

پیری سلولی و بیوتکنولوژی

رضا یاری

استادیار، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد، بروجرد-ایران

چکیده

Senescence فرایند بدتر شدن همراه با پیری است. پیری در سطوح مختلف بافت و اندام، سلول و ملکول بروز می کند. عوامل متعددی در بروز پیری نقش دارند که شامل زمینه ژنتیکی، میزان تولید رادیکال های آزاد، میزان فعالیت آنزیم تلومراز، محدودیت غذایی، تولید محصولات زائد، متیلاسیون DNA، گلیکاسیون، استرس، جهش های میتوکندریایی، تخریب و ترمیم DNA، میان کنش DNA-پروتئین و غیره است که در علمی به نام Gerontology جداگانه مورد مطالعه قرار می گیرند. استراتژی عمده ایجاد پیری در مخمر و جانوران پیام رسانی انسولین، جریان متابولیسمی، پایداری ژنومی، فعالیت تلومراز، تخریب و ترمیم DNA، هیستون استیلازها، هیستون داستیلازها و رادیکال های آزاد است اما در گیاهان فیتوهورمون ها، ماشین فتوسنتزی و تخریب پروتئین در ایجاد پیری نقش اصلی دارند. بیماری های مرتبط با سن مانند آرتریت روماتوئید، سرطان ها، ناهنجاری های عصبی، افتادگی پوست و هزینه ای است که ما برای زندگی طولانی مدت باید بپردازیم. امروزه بیوتکنولوژی در ارتباط با پیری سلولی و مبارزه با بیماری های ناشی از سن در 2 زمینه به انسان کمک می کند: 1) شناسایی کاهش روند پیری و افزایش طول عمر سالم. اهداف دارویی شامل پروتئین های تحریک کننده و مهارکننده آپوپتوزیس، واکسن های ضد عوامل عفونی و سرطان ها، پروتئین های نو ترکیب و هورمون درمانی، مهار کننده های آنزیم های موثر در التهاب، تولید سلول، بافت و حتی اندام، پروتئین های اسکلت سلولی، فعالیت ژن های موثر در افزایش و کاهش طول عمر و غیره است.

2) ایجاد روند پیری و مرگ در سلول های بدخیم، سرطانی و عفونی و ردیابی درمان. اهداف دارویی شامل پتانسیل غشاء و پروتئین های میتوکندری، فعالیت آنزیم تلومراز، پروتئین های مهار کننده و تحریک کننده آپوپتوزیس و غیره است. برای انجام موارد فوق بیوتکنولوژی خود به روش ها و تکنیک هایی نظیر 'Recombinant antibody'، 'DNA vaccines'، 'RNAi'، 'Drug Delivery techniques materials Nano'، 'Cell therapy'، 'Gene therapy'، 'Hormone therapy' و 'Tissue engineering' وابسته است.

کلمات کلیدی: Ageing, Biotechnology, Apoptosis, Senescence, Gerontology, RNAi, Cell Therapy

مقدمه

سلول های زایا و سرطانی، سلول های طبیعی دارای طول عمر محدودی در *In vitro* هستند و پس از تعداد معینی پاساژ، تکثیر آن ها متوقف می شود، این پدیده Cellular senescence نامیده می شود. مرگ سلولی یا PCD پیامد اصلی فرایند پیری است. ageing، پیشروی کاملاً ساده زمانی عمر فرد در طول محور زمان است. اما چرا موجودات عالی پیر شده و می میرند؟ پاسخ این که

Senex به معنی Old man است و فرایند وخیم تر شدن همراه با ageing است. به جز Senescence

آدرس نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد

Email: r.yari@iaub.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: 1390/06/19

تاریخ پذیرش: 1390/07/20

وسیله ژن های کنترل کننده فعالیت های متابولیسم، سیستم های آنتی اکسیدانت، ترمیم DNA، پیری و مرگ سلولی تنظیم می شود. اعمال این سیستم ها بتدریج بعلت خطاهای تصادفی در همانند سازی DNA و تخریب ماکرومولکول ها منجر به تجمع سلول های پیر و تخریب بافتی در پی پیری می شود (Kirkwood., 2008).

تظاهرات پیری در سطوح مختلف

(1) در سطح بافت و اندام: اثرات قلبی- عروقی، کلیه، چشم، تیموس، مغز استخوان، پوست، سیستم ترشح هورمون و ..

(2) در سطح سلولی: اثرات مخرب بر میتوکندری، کلروپلاست، ماتریس خارج سلولی⁸، کروموزوم، دستگاه گلژی، شبکه آندوپلاسمی، ریبوزوم های آزاد و ...

(3) در سطح مولکولی: تأثیرات مخرب بر دریافت، متابولیسم و ذخیره کربوهیدرات ها، پروتئین ها، لیپیدها، DNA، تأثیر بر همانند سازی DNA، رونویسی RNA، ترجمه پروتئین، اثرات کشنده بر فعالیت آنزیم ها (Bulteau et al., 2000; Elmore., 2007; Li et al., 1996; Petropoulos et al., 2000; Guergova and Dufour., 2011; Guedes et al., 2011; Chattow et al., 2011).

عوامل موثر بر پیری

این عوامل شامل ژنتیک، رادیکال های آزاد، آنزیم تلومراز، محدودیت غذایی، محصولات زائد، متیلاسیون DNA، گلیکاسیون، استرس، جهش های میتوکندریایی، تخریب و ترمیم DNA، میانکنش DNA-پروتئین و غیره است (Thiele et al., 1997; Warner and Hodes., 2000; Fossel., 1998; Holbrook et al., 1996) که در 4 بخش به اختصار توضیح داده می شوند.

(1) ژنتیک: پیری در بخش مهمی از مسیر خود تحت کنترل

افراد پیر برای ایجاد فرصت جدید برای زاده های قوی تر و مناسب تر باید بپذیرند (Holbrook et al., 1996). Anti-ageing medicine از سال 2000 میلادی به بعد رواج یافت. مراکز متعددی مستقیم و غیرمستقیم بر روی فرایندها و بیماری های ناشی از طول عمر مطالعه می کنند مانند انسیتوهای 'IBA'، 'CeMM'، 'IMBA'، 'IZEB' و نیز مراکز 'NCCAM' و 'ILC-USA'. نظرات متعددی در مورد رویداد پیری ارایه شده است که در این جا 3 نظریه معرفی می شود:

(1) فرضیه تجمع که در 1952 توسط Medawar مطرح شد. جهش های تصادفی در سلول های زایا و سوماتیک هر دو رخ می دهد و هر دو نوع جهش شایستگی تولید مجدد را کاهش می دهند. جهش های سلول های زایا به زاده ها منتقل می شوند مگر این که آن ها ترمیم شده یا به وسیله انتخاب طبیعی حذف گردند. در هر جمعیتی تعداد افراد پیر خیلی کمتر از افراد جوان است و علت آن senescence و مرگ بر اثر سوانح است. (2) فرضیه پلئوتروپی آنتاگونیستیک که بیان می دارد حداقل چند الل، محرک باز تولید موفق در اوایل زندگی است و بعدا در اواخر زندگی باعث تسهیل senescence می گردند. برخی دیگر از ژن ها میزان باز تولید را کاهش و بر طول عمر اثر مثبت دارند. تولید هورمون های جنسی در انسان یک نمونه است. افزایش تولید اندروژن در مردان پس از بلوغ در رشد و نمو، حفظ استخوان و عضلات قوی و نیز تولید اسپرم دخالت دارد اما هر مرد دارای طول عمر طولانی ممکن است دچار هیپرپلازی و سرطان غده پروستات گردد که با مهار اندروژن مرتفع می گردد و به وسیله مکمل های اندروژن اوضاع وخیم تر می شود (Ettinger et al., 1996). پس هر الل ژنتیکی موثر بر افزایش یا کاهش تولید تولید اندروژن دارای تأثیر پلئوتروپی آنتاگونیستی خواهد بود (Amato et al., 1996).

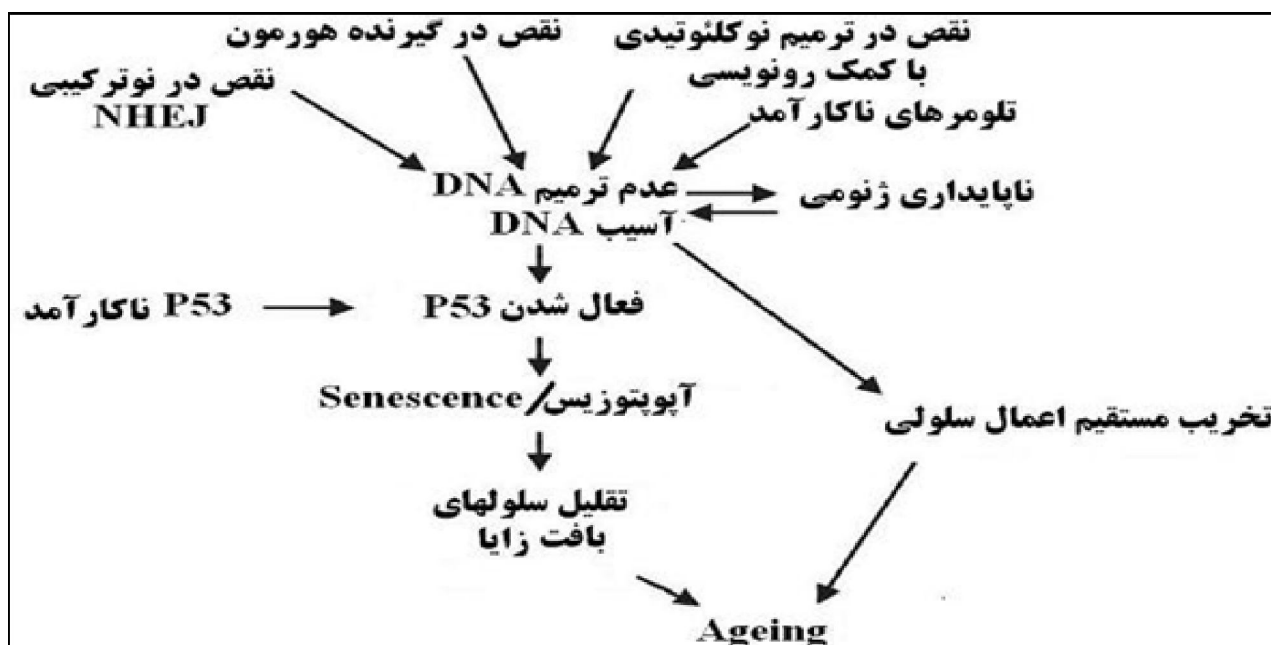
(3) فرضیه ناقلین سوماتیک یک بار مصرف که در 1996 توسط Kirkwood ارایه شد. این تئوری تکاملی تصور می کند که تعادلی بین بقای موجود و هزینه مورد نیاز برای باز تولید سلول ها وجود دارد. نیمه عمر به

