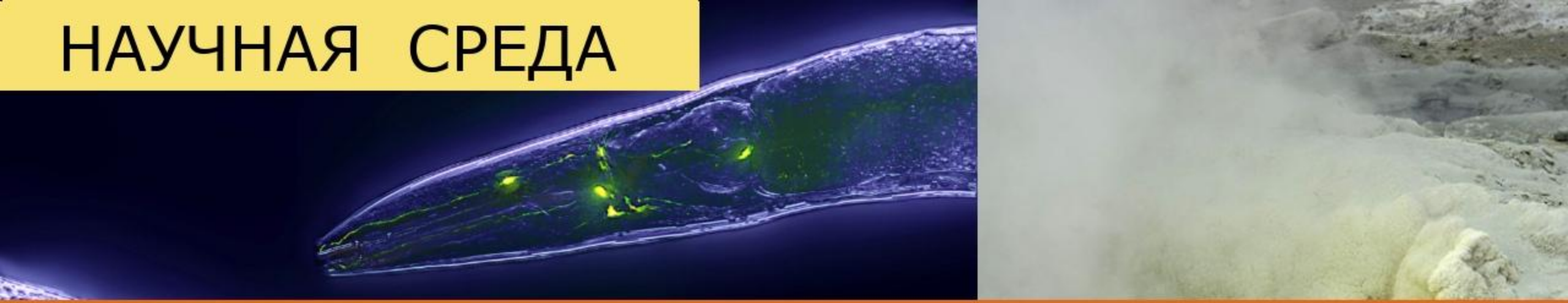
НАУЧНАЯ СРЕДА



Как запрограммированная смерть модельного организма мешает исследованиям. Сероводород - геропротектор

Среда 20 ноября 2019 г.

19:00

РГБМ, ул. Б. Черкизовская, д.4, к.1, MediaLAB

Александр Соколов, молекулярный биолог, геронтолог,
~~Институт молекулярной биологии РАН~~

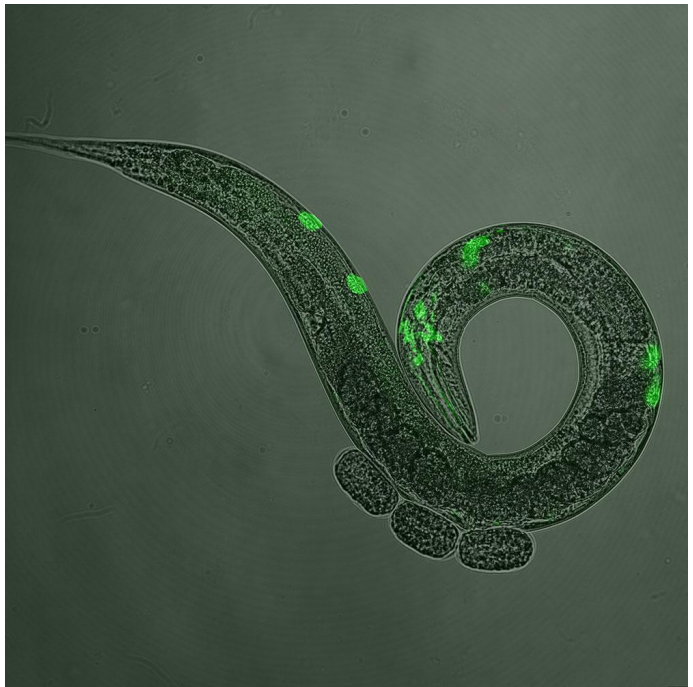
1. Как, *возможно*, запрограммированная смерть модельного организма (*C. elegans*) *может* мешать исследованиям старения

2. Сероводород – один из мощнейших геропротекторов. Метаболизм серы в организме и продление жизни

Фото Натальи Галецкой

Достоинства *Caenorhabditis elegans*

- Мелкие (~1 мм)
- Новое поколение подрастает за считанные дни
- ПЖ = недели
- Прозрачные
- Фиксированное число клеток. Wild-type hermaphrodites consist of 959 somatic cells, 302 of which are neurons
- Ведут себя
- Возможность нокдауна генов РНК-интерференцией
- Уже хорошо изучены



Достоинства? *Caenorhabditis elegans*

- Мелкие (~1 мм)
- Новое поколение подрастает за считанные дни
- ПЖ = недели
- Прозрачные
- Фиксированное число клеток. Wild-type hermaphrodites consist of 959 somatic cells, 302 of which are neurons
- Ведут себя
- Возможность нокдауна генов РНК-интерференцией
- Уже хорошо изучены

- Микроскоп. Лишь некоторые лаборатории применяют «патологоанатомию» (Gems Lab)
- r-стратеги (мы К-стратеги)
- Насколько их старение соответствует нашему?

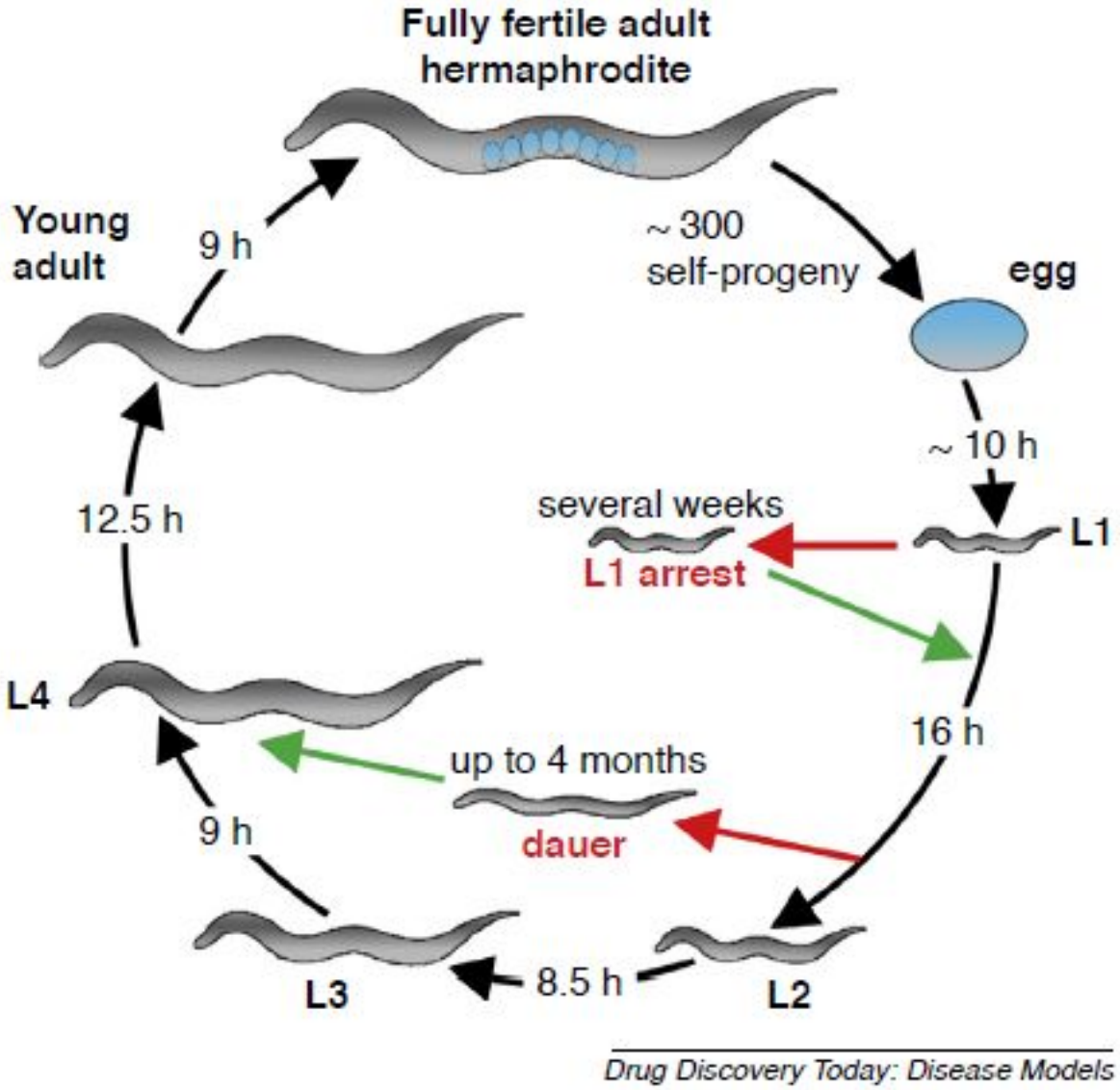
AGE
February 2016, 38:27 | Cite as

Ultraviolet-A triggers photoaging in model nematode *Caenorhabditis elegans* in a DAF-16 dependent pathway

UV-A disrupts the cognitive behavior

- Нет регенерации тканей
- Для РНК-интерференции (и вообще чаще всего) содержатся на кишечной палочке. Штамм для человека непатогенный, для червя?..

Развитие червя довольно предсказуемо



DEVELOPMENT AT DIFFERENT TEMPERATURES

	"16°C" (16.0 ± 0.3°C)	"20°C" (19.5 ± 0.5°C)	"25°C" (25.0 ± 0.2°C)
Egg laid	0 hr	0 hr	0 hr
Egg hatches	16-18 hr	10-12 hr	8-9 hr
First-molt lethargus	36.5 hr	26 hr	18.0 hr
Second-molt lethargus	48 hr	34.5 hr	25.5 hr
Third-molt lethargus	60.0 hr	43.5 hr	31 hr
Fourth-molt lethargus	75 hr	56 hr	39 hr
Egg-laying begins	~90 hr	~65 hr	~47 hr
Egg-laying maximal	~140 hr	~96 hr	~62 hr
Egg-laying ends	~180 hr	~128 hr	~88 hr

WORMATLAS

Mack et al. 2019

«Remarkably, although the C. elegans genome is just 1/30th the size of the human genome, the number of protein coding genes is similar, and 40–80% (depending on similarity thresholds) of C. elegans proteins have been estimated to have orthologs in humans» Mack et al. 2019

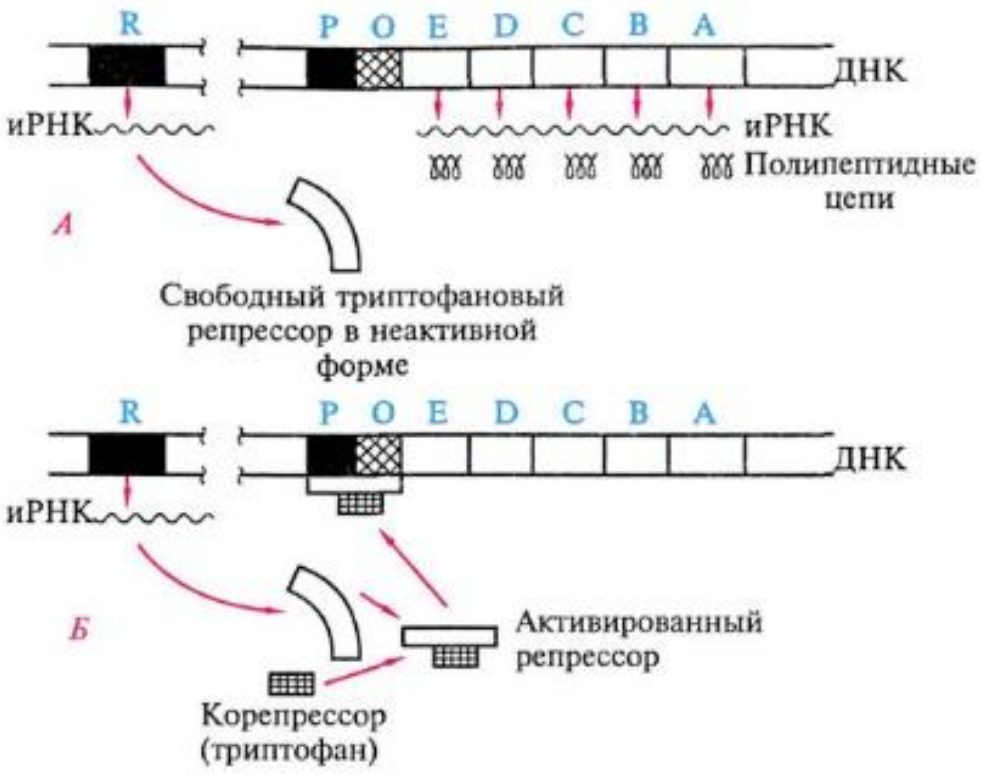
Operons as a common form of chromosomal organization in *C. elegans*

Diego A. R. Zorio, Niansheng Nick Cheng, Thomas Blumenthal & John Spieth

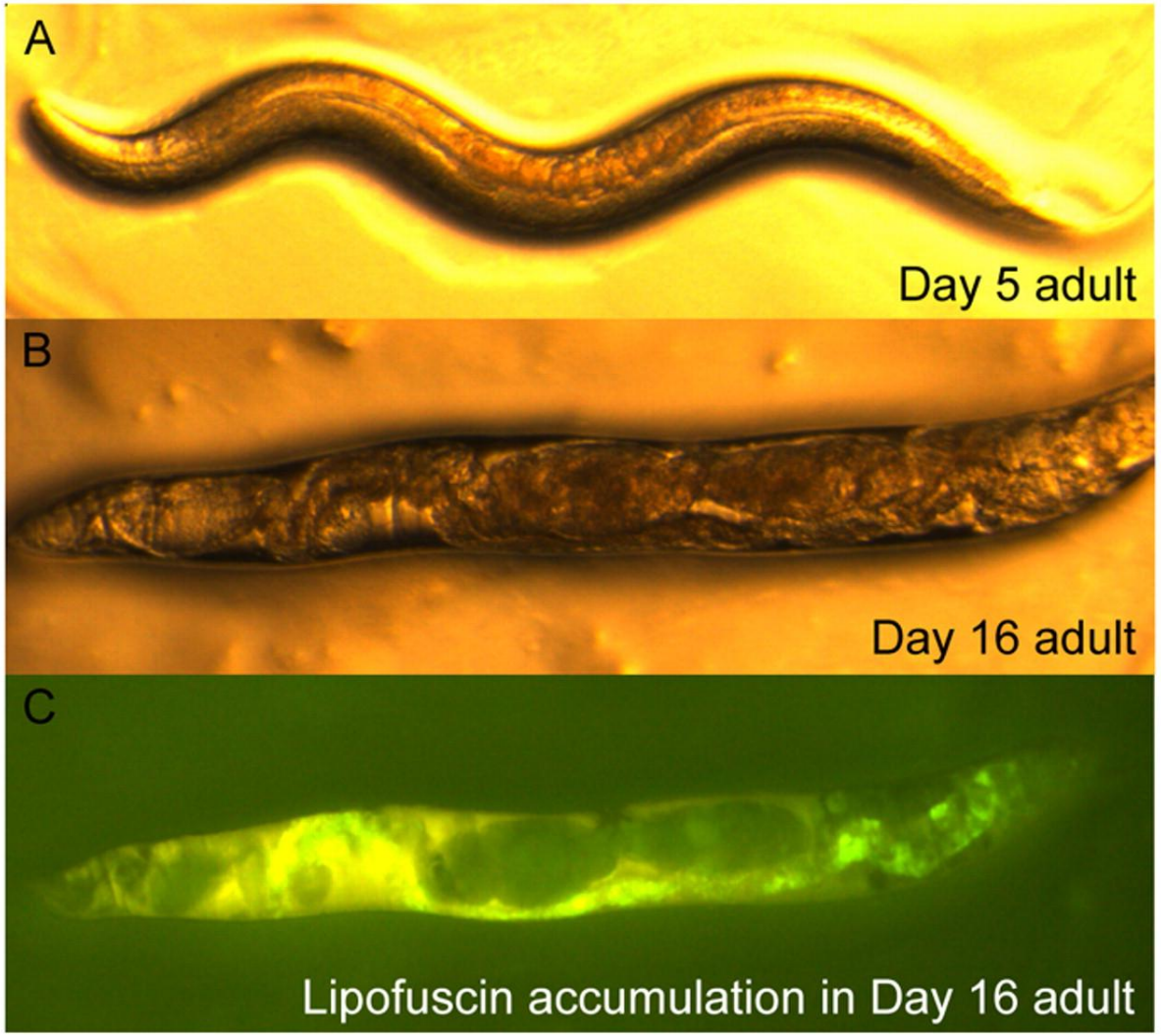
Nature **372**, 270–272(1994) | Cite this article

