

## اساس بیوشیمیایی فوائد روزه

آزاده سرفلاح، جمشید داودی\*

### چکیده

با عنایت به پیشرفت های شگرف اخیر در باره پرخوری و ضد آن یعنی گرسنگی و تاثیرات آنها بر سلامت، درک ما از تاثیر این رفتارها بر سلامتی به مراتب عمیق تر شده است. انسان موجودی است که در طی هزاران سال زندگی به خوبی به گرسنگی خو گرفته است. زیرا بر خلاف روزگار فعلی غذا به وفور و عندالمطالبه در دسترس ما نبوده است. بر این اساس تغذیه ممتد و بلاوقفه با عادات چندین هزاران ساله ما در تناقض است.

طبیعتا بدن ما با چنین رفتاری سازگار نبوده و منطقی است که انتظار وقوع بیماری های متعدد ناشی از این رفتار را داشته باشیم. بر عکس روزه حالتی است که بدن ما طی ده ها هزار سال با آن سازگار گشته است. مطالعات نشان می دهند که با فاصله انداختن بین دو وعده غذایی که در روزه به بهترین نحو اتفاق می افتد مسیر 'mTOR' غیر فعال شده و متعاقب آن فرایند فیزیولوژیک خود خوری درون سلولی (اتوفازی) فعال می گردد. خودخوری موجب سالم شدن سلولها، کاهش سرعت پیری و کاهش روند بیماری های تحلیل برنده عصبی می گردد. از طرف دیگر کاهش فعالیت mTOR اثرات مثبت بر سرطان و دیابت نوع ۲ می گذارد. در این نوشتار مکانیسم هایی که از طریق آن روزه می تواند موجب سلامتی ما گردد مورد تفحص قرار گرفته است.

واژگان کلیدی: فوائد روزه، سلامت، خودخوری درون سلولی، mTOR.

\* عهده دار مکاتبات، تهران، تلفن: ۶۶۹۶۹۱۹۰ (+۹۸۲۱)، شماره: ۶۶۴۰۴۶۸۰ (+۹۸۲۱)، نشانی الکترونیکی: [jdavoodi@ut.ac.ir](mailto:jdavoodi@ut.ac.ir)

۱. گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران.  
۲. کمپلکس mTOR مشتمل بر دو نوع کمپلکس ۱ و ۲ میباشد. کمپلکس نوع ۱ که موضوع این نوشتار است از کنارهم قرار گرفتن چندین پروتئین با هسته مرکزی پروتئین mTOR تشکیل می شود. این کمپلکس شاه کلیدی است که بر اساس میزان انرژی سلولی، فاکتورهای رشد و وجود اسیدهای آمینه تعیین می کند که آیا سلول به سمت رشد و تکثیر و ساخت و ساز (آنابولیسم) پیش رود و یا اینکه برای تولید انرژی لازم برای انجام فرایندهای اساسی سلول به سمت هضم مواد غذایی (کاتابولیسم) سوق داده شود. به هنگام سیری، کمپلکس ۱ mTOR فعال شده که نتیجه آن افزایش آنابولیسم است و در حالت گرسنگی، که طبیعتا برای روزه داران رخ می دهد، کمپلکس ۱ mTOR غیر فعال شده و هضم موادی از قبیل کربوهیدراتها، چربی ها و پروتئینها در سلول افزایش می دهد.

نشریه نشاء علم، سال پنجم، شماره اول، دی ماه ۹۳

## مقدمه

مهمترین این مکانیسم‌ها در پستانداران، مسیر پیام‌رسانی mTOR می‌باشد [۱]. این مسیر که به پیام‌های محیطی مختلف پاسخ می‌دهد، فرایندهای فراوانی را کنترل می‌کند که یا تولیدکننده انرژی هستند و یا مقادیر زیادی انرژی و مواد غذایی مصرف می‌کنند. مسیر پیام‌رسانی mTOR بر اکثر فرایندهای اصلی سلول اثر گذاشته و رفتارهای پایه سلول یعنی رشد و تکثیر سلولی را تنظیم می‌کند. از آن جایی که تنظیم نامناسب mTOR در بیماری‌های انسانی نظیر سرطان، چاقی، دیابت نوع ۲، بیماری‌های نورولوژیکی، بیماری‌های التهابی و خودایمنی و پیری نقش دارد، مطالعات فراوانی در جهت هدف قرار دادن این مسیر با روشهای فارماکولوژیکی در حال انجام است [۲-۴].