1-programmed Cell Death: Apoptosis: Physiological Death
2-The Institute for Molecular Cell Biology and Developmental Biology
3-The Institute of Molecular and Cellular Bioinformatics
4-The Centre for Molecular Medicine
5-The Institute for Biomedical Ageing Research
6-The International Longevity Center-USA
7-The National Center for Complementary and Alternative Medicine
8-ECM

ژن ها می باشد (شکل 1). موجودات با نیمه عمر کم، اهداف اولیه در مطالعات ژنتیکی فرایندهای پیری بوده اند که عمدتاً بی مهرگانی مانند مخمرها، مگس سرکه و نماتود می باشند. بسیاری از جهش ها منجر به کاهش عمر می شود و لذا در بی مهرگان توجه به ژن های طول عمر (Gerantogenes) بیشتر شد. محیط ممکن است با ایجاد جهش در کرم 'C. elegans' بر افزایش طول عمر موثر باشد. چهار ژن عمده در این کرم شناسایی شده که شامل *daf-2*، *age-1*، *clk-1* و *daf-16* است (Larsen et al., 1995). ژن *clk-1*، پروتئین تنظیمی مورد نیاز ساخت کوانزیم Q میتوکندری را کد می کند و حذف آن باعث تولید بالای اکسیدانت ها می شود. ژن *daf-2*، کد کننده خانواده گیرنده انسولین و ژن *age-1* کد کننده زیر واحد PI3 کیناز است (Clancy et al., 2001; Kimura et al., 1997). ژن *daf-16* نیز کد کننده فاکتور رونویسی موثر در طیف گسترده ای از ژن ها بوده و بر طول عمر کرم بالغ و مقاومت علیه استرس موثر می باشد. در انسان بیماری نادر ارثی سندرم وارنر (*WS³*) با ظهور زودرس علائم پیری همراه است. این بیماران در نوجوانی طبیعی بوده و پس از آن دچار توقف رشد شده، موها خاکستری شده، پوست خاصیت خود را از دست می دهد و افراد دچار کاتاراکت، آتروفی عضلانی، آترواسکلروزیس، استئوپوروز، بهبودی ضعیف زخم و تمایل به دیابت می شود و تا قبل از 50 سالگی می میرند. ژن *wrn* روی کروموزوم 8 قرار دارد و پروتئین سالم WRN یک هلیکاز مهم در باز کردن پیچش DNA، ترمیم و بیان ژن است. WRN طبیعی با P53 میانکنش برقرار می کند و در تحریک چرخه سلولی و مهار آپوپتوزیس نقش دارد (Chattow et al., 2011) و P53 در مقادیر کم شوک اکسیداتیو فعالیت آنتی اکسیدانتی دارد و با حذف اکسیدانت ها به حفظ بقای سلول کمک می کند. اما در مقادیر زیاد شوک اکسیداتیو فعالیت پرو-اکسیداتیوی دارد و منجر به مرگ سلول می شود. مکانیسم این تغییر عمل P53 هنوز مشخص نیست (Liu and Xu., 2011). جهش در ژن *p66she* پستانداران مشابه جهش در ژن *methuselah* مگس سرکه باعث افزایش طول عمر می شود. پروتئین P66she، انتقال دهنده سیتوپلاسمی پیام است که در انتقال و هدایت پیام های میتوژنیک

گیرنده های فعال شده بوسیله Ras شرکت دارد. تضعیف این مسیر باعث افزایش طول عمر و قدرت پاسخ به شوک اکسیداتیو می شود (Holbrook et al., 1996; Lin et al., 1998). در سلول های عضلانی پیر میزان جهش DNA، 5 تا 10٪ کل mtDNA خواهد بود. علت میزان بالای این جهش ها در میتوکندری سیستم ضعیف ترمیم DNA در میتوکندری است چرا که میتوکندری قادر به ترمیم دایمرهای T-T نیست. تجمع جهش ها با بیماری های مخرب عصبی آلزایمر، هانتینگتون و پارکینسون مرتبط است (Chattow et al., 2011). کاهش DNA متیله نیز نقش مهمی در القای برنامه پیری دارد و سلول های نامیرا دارای سطوح بالاتری از DNA متیله می باشند (Gua- rente et al., 1996). (2) محدودیت دریافت کالری: تأثیر جریان متابولیسمی در تنظیم پیری را محدودیت کالری¹ می نامند. این عمل باعث تنظیم سوخت و ساز گلوکز و تولید رادیکال های آزاد می شود. حیوانات کوچک تر طول عمر کمتری دارند و هر قدر میزان متابولیسم کمتر شود جانور بزرگ تر می شود. به عنوان قانون کلی با افزایش متابولیسم نیمه عمر موجود کمتر خواهد شد (Holbrook et al., 1996). سلول های عصبی و عضلانی پس از 30 سالگی هر سال 1٪ از عملکرد خود را از دست می دهند. مهم ترین و ساده ترین راه افزایش طول عمر Rat، Mice و Hamster در آزمایشگاه محدودیت کالری است. اگرچه این موجودات 15٪ کوچک تر از حیوانات کنترل خواهند بود اما حدود 50٪ بیشتر از حیوانات کنترل عمر می کنند حیوانات تحت رژیم کمتر دچار آترواسکلروزیس، بیماری های خود ایمنی و انواع سرطان ها می شوند (Flurkey et al., 2001). اثرات ضد توموری محدودیت کالری با کاهش شوک اکسیداتیو در گلیومای حاصله توسط ترکیب ENU² مطالعه و اثبات شده است (Mahlke et al., 2011) به علت اثرات عقب ماندگی رشد،

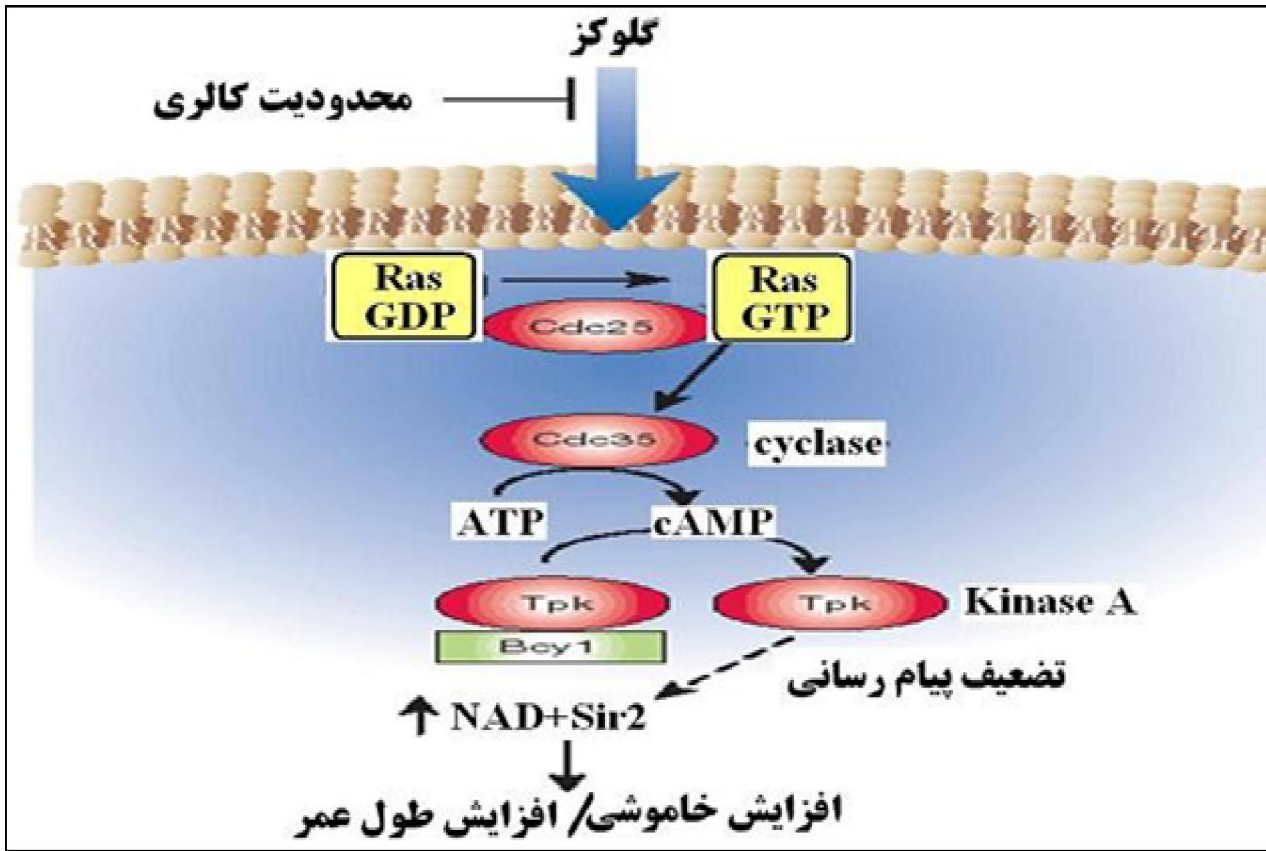
1-Caenorhabditis elegans
2-dauer formation
3-Warner Syndrom
1-Caloric Restriction
2-EthylNitrosourea



