

Генетика старения

- **Старение** —это необратимое снижение способности организма к саморегулированию и самоподдержанию (по Helfand и соавторам, 2003 г.)

Гипотезы старения

- гипотеза «катастрофы ошибок»
- свободнорадикальная теория
- теория накопления мутаций
- теория антагонистической плейотропии
- астроцитарная гипотеза старения

I. Современные теории старения

Теория накапливающихся мутаций

НАКАПЛИВАЮЩИЕСЯ МУТАЦИИ ОБУСЛОВЛИВАЮТ СТАРЕНИЕ

теория предложена **Питером Медаваром** в 50-х гг. XX ст.

С позиции *теории накапливающихся мутаций* рассматриваются следующие моменты онтогенеза:

- **вредные мутации, проявляющиеся в молодости, встречают жесткое сопротивление отбора** из-за отрицательного вклада в приспособленность (оставление потомства);
- **гены с вредными эффектами, проявляющимися поздно, практически не встречают сопротивления естественного отбора;**
- **отсутствуют специализированные гены «программы старения».**

главная причина возникновения старения – возрастзависимое снижение силы отбора в отношении возникающих нарушений

1. Современные теории старения

Теория антагонистической плейотропии

**АЛЛЕЛИ, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ВЫЖИВАЕМОСТЬ НА РАННИХ ЭТАПАХ
ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА, НО ПРИ ЭТОМ СНИЖАЮЩИЕ ИХ НА ПОЗДНИХ
ЭТАПАХ, НАКАПЛИВАЮТСЯ В ПОПУЛЯЦИЯХ
СЕЛЕКТИВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА РАННЕЙ ПОЛЬЗЫ
ПЕРЕВЕШИВАЮТ ПОЗДНИЙ УЩЕРБ**

теория предложена **Джорджем Вильямсом** в 1957 г.

С позиции **теории антагонистической плейотропии** рассматриваются следующие моменты онтогенеза:

- гены с «негативными эффектами» активно поддерживаются в популяции посредством естественного отбора – это **главная причина старения**
например, **укорочение теломер** является **ограничением продолжительности жизни**, но это **защита от рака**
- отбор на увеличение продолжительности жизни ведет к снижению ранней плодовитости

Различают виды с:

- высокой скоростью старения
- постепенным старением
- незначительным старением
- отрицательным старением

Виды с высокой скоростью старения

Вид	Продолжительность жизни
<i>Puya raimondii</i> (пуйя Раймонда)	150 лет, гибнет после первого цветения
<i>Phyllostachys bambusoides</i> (толстостебель- ный бамбук)	120 лет, гибнет после первого цветения
<i>Oncorhynchus</i> sp. (тихоокеанский лосось)	6 лет, гибнет после первой репродукции
<i>Nothobranchius furzeri</i> (нотобранх)	3 месяца
<i>Octopus hummelincki</i> (шмелевидный дву- пятнистый осьминог)	2 года, самка погибает после яйцекладки
<i>Drosophila melanogaster</i> (плодовая муха)	100 дней
<i>Caenorhabditis elegans</i> (нематода)	30 дней
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (дрожжи)	2-4 дня в течение неполового деления

Виды с постепенным старением

Вид	Продолжительность жизни
<i>Scolymastra joubini</i> антарктическая губка	15000
<i>Pinus longaeva</i> сосна долговечная	4173
<i>Balaena mysticetus</i> гренландский кит	211
<i>Geochelone nigra</i> галапагосская черепаха	177
<i>Homo sapiens</i> человек разумный	122,5
<i>Homarus americanus</i> американский лобстер	100

Виды с незначительным старением

Видовое название	Максимальная продолжительность жизни, число лет
<i>Scolymastra joubini</i> (гигантская антарктическая губка)	15000
<i>Larrea tridentata</i> (креозотовый куст), клональный организм	11700
<i>Cinachyra antarctica</i> , эпибентосная губка	11550
<i>Pinus longaeva</i> (сосна долговечная)	14862
<i>Sequoiadendron giganteum</i> (секвойдендрон гигантский)	14000
<i>Strongylocentrotus franciscanus</i> (красный морской еж)	11200
<i>Homarus americanus</i> (североатлантический омар)	11100
<i>Arctica islandica</i> (исландская циприна), двустворчатый моллюск	11220
<i>Sebastes aleutianus</i> (морской окунь алеутский)	11205
<i>Hoplostethus atlanticus</i> (атлантический большеголов)	11149
<i>Allocyttus verrucosus</i> (лунник, или глубоководный солнечник-аллоцит)	11140
<i>Acipenser fulvescens</i> (американский озерный осетр)	11152
<i>Bufo bufo</i> (обыкновенная жаба)	11140
<i>B. americanus</i> (американская жаба)	11136
<i>Geochelone nigra</i> (гигантская галапагосская черепаха)	11177
<i>G. gigantea</i> (исполинская черепаха)	11152
<i>Terrapene carolina</i> (каролинская коробчатая черепаха)	11138
<i>Emydoidea blandingii</i> (пресноводная черепаха блэндинга)	11177

Виды с «отрицательным старением»

- К видам с «отрицательным старением» можно отнести черемшу (*Allium tricoccum*), бурую водоросль келп (*Ascophyllum nodosum*), деревья гарцинию (*Garcinia lucida*) и цекропию (*Cecropia obtusifolia*) и растение-подушку кермек (*Limonium delicatulum*) (Vaupel et al., 2004). «Отрицательное старение» обнаруживается у некоторых моллюсков — у морских гастропод — умбониума (*Umbonium costatum*) и литорины (*Littorina rudis*), а также у двустворчатого моллюска йольдии (*Yoldia notabilis*). У них плодовитость после полового созревания продолжает увеличиваться (в 10 раз), а смертность при этом резко падает.

Механизмы старения

- Клеточное старение
 1. стресс-индуцированное старение
 2. Репликативное старение
- Генетическая нестабильность
- Апоптоз

Стресс-индуцированное старение клеток



Кодируемый локусом *INK4A-ARF* белок **p16** представляет собой ключевой регулятор стресс-индуцированного клеточного старения.

Белок **p16** выступает в роли ингибитора циклинзависимых киназ (CDKs).

Экспрессия **p16** заметно увеличивается с возрастом практически во всех тканях. Это результат активации белка митоген-активируемой протеинкиназы p38 в ответ на оксидативный или генотоксический стресс, которая опосредованно повышает уровень экспрессии **p16**.

Репликативное старение — форма старения соматических клеток, наступающая после определенного количества делений

ЗНАЧЕНИЕ:

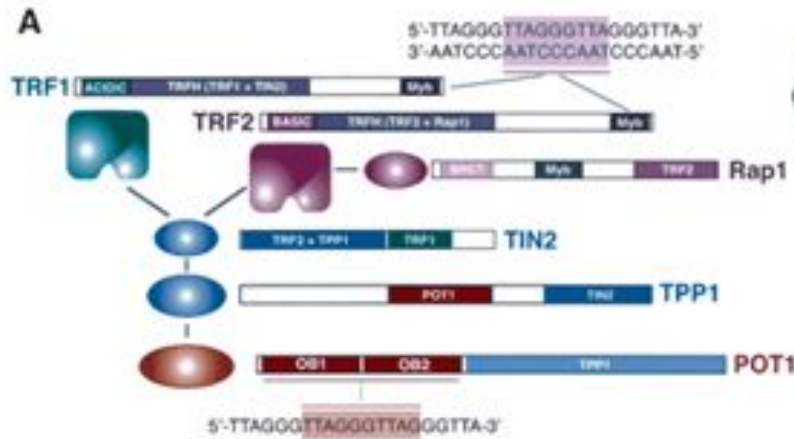
- защитный **механизм**, ограничивающий продолжительность жизни клеток, препятствующий накоплению мутаций, возникающих при репликации ДНК
- защитный **механизм**, возникший у организмов с высокопролиферативными соматическими тканями, чувствительными к гиперпролиферативным заболеваниям (рак)

СПОСОБСТВУЕТ РАННЕЙ ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ
ограничивая продолжительность жизни

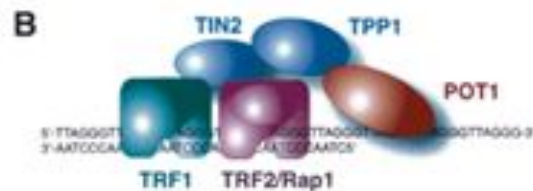


Теломеры – причина репликативного старения

репликативное старение запускается слишком короткими теломерами вследствие нарушения белкового покрова



Повторы ТТАGGG соединяется с белками **TRF1, TRF2** и др., образующими **TIF-комплексы** (*telomere dysfunction induced foci*).

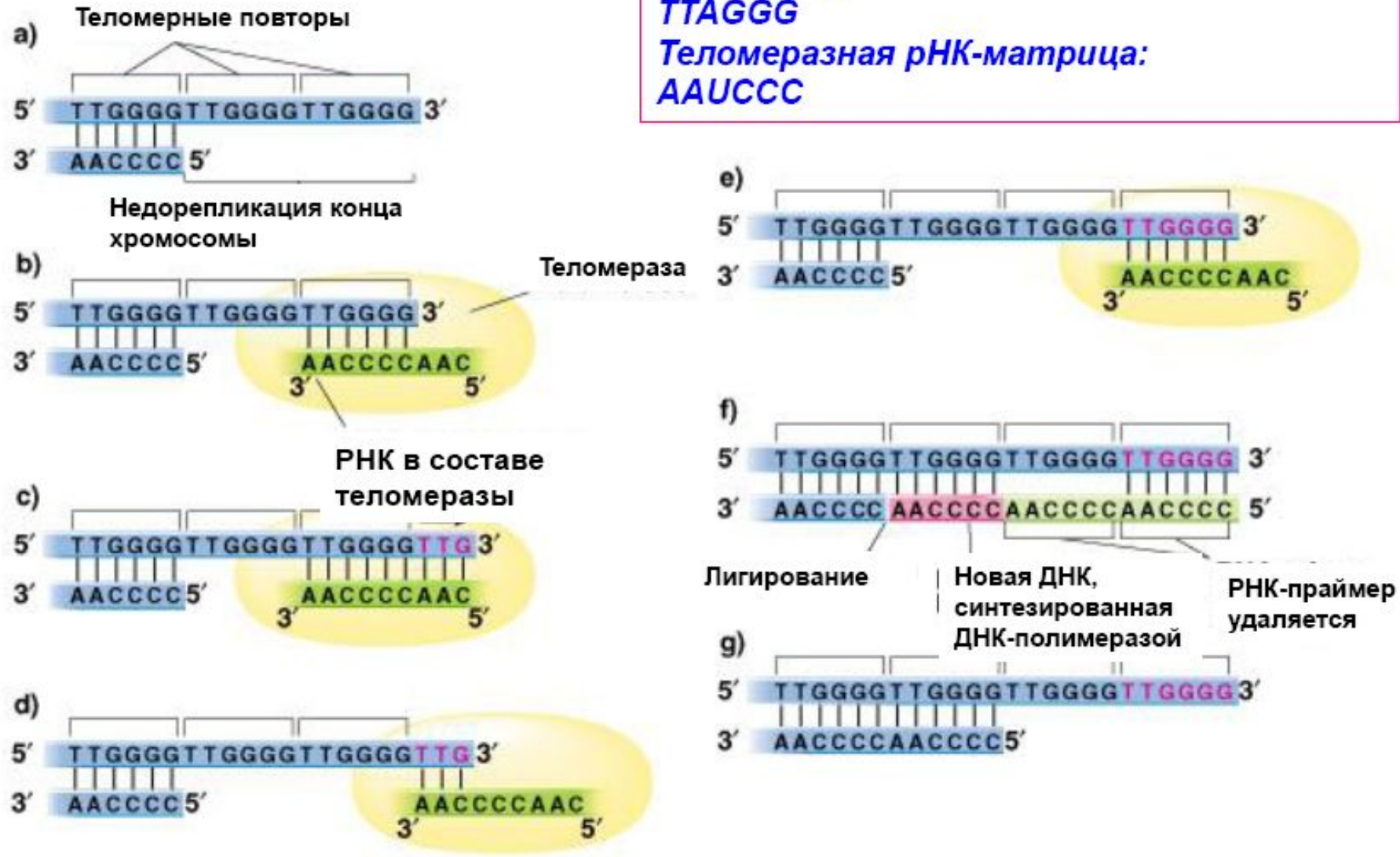


TIF-комплексы защищают одноцепочечные 3'-выступы теломерной ДНК от

- деградации
- предотвращения объединения теломер

инактивация **TIF-комплекса** приводит к клеточному старению, зависящему от функции ключевых факторов распознавания поврежденной ДНК – белков **ATM** (*ataxia-telangiectasia mutated*) и **p53**

Повторы у позвоночных с 3' конца:
TTAGGG
 Теломеразная рНК-матрица:
AAUCCC



Причины дисфункции теломер	Какие гены задействованы	Следствия дисфункции теломер
мутации генов белков shelterin	TRF1, TRF2, RAP1, POT1, TPP1, TIN2	укорочение или нарушение «кэппинга» теломер, хромосомная нестабильность
мутации генов субъединиц теломеразного комплекса	TERT, TERC, DKC1	Врожденный дискератоз: гиперпигментация кожи, ороговение эпителия, дистрофия ногтей, прогрессивная апластическая анемия, повышенная склонность к развитию злокачественных опухолей.
мутации генов белков, ассоциированных с теломерами	WRN, BLM, ATM	Синдромы преждевременного старения: Синдром Вернера, Синдром Блума, Атаксия- телангиэктазия. Характеризуются повышенной склонностью к онкозаболеваниям, иммунодефициту, а также атеросклерозу, нейральной дегенерации и другим проявлениям преждевременной старости

Короткие теломеры – вторичный эффект заболеваний:

- Синдром приобретённого иммунного дефицита
- Заболевания сердечно-сосудистой системы
- Ревматоидный артрит
- Атопический дерматит
- Бронхиальная астма

Частичные прогерии (по: Vijg, Suh, 2005; с дополнениями)

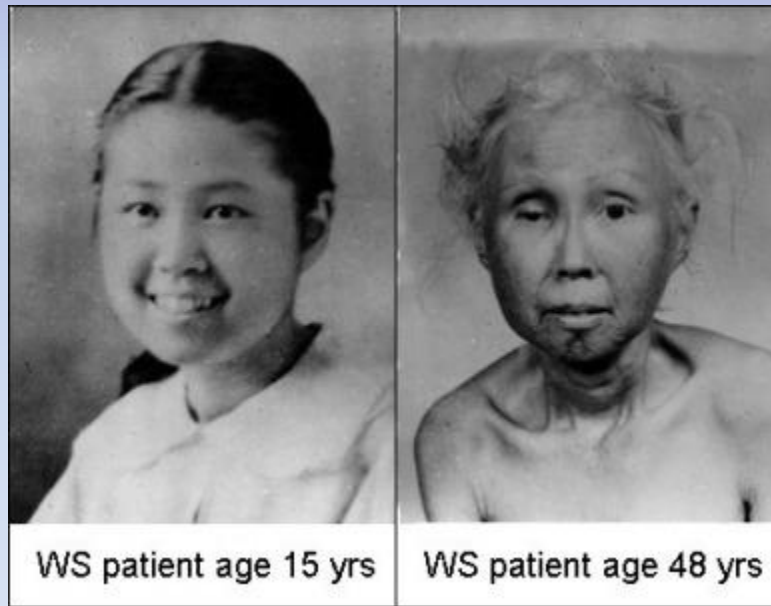
Синдром	Частота встречаемости (на число новорожденных)	Наследование	Возраст начала проявления, лет	Средняя продолжительность жизни, число лет	Гены	Дефект
Хатчинсона—Джилфорда	Менее 1 : 1 000 000	<i>De novo</i>	2	13	<i>lamin A</i>	Структура ядра, транскрипция, стабильность генома
Вернера	Менее 1 : 100 000	Аутосомно-рецессивное	25	50	<i>WRN</i>	Репликация и репарация ДНК, функционирование теломер, апоптоз
Кокейна	Около 1 : 100 000	То же	5	20	<i>CSA, CSB, XPD, XPG</i>	Связанная с транскрипцией эксцизионная репарация
Атаксия—телеангиэктазия	Около 1 : 60 000	» »	10	20	<i>ATM</i>	Распознавание повреждения ДНК

Синдромы, вызванные нарушениями активности фермента теломеразы

- Синдром Вернера

Манифестация заболевания начинается с 10-25 лет.

Продолжительность жизни не превышает 45-50 лет.



Синдромы, вызванные нарушениями активности фермента теломеразы

- Прогерия Гилфорда-Хатчинсона

Манифестация заболевания начинается в 2-3 года, продолжительность жизни редко превышает 13 лет. Частота встречаемости 1 случай на 4-8 млн новорожденных



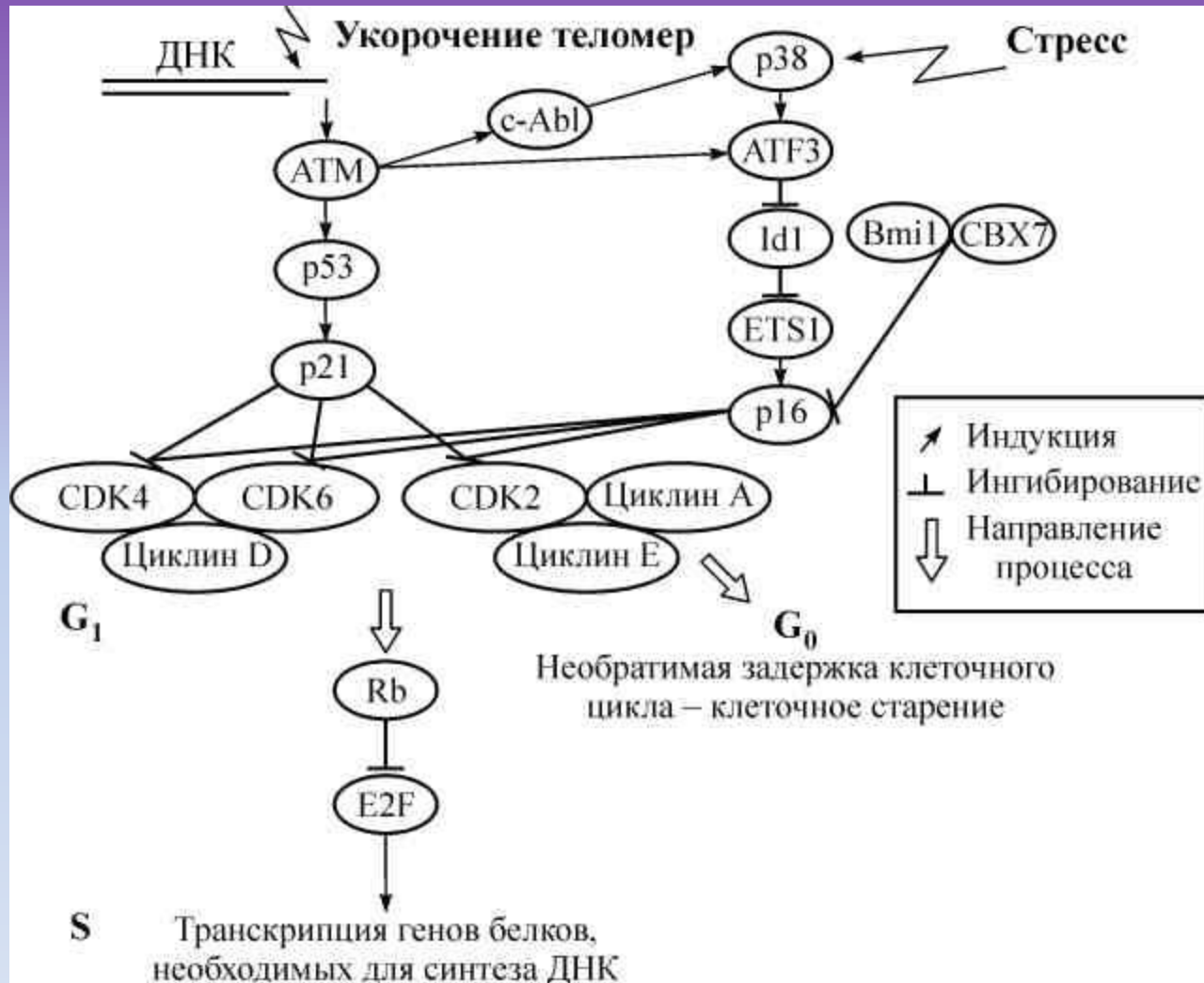
Синдром Кокейна



частота встречаемости	1 : 1 000
тип наследования	аутосомно-рецессивный
возраст начала проявления	≈ 5 лет
продолжительность жизни	≈ 20 лет
генетическая обусловленность	мутации генов CSA и CSB , а также генов XPB , XPD , XPG , (белки-регуляторы РНК-полимеразы II)
нарушения	эксцизионная репарация ДНК, ускоренное старение клеток и повышенный уровень апоптоза

18-летняя Эми Хьюз и 17-летний Ник Джеминет с синдромами Кокейна. Великобритания, январь 2010 г.

Механизмы репликативного и стресс-индуцированного клеточного старения.



Причины возрастной неустойчивости генома

- наличие комплексов двухцепочечных разрывов ДНК
- укорочение теломер
- активация мобильных генетических элементов
- снижение эффективности функционирования процессов репарации.

Возможны два способа участия апоптоза в процессе старения (Warner, 1997; Warner et al., 1997):

- во-первых, устранение поврежденных стареющих клеток (например, фибробластов и гепатоцитов), которые затем могут быть заменены путем пролиферации, сохраняет тканевой гомеостаз,
- во-вторых, элиминация постмитотических клеток (например, нейронов, кардиомиоцитов), которые не могут быть заменены, ведет к патологии.

Эндогенная регуляция продолжительности жизни

- инсулиновый сигналинг
- Сиртуины (белки, кодируемые генами семейства *sir2* (silent information regulator 2))

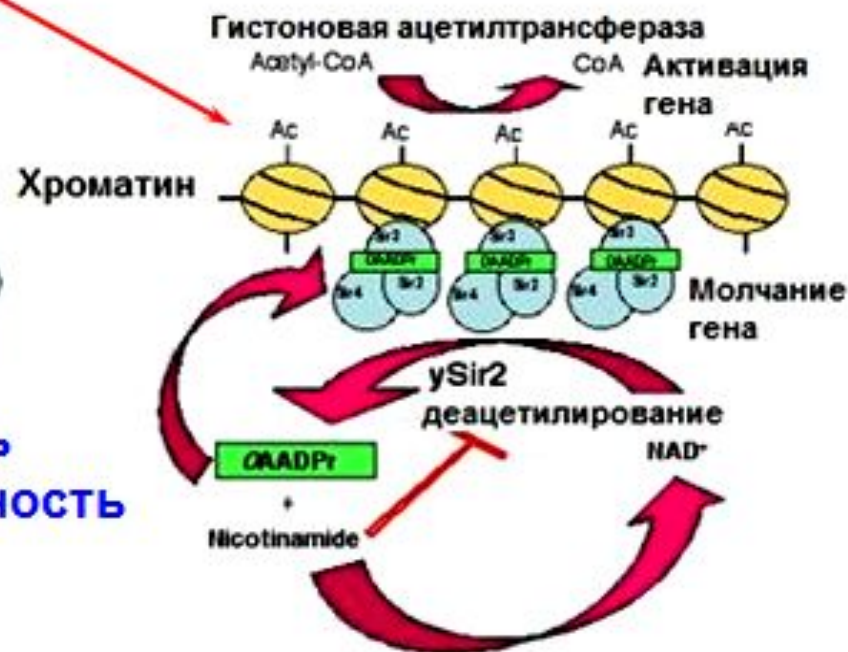
Сиртуины

- белки семейства **SIR2** (silent information regulator 2) – «**сиртуины**», представляют собой эволюционно консервативные деацетилазы гистонов, являются NAD^+ -зависимыми
- являются регуляторами репрессии хроматина (**сайленсинга**) путем модификации гистонов

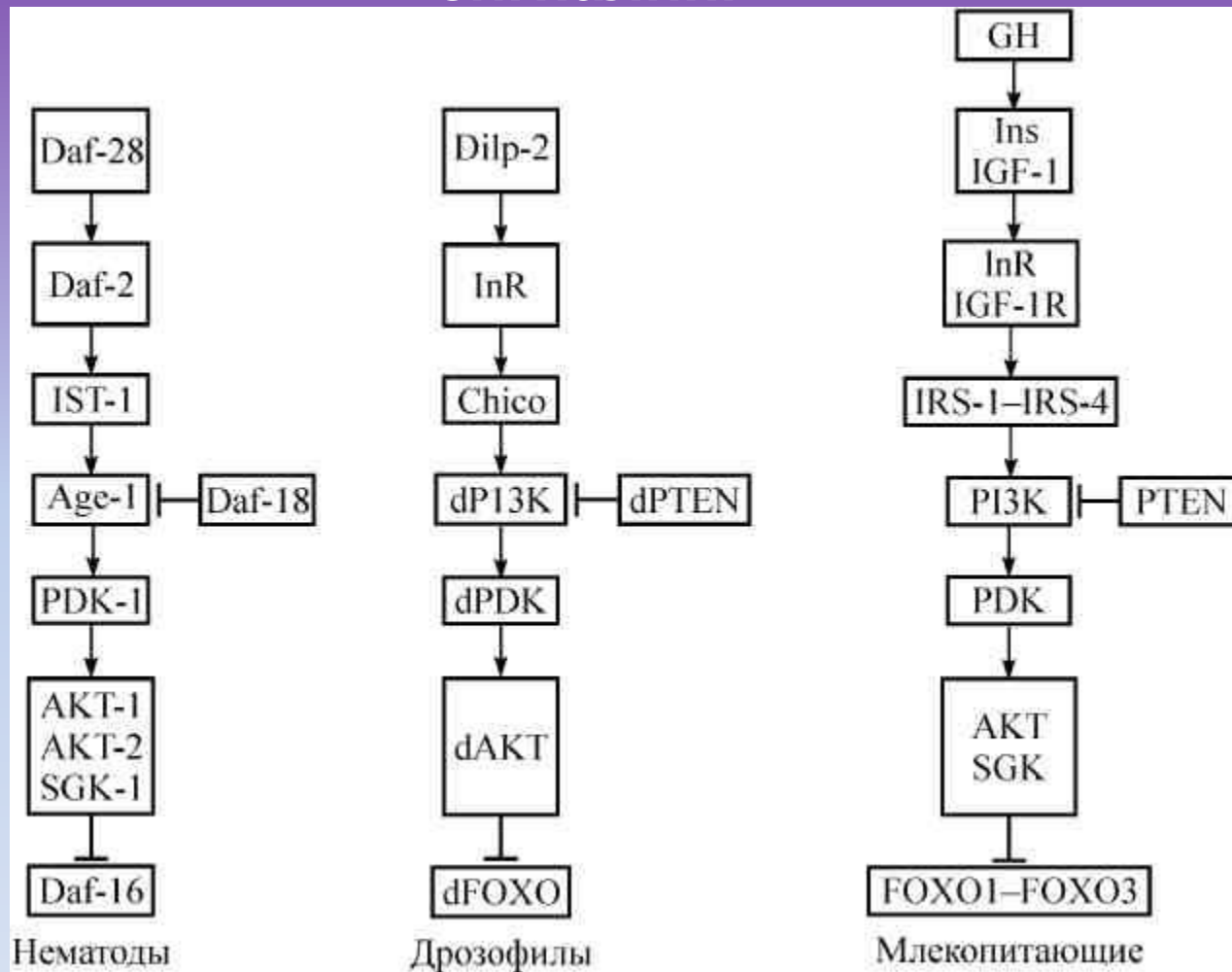
Сайленсинг – это процесс, посредством которого участки хромосом, оказываются транскрипционно неактивными

- **сиртуины повышают стабильность генома, увеличивая продолжительность жизни**

фитоалексин **резвератрол** (3,4',5-тригидроксистилбен) активирует каталитическую активность SIR



Инсулиновый сигналинг



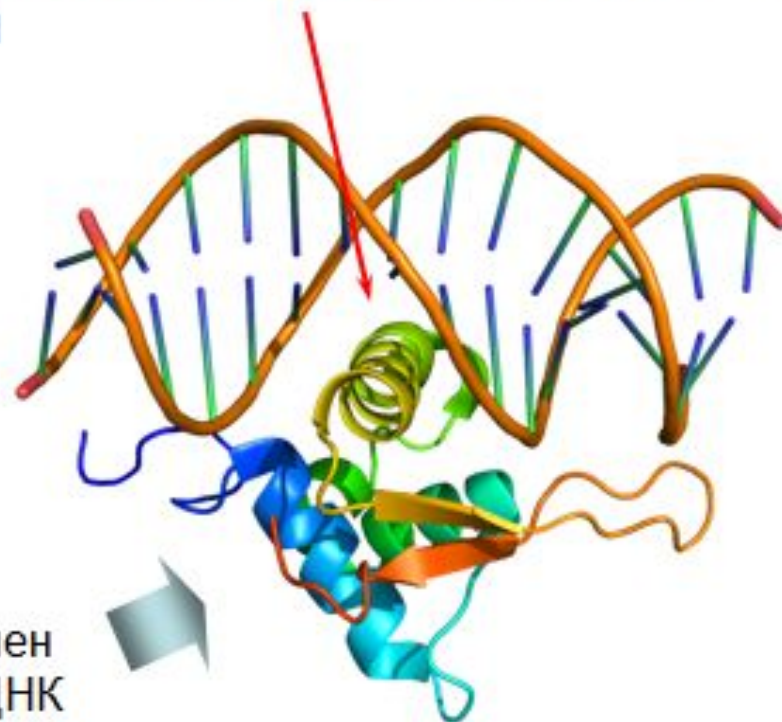
Транскрипционные факторы FOXO

- транскрипционные факторы **FOXO** представляют собой группу белков, характеризующихся консервативным ДНК-связывающим доменом (*forkhead box*, или FOX)
- главная мишень **инсулин/IGF-1-сигнального** пути активируемого PI3K/АКТ-киназным каскадом
- **сверхэкспрессия FOXO** (по принципу *негативной регуляции*) подавляет рост и размножение клеток, тем самым **увеличивая стрессоустойчивость и продолжительность жизни**

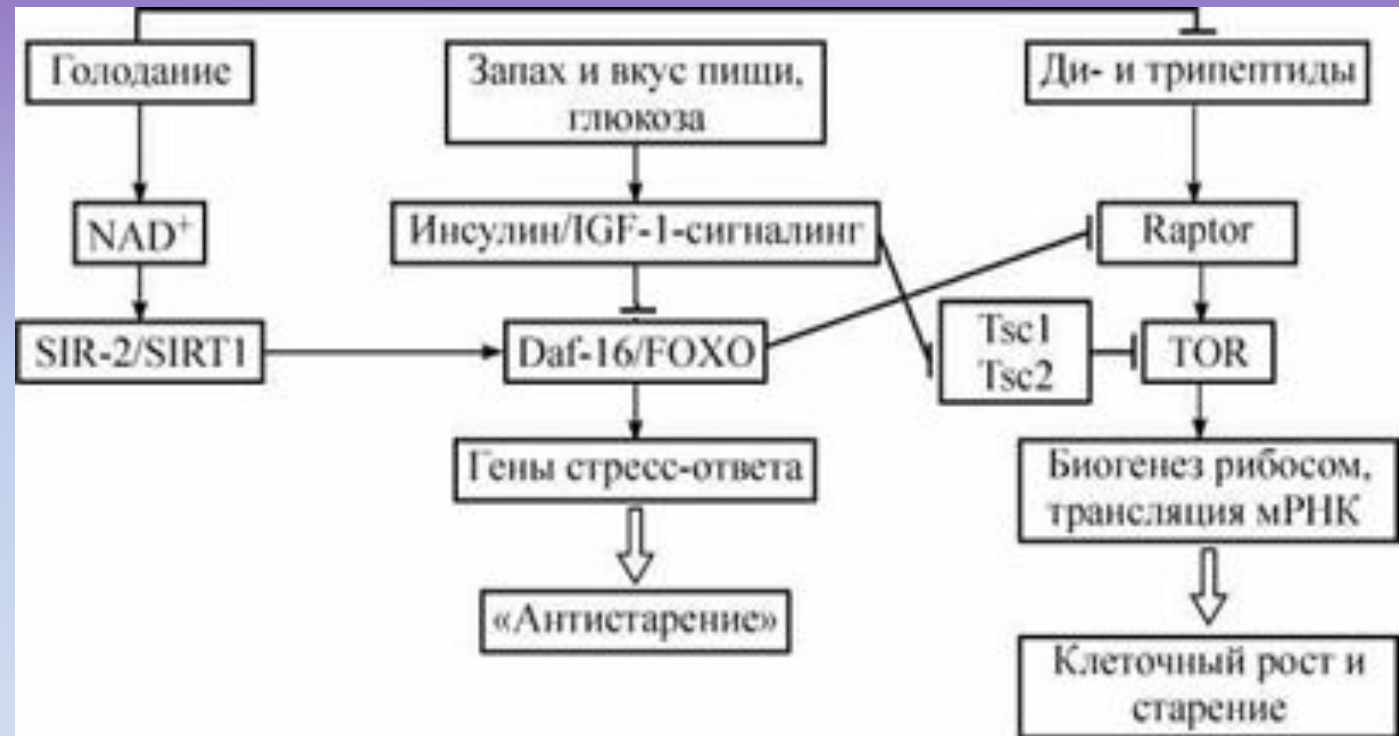
FOXO1 человека

ДНК

ДНК-связывающий домен
FOXO1 в комплексе с ДНК



Влияние некоторых факторов внешней среды на продолжительность жизни



Связь ограничения калорий, метаболизма и продолжительности жизни

Влияние некоторых факторов внешней среды на продолжительность жизни



Механизм системного воздействия светового режима на репродукцию и продолжительность жизни через нейроэндокринную регуляцию