

سرطان يك مشکل اساسی در رفتار سلولی است و لازمه سرطانی شدن يك سلول، يك سری تغییرات پایه در آن سلول است که باعث می شود سلولهایی که بطور طبیعی، خاموش هستند شروع به تکثیر غیر طبیعی نمایند و به بافت های اطراف هجوم برده و غالباً با درهم شکستن غشاء پایه بافت مرجع خود در دیگر بافت های بدن نفوذ نمایند و نقاط رویش های غیر طبیعی را بوجود آورند که به آن رویش های سرطانی گویند. نفوذ رویش های سرطانی در محل هایی غیر از خواستگاه اصلی خود را متاستاز نامید.

انواع مختلف سلولهای بدن می توانند سرطانی شوند. سلول سرطانی از نظر محتویات سلولی، بیشتر يك سلول نابالغ است تا يك سلول بالغ، و تغییراتی درونی در سلول باعث بدخیم شدن آن می گردد.

مواد سرطانزا طی فرآیند Transformation می توانند سلول را دگرگون کنند. سلولهای ترانسفورم شده تفاوت های زیادی با سلولهای طبیعی دارند. این تغییرات برکنترل رشد سلول، مورفولوژی، ارتباطات متقابل سلولها، ترکیبات غشاء سلولی، ساختمان اسکلت سلولی، ترشح پروتئین، بیان ژنی و مرگ سلولی اعمال می شوند و سلول ترانسفورم شده فناپذیر می گردد. سه دسته مواد سرطانزا وجود دارند که عبارتند از: ویروسها، مواد شیمیایی و اشعه.

مقدمه

رشد، نمو و تکثیر سلولها روندی کاملاً تنظیم شده است که در پاسخ به نیازهای بدن صورت می پذیرد. در يك جاندار جوان زایش سلولهای جدید از مرگ سلولهای پیر بیشتر بوده و منجر به افزایش اندازه بدن می شود ولی در يك حیوان بالغ تعادلی که بین زایش و مرگ سلولی وجود دارد، شرایط پایدار و ثابتی را ایجاد می کند. برخی از سلولها به سرعت تجدید می شوند. به عنوان مثال سلولهای پوششی روده نیمه عمری در حدود چند روز دارند، سپس مرده و توسط سلولهای جدید جایگزین می شوند. گلبولهای سفید خیلی سریعتر تجدید می گردند، در حالی که دوران بقا گلبولهای قرمز در بدن حدود ۱۲۱ روز می باشد. سلولهای کبدی سالم به ندرت می میرند و در بالغین سلولهای مغزی نیز به ندرت از بین می روند و در هر حال تکثیر و جایگزینی نورونها، در سیستم عصبی انجام نمی شود.

در مواردی ممکن است يك سلول از تحت فرمان عوامل تنظیم و کنترل کننده رشد خارج شده و شروع به تقسیم نماید، در حالی که بدن احتیاجی به تزاید آن نوع سلول ندارد. در این شرایط يك کلنی سلولی ناخواسته و با اندازه قابل توجهی بنام غده یا تومور (Tumor) بوجود می آید.

برخی رویدادهای ژنتیکی باعث تغییر و تبدیل سلولها می شوند. این رویدادها از طریق سلولهای جنسی به ارث رسیده لیکن DNA سلولهای سوماتیک را تغییر داده و باعث تبدیل ژن آنها به آنکوژن می گردند و محصولات آنکوژن ها تکثیر غیر طبیعی سلولها را موجب می گردند.

خصوصیات سلولهای توموری

تومورها با تنوع بالایی در انسان و جانوران سالخورده دیده می شوند، ولی اغلب خطری برای میزبان خود نداشته و خوش خیم (Benign) نام دارند. تومور خوش خیم از يك کپسول فیبروز احاطه شده است که امکان گسترش یافتن را از آن می گیرد. تومورها به ندرت می توانند در بدن گسترش یابند، در این حالت تومور را بدخیم (Malignant) می گویند، که سرطان را بوجود می آورد. در يك تومور خوش خیم سلولها کاملاً طبیعی بوده و حتی ممکن است که

فعالیت طبیعی نیز داشته باشند و نیروهای ناشناخته ای آنها را در بافت مرجع نگاه می دارند.

