

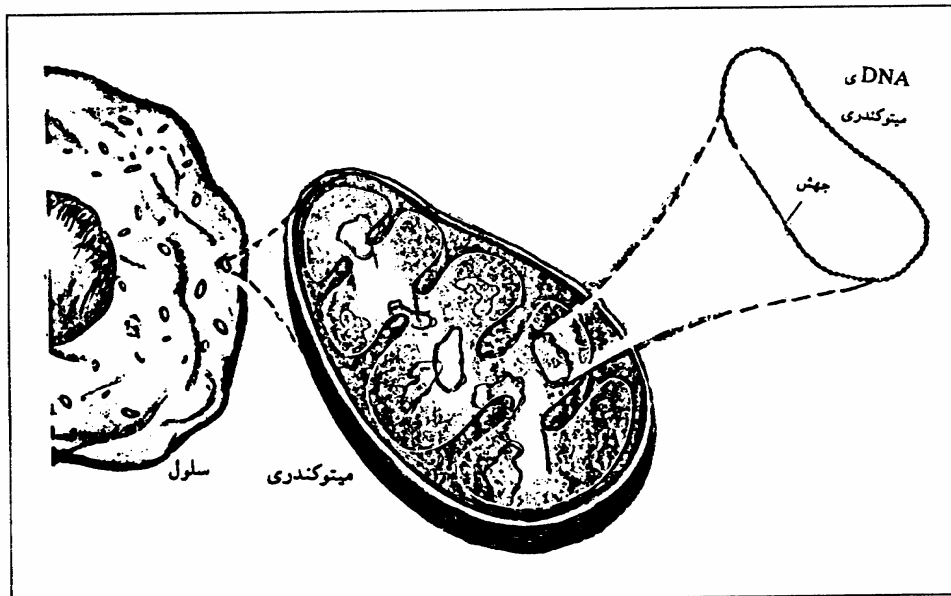
نقش DNA میتوکندری در پیری و بیماری

ترجمه: دکتر محمود بهزاد

نقص‌های DNA بیرون از کروموزومها، در اندامکی از سلول - به نام میتوکندری - می‌توانند اختلالات گوناگون، به بار آورند، از جمله عوارضی که سالخورده‌گان را ناتوان و رنجور می‌کنند.

داده شد. گاهی دچار حملات ناگهانی می‌گردید. (۲۲ سالگی) بینایی‌اش ضعیف شد، آب مروارید (Cataract) و آب سیاه (Gloucoma) داشت و شبکیه‌اش تدریجاً رو به خرابی رفت.

پسر بچه به ظاهر تندرستی، به علتی ناشناخته از پنج سالگی شنوایی‌اش تدریجاً کاهش یافت و پیش از آنکه ۱۸ ساله شود کاملاً ناشنوا شد. بیماریش موقتاً بیقراری تشخیص



تصویر ۱ - DNA ی میتوکندری



اکنور می‌دانند که نقص حاصل در DNA می‌تواند باعث بروز اختلالات بسیاری می‌شود یا سهمی در آنها دارد. بعضی از آنها ناشناخته ولی، بالقوه فاجعه آمیزاند. شاید مهمتر از همه این است که جهش این DNA است که در بعضی و احتمالاً در بسیاری از موارد دیابت و نارسایی قلب دخالت دارد. از این گذشته، مدارک فزاینده گویای آنند که آسیب وارد به ژن داخل میتوکندری می‌تواند نقشی در فرایند پیر شدن و بیماریهای مزمن و تحلیل برنده، که در اواخر عمر شایع‌اند - مثل بیماری آلزایمر و اختلالات حرکتی گوناگون - ایفا کنند.

DNA میتوکندری در زمینه‌های دیگر نیز جلب توجه کرده است. دانشمندان با مقایسه توالی جفت پایه‌ها (Bases) (بخش‌های «متغیر» یا واحدهای کد کننده «نردبان DNA معمولی» در جمعیت‌های سراسر کرده زمین بر گه‌های هیجان‌انگیزی دربارهٔ تکامل و مهاجرت جهانی «انسانهای جدید از نظر کالبدشناسی» به دست آورده‌اند. و پژوهشگران قضایی مقایسه‌هایی به مقیاس کوچکتر کرده‌اند که برای همین هویت بقایای سربازانی که در جنگ مفقود شده‌اند (یا دیگران که مدتها پیش مرده‌اند) و تشخیص اینکه متهمان به قتل، مسئول جرمی که به آنها نسبت داده‌اند هستند یا نه، سودمند است.

اگر چه زیست‌شناسان، تا این اواخر به DNA میتوکندری توجهی نداشته‌اند ولی

ظرف ۵ سال دچار حملات ناگهانی شدید شد و کلیه‌هایش ناتوان شدند و سرانجام در ۲۸ سالگی از اختلال کار کلیه‌ها و یک عفونت سیستمی مرد.

ریشه گرفتاریهایش نقص کوچکی از ژنهایش بود، ولی نه ژنهای معمولی که در رشته‌های دراز طولی DNA کروموزومی موجود در هسته همه سلولها، بلکه مرگ او ناشی از وجود یک وضع غیر طبیعی در دایره‌های بسیار کوچکی از DNA بود که کمتر شناخته شده‌اند و درون میتوکندریها، یعنی نیروگاههای سلول جای دارند. هر یک از این دایره‌ها حاوی برنامه ژنتیکی ساختن ۳۷ نوع مولکولی است که میتوکندری برای تولید انرژی لازم دارد.

دانشمندان از سال ۱۹۶۲ می‌دانستند که میتوکندری‌های سلولهای حیوانی ژنهایی مخصوص به خود دارند ولی اشتباهاتی که در این ژنها رخ می‌دهند تا سال ۱۹۸۸ با بیماریهای آدمی ارتباط داده نشده بودند. در این سال، آزمایشگاه من در دانشگاه Emory، منشأ نوعی از نابینایی جوانی (نوروپاتی ارثی Leber) را در چند خانواده تا یک جهش کوچک ارثی در ژن میتوکندری پیگیری کرد. در همین اوان Holt و Harding و Morgan از انستیتوی عصب‌شناسی لندن، حذف شدن بخش نسبتاً بزرگی از ملکول DNA میتوکندری را به اختلالات تدریجی عضلانی ربط دادند.

