Сокращает ли активность нейронов продолжительность жизни?

☺ ☹

☺

Школа 179, 9 февраля 2020

Zullo, J.M., Drake, D., Aron, L. *et al.* **Regulation of lifespan by neural excitation and REST.** *Nature* **574,** 359–364 (2019)

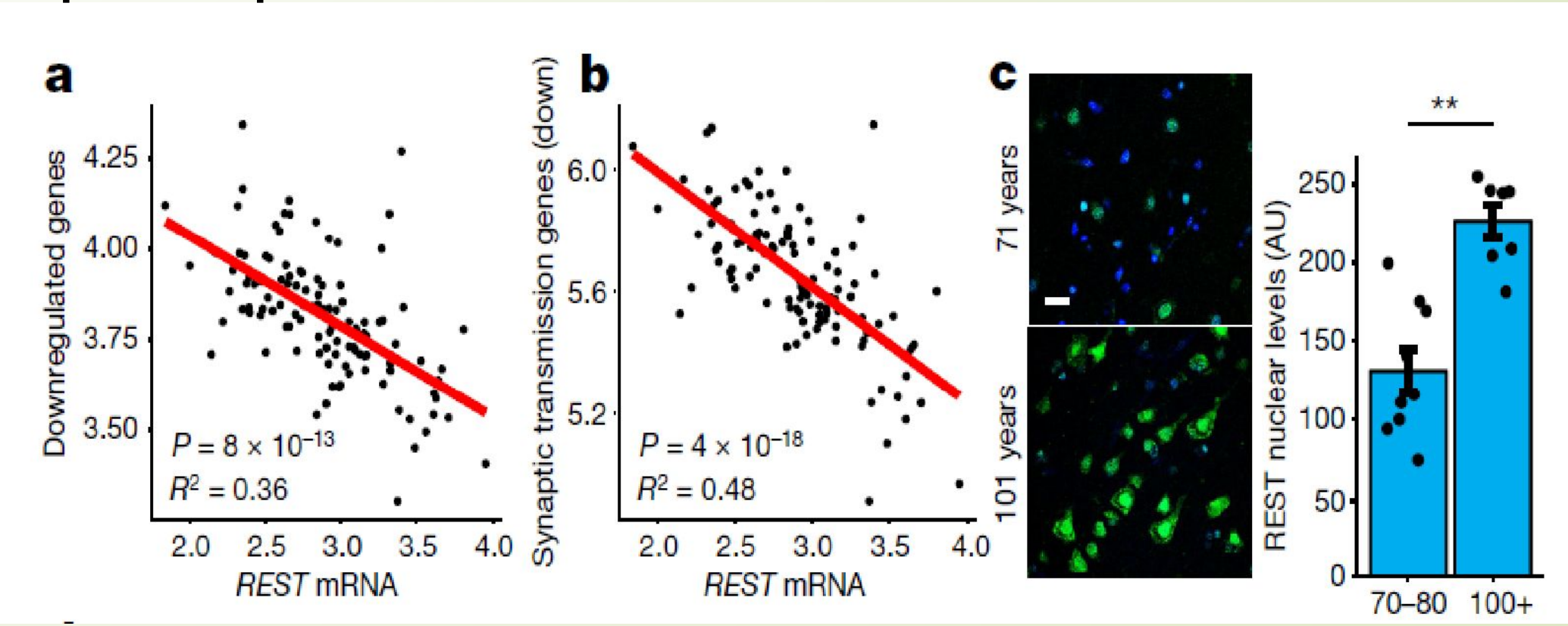
РЕГУЛЯЦИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ НЕЙРОНАЛЬНЫМ ВОЗБУЖДЕНИЕМ и белком REST.

16 October 2019

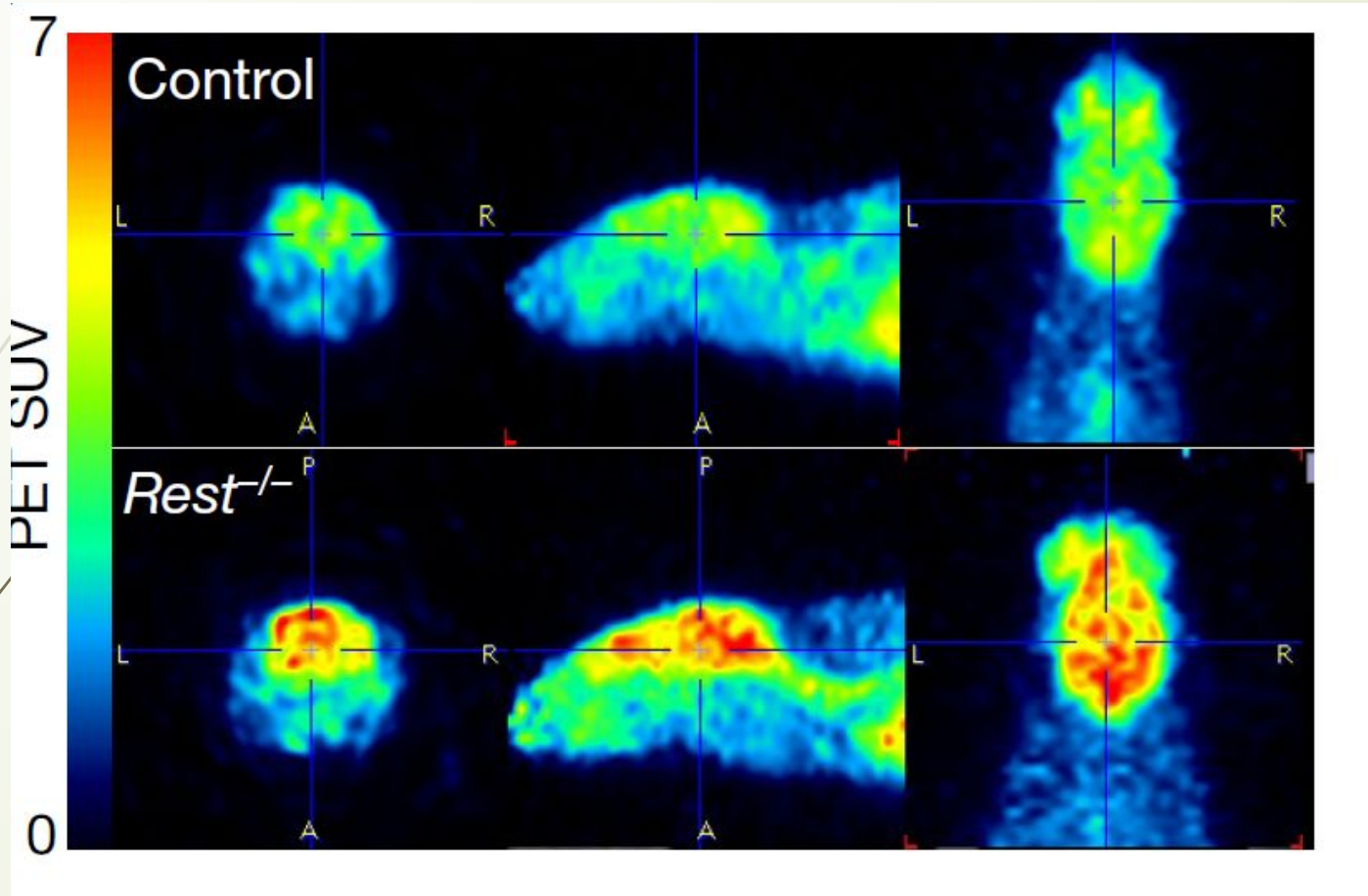
Moderation of neural excitation promotes longevity

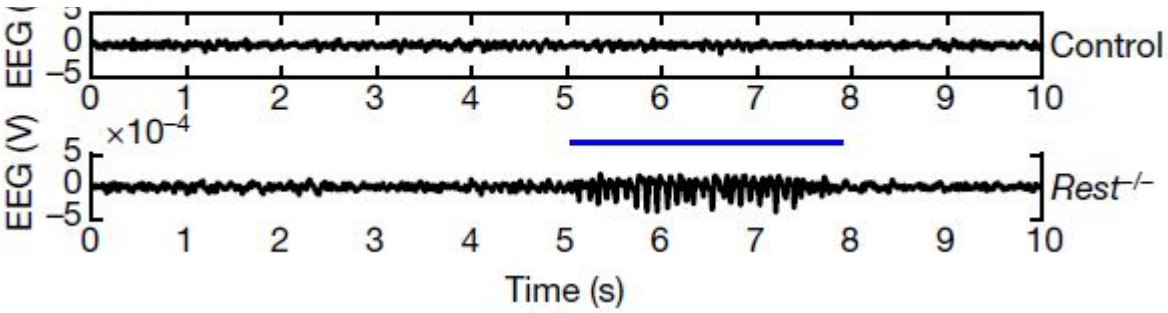
Общее возбуждение нейронов является основным фактором, определяющим продолжительность жизни, оно ниже у долгожителей и выше у умерших в более раннем возрасте людей

Соотношение между уровнем матричной РНК белка-репрессора REST (по оси x) и усредненным пулов мРНК генов, имеющий сайт связывания REST и характеризующихся пониженной активностью у долгожителей (ось y). C, увеличение содержания REST в ядрах нейронов 100 летних долгожителей.

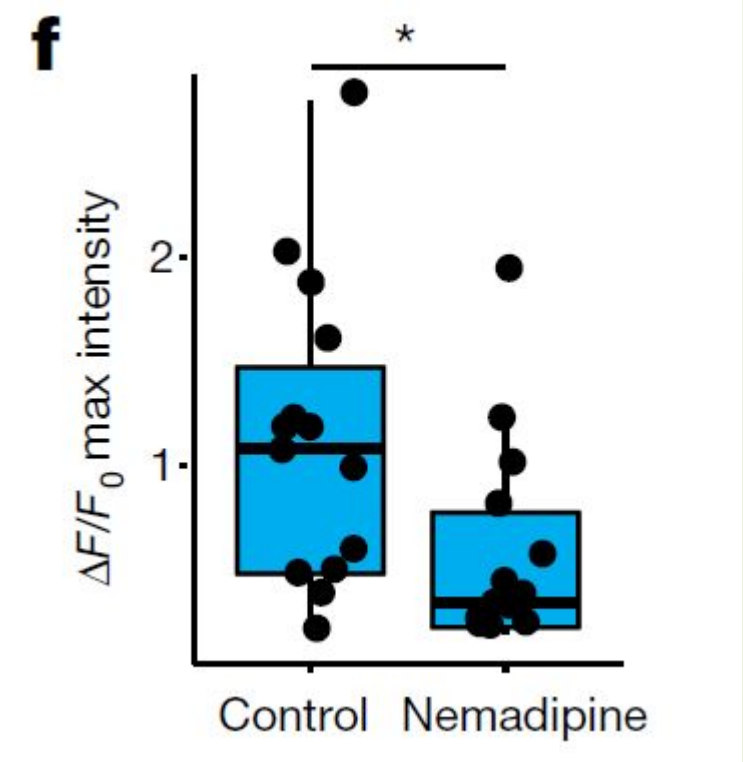


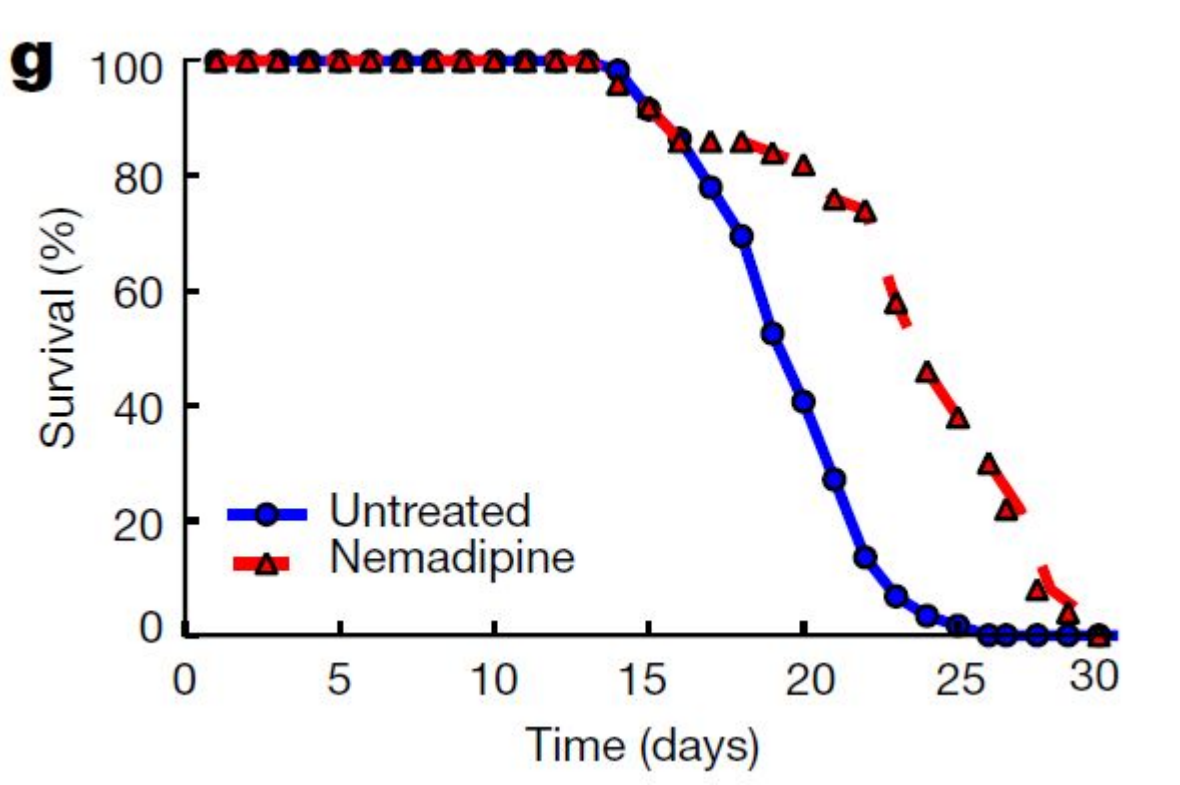
Мыши, без гена REST. Более возбудимые.





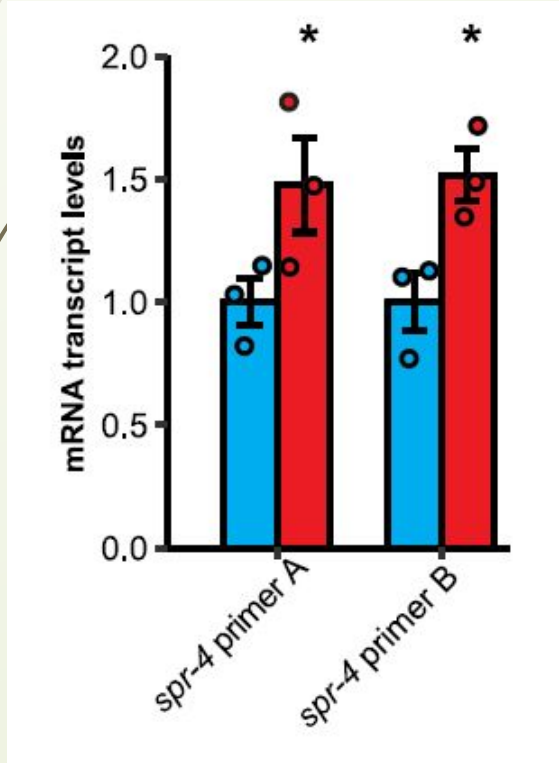
Нематоды C. elegans, обработанные веществами, снижающими возбуждение, дольше живут

