

ازکارهای تحقیقاتی قسمت کشت نسج  
مرکز تحقیقات علمی انستیتو سرطان

## کدژنتیک و سیکل حیاتی سلول

دکتر حسین رحمتیان \* دکتر هوشنگ حاتمی منزله \*\*

سالهاست که دانشمندان مشغول بررسی و تحقیق درباره مسئله غامض سرطان میباشند ولی باوجودیکه مبالغ معتابهی در این راه خرج میشود تاکنون نتوانسته اند راهی بیابند که بعنوان درمان قاطع بتوان با این بیماری مهلك مبارزه کرد و از قربانی شدن انسانهای مبتلا جلوگیری نمود.

اگر از تغییرات داخل سلولی صحبتی نکنیم و بظاهر قضیه نگاه کنیم سرطان یعنی بهم خوردن سیستم ثابت تقسیم سلولی در بدن.

اصولاً در بدن به دو نوع ازدیاد سلولی بطریق بیولوژیکی برمیخوریم:

۱- تعداد سلولها زیاد میشوند مثل سلولهای جنین (در کشت نسج نیز چنین است).

۲- سیستم ثابت تقسیم سلولی که تعداد سلولهای تولید شده بر ابر سلولهای مرده میباشد و در نتیجه تعداد سلولهای هر عضو همیشه ثابت است مثل سلولهای پوست، روده و غیره.

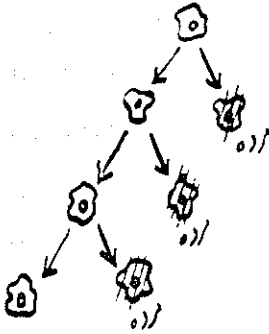
معمولاً سلولهای ارگانهای بدن در حالت جنینی بفرم اول و در حالت بلوغ به فرم دوم ازدیاد پیدا میکند. حال اگر در یک شخص بالغ ازدیاد سلولی بطریق اولی یعنی رشد لگاریتمی انجام شود ایجاد تومور و احیاناً تومور بدخیم خواهد کرد بدین طریق که یک سلول بدو سلول تقسیم شده و دوسلول به چهار سلول و همینطور بطور

---

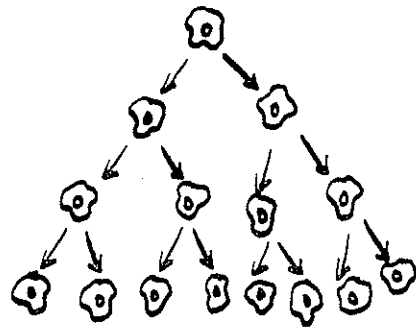
\* استاد سرطان شناسی دانشکده پزشکی، رئیس تحقیقات علمی انستیتو سرطان و مدیرعامل جمعیت ملی مبارزه با سرطان.

\*\* دستیار قسمت کشت نسج مرکز تحقیقات انستیتو سرطان.

لگاریتمی (Exponential Growth) سلولها ازدیاد پیدا میکنند. در حالت فوق بهم خوردن نظم تقسیم سلولهای بالغ ایجاد وضعیت مرضی را مینماید.



تقسیم ثابت سلولی



تقسیم لگاریتمی سلولی

شکل ۱

علت این بی‌نظمی سلولی چیست؟

امروزه مطالعات و تحقیقات زیادی برای پی بردن به Etiology سرطان انجام میشود و راههای مختلف توسط دانشمندان مختلف مورد بررسی قرار میگیرد.

ویروس شناسان در جستجوی ویروسهای سرطانی بوده و حتی موفق شده‌اند تعدادی زیادی از ویروسهای سرطانی را کشف کنند (Eddy). این ویروسها (Onco-genic Viruses) در عده‌ای از حیوانات سرطان ایجاد میکنند در صورتیکه در انواع دیگر سرطانی نیستند.

شیمی‌دانان و داروسازان در جستجوی کشف داروهای ضدسرطان با سیستمهای مختلف از جمله CCNSC میباشند (Cancer chemotherapy National Service Centre Screening) و موفق شده‌اند داروهای سیتوستاتیک (Cytostatic) متعددی برای درمان مراحل اولیه بعضی سرطانیها ستنز نمایند. (Larivov) هورمون شناسان مشغول بررسی برای دست یافتن به هورمون یا هورمون‌هایی میباشند که عامل برهم زدن نظم تقسیم سلولی میباشند (Lazar et al, Bra-unstien).

عده‌ای از محققین نیز در پدیده‌های داخل سلولی دقیق گشته‌اند.

تمام این مطالعات و تحقیقات در یک نقطه بهم رسیدند و از آن بعد تقریباً همه دانشمندان در آن مسیر یا بموازات آن نقطه یا مسیر مشترک در تلاشند تا شاید به این

معضل بزرگ دست یابند .

این وجه اشتراك مربوط به بررسی کوچکترین جزء ساختمانی موجودات زنده اعم از ویروسها ، باکتریها ، نباتات ، حیوانات و انسان یعنی DNA (دزاکسی ریبونو- کلئیک اسید) و RNA (ریبونو کلئیک اسید) میباشد که امروزه بعنوان اساس تحقیقات دانشمندان سرطان شناس و دیگر دانشمندان قرار گرفته است. مسئله مهم در اینست که درباره DNA که عنصر ناقل حیات جاودانی روی زمین است و میتواند بدو رشته کاملاً شبیه خود تقسیم شود اطلاعاتی بدست آوریم.

با اینکه DNA اینقدر قدرت دارد ذره ناچیزی بوزن  $10^{-11} \times 4-2$  گرم در يك سلول میباشد و یا عبارت دیگر مقدار آن در يك تخم بارور شده انسان در حدود  $2 \times 10^{-11}$  گرم است. و میتواند يك اونس میباشد که نصف از پدر و نصف از مادر گرفته شده است. و ملکول DNA میتواند يك مرد کامل خلق کرده که چشمانش آبی باشد و قلبش بزند و مغزش کار کند و متمایل بطاسی باشد.

این رشته های DNA مانند نردبان بهم چسبیده ای میباشد که بصورت میلیونها رشته درون يك سلول مجتمع شده اند.



شکل ۲ زنجیر اسید دزاکسی ریبونو کلئیک

تمام اطلاعات ژنتیکی بوسیله رمز (DNA) به شخص منتقل میشود و چهار حرفی که این رمز را تشکیل میدهد عبارتند از: آدنین Adenine (A) و گوانین Guanine (G) ، تیمین Thymine (T) و سیتوزین Cytosine (C) که الفبای چهار حرفی حیات را تشکیل میدهند .

این رمزها نه تنها باعث هدایت هزارها اعمال داخل سلولی میشود بلکه کلیدی است که بفهمیم چگونه يك سلول شروع به تقسیم کرده و میلیونها سلول دیگر درست میکند و رشد دستگانه های بدن را تأمین مینماید .

این چهار حرف دو بدو در مقابل هم قرار گرفته اند بدین معنی که Adenine همیشه در مقابل Thymine و Guanine همیشه در مقابل Cytosine در رشته های DNA قرار میگیرند بطوریکه نسبت  $\frac{A-T}{C-G}$  در يك نسج همواره ثابت است.

DNA مانند يك مدير لایق تمام کارها را اداره میکند بدون اینکه مستقیماً در آنها دخالت داشته باشد یعنی عواملی بنام RNA درست میکنند و بدرون سیتوپلاسم می-فرستد و این ملکولهای RNA کاملاً شبیه DNA بوده و از روی آنها تقلید شده است . در نتیجه فرستادن RNA به داخل سیتوپلاسم نه تنها تمام پروتئینهای بدن ساخته میشود بلکه هزاران ماده‌ای که اعمال واسطه‌ای بدن را انجام میدهند نیز توسط همین ملکولهای RNA ساخته میگردد .

هر سلول بطور دائم و همزمان بکار ساختن هزاران نوع پروتئین مشغول است و تمام این پروتئینها مواد اولیه‌شان اسیدهای آمینه میباشدند. این اسیدهای آمینه ۲۰ نوع بوده و تمام پروتئینهای بدن متشکل از این اسیدهای آمینه میباشد .

برای ساختن هر پروتئین رشته‌ی بخصوصی از DNA حاوی ژنهای مختلف میباشد که ساختمان پروتئین را در جهت صحیح خود راهنمایی میکند .

اگر در این زنجیره‌ای که پروتئین را میسازد کوچکترین اختلالی ایجاد شود و یکی از بازها بر اثر عاملی در جای خود قرار نگیرد یا در غیر از محلی که باید بنشیند قرار گیرد در نتیجه در سلامت بدن اختلالاتی بوجود میآید که گاهی منجر بمرگ میشود یا مثلاً در اثر این نقصان بچه‌ای متولد میشود که ممکن است در اثر فقدان یا نقص هورمون بخصوصی دچار عوارض مختلف گردد .

زیرا ممکن است با جابجاشدن يك یا چند اسید آمینه در يك ملکول هورمون این ماده خاصیت هورمونی خود را از دست بدهد .

مثلاً در مورد ویروسهای DNA که وقتی وارد سلول میشوند قدرت اصلی را از دست DNA های سلول گرفته و آنها را مجبور میکنند در جهت منافع آنها اقدام کنند بالنتیجه سلول از کار لازم خود دست کشیده و مشغول ساختن ویروس میشود .

مطالعات درباره‌ی DNA دنیای جدیدی را در نظر دانشمندان روشن نموده و این مولکولها بنام مولکولهای حیاتی نامیده میشوند . اهمیت DNA وقتی بیشتر معلوم میگردد که بگوئیم ژنها از DNA ساخته شده و ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ بازیک ژن را در باکتریوفاژ T<sub>4</sub> میسازد RNA نیز بنوبه‌ی خود دارای اهمیت فراوان است مثلاً حافظه ارتباط نزدیکی به وجود RNA در مغز دارد . موشهایی را تربیت کرده‌اند که کار معینی مقدار RNA مغز آنها را اندازه گرفته‌اند از موشهای معمولی بیشتر بوده بعلاوه مولکول را انجام دهند و وقتی آنها را متفاوت از RNA مغز معمولی موش بوده است .

اگر بخواهیم تمام اطلاعات و تجربیاتی که در این مورد وجود دارد بیان کنیم بیش از چندین کتاب میتوان نوشت لذا بذکر مختصری از ماهیت این مواد میپردازیم .

### ساختمان DNA

ملکول DNA علاوه بر چهاربازی (بازهای پورین و پیریمیدین) که قبلا ذکر شد حاوی قند پنج کربنی Deoxyribose و اسید فسفریک میباشد .

ترکیب یکی از بازهای فوق را با یک قند پنج کربنی ( دزاکسی ریبوز ) نوکلئوزید Nucleoside و ترکیب Nucleoside را با اسید فسفریک بنام Nucleotide میگویند .

بازها در اثر ترکیب با یک ملکول اسید فسفریک یا دو یا سه ملکول از این ماده ترکیب متفاوتی میدهند و معمولا نوکلئوتیدهای با سه اسید فسفریک در ساختمان DNA بکار میرود .

Adenosin Monophosphate (AMP)

« Diphosphate (ADP) Adenylic acid

« Triphosphate (ATP)

سایر بازها نیز به همین ترتیب ایجاد نوکلئوتیدهایی را میکنند که هزاران از این نوکلئوتیدها یک رشته را بوجود میآورند .

