MEDIOPHIL

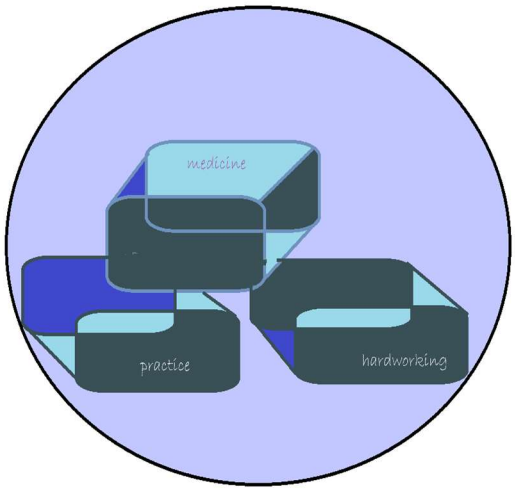
مبحث: آسیب و مرگ و سازگاری سلولی ۲

استاد: دکتر مروج

گروه جزوه نویسی: ۱۰

فاطمه قهاری، علیرضا نخعی امرودی، محمدجواد موحدی، امیرصادق مرتضوی/ویراستار: نازنین خلیلی

کد جزوه: PATH3



بسمه تعالی

مکانیسم‌های آسیب سلولی و مرگ سلولی

سلول‌ها بسته به نوعشان، مدت زمان و شدت آسیب وارد شده به آسیب سلولی واکنش می‌دهند. برای مثال عضله اسکلتی تا ۶ ساعت نسبت به ایسکمی مقاوم است و اگر به هر دلیلی جریان خون شریانی اندام بسته شود، سلول‌هایش تا ۶ ساعت می‌توانند زنده بمانند. در حالی که سلول‌های عضله قلب حساس‌ترند و ممکن است در عرض چند دقیقه دچار نکروز شوند.

همچنین انواع ژن‌های کدکننده سیتوکروم P-450 (آنزیم موجود در هپاتوسیت‌ها که در متابولیسم داروها و سموم نقش دارد.) وجود دارد که در بعضی افراد این آنزیم فعالیت کمی دارد و سموم را کمتر تجزیه می‌کند، در بعضی بیشتر.*(تفاوت های فردی)*

اکنون، چند مورد از انواع آسیب های بافتی را بررسی می‌کنیم:

۱) **هایپوکسی و ایسکمی:** *(سردسته عوامل مرگ سلولی)*

اولین اتفاقی که می‌افتد، آن واکنش‌هایی که وابسته به ATP هستند دچار مشکل می‌شوند. که برای مثال:

۱) با کاهش فعالیت پمپ سدیم پتاسیم باعث افزایش ایزوسماتیک آب، تورم و اتساع سلولی می‌شود. (ERاتساع)

۲) سلول ما برای اینکه بتواند خودش را حفظ بکند به سمت تنفس بی‌هوازی می‌رود *(اگه بتونه!)*، اما همین تنفس بی‌هوازی هم باعث تجمع اسید لاکتیک، کاهش pH داخل سلولی و در نتیجه کاهش فعالیت بسیاری از آنزیم‌های سلولی می‌شود.(دناتوره شدن پروتئین)

۳) ریبوزوم‌های سطح شبکه آندوپلاسمی خشن جدا می‌شوند و سنتز صحیح پروتئین‌ها به مشکل برمی‌خورد.

۴) از همه مهم‌تر، به غشاهای میتوکندری و لیزوزوم در نتیجه آزاد سازی آنزیم‌های لیزوزیم‌ها آسیب جبران ناپذیری وارد می‌شود. *(نکروز)*

۲) آسیب ایسکمی پرفیوژن مجدد:

ما انتظار داریم با برگشت جریان خون به بافت وضعیت بهتر شود و سلول‌ها زنده بمانند اما به وفور دیده شده که برقراری مجدد جریان خون در بافتی که دچار ایسکمی بوده، نتیجه معکوس دارد. چرا؟ یک دلیل این است که وقتی جریان خون برقرار می‌شود، گلبول‌های سفید بیش‌تری به سمت بافت می‌آیند و با فعال شدن آن‌ها و در نتیجه کمپلمان‌ها و فعال شدن آنزیم‌های واقع در لوکوسیت‌ها، آسیب بافتی تشدید می‌شود. بنابراین باز شدن جریان خون بعد از التهاب، خود آسیب رسان است. دلیل دوم این آسیب، افزایش تعداد رادیکال‌های آزاد است. (ROS)

۳) استرس اکسیداتیو:

استرس اکسیداتیو به ناهنجاری‌های سلولی اطلاق می‌شود که توسط ROS یا همان رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شود. رادیکال‌های آزاد گونه‌های شیمیایی‌اند که در مدار بیرونی خود یک الکترون منفرد جفت نشده و در نتیجه واکنش پذیری زیادی دارند. این رادیکال های آزاد بعد از تولید در سلول‌ها، به اسید نوکلئیک‌ها و انواع پروتئین‌ها و لیپیدهای سلولی حمله می‌کنند.

