

KİMYASAL KANSERİJEN MADDELERİN ETKİ MEKANİZMASI

Mustafa Akpoyraz*

Güntümüzde birçok kimyasal maddelerin kanserijen oldukları kesinlikle bilinmektedir. Bunların sayısı oldukça fazladır. Kimyasal kanserijen maddelerin etki mekanizması, modern bilim dünyasının tam anlamıyla açıklanamamış önemli sorunlarındanr.

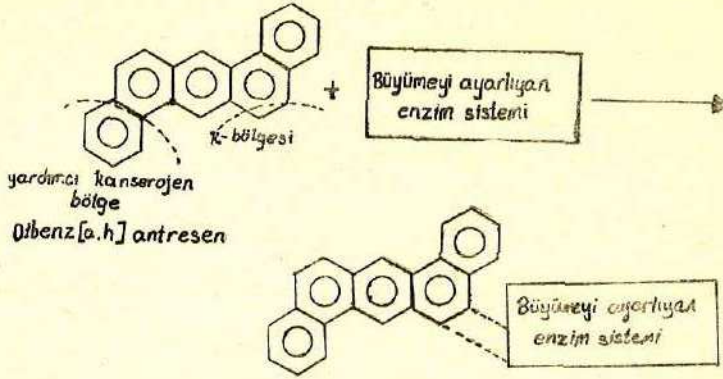
Son literatürler, kimyasal kanserijen maddelerin ya kuvvetli elektrofilik reaktifler olduğunu, ya da canlıda metabolik aktivasyona uğradıklarını ileri sürmektedir (1). E.C. Miller ve J.A. Miller'in (2) kanserijen maddelerin veya metabolik olarak aktif duruma gelmiş türevlerinin elektrofil olarak etkidikleri hipotezleri, birçok çalışmalarla destek görmüştür.

Bu görüşü, kanserijen maddelerin önemli bir sınıfını oluşturan polisiklik arenler (polinükleer aromatik hidrokarbonlar), açısından inceleyeceğiz (3).

Polisiklik arenlerin hücrel makromoleküllere kovalent olarak bağlanabilmeleri için önce metabolik olarak aktiflenmeleri gerekir. Boyland (4) polisiklik aren molekülünde bir kanserijen bölgenin bulunduğunu ve bir de bu kanserijen bölgenin aktifliğini etkileyen bir yardımcı kanserijen yerin var olduğunu ileri sürmüştür. Bu yapı şekil 1 de, dibenz (a, h) antresen'in molekülünde gösterilmiştir.

Pulman - Dandel (4) teorisine göre K - bölgesi, molekül üzerindeki π elektronlarının yoğunluğunun en fazla olduğu yerdir. Bu teori, hidrokarbonların aktifliği ile K - bölgesinin aktifliği arasındaki ilişkiyi belirler. K - bölgesinden bağlanma, hücre transformasyonu için yeterli bir neden olduğu ve bağlanma için esas hedefin DNA olduğu tahmin edilmektedir. Deney sonuçları, polisiklik arenler içinde aren oksitlerinin en kuvvetli kanserijen maddeler olduğunu göstermiştir. Arenlerin, aren oksitlerine çevrilmesi membrane - bound cytochrome p - 450 monooxygenases'ler tarafından yapılır. K - bölgesi aren oksitlerine, sıra ile fenantren - 9,10 - oksit, benz [a] antresen - 5,6 - oksit, dibenz (a,h) antresen - 5,6 - oksit ve 3 - metil kolantren - 11,12 - oksit örnek olarak verilebilir. Bu oksitlerin yapı formülleri aşağıda gösterilmiştir.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya ve Kimya Kürsüsü Asistanı

