

طول عمر، پیری و پیشگیری از پیری

نویسندگان: دکتر محمدجواد میردامادی*، دکتر رضا ملک‌زاده**

Longevity, Aging and its Prevention

M. Mirdamadi, M.D., R. Malekzadeh, M.D.

ABSTRACT :

This article is about longevity, aging process and understanding ways of increasing survival. We emphasized on aging theories, and in parallel of that, aging biology and genetic control of life span. The theories that are discussed includes:

1 - Cell damages accumulation theories that divides in 3 subgroups : (A) Free radical induced damaged theories B) Catastrophic error theory C) Theory of proteins production and destruction rate change. 2 - Genetic theory of aging 3 - Programmized aging theory. Recent discoveries about molecular biology especially factors that control DNA stability and cloning and roles of involving genes and enzymes proves genetic theory of aging. One of these genes is P53 gene as a cell cycle checkpoint and one of these enzymes is Telomerase as a DNA stability and cloning factor. Finally role of environmental factors and human attitudes in longevity are reviewed.

خلاصه مقاله :

این مقاله به بررسی طول عمر و چگونگی پیر شدن و پی بردن به راه‌های افزودن بقای عمر، با تأکید بر تئوری‌های پیری و در بطن آنها بیولوژی پیری و کنترل ژنتیکی طول عمر می‌پردازد. تئوری‌هایی که بحث شده‌اند شامل اینها هستند:

- 1 - تئوری‌های تجمع آسیب‌های سلولی که خود به سه زیرگروه تقسیم می‌شوند: الف) تئوری آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد ب) تئوری اشتباه فاجعه‌بار ج) تئوری تغییر سرعت تولید و تخریب پروتئین‌ها
- 2 - تئوری‌های ژنتیکی پیری
- 3 - تئوری‌های پیری برنامه‌ریزی شده، اکتشافات اخیر در زمینه بیولوژی مولکولی به ویژه عوامل مؤثر در کنترل همانند سازی و پایداری زنجیره DNA و نقش ژن‌ها و آنزیم‌هایی که در این امر دخیلند، تئوری‌های ژنتیکی پیری را بیشتر مورد توجه قرار داده است، از جمله از ژن P53 به عنوان ناظر کنترل کننده سیکل سلولی و آنزیم تلومراز به عنوان عامل حفظ همانندسازی و پایداری DNA نام برده شده است. در نهایت اشاره مختصری به نقش عوامل محیطی و رفتارهای انسانی در افزایش طول عمر می‌شود.

مذهبی در اینجا فقط نمونه‌هایی از قرآن مجید در باره عمر طولانی بیان می‌شود.

- 1- «ولیکن ما روزگارانی بیافریدیم که در آنها مردمان عمر طولانی نمودند» سوره قصص آیه ۴
 - 2- «همانا نوح را به سوی قومش فرستادیم که در میان آنها ۹۵۰ سال مکث نمود و آنان را به خدا و فردا دعوت کرد. پس آن قوم را طوفان گرفت» سوره عنکبوت آیه ۴
- بر مبنای این آیه شریفه دوران نبوت حضرت نوح ۹۵۰ سال قبل از بروز طوفان بوده است و بنا بر کتب تاریخی اسلام مجموع عمر آن حضرت ۲۵۰۰ سال بوده است.

این مقاله در حقیقت خلاصه‌ای از نتایج تحقیقات و پژوهش‌های بشری در مورد طول عمر و پیری است و سعی گردیده که نتایج تحقیقات بدون تعبیر و تفسیر، ذکر شود. پژوهش انجام شده در این زمینه مختصر بوده و عمدتاً در دو دهه گذشته انجام شده است. در سال‌های اخیر با توجه به افزایش افراد مسن در کشورهای صنعتی و از نظر علمی پیشرفته و نفوذ فراوان این قشر در اداره امور، بودجه‌های چشمگیری به این امر اختصاص داده شده است. برای پی بردن به راه‌های افزودن بقای عمر تا سنین بالاتر لازم است با تئوری‌های پیری آشنا شویم و به دو مسئله مهم در بطن تئوری‌ها یعنی بیولوژی پیری و نیز کنترل ژنتیکی طول

۱- مقدمه:

پیری به عنوان یک پیش‌آمد حتمی و قطعی در زندگی انسان پذیرفته شده است. تلاش‌های علمی و پژوهشی بشر عمدتاً برای زندگی سالمتر و فعالتر در دوران کهولت و افزایش بهره‌وری عمر بوده است. برای انسان ایمن‌ترین دوره از لحاظ امید به زندگی در حدود زمان بلوغ است که خطر مرگ و میر ناشی از بیماری‌ها یک در دو هزار نفر در سال است. از نظر آماری اگر این ریسک در همین حد حفظ می‌شد، امید به زندگی در زمان تولد حدود ۱۲۰۰ سال بود. (۱) با وجود موفقیت چشمگیر در زمینه افزایش امید به زندگی در بدو تولد، تا بیش از ۲۰ برابر در طول قرن جاری، طول عمر بشر به معنای مطلق آن افزایش نیافته است و حداکثر طول عمر ثابت شده در حد ۱۲۰ سال باقی مانده است. (۲) البته عمرهای طولانی‌تر از سایر نقاط جهان به ویژه ناحیه قفقاز گزارش گردیده است اما اغلب آنها مستند و دقیق نبوده است. (۳)

