

Az öregedési folyamat szabályozása és mechanizmusa

Vellai Tibor

Eötvös Loránd Tudományegyetem
Genetikai Tanszék

Budapest, 2018.11.10



Öregedés: az egyed fitnesszében és általános fiziológiájában bekövetkező folyamatos hanyatlás az élettartam során, amelyet **molekuláris károsodások** okoznak.



Az öregedési folyamat társadalmi, gazdasági jelentősége

A fejlett országokban a várható élettartam meghaladja a 80 évet (Monaco: 95 év!).



Abbott (*Nature* 428:116, 2004):

Across the developed world, birth rates are falling and people are living longer. This requires **a new focus on research to promote healthy ageing**, rather than simply treating the diseases of old age.

Orvosbiológiai jelentőség: öregkori degeneratív

patol

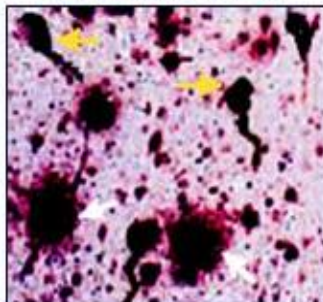


„aging is a collection of
leading to disease and,

(Hekimi and Guarente, Sc

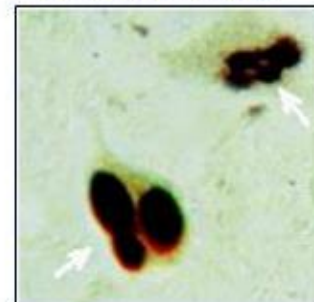
- rák
- neurodegeneratív
- cukorbetegség
- szöveti atrófia (pl
- fibrózis
- Immun-deficienci
- ...

Alzheimer's



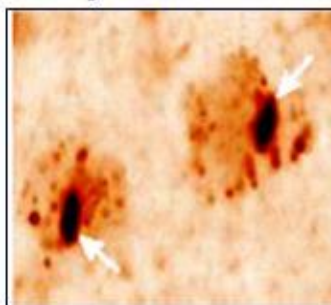
Plaques and tangles

Parkinson's



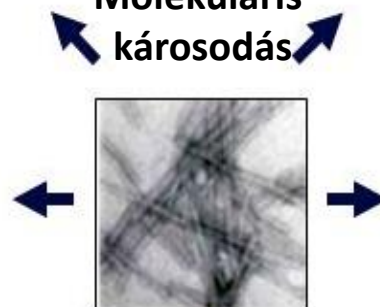
Lewy bodies

PolyQ diseases

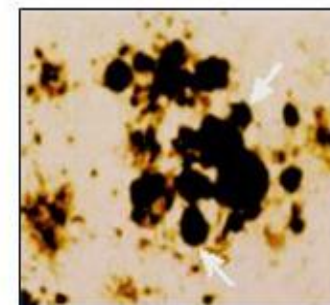


Intranuclear inclusions

Molekuláris
károsodás

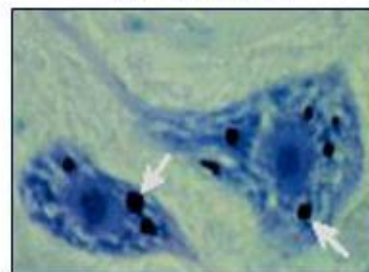


Prions



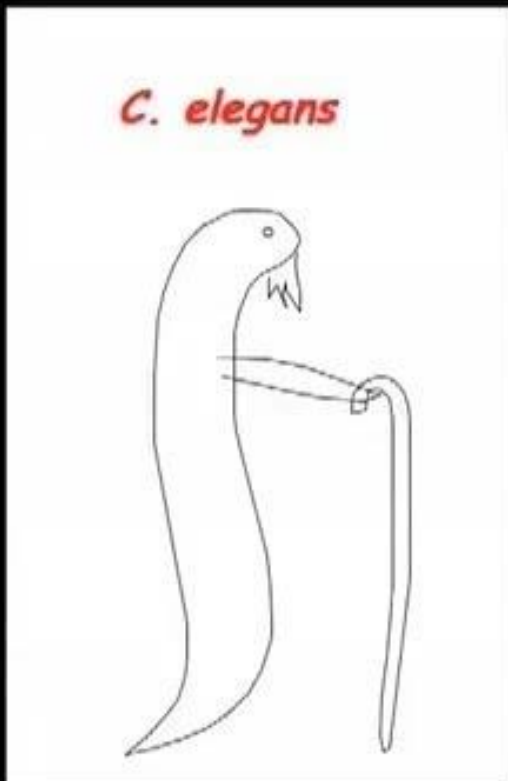
Amyloid plaques

Amyotrophic lateral
sclerosis

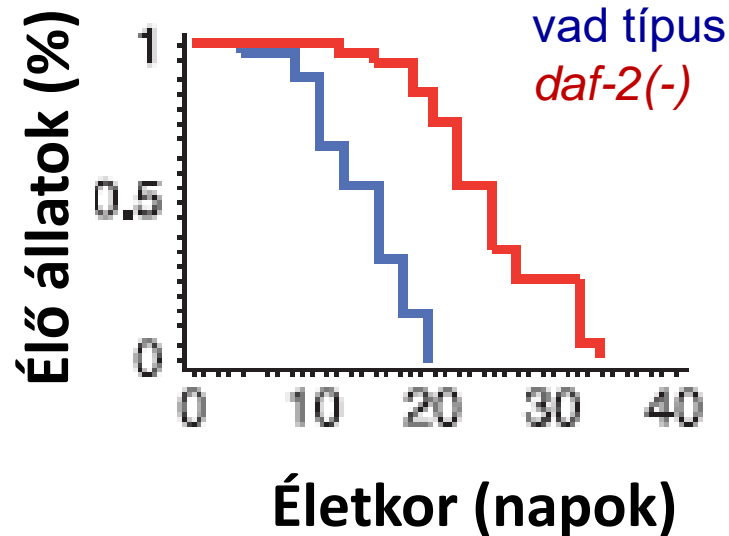


Aggregates

Genetika: hosszú élettartamú mutáns törzsek izolálása



Cynthia Kenyon



Nature, 366:461-4, 1993.

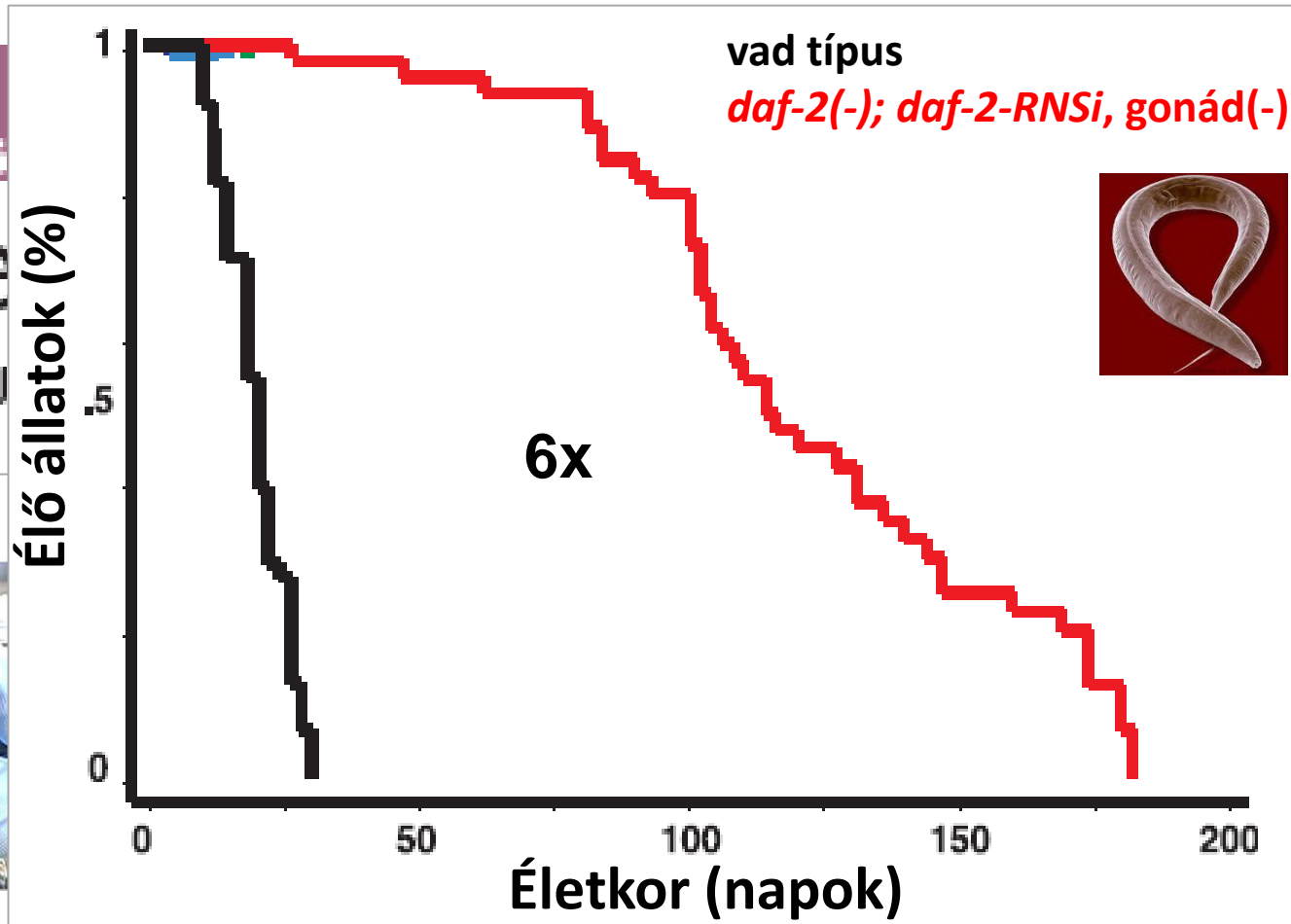
Az elmúlt 3 évtized: kb. 500 „aging” gén feltárása. Jelátviteli rendszerek, szabályozó fehérjék, respiráció, transzláció, ...

Az öregedési folyamat mechanizmusa feltáratlan maradt

INSIG

The

Cynthia J



nigmatic.
hat

- ROS
- telomér rövidülés
- mutációk
- ...

Miért?

Eredmények

I.

