

ORIGINAL ARTICLE

Telomere Shortening as a Biological Clock: Computational Modeling in Cellular Aging

Shahriar Saeidian^{1*}, Mona Motaharinia², Mona Khorramirad¹

1. Department of Biochemistry,
Payame Noor University, Tehran, Iran.

2. Department of Biology, Kharazmi
University, Tehran, Iran.

Correspondence

Shahriar Saeidian

Email: saeedian@pnu.ac.ir

How to cite

Saeidian, S., Motaharinia, M., &
Khorramirad, M. (2026). Telomere
Shortening as a Biological Clock:
Computational Modeling in Cellular
Aging. *Experimental Animal Biology*,
14(55), 21-36.

ABSTRACT

Telomeres, located at the ends of chromosomes, play a central role in maintaining genomic stability and regulating cellular aging. Telomere shortening is influenced by multiple factors, including cellular proliferation rate, oxidative stress, and telomerase activity. In this study, computational modeling was employed to analyze telomere shortening dynamics in somatic cells and to investigate the effects of proliferation rate, oxidative stress, and telomerase activity on cellular aging. The proposed model successfully reproduced the general patterns observed in telomere shortening dynamics and showed agreement with the experimentally observed Hayflick limit. Sensitivity analysis indicated a strong effect of initial telomere length on replicative capacity. Model results demonstrated that the telomeric exhaustion index (tcrit) varies significantly across biological conditions. In somatic cells with low proliferation rates, tcrit was estimated at approximately 192, whereas in high-turnover tissues such as skin it was approximately 50, and in low-turnover tissues such as the heart it reached approximately 500. These values are interpreted as relative indicators of telomere-dependent replicative capacity consumption within the model framework and do not directly correspond to the lifespan of a single cell or the organism. In telomerase-deficient somatic cells, oxidative stress increased the telomere shortening rate by up to 15%, reducing tcrit to approximately 180. In contrast, in stem cells, tcrit increased to approximately 300, highlighting the protective role of telomerase in maintaining cellular replicative capacity. Overall, the findings support the concept that telomere shortening functions as a molecular biological clock in cellular aging and are consistent with experimental observations.

KEYWORDS

Telomere, Cellular Senescence, Computational Modeling, Telomerase, Oxidative Stress.

نشریه علمی

زیست‌شناسی جانوری تجربی

«مقاله پژوهشی»

کوتاه‌شدن تلومرها به‌عنوان یک ساعت زیستی: مدل‌سازی محاسباتی در پیری سلولی

شهریار سعیدیان^{۱*}، منا مطهری‌نیا^۲، منا خرمی‌راد^۱

چکیده

تلومرها، در انتهای کروموزوم‌ها، نقش محوری در حفظ پایداری ژنومی و تنظیم فرایند پیری سلولی ایفا می‌کنند. کوتاه‌شدن تلومرها تحت تأثیر عوامل متعددی از جمله نرخ تکثیر سلولی، استرس اکسیداتیو و فعالیت آنزیم تلومراز قرار دارد. در این پژوهش، با بهره‌گیری از مدل‌سازی محاسباتی، دینامیک کوتاه‌شدن تلومرها در سلول‌های سوماتیک، تأثیر نرخ تکثیر سلولی، استرس اکسیداتیو و فعالیت تلومراز بر پیری سلولی تحلیل گردید. مدل ارائه‌شده توانست الگوهای کلی مشاهده‌شده در دینامیک کوتاه‌شدن تلومر را بازنمایی کند و با حد‌هایفلیک تجربی هم‌خوانی نشان داد. تحلیل حساسیت، تأثیر مستقیم طول اولیه تلومر بر ظرفیت تکثیری را نشان داد. تحلیل مدل نشان داد که شاخص فرسودگی تلومری (tcrit) در شرایط مختلف زیستی به‌طور معنی‌داری تغییر می‌کند. در سلول‌های سوماتیک با نرخ تکثیر پایین، مقدار tcrit حدود ۱۹۲، در بافت‌های پرتکثیر مانند پوست حدود ۵۰ و در بافت‌های کم‌تکثیر مانند قلب حدود ۵۰۰ برآورد شد. این مقادیر به‌عنوان شاخص نسبی مصرف ظرفیت تکثیری وابسته به تلومر در چارچوب مدل تفسیر می‌شوند و معادل مستقیم طول عمر یک سلول منفرد یا طول عمر ارگانسیم نیستند. در سلول‌های سوماتیک فاقد فعالیت تلومراز، استرس اکسیداتیو نرخ کوتاه‌شدن تلومر را تا ۱۵ درصد افزایش داد و مقدار tcrit را به حدود ۱۸۰ کاهش داد. در مقابل، در سلول‌های بنیادی مقدار tcrit به حدود ۳۰۰ افزایش پیدا کرد که نشان‌دهنده نقش محافظتی تلومراز در حفظ ظرفیت تکثیری سلول‌ها است. نتایج این مطالعه تأیید می‌کند که کوتاه‌شدن تلومرها به‌عنوان یک ساعت زیستی مولکولی، نقش کلیدی در پیری سلولی دارد و با داده‌های تجربی هم‌راستاست.

واژه‌های کلیدی

تلومر، پیری سلولی، مدل‌سازی محاسباتی، تلومراز، استرس اکسیداتیو.

۱. گروه بیوشیمی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.
۲. گروه زیست‌شناسی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

نویسنده مسئول:

شهریار سعیدیان

رایانامه: saeedyan@pnu.ac.ir

استناد به این مقاله:

سعیدیان، شهریار؛ مطهری‌نیا، منا و خرمی‌راد، منا (۱۴۰۴). کوتاه‌شدن تلومرها به‌عنوان یک ساعت زیستی: مدل‌سازی محاسباتی در پیری سلولی. فصلنامه زیست‌شناسی جانوری تجربی، ۳۶-۲۱، (۵۵)۱۴.

مقدمه

تلومرها توالی‌های نوکلئوتیدی تکراری و غنی از گوانین با الگوی TTAGGG هستند که در انتهای کروموزوم‌های خطی سلول‌های یوکاریوتی قرار دارند. این توالی‌ها به همراه یک کمپلکس پروتئینی شش‌عضوی اختصاصی به نام شلترین^۱ ساختار کلاهک‌مانند محافظتی ویژه‌ای را تشکیل می‌دهند. این ساختار متمایز، پایانی کروموزوم را از شکست‌های دو رشته‌ای DNA متمایز ساخته و از تخریب توسط اگزونوکلازها، ادغام‌های انتهایی به انتها^۲ و بازآرایی‌های ناخواسته ژنومی جلوگیری می‌کند؛ فرایندی که جهت حفظ یکپارچگی و پایداری ژنتیکی سلول حیاتی است (Lee & Pellegrini, 2022; O'Sullivan & Karlseder, 2010).

در طی هر چرخه تکثیر سلولی، به دلیل محدودیت ذاتی آنزیم DNA پلیمراز در همانندسازی کامل انتهای رشته خطی که تحت عنوان مشکل انتهای تکثیر^۳ شناخته می‌شود طول تلومرها در هر تقسیم سلولی حدود ۵۰ تا ۲۰۰ جفت‌باز کاهش می‌یابد (Razgonova et al., 2020). هنگامی که طول تلومرها به‌ویژه کوتاه‌ترین تلومر در مجتمع فام‌تنی به یک آستانه بحرانی در بازه ۵,۰۰۰ جفت‌باز (۵ کیلوباز) تنزل می‌یابد، سیگنال‌های آسیب DNA فعال شده و سلول را به سمت بازداشت دائمی چرخه سلولی، معروف به پیری سلولی یا آپوپتوز سوق می‌دهد. این ساعت زیستی به‌طور مستقیم با «حد هایفلیک»^۴ مرتبط است که ظرفیت تکثیری سلول‌های سلول‌های سوماتیک انسانی را به ۴۰ تا ۶۰ بار تقسیم محدود می‌کند (Harley et al., 1990; Eppard et al., 2024).

دینامیک طول تلومر در بافت‌های مختلف، تحت تأثیر دو عامل کلیدی هولوآنزیم تلومراز و فاکتورهای اپی‌ژنتیک محیطی قرار دارد. ریبونوکلوپروتئین تلومراز، با بیان زیرواحد کاتالیتیک ترانسکریپتاز معکوس تلومراز انسانی قادر است با افزودن توالی‌های تکراری به انتهای رشته، این کاهش طول را جبران کند. بیان این آنزیم در سلول‌های بنیادی، زایشی و جنینی در سطح بالایی قرار دارد، درحالی‌که در سلول‌های سوماتیک بالغ سرکوب شده است (Lupatov & Yarygin, 2022). با این حال، فعال‌سازی مجدد و غیرطبیعی ترانسکریپتاز معکوس تلومراز انسانی یا به‌کارگیری مکانیسم جایگزین طویل‌سازی تلومر از

ویژگی‌های بارز بیش از ۹۰ درصد سلول‌های سرطانی است که به آن‌ها پتانسیل تکثیر نامحدود و جاودانگی^۵ می‌بخشد (Ait-Aissa et al., 2016; Leão et al., 2018).

در مقابل، در بافت‌های سوماتیک با نرخ تقسیم بالا (مانند سلول‌های خونی و پوست)، فرسایش تلومری با سرعت سالانه ۲۵ تا ۲۸ جفت‌باز رخ می‌دهد (Martin et al., 2021). اما در بافت‌هایی با نرخ تقسیم پایین مانند بافت میوکارد قلب، طول تلومرها شدیداً تحت تأثیر استرس اکسیداتیو ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن و التهاب‌های مزمن قرار دارد. رادیکال‌های آزاد با آسیب مستقیم به توالی‌های غنی از گوانین تلومر، نرخ فرسایش را تسریع کرده و منجر به پیری زودرس بافتی و بروز پاتولوژی‌های مرتبط با سن نظیر بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، فیبروز ریوی و کم‌خونی آپلاستیک می‌شوند (Epel et al., 2004; Lin & Epel, 2022).

