

مکانیسم‌های مولکولی و ژنتیکی سازش‌های فیزیولوژیک در بومیان ساکن ارتفاعات بالا

ابوالفضل خادمی^۱، زهرا جهان بخش^۲، میترا یوسف پور^۳، افسانه کرمی جویانی^۴

چکیده

خصوصیات فیزیولوژیک ناشی از سازش به هایپوکسی مزمن، به بومیان ساکن ارتفاعات بالا کمک می‌کند تا بر محدودیت‌های اکسیژن غلبه کنند. اثرات حفاظتی ارتفاعات بالا در مطالعات آزمایشگاهی نیز با استفاده از مدل هایپوکسی اطاقک هایپوبار تأیید شده است. فاکتورهای متعددی در ارتباط با مکانیسم‌های مولکولی اثرات حفاظتی هایپوکسی مزمن معرفی شده‌اند. مطالعات انجام شده در دهه گذشته و مطالعات ژنومی اخیر، یک مبنای ژنتیکی برای سازگاری‌های ایجاد شده در این مناطق، بیان نمودند. همچنین مشخص شده الگوهای تغییرات ژنتیکی در میان جمعیت‌های اصلی ساکن در ارتفاعات بالا، متفاوت است. این مقاله، مروری بر سازش‌های فیزیولوژیک به هایپوکسی مزمن و مکانیسم‌های مولکولی و ژنتیکی آن است.

کلمات کلیدی: سازش فیزیولوژیک، هایپوکسی در ارتفاعات بالا، تغییرات ژنتیکی

(سال بیست و یکم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۹۸، مسلسل ۶۹)
تاریخ پذیرش: ۹۷/۷/۳۰

فصلنامه علمی پژوهشی ابن سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا
تاریخ دریافت: ۹۷/۵/۷

۱. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده طب هوافضا و زیرسطحی، مرکز تحقیقات طب هوافضا، تهران، ایران
۲. دکترای فیزیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده طب هوافضا و زیرسطحی، مرکز تحقیقات طب هوافضا، تهران، ایران
۳. استادیار، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، تهران، ایران
۴. پژوهشگر سم‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، دانشکده پیراپزشکی، تهران، ایران

مقدمه

ارتفاعات بالا، نه تنها مقصد مسافرین ماجراجو است، بلکه انسان‌های بسیاری در این نواحی هایپوکسیک و سرد زندگی می‌کنند. بر اساس گزارش WHO، قریب به ۱۴۰ میلیون نفر در ارتفاعات بالای ۲۵۰۰ متر زندگی می‌کنند، علاوه بر این افرادی هستند که ساکنین دائمی ارتفاعات بالای ۴۰۰۰ متر هستند. سه ناحیه اصلی از مناطق بسیار مرتفع در جهان وجود دارد که انسان‌ها در زمان‌های مختلف از تاریخچه دموگرافیک بشر، در آن ساکن شده‌اند: کوه‌های اند آمریکای جنوبی، منطقه بسیار مرتفع^۱ در آفریقای شرقی و هیمالیای آسیای جنوب مرکزی (یا به عبارتی فلات تبت، آلتیپلانوی^۲ کوه‌های آند و نیز فلات سِمین^۳ اتیوپی) [۱، ۲].

با افزایش ارتفاع، فشار بارومتریک و غلظت مطلق اکسیژن کاهش می‌یابد. برای مثال در ارتفاع ۴۰۰۰ متری، غلظت اکسیژن تنها ۶۰٪ سطح دریا است [۲]. جمعیت‌های بومی مناطق بسیار مرتفع، سازش‌های بی‌نظیری به زندگی در ارتفاعات بالا در سیستم‌های خونی، تنفسی و گردش خون خود نشان داده‌اند که مشخص کننده طیف وسیعی از تنوع فنوتیپیک^۴ در پاسخ به ارتفاع هستند [۲]. هدف از تدوین این مقاله، آشنایی با مکانیسم‌های مولکولی و ژنتیکی سازش‌های فیزیولوژیک ایجاد شده در پستانداران بومی ارتفاعات بالا جهت سازگاری بهتر به هایپوکسی مزمن است.

مواجهه حاد با ارتفاعات بالا

وقتی از سطح دریا به سمت ارتفاعات حرکت می‌کنیم با چالش‌های محیطی مانند هایپوکسی، سرما، باد، اشعه ماوراء بنفش خورشید و نیز دهیدراتاسیون مواجه می‌شویم. استرس‌های فیزیولوژیک ایجاد شده، موجب کاهش عملکرد فیزیکی و ذهنی می‌شود. هایپوکسی در ارتفاعات (ناشی از

استنشاق هوای کم اکسیژن)، به دلیل کاهش فشار سهمی اکسیژن ایجاد شده و به آن هایپوکسی هایپوبار^۵ گفته می‌شود که می‌تواند موجب هایپوکسمی (کاهش میزان اکسیژن خون) شود. افرادی که برای مدت کوتاه در ارتفاعات بالا، ساکن می‌شوند و با این محیط‌ها سازش پیدا نکرده‌اند، در معرض خطر افزایش یافته‌ای از بیماری کوه‌گرفتگی حاد (ادم مغزی HACE^۶ و ریوی HAPE^۷) هستند و بعد از طی زمان بیشتر، علائم کوه‌گرفتگی مزمن مثل افزایش فشار خون ریوی، تظاهر می‌یابد. ارتفاع دقیقی که در آن تغییرات فیزیولوژیک، بر سلامت و عملکرد قلبی ریوی اثر می‌گذارد، به طور دقیق تعیین نشده است، اما تغییرات قابل توجه در ارتفاعات بالای ۲۵۰۰ متر (۸۲۵۰ پایی) شروع می‌شود. در این ارتفاع متوسط، فشار سهمی اکسیژن خون شریانی، حدود ۶۰ میلی‌متر جیوه (در مقایسه با ۹۸ میلی‌متر جیوه در سطح دریا) است. شدت بروز تغییرات به تغییر در ارتفاع، درجه هایپوکسی، سرعت صعود، سطح سازش، شدت فعالیت فیزیکی، سن، ژنتیک و تغییرات فردی وابسته است [۳، ۴].

سازش فیزیولوژیک در ارتفاعات بالا

خصوصیات فیزیولوژیک در بومیان ساکن نواحی بسیار مرتفع، جهت جبران اثرات هایپوکسی و سازش با شرایط نامتعارف، تغییر می‌کند [۲]. در این افراد در مقایسه با ساکنین مناطق کم ارتفاع، عملکرد هوازی، میزان تهویه در حال استراحت و اشباع اکسیژن خون، بهبود یافته و همچنین پاسخ انقباض عروق ریوی در شرایط هایپوکسیک^۸، کاهش می‌یابد [۵، ۶]. مطالعات اپیدمیولوژیک مختلف طی دهه‌ها نشان داده است افرادی که در ارتفاعات بسیار بالا زندگی می‌کنند نسبت به اشخاصی که در سطح دریا زندگی می‌کنند، تعداد بیشتری از انشعابات کرونری و محیطی را در قلب دارند. همچنین گزارش

5. Hypobaric Hypoxia

6. High-Altitude Cerebral Edema

7. High-Altitude Pulmonary Edema

8. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction (HPVC)

1. Highland

2. Altiplano

3. Semien

4. Phenotypic

زیر واحد شامل بخش‌هایی است که هتروداایمیریزه شدن و اتصال به DNA را وساطت می‌کند. زیر واحد HIF-1 α به‌طور مداوم بیان می‌شود اما در فشار طبیعی اکسیژن، هیدروکسیله و تخریب می‌شود. در هایپوکسی، HIF-1 α پایدار بوده و با زیر واحد HIF-1 β ، دایمر می‌شود که موجب فعال شدن رونویسی از ژن‌های دارای عناصر پاسخ به هایپوکسی می‌شود. بنابراین سطح بیان ژن‌های پاسخگو به HIF به‌طور مداوم در پاسخ به غلظت اکسیژن سلولی کنترل می‌شود [۱۰، ۱۱].

HIF-1 به‌عنوان یک حسگر اکسیژن سلولی در متابولیسم‌های انرژی، فعالیت می‌نماید و نقش مهمی در تغییرات فیزیولوژیک هموستاز، تحت شرایط محرومیت از اکسیژن دارد [۱۲، ۱۳]. تنظیم متابولیسم نیز، یک عمل مهم و اساسی HIF-1 است. همچنین گزارش شده تحت شرایط هایپوکسیک، HIF-1 یک گذر از متابولیسم اکسیداتیو به گلیکولیتیک از طریق تنظیم چند فاکتور رونویسی، انجام می‌دهد [۱۱، ۱۴]. HIF-2 (همولوگ HIF-1 در چند بافت) نیز اعمال مشخصی را تنظیم می‌کند. برای مثال ژن اریتروپوئیتین کلیوی توسط HIF-1 تنظیم می‌شود اما بیان اریتروپوئیتین مغزی و کبدی توسط HIF-2 تنظیم می‌شود [۱۵]. HIF-2 α همچنین در اریتروپوئیزیس، رگ‌زایی و تکامل ریه نقش دارد [۱۱].