بر اساس آیات کتب آسمانی از جمله قرآن (۴) و تورات (۵) طول عمر بیش از یک هزار سال برای حضرت نوح و برخی دیگر که به آنها معمرین می‌گویند، ذکر شده است و مسلمانان به خصوص شیعیان اعتقاد راسخ به حیات طولانی حضرت امام مهدی (عج) دارند و منتظر ظهور آن حضرت هستند. با وجود نمونه‌های زیاد در آیات و احادیث و کتب تاریخی و

عمر اشاره کنیم.

تئوری‌های پیری

تئوری‌های متعددی برای توضیح مکانیسم بیولوژیک پیری پیشنهاد شده است. ولی همگی در خود اشکالاتی دارند و از آن گذشته به تنهایی نمی‌توانند برای توضیح چگونگی پیر شدن کافی باشند. شواهد موجود یک مکانیسم واحد برای پیری را رد می‌کند برعکس به نظر می‌رسد پیری علل متعدد و با تأثیر متقابل روی هم داشته باشد. احتمالاً این علل در سلول‌ها و ارگان‌هایی که در طول زندگی دیگر تقسیم نمی‌شوند مثل سلول‌های عصبی، سلول‌های عضله قلب و عضله مخطط در مقایسه با بافت‌هایی که به طور مکرر در طول زندگی تقسیم می‌شوند مثل مغز استخوان، پوست و دستگاه گوارش متفاوت است. امروزه علاقه به تئوری‌هایی که بر پایه جمعیت جانداران، جاندار منفرد یا عضو خاص (ارگان) هستند کاهش یافته و در عوض مدل‌های سلولی برای توضیح پیری مورد توجه قرار گرفته است. به طور کلی تئوری‌های پیری از نظر تکامل به دو گروه تطابقی یا سازشی (Adaptive) و غیرتطابقی یا غیرسازشی (Non-adaptive) تقسیم می‌شوند. تئوری‌های تطابقی، پیری را یک فرایند برنامه‌ریزی شده می‌دانند که در طی تکامل به وجود آمده است تا به طور فعال زندگی را محدود کند. تئوری‌های غیرتطابقی، پیری را یک فرایند برنامه‌ریزی شده به حساب نمی‌آورند و پیری را صرفاً یک پدیده تصادفی ناشی از تجمع آسیب‌ها می‌دانند.^(۷) از نظر عامل سبب‌شناختی (اتیولوژیک) تئوری‌های (نظریه‌های) پیری به دو گروه اصلی تئوری‌های «آسیب‌های سلولی» و تئوری‌های «ژنتیکی» تقسیم می‌شوند.^(۶) البته تئوری‌های دیگری از جمله تئوری سیستم ارگان پیری (پیری اعضا)^(۷) و پیری به علت تداخلات محیطی هم توضیح داده شده‌اند.

۱- تئوری‌های تجمع آسیب‌های سلولی:

بر اساس این تئوری‌ها، پدیده پیری به دنبال آسیب‌های مداومی است که در طول زندگی به سلول وارد می‌آید و سرانجام باعث کاهش قدرت زیستن سلول می‌شود. ماهیت این آسیب و صدمه سلولی می‌تواند ناشی از عوامل خارجی یا داخلی باشد.^(۷) بر این اساس تئوری‌های «آسیب‌شناسی از رادیکال‌های آزاد»، «اشتباه فاجعه‌بار» و «تغییر سرعت تولید و ساختمان پروتئین‌ها» شکل گرفته‌اند.

الف- تئوری آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد:

این تئوری بیان می‌دارد که پیری ناشی از مواد حاصل از متابولیسم سلولی است که از راه تولید رادیکال‌های آزاد و تجمع صدمات حاصل از آنها، در نهایت منجر به پیری سلولی می‌شود.

رادیکال‌های آزاد مواد شیمیایی داخل سلول هستند که یک الکترون منفرد در مدار خارجی خود دارند. در چنین حالتی رادیکال‌ها بسیار

واکنش‌پذیر و بی‌ثبات هستند و به راحتی وارد واکنش با مواد آلی و غیرآلی بخصوص ملکول‌های کلیدی در غشاء سلولی و اسیدهای نوکلئیک می‌شوند. علاوه بر این رادیکال‌های آزاد واکنش‌های اتولیتیک (خودشکافنده) را شروع می‌کنند زیرا مولکول‌هایی که رادیکال‌های آزاد با آنها وارد واکنش می‌شوند خودشان به رادیکال‌های آزاد تبدیل می‌شوند و زنجیره آسیب سلولی ادامه می‌یابد.