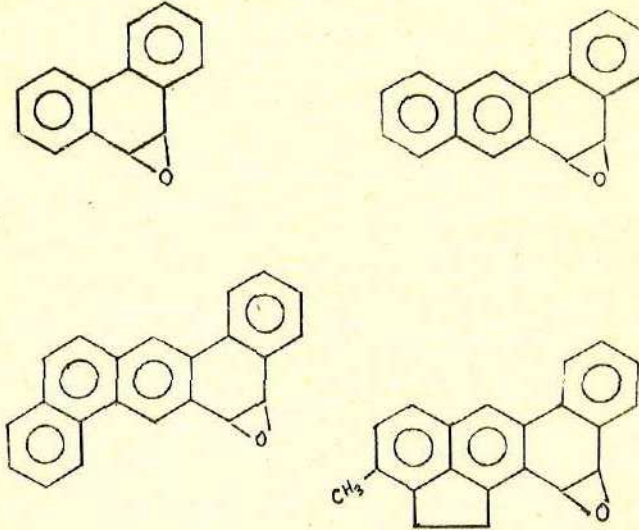


Şekil : 1

Şekil 1. Büyüme kontrol eden enzim sistemi bileşenleri ile kanserijen maddenin bağlanmasının şematik gösterilişi.

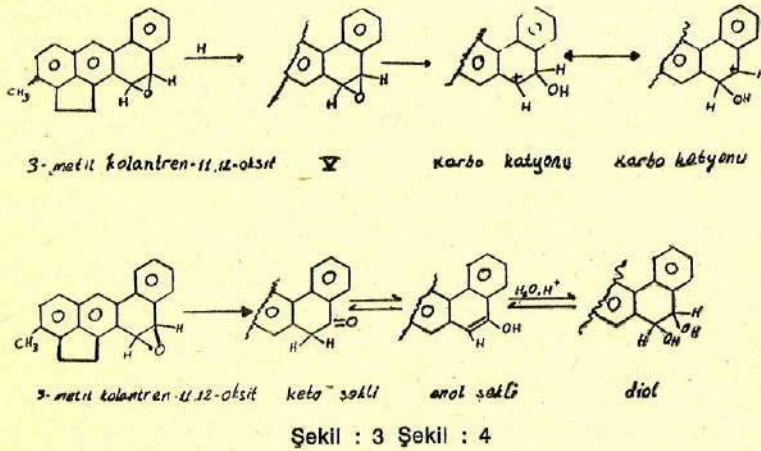
Bu oksitlerin, özellikle III ve IV ün, memelilerin hücre kültüründe konserve transformasyona yol açan ana arenlerden çok daha aktif olduğu gösterilmiştir. Aren oksitler için 36,8°C de yapılan asit - katalizli halka açınımı kinetik çalışmalarına göre reaksiyonların şu basamaklar üzerinden yürüdüğü anlaşılmaktadır.

V nolu ara üründe C - O bağ açılması, alkillenmemiş benz (a) antresen oksitin bağ açılmasından 70 kere daha hızlıdır. Buna göre K - bölgesi aren oksitlerinin düzenlenmesinin ara ürünleri ya karbo katyonlar, yada K - bölgesi dihidro-