خصوصیات بارزی، تومورهای بدخیم و خوش خیم را از یکدیگر متمایز می کنند که عبارتند از: تهاجم (Invasiveness) و گسترش (Spread). تومورهای بدخیم فاقد کپسول بوده و از مکان اصلی خود حرکت کرده، سلولهای تشکیل دهنده آن از بافت منشاء خود خارج شده و به سیستم گردش خون بدن وارد و در بافت جدیدی جایگزین و ایجاد تومور می کنند. این فرآیند که از توانایی های سلولهای بدخیم است متاستاز (Metastasis) نام دارد.

سلولهای سرطانی دارای کروموزوم های ناپایدار و غیر طبیعی هستند. يك سلول سرطانی در زیر میکروسکوپ نسبت به يك سلول نرمال قابل تشخیص می باشد. نسبت هسته به سیتوپلاسم بیش از حد طبیعی بوده و هستک یا هستک ها بخوبی جلب توجه می نمایند. میتوزهای زیادی در آن صورت گرفته و لذا رشد بسیار سریعی دارند. این سلولها از نظر ساختمانی کمتر تخصص می یابند.

نامگذاری تومورهای بدخیم بر پایه منشاء جنینی آنها است. اگر تومور بدخیم در بافتی با منشاء جنینی اکندروم و آندودرم ایجاد شده باشد کارسینوم (Car-cinoma) و اگر در بافتی با منشاء جنینی مزودرمی بوجود آمده باشد، سارکوم (Sarcoma) خوانده می شود.

حالت های مختلف سلولی از نظر شرایط رشد

سلولها در محیط کشت و یا بدن موجود زنده می توانند به طور طبیعی در حالت استراحت و خاموش و یا در حال رشد و تکثیر باشند. تقسیم لازمه تکثیر يك سلول است و سلول جهت تقسیم، مراحل را پشت سر خواهد گذاشت که این مراحل را چرخه سلولی (Cell Cycle) می نامند. در این چرخه همانندسازی DNA و تقسیم فیزیکی سلول در چهار مرحله G1، S، G2 و M صورت می پذیرد. زمان تقسیم و چرخه سلولی، در سلولهای مختلف متفاوت است. به عنوان مثال هرسلول جنینی طی ۱۵ تا ۲۰ دقیقه تقسیم می شود. به عبارت دیگر تقسیم با سرعت باکتری ها صورت می گیرد. سلولهای پستانداران بطور معمول دارای چرخه سلولی از ۱۰ تا ۳۰ ساعت هستند که در این میان S، G2 و M ثابت و در حدود ۱۰ ساعت بوده،

آنکوژن ها و مکانیسم تشکیل سلول های سرطانی

عضو هیات علمی مؤسسه تحقیقاتی رازی
رضا پیله چیان لنگرودی

لیکن زمان G1 بسیار متفاوت است. (شکل ۱) دانشمندان معتقدند که سلولهای در حال استراحت و خاموش در فاز G0 که یک فاز فیزیولوژیک و متفاوت با G1 می باشد متوقف می گردند. سرعت تقسیم و ادامه چرخه سلولی در سلولهای تمایز یافته کم شده و بحد اقل یا صفر می رسد. در برخی از موارد سلول بدون تمایز یافتن از چرخه سلولی خارج می شود که این فاز را G0 می گویند. در واقع سلول وارد یک فاز فیزیولوژیک یا استراحت می شود که طی آن افزایشی در ارگانل های سلولی دیده نمی شود. سنتز آنزیم RNA پلیمراز افزایش نیافته و میزان یون ها، ثابت می ماند و اصولاً سلول دارای فعالیت پایه (Basal Activity) است که می توان آن را به متابولیسم پایه تشبیه نمود.

بر اساس یک فرضیه، توقف رشد و یا تکثیر سلولی وابسته به تصمیم سلول در ادامه فرآیند چرخه سلولی است و کنترل رشد سلول منوط به این تصمیم است. به عبارت دیگر ابتدا رشد بر اساس تصمیم سلول آغاز و سپس کنترل می گردد.