رشته‌های DNA در داخل هسته سلول قرار دارند و بشکل نردبان مارپیچی میباشند و در روی این نردبان بشکل مقابل قرار گرفته اند رشته‌های S-A.....T-S  
DNA از دو رشته مجزا که بوسیله باندهای هیدرژن بهم متصل P P  
شده اند تشکیل شده که در مواقع بخصوص این باندها باز میشود S-G.....C-S  
یا توسط عوامل مختلف پایدار میماند . P P

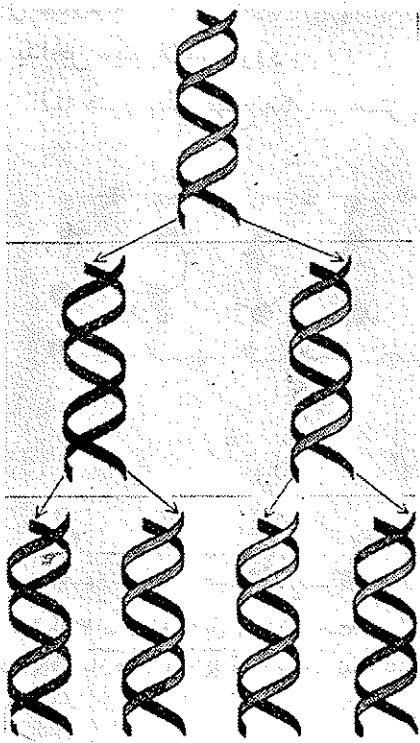
S-T.... A-S DNA سنتز

غیر از ویروسهای DNA که در داخل سیتوپلاسم نیز سنتز میشوند و غیر از DNA که در داخل میتوکندری سیتوپلاسم وجود دارد سنتز DNA در داخل هسته سلول انجام میشود .

از دیاد DNA در هسته تحت شرایط خاص و در دوره بخصوص از زندگی سلول بنام مرحله (S) Synthesis انجام میگردد .

رشته‌های دوبل DNA تحت اثر آنزیمهای مختلف (DNA Polymerase) و

منبع انرژی که معمولاً آنزیمی است بنام ATP میباشد و همچنین با حضور نوکلئوتیدهای DNA از وسط (از محل باندهای هیدرژن) شکاف برداشته و کم کم بدو رشته مجزا تبدیل میشوند. رشته‌های مجزا که حاوی بازهای DNA میباشند بازهای مکمل خود را جذب کرده و روبروی خود مینشانند و بتدریج دوررشته مجزا و دوبل DNA بوجود می‌آید.



شکل ۳ - سنتز DNA تحت شرایط خاص انجام گرفته و رشته دوبل DNA از وسط شکاف خورده و بدو رشته تقسیم میشود بعد در مقابل بازهای آزاد در هر کدام از رشته‌ها بازهای مکمل نشسته و در نتیجه DNA جدید بوجود می‌آید.

### ساختمان RNA

RNA نیز مانند DNA بوده و فقط بجای Thymine از باز Uracil و بجای قند Deoxy ribose از قند Ribose در ملکول خود استفاده میکند بنابراین چهار باز عبارتند از گوانین - سیتوزین - آدنین و اوراسیل .

در اینجا نیز باز گوانین در مقابل سیتوزین و آدنین در مقابل اوراسیل قرار میگیرد

و همیشه نسبت  $\frac{A-U}{C-G}$  در يك نسج ثابت است .

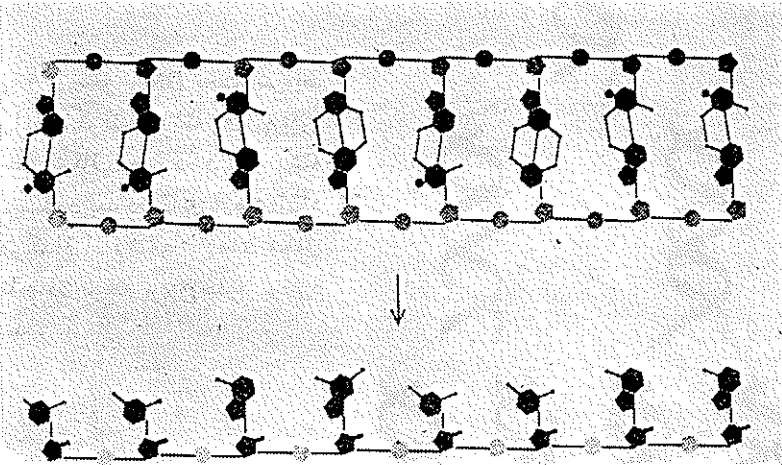
### سنتز RNA

سنتز RNA در داخل هسته انجام مییابد بدین معنی که تحت شرایط و عوامل بخصوصی از جمله منبع انرژی ATP با نوکلئوتیدهای مخصوص RNA و ملکول

DNA و آنزیمهای لازم (DNA Polymerase) در کنار رشته DNA رشته واحد جدیدی بوجود میآید که درست کپیه ملکول DNA میباشد .

بدین ترتیب که در کنار هر باز DNA مثلاً در مقابل آدنین باز مکمل آن یعنی اوراسیل قرار میگیرد و در مقابل سیتوزین باز گوانین مینشیند و رشته جدید RNA تشکیل میشود که بعد از ملکول DNA جدا شده و تحت شرایط خاصی قسمت زیادی از آن بداخل سیتوپلاسم میرود .

البته هنوز بطور قطع مکانیسم سنتز RNA کشف نشده است .



شکل ۴ - رشته دابل DNA تحت اثر آنزیم پلی مر از ازم باز شده است - در مقابل رشته آزاد DNA بازهای RNA قرار میگیرند - رشته RNA تشکیل میشود - رشته RNA از DNA جدا میشود .

### انواع RNA

در سیتوپلاسم سه نوع RNA وجود دارد که عبارتند از:

۱ - Ribosomal RNA (r - RNA)

۲ - Messenger RNA (m - RNA) که این ماده همانطوریکه از اسمش پیداست پیام آوری است که از طرف DNA مأمور هدایت صحیح سنتز پروتئین میباشد .