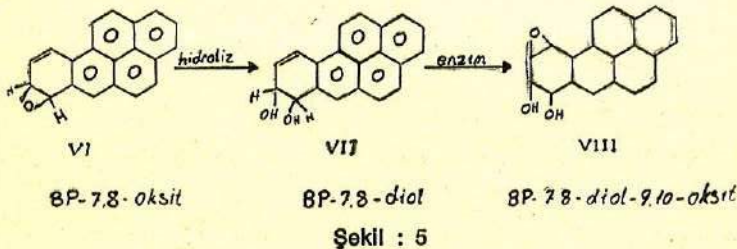


Şekil : 2

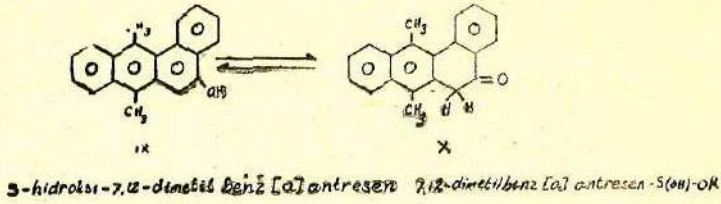
diollerdir. Gerçekten polisiklik arenlerin önemli metabolitlerinin fenoller olduğu bilinmektedir. Özellikle K - bölgesi karbo katyonları çevredeki çözücüyle rahatlıkla reaksiyon verirler. Buradan şu sonucu çıkarabiliriz. Metabolik olarak oluşan aren oksitlerinin hücredeki ara ürün karbo katyonları, makromoleküllerin hetero atomlarıyla SNI mekanizmasına göre reaksiyon verirler. Çünkü, hücresel makromoleküllerin çoğu zayıf nükleofil gurupları taşırlar. Bu cins gruplar DNA ve RNA daki hidroksil, fosfat, amino ve proteinlerde ise tiyo, hidroksil ve amino grupları olabilir (3).



Bu görüşlü destekleyen daha birçok çalışma vardır. Örneğin benzpyren (BP), için yapılan çalışmalarda Borgen (5) trans - 7,8 - dihidroksi - 7,8 - dihidro - benzpyrenin VII, benz pyrene göre ileri metabolizmada DNA ya çok daha yaygın bağlı olduğunu göstermiştir. BP yapısındaki madelerin neden olduğu kanser mekanizması için önerilen hipotez şöyle özetlenebilir. Bu grubun en etkin metaboliti BP - 7,8 - oksittir.



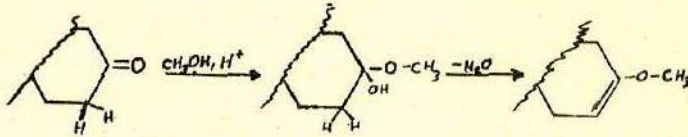
Buna göre, BP - 7,8 - oksit önce diol VII ara ürününe hidratlanır. Kanser olmasının başlamasından önce diol, oksit VIII'e dönüşür. Diol VIII, vücutta kararlı bir ön kanserojen fonksiyon sürdürürken, DNA'yı çevreleyen enzimler tarafından,



Şekil : 6

aynı ortamda daha yüksek etkinliği olan kanserojen diol oksit VIII, üretilir. Bu son madde ile yapılan çalışmalar bunun, BP - 4,5 - oksitten 40 kere daha aktif olduğunu göstermiştir (5).

Bu konuda ileri sürülen önerilerden biride şudur : Çalışmalar bazı fenolik bileşiklerin DNA ve RNA'ya bağlandıklarını göstermektedir. Aren oksitlerin fenollere dönüşümü hızlı bir olaydır. Bunun tersi, yani fenolik maddelerin aren oksitlere dönüşümü termodinamik olarak pek tercih edilmez. M. S. Newman ve D. R. Olson'a (6) göre, 5 - hidroksi - 7,12 - dimetil benz (a) antresen, 7,12 - dimetil benz (a) antresen - 5 (6 H) - on ile fenolik tautomer halindedir. Yani IX maddesinin keto halinde bulunma eğilimi, 12 - metil grubundan dolayı sterik etkiden ileri geldiği düşünülmektedir. Keto - şeklinin çok daha aktif olması, bunu metabolik süreçlerde kanseri başlatıcı olduğu anlamı çıkarılabilir. Örneğin, keto şekli, oda sıcaklığında zayıf asidik ortamda CH_3OH ile yarı ketallere dönüştüğü, bunda bir H_2O kaybederek metil eter verdiği gözlenmiştir.



Şekil : 7

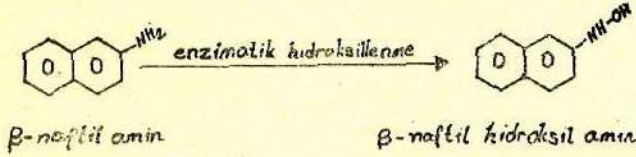
Bu araştırmacılar, 5,6 - dihidro - 7,12 - dimetil benz (a) antresen - 5,6 - oksit'in kanserojenik metabolizmada etkili olduğu görüşüne katılmamaktadır. Onlara göre dimetil benz (a) antresenin ketonik yapısı daha etkilidir. Çünkü bu madde, oksitlerden kolaylıkla elde edilebilmektedir.