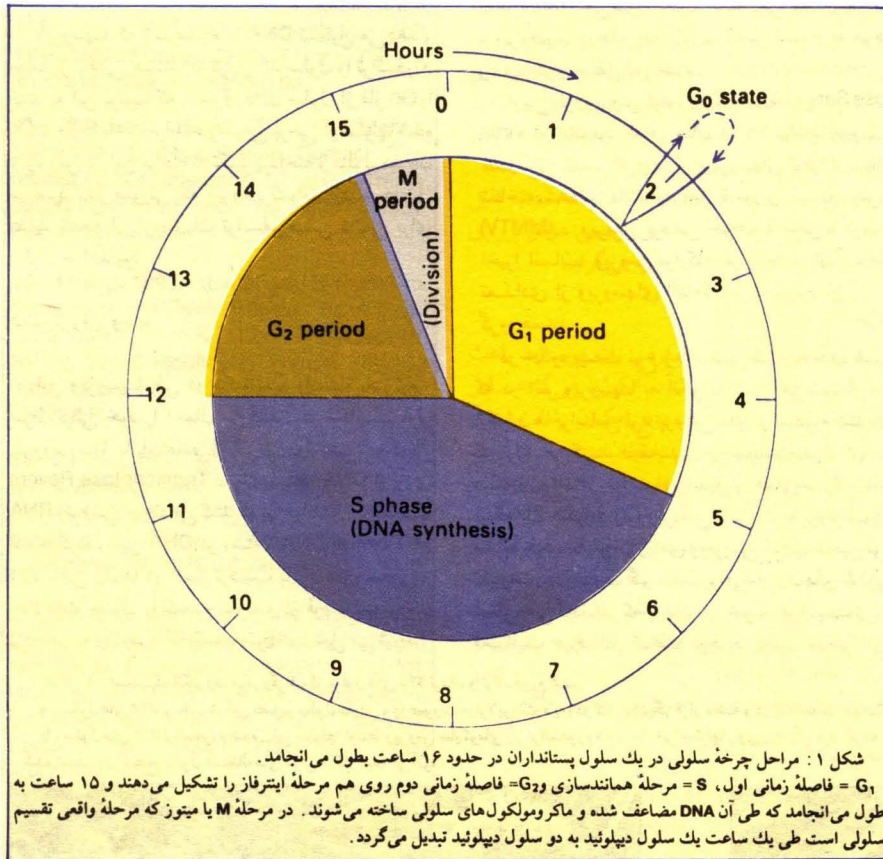
کنترل رشد یکی از مهمترین رویدادهای فیزیولوژیکی جانوران است. سلولهای یک فرد بالغ می بایست در حد مورد لزوم برای بقای بافت مربوطه، همچنین در شرایط ویژه ای مانند زخم ها و یا در نیازهای اختصاصی بافت، رشد نمایند. جهت تحقق این شرایط فاکتورهای اختصاصی سلول وجود دارند که سیگنال هایی را جهت ادامه تقسیم یا توقف رشد به سلول می رسانند. برخی از این فاکتورها شناخته شده اند (فاکتورهای رشد سلول های خونی) و فاکتورهای ناشناخته ای نیز وجود دارند که بایستی در بررسیهای آینده مشخص گردند.

تحریک رشد سلولهای خاموش

اگر یک کشت 3T3 حاوی 3×10^5 سلول را در محیط کشت حاوی ۱۰٪ سرم قرار دهیم، بعد از مدتی تراکم سلولی به 10^6 رسیده و رشد متوقف می شود. این حالت را تراکم اشباع می نامند که با افزودن سرم یا زخمی کردن گوشه کشت رشد ادامه خواهد یافت. لذا فاکتورهای سرم خون و عدم تماس سلولها با یکدیگر از دلایل رشد سلولی است. فاکتورهای مهم سرم عبارتند از: پروتئین ها، فاکتورهای رشد و هورمون ها.

EGF یا (Epidermal Growth Factor) هورمونی است که برای همه سلولها ضروری می باشد. از هورمون ها می توان انسولین و هورمون های مشابه آن و همچنین ترانسفرین را نام برد. هورمون ها و فاکتورهای رشد، با ایجاد سیگنال هایی رشد سلولی را سرعت می بخشند به این ترتیب که با اتصال به رسیپتورهای غشاء سلولی حوادث سلولی را کنترل می کنند. رسیپتورهای EGF، انسولین و PDGF (یا Platelete Drivative Growth Factor)، در ساختمان خود آنزیم پروتئین کیناز خاص تیروزین را دارند. این رسیپتورها در اتصال با لیگاند مناسب خودشان، تحریک شده و فعالیت می کنند، لذا فسفوریلاسیون تیروزین در سیگنال هایی که برای رشد سلول صادر می گردد، اهمیت ویژه ای داشته و ممکن است یک مرحله بحرانی

- در تشکیل سرطان باشد.
- سهولت در آگلوتیناسیون توسط لکتین ها (Lec-tins).
 - افزایش انتقال گلوکز.
 - کاهش یا عدم وجود فیبرونکتین های سطحی.
 - از دست رفتن میکروفیلانهای آکتین و لذا تغییر شکل سلول به دلیل تغییر اسکلت سلولی.
 - آزاد کردن فاکتورهای رشد ترانسفورم کننده (TGFs).
 - ترشح آنزیمی بنام Plasminogen Activator (یا tivator) که یک پروتئاز بوده و لازمه آغاز تهاجم سلولی است.
 - Transformation و یا بطور خلاصه Transforma-



۱۴- تغییر در نسخه برداری از ژن های اختصاصی و تشکیل برخی از mRNAs جنینی در سلولهای ترانسفورم شده.

۱۵- فناپذیر شدن (Immortalization)

ویروسها به عنوان عوامل ترانسفورم کننده: آنکوژن ها

روند ترانسفورمیشن اغلب ساده بوده و با نسخه برداری از یک یا دو ژن آغاز می گردد. این ژن می تواند بخشی از یک ویروس و یا قسمتی از ژن سلول ترانسفورم شده (آنکوژن) باشد. ماده ژنتیکی در

- tion گفته می شوند. در لیست زیر ۱۵ نوع تغییر که در اکثر سلولهای ترانسفورم شده در محیط کشت بطور معمول وجود دارد، مشاهده می گردد.
- ۱- افزایش حد تراکم اشباع.
 - ۲- کاهش نیاز به فاکتورهای رشد.
 - ۳- از دست دادن توان توقف رشد.
 - ۴- از دست دادن توان چسبندگی به ظرف محیط کشت که لازمه رشد سلولی است.
 - ۵- تغییر شکل سلول. (شکل ۲)
 - ۶- از دست دادن مهار تماسی (Contact Inhibition) و ایجاد چند لایه سلولی. (شکل ۲)
 - ۷- تغییرات سطح سلولی.

ویروسها، DNA یا RNA می باشد. بعضی از انواع DNA ویروسها مثل Papova Viruses و یک گروه از RNA ویروسها (رتروویروسها= Retroviruses) از عوامل سرطانزا هستند که آنها را ویروس های توموری می گویند. (جدول ۱). ویروسهای توموری بخشی از ماده ژنتیکی خود را در DNA سلول میزبان ادغام می نمایند و پروتئینی بنام Transforming Protein تولید می کنند که در تداوم ترانسفورمیشن دخالت دارد. این پروتئین ها تحت کنترل ژن های ترانسفورم کننده DNA یا RNA ویروسها قرار دارند.

الف- Papova

ویروسها که ژنومشان را DNA تشکیل می دهد، حامل ژن هائی هستند که می توانند سلول را ترانسفورم کنند به این ترتیب که با سوق دادن سلول از فاز G0 یا G1 به فاز S باعث تزیاد غیرطبیعی برخی از سلولها شده و ویروس در این مرحله به تکثیر پرداخته و سلول میزبان می میرد. در صورتی که ویروس نتواند ازدیاد حاصل نماید نتیجه این روند یک ترانسفورمیشن دائمی برای سلول خواهد بود.