پژوهشگران دانشگاه Emory و دیگر جاها،



جهش ماده ژنتیکی میتوکندری را از روی نتایجی که برای بیماریهای انسانی دارد می‌توان پیشگویی کرد. میتوکندریها ۹۰٪ انرژی را که سلولها - و در نتیجه بافتها و اعضا و تمامی بدن - برای کنش خود لازم دارند، تولید می‌کنند.

میتوکندریها انرژی را از طریق فرایندهای پیچیده‌ای تولید می‌کنند که شامل تقویت الکترونها در طول یک سلسله مجتمع پروتئینی است (این پروتئینها را بر روی هم زنجیر تنفسی می‌نامند). این تقویت به طور غیر مستقیم، مجتمع دیگری را (ATP سنتتاز) به رفتن ATP توانا می‌سازد. ATP مولکول حامل انرژی سلول است.

قبلاً، منطق حکم می‌کرد که هر چیزی که بتواند تولید ATP را به مخاطره بیندازد می‌تواند به سلول آسیب برساند و حتی موجب مرگ آن شود و با این عمل موجب بدی کنش بافت و پیدایش علامات مرضی گردد. حقیقت این است که در سال ۱۹۶۲ Rolf Luft و همکارانش در انستیتوی کارولینکا و دانشگاه استکهلم، گزارش دادند که پیدایش نقص در تولید انرژی میتوکندری باعث اختلالات ناتوان کننده می‌شود. بالاخره روشن شد که بافتها و اعضای که بیش از همه از کاهش انرژی سلولی آسیب می‌بینند، دستگاه مرکزی اعصاب و پس از آن از نظر درجه حساسیت عضلات مخطط، کلیه‌ها و بافتهای تولید کننده هورمون‌اند.

دانشمندان ابتدا توضیح اختلالات میتوکندریایی را در جهش ژنهای موجود در هسته می‌جستند که بعضی از آنها موجب به وجود آمدن اجزای میتوکندری بودند ولی در اوایل دهه ۱۹۸۰ پژوهشگران متوجه شدند که DNA میتوکندری، تعدادی از مولکولهای مهم را کمک می‌کنند. ساختار ۱۳ پروتئینی (زنجیرهای آمینواسیدها) را کمک می‌کند که واحد جزء ATP سنتتاز و مجتمع‌های زنجیر تنفسی را تشکیل می‌دهند. نیز ۲۴ ملکول RNA را کمک می‌کنند که آن واحدهای جزء میتوکندری را می‌سازند. این یافته‌ها گویای آنند که جهش‌های DNA میتوکندریایی که قادرند ساخته شدن پروتئین‌های میتوکندریایی و RNAها را مختل کنند، بالقوه توانایی کاستن از قدرت انرژی‌زیایی میتوکندریها را دارند و بیماری تولید می‌کنند - این حدسی بود که از گزارشهای سال ۱۹۸۸ برمی‌خاست.

قواعد غیر عادی وراثت

پژوهشگران از سال ۱۹۸۸ چند خصوصیت سندرومهایی را کشف کردند که از نقایص DNA میتوکندریایی نتیجه شده‌اند. مثلاً، این بیماریها غالباً به همان روشی به ارث نمی‌رسند که از جهش‌های ژنهای هسته به ارث می‌رسند.

فرایندهای شناخته شده حاکم بر وراثت بیماریهای ارثی ناشی از هسته سلول مسلماً پس از لقاح یک تخمک با یک اسپرم آغاز می‌شوند.

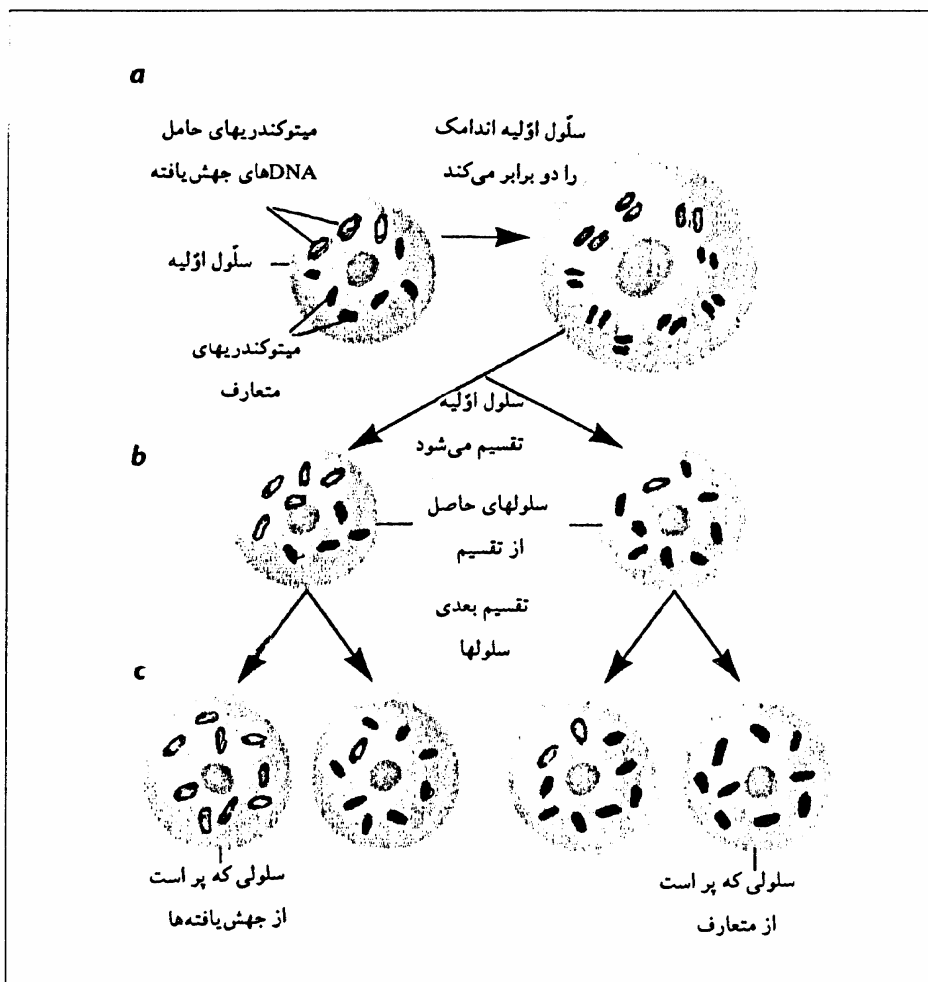
تقسیم برسد.