Piwi fehérjék

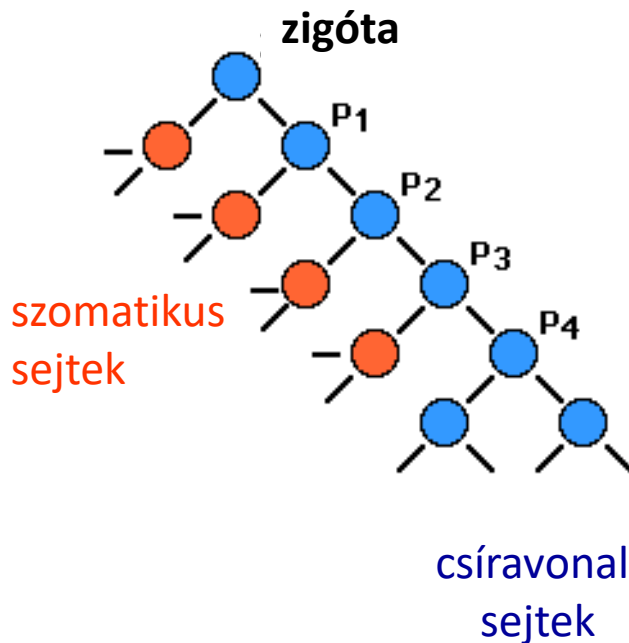
Nem öregedő sejtek (replikatív immortalitás) összehasonlító elemzése

Sturm Á. és mtsi., *CMLS*, 2015

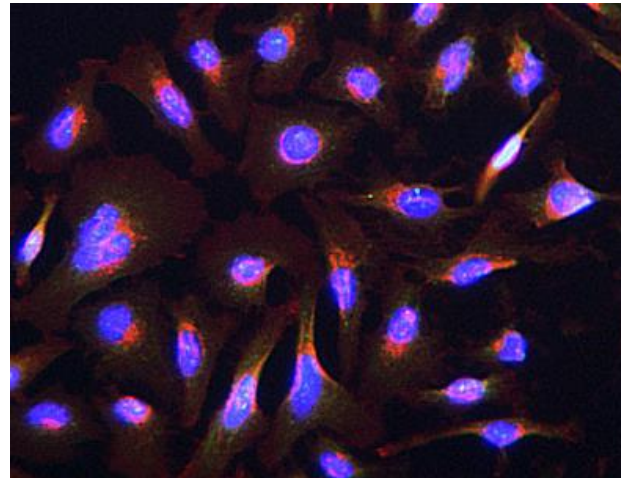
Sturm Á. és mtsi., *Aging Cell*, 2017



Csíravonal



Rákos sejtek

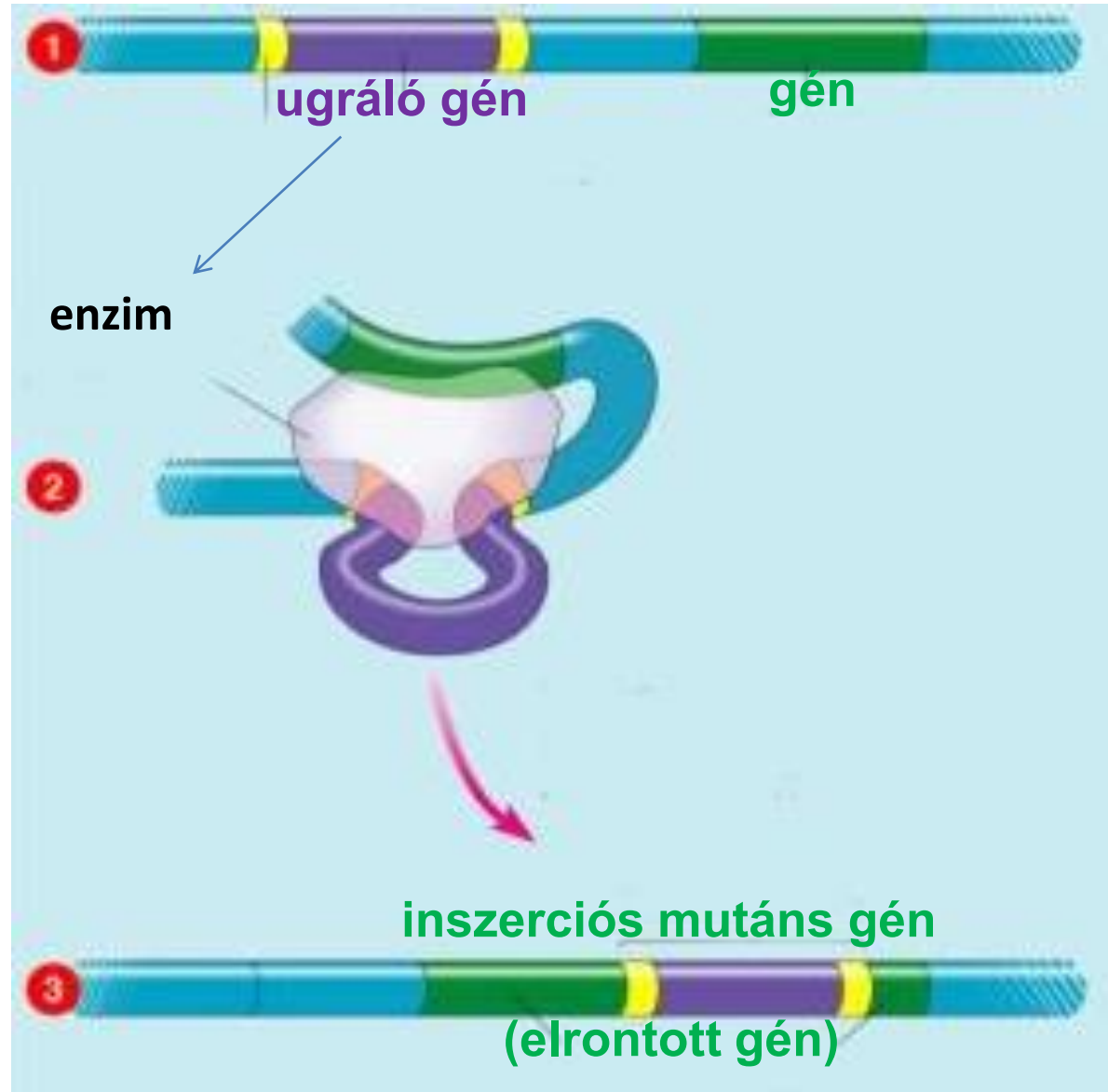


Csalánozók



Piwi fehérjék (Piwi-piRNS útvonal)

Piwi-piRNS útvonal: transzpozázibilis elemek (TE) blokkolása



Az eukarióta genomok jelentős részét TE-eredetű szekvenciák alkotják



ENCODE (2012)



LINEs	Autonomous	➡
SINEs	Non-autonomous	
Retrovirus-like elements	Autonomous	➡
	Non-autonomous	
DNA transposon fossils	Autonomous	
	Non-autonomous	

„Miért?”

TE-k: nagy kópiaszám (több ezer/millió)

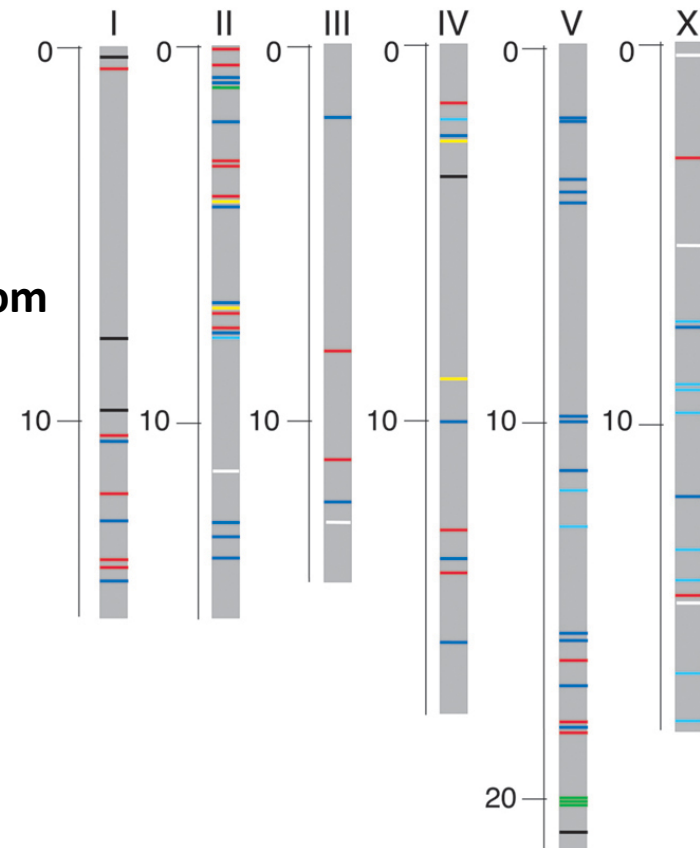
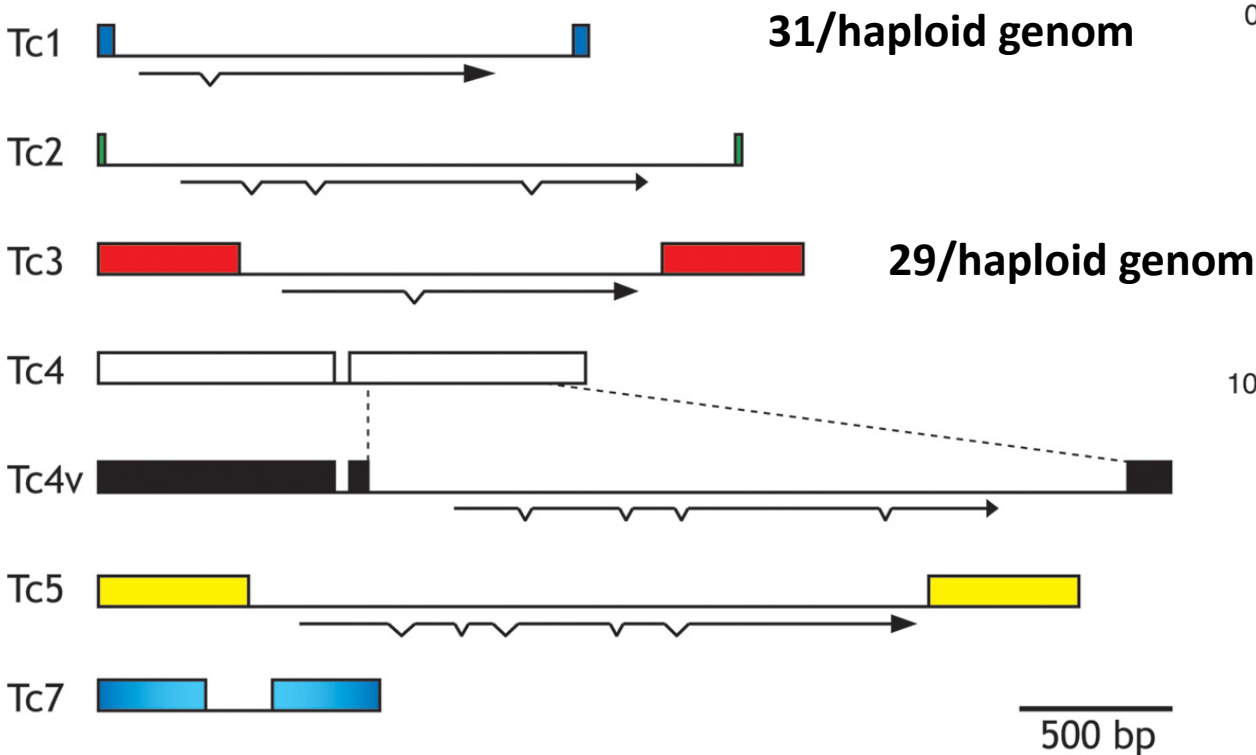


nem lehet genetikailag inaktiválni

TE-k:

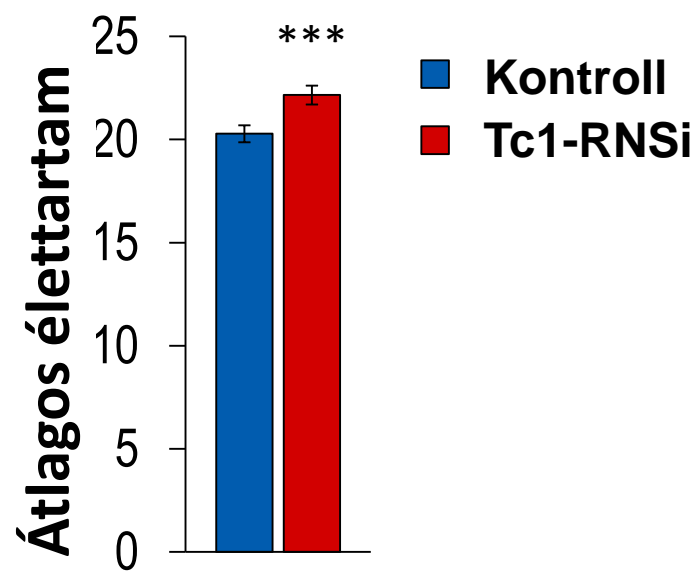
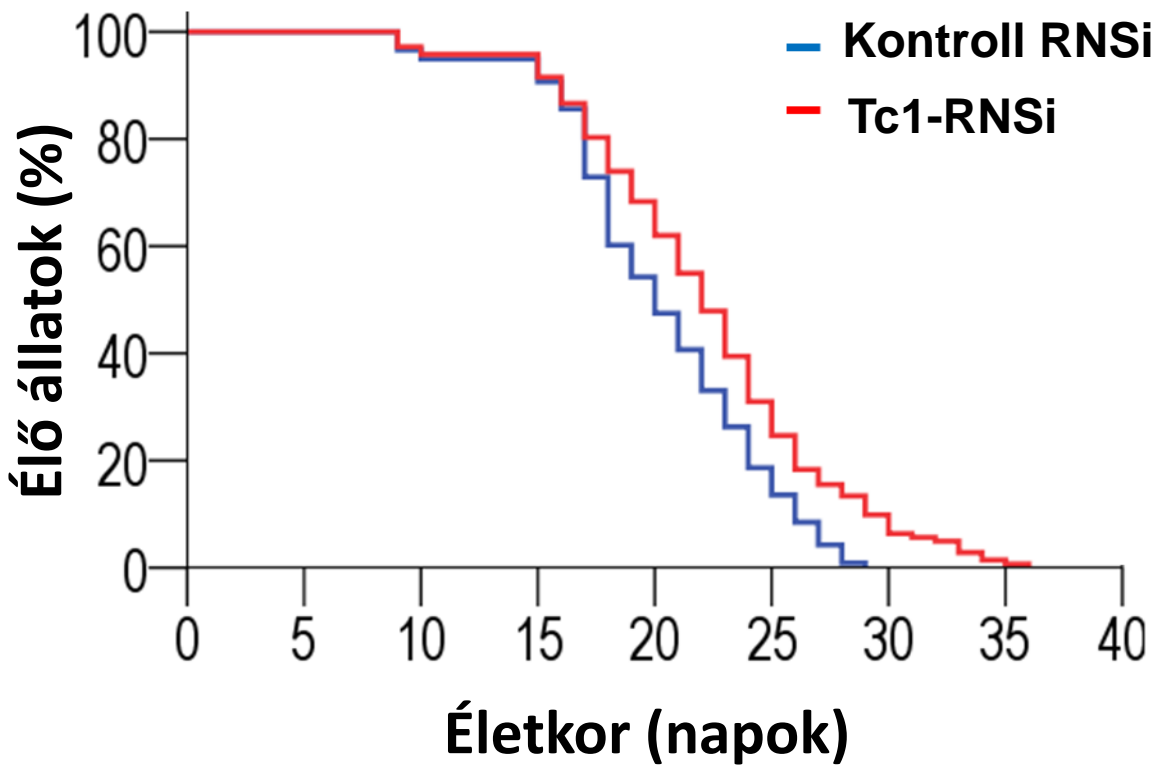
- **A kópiaszám exponenciális növekedése a szomatikus genomban**
- **DNS hibajavító rendszer nem ismeri fel**

Caenorhabditis elegans genom: kevés TE (12%), csak néhány család aktív



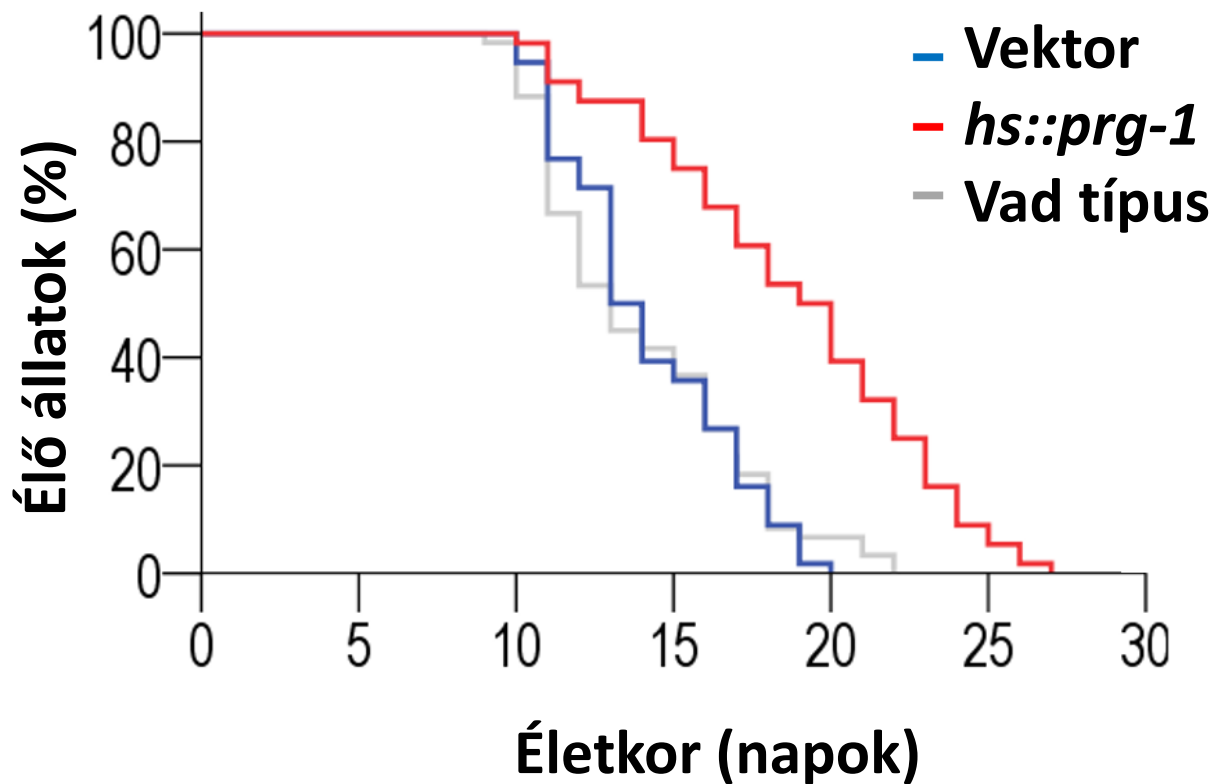
Egy új, hatékonyabb RNSi rendszer kifejlesztése.
Sturm Á. és mtsi., *Nucleic Acids Res* 46:e105, 2018.