رادیکال‌های آزاد با وجود فرایندهای متنوع یک مسیر مشترک انتهایی در آسیب سلولی هستند و به سه طریق ایجاد می‌شوند:

۱- جذب انرژی تابشی مثل اشعه فرابنفش و ایکس.
۲- واکنش‌های فرآیندهای متابولیکی طبیعی بدن (واکنش‌های اکسیداتیو)

۳- متابولیسم آنزیمی مواد شیمیایی (مثل تتراکلریدکربن) و داروها. رادیکال‌های آزاد اکسیژن و کربن شایع‌ترین رادیکال‌های آزاد بیولوژیک هستند. رادیکال‌های آزاد از سوپراکسیداکسیژن، هیدروژن پراکسید و رادیکال هیدروکسیل ناشی می‌شوند. اکسیژن در میتوکندری‌ها متابولیزه می‌شود و ۲ تا ۳٪ آن تبدیل به رادیکال آزاد می‌شود لذا میتوکندری‌ها بیشترین آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد را متحمل می‌شوند.^(۹)

در ادامه این روند نشت (leaking) رادیکال‌های آزاد از میتوکندری‌های آسیب دیده باعث تخریب سایر اجزای سلول می‌گردد. سرعت پیر شدن ارگان‌های بستگی به تعادل میزان رادیکال‌های آزاد سمی تولید شده و دفاع آنتی‌اکسیدانت مثل سوپراکسید دسموتاز و کاتالاز دارد. در جوانی این نیروهای متقابل با هم برابری می‌کنند ولی در پیری این تعادل به هم می‌خورد که عمدتاً به علت افزایش تولید رادیکال‌های آزاد است بنابراین هر چه تولید رادیکال‌های آزاد کمتر باشد و ترمیم آسیب‌ها بیشتر باشد، پیری سلولی به تأخیر می‌افتد.^(۱۰) بر اساس این مکانیسم دانشمندان مداخلاتی جهت کاستن روند ایجاد رادیکال‌های آزاد به عمل آورده‌اند از جمله: ۱- محدودیت کالری که با محدود کردن استرس‌های اکسیداتیو (کاهش دادن تولید رادیکال‌های آزاد) ناشی از متابولیسم، اثر ضد پیری ایفا می‌کند.^(۱۱) ۲- تقویت میزان آنتی‌اکسیدانت‌های بدن جهت مقابله با رادیکال‌های آزاد مثل استفاده از ویتامین‌های C و E و آنزیم‌هایی که در خنثی کردن این رادیکال‌های آزاد مؤثرند مثل دسموتاز، گلوکوتاتیون و کاتالاز و غیره.^(۱۲) البته مواد آنتی‌اکسیدان به تنهایی نمی‌توانند طول عمر را بیفزایند و از طرف دیگر تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که متابولیسم رادیکال‌های آزاد نیز تحت تأثیر عوامل ژنتیکی است و از این طریق نیز تأثیر ژنتیک بر طول عمر مشخص می‌شود. و همچنین رادیکال‌های آزاد عوامل غیراختصاصی فرسودگی سلولی نیستند بلکه به نحوی هدفدار عمل می‌کنند. مثلاً پژوهش‌های Weindruch و Sohal نشان می‌دهد که شروع تخریب ناشی از رادیکال‌های آزاد زمانی صورت می‌گیرد که یکی از پروتئین‌های ماتریکس میتوکندری به نام aconitase به طور خاص کربونیل می‌گردد. این پژوهشگران معتقدند که رادیکال‌های آزاد به عنوان ملکول‌های

پیام‌دهنده (Signaling Molecules) عمل می‌کنند. همچنین شواهد گسترده‌ای از ارتباط رادیکال‌های آزاد و روند آپوپتوزیس (مرگ با برنامه‌ریزی سلول) وجود دارد.^(۹)

تئوری اشتباه فاجعه بار:

در جریان بیوسنتز DNA و RNA و پروتئین همواره خطاهایی ممکن است رخ دهد اگر این خطاها در جریان سنتز ملکول‌های مهم رخ دهد، سرانجام تجمع آنها باعث یک خطای فاجعه‌بار شده و سلول را خواهد

نمی‌شود، باعث صدمه به قدرت زیست و حیات سلول‌ها می‌گردد. این تئوری خطاهایی را که مستقیماً در DNA رخ می‌دهد، عامل پیری می‌داند. باید دانست کاهش توانایی تصحیح DNA با افزایش سن دیده شده است. و سیستم‌های اصلاح‌کننده DNA در پیری آهسته‌تر عمل می‌کنند. به هر حال جهش تنها یک پیری تصادفی را می‌تواند توضیح دهد، نه یک پیری واقعی را که پدیده‌ای غیر تصادفی، پیش‌رونده و آرام است. علاوه بر این گرچه جهش به راحتی در سلول‌ها و حیوانات تجربی با تابش اشعه ایجاد می‌شود، این تغییرات همیشه باعث تأثیر روی طول عمر نمی‌شوند و بالاخره این که کاهش میزان DNA که با پیری دیده می‌شود با میزان طول عمر تناسب خوبی ندارد.^(۷،۱)