AROMATİK AZOT BİLEŞİKLERİ

Bu gün birçok aromatik ve alifatik amin, amid ve N - hidroksi metabolitlerin ön kanserojen olarak etkidikleri bilinmektedir. (7,8). Bunlar sıra ile N - hidroksi - 4 - asetil amino stilben, N - hidroksi - 4 - amine stilben, ∞ - naftil amin,

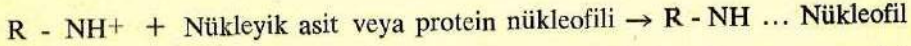
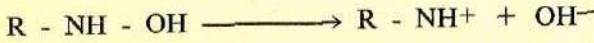
β - naftil amin, benzidin, 4 - amino difenil, o - toluidin ve füksin, auramin, p - di metil amine benzen gibi sentetik boyar maddeleridir.

Bu konuda, β - naftil aminin kansorejen etkileri ayrıntılı olarak incelenmiş ve kansere sebep olan maddenin kendisi değil vücutta enzimatik olarak hidroksillenmesi sonunda oluşan β - naftil hidroksil amin olduğuna inanılmaktadır.

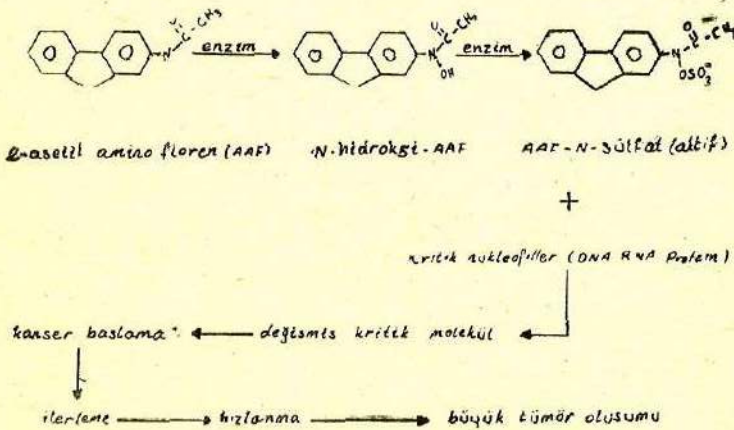


Şekil : 8

Buna göre, N - hidroksi metabolitler ana bileşiklerinden çok daha kanserojen maddelerdir (8). Bunların RNA, DNA ve proteinlerin önemli beş nükleofilik bileşenleri olan metiyonin, sistein, triptofan, tyrosin ve guanin ile bağlandıkları önerilmektedir. Mümkün görülen mekanizma şu şekilde yazılabilir.



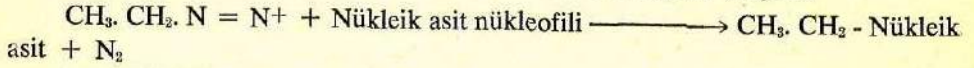
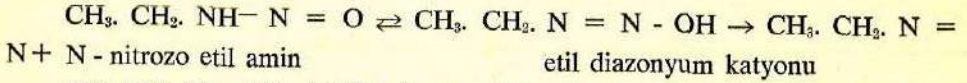
Bu bölümde, kimyasal kanserojenler arasında metabolik aktivasyonu en iyi anlaşılmış olan 2 - asetil amino floren, başka bir örnek olarak incelenebilir. Asetil amino floren (AAF), metabolizma sonucu N - hidroksi - 2 asetil amino floren'e dönüşür. Bu ara ürün, ana bileşikten çok daha etkindir. Önerilen mekanizma şöyledir (10).