یکی از راههای طبیعی تغییر پیام‌رسانی mTORC1 روزه بوده و با عنایت به متاثر بودن بیماریها و سلامت انسان از این مسیر پیام‌رسانی، روزه نیز از این طریق مستقیماً بر سلامت انسان تأثیر می‌گذارد. پروتئین mTOR، مولکول هدف ترکیبی به نام رپامایسین<sup>۳</sup> یا سیرولیموس<sup>۴</sup> است. این ترکیب توسط باکتری *Streptomyces Hygroscopicus* تولید شده و اولین بار به خاطر ویژگی ضد تکثیری وسیع خود مورد توجه قرار گرفت.

در اوایل دهه ۱۹۹۰، غربالگری‌های ژنتیکی در مخمر جوانه‌زن<sup>۵</sup>، سبب شناسایی TOR1 و TOR2 به عنوان واسطه‌های اثرات توکسیک رپامایسین بر مخمر شد. اندکی بعد مولکول هدف این ترکیب در پستانداران منجر به تخلیص و شناسایی mTOR و کشف آن به عنوان هدف فیزیکی رپامایسین شد [۳، ۵].

mTOR یک سرین/ترئونین پروتئین کیناز (کینازها آنزیم‌هایی هستند که یک گروه فسفات را به مولکول هدف متصل کرده و عملکرد آنها را تغییر می‌دهند) است که با چندین پروتئین برهم‌کنش داده و شامل دو نوع کمپلکس mTORC1 و mTORC2 می‌باشد.

دو کمپلکس mTOR از نظر حساسیت به رپامایسین و همچنین ورودی‌های بالادست و خروجی‌های پایین دست با هم متفاوت اند [۶]. mTORC1 نسبت به رپامایسین حساس بوده و از طریق عوامل رشد (مانند انسولین)، مواد غذایی (آمینواسیدها) و وضعیت انرژی سلولی (میزان بالای نسبت ATP به AMP) فعال می‌شود و بر فرایندهایی نظیر بیوسنتز ماکرومولکول‌ها، توقف فرایندی بنام خودخوری (اتوفازی)<sup>۶</sup>، پیشبرد چرخه سلولی، رشد و متابولیسم نقش دارد.

روزه فریضه‌ای است که در تمامی مذاهب الهی به طرق مختلف انجام میشود. اگر چه به فوائد معنوی روزه به کثرت پرداخته شده و آثار آن بر عموم آشکار است، ابعاد بیوشیمیایی این فریضه حداقل به زبان فارسی کمتر مورد بررسی قرار گرفته است.

تحقیقات وسیع در مورد گرسنگی و عواقب سوء پر خوری ابعاد جدیدی از تاثیر مثبت گرسنگی بر سلامتی انسان را نمایان نموده و مارا بر آن داشته است که موضوع روزه را با دیدی بیوشیمیایی با لحاظ این تحقیقات مورد بررسی قرار دهیم. اگر چه مطالعه چاقی و دیابت که ارتباطی تنگاتنگ دارند موتور محرکه تحقیقات دانشمندان در مورد گرسنگی بوده است، این تحقیقات منجر به کشف ارتباط بین بیماری‌هایی شده که در ظاهر کاملاً بی ارتباط می‌باشند.

