

موتاسیون زایی

در سلول زنده، DNA بویژه در هنگام همانند سازی دچار تغییرات شیمیایی و اشتباهاتی می شود، بسیاری از این اشتباهات سریعاً تعمیر می شوند ولی اگر این اشتباهات باقی بمانند جهش نامیده می شوند. در واقع جهش، تغییر سکانس بازدها و نقص تعمیر DNA است. جهش به ۲ صورت خودبخودی (Spontaneous) و القایی (induced) ایجاد می شود.

جهش خودبخودی در طی فرآیند های طبیعی سلول رخ می دهد و ظریف موتاسیون در آن کم است و در باکتریها بیش تر از یوکاریوت هاست. و بیشتر در طی همانند سازی رخ می دهد. جهش القایی، جهشهایی هستند که به وسیله عوامل خارجی و موتاژن ایجاد می شوند. ضریب موتاسیون در این جهش زیاد است. (موتاژن ها، مواردی هستند که اگر وارد سلول شوند باعث موتاسیون می گردند).

عوامل مولد جهش های القایی :

۱- عوامل فیزیکی

۲- عوامل شیمیایی

۳- عوامل ژنی

عوامل فیزیکی : اشعه UV : جزو اشعه های غیر یونیزان است و به ۳ صورت AUV با طول موج 400nm - 320nm ، UVB با طول موج 320nm - 280nm می باشد. خطرناک ترین اینها UVC و کم خطر ترین UVA می باشد UVA با بیشترین مقدار به زمین می رسد و از لایه ازن هم عبور می کند. UVB که بسیار مضر است توسط لایه ازن جذب می شود اما خطرناک ترین UV که UVC است حتماً توسط لایه ازن جذب می شود. با

کاهش لایه ازن میزان رسیدن UVB به سطح زمین افزایش می یابد . در از بین رفتن لایه ازن کلرین ماده اصلی می باشد که از فعالیت بشر حاصل می شود. منشا کلرین CFC (کلروفلوروکربن) است. در اثر برخورد UV به CFC کلرین آزاد می شود . کلرین آزاد شده با ازن (O_3) برخورد کرده و مولکول O_3 را می شکند و یک مولکول O_2 و کلرین مونوکسید ایجاد می کند . کلرین مونوکسید با یک اتم اکسیژن (O) برخورد می کند در یک نتیجه یک مولکول اکسیژن ایجاد می شود و کلرین رها می شود . و در نتیجه دوباره به سراغ O_3 ها رفته و چرخه تکرار می شود. اشعه های UV به مدت طولانی و حتی کوتاه مدت باعث تغییراتی در مولکول DNA می شوند که در اثر افزایش انرژی ، مولکولهای DNA دچار این تغییرات می شوند. یکی از تغییراتی که بوجود می آید. ایجاد دایمرهای یتیمین می باشد که اگر ۲ یتیمین کنار هم باشند بین کربنهای ۵ و ۵ و کربنهای ۶ و ۶ آنها پیوند کوالانسی برقرار می شود و یک حلقه سیکلوبوتان تشکیل می شود . ایجاد این حلقه باعث چین خوردگی backbone رشته DNA شده در نتیجه در عملکرد DNA و RNA پلیمراز اختلال ایجاد می شود. همچنین UV باعث هیدراتاسیون پیریمیدن ها خصوصا سیتوزین شده و سیتوزین هیدرات ایجاد می شود (شکل ۱ و ۲)

اشعه ها X و گاما و کیهانی جزو پرتوهای یونیزان می باشند و رادیکالها آزاد و یونها فعال ایجاد می کنند این اشعه ها طول موج کوتاه و جذب عمیقی دارند. اشعه گاما به ۲ صورت ایجاد می شود و یا بوسیله مواد رادیواکتیو یا خ.رشید، که این مواد رادیواکتیو ذرات α , β , γ ساطع می کنند که ذرات γ انرژی بیشتری و قدرت نفوذ بیشتری نسبت به α , β دارند.

پرتوهای یونیزان باعث mis-paring و توقف تقسیم در سلولهای در حال تقسیم (در شیمی درمانی افراد سرطانی از γ استفاده می کنند) و ایجاد break و شکستگی در DNA می شوند . این اثرات dependent-dose هستند . یعنی هر چه مقدار یا دز آنها بالاتر باشد اثرات آنها بیشتر است.

۲- عوامل شیمیایی : الف) عوامل آلکیله کننده یا آلكالات ها : مواردی هستند که باعث انتقال گروه های متیل یا اتیل به بازها می شوند مانند EMS, EES, NTG و گاز خردل . البته باید گفت مکانیسم عمده این موارد انتقال گروه های آلکیل است و اینها اثرات چند گانه ای بر روی مولکول DNA دارند. موارد آلكات انواع جهش های Transition , transversion , farmshift و حتی شکست و بست های کروموزومی را به وجود می آورند . عوامل آلیکه، آلکیل زا به G یا T و عمدتاً به G اضافه می کنند و در نتیجه G مثل A رفتار می کند.

$$CG \longrightarrow AT$$

گاز خردل با مکانیسم آلکاسیون ، باعث پیوند ۲ کوانین توسط سولفور خود می شود . (شکل ۳ و ۴)