نیتریک اکساید (NO)

سازش به هایپوکسی مزمن می‌تواند ناحیه انفارکت قلبی، تعداد آریمی‌های ایسکمی و اختلال در عملکرد انقباضی بعد از ایسکمی را کاهش دهد [۱۶]. در یک مطالعه بالینی، ۱۴ جلسه هایپوکسی هایپوباریک متناوب (معادل با ارتفاع ۴۲۰۰ متر) در بیماران با بیماری مزمن عروق کرونری قلب، موجب بهبودی معنی‌داری در خون‌رسانی میوکارد شده و شواهدی از اختلال در خون‌رسانی میوکارد بعد از درمان، مشاهده نشد. وازودیلاتاسیون شریان‌های کرونری، از مکانیسم‌های حفاظتی آن بوده و

شده تولید کارآمدتری از آدنوزین تری فسفات سلولی در ارتفاعات بالا نسبت به سطح دریا وجود دارد. این یافته‌ها در کنار هم می‌تواند شیوع پایین‌تر بیماری قلبی عروقی به‌ویژه ریسک پایین‌تر بیماری شریان کرونری قلب (CAD) در ارتفاعات بالا را شرح دهد [۹-۷].

یک مطالعه ملی کوهورت در کشور سوئیس^۱ نیز بعد از سال‌ها پیگیری از ۵/۱۴ میلیون نفر، کاهش چشمگیر در خطر ابتلا به CAD و سکتة مغزی (به ترتیب ۲۲ و ۱۲٪) به ازای هر ۱۰۰۰ متر افزایش در ارتفاع را گزارش نمود [۹]. تعدادی از دلایل احتمالی، تغییرات فیزیولوژیک مرتبط با سازش، افزایش فعالیت بدنی، عادات بهتر غذایی، پایین‌تر بودن فاکتورهای خطر CAD و فاکتورهای محیطی مثل آلاینده‌های هوایی است [۹].

مکانیسم‌های مولکولی سازش به هایپوکسی مزمن

مطالعات مختلف اپیدمیولوژیک انسانی گزارش نموده‌اند شیوع بیماری عروق کرونری در ارتفاعات بالا بسیار پایین است اما اساس مولکولی آن هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است و درک سیگنالینگ حفاظتی آن هنوز با ابهامات زیادی همراه است، بنابراین نیاز است در آینده کشف و شناسایی شود. در مطالعات حیوانی و انسانی که تاکنون انجام گرفته، نقش تعدادی از فاکتورها، اثبات شده است (شکل ۱) که در بخش‌های بعدی بیان می‌شود.

مسیر فاکتور رونویسی القاء شده با هایپوکسی^۲

(HIF-1)

HIF-1، تنظیم‌کننده اصلی تعداد زیادی از مکانیسم‌های سازش به هایپوکسی است. HIF-1 به‌وسیله تمام گونه‌های متازوا (جانوران چند سلولی) بیان می‌شود. این فاکتور رونویسی هتروداایمیری از دو زیر واحد HIF-1 α و HIF-1 β است. هر

1. Swiss National Cohort study
2. Hypoxia-Inducible Factor



شکل ۱- مکانیسم‌های سازش به هایپوکسی مزمن

طریق متابولیسم ال-آرژینین به وسیله NOS^۱ (نیتریک اکساید سنتتاز) تولید شده و می‌تواند مسیرهای سیگنالینگ بی‌نظیری را

مولکول NO، از مولکول‌های اصلی مسئول در وازودیلاتسیون عروقی است [۷]. NO، مولکولی است که از

1. Nitric Oxide Synthases

فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF¹) و رسپتورهای آن

فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، تکامل عروق، آنژیوژنز و ساخت لنف^۲ را با اتصال به تعدادی از رسپتورهای VEGF، تنظیم می‌کند. سه نوع اصلی از رسپتورهای VEGF وجود دارد که به صورت ۱، ۲ و ۳ شماره‌بندی شده‌اند [۲۰] که به نظر می‌رسد VEGFR-2، تقریباً تمام پاسخ‌های شناخته شده سلولی VEGF را انجام می‌دهد و برای تکامل و عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروق حیاتی باشد [۲۱]. هایپوکسی، تولید فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (توانمندترین فاکتور آنژیوژنز) و تعداد زیادی از فاکتورهای آنژیوژنیک دیگر را افزایش می‌دهد [۷]. در واقع، زمانی که عرضه اکسیژن ناکافی باشد، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، به‌عنوان یک پروتیین سیگنالی توسط سلول‌ها تولید شده و موجب بهبود اعمال عروقی و رگ‌زایی می‌گردد. از این‌رو منتهی به برقراری عرضه اکسیژن به بافت‌ها می‌شود [۲۲].

در مطالعه‌ای که اخیراً بر روی نوعی خرگوش به نام پلاتو پیکاس^۳، بومی ارتفاعات بالا (۳۰۰۰ متری در فلات تبت) و نیز موش‌های صحرایی بومی ارتفاعات پایین، انجام شد، حیوانات در اطاقک هایپوکسی (با شرایط اکسیژنی ۲۱٪ مثل سطح دریا به‌عنوان کنترل و ۱۰/۸٪ مطابق با ارتفاع تقریبی ۵۰۰۰ متر به‌عنوان شبیه‌ساز هایپوکسی)، قرار داده شدند [۲۰]. نتایج مطالعه نشان داد استرس هایپوکسی القا شده توسط مواجهه با فشارهای اکسیژن پایین برای مدت زمان ۶ ساعت، به‌طور معنی‌داری سطوح رسپتور VEGFR-2 را در عضله اسکلتی، قلب و ریه افزایش می‌دهد، که این افزایش در خرگوش‌های بومی فلات تبت، تقویت شده بود. در این مطالعه به دنبال مهار HIF-1 α ، رسپتورهای VEGFR-2 در عضله اسکلتی، قلب و ریه و رسپتور VEGFR-3 در ریه، کاهش یافت. بنابراین

راه‌اندازی نماید. تشکیل آن برای کنترل فشارخون، جریان خون و دیگر اعمال حیاتی بدن ضروری است. همچنین یک آنتی‌اکسیدان مهم و تنظیم‌کننده تولید انرژی توسط میتوکندری است [۱۷].

سازش به هایپوکسی مزمن، بر تولید و سیگنالینگ NO اثر می‌گذارد. هایپوکسی مزمن، موجب افزایش تولید NO در میوکارد به‌عنوان یک مکانیسم حفاظتی می‌شود. تعداد زیادی از اثرات سودمند NO به‌وسیله cGMP انجام می‌شود که توسط گوانیلات سیکلاز بعد از فعال شدن به‌وسیله NO، تولید می‌شود [۱۸]. در مطالعه گروهی از محققین بر روی موش‌های مواجهه شده با هایپوکسی مزمن، نقش قابل توجهی برای مسیر سیگنالینگ NO/cGMP در محافظت قلبی، اثبات شد [۱۸]. هایپوکسی مزمن همچنین می‌تواند موجب افزایش غلظت مارکرهای NO مانند cGMP، نیتريت‌ها و نیترات‌ها در سیستم قلبی عروقی شود. به‌نظر می‌رسد سازش به هایپوکسی مزمن، موجب فعال شدن و افزایش بیان ژن NOS میوکارد شود، اگر چه در اینکه کدام ایزوفرم مسئول تولید NO است اختلاف نظر وجود دارد، اما بیان افزایش یافته iNOS و eNOS در مواجهه با هایپوکسی مزمن مشاهده شده است [۱۸].

Levett و همکاران (۲۰۱۱) نیز نشان دادند که بیومارکرهای پلاسمایی فعالیت (cGMP) و تولید NO (نیتريت، نیترات) در سازش به ارتفاعات بالا افزایش می‌یابد و پیشنهاد نمودند که اکسیدهای نیتروژن به افزایش تحمل هایپوکسی کمک نموده و در سازش انسان به هایپوکسی نقش دارند [۱۷]. اخیراً در مطالعه‌ای اثبات شد سازش عروق کوچک سیستمیک به هایپوکسی مزمن، ناشی از افزایش میزان NO و حفظ تعادل ROS/NO است [۱۹].

