

# دستاوردهای علمی در زمینه تلومر، تلومراز و سرطان

yin kiang hoh

ترجمه: مهرگان روزبه

معلم زیست‌شناسی تهران

## تلومر و پژوهش‌های تلومری

تلومرها از جنس DNA هستند و مانند غلاف پلاستیکی انتهای بند کفش، پایانه کروموزوم‌ها را می‌پوشانند و از خرابی آن‌ها جلوگیری می‌کنند. توالی تلومرهای DNA تتراهیمینا<sup>۱</sup> نخستین بار از سوی الیزابت بلکبورن<sup>۲</sup> و جوزف گال<sup>۳</sup> در سال ۱۹۷۸ تعیین شد. جک زوستاک<sup>۴</sup> و بلکبورن در سال ۱۹۸۲ نشان دادند که توالی‌های منحصربه‌فردی که روی DNA تلومرها وجود دارند، از آسیب‌دیدگی و تجزیه کروموزوم‌ها جلوگیری می‌کنند. در سال ۱۹۸۵ کارول گریدر<sup>۵</sup> و بلکبورن نشان دادند که آنزیم تلومراز می‌تواند بر طول تلومرها بیفزاید. این یافته‌ها نقطه آغاز دوران زیست‌شناسی مولکولی تلومر به‌شمار می‌روند. اهمیت این پژوهش‌ها به‌اندازه‌ای بوده است که در سال ۲۰۰۹ برای همین پژوهش‌ها جایزه نوبل فیزیولوژی و پزشکی به بلکبورن، زوستاک و گریدر تعلق گرفت. اگرچه بی‌گمان این جایزه یکی از هیجان‌انگیزترین وقایع در تاریخ زیست‌شناسی تلومر بوده است؛ اما به هیچ وجه به این معنی نبود که در زمان اهدای آن انسان به نقطه اوج تحقیقات درباره تلومرها رسیده بود. تحقیقات در مورد تلومرها و تلومراز هنوز هم

## اشاره

یافته‌هایی که در مورد تلومرها و تلومراز به دست آمده است، نمونه‌هایی از پژوهش‌های مبتنی بر کنجکاوی علمی هستند. اگرچه در ابتدا این پژوهش‌ها به تعداد اندکی از دانشمندان در زمینه‌ای بسیار تخصصی محدود می‌شود؛ اما پس از چندی کاربردهای آن‌ها در پزشکی مشخص و علم‌بنیادی به علم کاربردی تبدیل شد. معلمان زیست‌شناسی می‌توانند کارهای الیزابت بلکبورن، جک زوستاک و کارول گریدر را به دانش‌آموزان معرفی و به آن‌ها کمک کنند تا دریابند که برخی از پروژه‌های تحقیقاتی بنیادی ممکن است در آینده پی‌آمدهایی بسیار مهم و غیرقابل پیش‌بینی داشته باشند. به علاوه، این مقاله حاوی آخرین یافته‌های علمی در زمینه سرطان است.

## تلومرها از

## جنس DNA

## هستند و

## مانند غلاف

## پلاستیکی

## انتهای بند

## کفش، پایانه

## کروموزوم‌ها را

## می‌پوشانند و

## از خرابی آن‌ها

## جلوگیری

## می‌کنند

با سرعت بسیار در جریان است و هر روز یافته‌های جدیدی در مورد عملکرد تلومرها و سازوکار اساسی آن‌ها رونمایی می‌شود. در این مقاله کارهای اولیه و پیشرفت‌های اخیر در این زمینه را معرفی می‌کنیم.

**کلیدواژه‌ها:** تلومر، تلومراز، پیری، سرطان.

### مقدمه

هم سلول‌های طبیعی و هم سلول‌های سرطانی را می‌توان در آزمایشگاه پرورش داد؛ اما رفتار این دو کاملاً متفاوت است. سلول‌های عادی فقط چند بار و به صورت محدود تقسیم می‌شوند؛ اما سلول‌های سرطانی می‌توانند پیوسته به تقسیم ادامه دهند. شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهند پیری سلولی را می‌توان از روی تقسیم‌های سلولی تعیین کرد، به بیان دیگر، طول عمر سلول را تعداد تقسیم‌های سلولی تعیین می‌کند، نه گذر زمان. این نشان می‌دهد که برای تعداد دفعاتی که یک سلول معمولی می‌تواند تقسیم شود، محدودیت وجود دارد و سلول‌های طبیعی سازوکارهایی درونی برای شمارش تقسیم‌های سلولی دارند. امروزه مشخص شده است که کوتاه شدن تلومرهای کروموزومها، سازوکاری ذاتی برای رساندن سلول‌ها به پیری است (Armanios, 2013). کروموزومها را می‌توان به بند کفش تشبیه کرد که تلومرها غلاف پلاستیکی انتهای آن‌ها را تشکیل می‌دهند و مانع از چسبیدن کروموزومها به هم، ساییده شدن یا آسیب‌دیده شدن آن‌ها می‌شوند و بدین ترتیب از اطلاعات ژنتیک روی کروموزوم محافظت می‌کنند. با این حال، قیاس بین تلومرها و غلاف پلاستیکی بند کفش چندان دقیق نیست، چون غلاف‌های پلاستیکی بند کفش ایستا هستند، در حالی که تلومرها ماهیت پویا دارند و با سرعت ساخته می‌شوند یا ساختار خود را از دست می‌دهند.