در نتیجه اگر تخمک لقاح شده‌ای حاوی جهشی در بخشی از DNA میتوکندریایی باشد (حالتی که معروف است به هتروپلاسمی)، یکی از دو سلول حاصل از تقسیم ممکن است تعداد بیشتری از DNA جهش یافته میتوکندریایی به ارث برد و دیگری تعداد بیشتری از DNA میتوکندریایی متعارف، بر اساس قانون احتمالات، بر اثر تکثیر سلولها، جمعیت DNA میتوکندریایی در سلولهای حاصل از تقسیم، به سوی همگن شدن گرایش پیدا می‌کنند (حالت معروف به هوموپلاسمی، یعنی تعداد مولکولهای «متعارف» یا «جهش یافته» غالب خواهد شد (تصویر ۲).

بنابراین کودکی که از یک سلول تخم هتروپلاسمی نتیجه می‌شود ممکن است بعضی از بافت‌هایش صاحب تعداد زیادی DNA میتوکندریایی متعارف گردد و دیگر بافت‌هایش حاوی تعداد زیادی DNA میتوکندریایی جهش یافته شود. از این گذشته تخمکهای یک زن «هتروپلاسم» ممکن است از نظر درصد DNA میتوکندریایی جهش یافته متفاوت باشند؛ بنابراین بافت‌های بچه‌هایش از نظر تعداد و نحوه توزیع مولکولهای جهش یافته در بافتها، و در شدت و حتی نوع علامات مرضی تفاوت آشکار خواهند داشت. ولی افرادی که از جهش هوموپلاسمی بیمار می‌شوند همگی، علامات مرضی مشابه نشان خواهند داد.

جنین تک سلولی حاصل از این اتحاد، دارای هسته منفردی می‌شود که حاوی کروموزومها حامل زن است - یک دست ۱۰۰/۰۰۰ ژنی (که در ۳ میلیارد جفت پایه پراکنده‌اند) از مادر و یک دست ۱۰۰/۰۰۰ ژنی دیگر از پدر. این سلول و سلولهای دیگر حاصل از تقسیمات مکرر آن، سرانجام یک کودک کامل به عرصه می‌رسانند. پیش از آنکه سلولی تقسیم شود، کروموزومهایش به صورتی تقسیم می‌شوند که به هر دو سلول حاصل از تقسیم، یک دست از کروموزومهای کامل مادری و پدری می‌رسد. بدین روش تمام سلولهای بدن صاحب، ژنهای یکسان - و جهش‌های یکسان - می‌شوند.

ژنهای پراکنده در ۱۶۵۶۹ جفت پایه هر دایره DNA میتوکندریایی، به عکس فقط از مادر و آن هم از میتوکندریهای موجود در تخمک به ارث می‌رسند. اسپرم در این زمینه سهمی ندارد. از این گذشته هر تخمک و تمامی سلولهای بدن نه فقط یک میتوکندری بلکه صدها از آن دارد و هر میتوکندری می‌تواند چند مولکول DNA میتوکندریایی داشته باشد. اگر چه هر سلول تقریباً همه میتوکندریها و مولکولهای DNA میتوکندریایی را، قبل از تقسیم شدن دو برابر می‌کند و به هر دو سلول حاصل از سلول تقسیم شده تقریباً به تعداد برابر میتوکندری می‌رسد، اما سلول تقسیم شده تنظیم نمی‌کند که کدام میتوکندری اختصاصی به هر یک از دو سلول حاصل از



سلول حاوی بعضی میتوکندریهای دارای DNA جهش یافته و بعضی DNA کاملاً متعارف (a) غالباً سلولهایی به وجود می‌آورد که با سلول مادر و با یکدیگر از نظر تعداد DNAهای ناقص تفاوت دارند. (b) در نتیجه تقسیم این سلولها تعداد DNAهای آنها به سوی ۱۰۰٪ جهش یافته یا ۱۰۰٪ متعارف تغییر می‌کند (c) این تغییر در جهت همانند شدن در جریان نمو جنین در سلولها رخ می‌دهد. در تخمک‌های زنان نسلهای بعد نیز رخ می‌دهد و باعث می‌شود بعضی از بچه‌ها صاحب DNAهای جهش یافته بیشتری شوند و علامات مرضی شدیدتر از مادرشان داشته باشند.

با تجمع بیشتر جهش‌های سوماتیک، بازده انرژی همچنان نقصان می‌یابد و علامات مرضی تشدید می‌گردند.

حقیقت این است که جهش‌های مادرزادی و سوماتیک ظاهراً به راه‌هایی باعث بیماری می‌شوند که مستقیماً مربوط به کاهش تولید انرژی نیستند. از آنجا که زنجیر تنفسی در تولید انرژی مشارکت دارد، فرآورده‌های سمی موسوم به «رادیکالهای آزاد اکسیژن» تولید می‌شوند. این مشتقات اکسیژن که یک الکترون فرد دارند و بر این اساس بسیار فعالند، می‌توانند به تمامی اجزای سلول حمله بکنند، از جمله به پروتئین‌های زنجیر تنفسی و DNA میتوکندری. هر چیز که مانع سیر الکترون‌ها در زنجیر تنفسی شود، می‌تواند بر انتقال آنها به مولکول اکسیژن بیفزاید و تولید رادیکالهای آزاد را پیش ببرد. بنابراین یک جهش منفرد می‌تواند احتمالاً در یک سیکل تکراری انتقال الکترون بازداشت شده را آغاز کند و به تولید رادیکالهای آزاد فزاینده و جهش‌های بیشتر DNA میتوکندری بینجامد.

