Приложение 1.

Таблица 1. Основные факторы (механизмы) старения.

|  |  |
| --- | --- |
| Механизм | Группы генов оказывающие влияние на механизм старения |
| **Истощение теломер**  После каждой репликации у дочерних хромосом укорачиваются обе молекулы ДНК с 5'-конца, в связи с невозможностью закрыть gap, образованный праймазой при формировании крайнего фрагмента Оказаки. После достижения теломерами критической длины, возникает ответ на повреждение ДНК, в результате чего происходит остановка клеточного цикла и возникновение «сенесцентной клетки». Сенесцентные клетки обладают так называемым ассоциированным со старением секреторным фенотипом (SASP). SASP вероятно связан с развитием физиологического старения и возрастных заболеваний [132]. | * компоненты теломеразного комплекса (TERT, TERC, DKC1, NHP2 и NOP10); * транспортировка теломеразы (TCAB1); * протекция и репликация теломер (TINF2 и CTC1) [133, 134]; |
| **Геномная нестабильность и накопление соматических мутаций**  К этим механизмам в настоящее время относят следующие процессы:   * Мутации и хромосомные аберрации; * Транспозиции мобильных генетических элементов; * Нарушение ядерной архитектуры;   С возрастом в клетках накапливаются соматические мутации, возникает так называемая нестабильность генома, выражающаяся в увеличении точечных мутаций, разрывов и сшивок цепей ДНК, транспозиций и транслокаций, анеуплоидий и вариаций числа копий генов, что было показано, как у модельных организмов, так и у человека [135], [136]. Также задокументирован высокий клональный соматический мозаицизм [137]. Такого рода перестройки в ДНК оказывают  влияние  на основные гены и сигнальные пути, которые в свою очередь, приводят к  дисфункции митохондрий, повышенной  выработки АФК, гиперреактивности врожденного иммунитета и воспаление, в конечном итоге, апоптозу и старению  клеток. Формируется «порочный круг», приводящий к возникновению клеток,  не способных адекватно выполнять свою функцию, которые могут подвергать опасности тканевой и организменный гомеостаз [132] Например,  повреждение ДНК в макрофагах приводит к развитию воспаления [138], дефекты предшественников остеобластов приводят к развитию остеопроза [139], повреждения в нейронных клетках – к когнитивным расстройствам [140]. Мутации в соматических клетках затрагивающие регуляторные или кодирующие зоны генов репарации ДНК, приводят к ухудшению работы репарации в клонах клеток, что в свою очередь увеличивает вероятность возникновения новых мутаций [32]. | * Компоненты систем репарации ДНК; * Компоненты системы биотрансформации ксенобиотиков; * Сиртуины   [138] |
| **Потеря протеостаза**  Протеостаз – совокупность процессов поддерживающих оптимальное функционирование белков за счет скоординированного синтеза, фолдинга, конформационных изменений и их деградации. В течение своей жизни клетка может испытывать окислительный, трансляционный или ER стресс, который вызывает неправильную укладку белков. Такие неправильно свернутые белки накапливаются с образованием агрегатов, которые способствуют старению и нейродегенеративным заболеваниям [34]. | * Hsps - белки теплового шока - молекулярные шапероны регулирующие рефолдинг белков и деградацию дефектных протеинов; * множество белков, связанных с аутофагией; * Убиквитин-протеасомная система   [143] |
| **Истощение стволовых клеток**  Утрата регенеративной способности тканей и органов является важной причиной старения. С возрастом активность стволовых клеток снижается, что может привести к частичной утрате тканью своей функции и к ряду патологических проявлений [36].  Помимо активных форм кислорода и ошибок репликации в этом процессе важнейшую роль по-видимому играют мобильные генетические элементы, которые посредством деметилирования с возрастом способны активироваться, внося значительный вклад в формирование генетической нестабильности в старшем возрасте. Активность TEs в стволовых клетках подавляют piRNA. С возрастом активность piRNA, что приводит к старению стволовых клеток. | * TEs - piRNA взаимодействия [145] |
| **Митохондриальная дисфункция (митохондриальная свободнорадикальная теория старения)**  Накопление мутаций мтДНК приводит к дефициту дыхательной цепи, нарушению генерации АФК, снижению АТФ и в конце концков к боиэнергетическому кризису клеток и тканей, завершающемуся возникновением возраст-ассоциированных заболеваний и клеточным старением  [21]. | Супероксиддисмутазы SOD2 и MnSOD  [146] |
| **Изменение эпигенетического ландшафта**  Эпигенетические изменения, непосредственно связанные со старением возраст-ассоциированными заболеваниями, включают накопление вариантов гистонов или их утрату, изменения доступности хроматина, аберрантные модификации гистонов и нарушение регуляции экспрессии / активности miRNA[38].  Гетерохроматин также содержит специфические участки SAHF, ассоциированне со старением. SAHF характеризуются триметилированный гистон H3. Lys9 (H3K9me3), гетерохроматиновый белок 1 (HP1), факторы белка A группы высокой подвижности (HMGA), гистоновый вариант macroH2A и ко-шапероны гистонов HIRA и ASF1A49–51 [39]. | * Семейство ферментов 2-OGDO, включает основные деметилазы ДНК и гистонов; * Весь спектр гистон-ацетилаз и метилаз   [149] |
| **Нарушение чувствительности к питательным веществам**  Анаболическая передача сигналов ускоряет старение, а сниженная передача сигналов питательных веществ продлевает продолжительность жизни [41]. Диетическое ограничение, так и снижение активности сенсорного пути могут снизить частоту возрастной потери функций и болезней, включая опухоли и нейродегенерацию [42]. | mTOR [148], AMPK [149] и sirtuins [154],  инсулин и IGF-1 сигнальный путь [155] |