

دکتر عباس افراه
بورد تخصصی آزمایشگاه بالینی



میتوکندری و سلامت

کشف نقش‌های فراوان میتوکندری در تندرستی و بیماری

سلول‌ها به اشتراک گذاشته شوند یا حتی توسط سلول‌های سرطانی ربوده شوند. آن‌ها همچنین مولکول‌های پیام‌رسان تولید می‌کنند که از طریق جریان خون حرکت کرده و فعالیت‌های مختلف بدن را تنظیم می‌کند. افزون بر این، میتوکندری‌ها در شرایط استرس با تقسیم شدن یا تغییر شکل واکنش نشان می‌دهند.

میتوکندری‌ها همچنین چیزی بیش از انرژی برای سلول‌های ما فراهم می‌کنند. آن‌ها می‌توانند بر نحوه عملکرد نورون‌ها تأثیر بگذارند و حتی می‌توانند فرآیندی را برای حذف سلول‌های آسیب‌دیده از بدن، به نام آپوپتوز، آغاز کنند. از آنجایی که میتوکندری‌ها در بسیاری از فرآیندهای بدن نقش دارند، محققان اکنون فکر می‌کنند که ممکن است در ایجاد بسیاری از بیماری‌ها و اختلالات نقش داشته باشند. این امر میتوکندری را به هدفی وسوسه‌انگیز برای درمان‌های جدید و تلاش‌های پیشگیرانه تبدیل می‌کند.

تقویت ماهیچه‌ها

بخش زیادی از دانش ما درباره میتوکندری از مطالعه‌ی اختلالات ارثی میتوکندریایی به دست آمده است. این بیماری‌های نادر، گاهی ناشی از جهش در ژنوم کوچک میتوکندری است، اما جهش در ژن‌های هسته‌ای که پروتئین‌های مرتبط با میتوکندری را می‌سازند نیز می‌تواند موجب بروز آن‌ها شود. این اختلالات تقریباً همیشه باعث آسیب پیشرونده به عضلات و اغلب سیستم عصبی می‌شود.

میتوکندری‌های موجود در سلول‌ها، بیشتر انرژی مورد نیاز بدن برای زنده ماندن را تولید می‌کنند. آن‌ها همچنین در بسیاری از عملکردهای حیاتی سلولی دیگر نیز نقش دارند. این مقاله پژوهشی به بررسی این موضوع می‌پردازد که چگونه دانش به دست آمده از این نیروگاه‌های کوچک حیاتی درون سلول‌ها، می‌تواند به پیشبرد روش‌های جدید برای پیشگیری و درمان بیماری‌ها کمک کند.

میتوکندری اصطلاحی علمی برای ساختارهای کوچکی است که تقریباً در تمام سلول‌های انسان یافت می‌شود. همان‌طور که پژوهشگران به تدریج آشکار می‌کنند، این ساختارهای کپسولی شکل نقشی اساسی در سلامت و بیماری ایفا می‌کند.

میتوکندری‌ها، اندامک‌هایی درون سلولی هستند که وظایف ویژه‌ای را بر عهده دارند. دانشمندان اغلب آن‌ها را نیروگاه سلول می‌نامند، زیرا حدود ۹۰٪ انرژی مورد نیاز سلول را تولید می‌کنند. این انرژی در قالب مولکولی به نام ATP ذخیره می‌شود؛ مولکولی که می‌توان آن را به باتری پر از انرژی تشبیه کرد که هنگام نیاز تخلیه می‌شود.

هرچه نیاز سلول به انرژی بیشتر باشد، تعداد میتوکندری‌های آن نیز افزایش می‌یابد. سلول‌هایی مانند سلول‌های ماهیچه‌ای، نورون‌ها و سلول‌های کبدی که فعالیت انرژی‌بر دارند، ممکن است صدها تا هزاران میتوکندری در خود جای دهند.