### پژوهش‌های اولیه درباره تلومرها

تحقیق در زمینه تلومرها از آزمایش‌های باربارا مک‌کلینتاک<sup>۷</sup> ژنتیک‌دان معروف در دهه ۱۹۳۰ آغاز شد و سپس در دانشگاه میسوری واقع در

کلمبیا و بعد از آن به دست هرمان مولر<sup>۸</sup> در دانشگاه ادینبورو انجام شد. مک‌کلینتاک که در زمینه پایانه‌های شکسته کروموزوم‌های ذرت کار می‌کرد، نتیجه گرفت که کروموزوم‌هایی که به‌طور تجربی یا تصادفی شکسته می‌شوند، با کروموزوم‌هایی که به‌طور طبیعی شکسته می‌شوند، متفاوت‌اند (McClintock, 1931). پایانه‌های شکسته

کروموزومها به راحتی تجزیه می‌شوند و چسبندگی خاصی ایجاد می‌کنند که می‌تواند باعث هم‌جوشی کروموزومها شوند. به عکس، پایانه‌های طبیعی کروموزومها چنین حالت چسبناکی ندارند. مولر که مستقلاً از کار خود روی مگس‌های میوه به همین نتیجه رسیده بود، نام «تلومر»<sup>۹</sup> را که از دو بخش یونانی «تلو» به معنی «پایان» و «مر» به معنی «بخش» تشکیل شده بود، بر آن‌ها نهاد (مولر، ۱۹۳۸). این دو دانشمند پیشنهاد کردند که تلومر می‌تواند در محافظت از کروموزومها نقش داشته باشد؛ اما سازوکار این محافظت در آن زمان هنوز ناشناخته بود.

پیش از دهه ۱۹۶۰، تصور می‌شد که سلول‌های معمولی انسان می‌توانند به طور نامحدود تقسیم شوند. اما هایفلیک<sup>۱۰</sup> و مورهد<sup>۱۱</sup> (۱۹۶۱) گزارش دادند که سلول‌های طبیعی انسان تعداد محدودی تقسیم در محیط کشت انجام می‌دهند. به بیان دیگر، سلول‌ها عمر تکثیر محدودی دارند و در نهایت به پیری سلولی و یا پیری تکثیر دچار می‌شوند.

الکسی اولونیکوف<sup>۱۱</sup> از آکادمی علوم روسیه و جیمز واتسون از آزمایشگاه کلداسپرینگ هاربر<sup>۱۲</sup> نیز به کارهای اولیه در زمینه تلومر کمک کردند. از آنجا که تکثیر DNA فقط از انتهای ۵ به ۳ امکان‌پذیر است و به RNA پرایمر نیاز دارد، شکافی ایجاد می‌شود (شکل ۱). این شکاف‌ها با استفاده از قطعات اوکازاکی مجاور به‌عنوان پرایمر، پُر می‌شوند. با این حال، شکاف‌های پایانه ۵ رشته‌های سنتز شده جدید را نمی‌توان به علت فقدان چنین پرایمری پُر کرد. این مسئله به‌عنوان مسئله تکثیر پایانه<sup>۱۳</sup> شناخته می‌شود. اولونیکوف (۱۹۷۱) و واتسون (۱۹۷۲) به طور

### طول عمر

### سلول

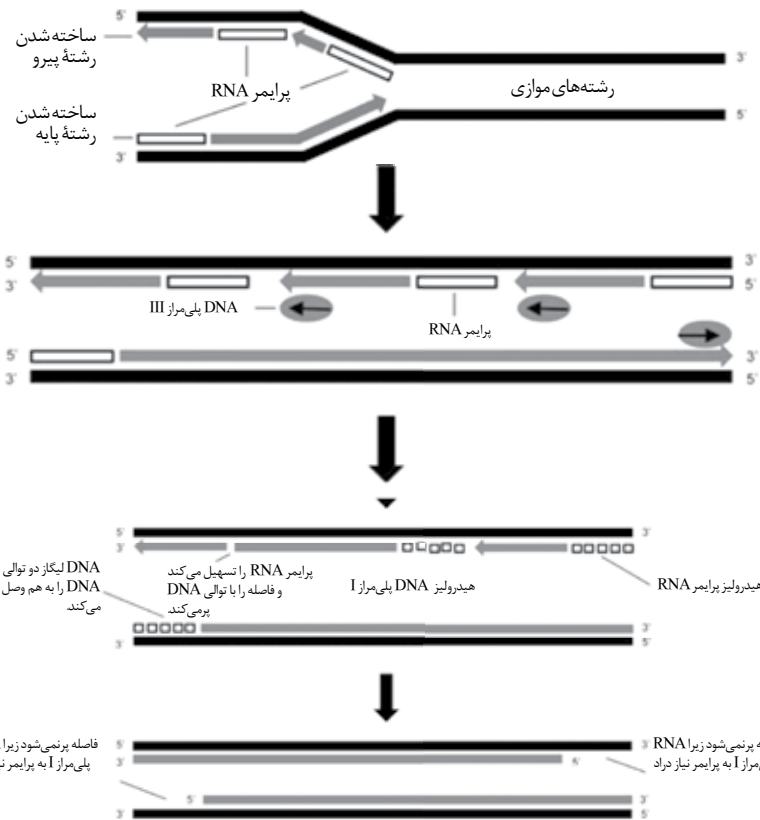
### را تعداد

### تقسیم‌های

### سلولی تعیین

### می‌کند، نه

### گذر زمان



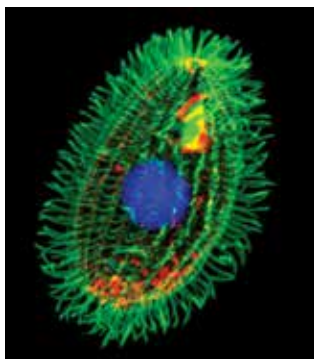
شکل ۱. مسئله تکثیر پایانی

مستقل این مشکل را شناختند و اشاره کردند که مولکول‌های DNA جدید سنتز شده با ۳ باز رها می‌شوند. آن‌ها پیشنهاد کردند که چنین تکثیر ناقصی از DNA در هر بار تقسیم سلولی منجر به کوتاه شدن تلومرها می‌شود. اولونیکوف هم چنین پیشنهاد کرد که پایان عمر تکثیر سلول ممکن است به علت کوتاهی طول تلومرها باشد.

