# Vieillissement chronologique

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

**Réduit les ROS** (espèces réactives de l’oxygène)

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

**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-vieillissement
* dafD ⇒ ne rentrent pas en dauer même en cond défectives = anti-vieillissement

# https://lh5.googleusercontent.com/8z5S_iygtoQaXuosBzDOwFqGRBolDAKDwL4nkdBqBL2zUsaItympO4Pasfj_YoSGbLf4aQMyO4d9iL1SrLCUaJEDi2gadgqo5dvd8H0hkADze0MxrfqhZJT07kR0akzMiqF5Qk00Vieillissement réplicatif

**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

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

Daf9 ⇒ activité enzymatique ⇒ acide dafachronique

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

**Structure des télomères**

Extrémité simple brin essentielle à la protection de l’extrémité du chromosome  
⇒ structure stable avec boucle D et T

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

Démantèlement des SAHF ⇒ 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 ≠ TAD en sénescence (HiC)  
⇒ réorganisation spatiale de la chromatine ⇒ perte des LAD

**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. ⇒ dépôt de marques d’hétérochromatine aux promoteurs de ces gènes.

**ERC & recombinaison homologue**

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

# https://lh4.googleusercontent.com/-hyKUkFfXBybwFkJFMjOGrBteRNy4y_Rcq_zB48OFmOPS0oT9rd64WxYhR8xUqXogfYDyFQnT56mYAMF5BZm-jxcfx1IaGDQtD5wowjk1jr3_9iXTHZbSqpRSL_rBzm4nEZiulg7

**Réversibilité de la sénescence**

Dédifférenciation des cellules ⇒ sortie de sénescence d’une cellule (pb de la progeria)  
présence d’une cellule sénescente peut induire l’entrée en sénescence d’une cellule voisine = paracrine senescence ⇒ tuant les cellules sénescentes ⇒ vieillissement amélioré

**Caractéristiques morphologiques eucaryotes**

* Cellules désorganisées
* Expriment un marqueur de sénescence réplicative ⇒ β galactosidase
* Inhibition de cyclines ⇒ cycline A ⇒ perturbation de la phase S
* Activation de cytokines ⇒ attire les cellules du SI
* Apparition de foci d’hétérochromatine = SAHF

**Caractéristiques morphologiques levures**

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