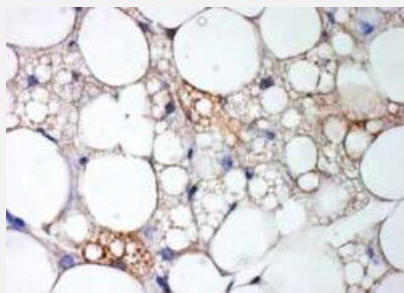


ژن‌ها معمایی طول عمر را حل می‌کنند



بتازگی تیمی از دانشمندان ایسلندی بزرگ‌ترین جایزه تحقیقات را از آن خود کردند. این گروه تحقیقاتی که از سال‌ها پیش به مطالعه و بررسی انواع گونه‌های جانوری و حیوانی پرداخته بودند توانستند با جمع‌آوری نمونه‌هایی از خون و آب دهان و بزاق 949 گونه مختلف جانوری و بافت‌های گیاهی به نتایج بسیار جالبی دست یابند.

جام جم آنلاین: بتازگی تیمی از دانشمندان ایسلندی بزرگ‌ترین جایزه تحقیقات را از آن خود کردند. این گروه تحقیقاتی که از سال‌ها پیش به مطالعه و بررسی انواع گونه‌های جانوری و حیوانی پرداخته بودند توانستند با جمع‌آوری نمونه‌هایی از خون و آب دهان و بزاق 949 گونه مختلف جانوری و بافت‌های گیاهی به نتایج بسیار جالبی دست یابند. آنها در این مطالعات، موفق به شناسایی باکتری‌هایی شدند که قادر به تولید یک ماده شیمیایی همراه عنصری شگفت‌انگیز بود که توانایی طولانی کردن عمر را در انواع گونه‌های جانوری و گیاهی دارد.

تیم تحقیقاتی این ماده شیمیایی شگفت‌انگیز را Rapamycin نامیدند. آنها طی آزمایش‌هایی که روی موش‌ها انجام دادند، دریافتند این ماده سبب افزایش حداکثر طول عمر موش‌ها شده است.

براساس یافته‌ها، این مواد با کمک آنتی‌بادی‌ها یا داروهای موردنظر و با مهار پروتئین‌های موثر در روند پیر شدن سلول‌ها قادر است روند پیری را به تعویق بیندازد و میزان طول عمر را افزایش دهد.

سال‌ها بود متخصصان بیماری‌ها و امراض مرتبط با سن، امیدوار بودند با کشف ترکیباتی از آنتی ژن‌ها بتوانند روند پیری را به تأخیر بیندازند.

در پی این مطالعات آنها در نهایت با کشف جهش‌های ژنی توانستند به چگونگی طولانی شدن عمر در حیوانات پی ببرند.

آنها دریافتند برخی از این جهش‌های ژنی با محدود کردن کالری و انرژی در بسیاری از گونه‌های جانوری، سبب افزایش طول عمر شده‌اند اما با وجود پیشرفت‌های بسیار در این حوزه هنوز پس از سال‌ها آنها نتوانستند دارویی بسازند تا بتواند سبب افزایش طول عمر در پستانداران شود.

هرچند محدود کردن تولید کالری که رژیم‌های غذایی مقوی و مغذی را دربر می‌گیرد، نتوانست با پیشگیری از بروز آسیب‌ها و اختلالات مرتبط با سن مانند سرطان، انواع دیابت‌ها و دیگر بیماری‌های مشابه بر روند افزایش عمر بیفزاید.

سال 2006 مشخص شد ماده‌ای به نام Reseratoral بر موش‌ها برخی از اثرات به تعویق انداختن روند پیری را دارد. اما براساس شواهد موجود این ماده که روی آنزیم‌های شناخته شده‌ای به نام sirtuins فعالیت می‌کنند، در آزمایش‌های دیگری که روی موش‌ها برای افزایش عمر و طولانی شدن روند پیری انجام گرفت، منجر به شکست شد.