TE családok csendesítése megnöveli az élettartamot *C. elegans*-ban

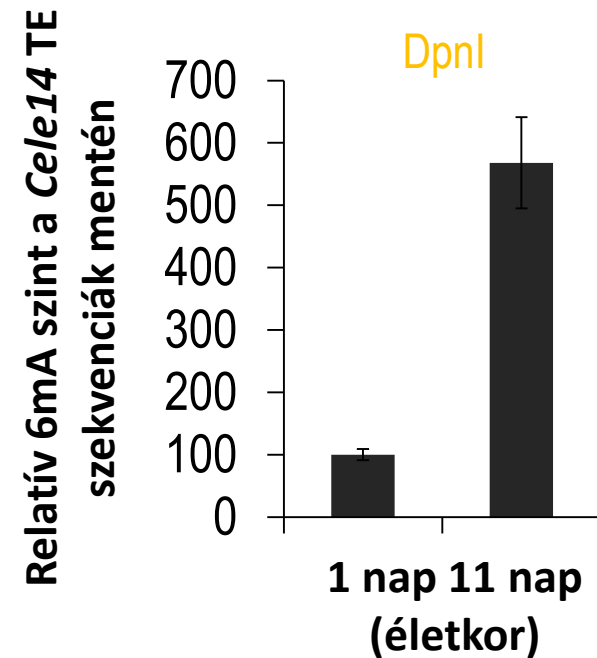
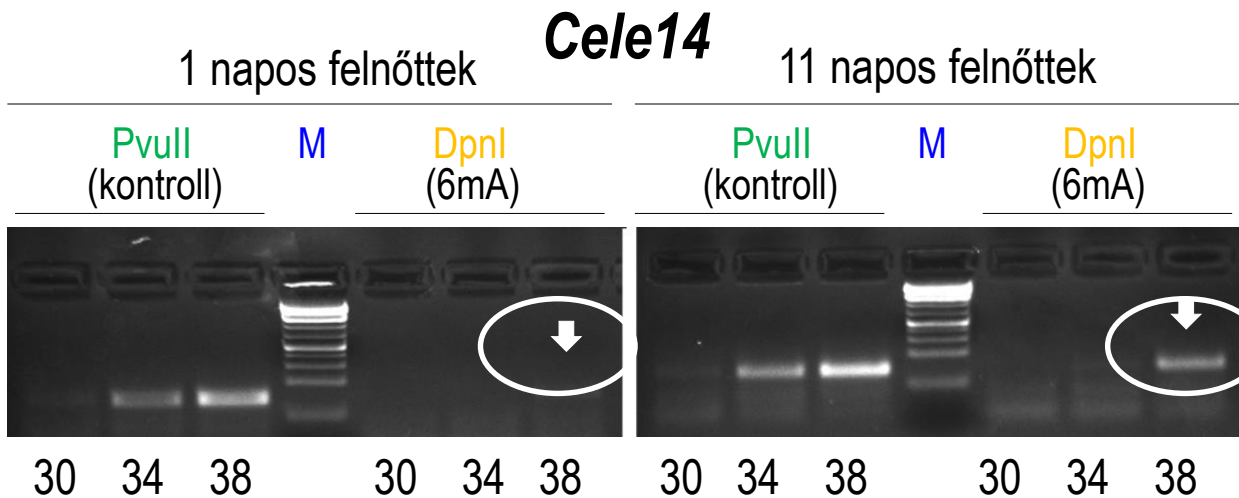
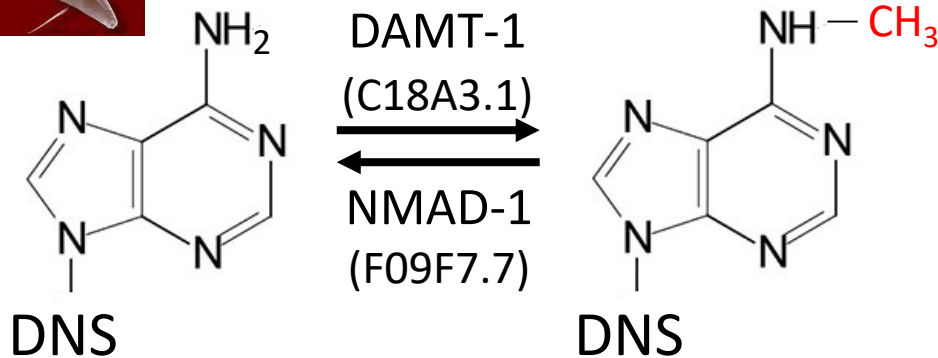


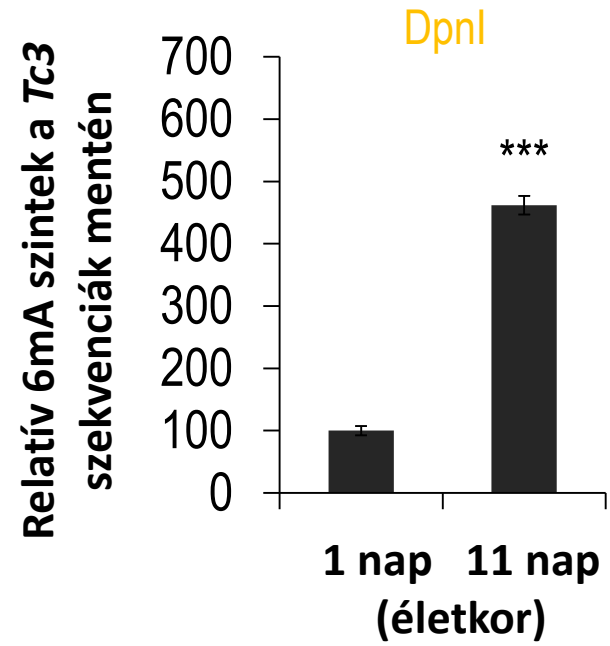
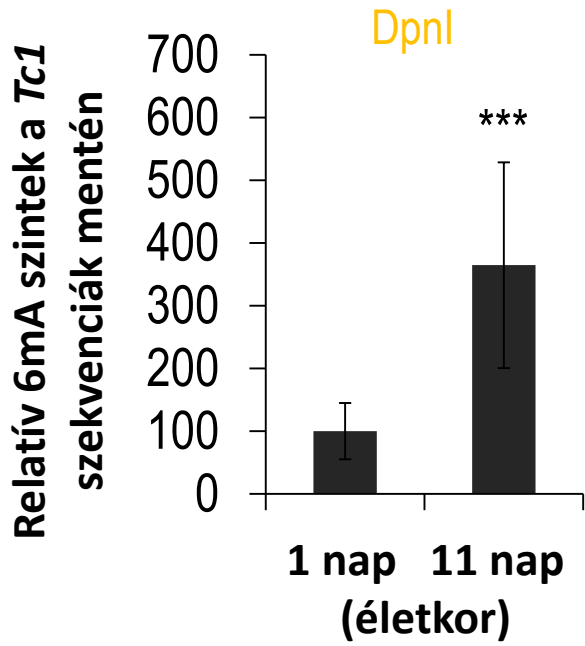
Tc1
Tc3
Tc14
...

Piwi/PRG-1 szomatikus (ektopikus) expressziója jelentősen megnöveli az élettartamot

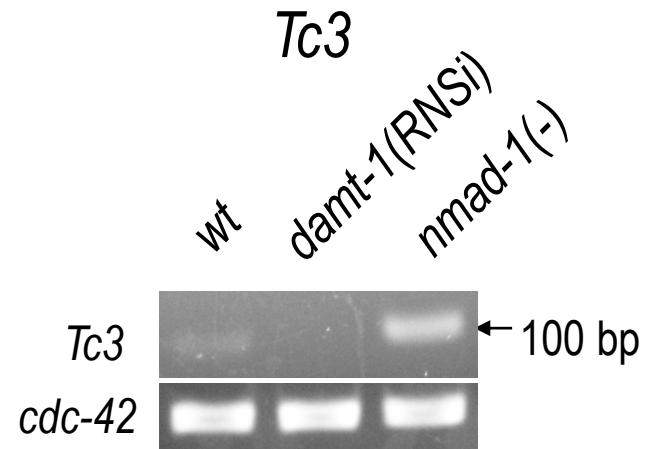
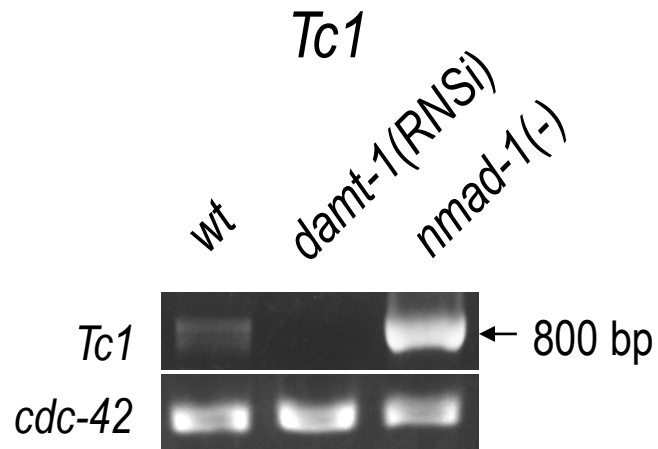


Az adenin metiláció szintje progresszíven nő TE szekvenciák mentén

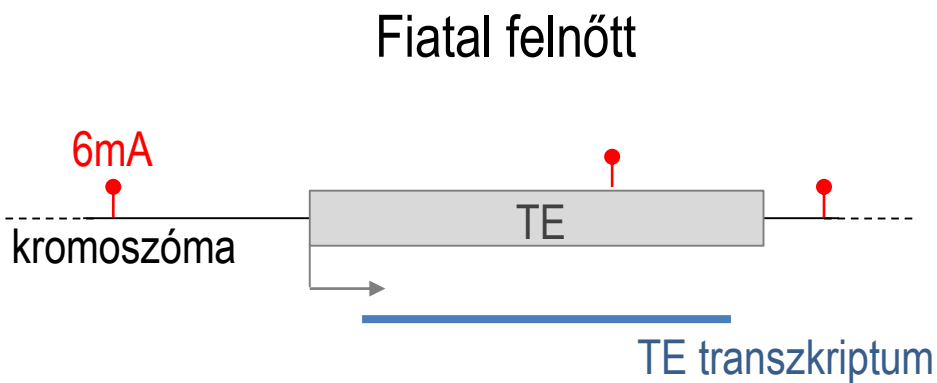




Az adenin metiláció befolyásolja a TE transzkripciót



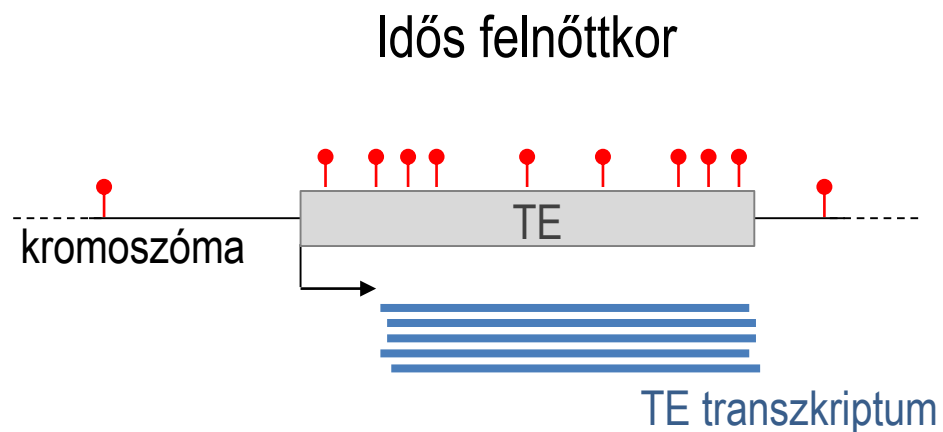
Az öregedés sztochasztikus/mutációs aspektusa (mechanizmus)



Nincs/minimális transzpozíció

Genomi integritás

Nem öregedő



Transzpozíció

Genom instabilitás

Öregedő

Eredmények

II.

