مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی‌ام/شماره ۲۱۸/هفته چهارم بهمن ماه ۱۳۹۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۸/۱۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۰/۲۵

مکانیسم‌های اثر محدودیت کالری در به تعویق انداختن پیری: مروری بر شواهد موجود

ام‌البنین کافشانی[۱]، دکتر رضا غیاثوند[۲]، لیلا درویشی[۱]

مقاله مروری

چکیده

مکانیسم پیری موضوع تحقیقات زیادی می‌باشد و مداخلات بالقوه را برای به تأخیر انداختن پیری و بیماری‌های مخرب وابسته به پیری در انسان تسهیل کرده است. فرایند پیری تحت تأثیر عوامل محیطی قرار می‌گیرد. محدودیت کالری مؤثرترین و قابل دستکاری‌ترین عامل محیطی برای افزایش طول عمر در مدل‌های حیوانی مختلف می‌باشد. اگر چه مکانیسم دقیقی که محدودیت کالری روی طول عمر اثر می‌گذارد، هنوز روشن نیست؛ اما به تازگی مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک و مکانیسم‌های مولکولی به عنوان عامل اصلی برای کنترل طول عمر و پیری وابسته به تغذیه شناخته شده‌اند. مکانیسم مولکولی کاهش آسیب اکسیداتیو بافتی با کاهش تولید رادیکال‌های آزاد میتوکندریایی و یا تنظیم مسیرهای متابولیکی همراه می‌باشد. در مکانیسم اپی‌ژنتیک دو کد اپی‌ژنتیک اصلی، متیلاسیون DNA و تغییرات هیستونی مطرح هستند و به نظر می‌رسد که به طور بالقوه بر ساختمان کروماتین و در نتیجه روی بیان ژنی ژن‌های مربوط اثر می‌گذارد. در این مقاله‌ی مروری ما پیشرفت‌های فعلی در تنظیم مولکولی و اپی‌ژنتیک در پاسخ به محدودیت کالری و نحوه‌ی اثر محدودیت کالری را بر پیری سلولی و افزایش توانایی و طول عمر در یک زندگی سالم در انسان‌ها بررسی کردیم.

واژگان کلیدی: محدودیت کالری، اپی‌ژنتیک، پیری

ارجاع: کافشانی ام‌البنین، غیاثوند رضا، درویشی لیلا. **مکانیسم‌های اثر محدودیت کالری در به تعویق انداختن پیری: مروری بر شواهد موجود.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۱؛ ۳۰ (۲۱۸): ۲۲۹۰-۲۲۷۰

مقدمه

با توجه به افزایش امید به زندگی و پیر شدن جوامع تمایل محققین به بررسی فرایند پیری و بیماری‌های وابسته به آن در نیم قرن گذشته و به ویژه دو دهه‌ی اخیر افزایش یافته است. این مطالعات به طور عمده بر روی ارگانیسم‌ها از جمله مخمرها، کرم‌ها، پرندگان و موش‌ها انجام شده و اطلاعات با ارزشی در رابطه با عوامل مؤثر بر طول عمر به ما داده است (۵-۱).

تاکنون مشخص شده است که فرایند پیری می‌تواند به وسیله‌ی عوامل مداخله‌کننده‌ی زیادی از جمله عوامل محیطی، ژنتیکی و دارویی تحت تأثیر قرار گیرد (۸-۶). مطالعه‌ی دو قلوهای همسان که ژنوتیپ مشابه دارند و اغلب فنوتیپ‌های متفاوت را نشان می‌دهند، مشخص می‌کند که عوامل محیطی بیرونی در تفاوت‌های بین اشخاص مانند حساسیت به بیماری و توان زندگی طولانی‌تر تأثیر می‌گذارند (۱۲-۹). یکی از عوامل محیطی که به طور خاص مورد توجه قرار گرفته است، رژیم غذایی می‌باشد. کنترل رژیم غذایی به عنوان یک عامل محیطی اصلی اثر عمیقی روی جنبه‌های متعددی از سلامتی از جمله

۱- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، مرکز تحقیقات امنیت غذایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر رضا غیاثوند
Email: ghiasvand@hlth.mui.ac.ir

پیری دارد و محدودیت کالری مؤثرترین دستکاری محیطی است که می‌تواند در گونه‌های متفاوت باعث افزایش طول عمر شود (۱۴-۱۳). در واقع اثر قابل توجه محدودیت دریافت کالری (CR یا Calorie restriction) بر روی پیری، اولین بار در مدل تجربی حیوانی که توسط McCay و همکاران مطالعه شد، نشان داده شد (۱۵). آن‌ها پی بردند که موش‌هایی که یک رژیم غذایی با کالری محدود مصرف می‌کنند نسبت به گروه شاهد که رژیم معمول را دریافت می‌کنند طول عمر طولانی‌تری دارند. بعد از آن، یافته‌های تحقیقات زیادی اثرات CR را روی طول عمر در بین یوکاریوت‌های مختلف از جمله مخمر، کرم‌ها، پرندگان، ماهی و حتی پستانداران نشان داد (۵-۳).

محدودیت کالری یعنی مصرف ۲۰ تا ۴۰ درصد از کالری معمول روزانه در حالی که دریافت سایر مواد مغذی کافی باشد (۱۶). در بیشتر مطالعات CR در موش‌ها توانست باعث افزایش معنی‌داری در طول عمر ۵۰ درصد از موش‌ها شود (۲۱-۱۷). نشان داده شده است که CR علاوه بر افزایش طول عمر در موش‌ها باعث به تعویق افتادن محدوده‌ی وسیعی از بیماری‌های مرتبط با سن مانند سرطان، دیابت، آترواسکلروز، بیماری‌های قلبی- عروقی و بیماری‌های تحلیلی عصبی، بیماری‌های کلیوی، بیماری‌های خودایمنی و بیماری‌های تنفسی در پستانداران بالاتر مانند گونه‌های غیر انسانی و انسان‌ها می‌شود (جدول ۱) (۲۴-۲۲، ۱۶) . از آن جایی که چون بروز بیماری با سن افزایش پیدا می‌کند و سهم اصلی در مرگ و میر را دارد، بنابراین CR ممکن است با اثر مطلوب روی کلیه‌ی جنبه‌های سلامت انسان روی فرایند پیری اثر بگذارد.

قابل ذکر است که تعدادی از رژیم‌های غذایی می‌توانند بدون تغییر در کالری دریافتی اثر محدودیت کالری را روی طول عمر و کاهش بیماری‌های مرتبط با سن تقلید کنند. این ترکیبات را ترکیبات اپی‌ژنتیک می‌نامند و تحت عنوان مقلد رژیم محدود از کالری (Caloric restriction mimetics یا CRM) هم شناخته می‌شوند (۲۵).

جدول ۱. خلاصه‌ی بیماری‌های وابسته به سن که تحت تأثیر محدودیت کالری در مدل‌های حیوانی تجربی و کارآزمایی‌های بالینی قرار گرفته‌اند

بیماری	یافته‌ها	موش‌ها	گونه‌های غیر انسانی	انسان‌ها	منابع
سرطان	پیشگیری از بروز محدوده‌ی وسیعی از سرطان‌ها شامل سرطان پستان و سرطان دستگاه گوارش	بله	بله	بله/؟	۲۳، ۱۷، ۱۳
دیابت	بهبود هموستاز گلوکز و پیشگیری از بروز دیابت	بله	بله	بله	۲۴-۲۳، ۱۸، ۱۳
بیماری قلبی- عروقی	کاهش فشار خون و تغییر مطلوب پروفایل‌های لیپیدی و در نتیجه کاهش معنی‌دار خطر بروز بیماری‌های قلبی- عروقی و عوارض وابسته به آن‌ها	بله	بله	بله	۲۴، ۲۲، ۱۹، ۱۳
بیماری‌های تحلیل‌رونده‌ی عصبی	کاهش از دست‌دهی نورونی وابسته به سن و بیماری‌های دژنراتیو عصبی مانند پارکینسون و آلزایمر	بله	بله	بله	۲۳، ۲۰، ۱۳
ضعف سیستم ایمنی	تأخیر بیماری‌های خودایمنی وابسته به لنفوسیت‌های T	بله	بله	بله/؟	۲۱

این ترکیبات باید اثرات متابولیکی، هورمونی و فیزیولوژیکی مشابه CR داشته باشند؛ باعث کاهش معنی‌دار در دریافت غذا نشوند؛ مشابه رژیم محدود از کالری باعث فعال شدن مسیرهای وابسته به استرس شوند و اثرات مفید روی بیماری‌ها و عوامل مؤثر بر مرگ و میر وابسته به سن داشته باشد (۲۶).

یک مثال از این موارد Resveratol می‌باشد که یک ترکیب طبیعی است که در انگور و آب انگور قرمز یافت می‌شود و در Drosophila و Caenorhabditis elegans sacharomyces cerevisiae از طریق تغییر وضع ساختمان کروماتین با تغییر فعالیت SIRT1 (Sirtuin1) باعث افزایش طول عمر می‌شود (۲۹-۲۷). همچنین گزارش شده است که Resveratol می‌تواند مکانیسم‌های SIRT1 و مسیرهای آبشاری القا شده توسط محدودیت کالری را فعال کند و منجر به افزایش طول عمر شود (۳۰).

علاوه بر اثر آن روی طول عمر، این ترکیب اثر مثبت روی متابولیسم دارد و سطح چربی و گلوکز را کاهش و در نتیجه تحمل گلوکز را افزایش می‌دهد و چندین مسیر سیگنالی را که به استرس و آنتی‌اکسیداسیون مربوط است، فعال می‌کند و بیوژنز میتوکندریایی را نیز افزایش می‌دهد (۳۲-۳۱). این اثرات به وسیله‌ی کشف جدید اثر متضاد با یک رژیم پر چرب توسط Resveratol در موش، روشن شد (۳۳). به علت سمیت رژیم پر چرب، حیوانات شاهد در این مطالعه مرگ و میر زودتری داشتند، در حالی که Resveratol سلامت و بقای این موش‌ها را افزایش داد. این نکته به نقش مهم Resveratol در فرایند پیری اشاره می‌کند.

در مطالعات مختلف نقش بالقوه‌ی Resveratol در دیابت، چاقی، آلزایمر و سرطان بررسی شده است (جدول ۲). این مطالعات اثرات نویدبخش و جامعی از Resveratol را به وسیله‌ی تغییرات مطلوب روی پروفیلاسیون سلولی، افزایش سم‌زدایی سلولی، حفاظت در مقابل آسیب DNA، تغییر فرایندهای متابولیکی و مهار ایجاد تومور نشان می‌دهند و به طور معنی‌داری سلامت انسان را بهبود می‌بخشد و منجر به افزایش طول عمر می‌شود (۳۵-۳۴). نشان داده شده است که درمان اپی‌ژنتیک توانایی بالینی قوی در به تأخیر انداختن پیری و پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با سن به خصوص سرطان دارد. همچنین مطالعات مشخص کرده‌اند که Resveratol یک عامل حمایت‌کننده‌ی شیمیایی قوی در برابر سرطان است. این یافته‌ها امیدوارکننده هستند و مطالعات آینده باید روی تولید داروهای اپی‌ژنتیک برجسته که در درمان مؤثر بیماری‌های انسانی مرتبط با سن نقش دارد، متمرکز باشند (۳۶). سایر رژیم‌های اپی‌ژنتیک که به تازگی معرفی شده‌اند مانند چای سبز، کلم بروکلی، دانه‌ی سویا و ترکیبات بیواکتیو استخراج شده از این مواد به علت اثرات بر روی پیشگیری از سرطان با تغییر پروفایل اپی‌ژنتیک نادرست در سلول‌های سرطانی، توجه زیادی را به خودشان معطوف کرده‌اند (۴۰-۳۷). مصرف طولانی مدت این رژیم‌های غذایی اپی‌ژنتیک ارتباط زیادی با بروز پایین بیماری‌های مخرب (دژنراتیو) وابسته به سن مختلف مانند سرطان و بیماری‌های قلبی- عروقی دارد و نشان می‌دهد که این رژیم‌های بیواکتیو ممکن است با تغییر پروفایل‌های کروماتین همان طور که در CR اتفاق می‌افتد، روی فرایند پیری اثر گذارند (۷).

مطالعات متعدد پیشنهاد می‌کنند که اثرات CR در

پیشگیری از شروع تعداد زیادی از بیماری‌های دژنراتیو وابسته به سن از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله مکانیسم‌های مولکولی و ژنتیکی صورت می‌گیرد (۴۲-۴۱). در هر حال مکانیسم دقیق افزایش طول عمر القا شده توسط CR به خوبی مشخص نشده است.

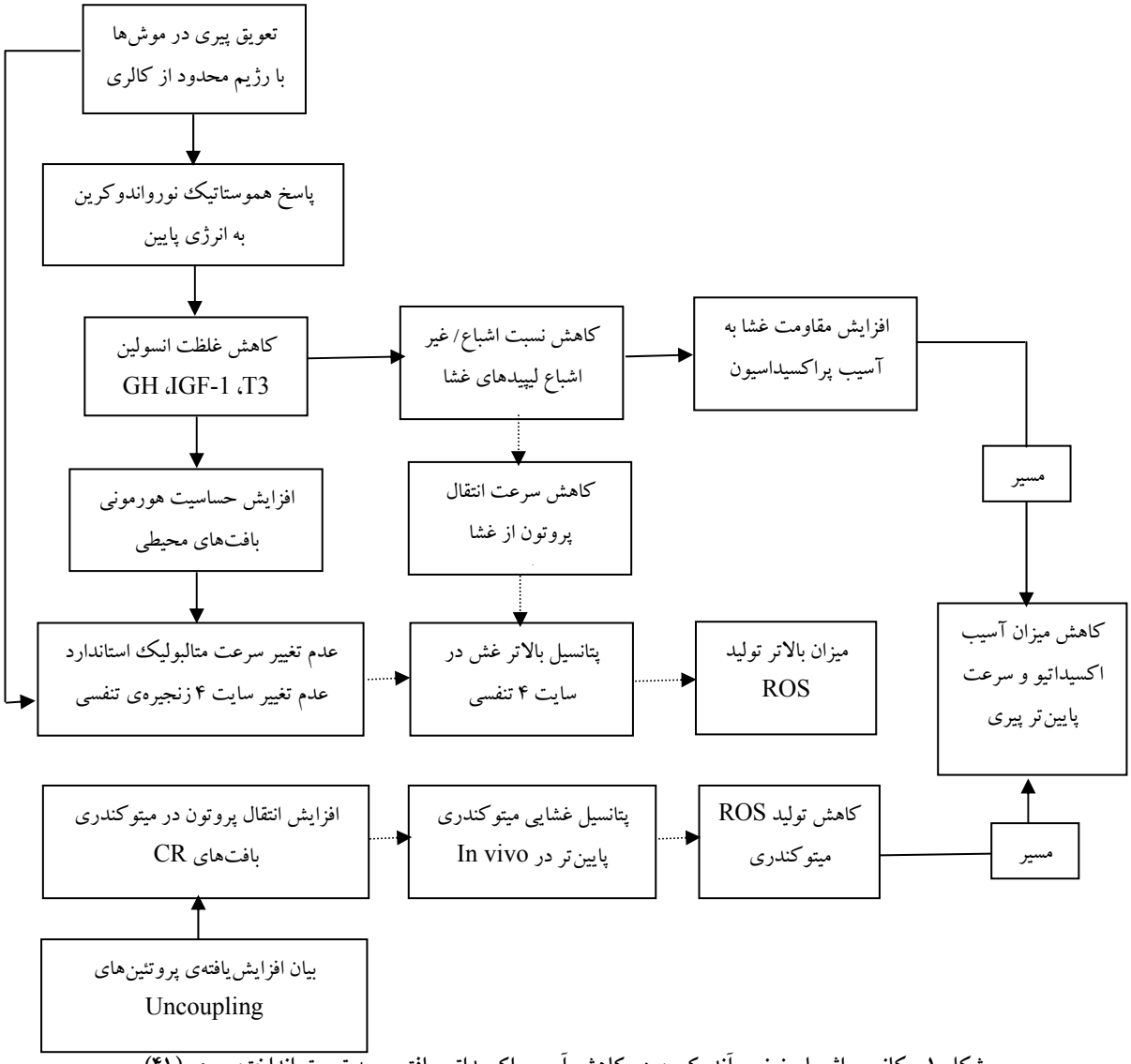
اساس مکانیسم مولکولی کاهش آسیب اکسیداتیو بافتی با کاهش تولید رادیکال‌های آزاد میتوکندریایی و یا تنظیم مسیرهای متابولیکی می‌باشد. آسیب اکسیداتیو وابسته به سن نتیجه‌ی تعادل بین میزان تولید القا شده‌ی ROS (Reactive oxygen species)، فعالیت آنزیم‌های حمایتی، غلظت آنتی‌اکسیدانی بافت‌ها، غلظت پروتئین Chaperones و میزان Turnover مولکولی و سلولی می‌باشد.

جدول ۲. کارآزمایی‌های بالینی اپی‌ژنتیک برای بیماری‌های دژنراتیو وابسته به سن

داروها	اثر اپی ژنتیک	توصیف	کارآزمایی بالینی	منبع
Azacitidine	ممانعت‌کننده‌های DNMT	۵- آزاسیتیدین: یک آنالوگ شیمیایی سیتیدین است که روی متیلاسیون DNA به عنوان یک سوبسترای غلط اثر می‌گذارد	فاز ۱، ۲ و ۳: سندرم میلو دیس‌پلاستیک مانند لوسمی	۴۳
Decitabine	ممانعت‌کننده‌های DNMT	۵-آزاد-۲-داکسی سیتیدین: یک آنالوگ شیمیایی سیتیدین است که روی متیلاسیون DNA به عنوان یک سوبسترای غلط اثر می‌گذارد	فاز ۱، ۲ و ۳: سندرم میلو دیس‌پلاستیک مانند لوسمی، سرطان ریه، رحم.	۴۳
Depsipeptide	ممانعت کننده‌های HDAC	تتراپپتیدسیکلیک	فاز ۱ و ۲: تومورهای هماتولوژیک مانند لوسمی و لنفوم	۴۴-۴۵
فنیل بوتیرات	ممانعت کننده‌های HDAC	Aliphatic acid	فاز ۱: تومورهای هماتولوژیک مانند لوسمی و لنفوم و سرطان کولورکتال	۴۴-۴۵
والپرویک اسید	ممانعت کننده‌های HDAC	Aliphatic acid	فاز ۱ و ۲: تومورهای هماتولوژیک مانند لوسمی و لنفوم	۴۴-۴۵
Suberoylanilide hydroxamic acid	ممانعت کننده‌های HDAC	Hydroxamic acid	فاز ۱ و ۲: تومورهای هماتولوژیک مانند لوسمی، لنفوم و تومورها ی جامد	۴۴-۴۵
Resveratol	فعال‌کننده‌ی SIRT1	یک ترکیب طبیعی غنی‌شده در انگور و آب انگور قرمز	فاز ۱ و ۲: دیابت، چاقی، آلزایمر و سرطان	۳۳-۳۴
Genistein	ممانعت‌کننده‌ی DNMTS و HDACS	رژیم اپی‌ژنتیک فعال که در فرآورده‌های سویا پیدا می‌شود	پیش بالینی: دیابت و سرطان	۳۶-۳۷، ۴۶-۴۷
EGCG	ممانعت‌کننده‌ی DNMTS و HDACS	ترکیب رژیم اپی‌ژنتیک فعال غنی‌شده در چای سبز	فاز ۱: دیابت، بیماری قلبی-عروقی و سرطان	۳۸-۳۹، ۴۷-۴۸
Sulforaphane	ممانعت‌کننده‌ی HDAC	ترکیب رژیم اپی‌ژنتیک فعال غنی‌شده در کلم بروکلی	پیش بالینی	۲۰، ۴۹

DNMP: DNA methyltransferase HDAC: Histone deacetylase EGCG: Epigallocatechin gallate

با افزایش سن یک افزایش در بار پروتونی میتوکندری در هپاتوسیت‌های موش و عضلات اسکلتی رت مشاهده می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که محدودیت کالری پتانسیل غشای داخلی میتوکندری را کاهش می‌دهد و این می‌تواند کاهش تولید رادیکال‌های آزاد را توضیح دهد. از طرفی، در موش‌ها با رژیم محدود از کالری شاخص غیر اشباعیت به اشباعیت کاهش می‌یابد که باعث تغییر ساختار و عملکرد غشا می‌شود. تغییر این شاخص به تغییر غلظت پلاسمایی انسولین و تری‌یدوتیرونین نسبت داده شده است؛ به طوری که در رژیم محدود از کالری غلظت این دو هورمون به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. این هورمون‌ها نسخه‌برداری از آنزیم Desaturase را که در کنترل اشباع شدن چربی‌های غشا اهمیت دارد، کنترل می‌کنند. به همین دلیل تعداد باند دو گانه کاهش می‌یابد و باعث افزایش مقاومت غشا به آسیب اکسیداتیو می‌شود و همچنین انتقال پروتون از غشا را کاهش و پتانسیل غشا را هنگام تنفس افزایش می‌دهد (شکل ۱) (۴۱).



شکل ۱. مکانیسم اثر پاسخ نوروآندوکرین در کاهش آسیب اکسیداتیو بافتی و به تعویق انداختن پیری (۴۱)

از طرفی، محدودیت دریافت کالری برخی از پاسخ‌های متابولیک مربوط به کمبود غذایی را القا می‌کند. تنظیم مؤثر فرایندهای متابولیکی برای تطابق این تغییر می‌تواند مکانیسم مهم دیگری باشد که روی طول عمر اثر دارد.

یک راه برای تفسیر محدودیت کالری در تنظیم مسیرهای متابولیکی، مداخله برای درمان چاقی است که در سال‌های اخیر به یک معضل مهم بهداشتی تبدیل شده است. چاقی یکی از بیماری‌های متابولیک معمول است که با تجمع چربی زیاد در بدن مشخص می‌شود و به طور نزدیکی با برخی از بیماری‌های انسان مانند دیابت، فشار خون، دیس‌لیپیدمی، عوارض قلبی–عروقی و حتی سرطان ارتباط دارد و به عنوان دلایل پیری تسریع شده شناخته می‌شود (۵۰). بنابراین جلوگیری از چاقی می‌تواند یک عامل اساسی در اثرات ضد پیری CR باشد.