در حالی که همه امیدها ناامید شده بود، در نیمه اول سال 2009 با آزمایش‌هایی که روی برخی گونه‌ها انجام شده بود، باردیگر امیدها جان تازه‌ای یافت. این بار دانشمندان اعلام کردند راز افزایش عمر را یافته‌اند، در این آزمایش‌ها معلوم شد که ماده شگفت‌انگیز Rapamycin منجر به افزایش طول عمر 12 درصد از موش‌ها در سه آزمایش موازی شده است.

در حقیقت این آنزیم جالب با کند کردن روند رشد سلول‌ها، روند پیری را به تأخیر انداخته و در نهایت با جلوگیری از ابتلای یک‌سوم موش‌ها به انواع بیماری‌های مرتبط با سن به طولانی شدن طول عمر این جانداران منجر شده است.

مشخص شد این آنزیم به عنوان یک ماده مهارکننده رشد، در اکثر پستانداران از میلیون‌ها سال پیش وجود داشته است و تا زمانی که سالم باشد سبب کند شدن روند پیری می‌شود، اما اغلب بر اثر تخریب و شکسته شدن کارایی خود را از دست داده و منجر به تسریع روند پیری و کوتاه شدن عمر می‌شود.

این آنزیم جالب در واقع روی پروتئینی به نام TOR (target of Rapamycin) عمل می‌کند و TOR پروتئینی است که براساس نقشه ژنتیکی اولیه فعالیت می‌کند. از طرفی پروتئین یک ماده ایمنی قوی است، در دو حوزه تولید داروها و در حوزه کاری متخصصان پیری کاربرد دارد و به نوعی بر فعالیت TOR موثر است.

مطالعات نشان می‌دهد با مهارکردن نوعی از این پروتئین که در پستانداران فعالیت می‌کند به نام mTOR می‌توان ریسک ابتلا به انواع بیماری‌های مرتبط با افزایش سن مانند سرطان، دیابت، آلزایمر، پارکینسون، بیماری‌های قلبی عروقی و بیماری‌های مربوط به استخوان را کاهش داد و به این ترتیب سبب افزایش طول عمر شد.

محققان می‌گویند اگر بتوان با ارائه راهکارهای مختلف یا با تولید داروهایی که این پروتئین را هدف قرار می‌دهد، آن را مهار کرد، می‌توان سبب افزایش حداکثر میزان طول عمر و کاهش روند پیری شد.

اما پرسشی که ذهن محققان را به خود مشغول کرده، این بود که ساز و کار فعالیت این پروتئین چگونه است، تا بتوان آن را مهار کرد؟ در این میان تحقیقات بیشتری روی این پروتئین انجام گرفت و مشخص شد داروهایی که اثرات پیشگیرانه دارند و برافزایش عمر موثرند، با فعالیت روی مولکول‌های این پروتئین که اثرات تخریبی برسلول‌ها دارد، می‌توانند به کاهش آسیب‌های سلولی و کاهش روند افزایش طول عمر منجر شوند.

به این ترتیب دانشمندان امیدهای تازه‌ای برای شکستن موانع موجود برای افزایش متوسط عمر یافته‌اند. آنها می‌گویند درآینده مطالعات مربوط به این پروتئین mTOR جایگاهی ویژه خواهد داشت.

ماجرای کشف ماده ضدپیری

می‌توان گفت تحقیقات روی پروتئین mTOR زمانی آغاز شد که گروهی از محققان نمونه‌هایی از نوعی خاک را برای آزمایش درآزمایشگاهی واقع در مونترال کانادا انتخاب کردند.

این محققان با مطالعات بسیار موفق به کشف آنتی‌بادی‌هایی دراین نمونه شدند و سپس با غربال این نمونه‌ها مواد مورد نظر خود را استخراج کردند.

در سال 1972 محققان با غربال کردن یک ماده مهارکننده رشد در نوعی قارچ، این ماده مهارکننده یا آنتی‌بادی را بر مبنای محل جمع‌آوری نمونه‌ها، Rapamycin نامیدند و از این ماده برای مهارکردن نوعی عفونت در مخمرها استفاده کردند.