ب- رتروویروسها

این ویروسها طی دو مکانیسم وابسته به ژنوم، سرطانزایی خود را اعمال می کنند. در مکانیسم اول رتروویروسها با استفاده از آنزیم رونویسی معکوس Transcriptase Revers، یک نسخه DNA از روی RNA ویروسی ایجاد می کنند که می تواند با ژنوم سلول ادغام گردد. این DNA دو رشته، این DNA نام Perviral نام دارد. این ژن ها در اثر ترکیب با ژن های سلولی، اطلاعات سلول را کسب نموده و از فرم یک ویروس بی خطر به ویروس القاء کننده سرطان تبدیل می شوند.

شکل ۲: اسکینینگ الکترون میکروگراف از سلول های 3T3 نرمال و ترانسفورم شده.

تغییرات بعنوان یک جهش نقطه ای Single point mutation مطرح می باشد. تغییرات فوق الذکر در پروتئینهای آنکوژن ها دو پیامد متفاوت دارد. یک تغییر کمی در افزایش تولید پروتئین و یک تغییر کیفی در ساختمان پروتئین. هر دو نوع تغییرات در تبدیل پروتئینهای آنکوژن ها به آنکوژن ها نقش مهمی دارند.

آنکوژن ها با سه حرف مشخص می شوند بعنوان مثال در مورد Rous Sarcoma Virus از حروف Src استفاده می شود. اگر این آنکوژن در ویروس باشد با پیشوند V، (V-Src) و اگر در سلول باشد با پیشوند C، (C-Src) یا پروتئینهای آنکوژن شناخته می شود.

پروتئینهای آنکوژن های شناخته شده اهمیت زیادی در زندگی جانوران دارند، زیرا در طی تاریخ تکاملی جانوران بطور کاملاً حفاظت شده، منتقل می گردند. شواهدی از وجود پروتئینهای آنکوژن ها در دروزوفیلا و مخمر نیز در دست است. لذا پروتئینهای آنکوژن ها از عناصر مهم سلولی هستند که بطور تصادفی و به علت ساختمان خاص خود، می توانند به سهولت به آنکوژن تبدیل شوند.

سرطانزایی مواد شیمیائی

ویروسها سهم ناچیزی در سرطانهای انسانی دارند، حال آنکه مواد شیمیائی مسئول تعداد زیادی از سرطانها هستند، و تعداد زیادی مواد شیمیائی بنام Carcinogens (سرطانزا) شناخته شده اند.

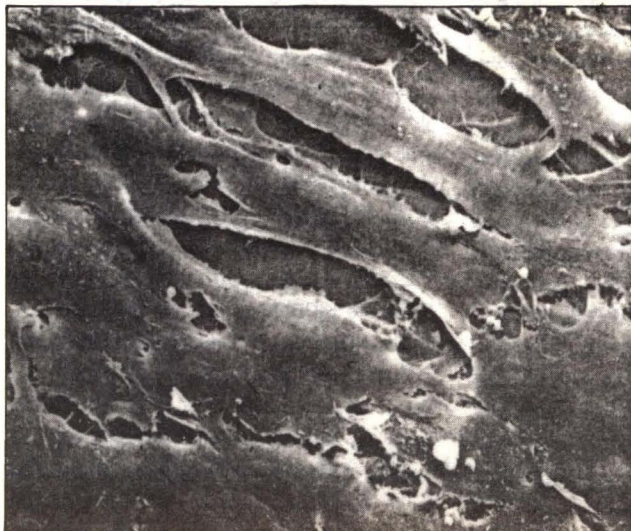
مواد سرطانزا از نظر ساختمانی دارای طیف وسیعی هستند و یک رده بزرگ آنها عبارتند از: هیدروکربورهای پلی سیکلیک آروماتیک مثل Benzo (a) Pyrene که ممکن است از نظر ساختمانی غیرفعال به نظر برسند. این مواد از دو مسیر مستقیم (Direct Acting) و غیرمستقیم (Indirect Acting) سرطانزا هستند.

ژن های سلول، که چنین قدرتی را به ویروس می دهند، آنکوژن نام دارند. آنکوژن ها، ابتداء ژن های طبیعی هستند و پروتئینهای آنکوژن نامیده می شوند. ولی در اثر جهش و یا تغییراتی که در بیان آنها بوجود می آید به ژن های ترانسفورم کننده تبدیل می شوند. طی مکانیسم دوم، ژنوم پرویرال با ادغام در نزدیکی پروتئینهای آنکوژن و تغییر بیان، آنرا به یک آنکوژن تبدیل می کند و در این حالت رتروویروس به آهستگی باعث ایجاد تومور می گردد، زیرا ادغام آن با ژنوم سلولی کاملاً اتفاقی است و ادغام به ندرت در نزدیکی یک پروتئین آنکوژن صورت می گیرد. در مکانیسم اول، آنکوژن قسمتی از ویروس قابل انتقال می شود، لذا ژن Transduce می شود. حال آنکه طی مکانیسم دوم پروتئینهای آنکوژن درجا، به آنکوژن تبدیل شده و به موجود زنده دیگری منتقل نمی شود.

اولین رتروویروس توموری شناخته شده Rose Sarcoma Virus بود که در سال ۱۹۱۱ توسط ریتون رز شناسائی شد. امروزه رتروویروسهای توموری زیادی شناخته شده اند مانند ویروس توموری پستان موش یا (MMTV)، ویروس لوسمی جوجه، موش، گربه و اخیراً انسان، ویروس سارکوم در بسیاری از گونه ها و تعدادی از ویروسهای القاء کننده کارسینوم نیز از این گروه هستند.

در حدود بیست نوع ژن سلولی شناخته شده است که در اثر ویروسها به آنکوژن تبدیل می شوند، این آنکوژن ها براساس نوع پروتئین های ترانسفورم کننده ای که تولید می کنند طبقه بندی می شوند (جدول ۲) سه دسته تغییرات می توانند این تبدیل را عملی سازند. اول اینکه یک آنکوژن رتروویروسی، نسبت به پروتئینهای آنکوژن مشابه خود، به میزان زیادی رونویسی گردد. دومین نوع تغییرات به صورت گم شدن برخی از ژن های سلولی عملی می گردند که باعث می شوند پروتئینهای با فعالیت غیرقابل تنظیم بوجود بیاید. سومین نوع

شکل ۲: اسکینینگ الکترون میکروگراف از سلول های 3T3 نرمال و ترانسفورم شده. a - سلول های 3T3 نرمال. در این تصویر سلول ها پهن و به صورت مونولایر (تک لایه) در کنار یکدیگر قرار داشته و در یک سمت جهت گیری دارند. تماس سلولها با یکدیگر باعث توقف رشد آنها شده است. b - سلول های 3T3 ترانسفورم شده. این سلولها توسط ویروس سارکومای رز ترانسفورم شده اند. این سلولها روی یکدیگر قرار گرفته و چند لایه سلولی را تشکیل داده اند. سلول از حالت پهن خارج و کروی شده است. در سطح سلول استتالهای موئی شکل دیده می شود.



7-12 Sept. 1992: Trinidad 5th International Conference on Apiculture In Tropical Climates. (Nicola Bradbear, Conference Steering Committee IBRA, 18 North Road, Cardiff CF14 DY, U.K.)

10- 13 Sep. 1992: SPACE 1992, Rennes, France. Contact: SPACE, Siege Administratif, 111 bd de-Latter-de-Tassigny, B.P. 1339-35013 Rennes Cedex, France. Tel: +33 99 338110. Fax: +3399 338109.

13- 20 Sep. 1992: I.E.C. Conference, Saint-Malo, Brittany, France. Contact: Secretariat I.E.C. Conference, 10 bd des Trente, 56800 Ploërmel, France. Tel: +3397520351. Fax: +33977 42809

15- 17 Sep. 1992: International Symposium, Salmonella and Salmonellosis, Ploufragan/Saint Brieuc, France. Contact: Secretariat, BP 53, 22440 Ploufragan, France. Tel: +33 9061 6222. Fax: +33 9601 6223, Telex: 950743 F.

