

ความชราและความชราระดับเซลล์

(Aging and Cellular Aging)

4121335 ศาสตร်แห่งการชะลอวัย

Anti-Ageing Science

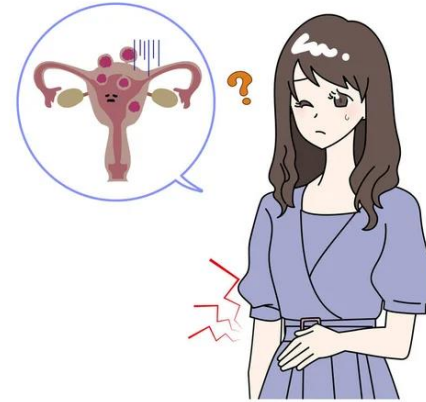
อ.ลิขิต ลาเต้ะ



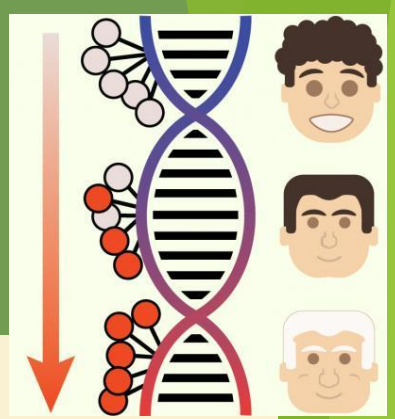
ความชรา (Aging)

สงสัยหรือไม่ว่า

- ทำไมเวลาผู้หญิงเข้าสู่วัยรุ่นแล้วจะเริ่มมีประจำเดือน?
- ทำไมเมื่อผู้หญิงย่างเข้าสู่อายุ 45 ปี ถึงเริ่มหมดประจำเดือน?
- ทำไมเด็กผู้ชายถึงเสียงแหบตอนย่างเข้าสู่วัยรุ่น?
- ทำไมตอนอายุเข้าวัย 50 ปี คนเราถึงเริ่มมีผมหงอก?
- ทำไม ... ? (อีกมาก)

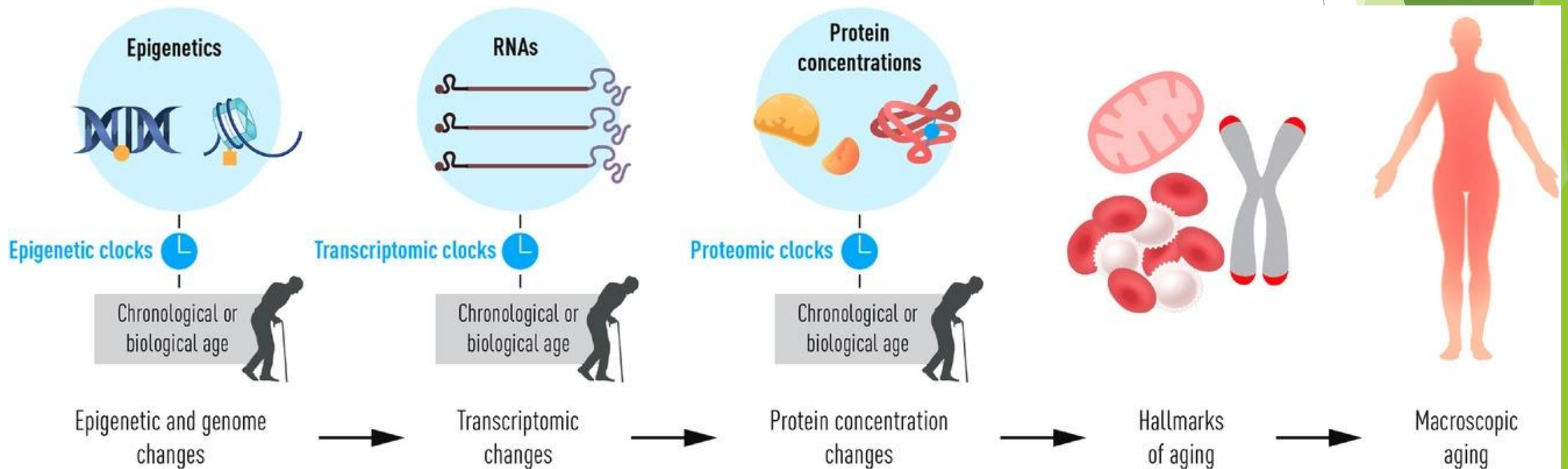


กลไกของความชรา (Mechanism of Aging)