در ادامه محققان این ماده را روی سیستم ایمنی برخی حیوانات آزمایش کردند و دریافتند این آنتی‌بادی می‌تواند با تکثیر سلول‌های ایمنی و بهبود کارایی آنها از پس زدن عضو پیوند شده پیشگیری کند. لذا سال 1999 این پروتئین و داروهای مکمل آن از سوی سازمان بهداشت غذا و داروی آمریکا، برای بیمارانی که پیوند کلیه شده بودند، تجویز شد.

در ادامه بیولوژیست‌ها دریافتند توانایی Rapamycin کند کردن رشد سلول‌ها نه تنها در مخمرها که در انسان‌ها نیز است. آنها دریافتند این ترکیبات متوقف‌کننده و مهارکننده رشد، از میلیون‌ها سال پیش در مخمرها و دیگر گونه‌ها تکامل یافته است.

البته در سال 1991 گروهی دیگر از دانشمندان با شناسایی یک مکانیزم قدیمی دریافتند اثرمهارکنندگی این ماده بر رشد مخمرها روی دو ژن انجام می‌شود که این دو ژن TOR1 و TOR2 نامیده شد.

سه سال بعد گروهی دیگر از محققان موفق شدند ژن TOR را در پستانداران ایزوله کنند. امروزه گونه‌های بسیاری از جانداران مانند حشرات، کرم‌ها، گیاهان و حیوانات شناسایی شده‌اند که در آنها ژن TOR مسوول کنترل و تسریع رشد سلولی است.

از سال 1990 محققان در مطالعاتی توانستند عملکردهای دیگری از این ژن را در سلول‌ها شناسایی کنند. آنها دریافتند این ژن با ترکیب شدن با دیگر پروتئین‌های موجود در سیتوپلاسم سلول، ترکیبات و اشکال پیچیده‌ای به خود می‌گیرد که آن را TORC1 نامیدند و دریافتند این ترکیب پیچیده بر کاهش فعالیت‌های سلولی نظارت دارد.

آنها مشاهده کردند Rapamycin غالباً براین ترکیب پیچیده یعنی TORC1 موثر است و روی آن اثر مهارکنندگی دارد. نوع دیگری از ترکیبات این پروتئین نیز TORC2 نام دارد.

در ادامه تحقیقات، پژوهشگران دریافتند که پروتئین TOR یک حسگر بسیار قوی نسبت به شرایط محیطی است به طوری که هرگاه میزان مواد غذایی فراوان است فعالیت این پروتئین نیز افزایش می‌یابد.

بدین شکل که سلول‌ها با دردست داشتن مواد غذایی کافی، برای تولید این پروتئین تحریک می‌شوند، لذا با تولید بیشتر این پروتئین میزان تخریب‌ها و آسیب‌های سلولی بالا می‌رود.

برعکس زمانی که مواد غذایی و منابع غذایی کاهش می‌یابد، با کاهش فعالیت سلولی و کاهش تقسیم سلولی، تولید این پروتئین کاهش می‌یابد.

در این هنگام یعنی با کاهش منابع غذایی فرآیندی دیگر به نام autophagy آغاز می‌شود که طی این فرآیند سلول‌ها برای تولید انرژی ترکیبات معیوبی مانند پروتئین‌های نافرمان و بدشکل و میتوکندری‌های معیوب را شکسته و انرژی لازم برای سوخت و ساز سلولی را فراهم می‌کنند.

موش‌های تازه متولد شده تا زمان به دست آوردن منابع غذایی لازم اغلب براساس فرآیند autophagy انرژی لازم برای فعالیت‌های خود را فراهم می‌کنند. اما با افزایش مواد غذایی در محیط دوباره تولید پروتئین TOR آغاز شده و از میزان فعالیت فرآیند autophagy کاسته می‌شود.

محققان همچنین دریافتند مسیرهای هشداردهنده یا راهنما که توسط پروتئین TOR و هورمون انسولین هدایت می‌شوند، بسیار به هم مرتبطند. مسیرهای هشداردهنده، مسیرهایی هستند که در نتیجه فعل و انفعالات مولکولی به وجود می‌آیند و برفعالیت سلولی نظارت دارند.

هورمون انسولین که از غده پانکراس تولید می‌شود، به سلول‌های عضلات و دیگر سلول‌ها برای جذب گلوکز از خون و تولید انرژی هشدار می‌دهد.

از طرفی هورمون انسولین به عنوان فاکتوری برای رشد، به پروتئین‌ها برای تند کردن مسیر تولید پروتئین TOR و افزایش جذب مواد غذایی کمک می‌کند. ویژگی مهم دیگری که در حفظ سلامت بدن بسیار مهم است، اهمیت ارتباط موثر بین پروتئین TOR و انسولین است.

برخی مواقع ارتباط این دو به صورت حلقه بازخور منفی است: بدین شکل که سلول‌های تولیدکننده TOR نسبت به علائمی که انسولین برای تولید این پروتئین به آنها می‌دهد، بی‌تفاوت می‌شوند، یعنی این پروتئین را تولید نمی‌کنند.

در نتیجه برای تحریک بیشتر سلول‌ها و تولید پروتئین TOR به اندازه کافی، انسولین بیشتری ترشح می‌شود و همان‌طور که گفتیم تولید انسولین بیشتر سبب جذب بیشتر قند شده و در نهایت میزان قند خون بالا رفته و فرد به بیماری دیابت مبتلا می‌شود و بروز بیماری دیابت زمینه را برای بروز بیماری‌های دیگر از جمله بیماری‌های قلبی نیز فراهم می‌کند بنابراین حفظ ارتباط موثر بین انسولین و تولید این پروتئین از فاکتورهای مهم سلامت است.

زمانی که بقای سلول‌ها در معرض تهدید و خطر قرار گیرد، میزان تولید این پروتئین کاهش می‌یابد و در نتیجه کند شدن تولید این پروتئین، سلول از منابع دیگری انرژی آزاد می‌کند که می‌تواند از آنها برای ترمیم ساختار DNA و دیگر آسیب‌های دفاعی استفاده کند.

در این راستا مطالعاتی که روی مگس‌های میوه انجام شد، نشان داد این ترکیب‌های پروتئینی زمانی که در معرض هشدار و خطر قرار می‌گیرند، پروتئین‌های تولیدکننده TOR تغییر مسیر داده و با تولید ترکیبات میتوکندری کلیدی (مراکز تولید انرژی) به حفظ سیستم‌های انرژی سلولی در شرایط بحرانی کمک می‌کنند.

TOR و آینده تولید دارو

همان‌طور که گفته شد در پی سالیان دراز که مطالعات بسیاری روی این پروتئین انجام گرفت، مشخص شده است این پروتئین با تسریع رشد سلول‌ها و در نهایت تخریب و آسیب آنها، نقش مهمی در روند پیری دارد.

آنچه اهمیت دارد کنترل و مهار عملکرد این پروتئین است. بنابراین بنا به گفته محققان اگر بتوان داروهایی را تولید کرد که به کمک آنها بتوان بر عملکرد این پروتئین اثر گذاشت و آن را مهار کرد، براحتی می‌توان روند پیری را به تعویق انداخت و بر میزان طول عمر افزود.

مثلا محققان می‌گویند داروی متفورمین که برای کاهش قندخون و درمان بیماری دیابت استفاده می‌شود، احتمالا اثر بازدارندگی و

مهارکنندگی برپروتئین TOR دارد. این دارو همچنین اثراتی مشابه با محدود کردن انرژی برسطوحی از فعالیت ژن‌ها و افزایش طول عمر در موش‌ها نیز دارد.

همان‌طور که گفته شد افزایش میزان طول عمر در گرو کنترل و مهار بیماری‌های مرتبط با سن مانند دیابت، سرطان، کاهش تراکم استخوان، آلزایمر، بیماری‌های قلبی عروقی، پارکینسون، کاهش قوای بینایی و شنوایی، چین و چروک‌های پوستی و دیگر بیماری‌هاست که در همه این علائم و بیماری‌ها، فعالیت پروتئین TOR نقشی اساسی ایفا می‌کند بنابراین محققان درصددند با ساخت داروهای مهارکننده و پیشگیری از بروز بیماری‌ها بتوانند روند پیر شدن را به تعویق انداخته و برمیزان حداکثر عمر بیفزایند.

