

ГЕНЕТИКА СТАРЕНИЯ ЧЕЛОВЕКА

**Азербайджанский Медицинский Университет
кафедра Медицинской биологии и генетики
доцент Азизов Афлатун Полад оглы**

Обсуждаемые вопросы

- **Старость и старение**
- **Морфологические признаки старения**
- **Старение систем органов**
- **Молекулярные и клеточные проявления старения**
- **Репликативное старение соматических клеток**
- **Теломеры. Теломерная ДНК**
- **Молекулярные механизмы репликативного старения**
- **Взаимосвязь между старением клеток и организма**
- **Репликативное старение и преждевременное старение**
- **Прогерия. Сенильные и пресенильные деменции**
- **Старение и его зависимость от генотипа**
- **Старение и его зависимость от образа жизни**
- **Долголетие**

Старость

- Старость - это период жизни человека от утраты способности организма к продолжению рода до смерти.
Характеризуется ухудшением здоровья, умственных способностей, угасанием функций организма.
- Старость, закономерно наступающий период возрастного развития, является заключительным этапом онтогенеза.
- Люди считаются старыми из-за некоторых изменений в их активности и социальной роли.

Старение

- **Старение - неизбежный биологический разрушительный процесс, приводящий к постепенному снижению адаптационных возможностей организма.**
- **Характеризуется развитием так называемой *возрастной патологии* и *увеличением вероятности смерти*.**
- **Исследование закономерностей старения занимается *геронтология*, а изучением возрастной патологии — *гериатрия*.**

Старение

- Время наступления старости условно.
- Мужчин и женщин в возрасте от 55—60 до 75 лет считают пожилыми, с 75 лет старыми, с 90 лет долгожителями. Предполагается, что продолжительность (видовая) жизни человека равна 92-95 г.
- Одна из важнейших демографических особенностей XXI в. состоит в увеличении как **прогрессирования старения населения многих стран мира**, относительной, так и абсолютной численности людей старших возрастов.

Старение

- Продолжительность жизни определяется сложным взаимоотношением процесса старения и процесса, направленного на сохранение жизнеспособности организма, увеличение продолжительности жизни, получившего название **«витаукт»**.
- Все сдвиги показателей обмена веществ и функции, развивающиеся с возрастом, относятся к одному из трех типов изменений:

Старение

- Прогрессивно **снижающиеся** (сократительная функция сердца, функция пищеварительных и ряда эндокринных желез, память и др.).
- Существенно **не изменяющиеся** (уровень сахара крови, кислотно-щелочное равновесие и др.).
- Прогрессивно **возрастающие** (активность ряда ферментов, содержание холестерина, лецитина и др.)
- Существенные возрастные различия в надежности гомеостаза выявляются при функциональных нагрузках.

Старение

- Для старения характерны гетерохронность - различие во времени наступления старения отдельных органов и тканей.
- **Гетеротопность** - неодинаковая выраженность старения в различных органах.
- **Гетерокинетичность** - развитие возрастных изменений с различной скоростью.
- **Гетерокатефтенность** - разнонаправленность возрастных изменений клеток и органов.

Старение

- Различный баланс процессов старения и витаукта определяет биологический возраст человека, объект и степени возрастных изменений.
- Несмотря *на общность фундаментальных механизмов старения существуют индивидуальные особенности его течения*, различные синдромы старения.
- Различают синдромы ускоренного (преждевременного) и замедленного старения.
- Ускоренное старение способствует раннему развитию возрастной патологии, замедленное — долголетию.

Старение

- Старение – разрушительный процесс, который развивается из-за нарастающих с возрастом повреждений организма, вызванных внешними и внутренними факторами.
- Прежде всего, он проявляется **во внешних признаках и на уровне систем органов, в изменении физиологических функций, гибели клеток, снижении приспособительных возможностей организма**, приводя в итоге к развитию возрастных патологий и увеличению вероятности смерти.

Старение

- **К старости разрушительные процессы в клетке начинают доминировать над восстановительными процессами. Процесс старения ведет к замедлению обмена веществ (метаболизма), изменению в деятельности отдельных функциональных систем организма.**
- **С возрастом значительно снижается сократительная способность сердца, работоспособность многих нервных центров.**

Старение

- **Падает активность ферментов, обеспечивающих функционирование пищеварительных желез.**
- **Изменяется нейрогуморальная регуляция.**
- **Замедляется синтез и гормонообразование в эндокринных железах и железах внутренней секреции.**
- **Снижается секреция в гипофизе, эпифизе, щитовидной и паращитовидной железах, надпочечниках, тимусе, половых железах и некоторых других железах внутренней и внешней секреции.**

Внешние признаки старения

- В процессе старения меняются общие размеры тела, его форма, состояние кожи и ее производных.
- ***Рост.*** Уплотнение с возрастом межпозвонковых дисков и увеличение сутулости приводит к сокращению длины тела при старении.
- Наиболее выражено увеличение сутулости после 65 лет, но она может проявляться уже после 40 лет. Уменьшение роста происходит после 60 лет ***в среднем на 0,5–1 см за пятилетие.***

Внешние признаки старения

- ***Масса тела.*** Масса также снижается от периода зрелости в пожилом и старческом возрасте и особенно у долгожителей.
- ***Возрастное уменьшение массы тела у мужчин выражено больше, чем у женщин.***
- Количество мышечной ткани наиболее велико и относительно постоянно в 20–30 лет, затем начинается вначале слабое, а в дальнейшем все нарастающее ее снижение, особенно после 50 лет.

Внешние признаки старения

- ***Кожа.*** Возрастные изменения кожи начинаются обычно после 40 лет.
- Они особенно сказываются на структуре верхнего (эпидермального) слоя, который утончается и уплотняется. К 80 годам его толщина на 25% меньше, чем в 30 лет. Температура кожи снижается, особенно у долгожителей. Это объясняется общим понижением обменных процессов, но отчасти связано и с ухудшением кровоснабжения и изменениями в потовых железах.

Внешние признаки старения

- ***Кожа.*** Возрастные изменения кожи выражается в изменении числа потовых желез.
- Из-за уменьшения их числа ослабляется выделительная функция кожи. Значительные изменения претерпевает и волосяной покров.
- Начиная уже с 30 лет , уменьшается количество волос, они седеют, так как клетки волосяных луковиц теряют способность образовывать пигмент.

Старение систем органов

- ***Мышечная система и скелет.*** Со стороны мышечной системы происходит снижение силы сокращения поперечно-полосатой мускулатуры, атрофия мышц, быстрое развитие утомления.
- Наиболее частым признаком старения в возрасте старше 45–50 лет является разрежение костной ткани – остеопороз.
- ***Возрастной остеопороз – универсальный общебиологический процесс, развивающийся у человека.***

Старение систем органов

- ***Мышечная система и скелет.*** В его основе лежит сложный комплекс преимущественно атрофических изменений кости, которые проявляются на всех уровнях ее организации.
- Плотность кости у мужчин в возрасте 70 лет составляет 70% от нормальной плотности, у женщин – 60 %.
- На проявления остеопороза, помимо возраста, влияют эндокринные нарушения, недостаточное питание, пониженная двигательная активность.

Старение систем органов

- ***Мышечная система и скелет.*** Для стареющих людей типичны также явления остеохондроза позвоночника. При этом наблюдается деструктивные изменения хрящевой ткани межпозвонковых дисков. В старших возрастах они встречаются в 83–98 % случаев.
- Обычно эти изменения происходят ***в шейном и пояснично-крестцовом отделах*** (пояснично-крестцовый радикулит).

Старение систем органов

- *Нервная система и органы чувств.*
Структурное старение нервной системы проявляется в уменьшении количества нервных клеток – нейронов.
- Это может происходить вскоре после рождения, но заметная их потеря отмечается довольно поздно, начиная с 50–60 лет, и происходит неравномерно в разных зонах головного мозга стариков.
- *Утрата нейронов в коре головного мозга стариков может достигать 40–50 % и более.*
Например, вес мозга мужчин 20–30 лет равен в среднем 1394 г, а в 90 лет – всего 1161 г.

Старение систем органов

- ***Нервная система и органы чувств.***
Возрастные явления отмечаются также ***в спинном мозге и периферической нервной системе***, а также во всех звеньях вегетативной нервной системы.
- С возрастом происходят значительные нарушения в функционировании органов зрения и слуха, что существенно ограничивает приспособительные возможности человека.

Старение систем органов

- ***Нервная система и органы чувств.*** Вкус – эволюционно древнее чувство, которое формируется очень рано и сохраняется до глубокой старости.
- По некоторым данным, около 80 % людей старше 60 лет имеют ослабление вкусовой функции, предположительно, в наибольшей степени к сладкому.
- Объективно отмечают уменьшение числа вкусовых луковиц с возрастом, начиная с 45 лет, хотя не исключены и компенсаторные процессы.

Старение систем органов

- ***Сердечно-сосудистая система.*** Признаки старения сердечно-сосудистой системы становятся заметны уже после 40 лет.
- Существенные изменения затрагивают, прежде всего, артерии, несущие обогащенную кислородом кровь. В их стенках откладываются липиды, особенно холестерин, что приводит к снижению эластичности сосудов.
- Начиная с третьего десятилетия, и особенно после 60–65 лет, на стенках сосудов откладываются соли кальция.

Старение систем органов

- ***Сердечно-сосудистая система.*** Как следствие, происходит постепенное уменьшение эластичности стенок артерий, способности к расширению и сужению, ослабление кровотока.
- Кровоток по сосудам головного мозга 75-летнего человека уменьшается на 20% по сравнению с 30-летним.
- С возрастом происходят изменения и в венах – увеличивается площадь поперечного сечения, извилистость. Особенно заметными становятся подкожные вены на висках, шее, кистях рук.

Старение систем органов

- *Сердечно-сосудистая система.* Вены на ногах иногда приобретают вид шнурков или желваков.
- Возрастные изменения затрагивают и сеть мельчайших кровеносных сосудов – капилляров.
- *Ухудшение кровоснабжения охватывает самые разные системы организма – мозг, мышцы, внутренние органы.*
- Ослабляется общее кровоснабжение тканей и органов, что приводит к развитию переутомления у пожилых и старых людей и повышению артериального давления.

Старение систем органов

- ***Сердечно-сосудистая система.*** В сердечной мышце (миокарде) происходят склеротические изменения.
- Изменения начинаются примерно с 30 лет, особенно четко они начинают проявляться после 40 лет.
- В старческом возрасте нередко отмечается расширение и ослабление сердца, уменьшается сократительная способность сердечной мышцы, она прорастает соединительной тканью.

Старение систем органов

- ***Пищеварительная система.*** Старение пищеварительной системы, по сравнению с другими системами, выражено довольно умеренно.
- Наиболее выражены возрастные изменения ***в ротовой полости. Это ослабление жевательной мускулатуры и костей лицевого отдела черепа.***
- Происходит уменьшение размеров нижней и особенно верхней челюсти, изменение прикуса, расположения зубов.

Старение систем органов

- ***Дыхательная система.*** Возрастные изменения в дыхательной системе связаны с разрушением межальвеолярных перегородок, что ведет к сокращению дыхательной поверхности.
- С возрастом в легких разрастается соединительная ткань, снижается эффективность кислородного обмена.
- При старении уменьшаются общая емкость легких, особенно жизненная емкость легких, которая к 75 годам достигает всего 56 % от уровня в возрасте 30 лет. Поэтому в старости легко появляется одышка при напряженной деятельности.

Старение систем органов

- ***Дыхательная система.*** Повышается опасность воспалительных заболеваний бронхов и легких, ухудшается снабжение организма кислородом.
- ***Снижается также кислородная насыщенность артериальной крови.*** Однако в старости существуют и компенсаторные механизмы улучшения функции дыхательной системы, например, учащение дыхания, приводящее к увеличению вентиляции легких.

Старение систем органов

- ***Мочеполовая система.*** В процессе старения затрагиваются все органы выделительной и репродуктивной систем.
- Почки уменьшаются в массе, особенно после 70 лет. ***К старости теряется до 1/3–1/2 основных морфофункциональных единиц почек – нефронов.***
- У человека с возрастом прогрессивно уменьшается число почечных клубочков в результате изменений, которые наступают очень рано, но развиваются медленно.

Старение систем органов

- ***Мочеполовая система.*** До 40 лет существует еще 95 % нормальных клубочков, а в 90 лет их остается всего 63 %. Изменения затрагивают и другие части нефрона. Среди глубоких стариков отмечено более выраженное снижение почечных функций у женщин.
- В репродуктивной системе происходит снижение выработки гамет и образования половых гормонов.
- У женщин овогенез прекращается по достижении ими менопаузы, у мужчин образование полноценных сперматозоидов возможно даже в преклонном возрасте.

Старение систем органов

- ***Мочеполовая система.*** Изменение гормонального профиля людей в связи с угасанием репродуктивной функции носит сложный характер.
- ***Прогрессивно снижается с возрастом концентрации у мужчин тестостерона, а у женщин эстрадиола и прогестерона.***
- Оба типа гормонов образуются организмами обоих полов, только в разном количестве.
- Указанные сдвиги сопровождаются повышением секреции эстрадиола и прогестерона у мужчин и тестостерона у женщин.

Старение систем органов

- ***Мочеполовая система.*** Содержание фолликулостимулирующего гормона у 80 – 90-летних женщин выше в 14 раз.
- Содержание лютеинизирующего гормона у 80 – 90-летних женщин выше в 5 раз, чем у 20 – 30-летних женщин.
- ***Резко нарушено у старых людей соотношение названных гормонов гипофиза, что является важной причиной нарушения репродуктивной функции в целом.***
- В процессе старения изменяется ответ ткани на половые гормоны в связи с сокращением количества клеточных рецепторов к ним.

- Процесс старения захватывает все уровни структурной организации особи – *молекулярный, субклеточный, клеточный, тканевой, органной.*
- Суммарный результат многочисленных частных проявлений старения на уровне целостного организма заключается в нарастающем с возрастом снижении жизнеспособности особи, уменьшении эффективности приспособительных, гомеостатических механизмов.

Молекулярные и клеточные проявления старения

- **Старение на молекулярном и клеточном уровнях проявляется в различных процессах: изменении ультраструктур клеток, снижении клеточной пролиферации и т.д.**
- **На клеточном уровне старение возникает в разных структурах (ядре, мембранах, митохондриях) и разных типах клеток (нервных, секреторных, иммунных, печеночных и др.).**

Молекулярные и клеточные проявления старения

- **Существуют отличия в старении различных типов клеток.**
- **Они в значительной мере определяются *спецификой их функций*, которая зависит от особенностей биохимических процессов в клетках.**
- **С возрастом в результате молекулярных изменений нарушаются некоторые механизмы генерации энергии в клетке.**

Молекулярные и клеточные проявления старения

- **С возрастом прогрессивно возрастает чувствительность многих клеток и тканей к гуморальным, химическим факторам, снижается активность ряда ферментов.**
- **Увеличивается содержание в клетке определенных ионов, наличие в крови таких веществ, как холестерин и лецитин.**
- **В каждой клетке организма, наряду с разрушительными изменениями, происходят приспособительные сдвиги, процессы восстановления.**

Молекулярные и клеточные проявления старения

- **С возрастом интенсивность репарации ДНК меняется в некоторых типах клеток.**
- **В клетках человека с возрастом происходит снижение транскрипционной активности.**
- **В стареющем организме наблюдается исчезновение некоторых типов матричной РНК, но вместе с тем происходит синтез новых типов мРНК, ранее не образующихся.**
- **Клетка на разных возрастных этапах использует различную биологическую информацию.**

Молекулярные и клеточные проявления старения

- В постмитотических нервных клетках скорость транскрипционной активности ДНК зависит от условий существования клетки и ее функционирования.
- Одна и та же функциональная нагрузка между меньшим количеством клеток приводит к более раннему падению уровня транскрипции в ядрах.
- С возрастом в ДНК эукариотических клеток отмечено снижение содержания негистоновых белков в хроматине.