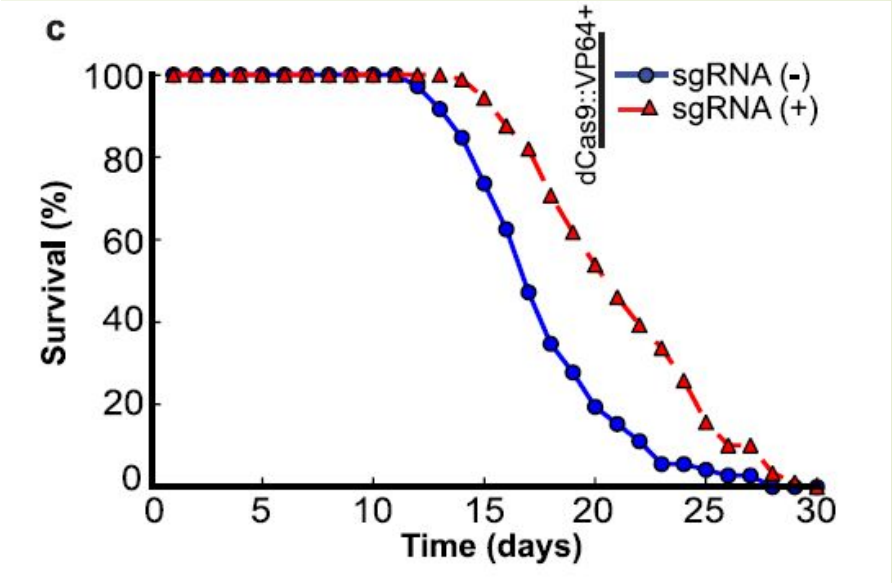




Генно-модифицированные нематоды с повышенной экспрессией гена-ортолога REST

менее возбудимы и дольше живут

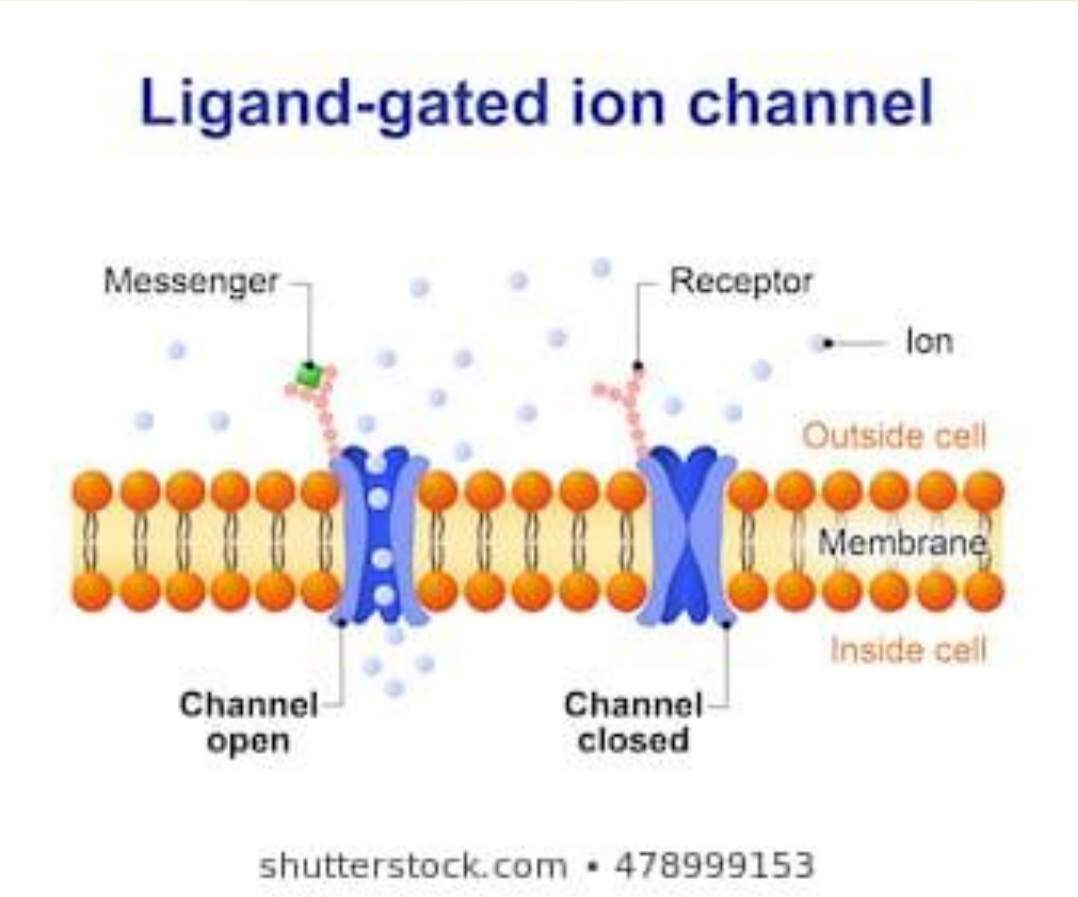




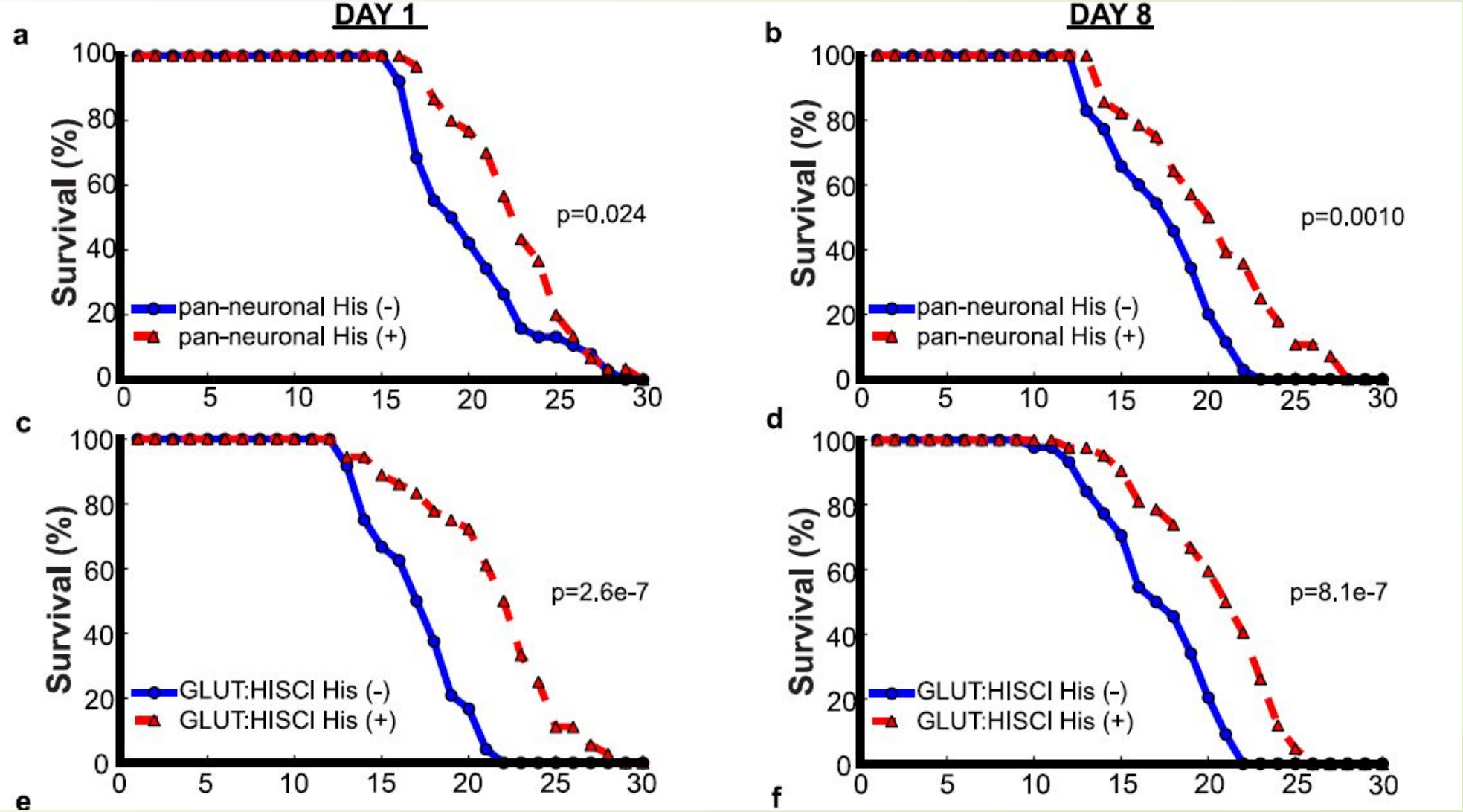
А нокаут по тем же генам сокращает жизнь и повышает возбудимость

C. elegans с встроенными генами хлорных каналов дрозофилы , чувствительных к гистамину

Вводим в среду гистамин – открываются хлорные каналы, нейроны тормозятся



Активация тормозных рецепторов во всех нейронах или только в возбуждающих увеличивает продолжительность жизни C. elegance.



A fitness cost of learning ability in *Drosophila melanogaster*

Frederic Mery* and Tadeusz J. Kawecki

Costs of memory: lessons from 'mini' brains

James G. Burns[1], Julien Foucaud[2,3] and Frederic Mery[2,3,*]

Отбор особей на способность устанавливать ассоциацию между сложным запахом и вкусом (Mery, Kawecki, 2002; 2003)

Через 20 поколений получены мухи, демонстрировавшие более высокую скорость обучения и лучшую память, но не отличавшиеся по способности воспринимать, различать или «уделять внимание» стимулу

Хорошо обучающиеся мухи:

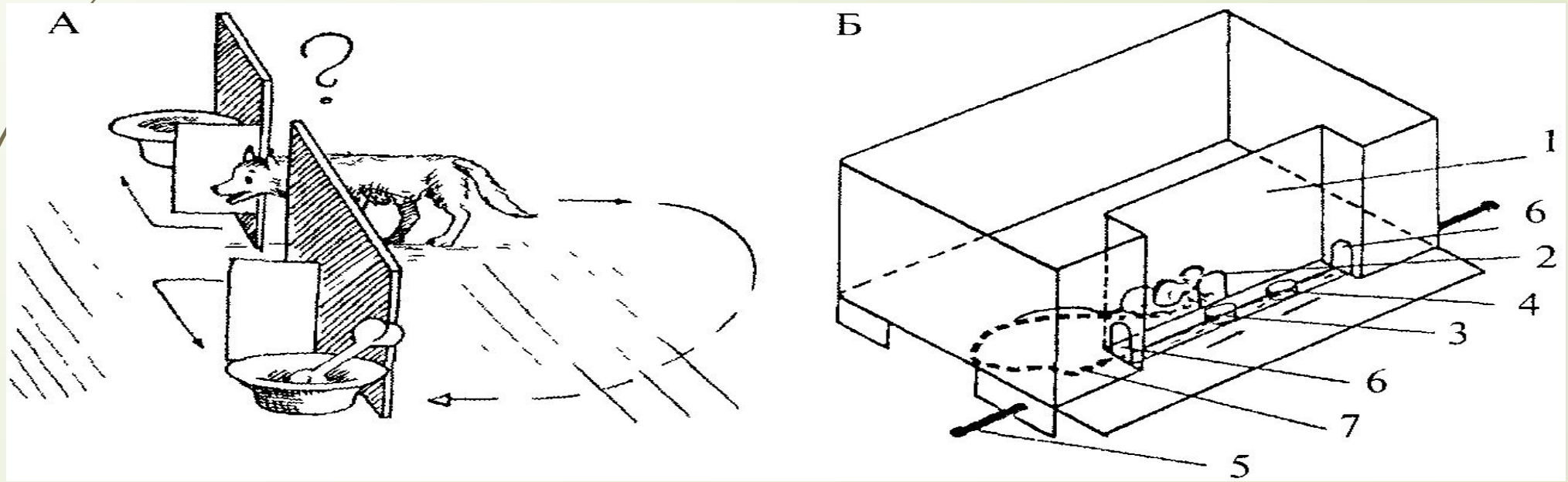
- Снижение конкурентноспособности, фертильности и устойчивости к стрессу (Mery, Kawecki, 2004, 2005).

- Снижение на 15 % продолжительности жизни

- Отбор на продолжительность жизни привел к ухудшению на 40 % способности обучаться в молодом возрасте) (Burger et al., 2008).

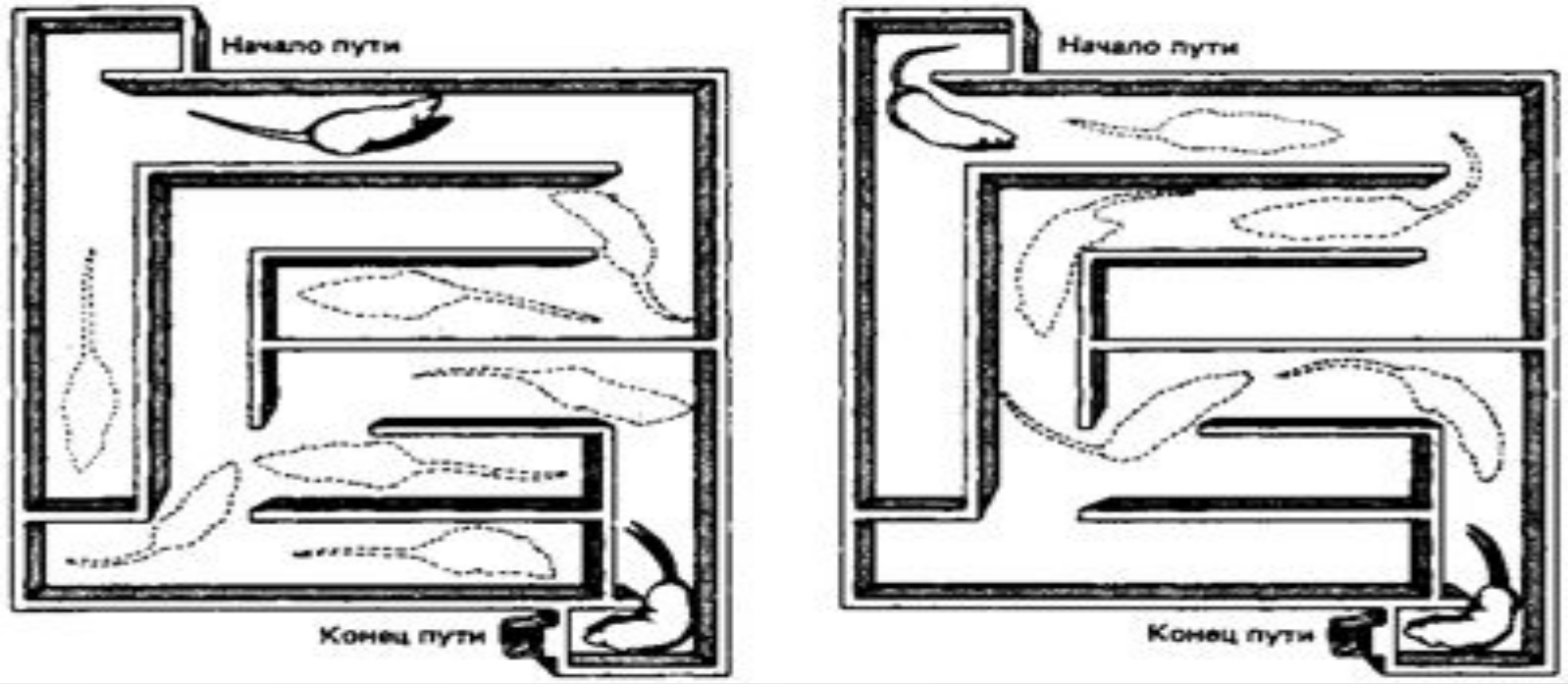
Отбор крыс на способность к решению экстраполяционной задачи (Крушинский Л. и др., 1975).

Быстрее, чем прогресс в решении задачи, в ряду поколений нарастал страх перед экспериментальной обстановкой, что привело к полной невозможности проводить дальнейшие эксперименты.



Обучение крыс в лабиринте Трайона и последующее получение двух линий животных, отобранных по способности к обучению: «умных» (*bright*) и «тупых» (*dull*). 1942.

Tryon R. C. **Individual Differences.**
Comparative Psychology. Ed. Moss. N.Y. Prentice-Hall. 1942.

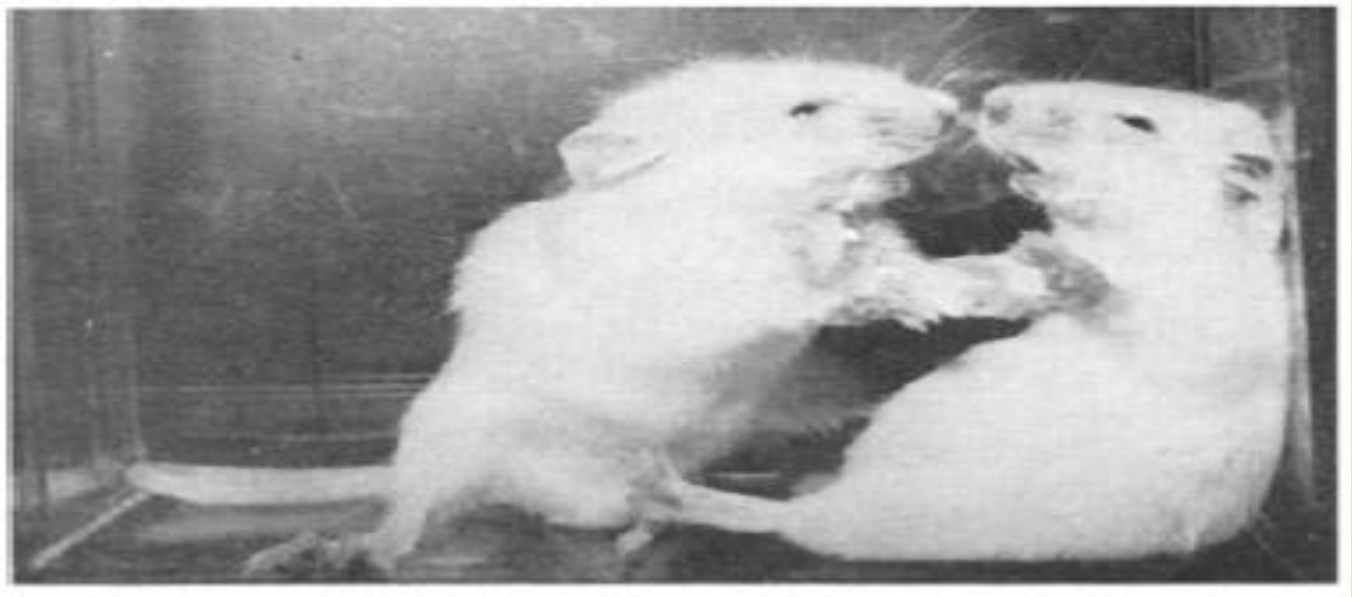


линия *bright*

Поведение

- более выраженная реакция страха и высокая тревожность в модели с эмоциональным резонансом и в открытом поле (Хоничева и др., 1986).
- самцы достоверно чаще проигрывали *dull* самцам в драках и занимали подчиненное положение (Золотарева и др., 1987; Крушинская и др., 1988).
- в социальном поведении преобладали реакции защитного характера

предрасположенность к алкоголизму, более выраженная, чем у крыс, полученных в результате отбора на алкоголизм (Amit, Smith, 1992).



Возбуждение уменьшает продолжительность жизни C elegans

Отбор на когнитивные способности приводит к повышению возбудимости и тревожности (мыши, крысы)

Способность к обучению коррелирует с возбуждением и обратно коррелирует с продолжительностью жизни дрозофил

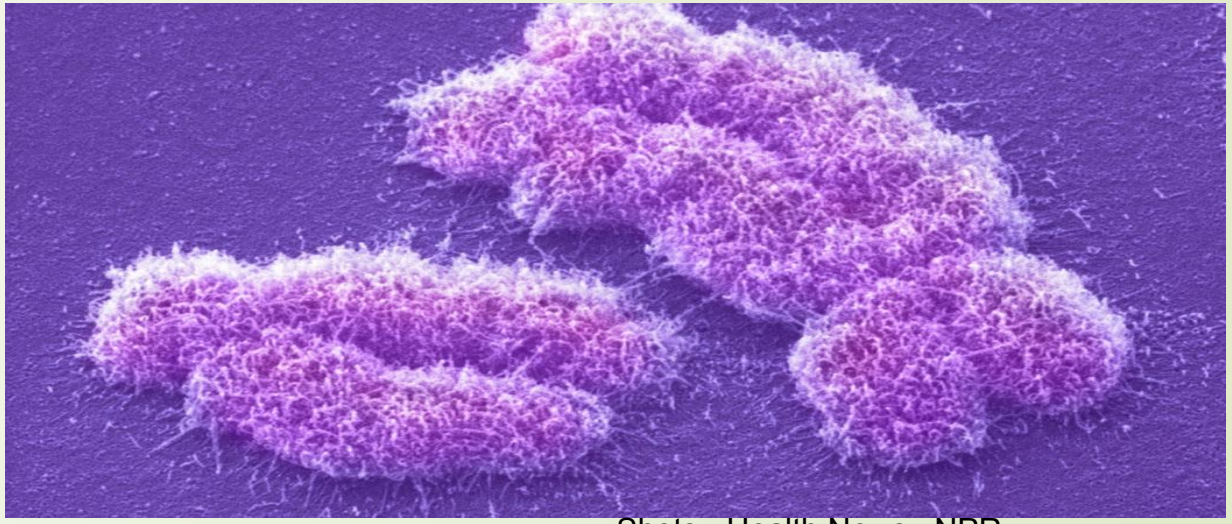
У человека продолжительность жизни обратно коррелирует с возбуждением нейронов

ПОЧЕМУ????

- Большая часть генома используется мозгом
- Пластические изменения активности генома в течение всей жизни организма
- Аппарат управления активностью генома
- Химические средства влияния на все системы организма

МОЛЕКУЛЯРНАЯ НЕЙРОБИОЛОГИЯ

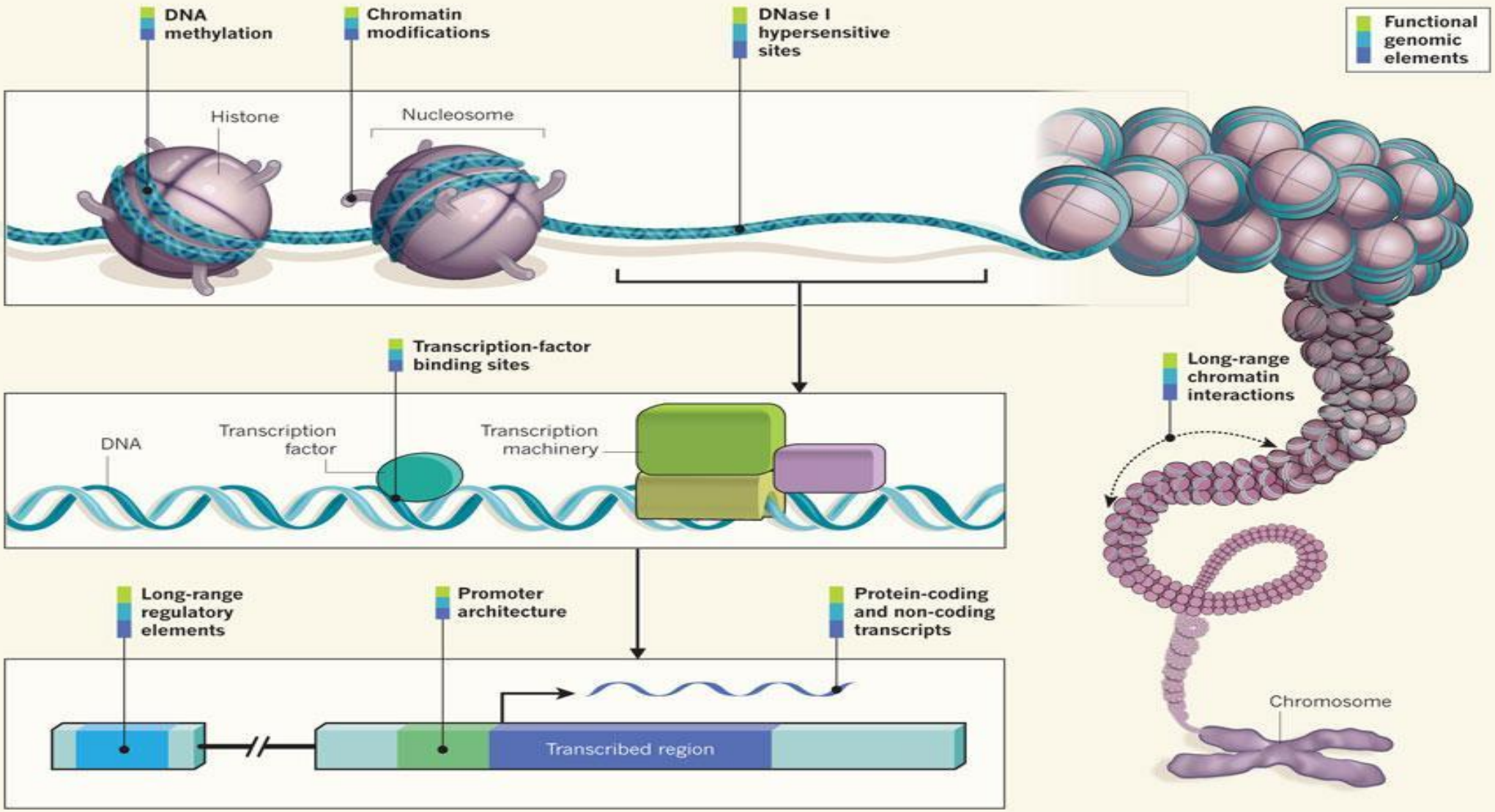
Когнитивные функции – эпигенетический феномен



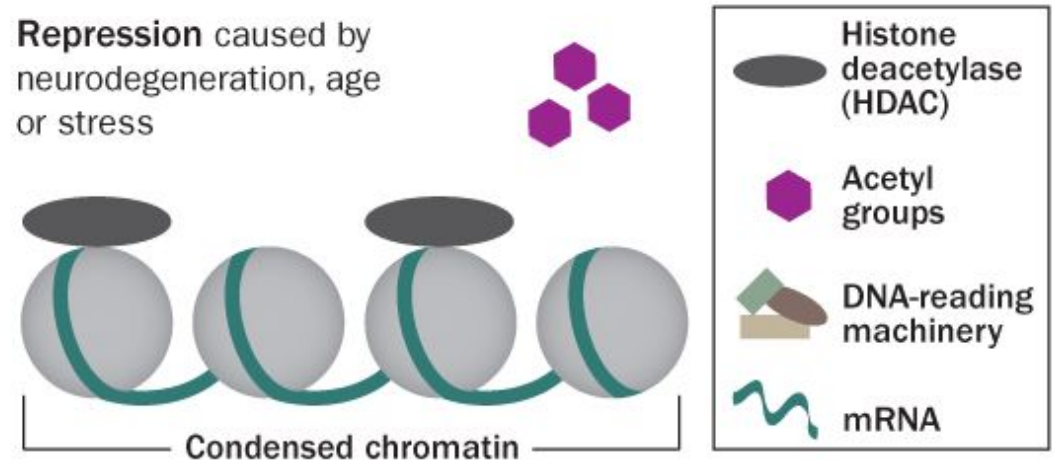
Shots - Health News : NPR

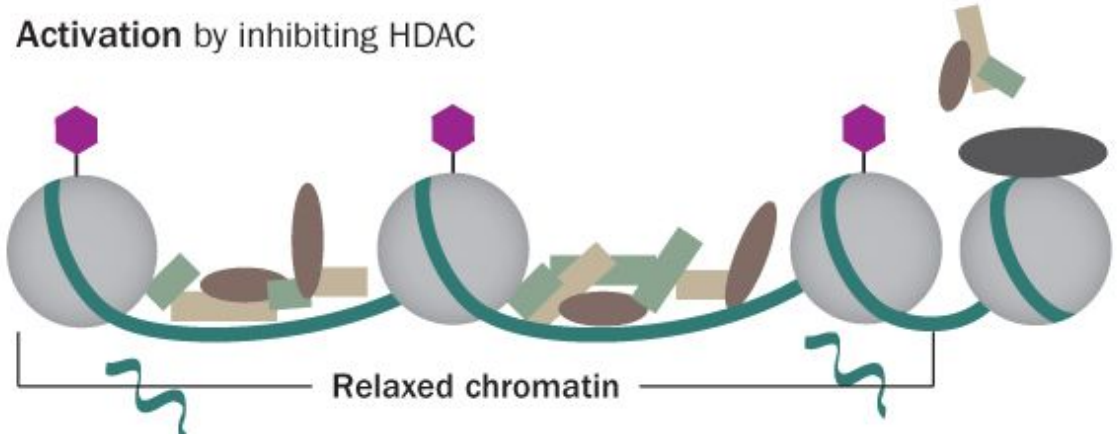
Sweatt JD 2016 Neural Plasticity & Behavior - Sixty Years of Conceptual Advances. Review. J Neurochem.

Регуляция транскрипции генов служит связующим звеном между опытом и поведенческими изменениями. Как активное (de) метилирование ДНК, так и регуляция структуры хроматина являются важнейшими регуляторами транскрипции генов во время обучения.


DNA methylation
Chromatin modifications
DNase I hypersensitive sites
Functional genomic elements
Histone
Nucleosome
Transcription-factor binding sites
Long-range chromatin interactions
DNA
Transcription factor
Transcription machinery
Long-range regulatory elements
Promoter architecture
Protein-coding and non-coding transcripts
Transcribed region
Chromosome

Когнитивная активация:
От повышения возбуждения мозга (XX век) к повышению «предрасположенности» генома мозга к эпигенетической регуляции (начало XXI века, 2010-2019)





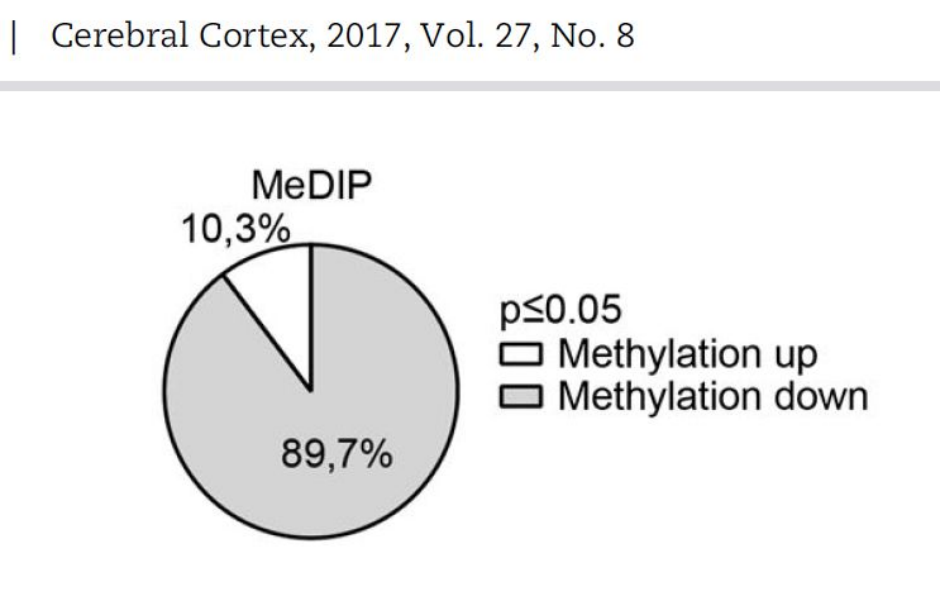
«В математике важно не столько умение напрячь мозг, сколько умение его расслабить»
Джон Нэш

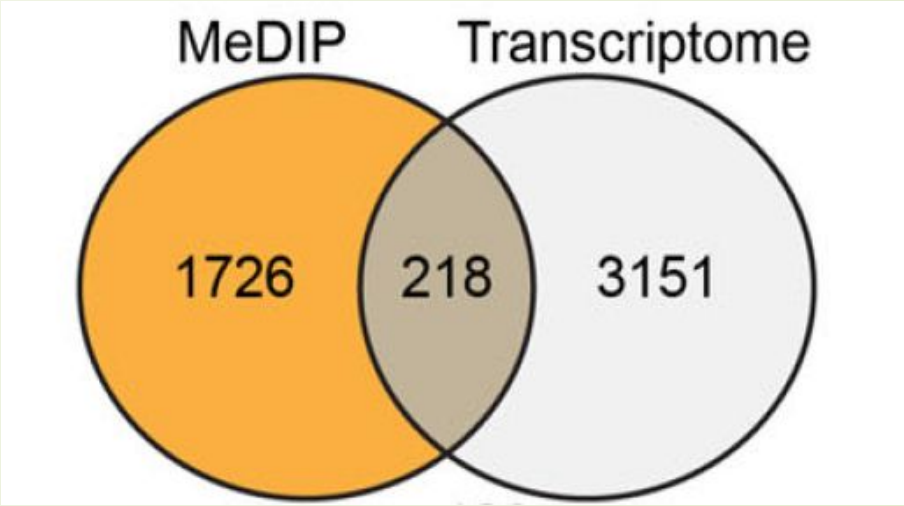
Для решения сложных задач мозг «расслабляет хроматин»?

Необходимое (но не достаточное) условие

Возбуждение вызывает деконденсирование хроматина в гиппокампе

Grassi et al. Cereb Cortex. 2017 Aug 1;27(8):4166-4181. doi: 10.1093/cercor/bhx095.



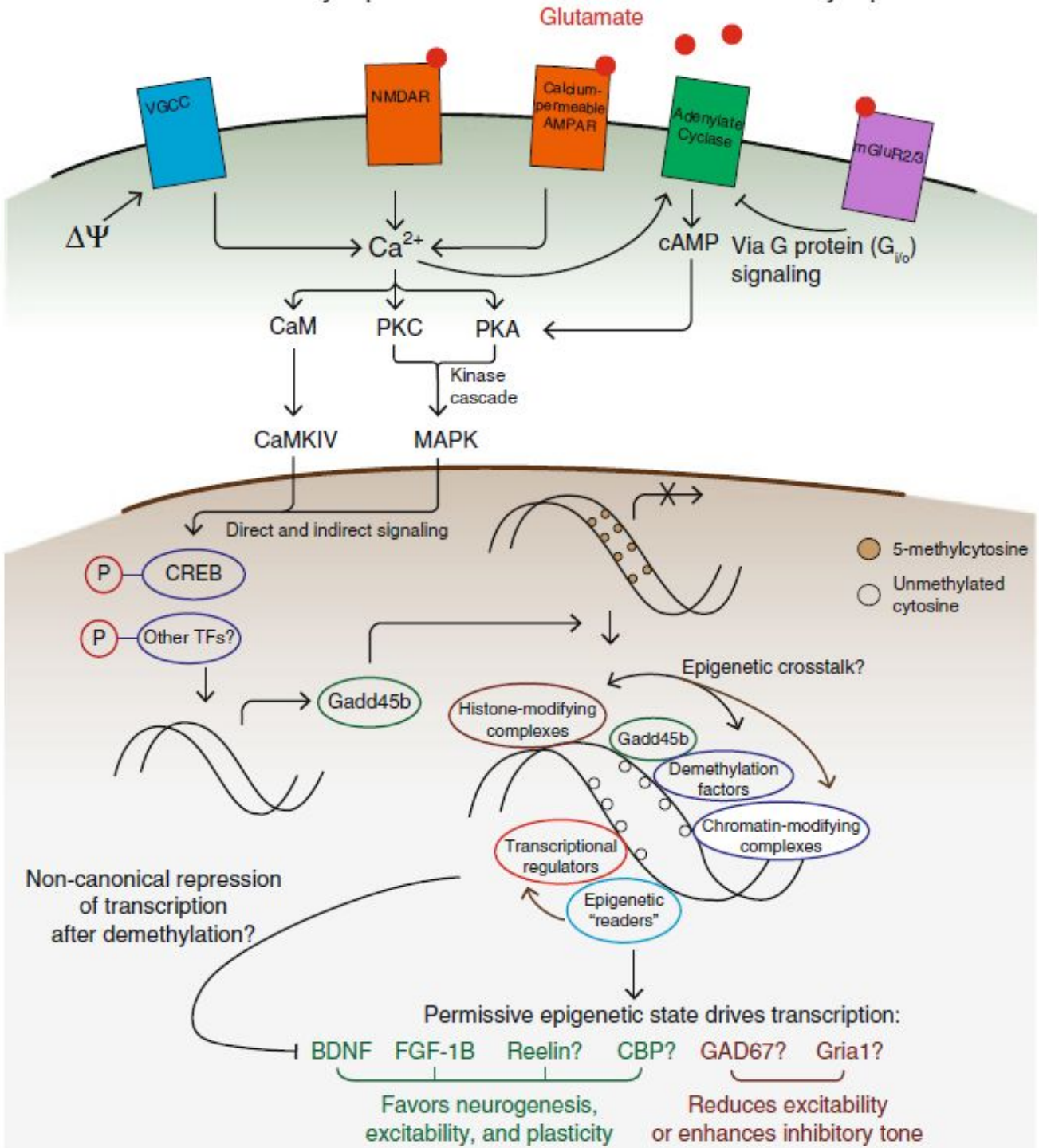


Нейрональная активация приводит также к повышенной экспрессии ферментов, расслабляющих хроматин, особенно ДНК-деметилаз семейства Gadd45.
В мышиной модели депрессии мы наблюдали снижение транскрипции всех типов Gadd45.

Gadd45

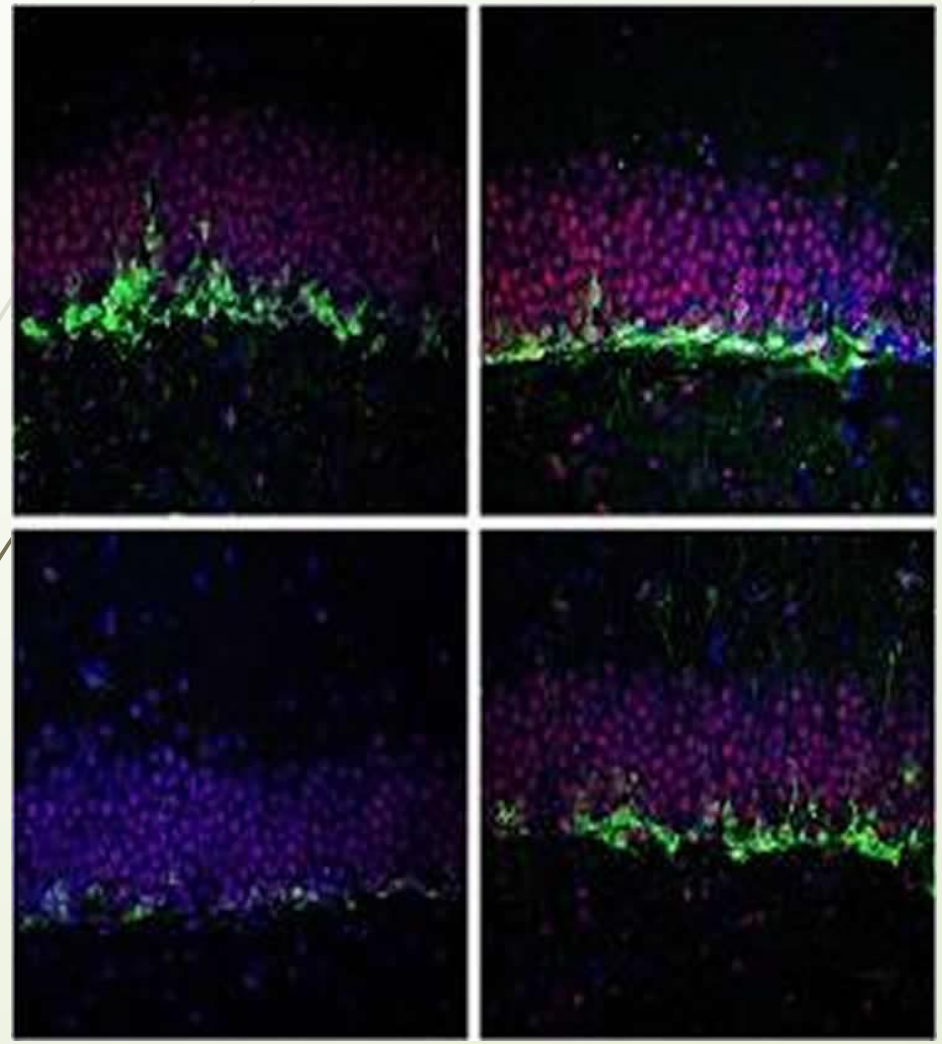
Editors: Liebermann, **D A.**, Hoffman, **B (Eds.) 2013**

Gadd45a декоденсатор геторохроматина активируется глутаматом



Деконденсация хроматина, нейрогенез и когнитивные функции

исследования на мышиной модели синдрома Кабуки.



Перекондесирован хроматин из-за мутации
- снижены когнитивные функции, нет нейрогенеза

Активация механизмов деконденсации хроматина – активирует нейрогенез, улучшает когнитивные функции

Benjamin JS, Pilarowski GO, Carosso GA, Zhang L, Huso DL, Goff LA, Vernon HJ, Hansen KD, Bjornsson HT. **A ketogenic diet rescues hippocampal memory defects in a mouse model of Kabuki syndrome.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2017 Jan 3;114(1):125-130

Когнитивные функции, возбуждение и пластичность генома связаны

Биологическая жизнь – это путешествие Одиссея между Сциллой и Харибдой

Повышение пластичности генома

Бонус: возможность нахождения новых решений

Плата : накопление мутаций, в первую очередь вредных, снижение общей приспособленности

В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ и в ПОПУЛЯЦИИ

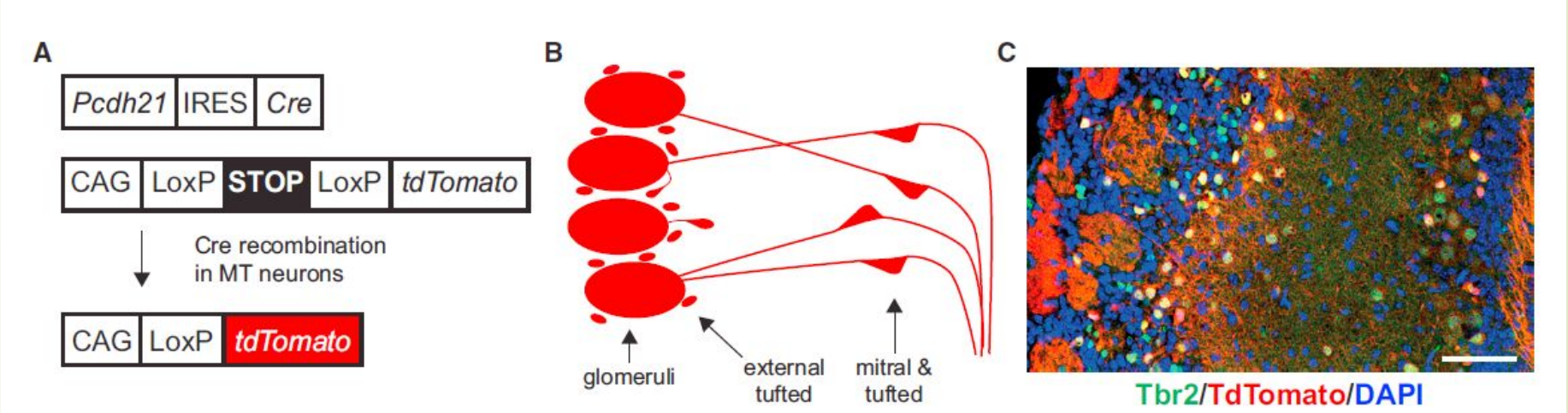
Снижение пластичности (консервация)

Бонус: защита генома от повреждений, повышение приспособленности

Плата: снижение приспособленности при изменении внешних условий

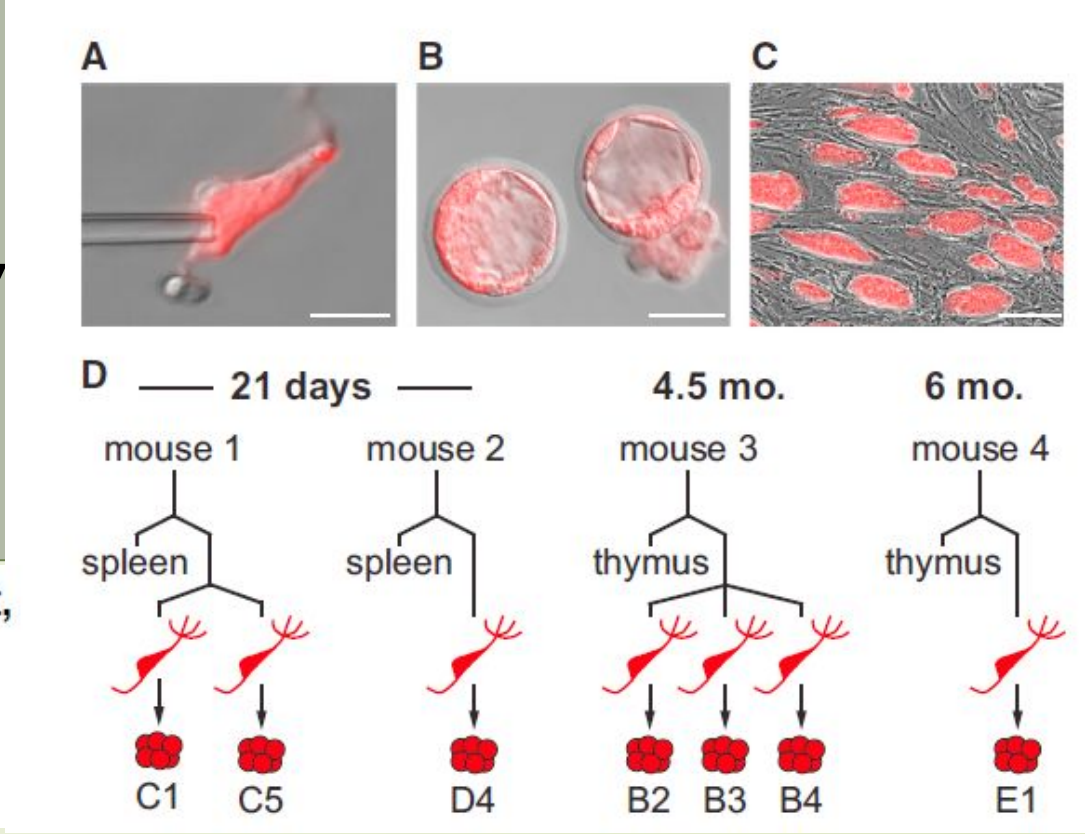
***снижается и их устойчивость к новым вредным мутациям ?** Johnson et al., *Science*. 2019. V. 366. P. 490–493. DOI: 10.1126/science.aay4199..

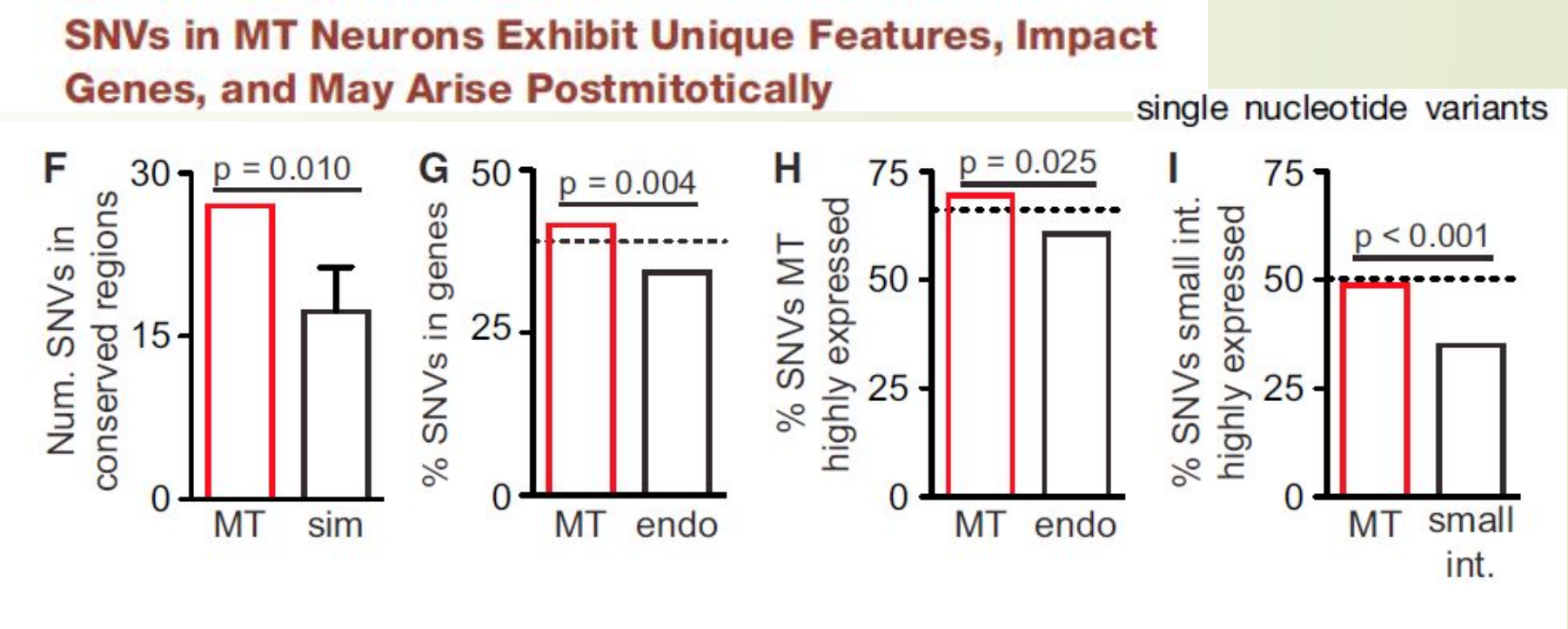
Мутации генома нейронов



The Complete Genome Sequences, Unique Mutational Spectra, and Developmental Potency of Adult Neurons Revealed by Cloning. Neuron. 2016

Jennifer L. Hazen, Gregory G. Faust, Alberto R. Rodriguez, ..., Sergey Kupriyanov, Ira M. Hall, Kristin K. Baldwin





- Каждый нейрон содержит в среднем более 120 мутаций, мутации уникальны и не присутствуют в других клетках.

- Мутации характерны для эволюционно-консервативных областей, содержащих гены и регуляторные сайты.

- Нейроны накапливают больше мутаций в генах, которые чаще экспрессируются.

Science. 2018 February 02; 359(6375): 555–559. doi:10.1126/science.aao4426.

Aging and neurodegeneration are associated with increased mutations in single human neurons

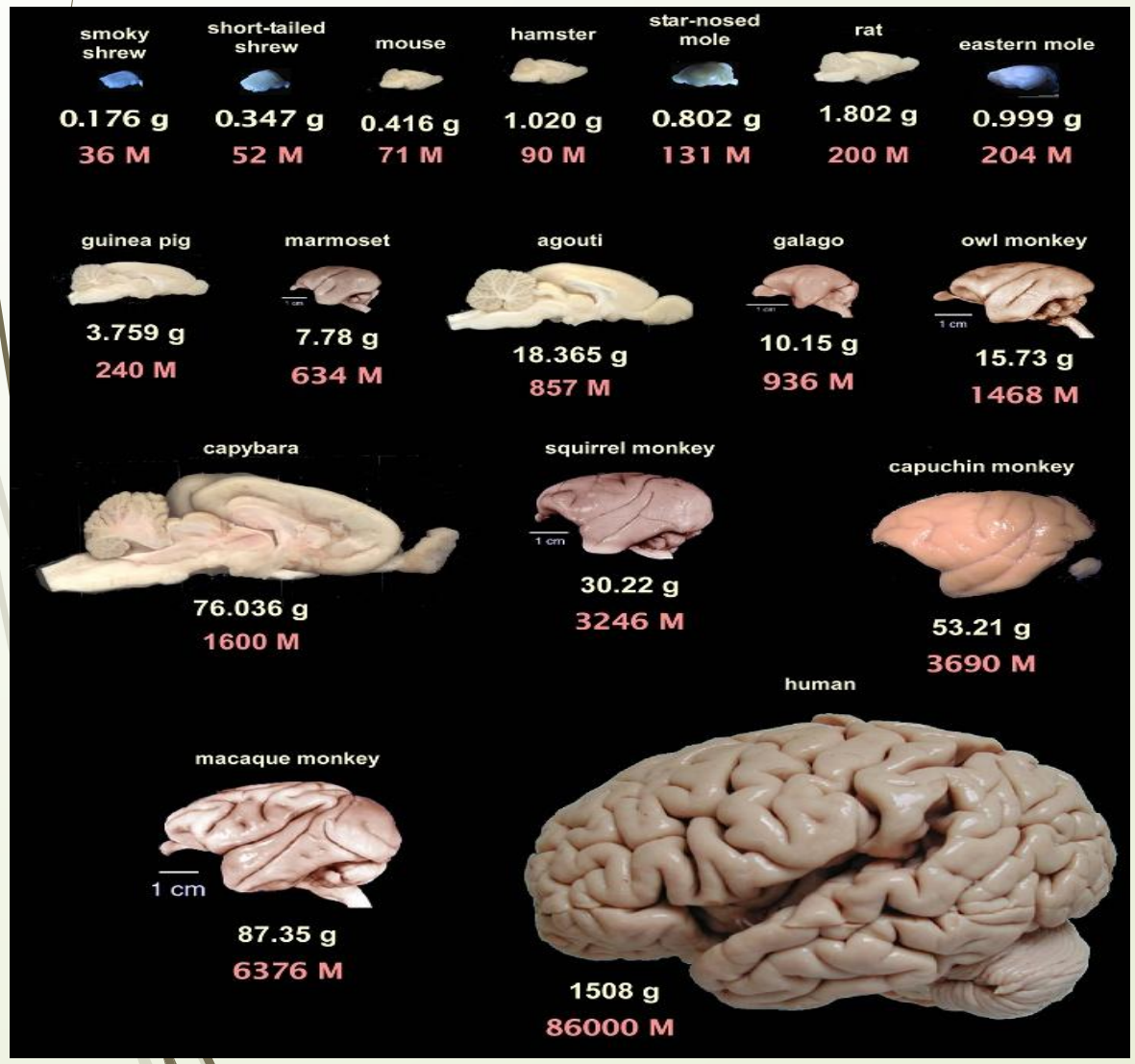
Мозг приобретает новую информацию благодаря эпигенетике, а расплачивается «генетикой»?

Эпигенетические факторы определяют не только уровень экспрессии генов, но и степень «защищенности генома», от мутаций, мобильных элементов

Связь, **как правило,** обратная

Деметилирование, деконденсация хроматина – повышение экспрессии генов и снижение устойчивости к мутагенам

Крушинский А.Л. Плата за решение задачи: биофизические предпосылки и возможные эволюционные последствия // Российский журнал когнитивной науки. 2015. Т. 2. № 1. С. 52 – 61.



Мутагенез – процесс случайный. Защитить может увеличение числа нейронов.

Это происходит в эволюции.

Чем больше нейронов, тем слабее будет зависимость продолжительности жизни от их работы.

Рисунок из статьи:

Suzana Herculano-Houzel (2009) The human brain in numbers: a linearly scaled-up primate brain.

Ген, отличающий человека от высших приматов, увеличивает эффективность производства нейронов из одного пула стволовых клеток

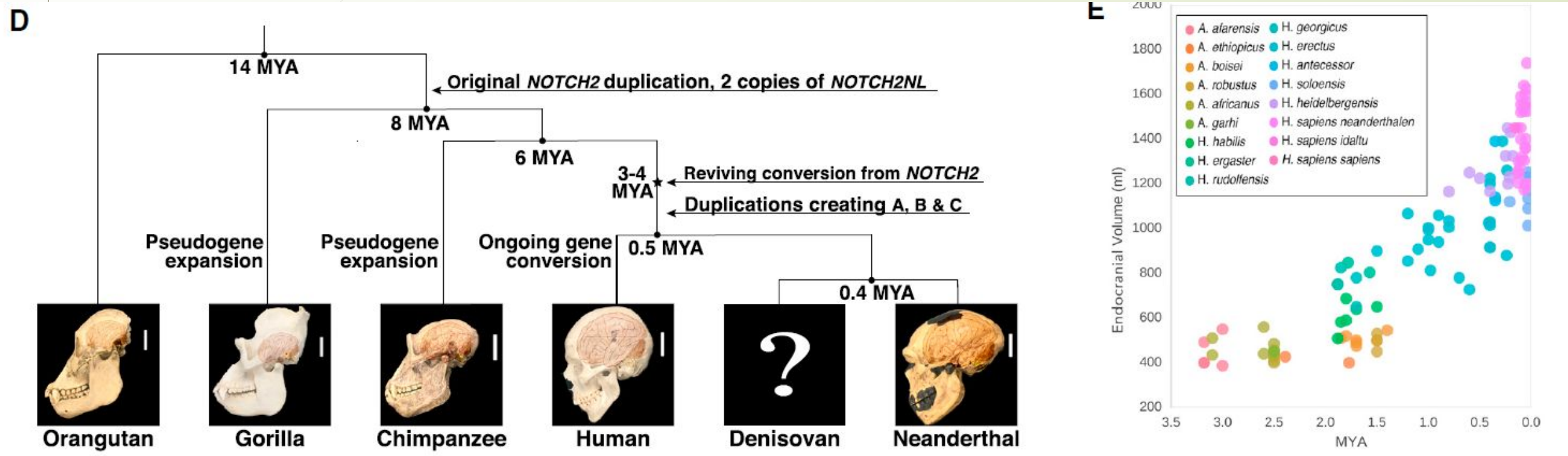
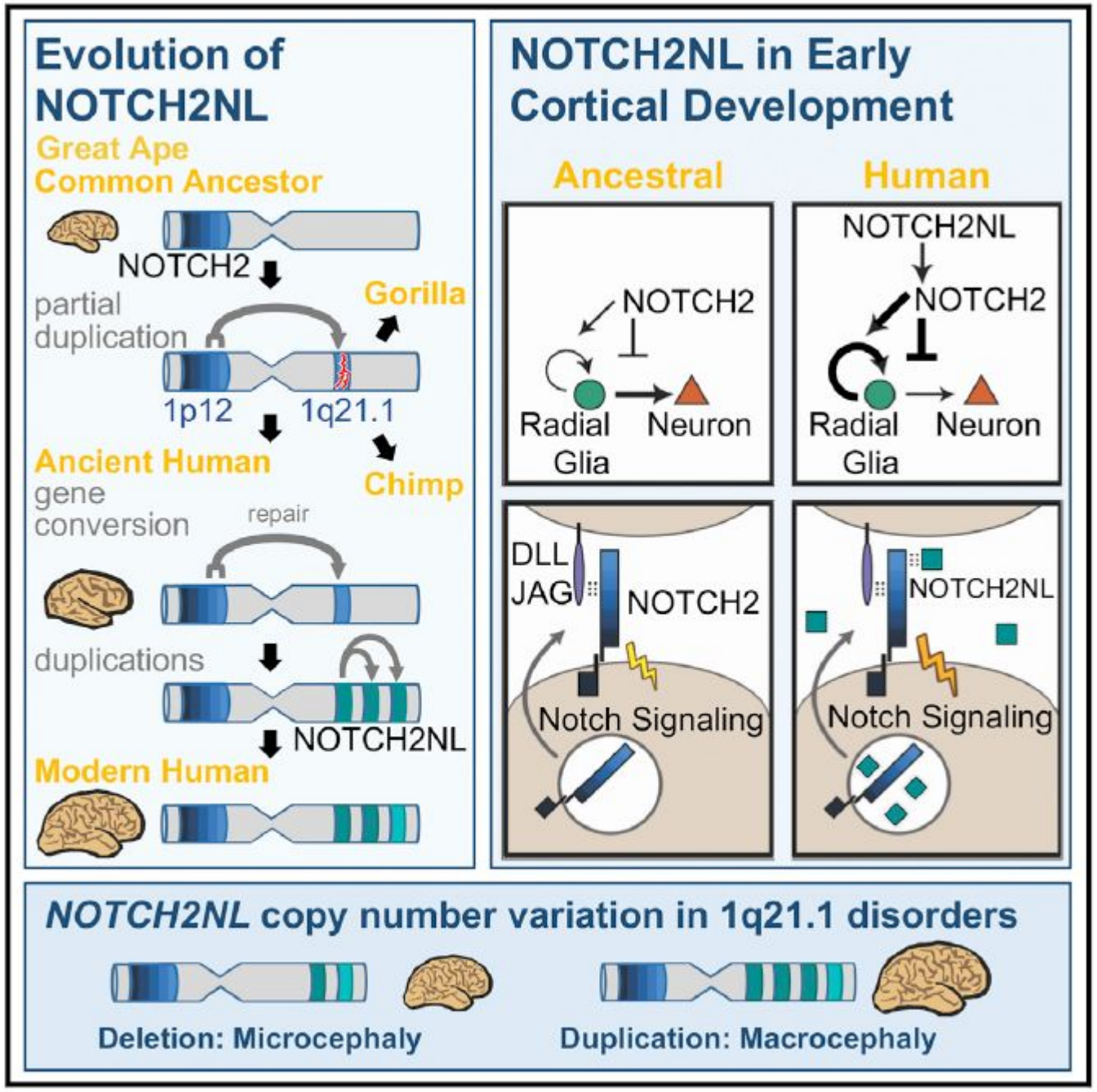
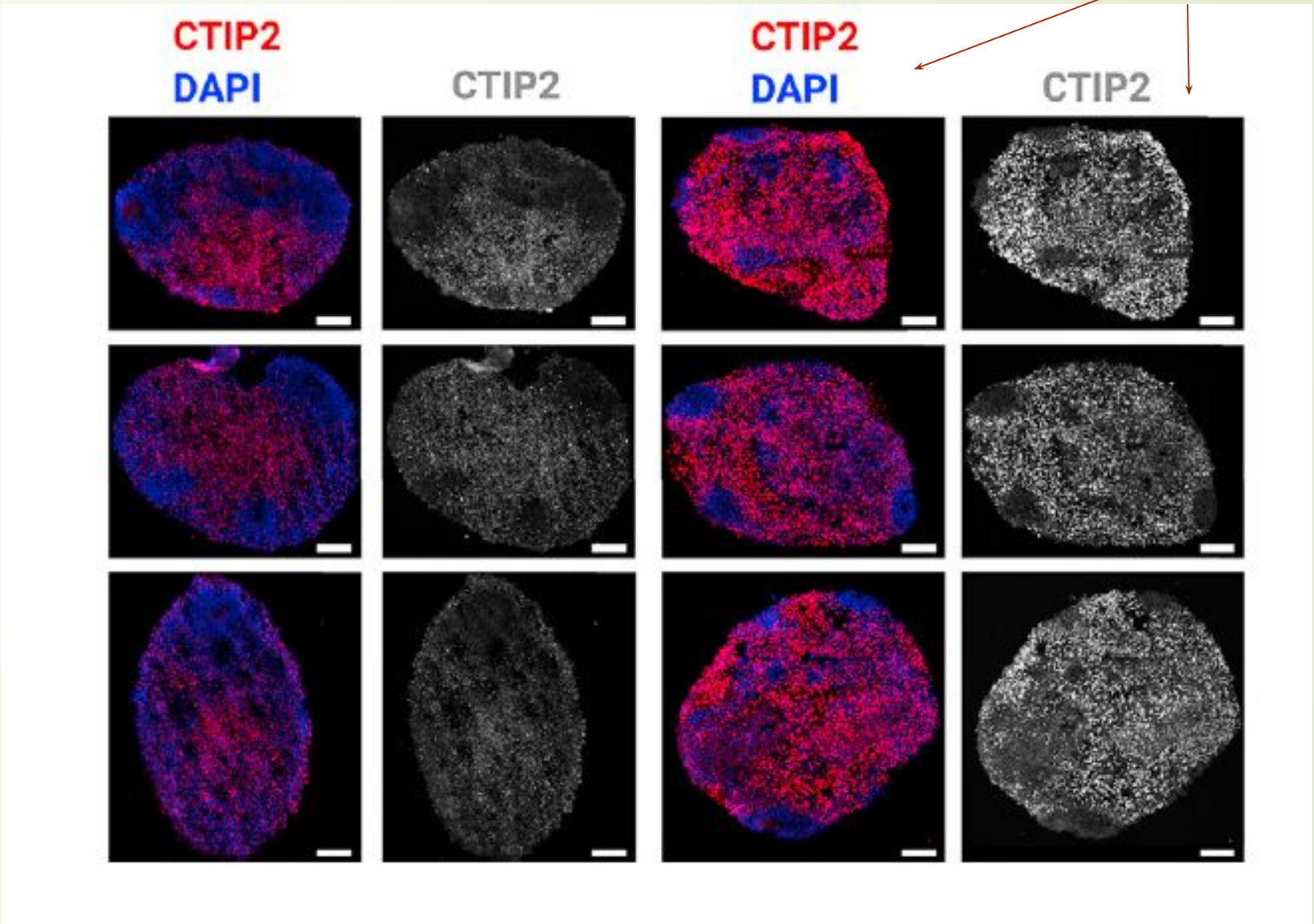


Figure 2. Evolutionary Analysis of NOTCH2NL-like Genes Reveals that Only Human NOTCH2NL Genes Encode NOTCH-Related Proteins

"Human-Specific NOTCH2NL Genes Affect Notch Signaling and Cortical Neurogenesis" by Ian T. Fiddes, et al., *Cell*. Published May 31 2018. **doi:**10.1016/j.cell.2018.03.051

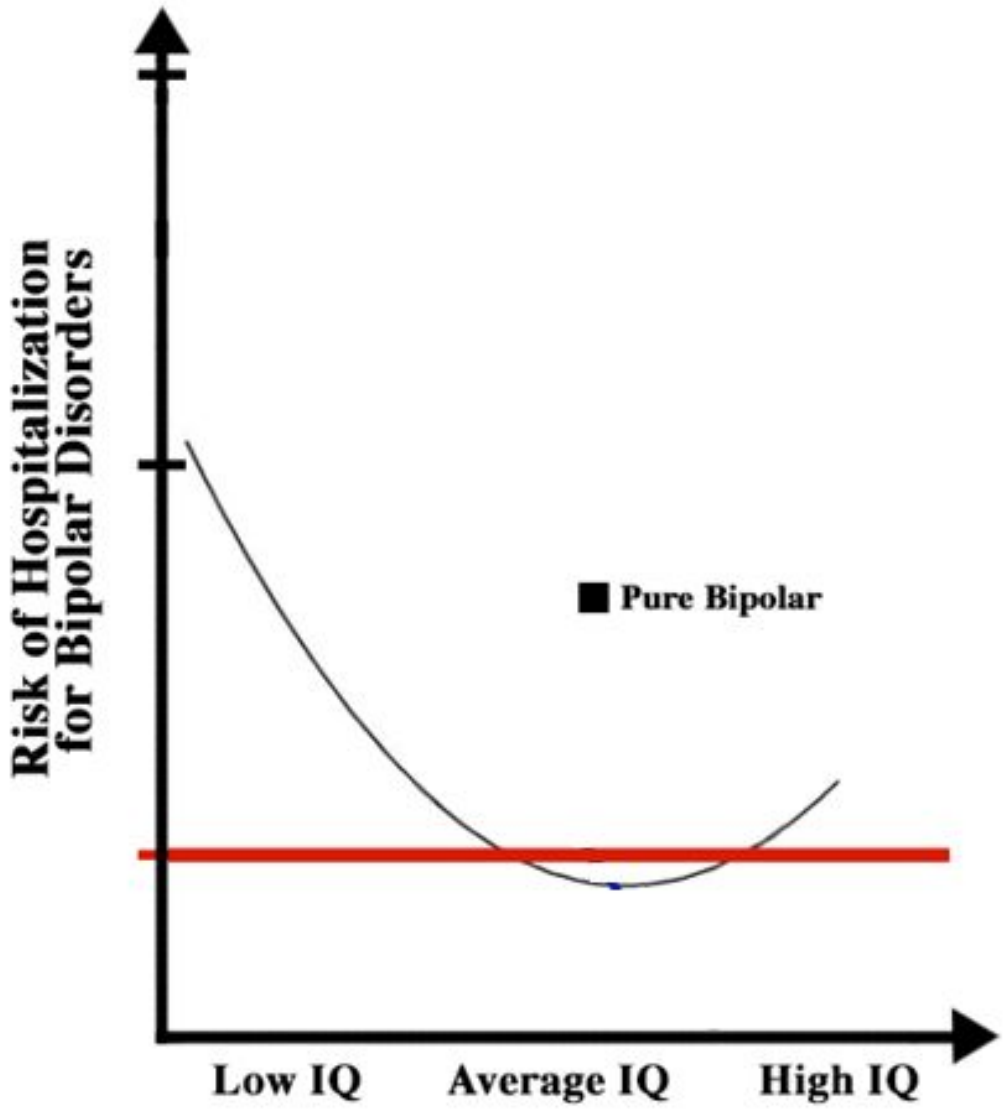

Evolution of NOTCH2NL
Great Ape Common Ancestor
NOTCH2
partial duplication
Gorilla
1p12
1q21.1
Ancient Human
Chimp
gene conversion
repair
duplications
NOTCH2NL
Modern Human
NOTCH2NL in Early Cortical Development
Ancestral
Human
NOTCH2
Radial Glia
Neuron
NOTCH2NL
NOTCH2
Radial Glia
Neuron
DLL
JAG
NOTCH2
Notch Signaling
NOTCH2NL
Notch Signaling
NOTCH2NL copy number variation in 1q21.1 disorders
Deletion: Microcephaly
Duplication: Macrocephaly

Преждевременное появление нейронов в органоидах с выключенным геном NOTCH2NL



Увеличение числа нейронов «увеличивает расстояние между Сциллой и Харибдой»

Но чтобы это сработало, активность должна быть распределена между ними, если часть нейронов неактивна, это все равно, что их нет.



Note: Illustrative graph only - not based on actual data points, but representative of established research on the relationship between IQ and Bipolar Disorders