### ساختار و عملکرد تلومرها

دوران مولکولی تحقیقات مربوط به تلومرها در اواخر دهه ۷۰ میلادی آغاز شد. در این زمان، الیزابت بلکبرن مشغول مطالعات پسادکتری خود، زیر نظر جوزف گال از دانشگاه ییل بود. آن‌ها در حال تحقیق در مورد کروموزوم‌های جاندار تک‌سلولی *Tetrahymena thermophila* بودند. تتراهیمنای دارای مقادیر زیادی مولکول‌های DNA نسبتاً کوتاه با نام مینی کروموزوم است. بلکبرن این مینی کروموزوم‌ها را استخراج و آنالیز کرد و دریافت که آن‌ها حاوی یک توالی شش نوکلئوتیدی TTGGGG هستند که چندین بار روی یک رشته DNA تکرار می‌شود و این تکرارهای پشت‌سرهم در رشته دیگر DNA به صورت شش نوکلئوتید

تلومرها  
علاوه بر  
محافظت از  
مولکول‌های  
DNA در  
برابر تخریب،  
پایانه‌های  
کروموزوم‌ها  
را نیز  
در برابر  
هم‌جوشی  
محافظت  
می‌کنند



*Tetrahymena thermophila*

تتراهیمنای سردهای از جانداران میزبان تک‌سلولی است که در آب‌های شیرین زندگی می‌کنند و می‌توانند از زندگی کودرستی به انگلی و بیماری‌زا تغییر وضعیت بدهند. گونه‌هایی از این جانداران که به عنوان مدل در پژوهش‌های زیست‌پزشکی کاربرد دارند، عبارتند از: *T. pyriformis* و *thermophila*.

دارای یک نوع توالی تکراری هستند که خاص همان‌گونه است. با این حال، همان توالی تکراری ممکن است در جانداران مختلف دیگر هم وجود داشته باشد. برای نمونه، توالی تکراری تلومر انسان‌ها، TTAGGG، در تلومر کپک نورو سپورا، کپک مخاطی فیزاروم و پروتوزوئر تریپانوزوم یافت می‌شود (Blackburn, 1991). معلوم شده است که تعداد واحدهای تکرار شونده در تلومرهای افراد متعلق به یک گونه از جانداران و حتی بین سلول‌های مختلف یک جاندار متفاوت است. با این حال، هر گونه دارای یک میانگین خاص از تعداد این تکرارهاست. برای نمونه، متوسط تکرار در تلومرهای تتراهیمنها ۷۰ و در انسان ۲۰۰۰ است.

عملکرد تلومرها توسط زوستاک و بلکبرن در اوایل دهه ۱۹۸۰ بعد از ملاقات غیرمترقبه آن‌ها در کنفرانس پژوهشی گوردون<sup>۱۴</sup> کشف شد. زوستاک سپس پژوهش‌های خود را در دانشکده پزشکی هاروارد ادامه داد. او مشاهده کرد که مولکول‌های DNA پلاسمیدهای خطی مخمر وقتی که وارد سلول‌های مخمر می‌شوند، به سرعت تجزیه می‌شوند. آن‌ها تصمیم گرفتند آزمایشی بین‌گونه‌ای انجام دهند و لذا بررسی کردند که آیا تلومرهای تتراهیمنها می‌توانند مولکول‌های DNA پلاسمید خطی مخمر را از شکسته شدن در سلول‌های مخمر محافظت کنند. بلکبرن تلومرهای تتراهیمنها را خالص کرد و در همین حال زوستاک تلومرها را به هر دو طرف مولکول‌های DNA پلاسمید خطی متصل و آن‌ها را به سلول‌های مخمر وارد کرد. نتایج شگفت‌انگیز بود: تلومرهای تتراهیمنها مولکول‌های DNA پلاسمید خطی مخمر را از تجزیه محافظت کردند (Szostak & Blackburn, 1982). از آنجا که تلومرهای تتراهیمنها از مولکول‌های DNA جانداران کاملاً متفاوت محافظت کردند، زوستاک و بلکبرن وجود یک سازوکار زیستی ناشناخته را که با گونه‌های دور از هم وجود دارد فرض کردند. هم‌اکنون عملکرد حفاظتی تلومرها در خط تکاملی از تتراهیمنها تا انسان مشخص شده است.

تحقیقات نشان داده‌اند که DNA تلومری توسط پروتئین‌های محدودکننده محافظت می‌شود (Gomez et al., 2012). ساختار و بیوشیمی بسیاری از این پروتئین‌ها مشخص شده است. محققان با مشاهده سلول‌های تغییر یافته یا حذف پروتئین‌ها از سلول‌ها عملکردهای مختلفی برای این پروتئین‌ها پیشنهاد کرده‌اند. DNA تلومری انسان

توسط یک کمپلکس شش جزئی به نام شلترین<sup>۱۵</sup> متصل می‌شود که شامل (TRF۱، TRF۲، TIN۲، TPP۱، Rap۱ و POT۱) است. تصویر فعلی که از نتایج مطالعات متعدد به دست آمده، این است که تلومر ساختاری بسیار پویاست. پروتئین‌ها می‌توانند با سرعت زیاد از تلومر خارج شوند. از این رو، ساختار تلومری به طور مداوم ساخته و تجزیه می‌شود.