ROS به طور معمول در مقادیر کم در تمام سلول‌ها در طی واکنش‌های احیا-اکسیداسیون تولید می‌شود و این مقدار کم توسط مکانیسم‌های دفاعی سلول از بین می‌رود. زمانی که مقدار اکسیژن از حد معینی کمتر می‌شود، تولید رادیکال های آزاد افزایش می‌یابد. ROS به عنوان سلاحی برای از بین بردن میکروب های بلعیده شده و سایر مواد در لکوسیت‌های فاگوسیتی، عمدتا نوتروفیل ها و ماکروفاژها تولید می‌شود.

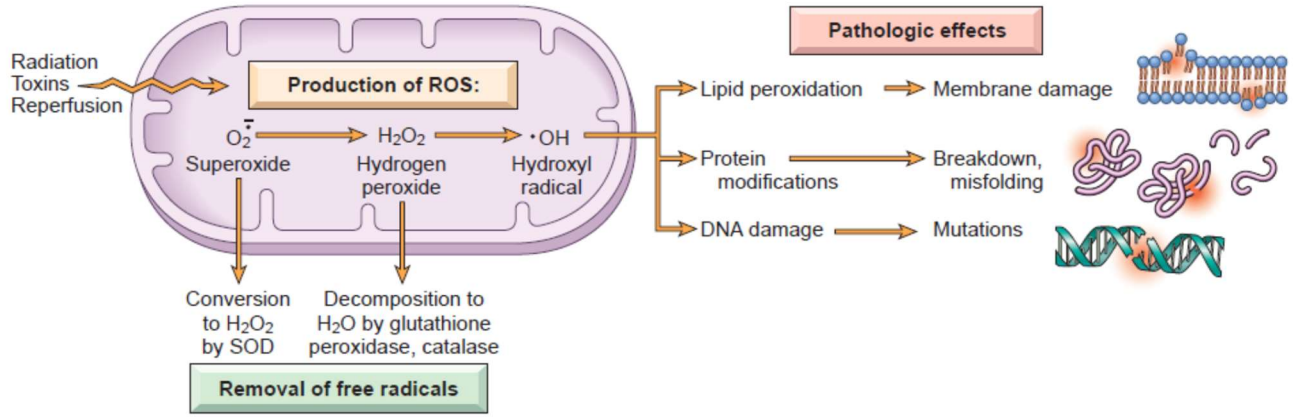


Fig. 2.17 The generation, removal, and role of reactive oxygen species (ROS) in cell injury. The production of ROS is increased by many injurious stimuli. These free radicals are removed by spontaneous decay and by specialized enzymatic systems. Excessive production or inadequate removal leads to accumulation of free radicals in cells, which may damage lipids (by peroxidation), proteins, and DNA, resulting in cell injury. *SOD*, Superoxide dismutase.

عوامل افزایش رادیکال های آزاد:

۱) اشعه‌های ماورا بنفش: پرتوهای یونیزه می‌توانند آب را به رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل (OH^-) و هیدروژن (H^+) هیدرولیز کنند.

۲) سموم: مثل تترا کلرید کربن که در گذشته در خشکشویی‌ها به کار برده می‌شده است اما وقتی توسط سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شود، با تولید رادیکال های آزاد به هپاتوسیت ها آسیب می‌رساند.

۳) التهاب

۴) آسیب ایسکمی‌پرفیوژن مجدد

آنزیم‌های شکار کننده رادیکال آزاد Free radical scavengers: *(استاد گفتن که نیازی به حفظ کردنشون نیست)*

۱) سوپراکسید دیسموتاز (SOD) که سوپر اکسید را تجزیه می‌کند. (O_2^-)

۲) گلوتاتیون (GSH) پراکسیدازها که آب اکسیژنه را تجزیه می‌کند. (H_2O_2)

۳) آنتی اکسیدان‌های اندوژن یا اگزوژن. به عنوان مثال؛ ویتامین E، A، C و بتاکاروتن

نحوه آسیب سلولی رادیکال‌های آزاد:

روی تمام مولکول‌های آلی اثر می‌گذارد. در لیپیدها، باعث پراکسیده شدن چربی‌های غشای سلول می‌شود و با تأثیر بر روی پیوندهای دوگانه چربی‌های غیراشباع غشای سلولی به آسیب غشایی منجر می‌شود. همچنین می‌تواند با تخریب پیوندهای دی سولفیدی پروتئین‌ها، تغییر تاخوردگی و کانفیگوریشن فضایی پروتئین نهایتا به انباشتگی پروتئین‌های تا شده اشتباه (Misfolded protein) منجر شود که در سلول با فعال کردن بیش از اندازه چاپرون‌ها *(مسئولین کنترل تاخوردگی پروتئین‌ها)* مسیرهای جبرانی در ER را تحت فشار قرار می‌دهد و به وسیله استرس شبکه اندوپلاسمی سبب مرگ سلولی (آپوپتوز) می‌شود. ROS همچنین می‌تواند با اتصال به بازهای تیمینی DNA سبب شکست DNA و نهایتا ایجاد اختلال در فرایندهای بلند مدت سلول (مانند تقسیم) شود.