Молекулярные и клеточные проявления старения

- Параллельно снижению скорости транскрипции сокращается максимальная продолжительность жизни человека.
- Старение организма затрагивает и процессы трансляции в клетке.
- В возрасте от 12 до 70 лет у людей *утрачиваются до половины гены рРНК*, в зрелом возрасте в целом снижается интенсивность синтеза белка.

Молекулярные и клеточные проявления старения

- Отмечена обратная связь между продолжительностью жизни и скоростью обмена веществ.
- Существует понятие **энергетического потенциала**, означающее общее количество расходуемой за жизнь энергии.
- Для человека величина **энергетического потенциала** составляет **3280 кДж/г** массы тела.
- Изменение потока энергии с возрастом связано со снижением количества и функционирования митохондрий в клетке.

Молекулярные и клеточные проявления старения

- В процессе старения изменения *затрагивают практически все органеллы клеток.*
- В них происходит уменьшение количества мембран в цитоплазме, сокращение объема шероховатой эндоплазматической сети, увеличение содержания микрофибрилл.
- В клетке происходит накопление различных веществ; в цитоплазме клеток человека накапливается пигмент *липофусцин.*

Молекулярные и клеточные проявления старения

- **Из-за увеличения, с возрастом, в клетке содержания липофусцина происходит снижение вдвое доли цитоплазмы у людей в возрасте 80 лет по сравнению с 40-летними.**
- **Помимо нервных клеток, липофусцин накапливается в кардиомицетах и клетках скелетной мускулатуры.**
- **По одному из мнений, липофусцин является внутриклеточным депо кислорода.**

- Термин **«старение»** можно определить как совокупность изменений, которые **постепенно и необратимо приводят к гибели организма.**
- Длительность процессов старения в организме делает затруднительным их изучение в системе ***in vivo***, поэтому механизмы старения во многом остаются загадкой.
- Самым простым способом изучения старения является наблюдение за клеточными культурами.

- Такой путь изучения старения вполне обоснован, поскольку старение всего организма, прежде всего, связано со старением клеток в нем.
- Другими словами, изменения, происходящие на клеточном уровне, в полной мере отражаются на состоянии организма в целом.
- Леонард Хайфлик с коллегами обнаружили, что *человеческие фибробласты, выделенные из эмбриональных тканей, в культуре могут делиться только ограниченное количество раз*, обычно около 50 удвоений.

- После нескольких пересадок в культуре нормальные **фибробласты входят в состояние перманентного ареста клеточного роста, это состояние было названо репликативным старением.**
- Позднее репликативное старение было описано **для разных типов клеток, полученных из организмов людей** разного возраста.
- Однако существуют исключения, многие клеточные линии, полученные из тканей человека, никогда не достигают репликативного старения.

- Клеткам, которые **никогда не достигают репликативного старения**, относятся эмбриональные зародышевые клетки и большинство клеточных линий, полученных из опухолей.
- В состоянии репликативного старения клетки характеризуются набором биологических маркеров. Наиболее очевидным маркером является арест клеточного цикла в **G1** фазе.

Репликативное старение соматических клеток

- Арест или прерывание клеточного цикла при репликативном старении - процесс необратимый в том смысле, что даже ростовые факторы не могут стимулировать клетки к делению.
- *Старые клетки сохраняют метаболическую активность и могут оставаться жизнеспособными, по существу, бесконечно долго.*
- Важным компонентом этой стабильности может служить устойчивость старых клеток к апоптозу.

Репликативное старение соматических клеток

- Старые клетки претерпевают характерные изменения в морфологии: становятся более крупными, плоскими и гранулированными. Эти клетки часто характеризуют по экспрессии в них связанной со старением β -галактозидазы, активной при **pH 6**.
- Лизосомальная гидролаза -галактозидаза в норме активна при **pH 4**.
- Когда клетки в культуре входят в состояние репликативного старения, увеличивается количество клеток, в которых -галактозидаза активна при **pH 6**.

Репликативное старение соматических клеток

- **Обнаружены специфические биологические маркеры для определения репликативного старения, которые можно разделить на несколько категорий:**
- **1. Компоненты сигнальных путей, которые индуцируют и поддерживают состояние старения.**
- **К таким компонентам относятся индукция ингибиторов циклин-зависимых киназ *p16* и *p21*.**

Репликативное старение соматических клеток

- **2. Маркеры генотоксического стресса, такие как, очаги повреждения ДНК и их ко-локализация с теломерами.**
- **3. Появление характерного типа факультативного гетерохроматина, ассоциированного со старением.**
- **4. Секреция определенных цитокинов (воспалительных) и факторов, модифицирующих ткань.**

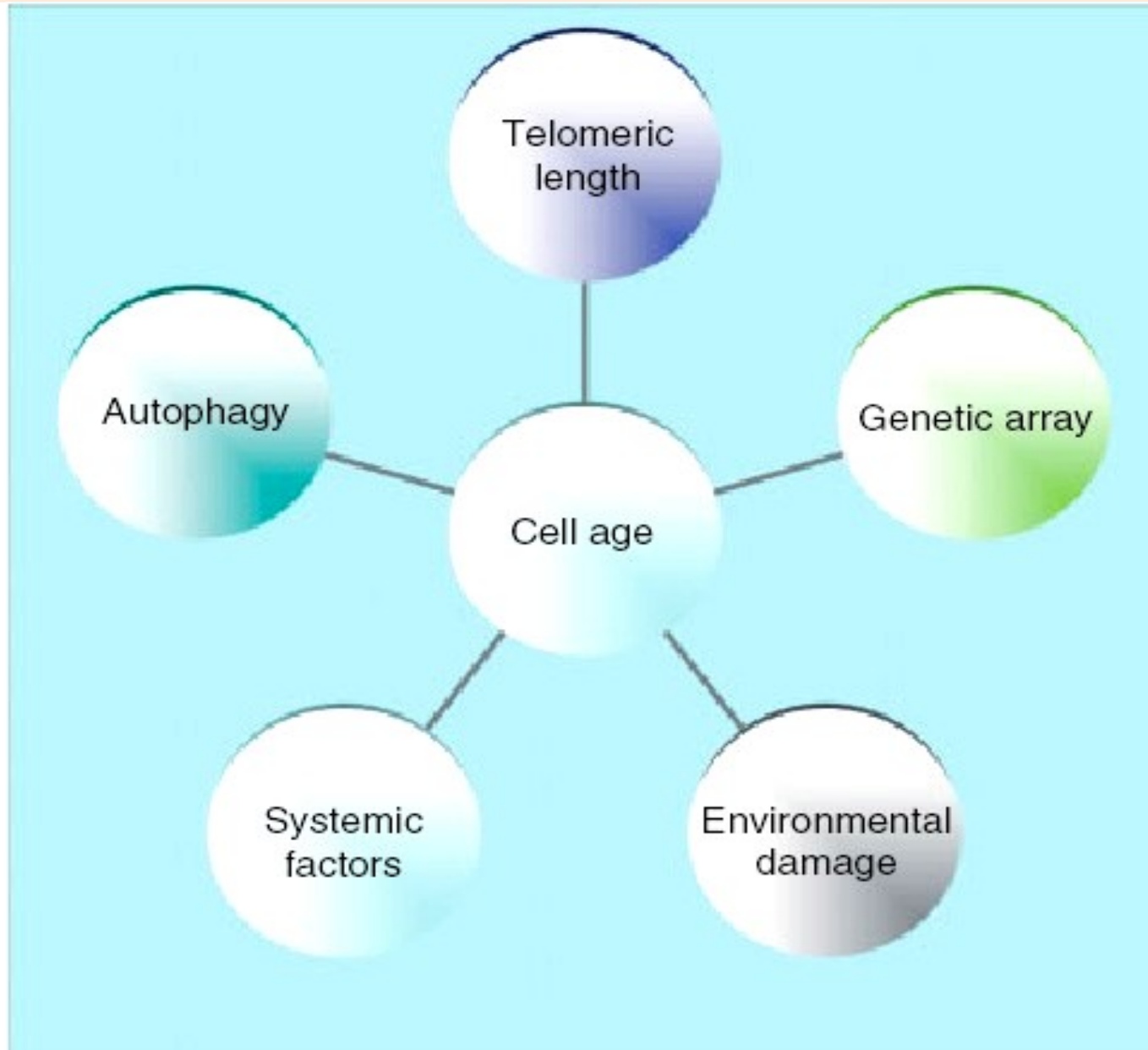
Репликативное старение соматических клеток

- В классическом варианте репликативное старение применяется для описания необратимого ареста клеточного цикла, связанного с дисфункцией теломер, в частности с их укорочением.
- Однако в последнее время ученые все чаще используют этот термин в более широком смысле.
- А именно, применяют этот термин для описания стресс-индуцированного старения.

Репликативное старение соматических клеток

- **Определенные виды стрессов могут индуцировать дисфункциональность теломер, в том числе и их укорочение.**
- **Это в свою очередь приводит к тем же механизмам, что и при классическом репликативном старении.**
- **В *данном компасе* будут описаны механизмы клеточного старения, связанного с дисфункциональностью теломер, то есть механизмы репликативного старения в классическом его варианте.**

Репликативное старение соматических клеток



Теломеры

- Теломеры - это специализированные концевые структуры хромосом, состоящие из ДНК и белков.
- *Теломеры позволяют клеткам отличать концы хромосом от двойных разрывов ДНК.*
- *Открытые концы хромосом подвергаются деградации, рекомбинации или склеиванию за счет репарации ДНК.*
- Дегградация хромосом ведет к потере генетической информации и, если не предотвратить этот процесс, то к клеточной гибели.

Теломеры



Теломеры

- Рекомбинация может привести к перестройкам, либо к уменьшению, либо к увеличению длины теломер.
- Изменение длины теломер может преждевременно запустить или, наоборот, приостановить старение клетки.
- *Склеивание теломер приводит к образованию дицентрических хромосом.*
- Эти хромосомы разрушаются в течение митоза, порождая дополнительные двуцепочечные разрывы ДНК и нестабильность генома в целом.

Теломеры

- **Без теломер генетическая информация может утрачиваться, претерпевать перестройки или становиться нестабильной.**
- **Вследствие повреждения ДНК, многократных делений клетки в отсутствии активной теломеразы, изменения белков, ассоциированных с теломерой, теломеры могут утрачиваться или становиться нефункциональными.**
- **В ответ поврежденные теломеры клетки могут умереть, состариться, что сопровождается арестом клеточного цикла.**

Теломеры

- **Подобные эффекты, безусловно, могут вызвать сильные последствия для всего организма человека, который содержит как митотические, так и постмитотические клетки.**
- ***Сейчас доподлинно известно, что нефункциональные теломеры могут способствовать развитию опухоли.***
- **Однако при развитии опухоли для того, чтобы выжить, раковые клетки должны приобрести механизмы стабилизации и восстановления теломерной функции.**

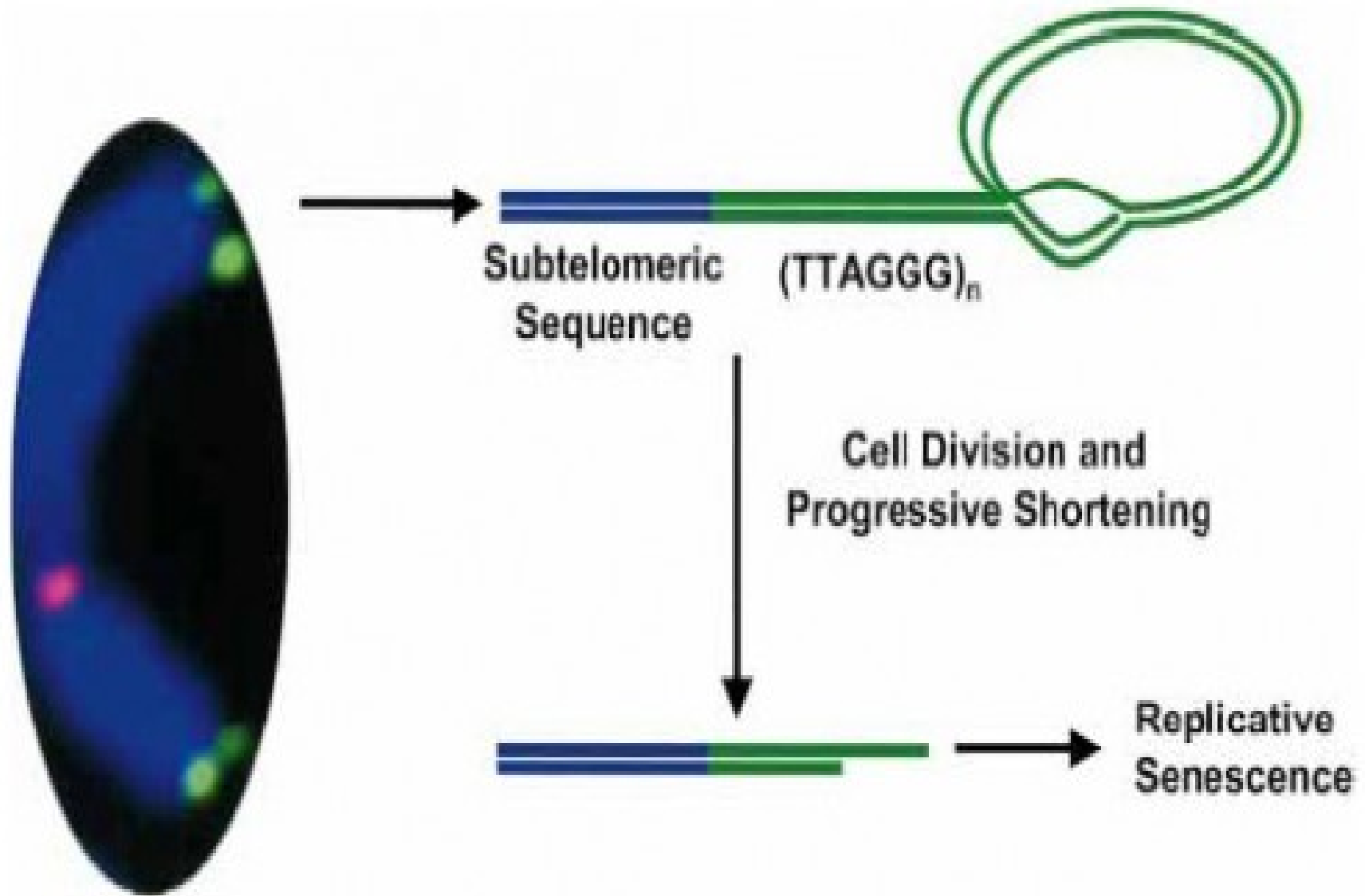
Теломеры

- Существуют доказательства того, что **нефункциональные теломеры могут способствовать старению клеток** и индуцировать развитие возрастных патологий.
- Таким теломерным возрастным патологиям относятся сосудистые заболевания, слабое заживление ран и иммунологическое старение.
- В определенных тканях стабилизация теломер может предотвращать или замедлять развитие ассоциированных со старением процессов.