1. Vascular Endothelial Growth Factor
2. Lymphangiogenesis
3. Plateau Pikas

طولانی مدت سازش به هایپوکسی ارتفاعات بالا باشد. حاملگی سالم در ارتفاعات بالا به سازش فیزیولوژیک موفقیت‌آمیز به هایپوکسی وابسته است [۲۴].

پروتئین کینازها

مقاومت قلب به آسیب ایسکمی خون‌رسانی مجدد^۲ می‌تواند به‌وسیله مواجهه با هایپوکسی مزمن افزایش یابد [۲۶]. سازش رت‌ها به هایپوکسی مداوم نرموباریک (CNH)^۳، موجب افزایش بیان پروتئین کیناز C قلبی نوع PKCε و حفاظت میوسیت‌های ایزوله بطنی در برابر آسیب ایسکمی خون‌رسانی مجدد شده و به‌کارگیری مهارگر PKCε، اثرات سودمند CNH را متوقف نمود [۲۷]. اثبات شده حفاظت قلبی القا شده با واسطه PKCε، با فسفریلاسیون کانکسین ۴۳ مرتبط است که بر اتصالات شکافی^۴ اثر نموده و موجب پیشگیری از گسترش آسیب ایسکمی خون‌رسانی مجدد می‌شود. PKCε، همچنین آلدئید دهیدروژناز^۵ را فعال می‌کند که آلدئیدهای توکسیک تشکیل شده در طی این آسیب را متابولیزه می‌کند. علاوه بر این PKCε، ممکن است یک نقش آنتی آپوپتیک به‌وسیله مهار پروتئین پره آپوپتیک BAD^۶ از طریق فسفریلاسیون آن داشته باشد [۲۷]. نیتریک اکساید که یک مکانسیم مولکولی مؤثر در حفاظت قلبی است، فعال‌کننده مستقیم PKCε است. مولکول‌های سیگنالینگ PKCε-Akt-Enos، به‌عنوان عناصر حیاتی سیگنالینگ در طول حفاظت قلبی القا شده توسط PKCε شناسایی شده‌اند. بنابراین ارتباط PKCε و eNOS ممکن است یک حلقه فیدبکی مثبت را ارائه دهد که به‌وسیله آن فعالیت PKCε تعدیل می‌یابد [۲۷].

افزایش بیان VEGFR در شرایط هایپوکسی در پاسخ به سطوح پایین‌تر VEGF و نقش HIF-1α در پاسخ‌های VEGFR اثبات شد [۲۰]. سطح HIF-1α نیز در پاسخ به استرس هایپوکسی در عضلات گلیکولیتیک خرگوش‌های پیکاس فلات در مقایسه با حیوانات بومی مناطق کم ارتفاع، کاهش یافت [۲۰]. پژوهش قبلی این محققین نشان داد پاسخ‌های VEGF و HIF-1α به استرس هایپوکسیک، در عضلات اسکلتی حیوانات پیکاس فلات تبت، تخفیف می‌یابد و HIF-1α، یک اثر تنظیمی بر VEGF تحت شرایط هایپوکسی دارد [۲۳].

در مطالعه بر روی وزن جنین و جفت میش‌های بومی ارتفاعات بالا و پایین، پارانگوژن^۱ و همکاران نیز نشان دادند مواجهه طولانی‌مدت گوسفندان باردار به هایپوکسی طبیعی ارتفاعات بالا، بیان VEGF و eNOS را افزایش داده که با یک افزایش در توده جفتی و بستر عروقی (جهت بهبود جریان خون و تحویل اکسیژن به جنین)، همراه است، که این امر پیشنهاد کننده نقش مهم این مولکول‌ها در پاسخ جفتی به هایپوکسی ارتفاعات بالا است [۲۴]. ایجاد و عملکرد جفت اصولاً وابسته به رشد بستر عروقی و افزایش متعاقب در جریان خون بند ناف و رحم است. رشد عروق یا آنژیوژنز در جفت به وسیله پپتیدهای مختلف کنترل می‌شود. VEGF و eNOS، نقش‌های حیاتی در تکامل جفت گوسفند دارند [۲۵]. نتایج نشان داد در میش‌های مواجهه شده با هایپوکسی ارتفاعات بالا برای مدتی کوتاه، تغییرات جفتی مشاهده شده جهت مقابله با اثرات هایپوکسی بر رشد جنین کافی نبود، در مقابل در میش‌ها از جمعیت‌هایی که برای چند نسل با هایپوکسی ارتفاعات بالا مواجه بودند، رشد جنینی بهتر ناشی از تکامل بسیار وسیع جفتی، مشاهده شد. البته بیان بیش از حد VEGF در بافت جفتی بومیان ارتفاعات بالا، کمتر بود. پاسخ کاهش یافته به هایپوکسی در سنتز VEGF ممکن است بخشی از فرایند

2. Ischemic Reperfusion Injury (I/R)
3. Continuous normobaric hypoxia (CNH)
4. Gap junctional
5. Aldehyde Dehydrogenase-2
6. Pro-Apoptotic Bcl-2 Associated Death Domain Protein (BAD)

1. Parraguez

سرکوب ایمنی

در مطالعه کنگ^۱ و همکاران در سال ۲۰۱۶، سازش طولانی مدت با اکسیژن ۱۰٪ (معادل با محتوای اکسیژن در ارتفاع تقریبی ۵۰۰۰ متر)، در مقایسه با اکسیژن ۲۱٪، موجب کاهش چشمگیر در آترواسکلروز شریانی در موش‌های ApoE^{-/-} شد که این اثر با افزایش بیان سایتوکاین ضدالتهابی اینترلوکین ۱۰ همراه بوده است. اینترلوکین ۱۰ به‌عنوان یک فاکتور آنتی آتروژنیک^۲ شناخته شده که به‌وسیله HIF-1 α تنظیم می‌شود. در این مطالعه، چند ناحیه اتصالی HIF-1 α در ژن اینترلوکین ۱۰ شناسایی شد [۲۸]. در حمایت از این مشاهدات، موش‌های ApoE^{-/-} که نقص در اینترلوکین ۱۰ داشتند، نتوانستند کاهش آترواسکلروز را با اکسیژن ۱۰٪ نشان دهند. مکانیسم بیان شده در مطالعه این محققین، می‌تواند یکی از علت‌های کاهش شیوع بیماری ایسکمیک قلبی در جمعیت‌های ساکن مناطق بسیار مرتفع باشد [۲۸]. شاید فاکتورهای دیگری نیز باشند که اثرات سرکوب ایمنی در سازش به ارتفاعات بالا داشته باشند مثل سیگنالینگ آدنوزین هاپیوکسی و اریتروپوئیتین [۳۱-۲۹].

البته در گروهی از مطالعات حیوانی گزارش شد که در مقایسه با مطالعات مشاهده‌ای انسانی، هاپیوکسی ارتفاعات بالا، آترواسکلروز را در مدل‌های حیوانی تشدید می‌کند، به‌طوری‌که پاسخ به هاپیوکسی حاد یا متناوب، با تشدید آترواسکلروز همراه است [۳۲، ۳۳]. در مطالعه ناکانو^۳ و همکاران، موش‌های ApoE^{-/-} که در معرض اکسیژن محیطی ۱۰٪ برای دوره‌های نسبتاً کوتاه زمانی (۳ هفته)، قرار گرفته بودند، سطح لیپید در خون و بافت آئورت حیوانات، افزایش یافت [۳۲]. لازم به ذکر است در مطالعه ناکانو و همکاران [۳۲]، موش‌ها تنها سه هفته در معرض اکسیژن ۱۰٪ قرار گرفتند، که حداقل زمان مورد نیاز برای سازش فیزیولوژیک است، در حالی‌که در مطالعه کنگ و

همکاران [۲۸]، جهت هاپیوکسی مزمن، موش‌ها به مدت ۲۲-۲۳ هفته در اتاقک هاپیوکسی با اکسیژن ۱۹٪ قرار گرفته بودند.