هرچند برای برآوردن این آرزو هنوز راه سخت و دشواری پیش‌روی محققان و پژوهشگران است ولی می‌توان دریافت که گامی جدی به سوی داشتن عمر طولانی همراه با سلامت برداشته شده است، بنابراین می‌توان امیدوار بود در آینده با تکمیل مطالعات در این حوزه باید در انتظار شنیدن خبرهای خوشی باشیم.

کشف ارتباط نوعی پروتئین با طول عمر

ارتباط پروتئین TOR با افزایش طول عمر در اواسط دهه 1990 کشف شد، زمانی که مشاهده شد هنگام گرسنگی و کاهش مواد غذایی در سلول‌ها، فعالیت این پروتئین نیز کاهش می‌یابد.

البته سال‌ها پیش یعنی سال 1935 گروهی از محققان دریافته بودند قرار دادن موش‌های جوان تحت رژیم‌های سخت غذایی، رشد آنها را مختل کرده و کند می‌کند و لذا با کند شدن روند رشد آنها میزان طول عمر آنها به طور غیرمعمول افزایش می‌یابد.

آنها دریافته بودند در واقع آنچه سبب افزایش طول عمر این موش‌ها و دیگر گونه‌ها مانند مخرها، عنکبوت‌ها، سگ‌ها و میمون‌ها شده بود، محدودیت کالری بوده است.

شواهد نشان می‌داد با کاهش میزان جذب کالری به یک‌سوم، به میزان 30 تا 40 درصد برطول عمر این جانداران افزوده شد.

طی مطالعاتی دیگر مشاهده شد با محدود کردن کالری و به تأخیر افتادن روند افزایش عمر در میمون‌ها، آنها به‌طور غیرعادی سالم‌تر و جوان‌تر از همسنگ‌های خود بودند.

بنابراین مطالعات، دانشمندان در پی شناسایی ترکیباتی برآمدند که با ایجاد اثرات محدودیت کالری آن هم بدون گرسنه شدن، بتوانند برمیزان طول عمر بیفزایند.

تا سال 2000 محققان مطالب زیادی در مورد پروتئین TOR می‌دانستند، مثلاً آنها می‌دانستند این پروتئین به نوعی برسلول‌ها اثری مشابه با اثر محدودیت کالری دارد.

سال 2003 گروهی از پژوهشگران در مطالعاتی دریافتند ممانعت از فعالیت این پروتئین باعث افزایش عمر می‌شود لذا آنها در آزمایش‌هایی که روی کرم‌ها انجام دادند، توانستند با محدود کردن فعالیت ترکیبات این پروتئین، میزان طول عمر این کرم‌ها را تا دو برابر افزایش دهند.

تا پیش از سال 2000 محققان هنوز به طور واقعی اثرات پروتئین TOR را درپستانداران ندیده بودند به این علت که ماده Rapamycin به‌عنوان یک ماده ایمنی قوی تا حدودی مانع آشکار شدن اثر آن شده بود.

سال 2009 گروهی از محققان دریافتند برخی داروها با اثرات مهارکنندگی روی پروتئین TOR قادرند به میزان 28 درصد برعمر موش‌های نر و 38 درصد برعمر ماده‌ها بیفزایند. که درنتیجه تحقیقات بیشتر مشخص شد مهار پروتئین TOR به نوعی درروند طولانی شدن عمر نقش دارد.

در ادامه محققانی از دانشگاه لندن گزارش کردند: ژنی به نام S6K1 سبب افزایش تولید آنزیمی می‌شود که نقش میانجی در کنترل و مهار تولید پروتئین TOR دارد، از ابتدای موش‌های ماده به بیماری‌های مرتبط با افزایش سن جلوگیری کرده و سبب افزایش طول عمر آنها شده است.

در آزمایشی دیگر درآمریکا محققان برای بارچندم هورمون Rapamycin را در موش‌ها آزمایش کردند و دریافتند که دوزهای مختلفی از این ماده توانسته به مدت 20 ماه برحداکثر عمر این جانداران بیفزایند. (جام جم - ضمیمه سب)

