**衰老的分子神经生物学**

**—— By 王林翰**

**（往年考题：衰老对大脑的影响）**

**Ageing is the accumulation of changes in a person over time.**

1. **Theory of aging:**
   1. **The Pleiotropy or Trade-off Theory for the Evolution of Aging:** Ageing evolves as a side-effect of natural selection in favor of mutations that cause a benefit during youth (对evolution of aging 感兴趣的同学可以参考：<https://www.nature.com/scitable/knowledge/library/the-evolution-of-aging-23651151/>).
   2. **海弗利克极限（Hayflick limit）:** 一个正常的人类细胞群体，在细胞分裂停止前所能分裂的次数限制。每个细胞的DNA所相连接的端粒，在每次新的细胞分裂后会略微缩减，直至缩减至一个极限长度为止。
   3. **Genetic theory:** Error, Somatic mutation, Programmed
   4. **Wear and tear:** the effects of aging are caused by progressive damage to cells and body systems over time. Essentially, our bodies "wear out" due to use. Once they wear out, they can no longer function correctly。
   5. **Free radical theory**: 细胞衰老是因为细胞随着时间积累自由基损伤。
   6. **Glucose cross-linking:** 葡萄糖和蛋白质结合（该过程需要氧气参与，会导致蛋白质结构发生变化，无法发挥正常功能）会导致衰老。（二甲双胍——抗衰老）
   7. **Tolomere theory:** 端粒缩短与衰老和疾病都有关系。但是也有研究发现端粒不能缩短可导致癌症。
2. **Aging is the greatest risk factor for neurodegenerative diseases:** AD, PD, Frontotemporal dementia(额颞痴呆)，Spinocerebellar ataxias, ALS, Huntington’s disease
   1. **Normal Aging vs AD:**
3. 晚期AD病人出现严重的**大脑萎缩**，脑回缩小，脑沟变宽，脑重量减轻，脑室扩大，认知完好无损的老年人中可能存在轻度上述变化。此外，**神经元死亡**在AD病人中十分普遍，正常老年人则很少。
4. AD患者的大脑可以检测到**淀粉样蛋白（Aβ）**。该过程可能与星形胶质细胞和小胶质细胞（炎性细胞）的过程有关。
5. AD患者的**神经元细胞骨架异常**，**神经元纤维缠结，**缠结由高磷酸化**tau**蛋白的异常聚合物组成。
6. AD影响特定的脑区，尤其是ntorhinal area, hippocampus, neocortex, and nucleus basalis。
7. 环境因素：受教育程度低，头部损伤，病毒感染，毒素；遗传因素：APP ( increasing the production of Aβ peptides), PS1, PS2 mutation.
8. Fact about AD: AD 是最普遍的老年性痴呆症，易于诊断，缺乏有效的治疗手段。
9. **衰老：**
   1. **Brain aging：**
10. Structure changes: **Brain Aging is Selective**
11. Regions-specific：大脑在衰老的过程中体积会不断缩小，但是大脑萎缩程度在不同脑区不一样，例如前额叶皮层线性下降，前视觉皮层下降不明显，海马在40岁之后有明显下降；
12. Tissue-specific: 与年轻人相比，老年人大脑的白质密度降低明显。白质的变化普遍存在，但在额叶和颞叶皮质尤为明显。
13. 神经元：大脑大部分区域（包括前额叶皮层，海马体）的**神经元损失很小**。且在大多数大脑区域，神经元丢失在与年龄有关的认知能力下降中没有重要作用，但是部分脑区，例如PFC，神经元减少与working memory能力下降相关；神经元形态改变——**树突和轴突形态发生变化，分支减少，突触密度降低，突触结构变得松散，树突棘减少。**对人类和实验动物的大脑进行的分析发现，神经元髓鞘破碎并丢失，导致白质完整性下降。同时，皮质和其他神经元的树突状树突的密度降低，导致神经纤维萎缩。新皮层和大脑其他许多区域的突触数量下降。
14. Function changes:
15. 工作记忆、long – term记忆、视觉和空间感知能力、口语流利性下降，但是词汇、信息、理解和情绪调节能力变化不大
16. 大脑通过整合分离的不同脑区来促进高度有序的认知功能，随着衰老，不同脑区之间的协调性会有所下降，脑内network中断，这是认知能力下降的重要原因。
17. 在衰老的大脑中，参与某一特定行为活动的脑区可能会代偿性招募其他的脑区，参与特定行为活动的神经元的活动变得less localized。这种现象有助于衰老个体表现出更好的认知行为。
18. 合成某些神经递质（例如多巴胺，去甲肾上腺素和乙酰胆碱）的酶的水平会随着年龄的增长而降低，神经递质减少，从而导致使用这些递质的突触的功能缺陷。突触的丧失以及其余突触的功能受损被认为是与年龄相关的认知能力下降的重要原因。
19. 分子层面改变
20. 在衰老个体的神经系统中，与神经元可塑性及突触功能的基因表达量会下降， 与胶质细胞有关的基因的表达量会上升;
21. DNA损伤：一些人类加速衰老的综合症（通常包括神经退行性变）与DNA修复基因的遗传突变有关：
22. 线粒体功能出现障碍，造成氧化应激，影响离子通道功能，从而影响神经元兴奋性。此外，氧化自由基浓度增加使多巴胺和五羟色胺等神经递质合成酶降低，从而减少神经递质浓度，影响突触功能。
23. 衰老导致蛋白质动态平衡逐渐下降，蛋白质聚集会导致与年龄有关的神经退行性疾病；减少蛋白质聚集可延长动物的寿命。
24. 表观遗传修饰发生改变，出现更多风险基因启动子的异常甲基化模式和异常组蛋白修饰
25. 炎症反应
    1. **Factors affect brain aging:**
26. Species：不同物种的最大寿命和平均寿命都存在很大差异。
27. Longevity genes：**The First Long-Lived Mutants:** daf-2(e1370)（胰岛素受体基因）(Cynthia Kenyon)；与节食有关的pathway的相关基因，eat1、eat2；电子传递链相关的pathway（适当抑制电子传递链可以延缓衰老）；Insulin/IGF-1 signaling promotes extra neurite branching，该过程受胰岛素相关通路调控；一些风险基因可能导致神经退行性疾病（图1）

图片包含 屏幕截图

描述已自动生成

**图1 Risk genes for neurodegenerative diseases**

1. 生活方式：节食可以延缓与年龄相关的神经递质功能下降；运动可以增加海马体积；经常进行智力活动。