تعدیل در تولید انرژی

در بررسی‌ها به‌منظور درک مکانیسم‌های مولکولی مؤثر در سازش به استرس سرما و هاپیوکسی، پژوهشی بر روی گونه‌ای از میمون‌ها (میمون دماغ سربالای چینی^۴ ساکن ارتفاعات بالا و سایر بستگان آنها که ساکن ارتفاعات پایین‌تر بودند)، انجام گرفت. میمون‌های دماغ سربالای چینی^۵، در مقایسه با دیگر میمون‌های زیرخانواده کوتاه‌شستیان^۶ و اکثر پرمات‌ها، به ارتفاعات بالا سازش بهتری یافته‌اند و توانایی قابل توجهی در تحمل دمای پایین و هاپیوکسی از خود نشان داده‌اند. بنابراین این میمون‌ها، یک مدل جالبی از سازش به استرس شدید محیطی^۷ هستند [۳۴]. مطالعه این پژوهشگران، مدارکی از تکامل سازشی در ژنوم میتوکندری گونه‌های ساکن ارتفاعات بالا و اثراتی از انتخاب مثبت در میمون دماغ سربالای چینی ارائه نمود، که می‌تواند نشان دهنده سازش به هاپیوکسی فیزیولوژیک و استرس سرما در این گونه‌ها باشد. علاوه بر این، اطلاعات ارزشمندی از جایگزینی سازشی مهم اسید آمینه فراهم شد. دو رزیدو در ژن‌های NADH2 و NADH6 یافت شد که تحت انتخاب مثبت قرار گرفته بودند [۳۴]. وجود مقادیر چشمگیر میتوکندری در سلول‌های گونه‌های بومی ارتفاعات بالا (در مقایسه با ساکنین مناطق کم ارتفاع) نیز اثبات شد [۳۵، ۳۶]، چرا که غلظت‌های بیشتری از میتوکندری جهت افزایش مصرف اکسیژن و تولید بیشتر انرژی جهت بهبود تناسب متابولیسم هوازی، مورد نیاز است.

افزایش تمایل اکسیژن به هموگلوبین، شاید به‌عنوان یک مکانیسم احتمالی باشد چرا که تحمل فیزیولوژیک به

4. Chinese snub-nosed monkeys

5. Chinese snub-nosed monkeys

6. colobines

7. extreme environmental stress

1. Kang

2. Anti-atherogenic

3. Nakano

بومی مناطق بسیار مرتفع و ۱۱ نفر از ساکنین سطح دریا، نتایج نشان داد واکنش‌پذیری عروق مغزی^۳ در گروه بومی ارتفاعات بالا کاهش یافته است و این اثر به خصوص در نواحی مغزی که در تعدیل عملکرد تنفسی نقش دارند، تظاهر می‌یابد [۴۱]، به‌طوری‌که در گروه ساکن مناطق بسیار مرتفع، کاهش واکنش‌پذیری عروق مغزی و پاسخ همودینامیک تأخیری دیده شده است [۴۱] که همراستا با فرضیه هایپومتابولیسم ارائه شده توسط گروهی از محققین [۴۰] بر روی بومیان کوه‌های آند، است. هایپومتابولیسم (مخصوصاً در نواحی مرتبط با تعدیل تنفس)، ممکن است یک استراتژی سازشی در طول مواجهه طولانی مدت و مزمن با هایپوکسی باشد. این چنین سازشی می‌تواند انرژی را حفظ نموده و استفاده بهینه از اکسیژن محدود را موجب شود [۴۱]. چنانچه بررسی‌ها نیز نشان داد حجم‌های ناحیه‌ای از ماده خاکستری مغز^۴ به‌طور معنی‌داری در مواجهه با هایپوکسی مزمن کاهش می‌یابد [۴۲]. هایپومتابولیسم همچنین در مطالعات قبلی محققین در سازش مغزی به هایپوکسی ارتفاعات، بر روی تحریک اشتها [۴۳] و عملکرد شناختی [۴۴]، با کمک fMRI اثبات شد.

دیگر مسیرهای احتمالی

سازش طولانی مدت رت‌ها به هایپوکسی مزمن، به‌طور قابل توجهی تحمل میوکارد به آسیب غیرقابل برگشت ناشی از ایسکمی خون‌رسانی مجدد قلبی، را بهبود بخشید. گزارش شد اثر محدود کننده ناحیه انفارکت قلبی احتمالاً از طریق فعال شدن رسپتورهای اپیویدی μ -Ors و $\delta 2$ به‌وسیله اپیویدهای اندوژن است. هایپوکسی مزمن به‌طور انتخابی غلظت اپیویدهای پپتیدی میوکارد را افزایش داده و در پاسخ به انسداد شریان کرونری، این افزایش را ارتقاء بخشید [۴۵].

در مطالعه محمدعبدول و همکاران (۲۰۱۵)، به ارتباط بین

هایپوکسی را افزایش داده، از این‌رو موجب بهبود اکسیژن‌رسانی بافتی و همودینامیک می‌شود. در مطالعه بر روی خوکچه هندی جهت بررسی ساختار هموگلوبین سازش یافته با ارتفاعات بالا، محققین به این نتیجه رسیدند شیف‌ت تعادل بین حالت‌های ساختاری هموگلوبین به سمت حالت‌های استراحتی با تمایل بالا بوده که منجر به افزایش تمایل به اکسیژن در هموگلوبین شده است. مطمئناً افزایش تمایل به اکسیژن هموگلوبین در سازش به ارتفاعات بالا، تنها در خوکچه هندی نیست، بلکه افزایش تمایل به اکسیژن خون، مزیتی است برای حیواناتی که در ارتفاعات بالا زندگی می‌کنند، به خاطر اینکه این امر، اشباع اکسیژن خون شریانی را افزایش می‌دهد [۳۷]. پژوهش بر روی جمعیت‌های طبیعی از موش‌های نوع آهوئی^۱، ساکن در سه موقعیت ارتفاعی مختلف (۴۳۴۷ متری، ۱۱۵۸ متری و ۶۲۰ متری)، نیز نشان داد تغییرات سازشی در عملکرد پروتئین هموگلوبین، مرتبط با ۵ جهش آمینو اسیدی در ژن‌های آلفا گلوبین بوده که موجب تعدیل در تمایل اتصال به اکسیژن می‌شود [۳۸].

در مقایسه فرآیند سنتز ATP در قلب خوک‌های بومی ارتفاعات بالا (۴۵۰۰ متر) نسبت به خوک‌های بومی سطح دریا، نیز مشخص گردید تولید با کفایت‌تری از ATP در ساکنین ارتفاعات بالا نسبت به سطح دریا وجود دارد و مکانیسم مولکولی انتقال انرژی، عمیقاً در ارتفاعات بالا تعدیل می‌یابد تا ATP به آسانی و به‌طور باکفایتی در حضور غلظت‌های پایین اکسیژن و ADP، تولید شود [۳۹].

فرضیه هایپومتابولیسم

هایپومتابولیسم، ممکن است نتیجه یک سازش دفاعی در برابر هایپوکسی مزمن باشد که به‌منظور به حداقل رساندن اثرات محدودیت اکسیژن، در برخی از نواحی مغز دیده شود [۴۰]. در بررسی BOLD-fMRI^۲ بر روی ۱۲ نفر از ساکنین

resonance imaging (fMRI)
3. Cerebrovascular Reactivity (CVR)
4. Regional gray matter volumes

1. deer mice
2. Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) functional magnetic

اساس ژنتیکی پدیده سازش در جمعیت های بومی ارتفاعات بالا

بسیاری از مطالعات نشان داده اند که خصوصیات فیزیولوژیک ایجاد شده در ساکنین سازش یافته با محیط نامتعارف ارتفاعات، به احتمال خیلی زیاد اساس ژنتیکی دارد [۲]، ۵، ۶، ۵۱]. مطالعات سازش به هایپوکسی ارتفاعات بالا، اصولاً بر جمعیت های ساکن ارتفاعات ۲۵۰۰ متر و بالاتر، متمرکز شده است. تعداد زیادی از مطالعات در مورد جمعیت هایی است که در دامنه ۴۵۰۰-۳۵۰۰ متر ارتفاع زندگی می کنند، ساکنین می بایست با این استرس شدید کنار بیایند، که این امر اثر چشمگیری بر فیزیولوژی آنان داشته و منجر به پاسخ های سازشی می شود اما این پاسخ در تمام ساکنین مناطق بسیار مرتفع مشابه نیست [۵، ۵۲]. مطالعات در مورد خصوصیات فیزیولوژیک مرتبط با هایپوکسی در این جمعیت ها، پیشنهاد می کند که خصوصیات سازشی به طور مستقل در این جمعیت ها، ایجاد شده است. این جمعیت ها در آسیا، آفریقا و آمریکا هر یک گروه هایی از خصوصیات فیزیولوژیک را دارند که متمایز از همدیگر هستند. برای مثال، غلظت هموگلوبین در جمعیت های ساکن ارتفاعات بالای کوه های آند نسبت به ساکنین مناطق بسیار مرتفع اتیوپی و تبت، بالا بوده و اشباع اکسیژن هموگلوبین شریانی در جمعیت های آند و تبت نسبت به جمعیت های اتیوپی پایین است [۵۳]. بنابراین جمعیت های مناطق کوهستانی، سازش های ژنتیکی مختلفی برای هایپوکسی ارتفاعات بالا ایجاد کرده اند که موجب شده اختلاف در فیزیولوژی در بین این مجموعه ها به وجود بیاید [۵۴].