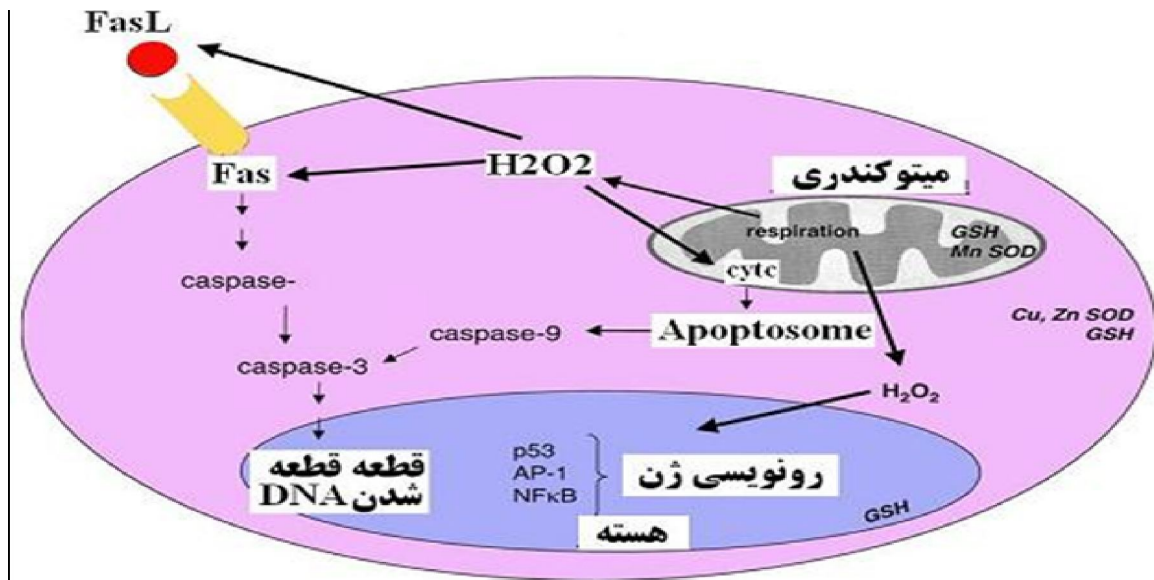
شکل 1- مدلی از نقش صدمات DNA در پیری سلولی (Elmore., 2007; Guarente et al., 1996).

کرده و سبب تولید ATP، انرژی رایج سلول می شوند. اگر چه احیای اکسیژن ملکولی به آب برای زندگی سلول ضروری است اما همین فرایند باعث آسیب سلول می شود و شوک اکسیداتیو سلول ها باعث رانش به سمت senescence می شود. در طول فسفریلاسیون اکسیداتیو مولکول های ناقل، عمدتاً سیتوکروم ها در غشای داخلی میتوکندری، الکترون ها را به اکسیژن ملکولی که در فرایند دم وارد میتوکندری شده انتقال می دهند و در حضور پروتون حاصل از فرایند کربس، آب تولید می شود. خود اکسیژن با دریافت الکترون تبدیل به مواد حد واسطه رادیکالی بسیار واکنش گری به نام اکسیدانت می شود این ملکول ها شامل رادیکال سوپر اکسید (O²⁻-هیدروژن پراکسید (H₂O₂) و رادیکال هیدروکسیل (OH) می باشند که در مجموع متابولیت های واکنشگر اکسیژن یا ROMs نامیده می شوند. این ملکول ها توسط شبکه آندوپلاسمی، غشا سلولی، میتوکندری و سیتوپلاسم با کمک دو سیستم MFO¹ و MCO² تولید می شوند (Stadt-; Melov et al., 2000; Holbrook et al., 1996). میزان صدمه اکسیداتیو در DNA (man and Oliver., 1991)

انسان کاربرد ندارد (Wanagat et al., 1999). در کرم *C. elegans* جهش در بسیاری از ژن های eat باعث احساس گرسنگی کمتر و افزایش 50٪ در طول عمر می شود. در پستانداران محدودیت کالری دارای اثرات مهمی بر سیستم اندوکراین است و باعث کاهش سریع و عمده اکثر هورمون های جریان خون مانند هورمون های گنادی می شود (Coschigano et al., 2000). (Ettinger et al., 1996; Guarente et al., 1996). نیاز کم به گلوکز به علت تغییر متابولیسم کربوهیدرات ها باعث کاهش اثرات خطرناک گلیکوزیلاسیون گلوکز 6 - فسفات دِهیدروژناز در سلول های دارای طول عمر بالا بیشتر از موجودات شاهد است و رابطه ناخواسته پروتئین می شود (Li et al., 1996; Petropoulus et al., 2000). (شکل 2). فعالیت معنی داری بین فعالیت این آنزیم و طول عمر وجود دارد (Dhahbi et al., 1999). **3) تخریب اکسیداتیو:** به جز تعداد کمی از موجودات، سایر گیاهان و جانوران به اکسیژن نیاز دارند. جانوران بیش از 90٪ انرژی خود را طی فرایند فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری تولید می کنند. آن ها اکسیژن را به آب تبدیل



شکل 2- نقش محدودیت دریافت کالری در افزایش طول عمر مخمر (Dhahbi et al., 1999).



شکل 3- نقش رهای سیستوکروم C غشا داخلی میتوکندری بوسیله ROS در فرایند مسیر داخلی آپوپتوزیس و نقش واکنش Fas/FasL در فرایند مسیر خارجی آپوپتوزیس (Elmore., 2007، یاری و زرگر، ۱۳۸۵).

شوند و در بازدم این افراد میزان بیشتری اتان و n-پنتان یافت می شود. این پراکسیدها باعث افزایش برداشت لیپوپروتئین با دانسیته کم (LDL) به وسیله سلول های اندوتلیال عروقی شده و تشکیل آترواسکلروز آغاز می شود (Thiele et al., 1997). گروهی از آنزیم ها وجود دارند که مواد اکسیدانت را به آب و اکسیژن بی خطر تبدیل می کنند. سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، رادیکال سوپر اکسید را به پراکسید هیدروژن و اکسیژن تبدیل می کند. رادیکال سوپراکسید، باعث تحریک تقسیم سلولی و رشد سلول می شود چرا که سبب انتقال پیام از رسپتور تیروزین کیناز متصل به غشا (RTK) به عوامل رونویسی می شود. سطوح پایین رادیکال سوپر اکسید احتمالاً برای تقسیم و رشد طبیعی سلول ضروری است و این امر، اثر حفاظتی آنتی اکسیدانت ها علیه برخی اشکال سرطان را توجیه می کند. در بیماران ALS⁵ جهش های فراوانی در ژن sod یافت شده است. سطوح بالای SOD در کبد و اسید اوریک پلاسمای خون با افزایش طول عمر ارتباط دارد. کاتالاز، پراکسید هیدروژن حاصله را به آب و اکسیژن تبدیل می کند. پراکسیداز هم با اکسید کردن گلوکاتینون، پراکسید هیدروژن را به آب تبدیل می کند. به تنهایی بیان 2 ژن SOD و کاتالاز، سبب افزایش 30٪ طول عمر می شود (Melovetal., 2000; Burgunder et al., 2011). در پاسخ به طیفی از شوک های محیطی، سیستم های سلولی شروع به ساخت تدریجی پروتئین های شوک حرارتی می نمایند. این شوک ها شامل شوک حرارتی، آنالوگ های اسید آمینه ای، فلزات سنگین، مواد شیمیایی ضد سرطانی و مهارگرهای متابولیسم است. حالات فیزیولوژیکی نظیر التهاب، آسیب اکسیداتیو، ایسکمی، عفونت، پیری و حتی شرایط غیر استرس نظیر چرخه سلولی، عوامل رشد و تمایز نیز باعث القای بیان این پروتئین ها می شوند.

هسته ای و میتوکندریایی موش جوان 24 هزار و در موش های پیر 66 هزار نوکلئوتید در هر سلول است (اشکال 3 و 4) ترکیبات اکسیدانت همچنین با تغییر در ساختار فضایی پروتئین باعث آسیب آن می شوند و معمولی ترین این صدمات تشکیل گروه های کربونیل (O=C) است. در نیمه دوم عمر، محتوای کربونیل پروتئین به طور فاحشی افزایش می یابد. از هر 100 ملکول اکسیژن مصرفی توسط سلول یک ملکول جهت اکسید نمودن پروتئین ها بکار می رود (Petropoulos et al., 2000 Sitte et al., 2000). پروتئین های فرد مبتلا به WS دارای محتوای کربونیل بسیار بیشتر در مقایسه با فرد مسنی است که به طور طبیعی پیر شده است. ترکیب NBP³ نوعی آنتی اکسیدان موثر در پیش گیری از پیری در سلول های مغزی است که باعث کاهش باقیمانده های کربونیل پروتئین ها می شود (Holbrook et al., 1996; Saito et al., 1998). تیمار طولانی مدت حیوانات پیر با این عامل تله انداز چرخشی، سطح پروتئین های اکسید شده را کاهش و سطوح GS¹ و پروتئین های خنثی را افزایش می دهد. با مصرف طولانی مدت NBP در موجودات پیر می توان تا حدی حافظه کوتاه مدت آن ها را بازیابی کرد (Carney et al., 1991; Edamatsu et al., 1995). آنزیم پروتئاز خنثی/قلیایی به وزن 670 کیلودالتون به نام MOP² در اریتروسیت های انسان و خرگوش موجود است که مسؤل 75٪ تخریب پروتئین های اکسید شده است. در بافت های Post-mitotic نظیر سلول های عصبی و عضلانی، آپوپتوزیس نقش مهمی در درک بیماری زایی پیری در بیماری های پیشرونده مخرب عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون دارد (Elmore., 2007; Pisani et al., 2011). GS و پروتئین های خنثی نیز در تخریب پروتئین های ناقص نقش دارند. تخریب پروتئین های صدمه دیده نیز طی گذر عمر دچار نقص می شود. بیماران آلزایمری دارای سطوح بالایی از پروتئین های اکسید شده در مغز می باشند (Petropoulos et al., 2000). همچنین فعالیت

آنزیمی GS و CK³ در این افراد کاهش می یابد

(Carney et al., 1991). علاوه بر این، اکسیدانت ها در واکنش با لیپیدها و ایجاد پل -O-O- باعث تشکیل پراکسیدهای لیپیدی

