بعنوان
یک اصل برای تحقیق سرطان بشمار می رود. آنها پیشنهاد نمودند که تمام مواد شیمیایی
سرطانزای، در شکل نهائی خود، دارای یک طبیعت الکترونیکی شبیه به هم هستند و سرطانزا-
های فعال الکترون دوست یا الکتروفیل **Electrophiles** می باشند. در مقابل مولکولهای
مهم اطلاعاتی در سلولها DNA, RNA پروتئین دارای الکترونهای فوق العاده زیادی بوده.
بنابر این 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 می شوند، یکی از چند اصلی است که متفقاً در مطالعه مواد

در سرطان سینه، ریه‌ریزی از دست‌نمندان در پاره جزییات جزیی فریب 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 محل‌ها را نشان می‌دهد. اهمیت این محل‌ها نه فقط بستگی



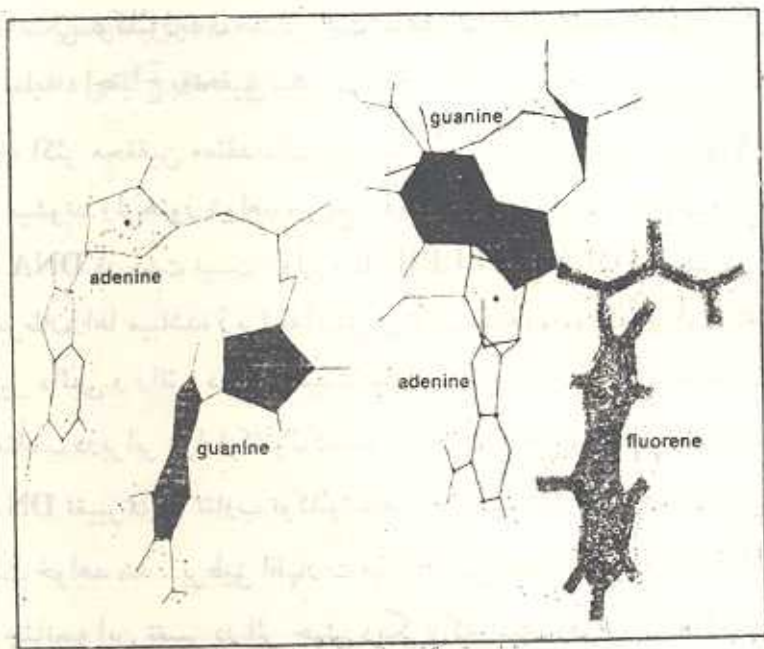
ماده BENZO[a]PYRENE در یکی از شش محل ممکن که بوسیله فلش نشان داده شده است به گوانین متصل می‌شود

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 یک اتصال ماده سرطان‌زا از یک مولکول DNA، ممکن است، یک عامل مهم در شروع سرطان باشد. یک ماده سرطان‌زا بنام Ethylnitrosourea که اختصاصاً به دستگاه اعصاب حمله می‌کند، بازگوانین را در مکان تحت تأثیر قرار می‌دهد. در جگر گوانین‌های تغییر یافته در هر یک از این مکانها و هویت نسبتاً به سرعت کنار زده می‌شوند و شروع سرطان خیلی بندرت دیده می‌شود. با وجود این ممکن است که مواد شیمیایی معمولاً توهم می‌سازند فقط موقعی که گوانین در دو موضع تغییر می‌یابد 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 تغییر یافته ایجاد می کند یا خیر؟

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



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

ماده یک حشره کش است ولی قبل از بکار بردن آن متوجه شدند که یک 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 (WEINTEIN) و همکارانش حتی دو تصویر متغیر آئینه‌ای از آن را از هم تشخیص داده‌اند. حال چگونه این ترکیبات چند حلقه‌ای آروماتیکی 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 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 تغییر 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 سلول‌غده‌ای یا

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 سرطانترا 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 آروماتیکی 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 **DMA, 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 تغییر 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 ساول‌غده‌ای یا

بحث از اینجا آغاز می‌گردد که تمام سلولهای بدن یک نوع 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 یاخته 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 فوق دلیل 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.