برای نمونه بیماری‌هایی نظیر دیابت مقاوم به انسولین (دیابت نوع ۲)، سرطان، بیماری‌های تحلیل عصبی از جمله پارکینسون (تحلیل سلول‌های عصبی دخیل در حرکت که منجر به کاهش و یا در نهایت فقدان کنترل مغز بر حرکت اعضای بدن میشود) و آرایمر (فراموشی بدلیل از بین رفتن سلول‌های عصبی درگیر در حافظه)، پیری زودرس، چاقی، و بیماری‌های عفونی از طریق شاه کلیدی به نام mammalian Target of Rapamycin (mTOR) به هم مرتبط گردیده‌اند. علاوه بر ریشه‌های ژنتیکی، این بیماری‌ها متأثر از آداب تغذیه‌ای ما هستند و با انجام صحیح فریضه روزه و آداب تغذیه مناسب میتوان از ابتلا به این بیماری‌ها جلوگیری کرده و یا حداقل آنها را به تاخیر انداخت. قبل از آنکه به عواقب مثبت تأثیر روزه بپردازیم، لازم است تصویر کلی از مسیر علامت‌دهی mTOR ارائه و ارتباط تنگاتنگ آن با بیماری‌ها شرح داده شود.

## مسیر mTOR

در اکثر موجودات زنده، مکانیسم‌هایی برای گذر موقت بین حالات آنابولیک<sup>۱</sup> (ساخت ماکرومولکول‌ها) و کاتابولیک<sup>۲</sup> (هضم ماکرومولکول‌ها) به وجود آمده است. این مکانیسم‌ها به موجودات زنده اجازه می‌دهند تا در شرایطی که دسترسی مواد غذایی متغیر است، بتوانند زنده مانده و رشد کنند.

1. anabolic state  
2. catabolic state  
3. Rapamycin

4. Sirolimus  
5. budding yeast

۶. اتوفازی به معنای خودخوری، یک فرایند تجزیه‌ای است که طی آن پروتئین‌ها و اندامک‌های پیر و آسیب دیده سلول تخریب شده تا سلامت سلول حفظ شود.

## نقش mTOR در سرطان

بر اساس مطالعات انجام شده، مسیر mTOR در فرایندهای های منجر به سرطان نقش دارد. از آن جایی که mTORC1 در رشد و متابولیسم سلولی نقش کلیدی دارد، ارتباط بین فعال شدن mTORC1 و رشد بی رویه سلول یعنی سرطان منطقی به نظر می رسد. پروتئین هایی در مسیر فرادست علامت دهی mTORC1 وجود دارند که با فعال شدن آنها mTORC1 فعال می شود. این فعال شدن منجر به فعال سازی پروتئین های فرو دست mTORC1 می گردد. جالب آنکه این پروتئین های فرادست و فرو دست mTORC1 در سرطان نیز فعال می شوند که نشان دهنده نقش mTORC1 در این بیماری می باشد [7]. این فعال شدن عموماً به دلیل جهش ژن های سازنده این پروتئین ها می باشد. از این رو داروهای مهار کننده mTORC1 از جمله رپامایسین برای مبارزه با سرطان تحت مطالعه هستند.

## نقش mTOR در متابولیسم و دیابت نوع ۲

با توجه به ضرورت حفظ فیزیولوژیکی میزان مواد غذایی در جریان خون، در موجودات پسرلولی مکانیسم هایی جهت ذخیره مواد غذایی پس از تغذیه و رهاسازی این انرژی در زمان گرسنگی ایجاد شده است که به شدت بر مسیر mTOR اثر گذارند. به هنگام وفور مواد غذایی، mTOR فعال شده و موجود به سمت فرایندهای آنابولسمی و همچنین ذخیره انرژی و مواد غذایی پیش می رود. در حالی که، به هنگام گرسنگی، mTOR بایستی متوقف شود تا سیگنال های متابولیکی با هم تداخل نکنند. تغذیه بیش از حد می تواند منجر به فعال شدن بیش از حد mTOR شده و منجر به بروز اختلالات متابولیکی گردد [8].

