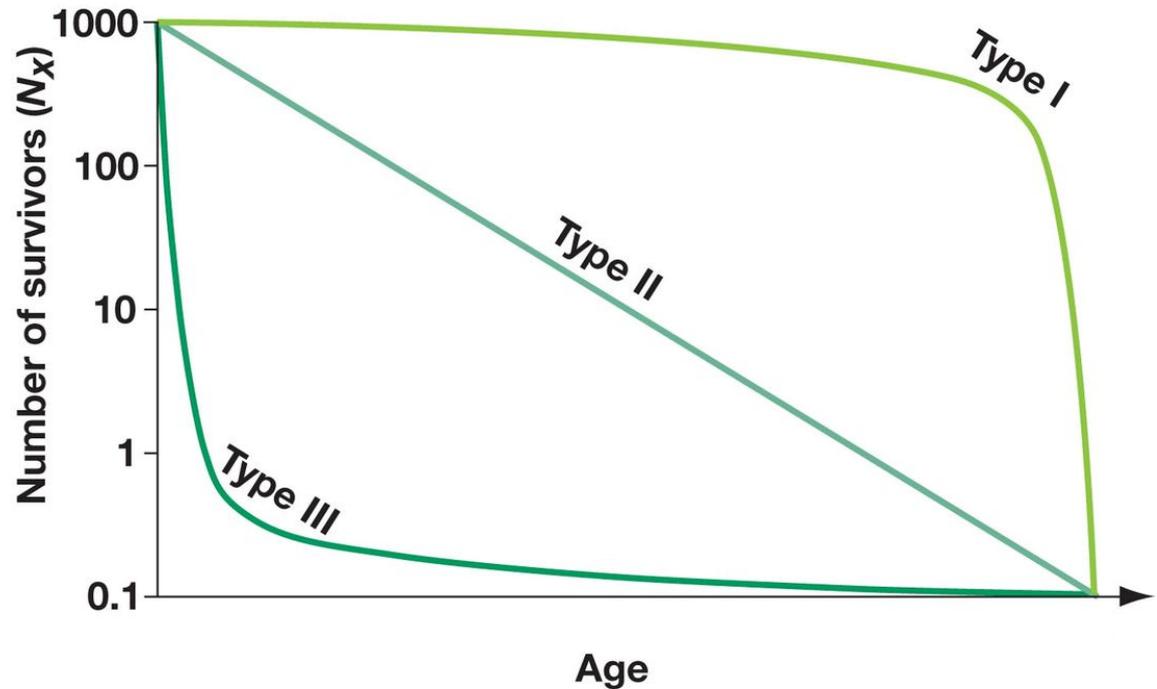


Молекулярные и клеточные
механизмы старения:
современные концепции

Старение характеризуется постепенной потерей организмом физиологической целостности, ведущей к нарушениям его функций и увеличению риска смерти

Основные гипотезы:

- постепенное изнашивание организма
- запрограммированная гибель организма (феноптоз)



Каждый ключевой признак:

- (1) должен наблюдаться при нормальном старении
- (2) его экспериментальное усиление должно приводить к ускоренному старению
- (3) его экспериментальное ослабление должно замедлять развитие нормального старения и тем самым увеличивать здоровую продолжительность жизни.