ادیتور: خب دوستان یه توضیحی بدم در مورد استرس شبکه اندوپلاسمی، اگه خاطرتون باشه یه سیستمی تو سلول برای از بین بردن پروتئین های زشت داشتیم به اسم سیستم یوبی کویتین-پروتئازوم . پروتئینای زشت و بدترکیب! توسط یوبی کویتین شناسایی میشن و کنژوگه میشن . حالا نوبت پروتئازومه ، ایشون مثل یه سیلندره که پروتئین رو میکشونه داخل خودش و نابودش میکنه! پروتئین های چاپرون هم توی ER روی فولدینگ پروتئین نظارت دارن. به میزانی که فعالیت دو سیستم بالا زیاد بشه به ER برای پروتئینئ سازی در مسیر های جبرانی فشار میاد و تولید پروتئین خوشگل موشکل کم میشه و ...

سازگاری سلول با استرس

سازگاری (adaptation)، تغییرات برگشت پذیر در تعداد، اندازه، فنوتیپ، فعالیت متابولیک یا عملکرد سلول ها در پاسخ به تغییرات محیطی می‌باشد که دو صورت فیزیولوژیک و پاتولوژیک دارد. سازگاری می‌تواند بقای سلول در محیط جدید را فراهم کند اما به قیمت عملکرد طبیعی آن.

اکنون به انواع سازگاری ها می‌پردازیم:

۱) هایپرتروفی و هایپرلازی:

- هایپرتروفی: افزایش اندازه سلول‌ها و در نتیجه افزایش اندازه اندام است که در سلول‌های بدون قابلیت تکثیر اتفاق می‌افتد. هایپرتروفی می‌تواند فیزیولوژیک یا پاتولوژیک باشد و به دلیل افزایش تقاضای عملکردی، فاکتور رشد یا تحریک هورمونی ایجاد شود.

هایپرتروفی فیزیولوژیک مانند بزرگ شدن عضلات صاف رحم در دوران بارداری به دنبال تحریک استروژن اتفاق می‌افتد و افزایش حجم عضلات اسکلتی و قلبی نیز بدنبال افزایش کار. *(بیشتر هایپرتروفی ها و هایپرلازی‌ها در اثر تاثیرات هورمونی و ایجاد می‌شن)* هایپرتروفی پاتولوژیک *(در اثر بیماری)* مانند افزایش اندازه عضله قلب در نتیجه افزایش فشار خون یا تنگی دریچه آئورت مانند هایپرتروفی فیزیولوژیک به دنبال افزایش مقدار پروتئین‌های انقباضی‌ست. اما در صورتی که آن عامل از بین نرود و طولانی مدت ادامه پیدا کند. این هایپرترفی خودش آسیب رسان هست و باعث می‌شود که آن الیاف عضلانی که در قلب وجود دارند دژنره بشوند.

