

پزشک و دکتری تخصصی ژنتیک

ژنتیک و طول عمر انسان

افزایش طول عمر بزرگترین دستاورد پزشکی، سیستم های بهداشتی و آموزش مدرن است. کاهش شدید مرگ و میر نوزادان، به دلیل پیشرفت سیستم مراقبت های بهداشتی، احتمالاً مهم ترین عاملی است که در افزایش اخیر طول عمر نقش داشته است. علاوه بر این، اتخاذ رویکردهای سبک زندگی سالم به تاخیر در پیری و افزایش طول عمر کمک می کند، بنابراین افزایش طول عمر مشاهده شده در قرن گذشته در کشورهای صنعتی را توضیح می دهد. محیط و سبک زندگی یک فرد، همراه با ژنتیک، بر نحوه پیری آنها تأثیر می گذارد. منطقی است که یک رژیم غذایی مغذی، ورزش منظم و خواب کافی می تواند سلامتی را بهبود بخشد، پیری را به تاخیر بیندازد و طول عمر را تا حدی افزایش دهد و با ترکیب ژنتیکی مطلوب، این امر به بهبودی بزرگ تبدیل شود. این مفهوم را می توان در سطح سلولی توسط هموستاز سلولی که با کمک ژنتیک و اپی ژنتیک نگهداری می شود بررسی کرد. در حالی که ژنتیک مخفف اطلاعات بیولوژیکی در دسترس برای یک سلول است، اپی ژنتیک را می توان به عنوان "فوق ژنتیک" ترجمه کرد. این اصطلاح شامل تمام فرآیندهای بیوشیمیایی می شود که بر بیان ژن بدون تغییر توالی DNA تأثیر می گذارد. این فرآیندها از طریق تغییراتی که کد ژنتیکی را تغییر نمی دهد، اما ساختار آن را تغییر می دهد، ژن

ها را فعال یا سرکوب می کند. بنابراین بر نحوه ترجمه و بیان صحیح ژن ها در یک سلول تأثیر می گذارد. همچنین ارتباط تنگاتنگی بین انواع ژنتیکی و اپی ژنتیک وجود دارد، زیرا اولی با تأثیر بر وضعیت متیلاسیون و استیلاسیون در سطح DNA و هیستون بر دومی تأثیر می گذارد. تخمین زده می شود که حدود 20 درصد از تنوع در طول عمر به عوامل ژنتیکی نسبت داده می شود، در حالی که 80 درصد دیگر ناشی از تعاملات بین تأثیرات محیطی و اجتماعی-اقتصادی است که می تواند بر روند پیری تأثیر بگذارد. اگر به وراثت پذیری صفت استثنایی طول عمر اشاره نکنیم این درست است. در واقع، اگر سنین بالاتر را در نظر بگیریم، مؤلفه ژنتیکی افزایش می یابد، زیرا احتمال اینکه خواهر و برادرهای پسر صد ساله حداقل 17 برابر بیشتر از جمعیت عمومی به سن 100 سالگی برسند، افزایش می یابد.

ژنتیک طول عمر یک زمینه به سرعت در حال توسعه است که تلاش می کند به سوال باستانی در مورد راز طول عمر انسان پاسخ دهد. اولین نقطه عطف این بود که مشخص شود که طول عمر تا چه اندازه به ارث برده شده و به طور ژنتیکی تعیین می شود. بنابراین، اگر ژنتیک باعث طول عمر استثنایی انسان می شود، کدام ژن و چگونه و در نهایت کدام یک از انواع آنها به هموستاز سلولی و ارگانیزم کمک می کند؟ توجه به این نکته مهم است، با توجه به این که به گفته دبندیکتیس و فرانچسکی، "طولانی" به میانگین طول عمر در شرایط ایده آل اشاره دارد که به احتمال زیاد به دلیل ویژگی های ژنتیکی است. آیا این ژن ها عمدتاً در مقاومت استرس، پاسخ ایمنی و تنظیم متابولیک نقش دارند؟ مطالعات ارتباط ژنتیکی (بیشتر مطالعات ارتباط ژنومی) نشان داده است که صدساله ها دارای مشخصات

ژنتیکی متمایز در مقایسه با جمعیت عمومی با غنی سازی قابل توجه در آلل های محافظ پلی مورفیسم های تک نوکلئوتیدی (SNPs) هستند.

مهمترین و شناخته شده ترین ژن های مرتبط با طول عمر (به عنوان مثال Forkhead Growth Box O3 (FOXO3), Sirtuin 1 (SIRT1), آپولیپوپروتئین E (APOE) و Growth Hormone 3 (GH3) را با یک تمرکز بر روی نوع اخیراً کشف شده مرتبط با طول عمر- BPI Fold حاوی اعضای خانواده B 4 (LAV-BPIFB4) می باشند. انتخاب این ژن های مرتبط با طول عمر از طریق مطالعات با این فرض انجام شده است که فقط این ژن ها همبستگی شدیدی بین گونه های ژنتیکی و مسیرهای مرتبط با صفت طول عمر نشان می دهند. در واقع، FOXO3، SIRT1 و GHR عمدتاً در سیگنال دهی فاکتور رشد انسولین/شبه انسولین 1 (IGF-1)، FOXO3 در سیگنال دهی mTOR، APOE و BPIFB4 در سیگنال دهی مرتبط با عملکرد ایمنی و همه مسیرها درگیر هستند. مشخص شد که برای تنظیم طول عمر قابل توجه است. البته در طول سال ها، ژن های کاندید دیگری مرتبط با طول عمر یافت شده اند. از سوی دیگر، زمانی که انواع دیگری یافت شد، مکانیسم های مولکولی این گونه های ژنتیکی کاندید از طریق مدل های in vitro یا in vivo عمیق تر نشده است. به همه این دلایل، به نظر می رسد ارزشمند است که توجه خود را بر روی انواع ژنتیکی (نادر) متمرکز کنیم که پیامدهای عملکردی و اثرات بالینی برای آنها به خوبی شناخته شده است که در طول عمر انسان نقش دارند. یکی از گسترده ترین ژن های مرتبط با طول عمر، ژن FOXO3 است. این ژن یک فاکتور رونویسی را رمزگذاری

می کند که چندین فرآیند بیولوژیکی از جمله التهاب، گلیکولیز هوازی، استرس متابولیک و اکسیداتیو، آپوپتوز و ترمیم DNA را تنظیم می کند. این عملکردها به محافظت در برابر بیماری های مرتبط با افزایش سن (مانند بیماری های قلبی عروقی، دیابت نوع 2، اختلالات عصبی و سرطان) کمک می کند. چندین مطالعه نشان داده اند که انواع خاصی از FOXO3، عمدتاً آلل G پلی مورفیسم rs2802292، با افزایش طول عمر در چندین جمعیت، از جمله گروه های مستقل آمریکایی، آسیایی و اروپایی مرتبط است. علاوه بر FOXO3، سیرتوئین ها (SIRT6) هیستون داستیلازهای حیاتی هستند که در مسیرهای سیگنالینگ حیاتی دخیل هستند و عمدتاً SIRT1 در تنظیم متابولیسم انرژی، التهاب، ترمیم DNA و پیری سلولی شرکت می کند. به نظر می رسد پلی مورفیسم rs7895833 در افراد مسن سالم بیش از حد نشان داده شود. جالب توجه است که FOXO3 یک هدف SIRT1 است و در شرایط استرس اکسیداتیو، این فعل و انفعال از آپوپتوز جلوگیری می کند و منجر به مقاومت در برابر استرس می شود، در نتیجه با اثرات پیری گونه های فعال اکسیژن (ROS) مقابله می کند. ژن کاندید دیگری برای طول عمر توسط Schächter et شناسایی شد. ژن ApoE، که پروتئینی را که در متابولیسم لیپیدها با بیان عمده در کبد و مغز کد می کند، و آن را قادر می سازد بیماری های عصبی و قلبی عروقی را تنظیم کند. ژن ApoE سه ایزوform مختلف به نام های ApoE ε2، ApoE ε3 و ApoE ε4 را نشان می دهد که به ترتیب توسط آلل های ε2، ε3 و ε4 کدگذاری می شوند که هر کدام تأثیر مشخصی بر سلامت و طول عمر دارند. در واقع، اگر آلل ε4 آترواسکلروز محرک ApoE در افراد با عمر

طولانی کمتر باشد، آلل $\epsilon 2$ با توجه به فراوانی بالاتر آن در افراد صد ساله، که در آن می تواند بروز بیماری های قلبی عروقی و نورودژنراتیو را کاهش دهد، با افزایش طول عمر مرتبط است. یافته ها اهمیت ژن GHR و فاکتور رشد شبه انسولین 1 را برجسته می کند. به طور مفصل، نوع ژنوتیپ حذف d3-GHR یک پلی مورفیسم ژنتیکی مرتبط است که تأثیر مثبتی بر طول عمر انسان دارد. مهار محور GH/IGF-1 عمدتاً با افزایش پاسخ استرس اکسیداتیو مرتبط است. مهار محور GH/IGF-1 با افزایش پاسخ استرس اکسیداتیو عمدتاً از طریق تولید کمتر ROS مرتبط است. بنابراین، ژنوتیپ حذفی d3-GHR نشان داد که حاملان این واریانت طولانی تر از ناقلین عمر می کنند. علاوه بر این، دانلون و همکاران نشان دادند که ناقلین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی rs4130113 ژن GHR به ناقلین مبتلا به فشار خون اجازه می دهند تا زمانی که افراد دارای فشار خون نرمال زندگی کنند.

در نهایت، افراد با عمر طولانی از ژنوتیپ هموزیگوت برای آلل جزئی گونه پلی مورفیک rs2070325 ژن BPIFB4 غنی می شوند، که در عدم تعادل پیوندی با سه SNP دیگر است که یک هاپلوتیپ به نام «واریانه مرتبط با طول عمر-LAV» را تشکیل می دهد. LAV-BPIFB4 پتانسیل افزایش طول عمر و کاهش اختلالات مرتبط با افزایش سن را نشان داد و برای هموستاز سلولی مفید است. در واقع، پلی مورفیسم LAV در صدساله ها بیش از حد نشان داده می شود، و علاوه بر این، گروه های مختلف افراد طولانی مدت حامل ژنوتیپ LAV کمتر تحت تأثیر بیماری های مزمن قرار می گیرند و با توجه به جمعیت متوسط می توانند به پیری سالم تر برسند. این به احتمال زیاد به دلیل تأثیر LAV-BPIFB4 در کاهش التهاب،

در شکل دادن به پاسخ ایمنی در محافظت در برابر بیماری های قلبی عروقی و التهاب عصبی، در کاهش مشخصات پیری، و در جوان سازی سیستم ایمنی و عروق است. در مقابل، ایزوفرم دیگری از BPIFB4 (یعنی نوع ژنتیکی نادر RV-BPIFB4) در افراد ضعیف غنی شده است و مسئول اختلالات قلبی است که بر اهمیت ایزوفرم LAV تأکید دارد.

لازم به ذکر است، هاپلوتیپ LAV با تجزیه و تحلیل ژنوتیپ های هموزیگوت در سه جمعیت مستقل (ایتالیایی، آلمانی، و قفقازی آمریکای شمالی) شناسایی شد در حالی که هیچ تفاوتی در سطح آلی مشاهده نشد. آیا این نشانه ای از طول عمر استثنایی به عنوان یک صفت مغلوب است؟ این همچنین توضیح می دهد که چرا در جدایه های ژنتیکی، جایی که سطح بالای خویشاوندی، افزایش صفات مغلوب را تعیین می کند، درجه بالایی از صدسالگی وجود دارد. برای نتیجه گیری، افراد با عمر طولانی دارای مشخصات ژنتیکی محافظتی هستند که با غنی سازی آلل های مفید مشخص می شود، به آنها اجازه می دهد از بیماری های مرتبط با افزایش سن محافظت شوند و به عنوان الگویی برای پیری موفق عمل کنند که احتمالاً به ژنوم منحصر به فرد آنها نسبت داده می شود.