تلومرها علاوه بر محافظت از مولکول‌های DNA در برابر تخریب، پایانه‌های کروموزوم‌ها را نیز در برابر هم‌جوشی محافظت می‌کنند. این پروتئین‌های تلومری دستگاه تعمیر DNA سلولی را از اشتباهات تلومری در پایانه‌های شکسته حفظ می‌کند. اگر دستگاه تعمیر DNA فعال شود، سلول‌ها تقسیم را متوقف می‌کنند و در نهایت می‌میرند.

## تلومراز

تلومراز آنزیمی است که مسئول سنتز DNA تلومرهاست. کارول گریدر<sup>۱۶</sup> هنگامی که دانشجوی بلکبرن بود این آنزیم را کشف کرد (Greider & Blackburn, 1985). آن‌ها تلومراز را خاص کردند و نشان دادند که این آنزیم یک کمپلکس ریبونوکلوپروتئینی است. نیمه پروتئینی آن فعالیت ترانس کریپتازی معکوس دارد و به اختصار به صورت TERT معرفی می‌شود. جزء RNA به‌عنوان الگوی برای سنتز DNA تلومری عمل می‌کند که به اختصار TERC نامیده می‌شود. هر دو جزء پروتئینی و RNA حتی در دورترین خویشاوندان یوکاریوتی ویژگی‌های حفاظت شده‌ای دارند.

آنزیم تلومراز تقریباً در همه جانداران یوکاریوتی سنتز می‌شود. تعداد و انواع سلول‌های بیان‌کننده تلومراز گونه‌های مختلف به طور گسترده‌ای متفاوت است. مثلاً، بسیاری از سلول‌های موش بالغ تلومراز-مثبت هستند؛ در حالی که چنین سلول‌هایی در انسان کمیاب است. سلول‌های انسانی تلومراز-مثبت شامل سلول‌های زاینده، سلول‌های بنیادی جنینی، برخی سلول‌های بنیادی در افراد بالغ، حدود ۹۰ درصد از سلول‌های سرطانی و تعداد کمی از سلول‌های بدنی، مانند سلول‌های سفید خون (Artandi & DePinho, 2010). ده درصد باقی‌مانده سلول‌های سرطانی فاقد تلومرازند و طول تلومر را با سازوکاری به نام طویل شدن جانشینی تلومرها<sup>۱۷</sup> حفظ می‌کنند (Dunham et al., 2000). این توضیح می‌دهد که چرا سلول‌های زاینده، سلول‌های بنیادی و سلول‌های سرطانی قادر به تقسیم‌های مکرر هستند، در حالی که

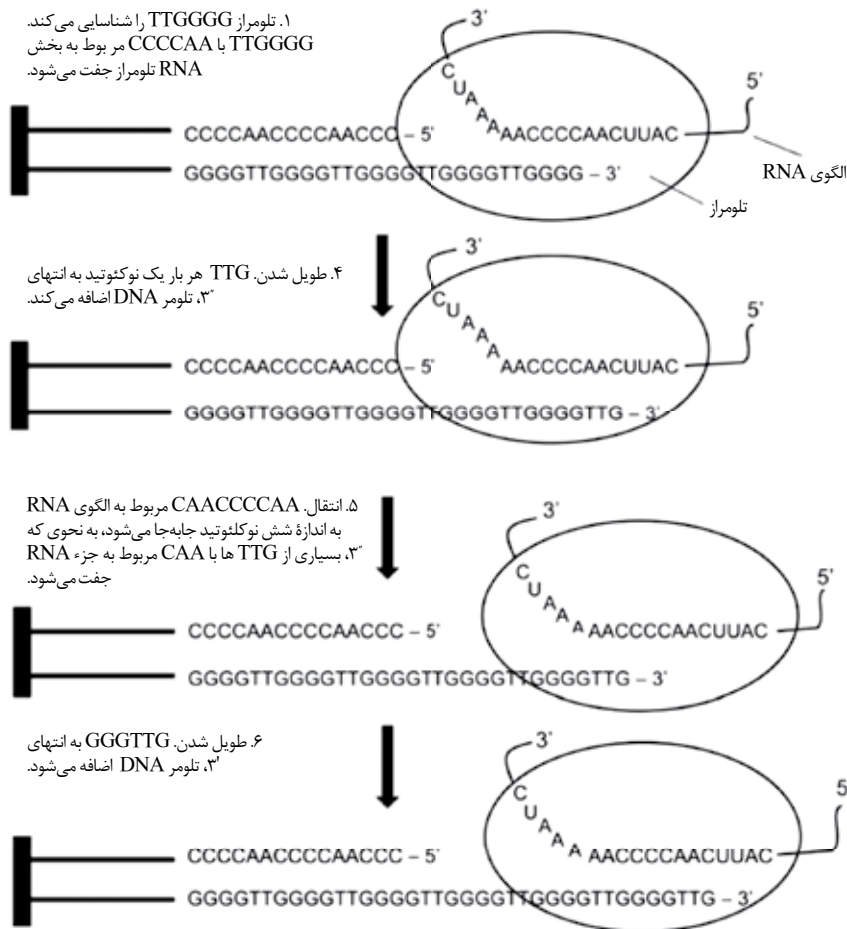
سلول‌های بدنی نمی‌توانند.

تتراهیمناهستند، دارند.