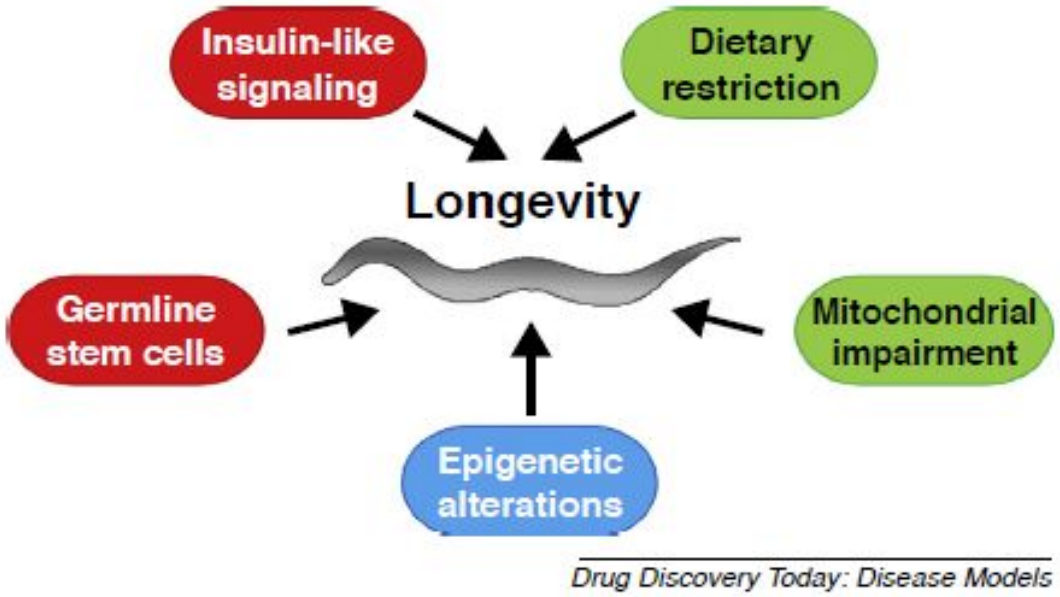
«Nearly 15% of the ~20,000 C. elegans genes are contained in operons, multigene clusters controlled by a single promoter»
Blumenthal et al. WormBook. 2015

Триптофановый оперон *E. coli*

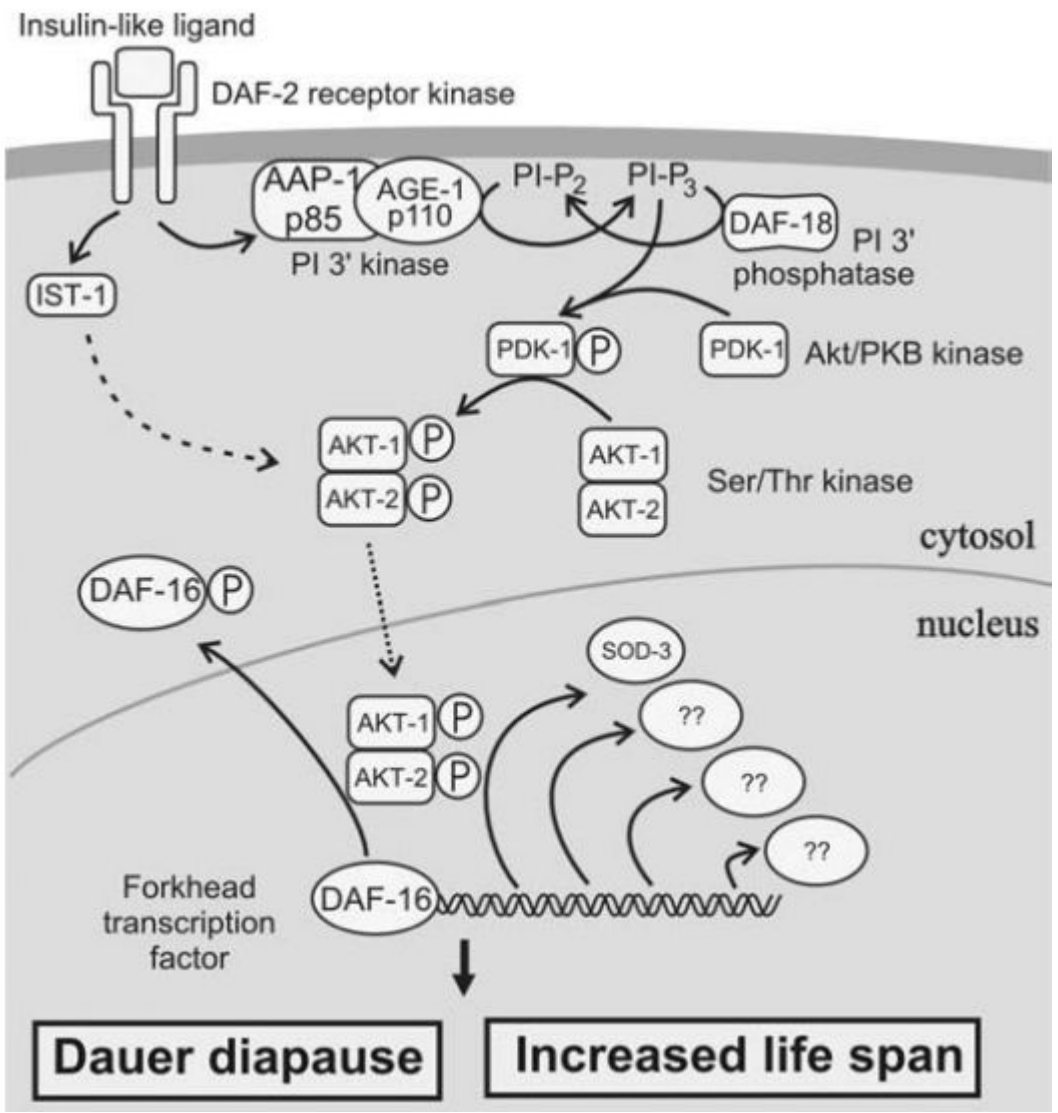


"Adult hermaphrodites carry many eggs in the first days. Later they will look crappy"
Jens Daniel, University of Niigata Prefecture

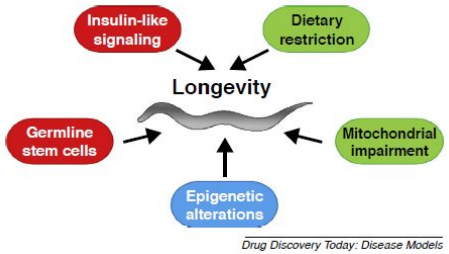




Mack et al. 2019



Houthoofd et al. 2003 Advances in Cell Aging and Gerontology

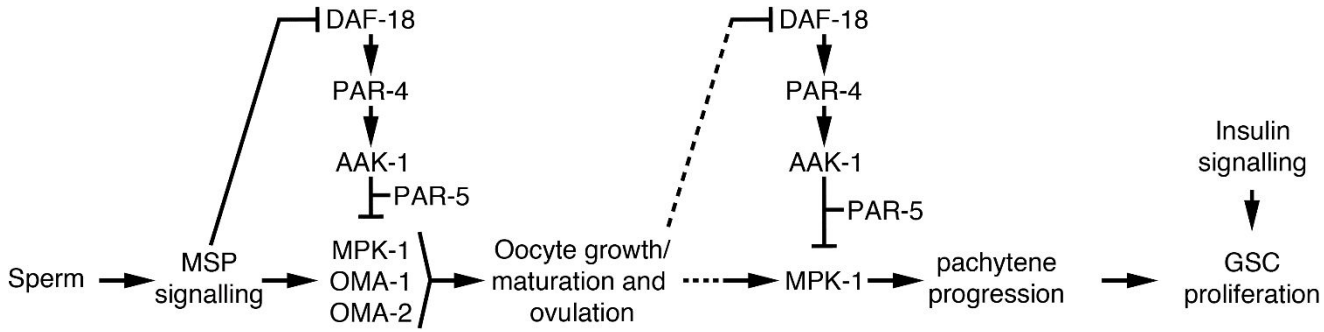


Two neurons mediate diet-restriction-induced longevity in *C. elegans*

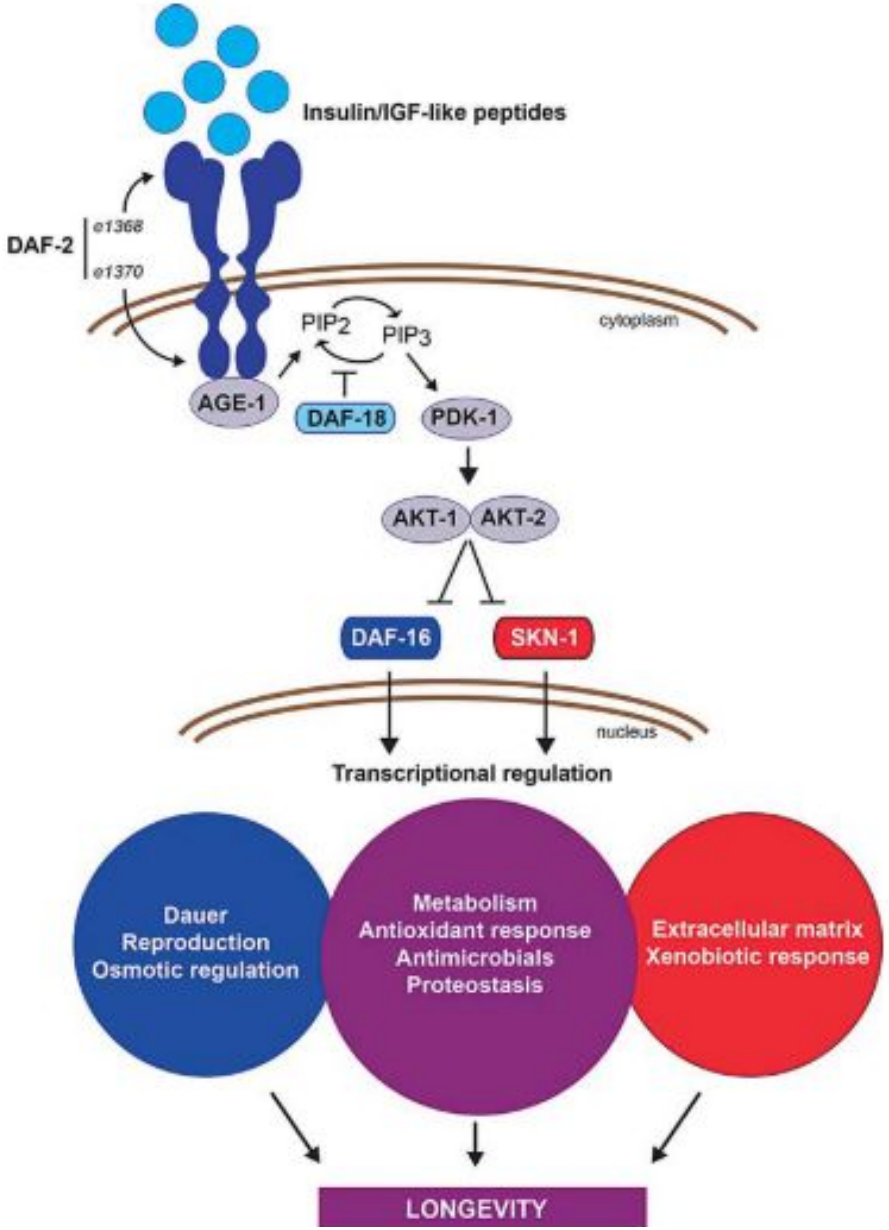
Nicholas A. Bishop[1] & Leonard Guarente[1]

Insulin signaling promotes germline proliferation in *C. elegans*

David Michaelson, Dorota Z. Korta, Yossi Capua, E. Jane Albert Hubbard



Narbonne et al. 2017 PloS Genetics



Ewald et al. 2017 Gerontology

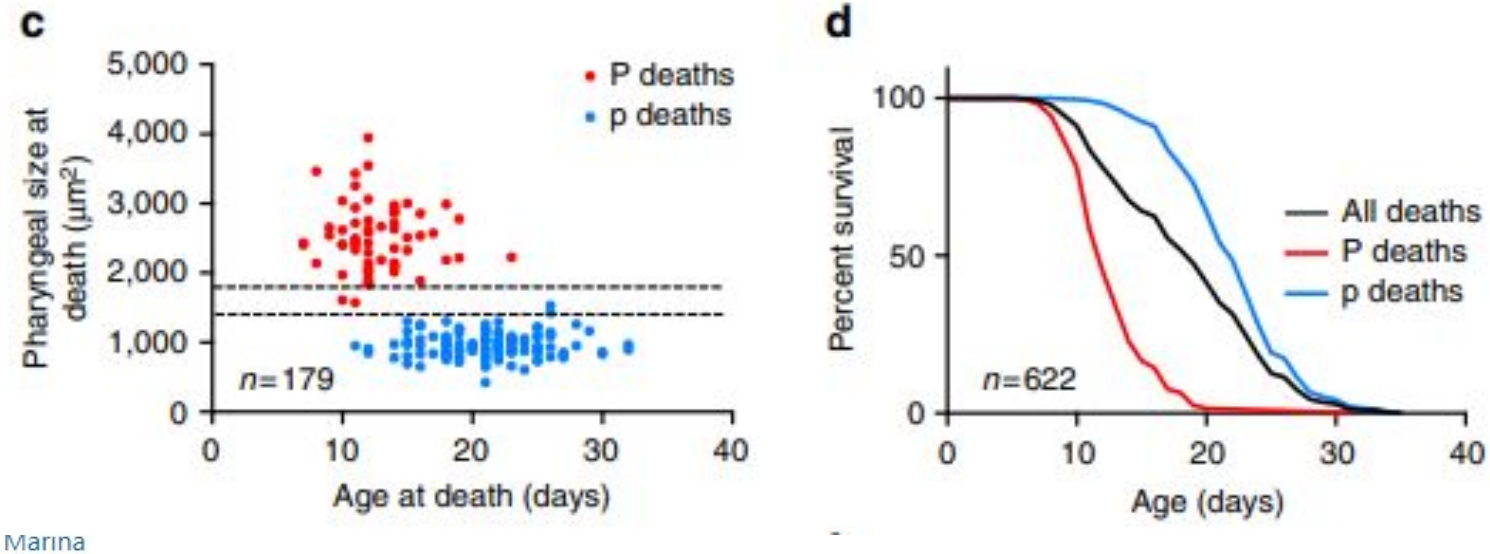
Hidden gems of the “wormology”: №1

Control of intestinal bacterial proliferation in regulation of lifespan in *Caenorhabditis elegans*