الف) سازش در تبتی ها

ارتفاعات تبت، یکی از دورترین نقاط مسکونی انسان ها است و ساکنین آن به خاطر سابقه بیشتر سکونت، درجه بیشتری از سازش به ارتفاع را ایجاد کرده اند [۵۲]. در کل، چند ویژگی سازشی در تبتی ها (در مقایسه با مردمی که در سطح دریا زندگی می کنند) وجود دارد تا بر شرایط هایپوکسیک

ATP و رسپتورهای SUR2A^۱ به عنوان مکانیسم جدیدی در حفاظت قلبی ایجاد شده در ارتفاعات بالا، اشاره شد [۴۶]. SUR2A، یک پروتیین تیپیک ABC است که به کانال های پتاسیمی تصحیح کننده رو به داخل^۲ نوع Kir6.2 جهت تشکیل کانال های پتاسیمی حساس به ATP سارکولمایی قلبی، متصل می شود. نتایج این محققین نشان داد که ATP داخل سلولی، سطوح SUR2A را تنظیم می کند. گزارش شد هایپوکسی در محیط *in vivo* سطح SUR2A کاردیوپروتکتیو را با تنظیم ATP داخل سلولی، تنظیم می نماید، که این یک ارتباط بین متابولیسم داخل سلولی و حفاظت قلبی است [۴۶].

اخیراً در یک مطالعه حیوانی اثبات شد مواجهه با هایپوکسی مزمن (هایپوکسی شبیه سازی شده با ارتفاع ۴۳۰۰ متر و ۷۰۰۰ متر به مدت ۶ تا ۸ هفته)، ظرفیت های تنفس میتوکندریایی، تولید نیرو و مقاومت به خستگی را در دیافراگم افزایش می دهد و موش های بومی ارتفاعات بالا، عملکرد دیافراگمی مشابه با بومیان مناطق کم ارتفاع در شرایط سطح دریا از خود نشان می دهند [۴۷]. گزارشی هم از میزان بالای تهویه آلوئولی و جذب اکسیژن تنفسی بدون بزرگ شدن اجسام کاروتید^۳ در موش های بومی ارتفاعات بالا وجود دارد که این امر می تواند احتمالاً به منظور تنظیم رفلکس شیمیایی هایپوکسی^۴ (شروع پاسخ با تحریک سلول های حساس به اکسیژن گلوموس در اجسام کاروتید)، جهت زندگی در هایپوکسی ارتفاعات بالا باشد [۴۸]. ROS و کانال های یونی خاص [۴۹] و فاکتورهای رونویسی مثل NF-κB و p-STAT3 [۵۰] هم ممکن است در پاسخ های سازشی به هایپوکسی نقش داشته باشند.

1. Sulfonylurea Receptor
2. Inward-rectifier potassium channel
3. Carotid bodies
4. Hypoxic chemoreflex

نسل‌ها ساکن این مناطق بوده‌اند، مخصوصاً در فلات تبت، نرمال باشد [۵۲]. زنان تبتی با احتمال دارا بودن ژنوتیپ اشباع اکسیژن بالا، بچه‌های زنده بیشتری را متولد می‌کنند [۵۶]. مجموعاً این خصوصیات به‌طوری قوی بیان می‌کند که تبتی‌ها به‌شکل بی‌نظیری با شرایط نامتعارف ارتفاعات بالا، سازش حاصل نموده‌اند [۵۵].

اثبات شده تمام خصوصیات کلیدی بالا در تبتی‌ها، اساس ژنتیکی دارد [۵]. تغییرات ژنتیکی در ژن تنظیم‌کننده تحویل اکسیژن در شرایط هایپوکسیک، به این بازده عملکردی از سازش موفقیت‌آمیز در ارتفاعات بالا، مرتبط است [۵]. نقش چند ژن در سازش تبتی‌های ساکن ارتفاعات بالا گزارش شده است. جمعیتی از تبتی‌ها (به نام شریا^۴)، دارای تکرار بیشتری از دو آلل نیتریک اکسید سنتتاز اندوتلیالی (eNOS) نسبت به مناطق کم ارتفاع هستند که ممکن است موجب بهبود جریان خون و انتشار اکسیژن در ریه‌ها شده باشد. ژن کاندیدای دیگر، HIF-1 α است [۵۷]. اسکن ژنومی گسترده^۵، یک سری از ژن‌ها را به‌عنوان ژن مسئول سازش به هایپوکسی در تبتی‌های ساکن ارتفاعات بالا، پیشنهاد نمود. با این وجود ژن‌های پیشنهاد شده در این مطالعات نسبتاً متفاوت هستند، که احتمالاً به‌دلیل تفاوت در روش‌های تحلیلی و حجم نمونه محدود باشد [۵۴، ۵۵، ۵۷، ۵۸].

نتایج مطالعه سیمسون^۶ و همکاران در سال ۲۰۱۰، نشان داد سازش به ارتفاعات بالای تبت، ممکن است ناشی از انتخاب مثبت موضعی^۷ بر روی چند ژن مشخص باشد و بین هاپلوتایپ‌های به‌طور مثبت انتخاب شده در ژن‌های EGLN1 و PPARA با کاهش سطح هموگلوبین، ارتباط معنی‌داری وجود دارد [۵۵]. اما در دو مطالعه دیگر، EPAS1^۸ (یا همان HIF-2 α)، به‌عنوان ژن کاندیدای مسئول برای انتخاب مثبت

ارتفاعات بالا غلبه کند. اولین ویژگی، کاهش سطح هموگلوبین در تبتی‌ها در مقایسه با ساکنین سازش یافته مناطق کم ارتفاع است. بررسی‌ها نشان داده تبتی‌ها به‌طور متوسط ۳/۵ gr/dl غلظت هموگلوبین کمتری نسبت به ساکنین کوه‌های آند دارند و غلظت اریتروپوئیتین (گلیکوپروتئینی که اریتروپوئیزیس را کنترل می‌کند)، در تبتی‌ها در مقایسه با ساکنین کوه‌های آند (آندین‌ها)^۱ در همان ارتفاع، کمتر است. غلظت هموگلوبین پایین می‌تواند یک خصوصیت سازشی باشد به‌دلیل اینکه غلظت بالا می‌تواند با مضرات همودینامیکی هایپر ویسکوزیته و اثرات قلبی و بیماری کوهنوردی مزمن^۲ مرتبط باشد [۲، ۶، ۵۵].

دومین ویژگی تبتی‌ها، درجات به‌طور غیرمعمول پایین HPV^۳ (انقباض عروق ریوی در شرایط هایپوکسی) در مقایسه با ساکنین مناطق کم ارتفاع است. HPV می‌تواند باعث هایپرتانسیون هایپوکسیک ریوی شود، اثر مخربی که با ایجاد ادم ریوی در مناطق بسیار مرتفع، همراه است [۶]. خصوصیت کلیدی دیگر، افزایش میزان جریان خون به بافت‌ها و انتشار اکسیژن از جریان خون به داخل سلول‌ها است که ناشی از افزایش سطح NO عروقی و افزایش قطر عروق خونی است [۵]. تبتی‌های ارتفاعات بالا، متابولیسم هوازی نرمال را علارغم هایپوکسی شدید شریانی (شاید از طریق ایجاد تغییرات در سیستم انتقال اکسیژن)، حفظ می‌کنند. برای مثال افزایش سطح NO در گردش، اتساع عروقی و جریان خون را افزایش می‌دهد که وقتی با افزایش تهویه ترکیب می‌شود، می‌تواند دسترسی سلول‌ها به اکسیژن را افزایش دهد. همچنین تبتی‌ها در مقایسه با آندین‌ها که در شرایط ارتفاعی مشابه زندگی می‌کنند، افزایش تهویه در حال استراحت و وقوع کمتر کاهش وزن تولد [۵۵] را دارند. باروری در افرادی که تازه وارد ارتفاعات شده‌اند، کاهش می‌یابد اما به‌نظر می‌رسد در افرادی که برای

4. Sherpa
5. Genome wide scan
6. Simonson
7. local positive selection
8. Endothelial Pas Domain Protein 1

1. Andeans
2. CMC
3. Hypoxic pulmonary vasoconstriction

در سازش به ارتفاعات بالا در نظر گرفته شد [۵۴، ۵۸]. با استفاده از ابزار ژنتیکی و چند نمونه‌گیری از جمعیت‌های تبتی با منشأهای جغرافیایی مختلف، پنگ^۱ و همکاران (۲۰۱۱) نیز اثبات نمودند که EPAS1 و EGLN1، احتمالاً دو ژن مسئول جهش‌های سازشی در جمعیت‌های تبتی هستند [۵۷] و احتمال دارد تغییر در توالی این دو ژن با کاهش سطوح هموگلوبین در تبتی‌ها مرتبط باشد اما اینکه چطور این دو ژن در تنظیم سطح هموگلوبین نقش دارند، هنوز به‌طور دقیقی شناخته نشده است [۵۷].