تحقیقات در مورد پیری در بسیاری از زمینه‌ها پیشرفت کرده است. امروزه مشخص شده است که پیری فرایندی بسیار پیچیده است و تحت تأثیر عوامل متعددی قرار می‌گیرد که کوتاه شدن تلومرها یکی از آنهاست. این فرضیه می‌تواند توضیح دهد که چرا موش‌ها و انسان‌ها دوره‌های زندگی متفاوتی دارند. موش‌ها در مقایسه با انسان‌ها عمر کوتاهی دارند، با این حال، موش دارای تلومرهای بلند است و سلول‌های بدنی موش‌های بالغ اغلب دارای فعالیت تلومرازی هستند. بالعکس، انسان دارای تلومرهای نسبتاً کوتاه است و فعالیت تلومرازی در بیشتر سلول‌های بدن انسان وجود ندارد. بدیهی است که طول عمر بیشتر موش‌ها از عواملی غیر از تفاوت ویژه گونه‌ها در زیست‌شناسی تلومرها ناشی می‌شود. مشخص شده است که طول تلومر با سن زیستی سلول‌های بدنی انسان عادی کاهش می‌یابد

## تلومر، تلومراز و پیری

تتراهیمنامقدار زیادی تلومر و تلومراز دارد و بنابراین، می‌تواند به طور نامحدود تقسیم شود. چنین جاندارانی بی‌مرگ هستند و می‌توانند پیوسته تقسیم شوند. این ویژگی بی‌مرگی جانداران تک‌سلولی به آن‌ها مزیت انتخابی می‌دهد و از انقراض آن‌ها جلوگیری می‌کند. با این حال، اگر تلومراز تتراهیمنامهار شود، تلومرها به تدریج کوتاه‌تر می‌شوند و تقسیم سلولی متوقف می‌شود. بنابراین، می‌توان جاندار بی‌مرگ را با مهار کردن تلومراز به جاندار فنانپذیر تبدیل کرد. این امر اهمیت تلومراز را در تلومرها و حفظ تکثیر سلولی را نشان می‌دهد. اکنون به‌طور منطقی این سؤال پیش می‌آید که تلومرها و تلومراز چه نقش‌هایی در پیری جانداران پرسیلولی مانند موش و انسان که بسیار پیچیده‌تر از



شکل ۲. مدلی برای طولی شدن تلومرها در تتراهیمنام

**پیری فرایندی  
بسیار پیچیده  
است و  
تحت تأثیر  
عوامل متعددی  
قرار می گیرد  
که کوتاه شدن  
تلومرها یکی از  
آن‌هاست**

نرخ متوسط ۲۷ جفت باز در سال کاهش می‌یابد ( $p < 0/0001$ ) و با مصرف روزانه یک بسته سیگار، پنج جفت باز ( $p < 0/0004$ ) از دست می‌رود. از این رو، فرسایش تلومرها ناشی از کشیدن یک بسته سیگار در روز در طول یک دوره ۵۰ ساله با از دست دادن با احتمال از دست دادن ۹/۳ سال عمر برابری می‌کند. با این حال، همه افراد سیگاری پیش از این مرگومیر زودرس را تجربه نمی‌کنند. در واقع، بخش کوچکی از این افراد برای زنده ماندن در سنین بالاتر مدیریت می‌شوند. فرض بر این است که این افراد سیگاری عمر طولانی دارند، زیرا در ژنوم آن‌ها دارای مجموعه‌ای از ۲۱۵ نوکلئوتید منفرد وجود دارد. که به آن‌ها امکان می‌دهد تا آسیب‌های ناشی از مصرف بلندمدت دود را از طریق فعال‌سازی مکانیسم‌های تعمیر و نگهداری سلول‌های بدنی و سازوکارهای تعمیری جبران کنند (Levine & Crimmins, 2016).

چاقی هم با سرعت بخشیدن به کوتاه شدن تلومرها ارتباط دارد. والدس و همکاران (۲۰۰۵) گزارش دادند که تلومرهای سلول‌های سفید خون زنان چاق به طور قابل توجهی کوتاه‌تر از زنان لاغر است. مطالعه دیگری که روی بزرگسالان و کودکان انجام شده، نشان می‌دهد که تلومرهای بزرگسالان چاق در سلول‌های خونی سفید خود نسبت به هم‌تایان دارای وزن عادی، کوتاه‌تر است؛ اما این مورد در کودکان مشاهده نمی‌شود (Zannolli et al., 2008).

هاکسها و همکاران (۲۰۰۹) طول تلومرهای سلول‌های سفید خون افسران پلیس راهنمایی را که در معرض آلودگی ترافیک قرار داشتند، با کارمندان اداری که درون دفتر کار می‌کردند، مقایسه کردند. قرار گرفتن در معرض آلودگی ترافیک، یعنی قرار گرفتن در معرض میزانی از بنزن و تولوئن، نتایج نشان می‌دهند که تلومرهای افسران پلیس راهنمایی و رانندگی نسبت به کارکنان اداری در هر رده سنی کوتاه‌تر است. در میان افسران پلیس ترافیک، آنان که در مناطق پرترافیک کار می‌کنند، نسبت به آن‌هایی که در مناطق کم‌ترافیک قرار دارند، تلومرهای کوتاه‌تر دارند. همین‌طور، در یک مطالعه توسط پوانلو و همکاران (۲۰۱۰)<sup>۲۱</sup>، معلوم شده است که تلومرهای لنفوسیت‌های آن گروه از کارگران آشپزخانه که در معرض هیدروکربن‌های آروماتیک چندحلقه‌ای قرار دارند، به طور قابل توجهی کوتاه‌تر از دیگران است و طول آن‌ها با تعداد سال‌هایی که در معرض قرار داشته‌اند، کاهش پیدا کرده است. توجه داشته باشید

(Armanios, 2013). کاوتون و همکاران (۲۰۰۳)<sup>۱۸</sup> گزارش دادند که نرخ زنده ماندن افراد دارای تلومرهای کوتاه‌تر، کمتر است. در میان افرادی که بیش از ۶۰ سال سن دارند، افرادی که تلومرهای کوتاه‌تر دارند، نسبت به افراد دارای تلومرهای بلندتر سه برابر بیشتر از بیماری قلبی و هشت برابر بیشتر از بیماری عفونی می‌میرند. در بسیاری پژوهش‌ها کوتاه شدن تلومرها به پیر شدن انسان و بیماری‌های پیری مرتبط بوده است (Shammas, 2011). برای نمونه، کاهش طول تلومرها در سلول‌های سفید خون با افزایش بیماری‌های قلبی عروقی، پرفشاری خون، پوکی استخوان و دیابت نوع ۲ همراه است. در مقابل، تلومرهای بلند در ارتباط با سال‌ها زندگی سالم است. رابطه بین تلومر، تلومراز و پیری در بیماری‌هایی که دچار نوعی بیماری ژنتیک به نام دیس کراتوز مادرزادی<sup>۱۹</sup> هستند، نشان داده شده است (Armanios, 2013). جهش در ژن‌های کدکننده تلومراز منجر به کاهش سطح تلومراز شده است. کوتاه شدن شتابناک تلومرها در مبتلایان به این اختلال، با شروع زودرس بسیاری از بیماری‌های مربوط به پیری و مرگ زودرس مرتبط است. این مبتلایان نیز به احتمال زیاد موی سفید، طاسی سر، التیام آهسته زخم‌ها، اختلالات روده‌ای و ناباروری خواهند داشت. آیا یک مدل موش که مقلد بیماری دیس کراتوز مادرزادی است، عوارض مشابهی نشان می‌دهد؟ نه تنها موش‌های پیر بالغ فاقد تلومراز دچار آسیب‌های بافتی و نقص اندام‌ها هستند، بلکه فعال کردن دوباره تلومراز منجر به برگشت قابل توجه گستره وسیعی از آسیب‌های بافتی و تخریب اندام‌ها می‌شود (Jaskelioff et al., 2011). این خبر دلگرم‌کننده است، چون نشان می‌دهد که پیری زودرس بافت‌ها و نقص اندام‌ها در ارتباط با کاهش فعالیت تلومراز است و ممکن است قابل بازگشت باشد.

بررسی‌های متعددی روی اثرهای عوامل تشکیل‌دهنده سبک زندگی بر تلومرها و پیری انجام شده است. به نظر می‌رسد عواملی از قبیل سیگار کشیدن، چاقی، قرار گرفتن در معرض آلاینده‌ها، فشارهای روانی و غذاهای دارای لینولئیک‌اسید کوتاه شدن تلومرها را تسریع می‌کنند. در مقابل، مصرف غذاهای غنی از فیبر، اسیدهای چرب امگا ۳ و آنتی‌اکسیدان‌ها و ورزش باعث کاهش فرایند کوتاه شدن تلومرها می‌شوند.

سیگار کشیدن کوتاه شدن تلومرها را تسریع می‌کند (Valdes et al., 2005). پژوهشی که در مورد ۱۱۲۲ زن انجام شده، نشان می‌دهد که طول تلومرها با



بررسی‌های  
متعددی روی  
اثرهای عوامل  
تشکیل‌دهنده  
سبک زندگی  
بر تلومرها و  
پیری انجام شده  
است. به نظر  
می‌رسد عواملی  
از قبیل سیگار  
کشیدن، چاقی،  
قرار گرفتن در  
معرض آلاینده‌ها،  
فشارهای روانی  
و غذاهای دارای  
لینولئیک‌اسید  
کوتاه‌شدن  
تلومرها را تسریع  
می‌کنند

که این پژوهشگران اثر کاهش طبیعی تلومرها را که با افزایش سن کاهش می‌یابند، نادیده گرفته‌اند.

فشارهای روانی میزان فرسایش تلومرها و پیری را افزایش می‌دهند. اپل و همکاران (۲۰۰۴) گزارشی دادند که سلول‌های سفید خون زنان سالم که در مرحله پیش از قاعدگی هستند و در معرض فشارهای روانی زیادی در زندگی روزمره قرار دارند، در مقایسه با گروه کنترل فعالیت تلومرازی کمتر و تلومرهای کوتاه‌تر دارند. تفاوت در طول تلومرها بین زنان گروه آزمایشی و گروه کنترل حداقل ۱۰ سال بیشتر از سن زنازی است که در معرض فشارهای روانی زیاد قرار ندارند.

کسیدی و همکاران (۲۰۱۰) ارتباط بین طول تلومرهای سلول‌های سفید خون را با عوامل مختلف موجود در رژیم غذایی ۲۲۸۴ زن را مورد مطالعه قرار دادند. مشخص شده است که طول تلومرها با فیبر موجود در غذاها ارتباط مثبت دارد؛ اما با دریافت رژیم غذایی دارای لینولئیک‌اسید ارتباط منفی دارد. فرزانه‌فر و همکاران (۲۰۱۰) در پژوهشی نشان دادند که رژیم غذایی غنی از اسیده‌های چرب امگا ۳ باعث کاهش فرسایش سلول‌های سفید خون انسان می‌شود؛ در حالی که کمبود اسیده‌های چرب امگا ۳ باعث افزایش نرخ کوتاه شدن تلومرها می‌شود. شن و همکاران (۲۰۰۹) گزارشی دادند که رژیم غذایی دارای مقدار زیادی آنتی‌اکسیدان، مانند ویتامین C، ویتامین E و بتاکاروتن باعث افزایش طول تلومرهای سلول‌های سفید خونی انسان می‌شود، در حالی که کمبود این مواد باعث کوتاه‌تر شدن تلومرها می‌شود. آنتی‌اکسیدان‌ها از تلومرها در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از عوامل خارجی و داخلی DNA می‌شوند.

ورنر و همکاران (۲۰۰۹) گزارشی دادند که سلول‌های سفید خون ورزشکاران استقامت، فعالیت تلومرازی بالاتر و بیان بیشتری از پروتئین‌های تثبیت‌کننده تلومرها را نشان می‌دهد؛ اما کوتاه شدن تلومرها در مقایسه با گروه کنترل‌های غیرورزشکار، کاهش می‌دهد. این نتیجه نشان‌دهنده اهمیت ورزش در حفظ تلومرها و کاهش سرعت پیری است.

### تلومر، تلومراز و سرطان

قوی‌ترین فرضیه پذیرفته‌شده برای تومورزایی به شرح زیر است. وقتی یک فرد کاملاً رشد کرده، تلومراز توسط سلول‌های زاینده و سلول‌های بنیادی او تولید می‌شود؛ اما در بیشتر سلول‌های بدنی او سرکوب می‌شود. زمانی که سلول‌های بدنی تقسیم می‌شوند، تلومرها به تدریج کوتاه‌تر می‌شوند. هنگامی که طول

تلومرها به اندازه‌های بحرانی می‌رسد، سلول‌ها وارد مرحله پیری می‌شوند. با این حال، اگر جهش‌های ژنتیک در ژن‌هایی مانند ژن‌های سرکوب‌کننده تومور رخ دهند، سلول‌ها می‌توانند پیری را دور بزنند و به تقسیم ادامه دهند. در بسیاری از سلول‌ها، تلومراز سرکوب می‌شود و تلومرها تقریباً به طور کامل فرسوده می‌شوند و در نهایت می‌میرند. در تعداد اندکی از سلول‌ها، جهش‌های دیگری ممکن است منجر به فعال‌سازی تلومراز شوند؛ از این رو تلومرهای کوتاه‌شده می‌توانند حفظ شوند و سلول‌ها نامیرا، جاودان یا سرطانی می‌شوند. دانشمندان بر این باورند که کوتاه شدن پی‌درپی تلومرها در سلول‌های عادی و مرگ احتمالی آن‌ها سازوکاری مهم و ضدسرطانی است. در اصل، فعال‌سازی تلومراز برای حفظ تلومرها یک گام مهم در تومورزایی پستان است (Artandi & DePinho, 2010). با این حال، این فرضیه توضیح نمی‌دهد که چرا برخی از تومورهای پیشرفته فاقد تلومرازند، یا چرا برخی از سلول‌های بدنی از قبیل سلول‌های سفید خون تلومراز تولید می‌کنند. حضور تلومراز در اغلب سلول‌های سرطانی و نبود آن در اغلب سلول‌های عادی باعث افزایش این امید می‌شود که درمان سرطان با مسدود کردن عملکرد تلومراز با استفاده از مواد شیمیایی برای مهار فعالیت، یا واکسن‌هایی برای فعال کردن دستگاه ایمنی بدن برای مهار واکنش ایمنی در برابر سلول‌های بیان‌کننده تلومراز امکان‌پذیر باشد. چندین نوع واکسن برای سرطان‌ها در آزمایش‌ها بالینی آزمایش شده‌اند (Gomez et al., 2012). با این حال، دو مشکل باید قبل از اینکه متوقف کردن تلومراز برای درمان سرطان مؤثر باشد، حل شوند. اولین مسئله این است که حدود ده درصد از سلول‌های سرطانی مسیرهای جایگزین را برای حفظ تلومرها توسعه داده‌اند و در نتیجه تکثیر آن‌ها را نمی‌توان با بازدارنده‌های تلومراز یا واکسن‌ها متوقف کرد. مسئله دوم، خطر آسیب به سلول‌های سالم است که در آن‌ها سطح بالای تلومراز ضروری است، مانند سلول‌های زاینده و سلول‌های بنیادی. از این رو بازدارندگی تلومراز در چنین سلول‌هایی می‌تواند باروری، التیام زخم‌ها و تولید سلول‌های خونی را مختل کند.

### نتیجه‌گیری

تحقیق در مورد تلومرها از زمان شناخته شدن قطعات تکراری DNA در پایانه‌های کروموزوم‌های تتراهیمننا پیشرفت‌های قابل توجهی داشته است. طویل کردن تلومرها توسط تلومراز در اصل وسیله‌ای است که باعث

na, P. L., Cerrudo, C. S., Ghiringhelli, P. D., & Alonso, D. F. (2012). Telomere structure and telomerase in health and disease (review). *International Journal of Oncology*, 41(5), 1561–1569.

11. Greider, C. W., & Blackburn, E. H. (1985). Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*, 43, 405–413.

12. Hayflick, L., & Moorhead, P. S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research*, 25, 585–621.

13. Hoxha, M., Dioni, L., Bonzini, M., Pesatori, A. C., Fustinoni, S., Cavallo, D., . . . Baccarelli, A. (2009). Association between leukocyte telomere shortening and exposure to traffic pollution: A cross-sectional study on traffic officers and indoor office workers. *Environmental Health*, 8, 41–49.

14. Jaskeliouff, M., Muller, F. L., Paik, J. H., Thomas, E., Jiang, S., Adams, A. C., . . . DePinho, R. A. (2011). Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature*, 469(7328), 102–106.

15. Levine, M. E., & Crimmins, E. M. (2016). A genetic network associated with stress resistance, longevity, and cancer in humans. *Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences & Medical Sciences*, 71(6), 703–712.

16. McClintock, B. (1931). Cytological observations of deficiencies involving known genes, translocations and an inversion in *Zea mays*. *Missouri Agricultural Experiment Station Research Bulletin*, 163, 1–30.

17. Muller, H. J. (1938). The remaking of chromosomes. *Collecting Net*, 13, 181–198.

18. Olovnikov, A. M. (1971). Principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides. *Dokl Akad Nauk SSSR*, 201(6), 1496–1499.

19. Pavanello, S., Pesatori, A. C., Dioni, L., Hoxha, M., Bollati, V., Siwinka, E., . . . Baccarelli, A. (2010). Shorter telomere length in peripheral blood lymphocytes of workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Carcinogenesis*, 31(2), 216–221.

20. Shammass, M. A. (2011). Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Current opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 14(1), 28–34.

21. Shen, J., Gammon, M. D., Terry, M. B., Wang, Q., Bradshaw, P., Teitelbaum, S. L., . . . Santella, R. M. (2009). Telomere length, oxidative damage, antioxidants and breast cancer risk. *International Journal of Cancer*, 124(7), 1637–1643.

22. Szostak, J. W., & Blackburn, E. H. (1982). Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell*, 29(1), 245–255.

23. Valdes, A. M., Andrew, T., Gardner, J. P., Kimura, M., Oelsner, E., Cherkas, L. F., . . . Spector, T. D. (2005). Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet*, 366(9486), 662–664.

24. Watson, J. D. (1972). Origin of concatemeric T7 DNA. *Nature New Biology*, 239, 197–201.

25. Werner, C., Furster, T., Widmann, T., Poss, J., Roggia, C., Hanhoun, M., . . . Laufs, U. (2009). Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation*, 120(24), 2438–2447.

26. Zannolli, R., Mohn, A., Buoni, S., Pietrobelli, A., Messina, M., Chiarelli, F., & Miracco, C. (2008). Telomere length and obesity. *Acta Paediatrica*, 97(7), 952–954.

27. Zvereva, M. I., Shcherbakova, D. M., & Dontsova, O. A. (2010). Telomerase: Structure, functions, and activity regulation. *Biochemistry (Moscow)*, 75(13), 1563–1583.

#### منبع ترجمه

The American Biology Teacher, Vol. 79, No 8, pages. 615–620, ISSN 0002-7685, electronic ISSN 1938-4211.

می شود تتراهیمنا از کروموزومها محافظت کند و نیز فرایندی بنیادی در سلول های یوکاریوتی است. بررسی این فرایند که زمانی ناشناخته بود، ممکن است منجر به کشف راهبردهای جدیدی برای بازسازی بافتها و مبارزه با سرطان در انسانها شود. اگرچه چندین چالش در راه تحقق این امر وجود دارد، تحقیقات اخیر منجر به کشف راهحلهایی برای برخی از این چالشها شده است، در نتیجه استفاده از تلومراز و بازدارندههای تلومراز در مبارزه با سرطانها در آینده وجود دارد.

#### پی نوشتها

1. Tetrahymena
2. Elizabeth Blackburn
3. Joseph Gall
4. Jack Szostak
5. Carol Greider
6. Barbara McClintock
7. Hermann Muller
8. Telomere
9. Hayflick
10. Moorhead
11. Alexey Olovnikov
12. Cold Spring Harbor Laboratory
13. end replication problem
14. Gordon Research Conference
15. shelterin
16. Carol Greider
17. alternative lengthening of telomeres
18. Cawthon et al. (2003)
19. dyskeratosis congenita
20. Hoxha et al. (2009)
21. Pavanello et al. (2010)
22. Epel et al. (2004)
23. Cassidy et al. (2010)
24. Farzaneh-Far et al. (2010)
25. Shen et al. (2009)
26. Werner et al. (2009)

#### منابع

1. Armanios, M. (2013). Telomeres and age-related disease: How telomere biology informs clinical paradigms. *Journal of Clinical Investigation*, 123(3), 996–1002.
2. Artandi, S. E., & DePinho, R. A. (2010). Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis*, 31(1), 9–18.
3. Blackburn, E. H., & Gall, J. G. (1978). A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena. *Journal of Molecular Biology*, 120(1), 33–53.
4. Blackburn, E. H. (1991). Structure and function of telomeres. *Nature*, 350 (6319), 569–573.
5. Cassidy, A., De Vivo, I., Liu, Y., Han, J., Prescott, J., Hunter, D. J., & Rimm, E. B. (2010). Associations between diet, lifestyle factors, and telomere length in women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5), 1273–1280.
6. Cawthon, R. M., Smith, K. R., O'Brien, E., Sivatchenko, A., & Kerber, R. A. (2003). Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet*, 361(9355), 393–395.
7. Dunham, M. A., Neumann, A. A., Fasching, C. L., & Reddel, R. R. (2000). Telomere maintenance by recombination in human cells. *Nature Genetics*, 26(4), 447–450.
8. Epel, E. S., Blackburn, E. H., Lin, J., Dhabhar, F. S., Adler, N. E., Morrow, J. D., & Cawthon, R. M. (2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*, 101(49), 17312–17315.
9. Farzaneh-Far, R., Lin, J., Epel, E. S., Harris, W. S., Blackburn, E. H., & Whooley, M. A. (2010). Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA*, 303(3), 250–257.
10. Gomez, D. E., Armando, R. G., Farina, H. G., Men-