Cynthia Portal-Celhay, Ellen R Bradley & Martin J Blaser

Two forms of death in ageing *Caenorhabditis elegans*

Yuan Zhao, Ann F. Gilliat, Matthias Ziehm, Mark Turmaine, Hongyuan Wang, Marina Ezcurra, Chenhao Yang, George Phillips, David McBay, William B. Zhang, Linda Partridge, Zachary Pincus & David Gems

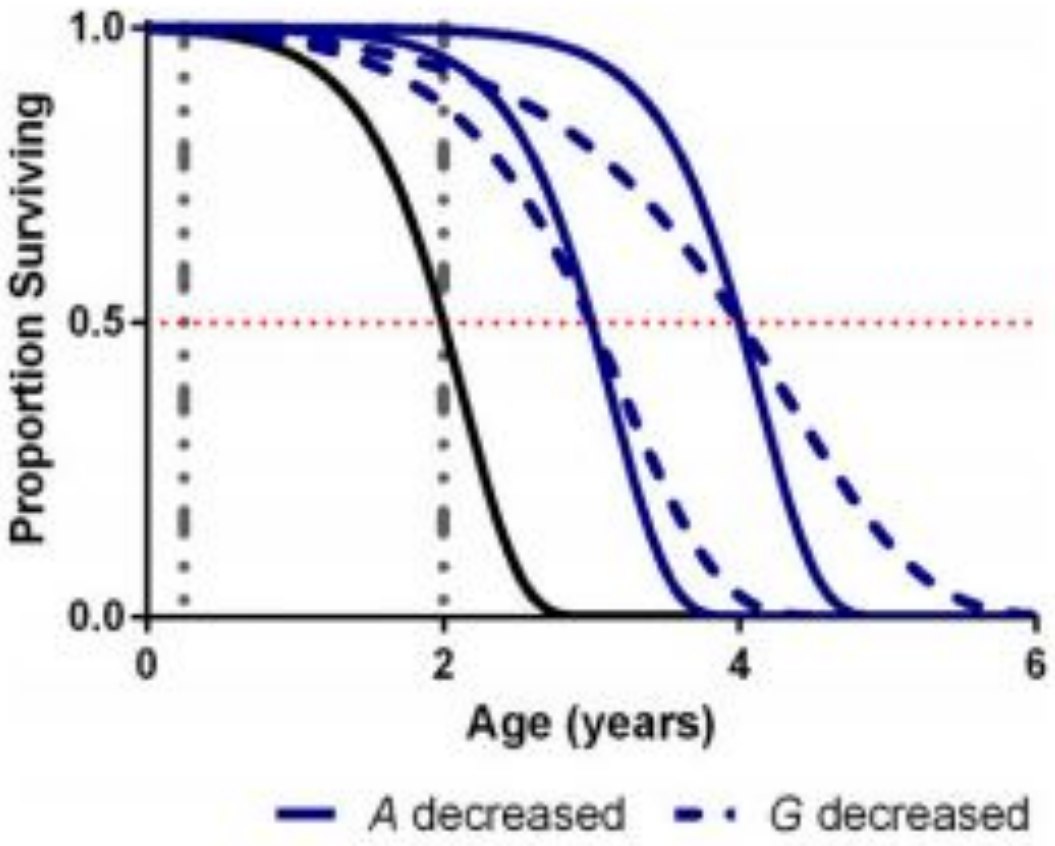


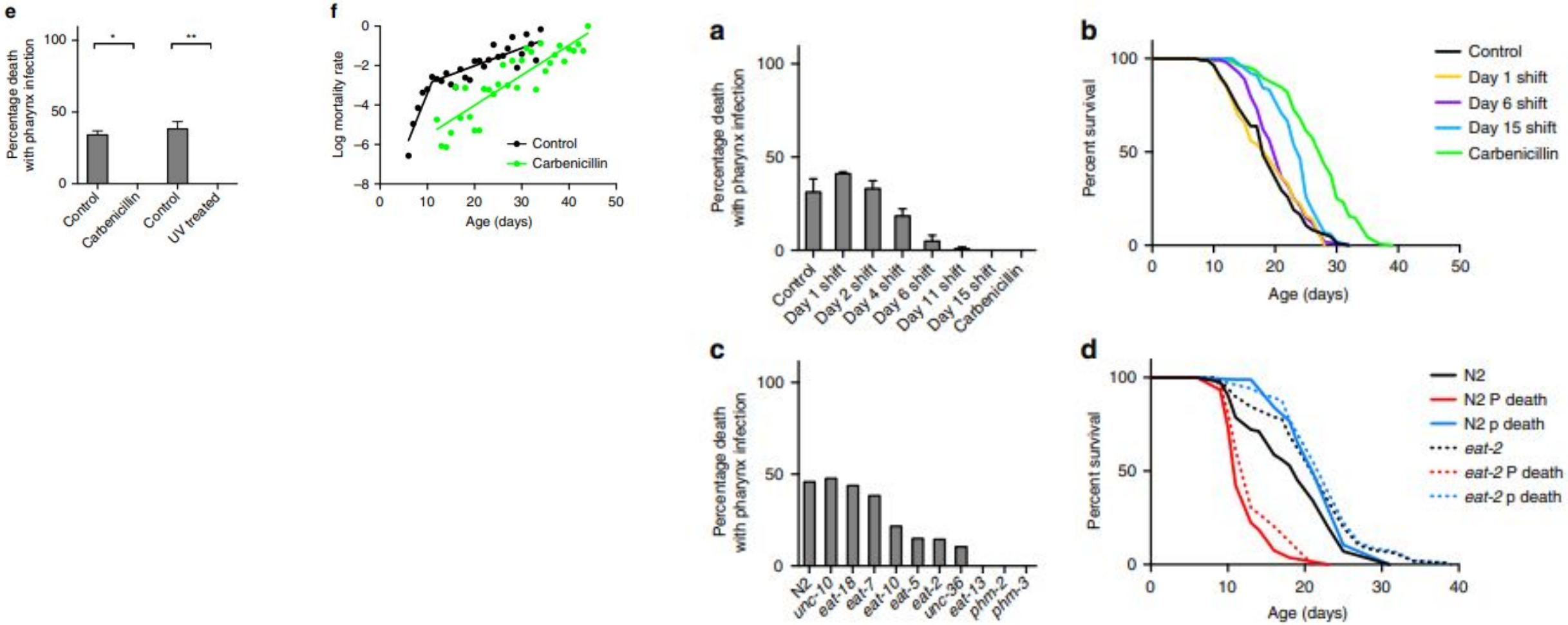
Different Mechanisms of Longevity in Long-Lived Mouse and *Caenorhabditis elegans* Mutants Revealed by Statistical Analysis of Mortality Rates

Bryan G. Hughes and Siegfried Hekimi[1]
Department of Biology, McGill University, Montreal, Quebec H3A 1B1, Canada

$$R(t) = Ae^{Gt}.$$

Модель Гомперца

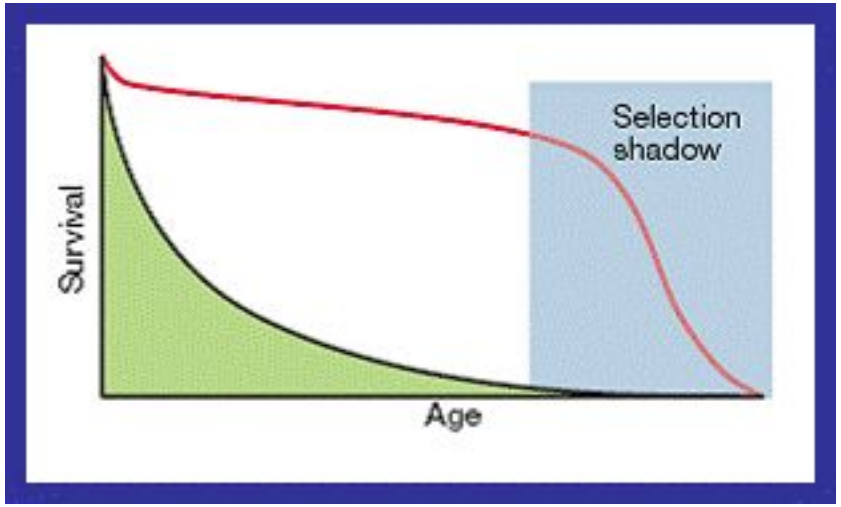




Zhao… Gems 2017 Nat Comm

Основные теории непрограммированного старения

- Накопления мутаций (Medawar 1952)
- Антагонистической плейотропии (George Williams 1957-66)
- Расходуемой/одноразовой сомы (Kirkwood 1977)



Kirkwood & Austad 2000

Opinion

The origin of aging: imperfectness-driven non-random damage defines the aging process and control of lifespan

Vadim N. Gladyshev

MTOR-driven quasi-programmed aging as a disposable soma theory: Blind watchmaker vs. intelligent designer

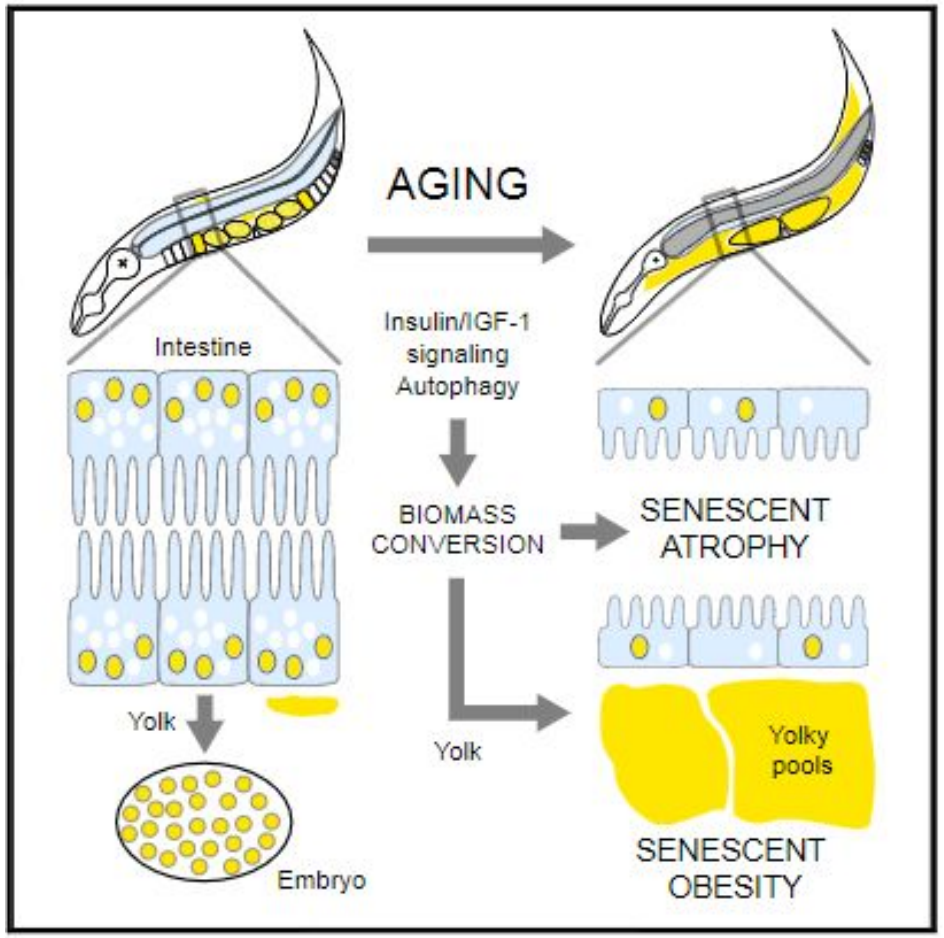
Mikhail V Blagosklonny

Общее: эволюция – не идеальный проектировщик, она использует компромиссы (trade-offs) геноцентричность, постгарантийность = selection shadow = этап отсутствия отбора

Article

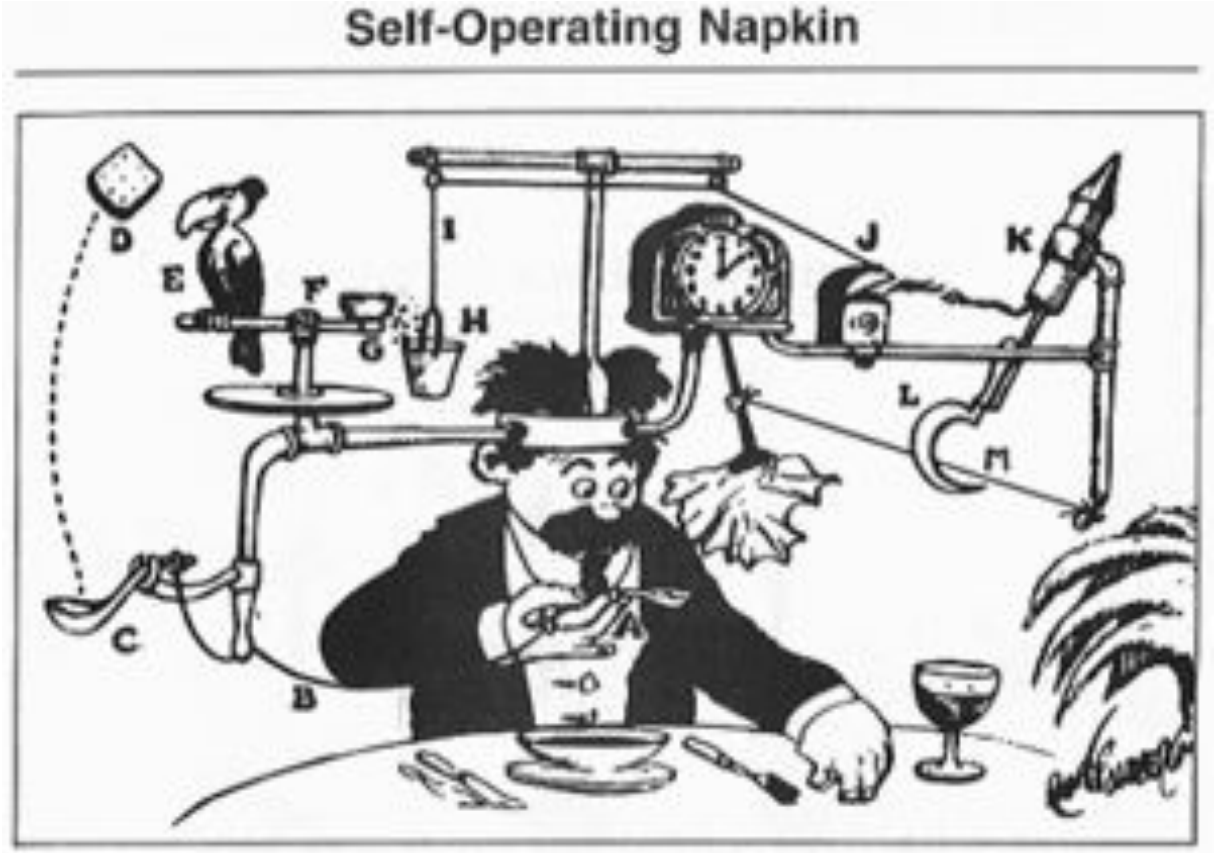
C. elegans Eats Its Own Intestine to Make Yolk Leading to Multiple Senescent Pathologies

Marina Ezcurra [1, 2, 7], Alexandre Benedetto [1, 3, 7], Thanet Sornda [1, 4], Ann F. Gilliat [1], Catherine Au [1], Qifeng Zhang [5], Sophie van Schelt [1], Alexandra L. Petrache [1], Hongyuan Wang [1], Yila de la Guardia [1], Shoshana Bar-Nun [6], Eleanor Tyler [1], Michael J. Wakelam [5], David Gems [1, 8]



А что такое вообще программа?