Теломеры. Теломерная ДНК

- Теломеры человека состоят из простой последовательности **5' -TTAGGG- 3'** , повторяющейся сотни и тысячи раз на каждом конце хромосомы.
- Большинство участков теломер являются двуцепочечными ДНК, но конец каждой теломеры представляет собой одноцепочечный **3' - G**-хвост.
- Этот хвост является субстратом для теломеразы, клеточной обратной транскриптазы, которая может добавлять теломерную ДНК к концу хромосомы.

Теломеры. Теломерная ДНК



Теломеры. Теломерная ДНК

- Этот хвост является субстратом для теломеразы, клеточной обратной транскриптазы, которая может добавлять теломерную ДНК к концу хромосомы.
- Структура теломеры защищает **G-хвост** от деградации и, в некоторой степени, от нерегулируемого удлинения теломеразой.
- Длина **TTAGGG** участков человеческих теломеров варьирует в пределах **10-15 kb** килобаз.
- Длина теломер также варьирует в разных соматических клетках одного организма.

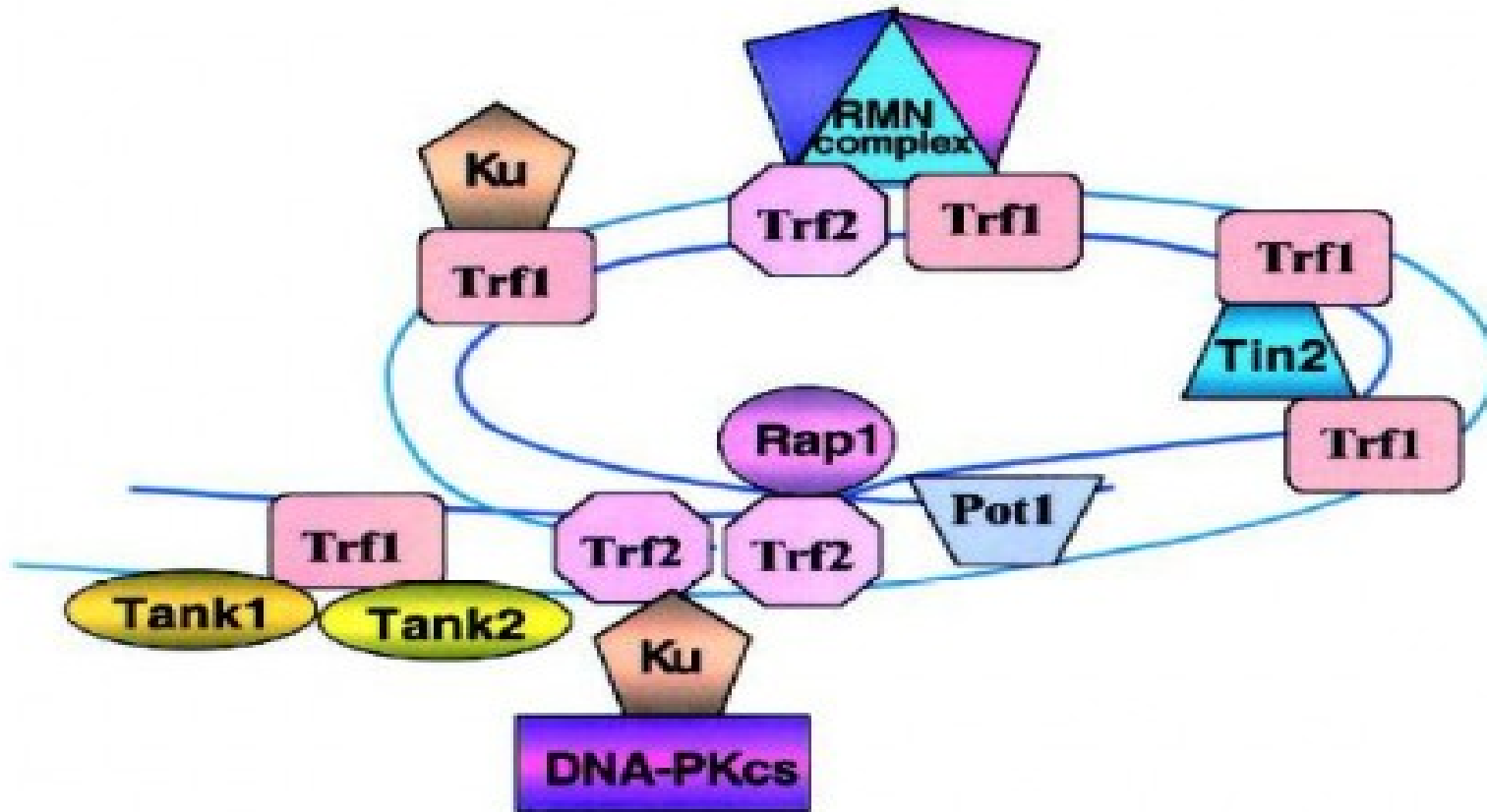
Теломеры. Теломерная ДНК

- Длина теломеры не оказывает большого влияния на старение клеток или организма.
- Вероятно, что *теломерная функция скорее зависит от структуры в целом, чем исключительно от ее длины.*
- Продолжительности жизни не зависит от длины теломеров или от числа тандемных повторов **TTAGGG** участков в разных соматических клетках.

Белки, связанные с теломерой

- Было идентифицировано несколько белков, которые ассоциированы с теломерами человека.
- *Эти белки регулируют структуру теломер и контролируют их длину.*
- Некоторые белки исключительно связаны теломерами.
- Белки другой группы локализуются в ядерных или клеточных компартментах.

Белки, связанные с теломерой



Белки, связанные с теломерой

- У человека два белка, **TRF1** и **TRF2**, напрямую и специфически связаны с двуцепочечной теломерной ДНК.
- Третий белок, **POT1**, специфически связан с одноцепочечным **G-хвостом**.
- **TRF2** и **POT1** особенно важны для стабилизации структуры теломеры и защиты концов хромосом от деградации и слипания.
- Два дополнительных ассоциированных с теломерой белка у человека, **TIN2** и **hRAP1** также специфически локализованы на теломере, но не напрямую, а за счет связывания с **TRF1** и **TRF2**, соответственно.

Белки, связанные с теломерой

- Эти белки вместе с **TRF1** контролируют длину теломер.
- Они не действуют подобно теломеразе, а скорее регулируют теломерную структуру.
- Белки **TRF1** и **TRF2** способны открывать доступ теломеразе к **G-хвосту**.
- **TRF1**, **hRAP1** и **TIN2** также помогают стабилизировать структуру теломеры.

Белки, связанные с теломерой

- Две поли-АДФ рибоз-полимеразы (***PARP***), ***TANK1*** и ***TANK2***, ферменты, обычно ассоциированные с репарацией ДНК и сохранением стабильности хромосом.
- Эти ферменты взаимодействуют с ***TRF1***. Их роль в сохранении структуры и функциональности теломер пока не до конца изучена.
- Несколько белков, участвующих в репарации ДНК, также локализуются вблизи теломер.

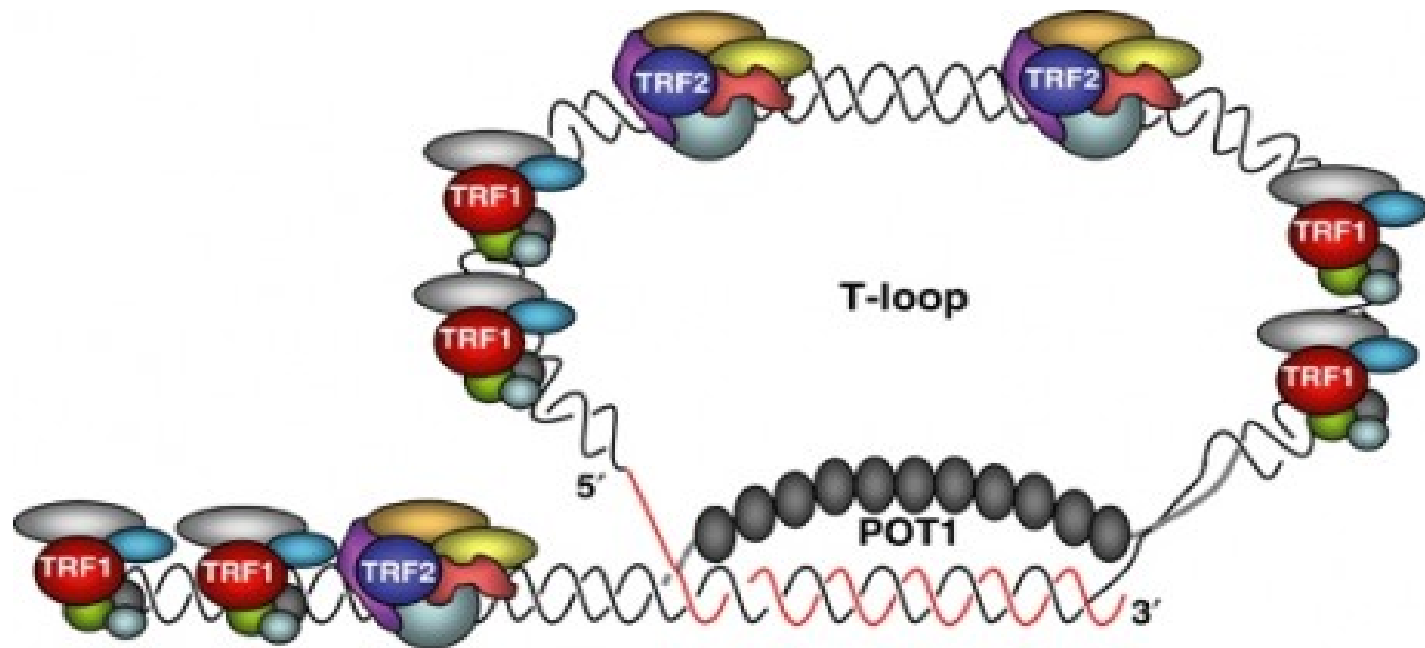
Белки, связанные с теломерой

- Одним из примеров является **Ku**, компонент ДНК-зависимой протеин киназы (**DNA-PK**), связывающий концы ДНК.
- **Ku**, компонент важен для репарации двуцепочечных разрывов путем негомологичного соединения концов (**NHEJ**).
- **DNA-PK**, помимо репарации ДНК, участвует в сохранение и теломер.
- **DNA-PK** совместно с **TRF2** необходимы для специфичного процессинга теломер после их репликации в S фазе. Более того, **комплекс RMN**, важный для репарации ДНК, может функционировать вблизи теломеры.

Структура теломеры

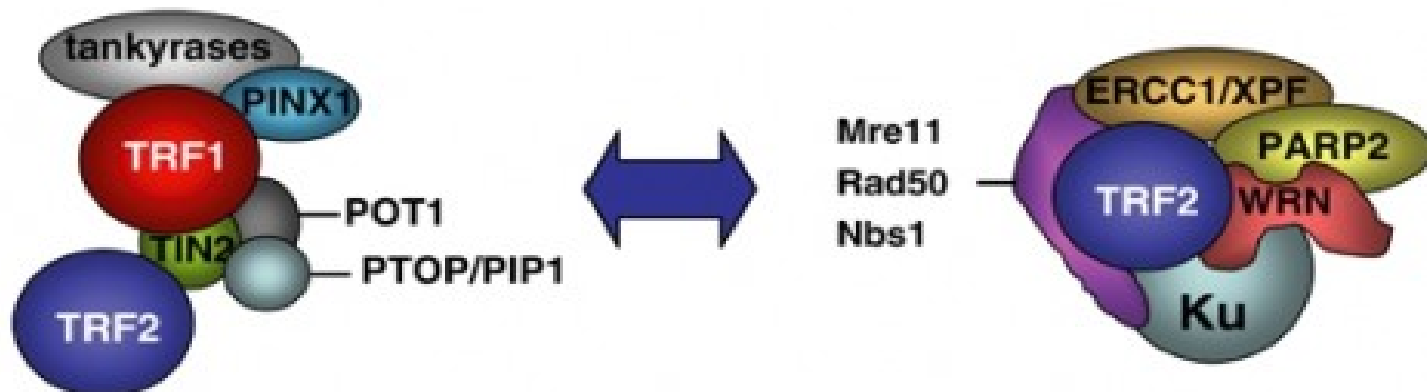
- Теломер представляют собой большую петлю, наподобие лассо, которая называется ***t петлей***.
- Теломерные ***t петли*** были выделены из людей и простейших, что свидетельствует об их эволюционно консервативной структуре.
- У людей размер ***t петли*** коррелирует с длиной теломеры.
- В нормальных человеческих лимфоцитах размер ***t петли*** составляет 3 kb.
-

Структура теломеры



Telomere length control

Telomere capping



Структура теломеры

- Формирование теломерных ***t* петель** зависит от ***TRF2***.
- Сохранение теломерных ***t* петель** стабилизируется за счет других связанных с теломерой белков, особенно за счет ***TRF1*** и ***TIN2***.
- ***t* петли** защищают теломеры от дегградации и склеивания, и регулируют длину теломер. Известно, что ***G-хвост*** утоплен в теломерную двуцепочечную ДНК в месте соединения ***t петли*** и хвоста.