به دلیل اثرات امیدبخش و اساسی CR در پیشرفت کاهش وزن، از آن در مداخلات کنترل وزن بالینی به طور وسیعی استفاده می‌شود (۵۱). مطالعات فعلی روی مداخلات کوتاه مدت CR در افراد چاق آشکار کرد که رژیم‌های کاهش وزن باعث تغییرات متیلاسیون DNA در محل‌های خاص مانند TNF-a، WT1 و ATP10A می‌شود که می‌تواند به عنوان یک شاخص اولیه از پاسخ به اثرات متابولیک و به عنوان پیش‌بینی کننده‌ی نتیجه در برنامه‌های کاهش وزن باشد (۵۴–۵۲).

سایر مطالعات CR، ذخیره‌ای از ژن‌های منتخب کنترل شده‌ی متیلاسیون DNA را نشان داده‌اند که ممکن است به طور نزدیک با مسیرهای متابولیکی مرتبط باشد. تغییرات متیلاسیون گسترده بر روی محل‌های ژنی متعدد که سبب تسهیل CR در برنامه‌ریزی پروفایل مجدد متیلاسیون DNA می‌شود، می‌توانند اثر قوی و عمومی CR را در جنبه‌های متفاوت سلامت انسان توضیح دهند.

یکی دیگر از مکانیسم‌های اثر محدودیت کالری بر پیری، مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک است که به تازگی توجهات زیادی را به خود معطوف کرده است و به علت اثرات غیر یکسان مداخلات با عوامل تغذیه‌ای چندگانه و فرایند پیری می‌باشد. باور بر این است که کنترل اپی‌ژنتیک بیان ژنی را با مکانیسم‌هایی به غیر از تغییر در توالی DNA تنظیم می‌کند و روی دو کد اپی‌ژنتیک متیلاسیون DNA و تغییرات هیستون اثر می‌گذارد (شکل ۲) (۵۷–۵۵).

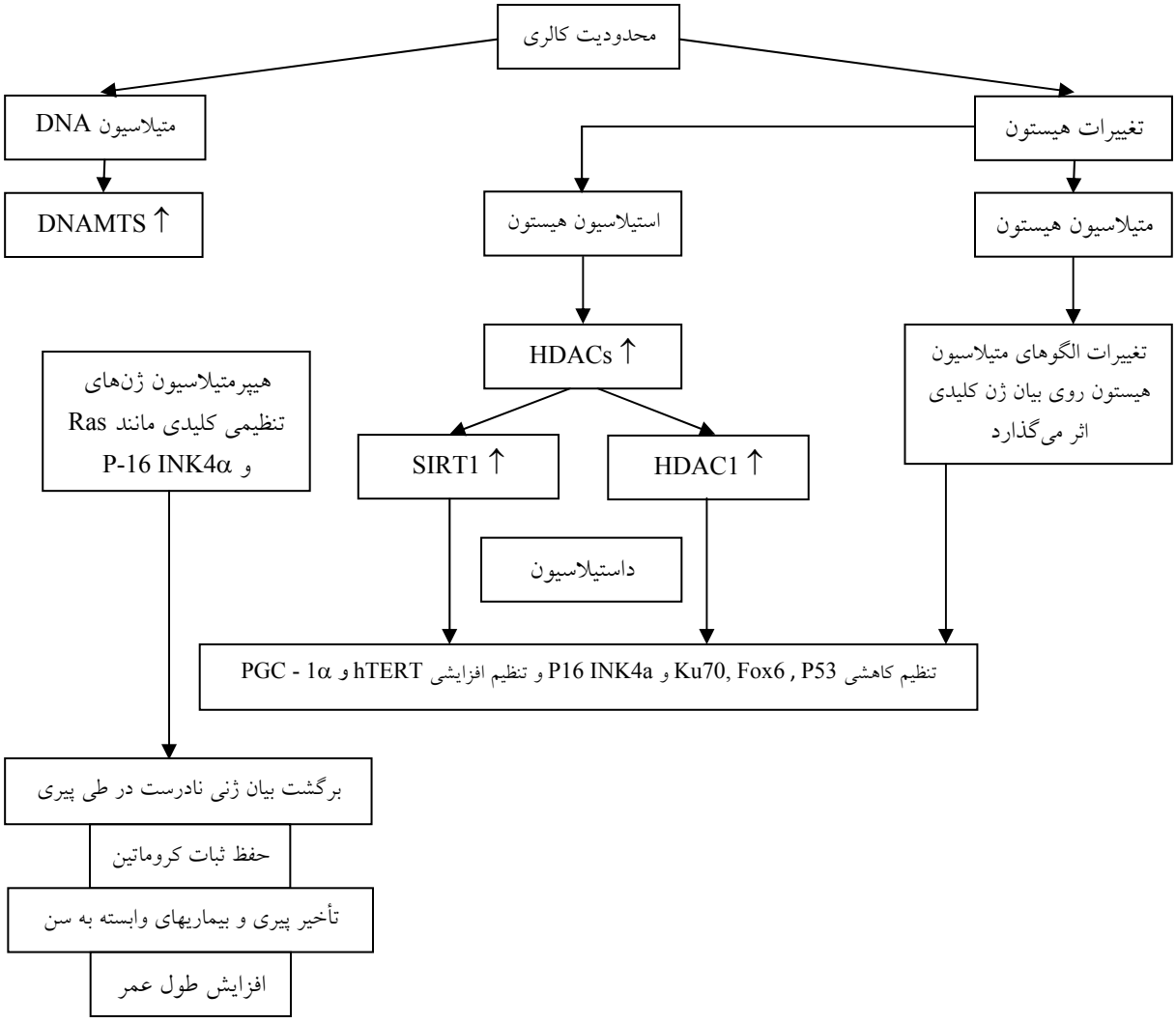
شواهد جدید نشان می‌دهد که تغییر وضعیت متیلاسیون DNA در محل‌های ژنی خاص نقش اصلی در تعویق پیری وابسته به CR و طول عمر دارد (۵۹–۵۸). شواهد محکم‌تری در رابطه با دو همولوگ Sirtuin1 یعنی دی نوکلئوتید آدنین نیکوتین امید (NAD^+) و داستیلاز هیستون وابسته (HDAC) وجود دارد. بین فعالیت Sirtuin1 و کنترل طول عمر در پاسخ به CR در شرایط In vitro و In vivo ارتباط دیده شده است (۶۴–۶۰).

در هر حال مطالعه‌ی مشخصات و عملکرد تغییرات اپی‌ژنتیک وابسته به CR در طول عمر شناخت بهتری از این واکنش پیچیده به ما می‌دهد و یک فرصت بالینی نویدبخش را برای پیشگیری از پیری انسان و بیماری‌های دژنراتیو که اغلب با فرایند پیری همراه است، فراهم می‌کند (جدول ۳).

اثرات تغییر هیستون در کنترل پیری در طی محدودیت انرژی

تغییرات هیستون روی ساختمان پایه‌ی واحدهای

کروماتین یا نوکلئوزوم اثر می‌گذارد. نوکلئوزوم از DNA 146bq تشکیل شده است که اطراف یک اکتامر هیستون (دو نسخه از مونومرهای H4، H3، H2B و H2A) پیچیده شده است (۶۵). در بیشتر موارد تغییر هیستون در N– ترمینال قسمت دنباله‌ی لیزین با الگوهای تغییرات گوناگون مانند استیلاسیون، متیلاسیون، یوبی‌کوئیتیشن و ریبوزیلاسیون ADP صورت می‌گیرد و شایع‌ترین مکانیسم‌های تغییرات هیستون، استیلاسیون یا داستیلاسیون می‌باشد (۶۶). تغییرات هیستون هم با فعال شدن ژن و هم سرکوب



شکل ۲. محدودیت کالری مسیرهای اپی‌ژنتیک را تنظیم می‌کند. محدودیت کالری روی فرایند اپی‌ژنتیک از طریق دو مکانیسم اصلی اثر می‌گذارد: ۱- متیلاسیون DNA و ۲- تغییرات هیستون. تنظیم متیلاسیون DNA در ضمن CR شامل فعال شدن DNMT می‌شود که باعث خاموش شدن بیان ژن‌های هدف مانند Ras و P16 1Nk4α و در نتیجه هیپرمتیلاسیون این ژن‌ها می‌شود. تغییر وضعیت هیستونی القاشده توسط CR به طور اصلی شامل استیلاسیون و متیلاسیون هیستون می‌باشد. اثرات داستیلاسیون ناشی از فعال شدن HDAC1 و SIRT1 به وسیله‌ی CR است که منجر به تغییرات بیان ژن‌های کلیدی مانند P16 INK4α ،KU70 ،PGC-1α FOXO و P53 می‌شود. متیلاسیون هیستون هم در تنظیم بیان ژن‌های کلیدی مانند P16INK4α و HTERT نقش دارد در نتیجه، تنظیم اپی‌ژنتیک بیان ژنی نادرست را که در تأخیر و افزایش طول عمر سهیم است، طی محدودیت کالری برعکس می‌کند (۶۷).

جدول ۳. ژن‌های منتخب که به وسیله عوامل اپی‌ژنتیک در طول محدودیت کالری تنظیم می‌شود.

ژن‌ها	عملکرد ژن در پیری	تنظیم اپی‌ژنتیک	اثر CR	رفرنس
P16 INK4α	ژن سوپرسور تومور که چرخه‌ی سلولی را مهار می‌کند و در طی پیری تجمع پیدا می‌کند	متیلاسیون DNA، استیلاسیون هیستون به واسطه‌ی HDAC1 و SIRT1 و متیلاسیون هیستون	تنظیم کاهشی	۵۸ ،۶۳
P53	ژن سوپرسور تومور که توقف چرخه‌ی سلولی آپوپتوز و پیری را القا می‌کند و پرموتور پیری P53 را افزایش می‌دهد.	استیلاسیون هیستون به واسطه‌ی SIRT1	تنظیم کاهشی	۶۴ ،۶۸-۶۹
H-ras	انکوژن که پیری را تسریع می‌کند	متیلاسیون DNA	تنظیم کاهشی	۷۰
RUNX3	عامل نسخه‌برداری که نقش مهمی در رشد ایفا می‌کند و متیلاسیون آن با پیری افزایش می‌یابد.	متیلاسیون DNA	تنظیم افزایشی	۷۱-۷۲
FOXO	عامل نسخه‌برداری سر منشعب که فعالیت‌های بیولوژیک مختلف را کنترل می‌کند و شامل طول عمر وابسته به SIRT1 می‌باشد	استیلاسیون هیستون به واسطه‌ی SIRT1	تنظیم کاهشی	۷۳-۷۴
KU70	یک جزء از مسیر NHEJ برای تعمیر DSB که آپپتوز و تعمیر DNA رادر پیری تنظیم می‌کند.	استیلاسیون هیستون به واسطه‌ی SIRT1	تنظیم کاهشی	۷۵-۷۶
PGC-1α	عمل میتوکندری و هموستاز گلوکز را تنظیم می‌کند و با SIRT1 برای تنظیم متابولیسم گلوکز در طی CR تقابل دارد	استیلاسیون هیستون به واسطه‌ی SIRT1	تنظیم افزایشی	۶۱ ،۷۷-۷۹
HTERT	ژن پروموتور تومور بیان HTERT افزایش‌یافته با فعالیت تلومراز و تأخیر پیری مرتبط است	استیلاسیون هیستون به واسطه‌ی HDAC1 و متیلاسیون هیستون	تنظیم افزایشی	۵۸

CR: محدودیت کالری
HTERT: ترانس‌کریپتاز معکوس تلومراز انسانی
HDAC1: هیستون داستیلاز
SIRT1: سیرتوئین
NHET: اتصال انتهایی غیر همولوگ
DSB: جدا شدن دو رشته‌ی DNA

ژن مرتبط است. تغییرات در دنباله‌ی هیستون به طور مستقیم باعث تغییر نوکلئوزوم می‌شود و در نتیجه باعث تغیر وضعیت کروماتین به یک حالت فشرده (سفت و محکم) یا یک وضعیت باز می‌شود (۶۶).