- Есть алгоритм
- При точном исполнении кто-то остаётся в выигрыше
- Исполнение легко нарушить



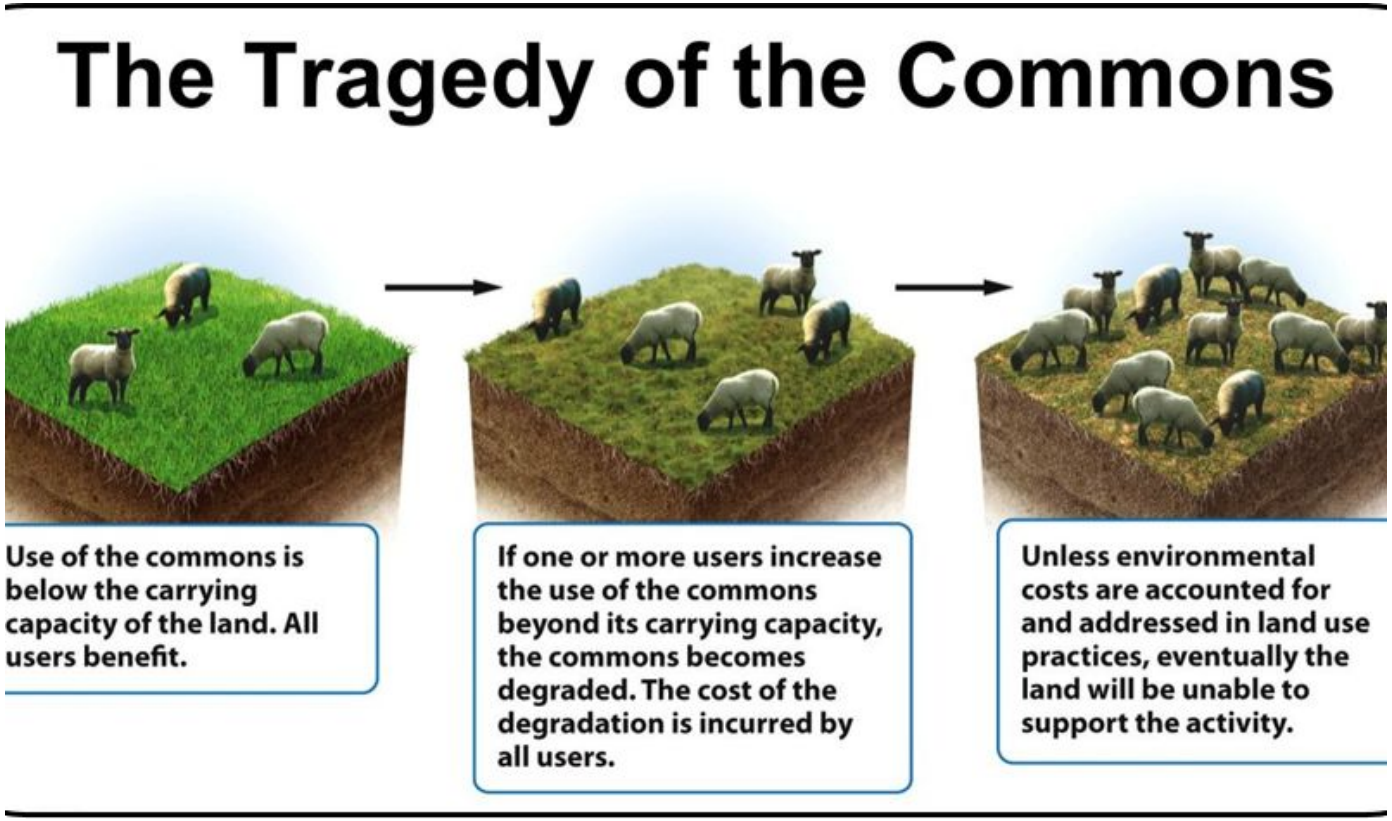
А что же групповой отбор?

"Десять лет спустя после упомянутого разногласия, у одного биолога возникла отличная идея. Математические условия, при которых групповой отбор может победить индивидуальный, практически невозможно обнаружить в природе. Почему бы не создать их искусственно, в лаборатории? Майкл Дж. Вейд поставил такой эксперимент, последовательно отбирая популяции насекомых по меньшему количеству взрослых особей в подпопуляции. И каков же был результат? Насекомые в самом деле ограничили своё размножение и стали жить в мире и покое с достаточным количеством еды для всех?

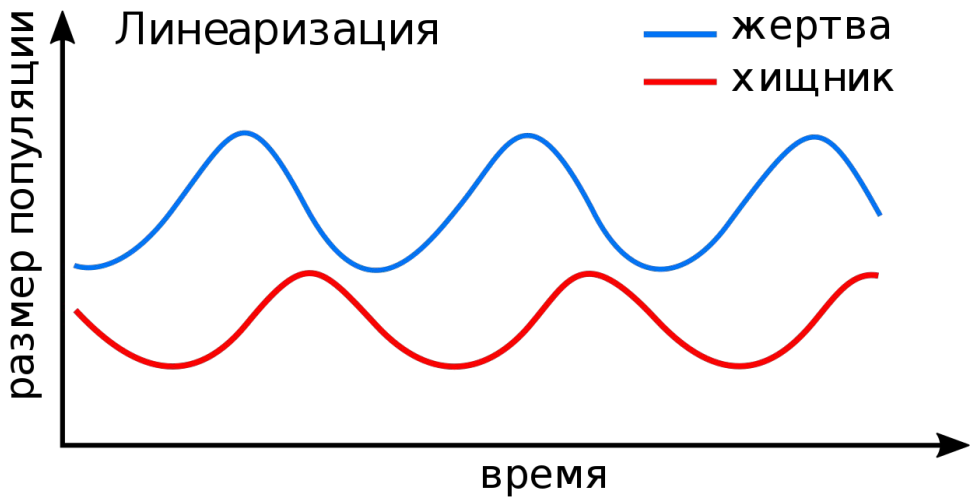
Нет. Взрослые особи приспособились поедать яйца и личинок, особенно личинок-самок.

Ну конечно же, отбор по малым размерам подпопуляций не будет отбирать индивидов, которые воздерживаются от их собственного размножения. Он будет отбирать тех, кто съедает чужих детей. Особенно девочек.

И как только у вас появляется результат эксперимента — который теперь кажется совершенно естественным — становится ясно, что сторонники группового отбора позволяли романтизму и человеческому чувству прекрасного затуманить их предсказания о природе". (Юдковски, https://lesswrong.ru/w/Трагедия_группового_отбора)



Модель Лотки-Вольтерры



Родственный отбор

«Я бы отдал жизнь за двух братьев или восьмерых кузенов»
Джон Б. С. Холдейн

Правило Гамильтона

«Ген альтруизма» будет поддержан отбором и распространится в популяции, если

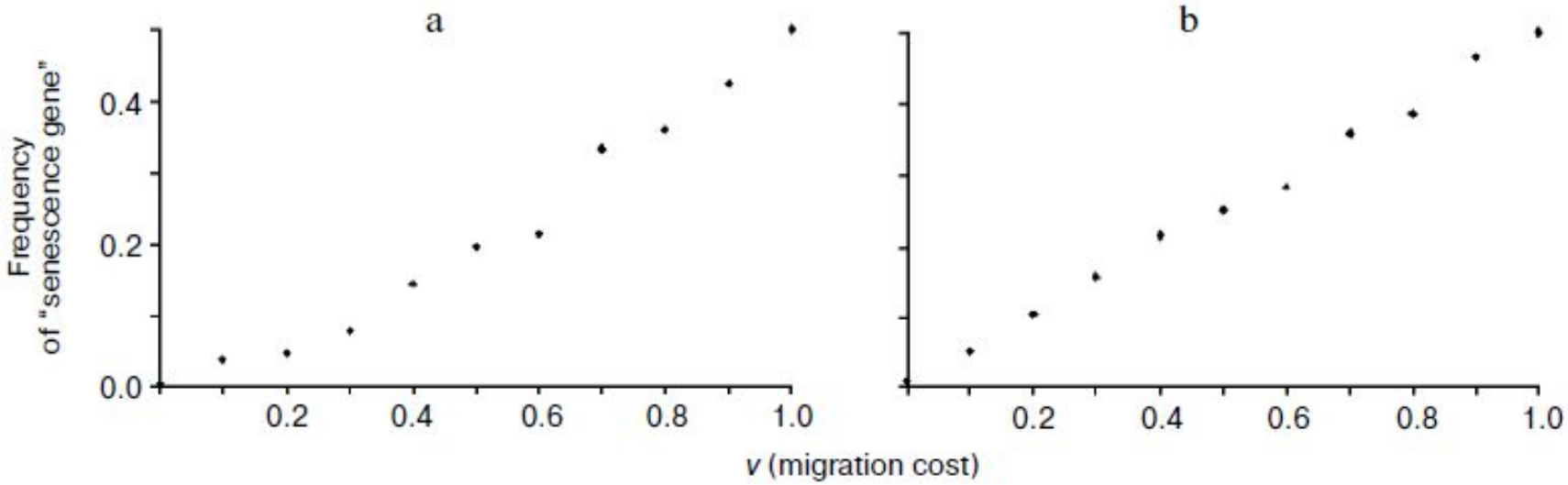
$$rB > C$$

- r - степень генетического родства «жертвователя» и «принимающего жертву»
- B – репродуктивное преимущество, полученное адресатом альтруистического акта
- C – репродуктивный ущерб, нанесенный «жертвователем» самому себе

Can Kin Selection Facilitate the Evolution of the Genetic Program of Senescence?

A. V. Markov

«For altruistic traits whose benefits are focused in a geographic locality, it is necessary that altruists cluster, so that the benfits conferred by an altruist are more likely to fall upon other altruists»
Mitteldorf & Wilson 2000 J Theor Biol



Да, при:

1. Достаточно высокая вязкость популяции
2. Ещё до появления программы старения плодовитость снижается с возрастом быстрее, чем жизнеспособность

Без этого частота гена старения не подходит к 100%.

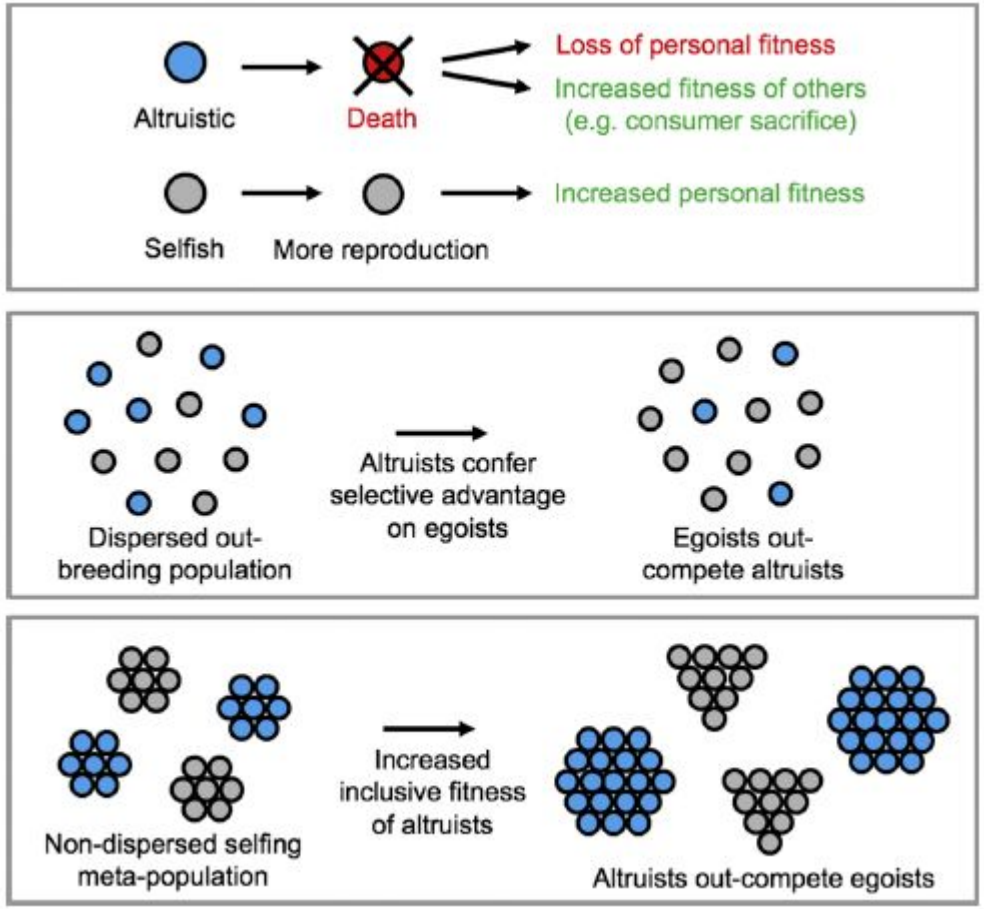
А не *C. elegans* ли это?