در پی تغذیه، میزان مواد غذایی (آمینواسیدها و گلوکز) و انسولین در جریان خون بالا می روند. این امر سبب فعال شدن mTORC1 و mTORC2 می شود. با فعال شدن mTORC1، فرایند ترجمه سلولی یعنی ساخته شدن پروتئین ها از مولکول های RNA پیامبر (mRNA) فعال شده، جرم سلولی افزایش یافته و ساخت لپیدها در بافت چربی سفید بالا می رود. mTORC2 نیز انتقال گلوکز را به اکثر بافت ها افزایش داده و سنتز گلیکوژن را بالا می برد اما ساخت گلوکز در کبد مهار می گردد. از طرف دیگر، در هنگام گرسنگی، میزان گلوکز، آمینواسید و انسولین

کاهش می یابد که این امر موجب کاهش فعالیت mTORC1 و سپس کاهش میزان تولید پروتئین، سنتز گلیکوژن در کبد و ساخت چربی در بافت چربی سفید می شود. برعکس، ساخت گلوکز و تجزیه چربی ها، پروتئین ها و گلیکوژن افزایش می یابد که این فرایندها روی هم رفته سبب رهاسازی متابولیت ها به جریان خون شده و میزان ATP سلولی را پایدار می سازند. حفظ میزان حداقلی از مولکول های پر انرژی ATP برای بقای سلول حیاتی می باشد چرا که تجزیه این مولکول است که انجام اعمال حیاتی سلول را میسر می سازد. اما فراوانی بیش از حد مواد غذایی منجر به فعال شدن مزمن mTORC1 می شود که تعادل انرژی را در بافت های مختلف دچار اختلال می کند. هنگام هایپرانسولینمی<sup>۱</sup> (افزایش انسولین خون) که در حضور بیش از حد مواد غذایی رخ می دهد، فعالیت mTORC1 پیام رسانی انسولین را (به خصوص در ماهیچه و کبد) دچار اختلال کرده و موجب آغاز وضعیت دیابتی نوع ۲ می شود.

به دلیلی فعالیت مزمن mTORC1، گیرنده های انسولین در سطح سلول به انسولین مقاوم شده که منجر به کاهش جذب گلوکز توسط سلول ها می شود. از سوی دیگر، در این شرایط ساخت گلوکز کبدی نیز افزایش یافته و نتیجه این فرایندها افزایش نا مطلوب قند خون می باشد [۸، ۹].

## اتوفازی

اتوفازی به معنای خودخوری، یک فرایند تجزیه ای است که طی آن پروتئین ها و اندامک های پیر و آسیب دیده سلول پاکسازی می شوند. خودخوری در پستانداران تحت شرایط گرسنگی رخ می دهد و تحت تاثیر تنش هایی (استرس هایی) نظیر قرارگیری در معرض عوامل بیماری زا، یا تیمار با عوامل فارماکولوژیکی مانند داروی رپامایسین فعال می شود.

خودخوری، با آزادسازی مواد غذایی و انرژی ذخیره شده در ماکرومولکول ها و با کمک به پاکسازی پروتئین هایی که نادرست تاخوردند و اندامک های آسیب دیده موجب بقا و سالم سازی سلول و حذف اجزاء ناسالم آن می شود. به علاوه، خودخوری در طیف وسیعی از شرایط فیزیولوژیکی و بیماری زا می باشد. نقش مهمی بازی می کند. برای مثال خودخوری در تکوین اولیه جنین و گرسنگی نوزادی<sup>۲</sup>، تجزیه توده های پروتئینی که ایجاد بیماری می کنند و در پاکسازی باکتری های بیماری زا نقش اساسی را به عهده دارد.

1. hyperinsulinaemia

2. neonatal starvation

mTOR یکی از اجزای کلیدی است که به طور هماهنگی تعادل بین رشد و خودخوری را در پاسخ به شرایط فیزیولوژیکی سلولی و تنش محیطی تنظیم می کند [۱۰، ۱۲-۱۴]. بنابراین، روزه با کاهش مواد غذایی و فاکتورهای رشد منجر به پائین آمدن فعالیت مسیر mTOR گردیده و خودخوری را فعال می نماید که حاصل آن انجام صحیح فرایندهای فوق الذکر به خصوص حذف اندامکهای پیر و فرسوده و در نتیجه افزایش سلامت سلول می باشد.

