



Doctoral Thesis

## **The Relationship Between ERCs and Protein Aggregates In the Context of Replicative Aging in *Saccharomyces cerevisiae***

**Author(s):**

Şengör, Hakkı Celalettin Asım

**Publication Date:**

2019

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-b-000375126> →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH NO. 25859

***THE RELATIONSHIP BETWEEN ERCs AND PROTEIN  
AGGREGATES IN THE CONTEXT OF REPLICATIVE  
AGING IN SACCHAROMYCES CEREVISIAE***

A thesis submitted to attain the degree of  
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH  
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

*Hakkı Celalettin Asım ŞENGÖR*

*M.Sc. ETH in Biology  
ETH Zürich*

born on *20.07.1989*

citizen of

TURKEY

accepted on the recommendation of

*Yves Barral, examiner  
Markus Aebi, co-examiner  
Matthias Peter, co-examiner*

*2019*

## Summary

Aging is a universal phenomenon that is even observed in inorganic material. In the inorganic world it is associated with damage induced weariness, yet in the organic world it presents a much more complicated and interesting case.

In biology, aging is defined as the time-dependent decline in vital functions of an organism. This was inherently associated with damage accumulation over time. However, mounting evidence from recent years have provided data that are a suggestive of an alternative view. They have shown that aging might be coupled with differentiation and non-mendelian trait acquisitions (memory). Therefore, the nature of an aging factor has become more interesting over the years.

Using the unicellular eukaryote *Saccharomyces cerevisiae* I have asked myself a simple question: What causes aging? Two types of molecules have been associated with aging in the last years: extra-chromosomal rDNA circles (ERCs) and protein aggregates. Nevertheless, it is still unknown if the behavior of one affects the other, or if one's effect can be exclusively influential of the other. I asked if age-dependent protein aggregation and ERCs worked together or separately. By using mutants that decrease age-dependent protein aggregation (APOD), I have observed that ERC retention is significantly altered. My results indicate that when cells fail to collect protein aggregates into one location with the help of HSP40 family chaperone Hsp42, a pathway including mitochondrial signaling is activated and the formation of the nuclear diffusion barrier is suppressed. Consequently fewer DNA-circle-attached NPCs are retained in the mother nucleus. This leads to the sharing of aging factors such as ERCs with the progeny. Additionally, a similar effect on DNA-circle segregation can be induced by changing the external nitrogen-source of the cells. My results suggest that APOD formation serves a protective role for the progeny. Furthermore, these data indicate that mitochondria are involved in sensing cytoplasmic stress and nuclear compartmentalization during mitosis.

I conclude by proposing that the aging phenotypes seen in mutants with decreased protein aggregation is actually caused by effects that include ERCs. I also show that protein aggregation is part of heat-induced ethanol tolerance, and regulated by protein chaperons. Together with these results I end with a proposal that cellular aging actually is not irreversible damage accumulation, but rather an *adaptation fatigue* experienced by cells.

## Zusammenfassung

Alterung ist ein universales Phänomen, welches man sowohl in der inorganischen Welt als auch in der organischen Welt beobachten kann. Alterung in der inorganischen Welt bezeichnet die Beschädigung von Material, während es in der organischen Welt einen viel mehr komplizierten und interessanten Verlauf des Lebens beschreibt.

In der Biologie ist die Alterung als die zeitabhängige Abnahme der Lebensfunktionen definiert. Die natürliche Schlussfolgerung aus dieser Definition war, dass Zellen über die Zeit beschädigte Moleküle akkumulieren, welche schliesslich zum Tod führen.

Dennoch zeigten verschiedene Experimente in den letzten Jahren, dass eine alternative Hypothese den Alterungsprozess besser erklären könnte. Es wurde gezeigt, dass Alterung sehr eng mit Differenzierung und der Aneignung neuer, adaptiver Merkmale wie zelluläre Gedächtnisbildung verknüpft ist. Deshalb wurde Alterungsforschung zunehmend interessanter.

Mit Hilfe unseres Modellorganismus, der einzelligen *Saccharomyces cerevisiae*, habe ich mir die folgende Frage gestellt: "Was verursacht Alterung?". Zwei Arten von Biomolekülen sind als Alterungsfaktoren zu bezeichnen, nämlich die sogenannten extrachromosomalen r-DNS Ringe (ERR) und die Proteinaggregate. Aber es ist uns Wissenschaftler immer noch unbekannt, ob ein Faktor einen Einfluss auf die Alterung der Zellen haben kann, ohne den anderen Faktor zu beeinflussen. Mit dieser Arbeit versuche ich die Frage zu beantworten, was geschieht, wenn es weniger alterungsabhängige Proteinaggregate in der Zelle gibt, was man mit Hilfe einiger Mutationen ermöglichen kann. In dem Fall, in welchem es weniger alterungsabhängige Proteinaggregate gibt, habe ich beobachtet, dass die ERRs nicht mehr gleich stark in der Mutterzelle zurück gehalten werden wie in Wildtyp-Zellen. Meine Beobachtungen und Resultate zeigen, dass das Fehlen oder Vorhandensein nur weniger alterungsabhängiger Proteinaggregate in der Zelle eine Signalkaskade aktiviert, die durch die mitochondriale Signalwirkung die nukleare Diffusionsbarrierestärke unterdrückt. Ein ähnlicher Effekt kann auch mit Hilfe verschiedener Metaboliten verursacht werden. Schlussendlich möchte ich betonen, dass alterungsabhängige Proteinaggregate eigentlich die Zelle und ihre Nachkommen schützen. Die Mitochondrien dienen als Stresswahrnehmer des Zytoplasmas, und als Steuerer der Kernkompartimentalisierung während der Zellteilung.

Meine Schlussfolgerung aus der Arbeit ist, dass nicht eine verringerte Menge an Proteinaggregaten zu einem langlebenden Phänotypen in entsprechend mutierten Zellen führt, sondern die verringerte Zahl an akkumulierten ERRs. Weiterhin zeige ich, dass die Proteinaggregation auch an hitzeverursachten Ethanoltoleranz beteiligt ist, und dass die Proteinaggregation durch Proteinchaperone reguliert wird.

Schliesslich postuliere ich, dass die Zellen nicht wegen akkumulierten Beschädigungen altern, sondern an einer Anpassungsermüdung.