

VIEILLISSEMENT CHRONOLOGIQUE

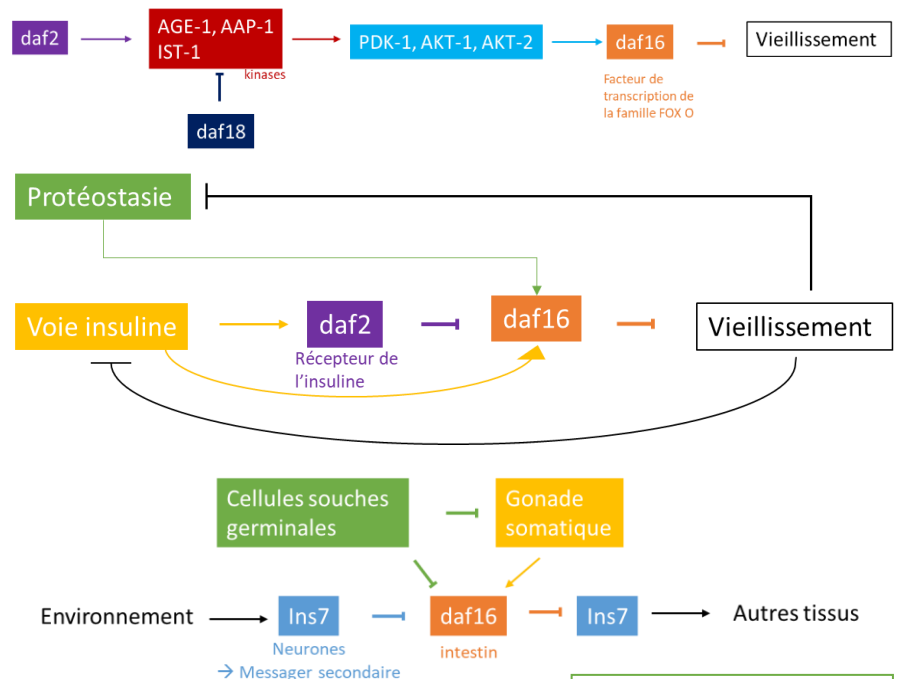
Intérêt de *C. elegans*

- Organisme invariant = cartes de lignages cellulaire
- Croissance rapide
- Individus vides à l'exception de la lignée germinale ⇒ aucune division cellulaire
- **Dauer** = état de quiescence qui prolonge la durée de vie
- dafC ⇒ deviennent dauer en cond favorables = pro-vieillessement
- dafD ⇒ ne rentrent pas en dauer même en cond déficientes = anti-vieillessement

Gènes anti vieillissement Gènes pro vieillissement

Classe 1	Classe 2
Protection contre le stress oxydant (CTL1)	Signalisation neuronale (Ins7)
Antimicrobiens (Lys7)	Reproduction (vitellogénine)
	Apoptose (nuc1)

Perte d'expression de daf2 dans 3 neurones ⇒ augmente la durée de vie ⇒ phénomène de **vieillessement non autonome**



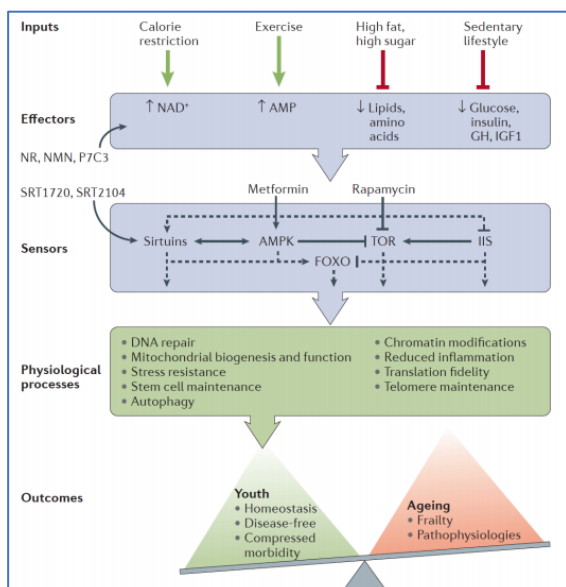
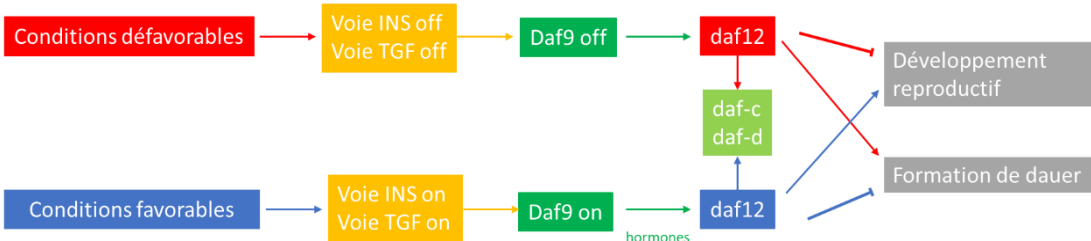
A partir de 4/6 jours ⇒ translocation nucléaire de daf16 (++) si T° ↑ ⇒ peut contrôler les gènes du vieillissement