MTMR14/EDTP fehérjék

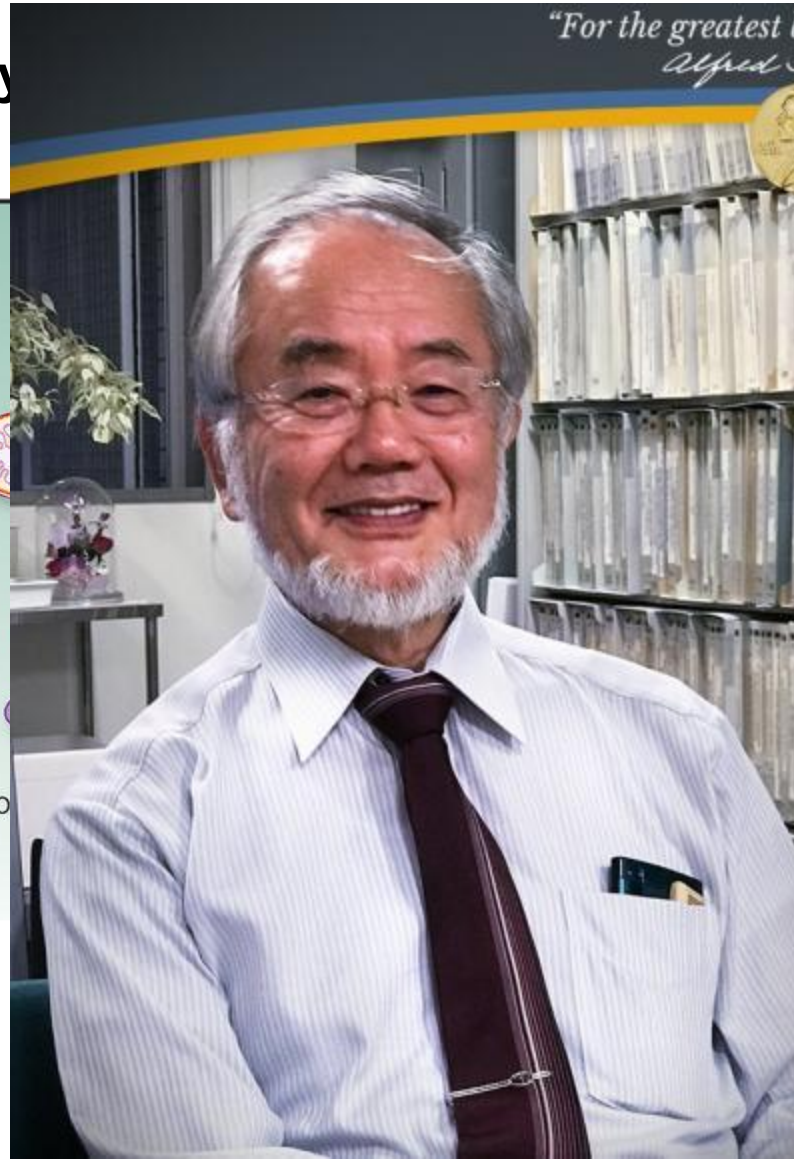
Az öregedést sejtes károsodások felhalmozódása okozza.

A sejtes károsodások eltávolításának legfontosabb mechanizmusa: **AUTOFÁGIA.**

***Atg* génekben TE inszerciók egyedi sejtekben.**

AUTOFÁGIA

Sejt any



"For the greatest benefit to mankind"
Alfred Nobel

2016

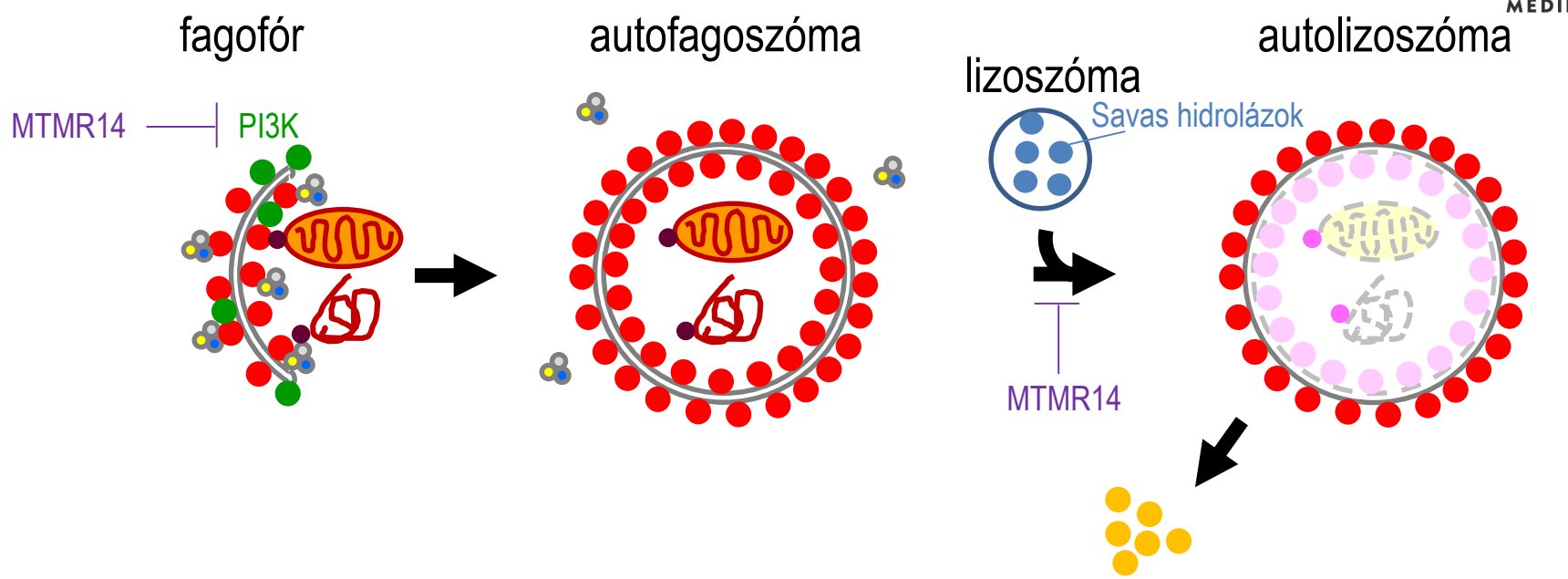
NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE

Yoshinori Ohsumi

Mitochondria,
other organelles

Proteins,
protein aggregates

Other cytoplasmic
components (e.g.,
lipids, glycogen, cyto



- SQSTM1/p62 ●

- Atg12-Atg5-Atg16 ●●●
- PI3K ●
- Atg8/LC3B-II ●

Az autofág kapacitás hanyatlása idegsejtekben a felnőtt élettartam során



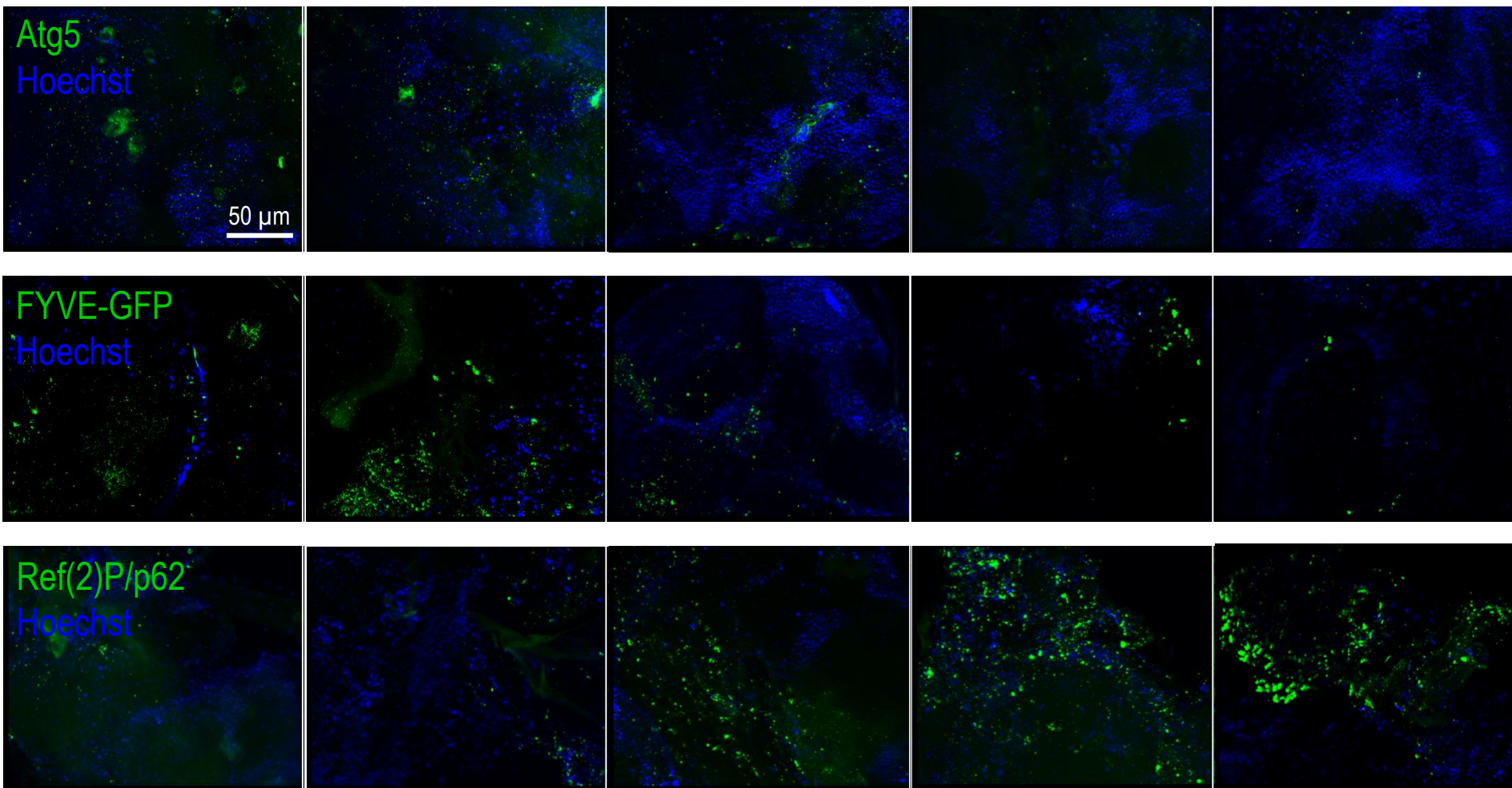
1 nap

10 nap

30 nap

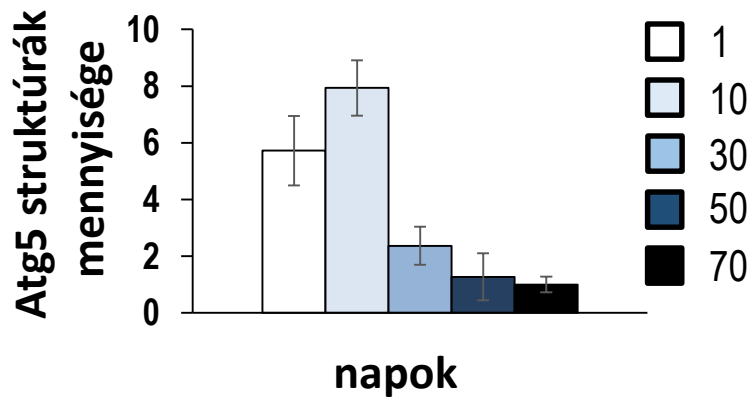
50 nap

70 nap

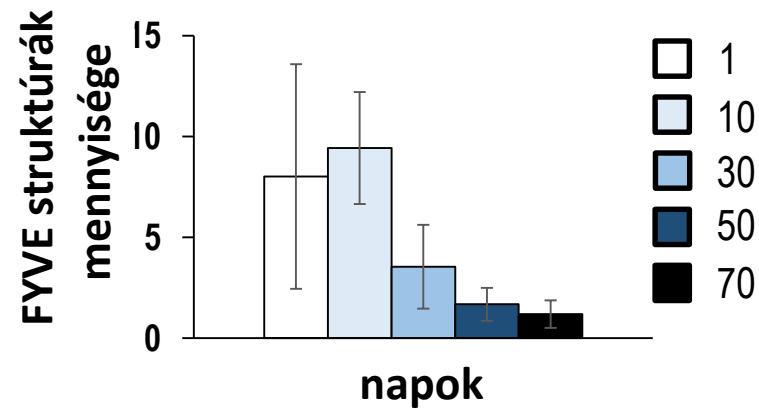




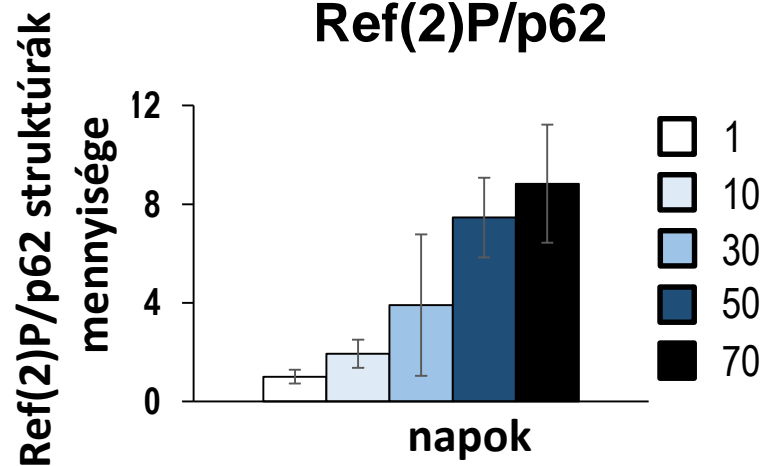
Atg5



PI3K (FYVE)



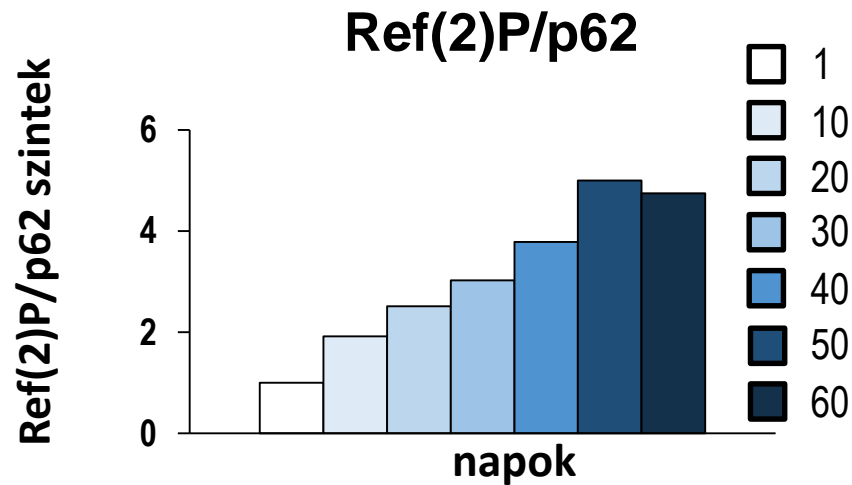
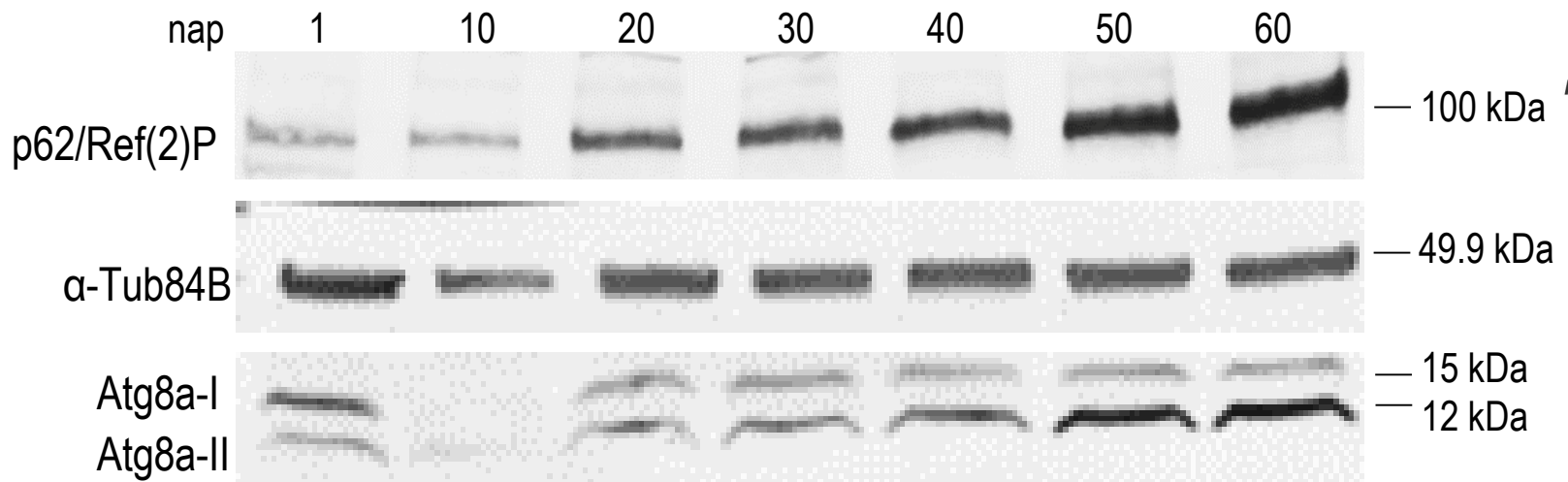
Ref(2)P/p62





Ref(2)P/p62

Western blot

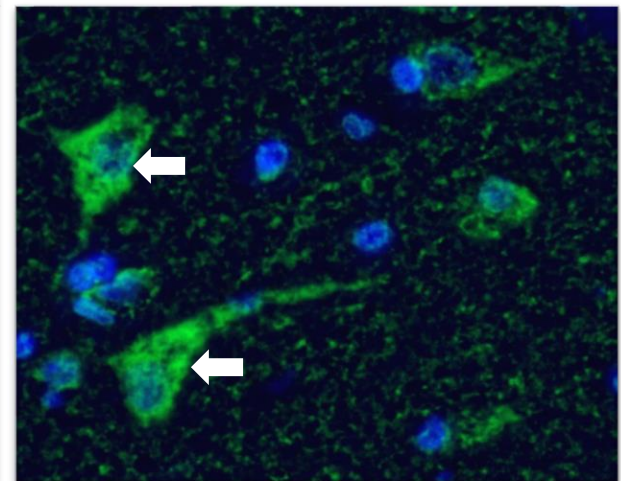
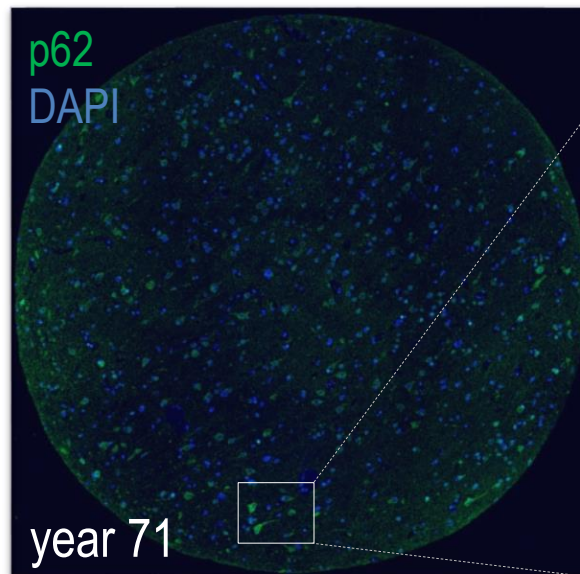
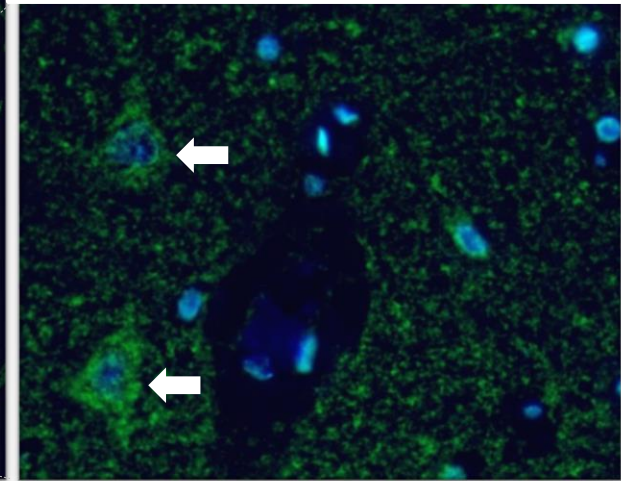
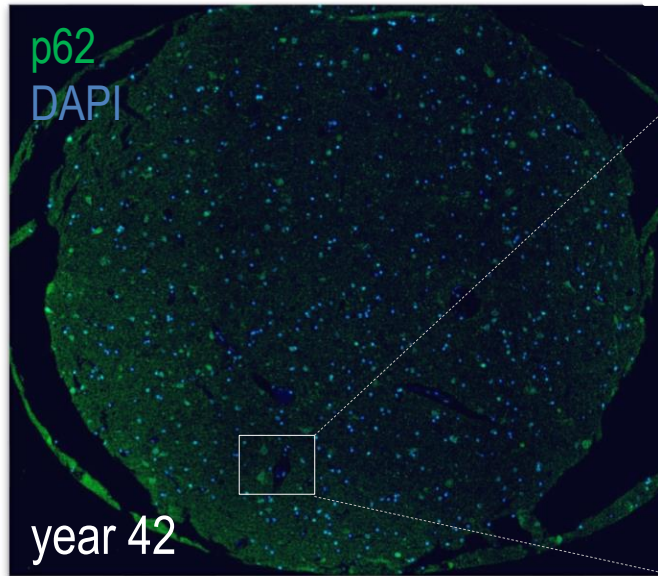
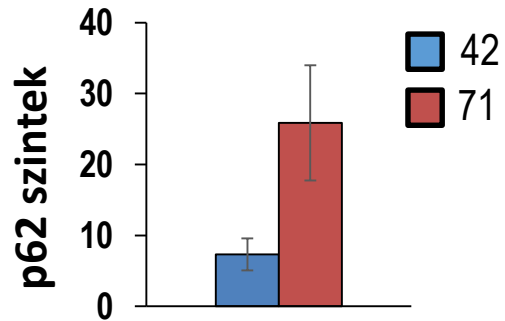




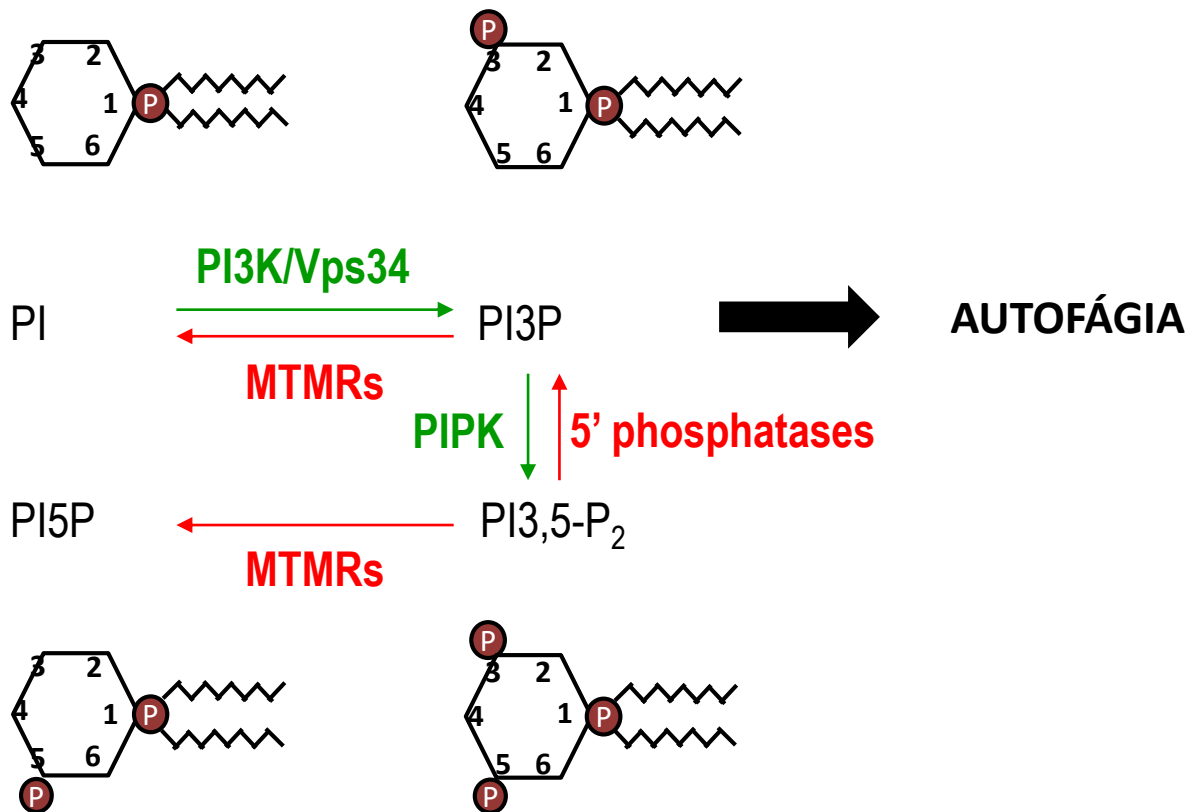
Fluoreszcens mikroszkópia



p62



MTMR14/EDTP gátolja az autofágiát

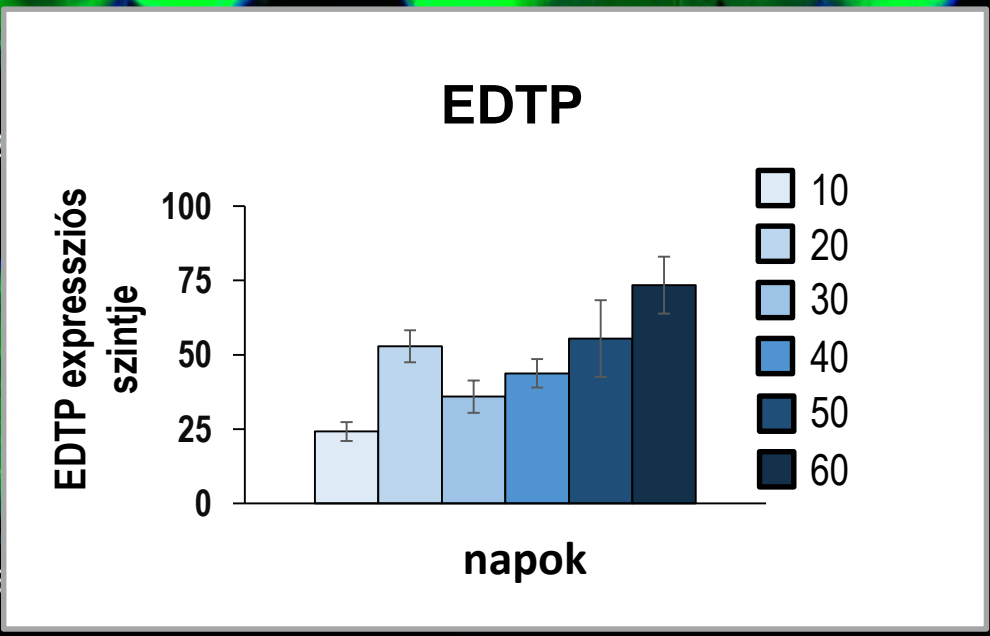
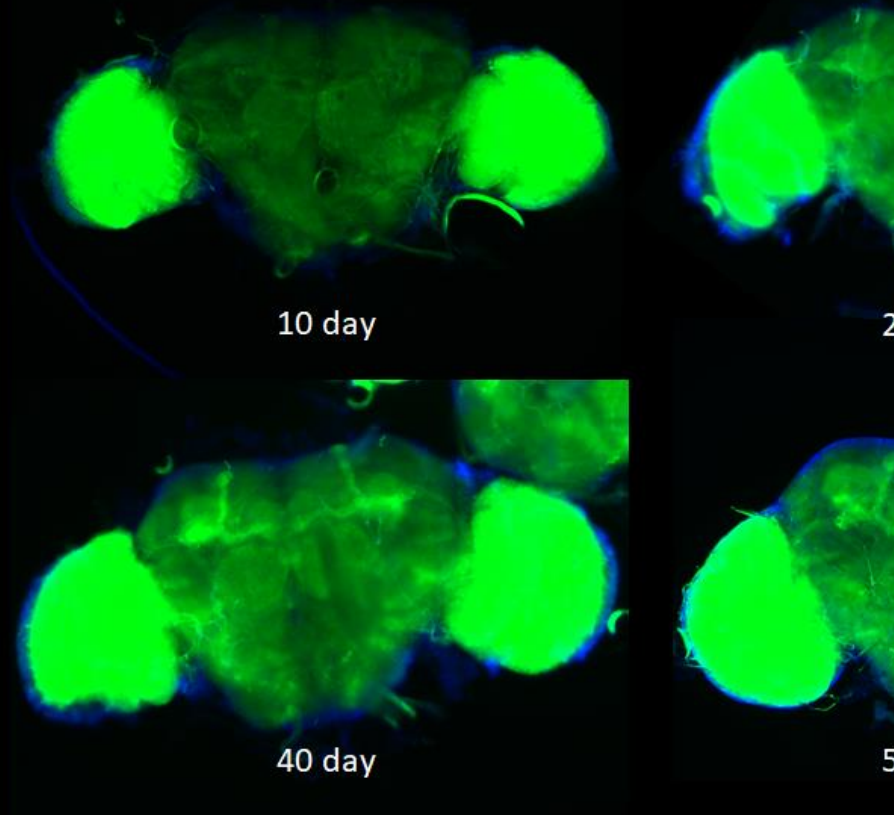


MTMR14/EDTP folyamatosan akkumulálódik neuronokban a felnőtt élettartam során



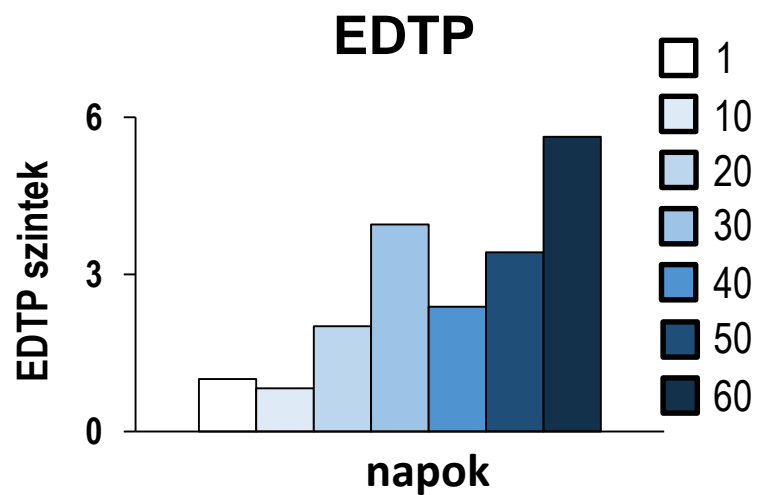
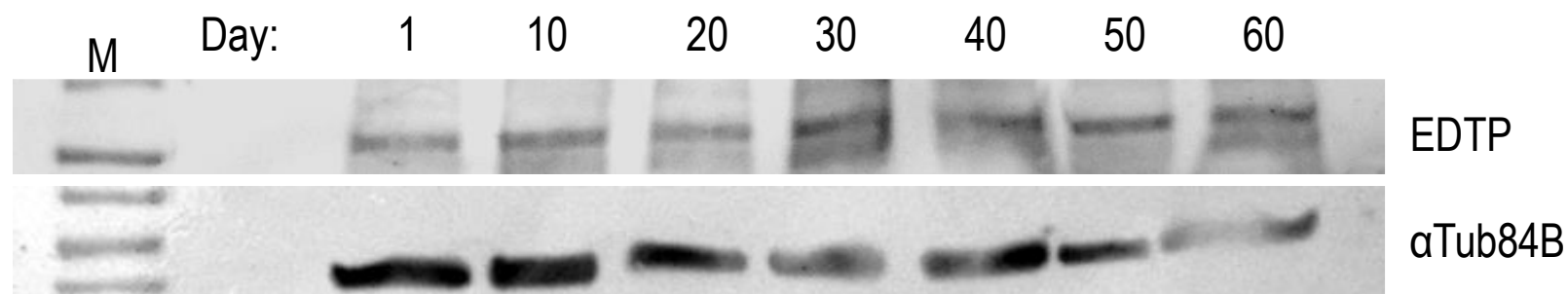
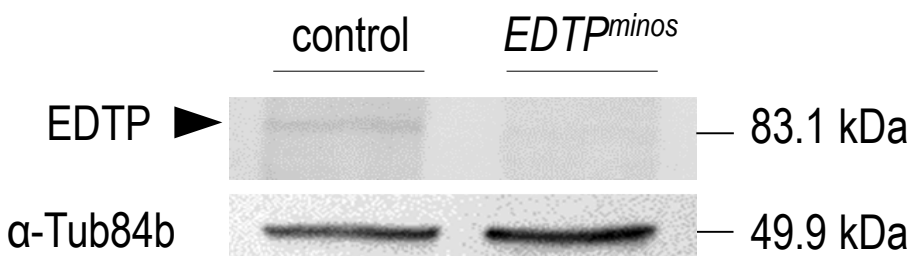
Fluoreszcens mikroszkópia

EDTP
Hoecsht





Western blot

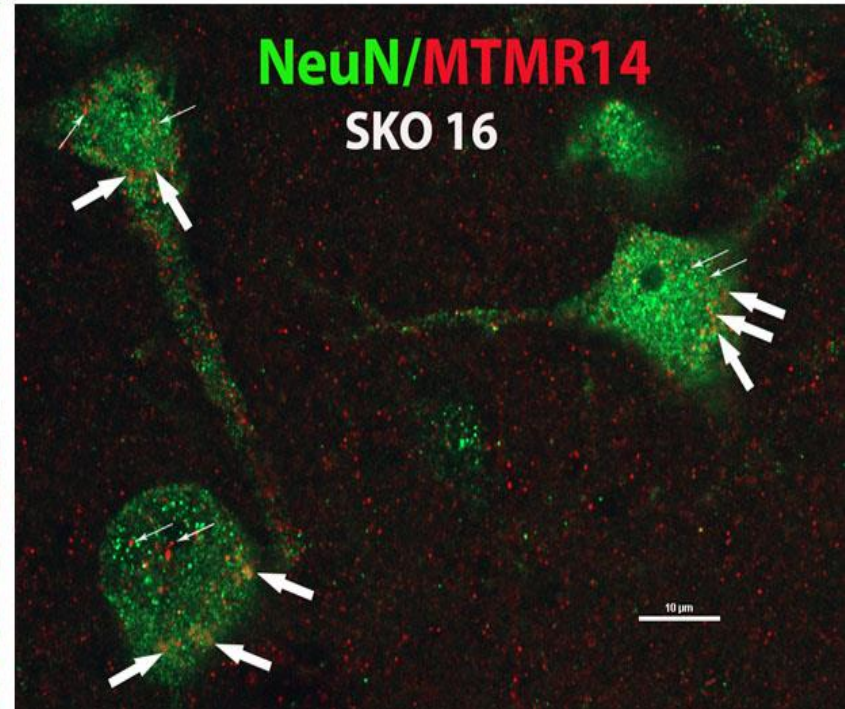
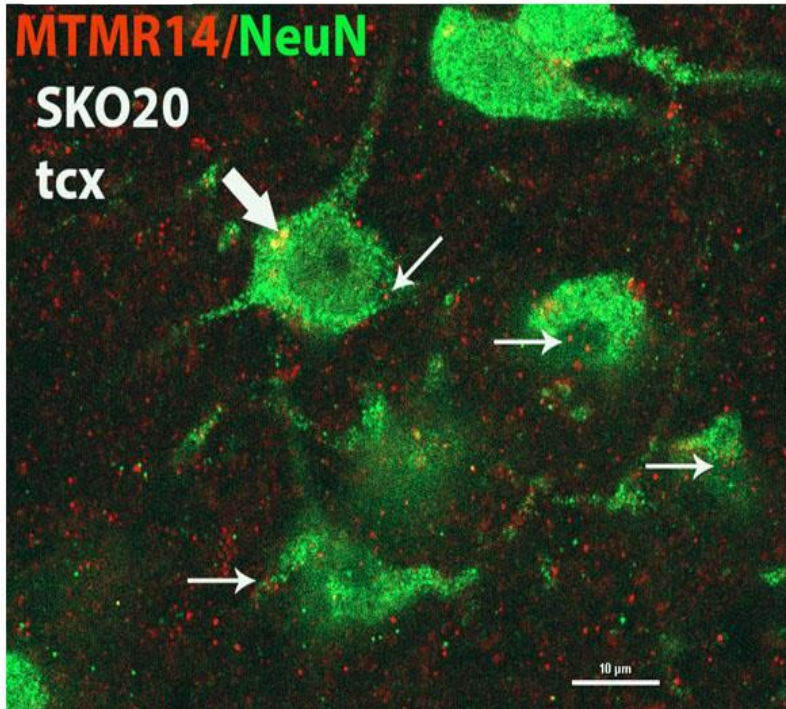


MTMR14 akkumulálódik neuronokban a felnőtt élettartam során

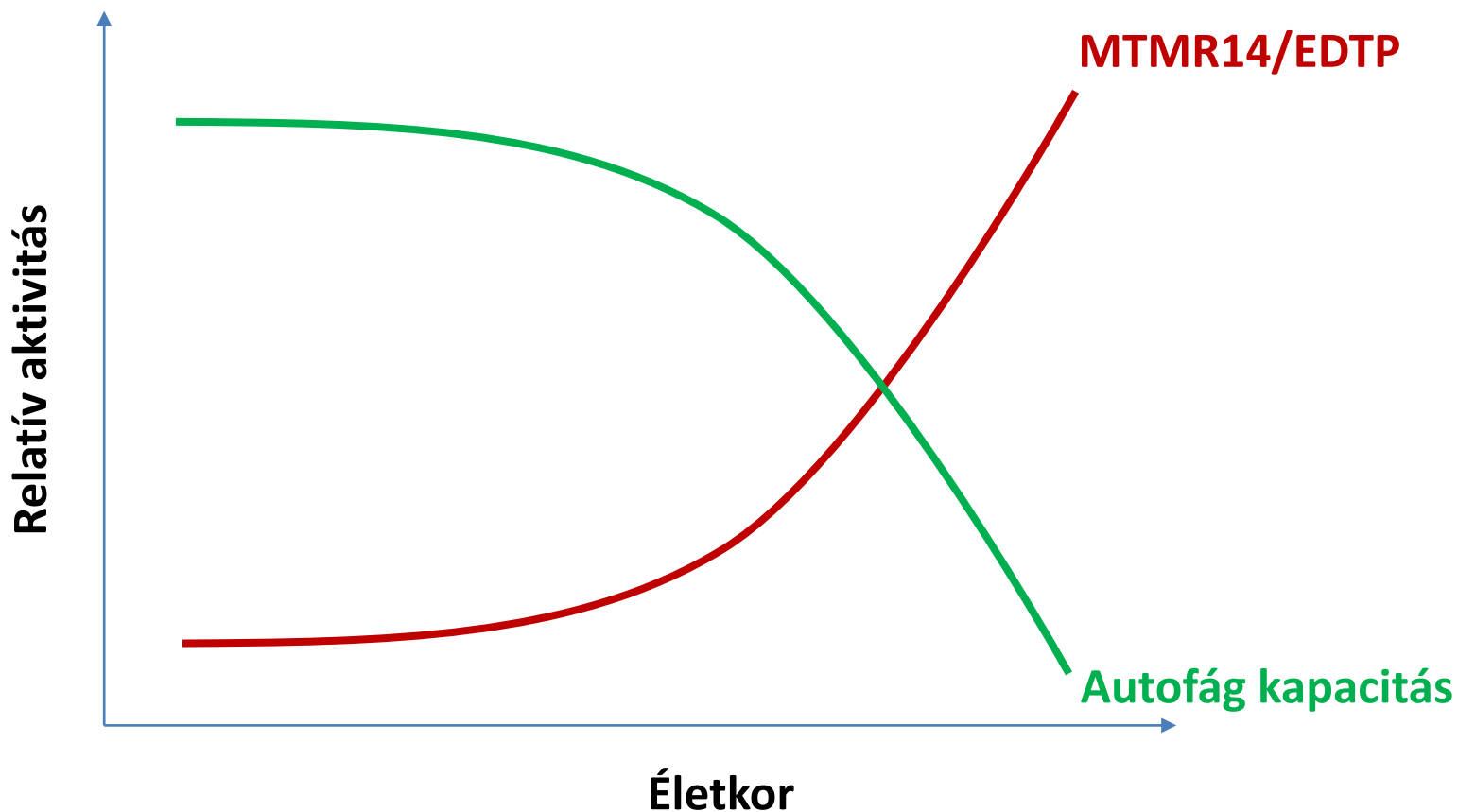


27 éves

73 éves



Az öregedés szabályozása – MTMR14/EDTP lipid foszfatázok, mint endogén *pro-aging* faktorok



Öregedési modellünk

- Öregkori betegségek kezelése
- Egészséges élettartam növelése