ب) آنالوگ های بازی : این مواد شیمیایی، ساختمانی شبیه بزاهای پورین و پریمیدن دارند. با اینکه شبیه بازی های طبیعی هستند ولی تفاوت آنها در حدی است که می توانند تولید جهش کنند . ۲ نمونه از این مواد ، ۵ بریموراسیل و ۲ آمینو پورین است. ۵ برموراسیل آنالوگ بازی تعیین است. . فرم واقع در موقعیت ۵ آن از چندین جهت شبیه کرده و CH_3 در موضع پنجمین یتیمین است. ولی به دلیل باری که Br ایجاد می کند توزیع بار به هم خورده و مولکول تغییر یافته و باعث افزایش فرم تاتوریک می شود. درحالت عادی 5Bu A جفت می شود اما در حالت تاتوراش با G جفت می شود و باعث انتقال یا TRANSITION در ۲ جهت می شود یعنی جهش هایی که این آنالوگ بوجود می آورد می تواند به وسیله همین آنالوگ به حالت اولیه خود بازگردد. ۲- آمینوپورین ترکیب دیگری است که آنالوگ آدنین می باشد که می تواند با تعیین و کمتر با C جفت شود و سبب تبدیل



می شود و ایجاد - می کند . انالوگ بازها اساس کارشان **Tramition** است. این انالوگ جهش هایی مانند انالوگ اول را القا می کنند (شکل ۵) (شکل ۵) .

ج) عوامل افزایشی : عوامل افزایشی یا اینتر کلاتینگ ها، مولکولهای آروماتیک و مسطحی اند که وقتی با DNA برخورد می کنند بین بازها اضافه می شوند که این بازهای اضافی موجب کش آمدن DNA در هر دو رشته شده و در نتیجه عملکرد DNA پلیمراز اختلال ایجاد می کند. این مواد جهش زای قوی مانند اپتیدیوم برماید - آکریدین نارنجی - و پروفلاویون می باشند . این مواد باعث جهش در چارچوب یا **framshift** می شوند. (شکل ۶)

اکریدین ها با بار مثبت و در بین پله های DNA قرار می گیرند و در ساختمان فضایی DNA را تغییر می دهند . این مواد باعث تغییر در ساختمان و در ایجاد انواع جهش های کمبود و مضاعف شدگی می شوند.

د) فاکتورهای و آمینه کننده: مانند اسیدنیترو که باعث دآدمیناسیون بازهای DNA می شوند . اسیدنیترویک موتازن بسیار قوی است و می تواند در تمام چرخه DNA اثر بگذارد. د آمیناسیون به هیپتوگزانتین تبدیل می شود که به جای A,G,C جفت می شود . سیتوزین به یوراسیل تبدیل شده و به جای C یا T جفت می شود. گرانین با گزانتین تبدیل می شود اما گزانتین به طور مستقیم باعث ایجاد جهش نمی شود و با همان C جفت می شود. اسیدنیترو باعث القاء دو طرفه $GC \rightarrow AT$ می شود. در حالت **Trasition** دارد. (شکل ۷)

ه) هیدروکسیل آمین : OH_2NH باعث هیدروکلسیه شدن گروه آمین باز سیتوزین می شود و در نتیجه تولید هیدروکسیل آمینوسیتوزین می کند که با آدنین جفت می شود . این ماده در مقایسه با بسیاری عوامل آلکالات اثر جهش زایی ویژه ای دارد و فقط باعث انتقال نوع $GC \rightarrow AT$ می شود (شکل ۸)

و) آفلا توکسین ها : Mycotoxins هایی هستند که بوسیله آسپرژیلوس فلاوس و پارا زیتیکوس تولید می شوند . آفلا توکسین B₁ یکی از قوی ترین کارسینوژنهای کبدی است که به G متصل شده و باعث خروج آن از رشته DNA شده و ایجاد AP (Apurin) می کند . این ماده باعث مهار سیتوکروم p₄₅₀ در کبد می شود.

ز) داروهای شیمیایی : مواد شیمیایی هستند که در درمان سرطان ها بکار می روند.

(۱) برخی الکیله کننده هستند مثل آلکران .

(۲) برخی رشته DNA را بین AT , CG می برند. مثل بلئوماسین .

(۳) برخی دارد DNA شده و مانع باز شدن ۲ رشته آن می شوند مثل دی اکتینوماسین.

عوامل ژنی : فاژ Mu این باکتریوفاژ چرخه زندگی جهش زایی دارد. در هنگام ورود به باکتری حساس به وسیله گیرنده حرارتی خاص در ۳۰' وارد باکتری می شود. و سپس تکثیر یافته و گیرنده آن در 42°C از بین می رود . به محض ورود در کروموزوم سلول میزبان، به صورت تصادفی در آن قرار می گیرد و همین امر باعث می شود که در ۵۰-۱۰۰ جایگاه جدید در کروموزوم باکتری قرار گیرد و باعث ایجاد جهش شود. (شکل ۹)

تست ---: برای تشخیص جهش زا بودن یک ماده از تست --- استفاده می کنند. برای این منظور ابتدا باکتری سالمونلاپتیمی موریوم بوتان که قابلیت رشد در محیط فاقد هیستدین را ندارد. در یک پتری کشت می دهیم . از قبل به این محیط عصاره کبد موش را هم اضافه می کنیم تا هر تغییر که در ماده مورد نظر در بدن صورت صورت می گیرد در شرایط آزمایشگاه هم زخ دهد. سپس ماده ای را که می خواهیم تست کنیم به ظرف پتری استفاده کنیم ۲ حالت دارد .

۱- باکتری های سالموند رشد کند و کلنی زیادی تولید کند که نشان می دهد آن ماده جهش زاست و توانسته

با ایجاد جهش در sal و در آن توانایی تولید His ایجاد کند.

۲- باکتری رشد نکند یعنی ماده جهش زا نیست و نتوانسته تغییر یا موتاسیونی ایجاد کند.