### نقش mTOR در سیستم عصبی

تنظیم نامناسب مسیر mTOR می تواند شماری از بیماری های نورولوژیکی را ایجاد کند. برای مثال، فعالیت بیش از حد mTOR می تواند سبب ایجاد تومورهای مغزی شود. به علاوه، mTOR می تواند در ایجاد بیماری های روانی، اختلالات تکامل عصبی<sup>۱</sup> نظیر اوتیسم<sup>۲</sup> (نوعی اختلال عصبی که در آن بیمار در ایجاد ارتباط با دیگران چه از طریق رفتاری چه از طریق مکالمه ای دچار مشکل است) و بیماری های تحلیل برنده عصبی نظیر آلزایمر، پارکینسون و هانتینگتون (اختلالات رفتاری و حرکتی ناشی از تحلیل عصبی) نقش داشته باشد [۱۵، ۱۶].

ویژگی مشخصه بیماری های تحلیل برنده سیستم عصبی تجمع پروتئین های سمی (پروتئین هایی که تا خوردگی صحیح ندارند) است که همراه با مرگ سلول های عصبی است. از آن جایی که کاهش فعالیت مسیر mTOR به دلیل کمبود مواد غذایی به حذف این پروتئین های سمی کمک میکند [۱۵]، به نظر می رسد که روزه بتواند از طریق مسیر mTOR در شدت و زمان بروز بیماری های تحلیل برنده عصبی نقش داشته باشد.

### نقش mTOR در پیری

از مشخصه های پیری می توان به تجمع درون سلولی ماکرومولکول ها از قبیل پروتئین، لیپید، و اندامک های سلولی آسیب دیده اشاره کرد. افزایش میتوکندری های آسیب دیده موجب تجمع گونه های فعال اکسیژن شده و سلول را دچار آسیب های اکسایشی می نماید. بنابراین به نظر می رسد که با کاهش فعالیت mTOR بواسطه کاهش میزان غذای مصرفی بتوان از آسیب های ناشی از این گونه تجمعات جلوگیری بعمل آورد.

بر اساس مطالعات، عملکرد نادرست فرایند خودخوری در بسیاری از بیماری های انسانی نظیر بیماری های عفونی، سرطان و بیماری های تحلیل برنده عصبی (نورودژنراتیو) نقش دارد [۱۰، ۱۱]. به این ترتیب، مهار خودخوری درون سلولی به واسطه تناقل غذای زیاد و یا عدم ایجاد گرسنگی در بدن بدلیل آداب نادرست تغذیه، سلول را نسبت به طیفی از محرک های کشنده سلول (پروآپوپتیک) حساس می کند. از این رو، خودخوری نه تنها سوخت مورد نیاز سلول را تامین می کند بلکه آن را در برابر محرک های نابجای کشنده سلول محافظت می کند.

برای نوزاد تازه متولد شده نیز قبل از شروع تغذیه از شیر مادر، پایان ناگهانی تامین مواد غذایی از مادر، شرایط پرتنشی محسوب می شود. در این مدت، خودخوری مواد غذایی ضروری برای نوزاد را از طریق تجزیه پروتئین ها فراهم می کند. بنابراین بر اساس مطالعات انجام شده، به نظر می رسد که خودخوری در بسیاری از مراحل تکوینی در یوکاریوت ها (موجودات سلولی که دارای هسته و اندامک محصور در غشا می باشند) نقش اساسی داشته باشد [۱۱].

خودخوری در بلوغ گلبول های قرمز (اریتروسیت)، که یک فرایند تکوینی سلولی است ضروری می باشد. طی بلوغ گلبول های قرمز در پستانداران، پیش سازهای گلبول های قرمز در مرحله آخر، هسته و اندامک های خود را از دست می دهند و به گلبول های قرمز بالغ تبدیل و وارد جریان خون می شوند. کاهش میتوکندری ها در پیش سازهای گلبول های قرمز نیز از طریق فرایند خودخوری کاهش می یابد. علاوه بر اینها خودخوری در جنبه های مختلف ایمنی برای موجود پر سلولی اهمیت دارد. خودخوری می تواند عوامل بیماری زای موجود در سلول از قبیل ویروس ها، باکتری ها و انگل ها را حذف کند [۱۱].