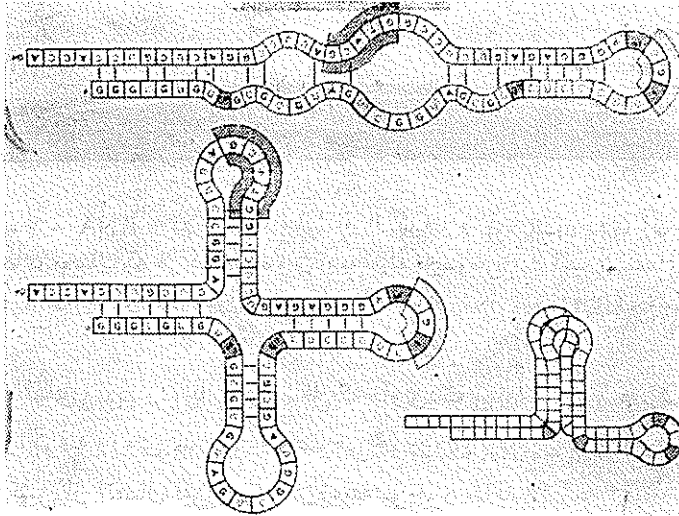
۳ - Transfer RNA (t - RNA) که دارای چندین باز میباشد منتهی سه باز معین (Anticodon) از این ملکول وظیفه دارد اسید آمینه بخصوص را گرفته و در جای مخصوص روی m - RNA قرار دهد . (Codon)

این اعمال همگی در سیتوپلاسم و تحت نظر و راهنمایی DNA انجام میشود .

هر کدام از ملکولهای RNA دارای خواص جداگانه‌ای است که برای اختصار از ذکر آنها خودداری میشود.

سنتز پروتئینها

قسمت اعظم پروتئینها در سیتوپلاسم و مقدار کمی از آن در هسته سلول ساخته میشود. سنتز پروتئین بدین ترتیب است که r-RNA روی پوشش سلول قرار گرفته m-RNA روی r-RNA قرار میگیرد.



شکل ۵ - چند نمونه از اشکال فرضی t-RNA آلانین .

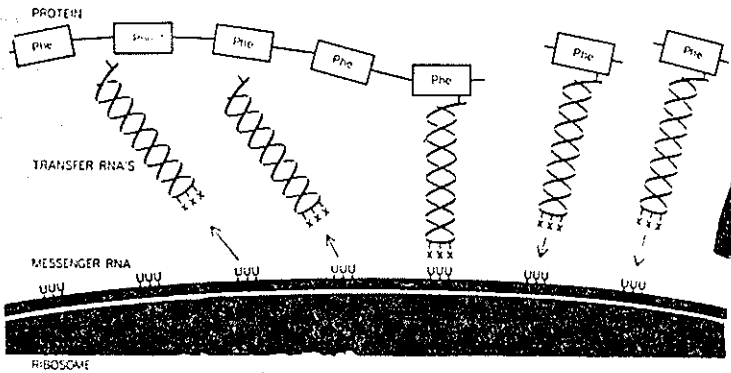
در m-RNA هر سه باز (Codon) مخصوص دریافت اسید آمینه مخصوص میباشد .



شکل ۶ - r-RNA که محل سنتز پروتئین میباشد این شکل در آنستیتو Sloan lettering با میکروسکپ الکترونیک برداشته شده . این شکل جدا ر سیتوپلاسمیک سلول غده زیرفکسی انسان است که ۶۰/۰۰۰ مرتبه بزرگ شده دانه‌های ریز خاکستری r-RNA میباشد .



یعنی m-RNA قالبی است کاملاً مانند ملکول DNA که برای قالب‌گیری اسیدهای آمینه بداخل سیتوپلاسم فرستاده میشود.



شکل ۷ - r-RNA روی جدار سلول قرار گرفته و m-RNA روی آن مینشینند بعد t-RNA های مختلف که هر کدام مخصوص اسید آمینه بخصوصی است اسید آمینه‌های مختلف را روی m-RNA ردیف کرده و ملکول پپتید رامی‌سازند. در شکل فوق UUU مخصوص دریافت فنیل آلانین میباشد.

ملکولهای t-RNA یا RNA ناقل که حاوی يك Anticodon میباشد اسید آمینه بخصوص را گرفته و روی Codon مخصوص خود روی m-RNA قرار داده و در نتیجه ملکول پروتئین از اتصال این اسیدهای آمینه بوجود می‌آید.

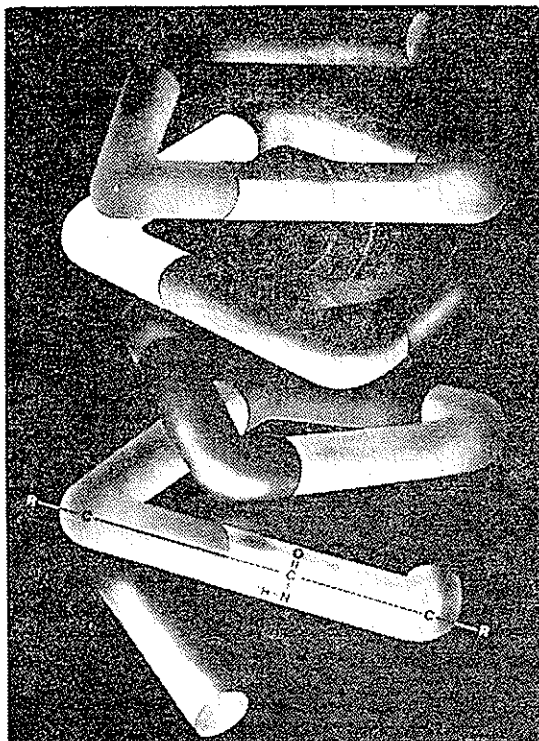
کد سه حرفی | کد دو حرفی | کد یک حرفی

A	AA	AG	AC	AU	AAA	AAG	AAC	AAU
G	GA	GG	GC	GU	AGA	AGG	AGC	AGU
C	CA	CG	CC	CU	ACA	ACG	ACC	ACU
U	UA	UG	UC	UU	AUA	AUG	AUC	AUU
					GAA	GAG	GAC	GAU
					GGA	GGG	GGC	GGU
					GCA	GCG	GCC	GCU
					GUA	GUG	GUC	GUU
					CAA	CAG	CAC	CAU
					CGA	CGG	CGC	CGU
					CCA	CCG	CCC	CCU
					CUA	CUG	CUC	CUU
					UAA	UAG	UAC	UAU
					UGA	UGG	UGC	UGU
					UCA	UCG	UCC	UCU
					UUA	UUG	UUC	UUU

شکل ۸ - چهار باز در ملکول RNA وجود دارد اگر برای هر کدام يك اسید آمینه در نظر بگیریم ۴ اسید آمینه بیشتر نمیتوانند بگیرند اگر هر دو باز يك اسید آمینه دریافت دارند باز تعداد آنها ۱۶ عدد میشود که برای دریافت ۲۰ اسید کم است ولی اگر هر سه باز يك اسید آمینه دریافت دارند هر Codon میتواند از يك تا ۶ اسید آمینه دریافت دارد.



تحقیقات بسیاری برای درک اینکه چه Anticodon، مخصوص چه اسید آمینه‌ای میباشند انجام شده که جدول شکل ۹ در صفحه قبل حاصل تمام مطالعات چند ساله اخیر در این باره میباشند.



شکل ۱۱ - بعد از اینکه زنجیر پلی پپتید درست شد در سه جهت روی خود خم میشود و ملکول پروتئین رامی سازد.

بعد از اینکه اسیدهای آمینه در روی m-RNA ردیف شدند بهم متصل شده و تشکیل زنجیر پلی پپتید را میدهند. از پلی مریزاسیون این زنجیر ایجاد زنجیر پروتئین میشود.

پروتئین دارای سه ساختمان می باشد:

- ۱ - ردیف اسیدهای آمینه که مهمترین ساختمان پروتئین را تشکیل میدهند
  - ۲ - خمیدگی در روی بعضی از ملکولهای هیدرژن و اکسیژن
  - ۳ - خمیدگی در روی گوگرد سیستمین
- و در نتیجه بعد از اعمال فوق ملکول پروتئین بصورت کلاف بهم پیچیده‌ای درمی آید.

وظایف اساسی ساختن پروتئین توسط سلول

۱ - سنتز آنزیمهای ضروری برای متابولیسم عمومی بدن که تابع ضرورت لحظه‌ای نمیباشد

۲ - سنتز آنزیمهای مخصوص نسج

۳ - سنتز آنزیمهای مخصوص میتوز

مراحل سنتز دوم و سوم با همدیگر انجام نمیشود و اگر یکی شروع شود دیگری متوقف میگردد .

یکی از موفقیت‌های بزرگ دانشمندان در چند ساله اخیر سنتز DNA و RNA و پروتئین *in vitro* میباشد .

البته سنتز DNA و RNA بسادگی که در اینجا شرح داده شد نیست اشکالات زیادی در راه محققین وجود دارد مثلاً اخیراً بازهای دیگری که قرابت شیمیائی با پنج باز فوق الذکر دارد و در رشته‌های DNA و RNA بدست آمده و بقرار زیر است : بدست آمده :

	Inosinic Acid
Purine	1-Methylinosinic Acid
	1-Methylguanylic Acid
	N <sup>2</sup> - Dimethylguanylic Acid
	Ribothymidylic Acid
Pyrimidine	Dihydrouridylic Acid
	Pseudouridylic Acid
	Mixture of Uridylic Acid and Dihydrouridylic Acid

تمام اعمال حیاتی فوق در سیکل حیاتی سلول اتفاق میافتد و تمام سنتزها در تحت نظم و ترتیب معین و آنزیمهای معین در دوران خاصی از زندگی سلول انجام میگردد که بشرح آن میپردازیم .

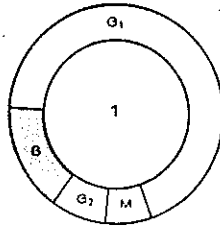
### سیکل حیاتی سلول

دو برابر شدن ژنها یعنی سنتز DNA در مرحله خاصی از دوران حیاتی سلول انجام میگردد و بامنشأ قراردادن این مرحله از زندگی سلول میتوان مرحله *Interphase* را بسه قسمت تقسیم کرد که عبارتند از مراحل  $G_1$  و  $G_2$  و S و مرحله میتوز (M) که بعد از مراحل فوق پیش میآید .

در هر کدام از این مراحل سلول مواد مختلفی سنتز مینماید .

مرحله (G<sub>1</sub>) (Gape I)

این مرحله بنام Postmitotic phase نامیده میشود. در مرحله G<sub>1</sub> سلول بساختن پروتئین و RNA پرداخته و در این مرحله است که طبق نظر دانشمندان سلول دستوری مبنی بر ادامه حیات یا بالغ شدن و بعد مردن دریافت میدارد.



شکل ۱۲- سیکل حیاتی سلول

ابندای این فاز که بعد از میتوز پیش آید در حقیقت مکمل مرحله میتوز بوده و سلول به ترمیم وضع خود پرداخته و در جهت طبیعی نمودن حجم و اندازه خود اقدام میکند.

این مرحله از تمام مراحل سیکل حیاتی متغیرتر میباشد این فاز ممکن است از چند ساعت تا چند ماه طول بکشد ولی در موجودات ذره بینی این دوره بسیار کوتاه میباشد.

## مرحله Synthetic Phase (S)

مرحله S تنها مرحله ایست که سلول سنتز DNA انجام میدهد و علاوه بر سنتز DNA پروتئین RNA و پروتئین هسته نیز ساخته میشود.