اگرچه ارتباط تجربی میان پیری سلولی و فرسایش تلومر اثبات شده است، اما تحلیل کمی این سیستم پیچیده بیولوژیکی نیازمند ابزارهای محاسباتی متقن است. مدل‌های ریاضی و شبیه‌سازی‌های پیشین عمدتاً به بررسی خطی یا مجزای یک یا دو فاکتور بیولوژیکی (به عنوان مثال صرفاً مدل‌سازی مشکل انتهای تکثیر بدون در نظر گرفتن فاکتور آسیب‌های محیطی) بسنده کرده‌اند (Wattis et al., 2020). تاکنون، یک مدل محاسباتی جامع در چارچوب معادلات دیفرانسیل واحد که بتواند برهم‌کنش هم‌زمان و دینامیک سه متغیر کلیدی نرخ تقسیم بافتی، میزان فعالیت تلومراز و شاخص استرس اکسیداتیو را شبیه‌سازی کرده و رفتار غیرخطی تلومر را پیش‌بینی کند، توسعه نیافته است. این شکاف مدل‌سازی، توانایی ما را در پیش‌بینی دقیق پاسخ سلول به مداخلات درمانی و تنظیم محتاطانه فعالیت تلومراز بدون ریسک تومورزایی محدود می‌سازد. پژوهش حاضر با هدف رفع این خلاء نظری، به توسعه یک مدل ریاضی و محاسباتی جدید برای شبیه‌سازی دینامیک فرسایش تلومرها می‌پردازد. اگرچه مدل‌های ریاضی مختلفی برای پویایی تلومر ارائه شده‌اند، از جمله رویکردهای تصادفی، جمعیت‌محور و معادلات دیفرانسیل، بیش‌تر پژوهش‌ها بر جنبه‌های خاصی از زیست‌شناسی تلومر مانند کوتاه‌شدن مرتبط با همانندسازی، تنظیم تلومراز یا ناهمگنی جمعیتی تمرکز داشته‌اند. مطالعه حاضر قصد

1. Shelterin
2. End-to-End Fusions
3. End-Replication Problem
4. Hayflick Limit

و مستقیم کاهش تلومر را در پیری سلولی نشان می‌دهد (Vaiserman & Krasnienkov, 2021).

اعتبار این مکانیسم در شرایط پاتولوژیک و بافت‌های متمایز زیستی نیز به آزمایش گذاشته شده است. بررسی فیروبلاست‌های مشتق از بیماران مبتلا به سندرم پروگریا یا پیری زودرس^۱ نشان داد که این سلول‌ها به‌طور ذاتی واجد تلومرهای بسیار کوتاه‌تری هستند که این امر با کاهش شدید ظرفیت تقسیم آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی هم‌خوانی دارد (Decker et al., 2009).

در نقطه مقابل سلول‌های سوماتیک، هولوآنزیم تلومراز با حفظ یکپارچگی انتهای کروموزوم، مانع از زوال تکثیری می‌شود. داده‌های تجربی نشان می‌دهند که طول DNA تلومری در اسپرم انسان برخلاف سلول‌های بدنی با افزایش سن اهداکننده کاهش نمی‌یابد؛ پدیده‌ای که حاکی از فعالیت مستمر و مؤثر مکانیسم‌های طویل‌سازی تلومر و بیان بالای آنزیم تلومراز در زایشی است (Decker et al., 2009). این تفاوت رفتار در بافت‌های مختلف، لزوم در نظر گرفتن فاکتورهای تنظیمی اپی‌ژنتیکی و کینتیک آنزیمی را در تحلیل‌های بیولوژیکی برجسته می‌کند.

با توجه به پیچیدگی و ماهیت غیرخطی برهم‌کنش میان فاکتورهای محیطی و پیری سلولی، تحلیل‌های کیفی تجربی به تنهایی قادر به پیش‌بینی سرنوشت سلول نیستند. در این راستا، مدل‌سازی ریاضی مبنای داده‌های تجربی (شامل طول اولیه، سن و نرخ فرسایش) به‌عنوان یک ابزار پیش‌بینی‌کننده قدرتمند در زیست‌شناسی سیستم‌ها و پزشکی بازساختی مطرح است. این مدل‌های بیومکانیکی قادرند با فرموله کردن پارامترهای کلیدی نظیر طول اولیه تلومر (L_0)، نرخ کاهش سالانه تحت استرس‌های محیطی حداکثر ظرفیت تقسیم سلولی (PDL) روند فرسایش سلول‌های سوماتیک را به‌صورت دینامیک در طول زمان بازسازی کنند. توسعه چنین مدل‌هایی نه‌تنها امکان پیش‌بینی عمر عملکردی بافت‌ها را در شرایط فیزیولوژیک و منحصربه‌فرد هر فرد فراهم می‌سازد، بلکه بستری محاسباتی برای غربالگری و ارزیابی اثربخشی راه‌کارهای درمانی ضدپیری مانند مداخلات دارویی تعدیل‌کننده استرس اکسیداتیو، ژن‌درمانی hTERT یا مهندسی سلولی بدون پذیرش ریسک تومورزایی فراهم می‌آورد. بنابراین، مدل‌سازی محاسباتی پل ارتباطی ضروری میان داده‌های

ندارد این مدل‌ها را جایگزین کند؛ بلکه چارچوبی یکپارچه و ساده شده ارائه می‌دهد که نرخ تکثیر سلولی، فعالیت تلومراز و استرس اکسیداتیو را در یک ساختار محاسباتی واحد ترکیب می‌کند تا امکان تحلیل مقایسه‌ای سناریوهای پیری سلولی فراهم شود. اهداف اصلی این مطالعه به شرح زیر تبیین می‌گردد:

۱- پیش‌بینی کمی و مقایسه‌ای ظرفیت تکثیری سلول و تعیین شاخص فرسودگی تلومری در سلول‌های سوماتیک و بنیادی در طول زمان؛ ۲- تحلیل حساسیت هم‌زمان اثر متغیرهای نرخ تقسیم، کینتیک تلومراز و دوز استرس اکسیداتیو بر شتاب فرسایش انتهای کروموزوم؛ ۳- اعتبارسنجی نتایج شبیه‌سازی عددی مدل با داده‌های تجربی آزمایشگاهی حاصل از کشت فیروبلاست‌های انسانی، جهت ارزیابی کارایی مداخلات درمانی نوین در تعدیل فرایند سن‌زدگی سلول.

پیشینه پژوهش

مطالعات کلاسیک بیولوژیکی نقشی کلیدی در تبیین رفتار دینامیک تلومرها داشته‌اند. تحقیقات بنیادین هارلی و همکاران (۱۹۹۰) و آل‌سوپ و همکاران (۱۹۹۲) بر روی سلول‌های استخراج‌شده از ۳۱ اهداکننده انسانی در بازه سنی ۰ تا ۹۳ سال، روابط کینتیکی مهمی را آشکار کرد. بر اساس این داده‌ها، همبستگی میان توان تکثیر سلولی (ظرفیت تقسیم) و سن تقویمی اهداکننده نسبتاً ضعیف ارزیابی شد (شیب کاهش $0/2 =$ تقسیم در سال، $r = -0/42$) $P = 0/02$ به‌طور مشابه، ارتباط بین میانگین طول DNA تلومری و سن اهداکننده نیز روند نزولی ضعیفی را نشان داد (نرخ فرسایش $15bp =$ در سال، $r = -0/43$) $P = 0/02$.

با این حال، یافته بیولوژیکی بسیار مهم در این مطالعات، وجود یک همبستگی قوی و معنادار بین ظرفیت تکثیر سلول‌ها و طول اولیه تلومر در کل محدوده سنی بود (شیب افزایش $10 =$ تقسیم به‌ازای هر کیلوباز، $r = 0/76$) $P = 0/004$. این شاخص‌های آماری نشان می‌دهند که رده‌های سلولی با تلومرهای اولیه کوتاه‌تر، سقف تکثیری (حد هایفلیک) به مراتب پایین‌تری را نسبت به سلول‌هایی با تلومرهای بلندتر تجربه می‌کنند. این مشاهدات تجربی نشان داد که طول تلومر، فراتر از سن تقویمی، به‌عنوان یک نشانگر زیستی دقیق برای تعیین سن زیستی و ظرفیت عملکردی سلول‌های سوماتیک انسانی عمل می‌کند و نقش علی

شد. حد بحرانی طول تلومر (T_{crit}) که رسیدن به آن با ورود سلول به مرحله پیری سلولی یا توقف تقسیم همراه است، در محدوده ۳۰۰۰ تا ۵۰۰۰ جفت‌باز تعریف شد. این مقدار با مفهوم حد هایفلیک (حدود ۴۰ تا ۶۰ تقسیم سلولی در سلول‌های انسانی) سازگار بوده و در مطالعات پیشین نیز گزارش شده است (جدول ۱) (*Wattis et al., 2020*). پارامترها، تعاریف و واحدهای مورد استفاده در مدل کوتاه‌شدن تلومر در جدول (۲) ارائه شده‌اند.

جدول ۱. مقایسه مقادیر تجربی گزارش شده و پارامترهای به کاررفته در

مدل دینامیک کوتاه‌شدن تلومر

پارامتر	داده تجربی	مدل
طول اولیه تلومر	۸-۱۵ kb	10 kb
کوتاه‌شدن هر تقسیم	۵۰-۲۰۰ bp	100 bp
حد هایفلیک	۴۰-۶۰ تقسیم	۵۰ تقسیم
کوتاه‌شدن سالانه	۲۵-۲۸ bp/year	26 bp/year

جدول ۲. تعریف و واحد پارامترهای مورد استفاده در مدل کوتاه‌شدن تلومر

Parameter	Description	Unit
$T(t)$	Telomere length	bp
T_0	Initial telomere length	bp
T_{crit}	Critical telomere length	bp
ΔT_0	Telomere loss per division	bp/division
r	Cell division rate	division/year
$A(t)$	Telomerase activity	dimensionless
k	Telomerase efficiency coefficient	bp/year
β	Oxidative stress sensitivity coefficient	dimensionless
$R(t)$	Oxidative stress index	dimensionless
t	Time	year

مقادیر پیش‌بینی شده توسط مدل در محدوده داده‌های گزارش شده توسط *Harley* و همکاران (۱۹۹۰) و *Allsopp* و همکاران (۱۹۹۲) قرار داشتند و بیش‌ترین انطباق در پیش‌بینی حد هایفلیک مشاهده شد.

مدل خطی پایه برای طول تلومر پس از (n) تقسیم سلولی به صورت زیر است:

$$T(n) = T_0 - n \times \Delta T$$

حداکثر تعداد تقسیم‌های سلولی (n_{max}) قبل از رسیدن به T_{crit} به این صورت محاسبه شد:

$$n_{max} = \frac{(T_0 - T_{crit})}{\Delta T}$$

در این مدل، طول تلومر با واحد جفت‌باز (bp) بیان می‌شود، زمان بر حسب سال در نظر گرفته شده است و نرخ تقسیم سلولی (r) بر حسب تعداد تقسیم در سال تعریف می‌شود. همچنین میزان کوتاه‌شدن تلومر در هر تقسیم (ΔT) بر حسب جفت‌باز به ازای هر تقسیم در نظر گرفته شده است. این تعریف برای حفظ سازگاری

خام آزمایشگاهی و کاربردهای بالینی در پزشکی آینده محسوب می‌شود.

روش‌شناسی پژوهش

مدل‌سازی محاسباتی کوتاه‌شدن تلومرها

مدلی که در این مطالعه ارائه شده است عمده‌اً ماهیتی پدیدارشناختی دارد و با هدف بازنمایی روندهای غالب کوتاه‌شدن تلومر طراحی شده است، نه بازسازی تمام پیچیدگی‌های زیست‌شناسی تلومر. چندین فرایند زیستی که به طور شناخته شده بر پیری سلولی تأثیر می‌گذارند از جمله سیگنال‌دهی پاسخ به آسیب DNA، فعال‌سازی مسیر p53/p21، ناپوشیدگی تلومر، اختلال عملکرد میتوکندری و ناهمگنی سلول به سلول به صورت صریح در مدل لحاظ نشده‌اند. در عوض، فرض بر این است که اثرات تجمعی آن‌ها به طور غیرمستقیم از طریق ترم استرس اکسیداتیو و آستانه بحرانی تلومر بازتاب یافته‌اند. بنابراین، پیش‌بینی‌های مدل باید به عنوان شاخص‌های نسبی از فرسودگی تکثیری وابسته به تلومر تفسیر شوند، نه پیش‌بینی‌های دقیق زیستی.

برای بررسی دینامیک کوتاه‌شدن تلومرها و نقش آن در پیری سلولی، یک مدل ریاضی برای شبیه‌سازی کاهش طول تلومرها در طول تقسیم‌های سلولی و زمان توسعه داده شد. این مدل با استفاده از زبان برنامه‌نویسی پایتون (نسخه ۳٫۸) و کتابخانه‌های NumPy (نسخه ۱٫۲۱) برای محاسبات عددی و Matplotlib (نسخه ۳٫۴) برای ترسیم و تجسم داده‌ها پیاده‌سازی گردید.

در سلول‌های انسانی، طول تلومر در سلول‌های سوماتیک مانند لکوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها در بدو تولد معمولاً در محدوده ۸۰۰۰ تا ۱۵۰۰۰ جفت‌باز قرار دارد و مقدار میانگین آن حدود ۱۰ تا ۱۲ کیلوباز گزارش شده است. در افراد بزرگسال، این مقدار به طور متوسط به حدود ۵ تا ۸ کیلوباز کاهش می‌یابد. بر این اساس، در این مطالعه مقدار میانگین اولیه طول تلومر (T_0) برابر با ۱۰,۰۰۰ جفت‌باز در نظر گرفته شد. در این مدل، فرض شد که طول اولیه تلومر (T_0) در بازه ۵,۰۰۰ تا ۱۵,۰۰۰ جفت‌باز متغیر است، اما مقدار ۱۰,۰۰۰ جفت‌باز به عنوان مقدار نماینده برای سلول‌های سوماتیک انسانی استفاده شد. همچنین میزان کوتاه‌شدن تلومر در هر تقسیم سلولی (ΔT) به طور متوسط ۱۰۰ جفت‌باز در هر تقسیم (با دامنه ۵۰ تا ۲۰۰ جفت‌باز) در نظر گرفته

وابسته به کارایی تلومراز) است. بنابراین، معادله گسترش‌یافته می‌شود به:

$$\frac{dT(t)}{dt} = -r\Delta T_0 + k \cdot A(t)$$

این فرم با مدل‌های پیشرفته‌تر مانند مدل‌های Greider & Blackburn (۱۹۸۵) و مدل‌های تنظیم طول تلومر در سلول‌های بنیادی یا سرطانی مانند مدل Rodriguez-Brenes و همکاران (۲۰۱۰) سازگار است، که در آن‌ها تلومراز طول را جبران می‌کند.

مرحله ۳- گنجاندن استرس اکسیداتیو: استرس اکسیداتیو مانند رادیکال‌های آزاد باعث آسیب DNA و کوتاه‌شدن بیش‌تر تلومر می‌شود. نرخ اضافی کوتاه‌شدن ناشی از استرس را با $\beta \cdot r \cdot R(t)$ مدل می‌کنیم، جایی که β ، ضریب حساسیت به استرس و $R(t)$ ، سطح استرس اکسیداتیو در زمان t است. در مدل حاضر، $R(t)$ نماینده بار تجمعی استرس اکسیداتیو در سطح سلولی است و به‌صورت یک متغیر نرمال‌شده بدون واحد در نظر گرفته شده است.

$R(t)$ به‌صورت یک شاخص نرمال‌شده در بازه $[0, 1]$ تعریف شده و بر اساس مقیاس‌بندی نسبت به سطح پایه ROS در شرایط فیزیولوژیک تنظیم شده است. این متغیر به‌طور عمده بیانگر اثر تجمعی گونه‌های فعال اکسیژن شامل سوپراکسید ($O_2^{\bullet-}$)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و رادیکال هیدروکسیل ($\bullet OH$) بر DNA تلومری است. با توجه به نبود داده‌های کمی یکسان برای همه بافت‌ها، این پارامتر به‌صورت پدیدارشناختی^۲ تعریف شده و معادل غلظت واقعی یک گونه اکسیدکننده خاص در نظر گرفته نشده است. صورت‌بندی خطی $R(t)$ به‌عنوان یک تقریب مرتبه اول انتخاب شد تا بار تجمعی آسیب اکسیداتیو را در طی فرایند پیری بازنمایی کند. اگرچه استرس اکسیداتیو در سامانه‌های زیستی به‌طور پویا نوسان می‌کند، یک تقریب خطی امکان تحلیل‌پذیری ریاضی را فراهم می‌سازد و تفسیر تعامل میان استرس اکسیداتیو و کاهش طول تلومر را تسهیل می‌کند. در مطالعات آینده می‌توان این ترم را با صورت‌بندی‌های غیرخطی یا تصادفی که از اندازه‌گیری‌های تجربی ROS مشتق شده‌اند جایگزین کرد.

این ترم به نرخ کوتاه‌شدن اضافه می‌شود:

$$\frac{dT(t)}{dt} = -r\Delta T_0 + k \cdot A(t) + \beta \cdot r \cdot R(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = -r(\Delta T_0 + \beta \cdot R(t)) + k \cdot A(t)$$

ابعادی در کل مدل اعمال شده است. برای درنظرگرفتن دینامیک زمانی، مدل به‌گونه‌ای توسعه یافت که کاهش طول تلومر به‌صورت یک نرخ سالانه ثابت (۲۶ جفت‌باز در سال، با دامنه ۲۴/۸ تا ۲۷/۷ جفت‌باز در سال) و همچنین نرخ‌های تقسیم سلولی وابسته به بافت (r) به‌عنوان تعداد تقسیم‌ها در سال در آن لحاظ شود. در این چارچوب، تغییرات طول تلومر به‌صورت تابعی از تعداد تقسیم‌های سلولی در هر سال مدل‌سازی شد. r نشان‌دهنده تعداد تقسیمات سلولی در هر سال (تقسیم/سال) است و موجب حفظ سازگاری ابعادی در مدل می‌شود که نشان‌دهنده ترکیب نرخ تقسیم سلول‌های پیش‌ساز و سهم جمعیت فعال در بازسازی بافت است و صرفاً تعداد تقسیم یک سلول منفرد را نشان نمی‌دهد. زمان رسیدن به T_{crit} به این صورت محاسبه شد:

$$t_{crit} = \frac{T_0 - T_{crit}}{r \cdot \Delta T}$$

در مدل‌سازی پیشرفته طول تلومر $T(t)$ ، برای گنجاندن اثرات فعالیت تلومراز و استرس اکسیداتیو در چارچوب معادله دیفرانسیل، از اصول پایه دینامیک تلومر شروع می‌کنیم. مدل‌های پایه مانند مدل‌های ساده کوتاه‌شدن تلومر در سلول‌های سوماتیک فرض می‌کنند که طول تلومر با نرخ ثابت کاهش می‌یابد، اما برای مدل‌سازی پیشرفته‌تر، باید عوامل بیولوژیکی مانند فعالیت تلومراز که طول تلومر را افزایش می‌دهد و استرس اکسیداتیو که کوتاه‌شدن را تسریع می‌کند را در نظر گرفت.

مرحله ۱- مدل پایه کوتاه‌شدن تلومر (بدون تلومراز و استرس): در مدل‌های ساده، طول تلومر $T(t)$ با نرخ ثابت کاهش می‌یابد، که ناشی از مشکل تکثیر انتهایی^۱ است. اگر نرخ تقسیم سلولی (r)، تعداد تقسیم در واحد زمان) و مقدار کوتاه‌شدن در هر تقسیم (ΔT_0) مقدار پایه ثابت، به‌عنوان مثال، ۵۰ جفت‌باز در هر تقسیم باشد، معادله دیفرانسیل پایه به‌صورت زیر است:

$$\frac{dT(t)}{dt} = -r\Delta T_0$$

این معادله نشان‌دهنده کاهش خطی طول تلومر با زمان است، که با مدل‌های اولیه (Harley et al., 1990) سازگار است.

مرحله ۲- گنجاندن فعالیت تلومراز: تلومراز یک آنزیم است که توالی‌های تکراری به انتهای تلومر اضافه می‌کند و طول آن را افزایش می‌دهد. فعالیت تلومراز را با $A(t)$ نشان می‌دهیم، که می‌تواند ثابت یا متغیر باشد. نرخ افزایش طول تلومر توسط تلومراز را با $k \cdot A(t)$ مدل می‌کنیم، جایی که k یک ضریب ثابت (مثلاً

استفاده از روش اویلر و با گام زمانی ۰/۱ سال حل شد. این معادله دیفرانسیل خطی مرتبه اول، تغییرات طول تلومر ($T(t)$) را برحسب زمان t ، بر حسب سال (به‌عنوان تابعی از نرخ تقسیم سلولی، فعالیت تلومراز و اثر استرس اکسیداتیو توصیف می‌کند. مدل بر اساس سه مؤلفه اصلی شامل کوتاه‌شدن پایه ناشی از تقسیم سلولی، جبران یا افزایش طول ناشی از فعالیت تلومراز و افزایش نرخ کوتاه‌شدن ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) تدوین شده است. حل تحلیلی معادله به‌صورت یک تابع چندجمله‌ای درجه دوم از طریق انتگرال‌گیری مستقیم به‌دست آمد و برای اعتبارسنجی، با نتایج حاصل از حل عددی (روش اویلر) مقایسه شد. در این چارچوب، ترم kA_0 بیانگر اثر حفاظتی یا افزایشی تلومراز در سلول‌های بنیادی است که موجب کاهش نرخ خالص کوتاه‌شدن تلومر می‌شود. ترم $-r\Delta T_0$ نمایانگر کوتاه‌شدن پایه تلومر در هر چرخه تقسیم سلولی است. همچنین، ترم $rk\beta(P - A_0)$ اثر استرس اکسیداتیو را به‌صورت افزایش وابسته به زمان در نرخ کوتاه‌شدن مدل می‌کند. این فرم‌بندی نشان می‌دهد که تغییر طول تلومر نتیجه برهم‌کنش خطی بین تقسیم سلولی، فعالیت تلومراز و استرس اکسیداتیو در یک چارچوب دینامیکی ساده‌شده است. طول تلومر ابتدا ممکن است خطی تغییر کند، اما بر اساس ترم درجه دوم t^2 که منفی است و بیانگر اثر تجمعی و غیرخطی استرس اکسیداتیو در طول زمان است که موجب افزایش نرخ کوتاه‌شدن تلومر با افزایش سن می‌شود. این مدل با مدل‌های ریاضی موجود برای دینامیک تلومر که کوتاه‌شدن را با PDE یا توزیع‌های گاوسی/لگ‌نرمال توصیف می‌کنند سازگار است، اما اینجا ساده‌سازی شده و تمرکز روی استرس اکسیداتیو دارد. از نظر بیولوژیکی، وقتی $T(t)$ به حد بحرانی برسد، سلول وارد فاز سنسانس (پیری سلولی) یا آپوپتوز می‌شود، که منجر به کاهش ظرفیت بازسازی بافتی و پیری کلی می‌گردد. در سلول‌های سوماتیک مانند سلول‌های بافتی غیربنیادی، تلومراز غیرفعال است یعنی $kA_0=0$ ، که می‌تواند به‌معنای $k=0$ باشد. این باعث حذف ترم‌های وابسته به k می‌شود.

$$T(t) = T_0 - r\Delta T_0 t$$

طول تلومر کاملاً خطی و بدون جبران است. هر تقسیم سلولی با نرخ (r) باعث کوتاه‌شدن ثابت ۱۰۰ جفت‌باز می‌شود، بدون هیچ مکانیسمی برای افزایش یا حفاظت (مانند تلومراز).

این معادله با بررسی‌های Sohal & Weindrich (۱۹۹۶) و Epel و همکاران (۲۰۰۴) سازگار است، که نشان می‌دهند استرس اکسیداتیو نرخ کوتاه‌شدن تلومر را افزایش می‌دهد.

مرحله ۴- فرض مدل خطی برای $R(t)$ و $A(t)$: برای مدل‌سازی پیشرفته‌تر، فرض می‌کنیم: ۱- فعالیت تلومراز ثابت است، یعنی $A(t) = A_0$ (فعالیت پایه، مثلاً در سلول‌های با تلومراز متوسط)؛ ۲- سطح استرس اکسیداتیو به‌صورت خطی با زمان افزایش می‌یابد. به عبارتی، $R(t) = (P - A_0)t$ ، جایی که P یک پارامتر ثابت نشان‌دهنده سطح استرس پایه یا تجمعی مثلاً وابسته به عوامل محیطی یا ژنتیکی است و $(P - A_0)$ نیز تفاوت بین استرس و فعالیت تلومراز را نشان می‌دهد. این فرض برای مدل‌سازی پیری مزمن یا تجمع آسیب اکسیداتیو بر اساس مدل‌های Lin & Epel (۲۰۲۲) منطقی است؛ ۳- همچنین، ضریب k را در ترم استرس نیز در نظر می‌گیریم تا سازگاری با کارایی تلومراز حفظ شود مثلاً $k \cdot \beta \cdot R(t)$. با جایگذاری این فرضیات معادله بازنویسی گردید:

$$R(t) = (P - A_0)t \rightarrow \beta \cdot R(t) = \beta(P - A_0)t$$

پس خواهیم داشت:

$$\frac{dT(t)}{dt} = -r(\Delta T_0 + k \cdot \beta(P - A_0)t) + k \cdot A_0$$

در این فرمول ترم $-r\Delta T_0$ معادل کوتاه‌شدن پایه، ترم $-rk\beta(P - A_0)t$ معادل اثر تجمعی استرس اکسیداتیو است که با زمان افزایش می‌یابد و ترم $+kA_0$ جبران توسط تلومراز است.

مرحله ۵- حل معادله (برای تأیید): این معادله دیفرانسیل خطی درجه اول است و می‌توان آن را حل کرد. با انتگرال‌گیری از این معادله خواهیم داشت:

$$\frac{dT(t)}{dt} = -r(\Delta T_0 + k\beta(P - A_0)t) + k \cdot A_0$$

$$T(t) = (kA_0 - r\Delta T_0)t - \frac{rk\beta(P - A_0)}{2}t^2 + T_0$$

در اینجا، ($\Delta T_0=100$) جفت‌باز/تقسیم، ($\beta=0.1$) ضریب استرس اکسیداتیو، ($R(t) = (P - A_0) \cdot t$) افزایش خطی گونه‌های فعال اکسیژن، با ($A_0=0.03$) و ($P - A_0=0.03$) و ($k=0$)، $A(t)$. برای سلول‌های سوماتیک، مقدار ۲۶ جفت‌باز در سال و برای سلول‌های بنیادی با فعالیت تلومراز حدود ۱۰ جفت‌باز در سال به‌عنوان نرخ خالص تغییر طول تلومر در نظر گرفته شد. معادله دیفرانسیل حاکم بر دینامیک طول تلومر به‌صورت عددی با

بنیادی با فعالیت تلومراز فعال $kA(t)=10$ جفت‌باز در سال. برای بررسی حساسیت مدل نسبت به شرایط اولیه، طول اولیه تلومر (T_0) در سه مقدار ۸۰۰۰، ۱۰۰۰۰ و ۱۲۰۰۰ جفت‌باز در نظر گرفته شد. نرخ‌های تقسیم سلولی برای سلول‌های سوماتیک بر اساس نرخ خالص کاهش سالانه تلومر (۲۶ جفت‌باز در سال) و مقدار $r=0/26$ تقسیم در سال تعیین شد و سپس برای بافت‌های مختلف تنظیم گردید. به‌طور مشخص، مقدار $r=1/0$ برای بافت‌های با نرخ تقسیم بالا مانند پوست و $r=0/1$ برای بافت‌های با نرخ تقسیم پایین مانند قلب در نظر گرفته شد. استرس اکسیداتیو نیز به‌صورت یک ترم افزایشی خطی وابسته به تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) مدل‌سازی شد تا اثر آن بر افزایش نرخ خالص کوتاه‌شدن تلومر در چارچوب مدل بررسی شود.

اعتبارسنجی و تحلیل داده‌ها

مدل با استفاده از داده‌های تجربی طول تلومر در فیبروبلاست‌های انسانی، که حد هفلیک (۴۰-۶۰ تقسیم) را نشان می‌دهند، اعتبارسنجی شد. طول تلومرها در هر تقسیم به‌صورت شبیه‌سازی شده (in silico) اندازه‌گیری و با مجموعه داده‌های منتشرشده (Harley et al., 1990; Allsopp et al., 1992) مقایسه شد. زمان رسیدن به پیری (t_{crit}) با نرخ‌های پیری مشاهده‌شده در بافت‌های با نرخ‌های تقسیم متفاوت مقایسه شد. تحلیل آماری با استفاده از SciPy (نسخه ۱٫۷) برای ارزیابی همبستگی بین نرخ‌های پیش‌بینی شده و مشاهده‌شده کاهش طول تلومر انجام شد (ضریب همبستگی پیرسون، $P<0/05$). در این مدل، استرس اکسیداتیو به‌صورت یک شاخص ترکیبی از تنش ROS در سطح سلولی در نظر گرفته شده است و به‌طور خاص شامل گونه‌های اکسیژن فعال مشتق از زنجیره انتقال الکترون میتوکندری می‌باشد که نقش اصلی در آسیب DNA تلومری دارند. در سلول‌های بنیادی، اثر تلومراز به‌صورت یک مقدار ثابت α در نظر گرفته شده است که موجب کاهش نرخ خالص کوتاه‌شدن تلومر می‌شود. در سلول‌های سوماتیک مقدار α برابر صفر فرض شده است. $R(t)$ یک متغیر بدون بعد و پدیدارشناختی است که بیانگر سطح تجمع استرس اکسیداتیو در سلول می‌باشد و معادل مستقیم غلظت گونه‌های ROS نیست. هدف مدل پیش‌بینی کمی دقیق نبوده بلکه بازتولید trend تجربی بوده است.

استرس اکسیداتیو (ترم t^2) تأثیر ندارد، زیرا $k=0$ است. این مدل با رفتار استاندارد سلول‌های سوماتیک همخوانی دارد. تلومرها به‌تدریج کوتاه می‌شوند و پس از حدود ۵۰-۷۰ تقسیم (حد هافلیک)، سلول به سنسانس می‌رسد. بدون حفاظت، این سلول‌ها حساس‌تر به پیری هستند و نقش کلیدی در بیماری‌های مرتبط با پیری مانند سرطان یا بیماری‌های قلبی دارند. اگر r بالا باشد یعنی تقسیم زیاد، مثلاً در بافت‌های فعال مانند پوست، کاهش سریع‌تر رخ می‌دهد. باید توجه داشت که کوتاه‌شدن سریع‌تر منجر به از دست رفتن عملکرد سلولی زودتر می‌شود که توضیح‌دهنده کاهش بازسازی بافتی در افراد مسن است. در سلول‌های بنیادی، تلومراز فعال است و $kA(t)=10$ اینجا k غیرصفر است، پس همه ترم‌ها فعال هستند:

$$T(t) = (10 - r100)t - \frac{rk \times 0.1 \times 0.03}{2} t^2 + T_0$$

$$T(t) = T_0 + (10 - 100r)t + (0.0015rk)t^2$$

ترم خطی ($10-r$) می‌تواند مثبت، منفی یا صفر باشد بسته به r . اگر r کم باشد (تقسیم آهسته، معمول در بنیادی‌ها)، ترم مثبت غالب است و طول تلومر ابتدا افزایش یا حفظ می‌شود. اما ترم منفی t^2 با ضریب $(0.0015rk)$ با گذشت زمان غالب شده و طول را شتاب‌دار کاهش می‌دهد، که نشان‌دهنده تأثیر تجمعی استرس اکسیداتیو است. K اینجا ضریب فعالیت تلومراز است. سلول‌های بنیادی با تلومراز فعال، طول تلومر را بهتر حفظ می‌کنند، که اجازه تقسیم نامحدودتر برخلاف سوماتیک می‌دهد. اما استرس اکسیداتیو تجمعی همچنان باعث کاهش می‌شود، که با مطالعات علمی همخوانی دارد. مدل‌ها نشان می‌دهند که استرس اکسیداتیو، تلومرها را در بنیادی‌ها کوتاه می‌کند و منجر به کاهش استرخ بنیادی می‌شود. اگر $r \sim 0/1$ یعنی میزان تقسیم کم باشد، ترم خطی نزدیک صفر یا مثبت است، اما t^2 باعث کاهش بلندمدت می‌شود. حفظ بهتر طول تلومر در بنیادی‌ها اجازه بازسازی مداوم بافت را می‌دهد، اما استرس مزمن مانند استرس ناشی از بیماری‌های التهابی می‌تواند این مزیت را خنثی کند و منجر به پیری زودرس یا سرطان شود. این مدل توضیح می‌دهد چرا بنیادی‌ها مقاوم‌تر هستند، اما نه کاملاً مصون.

پارامترهای شبیه‌سازی

شبیه‌سازی‌ها برای دو سناریوی اصلی انجام شد؛ ۱- سلول‌های سوماتیک با فعالیت ناچیز تلومراز ($kA(t)=0$) و ۲- سلول‌های

در این مطالعه، t_{crit} نشان‌دهنده زمانی است که مدل برای رسیدن به مرحله فرسودگی تلموری پیش‌بینی می‌کند (برحسب سال)؛ یعنی مدت زمانی که طول تلمور برای رسیدن به آستانه بحرانی T_{crit} لازم دارد و نباید به‌عنوان طول عمر واقعی یک سلول منفرد تفسیر شود. برای بافت‌های با نرخ تقسیم بالا مانند پوست ($r=1/0$)، مقدار t_{crit} حدود ۵۰ و برای بافت‌های با نرخ تقسیم پایین مانند قلب ($r=0/1$)، حدود ۵۰۰ محاسبه شد. این تفاوت‌ها بیانگر تفاوت در نرخ فرسودگی تلموری بین بافت‌ها در چارچوب مدل است، نه طول عمر واقعی سلول‌ها یا بافت‌ها. این نتایج نشان می‌دهد که افزایش نرخ تقسیم سلولی موجب تسریع فرسودگی تلموری و کاهش ظرفیت تکثیری وابسته به تلمور می‌شود، در حالی که بافت‌های دارای نرخ تقسیم پایین، ظرفیت تکثیری تلموری خود را برای مدت طولانی‌تری حفظ می‌کنند.

تأثیر تلموراز و استرس اکسیداتیو

مدل پیشرفته، که فعالیت تلموراز و استرس اکسیداتیو را در نظر گرفت، نشان‌دهنده تعدیل قابل توجه دینامیک تلمورها بود. در سلول‌های سوماتیک با فعالیت ناچیز تلموراز $A(t).k=0$ ، طول تلمور به‌صورت زیر محاسبه شد:

$$T(t) = 10000 - 26t - 0.015t^2$$

این ترم درجه دوم، که ناشی از اثر تجمعی استرس اکسیداتیو ($\beta=0/1$) و $P - A_0=0/3$ بود، روند کوتاه‌شدن تلمورها را تسریع کرد و مقدار شاخص فرسودگی تلموری (t_{crit}) را از مقدار پایه مدل به حدود ۱۸۰ واحد زمانی مدل کاهش داد. در مقابل، برای سلول‌های بنیادی دارای فعالیت تلموراز ($kA(t) = 10 \text{ bp/year}$)، مدل رابطه زیر را پیش‌بینی کرد:

$$T(t) = 10000 - 16t - 0.015t^2$$

در این شرایط، مقدار t_{crit} به حدود ۳۰۰ واحد زمانی مدل افزایش یافت که نشان‌دهنده اثر حفاظتی تلموراز در حفظ ظرفیت تکثیری وابسته به تلمور است. بنابراین، فعالیت تلموراز موجب کاهش نرخ خالص فرسودگی تلموری و افزایش ظرفیت تقسیم بالقوه سلول‌ها در چارچوب مدل می‌شود. همچنین، گنجاندن استرس اکسیداتیو باعث افزایش نرخ کوتاه‌شدن تلمور تا حدود ۱۵ درصد در مقایسه با شرایط پایه شد و تعامل بین فرسودگی تلموری و آسیب اکسیداتیو را نشان داد.

نرم‌افزار و منابع محاسباتی

تمام شبیه‌سازی‌ها روی یک رایانه رومیزی استاندارد Intel Core i7، 16، با سیستم‌عامل اوبونتو 20.04 انجام شد. کد با پایتون نوشته شده و برای بازتولیدپذیری در دسترس است. راه‌حل‌های عددی با استفاده از محاسبات نمادین در Sympy (نسخه ۱.۸) تأیید شدند تا دقت راه‌حل‌های معادله دیفرانسیل تضمین شود.

یافته‌های پژوهش

دینامیک کوتاه‌شدن تلمورها و حد هفلیک

مدل محاسباتی ارائه‌شده، دینامیک کوتاه‌شدن تلمورها در سلول‌های سوماتیک انسانی را بازتولید کرده و نتایج حاصل با محدوده تجربی گزارش‌شده برای حد هفلیک (حدود ۴۰ تا ۶۰ تقسیم سلولی) هم‌خوانی نشان داد. در این چارچوب، طول اولیه تلمور (T_0) برابر با ۱۰,۰۰۰ جفت‌باز، طول بحرانی تلمور (T_{crit}) برابر با ۵,۰۰۰ جفت‌باز و میزان کوتاه‌شدن تلمور در هر تقسیم سلولی (ΔT) برابر با ۱۰۰ جفت‌باز در هر تقسیم در نظر گرفته شد. بر اساس این پارامترها، حداکثر تعداد تقسیم‌های سلولی قبل از رسیدن به آستانه بحرانی تلمور (n_{max}) از رابطه زیر به‌دست آمد:

$$n_{max} = \frac{(10000-5000)}{100} = 50 \text{ تقسیم}$$

این نتیجه در محدوده تجربی حد هفلیک قرار می‌گیرد و دقت مدل را تأیید می‌کند. تحلیل حساسیت با طول‌های اولیه مختلف تلمور (۱۲,۰۰۰، ۱۰,۰۰۰، $T_0=8,000$) جفت‌باز نشان داد که (n_{max}) به‌ترتیب ۳۰، ۵۰ و ۷۰ تقسیم است، که نشان می‌دهد سلول‌هایی با طول اولیه تلمور بیش‌تر، تقسیم‌های بیش‌تری را قبل از رسیدن به پیری سلولی تحمل می‌کنند.

دینامیک زمانی کوتاه‌شدن تلمورها

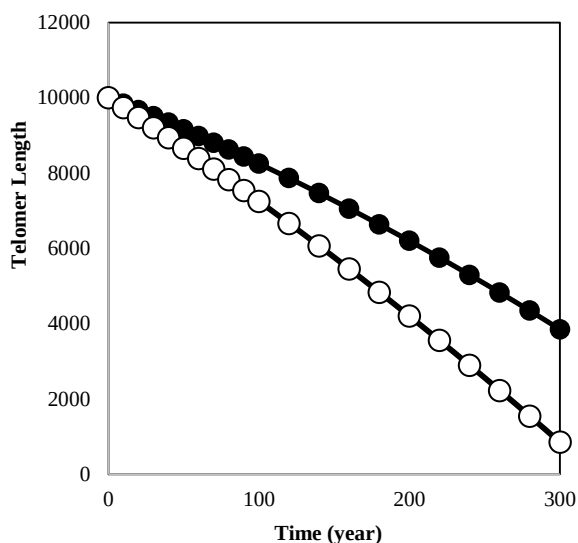
با گنجاندن نرخ‌های تقسیم سلولی ویژه بافت (r)، مدل شاخص فرسودگی تلموری (t_{crit}) را براساس نرخ سالانه کاهش طول تلمور (۲۶ جفت‌باز در سال، در محدوده ۸/۲۴ تا ۷/۲۷ جفت‌باز در سال) محاسبه کرد. برای سلول‌های سوماتیک با نرخ تقسیم $r=0/26$ ، مقدار t_{crit} از رابطه زیر به‌دست آمد:

$$t_{crit} = \frac{T_0 - T_{crit}}{r \cdot \Delta T} \approx \frac{10000 - 5000}{26} \approx 192$$

در سلول‌های سوماتیک که فاقد فعالیت تلومراز هستند، طول تلومر با گذشت زمان به‌صورت ترکیبی از کاهش خطی و درجه دوم کم می‌شود. تابع:

$$T(t) = 10000 - 26t - 0.015t^2 \quad T(t) = 10000 - 26t - 0.015t^2$$

نشان می‌دهد که کاهش خطی ($26t$) ناشی از تقسیم‌های سلولی منظم است. ترم درجه دوم ($0.015t^2$) اثر تجمعی استرس اکسیداتیو را مدل‌سازی می‌کند که با گذشت زمان شدت بیش‌تری پیدا می‌کند. این ترکیب باعث می‌شود تلومرها نه‌تنها به‌طور پیوسته کوتاه شوند، بلکه با افزایش سن، سرعت این کاهش نیز بیش‌تر شود. نتیجه اینکه، سلول‌های سوماتیک نسبتاً سریع‌تر به آستانه پیری (T_{crit}) می‌رسند (شکل ۱).



شکل ۱. تغییرات طول تلومر در طول زمان برای سلول‌های سوماتیک و بنیادی

در سلول‌های بنیادی، تلومراز فعال است و بخشی از کاهش طول تلومر را جبران می‌کند. تابع:

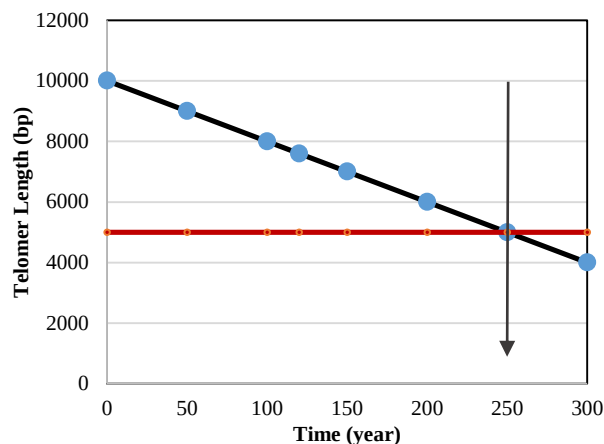
$$T(t) = 10000 - 16t - 0.015t^2 \quad T(t) = 10000 - 16t - 0.015t^2$$

در اینجا نرخ کاهش خطی به 16 جفت‌باز در سال کاهش یافته، که نشان‌دهنده اثر محافظتی تلومراز است. ترم درجه دوم همچنان وجود دارد، زیرا استرس اکسیداتیو در محیط سلولی باقی‌ست. سلول‌های بنیادی در مقایسه با سلول‌های سوماتیک مقدار بزرگ‌تری از شاخص زمانی فرسودگی تلومری (حدود 300 در برابر 180 واحد زمانی مدل) را نشان می‌دهند که بیانگر حفظ بهتر طول تلومر در اثر فعالیت تلومراز است.

اعتبارسنجی با داده‌های تجربی: برای اعتبارسنجی مدل، مسیرهای شبیه‌سازی‌شده کوتاه‌شدن تلومر با داده‌های تجربی گزارش‌شده در فیبروبلاست‌های انسانی (Harley et al., 1990; Allsopp et al., 1992) مقایسه شدند. برای هر مشاهده تجربی، پیش‌بینی متناظر مدل تحت شرایط اولیه یکسان محاسبه شد. تحلیل همبستگی نشان داد که میان مقادیر پیش‌بینی‌شده و اندازه‌گیری‌شده یک همبستگی مثبت و قوی وجود دارد ($Pearson's r=0.92, P<0.01$) که بیانگر انطباق بالای مدل با روندهای تجربی کوتاه‌شدن تلومر است. علاوه بر این، شاخص‌های کمی برازش شامل ضریب تعیین (R^2) و ریشه میانگین مربعات خطا (RMSE) محاسبه شدند که هر دو عملکرد پیش‌بینی رضایت‌بخش مدل را تأیید کردند. مدل همچنین توانست نرخ‌های بافت‌ویژه کاهش طول تلومر را بازتولید کند، به‌طوری‌که بافت‌های دارای نرخ گردش سلولی بالا مانند پوست، کوتاه‌شدن سریع‌تری نسبت به بافت‌های کم‌گردش مانند قلب نشان دادند که این الگو با مشاهدات زیستی تثبیت شده سازگار است. میانگین خطای نسبی پیش‌بینی در سراسر دامنه شبیه‌سازی‌شده کم‌تر از 10% درصد باقی‌ماند، که نشان‌دهنده توانایی مدل در بازنمایی پایدار و قابل‌اعتماد دینامیک کلی تلومر است. با توجه به محدودیت داده‌های در دسترس، روش‌های اعتبارسنجی پیشرفته‌تر مانند cross-validation یا تحلیل Bland-Altman در این مطالعه قابل اجرا نبودند.

حساسیت به پارامترها

تحلیل حساسیت نشان داد که مدل نسبت به تغییرات در ΔT ($50-200$ جفت باز در هر تقسیم) و طول اولیه تلومر (T_0) از پایداری نسبی برخوردار است. با این حال، مدل نسبت به نرخ تقسیم سلولی (r) و شدت استرس اکسیداتیو ($BR(t)$) حساسیت بالایی نشان داد. افزایش 10% درصدی در نرخ تقسیم سلولی (r)، مقدار شاخص فرسودگی تلومری (t_{crit}) را حدود 15% درصد کاهش داد. همچنین افزایش 20% درصدی در استرس اکسیداتیو موجب کاهش قابل توجه مقدار t_{crit} و تسریع روند فرسودگی تلومری در چارچوب مدل شد. این نتایج نشان می‌دهد که نرخ تکثیر سلولی و استرس اکسیداتیو از مهم‌ترین عوامل مؤثر بر سرعت کاهش طول تلومر و مصرف ظرفیت تکثیری وابسته به تلومر هستند و می‌توانند به‌صورت هم‌افزا بر دینامیک پیری سلولی اثر بگذارند.



شکل ۴. تغییرات طول تلومر سلول‌های سوماتیک بدون استرس اکسیداتیو در طول زمان

این مدل، دینامیک کوتاه‌شدن تلومر در سلول‌های سوماتیک و بنیادی انسان را شبیه‌سازی می‌کند و نشان می‌دهد که طول تلومر در طول زمان و تقسیم‌های سلولی به تدریج کاهش می‌یابد و این کاهش به شرایط زیستی مختلف وابسته است.

در مدل پایه، با فرض طول اولیه ۱۰,۰۰۰ جفت‌باز، طول بحرانی ۵,۰۰۰ جفت‌باز و کاهش ۱۰۰ جفت‌باز در هر تقسیم، سلول‌ها حدود ۵۰ تقسیم را قبل از رسیدن به پیری طی می‌کنند که با حد هفلیک (۴۰-۶۰ تقسیم) هم‌خوانی دارد.

در سناریوی A استرس اکسیداتیو، به دلیل آسیب ناشی از ROS، نرخ کوتاه‌شدن افزایش یافته و تلومرها سریع‌تر به آستانه بحرانی می‌رسند (حدود ۱۰۰ سال). این حالت نشان می‌دهد استرس اکسیداتیو روند فرسودگی تلومری را تسریع می‌کند و در صورت نبود شرط توقف زیستی، مدل وارد مقادیر غیرواقعی می‌شود.

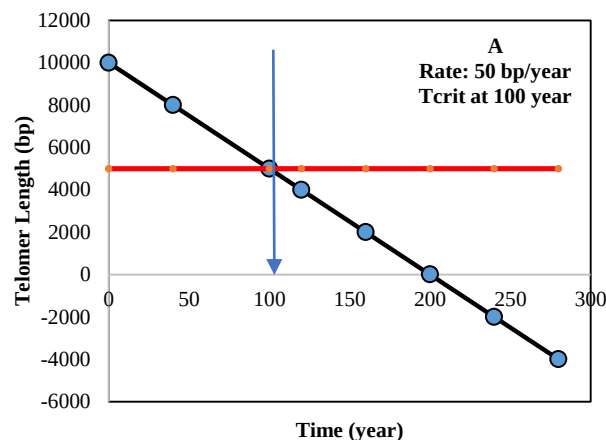
در سناریوی B سلول‌های بنیادی با تلومراز، فعالیت تلومراز بخشی از کاهش تلومر را جبران می‌کند که $k \approx 10$ جفت‌باز در سال، بنابراین نرخ خالص فرسودگی کمتر شده و طول تلومر در بازه طولانی‌تری بالاتر از حد بحرانی باقی می‌ماند. این وضعیت ظرفیت تکثیری بالاتر سلول‌های بنیادی را نشان می‌دهد، اما در عین حال به خطر بالقوه تومورزایی در صورت فعال‌سازی بیش‌ازحد تلومراز نیز اشاره دارد.

در سناریوی C بدون استرس اکسیداتیو، کاهش تلومر فقط ناشی از محدودیت همانندسازی DNA است و نرخ آن کمتر (حدود ۲۰ جفت‌باز در سال) در نظر گرفته می‌شود. در نتیجه فرسودگی کندتر بوده و طول تلومر برای مدت طولانی‌تری حفظ

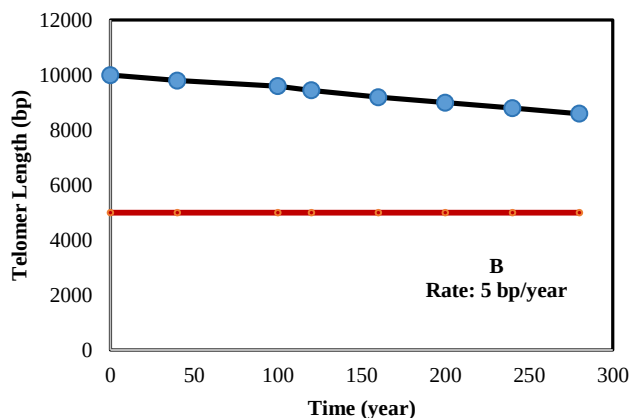
نمودارهای شکل (۲)، (۳) و (۴) مدل‌سازی دینامیک کوتاه‌شدن طول تلومرها را در سناریوهای مختلف نشان می‌دهند. تلومرها ساختارهای تکراری DNA در انتهای کروموزوم‌ها هستند که نقش حفاظتی دارند و کوتاه‌شدن آن‌ها با پیری سلولی و محدودیت تقسیم سلولی (حد هفلیک) مرتبط است. مدل بر اساس معادلات دیفرانسیل ارائه شده یعنی:

$$T(t) = (kA_0 - r\Delta T_0)t - \frac{rk\beta(P-A_0)}{2}t^2 + T_0$$

در این معادله، عواملی مانند نرخ تقسیم سلولی، کوتاه‌شدن پایه تقسیم، استرس اکسیداتیو و فعالیت تلومراز در نظر گرفته شده است. طول اولیه تلومر حدود ۱۰,۰۰۰ bp فرض شده و طول بحرانی (خط قرمز) ۵,۰۰۰ bp است که با داده‌های تجربی سازگار است جایی که تلومرهای زیر این حد منجر به ناپایداری ژنومی می‌شود.



شکل ۲. تغییرات طول تلومر سلول‌های سوماتیک با استرس اکسیداتیو در طول زمان



شکل ۳. تغییرات طول تلومر سلول‌های بنیادی در طول زمان

در این مدل، منحنی مربوط به بافت قلب با نرخ تقسیم پایین ($r=0/1$) با نشانگرهای دایره‌ای پر خاکستری مشخص شده است و کاهش آهسته‌تری در طول تلومر نشان می‌دهد، به‌طوری‌که طول تلومر از مقدار اولیه ۱۰۰۰۰ جفت‌باز در طول بازه ۱۰۰ ساله همچنان در مقادیر بالاتر باقی می‌ماند.

در مقابل، منحنی مربوط به بافت پوست با نرخ تقسیم بالا ($r=1/0$) با نشانگرهای دایره‌ای توخالی نمایش داده شده و کاهش سریع‌تری در طول تلومر را نشان می‌دهد. در این سناریو، طول تلومر در حدود زمان متناظر با رسیدن به آستانه بحرانی مدل $T_{crit}=5000$ جفت‌باز کاهش یافته و پس از آن به‌صورت تابع مدل متوقف می‌شود. این نمودار صرفاً یک شبیه‌سازی نظری مبتنی بر پارامترهای تعریف‌شده در مدل است و برای بررسی اثر نرخ تقسیم سلولی بر دینامیک کاهش تلومر استفاده شده است. خط قرمز افقی نشان‌دهنده طول بحرانی تلومر است (حدود ۵۰۰۰ جفت‌باز) که پس از رسیدن به آن، سلول دیگر قادر به تقسیم نیست و وارد مرحله پیری یا مرگ برنامه‌ریزی‌شده می‌شود. این نمودار به‌وضوح نشان می‌دهد که نرخ تقسیم سلولی یکی از عوامل کلیدی در سرعت پیری سلولی است. بافت‌هایی که بیش‌تر در معرض تقسیم هستند، مثل پوست یا دستگاه گوارش، تلومرهایشان سریع‌تر کوتاه می‌شود و زودتر به مرحله پیری می‌رسند. در مقابل، بافت‌هایی مثل قلب یا مغز که تقسیم کم‌تری دارند، طول عمر سلولی بیش‌تری دارند. این یافته‌ها کاملاً با مشاهدات زیستی و مطالعات تجربی هم‌خوانی دارند و اهمیت تلومرها را به‌عنوان ساعت زیستی سلول‌ها برجسته می‌کنند.

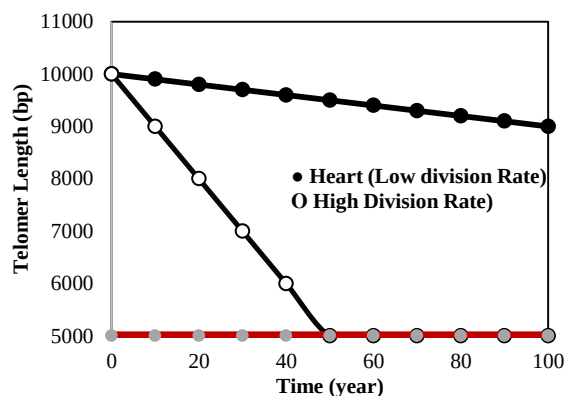
بحث و نتیجه‌گیری

لازم است تأکید شود که مدل حاضر یک مدل پیش‌بینی‌کننده بالینی یا زیست‌پزشکی دقیق نیست، بلکه یک چارچوب مفهومی و محاسباتی برای بررسی اثر نسبی پارامترهای کلیدی مؤثر بر فرسایش تلومری است. بنابراین خروجی‌های مدل باید به‌عنوان شاخص‌های مقایسه‌ای بین سناریوهای مختلف زیستی تفسیر شوند و نه به‌عنوان تخمین مستقیم طول عمر سلول یا ارگانیزم. انطباق بالای مدل محاسباتی حاضر با داده‌های تجربی کلاسیک (Allsopp et al., 1992)، مهر تأییدی بر کارایی فرضیه فرسایش تلومری به‌عنوان یک ساعت زیستی منسجم در پیری سلولی است. محاسبه $n_{max}=50$ تقسیم بر پایه طول اولیه ۱۰,۰۰۰ bp و آستانه بحرانی ۵,۰۰۰ bp، کاملاً در محدوده پنجره

می‌شود، هرچند تفاوت نرخ تقسیم سلولی در بافت‌های مختلف در این مدل ساده‌سازی شده است. به‌طور کلی، مدل نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو سرعت پیری سلولی را افزایش می‌دهد، تلومراز آن را کُند می‌کند و شرایط پایه بدون استرس حالت میانی و پایدارتر را نشان می‌دهد؛ در همه حالت‌ها، رفتار تلومر عامل کلیدی تعیین‌کننده ظرفیت تقسیم و ورود به پیری سلولی است.

نمودار (۵) تغییرات طول تلومر را در دو سناریوی بافت انسانی شامل پوست (با نرخ تقسیم بالا) و قلب (با نرخ تقسیم پایین) طی یک بازه زمانی ۱۰۰ ساله نشان می‌دهد. این نمودار بر اساس یک مدل نظری پارامتریک ترسیم شده است که در آن برای بافت پوست نرخ تقسیم سلولی سالانه برابر با $r=1/0$ و برای بافت قلب $r=0/1$ در نظر گرفته شده است. همچنین، طول اولیه تلومر $T_0=10000$ جفت‌باز و طول بحرانی تلومر $T_{crit}=5000$ جفت‌باز به‌عنوان آستانه توقف تقسیم سلولی تعریف شده‌اند. کاهش طول تلومر در هر تقسیم سلولی نیز $\Delta T=100$ جفت‌باز فرض شده است. در این چارچوب، نمودار صرفاً یک شبیه‌سازی مبتنی بر پارامترهای فرضی مدل بوده و هدف آن بررسی اثر نرخ تقسیم بافتی بر سرعت رسیدن به آستانه بحرانی تلومر است، نه پیش‌بینی مستقیم طول عمر سلولی یا ارگانیزم.

نمودار شکل (۵) تغییرات طول تلومر را به‌عنوان تابعی از زمان در دو سناریوی بافتی شامل قلب (با نرخ تقسیم پایین) و پوست (با نرخ تقسیم بالا) نمایش می‌دهد. محور افقی زمان (سال) و محور عمودی طول تلومر (جفت‌باز) را نشان می‌دهد. هدف این نمایش، مقایسه اثر نرخ تقسیم سلولی بر سرعت کاهش طول تلومر در یک چارچوب مدل‌سازی پارامتریک است.



نمودار ۵. مقایسه اثر نرخ تقسیم سلولی بر سرعت کاهش طول تلومر در یک چارچوب مدل‌سازی پارامتریک

سمت افزایش آنتروپی و زوال حرکت می‌کند، مگر آنکه یک فرایند ترمیمی فعال خارجی این جریان را تعدیل کند. در مدل حاضر، ترم هولوانزیم تلومراز ($k.A_0$) دقیقاً نقش این جریان کاهنده آنتروپی را ایفا می‌کند. فعال‌سازی پارامتریک تلومراز در سلول‌های بنیادی با افزایش شاخص t_{crit} از ۱۸۰ به ۳۰۰ واحد مدل، پتانسیل کینتیکی این آنزیم را در بازسازی نظم مولکولی و تعویق فاز سنس‌اس نشان می‌دهد، که بازتابی از کشفیات ساختاری Greider & Blackburn (1985) است.

خروجی‌های دینامیکی این مدل محاسباتی، بستری ارزشمند برای ارزیابی استراتژی‌های نوین در پزشکی بازساختی فراهم می‌کند. در حال حاضر، مداخلات دارویی مبتنی بر مولکول‌های کوچک تعدیل‌کننده و فعال‌کننده تلومراز به‌عنوان راه‌کارهایی جهت افزایش طول عمر سلولی مطرح هستند. علاوه بر این، فناوری‌های پیشرفته ویرایش ژوم نظیر Cas9-CRISPR، پتانسیل مهندسی مستقیم پروموتور ژن hTERT را جهت تنظیم هوشمند و بافتی فعالیت تلومراز فراهم ساخته‌اند. مدل ریاضی ارائه‌شده قادر است پاسخ سیستم به این تغییرات دوز-محور را پیش از ورود به فاز بالینی شبیه‌سازی کند.

با این حال، به‌کارگیری این رویکردها با یک پارادوکس بیولوژیکی مکتوم همراه است؛ بیان کنترل‌نشده و بیش از حد تلومراز، شرط اصلی جاودانگی بیش از ۹۰ درصد سلول‌های بدخیم سرطان است (Shay & Wright, 2000). سلول‌های جهش‌یافته با فرار از آستانه بحرانی T_{crit} و حد هایفلیک، پتانسیل تکثیر نامحدود پیدا می‌کنند. بنابراین، مدل حاضر هشدار می‌دهد که مداخلات درمانی ضدپیری باید به‌صورت تنظیم محتاطانه، موقت و اختصاصی برای بافت طراحی شوند تا از تحریک مسیرهای تومورزایی جلوگیری گردد. در کنار آن، کند کردن نرخ فرسایش تلومر از طریق کاهش بار اکسیداتیو درون سلولی توسط آنتی‌اکسیدان‌های هدفمند میتوکندری به‌عنوان یک استراتژی ایمن‌تر و موازی توسط خروجی‌های سناریوی C مدل پیشنهاد می‌شود.

توسعه فناوری‌های زیستی مبتنی بر مدیریت ساعت سلولی، فراتر از حوزه‌های آزمایشگاهی، چالش‌های اخلاقی و اجتماعی کلانی را پدید می‌آورد. یکی از مهم‌ترین نگرانی‌ها، عدالت در نظام سلامت است؛ درمان‌های ضدپیری پیشرفته مبتنی بر ویرایش ژن یا درمان‌های دارویی گران‌قیمت، در مراحل اولیه

تجربی حد هایفلیک قرار دارد. یافته‌های این شبیه‌سازی تقویت‌کننده این دیدگاه بیولوژیکی است که کوتاه‌ترین تلومر در مجموعه کروموزومی و نه میانگین طول تلومرها، سیگنالینگ آسیب DNA و بازداشت چرخه سلولی را کلید می‌زند، پدیده‌ای که به‌طور مستقیم با شواهد نوین پایداری ژنومی (Hemann et al., 2001) هم‌خوانی دارد.

یک نکته کلیدی در تفسیر خروجی‌های مدل، تمایز ساختاری بین سطح تک‌سلولی و دینامیک بافتی است. در ارگانیسم زنده، اگرچه سلول‌های سوماتیک انفرادی پتانسیل تکثیری محدودی دارند، اما حضور کلونال سلول‌های بنیادی به‌طور مستمر آسیب‌های بافتی را جبران می‌کند. از این رو، مقادیر زمانی محاسبه‌شده برای شاخص فرسودگی (t_{crit}) در این پژوهش، نباید به‌عنوان طول عمر فیزیولوژیک یک یاخته منفرد تلقی شود، بلکه این متغیر نمایانگر عمر عملکردی لاین سلولی در یک سیستم بازتولیدی بافتی است. تفاوت فاحش میان t_{crit} بافت پوست (۵۰ سال) و بافت میوکارد قلب (۵۰۰ سال) در شبیه‌سازی، بازتاب مستقیم فاکتور نرخ تقسیم بافتی (r) است. این ناهمگنی تأیید می‌کند که در بافت‌های کم‌تقسیم، پدیده فرسایش تلومری ناشی از همانندسازی نقش ثانویه داشته و فرایندهای دیگر نظیر آسیب‌های مستقیم میتوکندریایی و پیری ناشی از استرس فراتر از چرخه سلولی، حاکم بر دینامیک زوال بافت هستند (Sohal & Weindruch, 1996). توسعه مدل دیفرانسیل حاضر، یک تعامل سینرژیک (هم‌افزا) را میان دو نظریه بزرگ پیری، یعنی نظریه تلومر و نظریه رادیکال‌های آزاد به‌صورت کمی تأیید کرد. افزایش ۱۵ درصدی در نرخ فرسایش تلومر تحت بار استرس اکسیداتیو بالا (ROS) نشان می‌دهد که فاکتورهای محیطی و پاتولوژی‌های مزمن مانند التهاب و رژیم غذایی نامناسب از طریق اکسیداسیون توالی‌های غنی از گوانین، کینتیک زوال کروموزوم را شتاب می‌بخشند؛ یافته‌ای که با مطالعات اپیدمیولوژیک تجربی کاملاً هم‌راستا است (Epel et al., 2004). از منظر پایداری ژنومی در سیستم‌های زیستی، فرسایش تلومر را می‌توان به‌عنوان معیاری از افزایش آنتروپی در شبکه ژنتیکی تبیین کرد. هر چرخه همانندسازی معیوب، بخشی از اطلاعات ساختاری کلاهدک حفاظتی را مستهلک می‌کند که از دیدگاه فیزیک آماری معادل کاهش نظم مولکولی سیستم است. این فرایند با قانون دوم ترمودینامیک هم‌راستا است؛ سیستم بیولوژیکی به‌طور ذاتی به

واقعی، این پارامترها پویا، وابسته به سن، ناهمگن و تحت تأثیر تغییرات اپی ژنتیکی و شبکه‌های سیگنالینگ التهابی هستند. افزون بر این، شاخص تجمعی استرس اکسیداتیو قادر به بازنمایی نوسانات غیرخطی، تصادفی یا وابسته به بازخورد گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌های زنده نیست.

سوم، چندین سازوکار مولکولی کلیدی دخیل در پیری سلولی از جمله سیگنال دهی پاسخ به آسیب DNA، فعال سازی مسیر p53/p21، ناپوشیدگی تلومر، اختلال عملکرد میتوکندری، تنظیم اپی ژنتیک و تعاملات شبکه‌ای سیستم ایمنی به طور صریح در مدل لحاظ نشده اند. فرض بر این است که اثرات جمعی این فرایندها به طور غیرمستقیم از طریق پارامترهای استرس اکسیداتیو و آستانه بحرانی تلومر بازتاب یافته‌اند، اما این ساده سازی می تواند دقت پیش بینی را در شرایط پیچیده زیستی محدود کند.

چهارم، مقیاس زمانی مدل به صورت نرمال شده تعریف شده است و مقادیر زمانی مانند ۵۰، ۱۸۰، ۳۰۰ و ۵۰۰ تنها نقش شاخص‌های مقایسه‌ای میان سناریوها را دارند. این مقادیر نباید به عنوان تخمین مستقیم طول عمر سلول، بافت یا ارگانیسم تفسیر شوند. نگاشت این واحدهای زمانی به سال‌های فیزیولوژیک واقعی مستلزم تعریف فاکتورهای مقیاس گذاری بافتی و تجربی است.

پنجم، مدل براساس داده‌های تجربی منتشر شده اعتبارسنجی شده و با داده‌های زیستی جدید کالیبره نشده است. بنابراین، همخوانی میان شبیه سازی‌ها و مشاهدات گزارش شده باید به عنوان یک اعتبارسنجی اولیه تلقی شود، نه یک تأیید قطعی برای پیش بینی‌های زیستی.

در نهایت، زمان بحرانی محاسبه شده (t_{crit}) نباید به عنوان طول عمر واقعی یک سلول، بافت یا ارگانیسم تفسیر شود، بلکه یک شاخص مقایسه‌ای مبتنی بر مدل است که مدت زمان لازم برای رسیدن طول تلومر به آستانه بحرانی تعریف شده را تحت مجموعه‌ای از فرضیات مشخص نشان می‌دهد.

نتیجه گیری

این مطالعه با استفاده از مدل سازی محاسباتی، نظریه تلومرها را به عنوان یک چارچوب کلیدی برای درک پیری سلولی تأیید کرد. یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که کوتاه شدن تلومرها، به ویژه کوتاه ترین آن‌ها، به عنوان یک ساعت زیستی دقیق عمل کرده و همخوانی کاملی با حد هفلیک (۴۰ تا ۶۰ تقسیم سلولی)

احتمالاً تنها در دسترس طبقات مرفه جامعه قرار خواهند گرفت که این امر می‌تواند منجر به یک نابرابری بیولوژیکی زیستی جدید و تشدید شکاف طبقاتی در شاخص امید به زندگی شود. از سوی دیگر، پیامدهای بین نسلی و دموگرافیک (جمعیتی) دستکاری سن ارگانیسم نیازمند سیاست گذاری هوشمندانه است. افزایش مصنوعی عمر عملکردی سیستم‌های بافتی بدون در نظر گرفتن زیرساخت‌های اقتصادی، می‌تواند منجر به دگرگونی در ساختارهای جمعیتی، افزایش بار تکفلی سالمندان، فشار مضاعف بر صندوق‌های بازنشستگی و به چالش کشیدن منابع طبیعی و زیست محیطی گردد. بنابراین، بهره‌گیری از مدل‌های محاسباتی شخصی سازی شده نظیر مدل حاضر، می‌تواند به سیاست‌گذاران کمک کند تا اثرات بلندمدت افزایش ظرفیت بافتی را در مقیاس‌های کلان ارزیابی کنند.

اگرچه مدل حاضر به طور عمدی ساده سازی شده است، ارزش اصلی آن در فراهم کردن یک چارچوب محاسباتی شفاف برای بررسی سهم نسبی نرخ تکثیر سلولی، فعالیت تلومراز و استرس اکسیداتیو در کوتاه شدن تلومر نهفته است. از این رو، این مدل باید به عنوان ابزاری برای تولید فرضیه و انجام مقایسه‌های پژوهشی در نظر گرفته شود، نه یک پیش بینی کننده کمی پیری زیستی.

محدودیت‌های مدل و چشم انداز آینده

چندین محدودیت در مطالعه حاضر باید مورد توجه قرار گیرد. نخست، چارچوب پیشنهادی یک مدل پدیدارشناختی است که با هدف بازنمایی روندهای غالب کوتاه شدن تلومر طراحی شده است، نه بازسازی تمام پیچیدگی‌های زیستی مرتبط با پیری سلولی. این مدل یک جمعیت سلولی همگن را فرض می‌کند و ناهمگنی سلول به سلول در طول تلومر، سابقه همانندسازی یا پاسخ‌های استرسی را در نظر نمی‌گیرد. این ساده سازی به ویژه از آن جهت اهمیت دارد که شواهد تجربی نشان می‌دهند کوتاه ترین تلومرها و نه میانگین طول تلومر محرک اصلی فعال سازی پاسخ آسیب DNA و آغاز پیری تکثیری هستند، بنابراین استفاده از طول متوسط تلومر می‌تواند به برآورد کم تر از واقع اثرات ناهمگنی منجر شود.

دوم، پویایی تلومر و استرس اکسیداتیو در این مدل بر اساس فرضیات ساده سازی شده کینتیکی نمایش داده شده‌اند. نرخ تقسیم سلولی (Γ) و بار تجمعی استرس اکسیداتیو به صورت خطی و ثابت در طول زمان فرض شده‌اند تا حل تحلیلی معادله دیفرانسیل مرتبه اول امکان پذیر باشد. با این حال، در شرایط فیزیولوژیک

میدهد که کوتاه‌شدن تلومرها صرفاً به‌عنوان محدودکننده ظرفیت تکثیری در سطح لاین سلولی عمل می‌کند و نه به‌عنوان تعیین‌کننده مستقیم طول عمر ارگانسیم؛ بنابراین، مقادیر زمانی استخراج‌شده بازتاب‌دهنده پویایی بازسازی بافتی هستند. در نهایت، تحقیقات آینده باید بر مدل‌های پیچیده‌تر و آزمایش‌های تجربی برای اعتبارسنجی فرضیات و توسعه کاربردهای درمانی ضدپیری تمرکز کنند.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان وجود ندارد.

دارد؛ در حالی که فعالیت تلومراز پویایی این فرایند را به تأخیر می‌اندازد، استرس اکسیداتیو به روند آن سرعت می‌بخشد. انطباق این مدل محاسباتی با داده‌های تجربی نشان داد که نرخ‌های تقسیم خاص هر بافت و عوامل محیطی مانند استرس اکسیداتیو، تأثیر قابل‌توجهی بر سرعت پیری سلولی دارند. از منظر پایداری ژنومی، کوتاه‌شدن تلومرها را می‌توان به معنای کاهش پایداری ژنومی و افت ظرفیت تکثیری سلول تفسیر کرد که با مداخلات هدفمند مانند کاهش استرس اکسیداتیو یا تقویت محتاطانه تلومراز قابل مدیریت است. علاوه بر این، نتایج این مطالعه نشان

منابع

- Ait-Aissa, K., Ebben, J. D., Kadlec, A. O., & Beyer, A. M. (2016). Friend or foe? Telomerase as a pharmacological target in cancer and cardiovascular disease. *Pharmacological Research*, 111, 422–433. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.003>
- Allsopp, R. C., Vaziri, H., Patterson, C., Goldstein, S., Younglai, E. V., Futcher, A. B., Greider, C. W., & Harley, C. B. (1992). Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89(21), 10114–10118. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.21.10114>
- Boccardi, V., & Marano, L. (2024). Aging, cancer, and inflammation: The telomerase connection. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15), 8542. <https://doi.org/10.3390/ijms25158542>
- Carneiro, M. C., Henriques, C. M., Nabais, J., Ferreira, T., Carvalho, T., & Ferreira, M. G. (2016). Short telomeres in key tissues initiate local and systemic aging in zebrafish. *PLoS Genetics*, 12(1), e1005798. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1005798>
- Decker, M. L., Chavez, E., Vulto, I., & Lansdorp, P. M. (2009). Telomere length in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Mechanisms of Ageing and Development*, 130(6), 377–383. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2009.03.001>
- Epel, E. S., Blackburn, E. H., Lin, J., Dhabhar, F. S., Adler, N. E., Morrow, J. D., & Cawthon, R. M. (2004). Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(49), 17312–17315. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407162101>
- Eppard, M., Passos, J. F., & Vitorcelli, S. (2024). Telomeres, cellular senescence, and aging: Past and future. *Biogerontology*, 25(2), 329–339. <https://doi.org/10.1007/s10522-023-10085-4>
- Greider, C. W., & Blackburn, E. H. (1985). Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*, 43(2–3), 405–413. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(85\)90170-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(85)90170-9)
- Harley, C. B., Futcher, A. B., & Greider, C. W. (1990). Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*, 345(6274), 458–460. <https://doi.org/10.1038/345458a0>
- Hemann, M. T., Strong, M. A., Hao, L. Y., & Greider, C. W. (2001). The shortest telomere, not average telomere length, is critical for cell viability and chromosome stability. *Cell*, 107(1), 67–77. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00504-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00504-9)
- Herrmann, W., & Herrmann, M. (2020). The importance of telomere shortening for atherosclerosis and mortality. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 7(3), 29. <https://doi.org/10.3390/jcdd7030029>
- Leão, R., Apolónio, J. D., Lee, D., Figueiredo, A., Tabori, U., & Castelo-Branco, P. (2018). Mechanisms of human telomerase reverse transcriptase (hTERT) regulation: Clinical impacts in cancer. *Journal of Biomedical Science*, 25(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0422-8>
- Lee, J., & Pellegrini, M. V. (2022). Biochemistry, telomere and telomerase. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576429/>
- Lin, J., & Epel, E. (2022). Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. *Ageing Research Reviews*, 73, 101507. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101507>
- Lupatov, A. Y., & Yarygin, K. N. (2022). Telomeres and telomerase in the control of stem cells. *Biomedicines*, 10(10), 2335. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102335>
- Martin, H., Doumic, M., Teixeira, M. T., & Xu, Z. (2021). Telomere shortening causes distinct cell division regimes during replicative senescence in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell & Bioscience*, 11(1), 180. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00693-3>
- O'Sullivan, R. J., & Karlseder, J. (2010). Telomeres: Protecting chromosomes against genome instability. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11(3), 171–181. <https://doi.org/10.1038/nrm2848>

- Razgonova, M. P., Zakharenko, A. M., Golokhvast, K. S., Thanasoula, M., Sarandi, E., Nikolouzakakis, K., Fragkiadaki, P., Tsoukalas, D., Spandidos, D. A., & Tsatsakis, A. (2020). Telomerase and telomeres in aging theory and chronographic aging theory (Review). *Molecular Medicine Reports*, 22(3), 1679–1694. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11274>
- Rodriguez-Brenes, I. A., & Peskin, C. S. (2010). Quantitative theory of telomere length regulation and cellular senescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, 107(12), 5387–5392. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914502107>
- Shay, J. W., & Wright, W. E. (2000). Hayflick, his limit, and cellular ageing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 1(1), 72–76. <https://doi.org/10.1038/35036093>
- Sohal, R. S., & Weindruch, R. (1996). Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science*, 273(5271), 59–63. <https://doi.org/10.1126/science.273.5271.59>
- Srinivas, N., Rachakonda, S., & Kumar, R. (2020). Telomeres and telomere length: A general overview. *Cancers*, 12(3), 558. <https://doi.org/10.3390/cancers12030558>
- Tufail, M., Huang, Y. Q., Hu, J. J., Liang, J., He, C. Y., Wan, W. D., Jiang, C. H., Wu, H., & Li, N. (2024). Cellular aging and senescence in cancer: A holistic review of cellular fate determinants. *Aging and Disease*, 16(3), 1483–1512. <https://doi.org/10.14336/AD.2024.0421>
- Vaiserman, A., & Krasnienkov, D. (2021). Telomere length as a marker of biological age: State-of-the-art, open issues, and future perspectives. *Frontiers in Genetics*, 11, 630186. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.630186>
- Wattis, J. A. D., Qi, Q., & Byrne, H. M. (2020). Mathematical modelling of telomere length dynamics. *Journal of Mathematical Biology*, 80(4), 1039–1076. <https://doi.org/10.1007/s00285-019-01448-y>