กลไกของความชราออกเป็น 2 กลุ่มหลักๆ ดังนี้

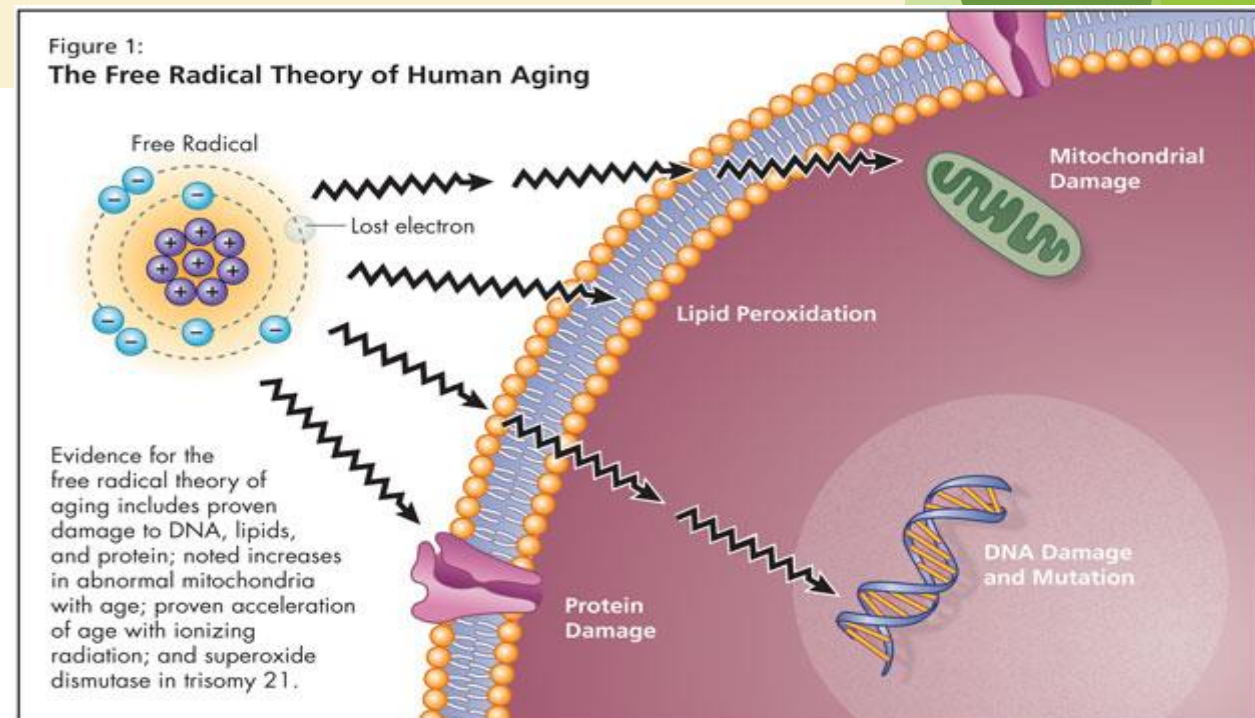
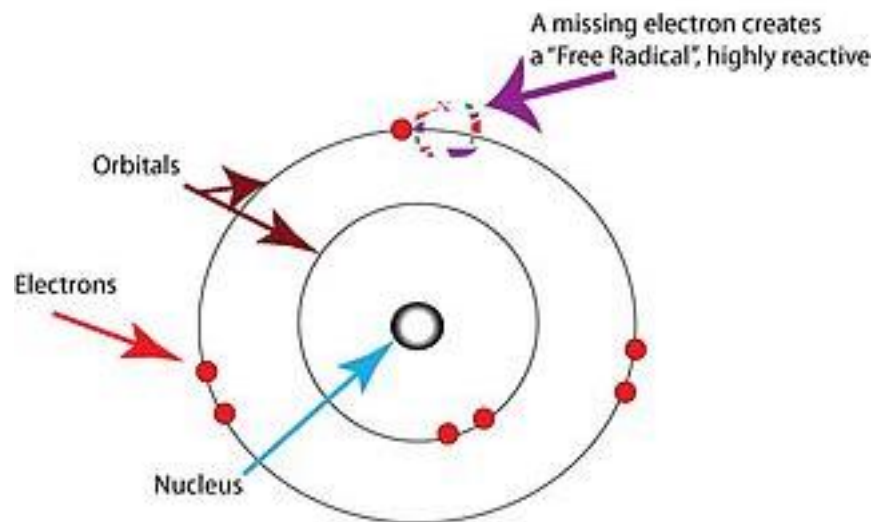
- การสะสมความเสียหายในระดับเซลล์ที่เกิดขึ้นกระจายทั่วทั้งร่างกาย เรียกทับศัพท์ว่า Microaccidents
- ความชราภาพที่ถูกโปรแกรมไว้ในระดับพันธุกรรม ซึ่งก็คือ นาฬิกาช่วงชีวิต เรียกทับศัพท์ว่า Aging clocks



กลไกของความชรา (Mechanism of Aging)

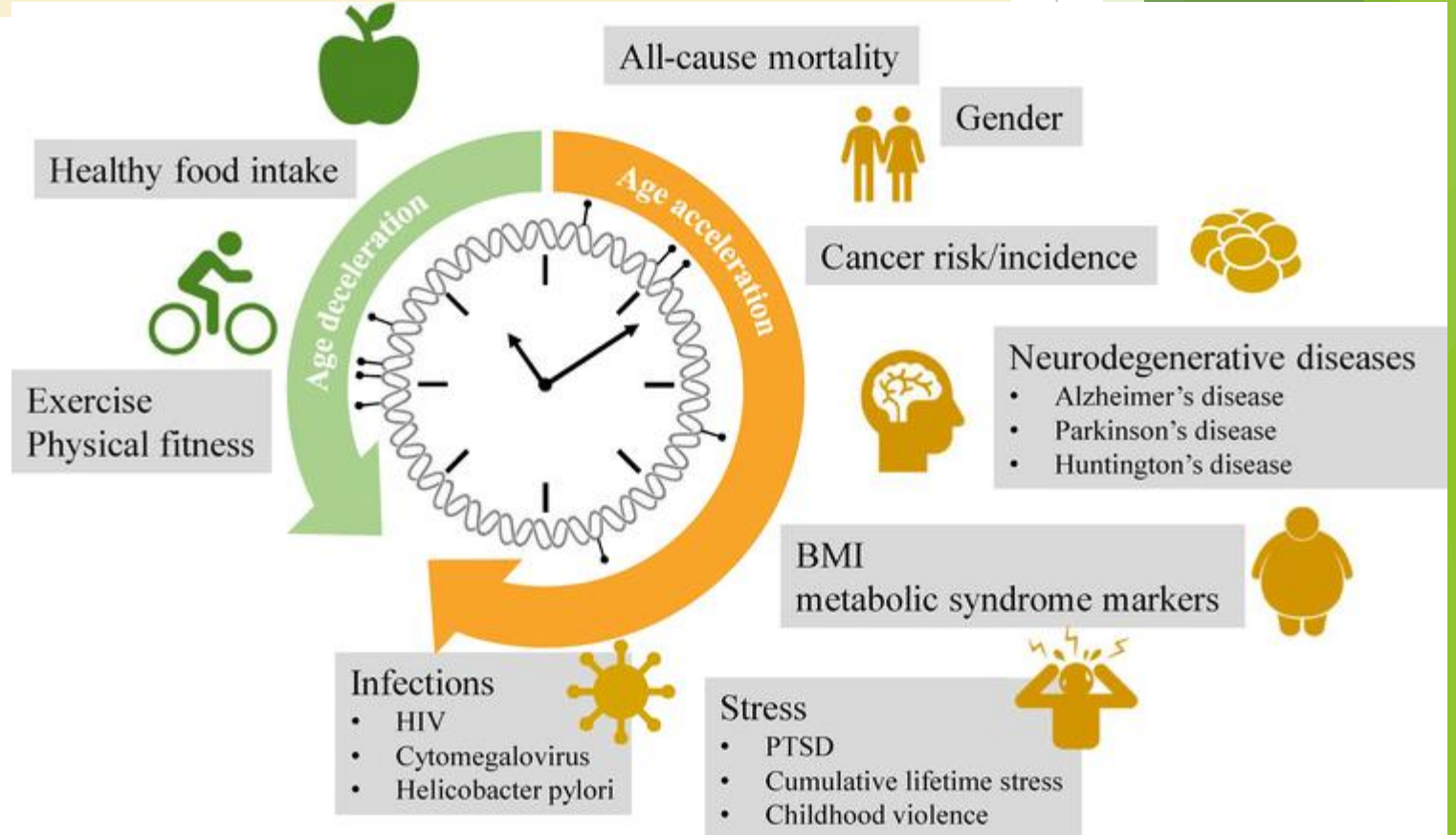
มีการสั่งสมความเสียหายในระดับเซลล์ที่เกิดขึ้นกระจายทั่วร่างกาย ซึ่งรวมไปถึงสถานะที่ไปทำลายโครงสร้างสำคัญของร่างกาย เช่น

- อนุมูลอิสระ ของเสียที่เกิดจากการทำงานของเซลล์ และเป็นตัวสำคัญในการทำลาย DNA และโปรตีน
- Mutagen เป็นสารเคมีที่มีผลต่อ DNA ทำให้รบกวนการทำงานของยีนได้ หรือ
- สารเคมี บางอย่าง เช่น อัลดีไฮด์ ทำให้เกิดผลเสียต่อส่วนประกอบภายในเซลล์
- อื่นๆ ...



กลไกของความชรา (Mechanism of Aging)

ในยุคเริ่มต้นที่มีการวิจัยเรื่องอายุ มีข้อถกเถียงกันมากกว่า Aging clock มีจริงหรือไม่ เพราะในความเป็นจริงพบว่า สิ่งมีชีวิตเซลล์เดียวจะไม่มี aging clock พวกมันจึงสามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้อย่างไม่จำกัด เช่น เชื้อแบคทีเรีย เป็นต้น ในขณะที่เดียวกัน ก็มีหลักฐานมากมายที่สนับสนุนว่า สิ่งมีชีวิตที่ซับซ้อนขึ้น เช่น สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม จะมี aging clock มากกว่า 1 ชนิดขึ้นไป



ทำไมคนเราเกิดมาต้องแก่!! Mechanism of Aging

GENOME CELL ORGANISM

AS TIME GOES BY

Aging is the outcome of diverse and complex changes in normal biological functions, from the accumulation of DNA damage to dysfunction of proteins and altered communication both within cells and among distant tissues in the body. Researchers are beginning to piece together how we age at the level of our genomes, our cells, and our whole bodies, in hopes of identifying strategies for slowing decline and extending healthy life span.



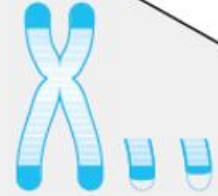
DNA REPAIR

In addition to the accumulation of mutations with age, research has shown that DNA repair mechanisms decline as cells and organisms get older, compounding the problem. Indeed, a number of premature-aging diseases in humans are caused by defects in DNA repair. If its genome becomes too damaged, a cell will undergo senescence, leading to tissue atrophy and release of pro-inflammatory chemicals.



TELOMERES

In most cells, telomeres, the repetitive sequences at the ends of chromosomes, shorten with age, eventually triggering apoptosis or senescence. Moreover, telomeres are particularly sensitive to stress-induced DNA damage, and studies have linked shortened or damaged telomeres to decreased life span in mice and to age-related ill such as organ dysfunction and elevated cancer risk in humans.



MITOCHONDRIAL FUNCTION

Reactive oxygen species (ROS) wreak havoc on a cell and have been proposed as one of the many drivers of aging. As primary producers of ROS, mitochondria have long been presumed to contribute to age-related damage. But growing evidence that some level of ROS signaling is critical for normal physiology has researchers restructuring their view of the organelle's role in aging.



CELLULAR COMMUNICATION

Cellular crosstalk mediated by circulating regulatory molecules can also affect aging. For example, blood from young mice has been shown to restore some lost function in the hearts, brains, and skeletal muscles of older mice. Decreases in secreted growth differentiation factor 11 (GDF11) and overactivation of the transcription factor NF- κ B may be two important drivers of aging.



EPIGENETIC MODIFICATION

In addition to changes to the genetic code itself, alterations in DNA methylation may contribute to the aging process. Certain genomic regions may gain or lose crucial epigenetic marks with age. Histone modifications also change with age in some human tissues. It is not yet clear, however, whether these changes are a cause or a consequence of aging.



PROTEIN FOLDING

Beyond the level of the genome, numerous other cellular components can influence aging. Proteins, for example, whose function is dependent on a specific conformation, are more likely to be misfolded in older cells than younger ones, though it is still unclear whether these changes lead to aging processes or are merely a consequence of them. Aging also seems related to declines in the production of molecular chaperones that help fold proteins and in the functioning of pathways that clear misfolded proteins.



STEM CELLS

As they age, stem cells become less able to divide and replenish the various cell types of the body. While the mechanism responsible for this cellular decline is still unknown, quiescent stem cells remain vulnerable to DNA damage, and often have weakened DNA repair pathways. Age-related shifts in stem cells' epigenetic marks and in their cellular niches may also contribute to aging.