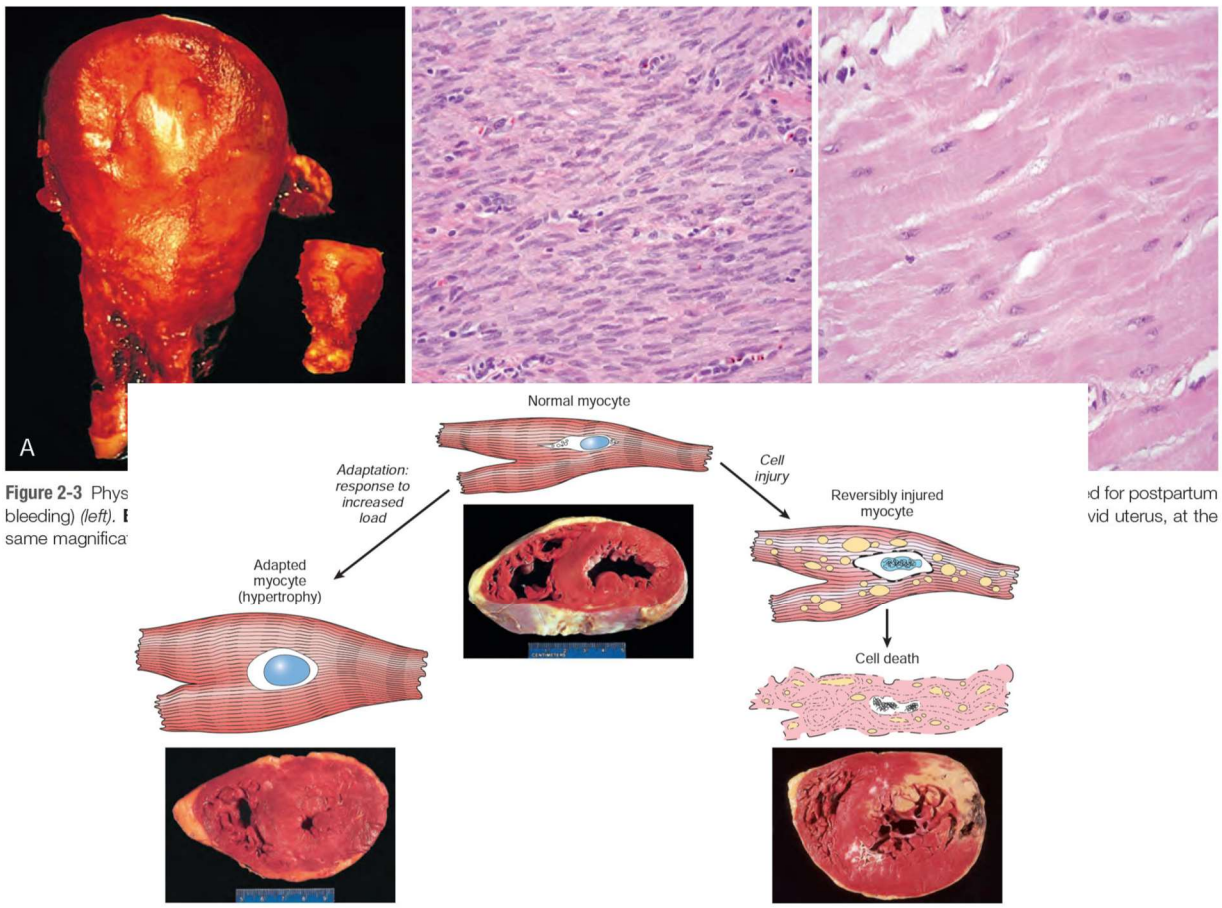


Figure 2-3 Phys
bleeding) *(left)*. **E**
same magnifica
d for postpartum
vid uterus, at the

- هایپرپلازی: همان افزایش تعداد سلول‌هاست که به انواع فیزیولوژیک و پاتولوژیک تقسیم می‌شود. هایپرپلازی فیزیولوژیک به دو نوع هایپرپلازی هورمونی (افزایش سایز سینه در طی بارداری) و هایپرپلازی جبرانی (تکثیر و بازسازی کبد در صورت آسیب) تقسیم می‌شود. از انواع هایپرپلازی پاتولوژیک نیز می‌توان به هایپرپلازی آندومتر در خانم‌های بدون تخمک گذاری، خانم‌های مبتلا به PCOS *(سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با افزایش نسبت استروژن)*، هیپرپلازی خوش خیم پروستات و زگیل‌های پوستی پاپیلوماویراس اشاره کرد. هایپرپلازی پاتولوژیک عموماً تحت تاثیر هورمون‌ها و یا تحت تاثیر عوامل شیمیایی محیطی قرار دارد و با از بین رفتن آنها به حالت عادی باز می‌گردد. اگر این اتفاق نیفتد و عامل محرک پایان نیابد یا پس از قطع شدن عامل محرک، هایپرپلازی همچنان ادامه یابد، سبب سرطان می‌شود. *(مثلا PCOS بلند مدت یا پاپیلوماویراس)*

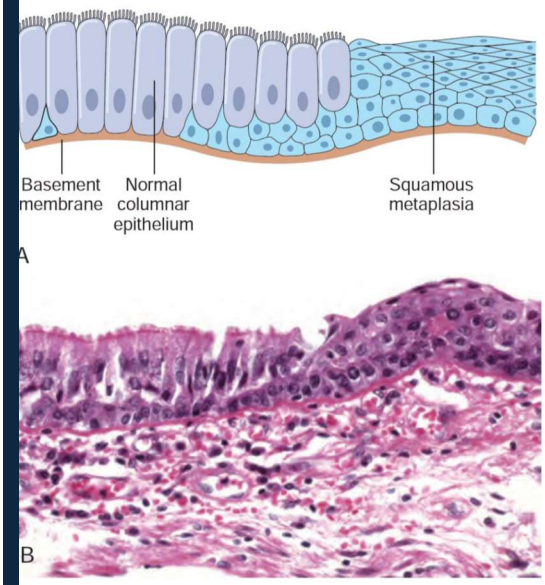
هایپرتروفی و هایپرپلازی می‌توانند با هم رخ دهند که هر دو منجر به بزرگ شدن اندام می‌شوند.

۲) آتروفی

آتروفی یعنی کاهش سایز سلول در اثر تخریب یا کند شدن سنتز پروتئین و سایر اجزای سلول *(در آتروفی سلول زنده می‌مونه)*. برای مثال عدم استفاده از یک ارگان که مدت طولانی در گچ بوده به آتروفی و به همین ترتیب از دست رفتن عصب منجر می‌شود. کاهش جریان خون در مبتلایان آتورواسکلرز و افراد مسن با کاهش سایز عضلات پا، از دست رفتن تحریکات هورمونی در خانم یائسه، خود پیری عضلات و مغز می‌تواند به آتروفی منتهی شود. در آخر خود سلول با ساختن لیزوزوم‌های تجزیه‌کننده پروتئین و مواد داخل سلولی برای بقای خود تلاش می‌کند.

این عکس مربوط به آتروفی سنایل *(مربوط به پیری)* هست که عکس سمت چپ مربوط به مخ یک فرد نرمال جوان و عکس سمت راست مربوط به مغز یک فرد ۸۲ ساله‌ست که به علت بیماری آترواسکلروز عروق مغزی، خون رسانی مغز کاهش، سینوس‌ها گشاد و وریدها ضخیم شده است.

۳) متاپلازی



gure 2-6 Metaplasia of columnar to squamous epithelium. **A,** Schematic agram. **B,** Metaplasia of columnar epithelium *(left)* to squamous epithelium *ght)* in a bronchus.

متاپلازی به معنای جایگزینی سلول‌های طبیعی بافت با سلول‌هایی با مقاومت بیشتر نسبت به شرایط جدید است. این اتفاق به طور معمول در سلول‌های اپیتلیوم توسط یک برنامه‌ریزی مجدد در سلول‌های بنیادی آن ناحیه انجام می‌شود. برای نمونه در افراد سیگاری *(و همچنین کمبود ویتامین A)*، دود سیگار باعث آسیب سلول‌های مژک‌دار می‌شود زیرا نسبت به دود سیگار *(و یا کمبود ویتامین A)* آسیب پذیرند و حالا سلول‌های بنیادی مسئول ترمیم بافت، با برنامه ریزی مجدد سلولی مقاوم‌تر می‌سازند در نتیجه سلول‌های سنگفرشی را تولید می‌کنند. در اپیتلیوم انتهای مری هم اگر با اسید معده مجاورت مداوم داشته باشند، شاهد متاپلازی اپیتلیوم مری به اپیتلیوم مشابه معده و یا روده خواهیم بود.

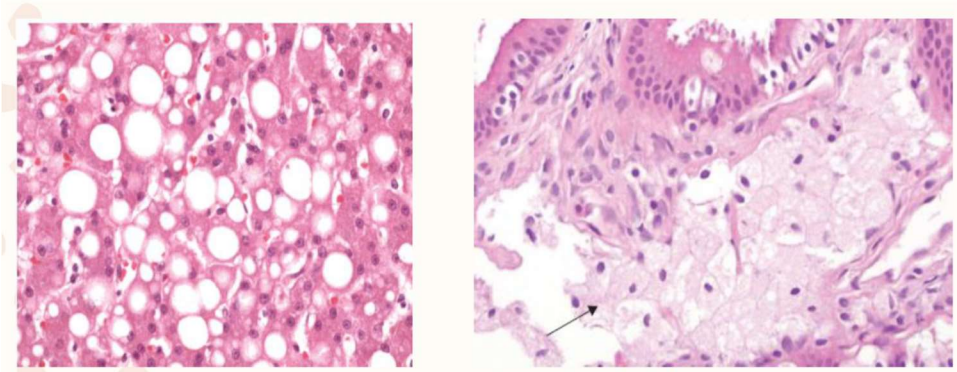
متاپلازی ممکن است در سلولهای مزانشیمی نیز رخ دهد اما عموما واکنشی به تغییرات پاتولوژیک است، نه یک پاسخ تطبیقی به استرس. برای مثال استخوان گاهی اوقات در بافت‌های نرم، به ویژه در کانون‌های آسیب تشکیل می‌شود.

در این نوع سازگاری هم، با از بین رفتن شرایط استرس‌زا، انتظار داریم که سلول‌ها به حالت عادی خود برگردند. در صورت دائمی‌شدن شرایط نامساعد یا برنگشتن سلول‌ها به حالت عادی، امکان سرطان فراهم می‌شود.

تجمعات درون سلولی Intracellular accumulations

تحت برخی شرایط، سلول‌ها ممکن است در اثر تولید بیش از حد، تجزیه کم، ورود و خروج غیرطبیعی مواد، مقادیر غیرعادی مواد مختلف را جمع کنند که ممکن است بی ضرر یا ایجاد کننده درجات مختلفی از آسیب باشند. اکنون به تقسیم بندی تجمعات درون سلولی می‌پردازیم:

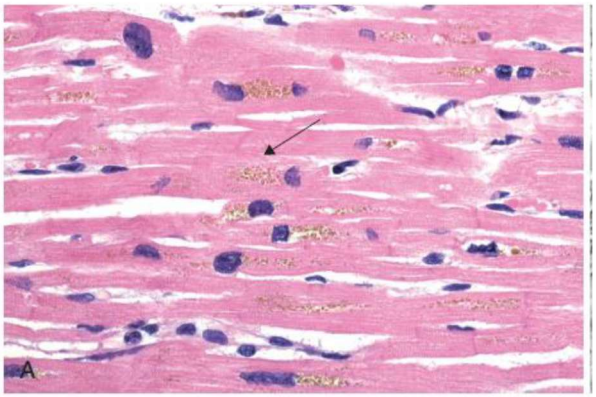
۱) تغییر در چربی یا Steatosis:


تغییر چربی
کلسترولوز(در کیسه صفرا)

استئاتوز به معنی تجمع تری گلیسیرید در انواع سلول‌های پارانشیمی به ویژه کبد است. استئاتوز ممکن است در اثر سموم، سوء تغذیه پروتئینی، دیابت، چاقی و به ویژه مصرف بیش از اندازه الکل ایجاد شود. در اغلب اوقات این تغییر بر اثر انباشت تری گلیسیریدها است اما برای مثال در آترواسکلروزیس، این تغییر از جنس کلسترول و کلسترول استرها است.

۲) رنگدانه‌ها یا پیگمان‌ها: دو نوع اگزوژن و اندوژن دارند.

اگزوژن برای مثال، تجمع کربن طبیعی موجود در هواست که در ریه به ماکروفاژها منتقل می‌شود و از آنجا در گره های لنفاوی بدن پخش می‌شود. حتی در برش ها ممکن است به صورت توده‌های سیاه رنگ در گره های لنفاوی گردن هم دیده شود. *(اصطلاحا آنتراکوزیس)*



2.33 Lipofuscin granules in cardiac myocytes shown by (A) light microscopy

آندوژن برای مثال:

- ✓ تجمع پیگمان‌های لیپوفوشین که یک ماده درون سلولی نامحلول زرد متمایل به قهوه‌ای است و در بافت های مختلف در اثر ترکیب لیپید پهای غشایی و پروتئین و اغلب به دنبال یک آسیبی ناشی از رادیکال‌های آزاد که در گذشته اتفاق افتاده، پیری یا آتروفی تجمع می‌یابد.
- ✓ تجمع ملانین در ملانوسیت‌های اپیدرم
- ✓ تجمع هموسیدرین (Hemosiderin). هموزیدرین پیگمانی طلایی تا قهوه‌ای رنگ هست و منشأ آن هم آهن هست. یعنی یا یک افزایش بار آهنی در بدن وجود داشته است یا اینکه یک خونریزی قدیمی در آن محل اتفاق افتاده بوده که آن هموگلوبین ها تجزیه شده‌اند و آهنشان برداشته شده است. مثلاً در بیماری ارثی هموکروماتوس آهن در بدن تجمع پیدا می‌کند. به طور طبیعی آهن به صورت فریتین در سلول‌ها تجمع پیدا می‌کند و در هموکریتوز، با افزایش هموسیدرین، این گرانول‌ها بزرگ شده و قابل دیدن زیر میکروسکوپ می‌شوند.

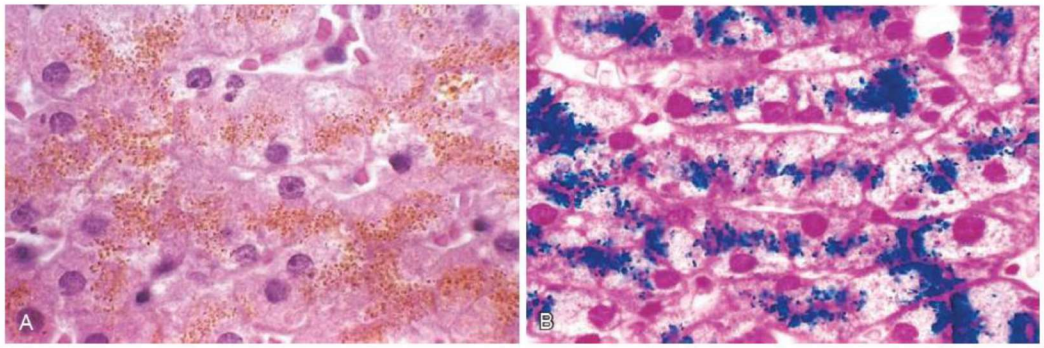


Fig. 2.26 Hemosiderin granules in liver cells. (A) Hematoxylin-eosin–stained section showing golden-brown, finely granular pigment. (B) Iron deposits shown by a special staining process called the Prussian blue reaction.

نکته: برای افتراق رنگدانه لیپوفوشین و تجمع مس در کبد از هموسیدرین از رنگ آمیزی پروسین بلو استفاده می‌شود. *(وجود آهن رو نشون میده.)*

۳) تجمع پروتئین‌ها:

نادرتر از تجمعات قبلی می‌باشد. مثال‌های آن تجمع ایمونوگلوبین‌های تازه ساخته شده در پلاسماسل ها تحت عنوان راسل بادی و همچنین سندرم نفروتیک ناشی از تجمع انواع پروتئین‌ها از جمله آلبومین درون سلول‌های بازجذب کننده نفرون به هنگام سوخت و ساز غلط سلول‌های کبدی (پروتئینوری) می‌باشد. در عکس سلول‌ها هسته اکسنتریک دارند و دارای یک سری تجمعات دایره‌ای شکل هستند (تجمع ایمونوگلوبین‌های ساخته شده در پلاسماسل ها هستند به نام اجسام راسل).

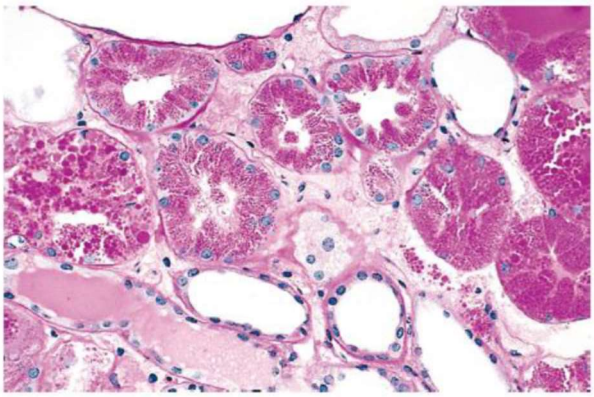
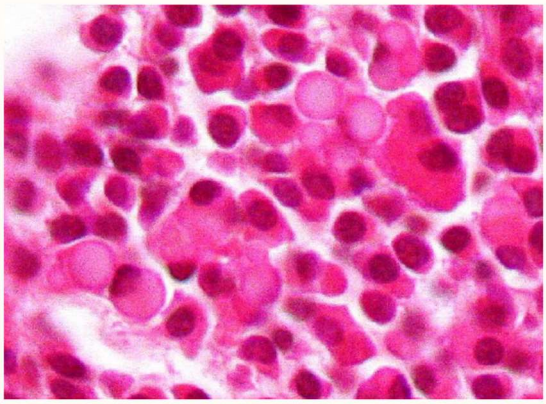


Figure 2.32 Protein reabsorption droplets in the renal tubular epithelium. (Courtesy Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Mass.)



اجسام راسل در پلاسماسل ها

۴) تجمع قندها:

از دیگر تجمعات نادرتر است و می‌شود به تجمع گلیکوژن در سلول‌های ماهیچه‌ای و کبدی هنگام دیابت قندی اشاره کرد.

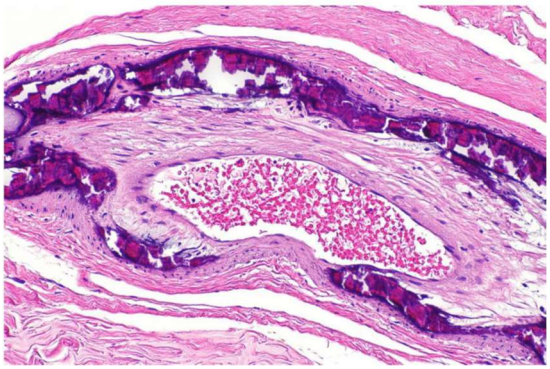
تجمعات خارج سلولی

کلسیفیکاسیون پاتولوژیک: نتیجه رسوب غیر طبیعی نمک های کلسیم همراه با مقادیر کمتر آهن، منیزیم و سایر مواد معدنی است که دو نوع دیستروفیک و متاستاتیک دارد.

۱) **دیستروفیک**: هایپر کلسیمی نداریم (برخلاف متاستاتیک!) اما کلسیم در بافت‌های آسیب دیده و نکروز رسوب کرده است، مثال؛ تصلب شرایین و دریچه‌های قلب آسیب دیده. کلسیفیکیشن دیستروفیک کمی وابسته به سن (سنایل) است.

۲) **متاستاتیک**: با هایپرکلسیمی(افزایش کلسیم خون) همراه است و می‌تواند در بافت های طبیعی رخ دهد. علل مختلفی دارد، برای مثال: افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید، تخریب استخوان به دلیل اثرات چرخش سریع (مثلا pth بره بالا)، اختلالات مرتبط با ویتامین D از جمله مسمومیت با ویتامین D و سارکوئیدوز و همچنین نارسایی کلیه که در آن احتباس فسفات منجر به هایپرپاراتیروئیدیسم ثانویه می‌شود.

نمک های کلسیم در معاینه ناخالص به صورت دانه ها یا توده های سفید ریز دیده می‌شوند که اغلب به صورت رسوبات شنی احساس می‌شوند. کلسیفیکاسیون دیستروفیک در نواحی نکروز کازئوز در سل شایع است. کلسیفیکاسیون به صورت رسوبات بازوفیل درون سلولی و یا خارج سلولی ظاهر می‌شود. با گذشت زمان، استخوان هتروتوپیک ممکن است در کانون های کلسیفیکاسیون تشکیل شود.



کلسیفیکاسیون در جدار رگ رحمی(رنگدانه ای ارغوانی رنگ)

Figure 2.34 Dystrophic calcification of the aortic valve. View looking down onto the unopened aortic valve in a heart with calcific aortic stenosis. It is markedly narrowed (stenosis). The semilunar cusps are thickened and fibrotic, and behind each cusp are irregular masses of piled-up dystrophic calcification.

پیر شدن Aging

یک فرد به علت پیری سلول‌هایش و از دست رفتن عملکردشان پیر می‌شود. این فرایند پیری توسط یک سری از ژن‌ها کد می‌شود که از مخمرها تا پستانداران تقریبا ثابت مانده‌اند.

عوامل پیر شدن سلول‌ها:

۱) **تجمع موتاسیون‌ها** *(جهش ها)* **در DNA** : علل مختلفی دارد و به طور طبیعی توسط آنزیم‌های مربوط به ترمیم DNA اصلاح می‌شود اما با گذشت زمان، این جهش‌ها ممکن است از توانایی تصحیح سلول خارج شوند یا آنزیم فعالیت خودش را از دست دهد. این اختلالات در DNA و ژن تجمع پیدا می‌کنند و به دنبال آن اشکال در پروتئین و نهایتا مرگ سلولی رخ می‌دهد.

۲) **توقف چرخه سلولی:** پایین سمت چپ تصویر توالی تکرار شونده‌ای از نوکلئوتیدها در انتهای کروموزوم وجود دارد (TTAGGG) که تلومر نامیده می‌شوند. این تلومرها باعث می‌شوند که انتهاهای کروموزوم ها به هم متصل نشوند و بویژه از توالی‌های پراهمیت نزدیک به انتها محافظت شود. انتهای کروموزوم‌ها با هر تقسیمی که اتفاق می‌افتد، کمی کوتاه می‌شود. همانطور که تقسیم سلولی هم افزایش پیدا می‌کند، تلومرها کوتاه و کوتاه‌تر می‌شوند تا به حدی می‌رسند که دیگر ممکن است انتهای کروموزوم‌ها به هم متصل شوند و رونویسی صحیح انجام نشود، چرخه سلولی متوقف شود و در نهایت پیر شویم.

۳) **اختلال هموستاز پروتئین:** با گذشت زمان، با کند شدن ترجمه پروتئین و همچنین از دست رفتن عملکرد چپرون‌ها، پروتئین‌های سالم کمتری تولید می‌شوند و با تجمع پروتئین‌های میس‌فولد، سلول‌ها به سمت آپوپتوز می‌روند.

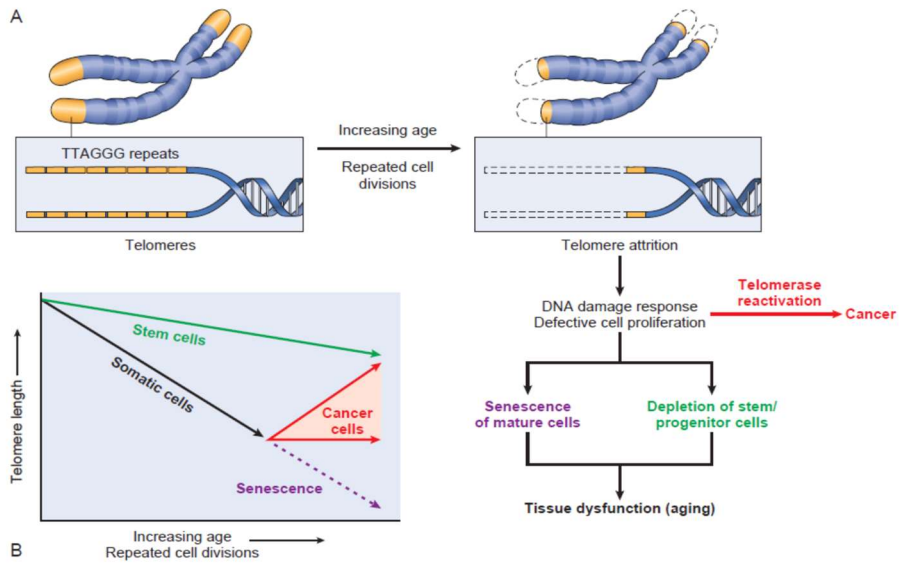


Fig. 2.28 The role of telomeres and telomerase in replicative senescence of cells. (A) Mechanisms and consequences of telomere attrition. Repeated cell division associated with aging leads to progressive shortening of telomeres, which triggers senescence and loss of stem cell pools. (B) Telomere attrition is characteristic of somatic cells. Stem cells maintain their telomeres and are, therefore, capable of more cycles of replication. Cancer cells frequently activate telomerase and are thus able to maintain telomeres.

۴) **التهاب مداوم:** با افزایش سن افراد، تجمع سلول‌های آسیب دیده، لیپیدها و سایر مواد درون زا ممکن است مسیر التهابی را فعال کرده و منجر به التهاب مداوم در سطح پایین شود که با آسیب بافتی مداوم و نیازمندی به ترجمه و تکثیر سریع‌تر DNA، باعث پیری می‌شود.

نکته: یک سری آنزیم هستند که فقط در سلول‌های زایا بویژه استم‌سل‌ها بیان می‌شوند، به نام تلومراز. آنها تلومرهایی که کوتاه شده‌اند را بازسازی می‌کنند و دوباره آن نوکلئوتیدها را سر جایشان قرار می‌دهند. *(پس اگه یه راهی وجود داشته باشه که بتونیم فعالیتشو توی سلول‌ها معمولی اکتیو بکنیم، شاید بتونیم که بر پیری سلول‌ها تا یه حدی چیره شیم.)*

نکته: تلومرازها در سلول‌هایی که سرطانی شده‌اند فعال می‌شود.

چگونه با پیری مقابله کنیم: مشاهدات بالینی و مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده اند که فعالیت بدنی و محدودیت کالری با کاهش سوخت و ساز و درنتیجه کاهش آسیب به DNA روند پیری را کند می کنند. در حالی که استرس ها، احتمالاً از طریق افزایش تولید گلوکوکورتیکوئیدها، پیری را تسریع می‌کنند.

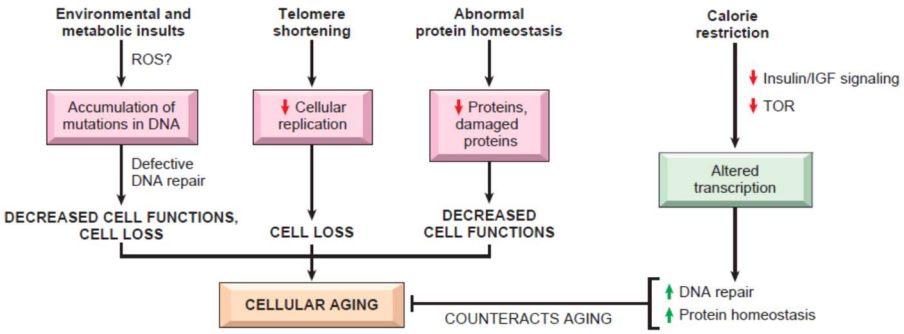


Fig. 2.27 Mechanisms that cause and counteract cellular aging. DNA damage, replicative senescence, and decreased and misfolded proteins are among the best-described mechanisms of cellular aging. Some environmental influences, such as calorie restriction, counteract aging by activating various signaling pathways and transcription factors. *IGF*, Insulin-like growth factor; *ROS*, reactive oxygen species; *TOR*, target of rapamycin.