ج- تئوری تغییر سرعت تولید و تخریب پروتئین‌ها:

پیری به علت تغییر سرعت بیوسنتز پروتئین‌ها با افزایش سن رخ می‌دهد. گرچه به نظر نمی‌رسد هنگام پیری در سنتز پروتئین‌ها اشتباهی رخ دهد، بسیاری از پروتئین‌ها در سلول‌های افراد پیر آهسته‌تر از سلول‌های جوان ساخته می‌شوند. تأخیر ساخت در مراحل مختلف تولید پروتئین ممکن است رخ دهد علاوه بر این راه‌های لیزوزومی برای حذف پروتئین‌ها با افزایش سن تغییر می‌کند و کارایی لیزوزوم‌ها در تخریب و حذف پروتئین‌های فرسوده کاهش می‌یابد. برخی پروتئین‌ها آهسته‌تر و برخی سریع‌تر نسبت به سلول‌های جوان شکسته می‌شوند. مطالعات آینده با تکنیک‌های ترکیب DNA با تصحیح این راه‌های لیزوزومی اجازه تغییر روند پیری را خواهد داد.

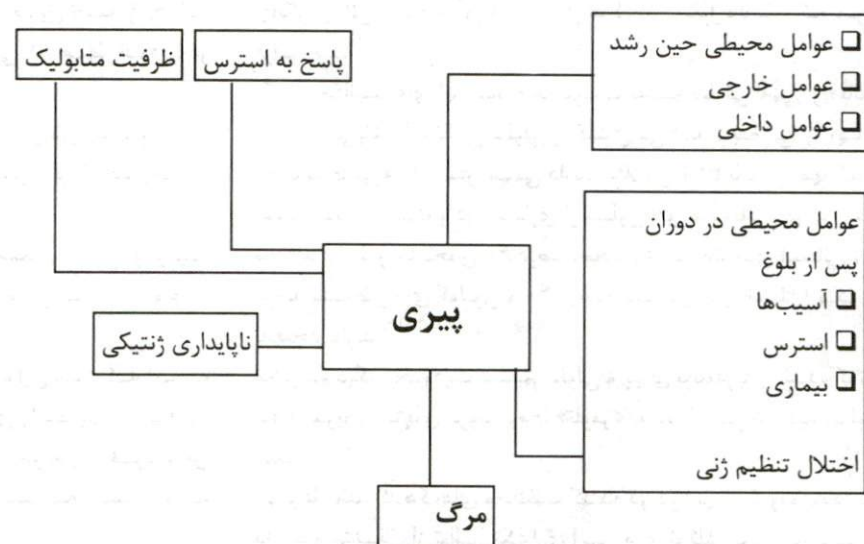
۲- تئوری‌های ژنتیکی پیری

انسان برای زیستن و تولید مثل طراحی شده است اما چطور طول زندگی کنترل می‌شود؟ آیا به صورت ژنتیکی تعیین می‌گردد؟ اگر چنین است چه ژن‌هایی مسئول آن هستند؟ آیا این ژن‌ها پیری را به طور فعال به طور حوادثی برنامه‌ریزی شده آغاز می‌کنند، یا این که پیری یک محصول فرعی ژن‌هایی است که در اوائل زندگی مفید هستند و در اواخر زندگی اثر منفی دارند. پیشرفت سریع و چشمگیر بشر در علوم زیستی در طی دو دهه گذشته مرهون توسعه و گسترش دانش بیولوژی مولکولر و ژنتیک بوده است. اصل موضوع پیری نیز در همین محدوده علم قابل

در نمودار زیر ارتباط بین شاخص‌های پیری و طول عمر به اجمال نشان داده شده است.

عوامل تعیین شده به وسیله ژنتیک:

عوامل اپی‌ژنتیک * مؤثر:



شاخص‌های پیری و طول عمر (۲۸)

* - عوامل اپی‌ژنتیک: عواملی که بدون تغییر ساختار ژن، فعالیت آن را تغییر می‌دهند.

کشت.^(۷) می‌دانیم در روند همانندسازی DNA (cloning) و سنتز پروتئین مراحل از قبیل نسخه‌برداری (transcription)، ترجمه (translation)، عوامل شروع‌کننده و عوامل طولانی‌کننده زنجیره اسیدهای آمینه و تعداد زیادی پروتئین‌های ریبوزومی و انواع متعددی RNA وجود دارد. در این تئوری محتمل‌ترین محل این خطاها را مرحله ترجمه می‌دانند زیرا این مرحله مسیر مشترک فرآیند بروز ژنی (gene expression) محسوب می‌شود.^(۱۳)

شکل تعدیل شده تئوری اشتباه فاجعه‌بار، تئوری جهش سوماتیک (جهش در سلول‌های سوماتیک) است. این تئوری بیان می‌دارد که اشتباهات تکثیر DNA که به‌درستی تکثیر

بررسی است.