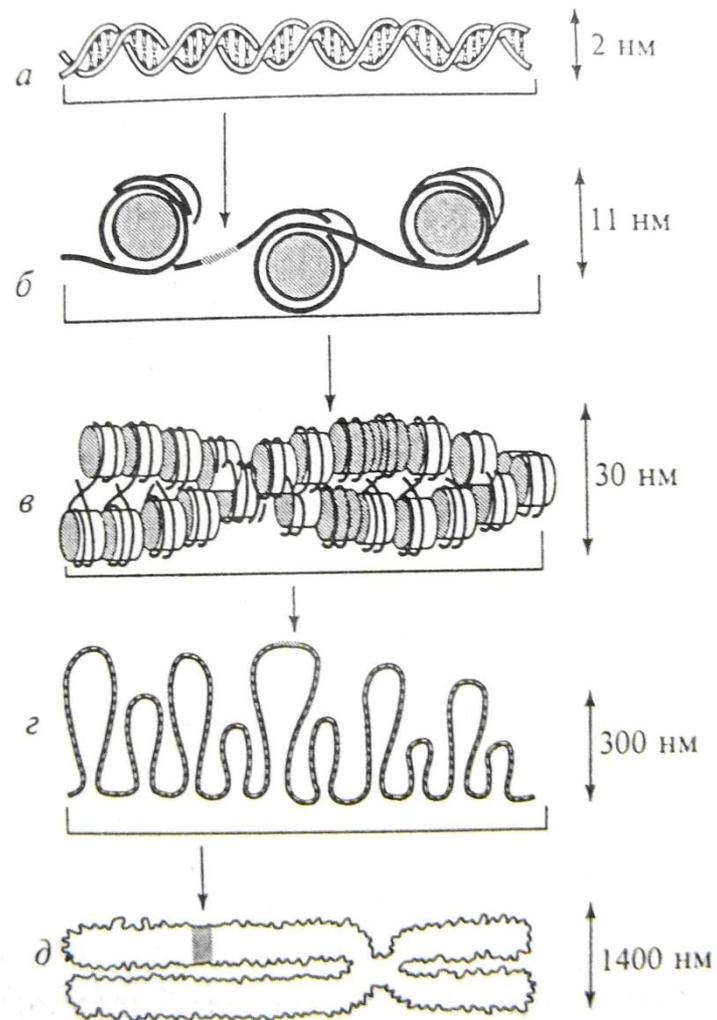


Нестабильность генома

- точечные мутации
- потеря или дубликации участков ДНК
- перемещение участков ДНК
- встраивание вирусов и транспозонов
- потеря или дубликация хромосом

Причины:

- ошибки репликации ДНК
- ошибки расхождения хромосом
- облучение (ультрафиолетовое, радиоактивное)
- химические воздействия (спонтанный гидролиз, мутагены, активные радикалы)
- заболевания, вызывающие понижение стабильности ДНК
- митохондриальная ДНК: клональная экспансия мутантных копий



Нестабильность генома



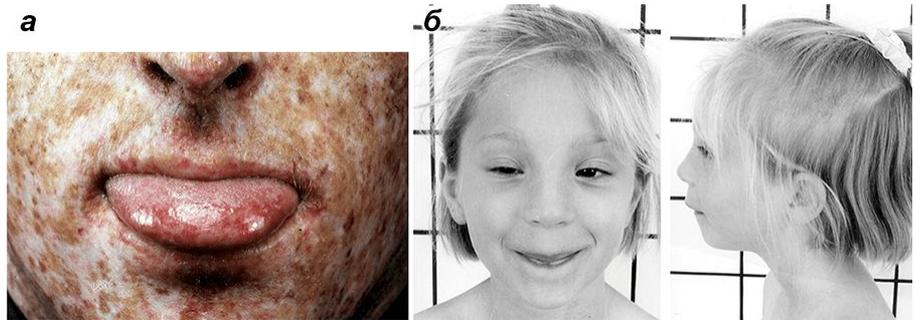
ЭРО, эксцизионная репарация оснований; ЭРН, эксцизионная репарация нуклеотидов; СПМ, синтез на повреждённой матрице; ГР, гомологичная рекомбинация; КТВД, контрольная точка веретена деления; НгПК, нехомологичное присоединение концов; ПрР, пострепликативная репарация; АФК, активные формы кислорода;

Нестабильность генома



прогерия Хатчинсона-Гилфорда

Пигментная ксеродерма (а) и синдром неймегеновского повреждения (б)



Естественные механизмы защиты:

- репарация
- уничтожение мутантных клеток (апоптоз)

Терапия:

- ограничение повреждающих факторов
- усиление апоптоза мутантных клеток
- пополнение пула стволовых клеток для восполнения погибших
- терапевтическая и аугментационная генотерапия (испытано на мышах - ген *BubR1*)
- гормональная терапия и ингибирование NF- κ B (испытано на мышинной модели прогерии)
- устранение мутантных копий МтДНК

Укорочение теломер

Теломера — структура на конце хромосомы из 8-15 тысяч нуклеотидов, теломерные повторы TTAGGG

- укорачивается на 30-150 нуклеотидов за деление

Шелтерин - белково-нуклеотидный комплекс, стабилизирует теломеру и запускает сенесцентность при её укорочении

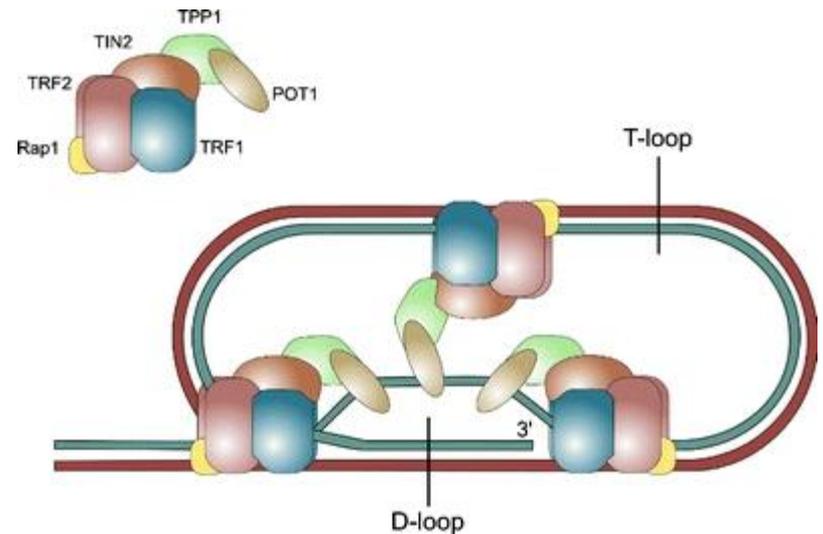
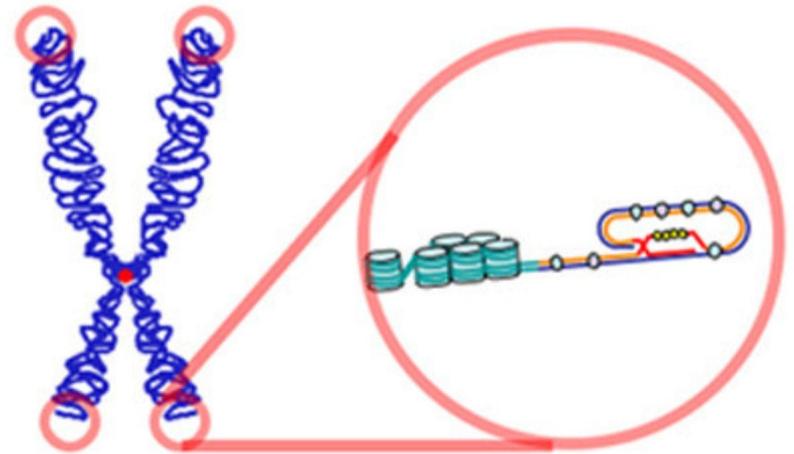
Негативные эффекты:

- укорочение теломер
- накопление мутаций в теломерной последовательности
- заболевания, связанные с нарушением работы шелтерина

Терапия:

- увеличение экспрессии теломеразы (испытано на мышах)

Нет однозначного ответа, увеличивает ли экспрессия теломеразы вероятность онкологических заболеваний



Эпигенетические альтерации

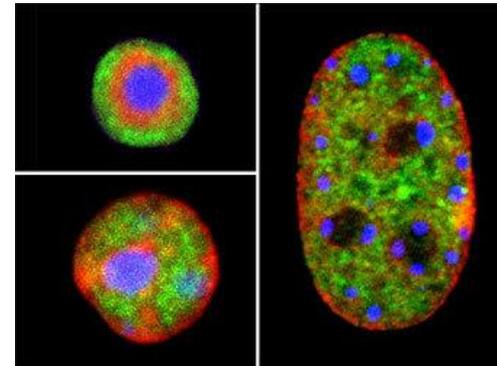
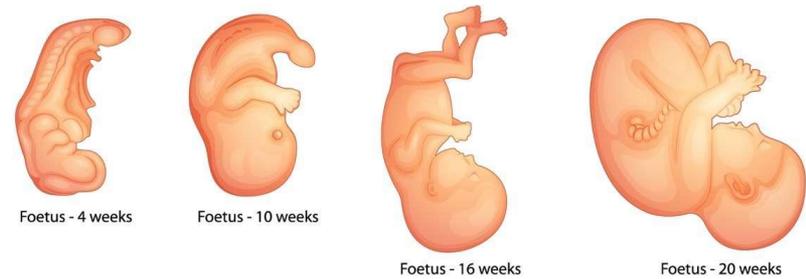
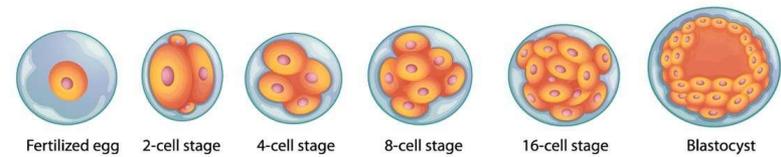
Эпигенетические метки управляют активностью ДНК (способностью считываться)

Переписываются при репликации ДНК

- метилирование цитозинов в ДНК (выключение генов)
- ацетилирование гистонов (активация генов)
- метилирование гистонов (активация или подавление генов)
- перераспределение гетерохроматина
- экспрессия транскрипционных факторов
- регуляторные РНК (в том числе, геро-микроРНК)

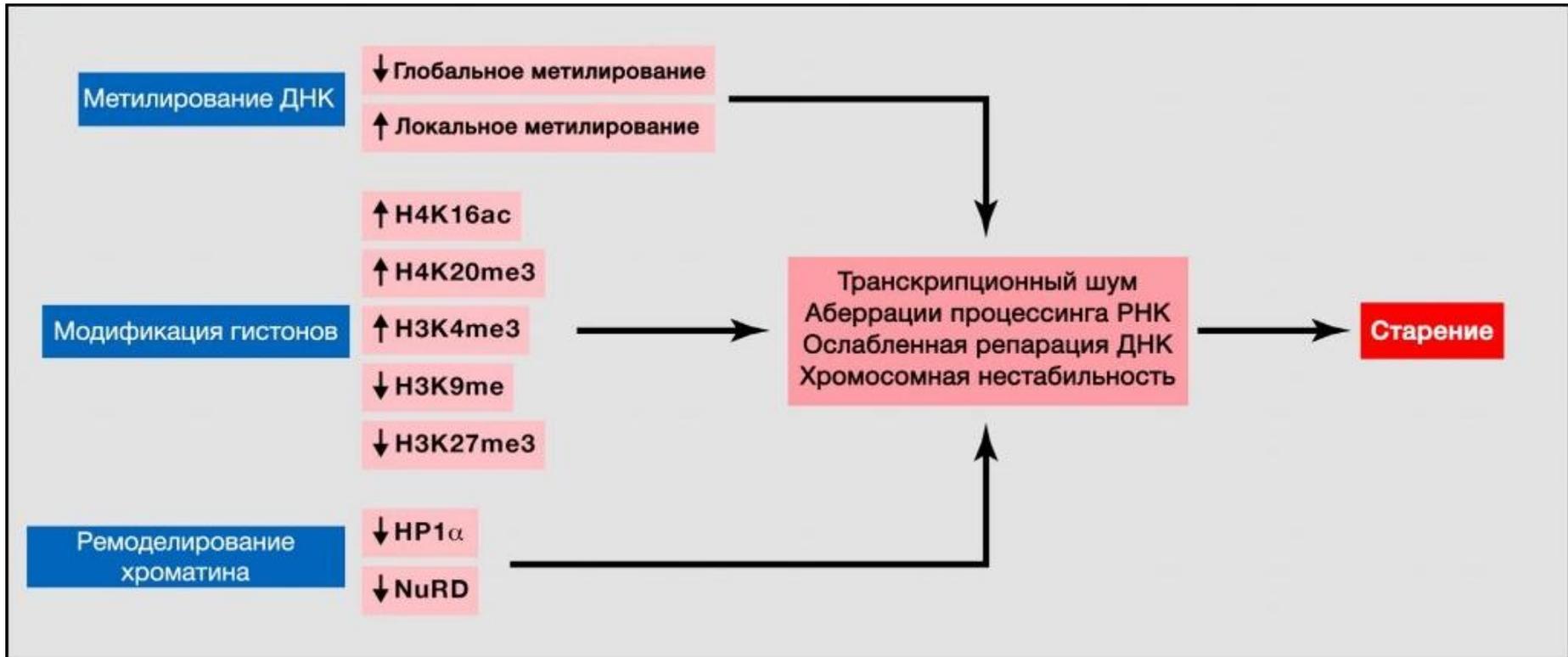
Причины:

- ошибки (транскрипционный шум)
- тератогены



Ядра клеток. Гетерохроматин окрашен красным и синим, эухроматин - зелёным

Эпигенетические альтерации



Терапия:

- активация деацетилаз гистонов (сиртуинов) (ресвератрол)
- ингибирование гистоновых ацетилаз (испытано на мышах)
- ингибирование деметилаз гистонов
- изменение активности белков, обеспечивающих образование гетерохроматина

Потеря протеостаза

Терапия:

- индукция аутофагии (генетическая активация рецептора LAMP2a и рапамицин, сперимдин, омега-6 жирные кислоты, ингибиторы деубиквитинилазы, протеасомные активаторы)
- ингибирование деубиквитинилазы, протеасомные активаторы (EGF)
- активация белков теплового шока

Активация некоторых шаперонов может повышать вероятность онкологических заболеваний

Нарушение распознавания питательных веществ

Избыток питательных веществ, анаболизм:

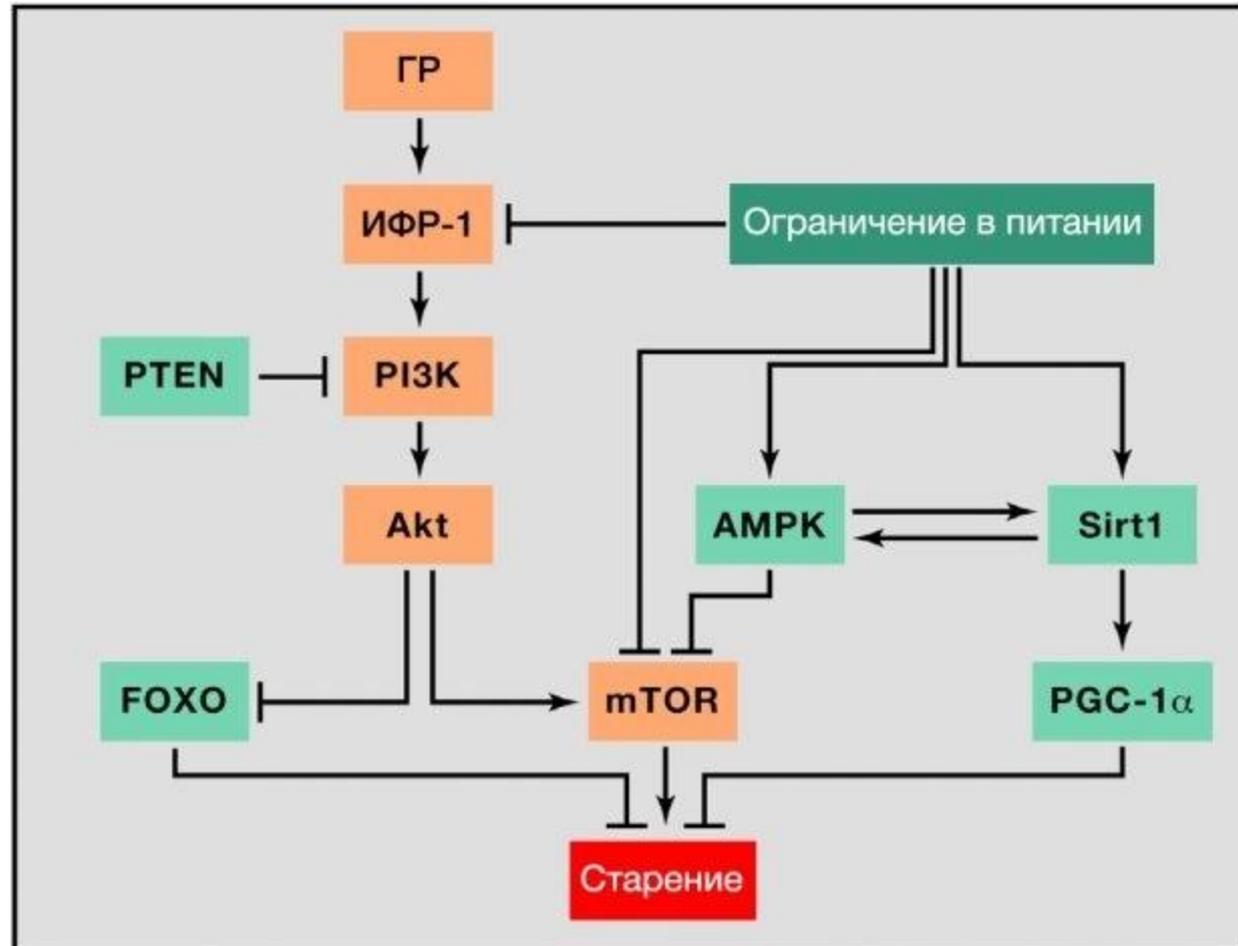
- ГР и ИФР-1 – распознавание глюкозы

- mTOR – аминокислоты

Недостаток питательных веществ, катаболизм:

- AMPK – аденозин-монофосфат

- сиртуин - НАД+



ГР, соматотропин; ИФР-1, инсулиноподобный фактор роста 1, PI3K, фосфоинозитид-3-киназа; Akt, протеинкиназа B; PTEN, phosphatase and tensin homolog; PGC-1α, Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

Нарушение распознавания питательных веществ

- катаболический путь – замедляет старение
- анаболический путь – ускоряет старение

-снижение ГР и ИФР-1 может иметь компенсаторный характер при старении

Терапия:

- умеренное снижение ГР и ИФР-1
- снижение PI3K
- ингибирование mTOR
- активация FOXO

Митохондриальная дисфункция

- ускорение старения активными формами кислорода (к настоящему времени считается опровергнутым).

кроме того, до определённой концентрации АФК могут замедлять старение по принципу митогормезиса)

- повышение апоптоза

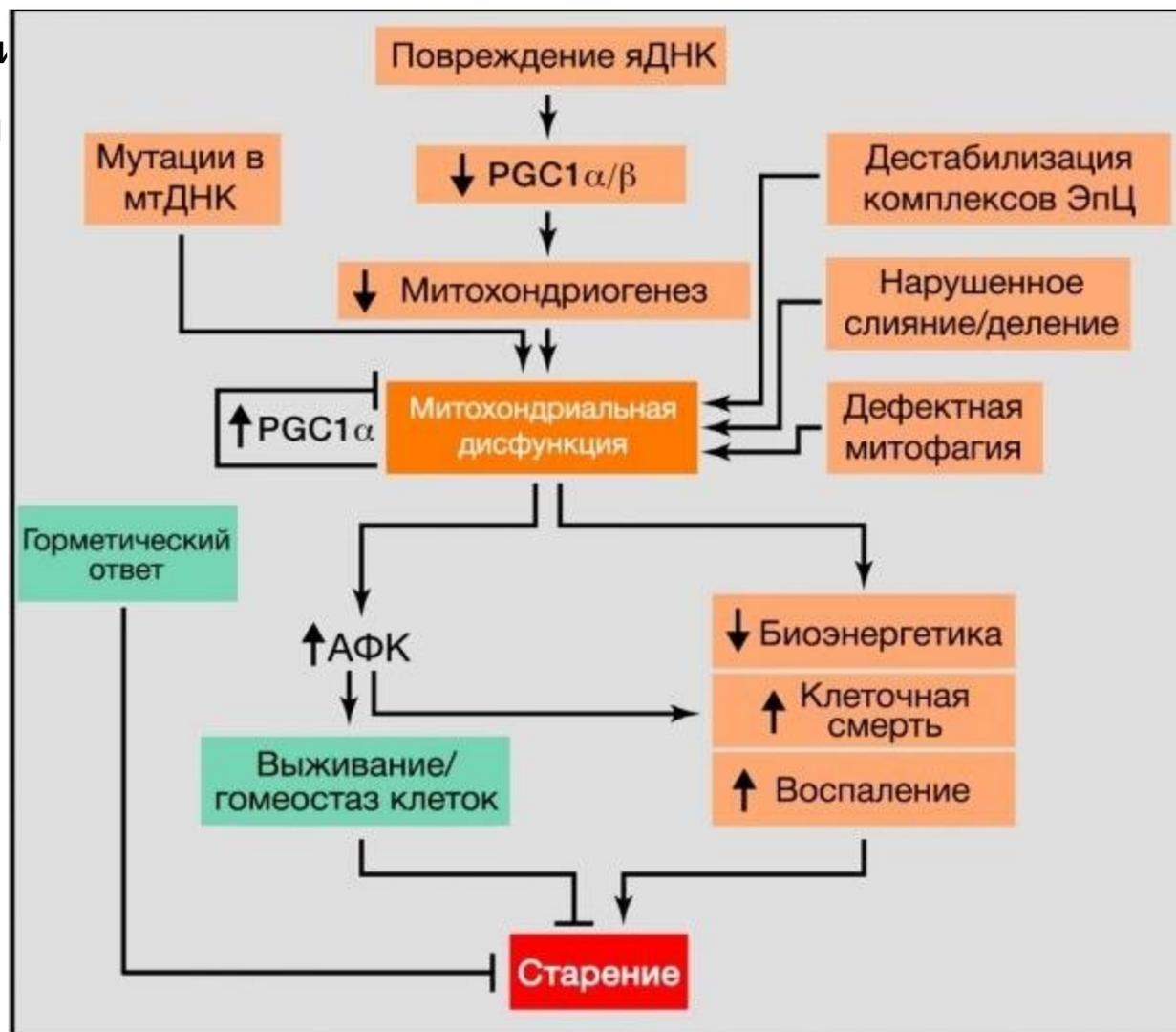
- индукция воспаления

- снижение биогенеза митохондрий

- снижение митофагии

- повреждение митохондриальной ДНК

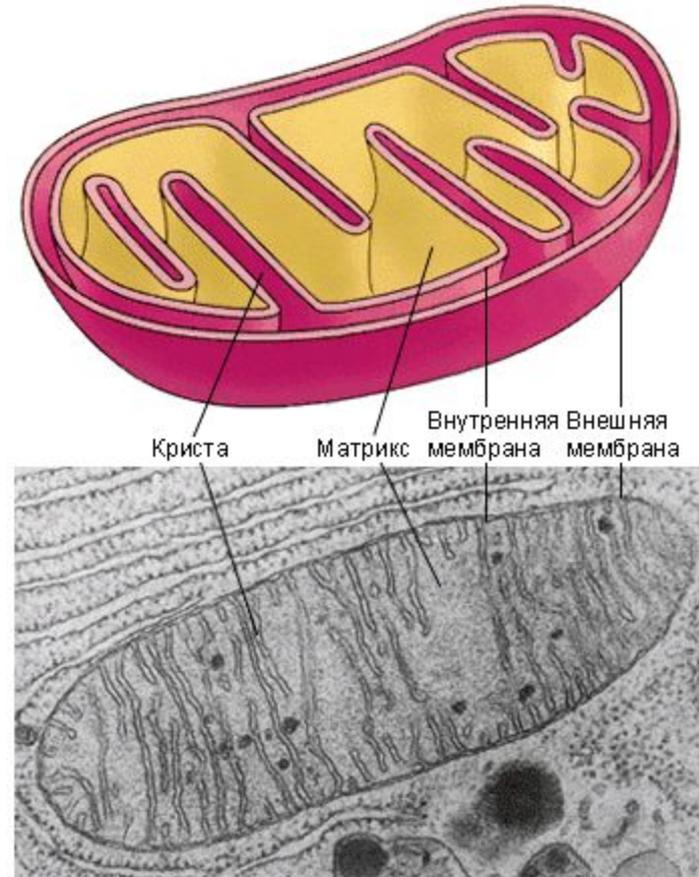
- накопление повреждённых белков в митохондриях



Митохондриальная дисфункция

Терапия:

- активация теломеразы
- повышение активности сиртуинов (повышение биогенеза и митофагии)
- тренировки на выносливость
- ограничение в питании
- метформин и разобщители



Клеточное старение

сенесцентность — необратимая остановка клеточного цикла. В современном понимании, термин введён Л. Хейфликом

- перестают делиться
- перестают выполнять свойственную данному типу клеток функцию
- не умирают путём апоптоза
- могут уничтожаться иммунными клетками

причины:

- Укорочение теломер
- повреждения ДНК
- нарушение хроматина
- сверхэкспрессия онкогенов
- стресс

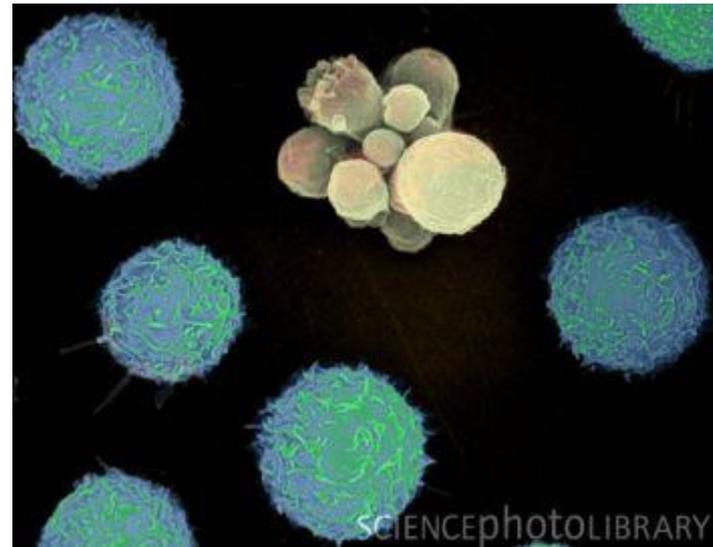


Клеточное старение

- запасной путь устранения из активной жизни клеток, у которых нарушен путь апоптоза
- возможно, сенесцентность - не причина старения, а компенсаторный механизм
- сенесцентные клетки изменяют профиль экспрессии, выделяя провоспалительные факторы и металлопротеиназы

Терапия:

- сенолитики
- пополнение пула стволовых клеток



апоптоз - запрограммированная гибель клеток. Получив внутренний или внешний сигнал о своей ненужности, клетка не просто погибает, а предварительно "разбирает" себя изнутри

Истощение пула стволовых клеток



ГСК, гематопозитические стволовые клетки; МСК, мезенхимальные стволовые клетки; ЭСКШ, эпителиальные стволовые клетки кишечника

Снижение регенеративного потенциала стволовых клеток:

- Укорочение теломер
- накопление мутаций
- повышение концентрации белков-ингибиторов клеточного цикла

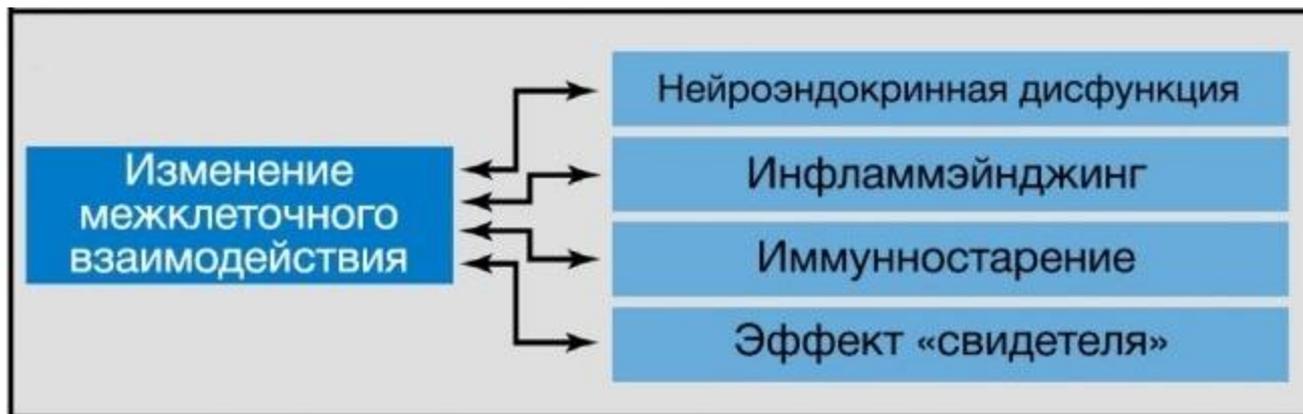
Возможно, организм замедляет расходование стволовых клеток, чтобы сохранить их. Повышенная регенерация ведёт к истощению

Терапия:

- ингибирование FGF-2, mTORC1, CDC42
- пересадка сохранённых или индуцированных стволовых клеток
- поиск и использование паракринных факторов

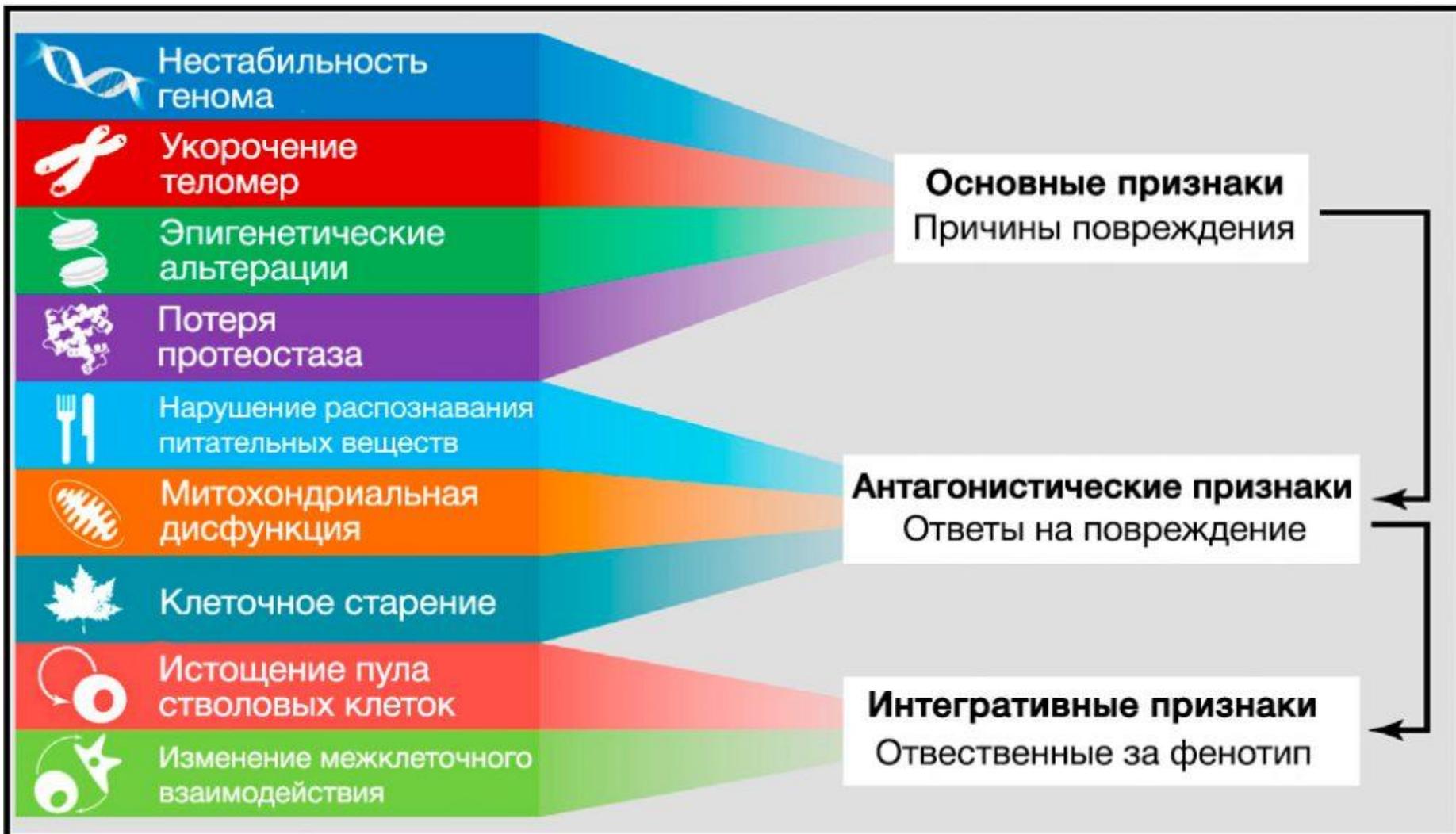
Изменение межклеточного взаимодействия

- Хроническое воспаление («инфламэйнджинг»)
- иммуностарение
- изменение состава межклеточной среды



Терапия:

- противовоспалительные препараты
- манипуляции с кишечным микробиомом
- выявление и использование системных факторов крови, отвечающих за старение



Спасибо за внимание!