مرحله G<sub>2</sub>) Gape II

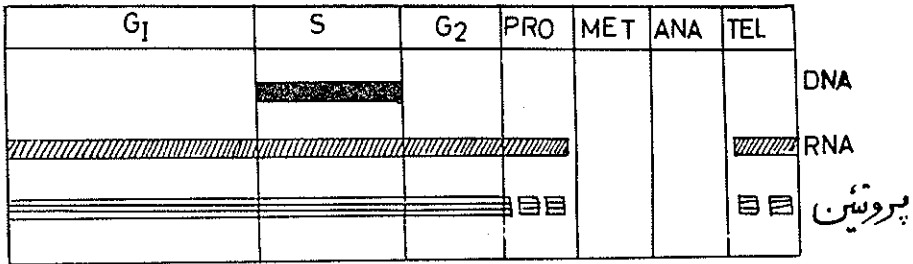
این مرحله بنام Post synthetic phase نامیده میشود. و در این مرحله سلول مانند مرحله G<sub>1</sub> پروتئین و RNA سنتز میکند.

این مرحله تقریباً ثابت است ولی در بعضی موارد استثنائی نیز ممکن است تغییر پذیر شود مثلاً سلولهای Spermatogonia موش (Mouse) GII متغیر دارند.

مرحله Mitosis (M) این مرحله چهار فاز دارد که عبارتند از: پروفاز، متافاز، آنافاز و تلو فاز. در مرحله پروفاز سنتز پروتئین کم شده و سنتز RNA ادامه مییابد.

در مرحله متافاز و آنافاز تمام سنتزها قطع شده و در مرحله تلوفاز سنتز RNA بطور کامل و سنتز پروتئین بطور ناقص شروع میشود.

تابلوی زیر نموداری از سنتز مواد مختلف در دوره‌های مختلف سیکل حیاتی سلول میباشد.



شکل ۱۳ - سنتز مواد مختلف در دوره‌های مختلف سیکل سلولی

برای تعیین طول مراحل مختلف سیکل حیاتی سلول از روش Autoradio-graphy استفاده میشود. طول سیکل حیاتی سلول HeLa را در انستیتو سرطان بوسیله متد اتورادیوگرافی تعیین کردیم که نتیجه آن بقرار ذیل بود.

$$\begin{aligned}
 TC &= 28h, 15m & TG_2 + \frac{1}{2}M &= 4h \\
 TG_1 + \frac{1}{2}M &= 13h, 45m & TS &= 10h, 30m
 \end{aligned}$$

منحنی بعد از طی چند نوسان به خط مستقیمی منتهی میشود و این عمل بعلت

Desynchronization سلولها صورت میگیرد.

نتایجی که در مورد سلولهای سرطانی و نرمال گرفته شده اشعار میدارد که طول عمر اغلب سلولهای سرطانی بیشتر از سلولهای نرمال است لذا برای تشخیص و تعریف سلولهای سرطانی از پارامترهای دیگری باید استفاده شود.

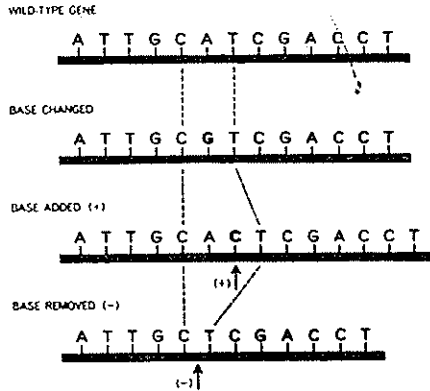
موتاسیون در بازهای DNA

۱- گاهگاهی در حین قالب گیری DNA از روی ملکول قدیم اشتباهاتی رخ میدهد که نتیجه عدم تشابه زنجیر ساخته شده بازنجیر مادر میباشد و این بدان علت است که يك يا چند باز در زنجیر جدید ساخته شده و جای آن خالی میماند (Deletion) یا اشتبهاً يك باز اضافی در زنجیر جدید داخل میشود بدین ترتیب تعداد بازهای زنجیر جدید DNA بیشتر و یا کمتر از زنجیر قدیمی خواهد بود و چون RNA از روی این زنجیرهای DNA تقلید میشود لذا باعث سنتز پروتئین هائی میشود که ممکن است

خاصیت خود را از دست داده باشند.

بعلت جایگزین شدن باز دیگری غیر از باز مکمل در زنجیر جدید DNA زنجیر

حاصله مشابه زنجیر قبلی نخواهد بود.



شکل ۱۴ - رشته بالای DNA طبیعی است - در رشته بدی باز A تغییر یافته و بجای آن G نشسته در رشته سومی يك باز اضافی C وارد زنجیر شده و در زنجیر انتهائی باز A جا افتاده.

اشتباهات حالت دوم منجر بعوض شدن يك علامت سه حرفی از ملکول DNA

میشود و وقتی مولکول m-RNA ساخته میشود پروتئین حاصله در اثر قالب گیری روی m-RNA دارای يك اسید آمینه اشتباهی میشود.

این مولکول پروتئین ساخته شده که يك اسید آمینه آن عوض شده ممکن است

خاصیت اصلی خود را از دست بدهد (مثلا خاصیت هورمونی) که در این صورت معلوم

میشود که اسید آمینه تغییر یافته بسیار حساس و مهم بوده است - یا مولکول فوق خاصیت

خود را از دست نمیدهد که در این صورت معلوم میشود این اسید آمینه در محل حساسی

قرار گرفته است.

بررسی این نوع موتاسیونها از لحاظ پاتولوژی انسانی نیز فوق العاده حائز

اهمیت میباشد و امروزه بیماریهایی چند شناخته شده اند که اتیولوژی آنها مربوط

بدین گونه موتاسیونها میگردد (که اغلب اینگونه بیماریها بصورت موروثی خواهد در

يك فامیل و خواه در يك نژاد باقی میمانند. و در طی نسلهای متوالی حفظ میگردد)

بارزترین مثال این نوع بیماریها که اکنون بسیار مورد تحقیق و بررسی میباشد بیماری

مربوط به هموگلوبین های پاتولوژیک میباشد که در هر نوع از این هموگلوبینهای غیر

عادی يك اسید آمینه خاص جای خود را به اسید آمینه دیگری داده است و همو-

گلوبین حاصله تا اندازه‌ای فعالیت فیزیولوژیکی خود را حفظ نموده است. در موقعی که اشتباه قالب‌گیری DNA منجر باز دیاد يك باز نوكلئيك ميگردد موتاسيون حاصله خیلی مهمتر از حالت تعویض يك باز خواهد بود. چون

NORMAL DNA	CTT	GTT	CCT	AAA	CCT	TAA	ACC	CGG							
	CAA	CAA	GGA	TTT	GGA	ATT	TCG	GCC							
MUTANT 1 DNA	ACC	GTT	CCT	AAA	CCT	TAA	AGC	CGG							
	CAC	CAA	GGA	TTT	GGA	ATT	TCG	GCC							
MUTANT 2 DNA	GAG	GTT	CCT	AAA	CCT	TAA	AGC	CGG							
	CTC	CAA	GGA	TTT	GGA	ATT	TCG	GCC							
MUTANT 3 DNA	GAG	GTT	CCT	AAA	CAT	TAA	AGC	CGG							
	CTC	CAA	GGA	TTT	GTA	ATT	TCG	GCC							
MUTANT 4 DNA	GAG	GTT	CCT	AAA	CCT	TAA	ACC	CGG							
	CTC	CAA	GGA	TTT	GGA	ATT	TGG	GCC							
GENETIC MAP	-----1-----2-----3-----4-----														
NORMAL PROTEIN	LEU	-	GLN	-	GLY	-	PHE	-	GLY	-	ILE	-	SER	-	ALA
MUTANT 1 PROTEIN	ARG	-	GLN	-	GLY	-	PHE	-	GLY	-	ILE	-	SER	-	ALA
MUTANT 2 PROTEIN	LEU	-	GLN	-	GLU	-	PHE	-	GLY	-	ILE	-	SER	-	ALA
MUTANT 3 PROTEIN	LEU	-	GLN	-	GLY	-	PHE	-	VAL	-	ILE	-	SER	-	ALA
MUTANT 4 PROTEIN	LEU	-	GLN	-	GLY	-	PHE	-	GLY	-	ILE	-	TRP	-	ALA

شکل ۱۵ - در اثر عوض شدن بازهای  $\frac{A}{T}$  و  $\frac{C}{G}$  و  $\frac{C}{G}$  و  $\frac{G}{C}$  اسید آمینه مربوطه در زنجیر پلی‌پپتید نیز تغییر میکند.

در خواندن علامات سه حرفی اگر يك حرف جا افتاده و یا زیاد شده باشد کلیه علامتهای بعدی عوض میشوند.

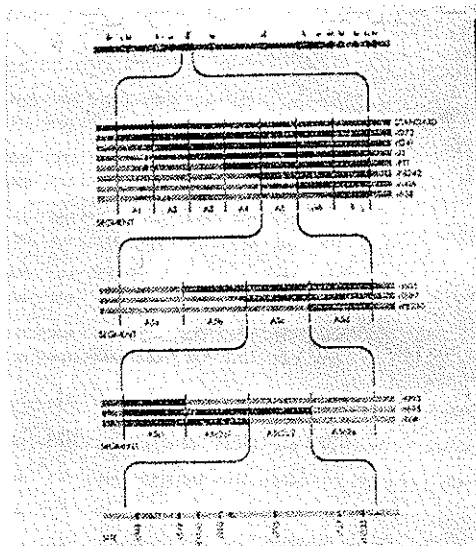
لذا پروتئین جدیدی که ساخته میشود از لحاظ اسیدهای آمینه خیلی با پروتئین اصلی فرق دارد و پروتئین جدید اغلب خاصیت اصلی خود را از دست میدهد و نمی‌تواند نقش خود را در متابولیسم سلول انجام دهد.

در بعضی از حالات خیلی نادر اگر دو موتاسیون نزدیک بهم که یکی بعلت کمبود يك باز و دیگری ازدیاد يك باز باشد رخ دهد نتیجه عمل طوری میشود که اختلاف باز حاصل شده از هر دو موتاسیون عمل دیگری را خنثی مینماید و بجز تغییر دو اسید آمینه بقیه اسیدهای آمینه در مولکول پروتئین درست خواهد شد و امکان دارد که این پروتئین خاصیت فیزیولوژیکی خود را از دست نداده باشد.

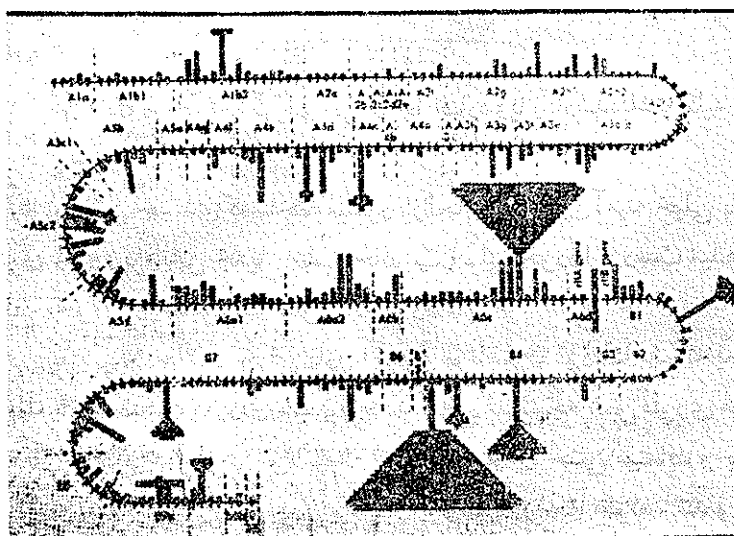
مثلاً قسمت  $R_{II}$  با کتریوفاز  $T_4$  را که مسئول ساختن ویروس میباشد مورد مطالعه



قرارداده‌اند. این قسمت از دو ژن A و B تشکیل شده که ژن A به ۶ قسمت و ژن B به ۴ قسمت تقسیم شده و بعد روی هر کدام از قسمتهای فوق تحقیقات لازم بعمل آمده



شکل ۱۶ - باکتروفاز T<sub>4</sub> که روی قسمت R<sub>II</sub> مطالعات و تحقیقاتی زیادی شده . در این شکل بازهای قسمت اول و دوم ژن B بوسیله مو تازن ها موتاسیونه شده است.