پژوهش‌های نخستین نشان‌دهنده آن اند که نزدیک به ۲۰ تا ۵۰ ژن طول عمر بشر را کنترل می‌کنند و جهش در این نوع ژن‌ها می‌تواند باعث کوتاه شدن طول عمر شود، برخی از بیماری‌هایی که در نتیجه جهش در این ژن‌ها به وجود آمده‌اند و باعث کوتاهی عمر می‌شوند، گزارش شده‌اند.^(۱۴) به نظر می‌رسد که در آینده بتوان با استفاده از روش‌های ژنتیکی و ژن درمانی در مورد جلوگیری از جهش‌ها یا بی‌اثر کردن عوامل محیطی که باعث به وجود آمدن جهش در این نوع ژن‌ها می‌شوند، اقدامات مهمی در جهت پیشگیری از پیری در سطح سلولی انجام داد.

ژن‌های تعیین کننده طول عمر به ۴ گروه اصلی تقسیم می‌شوند:

- ۱- ژن‌هایی که در طول تکامل به وجود آمده‌اند تا یک برنامه برای محدود کردن زندگی را ایجاد کنند. (فرضیه تطابقی پیری)
- ۲- ژن‌های با اثر سوء که از یک راه غیر تطابقی از طریق تجمع ژن‌هایی در رده سلول‌های زاینده (ژرمینال) با اثرات مخربی که فقط خود را در اواخر زندگی نشان می‌دهند، عمل می‌کنند.
- ۳- ژن‌هایی که اثرات مختلفی روی فنوتیپ دارند (ژن‌های پلیوتروپیک) و دارای اثرات مثبت در اوائل زندگی و اثرات مخرب در اواخر زندگی هستند.

۴- انواع متعددی از ژن‌ها که برای نگهداری ساختمان سلولی و ترمیم آن به وجود آمده‌اند که پس از مرحله تولید مثل پیری را موجب می‌شوند.^(۱۵)

آنچه در باره منشاء بیولوژیک پیری مطرح می‌شود این است که آیا به اصطلاح «ساعتی» وجود دارد که فرآیندهای پیری را تنظیم می‌کند یا یک «حد بیولوژیک» وجود دارد که بدون توجه به خزانه ژنی فرد قابل عبور نیست. در حال حاضر گرایش پژوهشگران بیشتر به سمت نظریه اول است.^(۱۶)

این حقیقت که عمر دراز یک شخص به عمر دراز والدین او بستگی دارد توسط اغلب محققان پذیرفته شده است. تفاوت در طول عمر دوقلوهای ناهمسان به طور متوسط بیش از تفاوت در دوقلوهای همسان است. به طور مشابه اجداد اشخاصی که بیش از صد سال عمر می‌کنند، طول عمر بیشتری نسبت به اجداد کسانی دارند که طول عمر کوتاه‌تری دارند. چنین شواهدی به نفع کنترل ژنتیکی در طول عمر است.^(۱۶) همانطور که قبلاً اشاره شد تئوری‌های متعدد درباره پیری چه آنهایی که بیان‌کننده تولید آنتی‌اکسیدان‌ها هستند و چه آنهایی که گویای نقص در ساختمان و در تصحیح DNA می‌باشند و چه آنهایی که بر تغییرات DNA تأکید دارند، همگی پایه ژنتیکی دارند.

۳- تئوری‌های پیری برنامه‌ریزی شده:

Leonard Hayflick در سال ۱۹۶۵ نشان داد که در کشت‌های بافتی تعداد تقسیمات سلولی بر حسب نوع بافت بین ۴۰ تا ۹۰ مرتبه محدود

است این میزان را اصطلاحاً «عدد Hayflick» نامیدند. پژوهش‌های بسیاری رابطه بین پیری موجود زنده و پتانسیل تکثیری سلول‌ها در محیط کشت ثابت کرده‌اند که جای بحث آن در این مقاله نیست.^(۹)

وارد کردن سلول‌های پیر به حیوانات جوان اثری روی پتانسیل تکثیر آنها ندارد و این امر نشان می‌دهد که حد نهایی تقسیمات سلولی منشاء داخلی سلولی دارد و به علل محیطی وابسته نیست. علاوه بر این پیوند هسته یک سلول پیر به سیتوپلاسم یک سلول جوان باعث ایجاد ترکیبی می‌شود که طول عمر بخش هسته‌ای را دارد (نه جزء سیتوپلاسمی را)

بنابراین آنچه محدوده تقسیمات تعداد سلولی را معین می‌کند در داخل هسته قرار دارد و احتمالاً تخمین حد نهایی تعداد تقسیمات سلولی در پیری در سطح سلولی است که طول عمر تیره‌های سلول‌های سوماتیک در ارگانیسم‌ها را تعیین می‌کند. سلول‌های بدن موجودات پیر سرانجام به حد نهایی قدرت تکثیر خود می‌رسند و دیگر این سلول‌ها نمی‌توانند جایگزین‌هایی به وجود آورند و پس از مرگ این سلول‌هاست که مرگ فرامی‌رسد.^(۱۷)

یکی از مکانیسم‌های این پدیده محدودیت تقسیم سلولی ناشی از فعالیت ژن‌هایی می‌باشد که تکثیر سلولی را کنترل می‌کنند و بعضی از آنها در ایجاد بدخیمی‌ها هم نقش مهمی دارند. مثلاً ژن p53 یک ژن مهارکننده تقسیم سلولی است و در بسیاری از سلول‌های سرطانی جهش پیدا می‌کند. به طور مشخص ۶۰ درصد مجموع سرطان‌های انسانی (۷۰ درصد سرطان‌های کولون و ۴۰ درصد سرطان‌های انسان) یک ژن نابهنجار دارند.^(۱۸، ۱۹)

مکانیسم دیگر محدودیت تقسیم سلولی و پیری برنامه‌ریزی شده کوتاه شدن تدریجی انتهای کروموزوم‌ها «تلومر» به دنبال هر تقسیم سلولی است.^(۲۰، ۲۱)

تلومرها مانند کلاهک‌های محافظت کننده در دو انتهای کروموزوم‌ها قرار دارند و متشکل از توالی تکراری اسیدهای نوکلئیک به صورت TTAGGG (...TTAGGGTTAGGGTTAGGG...) به همراه پروتئین هستند. تلومرها در پایداری ساختار کروموزوم‌ها، بروز ژنی، مکانیسم سیکل سلولی، و تقسیم دخالت دارند. تلومرها مانع از فقدان کروموزومی و اتصال نابجای آنها در طول دوره‌های تقسیم سلولی می‌شوند.

با پیشرفت سن سلولی، کوتاهی پیش‌رونده در DNA تلومریک رخ می‌دهد به این معنی در هر تقسیم سلولی قطعاتی از توالی‌های تکرار شونده TTAGGG جدا شده و تجزیه می‌شوند. هنگامی که DNA تلومریک کاملاً تحلیل رفت، تجزیه کروموزومی و به دنبال آن مرگ سلولی رخ می‌دهد. در سلول‌های ژرمینال و سرطانی (سلول‌های فناپذیر) پلی‌مرز خاصی به نام (تلومراز) بازسازی تلومرها را امکان‌پذیر می‌کند و لذا تقسیم سلولی می‌تواند به طور بی‌انتهای ادامه پیدا کند. در سلول‌های سوماتیک طبیعی به علت فقدان تلومراز تعداد تقسیم‌های سلولی محدود است.^(۲۱) تحقیقات اخیر در باره سرطان، دیدگاه‌های

جدیدی در باره سرطان ارائه کرده است. در آنکولوژی، مشکل پیر شدن و مرگ سلولی نیست بلکه فناپذیری سلولی است. در سلول‌های سوماتیک طبیعی تکثیر سلولی محدود است ولی در سلول‌های سرطانی (سلول‌های فناپذیر) به علت فعال بودن ژن تلومراز، بازسازی مداوم این آنزیم امکان‌پذیر است. در نتیجه از تحلیل رفتن تلومرها حین تقسیمات متوالی جلوگیری می‌شود و تقسیمات به طور نامحدود ادامه می‌یابد. در ۷ سال اخیر حمایت بیشتری از این مدل پیری سلولی در سلول‌های طبیعی انسان (غیرسرطانی) فراهم آمده است.

بنابراین می‌توان فرض کرد که تلومرها مانند یک «ساعت» طول عمر سلول را کنترل می‌کنند و به اصطلاح «مب‌های زمانی» ژنتیکی هستند.^(۶) البته منظور ساعت میتوتیک است، به عبارت دیگر پیری تکثیری تابع مجموعه تقسیمات سلولی است و نه ساعت کروئولژیک یا متابولیک.^(۲۲)

اخیراً پژوهشی در کشت‌های بافتی سلول‌های انسانی به عمل آمده است که مدرک مستقیمی در باره نقش تلومراز در سن سلولی به دست می‌دهد. پژوهشگران با افزودن آنزیم تلومراز به سلول‌های انسانی کشت شده (از راه انتقال ژن مربوطه) توانستند بدون آنکه علامتی از ناهنجاری وجود داشته باشد، طول عمر این سلول‌ها را افزایش دهند. در این پژوهش ژن تلومراز به فیبروبلاست‌های پوست و سلول‌های اپی‌تلیال شبکيه منتقل شد. به دنبال این کار سلول‌های مورد آزمایش با ساختن تلومراز توانستند که حین تقسیمات سلولی خود را ترمیم کنند، در حالی که در سلول‌های شاهد (فاقد تلومراز) تعداد معمول تقسیمات سلولی رخ داد و به دنبال توقف تقسیم سلولی، مرگ سلولی به وجود آمد.

در این پژوهش تعداد تقسیمات سلولی (عدد Hayflick) از حدود ۷۰ به بیش از ۱۰۰ رسید و همچنان به افزایش خود ادامه داد. در عین حال سلول‌های تغییر یافته کاملاً سالم به نظر می‌رسیدند. این پژوهش به شکلی تئوریک این نوید را می‌دهد، که می‌توان در آینده سلول‌های یک بیمار را گرفت، آنها را دوباره جوان کرد (rejuvenation) یعنی قدرت تقسیم سلولی را به آنها بازگرداند و پس از تغییرات دلخواه در این سلول‌ها با انتقال آنها به بیمار انواع گوناگونی از بیماری‌های ژنتیکی و غیر ژنتیکی را درمان کرد. : از جمله مواردی مثل دژنراسیون یک عضو، افزودن طول عمر افرادی که تحت پیوند مغز استخوان قرار گرفته‌اند و مبارزه با بعضی انواع تصلب شرایین؛ از طرف دیگر این شیوه امکانی را برای درمان سرطان‌ها و جلوگیری از پیشرفت تومورها در اختیار می‌گذارد، چرا که احتمالاً با جلوگیری از فعالیت تلومراز در سلول‌های سرطانی می‌توان تقسیمات سلولی را در آنها متوقف کرد و با برانگیختن پیری و مرگ سلولی جلوی پیشرفت سرطان را گرفت.^(۲۳)

ارتباط دو مکانیسم فوق‌الذکر یعنی ژن p53 و تلومرها را می‌توان در کشت بافتی (به عنوان مدل سلولی پیری ارگانیزم) به روشنی مشاهده کرد. تقسیم سلولی در کشت بافتی به طور پیشرونده‌ای با کوتاه شدن تلومرها همراه است که هم ناشی از خصوصیات دستگاه تکثیر سلولی

است و هم ناشی از آسیب اکسیداتیو DNA تلومر در محیط‌های متعارف کشت بافتی است. هنگامی که کوتاه شدن تلومرها به حد بحرانی معینی می‌رسد، ژن P53 (که نگهبان ژنوم هم خوانده می‌شود) آسیب DNA را شناسایی می‌کند. پایدار شدن ژن P53 باعث فعال شدن به اصطلاح نقاط وارسی سیکل سلولی «cell cycle checkpoint» در محدوده بین فازهای G₁ و S (از مراحل سیکل سلولی) می‌شود. سیکل سلولی به طور برگشت‌ناپذیری مهار می‌شود و تقسیم سلولی متوقف می‌گردد.^(۲۴)

به عنوان نمونه‌ای از پیری برنامه‌ریزی شده می‌توان نماتود (caenorhabditis) را مثال زد. این نماتود دارای ژن‌های بقا (Survival genes) است که طول عمر ارگانیزم را افزایش می‌دهند. در شرایط معمول از هنگامی که این نماتود از تخم درمی‌آید تا زمان مرگ ۳ ماه طول می‌کشد. جهش‌های ضعیف در ژن گیرنده daf-2 (که هومولوگ رسپتورانسولین در انسان است) به وسیله کند کردن شتاب نرخ مرگ و میر و طول عمر نماتود را به دو برابر افزایش می‌دهد. وجود دو جهش ژنی در این قسمت، طول عمر کرم را تا ۶ برابر افزایش می‌دهد.^(۲۵)

دودمان سازی (cloning) جانوران عالی مثل گوسفند و گاو و...^(۲۶) (گوسفند‌های معروف به دالی و پالی و گوساله‌های معروف به جرج و چارلی و ...) این پرسش را به میان می‌آورد که آیا سن سلولی حتی اگر قبلاً پیشرفت کرده باشد، قابل تنظیم مجدد (reset) هست یا نه؟ نشان داده شده است که بروز ژنی (gene expression) قابلیت تنظیم مجدد (reset) دارد.

با استفاده از این الگوی ژنتیکی و با توجه به نخستین مورد دودمان‌سازی (cloning) گوسفند Dolly در اسکاتلند که در آن از یک سلول منفرد سوماتیک بالغ گوسفند ۶ ساله نوزاد مشابهی با جانور والد پدید آمد و سن بیولوژیک آن مانند والد خود دیگر ۶ ساله نبوده آنگاه حمایت بیشتری از این فرض فراهم می‌شود که سن سلولی حتی اگر قبلاً پیشرفت کرده باشد قابل تنظیم مجدد (reset) است و پژوهش‌های آینده به دنبال روشن کردن این مکانیسم تنظیم مجدد خواهند بود. این مدل این تصور تاریخی را که پیری و بیماری‌های وابسته به آن در سطح سلولی قابل پیشگیری نیستند، از بین برده است.^(۶)

نقش عوامل محیطی در پیری:

در کنار تئوری‌های یاد شده فاکتورهای محیطی متعددی بر طول عمر و پیری و جوان‌زیستی تأثیر دارند که در حال حاضر مطالعات محدودی در این زمینه انجام گرفته است.