یک جهش بزرگ DNA میتوکندری - جهشی که تولید انرژی را چنان کاهش می‌دهد که در همان اوایل زندگی بیماری خطرناک تولید می‌کند - «هتروپلاسمی» خواهد بود، یعنی این‌که ژن جهش یافته همراه ژن متعارف در بافت‌های شخص بیمار وجود خواهند داشت.

دلیل وجود چنین الگویی این است که جهش‌های بزرگ «هوموپلاسمی» (که به همه ژنهای تمامی

خصوصیات جالب بیماریها

بیماریهای حاصل از نقص‌های DNA میتوکندریایی غالباً به ارث می‌رسند ولی گاهی، ابتدا به ساکن در یک تخمک یا در اوائل نمو زندگی جنینی به وجود می‌آیند. جهش‌های اخیر مثل جهش‌های به ارث رسیده، ممکن است در جریان نمو جنین در تمامی بدن توزیع گردند و اثرات عمیق به بار آورند. جهش‌های DNA میتوکندریایی می‌توانند در طول زندگی در تمامی بافتها یا سلولها یا مولکولهای DNA تنها یک سلول به وجود آیند. این تغییرات را جهش‌های سوماتیک (Somatic) می‌گویند.

تجمع جهش‌های سوماتیک می‌تواند بیانگر دو خصوصیت بیماری‌هایی گردد که غالباً از DNA میتوکندریها به ارث می‌رسند.

کسانی که با جهش‌های DNA میتوکندری زاده می‌شوند، غالباً فقط بعد از چند سال یا چند ده سال‌ها تأخیر، بیماری می‌شوند و بیماری آنها با گذشت زمان رو به وخامت می‌گذارد. من و همکارانم فکر می‌کنیم که بسیاری از جهش‌های DNA میتوکندری، فقط اندکی بر کنش میتوکندریها مؤثر می‌افتند و به تمامی بافت‌های بدن امکان می‌دهند که دست کم مدتی انرژی لازم را تولید کنند. ولی افزایش جهش‌های سوماتیک تصادفی در طول زندگی، باعث کاهش بیشتر تولید انرژی می‌شود تا آنکه سرانجام تراز انرژی یک بافت معین بیش از آن افت می‌کند که امکان ادامه کار بدهد. سپس کنش نادرست بافت آغاز می‌شود و علامات مرضی ظاهر می‌گردند.

می‌تواند در افراد مختلف به صورتهای متفاوت خودنمایی کند.

این جهش - یعنی جانشین شدن یک پایه در موضع ۸۹۹- در زیر واحد ATP سنتتاز (مجتمعی که ATP می‌سازد) امینواسید دیگری جانشین می‌سازد.

در خانواده‌ای که چهار نسل آن برای بررسی در اختیار پژوهشگران بود، یک جهش باعث شد چند نفر مبتلا به تحلیل رفتگی جزئی شبکیه چشم، گرداگرد میدان رؤیت (Retinal pigmentosa) شوند؛ فرد دیگری مبتلا به تحلیل رفتگی سخت شبکیه و دستگاه مرکزی اعصاب گردد و دو پسر مبتلا به بیماری بالقوه کشنده کودکی موسوم به «سندروم Lagh» شوند. این بیماری مهلک ناشی از تحلیل رفتن سریع «گره‌های پایه» (basal ganglia) مغز بود که در هماهنگ سازی حرکات مهم‌اند. آشکار است که بروز علامات مرضی متفاوت در این خانواده تا حدود زیادی ناشی از تفاوت «درصد جهش مولکولهای DNA میتوکندری» در بافتهای بیمار است. آنان که درصد بیشتری جهش داشتند، تولید ATP در آنها کمتر و در نتیجه بیماری گسترده‌تر بوده است.

بعضی از جانشین شدنهای موروثی پایه، پیش از آن که مسئله آفرین گردند، باید هوموپلاسمی شوند؛ این گونه جهش‌ها اثراتی قابل پیشگویی به بار می‌آورند. نقایصی موروثی که اکنون عامل «نوروپاتی موروثی چشمی Leber» شناخته می‌شوند (LHON) جزء این گروه‌اند. LHON ابتدا در نوجوانی ظاهر می‌شود

بافتها دست می‌دهد) تولید انرژی را به درجه‌ای کاهش خواهد داد که پیش از به دنیا آمدن کشنده خواهد بود و بنابراین هیچگاه در بیماران دیده نمی‌شوند. به عکس وقتی یک جهش بزرگ «هتروپلاسمی» باشد، ژنهایی که تغییر نیافته‌اند به آن اندازه انرژی تولید می‌کنند که فرد به دوران کودکی یا بعد از آن می‌رسد. بیماری‌های خفیف‌تری که از جهش «هتروپلاسمی» یا «هوموپلاسمی» تولید می‌شوند می‌توانند کاهش مختصری در تولید انرژی به بار آورند.

جهشهای کوچک، اثرات نیرومند

در اینجا، ابتدا مثالهایی از اختلالهایی خواهد آورد که منشأ آنها جهشهای DNA میتوکندری موروثی (جنینی) است. معدودی از این ناخوشی‌ها اسامی معمولی دارند ولی بررسی آنها بینش مهمی درباره چگونگی بیماریزایی DNA میتوکندری به دست می‌دهد. سپس نظر کنونی را درباره این امکان بیان خواهد کرد که جهشهای موروثی و سوماتیک DNA میتوکندری نقش مهمی در فرایند پیری و بیماریهای شایع در اواخر عمر ایفا می‌کنند.

جهشهای گوناگون موروثی، در ژنی که پروتئینی را کد می‌کند، یک جفت پایه (Base) دیگر جای جفت پایه متعارف می‌آورد که نتیجه‌اش تولید امینواسید نادرستی است به جای امینواسید متعارف در پروتئین حاصل. یک چنین جهش «بی‌معنی»، دقیقاً نمایانگر این اصل است که یک جهش هتروپلاسمی DNA میتوکندری،



احتمالاً در سلولهای ژرمینال مادر رخ داده بود، زیرا سلولهای سوماتیک (سلولهای خونی) مادر مورد آزمایش قرار گرفتند؛ نتیجه این بود که فقط DNA متعارف میتوکندری دارند.

معلوم شد که ده جهش دیگر همین ژن باعث اختلالات شدید می‌شوند. مثلاً ۳ جهش باعث «میوپاتی» میتوکندریایی می‌شوند که نوعی ضعف تدریجی عضله است و خصوصیتش داشتن تارهای عضلانی ناقص قرمز رنگ است. دو تا از نقایص ژنتیکی باعث بزرگ شدن تدریجی و غیر متعارف عضله قلب می‌شوند (Hypertrophic Cardiomyopathy). پنج جهش به چند دستگاه بدن آسیب می‌رسانند و مجموعه‌ای از علامات مرضی به بار می‌آورند که به MELAS معروف است. یک جهش مؤلف MELAS حدود ۱/۵٪ دیابت قندی را نیز باعث می‌شود، حتی اگر تراز جهش پایین باشد.

اگر چه بسیاری از جهشهای موروثی سنتز پروتئین در DNA میتوکندری، می‌تواند در جوانی بدفراجم باشند، اما بعضی از آنها شدت کمتری دارند و در اواخر عمر مؤثر واقع می‌شوند. مثلاً جهشی در ژنی که rRNA ناقل آمینواسید «گلوتامین» را کد می‌کند، در ۵٪ اروپایی‌ها پیدا کرده‌اند که بعداً به بیماری آلزایمر دچار می‌شوند.

جهشهایی از DNA میتوکندری که همزمان به بسیاری ژنها دست می‌دهد - از طریق حذف یا مضاعف کردن بخش بزرگی از ماده ارثی - نیز شناخته شده‌اند. این جهشهای «نوتریب»

و بخش مرکزی عصب بینایی از کار می‌افتد و باعث نابینایی مرکز میدان دید می‌شود. جهش DNA میتوکندری، که همه بر انتقال الکترون در اوایل «زنجیره تنفسی» اثر می‌کنند، با هم حدود ۹۰٪ مواردی را باعث می‌شوند که در جهان روی می‌دهند. بیماری‌هایی که هر یک از دو جهش به آنها دست داده باشد عموماً دچار نابینایی داریم می‌شوند ولی آنها که دچار جهش سوم شده باشند گاهی تا حدودی بینایی خود را به دست می‌آورند.

تعدادی از جهش‌های حاصل از تعویض پایه‌ها در DNA میتوکندری، باعث پیدایش تغییر در مولکول rRNA می‌شوند که جزیی از دستگاه پروتئین سازی میتوکندری است؛ این جهشها می‌توانند معارض سنتز ساخته شدن پروتئینهای مختلف میتوکندری گردند و تولید ATP را بسیار کاهش دهند. به همین علت، بیمارانی که با این جهشهای سنتز پروتئین زاده می‌شوند ممکن است به بیماریهای سخت گوناگون مبتلا گردند که عمدتاً مربوط به دستگاه مرکزی اعصاب و ناهنجاری عضلات اند.

موردی که در آغاز مقاله بدان اشاره‌ای کرده‌ام - جوانی که در ۲۸ سالگی از نارسایی کلیه و عفونت مرد - گویای مرگ زایی بالقوه مربوط به جهشهای سنتز پروتئین است. جوان به وسیله جهشی از پا درآمده بود که در آن یک پایه ژن rRNA ناقل حذف شده بود. این مولکول RNA معمولاً ناقل آمینواسید «لوسین» به پروتئین‌هایی است که در میتوکندری ساخته می‌شوند. جهش



(Rearrangement)، مثل مواردی که پایه‌ها عوض می‌شوند بیماریهایی با شدتهای متفاوت تولید می‌کنند.

تغییرات کلی RNA

از اختلالاتی که بیش از همه بررسی شده و نتیجه جهشهای «نوترتیب» اند دو اختلال فلج عضلات چشم و «میوپاتی» میتوکندریایی‌اند: پیشرفت مزمن فلج عضله خارجی چشم (که معمولاً بعد از ۲۰ سالگی رخ می‌دهد) و سندروم Kearns Sayre (که زودتر از ۲۰ سالگی روی می‌دهد و باعث تحلیل رفتن شبکیه، اختلالات قلبی و کوتاهی قد و دیگر علامات مرضی می‌شود). جهشهای «نوترتیب» باعث سندروم Pearson نیز می‌شوند. (بیماری است که کودکان نمی‌توانند سلولهای خونی بسازند و باید سریعاً خون به آنها انتقال داده شود و مبتلا به اختلال کنش لوزالمعده می‌گردند). اگر کودکان زنده بمانند، سرانجام از فلج عضلات چشم و دیگر مشکلات همراه سندروم Kearns - Sayre رنج خواهند برد. متأسفانه مبتلایان به هر یک از این اختلالات با گذشت زمان وضعی بدتر پیدا می‌کنند و بسیاری از آنها از نارسایی تنفس یا دیگر سیستمهای بدن می‌میرند.

سلولهای بدن بیمار مبتلا به یکی از این اختلالات، می‌تواند حاوی مخلوطی از مولکولهای DNA میتوکندری باشد، که بعضی از آنها فاقد ژن و بعضی دارای ژن مضاعف‌اند. ولی از وضع مولکولهای فاقد ژن می‌توان احتمال داد که

بیماری از آغاز سخت است یا نه. DNA فاقد ژن مسلماً ژنهایی از RNA ناقل خواهد داشت که بسیاری از پروتئینهای لازم برای تولید انرژی را، تولید نخواهند کرد. خصوصیت «رو به وخامت گذاشتن بیماری با گذشت زمان» را تا حدودی ناشی از آن می‌دانند که بعضی از بافتها بخصوص بافت عضلانی و دیگر بافتهایی که سلولهای آنها تقسیم نمی‌شوند - DNAهایی را همانند سازی می‌کنند که با نسیب ناقص (فاقد ژن) اند.

کسی نمی‌داند DNAهای فاقد ژن در میتوکندری چرا ترجیحاً در بافتهایی افزایش می‌یابند که سلولهای آن تقسیم نمی‌شوند، ولی دو نظریه اظهار شده است. نخستین نظریه آن است که DNAهای فاقد ژن دایره‌هایی کوچکتر از معمول‌اند و زمان کمتری برای همانندسازی لازم دارند و در نتیجه فراوانتر می‌شوند. نظریه دوم مربوط به سازمان داخلی تارهای عضلانی است. هر تار مجموعه‌ای از چند سلول عضلانی به هم جوش خورده است و در نتیجه چند هسته دارد. یافته‌های مختلف گویای آنند که وقتی یک هسته در مجاورت خود کمبود تولید انرژی تشخیص دهد (مثل کمبود ناشی از جهش ژنهای میتوکندری) تلاش می‌کند که کمبود نیرو را با تحریک همانندسازی میتوکندریهای مجاور جبران کند.

متأسفانه این پاسخ باعث همانندسازی میتوکندریهایی می‌شود که خود سبب کمبود تولید انرژی شده‌اند و بدین صورت وضع بدتر



سهم قابل توجهی در پیری و انواع گوناگون بیماریهای تحلیل برندهٔ مربوط به سالخوردگی، باشند.

پیری و بیماریهای وابسته به آن

چند عامل می‌توانند تولید انرژی در میتوکندریها را با افزایش سن کاهش دهند، حتی اگر ژنهای هسته و میتوکندری در آغاز سالم بوده باشند. قرارداشتن در معرض بعضی از سموم محیط زندگی در درازمدت یکی از آن عوامل است. بسیاری از قویترین سمها، از طریق منع فعالیت میتوکندری، زیان می‌رسانند. عامل دیگر جمع شدن جهش‌های سوماتیک DNA میتوکندری در طول عمر است.

تئوری میتوکندریایی پیری بر این باور است که میتوکندریهای آدمی با گذشت عمر و تولید ATP، رادیکالهای آزاد و اکسیژن تولید می‌کنند و این رادیکالهای آزاد پیوسته به میتوکندریها حمله می‌کنند و در DNAهای میتوکندری جهش به وجود می‌آورند. تجمع مصادفی این چشمهای سوماتیک DNA میتوکندریایی، در افرادی که با ژنهای سالم میتوکندری زندگی را آغاز می‌کنند، چنانچه عمری طولانی داشته باشند. سرانجام تولید انرژی به حد پایین‌تر از لازم خواهد رسانید. جهشهای سوماتیک و بازداشت میتوکندری از فعالیت، با این عمل، علایم معمولی پیری، مثل از دست رفتن حافظه، شنوایی، دید و توان، را ظاهر خواهند ساخت. در افرادی که تولید انرژی در آنها کاستی

می‌شود.

فقدان بعضی ژنهایی که موجب بیماریهای ناشی از میتوکندریها می‌شوند می‌توانند از نسلی به نسل دیگر انتقال یابند ولی خود DNAهای میتوکندری فاقد ژن به ندرت به ارث می‌رسند زیرا سلول یا جنین دارای این گونه DNAهای میتوکندریایی فاقد ژن خواهند مرد. حل این نقص به دست مولکولهایی از DNAی میتوکندری است که ژن مضاعف دارند. این مولکولها دارای همه ژنهای لازم برای تولید انرژی اند و مستقیماً مسئله‌ای ایجاد نمی‌کنند. ولی چون مولکولها همانندسازی داخلی دارند، فرایندهایی را پیش می‌برند، که سرانجام اثر فقدان ژن را خنثی می‌کنند.

گاهی نقص موروثی DNAی میتوکندری باعث انواع زودرس اختلالاتی می‌شود که بسیار کسان را در سالهای بعد زندگی گرفتار می‌کنند، مثل دیابت، ناشنوایی، بیماری قلبی، ضعف عضلانی، مشکلات حرکتی و زوال عقل. از این گذشته محقق شده است که بعضی از جهشهای DNAی میتوکندری علت بخشی از بیماری آلزایمر و دیگر بیماریهای تحلیل برندهٔ نورونها هستند. این الگوها با در نظر گرفتن این واقعیت که تعدادی از بیماریهای تحلیل برندهٔ اواخر عمر، همراه کاهش فعالیت مجتمع‌های پروتئینی دست اندر کار تولید انرژی‌اند (مثل بسیاری از بیماریهای ناشی از DNAی میتوکندری) - گویای آنند که کاهش تدریجی تولید انرژی میتوکندری (ATP) در عصب، عضله یا دیگر بافتها می‌تواند



یافته (خواه به سبب ارث بردن جهشهای هسته‌ای یا میتوکندریایی، خواه سموم و دیگر عوامل) آسیب سوماتیک وارد به DNA میتوکندری، تولید انرژی را به سرعت پایین‌تر از مقدار لازم خواهد بود. و این افراد علامات پیری را زودتر نشان خواهند داد و بیماریهای سالخوردگی در آنها سریعتر از افرادی شدت خواهند یافت که در آغاز کمبودی در توان تولید انرژی نداشته‌اند.

آیا مدرکی برله این نظریه وجود دارد که کاستی تولید انرژی و جهش سوماتیک DNA میتوکندری با سالخوردگی افزایش می‌یابد؟ آری. بررسیهای بسیاری از گروههای پژوهشگر نشان داده‌اند که فعالیت دست کم یک یا دو مجتمع زنجیر تنفسی با افزایش سن، در مغز و عضلات مخطط و قلب و کبد افت می‌کند. از این گذشته، جهشهای به وجود آورنده «باز ترتیب» در DNA میتوکندری، با افزایش سن، در بسیاری از بافتها افزایش می‌یابد بخصوص در مغز (عمدتاً در ناحیه‌های کنترل حافظه و حرکت). نیز نشان داده شده است که جهشهای مؤلف باز ترتیب با افزایش سن، در DNA میتوکندریهای عضله مخطط، عضله قلب، پوست و دیگر بافتها با هم مجتمع تشکیل می‌دهند. بعضی از جهشهای جاننشین شدن «پایه‌ها» که دست اندرکار بیماریهای ارثی DNA میتوکندری‌اند نیز مجتمع به وجود می‌آورند.

تمامی این گزارشها مؤید آنند که معدودی از جهشها پیش از ۳۰ تا ۴۰ سالگی به ترازهای قابل

تشخیص می‌رسند ولی از این سن به بعد افزایش تصاعدی می‌یابند. بررسیهای عضلات پیرها، بخشی از این افزایش را به گسترش انتخابی آن دسته از DNA میتوکندری نسبت می‌دهند که قطعاتی از آنها از دست رفته‌اند.

یافته‌های تأیید کننده

تجزیه و تحلیل بافته‌های افرادی که در اواخر عمر به بیماریهای مزمن تحلیل برنده عصبی و عضلانی مبتلا شده‌اند نیز مؤید این فرضیه است که بعضی از این بیماریها از تجمع جهشهای سوماتیک ناشی می‌شوند. مثلاً افراد مبتلا به بیماری «هنتینگتون» کنترل حرکات خود را از دست می‌دهند و با افزایش سن، در نتیجه به ارث بردن یک جهش مخصوص DNA هستند به زوال عقل دچار می‌گردند. ولی تعداد DNAهای میتوکندری ناقص آنها در سلولهای مغز بیش از تعدادی است که در افراد همسال تندرست آنها وجود دارد و این خود نشانه زیاد بودن نرخ جهش سوماتیک میتوکندریایی است. جهشهای هسته‌ای و میتوکندریایی می‌توانند بخوبی با هم جمع شوند و تولید انرژی را در سلولهای مغز کاهش دهند و در سن بلوغ علامات مرضی به ظهور رسانند.

چنانکه قبلاً اشاره شد، مقداری از بیماری آلزایمر نیز به جهشهای مادرزادی DNA میتوکندری نسبت داده شده است. ولی نارسایی این جهشها در بروز فوری علامات مرضی گویای آن است که به خودی خود کافی برای

تقریباً بیماران نیستند. جهشهای اکسیداتیو (۱) (۲) میتوکندری که اثراتشان را به جهشهای مادرزادی می افزایند ممکن است حلقه مفقوده باشند. واقعیت این است که بافت مغزی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، اکسیداتیو است و تغییرات سوماتیک در DNA میتوکندری است.

یک امکان جالب این است که بخش قابل توجهی از دیابت های نوع ۱ (دیابت های که در سنین سالیانه کمتر می شوند) و حدود میلیونها امریکایی بیشتر از ۲۰ ساله، اکسیداتیو هستند. اینها می توانند داشته باشند. و این چیزی است که هنوز روشن نشده است. افراد مبتلا به این نوع دیابت، انسولین در خون ترشح می کنند ولی کافی برای رفع نیازهای بدن نیست. چنانکه مریدانیم باید به صورت منظم انسولین در دست خود نگهدارند. این چیز است که در بدن DNA میتوکندری انتظار می رود. پژوهشهای بیشتر نشان داده اند که جهشهای ناشی از «باز ترتیب» DNA میتوکندری و جانشین شدن «پایه ها» گاهی می توانند دیابت نوع ۱ را به بار آورند. منطقی است که اگر دیگر جهشها همین اثر را به بار آورند. یک مکانیسم قابل قبول تولید دیابت می تواند این باشد که جهشهای DNA میتوکندری، در نتیجه کاهش سنتز ۸۰۶۲، سلولهای سازنده انسولین را از مقدار انرژی لازم برای ترشح کافی این هورمون محروم می کنند.

پیشینه، جالب دیگر این است که تا زمانی قلبی بیمارانی که مبتلا به «اترواسکلروز» هستند، با پدیدایش جهش های سوماتیک DNA میتوکندری، تشدید می شود. شریانیهای کورونری که به طریقی به رسیدن تیفه می اترواسکلروتیکی مسدود شده اند، ممکن است کاملاً بسته شوند و جریان خون به قلب را سد کنند و عضله قلب را از اکسیژن محروم سازند. این حالت را ایسکمی می نامند. زنجیر تنفسی بدون اکسیژن، از کار می افتد. پس از بازگشت جریان خون، اکسیژن، عضله قلب را احیا می کند. (Reperfusion). این گونه تولید ناگهانی رادیکالهای آزاد، قاعدتاً به DNA میتوکندری عضله قلب آسیب می رساند و مقدار ATP لازم برای انقباض را محدود می سازد. بیمارانی که ششها در نتیجه ایسکمی مزمن منسوخ شده اند، رادیکالهای آزاد، در وقت آنها می خردند. در این وضع خاص، مبتلا به آسیب فراوان DNA میتوکندری می شوند.

بررسیها این گمان را تقویت می کنند که پیدایش شتابدار جهشهای DNA میتوکندری می تواند پیری را تسریع کند. حیواناتی که با غذای محدود پرورش داده می شوند تندرست باقی می مانند و از آنها که با غذای نامحدود بزرگ می شوند، عمری طولانی تر می کنند. حیواناتی که با غذای محدود عمر طولانی می کنند و رادیکالهای آزاد اکسیژن کمتر به وجود می آورند، کمتر در معرض آسیب DNA

تقریباً بیماران نیستند. جهشهای اکسیداتیو (۱) (۲) میتوکندری که اثراتشان را به جهشهای مادرزادی می افزایند ممکن است حلقه مفقوده باشند. واقعیت این است که بافت مغزی افراد مبتلا به دیابت نوع ۲، اکسیداتیو است و تغییرات سوماتیک در DNA میتوکندری است.