بنابراین تغییرات هیستون سطح بازی کروماتین و درجه‌ی فعالیت ژن را در یک ناحیه‌ی خاص DNA تعیین می‌کند. برای مثال دنباله‌ی لیزین هیستون دانسیته شده دارای بار مثبت است که رشته‌ی DNA با بار منفی را جذب می‌نماید و ایجاد یک کروماتین فشرده می‌کند. این کروماتین فشرده با مهار نسخه‌برداری مرتبط است و در مقابل استیلاسیون هیستون باعث برداشتن بار منفی و ایجاد یک ساختمان باز کروماتین و در نتیجه نسخه‌برداری فعال می‌شود (شکل ۳).

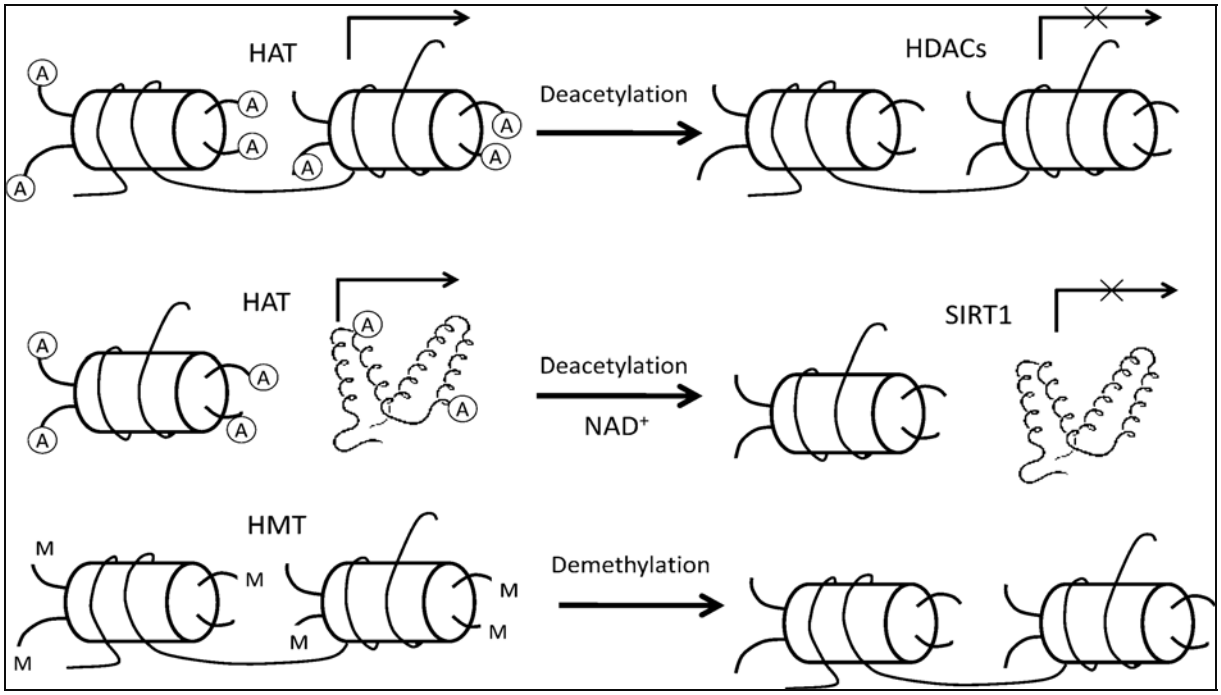
استیلاسیون و داستیلاسیون هیستون

استیلاسیون و داستیلاسیون هیستون به ترتیب به وسیله‌ی یک آنزیم خاص که هیستون استیل ترانسفراز (HATS) و هیستون داستیلاز (HDACS) نام دارد صورت می‌گیرد (۸۱-۸۰) (شکل ۳). حداقل ۴ نوع از خانواده‌ی HDAC مشخص شده‌اند:

نوع HDACsI (HDAC8، HDAC3، HDHC2 و HDAC1) که به شدت به مخمر RPd3 HDAC مرتبط هستند. نوع HDACSII (HDAC10، HDAC، HDAC7، HDAC6، HDAC5 و HDAC4) که از نظر همولوژی با آنزیم مخمر Hda1 مشترک هستند. نوع HDACSIII (شامل Sirtuins 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) که همولوگ مخمر Sir2 هستند و HDACII تنها عضو نوع چهار HDACS است و با نوع HDACS I مرتبط است.

علاوه بر عملکرد داستیلاسیون HDACSها اعتقاد بر این است که این آنزیم‌ها در تنظیم عملکرد تعداد زیادی از سلول‌ها و بیان ژنی از طریق واکنش با صدها فاکتور نسخه‌برداری متفاوت شرکت می‌کنند (۸۲، ۸۰). گزارش شده است که فعالیت HDAC طی محدودیت کالری افزایش می‌یابد که نشان می‌دهد که استیلاسیون کلی ممکن است یک مکانیسم محافظتی در برابر استرس تغذیه‌ای باشد و ممکن است روی فرایند پیری اثر گذارد (۵۸).

می‌دانیم که تقویت پیوسته‌ی تغییریافته‌ی HDAC1 روی نواحی پروموتور P16INK4α و تلومراز انسان، ژن‌های ترانس‌کریپتاز (hTERT) را که شاخص اصلی فعالیت تلومراز است و با تنظیم پیری مرتبط می‌باشد، برعکس می‌کند و منجر به تغییرات بیان ژنی سودمند این دو ژن می‌شود که تحت شرایط محدودیت کالری در افزایش طول عمر سهیم است (شکل ۲ و جدول ۳) (۸۴-۸۳، ۵۸). بنابراین نقش‌های برجسته‌ی خانواده‌ی HDAC در تنظیم پیری در زمان CR کاربرد بالقوه‌ی داروهای اپی‌ژنتیک وابسته با استراتژی‌های بالینی در پیری و بیماری‌های مرتبط با پیری را مشخص‌تر می‌کند.



شکل ۳. مسیرهای تغییر هیستون

HAT: هیستون استیل ترانسفراز **HDAC**: هیستون داستیلاز

HMT: هیستون متیل ترانسفراز **SIRT1**: Sirtuin

استیلاسیون هیستون به وسیله‌ی HAT صورت می‌گیرد و داستیلاسیون به وسیله‌ی خانواده‌ی HDAC کاتالیز می‌شود. ردیف بالایی فرایند استیلاسیون نسبت به دآستیلاسیون را که به واسطه‌ی اعضا و خانواده‌ی HDAC شامل نوع یک، دو و چهار کاتالیز می‌شود، نشان می‌دهد. استیلاسیون هیستون باعث ایجاد یک ساختار کروماتین باز می‌شود که منجر به فعال شدن نسخه‌برداری می‌گردد، در حالی که داستیلاسیون همیشه با مهار نسخه‌برداری همراه است. ردیف میانی یک عضو از نوع سوم خانواده‌ی HDAC، SIRT1 را نشان می‌دهد که هیستون و سوبستراهای پروتئینی را داستیله می‌کند و باعث خاموش شدن در بیشتر موارد می‌شود. ردیف پایین‌تر متیلاسیون هیستون را به عنوان تغییر هیستونی مهم دیگر نشان می‌دهد. متیلاسیون هیستون به واسطه‌ی HMT صورت می‌گیرد و فعال شدن ژن یا مهار ژن به وسیله‌ی متیلاسیون ژن وابسته به باقی‌مانده‌ی لیزین خاص می‌باشد که تغییر کرده است (۶۷).

مهارکننده‌های HDAC باعث استیلاسیون هیستون‌های هسته‌ای می‌شوند که منجر به فعال شدن نسخه‌برداری از چندین ژن کلیدی وابسته به تومور مانند مهارکننده‌ی کیناز وابسته به سیکلین GATA-1، P53، WAfi/CIP، P21 و گیرنده‌ی استروژن –α می‌شود که در مهار تکثیر سرطان و القای تمایز در شرایط In vitro و In vivo نقش دارد (۸۶-۸۵).

چندین مهارکننده‌ی HDAC با فعالیت ضد تومور مؤثر و سمیت به نسبت کم مانند Depsipeptide، فنیل بوتیرات، والپریک اسید، Suberoylanilide و Hydroxamic acid در حال حاضر تحت فاز ۱ و ۲ کارآزمایی‌های بالینی هستند (جدول ۲) (۴۵-۴۴). این مولکول‌ها با ساختمان متفاوت با خاصیت مهارکنندگی HDAC از یک مدل در جایی که HDACS هدف‌های سلولی بحرانی هستند و باعث عدم ثبات کروماتین و ایجاد تومور می‌شوند حمایت می‌کنند. ترکیبات بیواکتیو غذا مانند پلی‌فنل‌های چای سبز، جوانه‌ی بروکلی و جنیستئین سویا که دارای خاصیت مهارکنندگی HDAC طبیعی هستند هم به عنوان ترکیبات شیمیایی پیشگیری‌کننده‌ی بالقوه‌ی سرطان مورد توجه هستند و در کارآزمایی‌های پیش بالینی در حال مطالعه هستند (جدول ۲) (۴۹-۴۸، ۴۶) که ممکن است برای بیماری‌های دژنراتیو مرتبط با سن که غیر طبیعی بودن‌های مشابه مانند ایجاد تومور را شامل می‌شوند، به کار روند. بنابراین مطالعات ثانویه در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

Sirtuin1 و سوبستراهای آن

چندین خانواده‌ی HDAC شامل نوع III HDACS وابسته به NAD^+ مانند Sirtuin1 (SIRT1) در پستانداران و مشابه آن در دیگر گونه‌ها مانند Sirtuin2 در مخمرها تعریف شده‌اند که به علت نقش اساسی آن‌ها در تنظیم پیری و افزایش طول عمر وابسته به CR قابل توجه هستند.

فعالیت آنزیمی غیر معمول SIRT1 که به مقدار زیادی وابسته به نسبت NADH/NAD (که یک شاخص کلیدی مصرف اکسیژن در زنجیره‌ی تنفسی و سرعت متابولیک است) می‌باشد، نشان می‌دهد که این پروتئین به شدت با وضعیت متابولیک سلول‌ها ارتباط دارد. اثر نویدبخش SIRT1 به واسطه‌ی CR و

افزایش طول عمر به وسیله‌ی تعداد متفاوتی از مدل‌های حیوانی، اشخاص و حتی سیستم‌های سلولی در شرایط In vitro حمایت شده است (۸۹-۸۷، ۷۸، ۶۴، ۶۲-۵۸، ۴۹). فعال شدن SIRT1 اغلب در ارگان‌های حیوانات مختلف که تحت رژیم CR قرار داده شده‌اند، دیده می‌شود؛ در حالی که غیر فعال شدن SIRT1 ممکن است مانع افزایش طول عمر شود که این به نقش اساسی SIRT1 در تنظیم طول عمر طی CR اشاره می‌کند.

SIRT1 در ابتدا به علت فعالیت در پاسخ به CR و نقشی که در افزایش طول عمر مخمر داشت، مورد توجه قرار گرفت (۶۰). این تئوری به وسیله‌ی یافته‌ها در Drosophila، که CR فعال شدن Sir2 را القا کرد و در نتیجه باعث افزایش طول عمر در Drosophila نوع وحشی به نسبت تغییر در Sir2 شد، تثبیت گردید (۶۰). به علاوه اگر فعال‌کننده‌ی Sir2 یا بیان زیاد Sir2 منجر به افزایش طول عمر شده باشد و این افزایش به وسیله‌ی CR القا نشود، باز هم نشان‌دهنده‌ی این است که Sir2 یک تعدیل‌کننده‌ی مهم در تنظیم فرایند پیری است.

در پستانداران، موش‌های بدون SIRT1 مدت طولانی دوام نمی‌آورند و بیشتر آن‌ها بعد از تولد می‌میرند (۹۱-۹۰). آن‌ها دچار عقب‌افتادگی رشد، نقص‌های رشدی چند گانه و نازایی می‌شوند که این نقش مهم SIRT1 در رشد اولیه را نشان می‌دهد. نقش SIRT1 اندوژن در تنظیم متابولیسم پستانداران روی موش‌ها در روزه‌داری تحت شرایطی که SIRT1 بیش بیان‌شده یا فعالیت آن دچار تنظیم افزایشی شده باشد، متمرکز می‌باشد (۶۳-۶۰). مطالعات وسیع نشان داده است که CR بیان SIRT1 را در بافت‌های مختلف موش یا رت‌ها القا می‌کند (۶۰).

مکانیسم‌های بالقوه‌ای که SIRT1 با تغییرات متابولیکی القا شده توسط CR تعویق پیری را وساطت می‌کند شامل دو جنبه می‌باشد:

اول: فعال شدن SIRT1 باعث افزایش حفظ استرس با تنظیم منفی فاکتورهای پروآپوپتیک مانند Foxo و P53 می‌شود (جدول ۳) (۷۵-۷۴، ۷۱، ۶۹-۶۸).

دوم: SIRT1 باعث یک سری از پاسخ‌های اندوکرین می‌شود که شامل مهار سنتز چربی و ترشح انسولین در سلول‌های B جزایر پانکراس به وسیله‌ی تنظیم ژن‌های کلیدی مرتبط با متابولیسم مانند PGC-1α (Peroxisome proliferators-activated receptor coactivator 1α) که حفظ و طول مدت استرس را تسهیل می‌کند، می‌باشد (جدول ۳ و شکل ۱) (۹۰، ۷۹).

در مخمر داستیلاسیون هیستون H4 و H3 به واسطه‌ی Sir2 و به همراه آن خاموشی به کارگیری پروتئین به ویژه در نواحی هتروکروماتیک در DNA ریبوزومی خارج کروموزومی تلومراز و محل جفت‌شده‌ی خاموش که در افزایش طول عمر در مخمر مفید است، اتفاق می‌افتد (۹۲-۹۱، ۷۸، ۶۰).

SIRT1 انسانی خاموشی کروماتین را به وسیله‌ی داستیلاسیون ترجیحی در لیزین ۱۶ هیستون H4 (H4k16) ایجاد و حفظ می‌کند، ولی محلی از لیزین ۹ هیستون H3 (H3K9) را هم در شرایط In vitro داستیله می‌کند (۹۳) (شکل ۳).

علاوه بر آن، SIRT1 به وسیله‌ی داستیله کردن SUV39H1، که یک حمایت‌کننده‌ی متیل ترانسفراز هیستون پستانداران است روی سطح متیلاسیون هیستون اثر می‌گذارد و منجر به سطح افزایش‌یافته‌ی

تغییرات Trimethyateh3k9 (H3K9Me3) که یک مهارکننده‌ی کروماتین است می‌شود (۹۵-۹۴).

اگر چه محدوده‌ی وسیعی از سوبستراها شامل تعداد زیادی سوبستراهای غیر هیستونی به عنوان SIRT1 و HDAC داستیلاز طبقه‌بندی شده‌اند (جدول ۳ و شکل ۳) (۷۸، ۶۰)، این سوبستراهای بالقوه ممکن است شامل چندین عامل نسخه‌برداری کلیدی و پروتئین‌های تنظیمی باشند که در مسیرهای چندگانه‌ی متصل‌شده به فرایندهای فیزیولوژیکی و متابولیکی که در افزایش طول عمر به وسیله‌ی CR سهیم هستند وارد می‌شوند (جدول ۳ و شکل ۲).

CR اثر خود را با مهار آپوپتوز انجام می‌دهد که یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های تنظیمی است (۹۶، ۴۲-۴۱). از این نظر P53 به علت نقش مهمش در تنظیم مرگ و آپوپتوز سلولی برجسته است. تنظیم کاهشی P53 به وسیله‌ی داستیلاسیون SIRT1 ممکن است روی طول عمر به وسیله‌ی تنظیم منفی آپوپتوز سلولی و فرایند پیری اثر بگذارد (۷۱، ۶۸-۶۹). پروتئین مهم دیگر که روی آپوپتوز اثر می‌گذارد، Foxo است. پروتئین Foxo می‌تواند به طور مستقیم به وسیله‌ی SIRT1 در باقی‌مانده‌ی لیزین داستیله شود و بیان آن کاهش یابد و بنابراین آپوپتوز به واسطه‌ی Foxo مهار شود (۷۵-۷۴). به علاوه، پروتئین تعمیرکننده‌ی Ku76 DNA می‌تواند به وسیله‌ی SIRT1 داستیله شود و به آن اجازه دهد که باعث غیر فعال شدن فاکتور پروآپوتیک Bax و در نتیجه مهار آپوپتوز شود (۷۷-۷۶). SIRT1 همچنین می‌تواند باعث تنظیم بیان ژن‌هایی شود که در مسیرهای متابولیک نقش دارند. PGC-1α بهترین نمونه از این پروتئین‌ها در مطالعات CR است (جدول ۳).

PGC-1α یک تنظیم‌کننده‌ی کلیدی گلوکونئونز و اکسیداسیون اسید چرب است (۹۰، ۷۹) که به وسیله‌ی SIRT1 به واسطه‌ی داستیلاسیون فعال می‌شود و توانایی آن را برای همکاری HNF4α افزایش می‌دهد. HNF4α یک فاکتور نسخه‌برداری است و بیان ژن‌های گلوکونئوژنز را افزایش می‌دهد و ژن‌های گلیکولیز را مهار می‌کند (۷۸، ۶۱). بنابراین SIRT1 تغییرات در بیان PGC-1α را افزایش می‌دهد و مسیرهای متابولیکی پایین‌تر از آن یک اتصال بین فعال شدن SIRT1 و تحریک و پاسخ سیستم‌های متابولیکی تحت شرایط CR را فراهم می‌کند.

ژن کلیدی دیگری که می‌تواند به صورت اپی‌ژنتیکی به وسیله‌ی SIRT1 تنظیم شود، P16 INK4α است که یک ممانعت‌کننده‌ی کیناز وابسته‌ی چرخه‌ای مربوط به تنظیم پیری سلولی می‌باشد (جدول ۳) (۹۷). این ژن در ابتدا به عنوان یک ژن مهارکننده‌ی تومور مهم که به طور منفی چرخه‌ی سلولی را تنظیم می‌کند و رشد تومور را مهار می‌کند، تعریف شده است (۹۹-۹۸).

مطالعات فعلی نشان می‌دهد که P16INK4α به طور معنی‌داری در طی فرایند پیری جمع می‌شود و این نشان می‌دهد که P16INK4α می‌تواند به عنوان یک بیوماکرپیری قوی استفاده شود (۱۰۱-۱۰۰).

مطالعات جدید که از سلول‌های انسانی استفاده می‌کنند، نشان می‌دهند که SIRT1 فعال‌شده به وسیله‌ی CR می‌تواند به طور مستقیم به پروموتور P16INK4α متصل شود و بیان آن را از طریق اثر داستیلاسیون کاهش دهد و باعث تأخیر در فرایند پیری و افزایش طول عمر شود (۶۴).

بنابراین SIRT1 به عنوان یک گیرنده‌ی تغذیه‌ای

عمل می‌کند و جریان تغذیه‌ای را برای اطمینان از هموستاز و یا حتی یک وضعیت مفید مانند طول عمر افزایش‌یافته با تشخیص ساختمان کلی کروماتین و ژن‌های خاص تنظیم می‌کند و اپی‌ژنتیک دینامیکی که ممکن است در تنظیم آپوپتوز، کنترل متابولیکی و پیری سلولی نقش داشته باشند را رمزگشایی می‌کند. علاوه بر نقش عمیق SIRT1 در تنظیم فرایندهای اپی‌ژنتیک، SIRT1 ژن‌ها را تنظیم می‌کند و با سیگنال‌هایی غیر از کنترل اپی‌ژنتیک در طی CR هم تداخل دارد. بنابراین اشاره می‌شود که SIRT1 ممکن است یک نقش مهم در القای چند جنبه‌ای بین مسیرهای اپی‌ژنتیک و ژنتیک ایفا کند.

متیلاسیون هیستون

به غیر از استیلاسیون هیستون، متیلاسیون هیستون هم تغییر هیستونی مهمی است که بیان ژن را تنظیم می‌کند (۸۱) (شکل ۳). بر خلاف استیلاسیون هیستون که همیشه باعث باز شدن کروماتین و در نتیجه فعال شدن ژن می‌شود، فرم متیله‌ی هیستون الگوهای متفاوتی را با پروتئین‌های خاص که این مارکرها را تشخیص می‌دهند نشان می‌دهد و بنابراین منجر به خاموشی یا فعال شدن ژن می‌شود.

باقی‌مانده‌ی لیزین هیستون می‌تواند مونو، دی و یا تری متیله شود و فعال شدن یا مهار شدن بستگی به دنباله‌ی لیزین خاصی دارد که دچار تغییر می‌شود. نشان داده شده است که تغییرات متیلاسیون هیستون مانند هیستون H3 دی یا تری متیله‌شده در دنباله‌ی لیزین ۳ یا ۴ می‌تواند تغییرات بیان ژنی، ژن‌های وابسته به سن شامل HTERT و P16INK4α را تنظیم کند و در نتیجه در افزایش طول عمر سلول‌های انسانی القاشده توسط CR سهیم است (شکل ۲ و جدول ۳) (۶۴، ۵۸).

در سایر مطالعات محققین گزارش کرده‌اند که بیان P16INK4α می‌تواند به وسیله‌ی تری‌متیلاسیون H3K27 که به عنوان یک سیگنال Recruitment برای کمپلکس‌های مهاری Polycomb حاوی BMI1 مانند PRC1 طی پیری سلولی عمل می‌کند، تنظیم شود (۱۰۴-۱۰۲). بنابراین وضعیت متیلاسیون هیستون خاص همچنین می‌تواند به عنوان یک تغییردهنده‌ی نسخه‌برداری به وسیله‌ی واکنش با عوامل نسخه‌برداری متفاوت و تنظیم فرایند پیری تحت شرایط CR عمل کند.

متیلاسیون DNA

متیلاسیون DNA یکی از مهم‌ترین تغییرات اپی‌ژنتیک است که یک جزء ثابت و موروثی از تنظیم اپی‌ژنتیک را فراهم می‌کند. متیلاسیون DNA به طور معمول روی دنباله‌ی سیتوزین دی نوکلئوتید CPG که اغلب درون جزیره‌های CPG در سایت‌های تنظیمی از نواحی پروموتورژن تجمع پیدا کرده‌اند، صورت می‌گیرد. مقدار متیلاسیون DNA در ناحیه‌ی کنترل ژن با فعال شدن ژن همبستگی معکوس دارد (۱۰۹-۱۰۵). گروه‌های متیل روی دی نوکلئوتیدهای CPG می‌تواند پروتئین‌های پیچیده‌ی نسخه‌برداری چندگانه شامل فاکتورهای نسخه‌برداری حساس به متیلاسیون و پروتئین‌های باندشونده به متیل را که اغلب با خاموشی ژن‌ها مرتبط هستند، فعال کند (۱۰۷). بنابراین متیلاسیون DNA نقش مهمی در تنظیم بیان ژنی و حفظ یکپارچگی و ثبات DNA در فرایندهای بیولوژیک زیادی مانند ساخت ژنومیک،

رشد طبیعی، تمایز سلولی و پیری دارد (۱۱۰-۱۰۸).

الگوی متیلاسیون DNA به طور دینامیکی به وسیله‌ی حداقل سه آنزیم DNA متیل ترانسفراز مستقل (DNMTS) که شامل DNMT3b، DNMT3a و DNMT1 می‌باشد، صورت می‌گیرد.

DNMT1 یک عملکرد حفاظتی در طی تقسیم سلولی دارد، در حالی که DNMT3a و DNMT3b به عنوان متیل ترانسفراز Denovo بعد از رونوشت DNA با اضافه شدن یک بخش متیل به سیتوزین دی نوکلئوتیدهای CPG که پیش از این متیله شده‌اند، عمل می‌کند (۱۱۵-۱۱۱).

در طی فرایند پیری یک قابلیت کاهش‌یافته‌ی پیشرونده برای هموستاز و از دست‌دهی همبستگی کروماتین وجود دارد که به طور برجسته ناشی از بیان ژنی نادرست است (۱۱۶).

تنظیم متیلاسیون DNA یک نقش بحرانی را در طی فرایند پیری ایفا می‌کند. سن باعث تغییرات دراماتیک در توزیع ۵- متیل سیتوزین (فراورده‌ی متیلاسیون DNA) در طول ژنوم می‌شود که این به کاهش متیلاسیون در کل DNA منجر می‌شود (۱۲۱-۱۱۷). اگر چه سطح وسیع ژنوم از متیلاسیون با پیری کاهش می‌یابد، نواحی پروموتور تعداد زیادی از ژن‌های خاص تمایل دارند که از وضعیت دمتیله به وضعیت متیله تبدیل شوند. این مسأله منجر به خاموشی ژن می‌شود که ممکن است شامل پروموتورهای چندین تومور و یا ژن‌های وابسته به سن مانند TIG1و RUNX3 باشد (جدول ۳) (۷۳-۷۲).

این یافته‌ها به نقش ضروری تغییرات متیلاسیون DNA مرتبط با پیری در تنظیم بیماری‌های وابسته به سن مانند سرطان اشاره می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که اثرات بیولوژیکی CR به طور نزدیکی به عملکرد کروماتین وابسته است (۱۲۲). در واقع به نظر می‌رسد CR به عنوان یک مداخله‌ی محیطی مهم اثر خود را بر روی تعویق پیری از طریق توانایی خود برای افزایش ثبات ژنومیک ایفا می‌کند.

اعتقاد بر این است که برگشت متیلاسیون DNA نادرست در طی پیری مؤثرترین مکانیسم برای CR برای حفظ عملکرد کروماتین و در نتیجه تأثیر بر فرایند پیری است. همان طور که پیش از این بحث شد دو تغییر اصلی در متیلاسیون DNA در طی پیری اتفاق می‌افتد. این تغییرات باعث کاهش کلی متیلاسیون ولی افزایش موضعی در وضعیت متیلاسیون DNA می‌شود. به طور قابل توجه، CR ممکن است با کنترل محل‌های خاص به جای کل DNA این الگوی متیلاسیون DNA نادرست القا شده توسط سن را بهبود دهد (شکل ۲) (۹۲).

مطالعات در رابطه با مقایسه‌ی سطح متیلاسیون DNA در سلول‌های آسینر پانکراس بین رت‌هایی که رژیم CR داشتند و رت‌هایی که به طور آزاد تغذیه می‌شدند، نشان می‌دهد که CR سطح متیلاسیون پروتوانکلوژن‌ها مانند Ras را افزایش می‌دهد (جدول ۳) (۷۰). یک پروموتورژن هیپرمتیله شده که اغلب به وسیله‌ی کمپلکس‌های رپرسور نسخه‌برداری تشخیص داده می‌شود، باعث خاموش شدن بیان این انکوژن‌ها می‌شود و در تأثیر CR روی پیشگیری از سرطان سهیم است. اگر چه اکثر مطالعات CR بر اساس مطالعات حیوانی تجربی است، در یک مطالعه یک سیستم سلولی مربوط به پستانداران در شرایط In vivo برای تقلید افزایش طول عمر کنترل شده توسط CR با کاهش گلوکز به عنوان منبع اصلی

انرژی در سلول در محیط کشت ایجاد شد (۵۸).

در مطالعات اخیر بر روی سلول‌های انسانی، هیپرمتیلاسیون DNA در محل باند شدن E2F-1 در پروموتورژن P16INK4α پیدا شد که یک مهارکننده‌ی تومور مهم و ژن وابسته به سن می‌باشد. هیپرمتیلاسیون DNA در محل باندشونده‌ی E2F-1، دسترسی E2F-1 (فاکتور نسخه‌برداری فعال از P16NK4α) به پروموتور P16NK4α را متوقف می‌کند و باعث تنظیم کاهشی P16NK4α می‌شود. این فرایند در افزایش طول عمر القاشده توسط CR نقش دارد (جدول ۳ و شکل ۲). در این زمینه یک تمایل قوی برای مسیر متیلاسیون DNA برای کنترل ژن کلیدی وابسته به سرطان وجود دارد که یک ارتباط قوی بین سن و سرطان را نشان می‌دهد.

طبق بحث قبلی ما تأیید کردیم که DNMTS نقش اساسی در حفظ یا دوباره‌نویسی پروفایل متیلاسیون DNA دارد. همین طور فعالیت DNMT1 به طور معنی‌داری در پاسخ به CR، برای تصحیح سطح متیلاسیون کاهش‌یافته، در طی پیری افزایش یافته است (۵۸). مطالعات دیگر هم نشان داده‌اند که تغییرات سطح Dnmt3a به واسطه‌ی CR در هیپوکامپ موش ممکن است برای عملکرد مغز موش در پیری سودمند باشد (۱۲۳). DNMT3b و DNMT1 هر دو نقش قطعی در تنظیم پیری سلولی در ساقه‌ی مغزی انسان ایفا می‌کنند (۱۲۴). بنابراین، به احتمال زیاد CR متیلاسیون DNA را بسته به سطوح بیان و یا فعالیت‌های آنزیمی DNMTS افراد تنظیم می‌کند (شکل ۲).

به دلیل نقش قطعی DNMTS در کنترل پیری و بیماری‌های مرتبط با پیری مانند سرطان و این که decitabine ،DNMT و 5-aza-2-deoxycytidio 5-azacytidine را مهار می‌کند، به طور وسیعی برای درمان سرطان در مطالعات تجربی و بالینی استفاده شده است (جدول ۲) (۴۳). علاوه بر آن، نشان داده شده است که بعضی از ترکیبات غذایی با خاصیت مهاری DNMT مانند پلی‌فنل‌های چای سبز و لوبیای سویا در پیشگیری از سرطان و مهار فعالیت‌ها به وسیله‌ی هیپرمتیلاسیون DNA کاهش‌یافته‌ی ژن ایجادکننده‌ی سرطان نقش دارد (جدول ۲) (۴۸-۴۶).

نتیجه‌گیری

تغییرات ایجاد شده مولکولی و اپی‌ژنتیکی، مکانیسم‌های اصلی ارتباط محدودیت کالری برای بهبود عملکرد و سلامت سلول در طی زندگی هستند که منجر به تأخیر فرایند پیری و افزایش طول عمر می‌شوند. فهم این مکانیسم‌ها که روی ماهیت پیری به وسیله‌ی CR اثر می‌گذارد، ممکن است منجر به کشف استراتژی‌های بالینی جدید برای کنترل طول عمر در انسان‌ها شود. همان طور که در این مقاله‌ی مروری بحث شد دو کد اپی‌ژنتیک اصلی متیلاسیون DNA و تغییر هیستون می‌باشند که نقش مهمی را در تنظیم ساختمان کروماتین و بیان ژن‌های کلیدی برای نشان دادن پاسخ عمومی به CR ایفا می‌کنند. قابلیت برگشت آسان تغییرات اپی‌ژنتیک توانایی بزرگی را برای استفاده از مداخلات خاص در برگشت تغییرات اپی‌ژنتیک در طی پیری ایجاد می‌کند که ممکن است اثر معنی‌داری در به تأخیر انداختن پیری و جلوگیری از بیماری‌های مرتبط با پیری داشته باشد. از طرفی، مکانیسم مولکولی با کاهش آسیب اکسیداتیو بافتی با کاهش تولید رادیکال‌های آزاد میتوکندریایی و یا تنظیم

مسیرهای متابولیکی در این امر نقش دارد. اگر چه شناخت ما از نقش مکانیسم‌های اثر رژیم محدود از کالری و اثرات سلامتی مرتبط با آن در حال حاضر به نسبت محدود است، در مطالعات آینده ممکن است توضیحات دقیق‌تری از این مداخلات پیچیده ارائه شود که کشف روش‌های برجسته‌ی مرتبط با رژیم غذایی یا دارو را برای مداخله در طول عمر انسان تسهیل می‌کند.

همچنین ما به اثرات عمیق SIRT1 و مقلد آن مثل Resveratol در تأثیر روی فرایند پیری اشاره کردیم. این اثرات نشان می‌دهد که کلید بهبود کیفیت زندگی انسان به ویژه برای سالمندان در آینده‌ی نه چندان دور پیدا خواهد شد.

References

1. Kaeberlein M, McDonagh T, Heltweg B, Hixon J, Westman EA, Caldwell SD, et al. Substrate-specific activation of sirtuins by resveratrol. J Biol Chem 2005; 280(17): 17038-45.
2. Borra MT, Smith BC, Denu JM. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. J Biol Chem 2005; 280(17): 17187-95.
3. Cooper TM, Mockett RJ, Sohal BH, Sohal RS, Orr WC. Effect of caloric restriction on life span of the housefly, Musca domestica. FASEB J 2004; 18(13): 1591-3.
4. Forster MJ, Morris P, Sohal RS. Genotype and age influence the effect of caloric intake on mortality in mice. FASEB J 2003; 17(6): 690-2.
5. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. Science 2009; 325(5937): 201-4.
6. Mitchell BD, Hsueh WC, King TM, Pollin TI, Sorkin J, Agarwala R, et al. Heritability of life span in the Old Order Amish. Am J Med Genet 2001; 102(4): 346-52.
7. Mathers JC. Nutritional modulation of ageing: genomic and epigenetic approaches. Mech Ageing Dev 2006; 127(6): 584-9.
8. Sharp ZD, Richardson A. Aging and cancer: can mTOR inhibitors kill two birds with one drug? Target Oncol 2011; 6(1): 41-51.
9. Mill J, Dempster E, Caspi A, Williams B, Moffitt T, Craig I. Evidence for monozygotic twin (MZ) discordance in methylation level at two CpG sites in the promoter region of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2006; 141B(4): 421-5.
10. Oates NA, van VJ, Duffy DL, Kroes HY, Martin NG, Boomsma DI, et al. Increased DNA methylation at the AXIN1 gene in a monozygotic twin from a pair discordant for a caudal duplication anomaly. Am J Hum Genet 2006; 79(1): 155-62.
11. Petronis A, Gottesman II, Kan P, Kennedy JL, Basile VS, Paterson AD, et al. Monozygotic twins exhibit numerous epigenetic differences: clues to twin discordance? Schizophr Bull 2003; 29(1): 169-78.
12. Poulsen P, Esteller M, Vaag A, Fraga MF. The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases. Pediatr Res 2007; 61(5 Pt 2): 38R-42R.
13. Weindruch R, Walford RL. The retardation of aging and disease by dietary restriction. Springfield, Illinois: Charles C Thomas Pub Ltd; 1988. p. 436.
14. Sinclair DA. Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation. Mech Ageing Dev 2005; 126(9): 987-1002.
15. McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. Nutrition 1989; 5(3): 155-71.
16. Trepanowski JF, Canale RE, Marshall KE, Kabir MM, Bloomer RJ. Impact of caloric and dietary restriction regimens on markers of health and longevity in humans and animals: a summary of available findings. Nutr J 2011; 10: 107.
17. Pugh TD, Oberley TD, Weindruch R. Dietary intervention at middle age: caloric restriction but not dehydroepiandrosterone sulfate increases lifespan and lifetime cancer incidence in mice. Cancer Res 1999; 59(7): 1642-8.
18. Hernandez-Valencia M, Patti ME. A thin phenotype is protective for impaired glucose tolerance and related to low birth weight in mice. Arch Med Res 2006; 37(7): 813-7.
19. Ketonen J, Pilvi T, Mervaala E. Caloric restriction reverses high-fat diet-induced endothelial dysfunction and vascular superoxide production in C57Bl/6 mice. Heart Vessels 2010; 25(3): 254-62.
20. Wu P, Shen Q, Dong S, Xu Z, Tsien JZ, Hu Y. Calorie restriction ameliorates neurodegenerative phenotypes in forebrain-specific presenilin-1 and presenilin-2 double

knockout mice. Neurobiol Aging 2008; 29(10): 1502-11.
21. Sun D, Krishnan A, Su J, Lawrence R, Zaman K, Fernandes G. Regulation of immune function by calorie restriction and cyclophosphamide treatment in lupus-prone NZB/NZW F1 mice. Cell Immunol 2004; 228(1): 54-65.
22. Cruzen C, Colman RJ. Effects of caloric restriction on cardiovascular aging in non-human primates and humans. Clin Geriatr Med 2009; 25(4): 733-x.
23. Roth GS, Ingram DK, Lane MA. Caloric restriction in primates and relevance to humans. Ann N Y Acad Sci 2001; 928: 305-15.
24. Holloszy JO, Fontana L. Caloric restriction in humans. Exp Gerontol 2007; 42(8): 709-12.
25. Meeran SM, Ahmed A, Tollefsbol TO. Epigenetic targets of bioactive dietary components for cancer prevention and therapy. Clin Epigenetics 2010; 1(3-4): 101-16.
26. Smith DL, Jr., Nagy TR, Allison DB. Calorie restriction: what recent results suggest for the future of ageing research. Eur J Clin Invest 2010; 40(5): 440-50.
27. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, et al. Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan. Nature 2003; 525(6954): 191-6.
28. Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, et al. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. Nature 2004; 430(7000): 686-9.
29. Bass TM, Weinkove D, Houthoofd K, Gems D, Partridge L. Effects of resveratrol on lifespan in Drosophila melanogaster and Caenorhabditis elegans. Mech Ageing Dev 2007; 128(10): 546-52.
30. Barger JL, Kayo T, Vann JM, Arias EB, Wang J, Hacker TA, et al. A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice. PLoS One 2008; 3(6): e2264.
31. Agarwal B, Baur JA. Resveratrol and life extension. Ann N Y Acad Sci 2011; 1215: 138-43.
32. Fischer-Posovszky P, Kukulus V, Tews D, Unterkircher T, Debatin KM, Fulda S, et al. Resveratrol regulates human adipocyte number and function in a Sirt1-dependent manner. Am J Clin Nutr 2010; 92(1): 5-15.
33. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. Nature 2006; 444(7117): 337-42.
34. Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward WP, Brown K. Clinical trials of resveratrol. Ann N Y Acad Sci 2011; 1215: 161-9.
35. Subramanian L, Youssef S, Bhattacharya S, Kenealey J, Polans AS, van Ginkel PR. Resveratrol: challenges in translation to the clinic--a critical discussion. Clin Cancer Res 2010; 16(24): 5942-8.
36. Yoo CB, Jones PA. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. Nat Rev Drug Discov 2006; 5(1): 37-50.
37. Taylor CK, Levy RM, Elliott JC, Burnett BP. The effect of genistein aglycone on cancer and cancer risk: a review of in vitro, preclinical, and clinical studies. Nutr Rev 2009; 67(7): 398-415.
38. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, et al. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25(10): 1709-14.
39. Kao YH, Chang HH, Lee MJ, Chen CL. Tea, obesity, and diabetes. Mol Nutr Food Res 2006; 50(2): 188-210.
40. Shanafelt TD, Call TG, Zent CS, LaPlant B, Bowen DA, Roos M, et al. Phase I trial of daily oral Polyphenon E in patients with asymptomatic Rai stage 0 to II chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2009; 27(23): 3808-14.
41. Merry BJ. Molecular mechanisms linking calorie restriction and longevity. Int J Biochem Cell Biol 2002; 34(11): 1340-54.
42. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. Science 1996; 273(5271): 59-63.
43. Gore SD. Combination therapy with DNA methyltransferase inhibitors in hematologic malignancies. Nat Clin Pract Oncol 2005; 2(Suppl 1): S30-S35.
44. Richon VM, O'Brien JP. Histone deacetylase inhibitors: a new class of potential therapeutic agents for cancer treatment. Clin Cancer Res 2002; 8(3): 662-4.
45. Ma X, Ezzeldin HH, Diasio RB. Histone deacetylase inhibitors: current status and overview of recent clinical trials. Drugs 2009; 69(14): 1911-34.
46. Li Y, Liu L, Andrews LG, Tollefsbol TO. Genistein depletes telomerase activity through cross-talk between genetic and epigenetic mechanisms. Int J Cancer 2009; 125(2): 286-96.
47. Li Y, Tollefsbol TO. Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. Curr Med Chem 2010; 17(20): 2141-51.
48. Li Y, Yuan YY, Meeran SM, Tollefsbol TO. Synergistic epigenetic reactivation of estrogen receptor-alpha (ERalpha) by combined green tea polyphenol and histone deacetylase inhibitor in ERalpha-negative breast cancer cells. Mol

Cancer 2010; 9: 274.
49. Meeran SM, Patel SN, Tollefsbol TO. Sulforaphane causes epigenetic repression of hTERT expression in human breast cancer cell lines. PLoS One 2010; 5(7): e11457.
50. Ahima RS. Connecting obesity, aging and diabetes. Nat Med 2009; 15(9): 996-7.
51. Larsen TM, Dalskov S, van BM, Jebb S, Kafatos A, Pfeiffer A, et al. The Diet, Obesity and Genes (Diogenes) Dietary Study in eight European countries - a comprehensive design for long-term intervention. Obes Rev 2010; 11(1): 76-91.
52. Milagro FI, Campion J, Cordero P, Goyenechea E, Gomez-Uriz AM, Abete I, et al. A dual epigenomic approach for the search of obesity biomarkers: DNA methylation in relation to diet-induced weight loss. FASEB J 2011; 25(4): 1378-89.
53. Bouchard L, Rabasa-Lhoret R, Faraj M, Lavoie ME, Mill J, Perusse L, et al. Differential epigenomic and transcriptomic responses in subcutaneous adipose tissue between low and high responders to caloric restriction. Am J Clin Nutr 2010; 91(2): 309-20.
54. Campion J, Milagro FI, Goyenechea E, Martinez JA. TNF-alpha promoter methylation as a predictive biomarker for weight-loss response. Obesity (Silver Spring) 2009; 17(6): 1293-7.
55. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. Cell 2007; 128(4): 693-705.
56. Li Y, Tollefsbol TO. Dietary effect on epigenetics during the aging process. In: Tollefsbol TO, editor. Epigenetics of Aging. 1st ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2009. p. 407-16.
57. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. Nature 2004; 429(6990): 457-63.
58. Li Y, Liu L, Tollefsbol TO. Glucose restriction can extend normal cell lifespan and impair precancerous cell growth through epigenetic control of hTERT and p16 expression. FASEB J 2010; 24(5): 1442-53.
59. Lin SJ, Defossez PA, Guarente L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in Saccharomyces cerevisiae. Science 2000; 289(5487): 2126-8.
60. Guarente L, Picard F. Calorie restriction--the SIR2 connection. Cell 2005; 120(4): 473-82.
61. Leibiger IB, Berggren PO. Sirt1: a metabolic master switch that modulates lifespan. Nat Med 2006; 12(1): 34-6.
62. Bordone L, Cohen D, Robinson A, Motta MC, van VE, Czopik A, et al. SIRT1 transgenic mice show phenotypes resembling calorie restriction. Aging Cell 2007; 6(6): 759-67.
63. Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. Science 2004; 305(5682): 390-2.
64. Li Y, Tollefsbol TO. p16(INK4a) suppression by glucose restriction contributes to human cellular lifespan extension through SIRT1-mediated epigenetic and genetic mechanisms. PLoS One 2011; 6(2): e17421.
65. Luger K, Mader AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 A resolution. Nature 1997; 389(6648): 251-60.
66. Clayton AL, Hazzalin CA, Mahadevan LC. Enhanced histone acetylation and transcription: a dynamic perspective. Mol Cell 2006; 23(3): 289-96.
67. Li Y, Daniel M, Tollefsbol TO. Epigenetic regulation of caloric restriction in aging. BMC Med 2011; 9: 98.
68. Luo J, Nikolaev AY, Imai S, Chen D, Su F, Shiloh A, et al. Negative control of p53 by Sir2alpha promotes cell survival under stress. Cell 2001; 107(2): 137-48.
69. Langley E, Pearson M, Faretta M, Bauer UM, Frye RA, Minucci S, et al. Human SIR2 deacetylates p53 and antagonizes PML/p53-induced cellular senescence. EMBO J 2002; 21(10): 2383-96.
70. Hass BS, Hart RW, Lu MH, Lyn-Cook BD. Effects of caloric restriction in animals on cellular function, oncogene expression, and DNA methylation in vitro. Mutat Res 1993; 295(4-6): 281-9.
71. Vaziri H, Dessain SK, Ng EE, Imai SI, Frye RA, Pandita TK, et al. hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. Cell 2001; 107(2): 149-59.
72. Waki T, Tamura G, Sato M, Motoyama T. Age-related methylation of tumor suppressor and tumor-related genes: an analysis of autopsy samples. Oncogene 2003; 22(26): 4128-33.
73. Wilson VL, Smith RA, Ma S, Cutler RG. Genomic 5-methyldeoxycytidine decreases with age. J Biol Chem 1987; 262(21): 9948-51.
74. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, Greer PL, Lin Y, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. Science 2004; 303(5666): 2011-5.
75. Motta MC, Divecha N, Lemieux M, Kamel C, Chen D, Gu W, et al. Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors. Cell 2004; 116(4): 551-63.
76. Jeong J, Juhn K, Lee H, Kim SH, Min BH, Lee

KM, et al. SIRT1 promotes DNA repair activity and deacetylation of Ku70. Exp Mol Med 2007; 39(1): 8-13.
77. Cohen HY, Lavu S, Bitterman KJ, Hekking B, Imahiyerobo TA, Miller C, et al. Acetylation of the C terminus of Ku70 by CBP and PCAF controls Bax-mediated apoptosis. Mol Cell 2004; 13(5): 627-38.
78. Wakeling LA, Ions LJ, Ford D. Could Sirt1-mediated epigenetic effects contribute to the longevity response to dietary restriction and be mimicked by other dietary interventions? Age (Dordr) 2009; 31(4): 327-41.
79. Schilling MM, Oeser JK, Boustead JN, Flemming BP, O'Brien RM. Gluconeogenesis: re-evaluating the FOXO1-PGC-1alpha connection. Nature 2006; 443(7111): E10-E11.
80. de Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, Kemp S, van Kuilenburg AB. Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family. Biochem J 2003; 370(Pt 3): 737-49.
81. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. Nature 2000; 403(6765): 41-5.
82. Kadonaga JT. Eukaryotic transcription: an interlaced network of transcription factors and chromatin-modifying machines. Cell 1998; 92(3): 307-13.
83. Meyerson M, Counter CM, Eaton EN, Ellisen LW, Steiner P, Caddle SD, et al. hEST2, the putative human telomerase catalytic subunit gene, is up-regulated in tumor cells and during immortalization. Cell 1997; 90(4): 785-95.
84. Kanaya T, Kyo S, Takakura M, Ito H, Namiki M, Inoue M. hTERT is a critical determinant of telomerase activity in renal-cell carcinoma. Int J Cancer 1998; 78(5): 539-43.
85. Richon VM, Sandhoff TW, Rifkind RA, Marks PA. Histone deacetylase inhibitor selectively induces p21WAF1 expression and gene-associated histone acetylation. Proc Natl Acad Sci U S A 2000; 97(18): 10014-9.
86. Sambucetti LC, Fischer DD, Zabludoff S, Kwon PO, Chamberlin H, Trogani N, et al. Histone deacetylase inhibition selectively alters the activity and expression of cell cycle proteins leading to specific chromatin acetylation and antiproliferative effects. J Biol Chem 1999; 274(49): 34940-7.
87. Kanfi Y, Peshti V, Gozlan YM, Rathaus M, Gil R, Cohen HY. Regulation of SIRT1 protein levels by nutrient availability. FEBS Lett 2008; 582(16): 2417-23.
88. Crujeiras AB, Parra D, Goyenechea E, Martinez JA. Sirtuin gene expression in human mononuclear cells is modulated by caloric restriction. Eur J Clin Invest 2008; 38(9): 672-8.
89. Haigis MC, Guarente LP. Mammalian sirtuins--emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. Genes Dev 2006; 20(21): 2913-21.
90. Vega RB, Huss JM, Kelly DP. The coactivator PGC-1 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transcriptional control of nuclear genes encoding mitochondrial fatty acid oxidation enzymes. Mol Cell Biol 2000; 20(5): 1868-76.
91. Kennedy BK, Gotta M, Sinclair DA, Mills K, McNabb DS, Murthy M, et al. Redistribution of silencing proteins from telomeres to the nucleolus is associated with extension of life span in S. cerevisiae. Cell 1997; 89(3): 381-91.
92. Munoz-Najar U, Sedivy JM. Epigenetic control of aging. Antioxid Redox Signal 2011; 14(2): 241-59.
93. Vaquero A, Sternglanz R, Reinberg D. NAD+-dependent deacetylation of H4 lysine 16 by class III HDACs. Oncogene 2007; 26(37): 5505-20.
94. Oberdoerffer P, Michan S, McVay M, Mostoslavsky R, Vann J, Park SK, et al. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. Cell 2008; 135(5): 907-18.
95. Vaquero A, Scher M, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Serrano L, Reinberg D. SIRT1 regulates the histone methyl-transferase SUV39H1 during heterochromatin formation. Nature 2007; 450(7168): 404-4.
96. Koubova J, Guarente L. How does calorie restriction work? Genes Dev 2003; 17(3): 313-21.
97. Wong H, Riabowol K. Differential CDK-inhibitor gene expression in aging human diploid fibroblasts. Exp Gerontol 1996; 31(1-2): 311-25.
98. Gil J, Peters G. Regulation of the INK4b-ARF-INK4a tumour suppressor locus: all for one or one for all. Nat Rev Mol Cell Biol 2006; 7(9): 667-77.
99. Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, Kovalev GI, Al-Regaiey K, Su L, et al. Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. J Clin Invest 2004; 114(9): 1299-307.
100. Alcorta DA, Xiong Y, Phelps D, Hannon G, Beach D, Barrett JC. Involvement of the cyclin-dependent kinase inhibitor p16 (INK4a) in replicative senescence of normal human fibroblasts. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93(24): 13742-7.
101. Melk A, Schmidt BM, Takeuchi O, Sawitzki B, Rayner DC, Halloran PF. Expression of p16INK4a and other cell cycle regulator and senescence associated genes in aging human kidney. Kidney Int 2004; 65(2): 510-20.

102. Bracken AP, Kleine-Kohlbrecher D, Dietrich N, Pasini D, Gargiulo G, Beekman C, et al. The Polycomb group proteins bind throughout the INK4A-ARF locus and are disassociated in senescent cells. Genes Dev 2007; 21(5): 525-30.
103. Jacobs JJ, Kieboom K, Marino S, DePinho RA, van LM. The oncogene and Polycomb-group gene bmi-1 regulates cell proliferation and senescence through the ink4a locus. Nature 1999; 397(6715): 164-8.
104. Kia SK, Gorski MM, Giannakopoulos S, Verrijzer CP. SWI/SNF mediates polycomb eviction and epigenetic reprogramming of the INK4b-ARF-INK4a locus. Mol Cell Biol 2008; 28(10): 3457-64.
105. Razin A, Riggs AD. DNA methylation and gene function. Science 1980; 210(4470): 604-10.
106. Cross SH, Bird AP. CpG islands and genes. Curr Opin Genet Dev 1995; 5(3): 309-14.
107. Callinan PA, Feinberg AP. The emerging science of epigenomics. Hum Mol Genet 2006; 15(Spec No 1): R95-101.
108. Li E, Beard C, Jaenisch R. Role for DNA methylation in genomic imprinting. Nature 1993; 366(6453): 362-5.
109. Li E, Beard C, Forster AC, Bestor TH, Jaenisch R. DNA methylation, genomic imprinting, and mammalian development. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1993; 58: 297-305.
110. Chan MF, Liang G, Jones PA. Relationship between transcription and DNA methylation. Curr Top Microbiol Immunol 2000; 249: 75-86.
111. Goll MG, Bestor TH. Eukaryotic cytosine methyltransferases. Annu Rev Biochem 2005; 74: 481-514.
112. Chen T, Tsujimoto N, Li E. The PWWP domain of Dnmt3a and Dnmt3b is required for directing DNA methylation to the major satellite repeats at pericentric heterochromatin. Mol Cell Biol 2004; 24(20): 9048-58.
113. Okano M, Bell DW, Haber DA, Li E. DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. Cell 1999; 99(3): 247-57.
114. Okano M, Takebayashi S, Okumura K, Li E. Assignment of cytosine-5 DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b to mouse chromosome bands 12A2-A3 and 2H1 by in situ hybridization. Cytogenet Cell Genet 1999; 86(3-4): 333-4.
115. Okano M, Xie S, Li E. Cloning and characterization of a family of novel mammalian DNA (cytosine-5) methyltransferases. Nat Genet 1998; 19(3): 219-20.
116. Knapowski J, Wieczorowska-Tobis K, Witowski J. Pathophysiology of ageing. J Physiol Pharmacol 2002; 53(2): 135-46.
117. Issa JP, Ahuja N, Toyota M, Bronner MP, Brentnall TA. Accelerated age-related CpG island methylation in ulcerative colitis. Cancer Res 2001; 61(9): 3573-7.
118. Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. Nat Genet 1994; 7(4): 536-40.
119. Issa JP, Vertino PM, Boehm CD, Newsham IF, Baylin SB. Switch from monoallelic to biallelic human IGF2 promoter methylation during aging and carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93(21): 11757-62.
120. Singhal RP, Mays-Hoopes LL, Eichhorn GL. DNA methylation in aging of mice. Mech Ageing Dev 1987; 41(3): 199-210.
121. Kim TY, Lee HJ, Hwang KS, Lee M, Kim JW, Bang YJ, et al. Methylation of RUNX3 in various types of human cancers and premalignant stages of gastric carcinoma. Lab Invest 2004; 84(4): 479-84.
122. Vaquero A, Reinberg D. Calorie restriction and the exercise of chromatin. Genes Dev 2009; 23(16): 1849-69.
123. Chouliaras L, van den Hove DL, Kenis G, Dela CJ, Lemmens MA, van OJ, et al. Caloric restriction attenuates age-related changes of DNA methyltransferase 3a in mouse hippocampus. Brain Behav Immun 2011; 25(4): 616-23.
124. Li Y, Daniel M, Tollefsbol TO. Epigenetic regulation of caloric restriction in aging. BMC Med 2011; 9: 98.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 05.11.2012
Vol. 30, No. 218, 4th Week, February 2013
Accepted: 14.01.2013

Effects of Caloric Restriction on Delaying the Aging Process

Omolbanin Kafeshani MSc[1], Reza Ghiasvand PhD[2], Leila Darvishi MSc[1]

Review Article

Abstract

The molecular mechanisms of aging are the subject of extensive research and have facilitated potential interventions to delay aging and age-related degenerative diseases in humans. The aging process is frequently affected by environmental factors. Caloric restriction is by far the most effective and established environmental manipulation for extending lifespan in various animal models. However, the precise mechanisms by which caloric restriction affects lifespan are still not clear. Epigenetic and molecular mechanisms have recently been recognized as major contributors to nutrition-related longevity and aging control. The underlying molecular mechanisms for this effect include a lower rate of accrual of tissue oxidative damage that is associated with a significantly lower rate of mitochondrial free radical generation. Two primary epigenetic codes, DNA methylation and histone modification, are believed to dynamically influence chromatin structure and hence modify the expression of relevant genes. In this review, we assessed current advances in epigenetic regulation in response to caloric restriction and how this affects cellular senescence, aging, and potential extension of a healthy lifespan in humans. Enhanced understanding of the important role of epigenetic in the control of the aging process through caloric restriction may lead to clinical advances in the prevention and therapy of human aging-associated diseases.

Keywords: Caloric restriction, Epigenetic, Aging

Citation: Kafeshani O, Ghiasvand R, Darvishi L. **Effects of Caloric Restriction on Delaying the Aging Process.** J Isfahan Med Sch 2013; 30(218): 2270-90

1- Food Security Research Center, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Food Security Research Center, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Reza Ghiasvand PhD, Email: ghiasvand@hlth.mui.ac.ir