

# Молекулярные механизмы старения

Полякова Марина  
«Биоинженерия и биоинформатика», 1 курс

# Популяционная генетика старения

---

Геронтология-наука о старении и его профилактике

Ключевой вопрос геронтологии-выяснение роли генетических факторов в старении.

В результате исследований выяснилось, что у человека наследуемость параметров продолжительности жизни - 80%

---



# Наследственное преждевременное старение

---

## Наследственные болезни преждевременного старения (прогерии)

↓

### Синдром Хатчинсона-Гилфорда (прогерия детей)

- начинает развиваться с рождения, и больные редко доживают до 20 лет



↓

### Синдром Вернера (прогерия взрослых)

- начинается с периода полового созревания, и продолжительность жизни может достигать 30-40 и даже 50 лет



# Репродуктивное поведение и эволюция продолжительности жизни

---

- женщины, которые прожили 100 лет и более, в 4 раза чаще рожали детей после 40 лет, чем те, которые прожили не более 73 лет
- ранние роды и большое число детей негативно сказывались на продолжительности жизни женщины
- шансы дожить до 100 лет имели больше те женщины, которые родили первенца после 40 лет. Интересно, что и мужья жили дольше, если число произведенных ими детей было не слишком велико



# Гены смерти и долголетия человека

---

## Ген аполиipoproteина E (АпоE)

Преобладание аллеля E2 над аллелем E4-выявлено у долгожителей

Преобладание E4 над E2 предрасполагает к коронарной болезни сердца и болезни Альцгеймера.




# Ген bcl-2

---

Показано, что ген bcl-2 блокирует программируемую клеточную смерть, в клетках, что продлевает их жизнь.

Они предотвращают цепную реакцию перекисного окисления липидов в мембранах и этим защищают клетки от повреждения свободными радикалами

---



# Ген белка p53

---

Функция белка p53 состоит в удалении из пула реплицирующихся клеток тех клеток, которые являются потенциально онкогенными.

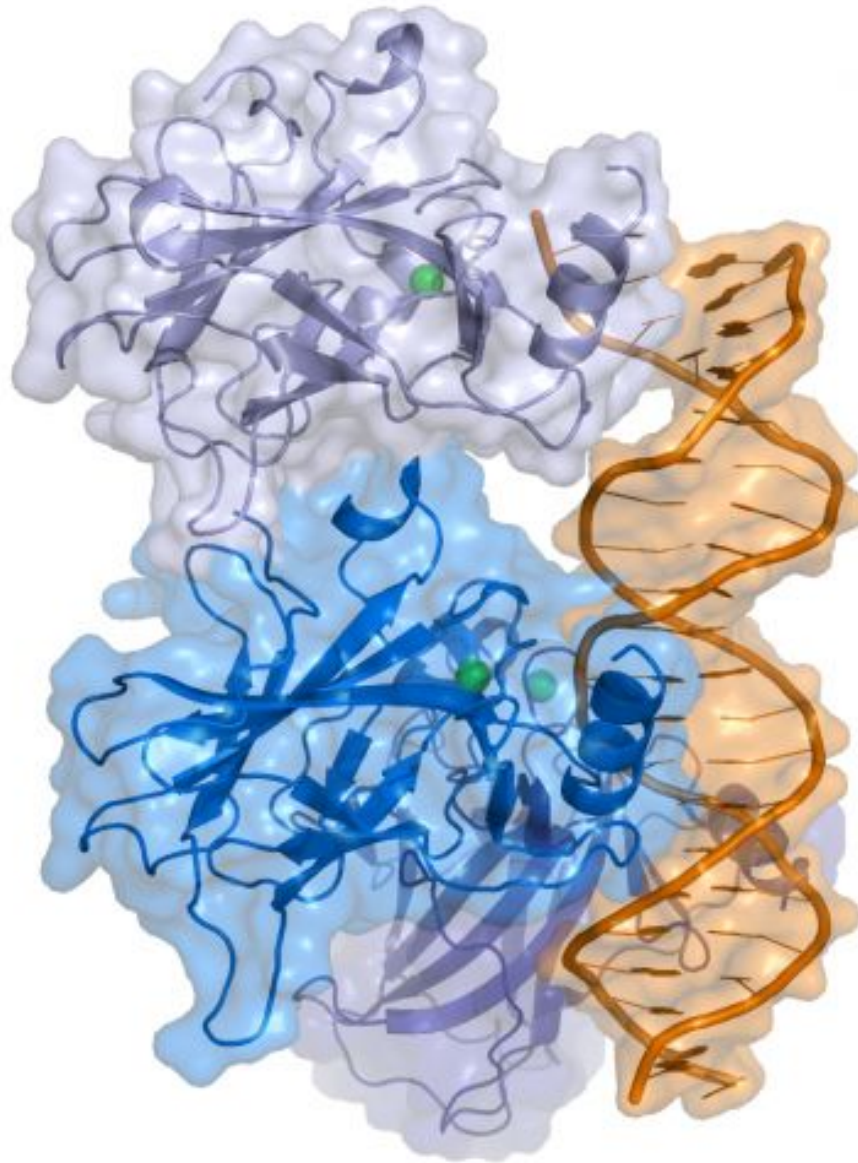
P53 - фактор, который запускает транскрипцию группы генов и который активируется при накоплении повреждений ДНК.

Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале – запуск апоптоза.

---



# Тетрамер белка p53, связанный с ДНК

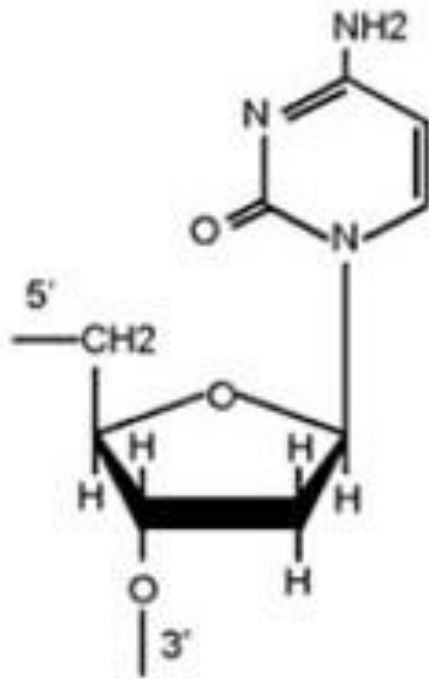




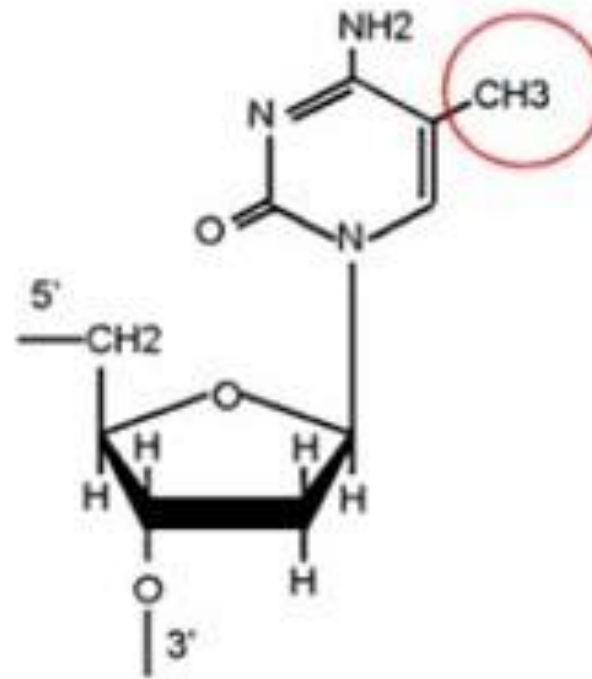
# Молекулярные механизмы старения

## □ Метилирование ДНК

Метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину




ЦИТОЗИН



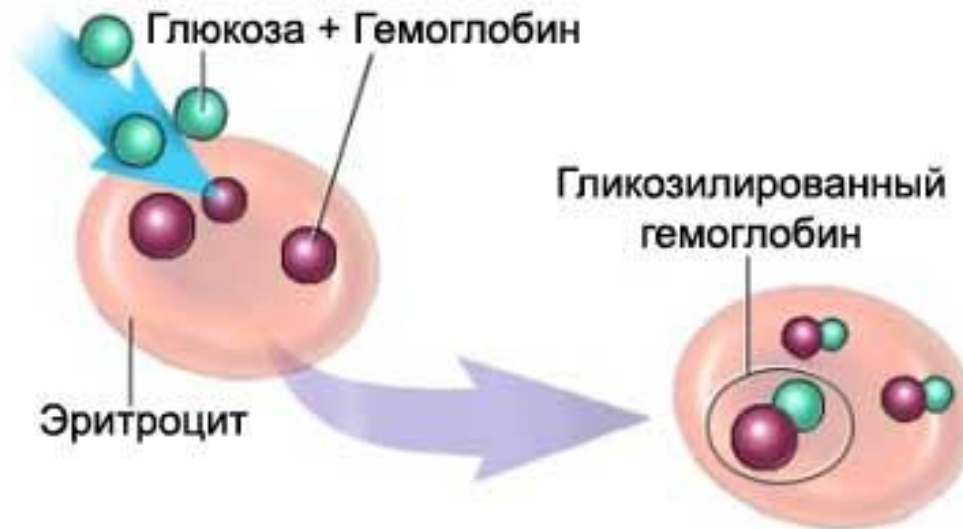
5-метил-цитозин



- 
- Деметилирование может привести к опухолевым трансформациям
  - Гиперметилирование –к раку
  - Полное выключение (knockout) ДНК-метилазного гена - остановку развития, апоптоз, смерть (без метилирования ДНК жизни нет!)
- 
- 

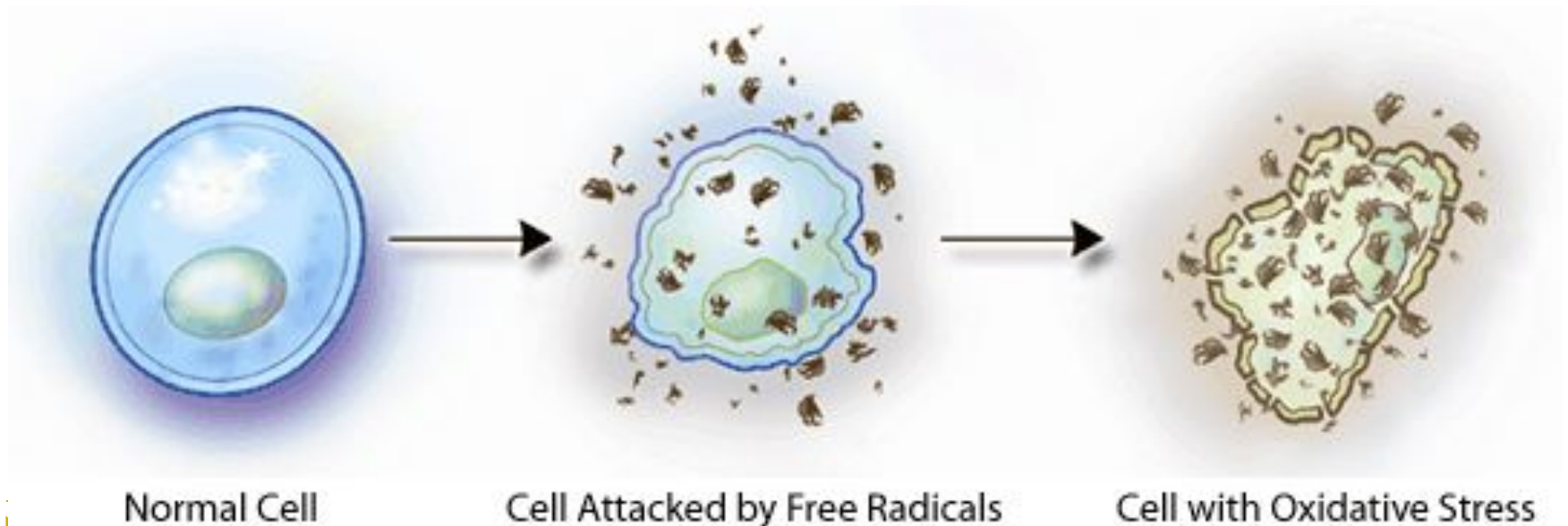
# Гликозилирование белков

Белки организма гликозилируются – соединяются с молекулами углеводов. При этом изменяются их функции, что может приводить к развитию осложнений, таких как воспалительные процессы и преждевременное старение организма.



# Свободнорадикальная теория старения

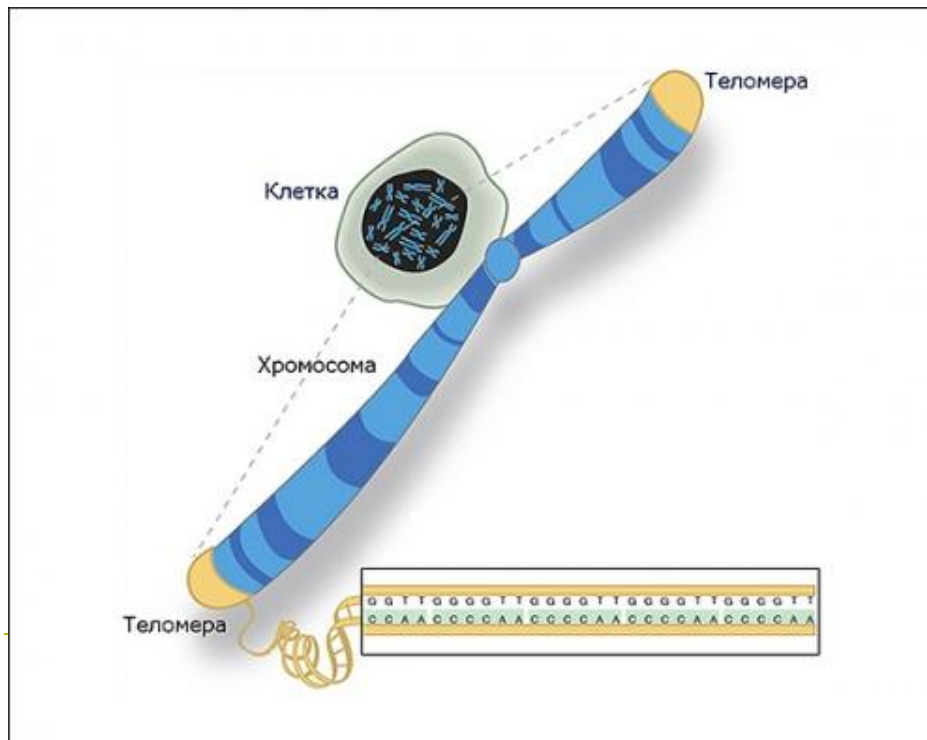
Согласно этой теории, продуцируемые главным образом в митохондриях клеток молекулы супероксида ( $O_2^-$ ),  $H_2O_2$ , гидроксильного радикала (HO) и, возможно, синглетного кислорода ( $O_2$ ) повреждают клеточные макромолекулы (ДНК, белки, липиды). Повреждение макромолекул (и клетки в целом) в результате действия активных форм кислорода называется оксидативным стрессом



# Клеточные механизмы старения

## Роль теломер и теломеразы в старении

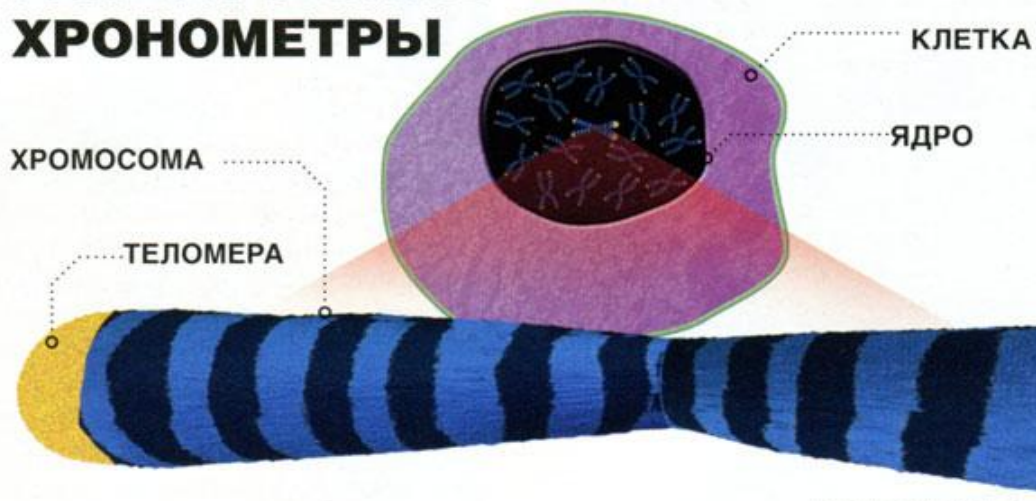
- В 1985 г. была открыта теломераза - фермент, который достраивает укороченную теломеру в половых клетках и клетках опухолей, обеспечивая их бессмертие.
- Теломеры имеют формулу ТТАГГГ
- В среднем теломеры человека укорачиваются на 2-60 пар оснований в год.



- 1. Концы линейных хромосом с 3'-конца ДНК заканчиваются повторяющимися последовательностями нуклеотидов, получившими название теломер, которые синтезируются специальным рибонуклеиновым ферментом теломеразой.
- 2. Соматические клетки эукариотов, имеющие линейные хромосомы, лишены теломеразной активности. Их теломеры укорачиваются как в процессе онтогенеза и старения *in vivo*, так и при культивировании *in vitro*.
- 3. Половые клетки и клетки иммортализованных линий, а также опухолей, имеют высокоактивную теломеразу, которая достраивает 3'-конец ДНК.
- 4. Структуры теломер сильно различаются среди простейших, однако у всех позвоночных они одинаковы: (TTAGGG) $n$



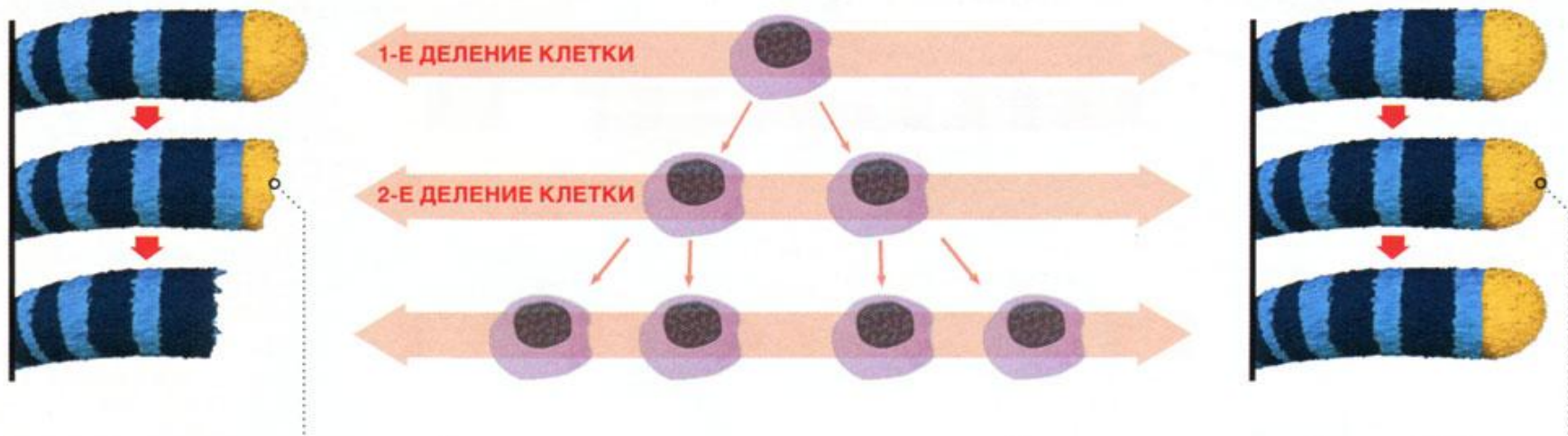
# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХРОНОМЕТРЫ



На концах хромосом есть защитные колпачки под названием «теломеры» — особая последовательность оснований ДНК, повторенная несколько раз (у людей эта последовательность выглядит так: TTAGGG). Буквы соответствуют тимину (Т), аденину (А), гуанину (G) и цитозину (С).



## ДЕЛЕНИЕ КЛЕТКИ



Теломеры делаютя короче всякий раз, когда клетка делится. Когда теломеры уменьшаются, хромосомы (и гены) повреждаются. Короткие теломеры связаны с ранним старением и болезнями.

Энзим теломеразы добавляет ДНК к концам хромосом, восстанавливая теломеры, так что последние прекращают укорачиваться при каждом делении клеток. Лекарства, активирующие теломеразы, возможно, способны увеличивать срок жизни.