به طور خلاصه، کمبود مواد غذایی و تنش یا کاهش عوامل رشد به سلول های یوکاریوتی هشدار می دهد که متابولیسم خود را برای ادامه حیات تنظیم کنند. پاسخ اولیه در تنظیم متابولیک سلولی تحت چنین شرایطی شامل مهار رشد و القای خودخوری است تا بتواند به بهترین نحو از ذخایر محدود انرژی خود استفاده کند. خودخوری (به عنوان فرایند سلولی که ذخایر غذایی درون سلولی را به جریان می اندازد) تحت این شرایط نامساعد رشد، نقش مهمی در بقای سلولی ایفا می کند. سلول های یوکاریوتی، مکانیسمی را ایجاد کرده اند که از طریق آن القای خودخوری ارتباط تنگاتنگی با تنظیم رشد سلولی پیدا کند. از بین اجزای متعددی که در تنظیم خودخوری و رشد نقش دارند،

این افزایش منجر به افزایش تکثیر سلولی، افزایش ذخیره مواد غذایی در بدن و پرکاری اندامک های سلولی برای تعامل با این افزایش است. تنش ناشی از پرکاری اندامک های سلولی عواقب وخیمی برای سلول و ارتباطات سلول ها با یکدیگر گذاشته و منجر به بیماری های متعددی می گردد. این در حالی است که طی روند تکامل صدها هزار ساله، انسان شرایط کم غذایی و بی غذایی طولانی را تجربه کرده و خود را با آن وفق داده است.

بنابراین پرخوری ناشی از وفور غذا در نیم قرن اخیر، حالتی نیست که انسان به آن خو پیدا کرده باشد. روزه با ایجاد ناشتای طولانی، انرژی ذخیره شده سلولی را کم کرده که منجر به افزایش فعالیت حسگر انرژی سلولی یعنی آنزیم AMP کیناز میشود. آنزیم AMP کیناز میزان انرژی سلولی را رصد کرده و افزایش فعالیت آن با کاهش فعالیت mTOR و بالعکس کاهش فعالیت آن موجب افزایش فعالیت mTOR می شود. این آنزیم بطور مستقیم فعالیت mTOR را کاهش می دهد که همراه با فواید فراوانی است که در بالا توضیح داده شد.

جالب آنکه آنزیم AMP کیناز به هنگام ورزش هم فعال شده و اثرات مثبت ورزش تا حد زیادی مرهون فعالیت این آنزیم است. زمانی که اثرات مولکول لاغر کننده AICAR<sup>۲</sup> که تحریک کننده آنزیم AMP کیناز است در سال ۲۰۰۸ کشف شد در نشریات بین المللی عناوینی از قبیل «کشف قرص ورزش» بصورت گسترده منتشر شد.

نکته تامل برانگیز آنکه کاهش کالری و روزه هر دو آنزیم AMP کیناز را فعال و فعالیت mTOR را کاهش می دهند اما بی غذایی طولانی روزه در ایجاد خودخوری بسیار موثرتر است و در نتیجه حذف پروتئین های سمی و حذف میتوکندری های آسیب دیده که فرایند پیری را تسریع می نمایند با راندمان بهتری صورت میگیرد. افرادی که در ماه مبارک بجای کاهش وزن، افزایش وزن می یابند طبیعتاً از بسیاری از مواهب مادی ماه رمضان محروم می گردند. ضمناً افرادی که به دلیل بیماری های گوناگون از جمله بیماری های کلیوی از موهبت روزه محرومند، میتوانند با برنامه ای منظم به همراه روزه داران غذای خود را کم کرده اما آب کافی بنوشند تا از فواید روزه بهره مند گردند.

در نهایت مطلوب است به این نکته هم اشاره شود که در ماه های غیر ماه مبارک رمضان برای ایجاد خودخوری موثر، بهتر است که با صرف شام زود هنگام (برای مثال ۷ شب) فاصله زمانی بین شام و صبحانه را افزایش داد تا از اثرات مفید این فرایند فیزیولوژیک بهره مند شد.

این تجمعات ماکرومولکول ها و اندامک های آسیب دیده به دلیل پیری و تنزل این پاکسازی رخ می دهد. در این راستا، مشاهدات نشان داده اند که فعالیت خودخوری و هضم پروتئین ها با افزایش سن کاهش می یابند.

از این رو، فرایندهایی که خودخوری را افزایش دهند از تجمع آسیب های ناشی از افزایش سن جلوگیری می کنند [۲، ۱۱]. با عنایت به اینکه پیری خود یک عامل خطر برای ایجاد سرطان و بیماری های متابولیکی است، کاهش فعالیت مسیر mTOR امکان به تاخیر انداختن پیری و بیماری های مرتبط با آن را نیز فراهم می کند [۱۷].

مطالعات اخیر نشان داده اند که کاهش فعالیت mTOR چه از طریق کاهش مصرف غذا و چه از طریق تیمار موش ها با ترکیبات مهار کننده mTOR مثلاً داروی رپامایسین باعث افزایش ۳۰ درصدی طول عمر می گردد [۱۸-۲۱]. به طور خلاصه می توان گفت که TOR سبب تحمیل کار بیش از حد به سلول<sup>۱</sup> می شود. در سطح بدن موجود زنده، این پرکاری سلولی، منجر به بزرگ شدن و افزایش بیش از حد تعداد سلول ها شده که به صورت بیماری های مرتبط با پیری خود را بروز می دهد. نگاه به شکل ۱

شکل-۱) فعال شدن mTOR توسط فاکتورهای رشد و مواد غذایی خودخوری (اتوفازی) را مهار کرده و سنتز پروتئین را افزایش می دهد. با گذشت زمان، این امر می تواند آسیب های سلولی (نظیر تجمع پروتئین ها، عملکرد نادرست اندامک ها و تنش اکسایشی) را افزایش دهد که نهایتاً منجر به تجمع آسیب ها و کاهش عملکرد سلولی می گردد و به این ترتیب ابتلای به بیماری های مرتبط با پیری افزایش می یابد. به علاوه، فعال شدن mTORC1، تمام شدن ذخایر سلول های بنیادی را نیز القا می کند که به دنبال آن ترمیم بافت کاهش یافته و عملکرد نادرست آن افزایش می یابد. بنابراین، محدود کردن رژیم غذایی از طریق روزه و یا از طریق داروی رپامایسین با تنظیم فرایندهای پایین دست mTORC1، ممکن است در به تاخیر انداختن پیری و افزایش طول عمر نقش داشته باشند [۳].

## نتیجه گیری

به دلیل افزایش رفاه، پرخوری در جوامع روند رو به رشد سریعی یافته که دانشمندان را به مطالعه در این مورد ترغیب کرده است. بر اساس این تحقیقات، نتیجه کاملاً ملموس پرخوری افزایش فعالیت شاه کلید mTOR میباشد.

### 1. Cellular hyperfunction

۲. AICAR ترکیب شیمیایی است که شباهت به مولکول AMP داشته و موجب فعال شدن آنزیم AMP کیناز می شود. این دارو در درمان آسیب های قلبی کاربرد داشته و شواهدی مبنی بر مفید بودن آن در درمان دیابت هم ارائه شده است.