لازم به توضیح است که بیش از ۲۰۰ ژن در مسیر هایپوکسی دخالت دارند که در این مسیرها EPAS1 و EGLN1، دارای نقش‌های کلیدی هستند [۵۷]. EPAS1 تنظیم‌کننده کلیدی در طول هایپوکسی مزمن است و مستقیماً ژن‌هایی مانند اریتروپوئیتین (EPO)، VEGF و eNOS را به‌منظور غلبه بر شرایط هایپوکسیک تنظیم می‌کند. EPAS1 ترجیحاً در ریه و جفت (دو اندام کلیدی درگیر در تبادل اکسیژن) بیان می‌شود. اما EGLN1، تنظیم‌کننده منفی EPAS1 است و دو پروتئین HIF- α (EPAS1 و HIF-1 α) را برای انهدام تحت شرایط نورموکسیک و کاهش رونویسی از اهداف تنظیمی HIF (مثل EPO، ژن اریتروپوئیتین که تولید گلبول‌های قرمز را القا می‌کند)، مورد هدف قرار می‌دهد.

در شرایط هایپوکسیک، اثرات تخریب EGLN1 ضعیف بوده، به نحوی که افزایش پروتئین EPAS1 می‌تواند بیان ژن‌های پایین دست^۲ یعنی EPO، VEGF و eNOS و غیره را شروع نماید [۶۱-۵۹]. تبتی‌ها، همچنین افزایش سطح NO را در خون نشان دادند که با درجه پایین HPV و جریان خون بیشتر مرتبط است. eNOS آنزیم کلیدی تولیدکننده NO است و این آنزیم شامل HRE (عنصر پاسخ به هایپوکسی) است که اثبات شده مخصوصاً توسط EPAS1 تشخیص داده

می‌شود. نشان داده شده که eNOS، ژن القایی هایپوکسی است که رونویسی آن از طریق تعامل EPAS1 با دو محل ممتد از HRE، تحریک می‌شود [۶۲]. احتمال دارد تغییرات مفید در توالی EPAS1، موجب افزایش در بیان eNOS و در نهایت افزایش سطح NO در جریان خون تبتی‌ها شود [۵۷]. در کنار EPAS1 و EGLN1، ممکن است ژن‌های دیگری باشند که در سازش مولکولی به ارتفاعات بالای تبت، نقش داشته باشند، اگرچه نقش دیگر ژن‌ها در مقایسه با EPAS1 و EGLN1، ممکن است کمتر باشد [۵۷].

ساکنین مناطق کوهستانی تبت، نسبت به بیماری کوه‌گرفتگی مزمن یا بیماری مونگه^۳ نیز مقاوم هستند. خصوصیت اصلی بیماری مونگه، غلظت بسیار بالای هموگلوبین، در خون است که به‌وسیله تولید بیش از حد گلبول قرمز خون (اریتروسایتوزیس شدید) ایجاد می‌شود. بیماری کوهنوردی مزمن در بین تبتی‌ها نسبت به جمعیت هان (که در ناحیه‌ای خود مختار تبت زندگی می‌کنند)، شیوع کمتری دارد. بیماری کوهنوردی مزمن در سراسر بزرگسالی در تبتی‌ها، در سطح پایین باقی می‌ماند اما در مردم جمهوری پرو^۴، شیوع با سن افزایش می‌یابد به‌طوری‌که از تقریباً ۱۳٪ در ۲۰ تا ۳۹ سالگی به تقریباً ۳۶٪ در ۵۵ تا ۶۹ سالگی در ارتفاعات ۴۳۰۰ متری می‌رسد [۵۴]. اثبات شده تبتی‌ها حداقل ۱ gr/dl و تقریباً ۳/۵ gr/dl (تقریباً ۱۰ الی ۲۰٪)، غلظت هموگلوبین کمتری در مقایسه با نقطه مقابل خود دارند یا در ساکنین سازش یافته مناطق کم ارتفاع مثل جمعیت هان که به ارتفاعات بالای ۲۵۰۰ متر حرکت کرده‌اند، را دارند [۵۴]. تبتی‌ها، پاسخ اریتروپوئیزیس تخفیف یافته به هایپوکسی ارتفاعات بالا نشان داده‌اند. القاء اریتروپوئیزیس به‌وسیله هایپوکسی، فاکتورهای رونویسی به‌خصوص EPAS1 (HIF-2 α) را شامل می‌شود. مطالعات نیز شواهدی از انتخاب طبیعی^۵ در

3. Monge's disease
4. Peruvians
5. Natural selection

1. Peng
2. Downstream

بیگهام^۱ و همکاران (۲۰۰۹)، نیز اسکن ژنتیکی گسترده‌ای از جمعیت‌های بومی کوه‌های آند و تبت انجام دادند و ۳۸ و ۱۴ ناحیه کاندیدا را به ترتیب در آندین‌ها و تبتی‌ها شناسایی نمودند. جالب اینکه هیچ همپوشانی در نواحی کاندیدای شناسایی شده در این دو جمعیت وجود نداشت. PRKAA1 و NOS2A به‌عنوان بهترین کاندیدا در آندین‌ها و EPAS1، به‌عنوان بهترین کاندیدا در تبتی‌ها شناخته شدند [۶۴]. ژن EGLN1 (یک ژن مسیر HIF)، به‌عنوان کاندیدای مشترک در هر دو مجموعه معرفی شده است. مؤلفین هاپلوتا‌یپ‌های EGLN1 ویژه هر جمعیت را شناسایی نمودند. این نتایج نشان می‌دهد که تنوع ژنتیکی مرتبط با ارتفاعات بالا، در تبتی‌ها و آندین‌ها، به‌طور مستقل به‌خاطر سازش همگرا^۲ ایجاد شده است [۶۴]. EGLN1 که از ژن‌های مرتبط با غلظت هموگلوبین در تبتی‌ها است [۵۵]، در جمعیت‌های آند، نیز از ژن‌های کاندید در پدیده سازش شناسایی شده است [۶۴، ۶۵].

شاینفلت^۳ و همکاران (۲۰۱۲) نیز، CBARA1، ARNT2، VAV3 و THRB را به‌عنوان ژن‌های کاندید در فیزیولوژی ارتفاعات بالا، بیان نمودند، سه تا از این ژن‌ها در مطالعات قبلی از مطالعات ژنومی گسترده از ارتفاعات بالا^۴، شناسایی نشده بودند. هر یک از این ژن‌ها یک عمل بیولوژیک دارند که ممکن است در پاسخ به هایپوکسی، نقش ایفا کنند. دو تا از آنها (ARNT2 و THRB)، در مسیر HIF-1 دخیل هستند. نتایج این مطالعه نشان داد تغییرات ژنتیکی در سازش به ارتفاعات بالای در اتیوپی‌ها نقش دارد که به میزان زیادی نیز متمایز از سایر نواحی مرتفع است و به‌طور مستقل از طریق تکامل همگرا به‌دلیل نیروی انتخابی قوی هایپوکسی ایجاد شده است [۶۶].

محل‌هایی از ژن‌های خاص در ساکنین ارتفاعات تبت فراهم نمود. محققین پیشنهاد نمودند ممکن است یک متغیر ژنتیکی وجود داشته باشد که به‌طور اختصاصی در جمعیت تبتی بیان و فعال می‌شود و یا اینکه در بومیان ارتفاعات بالا، ژن‌های خاصی جهت تعدیل غلظت هموگلوبین بیان می‌شوند [۵۴].