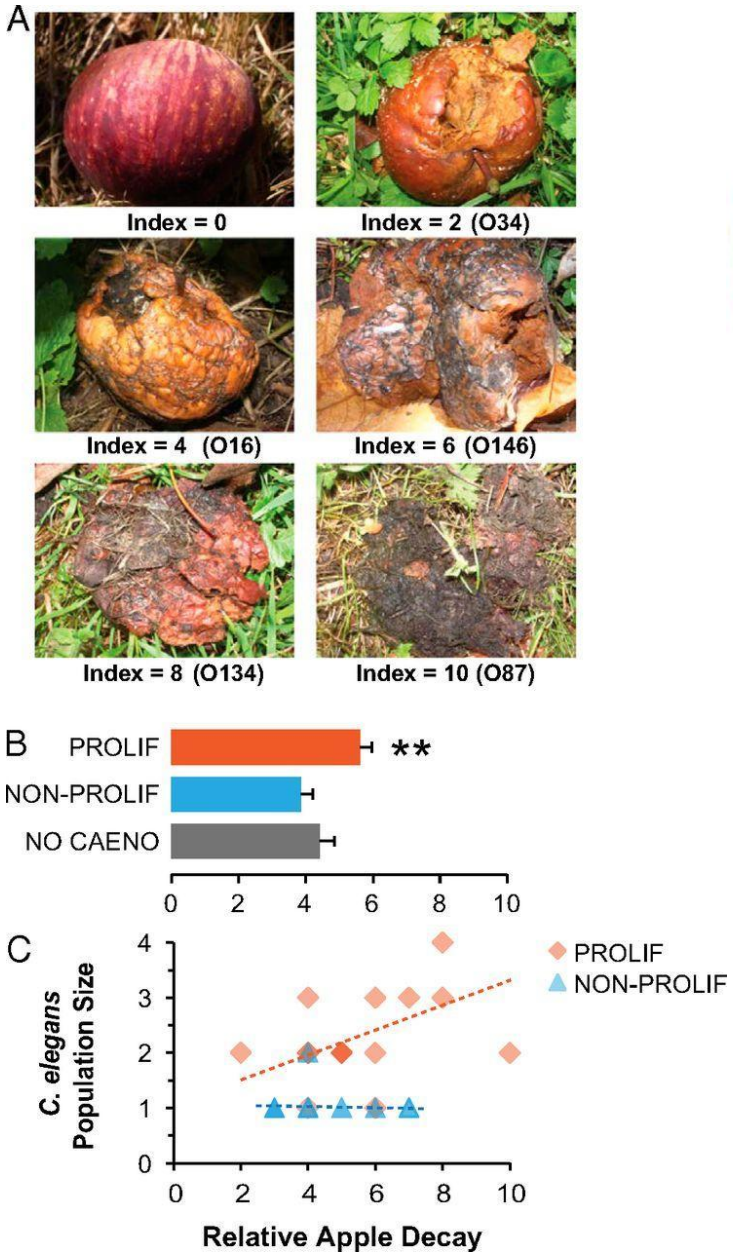
Hidden gems of the “wormology”: №2

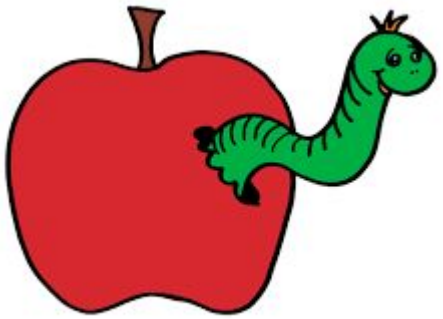
Review

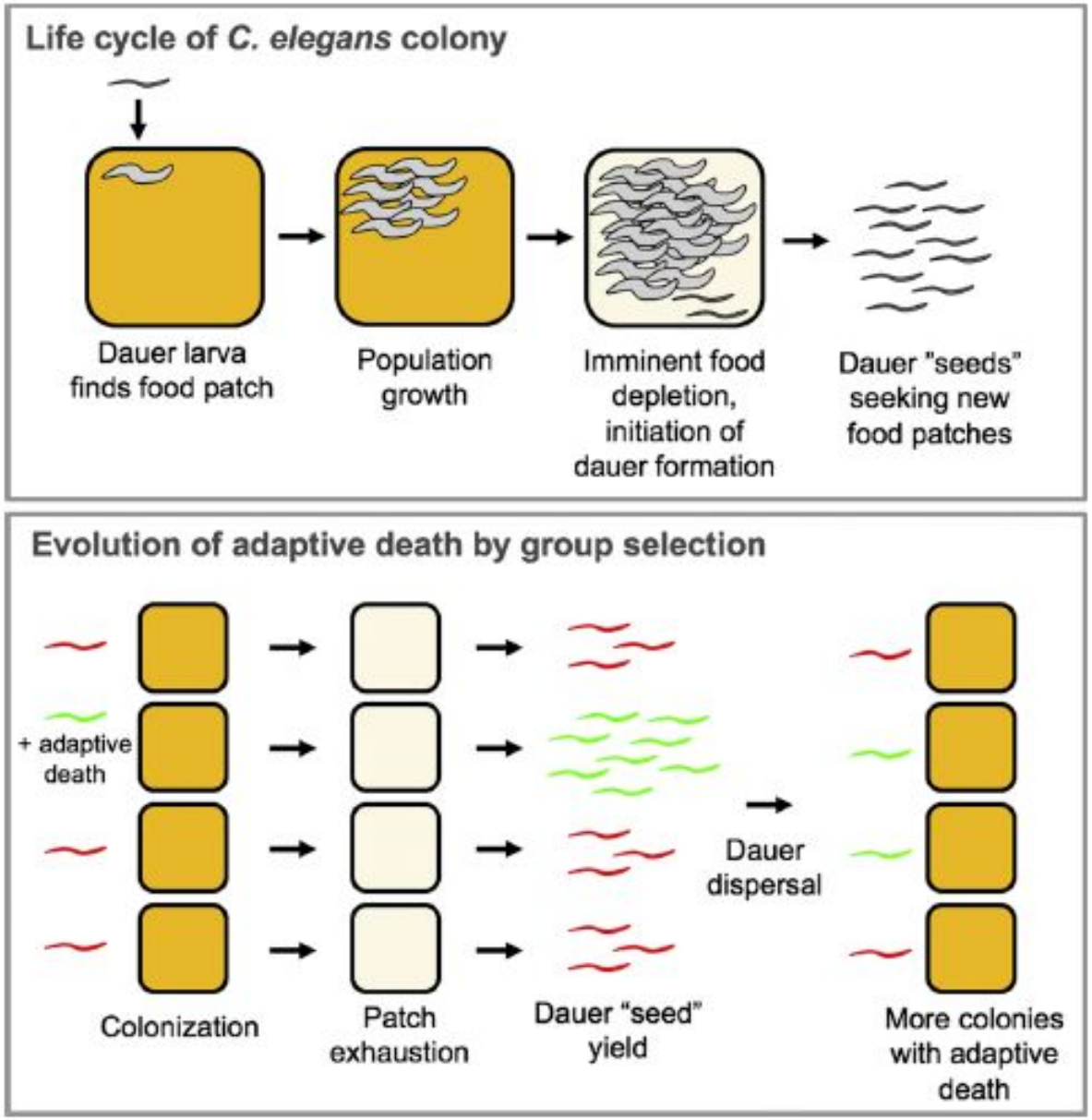
Does senescence promote fitness in *Caenorhabditis elegans* by causing death?

Jennifer N. Lohr[1], Evgeniy R. Galimov[1], David Gems*







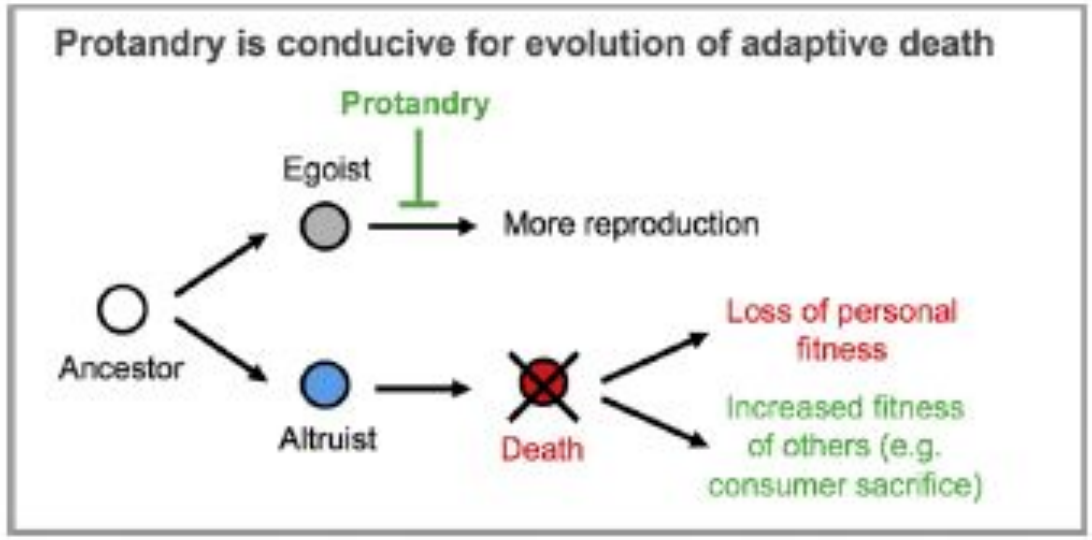


Samuel et al. 2016 PNAS

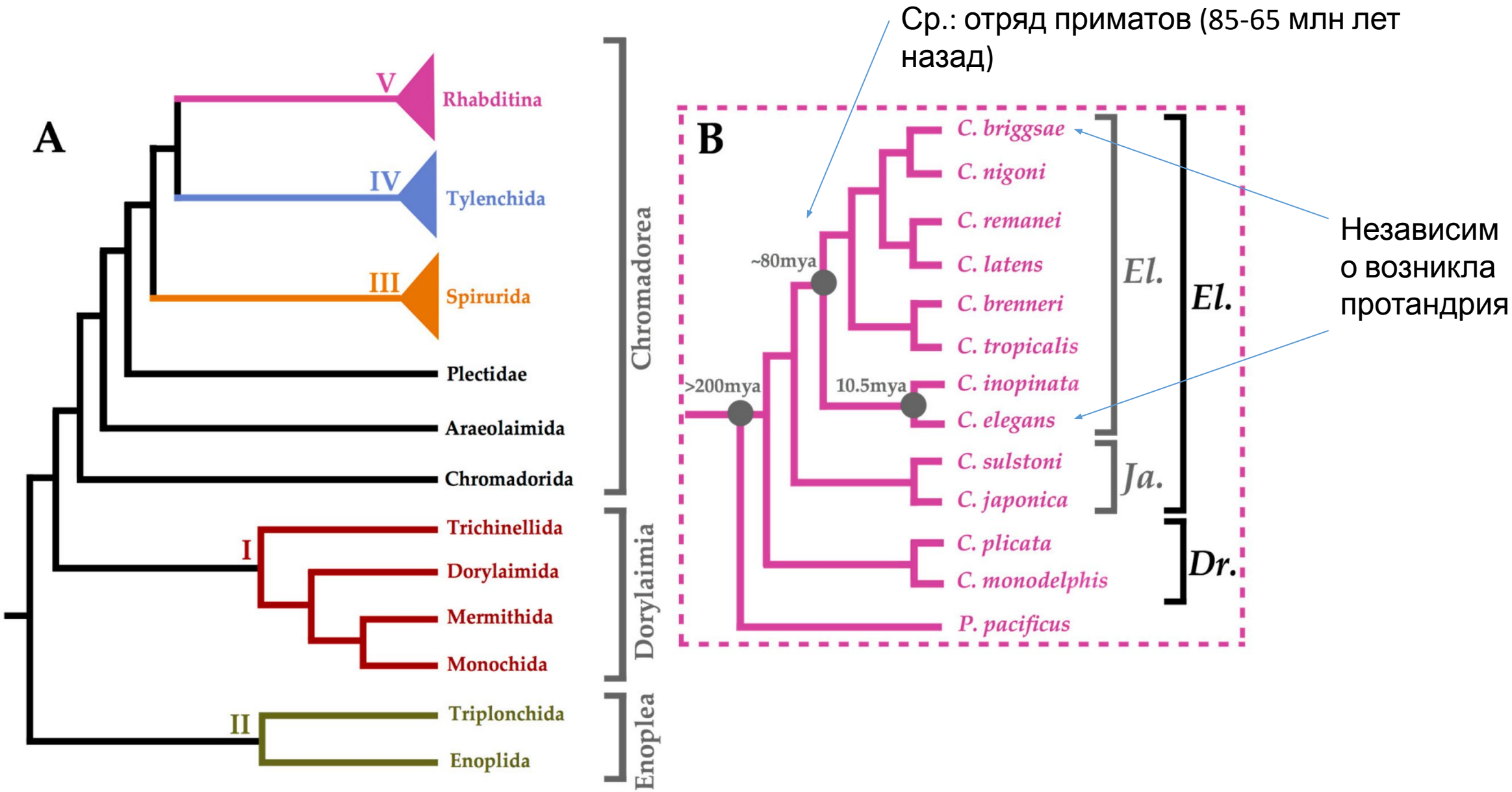
Lohr et al. 2019 Aging Res Rev

Swarming

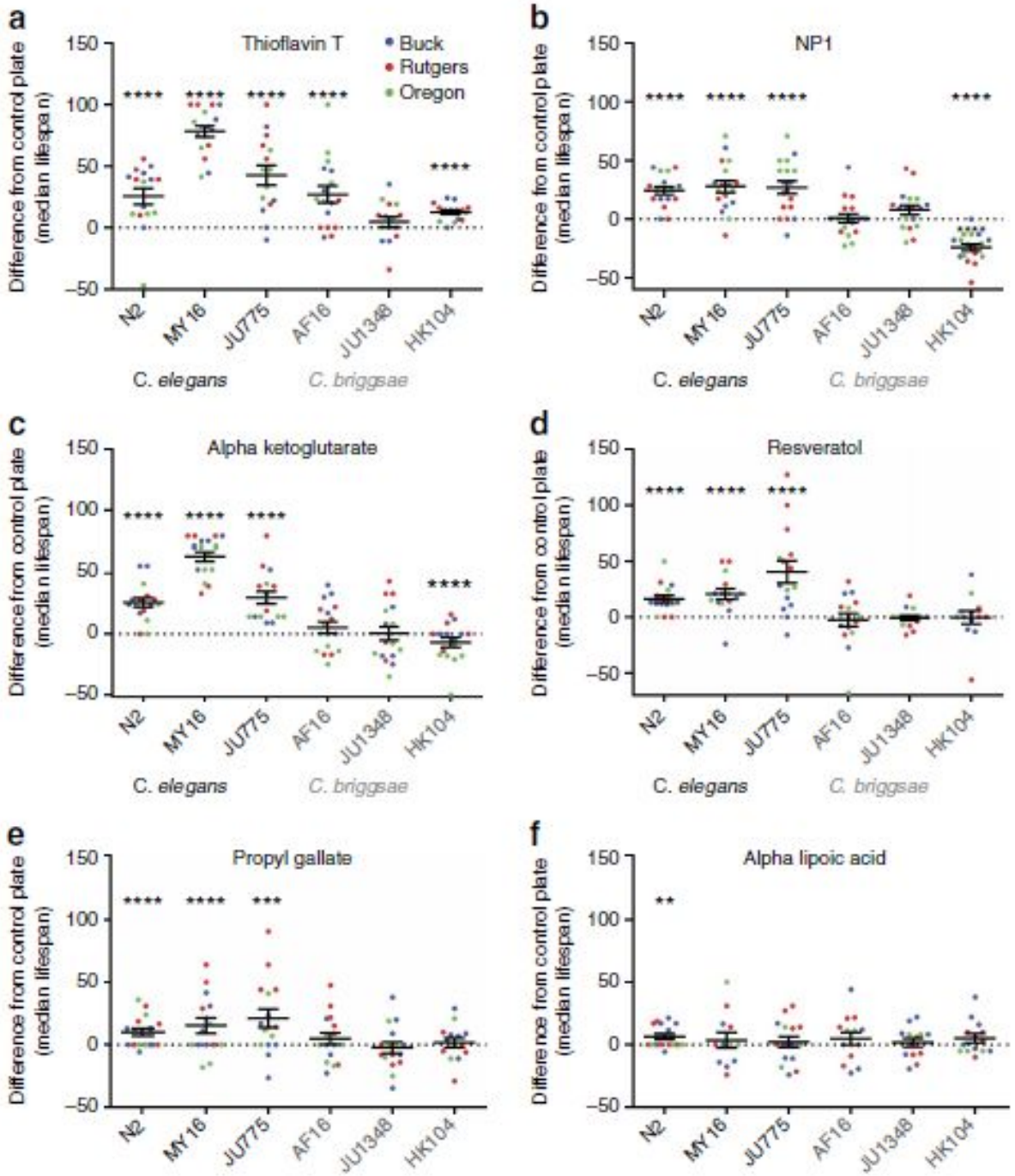
Ding et al. 2019 eLife

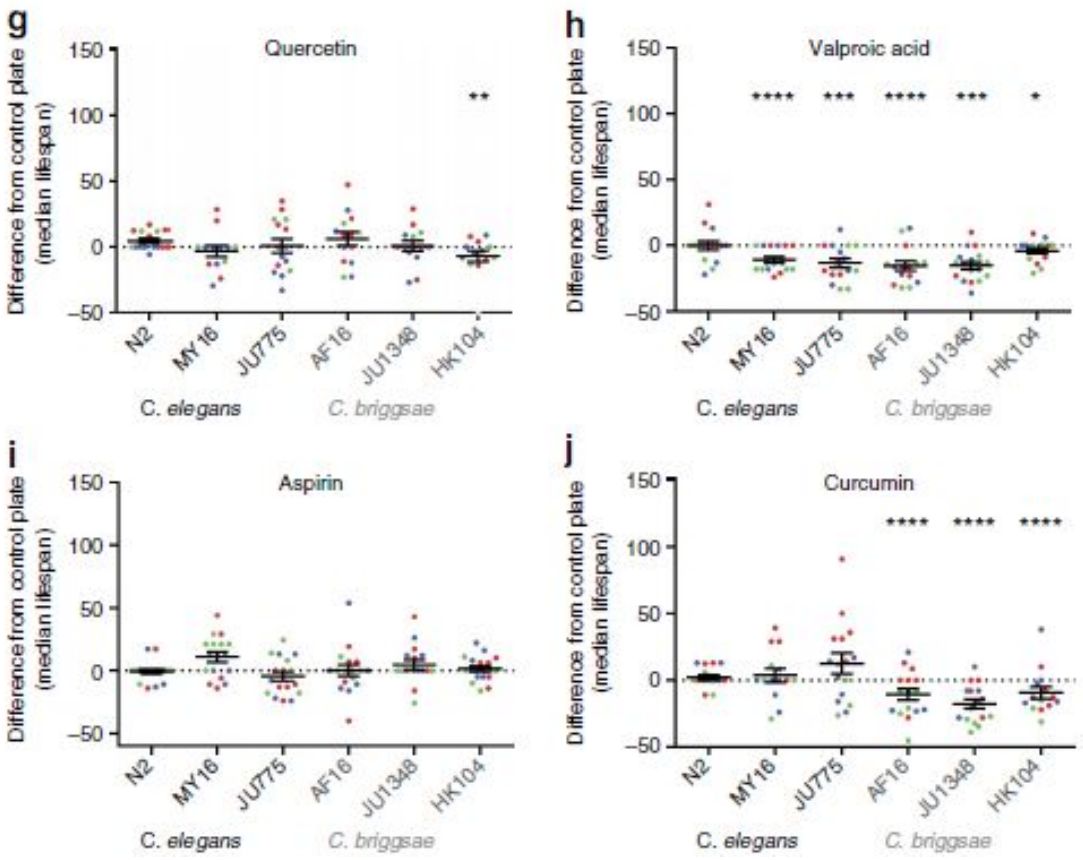

Protandry is conducive for evolution of adaptive death
Protandry
Egoist
More reproduction
Ancestor
Altruist
Death
Loss of personal fitness
Increased fitness of others (e.g. consumer sacrifice)

Матрифагия?



Baker & Woollard 2019 J Dev Biol





survey. For the first intervention studies we selected ten chemicals that had either attracted particular interest in the ageing field (aspirin[29] and resveratrol[21]), were previously reported to extend the lifespan of the *C. elegans* strain N2 (α-ketoglutarate (α-KG)[30], curcumin[31], α-lipoic acid (α-LA)[32], propyl gallate (PG)[32], quercetin[33,34] and valproic acid (VA)[35]) and/or appeared particularly robust when given to N2 in our own laboratories ((NP1)[36] and ThioflavinT (ThT)[31]).

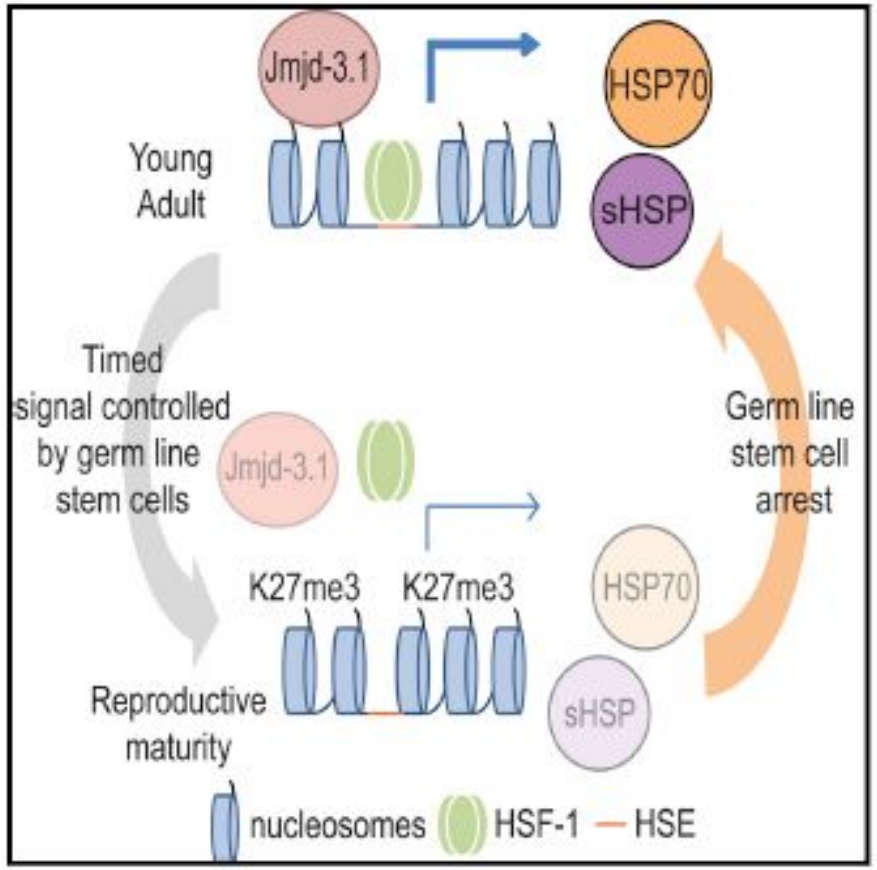
Lucanic et al. 2017 Nat Comm

Что же говорить о коктейлях геропротекторов…

Механизм программированной смерти?

Repression of the Heat Shock Response Is a Programmed Event at the Onset of Reproduction

Graphical Abstract



Authors

Johnathan Labbadia, Richard I. Morimoto

Correspondence

r-morimoto@northwestern.edu

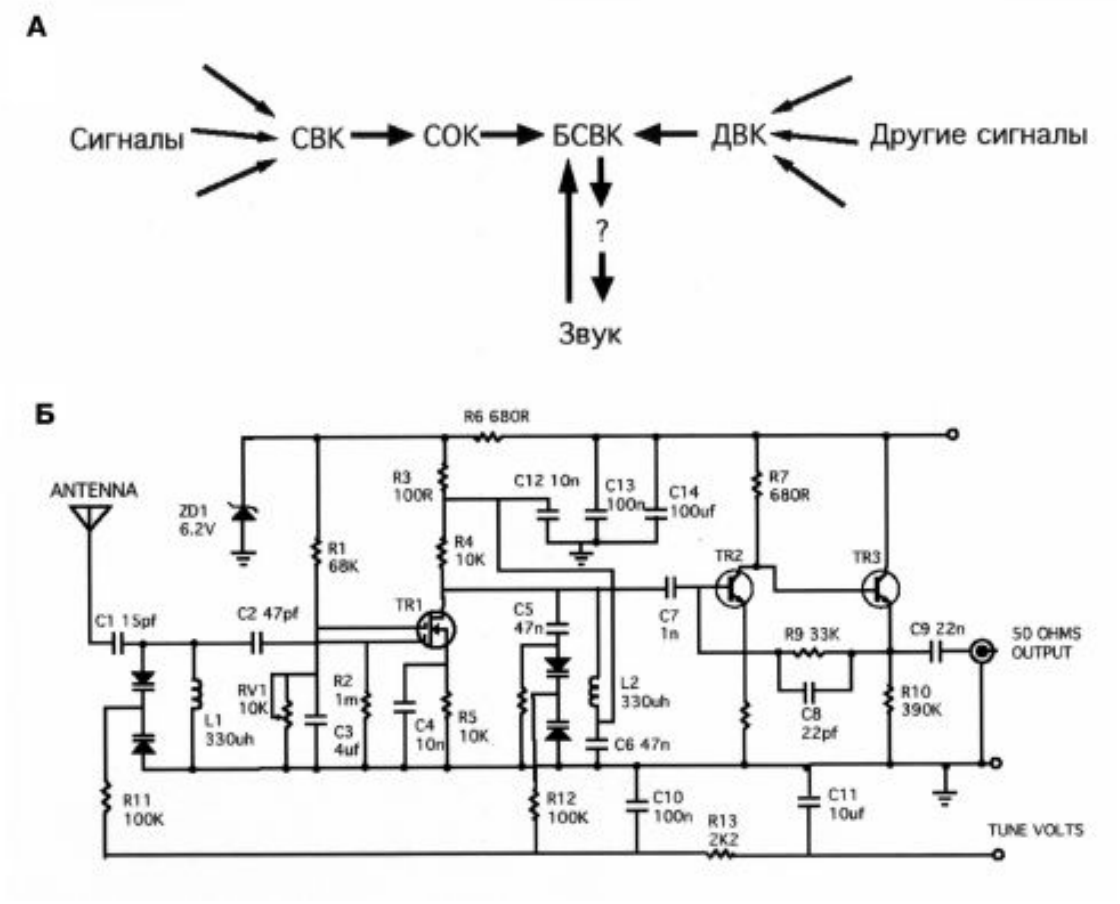
In Brief

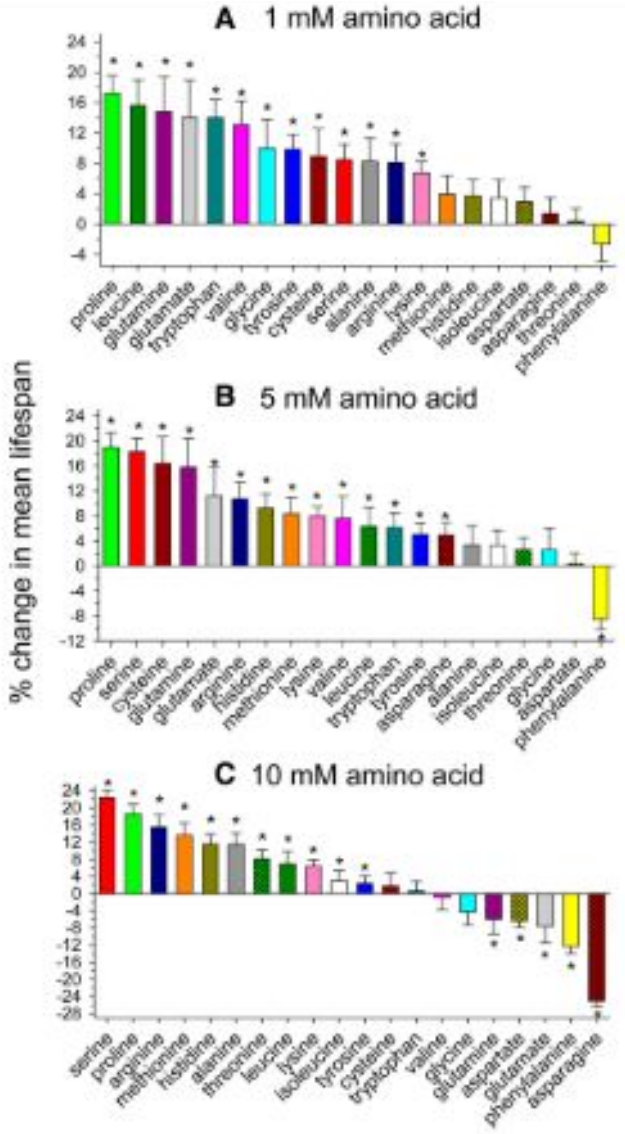
It is thought that the progressive dysregulation of stress response pathways contributes to aging in metazoans. Here, Labbadia and Morimoto demonstrate that stress responses are rapidly repressed early in *C. elegans* adulthood as part of a genetically programmed event controlled by germ line stem cells through alterations in chromatin accessibility.

Даже если программы нет, червь «настроен» очень по-другому, причём, похоже, довольно легко «сбить настройки». А у человека «цугцванг» (S. I. Rizvi)

Ю. Лазебник

МОЖЕТ ЛИ БИОЛОГ ПОЧИНИТЬ РАДИОПРИЁМНИК, ИЛИ ЧТО Я ПОНЯЛ ИЗУЧАЯ АПОПТОЗ*





Edwards et al. 2015 BMC Genetics

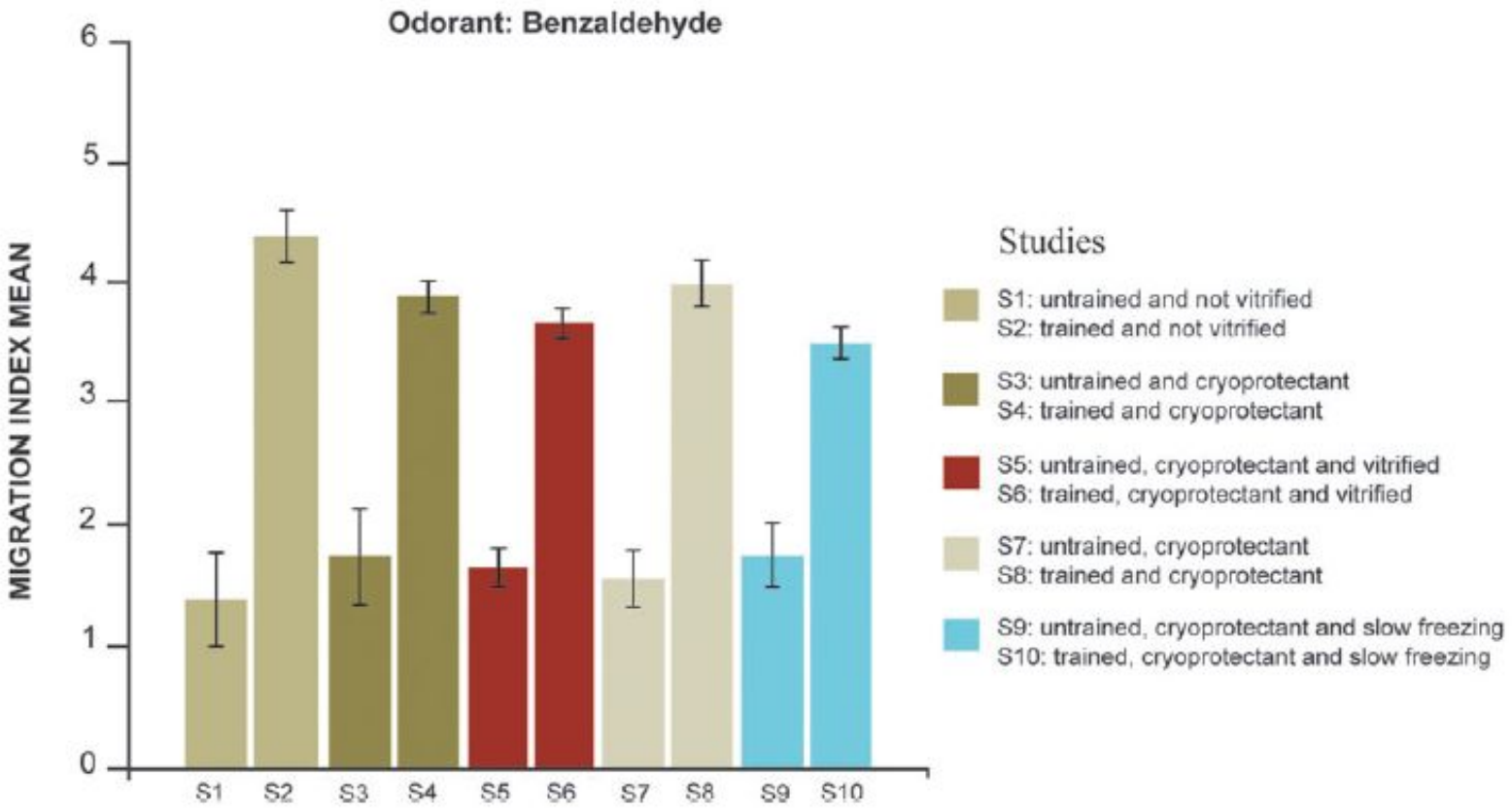
Немного оптимизма: для червей точно не всё потеряно

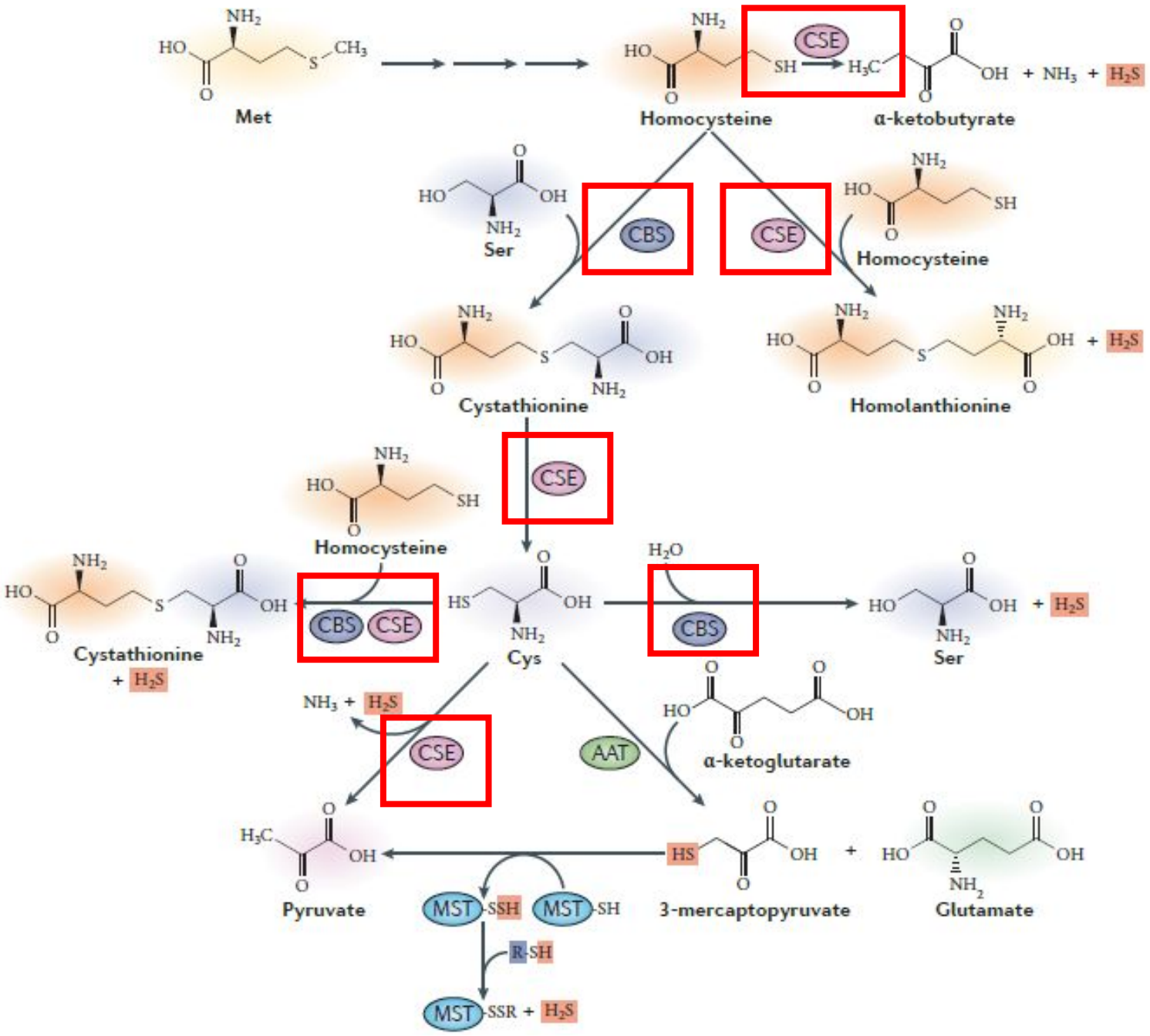
Persistence of Long-Term Memory in Vitrified and Revived *Caenorhabditis elegans*

Natasha Vita-More[1,2] and Daniel Barranco[1,3]

A lysosomal switch triggers proteostasis renewal in the immortal *C. elegans* germ lineage

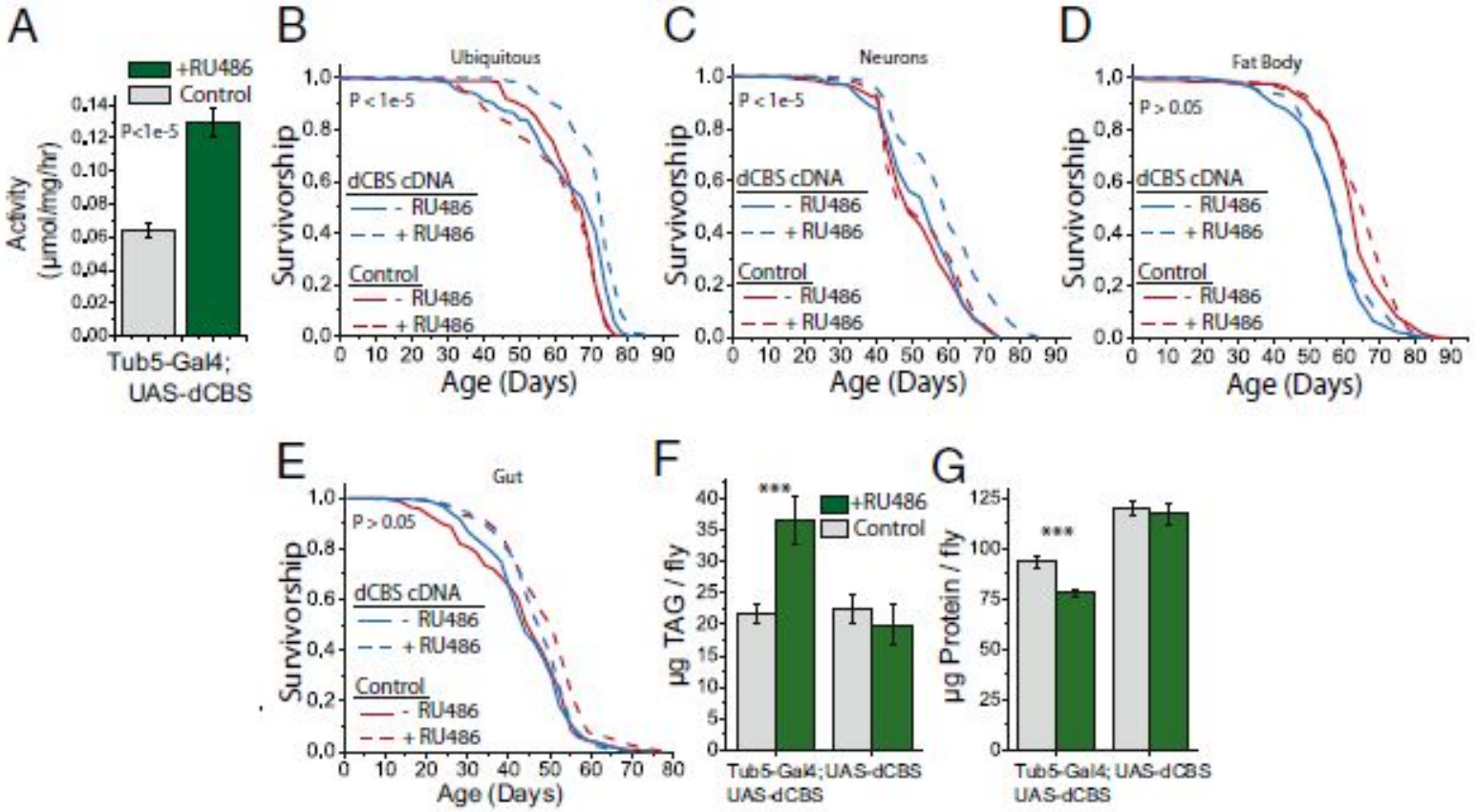
K. Adam Bohnert[1,2] and Cynthia Kenyon[1,2]





Ферменты, вырабатывающие сероводород в клетке.
В рамках – основные источники H_2S у бацилл.

Из (Paul & Snyder, 2012), *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **12**:

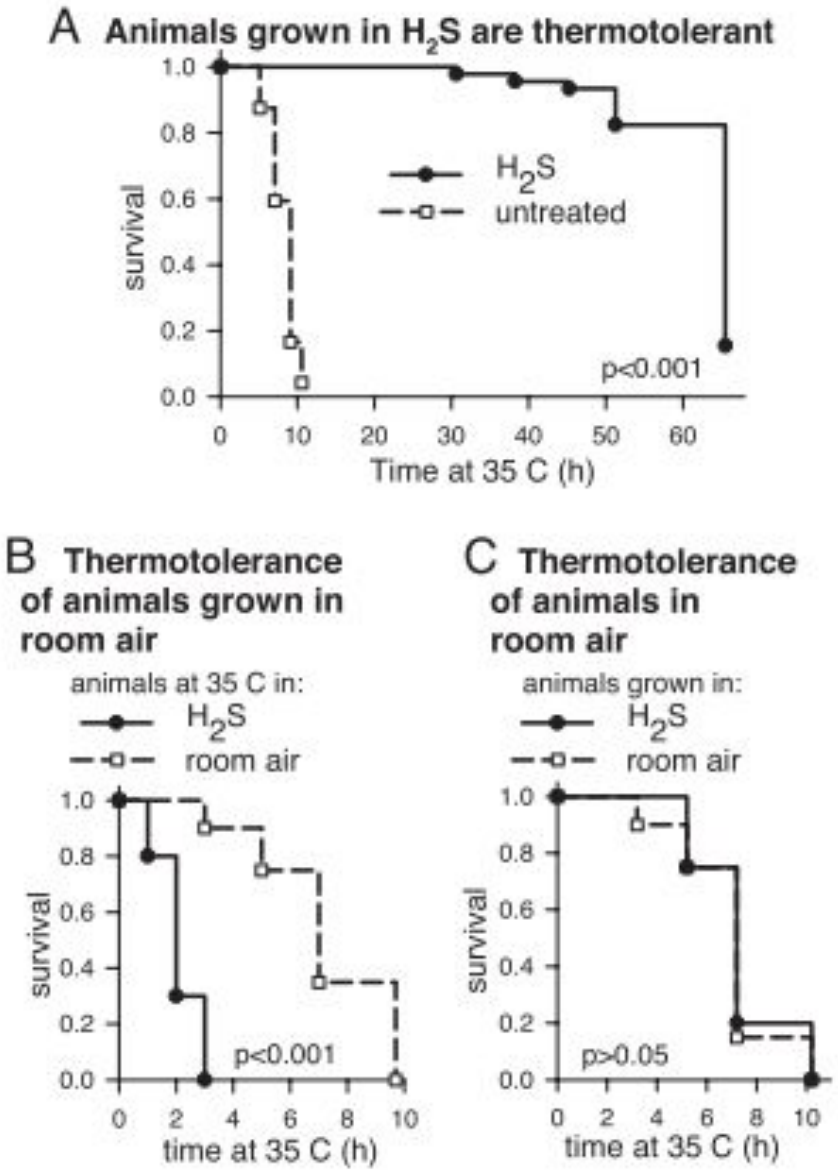


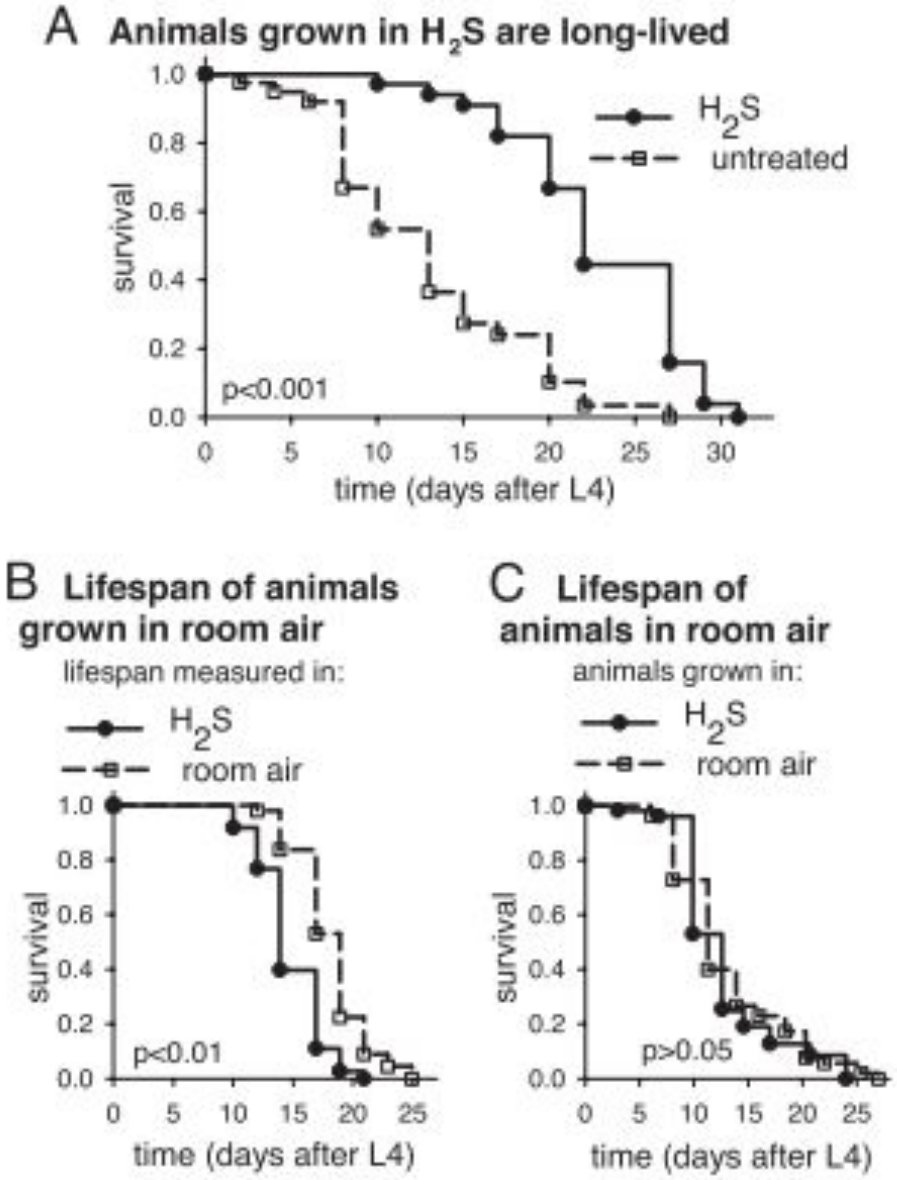
Не всё так просто!

Overexpression of *CBS* and *CSE* genes affects lifespan, stress resistance and locomotor activity in *Drosophila melanogaster*

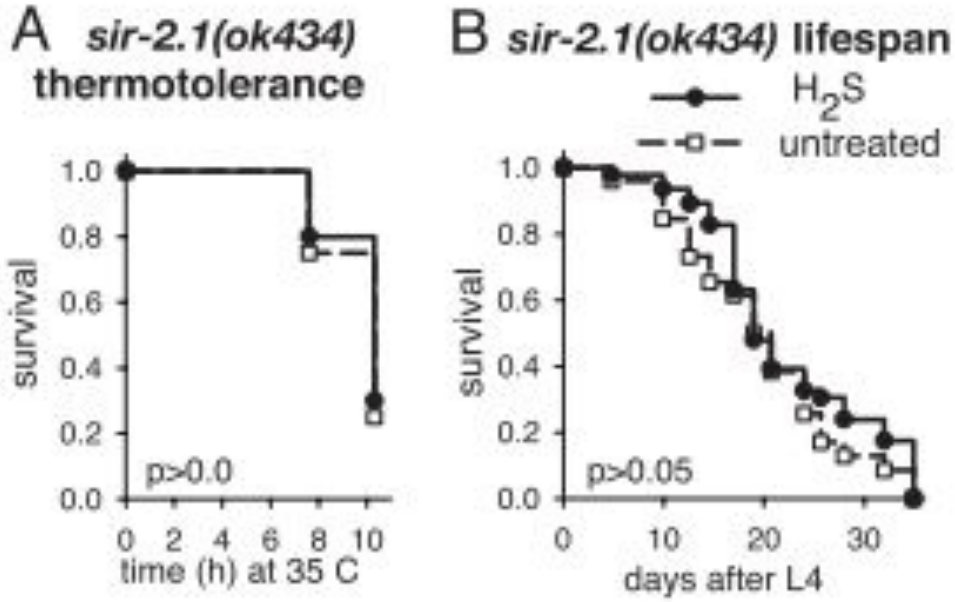
Mikhail Shaposhnikov[1,2], Ekaterina Proshkina[2], Lyubov Koval[2], Nadezhda Zemskaya[2], Alex Zhavoronkov[3], Alexey Moskalev[1,2,4]

Kabil et al. 2011 PNAS



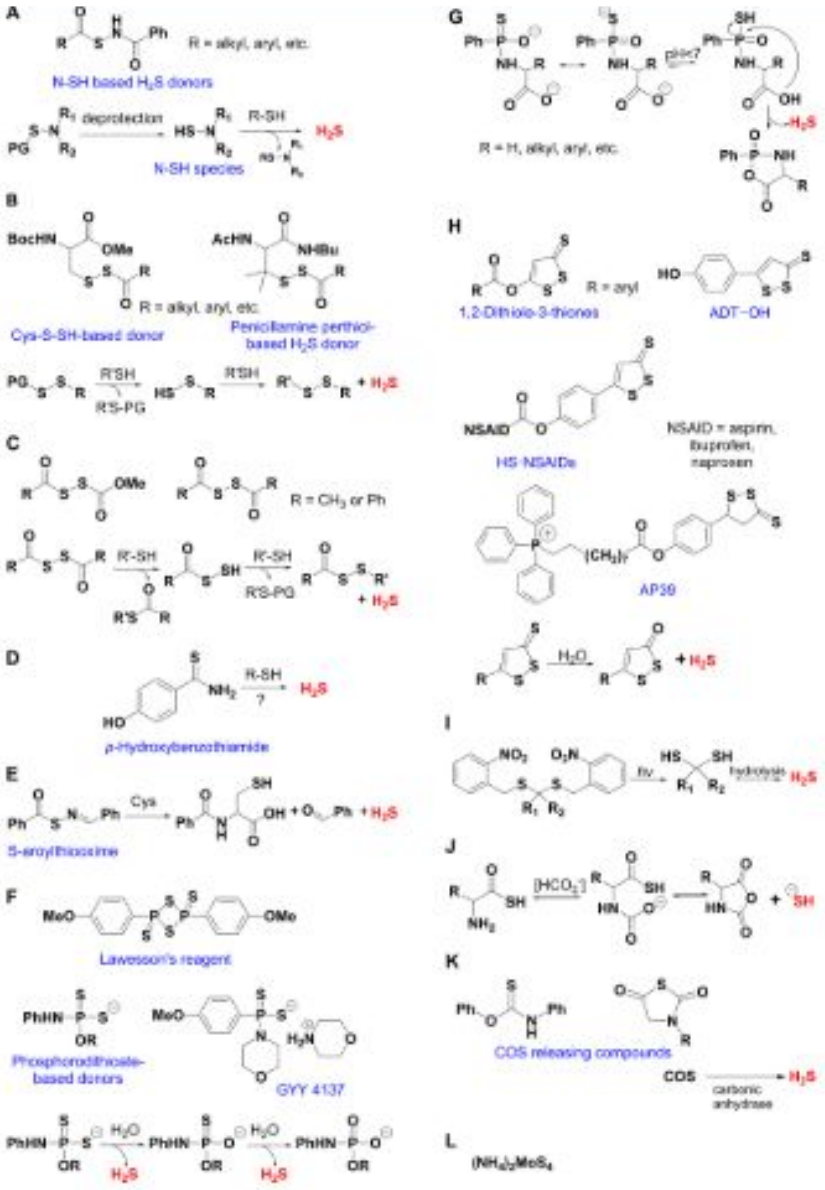


Miller & Roth 2007 PNAS

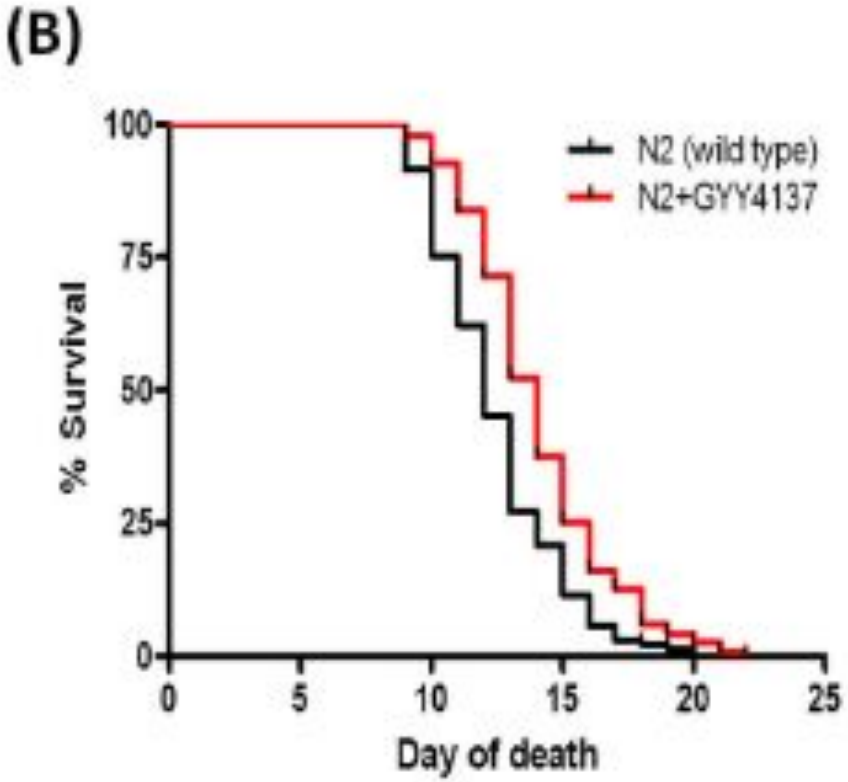


Miller & Roth 2007 PNAS

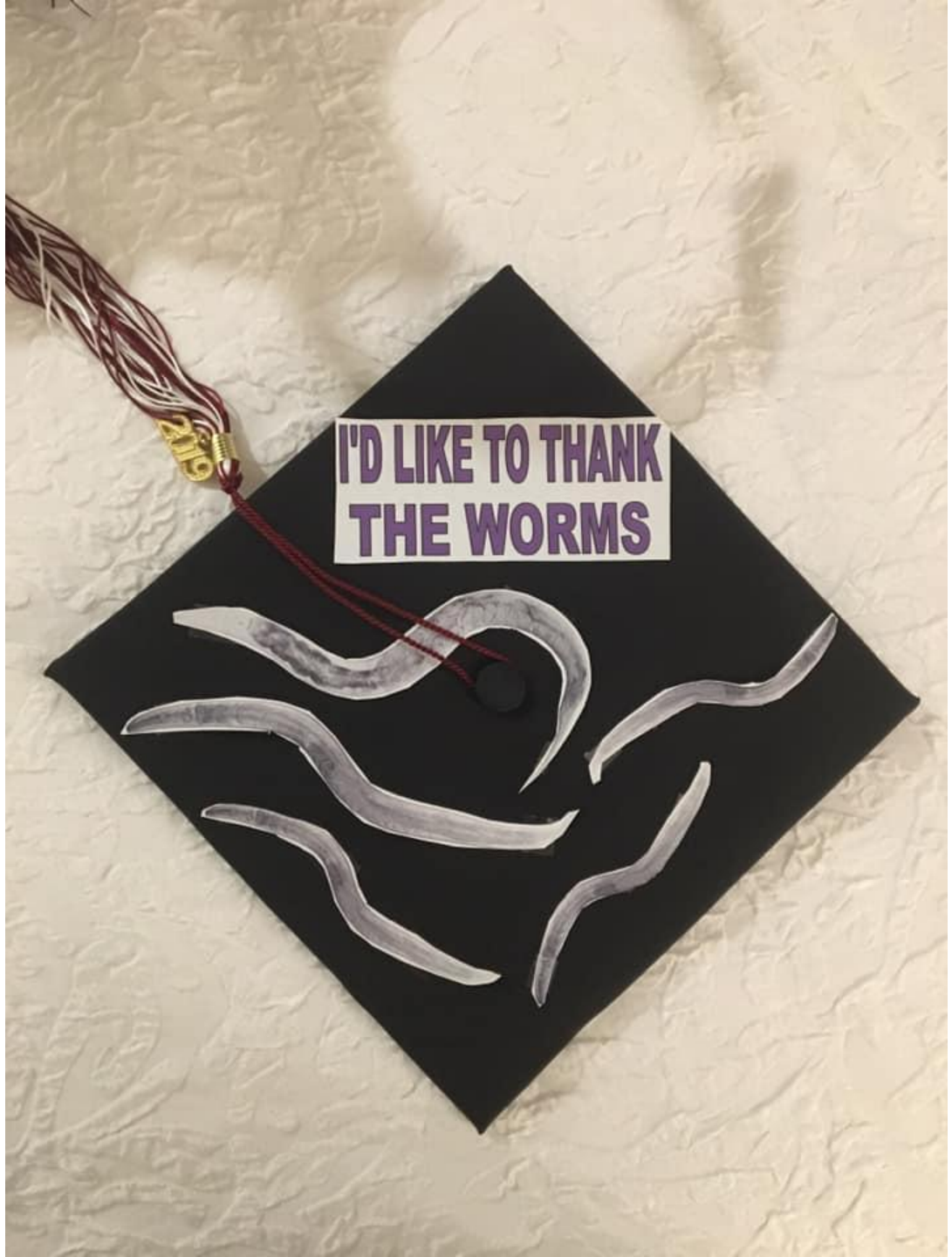
Доноры сероводорода



Filipovic et al. 2018 Chem Rev



Qabazard et al. 2013 PloS One


2019
I'D LIKE TO THANK
THE WORMS