- A. R., and Rubinsztein, D. C. (2010). "Regulation of Mammalian Autophagy in Physiology and Pathophysiology", *Physiology Reviews*, Vol. 90, PP. 1383–1435.
- [12]. Jung, C. H., Ro, S.-H., Cao, Otto, J. N. M. and Kim, D.-H. (2010 ). "mTOR Regulation of Autophagy", *FEBS Letters*, Vol. 584, No. 7. PP. 1287–95.
- [13]. Jewell, J. L., Russell, R. C. and Guan, K.-L. (2013). "Amino Acid Signalling Upstream of Mtor", *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Vol. 14, No. 3. PP. 133–9.
- [14]. Nixon, R.A. (2013). "The Role of Autophagy in Neurodegenerative Disease", *Nature Medicine*, Vol. 19. PP. 983–97.
- [15]. Wong, M. (2012). "Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Pathways in Neurological Diseases", *Biomedical Journal*, Vol. 36, No. 2. PP. 40–50.
- [16]. Saxena, A. and Sampson, J. R. (2014). "Phenotypes Associated with Inherited and Developmental Somatic Mutations in Genes Encoding mTOR Pathway Components", *Seminars in Cell and Developmental Biology*. Vol. 36, PP. 140–6.
- [17]. Cornu, M., Albert, V. and Hall, M. N. (2013). "mTOR in Aging, Metabolism, and Cancer", *Current Opinion in Genetics and Development*, Vol. 23, No. 1. PP. 53–62.
- [18]. Leontieva, O. V, Paszkiewicz, G. M. and Blagosklonny, M. V. (2012). "Mechanistic or Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) may Determine Robustness in Young male Mice at the Cost of Accelerated Aging", *Aging*, Vol. 4, No. 12. PP. 899–916.
- [19]. Blagosklonny, M. V (2010 ). "Calorie Restriction, Decelerating mTOR-Driven Aging from Cells to Organisma (including humans)", *Landes Biosciences*, Vol. 9, No. 4. PP. 683–688.
- [20]. Tor, R. O. S. and Blagosklonny, M. V (2008). "Aging ROS or TOR", *Landes Biosciences*, Vol. 7, No. 21. PP. 3344–3354.
- [21]. Harrison, D. E., Strong, R., Sharp, Z. D., Nelson, J. F., Clinton, M. Flurkey, K., Nadon, N. L., Wilkinson, J. E., Frenkel, K., Christy, S., Pahor, M., Javors, M. A., Fernandez, E. and Miller, R. A. (2009). "Rapamycin Fed Late in Life Extends Lifespan in Genetically Heterogeneous Mice". *Nature*, Vol. 460, No. 7253. PP. 392–395.
- [1]. Hall, M. N. (2013). " Talks about TORCs: Recent Advances in Target of Rapamycin Signalling", *Biochemical Society Transactions*, Vol. 41, No. 4. PP. 887–8.
- [2]. Sharp, Z. D. Nelson, J. F. and Strong R. (2013). "mTOR, Aging and the Potential for Intervention", *Experimental Medicine*, Vol. 31, No. 20. PP. 1–12.
- [3]. Laplante, M. and Sabatini, D. M. (2012). "mTOR Signaling in Growth Control and Disease", *Cell*, Vol. 149, No. 2. PP. 274–293.
- [4]. Dibble, C. C. and Manning, B. D. (2013). "Signal Integration by mTORC1 Coordinates Nutrient Input with Biosynthetic Output", *Nature Cell Biology*, Vol. 15, No. 6. PP. 555–64.
- [5]. Laplante, M. and Sabatini, D. M. (2009). "mTOR Signaling at a Glance", *Journal of Cell Science*, Vol. 122, No. 20. PP. 3589–94.
- [6]. Shimobayashi, M. and Hall, M. N. (2014). "Making New Contacts: the mTOR Network in Metabolism and Signalling Crosstalk", *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Vol. 15, No. 3. PP. 155–62.
- [7]. Alayev, A. and Holz, M. K. (2013). "mTOR Signaling for Biological Control and Cancer", *Journal of Cell Physiology*, Vol. 228, No. 8. PP. 1658–64.
- [8]. Zoncu, R., Efeyan, A. and Sabatini, D. M. (2011). "mTOR: from Growth Signal Integration to Cancer, Diabetes and Ageing", *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, Vol. 12, No. 1. PP. 21–35.
- [9]. Dann, S. G., Selvaraj, A., and Thomas, G. (2007). "mTOR Complex1-S6K1 Signaling: at the Crossroads of Obesity, Diabetes and Cancer", *Trends in Molecular Medicine*, Vol. 13, No. 6, PP. 252–9.
- [10]. Dunlop, E. A and Tee, A. R. (2014). "mTOR and Autophagy: A Dynamic Relationship Governed by Nutrients and Energy", *Seminars in Cell and Developmental Biology*, PP. 1–9.
- [11]. Ravikumar, B., Sarkar, S. Davies, J. E., Futter, M., Garcia-arencibia, M., Green-thompson, Z. W., Jimenez-sanchez, M., Korolchuk, V. I., Lichtenberg, M., Luo, S., Massey, D. C. O., Menzies, F. M., Moreau, K., Narayanan, U., Renna, M., Siddiqi, F. H., Underwood, B. R., Winslow,