ب) سازش آندین‌ها و اتیوپی‌ها

اگرچه ارتفاعات بالا یکی از فاکتورهای محیطی مؤثر در محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) است. به‌طوری‌که وزن تولد با افزایش ارتفاع در جمعیت‌ها کاهش می‌یابد، به‌طور متوسط ۱۰۲ گرم کاهش به ازای هر ۱۰۰۰ متر ارتفاع، اما تمام جمعیت‌ها را به‌طور برابر تحت تأثیر قرار نمی‌دهد [۶۳]. شیرخواران متولد شده از زنان با اجداد تبتی یا آند، نصف کاهش وزن تولد را در مقایسه با زنان با اجداد چینی‌هان یا اروپایی دارند. در مدل‌های حیوانی نیز جمعیت‌های اندمیک ارتفاعات بالا، محدودیت رشد جنینی کمتری در مقایسه با جمعیت‌های بومی ارتفاعات پایین داشتند [۶۳].

در سال ۲۰۱۴، مطالعه‌ای کوهورت بر روی ۲۴۵ زن باردار از سه جمعیت ساکن ارتفاعات کوه آند، (۳۶۰۰ متر و ۴۱۰۰ متر و ۴۰۰ متر)، انجام شد. در بررسی‌های ژنتیکی این مطالعه، دو محل ژنتیکی جدید به نام‌های PRKAA1 و EDNRA شناسایی شد که با وزن تولد جنین مرتبط هستند. نتایج نشان داد که این ژن‌ها در حس نمودن اکسیژن سلولی و انتقال آن به‌عنوان بخشی از مسیر HIF نقش دارند [۶۳]. SNP‌ها در داخل یا نزدیک این دو ژن، ممکن است بر وزن تولد از طریق تغییر در قطر شریان رحمی اثر بگذارند. جریان خون بیشتر شریان رحمی، آندین‌ها را در برابر کاهش وزن جنین به‌دلیل ارتفاع حفاظت می‌کند [۶۳]. مشاهدات این محققین نشان داد که تنوع ژنتیکی مادران در ژن‌هایی که حساسیت به اکسیژن، هموستاز متابولیک و کنترل عروقی را تنظیم می‌کنند، بر رشد جنین و پیامدهای وزن هنگام تولد، اثر گذاشته و موجب سازگاری آندین‌ها با ارتفاعات زیاد می‌شوند [۶۳].

1. Bigham
2. Convergent adaptation
3. Scheinfeldt
4. Genome-Wide High-Altitude Studies

نتیجه گیری

مولکولی آن، به طور کامل شناخته نشده است. شواهدی برای نقش پروتئین کینازها، NO، کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، سایتوکاین ضدالتهابی و غیره وجود دارد. محققین معتقدند برای خصوصیات فیزیولوژیک ایجاد شده در جمعیت‌های مناطق کوهستانی، اساس ژنتیکی وجود دارد و این خصوصیات سازشی به طور مستقل در جمعیت‌های سازش یافته، ایجاد شده است.

ساکنین مناطق کم ارتفاع که به ارتفاعات بالا مسافرت می‌کنند، پاسخ‌های شدید به هایپوکسی حاد نشان می‌دهند اما در ساکنین دائمی ارتفاعات بالا به دلیل ایجاد سازش به هایپوکسی مزمن، تحمل به محرومیت از اکسیژن افزایش می‌یابد. تعداد زیادی از فاکتورهای توانمند برای اثرات حفاظتی در ارتفاعات بالا مطرح شده است، اما هنوز مکانیسم‌های دقیق

References

- Hainsworth R, Drinkhill MJ. Cardiovascular adjustments for life at high altitude. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2007; 158(2-3):204-211.
- Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. *Genes & development*. 2014; 28(20):2189-2204.
- Higgins JP, Tuttle T, Higgins JA. Altitude and the heart: is going high safe for your cardiac patient? *American heart journal*. 2010; 159(1):25-32.
- Scheinfeldt LB, Tishkoff SA. Living the high life: high-altitude adaptation. *Genome biology*. 2010; 11(9):1-3.
- Beall CM. Two routes to functional adaptation: Tibetan and Andean high-altitude natives. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007; 104 Suppl 1:8655-8660.
- Wu T, Kayser B. High altitude adaptation in Tibetans. *High altitude medicine & biology*. 2006; 7(3):193-208.
- del Pilar Valle M, García-Godos F, Woolcott OO, Marticorena JM, Rodríguez V, Gutiérrez I, et al. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia. *Journal of nuclear cardiology*. 2006; 13(1):69-74.
- Mortimer EA, Monson RR, MacMahon B. Reduction in mortality from coronary heart disease in men residing at high altitude. *The New England journal of medicine*. 1977; 296(11):581-585.
- Faeh D, Gutzwiller F, Bopp M. Lower mortality from coronary heart disease and stroke at higher altitudes in Switzerland. *Circulation*. 2009; 120(6):495-501.
- Levett DZ, Radford EJ, Menassa DA, Graber EF, Morash AJ, Hoppeler H, et al. Acclimatization of skeletal muscle mitochondria to high-altitude hypoxia during an ascent of Everest. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2012; 26(4):1431-1441.
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012; 148(3):399-408.
- Ceradini DJ, Kulkarni AR, Callaghan MJ, Tepper OM, Bastidas N, Kleinman ME, et al. Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nature medicine*. 2004; 10(8):858-864.
- Manalo DJ, Rowan A, Lavoie T, Natarajan L, Kelly BD, Ye SQ, et al. Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1. *Blood*. 2005; 105(2):659-669.
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: Oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends in molecular medicine*. 2001; 7(8):345-350.
- Lorenzo VF, Yang Y, Simonson TS, Nussenzweig R, Jorde LB, Prchal JT, et al. Genetic adaptation to extreme hypoxia: study of high-altitude pulmonary edema in a three-generation Han Chinese family. *Blood cells, molecules & diseases*. 2009; 43(3):221-225.
- Ostadal B, Kolar F. Cardiac adaptation to chronic high-altitude hypoxia: beneficial and adverse effects. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2007; 158(2-3):224-236.
- Levett DZ, Fernandez BO, Riley HL, Martin DS, Mitchell K, Leckstrom CA, et al. The role of nitrogen oxides in human adaptation to hypoxia. *Scientific reports*. 2011; 1:1-8.
- Alánová P, Kolář F, Ošťádal B, Neckář J. Role of NO/cGMP signaling pathway in cardiac ischemic tolerance of chronically hypoxic rats. *Physiological research*. 2015; 64(5):783-787.
- Casillan AJ, Chao J, Wood JG, Gonzalez NC. Acclimatization of the systemic microcirculation to alveolar hypoxia is mediated by an iNOS-dependent increase in nitric oxide availability. *Journal of applied physiology*. 2017; 123(4):974-982.
- Xie H-C, Li J-G, He J-P. Differential responsiveness in VEGF receptor subtypes to hypoxic stress in various tissues of plateau animals. *Physiological research*. 2017; 66(2):357-362.

21. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cellular signalling*. 2007; 19(10):2003-2012.
22. Kim Y-W, Byzova TV. Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease. *Blood*. 2014; 123(5):625-631.
23. Xie H-C, He J-P, Zhu J-F, Li J-G. Expression of HIF-1alpha and VEGF in skeletal muscle of plateau animals in response to hypoxic stress. *Physiological research*. 2014; 63(6):801-805.
24. Parraguez VH, Atlagich MA, Urquieta B, Galleguillos M, Los Reyes M de, Kooyman DL, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase is increased in the placenta of sheep at high altitude in the Andes. *Canadian journal of veterinary research*. 2010; 74(3):193-199.
25. Borowicz PP, Arnold DR, Johnson ML, Grazul-Bilska AT, Redmer DA, Reynolds LP. Placental growth throughout the last two thirds of pregnancy in sheep: vascular development and angiogenic factor expression. *Biology of reproduction*. 2007; 76(2):259-267.
26. Kolář F, Ostádal B. Molecular mechanisms of cardiac protection by adaptation to chronic hypoxia. *Physiological research*. 2004; 53 Suppl 1:S3-S13.
27. Holzerová K, Hlaváčková M, Žurmanová J, Borchert G, Neckář J, Kolář F, et al. Involvement of PKCepsilon in cardioprotection induced by adaptation to chronic continuous hypoxia. *Physiological research*. 2015; 64(2):191-201.
28. Kang J-G, Sung HJ, Amar MJ, Pryor M, Remaley AT, Allen MD, et al. Low ambient oxygen prevents atherosclerosis. *Journal of molecular medicine*. 2016; 94(3):277-286.
29. Sitkovsky MV. T regulatory cells: hypoxia-adenosinergic suppression and re-direction of the immune response. *Trends in immunology*. 2009; 30(3):102-108.
30. Lu K-Y, Ching L-C, Su K-H, Yu Y-B, Kou YR, Hsiao S-H, et al. Erythropoietin suppresses the formation of macrophage foam cells: role of liver X receptor alpha. *Circulation*. 2010; 121(16):1828-1837.
31. Meehan RT. Immune suppression at high altitude. *Annals of emergency medicine*. 1987; 16(9):974-979.
32. Nakano D, Hayashi T, Tazawa N, Yamashita C, Inamoto S, Okuda N, et al. Chronic hypoxia accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Hypertension research*. 2005; 28(10):837-845.
33. Jun J, Reinke C, Bedja D, Berkowitz D, Bevans-Fonti S, Li J, et al. Effect of intermittent hypoxia on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2010; 209(2):381-386.
34. Yu L, Wang X, Ting N, Zhang Y. Mitogenomic analysis of Chinese snub-nosed monkeys: evidence of positive selection in NADH dehydrogenase genes in high-altitude adaptation. *Mitochondrion*. 2011; 11(3):497-503.
35. Luo Y, Gao W, Gao Y, Tang S, Huang Q, Tan X, et al. Mitochondrial genome analysis of *Ochotona curzoniae* and implication of cytochrome c oxidase in hypoxic adaptation. *Mitochondrion*. 2008; 8(5-6):352-357.
36. Ning T, Xiao H, Li J, Hua S, Zhang YP. Adaptive evolution of the mitochondrial ND6 gene in the domestic horse. *Genetics and molecular research*. 2010; 9(1):144-150.
37. Pairet B, Jaenicke E. Structure of the altitude adapted hemoglobin of guinea pig in the R2-state. *PloS one*. 2010; 5(8):1-6.
38. Storz JF, Sabatino SJ, Hoffmann FG, Gering EJ, Moriyama H, Ferrand N, et al. The molecular basis of high-altitude adaptation in deer mice. *PLoS genetics*. 2007; 3(3):0448-0459.
39. Reynafarje BD, Marticorena E. Bioenergetics of the heart at high altitude: environmental hypoxia imposes profound transformations on the myocardial process of ATP synthesis. *Journal of bioenergetics and biomembranes*. 2002; 34(6):407-412.
40. Hochachka PW, Clark CM, Brown WD, Stanley C, Stone CK, Nickles RJ, et al. The brain at high altitude: hypometabolism as a defense against chronic hypoxia? *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. 1994; 14(4):671-679.
41. Yan X, Zhang J, Gong Q, Weng X. Cerebrovascular reactivity among native-raised high altitude residents: an fMRI study. *BMC neuroscience*. 2011; 12:1-10.
42. Yan X, Zhang J, Shi J, Gong Q, Weng X. Cerebral and functional adaptation with chronic hypoxia exposure: a multi-modal MRI study. *Brain research*. 2010; 1348:21-29.
43. Yan X, Zhang J, Gong Q, Weng X. Appetite at high altitude: an fMRI study on the impact of prolonged high-altitude residence on gustatory neural processing. *Experimental brain research*. 2011; 209(4):495-499.
44. Yan X, Zhang J, Gong Q, Weng X. Prolonged high-altitude residence impacts verbal working memory: an fMRI study. *Experimental brain research*. 2011; 208(3):437-445.
45. Maslov LN, Naryzhnaia NV, Tsibulnikov SY, Kolar F, Zhang Y, Wang H, et al. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia. *Life sciences*. 2013; 93(9-11):373-379.

46. Mohammed Abdul KS, Jovanović S, Du Q, Sukhodub A, Jovanović A. A link between ATP and SUR2A: a novel mechanism explaining cardioprotection at high altitude. *International journal of cardiology*. 2015; 189:73-76.
47. Dawson NJ, Lyons SA, Henry DA, Scott GR. Effects of chronic hypoxia on diaphragm function in deer mice native to high altitude. *Acta physiologica*. 2018; 223(1):e13030.
48. Ivy CM, Scott GR. Control of breathing and ventilatory acclimatization to hypoxia in deer mice native to high altitudes. *Acta physiologica*. 2017; 221(4):266-282.
49. Anderson JD, Honigman B. The effect of altitude-induced hypoxia on heart disease: do acute, intermittent, and chronic exposures provide cardioprotection? *High altitude medicine & biology*. 2011; 12(1):45-55.
50. Gu Q, Kong Y, Yu Z-B, Bai L, Xiao Y-B. Hypoxia-induced SOCS3 is limiting STAT3 phosphorylation and NF-κB activation in congenital heart disease. *Biochimie*. 2011; 93(5):909-920.
51. Grocott M, Montgomery H. *Genetophysiology: using genetic strategies to explore hypoxic adaptation*. *High altitude medicine & biology*. 2008; 9(2):123-129.
52. West JB, Schoene RB, Milledge JS. *High altitude medicine and physiology*. 4th ed. London: Hodder Arnold; 2007.
53. Beall CM. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integrative and comparative biology*. 2006; 46(1):18-24.
54. Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, Elston RC, Gao Y, Knight J, et al. Natural selection on EPAS1 (HIF2alpha) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010; 107(25):11459-11464.
55. Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, et al. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science*. 2010; 329(5987):72-75.
56. Beall CM, Song K, Elston RC, Goldstein MC. Higher offspring survival among Tibetan women with high oxygen saturation genotypes residing at 4,000 m. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004; 101(39):14300-14304.
57. Peng Y, Yang Z, Zhang H, Cui C, Qi X, Luo X, et al. Genetic variations in Tibetan populations and high-altitude adaptation at the Himalayas. *Molecular biology and evolution*. 2011; 28(2):1075-1081.
58. Yi X, Liang Y, Huerta-Sanchez E, Jin X, Cuo ZXP, Pool JE, et al. Sequencing of 50 human exomes reveals adaptation to high altitude. *Science*. 2010; 329(5987):75-78.
59. Hu C-J, Wang L-Y, Chodosh LA, Keith B, Simon MC. Differential roles of hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha) and HIF-2alpha in hypoxic gene regulation. *Molecular and cellular biology*. 2003; 23(24):9361-9374.
60. Patel SA, Simon MC. Biology of hypoxia-inducible factor-2alpha in development and disease. *Cell death and differentiation*. 2008; 15(4):628-634.
61. Percy MJ, Zhao Q, Flores A, Harrison C, Lappin TRJ, Maxwell PH, et al. A family with erythrocytosis establishes a role for prolyl hydroxylase domain protein 2 in oxygen homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103(3):654-659.
62. Coulet F, Nadaud S, Agrapart M, Soubrier F. Identification of hypoxia-response element in the human endothelial nitric-oxide synthase gene promoter. *The journal of biological chemistry*. 2003; 278(47):46230-46240.
63. Bigham AW, Julian CG, Wilson MJ, Vargas E, Browne VA, Shriver MD, et al. Maternal PRKAA1 and EDNRA genotypes are associated with birth weight, and PRKAA1 with uterine artery diameter and metabolic homeostasis at high altitude. *Physiological genomics*. 2014; 46(18):687-697.
64. Bigham AW, Mao X, Mei R, Brutsaert T, Wilson MJ, Julian CG, et al. Identifying positive selection candidate loci for high-altitude adaptation in Andean populations. *Human genomics*. 2009; 4(2):79-90.
65. Bigham A, Bauchet M, Pinto D, Mao X, Akey JM, Mei R, et al. Identifying signatures of natural selection in Tibetan and Andean populations using dense genome scan data. *PLoS genetics*. 2010; 6(9):e1001116.
66. Scheinfeldt LB, Soi S, Thompson S, Ranciaro A, Woldemeskel D, Beggs W, et al. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. *Genome biology*. 2012; 13(1):1-9.

Molecular and genetic mechanisms of physiological adaptations in high- altitude natives

Abolfazl Khademi¹, *Zahra Jahanbakhsh²,
Mitra Yousefpour³, Afsaneh Karami Juyani⁴

Abstract

Physiological properties of adaptation to chronic hypoxia can help the high-altitude natives to overcome oxygen limitations. The protective effects of high altitudes have also been confirmed in experimental studies using the hypobaric chamber. Many factors have been introduced about molecular mechanisms of the protective effects of chronic hypoxia. Studies in the past decades and recent genomic studies have suggested a genetic basis for these physiological adaptations in these areas. It is also known that patterns of genetic variations are different among major populations of high altitudes. This article is a review of the physiological adaptations to chronic hypoxia and its molecular and genetic mechanisms.

Keywords: Physiological Adaptation, Altitude Hypoxia, Genetic Variation

1. Assistant professor, Faculty of Aerospace and Subaquatic Medicine, Aerospace Medicine Research Center, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. PhD in medical physiology, Faculty of Aerospace and Subaquatic Medicine, Aerospace Medicine Research Center, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(*Corresponding author)
z.jahan14@gmail.com

3. Assistant professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4. Toxicology researcher, Faculty of Paramedicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran