

SEJTÖREGEDÉS



The Mitochondrial Basis of Aging

Nuo Sun,¹ Richard J. Youle,^{2,*} and Toren Finkel^{1,3*}
¹Center for Molecular Medicine, National Heart, Lung and Blood Institute, NIH, Bethesda, MD 20892, USA
²Biochemistry Section, Surgical Neurology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NIH, Bethesda, MD 20892, USA
³Correspondence: richard.youle@nih.gov (R.J.Y.), finkel@nih.gov (T.F.)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2016.01.028>

A decline in mitochondrial quality and activity has been associated with normal aging and correlated with the development of a wide range of age-related diseases. Here, we review the evidence that a decline in mitochondrial function contributes to aging. In particular, we discuss how mitochondria contribute to specific aspects of the aging process, including cellular senescence, chronic inflammation, and the age-dependent decline in stem cell activity. Signaling pathways regulating the mitochondrial unfolded protein response and mitophagy are also reviewed, with particular emphasis placed on how these pathways might, in turn, regulate longevity. Taken together, these observations suggest that mitochondria influence or regulate a number of key aspects of aging and suggest that strategies directed at improving mitochondrial quality and function might have far-reaching beneficial effects.

The Aging Epigenome

Lauren N. Booth¹ and Anne Brunet^{1,2,*}
¹Department of Genetics
²Glenn Laboratories for the Biology of Aging
Stanford University, 300 Pasteur Drive, Stanford, CA 94305, USA
³Correspondence: abrunet1@stanford.edu
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2016.05.013>

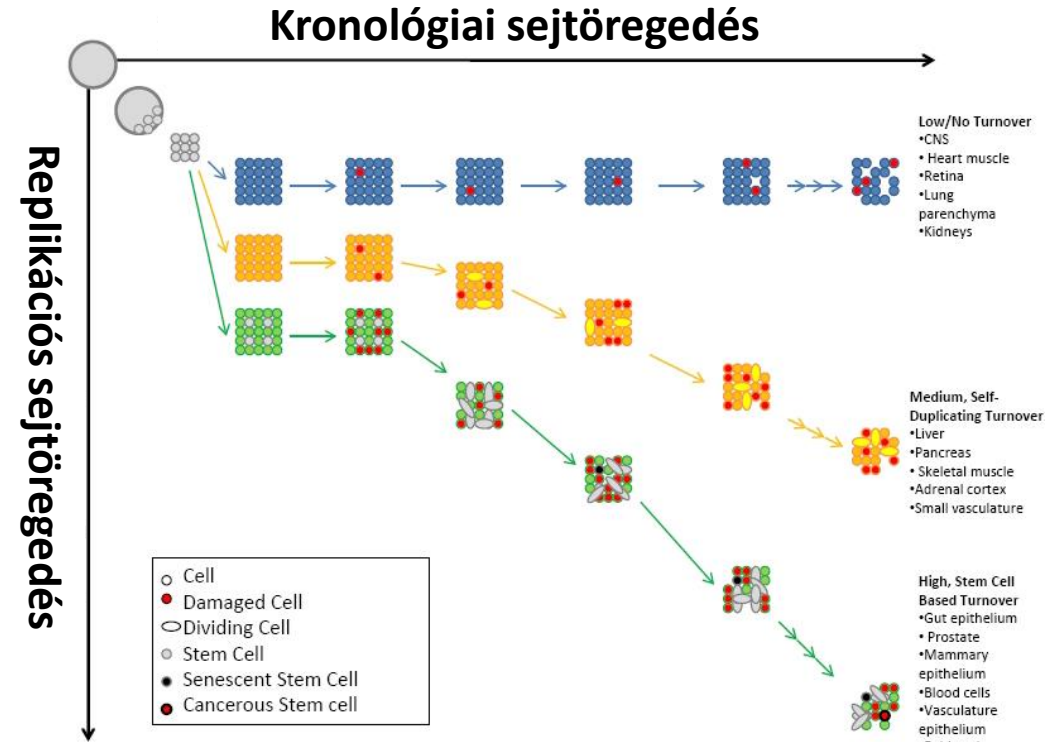
During aging, the mechanisms that normally maintain health and stress resistance strikingly decline, resulting in decrepitude, frailty, and ultimately death. Exactly when and how this decline occurs is unknown. Changes in transcriptional networks and chromatin state lie at the heart of age-dependent decline. These epigenomic changes are not only observed during aging but also profoundly affect cellular function and stress resistance, thereby contributing to the progression of aging. We propose that the dysregulation of transcriptional and chromatin networks is a crucial component of aging. Understanding age-dependent epigenomic changes will yield key insights into how aging begins and progresses and should lead to the development of new therapeutics that delay or even reverse aging and age-related diseases.



2017. 05. 02

SEJTÖREGEDÉS

A molekuláris, sejt-, szövet- és szervezetszintű progresszív funkcionális hanyatlás folyamata, amely sejthalálhoz vezet.



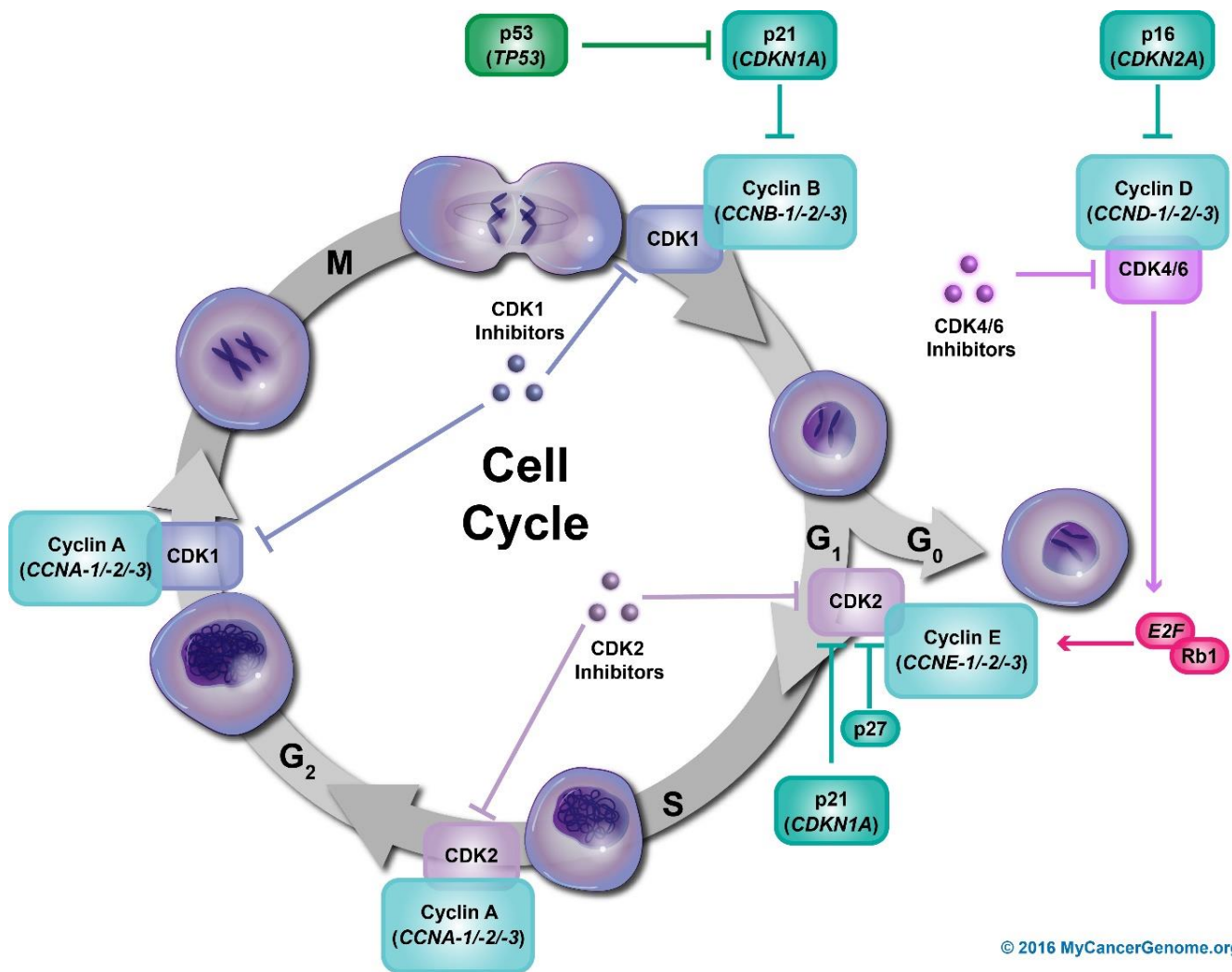
Az öregedési folyamat előrehaladtával párhuzamosan exponenciális incidenciára növekedés

↑
NEURODEGENERATÍV
KARDIOVASZKULÁRIS
TUMORGENÉZIS
DIABETES MELLITUS
OSZTEOPOROZIS

70.000 -100.000 SSB/DSB/ depurináció/ oxidáció/ sejt



A SEJTCIKLUS ÉS A SEJT ÖREGEDÉSI FOLYAMATA

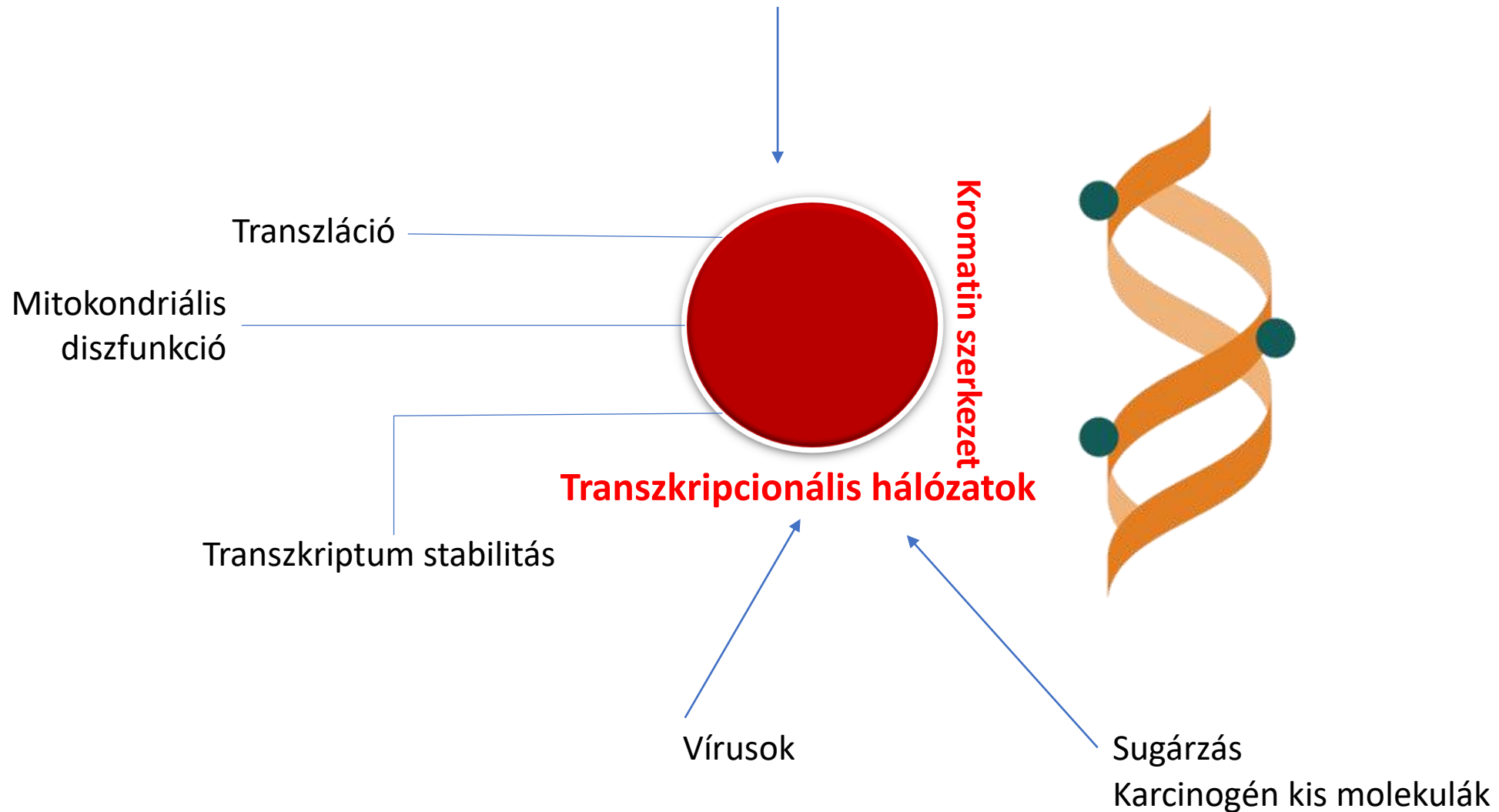


Replikáció kapcsán: 6 hiba / sejt / nap $\rightarrow 6 \cdot 10^{14}$ / év

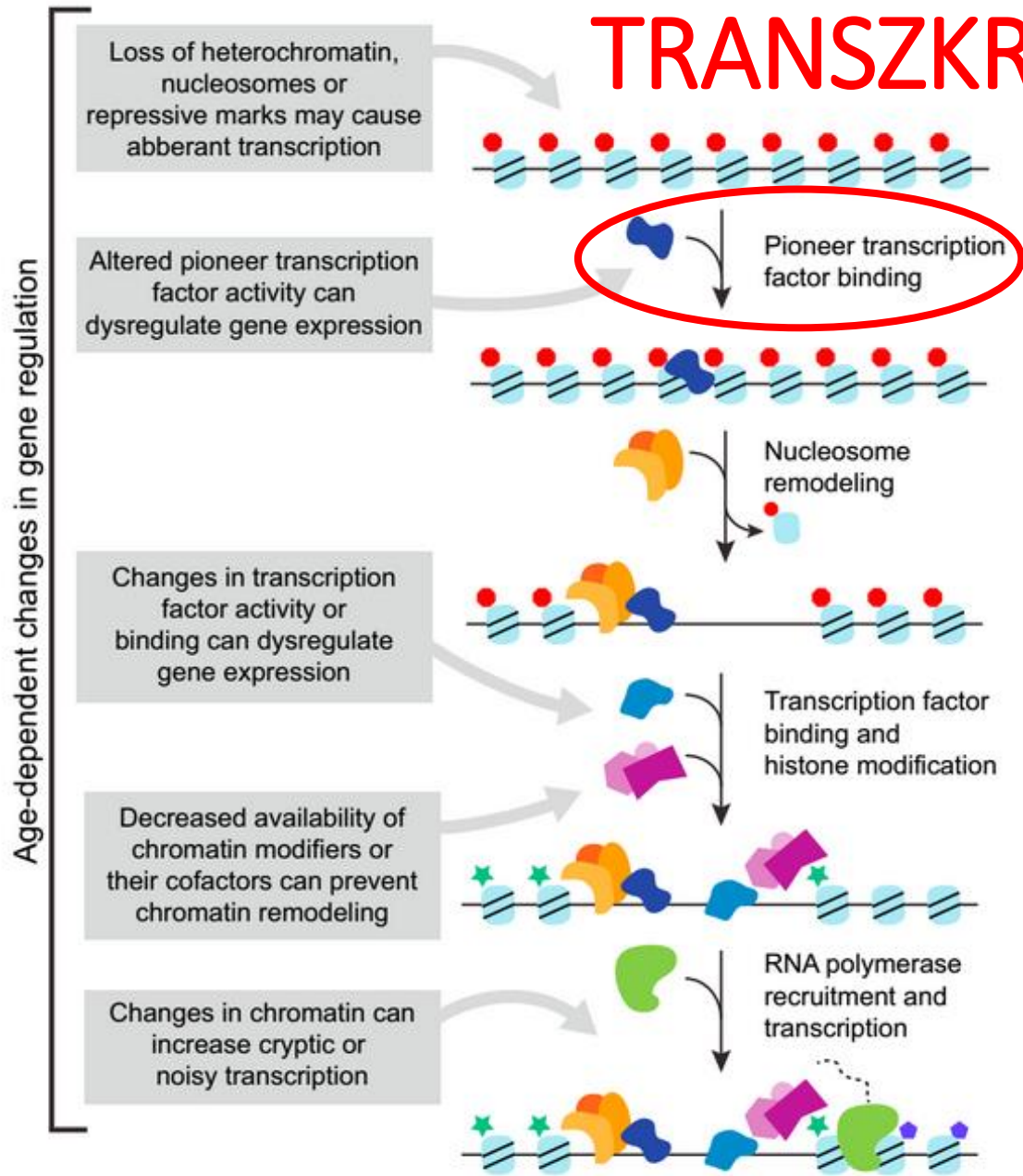
A SEJTÖREGEDÉS KULCSKÉRDÉSEI

1. Hogyan kezdődik és zajlik az öregedés molekuláris folyamata? – Korfüggő epigenomikai változópont?
2. Hogyan késleltethető vagy visszafordítható a sejtöregedés folyamata?
3. Korai öregedéssel járó kórképek – progériák – hogyan kezelhetők?
4. A szervezet kompromisszuma - károsodott sejtek sorsa – megtartandó vagy apoptózis indukció?

A SEJTÖREGEDÉS AZ EPIGENOMIKAI VÁLTOZÁSOK KÖVETKEZMÉNYE



TRANSZKRIPCIÓS FAKTOROK



- FOXO/DAF-16 FOXO-3 allél ↑ várható élettartamot
- NRF/SKN-1
- HSF-1
- XBP-1
- REST/SPR-4
- p53/CEP-1

FOXO/DAF-16

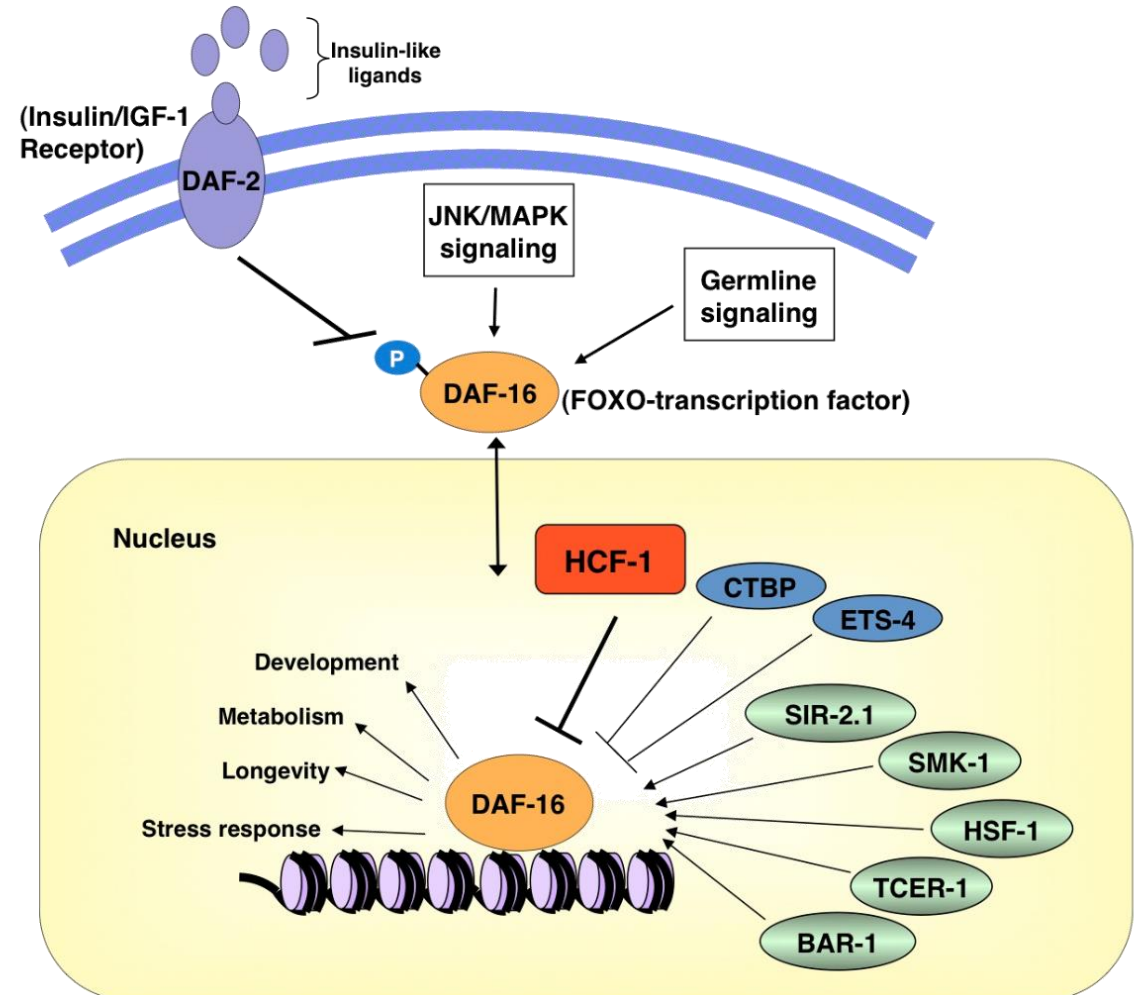
FOXO/DAF-16: nyitott kromatint köti, enhancer régiókban, illetve pioneer TF-ként zárt kromatinhoz is kötődik

A FOXO/DAF-16 TF szabályozása:

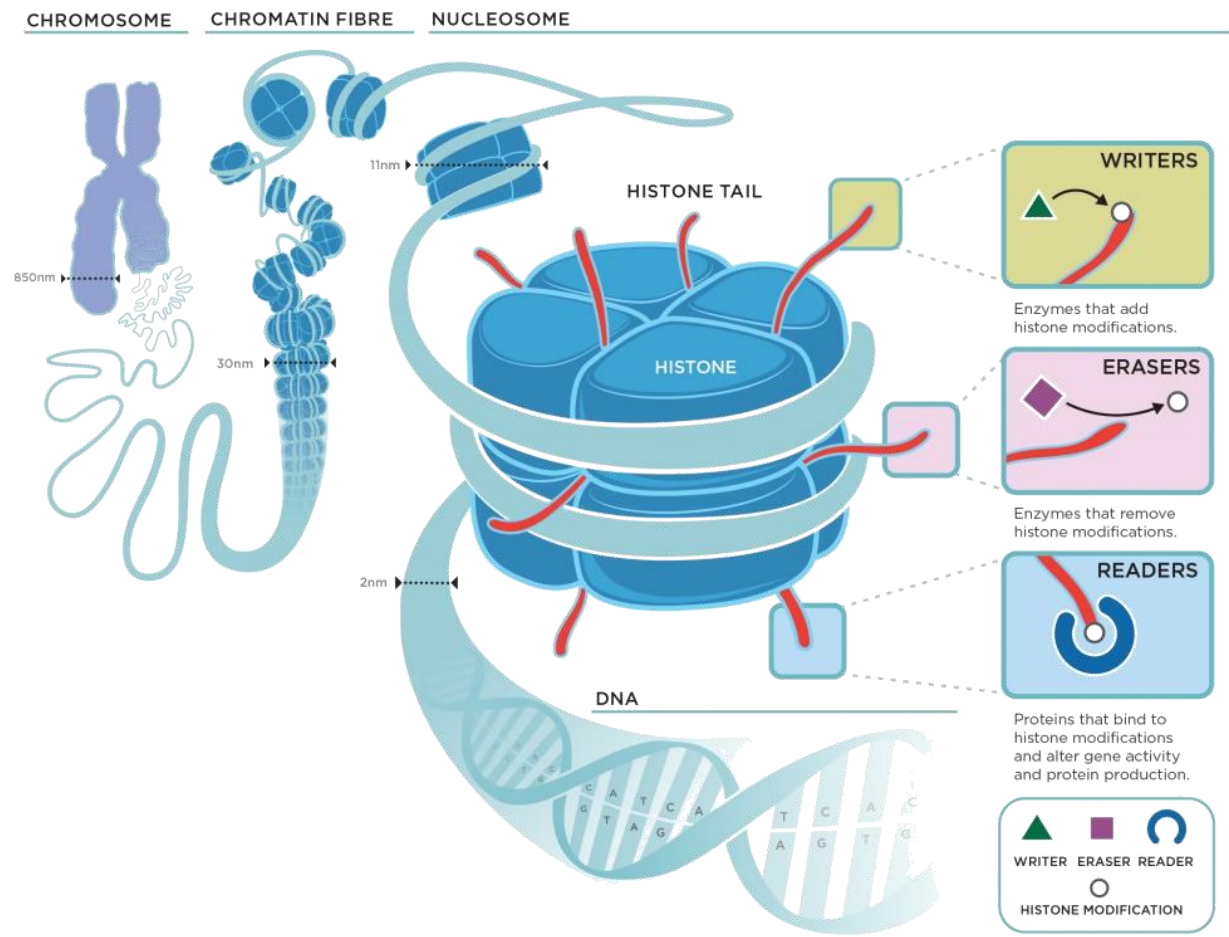
- inzulin/IGF útvonál
- MAPK útvonál
- oxidatív és hő stressz

A FOXO/DAF-16 TF szabályozott gének funkciói:

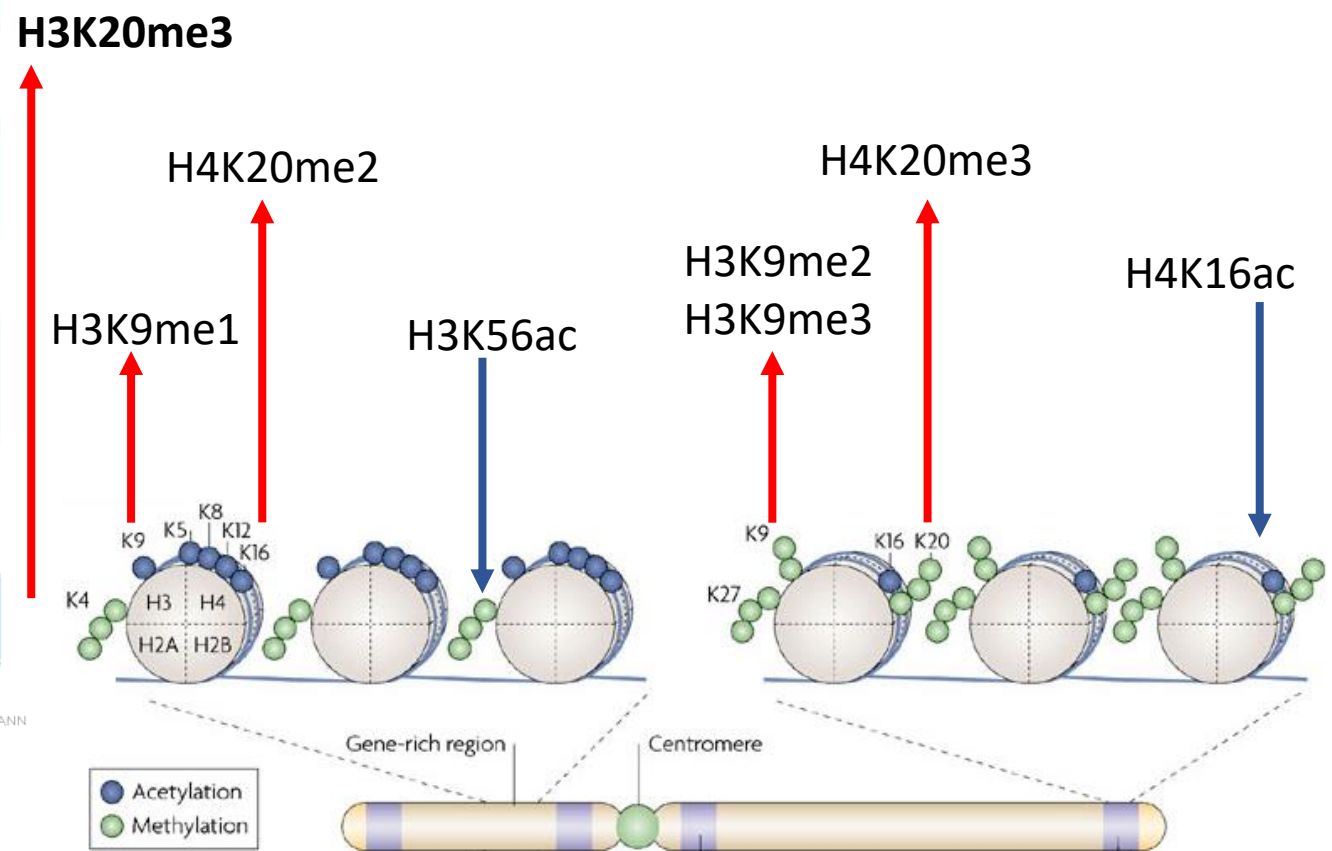
- stresszválasz
- metabolizmus
- proteosztázis
- immunitás
- neuronális aktivitás



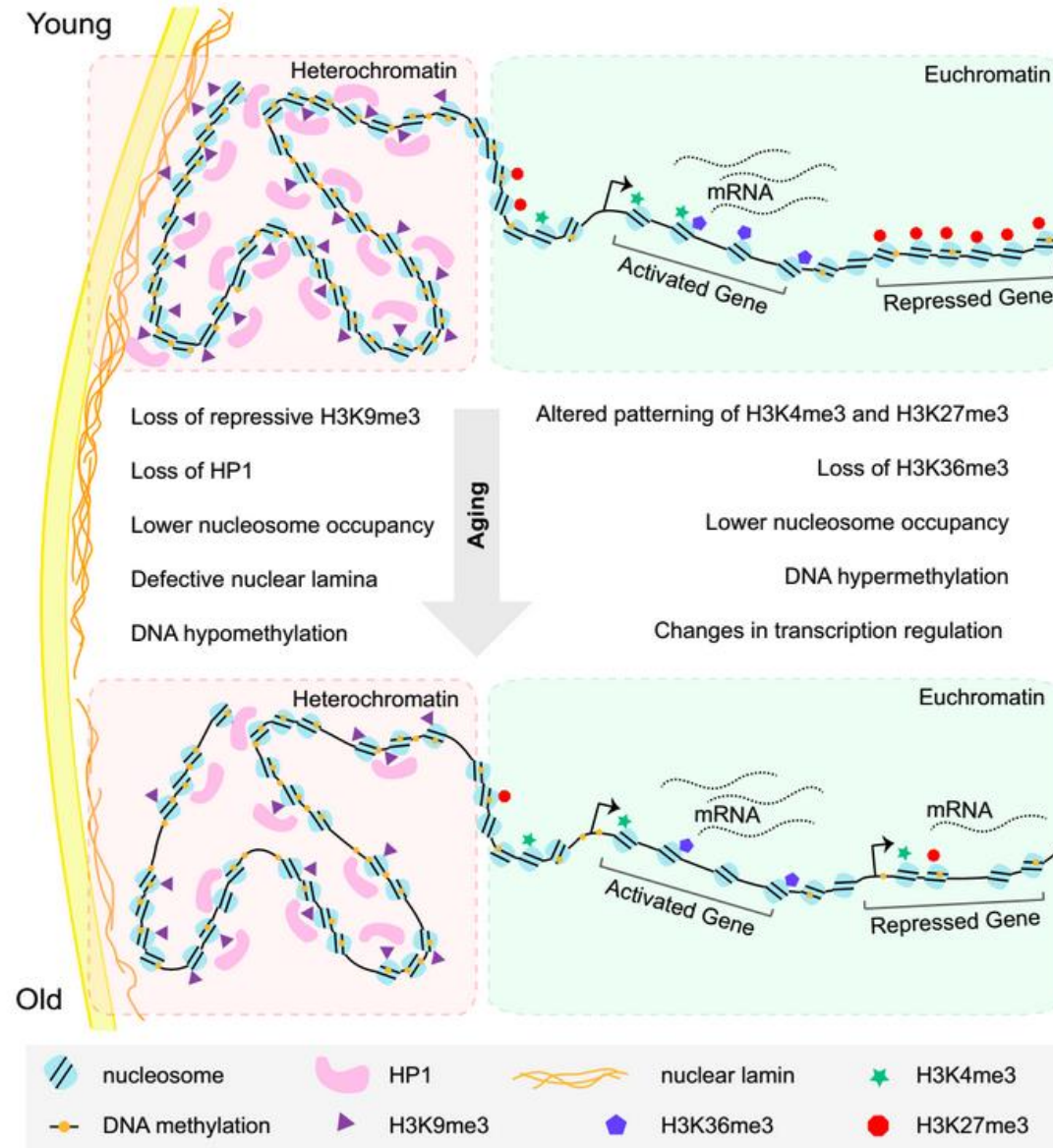
EPIGENOMIKAI VÁLTOZÁSOK (1)



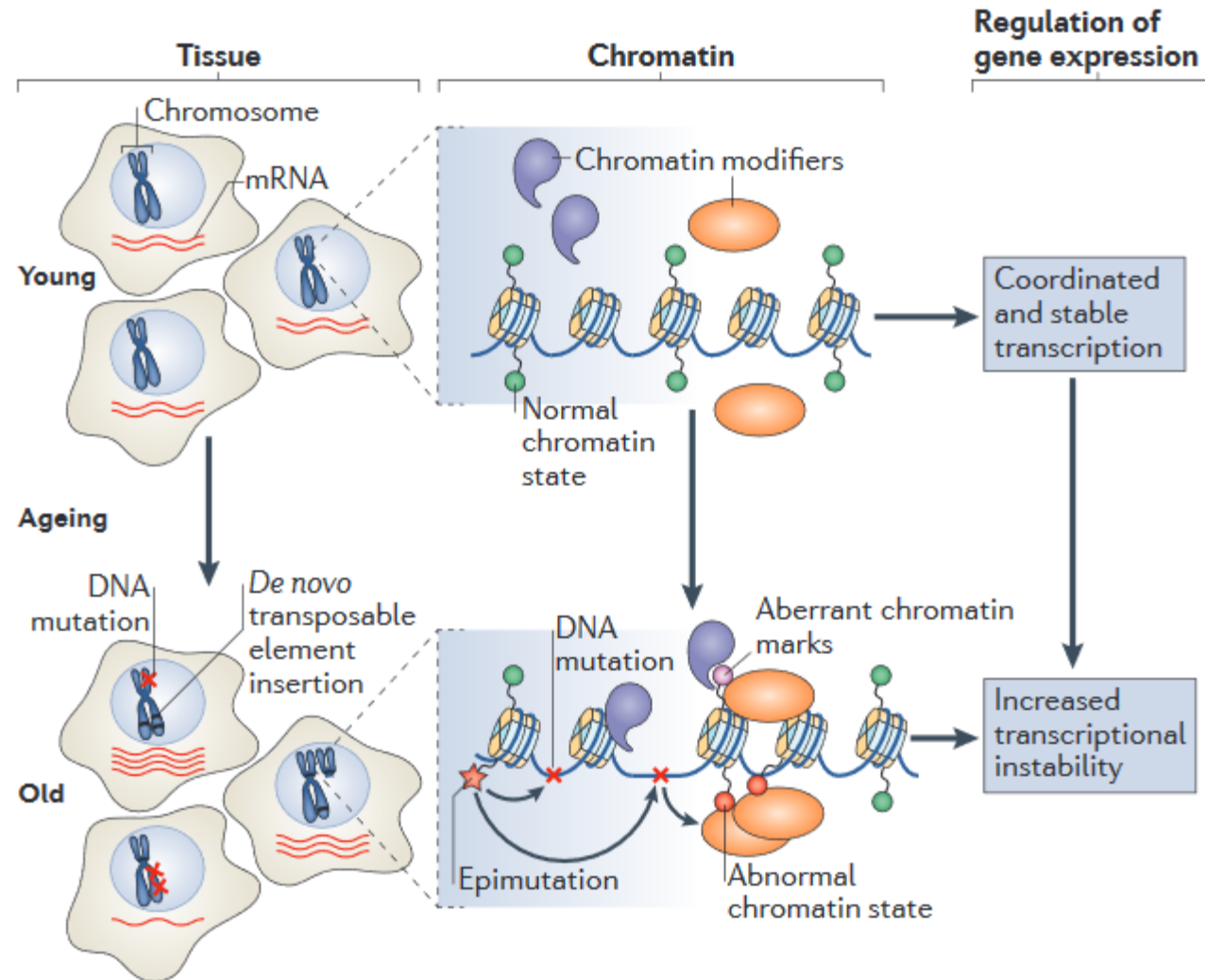
COPYRIGHT © 2012 - RICHARD E. BALLERMANN



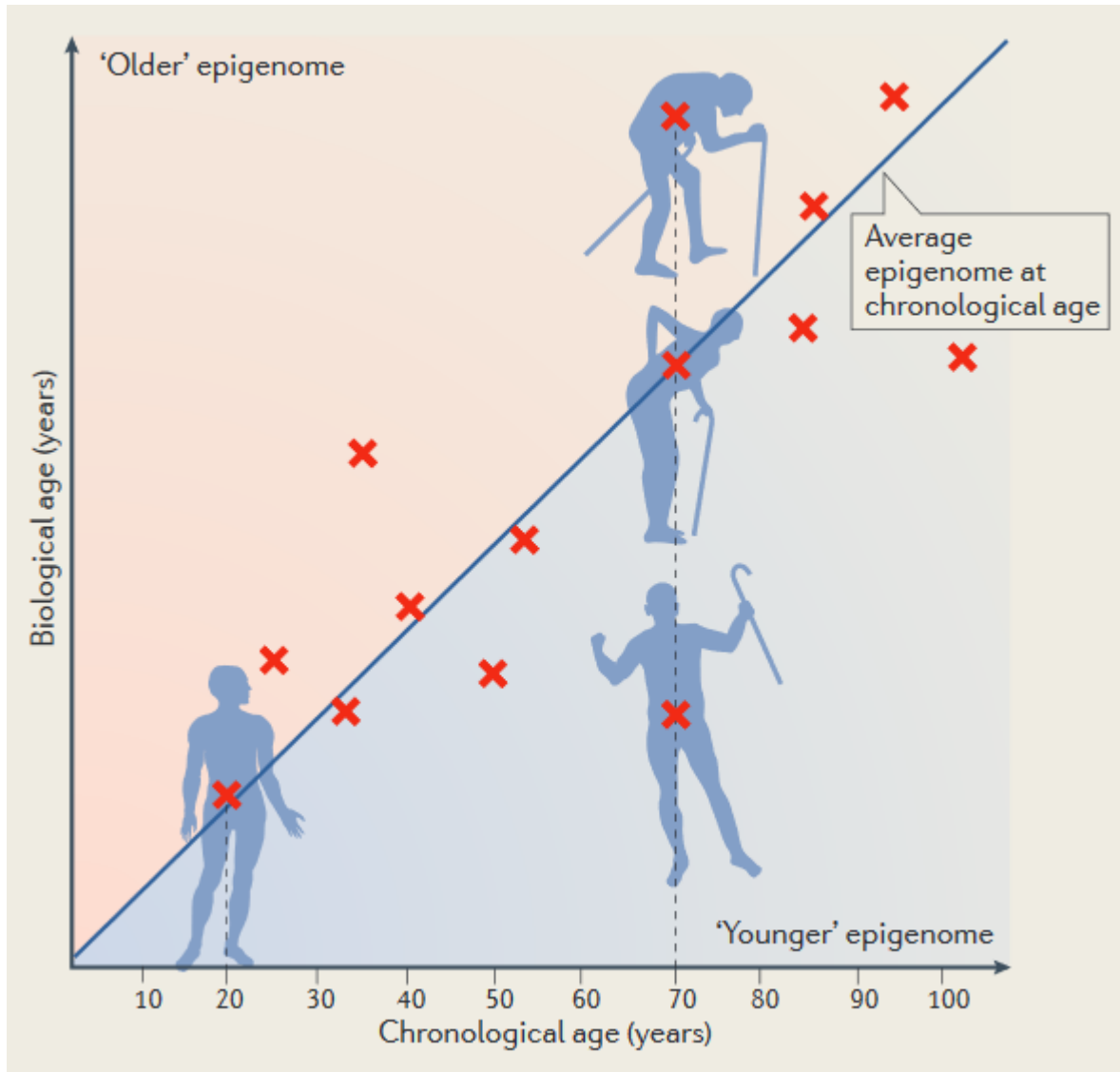
EPIGENOMIKAI VÁLTOZÁSOK (2)



EPIGENOMIKAI VÁLTOZÁSOK (3)



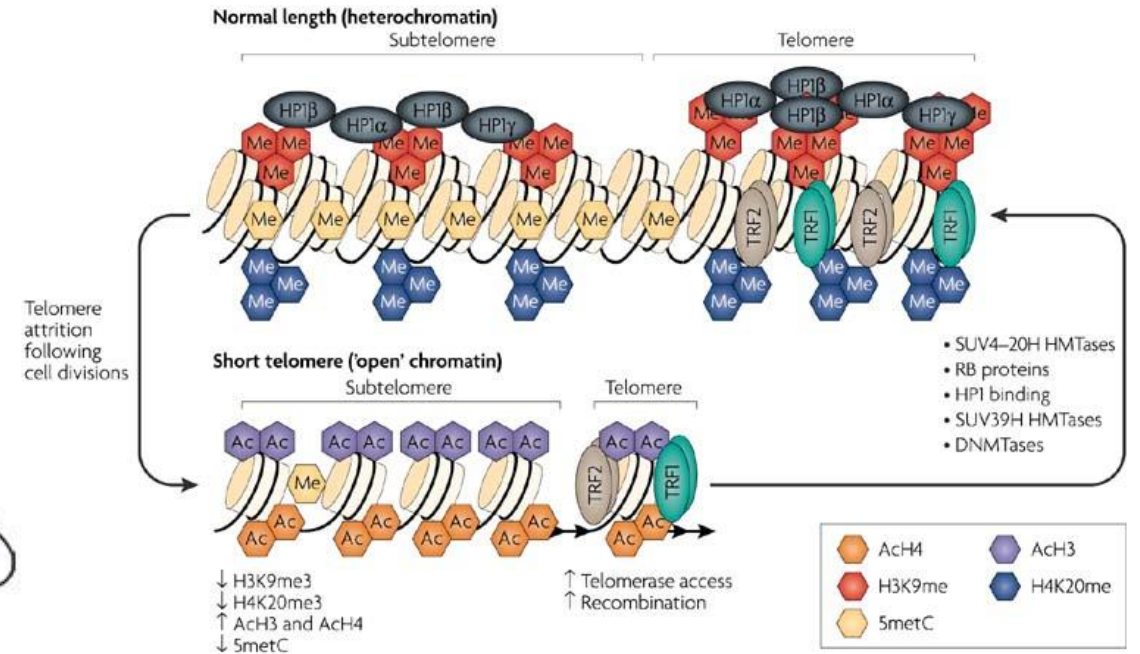
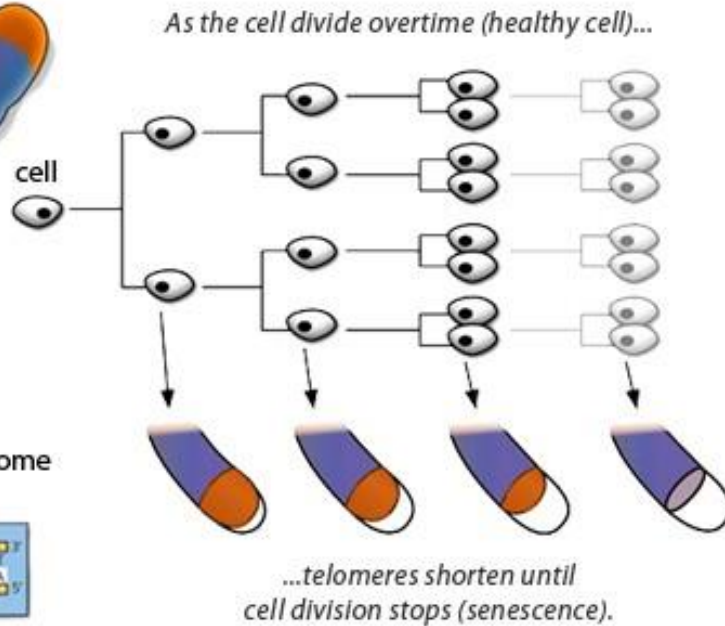
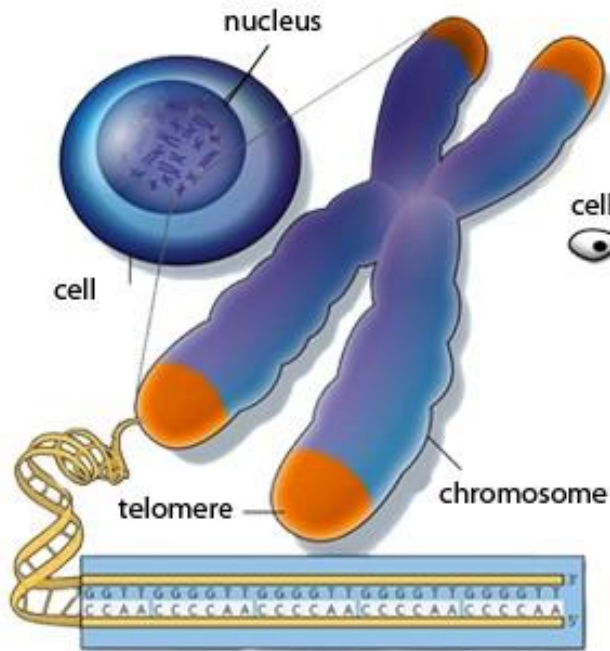
EPIGENOMIKAI VÁLTOZÁSOK (4)



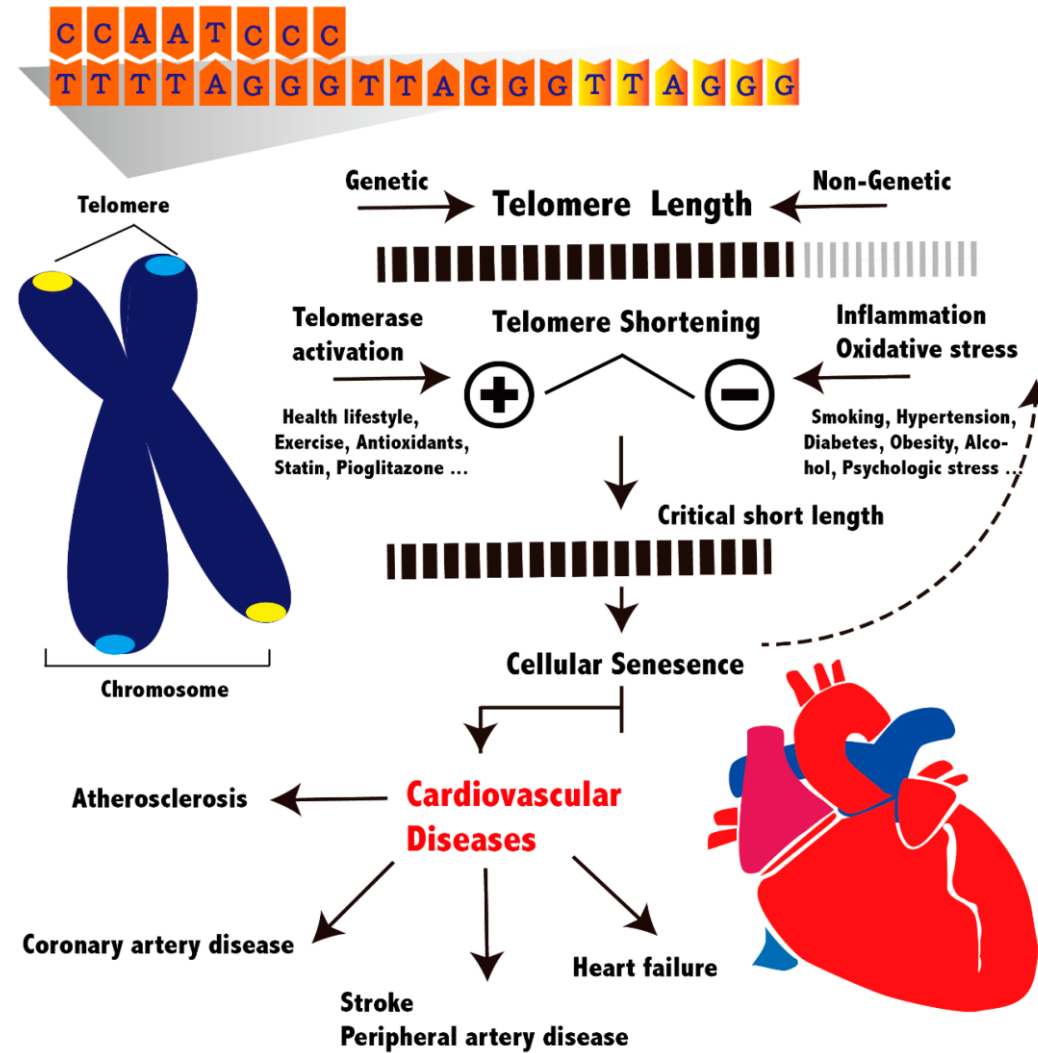
Environmental inputs	Effects on chromatin	Effects on healthspan and lifespan
Diet (dietary restriction)	<ul style="list-style-type: none"> • Modulation of chromatin modifiers • Heterochromatin maintenance • rDNA chromatin structure • Inhibition of recombination • Nucleosome positioning 	Increased
Circadian cycle (regular)	Circadian epigenome	Increased
Circadian cycle (perturbed)	Modulation of chromatin modifiers	Decreased
Exercise	<ul style="list-style-type: none"> • Modulation of chromatin modifiers • Chromatin modifications 	Increased
Pheromones	Signalling through chromatin modifiers	Increased
Systemic factors (sex steroid hormones)	<ul style="list-style-type: none"> • Chromatin structure • Chromatin modifications 	Increased

Mechanistic link ?

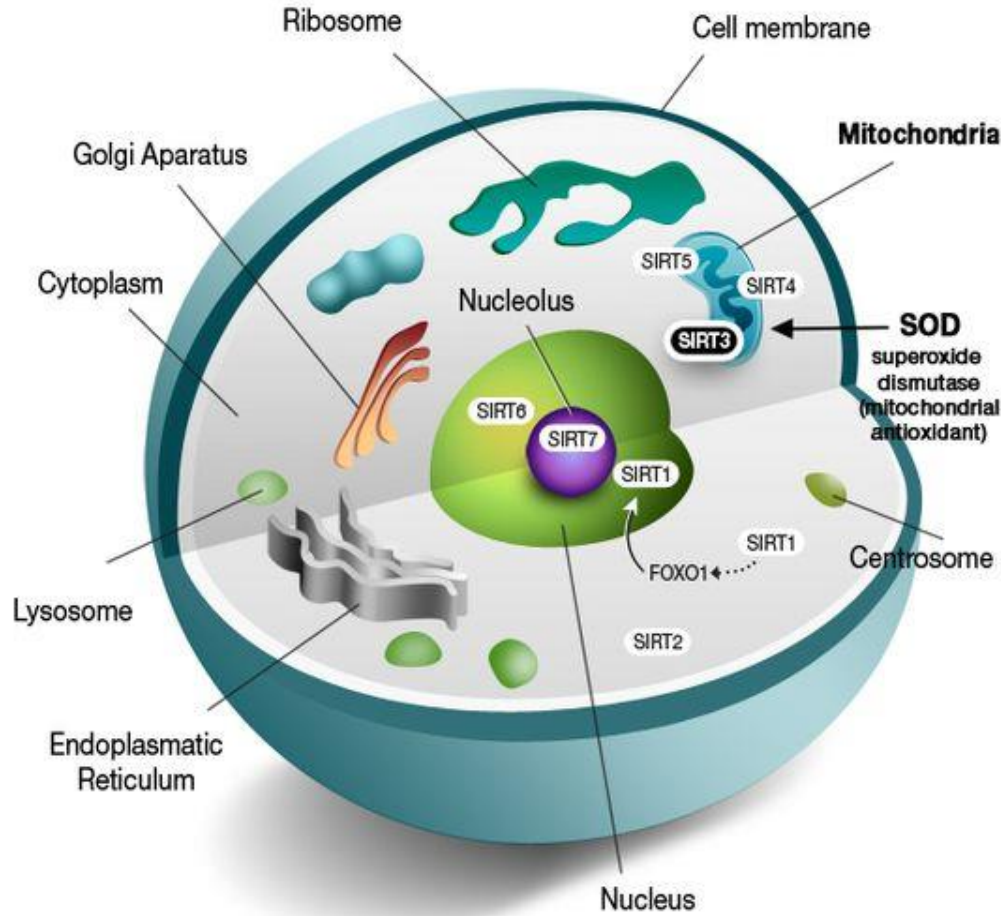
TELOMÉR RÖVIDÜLÉS (1)



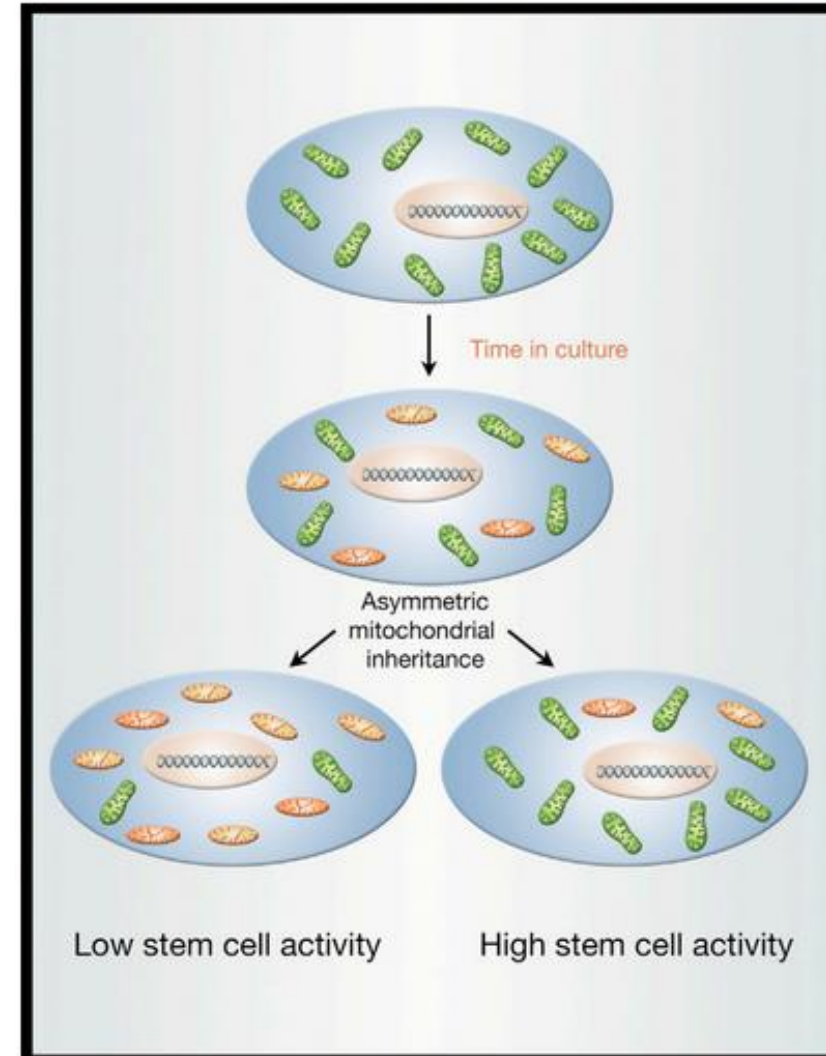
TELOMÉR RÖVIDÜLÉS (2)



MITOKONDRIUM A SEJT ÖRGEDÉSÉBEN



Mitokondriális enzim aktivitás ↓ az életkorral



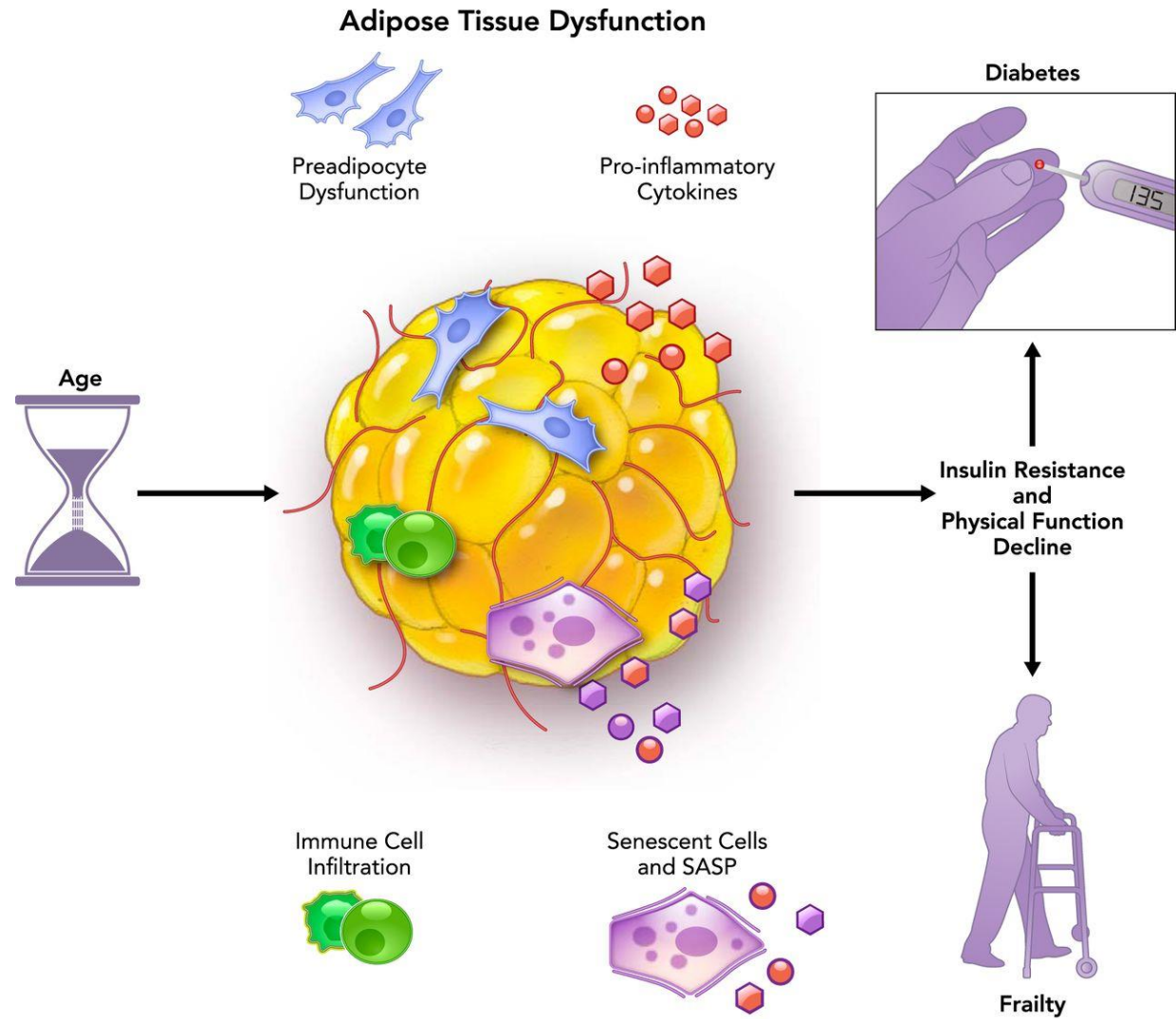
↑ INCREASE

- biological stress
- calorie restriction
- resveratrol

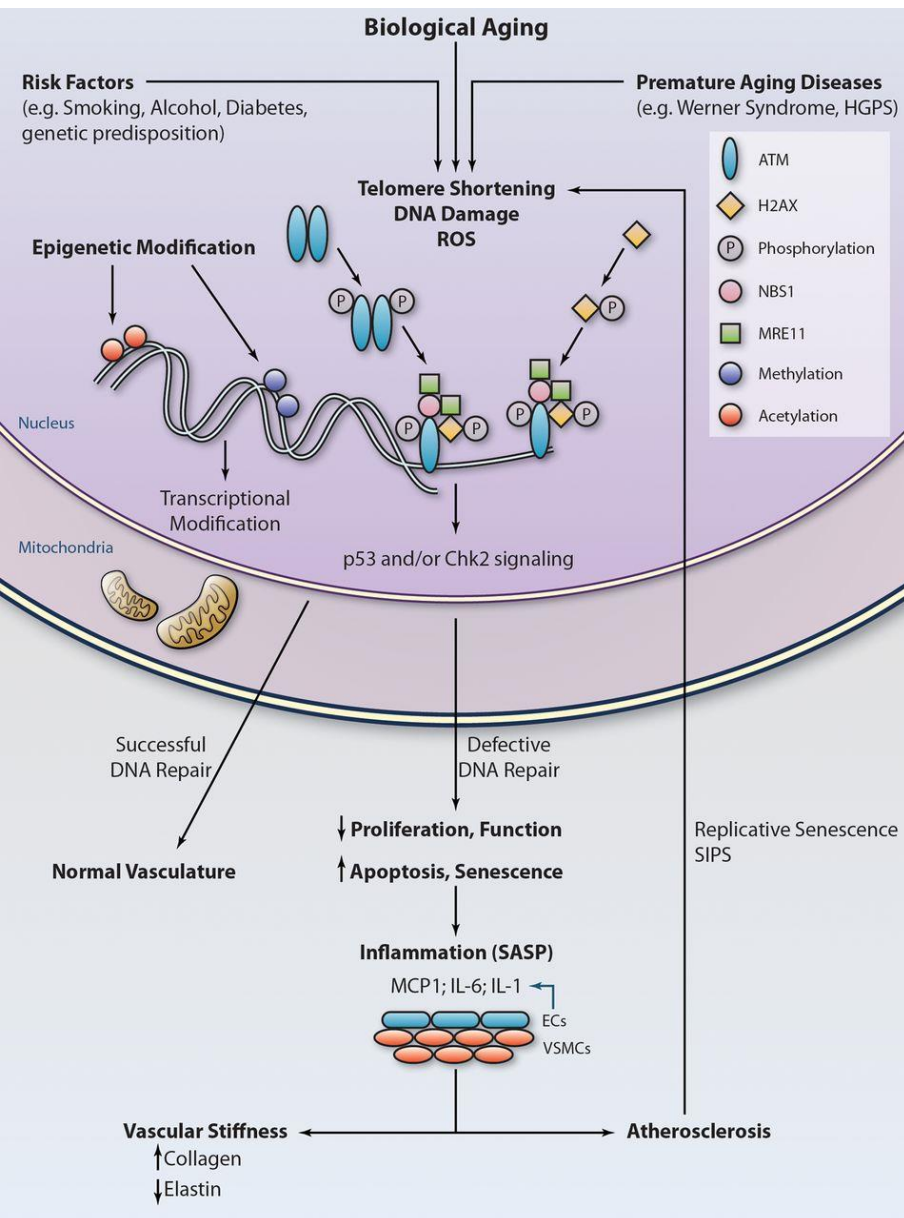
↓ DECREASE

- aging
- disease
- cancer

ADIPOCITA A SEJTÖRGEDÉSSEN

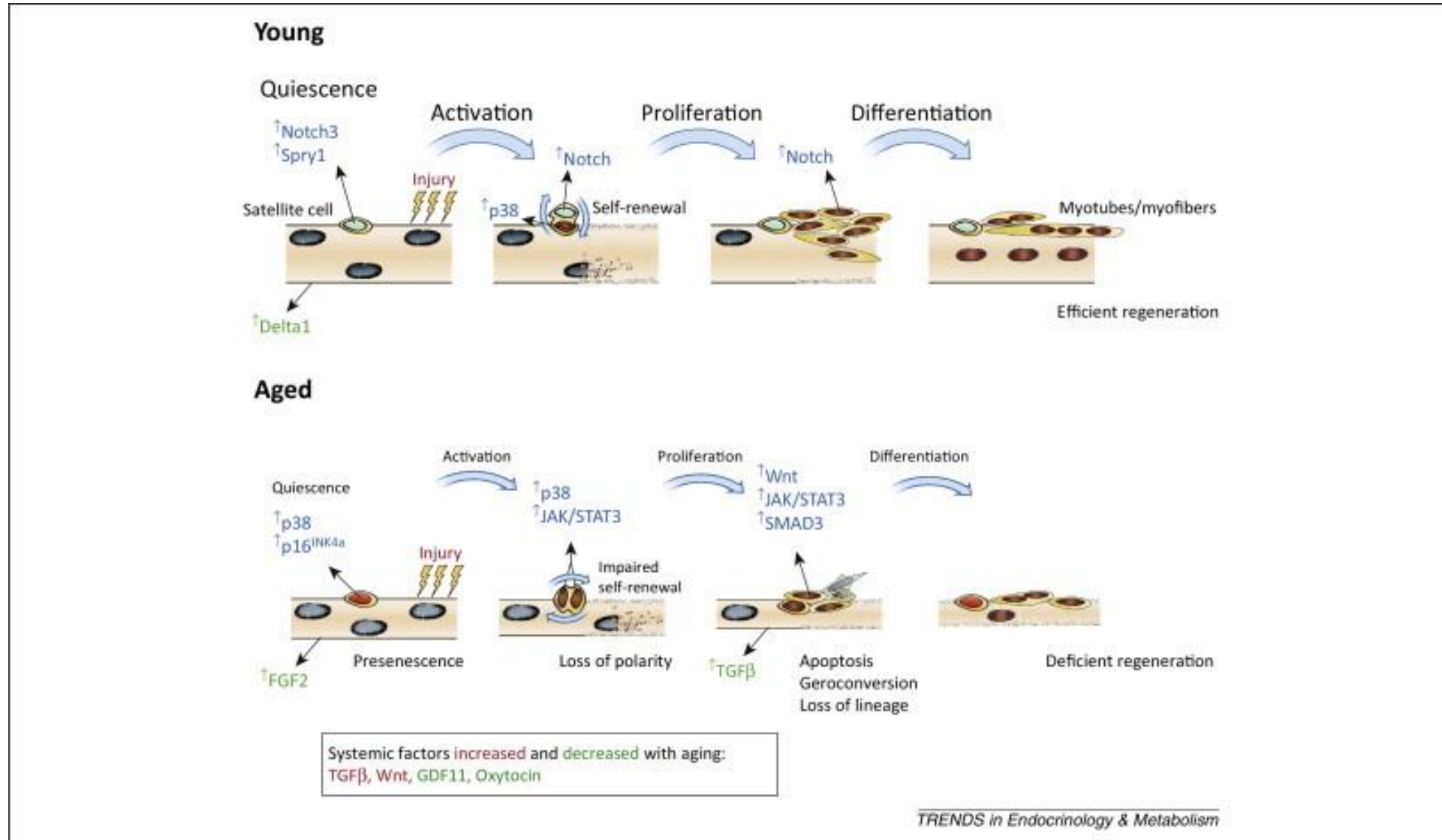


ENDOTÉL A SEJTÖRGEDESBEN

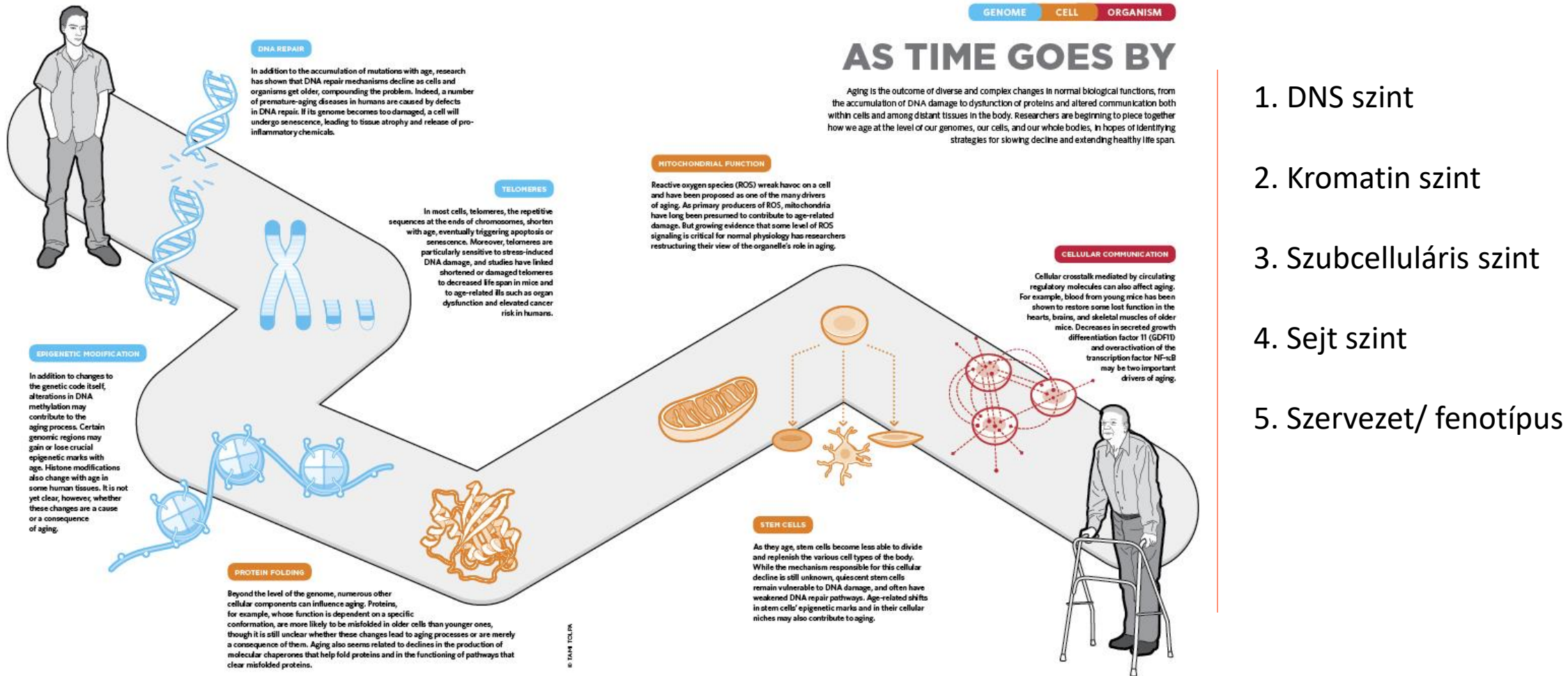


Wang, Aging and Atherosclerosis, 2012, Circulation Research

MYOCITA A SEJTÖRGEDÉSBN



ÖREGEDÉS FOLYAMATA



1. DNS szint
2. Kromatin szint
3. Szubcelluláris szint
4. Sejt szint
5. Szervezet/ fenotípus

Normal Aging:



Interventions that slow aging:
Diet and Exercise



Interventions that rejuvenate
hallmarks of aging:
Parabiosis, Reprogramming, and Diet



ÖSSZEGZÉS

1. Bizonyos transzkripciós faktor szintek csökkenése rövidíti a sejt várható élettartamát
2. A sejt epigenomikai mintázata lényeges változásokon megy át
3. Telomér hossz rövidülés a replikációs sejtöregedés részfolyamta
4. Mitokondrium igen fontos szerepet játszik kronológiai sejtöregedésben
5. A különböző sejttípusok eltérő öregedési stádiumban vannak és az egymás közti intercelluláris kommunikáció megváltozása kulcsfontosságú a sejtöregedésben



“Az idő képzetével valószínűleg csak az ember rendelkezik. (...) Az ember egyenes vonalként képzelel el az időt. (...) Valójában azonban az idő nem egyenes vonal. Semmilyen alakja nincs. Semmiféle értelemben sem rendelkezik alakkal. (...) az ember valószínűleg több tízezer éve így él. Mármint úgy, hogy az időt egy végtelenül folytatódó egyenes vonalnak képzelel el, és erre alapozza a cselekvéseit. (...) Empirikus alapon tehát igaznak kell elfogadnunk.

Murakami Haruki - 1Q84