1-Mixed-Function Oxidase

2- Metal ion-Catalyzed Oxidase

3- N-tert-butyl- α -phenyl-butylinitrone

های یوکاریوتی با تعداد محدودی تقسیم وارد مرحله حیاتی طولانی بدون تکثیر با فعالیت متابولیکی حداقل می شوند. توقف تکثیر به Senescence ارگانسمی نسبت داده می شود و مکانیسم مهمی برای جلوگیری از ایجاد تومور است (Campisi et al., 2005; Warner and Hodes., 2000; Fos-) (sel., 1998). در 1960 محققین نشان دادند که این امر ویژگی سلولی نیز می باشد، چرا که کشت های سلول پستانداران ظرفیت محدودی برای تقسیم دارند (Hay icks Replicative limit یا limit). تعداد پاساژهای سلولی بستگی به سن سلول و نوع آن ها متفاوت است. مثلاً این تعداد برای فیبروبلاست های ریه جنین انسان 35 تا 63، فیبروبلاست های ریه انسان بالغ 14 تا 29، سلول های هلا بی نهایت، فیبروبلاست پوست جنین 45 پاساژ و برای فیبروبلاست پوست فرد 75 ساله تا 28 پاساژ است (Anisomov., 2001; Holbrook et al., 1996). بیماران دچار WS نیز دچار کاهش تعداد تقسیمات سلولی در محیط کشت می شوند. سلول های گرفته شده از تومورها بدون محدودیت تقسیم می شوند که آن ها را Immortal یا Transformed می نامند (Banks and Fossel., 1997). تومورها انتهاهای کروموزوم های خطی بوده و DNA تلمومری از تکرارهای کوتاه حفظ شده پشت سرهم غنی از گوانین تشکیل شده است. در انسان و بسیاری از موجودات این تکرارها GGGATT با طول متوسط 10 (کیلوبار) است. این ناحیه توسط پروتئین های ویژه ای پوشیده شده و آن را از تخریب و اتصال تومورها به یکدیگر حفظ می کند. میزان از دست رفتن DNA تلمومری در هر تقسیم فیبروبلاست انسانی 50 تا 150 جفت باز است. حداقل طول تلمومر در سلول کشت شده پس از 80 پاساژ حدود 2 (کیلوبار) است. سلول های موش دارای مکانیسم حفاظتی می باشند که قبل از این که طول تومورها خیلی کوتاه شود میتوز

ژن های سازنده پروتئین های شوک حرارتی در حیوانات پیر بطورضعیفی بیان می شوند. چاپرون های مولکولی میزان برداشت پلی پپتیدهای بدتاب خورده را افزایش می دهند و مانع تجمع آن ها در سلول می شوند. افزایش بیان HSP ها¹ سبب افزایش تحمل سلول به مواد شیمیایی، شوک های محیطی و تأثیرات سیتوتوکسیک می شود. با افزایش سن، بیان Hsp70 بویژه در سلول های ریه و کلیه کاهش می یابد. همچنین در کشت های سلولی کهنه، لنفوسیت های مسن و در پاسخ به آرسنیت و آنالوگ آمینواسیدی Canavanine، تولید Hsp70 کاهش می یابد (Morrow et al., 2004; Yokoyama et al., 2002). آنتی اکسیدانت های طبیعی شامل گلوکاتینون، آسکوربیک اسید (ویتامین C)، ویتامین A، سلنیوم، آلفا-توکوفرول (ویتامین E)، بتا کاروتن، سیستئین، بیلی روبین، لیکوپن گوجه، کاتاجین چای، ترکیبات موجود در سیر، کورکومین گیاه دارچین²، اسیداوریک و غیره می باشند (Sikora., 2010; Holbrook et al., 1996; Thiele et al., 1997). مهم ترین ماده زائد تجمعی در سلول ها لیپوفوشین است. اگر چه این مواد غیر سمی اند اما تجمع آن ها در سلول باعث کاهش فضای مفید سلول و در نتیجه کاهش عملکردهای سلولی می شوند. این مسئله بویژه در سلول های عصبی، عضلات قلبی، عضلات اسکلتی و سلول های RPE³ که Post-mitotic می باشند، مهم است. لیپوفوشین، حاصل اکسیداسیون لیپیدهای غشایی است که به غشا چسبیده، نه از سلول خارج می شود و نه متابولیزه می شود. شوک های محیطی و مصرف زیاد الکل و تخریب اکسیداتیو پروتئین ها و لیپیدها باعث تجمع آن ها در سلول می شود که در بیماران مبتلا به ALS، موکولیپیدوزیس⁴، آلزایمر، پارکینسون و AMD⁴ به وفور مشاهده می شود. تماس مکرر با عنصر مس نیز باعث تولید لیپوفوشین در سلول های عصبی می شود (tYin., 1998; Terman et al., 2004; Moore et al., 1995; Family et al., 2011).

4) محدودیت تقسیم سلولی و فعالیت تلمومرا از بسیاری از سلول

استراژی های عمده ایجاد پیری

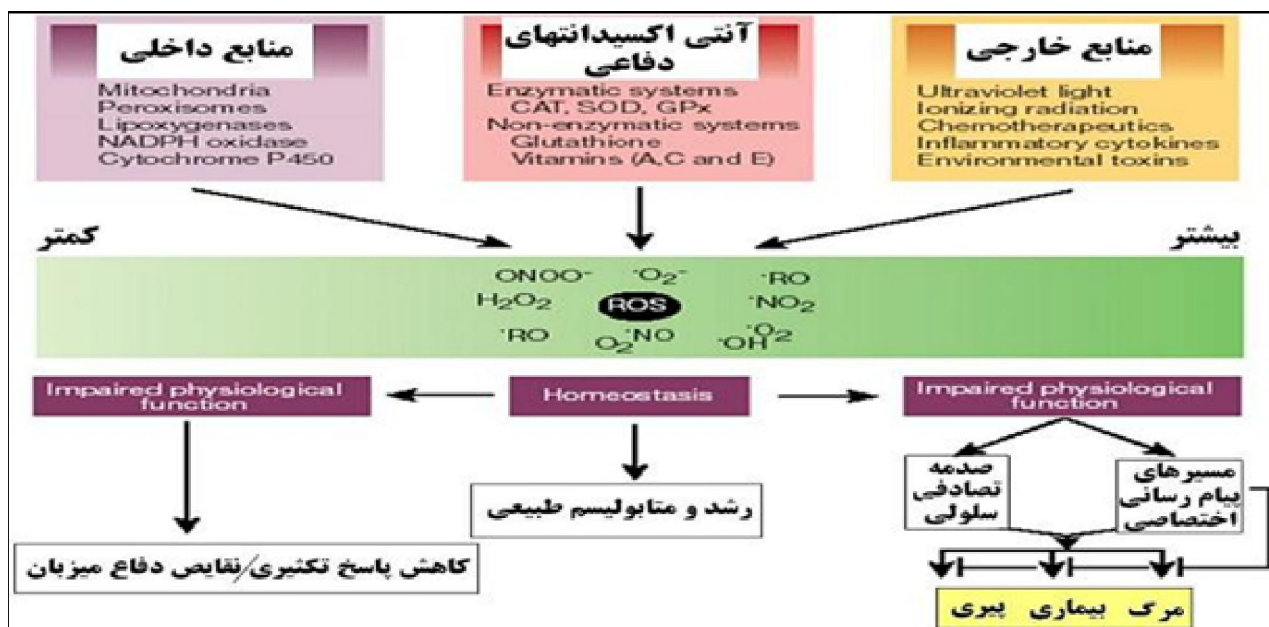
1) در مخمرها و جانوران: شامل پیام رسانی انسولین، جریان متابولیسمی، پایداری ژنومی، فعالیت تلومراز، مکانیسم درک تخریب و ترمیم DNA، هیستون استیلازها، هیستون داستیلازها و رادیکال های آزاد می باشد. نخستین مکان و منشأ آغاز پیری در این موجودات میتوکندری است. پیری در مخمر و جانوران شامل تنظیم اپی ژنتیک بوسیله تنظیم رونویسی و مکانیسم های حفظ پایداری ژنوم است (Chen et al., 1990 ; Clancy et al., 2001; Holbrook et al., 1996; Imai et al., 2000; Thiele et al., 1997).

2) در گیاهان: شامل فیتوهورمون ها، ماشین فتوسنتزی و تخریب پروتئین می باشد. نخستین مکان و منشأ آغاز پیری در این موجودات کلروپلاست است. گیاه فاقد مسیر پیام رسانی انسولین/IGF-1³ است

اما فعالیت های هورمونی دیگری دارد. در کنترل طول عمر گیاه همه فیتوهورمون ها در پیری برگ موثرند. از 5 هورمون کلاسیک نقش اتیلن و سیتوکینین در پیری برگ ثابت شده است و جاسمونیک اسید، سالیسیلیک اسید، NO¹ و براسینواستروئید نیز در تنظیم پیری برگ شرکت دارند. کاهش سیتوکینین اندوژن منجر به تسهیل پیری و افزایش آن باعث تأخیر در پیری برگ گیاه می شود. تخریب پروتئین با کمک یوبی کوئیتین/پروتئازوم 26S در پیری برگ گیاهان موثر است (Dha- hbi et al., 1999)

عملکرد سیستم ایمنی، مرگ سلولی و پیری

التهاب پیامد پاسخ سیستم ایمنی به تهاجم ویروس، باکتری و غیره است. فعال ماندن سیستم ایمنی در زمانی طولانی منجر به التهاب مزمن می شود که به آرامی و پیشرونده سبب تخریب یک یا چند ارگان می شود. بیماری های مرتبط

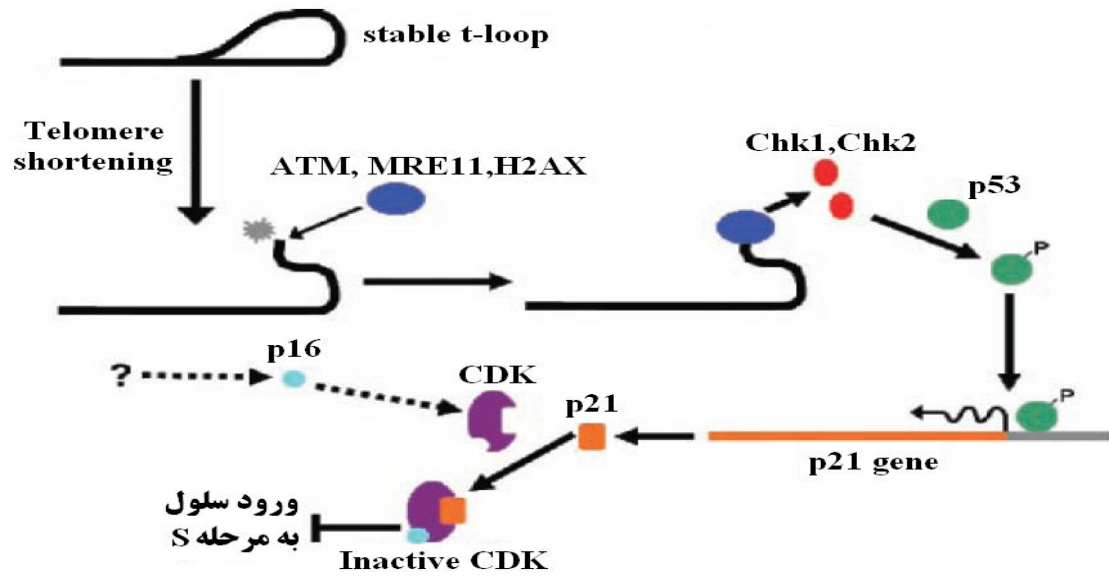


شکل 4- مروری کلی بر نحوه تولید، فعالیت و پیامدهای عمل رادیکال های آزاد اکسیژن در سلول (Thiele et al., 1997).

1-Heat Shock Protein
2- Cinnamon
3- Retinal Pigment Epithelial Cells
4- Age-related Muscular Degeneration

با سن، هزینه ای است که ما برای فعال ماندن طولانی مدت سیستم ایمنی باید پردازیم. برای توصیف تغییرات التهابی در بیماری های مرتبط با سن از اصطلاح In ammaging استفاده می شود. با افزایش سن تولید برخی سیتوکاین ها مانند TNF- α افزایش می یابند. این ملکول با مهار اتوفسفریلاسیون تیروزین گیرنده انسولین و القای فسفریلاسیون تیروزین گیرنده انسولین باعث مقاومت فرد به انسولین و در نتیجه ایجاد دیابت نوع 2 می شود (Clancy et al., 2001). فاکتور نکروتیک تومور همچنین باعث فعال شدن پروتئین درون سلولی به نام NF- κ B و ایجاد مجموعه In amasome می شود (Csiszar et al., 2008; Siko- ra et al., 2010). این پروتئین تنظیمی نقش مهمی در پاسخ های التهابی در برابر عفونت، صدمات سلولی و استرس ها دارد و فعالیت بیش از حد آن باعث بروز بیماری های مرتبط با سن مانند آرتریت روماتوئید، آلزایمر، سرطان، آترواسکلروزیس و ناهنجاری های متابولیک می شود (Sikora et al., 2010). پروتئین همراه با کروماتین به نام PARP1² به عنوان حسگر شوک متابولیک و را متوقف می کند. اما در سلول های بنیادین و سرطانی آنزیمی به نام تلومراز فعالیت می کند که مانع کوتاه شدن طول DNA تلومری پس از هر تقسیم می شود. این آنزیم باعث گسترش انتهای 3' رشته DNA بدون نیاز به رشته الگو و تنها با استفاده از RNA موجود در ساختار خود آنزیم می شود. فعالیت آنزیم تلومراز در سلول های سوماتیک پایین یا غیر قابل شناسایی است و کاهش فعالیت تلومراز در واقع موجود را از سرطان مصون می دارد (Bodnar et al., 1998; Campisi., 2005; Warner and Hodes., 2000 ; Fossel., 1998; Holbrook et al., 1996) (شکل 5). بیماری DC¹ به عنوان الگوی مطالعاتی اثرات کوتاهی تلومر در انسان بکار می رود. علت این بیماری جهش هایی در NOP10² و توارث به صورت اتوزومال مغلوب در یک خانواده است. در 85% تومورها فعالیت تلومرازی قابل مشاهده است (Walne et al., 2007).

1-Dykeratosis Congenita
2-Nucleolar Protein10
3-Insulin Growth Factor-1



شکل 5- پیری سلولی به علت کوتاهی تلومر طی تکثیرهای سلول (Fukami et al., 1995).

1- Nitric Oxide
2- Poly (ADP-ribose) polymerase1

تنظیم منفی در تولید Bcl-2، حساسیت به آپوپتوزیس وجود دارد (Holbrook et al., 1996). آپوپتوزیس در گزینش منفی پیش سازهای T در تیموس و ایجاد تنوع در ذخیره سلول های B نقش دارد (Elmore., 2007). تعداد سلول های دندریتیک و سیتوتوکسیک T طی پیری در تیموس کاهش می یابد که نقش مهمی در کارکرد نامناسب سیستم ایمنی در این دوران دارد (Linkova et al., 2011) و Bcl-2 در غشای داخلی میتوکندری، پوشش هسته و غشای شبکه آندوپلاسمی وجود دارد و باعث افزایش طول عمر سلول و البته افزایش احتمال ایجاد سرطان می شود. طی بلوغ سلولی میزان آن کاهش می یابد و در ایجاد حساسیت یا مقاومت سلول به اشعه X و داروهای شیمی درمانی مرتبط است. دو گروه از پروتئین های خانواده Bcl-2 وجود دارد (جدول 1). که یکی محرک و گروه دیگر مهار کننده فرایند آپوپتوزیس می باشند. بر این اساس توانسته اند با طراحی داروهای ژنتیکی و شیمیایی با تحریک و یا غیر فعال کردن آن ها سرطان را از بین برده و یا مرگ ناخواسته سلول های سالم را مهار کنند.

بیوتکنولوژی و کاهش روند پیری و افزایش طول عمر
پدیده RNAi³ در غیر فعال نمودن بسیاری از ژن ها بکار رفته است که خاموشی برخی از این ژن ها باعث افزایش طول عمر می شود. SiRNA⁴ به عنوان داروی ژنتیکی طراحی شده توسط بیولوژیست های ملکولی

ROS ها طی فرایند پیری با تحریک فعالیت آنزیمی آن باعث تولید PAR¹ از NAD⁺ می شود. فعالیت PARP1 به عنوان کوفاکتور رونویسی وابسته به NF-kB در پاسخ های ایمنی و بیماری های همراه با افزایش سن افزایش می یابد. فعالیت زیاد PARP1 باعث تولید مقادیر زیادی PAR می شود و در نتیجه ذخایر NAD⁺ سلول کاهش می یابد. در این حال پروتئین محرک آپوپتوزیس - AIF² از میتوکندری رها شده و سبب مرگ سلول می شود (Virag and Szabo., 2002). در افراد مسن، آستانه احساس سرما و گرما افزایش می یابد که علت آن پیری پوست و کاهش تعداد گیرنده های حرارتی، کاهش جریان سطحی خون به پوست و تغییرات در سیستم عصبی محیطی و کاهش سرعت انتقال پیام است (Guergova and Dufour., 2011). سرطان ها در 65 سالگی به بعد شیوع بیشتری می یابند و میزان سرطان در افراد بالای 65 سال 12 تا 36 برابر بیشتر از افراد 25 تا 44 سال است و 70٪ سرطان ها در افراد بالای 65 سال دیده می شود و این هم هزینه زندگی طولانی مدت است (Anisomov., 2001). PCD تنظیم کننده مهم هموستاز سیستم ایمنی و بلوغ و گزینش صحیح سلول های T و B ایمنی است. برای مثال سلول های T در حال استراحت، سطح بالایی از پروتئین Bcl-2 را تولید کرده لذا به آپوپتوزیس مقاومند اما در سلول های T فعال شده بعلت وجود

جدول 1- پروتئین های خانواده Bcl-2 (Elmore., 2007). یاری و زرگر، 1385)

مهارکننده آپوپتوزیس	تحریک کننده آپوپتوزیس
Bcl-2, Bcl-x, Bcl-xl, Bcl-xs, Bcl-w, BAG	Bcl-10, Bax, Bak, Bid, Bad, Bim, Bik, Blk

1- Poly (ADP-ribose)

2- Apoptosis Inducer Factor

3- RNA interference

4-Small/Short interfering RNA

سلامت، جوانی و افزایش طول عمر دارند. مثلاً با بکار بردن ملاتونین در موش باعث افزایش 5٪ طول عمر آن شدند اگر چه در مقابل رویداد سرطان در این موش ها نیز افزایش یافت. استروژن مانع استئوپوروز یا پوکی استخوان (Ettinger et al., 1996)، کاهش دمانس، کاهش بیماری های قلبی عروقی و افزایش برون ده قلب می شود و یک داروی واقعی Anti-ageing است، چراکه باعث ایجاد سرطان در افراد استفاده کننده نیز نگردید (Birkhauser et al., 2000; Wolf et al., 1993; Zeitzer et al., 1999). داروی مهار کننده گلیکاسیون به نام آمینوگوانیدین نقش مهمی در پیشگیری از بیماری های قلبی-عروقی و کلیوی دارد (Li et al., 1996). داروهای دیگری با کمک بیوتکنولوژی تهیه شده که با مهار آنزیم تبدیل کننده اینترلوکین β1 (ICE) و کاهش میزان اینترلوکین بتا-1 در درمان آرتريت روماتوئید نقش مهمی دارند. با فعالیت پروتئین 3-3-14 و اتصال آن به باقیمانده سرین فسفریله پروتئین Bad، این پروتئین در سیتوپلاسم مهار شده و لذا آپوپتوزیس مهار می گردد. و بدین وسیله از پیری زودرس جلوگیری می گردد.

و فارماکوژنومیست ها در درمان بیماری های متأثر از افزایش سن و یا بیماری های کاهنده طول عمر مانند انواع سرطان های خون نظیر CML¹، سرطان ریه، آدنوکارسینوما، دیابت، چاقی، گلیوبلاستوما، بیماری نادر پوستی PC²، رتینیت پیگمانتوزا³، ایدز، هپاتیت C، B، و.. به کار می روند (جدول 2). SiRNA سریع تر و قویتر از آنتی سنس و ریبوزیم عمل می کند. برای مثال جهش در DNA یا خاموشی ژن میتوکندریایی لوسیل-tRNA سینتتاز (Irs-2) نماتود *C. elegans* توسط SiRNA باعث کاهش تولید ATP و نیز کاهش مصرف اکسیژن توسط میتوکندری شده، لذا میزان تولید رادیکال های آزاد کمتر شده و طول عمر موجود افزایش می یابد (Scanlon., 2004; Masoro and Austad., 2006). افزایش طول عمر با دستکاری ژنتیکی (کمک به افزایش بیان برخی ژن ها و نیز خاموشی برخی ژن های دیگر) در مدل های آزمایشگاهی موش، نماتود و مگس سرکه با نتایج خوبی همراه شده است (جدول 3). بیوتکنولوژی بطور غیر مستقیم نیز در افزایش طول عمر موثر است. انواع هورمون ها و تعادل بین آن ها در بدن نقش مهمی در

جدول 2- SiRNA های مورد استفاده در درمان برخی بیماری های ویروسی و سرطان های کاهنده طول عمر

ژن هدف siRNA	بیماری
HIV-Tat, HIV-Rev, HIV-Vif HPV-E6 and -E7, HBV-S1, -S2, -S, -X CCR5, CXCR4, CD4	ویروسی
p53 mutant, K-Ras, BCR-ABL, MDR1 C-RAF, Bcl-2, VEGF, PKC-a, B-Catenin	سرطان

1- Chronic Myelogenous Leukemia
2- Pachyonychia Congenita
3- RP
4- Interleukin 1beta- Converting Enzyme

است. موارد مطرحه در جدول 3 کاربرد عملی چندانی در انسان ندارند و در مقابل روش نوین سلول درمانی²، بسیار موثرتر است. پیری با حذف برخی اعمال بافتی ناشی از تحلیل یا بد کاری سلول ها رخ می دهد. مثال مشخص آن، تحلیل انواع خاصی از سلول های عصبی در بیماری های پارکینسون، آلزایمر و ALS³ است و تا زمانی که علل واقعی و درمان اصلی آن ها شناخته نشده سلول درمانی روشی جایگزین، مناسب و احتمالاً قطعی خواهد بود. تحقیقات و یافته های فراوانی در این زمینه در جهان و ایران انجام و به چاپ رسیده که آخرین موارد آن بهبودی نسبی چند مورد فلج ناشی از صدمات نخاعی و نیز بهبودی عملکرد قلب در چند فرد دچار سکته قلبی در ایران بوده است. دو نوع کلی از سلول ها در سلول درمانی بکار می روند که شامل سلول های بنیادین بالغ⁴ و سلول های بنیادین جنینی⁵ است. این سلول ها چند ویژگی مهم دارند که شامل قابلیت تکثیر نامحدود، نامیرایی، عدم تمایز در سلول های تولیدی و در صورت تحریک توسط هورمون ها و ترکیبات ویژه در *In vitro* و یا *In vivo* قادر به تولید انواع سلول ها و یا حتی ارگان می باشند (Vogel et al., 2001). این حوزه از فعالیت بیوتکنولوژی پزشکی مورد توجه محققین مهندسی بافت و زیست شناسان سلولی ملکولی است. آخرین یافته تأیید شده در این زمینه در ایران، تولید نای طبیعی حاصل از سلول های بنیادین در بدن خود فرد⁶ می باشد. سلول درمانی در درمان ضایعات قلبی، سوختگی های شدید، تولید عروق خونی و .. کاربرد دارد و توانسته علیه پیری، از کار افتادگی و مرگ به مقابله برخیزد. همچنین در درمان

(Elmore et al., 2007). بیوتکنولوژی پزشکی توانسته با شناسایی ژن ها، موجودات تولید کننده حد واسط مناسب و فرایند پیچیده مهندسی ژنتیک با تولید صنعتی این محصولات کمک شایانی به کاهش و دیررس نمودن پیری در افراد نماید. با شناسایی عملکرد پمپ های کلاس ABC در ایجاد مقاومت های دارویی در سلول های سرطانی، انتقال پپتیدهای آنتی ژنی از سیتوپلاسم به شبکه آندوپلاسمی و عملکرد سلول های مجاری تنفسی در جابجایی آب و کلر، دانشمندان متوجه فعالیت پمپ های P-گلیکوپروتئین کلاس ABC در جابجا نمودن پروتئین بتا-آمیلوئید در مرز مغزی-خونی (BBB¹) در بیماران مبتلا به آلزایمر شدند. امروزه توجه ویژه ای به کنترل عملکرد این پمپ به منظور درمان کار آمد بیماری AD شده است (Vogelgesang et al., 2011). در درمان همین بیماران، تحویل استنشاقی پروتئین های درمانگر نظیر نوروتروفین ها، NGFs و آنتی بادی های نو ترکیب نیز مورد توجه می باشد. مهم ترین مانع در استفاده آن ها نحوه عبور از BBB و بهترین دلیل استفاده از آن ها نیز غیر مهاجم بودن، ایمن بودن و هدف گیری کارایی این پروتئین ها به سمت CNS است (Malerba et al., 2011). در روش های دیگر با کمک مهندسی شیمی، مهندسی بافت و بیوتکنولوژی صنعتی اقدام به تولید محصولاتی شد که علایم پیری را بهبود می بخشند، مانند داروهای ویژه مفاصل مانند اسید هیالورونیک، N-استیل گلوکز آمین، N-استیل گالاکتوز آمین و یا ترکیبات سازنده اسکلت پوست مانند الاستین، کلاژن و غیره. همچنین از آنتی بادی های نو ترکیب در درمان بیماری های عصبی-حرکتی متأثر از پیری یا عوارض آن استفاده می شود مانند داروی Natalizumab که بر فعالیت سیستم ایمنی تأثیر گذارده و در روند پیشگیری و بهبودی بیماران مبتلا به MS موثر بوده

1- Blood-Brain Barrier

2- Cell Therapy

3- Amyotrophic Lateral Sclerosis

4- ASC

5- ESC

6- *In Situ*

جدول 3- مثال هایی از دستکاری های ژنتیکی انجام شده در برخی موجودات به منظور افزایش طول عمر

ژن	ارگانیسم	عملکرد بیوشیمیایی	توضیحات
<i>v-Ha-Ras</i>	مخمر	انکوژن	طول عمر با سطح بیان مرتبط است (Chen et al., 1990)
<i>lag1</i>	مخمر	مسیر پیام دهی سرامید	جهش، باعث افزایش طول عمر (D'mello et al., 1994)
<i>sir2</i>	مخمر	هیستون داستیلاز وابسته به NAD	بیان زیاد، باعث افزایش طول عمر (Imai et al., 2000)
<i>daf2</i>	نematode	IGF-1 Like receptor/ انسولین	جهش، باعث افزایش طول عمر (Kimura et al., 1997)
<i>age1/daf23</i>	نematode	PI3 کیناز	جهش، باعث افزایش طول عمر (Larsen et al., 1995)
<i>daf16</i>	نematode	فاکتور رونویسی	جهش، باعث افزایش طول عمر (Larsen et al., 1995)
<i>tkr1</i>	نematode	تیروزین کیناز	بیان زیاد، باعث افزایش طول عمر و مقاومت به شوک های مختلف
<i>InR</i>	مگس سرکه	IGF-1 Like receptor/ انسولین	جهش، باعث افزایش طول عمر (Tatar et al., 2001)
<i>chico</i>	مگس سرکه	سوبسترای گیرنده انسولین	جهش، باعث افزایش طول عمر (Clancy et al., 2001)
<i>mth</i>	مگس سرکه	پروتئین درون غشایی	کاهش فعالیت، باعث افزایش طول عمر و مقاومت به شوک های مختلف (Lin et al., 1998)
<i>indy</i>	مگس سرکه	پروتئین ناقل دی کربوکسیلیک اسید	کاهش فعالیت، باعث افزایش طول عمر
<i>SOD-1</i>	مگس سرکه	مس/روی سوپر اکسید دیسموتاز	بیان زیاد باعث افزایش طول عمر (Sun and Tower., 1999)
<i>P66shc</i>	موش	ناشناخته	جهش، باعث افزایش مقاومت به آپوپتوزیس و افزایش طول عمر

ادامه جدول 3

<i>pit1/prop1</i>	موش	موثر در رشد هیپوفیز	جهش، باعث افزایش طول عمر، تقلیل سیستم ایمنی و پیری دیررس کلاژن (Flurkey et al., 2001)
<i>Ghr/bp</i>	موش	گیرنده هورمون رشد	کاهش فعالیت، باعث افزایش طول عمر (Coschigano et al., 2000)

جانوری، مهار PARP1 تغییر معنی داری در کاهش عوارض بیماری های مرتبط با سن و التهاب مزمن و حاد داشته است (Altmeyer and Hottiger ., 2009). برای پیش بینی وقایع بیماری کاردیوواسکولر که یک بیماری مرتبط با سن است؛ طول تلومر لکوسیت ها (LTL⁴) مورد ارزیابی قرار می گیرد و یک بیومارکر مناسب در این زمینه می باشد (Hoffmann and Spyridopoulos 2011). در شکل 6 مثال هایی از سطوح تأثیر نانو بیوتکنولوژی در افزایش طول عمر مشاهده می شود.

آثار ناشی از شوک اکسیداتیو و بهبود بیماران مبتلا به آلزایمر از داروی گیاهی کورکومین و آنالوگ های آن استفاده و نتایج خوبی حاصل شد. این ترکیب یک آنتی اکسیدانت بسیار قوی است که باعث افزایش فعالیت سیتوکروم P450 و مهار رادیکال های آزاد می شود (Sikora et al ., 2010). امروزه از داروهای ضد آنزیم های منوآمین اکسیداز¹، استیل کولین استراز² و نیتریک اکساید سینتاز³ در درمان بیماری های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون استفاده می شود (Pisani et al ., 2011). در کشت سلولی و مدل های



شکل 6- مثال هایی از نقاط محل اثرگذاری نانوبیوتکنولوژی در افزایش طول عمر (جهانشاهی، 1384)

1- Monoamine Oxidase:MAO
2-Acetylcholinestrace:AchE
3-Nitric Oxide Synthase:NOS
4-Leukocyte Telomere Length

جدول 4- درمان های ملکولی سلول های سرطانی با اثر بر فعالیت آنزیم تلومراز بوسیله القا پیری در سلول های سرطانی

(Bodnar et al., 1998; Fossel et al., 1998)

مهار تلومراز/مهار عملکرد تلومر رونویسی ژن های تلومراز	مهارگر مهارگرهای بالادست انتقال پیام، مهارگرهای فاکتور رونویسی	مثال/پیشنهادات رتینوئیدها، Tamoxifen، موتانت NF-YA
رونوشت های تلومراز	ریبوزیم ها، الیگونوکلوئوتیدها	استفاده از آنتی سنس hTR RNA، هدف گیری توالی های اختصاصی hTR و hTERT بمنظور برش توسط ریبوزیم
مونتاز هلوآنزیم و میانکنش با تلومر	مهارگرهای رونوشت بردار معکوس، ساختار و کلاهک تلومر	آزیدوتیمیدین (AZT)، FJ5002، عملکرد غیر اختصاصی
ژن درمانی روی پروموتور تلومراز پروموتور hTR و hTERT	سیستم های دارویی پیش فعال مانند نیترو ردوکتاز باکتریایی، ناقلین دارویی رادیواکتیو شده، میانجی های آپوپتوتیک مانند Bax و کاسپازها، ژن های توکسین مانند توکسین A دیفتری	مهم در القای مرگ سلولی در سلول های سرطانی بعلت بیان بالای تلومراز در این سلول ها
ایمونوتراپی تلومراز روش: ارایه سلول های دارای پپتیدهای آنتی ژنیک به سلول های TC اختصاصی ویژه سلول های سرطانی	-	توضیح مهم در فعال سازی پاسخ های ایمنی ضد تومور

از داروهای مهارکننده Hsp90 برای درمان سرطان استفاده می شود. Hsp90 در حفظ ساختار، پایداری، فعالیت و قرار گیری پروتئین های انکوژن در محل مناسب انتقال پیام، تکثیر سلولی، آپوپتوزیس، آنژیوژنز و متاستاز نقش دارد (Massaoudi et al., 2011).

نتیجه کلی

گرچه پیری (Ageing) تغییرات تدریجی و خود بخود در ساختار و عملکرد موجود زنده به علت گذر زمان است که با افزایش بی نظمی و انترپی و نهایتاً مرگ همراه است اما علم بیوتکنولوژی - که خود از رشته های متعددی تشکیل شده است - توانسته علاوه بر مقابله با

بیوتکنولوژی و ایجاد روند پیری و مرگ در سلول های سرطانی

میتوکندری هدفی مناسب برای شناسایی و درمان سرطان با روش های مختلف مانند شیمی درمانی با کاتیون های لیپوفیل علاقمند به پتانسیل غشاء میتوکندری و نیز داروهای مداخله کننده با پروتئینهای خاص میتوکندری می باشد. یکی دیگر از اهداف ویژه در درمان سلول های سرطانی مهار فعالیت آنزیم تلومراز است (جدول 4). داروهای طراحی شده اند که با مهار پروتئین های مهارکننده آپوپتوزیس (IAP¹) باعث تحریک فرایند آپوپتوزیس در سلول های هدف مانند سلول های سرطانی می شوند (Banks and Elmore et al., 2007, Fossel., 1997). همچنین

1-Inhibitor of Apoptosis Protein

تازه های بیوتکنولوژی سلولی - مولکولی دوره اول، شماره چهارم، رضا یاری.

بیماری های گوناگون کاهنده طول عمر، باعث بهبود و به تأخیر انداختن فرایند پیری در افراد شود. در این بین علمی نظیر فارماکوژنومیکس، نانو بیوتکنولوژی، مهندسی بافت و بیولوژی سلولی و ملکولی خدمات شایان توجهی نموده اند. ناهنجاری های با پیری زودرس مانند هاچینسون-گیلفورد (پروجریا) و سندروم وارنر رابطه بین Ageing موجود زنده و Senescence سلولی را نشان می دهند و لذا این دو تعریف با هم ارتباط دارند (Fosset et al., 2000). در تعریفی دیگر، سلول های در استراحت Quiescent سلول هایی هستند که پس از دریافت تحریکات میتوژنی شروع به تقسیم می کنند اما سلول های Senescent در مرحله آخر زندگی بوده و با دریافت پیام های میتوژنیک هم شروع به تقسیم نمی کنند و توقف رشد آن ها برگشت ناپذیر است. تا سال ها درمان بیماری ها مربوط به استفاده از داروهای شیمیایی، پرتوهای مختلف و جراحی های وسیع بود اما امروزه علوم فوق به بهداشت و درمان تعریف نوینی ارایه نمودند که شامل استفاده از داروها و کرم های ضد پیری و نیز داروهای ژنتیکی مبتنی بر DNA و RNA با توجه به ویژگی های ژنتیکی خود فرد می باشد. بر اساس آمارهای رسمی¹ امراض قلبی-عروقی، سرطان ها و سوانح مهم ترین دلایل مرگ و میر و پیری زودرس در جوامع مختلف و بویژه ایران است که با کمک بیوتکنولوژی و رشته های وابسته می توان در تشخیص زودرس بیماری ها، پیگیری روند درمان و بهبودی، تحویل موثر و کارآی دارو به نقطه هدف، ساخت بافت، اندام، سلول و ملکول های مورد نیاز، حسگرهای مختلف بیوشیمیایی و .. گامی کوچک برای داشتن جامعه ای سالم با دوره پیری سالم برداشت.

1- WHO:1999

منابع

- جهانشاهی م. نانو بیوتکنولوژی و افزایش طول عمر. خبرنامه انجمن بیوتکنولوژی ایران. 1384: شماره 11 و 12: صفحه 41-35.
- یاری ر و زرگر م. آپوپتوزیس، بیوشیمی انتقال و تنظیم پیام در سلول. چاپ اول، قم، انتشارات نامدار، 1385، صفحه 448.
- Altmeyer M, Hottiger MO. Poly (ADP-ribose) polymerase1 at the crossroad of metabolic stress and inflammation in ageing. *Ageing*, 2009; 5:458-469.
- Amato G, Izzo G, La Montagna G and Bellastella A. Low dose recombinant human growth hormone normalizes bone metabolism and cortical bone density in growth hormone deficient adults without causing adverse effects. *Clin. Endocrinol*, 1996; 45:27-32.
- Anisomov VN. Life span extension and cancer risk: Myths and reality. *Exp. Gerontol*, 2001; 36:1101-1136.
- Banks D, A and Fossel, M. Telomeres, cancer and aging. *Altering the human life span. J. Am Med Assoc*, 1997; 278:1345-1348.
- Birkhauser MH. Indications for hormone replacement therapy. *Thermsch*, 2000; 7:635-642.
- Bodnar AG, Ouellette M, and Frolkis M. Extension of life span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*, 1998; 279: 349- 352.
- Bulteau AL, Petropoulos I and Friguet B. Age-related alterations of proteasome structure and function in aging epidermis. *Exp. Gerontol*, 2000; 35:767-777.
- Burgunder J, M Schols, Beats J, Andersen P, Gasser T, Szolnoki Z, Fontaine B, Van Broekhoven C, Di Donato, S, De Jonghe P, Mariotti C, Spinazzola A, Tabrizi SJ, Tallaksen C, Zeviani M, Harbo HF and Finsterer J. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. *Europ. J. Neurolo*, 2011; 18:207-217.
- Campisi J. Senescent Cells, Tumor Suppression, and Organismal Aging: Good Citizen, and Bad Neighbors. *Cell*, 2005; 120:513-522.
- Carney JM, Starke-Reed PE and Floyd RA. Reversal of age-related increase in brain protein oxidation, decrease in enzyme activity, and loss in temporal and spatial memory by chronic administration of the spin-trapping compound N-tert-butyl-alpha-phenylnitron. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88:3633-3636.

- Chattow W, Abdouh M and Bernier G. P53 pro-oxidant activity in the central nervous system in aging and neurodegenerative diseases. *Antioxid. Redox Signal*, 2011; 15:1729-1737.
- Chen JB, Sun J and Jazwinski SM. Prolongation of yeast life span by the V-Ha-RAS oncogene. *Molecul. Microbiol*, 1990; 4:2081-2086.
- Clancy DJ, Gems D and Harshman LG. Extension of life-span by loss of CHICO, a *Drosophila* insulin receptor substrate protein. *Science*, 2001; 292:104-106.
- Coschigano KT, Clemmons D, Bellush LL and Kopchick JJ. Assessment of growth parameters and life span of GHR/BP gene disrupted mice. *Endocrinol*, 2000; 141:2608-2613.
- Csiszar A, Wang M, Lakatta E G and Ungavari Z. Inflammation and endothelial dysfunction during ageing: role of NF-kappa B. *J. Appl. Physiol*, 2008; 105:1333- 1341.
- Dhahbi JM, Mote PL and Wingo J. Calories and aging alter gene expression for gluconeogenic, glycolytic, and nitrogen-metabolizing enzymes. *Am. J. Physiol*, 1999; 277:E352-E360.
- D' mello NP, Childress AM and Franklin DS. Cloning and characterization of lag1, a longevity-assurance gene in yeast. *J. Biol. Chem*, 1994; 269:15451-15459.
- Edamatsu R, Mori A and Packer L. The spin-trap N-tert-a-phenyl-butyl nitron prolongs the life span of the senescence accelerated mouse. *Biochem. Biophys. Res. Comm*, 1995; 211:847-849.
- Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol*, 2007; 35(4):495-516.
- Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Quesenberry CP Jr. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet. Gynecol*, 1996; 87:6-12.
- Family F, Mazzitello K, Arizmendi C and Grossniklaus H. Dynamic scaling of lipofuscin deposition in aging cells. *J. Statistic. Physic*, 2011; 16:733-745.
- Flurkey K, Papaconstantinou J, Miller RA and Harrison DE. Lifespan extension and delayed immune and collagen aging in mutant mice with defects in growth hormone production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98:6736-6741.
- Fossel M. Telomerase and the aging cell: implications for human health. *J. Am. Med. Assoc*, 1998; 279:1732-1735.
- Fossel M. Human aging and progeria. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*, 2000; 13:1477-1481.

- Fukami J, Anno K, Ueda K, Takahashi T and Ide T. Enhanced expression of cyclin D1 in senescent human fibroblasts. *Mech. Ageing Dev*, 1995; 81:139-157.
- Guarente L and Kenyon C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature*, 2000; 408:255-262.
- Guedes G, Tsai JC and Loewen NA. Glucoma and Aging. *Curr. Aging Sci*, 2011;21:1-7.
- Guergova S and Dufour, A Thermal sensitivity in the elderly: A review. *Ageing Res. Rev*, 2011; 10:1180-1192.
- Hoffmann J and Spyridopoulos L. Telomere length in cardiovascular disease: new challenges in measuring this marker of cardiovascular aging. *Futur. Cardiolo*, 2011; 23:17-23.
- Holbrook N, Martin GR and Lockshin RA. Cellular Aging and Cell Death. IV Series. New York. Wiley-Liss Publication, 1996; 303 pp.
- Imai S, Armstrong CM, Kaerberlein M and Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature*, 2000; 403:795-800.
- Kimura KD, Tissenbaum HA, Liu Y and Ruvkun G. daf-2 an insulin receptor-life gene that regulates longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Science*, 1997; 277:942-946.
- Kirkwood TB. A systematic look at an old problem. *Nature*, 2008; 451:644-647.
- Larsen PL, Albert PS and Riddle DL. Genes that regulate both development and longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 1995; 139:1567-1583.
- Li YM, Steffes Mand Donnelly T. Prevention of cardiovascular and renal pathology of aging by the advanced glycation inhibitor aminoguanidine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93:3902-3907.
- Lin YJ, Seroude L and Benzer S. Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant Methuselah. *Science*, 1998; 282:943-946.
- Linkova N, Polyakova V and Kvetnoy I. Role of Dendritic Cells in the Formation of Subpopulation of Cytotoxic T-Lymphocytes in the Thymus during Its Aging. *Bulletin Exp. Biolog. Med*, 2011; 23:108-124.
- Liu D and Xu Y. P53, oxidative stress, and aging. *Antioxid. Redox Signal*, 2011; 15:1669-1678.
- Mahlke MA, Cortez LA, Ortiz MA, Rodriguez M, Uchida K, Shigenaga MK, Lee S, Zhang Y, Tominaga K, Hubbard GB and Ikeno Y. The anti-tumor effects

- of calorie restriction are correlated with reduced oxidative stress in ENU-induced gliomas. *Pathobiol. Aging and Age-related Diseases*, 2011;1: 7189 -7210.
- Malerba F, Paoletti F, Capsoni S and Cattaneo A. Intranasal delivery of therapeutic proteins for neurological diseases. *Exp. Opin. Drug Deliv*, 2011; 27:300-311.
- Masoro EJ and Austad SN. *Handbook of the biology of aging*. San Diego. Academic Press. 6th edition, 2006; Pp: 681.
- Messaoudi S, Peyrat JF, Brion JD and Alami M. Heat-shock protein 90 inhibitors as antitumor agents: a survey of the literature from 2005 to 2010. *Exp. Opin. Therap. Patents*, 2011; 23: 1011-1024.
- Melov S, Ravenscroft J and Malik S. Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science*, 2000; 289:1567-1569.
- Moore WA, Davey VA, Weindruch R, Walford R and Ivy GO. The effect of caloric restriction on lipofuscin accumulation in mouse with age. *Gerontol*, 1995; 41:173-185.
- Morrow G, Samson M, Michand S and Tanquay RM. Overexpression of the small mitochondrial Hsp22 extends *Drosophila* life span and increases resistance to oxidative stress. *FASEB Journal*, 2004;18(3):598-599.
- Petropoulos I, Conconi M, Friguet B. Increase of oxidatively modified protein is associated with a decrease of proteasome activity and content in aging epidermal cells. *Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci*, 2000; 55:B220-227.
- Pisani L, Catto M, Leonetti F, Nicolotti O, Stefanachi A, Campagna F and Carotti A. Targeting Monoamine Oxidases with Multipotent Ligands: An Emerging Strategy in the Search of New Drugs Against Neurodegenerative Diseases. *Curr. Med. Chem*, 2011; 18:651-664.
- Saito K, Yoshioka H and Cutler RG. A spin trap, N-tert-butyl-a phenylnitrone extends the life span of mice. *Biosci. Biotechnol. Biochem*, 1998; 62:792-794.
- Scanlon KJ. Anti-Genes: SiRNA, Ribozymes and Antisense. *Curr. Pharmacutic. Biotech*, 2004; 5:1-5.
- Sikora E, Scapagnini G and Barbagallo M. Curcumin, inflammation, ageing and age-related diseases. *Immun. and Age*, 2010; 7(1):1-4.
- SitteN, Merker K, von Zglinicki T and Davies KJA. Protein oxidation and degradation during cellular senescence of human BJ fibroblasts: part I ± effects of proliferative senescence. *FASEB J*, 2000; 14:2495-2502.

- Stadtman ER and Oliver CN. Metal-catalyzed oxidation of proteins. Physiological consequences. *J. Biol. Chem*, 1991; 266 :2005-2008.
- Stolzing A and Grune T. The proteasome and its function in the ageing process. *Clin. and exp. Dermatol*, 2001; 26:566-572.
- Sun J and Tower J. FLP recombinase-mediated induction of Cu/Zn-superoxide dismutase transgene expression can extend life span of adult *Drosophila melanogaster* flies. *Mol. Cell Biol*, 1999; 19:216-228.
- Tatar M, Kopelman A and Epstein D. A mutant *Drosophila* insulin receptor homolog that extends life-span and impairs neuroendocrine function. *Science*, 2001; 292:107-110.
- Terman A, Dalen H, Eaton J W, Neuzil J and Brunk, U.T. Ageing of cardiac myocytes in culture: oxidative stress, lipofuscin accumulation and mitochondrial turnover. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2004; 1019:70-77.
- Thiele JJ and Traber MG, Tsang K, Cross CE and Packer L. In vivo exposure to ozone depletes vitamins C and E and induces lipid peroxidation in epidermal layers of murine skin. *Free Radic. Biol. Med*, 1997; 23:385-391.
- Virag L and Szabo C. The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol. Rev*, 2002; 54(3):375-429.
- Vogel G. Can adult stem cells suffice? *Science*, 2001b; 292:1820-1822.
- Vogelgesang S, Jedlitschky G, Brenn AC and Walker L. The Role of the ATP-Binding Cassette Transporter P-Glycoprotein in the Transport of β -Amyloid Across the Blood-Brain Barrier. *Curr. Pharmac. Design*, 2011; 24:302-322.
- Walne AJ, Vulliamy T, Marrone A, Beswick R, Kirwan M, Masunari AFH, Aljurf M and Dokal L. Genetic heterogeneity in autosomal recessive dyskeratosis congenita with one subtype due to mutations in the telomerase-associated protein in NOP10. *Hum. Mol. Genet*, 2007; 16:1619-1629.
- Wanagat J, Allison DB and Weindruch R. Caloric intake and aging: Mechanisms in rodents and a study in nonhuman primates. *Toxicol. Sci*, 1999; 52:35-40.
- Warner HR and Hodes RJ. Telomere length, telomerase and aging. *Generations*, 2000; 1:48-53.
- Wolf E, Kahnt E and Ehrlein J. Effects of long-term elevated serum levels of growth hormone on life expectancy of mice: Lessons from transgenic animals. *Mech. Ageing Dev*, 1993; 68:71-87.

Yin D. Age pigments and the biochemical basis of their formation. PhD thesis, Linkoping University, Sweden, 1998.

Yokoyama K, Fukumoto K, Murakami T, Harada S, Hosono R, Wadhwa R, Mitsui Y and Ohkuma S. Extended longevity of *Caenorhabditis elegans* by knocking in extra copies of hsp70F, a homolog of mot-2(mortalin)/mthsp70/Grp75. FEBS Letters, 2002; 6(1-3):53-57.

Zeitzer JM, Daniels JE and Duffy JF. Do plasma melatonin concentrations decline with age? Am. J. Med,1999; 107:432-436.

Cell Ageing and Biotechnology

Yari R

Department of Biology, Boroujerd Branch, Islamic Azad University, Boroujerd, Iran

Aim and background. The ageing or senescence is a complex process involving biological changes in tissue, organ, cell and molecule levels, the eventual decline of which ultimately leads to death of organism. The mechanisms by which a cell ultimately defines the end of its life span and ceases to involve factors including genetic context, free radicals, telomerase activity, caloric restriction, waste productions, DNA methylation, glycation, stress, mtDNA mutations, damage and DNA repair, DNA-protein interactions, etc which are regarded as a new science namely Gerontology. The most important cell ageing strategies in yeast and animals are insulin signaling, metabolic flow, genome stability, telomerase activity, damage and DNA repair, histone acetylases, histone deacetylases and free radicals, but in plants phytohormones, photosynthetic machine and protein damage affect cell ageing. Age-related diseases such as rheumatoid arthritis, cancers, neural disorders, skin lose, etc are the cost of longevity. Nowadays, biotechnology in two aspects would help us namely for the conflicting with age-related diseases and cell ageing:

- 1) Detection, decrease of ageing process and increase of health longevity.
- 2) Creation of ageing process and death in malignant, cancerous, infectious cells and assessment of treatments.

In order for Biotechnology to accomplish the above cases successfully needs RNAi, Drug delivery techniques, nano materials, DNA vaccines, Recombinant antibodies, hormone, cell and gene therapy, tissue engineering and other procedures and techniques.

Key words. Ageing, Biotechnology, Apoptosis, Senescence, Gerontology, RNAi, Cell Therapy

* **Corresponding Author:**

Address: Department of Biology, Boroujerd Branch, Islamic Azad University.
Email: r.yari@iaub.ac.ir