شکل ۱۷ - طرح حساسیت نقاط مختلف ژن A و B قسمت R<sub>II</sub> از باکترئوفاز T<sub>4</sub> نسبت به مو تازن ها .

قسمت اول و دوم ژن B از صد جفت باز تشکیل شده که هر کدام دارای حساسیتهای مختلف نسبت به موثرانها میباشند.

در سلولها آنزیمی بنام Chalone وجود دارد که از میتوز سلول جلوگیری می-کند و همراه کورتیکواستروئیدها و هورمون آدرنال از میتوز سلول جلوگیری میکند. در مقابل، هورمنهای میتوز وجود دارند که سلول را به میتوز تشویق میکنند. حال اگر در اثر موتاسیون یکی از بازهای DNA عوض شود در نتیجه RAA تغییر یافته و لذا اسید آمینه مزبور تغییر پیدا کرده و اگر این تغییر در محل حساس از ردیف اسیدهای آمینه انجام شود امکان دارد ماده سنتز شده خاصیت اصلی خود را از دست بدهد و اگر چنین امکانی در مورد آنزیمهای فوق الذکر انجام شود دچار اختلال شده در نتیجه امکان دارد که کنترل از روی میتوز سلول برداشته شده و سلول بدون کنترل به تقسیم ادامه دهد و موجب ایجاد تومور شود. امروزه مطالعات وسیعی در این زمینه انجام میشود و امید است منجر بکشف مجهولات بیشماری گردد.

#### References

- 1- J. C. Barrett. A Mathematical Model of the Mitotic Cycle and its Application to the interpretation or percentage labelled Mitotic Data. J. of Nat. Can. Int, p. 443-450, Oct. 1966, Vol. 37 No 4
- 2- R. Baserga' The Relation-ship of the cell cycle to tumor growth and Control of Cell Division. Can. Res, June 1965. Vol. 25 No. 5.
- 3- S. Benzer. The Fine Structure of the Gene Scient. Ame. Jan. 1962, Vol. 202.
- 4- H. Bergstrand. The Swedish Cancer Society, Year book, 1960-1962.
- 5- H. Brounston M D. and et al. Histochemical Study of the Enzymatic Activity of Human Neoplasma Cancer, July, 1966, Vol., 19, No. 7.
- 6- W. S. Bullough. Mitotic and Functional Homeostasis Can. Res. Nov. 1965. Vol., 25, No. 10.
- 7- W. S. Bullough. Analysis of the life Cycle in Mammalian Cells, Nature, 199, 859, 1963.
- 8- F. H. C. Crick The Genetic Code 111 Scien. Ame. Oct. 1966.

- 9- Dean, and Hinshelwood. Some Basic Aspects of Cell Regulation. Nature, 201; 232-39, 1964.
- 10- B. Eddy. Induction By Viruses of Malignancies in Animals. Health Lab. Scien, Vol. 1, No. 2, April, 1964
- 11- H. FIRKET Cell Division, Chap 6, P. 203. Cells and Tissues in Culture Methods Biology and physiology 1.
- 12- P. Fitzgerald et al. Radioautography : Theory, Technic and Applications. Lab. Invest. Vol. 2, No. 3, 1953.
- 13- R. Holley The Nucleotide Sequence of a Nucleic Acid Scin. Ame, Feb. 1966, Vol. 214, No. 2.
- 14- W. Hughes. Proceedings of the Symposium on Tritium in Tracer Applications (New England Nuclear Corps. 1957). Autoradiography with Tritium.
- 15- J. Hurwitz and et al. Messenger RNA. Scin. Ame. Feb 1962, Vol., 206, No. 2
- 16- K. Izutsu and Biesele Effects on Hela Cell Division of Physiologic Deoxyribonucleosides and Deoxyribonucleotides. Canc. Rec. Vol. 26, May 1966. No 5, 910-924.
- 17- S. Kazuka and J. Moore Microcinematographic and Autoradiography study on the Pattern of H<sup>3</sup>-Thymidine uptake in the life Cycle of the Individual Cell of the HeLa Strain in Vivo J. of Nat. Can. Inst' Apr. 1966, Vol. 36 No. 4, P. 623.
- 18- Z. G. Lajtha and Oliver. The Application of Autoradiography in the Study of Nucleic Acid Metabolism. Lab. Inve 8, 214-224, 1959.
- 19- Larinov. Cancer Chemotherapy; 1965.
- 20- P. Lazar and Libermann et al. Benzo (a) Pirene Content and Carcinogenicity of Cigarette Smoke Condensate Results of Short term and Long term tests. J. of Canc. Inst. Nov, 1966, Vol. 37, No. 5.
- 21 - D. Merchant et al. Radioautography , p. 169 , 1964 . The Hand book of Cell and organ Culture
- 22- M. Nirenberg The Genetic Code 11. Scien. Ame March 1963.
- 23- S. Penman et al. Ribosomal RNA Synthesis and Proceeding in a Parti-Culate Site in the Hela Cell Nucleous.

Science. 11 Nov 1966, vol. 154, No. 3750.

24- D. Prescott. Methods in Cell physiology, Vol. 1, 2, 1964.

25- Quastler The Analysis of Cell population Kinetics 1963, Cell Proliferation.

26- J. D Regan and Chu A convenient Method For Assay of DNA Synthesis in Synchronized Human Cell. Culture J. of Cell. Bio. Vol. 28. No. 1. 131-143. Jan. 1966.

27- A. Sivak et al. The tumor-promoting Agents of Tobacco Leaf and tobacco smoke condensate. J. of Nat. Can. Inst. P. 519-526. Oct. 1966, Vol. 37 No. 4.

28- P. A. Swenson et al. .R. galactosidase : Inactivation of its Messenger RNA by Ultraviolet Irradiation, Science, 6. Nov, 1964, Vol, 146, No. 3645.