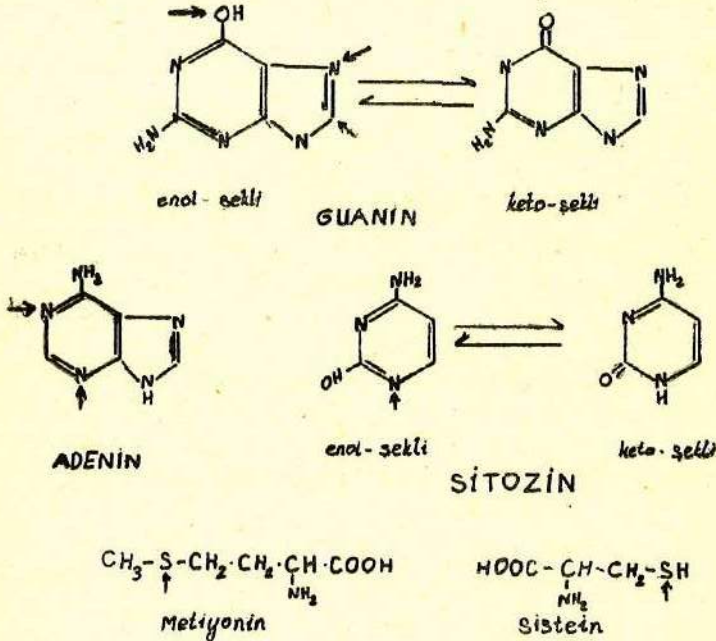
Şekil : 9

ALKİLLEYİCİLER VE N - NİTROZO BİLEŞİKLERİ

Dimetil nitroz aminin $(CH_3)_2N - NO$ karaciğerdeki kanserojen özelliğinin keşfi ile bu tür bileşiklerden birçoğunun kanserojen olduğu görüldü (7). N - nitrozo bileşiklerin kanserojen etkisi, diazo alkanların ara ürün olarak oluşmasına bağlanmaktadır. Bu ara üründen azot ayrılır. Ve geriye kalan karbonyum iyonu, nükleik asitleri alkiler. Buna göre kanserojen madde olan N - nitrozo etil amin için mekanizmayı şu şekilde gösterebiliriz.

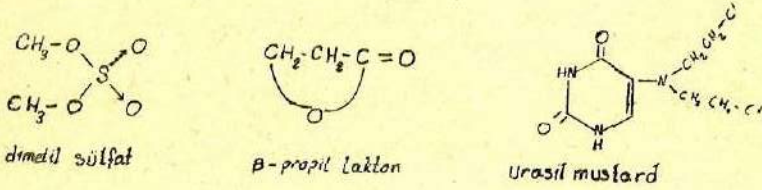


Görüldüğü gibi, neoplastik transformasyona yol açan kimyasal maddelerin elektrofil olarak etkimeleri önemli özelliklerini teşkil etmektedir. Bu elektrofiller, guanin molekülündeki C - 6 oksijeni ile ve N - 7, C - 8 deki nükleofil atomlarla bağlanırlar. Ayrıca elektrofiller, adenine göre N - 8 ve N - 1 üzerinden, sitozine N - 3 yerinden ve proteinlerdeki metiyonin, sistein moleküllerinin nükleofil kükürt atomlarına bağlandıkları önerilmektedir. Adı geçen bileşiklerdeki aktif yerler oklarla gösterilmiştir.



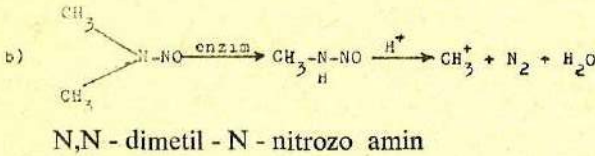
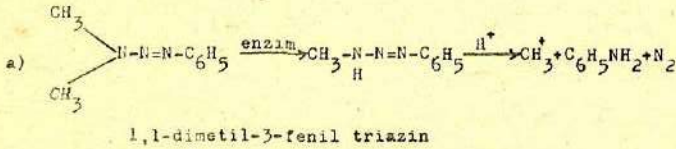
Şekil : 10