20- 24 Sep. 1992: XIX World's Poultry Congress, Amsterdam, The Netherlands. Contact: XIX World's Poultry Congress, C/O RIA organisatic Bureau, Amsterdam bv, Europaplein 12, 1078 GZ, Amsterdam, NL.

21- 25 Sep. 1992: 1st World Congress of Criollas and Native Races, Zafra, Spain. Contact: Dr. D.Miguel Angel APARICIO TOVAR, Univ. of Veterinary Science, Extremadura University, Apartado 643, 10071 Cáceres, Spain. Tel: +34 27257100. Fax: +3427257110.

23- 26 Sep. 1992: VIV EUROPE 1992, International Trade fair on Intensive Animal Production. Utrecht, NL. Contact: VIV Secretariat, Royal Netherlands Industries Fair, P.O.Box 8500, 3503 RM Utrecht, NL.

12-16 Oct. 1992: Beijing, China. Laboratory Animal Science Iclas Regional Symposium. (Lu Yaozeng, Chinese Association for Laboratory Animal Science, 9 Dong Dam San Tiao, 100730, Beijing, China)

22- 25 June 1993: DLG European Exhibition for livestock Production & Management, Hannover Fairgrounds, Germany. Contact: DLG. Zimmerweg 16, W- 6000 Frankfurt am Main I, Germany Tel: (0) 69/7 1680; Fax: (0) 69 724 1554.

ترمیم ۱۰۰٪ می بود اشعه و مواد شیمیایی هیچگونه اثری بر DNA نداشتند ولی متأسفانه اینگونه نبوده و دو نوع آسیب وجود دارند که آغازگر جهش می باشند. اولین آسیب شکستگی در اسکلت DNA دو رشته‌ای می باشد که مواد شیمیایی و اشعه مسبب آن هستند. در اینحالت قطعه‌ای از DNA جدا شده از یک کروموزوم در اثر فرآیند Translocation می تواند به کروموزوم دیگر متصل شده و فعال شدن آنکوژن‌ها را به دنبال داشته باشد. در دومین حالت بدون اینکه سیستم شانس جهت ترمیم داشته باشد، DNA در محل آسیب دیده، همانندسازی می کند که در این شرایط زنجیره سالم همانندسازی نموده ولی زنجیره صدمه دیده نمی تواند همانندسازی کند و در عین حال ترمیم هم نشده است. از انواع بیماری‌های نقص ترمیم می توان Xeroderma Pigmentosum را نام برد که یک بیماری اتوزومی نهفته بوده و افراد مبتلا به دلیل نقص در ترمیم آسیب‌های UV، به سهولت و با قرار گرفتن در معرض اشعه UV نور آفتاب دچار سرطان پوست می گردند. همچنین بیماری Ataxia Telangiectasia نیز به دلیل اینکه سلولی فاقد سیستم‌های ترمیمی مؤثر بر روی آسیب‌های اشعه X هستند ایجاد می گردد.

نتیجه

قرار گرفتن سلول در معرض یک موتاژن باعث دگرگونی DNA و فعال شدن آنکوژن می گردد. این حوادث سلول را متغیر نموده و امکان رشد بیشتری نسبت به سلولهای مجاورش را به آن می دهد. همزمان با رشد سلول به صورت تومور خوش خیم یا پولیپ، تغییرات دیگری باعث فعال شدن آنکوژن‌های دیگری در سلول می گردند. مجموعه این تغییرات سلول را از قید کنترل‌های رشد مورد نیاز، که آنرا برای بدن مفید می سازد، آزاد می نماید. این کلنی نه تنها از هرکنترل رشدی آزاد می شود، بلکه سلولهای آن تهاجم و نفوذ به دیگر نقاط بدن را آغاز می کنند و در این مرحله آن را بعنوان یک غده بدخیم تشخیص می دهیم. □

منابع مورد استفاده:

- 1- Darnell J., Lodish H, Baltmor D. 1986. Molecular cell Biology, Scientific American Book chapter 21: cancer
- 2- T.N. Dear and R.F. Kefford 1990. Molecular oncogenetics of metastasis. Molec. Aspests med., Vol. 11, PP. 243-324
- 3- G.K. Haselbacher, J-C. Irminger, J. Zape W.H. Ziegler and R.E. Humbel 1987 Insulin-like growth factor II in human adrenal pheochromacytomas and wilms tumors: Expression at the mRNA and protein level. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 84, PP 1104-1106
- 4- Thomas F. Devel and Jung san Huang 1984 Roles of Growth factor Activities in oncogenesis Blood Vol. 64 No. 5 PP 951-958

سرطانزایی گروه دوم مستلزم فعالیت‌های متابولیک می باشد.

گروه اول که از نظر تعداد هم محدودتر می باشند، الکتروفیل فعال بوده (با مراکز دارای بار منفی مانند DNA واکنش می کنند) در حالی که گروه دوم طی فرآیند خاصی به یک ماده سرطانزای نهائی UC = Carcinogen Ultimate تبدیل می شوند که واجد یک مرکز الکتروفیلیک می باشد. فعالیت‌های متابولیکی که باعث تشکیل UC می گردند، همان فعالیت‌های آنزیمی معمولی بدن می باشند و کبد جانوران حاوی آنزیم‌های ضروری جهت این فرآیندها می باشد. این آنزیمها بطور طبیعی مسئول دتوکسیفیکیشن مواد سمی مانند داروها، حشره‌کشها و هیدروکربن‌های پلی سیکلیک وارد شده به بدن می باشند. واکنش‌های اکسیداسیون و احیاء که در جریان دتوکسیفیکیشن، انجام می شود توسط ایزوآنزیمهای سیتوکروم P-450 کاتالیز می شود. و نهایتاً مواد شیمیایی گروه دوم که غیرفعال هستند در اثر مکانیسم مذکور به یک ماده الکتروفیل بسیار فعال تبدیل می شوند. نتیجتاً سیستم سیتوکروم P-450 در شرایط طبیعی سلول را از شر مواد مضر رها نموده ولی مواد سرطانزا از این سیستم سوء استفاده می کنند و طی واکنش یک ماده سرطانزا و DNA، یک پروتئوآنکوژن به آنکوژن تبدیل می گردد.

سرطانزایی اشعه

موجودات زنده به طور دائم در حال بمباران شدن توسط انواع اشعه می باشند و اشعه‌ای که عمدتاً بر DNA تأثیر می گذارند عبارتند از: اشعه ماوراء بنفش (UV) و اشعه‌های یونیزه‌کننده نظیر اشعه X و ذرات اتمی.

UV در طول موج مناسبی می تواند توسط بازهای آلی DNA جذب شده و تغییرات شیمیایی در آنها ایجاد نماید که یکی از شایعترین صدمات آن تشکیل دیمر مابین دو باز پیریمیدین مجاور می باشد که این دیمرها در همانندسازی و نسخه‌برداری دخالت می کنند و ظاهراً تنها نوع آسیب‌های سرطانزای اشعه UV می باشند. در حالی که اشعه یونیزه‌کننده غالباً در زنجیره DNA شکستگی ایجاد می کنند. هردو نوع اشعه فوق‌الذکر می توانند در جانوران سرطان و در سلولهای محیط کشت ترانسفورمیشن ایجاد نمایند. قدرت سرطانزایی اشعه یونیزه‌کننده بخصوص در ایجاد لوسمی در بازماندگان جنگ جهانی دوم که در معرض بمب‌های اتمی قرار داشته‌اند بخوبی مشهود است.

سیستم ترمیم DNA و بیماریهای حاصل از نقص سیستم ترمیم

با توجه به اینکه سلولها بطور دائم تحت تأثیر مواد شیمیایی و یا بمباران اشعه قرار دارند، لذا به یک مکانیزم پیچیده و پیشرفته ترمیم نیز مجهز هستند که باعث بهبود DNA به فرم طبیعی خود می گردد. اگر