روحیه مذهبی و طرز نگرش فرد درباره زندگی (attitude)، تیپ شخصیتی B (افراد آرام و صبور و فاقد احساس اضطراب) نسبت به تیپ شخصیتی A (افراد پرخاشگر، بیقرار و عجول و دارای احساس اضطراب)، عوامل روانی و رفتار اجتماعی، نوع رژیم غذایی، روزه‌داری و فعالیت جسمی در افزایش طول عمر مؤثر بوده‌اند.^(۲۷)

می‌دهد که بشر بتواند راز عمرهای طولانی را از نظر ژنتیک درک کند و برای اعتقادات مذهبی و تاریخی خود استدلال قوی علمی ارائه دهد و شاید در آینده بتواند از پیری هم پیشگیری کند.

* - دستیار داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی
** - استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان دکتر شریعتی

پیشرفت‌های علمی به خصوص در دو دهه اخیر امکان درک و فهم بیشتری از پدیده پیری را فراهم آورده است. چنین به نظر می‌رسد که پیری انسان ریشه در پیری سلول داشته باشد و عوامل محیطی نیز نهایتاً با تأثیر روی سلول‌ها و ژن‌ها باعث کاهش طول عمر می‌شوند. پژوهش‌های به عمل آمده بخصوص در ۵ سال گذشته این نوید را

REFERENCES :

- 1- Finch CE, Schneider EL. "Aging and geriatric medicine" In: Bennet JC, Plum F, editors. Cecil Textbook of medicine, Philadelphia Saunders, 1996; 12-15
- 2- Russel A. "Authenticated national longevity records", New York : Sterling publishing, 1988; 15.
- 3- Alxander L. "Long lived population :extreme old age." American geriartics society 1982;30:485-7.
۴ - قرآن مجید، سوره عنکبوت - آیه ۱۴
۵ - تورات، سفر پیدایش، باب نهم
- 6- Banks, DA, Fossel M. "Telomers, Cancer and aging : altering the human life span" JAMA, 1997;278: 1345-8.
- 7- Cotrans RS, Kumar V, Robbins SL. "pathologic basis of disease", 4th edition, Philadelphia, W.B.Saunders, 1989;pp15-32.
- 8- Massoro EJ. "Biology of disease, biology of aging: facts, thoughts, experimental approach." Lab Inves. 1991; 65:500-9.
- 9- Sohal RS, Weindruch R. "Oxidative stress, caloric restriction, and aging." Science. 1996; 273:59-63.
- 10- Monti D et al. "Aoptosis programmed cell death: a role in the aging process", Am J Clin Nutr, 1992; 55:12085-145.
- 11- Weindruch R. "The retardation of aging by caloric restriction: studies in rodents and primates." Toxicol Pathol 1996 : 742-5.
- 12- Schneider EL, Reed J. "Life extension." NEJ Med. 1985; 312: 1159-67.
- 13- Gutteridge JMC. "Aging and free radicals." Med lab Sci 1002; 49: 292-312.
- 14- Eutler R. "Evolution of human longevity." Adv pathobiol 1980;7:43-4.
- 15- Salyboom PE. "The aging of genome: determinant or target?" Mut Res 1990; 237: 183-7.
- 16- Kirkwood TBL. "Comparative life spans of species: Why do have the life span they do?" Am J Clin Nutr 1992; 55:11915-55
- 17- Kirkwood TBL. "Genetic basis of limited cell proliferation." Mut Res 1991; 256:323-8.
- 18- Smith JR, Pereira Smith OM. "Replicative senescence: implications for in vivo aging and tumor suppression." Science 1996; 273: 63-7.
- 19- Bond J et al. "Evidence that transcriptional activation by p53 plays a direct role in the induction of cellular senescence." Oncogen 1996; 13: 2097-104.
- 20- Pommier JP et al. "Chromosomal instability and alternation of telomere repeat sequences." Biochemie, 1995; 77:817-25.
- 21- Greider CW. "Telomere length regulation." Ann Rev Biochem, 1990; 65: 337-65.
- 22- Bondar AG et al. "Extension of life span by introduction of telomerase into normal human cells." Science: 1998; 279: 349-52.
- 23- Hosephson D. "US scientists extend the life of human cells," BMJ 1998; 316:274.
- 24- Von-Zglinckj T, Saretzki G. "Molecular mechanisms of senescence in cell culture" Z Gerontol Gariatr 1997; 30: 24-8.
- 25- Ebert RH et al. "Defining genes that govern longevity in Caenorhabditis elegans." Dev Genet. 1996; 18: 131-43.
- 26- Wilmut I et al. "viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells." Nature 1997; 385: 810-3.
- 27- Walker AR. "Some thoughts about Influence of attitudes on health and aging." JR SOL Health. 1996; 116: 283-6.
- 28- Jazwinski SM. "Longevity, genes, and aging" Science: 1996; 279: 54-8.