Alkilleyici olarak etkiye kanserojen maddelere ayrıca dimetil sülfat, β - propil lakton ve urasil mustard verilebilir. Bu bileşiklerde, alkilleyici grubun oluşumu molekülde noktali çizgilerle gösterilmiştir. z



Şekil : 11

Diğer taraftan dialkil aril azinler, dialkil azo, dialkil azoksi ve dialkil hidrazo bileşikleri enzimatik olarak alkilleyici maddelere dönüşür ve bunun sonunda sistemi kanserojen yönde indükler. Dialkil nitrozo aminler enzimlerin etkisiyle alkil nitroz aminlere dönüşür. Bunlar anında alkilleyici maddelere çevrilerek elektrofili olarak etki ederler. Bunların etki mekanizması ile ilgili olarak iki örnekle yetineceğiz.



Böylece meydana gelen elektrofili metil katyonları biraz önce konu edilen nükleik asit ve proteinde mevcut nükleofil bileşenlerle reaksiyona girerler (10).

Nitrozo bileşikler için diğer bir mekanizma Argus (9) tarafından önerilmiştir. Bu öneri dioksanın tavşanların karaciğerinde kanserojen etki göstermesi sonucuna dayanır. Siklik bir eter olan dioksan yapı bakımından, N - nitrozo piperidin, N - nitrozo morfolin ve N - nitrozo piperazinin yapısına benzemektedir. Son bileşikler, bu grubun en etkin kanserojen maddeleridir.

Argus, bu nitroz aminlerin kanserojen mekanizmasının, bu bileşiklerin sıra ile monodealkillenmesi sonra tekabül eden diazo alkana kondensasyonu ve bundan sonra nükleik asitlerin alkillenmesi, mekanizmasıyla açıklanamıyacağını ileri sürdü. Argus'un önerisine göre, bu siklik bileşiklerin kanserojen etkisi, dioksan gibi



N-nitroso piperidin



N-nitroso morfolin



N-nitroso piperazin

Şekil : 12

metabolik kontrol içinde makromoleküllerin parçalanmasına dayanır. Çünkü, nitroz aminler ve dioksan çok kuvvetli hidrojen iyonu bağlama ve proteini bozma yeteneğine sahiptirler. Buna göre, adı geçen maddeler makro moleküllerin dizilişini, endoplazmik zarların morfolojisini ve enzimlerin konformasyonunu değiştirirler. Bütün bu değişimler, kanser oluşumunu indükleyici yönde rol oynarlar (7).

LİTERATÜR

1. Harvey, R.G., Goh S.H. and Cortez C. :
«K - region» oxides and Related Oxidized Metabolites of Carcinogenic Aromatic Hydrocarbons.
J. Am. Chem. Soc. 97 : 3468, 1975.
2. Beland, F.A. and Harvey, R.G. :
Reactions of «K - Region» oxides of Carcinogenic and Related Polycyclic Hydrocarbons with Nucleophiles.
J. Am. Chem. Soc. 98 : 4963, 1976.
3. Keller, J.W. and Heidelberger, C. :
Polycyclic «K - Region» Arene Oxides. Product and Kinetics of Solvolysis. J. Am. Chem. Soc. 98 : 2328, 1976.
4. Busch, H : Biochemistry of The Cancer Cell.
pp. 197, New York - London, 1962.
5. Yogi H., Hernandez O., Jerina D.M. :
J. Am. Soc. 97 : 6881, 1975.
6. Newman, M.S. and Olson D.K. : A new hypothesis Concerning the Reactive Species in Carcinogenesis by 7,12 - dimethyl benz (a) anthracene. J. Am. Chem. Soc. 96 : 6207, 1974.
7. Harris R.J.C. : Proceeding of the 9 th International Cancer Congress. pp. 35, Tokyo, 1966.
8. Busch, H. : Methods in Cancer Research. Vol. VI. pp. 222, New York - London, 1971.
9. Argus, I Nat. Cancer - Ins. 35 : 949, 1965.
10. Busch, H : Molecular Biology of Cancer pp. 377, New York, 1974.