یک امکان جالب این است که بخش قابل توجهی از دیابت های نوع ۱ (دیابت های که در سنین سالیانه کمتر می شوند) و حدود میلیونها امریکایی بیشتر از ۲۰ ساله، اکسیداتیو هستند. اینها می توانند داشته باشند. و این چیزی است که هنوز روشن نشده است. افراد مبتلا به این نوع دیابت، انسولین در خون ترشح می کنند ولی کافی برای رفع نیازهای بدن نیست. چنانکه مریدانیم باید به صورت منظم انسولین در دست خود نگهدارند. این چیز است که در بدن DNA میتوکندری انتظار می رود. پژوهشهای بیشتر نشان داده اند که جهشهای ناشی از «باز ترتیب» DNA میتوکندری و جانشین شدن «پایه ها» گاهی می توانند دیابت نوع ۱ را به بار آورند. منطقی است که اگر دیگر جهشها همین اثر را به بار آورند. یک مکانیسم قابل قبول تولید دیابت می تواند این باشد که جهشهای DNA میتوکندری، در نتیجه کاهش سنتز ۸۰۶۲، سلولهای سازنده انسولین را از مقدار انرژی لازم برای ترشح کافی این هورمون محروم می کنند.

بیمارهای DNA میتوکندری

این جدول فقط اسامی بعضی اختلالات را نشان می‌دهد که در نتیجه جهش‌های DNA میتوکندریها رخ می‌دهند. از این اختلالات، از جهشهای هسته‌ای یا دیگر فرایندهایی نیز به وجود می‌آیند که مانع کنش میتوکندریها می‌شوند.

ویژگیها	اختلال
از دست دادن تدریجی توان شناخت فلج عضلات کره چشم و میوپاتی میتوکندریایی تزارهای بالای گلوکز خون که به عوارض مختلف می‌انجامد حرکات غیر متعارف از جمله سختی عضله؛ غالباً همراه تحلیل رفتن گرهای پایه مغز.	بیماری آلزایمر فلج مزمن و تدریجی عضله خارجی کره چشم دیابت قندی مختل شدن تونوس عضلانی
فلج مزمن و تدریجی عضله خارجی کره چشم همراه اختلالاتی مثل خرابی شبکیه، بیماری قلبی، ثقل سامعه دیابت و نارسایی کلیه.	سندروم Kearns - Sayre
از دست رفتن تدریجی مهارتهای حرکتی و کلامی و تحلیل رفتن گرهای پایه بیماری کشنده کودکی	سندروم Leigh
نابینایی دایم، موقت ناشی از آسیب وارد به عصب بینایی اختلال کنش بافت مغز (که غالباً سبب حملات، فلج‌گذرای ناحیه‌ای و زوال عقل می‌شود) و تجمع سمی اسید در خون حملات همراه میوپاتی میتوکندریایی، احتمالاً همراه ثقل سامعه و زوال عقل	نوروپاتی ارثی بینایی Leber آنسفالومیوپاتی میتوکندریایی، اسیدوز لاکتیک و دوره‌هایی مانند سکتة مغزی صرع میکولونیک و تارهای قرمز نامرتب
خرابی عضله که از ضعف و عدم تحمل ورزش فهمیده می‌شود؛ عضلات غالباً دارای تارهای قرمز، نامرتب می‌گردند و مملو از میتوکندریهای نامتعارف هستند که با اثر دادن ماده رنگی مخصوص رنگ عوض می‌کنند.	میوپاتی میتوکندریایی
از دست رفتن نیرو و هماهنگی عضلات، همراه تحلیل رفتن ناحیه‌ای مغز و خرابی شبکیه	ضعف ناشی از عصب عضله، بی‌نظمی حرکات و التهاب رنگدانه‌ای شبکیه
خرابی مغز استخوان کودکی (کاهش سلولهای خون)، نارسایی لوزالمعده، آنها که زنده می‌مانند سندروم Kearns - Sayre نشان می‌دهند.	سندروم Pearson



چگونه می‌توانیم متوجه شویم که هسته‌های میتوکندری آنها کم‌بهره‌تر از موضوعی انرژتی را تشخیص می‌دهند و تکثیر میتوکندریهای نابهنجار را در حوالی آنها تحریک می‌کنند.

ده سال پیش، معیه بی‌بی از زیست‌شناسی چه تصور می‌آوردند که جهش‌های DNA میتوکندری، دست اندرکار همه اختلال مرموز و نیز پیر شدن و انواع بیماری‌های تحلیل برنده‌اند. امروزه پیر شدن و بیماری‌ها، برگه‌های جدیدی در پیکار بین بسیاری بیماری‌ها و حتی، بهتر از آن، با آن‌ها و چگونه می‌توانیم با آن‌ها مبارزه کنیم. بیست و نه سال پیش، ما می‌دانستیم که جهش‌های DNA میتوکندری در پیری زودرس در دست از آب درآید، بررسی‌هایی بیشتر زیست‌شناسی میتوکندری تأثیر فراوانی بر کاهش مقدار قابل توجهی از رنج آدمیان خواهد داشت.

منبع:

Wallace DC. Mitochondrial DNA in aging & disease. Sci Am. 1997; Aug; 22 - 29.

میتوکندری، تیرا می‌گیرند تا آنها که غمناک نامحدود در دسترسشان بوده است.

چه باید کرد؟

اگر آسیب‌رادی‌الوای آزاد باعث تجمع جهش‌های سوماتیک DNA میتوکندری می‌شود و با این عمل بر سرعت پیر شدن می‌افزاید، پس درمانی که موجب توقف تولید این رادیکال‌های آزاد از میتوکندری‌ها می‌شود، نتیجه‌ای از آن است که میتوکندری محافظت می‌شود. می‌توانیم این کار را با خوردن غذاهای سرشار از آنتی‌اکسیدان‌ها انجام دهیم. همچنین می‌توانیم با ورزش و پیاده‌روی در طبیعت، به کاهش تولید رادیکال‌های آزاد کمک کنیم. همچنین می‌توانیم با خوردن غذاهای سرشار از آنتی‌اکسیدان‌ها، به کاهش تولید رادیکال‌های آزاد کمک کنیم. همچنین می‌توانیم با خوردن غذاهای سرشار از آنتی‌اکسیدان‌ها، به کاهش تولید رادیکال‌های آزاد کمک کنیم.

راهکار دیگر کند کردن سرعت پیر شدن، محافظت از ساختار گسترش DNA و جهش‌های مختلف میتوکندری‌ها در عضلات و دیگر بافت‌هاست. دانشمندان بدین منظور در تلاش روشن کردن آن دسته از تأثیرات متقابل مولکول‌ها بر