میتوکندری‌ها در میان اندامک‌ها، ویژگی‌های منحصربه‌فردی دارند. آن‌ها تنها اندامکی هستند که ژنوم مستقل دارند و ۳۷ ژن را در خود جای داده‌اند. این ژن‌ها فقط از طریق سلول تخم مادربه ارث می‌رسند. میتوکندری‌ها می‌توانند در شرایط بحرانی میان

دکتر برایان گلنسی، پژوهشگر NIH که میتوکندری‌های عضلانی را مطالعه می‌کند، می‌گوید: «این سلول‌ها از پرانرژی‌ترین سلول‌های بدن هستند.» او توضیح می‌دهد: «مغز بخش کوچکی از جرم بدن را تشکیل می‌دهد، اما سهم بزرگی از انرژی را مصرف می‌کند و زمانی که شروع به حرکت و ورزش می‌کنیم، عضلات می‌توانند تا ۹۰ درصد از کل تقاضای انرژی بدن را به خود اختصاص دهند.»

وقتی میتوکندری در اختلالات ارثی قادر به تولید انرژی کافی نباشد، پیامدها می‌تواند از خستگی و ضعف عضلانی تا کاهش بینایی و شنوایی و حتی فلج یا مرگ متغیر باشد. اما آسیب میتوکندری محدود به بیماری‌های ارثی نیست. اکنون می‌دانیم که اختلال عملکرد میتوکندری می‌تواند در بیماری‌های شایعی مانند دیابت، بیماری‌های قلبی، بیماری‌های کبدی و زوال عقل نیز نقش داشته باشد.

عملکرد میتوکندری معمولاً با افزایش سن کاهش می‌یابد. گلنسی می‌گوید: «اینکه این کاهش ناشی از خود پیری است یا به دلیل کاهش فعالیت بدنی با افزایش سن؟ تفکیک این دو دشوار است.» او اضافه می‌کند که در بیماری‌هایی مانند دیابت نیز مشخص نیست که اختلال عملکرد میتوکندری علت بیماری است یا پیامد آن. با این حال، تقویت عملکرد میتوکندری یک راهبرد درمانی جذاب برای بسیاری از بیماری‌های مزمن و ارثی به شمار می‌رود.

یکی از رویکردهای نوین، تغییر موقعیت فیزیکی میتوکندری‌ها در سلول است. آزمایشگاه گلنسی تلاش می‌کند جایگاه میتوکندری‌ها را در سلول‌ها بهتر درک کند و در صورت امکان آن را تغییر دهد. در بسیاری از بیماری‌ها، میتوکندری‌ها از محل طبیعی خود دور شده و به بخش‌هایی از سلول مهاجرت می‌کنند که کارایی کمتری در تولید انرژی دارند.

گلنسی توضیح می‌دهد: «میتوکندری‌ها به تنهایی عمل نمی‌کنند. محل قرارگیری آن‌ها در سلول تعیین می‌کند که با کدام بخش‌های سلول تعامل داشته باشند.»

در یک مطالعه‌ی اخیر روی مگس میوه، او و همکارانش توانستند با دستکاری فعالیت ژن‌های خاص، موقعیت اندامک‌ها را در سلول‌های ماهیچه‌ای تغییر دهند. آن‌ها اکنون در تلاش‌اند این تغییر را به‌طور اختصاصی بر میتوکندری

اعمال کنند تا بررسی کنند آیا جایگاهی فیزیکی میتوکندری می‌تواند به بهبود عملکرد سلول کمک کند یا خیر.

نورون‌های مغز، نخاع و سیستم عصبی محیطی نیز از پرمصرف‌ترین سلول‌های بدن از نظر انرژی هستند. پژوهشگران درحال بررسی این موضوع‌اند که آیا اختلال در عملکرد میتوکندری این سلول‌ها می‌تواند در بروز بیماری‌های عصبی شایع نقش داشته باشد و آیا میتوکندری می‌تواند هدف مناسبی برای درمان باشد یا خیر.

آزمایش‌های بالینی در حال بررسی این پرسش‌اند که آیا افزایش تولید انرژی توسط میتوکندری در مغز می‌تواند به کاهش علائم بیماری آلزایمر کمک کند. شواهد همچنین نشان می‌دهد که میتوکندری‌ها در برخی افراد نقش مهمی در ایجاد بیماری پارکینسون دارند.

در بیماری پارکینسون، نورون‌های تولیدکننده‌ی دوپامین-به‌ویژه در ناحیه‌ای از مغز به نام جسم سیاه- به تدریج از بین می‌روند. این فرایند به بروز لرزش، مشکلات حرکتی و نیز اختلالات شناختی و خلقی منجر می‌شود. درمان‌هایی که سطح دوپامین را در مغز افزایش می‌دهند، می‌توانند برای مدتی به کنترل علائم کمک کنند. اما دکتر لوری سندرز، پژوهشگر اختلالات حرکتی در دانشگاه دوک، توضیح می‌دهد: «ما هنوز درمانی نداریم که بتواند روند بیماری را تغییر دهد.»

مطالعاتی که با هدف کند کردن، متوقف کردن یا حتی معکوس کردن مرگ نورون‌ها در پارکینسون انجام شده‌اند، تاکنون نتایج امیدوارکننده‌ای نداشته‌اند. سندرز توضیح می‌دهد که اکنون روشن شده است که پارکینسون می‌تواند علل گوناگونی داشته باشد و هر یک از این علل ممکن است به درمان متفاوتی نیاز داشته باشد.

یکی از این علل احتمالی، اختلال عملکرد میتوکندری است. در یک مطالعه‌ی تازه، سندرز و همکارانش آزمایشی به نام Mito DNADX را برای تشخیص آسیب DNA میتوکندری (mtDNA) توسعه دادند. این آزمایش نشان داد که میزان آسیب mtDNA در سلول‌های خونی افراد مبتلا به پارکینسون به‌طور قابل توجهی بیشتر از افراد سالم است. سندرز می‌گوید: «امیدواریم در آینده بتوانیم از چنین

احتمالی میتوکندری در شرایطی مانند افسردگی، اضطراب و پیری استفاده می‌کند.

آسیب‌های ویروسی

عفونت‌ها نیز می‌توانند بر عملکرد میتوکندری تأثیر بگذارند. بسیاری از پژوهشگران اکنون معتقدند که آسیب میتوکندری ناشی از ویروس‌ها ممکن است سرخ‌هایی در باره‌ی برخی بیماری‌های پزشکی دیرپا و پیچیده در خود داشته باشد.

یکی از این بیماری‌ها انسفالومیلیت میالژیک/سندرم خستگی مزمن (ME/CFS) است؛ اختلالی که دهه‌ها برای دانشمندان یک معمای پزشکی بوده است. این بیماری در گروه «سندرم‌های پسا ویروس» قرار می‌گیرد؛ یعنی وضعیتی که پس از رفع ظاهری عفونت در بدن ایجاد شده و ادامه می‌یابد. دکتر پاول هوانگ، پژوهشگر میتوکندری در NIH، توضیح می‌دهد که ME/CFS یک مشکل پیچیده است و احتمالاً در افراد مختلف علل متفاوتی دارد. افراد مبتلا به ME/CFS معمولاً خستگی ناتوان‌کننده، عدم تحمل ورزش، مشکلات شناختی و بدتر شدن علائم پس از فعالیت‌های حتی خفیف (که به آن کسالت پس از فعالیت گفته می‌شود) را تجربه می‌کنند. از آنجا که علامت اصلی این بیماری کمبود انرژی است، پژوهشگران این پرسش را مطرح کرده‌اند که آیا اختلال عملکرد میتوکندری می‌تواند در برخی بیماران نقش داشته باشد یا خیر.

در سال ۲۰۲۳، تیمی از پژوهشگران NIH به همراه هوانگ، پروتئینی به نام WASF3 را در ابتلای یک زن به ME/CFS دخیل دانستند. این پروتئین در پاسخ به سیگنال‌های استرس از یک مسیر سیگنالینگ به نام مسیر پاسخ به استرس شبکه آندوپلاسمی (ER) در سلول‌ها افزایش می‌یابد و این افزایش بیش از حد، تولید انرژی میتوکندری را مختل می‌کند.

هوانگ توضیح می‌دهد که این سازوکار ممکن است در

آزمایش‌هایی برای شناسایی افرادی استفاده کنیم که چه بسا از داروهای جدیدی که برای جلوگیری از آسیب DNA میتوکندری طراحی شده‌اند، بیشترین سود را می‌برند.»

تیم او در حال طراحی یک کارآزمایی بالینی است که با استفاده از این آزمایش و سایر نشانگرهای آسیب میتوکندری، بیماران را به صورت شخصی‌سازی شده‌تر تحت درمان‌های تجربی پارکینسون قرار دهد. او می‌گوید: «هدف ما این است که بیمار مورد نظر را با داروی مناسب تطبیق دهیم.»

در همین حال، پژوهشگران دیگری در حال بررسی نقش میتوکندری در بهداشت روان و واکنش افراد به عوامل استرس‌زای زندگی هستند. دکتر مارتین پیکارد، پژوهشگر دانشگاه کلمبیا که ارتباط میان میتوکندری و ذهن را مطالعه می‌کند، می‌گوید: «ما می‌دانیم که یک آبشار استرس-بیماری وجود دارد و قرار گرفتن در معرض استرس، به اصطلاح می‌تواند به زیر پوست نفوذ کند و مجموعه‌ای از مشکلات مزمن جسمی و روانی ایجاد کند.»

تیم او در حال بررسی این فرضیه است که میتوکندری ممکن است در این فرایند نقش کلیدی داشته باشد. او می‌گوید: «فرضیه‌ی ما این است که آبشار استرس-بیماری در واقع آبشار استرس-انرژی-بیماری است. اگر یک عامل استرس‌زا نتواند ظرفیت انرژی و سلامت میتوکندری را مختل کند، فرد معمولاً حال خوبی خواهد داشت. اما اگر استرس از توان سیستم برای تولید انرژی فراتر رود، ممکن است بر سلامت روان و جسم تأثیر بگذارد.» برای آزمودن این فرضیه، تیم او پایگاه داده‌ای به نام MiSBIE (Mitochondrial Stress, Brain Imaging, and Epigenetics) ایجاد کرده است. آن‌ها داوطلبانی با اختلالات اثری شناخته‌شده‌ی میتوکندری و نیز افراد سالم را وارد مطالعه کرده‌اند.

پژوهشگران داده‌های گسترده‌ای درباره‌ی عملکرد فیزیکی و واکنش‌های استرسی شرکت‌کنندگان جمع‌آوری کرده‌اند. نخستین گام آن‌ها بررسی این موضوع بوده است که آیا پاسخ‌های مولکولی به استرس در افراد دارای میتوکندری آسیب‌دیده با افراد سالم تفاوت دارد یا خیر.

تیم پیکارد اکنون از این پایگاه داده برای بررسی نقش

راه‌هایی برای داشتن میتوکندری‌های سالم

در حالی که پژوهشگران همچنان در حال کشف نقش‌های پیچیده‌ی میتوکندری در سلامت انسان هستند، راهکارهای ساده و عملی وجود دارد که می‌تواند به حفظ سلامت این نیروگاه‌های سلولی کمک کند.

دکتر گلنسی می‌گوید: «ورزش یک عامل کلیدی است. و منظور فقط ورزش رسمی نیست؛ کار در باغ، قدم زدن در محله یا هر فعالیتی که بدن را به حرکت وادارد، مفید است.» دکتر سندرز نیز تأکید می‌کند: «ورزش برای مغز هم سودمند است و به میتوکندری‌های مغزی کمک می‌کند.» او اضافه می‌کند که خواب کافی نیز برای سلامت این اندامک‌ها ضروری است: «خواب به مغز اجازه می‌دهد بخشی از مواد زائد خود را پاکسازی کند و این فرایند به عملکرد بهتر میتوکندری‌ها کمک می‌کند.»

دکتر پیکارد به نقش تغذیه اشاره می‌کند: «کم‌خوری و پرهیز از قندهای افزوده برای سلامت میتوکندری مفید است.» او توضیح می‌دهد که احساس گرسنگی، سلول‌ها را تحریک می‌کند تا فرایند کنترل کیفیت میتوکندری را فعال کنند و میتوکندری‌های آسیب‌دیده یا فرسوده را حذف نمایند. «این فرایند تنها زمانی رخ می‌دهد که بدن در حالت گرسنگی باشد؛ وقتی بیش از حد غذا خورده‌اید، چنین اتفاقی نمی‌افتد.»

سندرز در جمع‌بندی می‌گوید: «در واقع، تمام توصیه‌های عمومی درباره‌ی سبک زندگی سالم: ورزش، خواب کافی، تغذیه مناسب، به سلامت میتوکندری‌های ما نیز کمک می‌کنند.»

نوشته‌ی شارون رینولدز-NIH

<https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/mitochondria-health>

سایر سندرم‌های پساویروس، از جمله کووید طولانی نیز نقش داشته باشد. میلیون‌ها نفر در ایالات متحده با کووید طولانی زندگی می‌کنند؛ وضعیتی که در آن علائم حداقل سه ماه پس از عفونت اولیه با SARS-CoV-2 ادامه می‌یابد. بسیاری از این علائم، از جمله خستگی، کسالت پس از فعالیت و «مه مغزی»، با ME/CFS مشابه‌اند.

هوانگ می‌گوید: «شواهدی داریم که نشان می‌دهد WASF3 در برخی بیماران مبتلا به کووید طولانی نیز افزایش می‌یابد. بنابراین اگر نتایج آزمایش‌های ما در ME/CFS مثبت باشد، بررسی این مسیر در کووید طولانی نیز منطقی خواهد بود.»

ویروس SARS-CoV-2 ممکن است از راه‌های دیگری نیز بر میتوکندری اثر بگذارد. یک مطالعه‌ی اخیر با بودجه‌ی NIH نشان داد که این ویروس می‌تواند تولید انرژی میتوکندری را در طول عفونت مسدود کند. این اختلال باعث می‌شود سلول‌ها به حالتی تغییر کنند که مواد لازم برای تکثیر ویروس را بیشتر تولید کنند. در برخی افراد، میتوکندری در اندام‌هایی مانند قلب، کلیه، کبد و غدد لنفاوی حتی پس از پاک شدن ویروس نیز بهبود نمی‌یابد.

یافتن راه‌هایی برای جلوگیری از این آسیب میتوکندریایی در طول عفونت می‌تواند به کاهش شدت بیماری و پیشگیری از کووید طولانی کمک کند.

در ادامه‌ی پژوهش‌ها، هوانگ و همکارانش نمونه‌های بافت عضلانی ۱۴ فرد مبتلا به ME/CFS را با نمونه‌های ۱۰ فرد سالم مقایسه کردند و دریافتند که سطح WASF3 در بیشتر بیماران به طور قابل توجهی بالاتر است.

در آزمایش‌های سلولی، مسدود کردن WASF3 باعث شد میتوکندری دوباره بتواند انرژی را در سطح طبیعی تولید کند. اکنون پژوهشگران در حال برنامه‌ریزی یک کارآزمایی بالینی با استفاده از دارویی تأیید شده توسط FDA هستند که برای کاهش استرس ER بازطراحی شده است.

هوانگ می‌گوید: «امیدواریم با مهار تولید بیش از حد WASF3 بتوانیم عملکرد میتوکندری را بهبود دهیم و علائم بیماران را کاهش دهیم.»