Stress oxydatif
Réduit les ROS (espèces réactives de l'oxygène)

Protéostasie : Au cours du vieillissement ⇒ protéines mal conformées ⇒ besoin de hsp (prot chaperonnes)

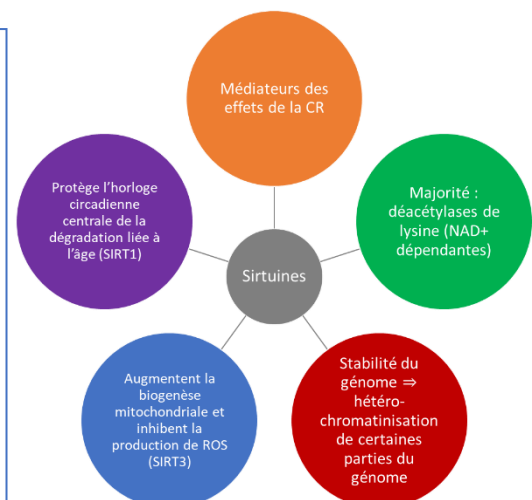
Daf9 ⇒ activité enzymatique ⇒ acide dafachronique

Ciblage du facteur de transcription **daf16** ⇒ responsable de la diminution de la longévité en lien avec la croissance reproductive



Restriction calorique (CR)

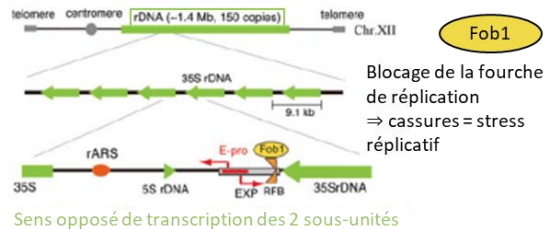
- Réduction 30 à 40% de l'apport en aliments
- Inhibition de la voie insuline
- Augmentation de la durée de vie
- Diminution des dommages à l'ADN et des défauts chromosomiques
- Augmentation de la stabilité génomique



VIEILLISSEMENT REPLICATIF

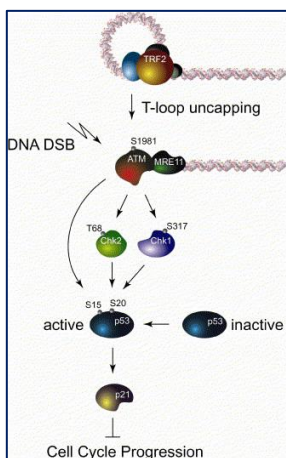
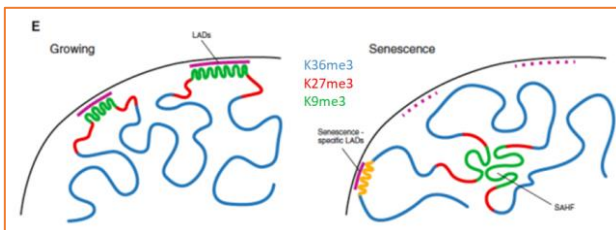
Caractéristiques morphologiques levures

- Accumulation de cicatrices
- Allongement de la durée du cycle
- Augmentation de volume
- Perte d'asymétrie
- Modifications de la structure du noyau



Caractéristiques morphologiques eucaryotes

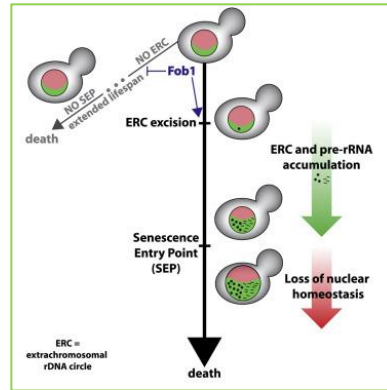
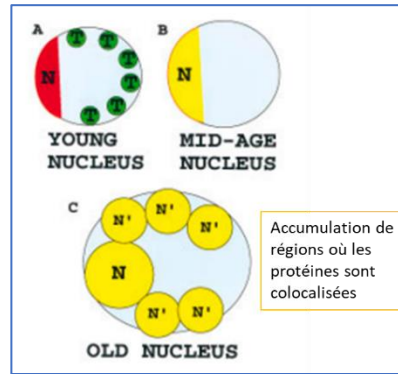
- Cellules désorganisées
- Expriment un marqueur de sénescence répllicative $\Rightarrow \beta$ galactosidase
- Inhibition de cyclines \Rightarrow cycline A \Rightarrow perturbation de la phase S
- Activation de cytokines \Rightarrow attire les cellules du SI
- Apparition de foci d'hétérochromatine = SAHF



Structure des télomères

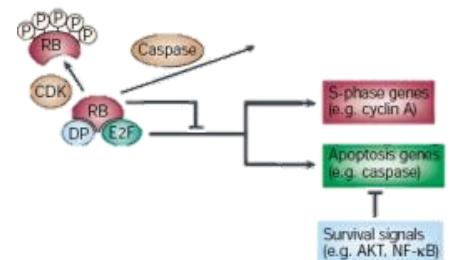
Extrémité simple brin essentielle à la protection de l'extrémité du chromosome
 \Rightarrow structure stable avec boucle D et T

Sénescence \Rightarrow end réplication problème
 \Rightarrow décoiffage du télomère \Rightarrow cellule reconnaît une cassure à réparer
 Si la cellule continue de se diviser \Rightarrow réparations par NHEJ \Rightarrow liaison entre chromosomes distaux



ERC & recombinaison homologue

1 partie des séquences recombinées peut être excisée
 Pas de fragments si rad52 \Rightarrow réparation
 sir2 \Rightarrow diminue les dommages à l'ADN
 ERC = Extrachromosomal rDNA circle
 st excisées \Rightarrow ADNr \Rightarrow augmentation des ERC qui peut perturber le cycle cellulaire



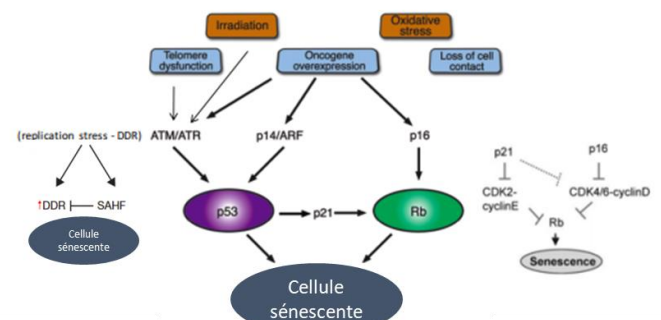
Hypothèse de Lowe et Narita

La formation de SAHF induit la répression transcriptionnelle des gènes cibles de E2F et l'arrêt permanent du cycle, caractéristique des cellules sénescentes. \Rightarrow dépôt de marques d'hétérochromatine aux promoteurs de ces gènes.

Démantèlement des SAHF \Rightarrow pas de modification de la distribution des marques d'hétérochromatine le long des chromosomes (ChIP-seq)

Interactions au sein des TAD diminue en sénescence
 Interactions entre \neq TAD en sénescence (HiC)

\Rightarrow réorganisation spatiale de la chromatine \Rightarrow perte des LAD



Réversibilité de la sénescence

Dédiéfférenciation des cellules \Rightarrow sortie de sénescence d'une cellule (pb de la progeria)
 présence d'une cellule sénescence peut induire l'entrée en sénescence d'une cellule voisine = paracrine senescence \Rightarrow tuant les cellules sénescences \Rightarrow vieillissement amélioré