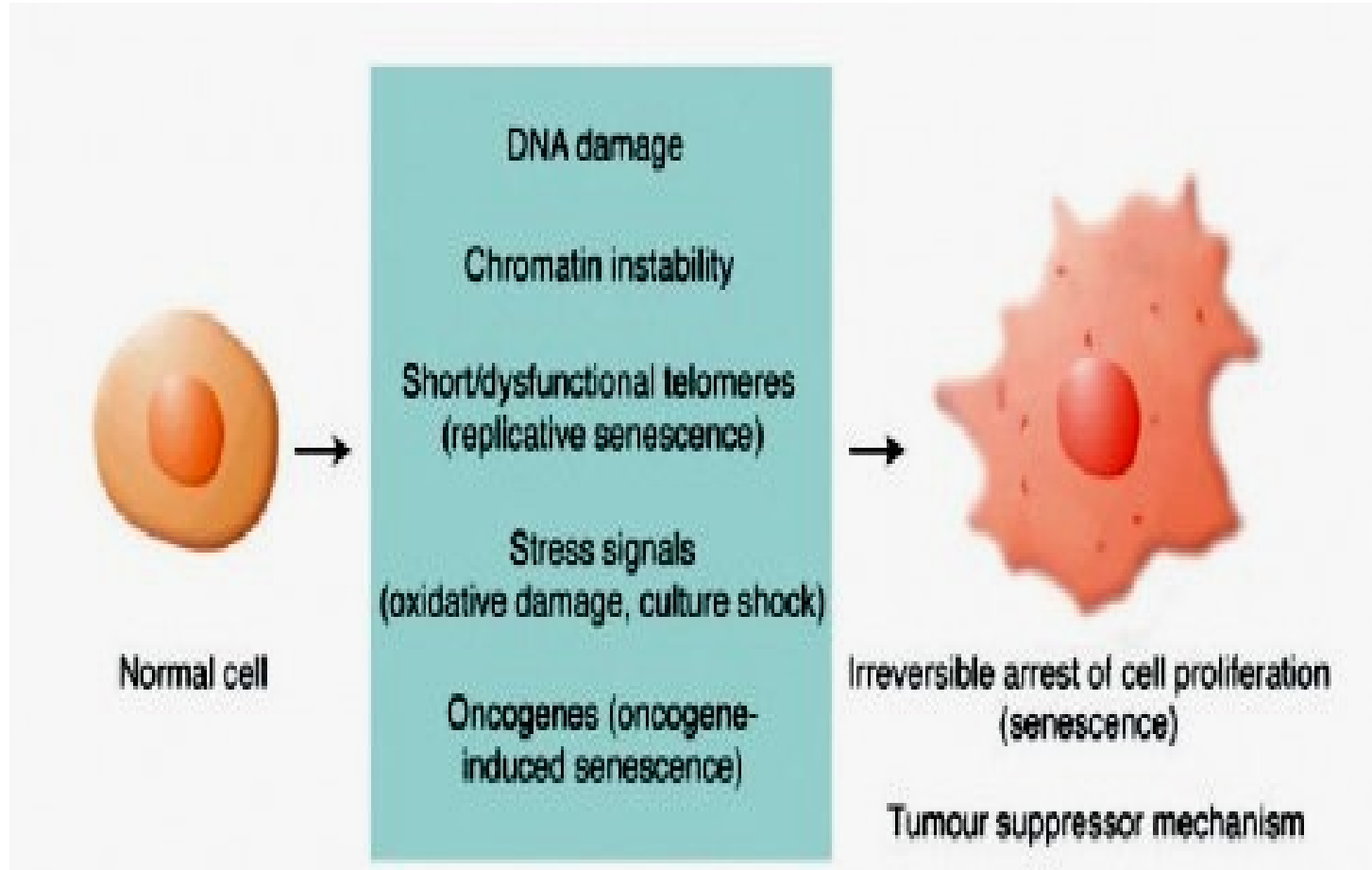
Структура теломеры

- ***t петля*** может обеспечивать структуру, которая лишена распознаваемых «концов» ДНК и поэтому не имеет сходства с двуцепочечными разрывами.
- Она также может защищать ***G-хвост*** от деградации и ограничивать доступ теломеразы к ее субстрату.
- Разрушение ***t петли*** приводит к клеточному ответу, который, по крайней мере, в некоторых случаях имеет сходство с клеточным ответом на двойные разрывы ДНК.

Молекулярные механизмы репликативного старения

- Теломеры укорачиваются с каждым циклом удвоения генома, то есть при каждом клеточном делении.
- Минимальная скорость укорочения теломер в человеческих клетках составляет 30-50 пар оснований на каждое деление.
- Прогрессивное укорочение теломер приводит, в конечном счете, к урезанию теломер до критической длины или вызывает изменения в структуре теломер.
- Это приводит к потере теломер-связывающих белков и впоследствии к активации процесса старения.

Молекулярные механизмы репликативного старения



Молекулярные механизмы репликативного старения

- Дополнительная экспрессия ***TERT*** -***каталитической субъединицы теломеразы*** может предотвращать укорочение теломер и стимулировать клеточный рост, опосредованный старением.
- Ингибирование теломеразы в бессмертных (иммортализованных) клетках ограничивает их репликативный срок жизни.
- Однако большинство клеток не экспрессируют теломеразу и отвечают на дисфункцию теломер необратимым арестом клеточного цикла.

Молекулярные механизмы репликативного старения

- **Механизмы, по которым распознаются укороченные теломеры и активируется программа старения, пока не до конца понятны.**
- **Было предложено несколько гипотез влияния укорочения теломер на старение, включая индукцию ответа на повреждения ДНК и активацию обычно молчащих «генов старения», локализованных в субтеломерных участках.**

Молекулярные механизмы репликативного старения

- **Были идентифицированы гены, экспрессия которых изменяется при старении клеток.**
- **Однако до сих пор, не доказано являются ли эти изменения экспрессии генов причиной или следствием старения.**
- **Исследования молекулярных механизмов старения осложняются тем фактом, что старение не является уникальным клеточным процессом.**
- **Механизмы старения существенно отличаются у клеток, полученных из различных видов животных.**

Молекулярные механизмы репликативного старения

- В отличие от человеческих фибробластов, мышинные фибробласты экспрессируют теломеразу и имеют очень длинные теломеры.
- Однако после нескольких пассажей в культуре мышинные фибробласты начинают стареть.
- Это не зависит от укорочения теломер и, возможно, опосредуется окислительным стрессом.

Молекулярные механизмы репликативного старения

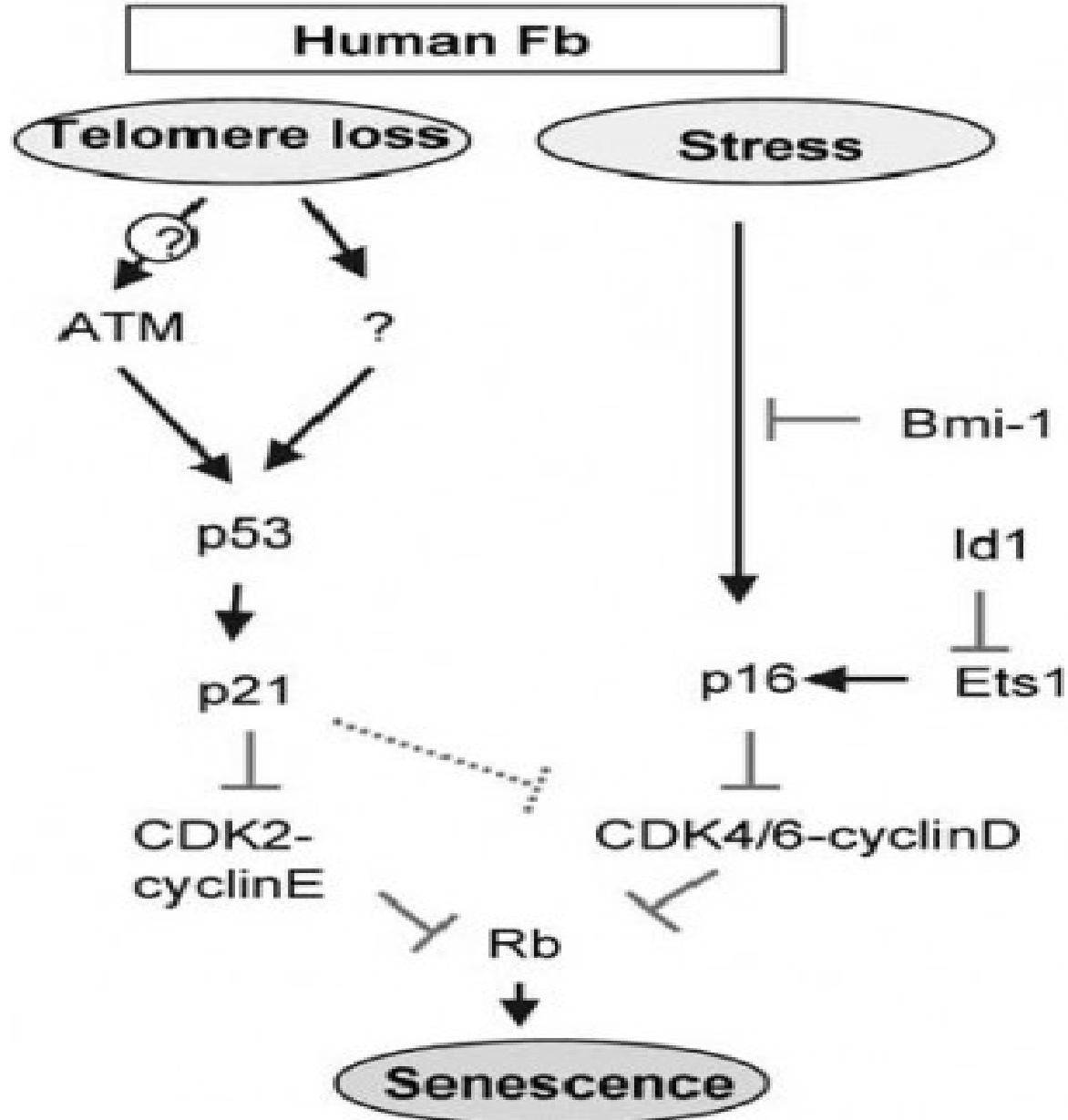
- **Даже разные типы клеток, полученные из одного и того же животного, могут существенно различаться по механизмам старения.**
- **Человеческие фибробласты начинают стареть после ограниченного числа клеточных делений в культуре, а экспрессия теломеразы отменяет этот процесс.**
- **Напротив, человеческие эпителиальные клетки молочной железы быстро переходят в состояние ареста клеточного роста, которое не связано с укорочением теломер, но опосредуется активацией ингибитора циклин-зависимых киназ **p16**.**

Молекулярные механизмы репликативного старения

- Субпопуляция клеток, инактивированным **p16** выходит из состояния ареста и продолжает делиться до наступления вторичного ареста клеточного роста, который на этот раз уже связан с укорочением теломер.
- Эти отличия являются отражением различий в экспрессии ряда генов в этих старых клетках, что говорит о том, что существует множество путей старения.
- Различные пути старения, тем не менее, сходятся на двух белках **p53** и **pRb**.

- С использованием разных подходов при подавлении экспрессия **p53**, четко установлено его роль в старении.
- Инактивация **p53** способна задерживать, хотя и не отменять, репликативное старение в человеческих клетках.
- В старых клетках **p53** мРНК и уровни белка по большому счету не изменяются, но **p53** становится фосфорилированным и его активность, как транскрипционного фактора, повышается в процессе старения.

Пути репликативного старения



Пути репликативного старения

- Каким образом **p53** активируется за счет укорочения теломер, пока остается неясным.
- Критически короткие теломеры, утрачивают свою структуру и связь с регуляторными белками.
- Эти белки индуцируют клеточный ответ, такой же, как индуцируется на повреждения ДНК, что приводит к активации **ATM/ATR** и **Chk1/Chk2**, которые, в свою очередь, приводят к фосфорилированию и активации **p53**.

Пути репликативного старения

- Одной из мишеней **p53** является ингибитор циклин-зависимых киназ **p21**.
- Экспрессия **p21** повышается в процессе репликативного старения.
- Активация **p21** зависит от сигналов, инициируемых укорочением теломер, поскольку экспрессия **TERT** блокирует эту активацию.
- Экспрессия **p21** в течение репликативного старения регулируется по двум механизмам, **p53-зависимому и p53-независимому**.

Пути репликативного старения

- Клеточный ответ приводит к активации **ATM/ATR** и **Chk1/Chk2**, которые, в свою очередь, приводят к фосфорилированию и активации **p53**.
- Гиперэкспрессия p21 индуцирует арест клеточного роста в некоторых клетках.
- Делеция p21 может отсрочивать арест клеточного роста, связанный со старением.
- Функции **p53** в старении заключаются, по крайней мере, частично, в индукции **p21**.

Пути репликативного старения

p16-pRb путь

- Ингибирование **p53** и **pRb** дает возможность клеткам достигать более 50 делений.
- Эти результаты привели к развитию концепции, что два пути ответственны за индукцию старения, и они действуют параллельно друг другу.
- **pRb** является центральным регулятором прохождения клеточного цикла.
- Гиперфосфорилированный **pRb** позволяет проходить клеточный цикл, тогда как гипофосфорилированный **pRb** предотвращает его прохождение.

Пути репликативного старения

- ***pRb*** преимущественно действует через инактивацию ***E2F*** семейства факторов транскрипции, ответственных за транскрипцию нескольких генов, вовлеченных в ***G1/S*** переход и синтез ДНК.
- Фосфорилирование ***pRb*** зависит от циклин-зависимых киназ (***CDK***), которые управляют прохождением через разные фазы клеточного цикла.
- Инактивация ***G1/CDK***, ответственных за фосфорилирование ***pRb***, предотвращает переход из ***G1*** фазы в ***S*** фазу и блокирует клеточный цикл, индуцируя, в том числе, репликативное старение.

Пути репликативного старения

- Ингибиторы циклин-зависимых киназ (**CDKI**) ингибируют активность **CDK**. **CDKI p16** нарушает и ингибирует активности **CDK4** и **CDK6**, предотвращая прохождение клеточного цикла.
- Экспрессия **p16** увеличивается в некоторых старых человеческих фибробластах, но существуют данные, которые показывают, что индукция **p16** не всегда связана с укорочением теломер.

Пути репликативного старения

- Экспрессия **p16** повышается после запуска старения в клетках, в отличие от быстрого увеличения экспрессии **p21** в клетках только входящих в состояние репликативного старения.
- Старая популяция человеческих клеток в культуре представляет собой некую мозаику, в которой некоторые клетки экспрессируют **p16**, тогда как другие экспрессируют **p21**.

Пути репликативного старения

- Существует связь между укорочением теломер и ***pRb*** путем.
- Предполагается, что точкой пересечения этих двух путей может служить ***p21***.
- В ответ на укорочение теломер активация p21 может приводить к ингибированию фосфорилирования ***pRb***.
- Это выстраивает ***p53-p21*** и ***pRb*** в один общий процесс. Существуют примеры, что инактивация либо ***p53***, либо ***pRb*** может существенно задерживать начало старения, подтверждая линейность пути ***p53-pRb***.

Пути репликативного старения

- Необходимость ингибирования обеих, и **p53** и pRb, чтобы предотвратить начало репликативного старения в человеческих клетках, говорит о наличии двух параллельных путей.
- Опять же следует заметить, что **p53-p21-pRb** путь преимущественно ответственен за старение, индуцированное укорочением теломер, тогда как **p16-pRb** путь опосредует преждевременное старение, индуцированное стрессом.

Пути репликативного старения

- В зависимости от типа клеток, а также стрессирующих воздействий для предотвращения старения необходима инактивация либо **p53-p21-pRb**, либо **p16-pRb** путей по отдельности или обоих путей вместе.
- **p53** и **pRb-p16** пути работают совместно для остановки пролиферации клеток.
- Возможно, что путь **p53**, вовлекающий **p21**, активируется заблаговременно, тогда, как **p16** превалирует при сильном физиологическом стрессе и сохраняет клетки в состоянии ареста.

Пути репликативного старения

- **Онкогенез** - это многоэтапный процесс, в результате которого нормальные клетки приобретают изменения в ряде определенных генов, связанных с раком.
- Частота мутаций в человеческих клетках составляет 1 на 10 млн.
- Процесс старения ограничивает деление (пролиферацию) нормальных клеток сомы.
- Ограниченная пролиферация препятствует накоплению необходимых мутаций, требуемых для формирования опухоли.

Пути репликативного старения

- В отличие от нормальных соматических клеток, опухолевые клетки бесконечно делятся в культуре, и эта ***способность бесконечного деления (бессмертие) является одним из признаков раковых клеток.***
- Более 90% раковых клеток избегают старения ***посредством реактивации теломеразы,*** тогда как другие удлиняют свои теломеры ***посредством альтернативного механизма удлинения теломер,*** основанного на гомологичной рекомбинации.

Пути репликативного старения

- Нормальные человеческие клетки в культуре рано или поздно, но обязательно, входят в состояние репликативного старения.
- Никогда не наблюдается спонтанная иммортализация нормальных человеческих клеток, и даже обработка клеток мутагенами индуцирует образование бессмертных клонов с очень низкой частотой.
- Основными регуляторами процесса репликативного старения являются гены ***p53*** и ***pRb***, и мутации именно этих генов чаще всего встречаются во многих типах опухолевых клеток.

Пути репликативного старения

- **Существует четкая связь между состоянием теломер и подавлением опухоли.**
- **Экспрессия теломеразы в нормальных человеческих фибробластах усиливает их неопластическую трансформацию в культуре, и, наоборот, ингибирование теломеразы в опухолевых клетках ограничивает их рост.**
- **Дефицитных по теломеразе организмах укорочение теломер участвует в подавлении опухоли.**

Пути репликативного старения

- Недавно было продемонстрировано присутствие старых клеток в некоторых предраковых тканях людей.
- **Онкоген-индуцированное старение** является процессом, который действительно происходит *in vivo*.
- Важно, что онкоген-индуцированное старение является активным процессом в ответ на онкогенный стимул, и, **зачастую, является защитным механизмом, направленным против развития опухоли.**

Взаимосвязь между старением клеток и старением организма

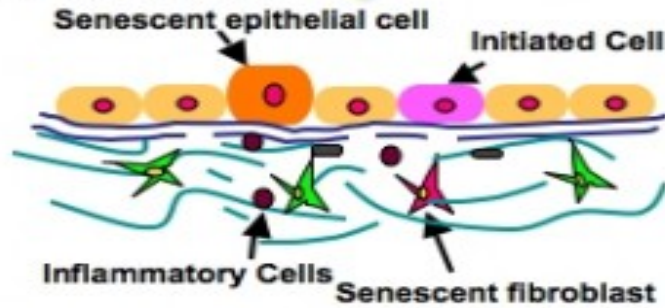
- **Старение клеток индуцируется различными типами клеточных стрессов, включая теломерную дисфункцию.**
- **Старые клетки устойчивы к апоптозу и они могут накапливаться в течение всей жизни организма.**
- **Реальная скорость накопления старых клеток *in vivo* не известна. При запуске процесса старения клеток экспрессия их генов претерпевает впечатляющие изменения.**

Взаимосвязь между старением клеток и старением организма

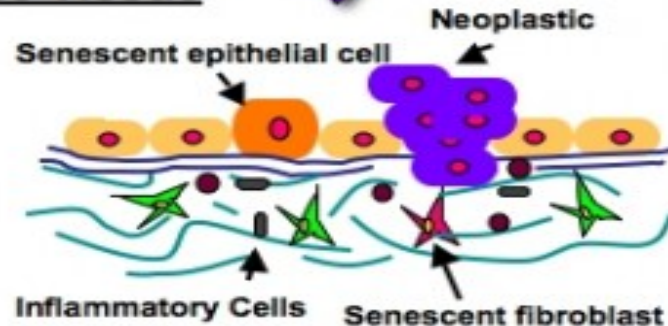
Young Tissue



Old/Stressed Tissue



Neoplastic Tissue



Взаимосвязь между старением клеток и старением организма

- **Старые фибробласты изменяют экспрессию некоторых генов, включая те, которые кодируют протеазы, ингибиторы протеаз, ростовые факторы, хемокины, ангиогенные факторы и белки внеклеточного матрикса.**
- **Поскольку каждая клетка в организме находится в окружении других клеток, взаимодействующих друг с другом, то изменения секреторного профиля старых клеток меняют тканевое микроокружение и влияют на функции соседних клеток.**

Взаимосвязь между старением клеток и старением организма

- Старение клеток понижает способность тканей к **самообновлению**, этот процесс может также способствовать старению организма путем влияния на соседние клетки через секреторные молекулы и за счет нарушения целостности и гомеостаза тканей.
- Обнаружение маркеров, ассоциированных со старением, в местах развития возрастных патологий дает дополнительные основания предполагать о наличии связи между клеточным старением и старением организма.

Взаимосвязь между старением клеток и старением организма

- **Обнаружение маркеров, связанных со старением, в местах развития возрастных патологий дает дополнительные основания предполагать о наличии связи между клеточным старением и старением организма.**
- **Изменения экспрессии генов в старых клетках являются факторами развития атеросклероза.**
- **Также была обнаружена связь между клеточным старением и другим возрастным заболеванием, остеоартрозом.**

Взаимосвязь между старением клеток и старением организма

- Характерным заболеванием пожилых мужчин является доброкачественная гиперплазия простаты.
- Болезнь характеризуется ростом зоны перехода простаты вследствие пролиферации эпителиальных и стромальных клеток. ***Интересно, что эта пролиферация происходит из-за наличия старых эпителиальных клеток, обнаруженных в этой области.***
- Эти клетки секретируют цитокины ***IL-1*** и ***IL-8***, которые стимулируют секрецию стромальных факторов роста, что в свою очередь индуцирует пролиферацию нестарых эпителиальных клеток.

Взаимосвязь между старением клеток и старением организма

- **Присутствие старых клеток может способствовать прогрессированию соседних предраковых клеток и, следовательно, развитию рака в старых тканях.**
- **С другой стороны, клеточное старение может защитить организм человека от опухоли.**
- **Однако если клеточное старение также способствует старению организма, вероятно, что это является примером эволюционно антагонистической плейотропии.**

Взаимосвязь между старением клеток и старением организма

- **Некоторые особенности, которые развивались, как защитные механизмы у человека оптимальны для молодых, но могут иметь вредное влияние на старые организмы.**
- **Арест клеточного цикла, связанный с клеточным старением, может быть той самой особенностью, которая подавляет развитие опухоли в молодых людей. Напротив, измененные функции старых клеток могут оказывать вредные воздействия на пожилые организмы.**

Взаимосвязь между старением клеток и старением организма

- По-видимому, эти вредные эффекты также присутствуют и в молодых тканях, однако, в связи с тем, что количество старых клеток в организме молодых индивидуумов невелико, их вредные воздействия не являются системными.
- Когда организм стареет, старые клетки накапливаются.
- Возможно, что накопление этих клеток с измененными функциями и секреторным профилем, приводит к физиологическим изменениям и к нарушению целостности ткани и организма в целом.

Взаимосвязь между старением клеток и старением организма

- Таким образом, повреждения, теломерная дисфункция или ошибки в митогенной сигнализации могут приводить к накоплению старых клеток.
- Но их влияние может ***становиться значимым и вредоносным только в более позднем возрасте***, когда они накопятся в достаточном количестве.
- С возрастом количество клеток с онкогенными мутациями увеличивается и вероятность их встречи со старыми клетками повышается у пожилых людей.

Взаимосвязь между старением клеток и старением организма

- **Если это случается, старые клетки создают микроокружение, которое способствует усиленной пролиферации и злокачественной трансформации мутантных клеток.**
- **Таким образом, несмотря на защиту от опухоли в молодых организмах, клеточное старение, индуцированное дисфункцией теломер, может способствовать прогрессированию опухоли у старых организмов.**

Репликативное старение как основной механизм развития преждевременного старения

- **Некоторые заболевания человека связаны с неадекватным укорочением теломер.**
- **Подобные патологии могут в некоторой степени варьировать в своем проявлении, все они приводят к преждевременному старению и ранней гибели организма.**
- **В настоящее время известны три синдрома, причиной которых являются мутации в генах, кодирующих теломеразы: врожденный дискератоз, апластическая анемия, и некоторые случаи идиопатического легочного фиброза.**

Репликативное старение как основной механизм развития преждевременного старения

- Пациенты, страдающие врожденным дискератозом, обладают маленьким ростом, страдают от недоразвития половой системы и бесплодия, имеют дефекты кожи и гемопоэтической системы и обычно умирают от недостатка клеток костного мозга.
- Совсем недавно обнаруженный синдром, ***идиопатический легочный фиброз***, является гипертрофическим летальным заболеванием, связанным с прогрессивным образованием рубцов в легких, вследствие чего развивается легочная недостаточность.

Репликативное старение как основной механизм развития преждевременного старения

- Было показано, что человеческие сегментарные прогероидные синдромы связаны с клеточным старением.
- Клетки, полученные из таких пациентов, обычно обладают ограниченной жизнеспособностью *in vitro*.
- Наиболее изученными являются синдром Вернера, или прогерия взрослых, и синдром Хатчинсона-Гилфорда, или прогерия детей.

Репликативное старение как основной механизм развития преждевременного старения

- Около 50 лет назад были сделаны важнейшие открытия в понимании молекулярных механизмов старения клеток.
- Однако до сих пор остаются вопросы, на которые наука затрудняется ответить.
- Одним из основных вопросов по сей день является *необходимость поиска биологических маркеров, с помощью которых можно было бы безошибочно отличить клетку, находящуюся в состоянии репликативного старения, от нормальной клетки в стадии покоя.*

Репликативное старение как основной механизм развития преждевременного старения

- **Параметры, которые в настоящее время используются для этих целей весьма неспецифичные.**
- **Они включают необратимую ареста клеточного роста, изменения в морфологии, а также позитивное окрашивание на галактозидазу, связанную со старением, активную при рН6.**
- **Однако, что касается морфологических признаков, они весьма субъективны.**

Репликативное старение как основной механизм развития преждевременного старения

- Экспрессия же галактозидазы, активной при рН6, возможна вследствие не только старения, но и других процессов, протекающих в клетке и ткани.
- Поэтому необходим однозначный и специфический маркер или маркеры, и до тех пор, пока не появится такой маркер, сложно будет корректно определить наличие и количество старых клеток *in vivo*.

Репликативное старение как основной механизм развития преждевременного старения

- **Неоспоримые экспериментальные доказательства сейчас существуют и показывают связь между повышенной скоростью клеточного старения и усиленным старением организма.**
- **Степень, с которой клеточное старение способствует продолжительности жизни разных видов животных, сейчас остается неустановленной.**
- **Вероятно, что клеточное старение является одним из многих факторов, которые влияют или способствуют старению организма.**

Репликативное старение как основной механизм развития преждевременного старения

- За исключением *p53-p21* и *p16-pRb* путей, немного известно о компонентах генетических путей старения.
- Было идентифицировано множество генов, экспрессия которых изменяется в старых клетках.
- Но остается неизвестным, являются ли эти изменения в генной экспрессии причиной или следствием процесса старения.

Прогерия

- Прогерия, это не старение — в том смысле, в каком его понимает наука, когда говорит о продолжительности жизни, изнашивании организма и т. п.
- Эта болезнь выглядит как старение, хотя на самом деле, это тяжелое генетическое заболевание, связанное с нарушением выработки определенных белков.
- Прогерия один из редчайших генетических дефектов. При прогерии возникают изменения кожи и внутренних органов, которые обусловлены преждевременным старением организма.

Прогерия

- **Классифицируют детскую прогерия - синдром Хатчинсона-Гилфорда и прогерия взрослых - синдром Вернера.**
- **В мире зафиксировано не более 350 случаев прогерии.**
- **Причина детской прогерии — мутации гена LMNA, кодирующего ламин А.**
- **Прогерия взрослых имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Дефектный ген — WRN (ген АТФ-зависимой хеликазы).**

Синдром Хатчинсона-Гилфорда

- Причина детской прогерии - мутации гена ***LMNA***, кодирующего ***ламин А***.
- ***Ламины***- белки, из которых выстроен особый слой оболочки клеточного ядра.
- В большинстве случаев прогерия встречается спорадически.
- В нескольких семьях зарегистрирована у сибсов и кровнородственных браков, что свидетельствует о возможности аутосомно-рецессивного типа наследования.

Синдром Хатчинсона-Гилфорда

- В клетках кожи больных обнаружены нарушения репарации ДНК и клонирования фибробластов, а также атрофические изменения эпидермиса и дермы, исчезновение подкожной клетчатки.
- При рождении дети выглядят абсолютно здоровыми, первые признаки ускоренного старения начинают проявляться у малышей в возрасте 10-24 месяцев.

Синдром Хатчинсона-Гилфорда



Синдром Хатчинсона-Гилфорда



Синдром Хатчинсона-Гилфорда



Синдром Хатчинсона-Гилфорда



Синдром Хатчинсона-Гилфорда

- В городе Магура, Бангладеш в марте 2017 г. родился ребенок весь покрытый морщинами, с маленьким телом и толстым слоем волос на спине.
- Местные врачи были ошеломлены тем, что причиной его такого состояния является прогерия Хатчинсона-Гилфорда - генетическое заболевание, возникающее в результате мутации гена LMNA, кодирующего белок ламин А, который удерживает клеточное ядро.

Синдром Хатчинсона-Гилфорда

- Причиной болезни является мутация гена *LMNA*, он производит белок *преламин А*, образующий уникальную белковую сеть – *внутренний каркас ядерной оболочки*.
- Клетки теряют способность нормально делиться.
- Обнаружены нарушения в репарации ДНК, клонировании основных клеток соединительной ткани - *фибробластов и исчезновение подкожной клетчатки*.

Синдром Хатчинсона-Гилфорда

- **Ламин А/С (А,В,С)** - белки человека, принадлежащие к семейству ламинов и кодируемые геном **LMNA** на первой хромосоме - **1q21.2LMNA**.
- Ламины **А,В,С** сплетаются под мембраной клеточного ядра в слой, называемый **ядерной ламиной**.
- Они играют важнейшую роль в разборке и последующей сборке ядра при клеточном делении, закреплении хроматина в ядре.

Синдром Хатчинсона-Гилфорда

- Альтернативный сплайсинг гена **LMNA** приводит к образованию **ламина А** и **ламина С**.
- Ядерная ламина - фибриллярная сеть жесткой структуры, подстилает ядерную мембрану, непосредственно находится под ядерной мембраной, участвует в организации хроматина.
- Ядерная ламина сформирована одинаково ориентированных полимеров белков промежуточных филаментов, называемых ламинами.

Синдром Хатчинсона-Гилфорда

- Ядерная ламина представляет собой **фиброзный слой ядерной оболочки** с поровыми комплексами.
- Ядерная ламина поддерживает ядерную мембрану и контактирует с хроматином и ядерными РНК.
- В клетках позвоночных ядерная ламина формируется в основном из ламина А, ламина В и ламина С. В-ламин имеет две формы: ламин В1 и ламин В2 .

Синдром Хатчинсона-Гилфорда

- Хотя детская прогерия может быть врождённой, у большинства больных клинические признаки проявляются обычно на 2—3-м году жизни.
- Резко замедляется рост ребёнка, отмечаются атрофические изменения дермы, подкожной клетчатки, особенно на лице, конечностях.
- Кожа истончается, становится сухой, морщинистой, на туловище могут быть склеродермоподобные очаги, участки гиперпигментации.

Синдром Хатчинсона-Гилфорда

- Сквозь истонченную кожу просвечивают вены. Внешний вид больного: большая голова, лобные бугры выступают над маленьким заостренным («птичьим») лицом с клювовидным носом, нижняя челюсть недоразвита.
- Наблюдаются также атрофия мышц, дистрофические процессы в зубах, волосах и ногтях.
- Отмечаются изменения костно-суставного аппарата, миокарда, гипоплазия половых органов, нарушение жирового обмена, помутнение хрусталика, атеросклероз.

Синдром Хатчинсона-Гилфорда

- Средняя продолжительность жизни при детской прогерии 13 лет.
- Большинство источников указывают возраст смерти от 7 до 27 лет, при этом случаи достижения совершеннолетия очень редки.
- Известен только один случай пациента, пережившего 27-летний рубеж - японец, описанный Огихарой и другими в 1986 году и проживший 45 лет.

Синдром Вернера

- Синдром Вернера – это тяжелое наследственное ***аутосомно-рецессивное заболевание соединительной ткани.***
- Данное заболевание проявляется довольно неприятным симптомом – преждевременным старением кожи, также наблюдается поражение нервной, эндокринной, костной и других систем организма.
- При развитии синдрома Вернера наблюдается увеличение риска развития опасных злокачественных новообразований, которые образуются не только на внутренних органах, но и на поверхности кожи.

Синдром Вернера

- Ген, ответственный за развитие заболевания **RECQL2 (RECQ PROTEIN-LIKE 2)** расположен на хромосоме 8 в регионе **8p12**. Лocus содержит 35 экзонов.
- Молекулярно-генетической причиной заболевания являются мутации в гене **RECQL2**.
- Роль продуцируемого им **белка WRN** - поддержание геномной стабильности. **WRN** выполняет функцию **АТФ-зависимой геликазы**, участвует в процессах репарации и репликации ДНК.

Синдром Вернера

- ***В большинстве случаев патологии подвергаются мужчины,*** которые находятся в возрасте 20-30 лет.
- По состоянию на сегодняшний день пока еще не была определена связь между синдромом Вернера и прочими признаками преждевременного старения дермы – прогерия, метагерия, акрогерия.
- Главную причину развития данного заболевания на данный момент точно определить пока не удалось.

Синдром Вернера

- Организм родителей ***не испытывает никакого влияния*** по причине наличия у них в генном аппарате поврежденных генов.
- При сочетании таких поврежденных генов ребенок сильно страдает.
- Такой ребенок ***обречен на преждевременную смерть***, поскольку крайне редко пациенты с наличием синдрома Вернера доживают до 50-летнего возраста.

Синдром Вернера

- В большинстве случаев признаки синдрома Вернера появляются к 14-18-летнему возрасту, но известны случаи и более позднего начала развития заболевания, *которое происходит уже после достижения полового созревания.*
- Именно до этого момента все пациенты развиваются вполне нормально, без физических отклонений, однако со временем организм начинает подвергаться процессам истощения, которые характерны практически для всех жизненно важных систем организма.

Синдром Вернера

- **Как правило, сначала больной начинает замечать у себя поседевшие волосы, при этом данный этап развития заболевания может сочетаться с началом особенно сильного выпадения волос.**
- **В дальнейшем проявляются старческие изменения кожного покрова.**
- **Возникают морщины, кожа становится более тонкой и сухой, присутствует гиперпигментация, кожа бледнеет и становится более плотной.**

Синдром Вернера

- **Наблюдается также широкий спектр различных заболеваний, которые довольно часто присутствуют при процессе естественного старения.**
- **Начинается катаракта, снижается функциональность сердечно-сосудистой системы, возникает остеопороз и атеросклероз.**
- **Могут возникать различные варианты злокачественных и доброкачественных новообразований.**

Синдром Вернера
34 лет



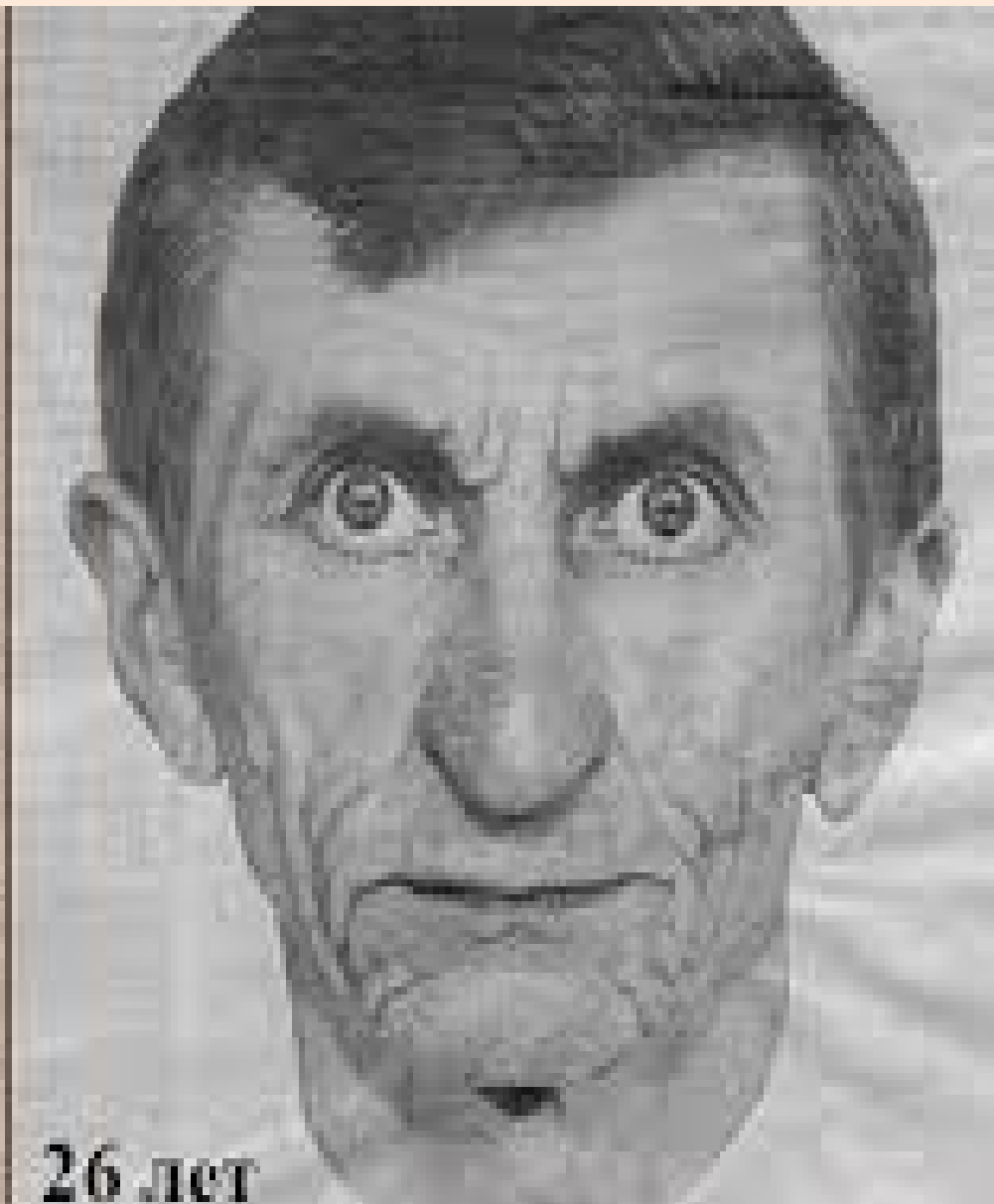
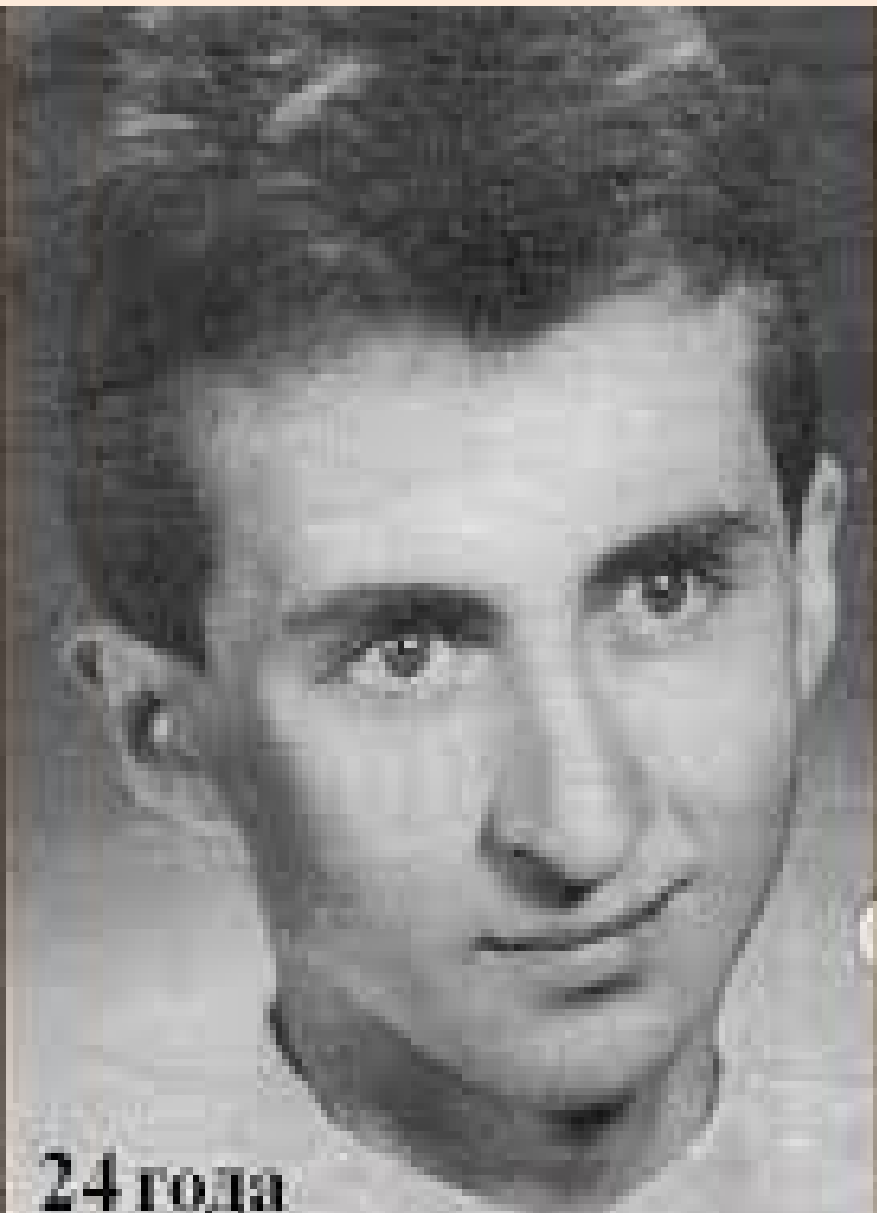
Синдром Вернера

- **Начинает прогрессировать атрофия мышц рук и ног, жировой клетчатки, руки и ноги начинают постепенно становятся чрезмерно тонкими и непропорциональными, наблюдается резкое ограничение их подвижности.**
- **Присутствуют заметные изменения черт лица – подбородок начинает значительно выступать вперед, все черты приобретают резкие и заостренные очертания, нос по своей форме начинает походить на острый птичий клюв, параллельно с этими изменениями уменьшаются размеры рта.**

Синдром Вернера 14 лет и 23 лет



Синдром Вернера
24 лет и 26 лет



***Синдром Вернера
15 лет и 48 лет***



Синдром Вернера
19 лет и 32 лет



Синдром Вернера
24 лет и 39 лет



Деменция

- Сенильным и пресенильным деменциям относят ***состояния прогрессирующего тотального слабоумия*** с началом в позднем возрасте, которые обусловлены церебрально-атрофическим процессом.
- Болезнь развивается около 70 лет иногда ранее, но во всяком случае после 60 лет, на фоне старческих изменений психики, отмечавшихся уже в течение некоторого времени.

Деменция

- Роль психогенных моментов в данном случае не так велика.
- Дело начинается **обыкновенно с изменения личности. Появляются недоверчивость, подозрительность, эгоизм.**
- Больные становятся невнимательны к исполнению своих обязанностей, рассеянны, забывчивы и делают важные упущения.
- Долгое время эти явления не обращают на себя особенного внимания, однако так как они обнаруживают ясную тенденцию к прогрессированию, то скоро становятся ясной наличие душевной болезни.

Деменция

- Вместе с увеличивающейся слабостью памяти и соображения все больше выступают странности поведения.
- Больные нередко засыпают сидя на стуле, иногда среди разговора.
- Очень рано выступает вместе с общим эмоциональным притуплением ослабление нравственных задержек.
- *Появляется распущенность поведения иногда своеобразный эротизм, приводящий к заключению неожиданных браков или к совершению каких-либо попыток полового насилия, нередко направленных на малолетних или даже детей.*

Деменция

- Течение болезни **осложняется инсультами, зависящими от артериосклероза**, до известной степени входящего в картину старческого слабоумия.
- Иногда болезнь проявляется в такой выраженной резкой форме, что его приходится считать осложнением.
- После инсультов нередко остаются параличи черепных нервов или конечностей.

- Пресенильные деменции - сборная группа развивающихся в **предстарческом возрасте (от 50 до 65 лет)** состояний слабоумия, обусловленных атрофией мозга.
- В рамках пресенильных деменций выделяют ряд самостоятельных нозологических форм, среди которых ведущее место с учетом их большей встречаемости принадлежит болезням Альцгеймера и Пика.
- Другие заболевания, относящиеся к пресенильным деменциям - хорея Хантингтона, болезнь Паркинсона и.др., диагностируются очень редко.

Сенильные деменции

- Сенильные деменции развивающихся в **старческом возрасте (от 65 лет)** состояний слабоумия, обусловленных атрофией мозга.
- Факторами риска следующие: возраст, наличие в семье случаев болезней, связанные с деменциями позднего возраста, черепно-мозговая травма, заболевания щитовидной железы в анамнезе, поздний возраст матери при родах и низкий уровень образования.

Болезнь Альцгеймера

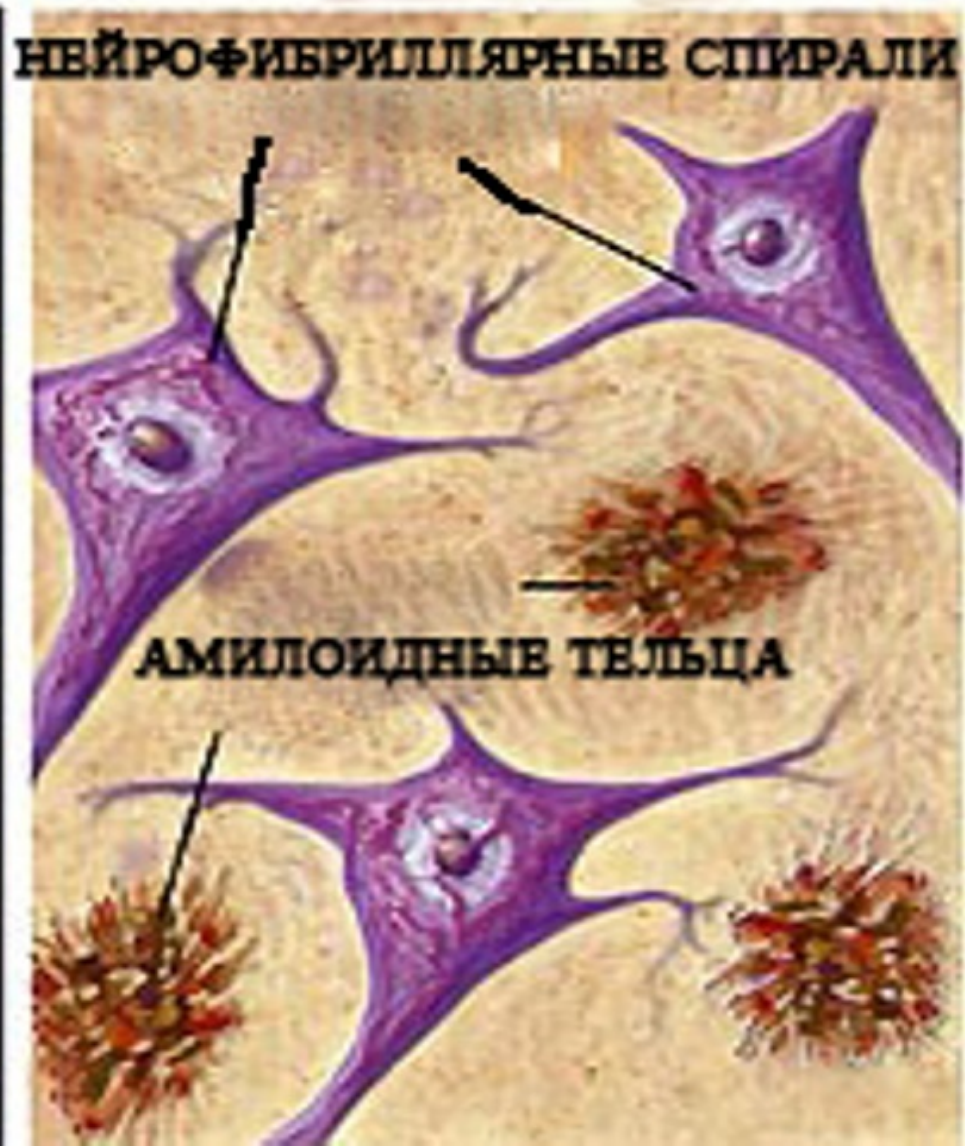
- **Болезнь Альцгеймера наиболее распространённая форма деменции, нейродегенеративное заболевание, впервые описанное в 1907 году немецким психиатром Алоисом Альцгеймером.**
- **Как правило, она обнаруживается у людей старше 65 лет, но существует и ранняя болезнь Альцгеймера — редкая форма заболевания.**
- **Диагностическое значение имеют такие нейроморфологические феномены, как *сенильные бляшки и нейрофибриллярные клубки в нейронах.***

Болезнь Альцгеймера

НОРМА

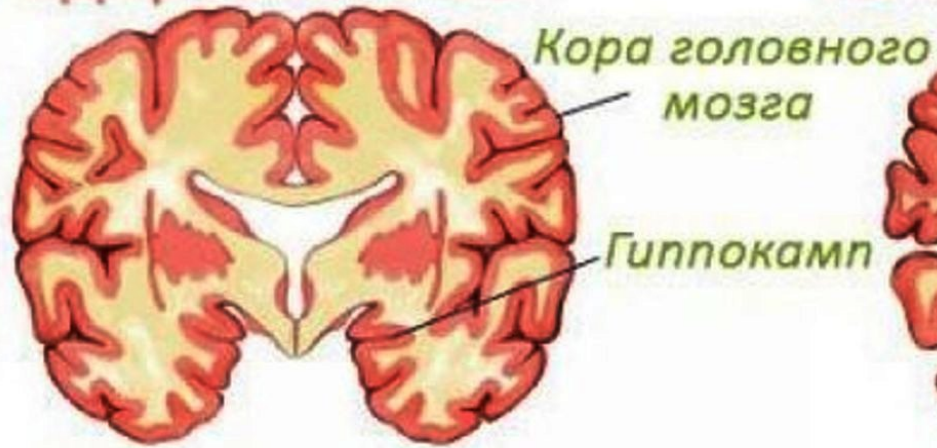


БОЛЕЗНЬ АЛЬЦГЕЙМЕРА

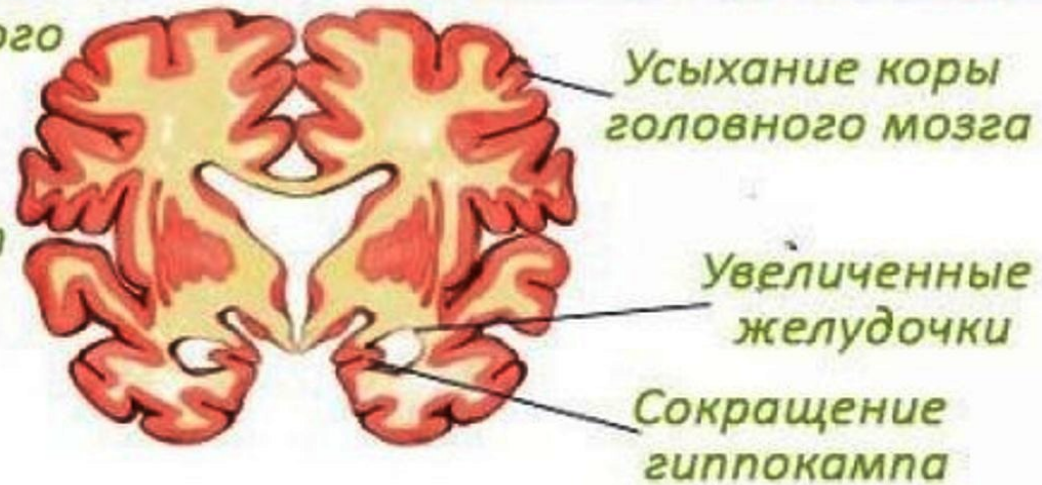


Болезнь Альцгеймера

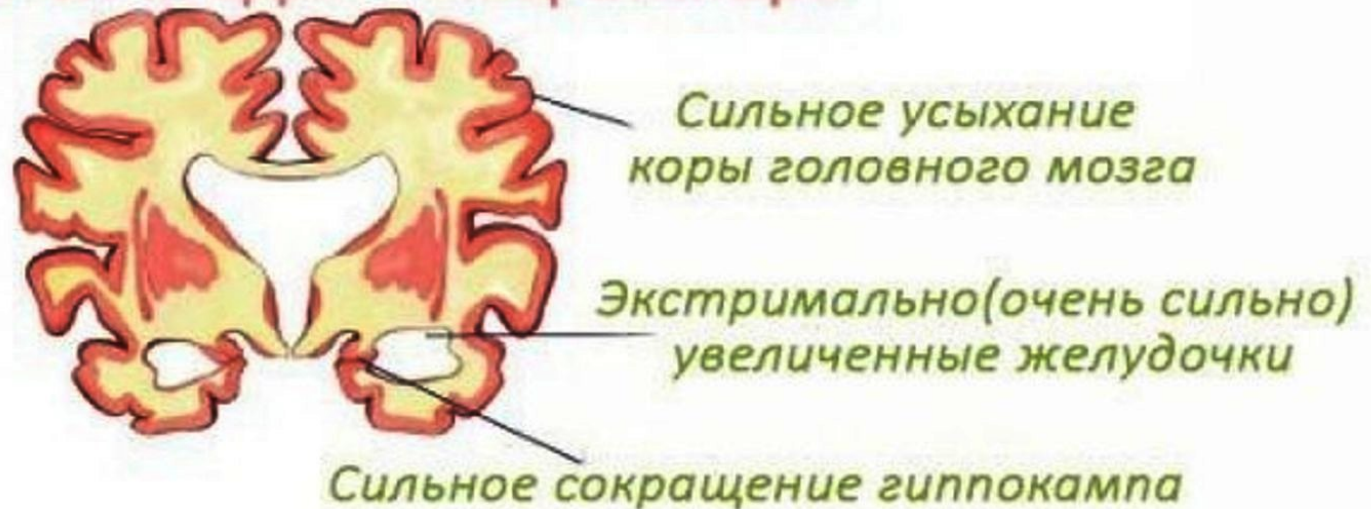
Здоровый мозг



Начальная стадия Альцгеймера

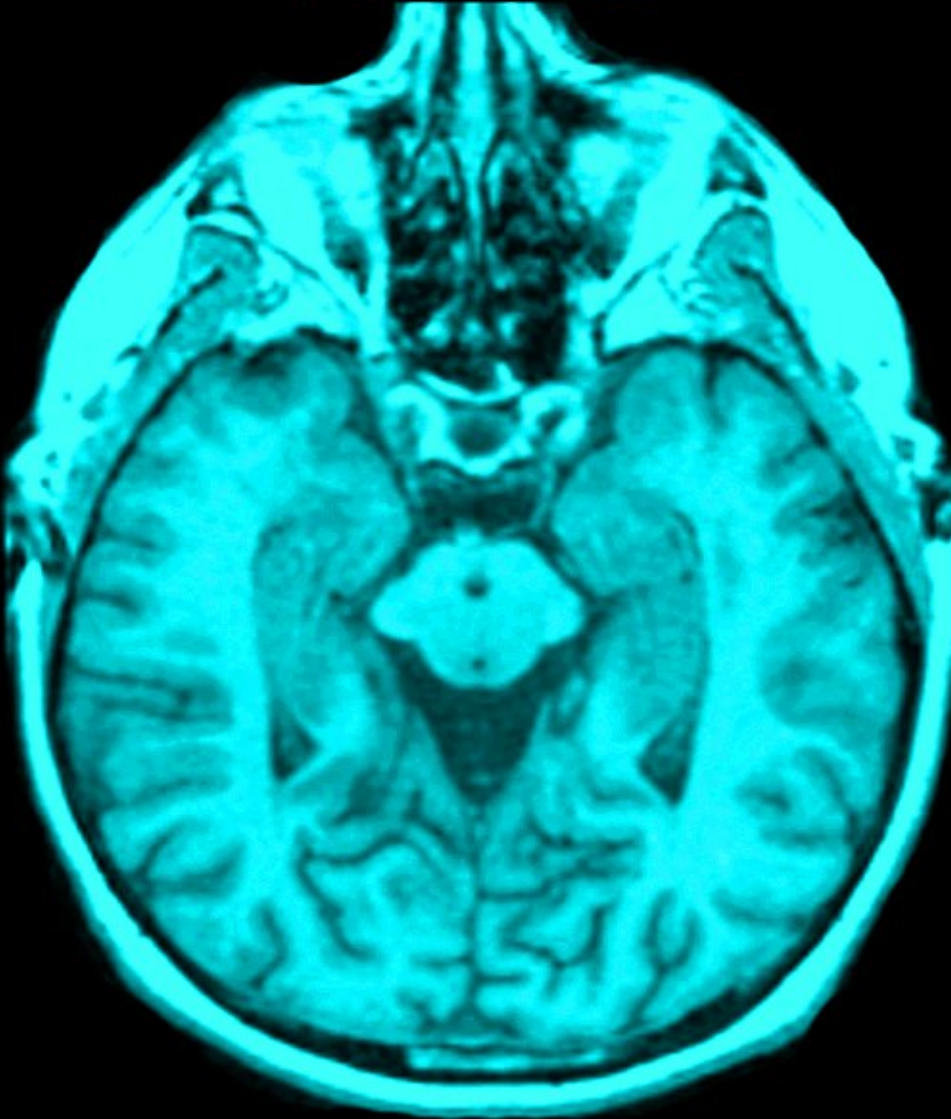


Тяжелая стадия Альцгеймера

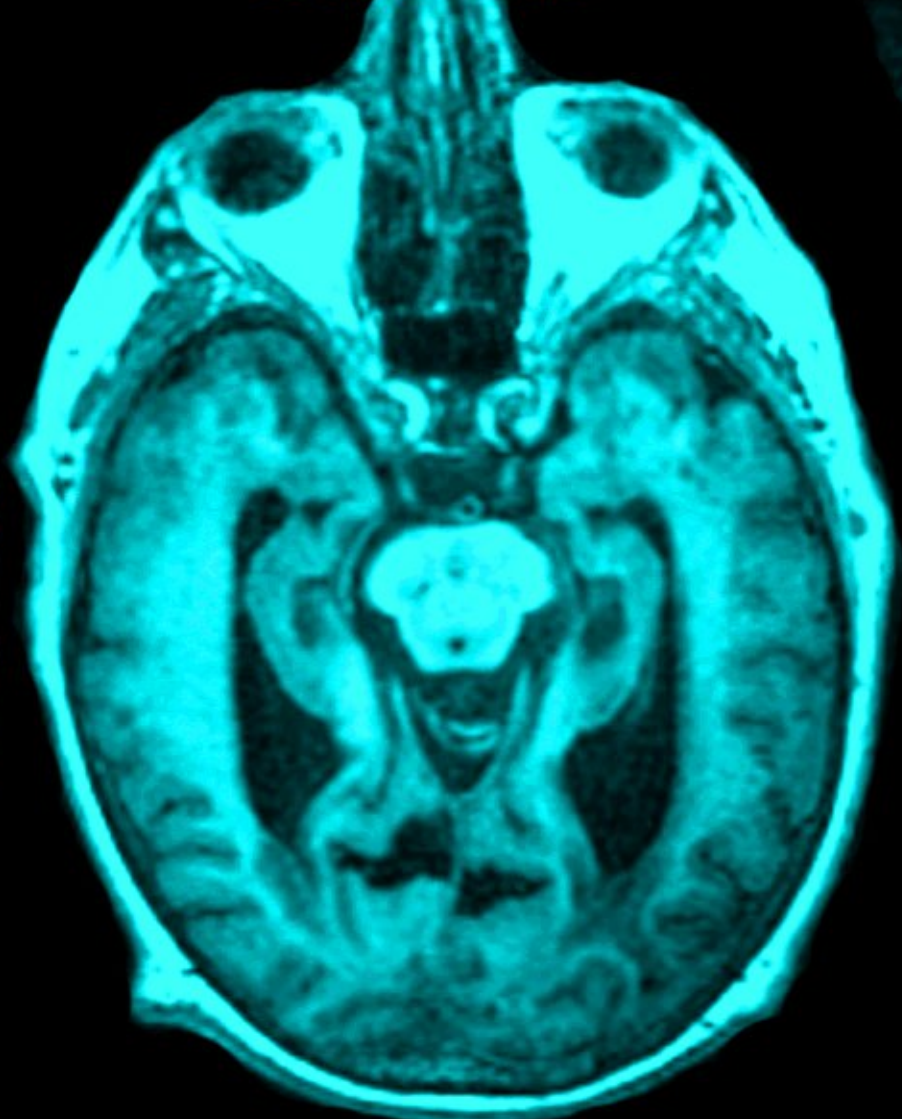


Болезнь Альцгеймера

здоровый мозг



больной мозг

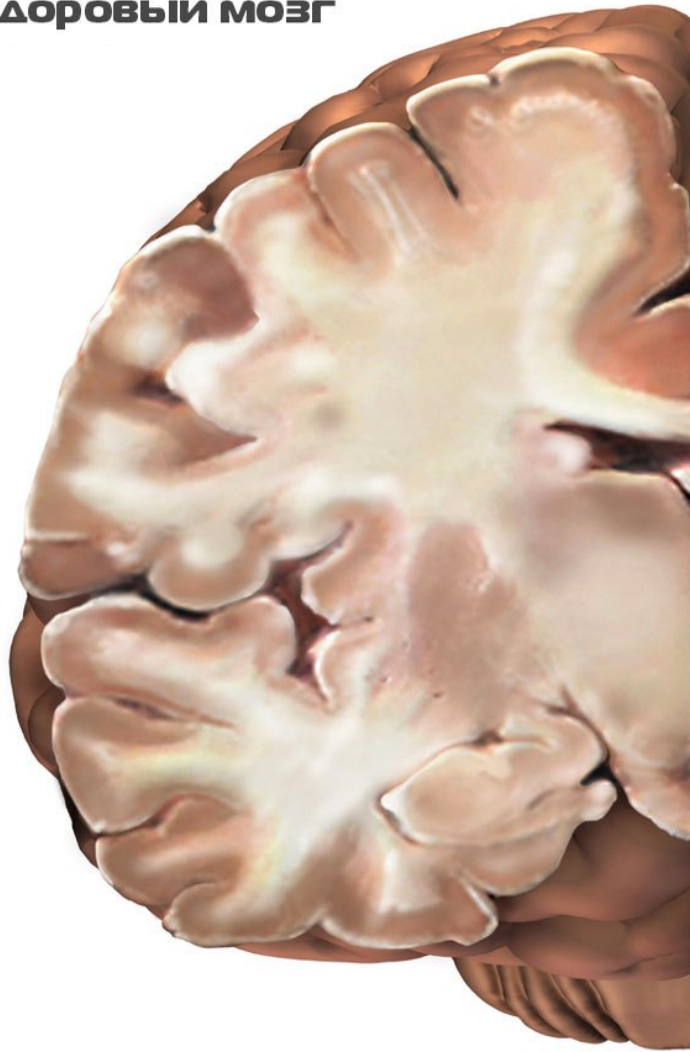


- Морфологический диагноз болезни Альцгеймера основывается на количественной оценке сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубков.
- Для установления диагноза болезни Альцгеймера используется **численность сенильных бляшек** (если одновременно присутствуют и нейрофибриллярные клубки).
- Их численность в любом из отделов неокортекса в возрасте до 50 лет должна быть не менее 2-5 ммI, в 50-65 лет >8 ммI, в 66-75 >10 ммI и в возрасте старше 75 лет более 15/ммI.

- На раннем этапе болезни нейрогистологические изменения обнаруживаются только в гиппокампе миндалевидном ядре и примыкающих к ним базальных отделах коры височных долей.
- Характерным для стадии клинически выраженных проявлений болезни (**умеренная деменция**) является тяжелое поражение задневисочных и теменных отделов коры, а также задней части угловой извилины.
- Лобные отделы мозга вовлекаются в патологический процесс на более позднем этапе (**тяжелая деменция**).

Болезнь Альцгеймера

здоровый мозг



**мозг пораженный
болезнью Альцгеймера**



- **Мозг пожилого человека в норме (слева) и при патологии, вызванной болезнью Альцгеймера (справа), с указанием отличий.**
- **Как правило, болезнь начинается с малозаметных симптомов, но с течением времени прогрессирует.**
- **Наиболее часто на ранних стадиях распознаётся расстройство кратковременной памяти, например, неспособность вспомнить недавно заученную информацию.**

- С развитием болезни происходит **потеря долговременной памяти, возникают нарушения речи и когнитивных функций, теряется способность ориентироваться в обстановке и ухаживать за собой.**
- Постепенная потеря функций организма ведёт к смерти.
- При обращении к врачу и подозрении на болезнь Альцгеймера для уточнения диагноза обычно анализируют поведение, проводят серию когнитивных испытаний, если возможно, проводится магнитно-резонансная томография (МРТ).

- **Индивидуальный прогноз затруднён из-за вариаций в длительности течения болезни.**
- **Болезнь может развиваться скрыто на протяжении длительного времени, прежде, чем станут заметны симптомы и будет поставлен диагноз.**
- **Средняя продолжительность жизни после установления диагноза составляет около семи лет, менее трёх процентов больных живут более четырнадцати лет.**

Болезнь Альцгеймера

- В настоящее время не достигнуто полного понимания причин и хода болезни Альцгеймера.
- *Ключевыми особенностями болезни являются накопление амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков в тканях мозга.*
- Современные методы терапии лишь несколько смягчают симптомы, но пока не позволяют ни остановить, ни замедлить развитие заболевания.

Болезнь Альцгеймера

- В ходе исследований, которых изначально здоровая популяция отслеживается на протяжении многих лет, говорят о заболеваемости на уровне **10-15 новых случаев на тысячу человеко-лет для всех типов деменции.**
- Из всех типов деменций **5—8 случаев отмечается для болезни Альцгеймера,** что составляет приблизительно половину от общего числа ежегодных диагнозов.

Болезнь Альцгеймера

- Пожилой **возраст является главным фактором риска**, что отражается в статистике.
- На каждые пять лет после 65-летнего возраста показатель риска увеличивается примерно вдвое, вырастая от 3 случаев в 65 лет до 69 случаев на тысячу человеко-лет к 95 годам.
- Существуют и половые различия: **женщины чаще заболевают болезнью Альцгеймера**, в особенности после 85 лет.

Болезнь Альцгеймера

- Распространённость болезни в менее развитых странах ниже.
- По данным ВОЗ, в 2015 году деменцией страдали **0,442 % мирового населения, и ещё больший процент населения, 0,556 %**, может быть поражён болезнью к 2030 году.
- Ещё одно исследование говорит о том, что в 2006 году распространённость болезни в мире составляла 0,40 % абсолютное количество 26,6 млн человек и предсказывает, что к 2050 году долевым показателем вырастет втрое, а абсолютное количество больных — вчетверо.

- Распространённость болезни в популяции зависит от различных факторов, в том числе от заболеваемости и смертности.
- *Поскольку заболеваемость растёт с возрастом, необходимо непременно учитывать средний возраст населения в исследуемой местности.*
- По состоянию на 2000 год, в США как в целом, так и в группе 75—84 лет около 19 % населения имели болезнь Альцгеймера.

Болезнь Альцгеймера 1 типа (AD1) 21q21.1APP

- **AD1** обусловлена мутациями в гене предшественника бета – амилоида. Ген предшественника бета-амилоида (*amyloid beta A4 precursor protein – APP*).
- Локализован на длинном плече первой хромосомы **21 21q21.1**.
- Бета-амилоид является нормальным белком организма.
- Этот белок образуется в результате протеолитического процессинга из своего предшественника, экспрессирующегося фактически во всех изученных к настоящему времени животных клетках.

Болезнь Альцгеймера (AD2)
19q13.2 APOE4

- **AD2** обусловлена генетическими мутациями в гене **аполипопротеина E (APOE4)**.
- Ген **APOE4** локализован на 19 - ой хромосоме человека в позиции **cen q13.2**.
- В данном гене была выявлена миссенс мутация в 112 кодоне **(TGT-CGT) cys-arg**.
- Гомозиготы по **APOE4** , одной из изоформ апо E , имеют повышенный риск развития болезни Альцгеймера в 5-15 раз.

*Болезнь Альцгеймера (AD3)
14q24.3PSEN1*

- **AD3** – семейный синдром Альцгеймера 3 типа (Familial Alzheimer disease - FAD, type 3) обусловлена генетическими мутациями в гене **пресенилина 1**.
- Ген пресенилина 1 **PSEN1** кодирует 8-трансмембранный доменный протеин (8 - transmembrane domain protein).
- Ген пресенилина 1 локализован на 14 хромосоме человека в позиции **14q24.3**.

Болезнь Альцгеймера (AD4) 1q42.1PSEN2

- **AD4** семейный синдром Альцгеймера 4 типа (Familial Alzheimer disease - FAD, type 4) обусловлена генетическими мутациями в гене **пресенилина 2**.
- Ген пресенилина 2 локализован на длинном плече хромосомы 1 человека в позиции **1q42.1**.
- Геномная ДНК последовательность и экзон-интронная структура гена **PSEN2** включает 12 экзонов, включая 10 кодирующих экзонов, которые состоят по протяженности из 23737 пар нуклеотидных оснований.

- **На процесс старения оказывают влияние генотип организма, а также условия, в которых организм развивается.**
- **Для людей выявлена положительная связь между длительностью жизни родителей и потомков.**
- **Помимо природных, географических и климатических факторов, для человека необходимо учитывать и социально-экономические факторы, оказывающие влияние на старение организма.**

Старение и его зависимость от генотипа

- **Представление о величине наследуемости продолжительности жизни получают, определяя коэффициент наследуемости.**
- **Он отражает меру сходства между родственниками по изучаемому признаку. Коэффициент корреляции между продолжительностью жизни детей и родителей составляет от 0,02 до 0,13, т.е. низок.**
- **При сопоставлении продолжительности жизни братьев и сестер коэффициент корреляции несколько выше – 0,15 – 0,30.**

Механизмы генетического контроля процессов старения

- ***Во-первых***, это **плейотропное действие**, **свойственное многим генам**.
- Например, на ранних этапах онтогенеза **плейотропный ген оказывает положительное влияние**, но ряд связанных с ним **фенотипических проявлений носит отрицательный характер**.
- Для **ослабления неблагоприятного действия и сохранения положительного свойства гена в генотипе проявляются и закрепляются отбором гены-модификаторы**

Механизмы генетического контроля процессов старения

- С возрастом в пострепродуктивном периоде действие генов-модификаторов снижается, что дает возможность проявиться неблагоприятным свойствам гена, ускоряя процесс старения.
- ***Во-вторых***, со временем в генах соматических клеток накапливаются мутации, следствием которых являются нарастающие нарушения работы внутриклеточных механизмов, процессов репликации, репарации, транскрипции ДНК.

Механизмы генетического контроля процессов старения

- ***В-третьих,*** на скорость старения может влиять генетическая предрасположенность к хроническим заболеваниям: гипертонии, ишемической болезни сердца, атеросклероза сосудов головного мозга, наследуемым по полигенному типу.
- Исследования на долгожителях показали, что у них отмечается повышенная устойчивость к хроническим заболеваниям, а время наступления некоторых болезней отсрочено.

Механизмы генетического контроля процессов старения

- Среди лиц, возраст которых превышал 80 лет, и которые страдали атеросклерозом сосудов головного мозга, свыше 86 % имели лишь начальную стадию заболевания.
- У родственников долгожителей темп старения нервной системы как бы замедлен: некоторые показатели работы системы соответствуют меньшему календарному возрасту на 15 – 20 лет.
- Люди, страдающие ишемической болезнью сердца, и их ближайшие родственники имеют повышенную вероятность этого заболевания.

Влияние условий жизни на процесс старения

- Влияние условий жизни на процесс старения исследуется несколькими путями:
 1. Путем ***изучения скорости изменений*** показателей организмов, проживающих в разных условиях;
 2. Путем ***сопоставления значений смертности*** или продолжительности жизни в различающихся по условиям жизни популяциях в пределах одного или разных исторических периодов времени;
 3. Изучение ***распределения по планете долгожителей.***

Влияние условий жизни на процесс старения

- **Использование такого показателя, как *продолжительность жизни, носящего статистический характер*, позволяет проводить исследования на людях.**
- **При этом группируются условия жизни согласно их природе:**
- ***социально-экономические, климато-географические, местные, связанные*, например, с минеральным составом почв и грунтовых вод или же уровнем радиации.**

Влияние условий жизни на процесс старения

- **Влияние социально-экономических условий на длительность жизни может быть оценено:**
- **Путем сравнения названного показателя для *одной и той же популяции* (например, население страны), *но в разные исторические периоды.***
- **Сопоставление продолжительности жизни в популяциях, *различающихся по жизненному уровню и сосуществующих в одно историческое время.***

Влияние условий жизни на процесс старения

- **Социально-экономические условия жизни населения стран Европы, Северной Америки, некоторых стран Азии и Африки претерпели существенные изменения в прошедшем столетии.**
- **Главным итогом этих изменений явилось повышение жизненного уровня, улучшение питания, жилищных условий, качества охраны здоровья и медицинской помощи.**

Влияние условий жизни на процесс старения

- **Соответственно значения средней продолжительности жизни в таких странах возросли к 90-м гг. XX в. более чем в два раза по сравнению со значениями показателя для начала века.**
- **Например, в начале XX века средняя продолжительность жизни жителей России составляла 32 года, а в 1987 г. в СССР она достигла уровня 64 лет для мужчин и 73—для женщин.**

Влияние условий жизни на процесс старения

- ***Средняя продолжительность жизни в Азербайджане превысила 75 лет*** (в 2016 году – 72 года). Для женщин эта цифра составляет 78 лет, для мужчин – 73 года.
- В России среднее значение ожидаемой продолжительности жизни составляет 71 год, в Турции – 75 лет.
- В настоящее время самый высокий показатель продолжительности жизни наблюдается в развитых странах - Япония (84), Канада (82), Великобритания (83) и Германия (81).

Влияние условий жизни на процесс старения

- В экономически развитых странах средняя продолжительность жизни превышает 70 лет.
- Однако во многих развивающихся странах и в настоящий исторический период ***она не достигает 40 лет.***
- Приведенные сведения указывают на очевидную зависимость длительности жизни от социально-экономических условий.
- Лучшие социально-экономические условия делают людей менее доступными действию факторов, которые в иных условиях привели бы к смертельному исходу.

Долголетие

- Долголетие- это когда человек доживет до высоких возрастных рубежей, значительно превышающих среднюю продолжительность жизни.
- На продолжительность жизни влияют наследственность и образ жизни. Большое значение имеют такие факторы, как уровень здравоохранения, гигиена, физическая активность.
- Согласно возрастной классификации ООН, *человека с 90 летнего возраста* принято считать долгожителем.

Долголетие

- В настоящее время в мире насчитывается около 3 тысяч человек, достигших возраста 110 лет, и примерно 200 тысяч человек, возраст которых превысил вековой рубеж.
- Примерами долгожителей могут быть Жанна Кальман (122 лет, Франция), Сикэтио Идзуми (120 лет, Япония), Томас Парр (153, Англия), Ширали Муслимов (168 лет, Азербайджан).

Долголетие

- Долгожители встречаются среди многих народов мира в разных странах.
- Однако есть местности, где долгожителей особенно много: о. Окинава в Японии, Тибет в Китае, высокогорное местечко Вилькабамба в Андах в Эквадоре, на Кавказе – горные районы Азербайджана, Грузии, Абхазии, Дагестана, Карачаево-Черкесии, Башкырдостана, о. Родос в Греции, в Италии – о. Сардиния и др.

Долголетие

- Как правило, люди с высокой продолжительностью жизни проживают в местах с уникальными природными условиями: экологически благоприятные горные или предгорные районы, горные долины, морское побережье, природные заповедники.
- В начале третьего тысячелетия примерно **42 % всех жителей планеты**, из тех, кто достиг ста и более лет, проживали на горный районах Кавказа.

Долголетие

- Существует целый ряд факторов, которые способствуют долголетию.
- **Генетические факторы:** наличие наследственных морфо-функциональных показателей, способствующих потенциально хорошему здоровью, отсутствие различных возрастных заболеваний.
- Роль наследственности в долголетию выявляется с помощью изучения близнецовым и генеалогическим методами долгожителей и их семей.
- Высказывалось предположение, что на продолжительность жизни влияет большое число малых генов.

Долголетие

- **Экологические факторы:** роль природной среды (климат, почва, вода, флора, фауна) привлекает все большее внимание в условиях современной технокритической цивилизации и все усиливающегося влияния антропогенных факторов.
- Сочетание благоприятных факторов несколько сглаживает значение наследственных основ, которое проявляется более определенно в менее благоприятных экологических условиях.
- В то же время сами долгожительские генотипы сформировались под влиянием этих условий, и они, в свою очередь, необходимы для проявления долголетия.

***СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ !***