

Genetica dell'invecchiamento in *Drosophila*



Genetica dell'invecchiamento in *Drosophila*

1917-18 - Loeb e Northrop dimostrano che la temperatura ha un effetto inverso sulla durata della vita e che essa, come altri sistemi fisiologici, è soggetta alle leggi della termodinamica.

Loeb J, Northrop JH. Is there a temperature coefficient for the duration of life?

Proc Natl Acad Sci USA 1916;2:456–457.

ON THE INFLUENCE OF FOOD AND TEMPERATURE
UPON THE DURATION OF LIFE

Jacques Loeb and J. H. Northrop

J. Biol. Chem. 1917 32: 103-121.

Negli anni 20, Pearl e colleghi dimostrano in *Drosophila* che la durata della vita è un carattere ereditario!

Pearl R, Parker SL, Gonzalez BM. Experimental studies on the duration of life. VII. The Mendelian inheritance of duration of life in crosses of wild type and quintuple stocks of *Drosophila melanogaster*. *The American Naturalist* 1923;57:153–192.

Pearl R, Parker SL. Experimental studies on the duration of life I. Introductory discussion of the duration of life in *Drosophila*. *The American Naturalist* 1921;60:481–509.

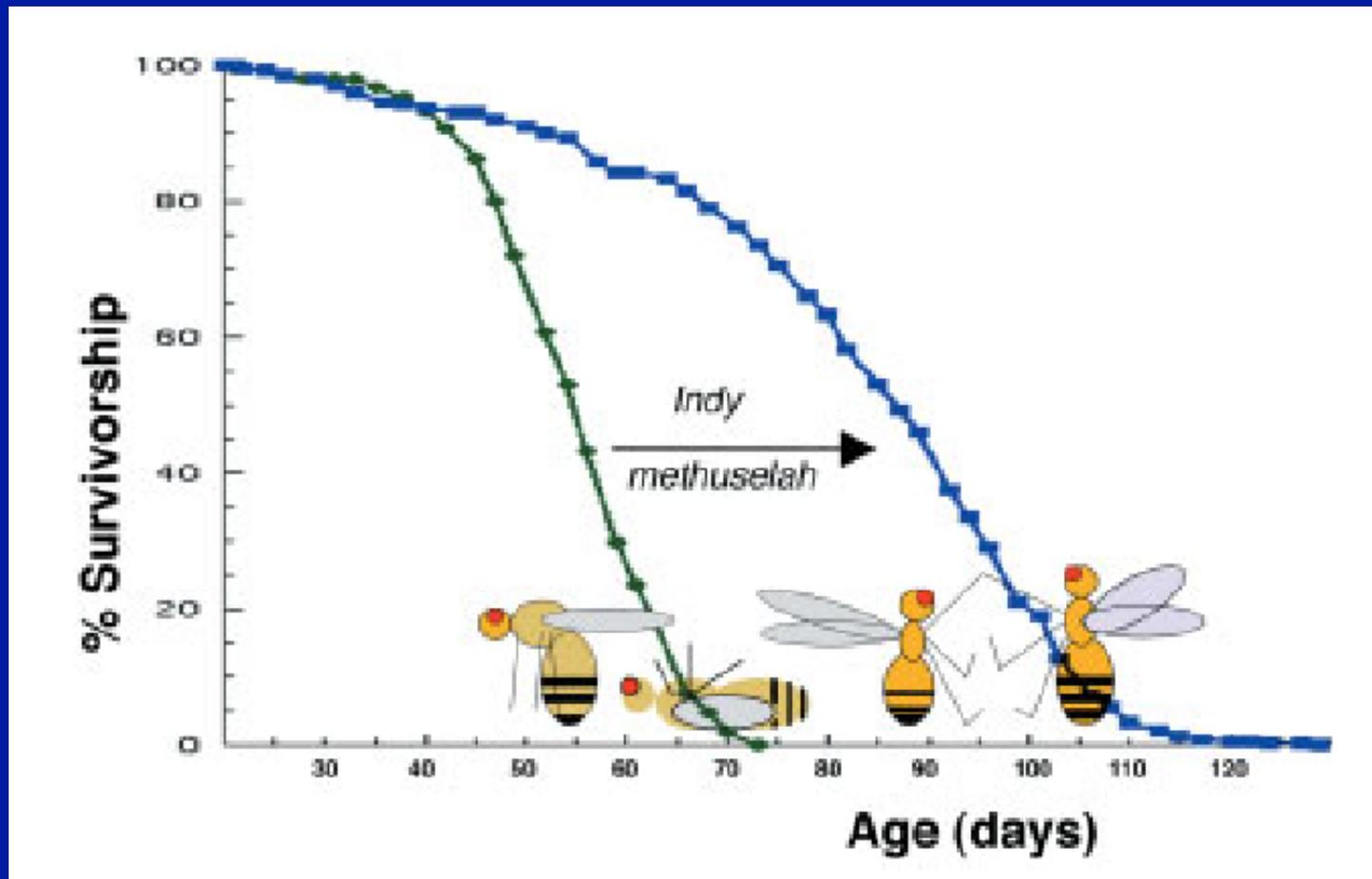
Pearl R, Parker SL. Experimental studies on the duration of life. II. Hereditary differences in duration of life in line-breed strains of *Drosophila*. *The American Naturalist* 1922;56:174–187.

Pearl: teoria del “rate of living”!

Pearl R. The Rate of Living Being an Account of Some Experimental Studies on the Biology of Life Duration. London: University of London Press. 1928

Più il metabolismo è rapido più corta sarà la durata della vita!

Effetti di singole mutazioni sulla durata della vita in *Drosophila*

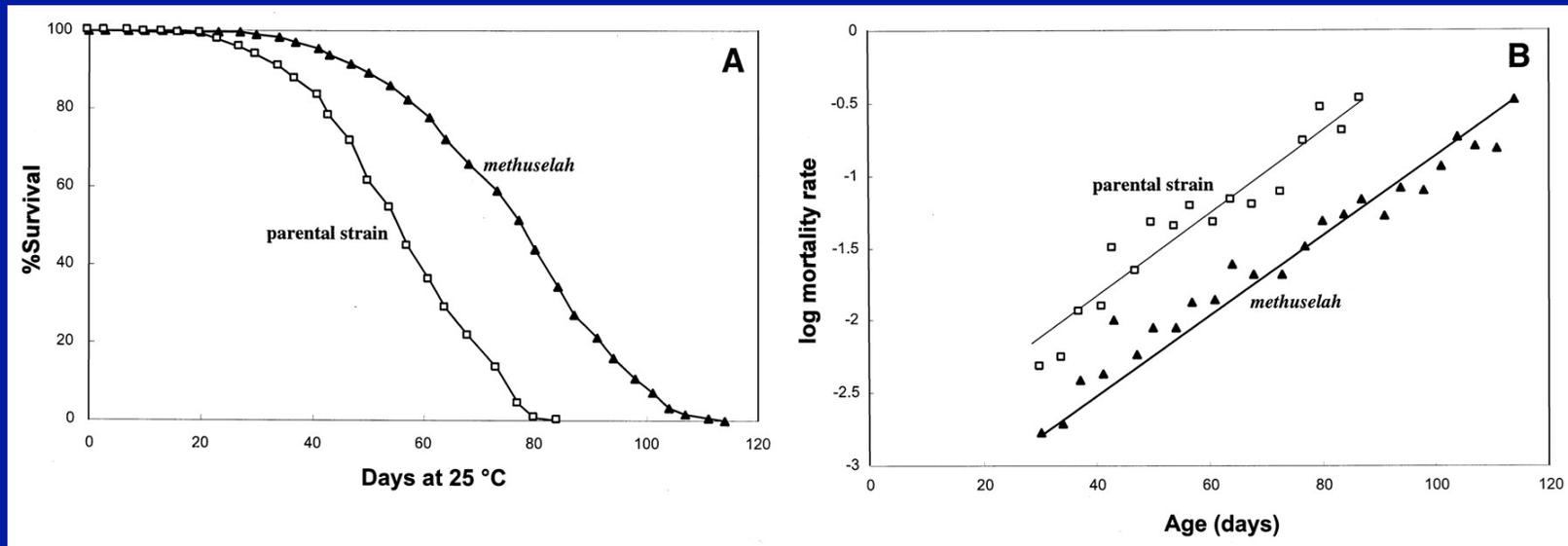


Extended Life-Span and Stress Resistance in the *Drosophila* Mutant *methuselah*

Lin YJ, Seroude L, Benzer S.

Science. 1998 Oct 30;282(5390):943-6.

Figure 1 Life-span extension in methuselah.

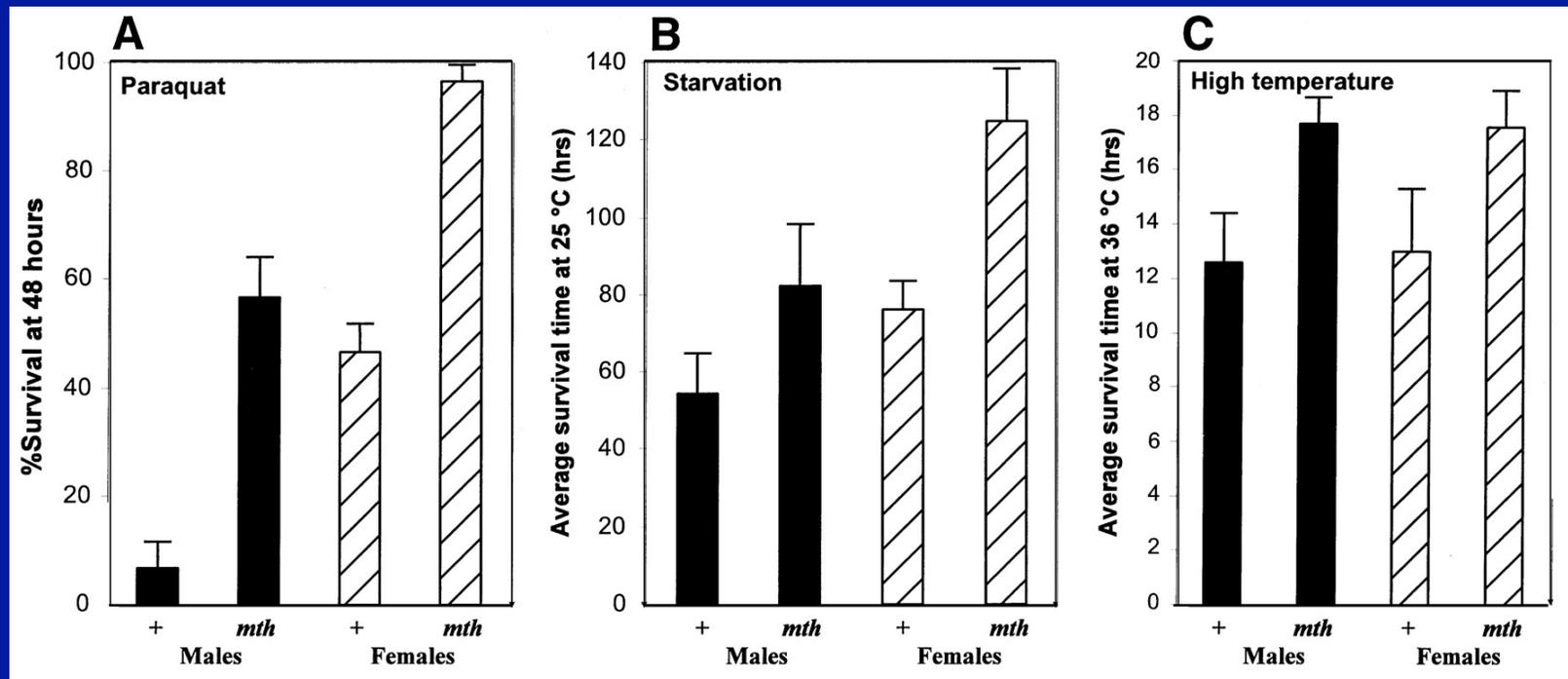


Yi-Jyun Lin et al. Science 1998;282:943-946



I mutanti *mth* sono più resistenti agli stress

Figure 2 Stress responses.



Yi-Jyun Lin et al. Science 1998;282:943-946



Il prodotto di Methuselah (mth) mostra omologie con componenti della famiglia dei recettori della secretina a sette domini (7M) transmembrana

Recettori 7TM

7 domini transmembrana

> 2000 recettori

Presenti in tutti gli eucarioti

Funzioni biologiche diverse

Molecole segnale: proteine, peptidi,
lipidi e altre piccole molecole

Sono state identificate 6 famiglie di
recettori 7TM di cui 3 sono ben
studiate.

Famiglie di recettori 7TM

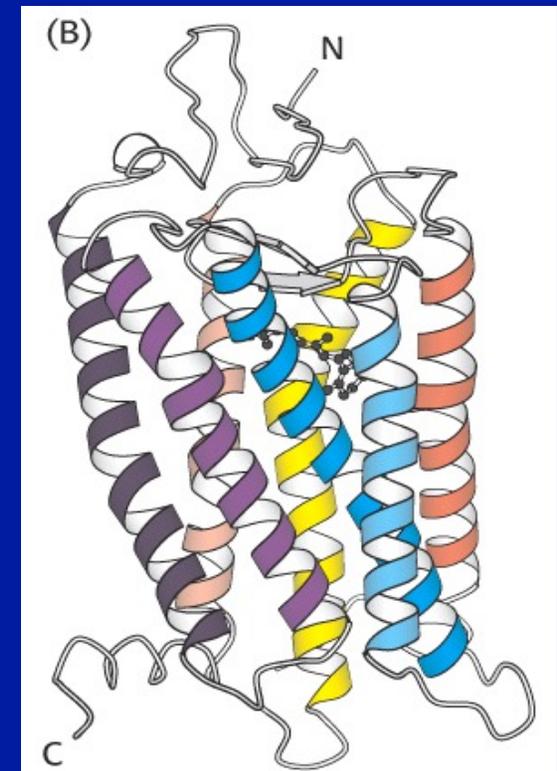
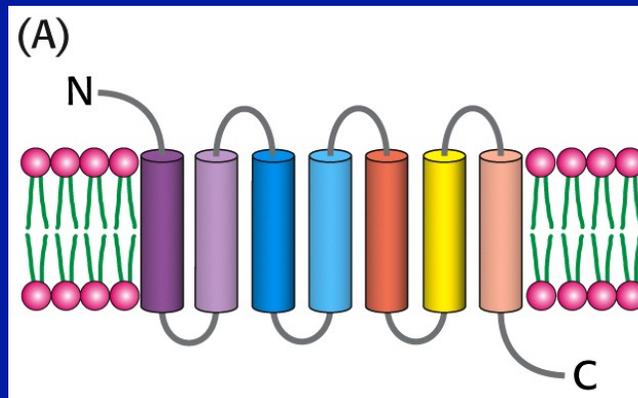
A: include recettori della visione e olfattivi

B: include solo 25 membri (recettori per glucagone, ormoni gastrointestinali, **secretina**, etc.)

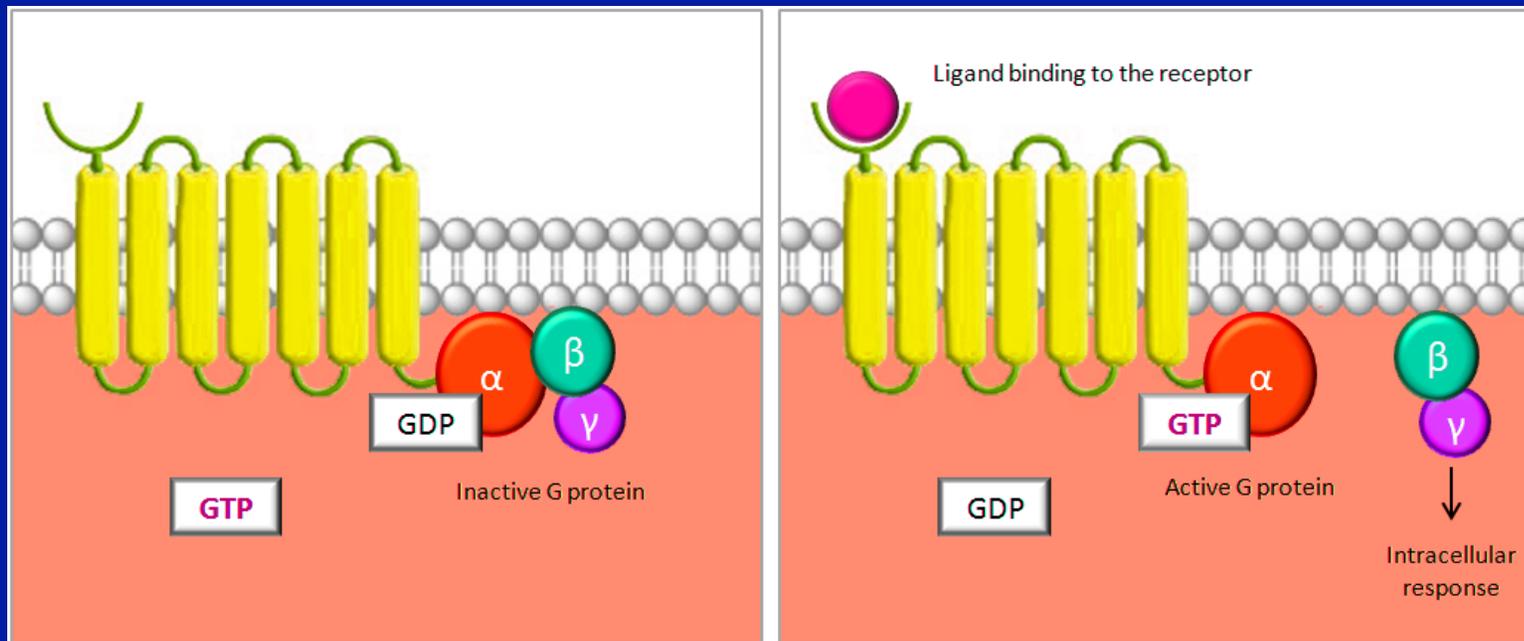
C: piccola famiglia che include recettori del gusto, il recettore del glutammato e il “calcium-sensing receptor”

Recettori 7TM

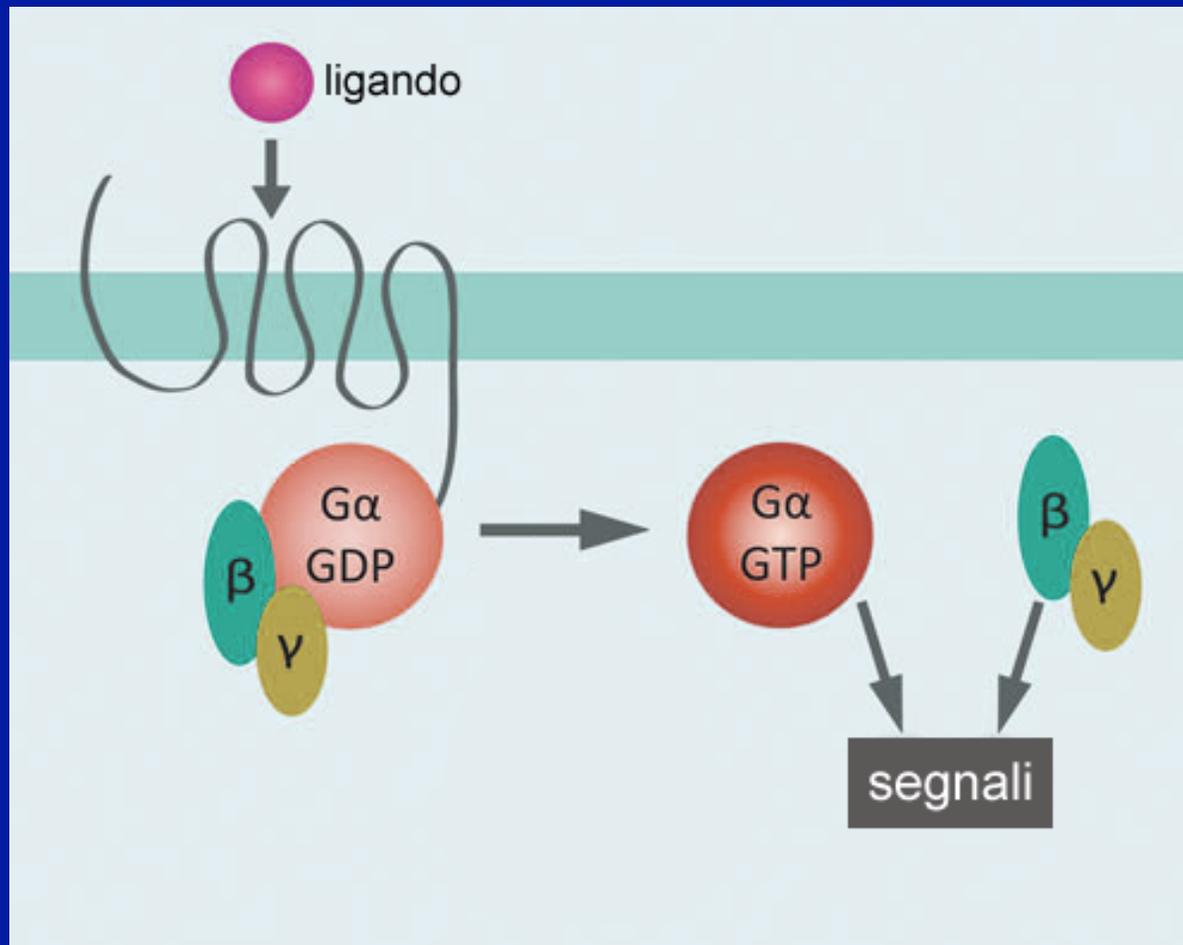
Il recettore lega una molecola segnale extracellulare, subendo un cambiamento conformazionale che consente l'interazione con “effettori a valle” – spesso proteine G-



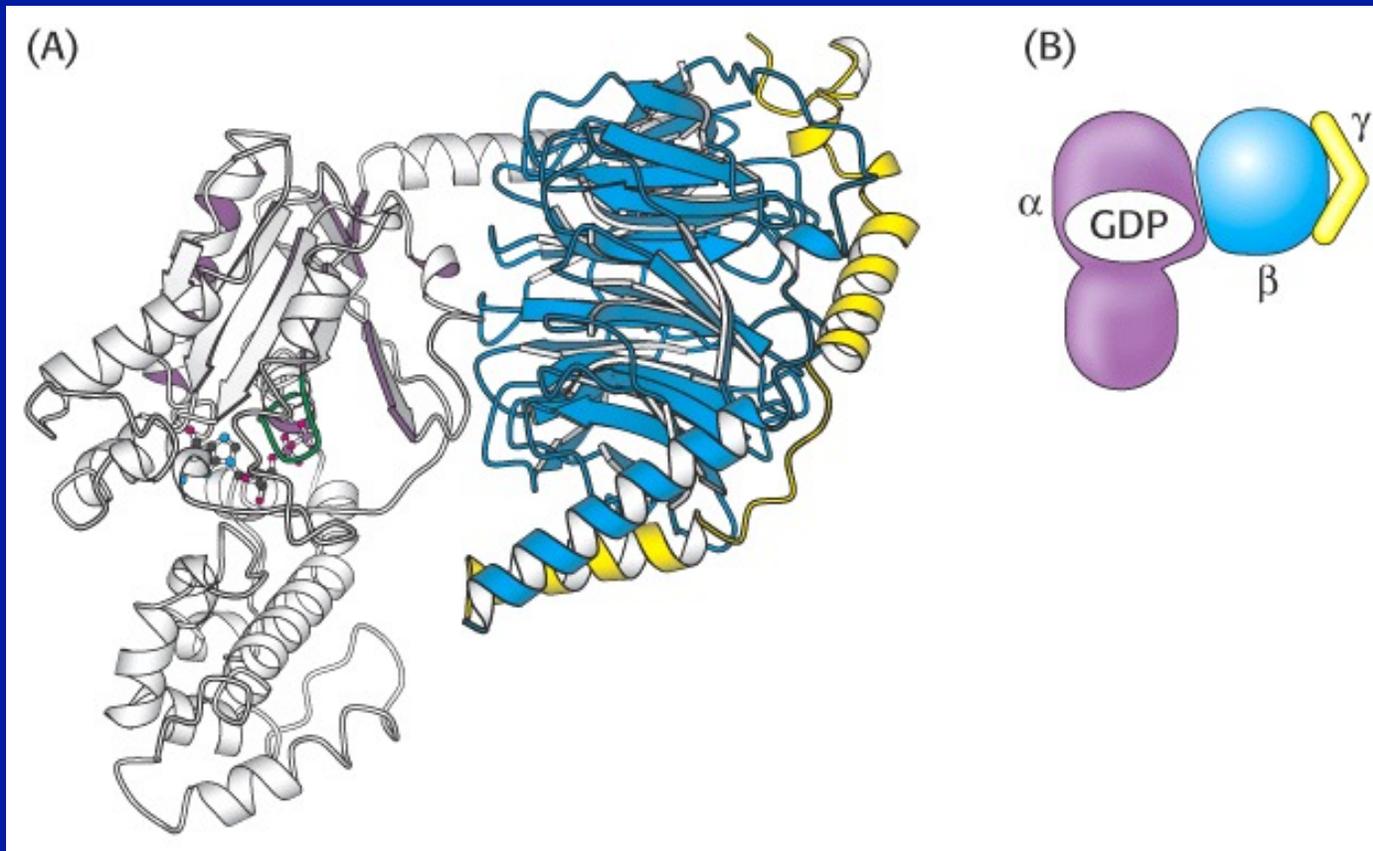
Sono generalmente recettori accoppiati a proteine G (G protein coupled receptor o GPCR)



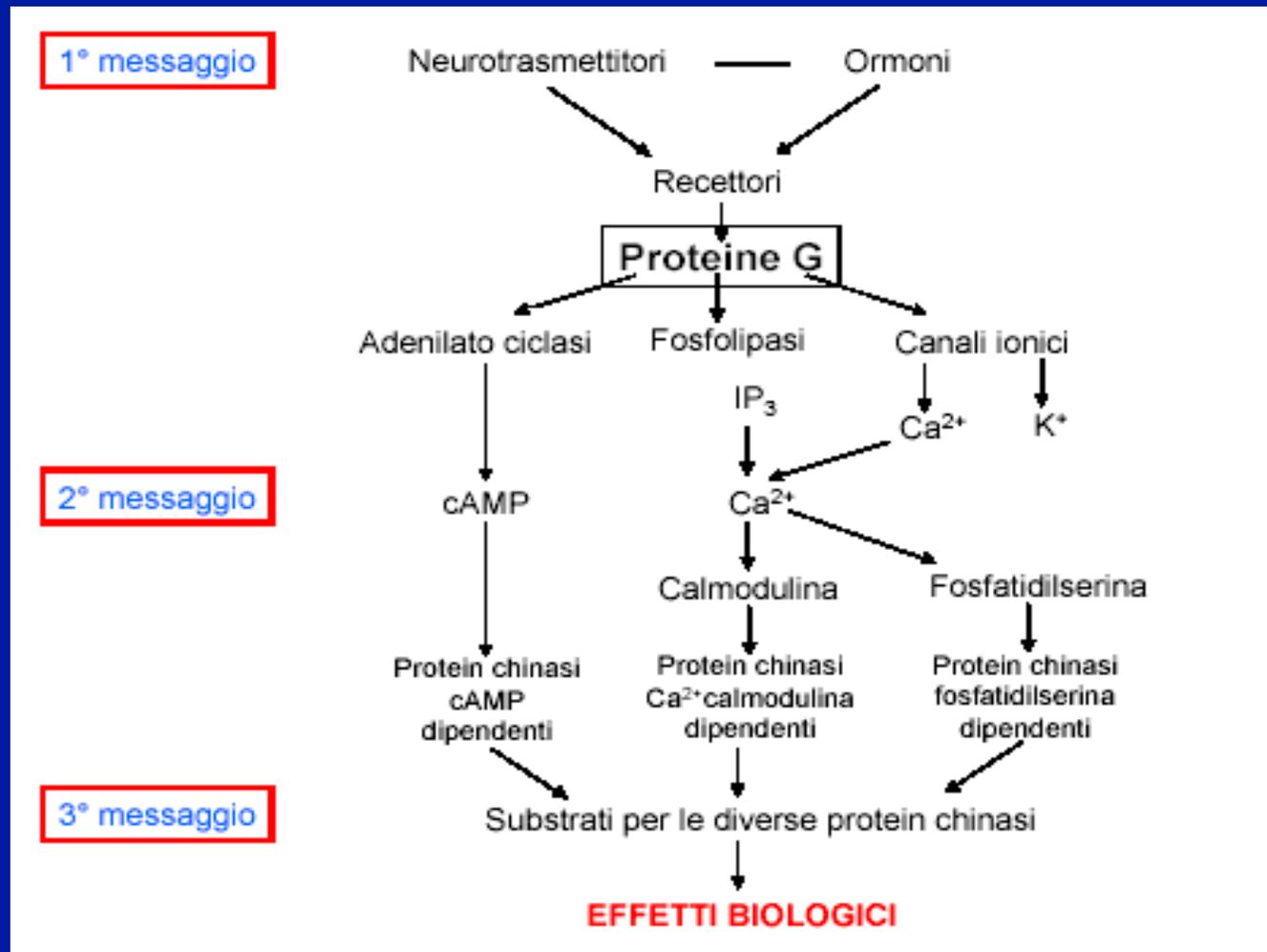
Sono generalmente recettori accoppiati a proteine G
(G protein coupled receptor o GPCR)



Proteine G

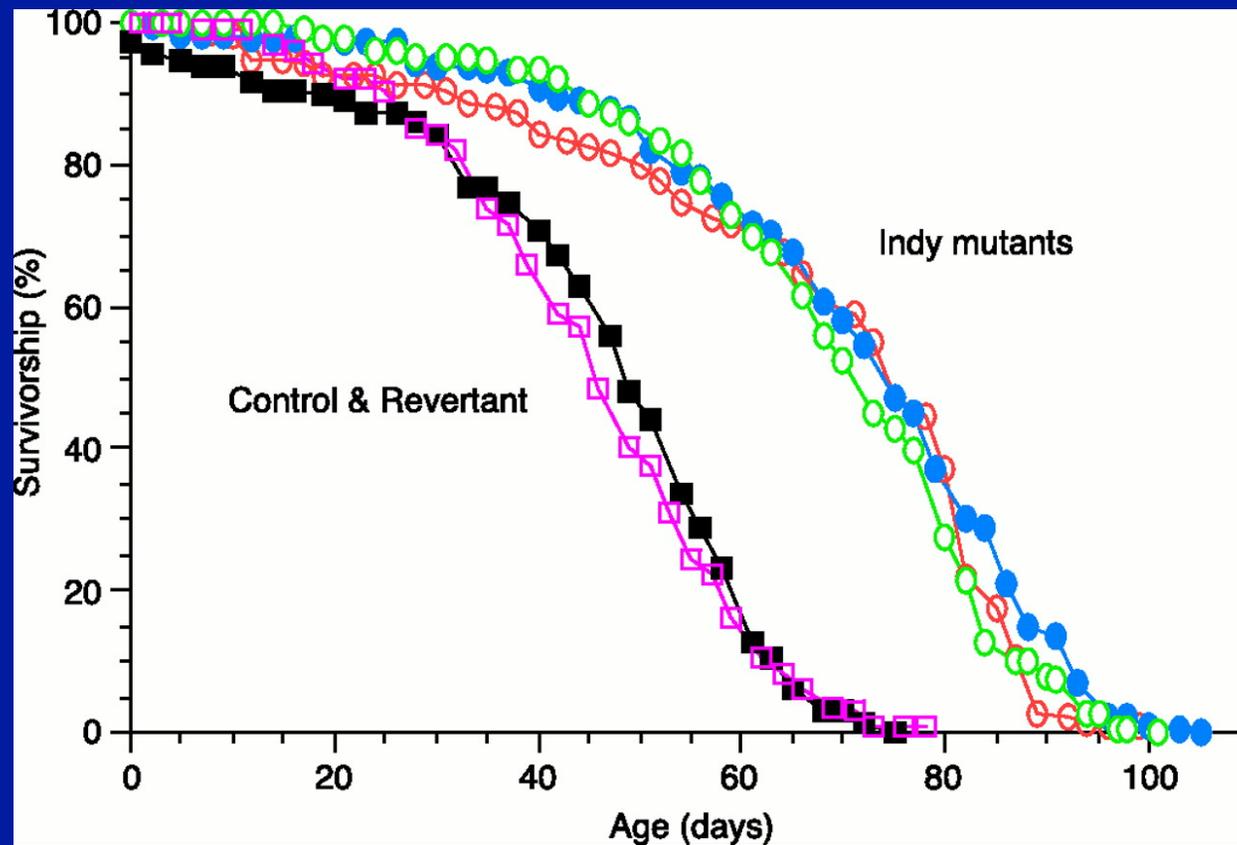


I bersagli dei componenti dissociati delle proteine G sono enzimi (adenilato ciclasi, fosfolipasi) o canali ionici che trasmettono in avanti il segnale



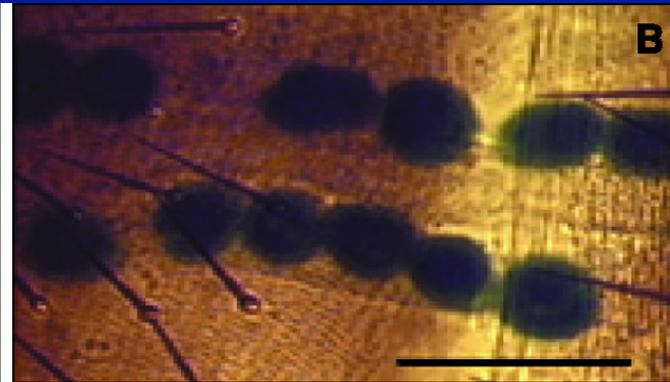
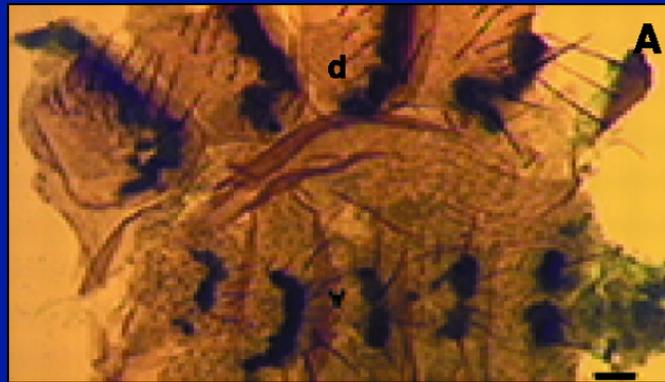
I'm not dead yet (Indy) è omologo a un co-trasportatore dei prodotti intermedi del ciclo di Krebs (succinato, citrato etc) presente nei mammiferi

Extended Life-Span Conferred by Cotransporter Gene Mutations in *Drosophila*

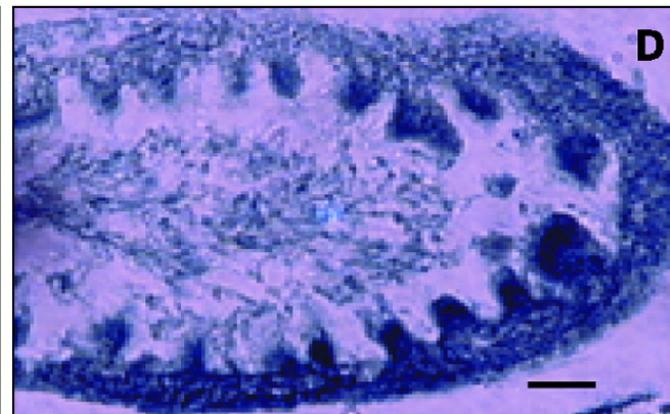


La localizzazione tissutale di Indy nell'adulto suggerisce un suo coinvolgimento nel metabolismo intermedio, assorbimento e deposito in *Drosophila*

enociti



intestino

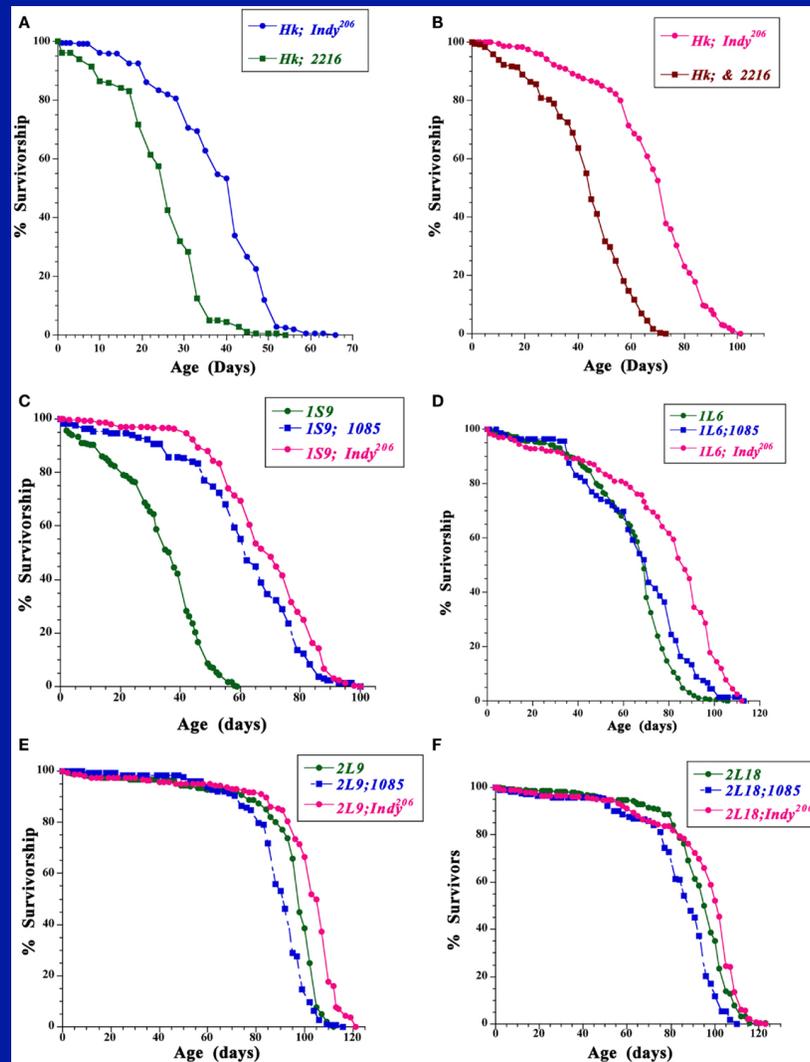


***Indy* mutations and *Drosophila* longevity**

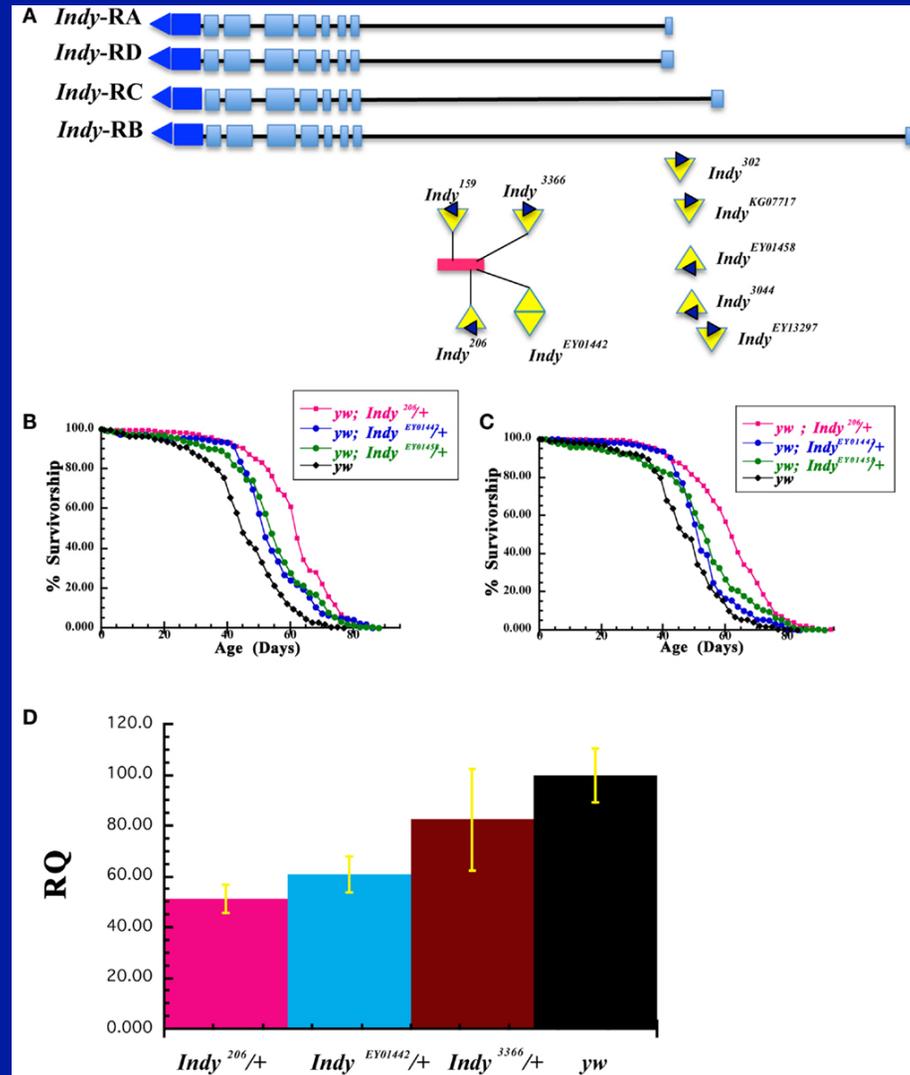
Blanka Rogina, and Stephen L. Helfand

Front. Genet., 08 April 2013

Mutation in the *Indy* gene extends the life span of male and female *Drosophila* in different genetic backgrounds.



Survivorships of different *Indy* mutant alleles in *yw* background



A mutant *Drosophila Insulin Receptor* homolog that extends
Life-Span and impairs neuroendocrine function

M. Tatar et al.

SCIENCE VOL 292 6 APRIL 2001

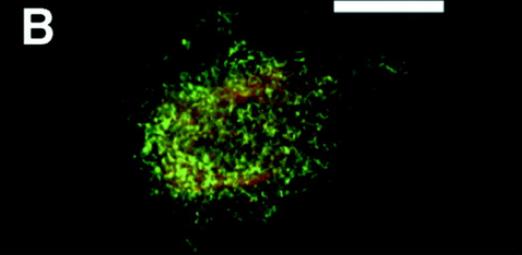
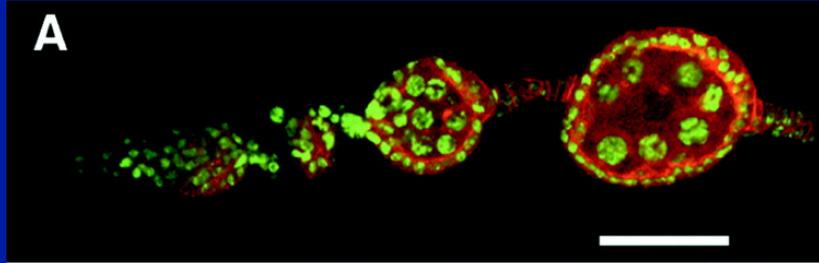
InR è omologo a *daf-2*!

RISULTATI

- Sono state analizzate combinazioni eteroalleleiche di mutazioni InR che producono adulti vitali e nani.
- Tra le combinazioni di quattro diversi alleli, solo le femmine mutanti per una sola di queste combinazioni hanno mostrato un'estensione della longevità.
- I moscerini femmina nani sembrano essere influenzati dal sistema endocrino in quanto l'ormone giovanile sembra essere significativamente ridotto. Infatti, la somministrazione di un analogo di questo ormone, il methoprene, induce la vitellogenesi e reverte il fenotipo di longevità estesa.
- Pertanto, un difetto nella sintesi di questo ormone sembra essere alla base della sterilità e dell'estensione della durata della vita.

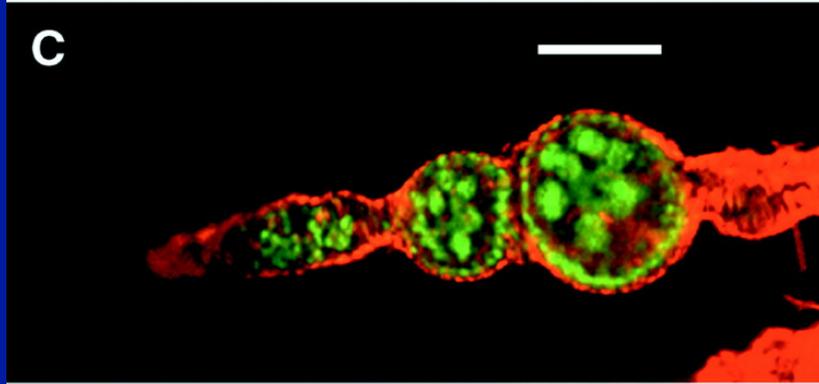
Figure 1 Ovari e ovariole di moscerini femmine wild-type e *InR* nane

WT 4h

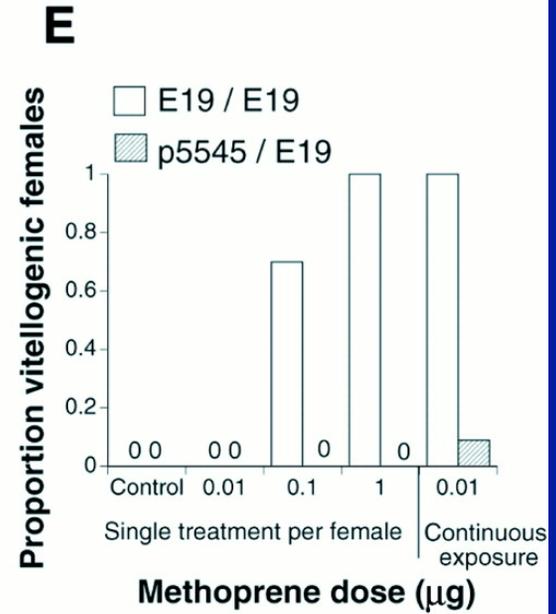
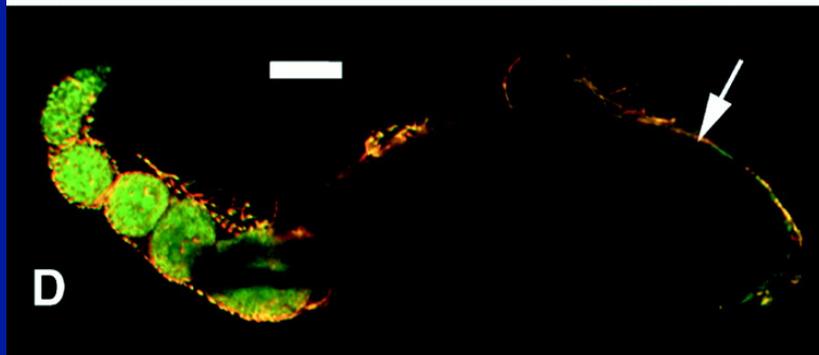


Mut.
24 h

Mut. 11 gg



Mut. 11 gg
+
methoprene

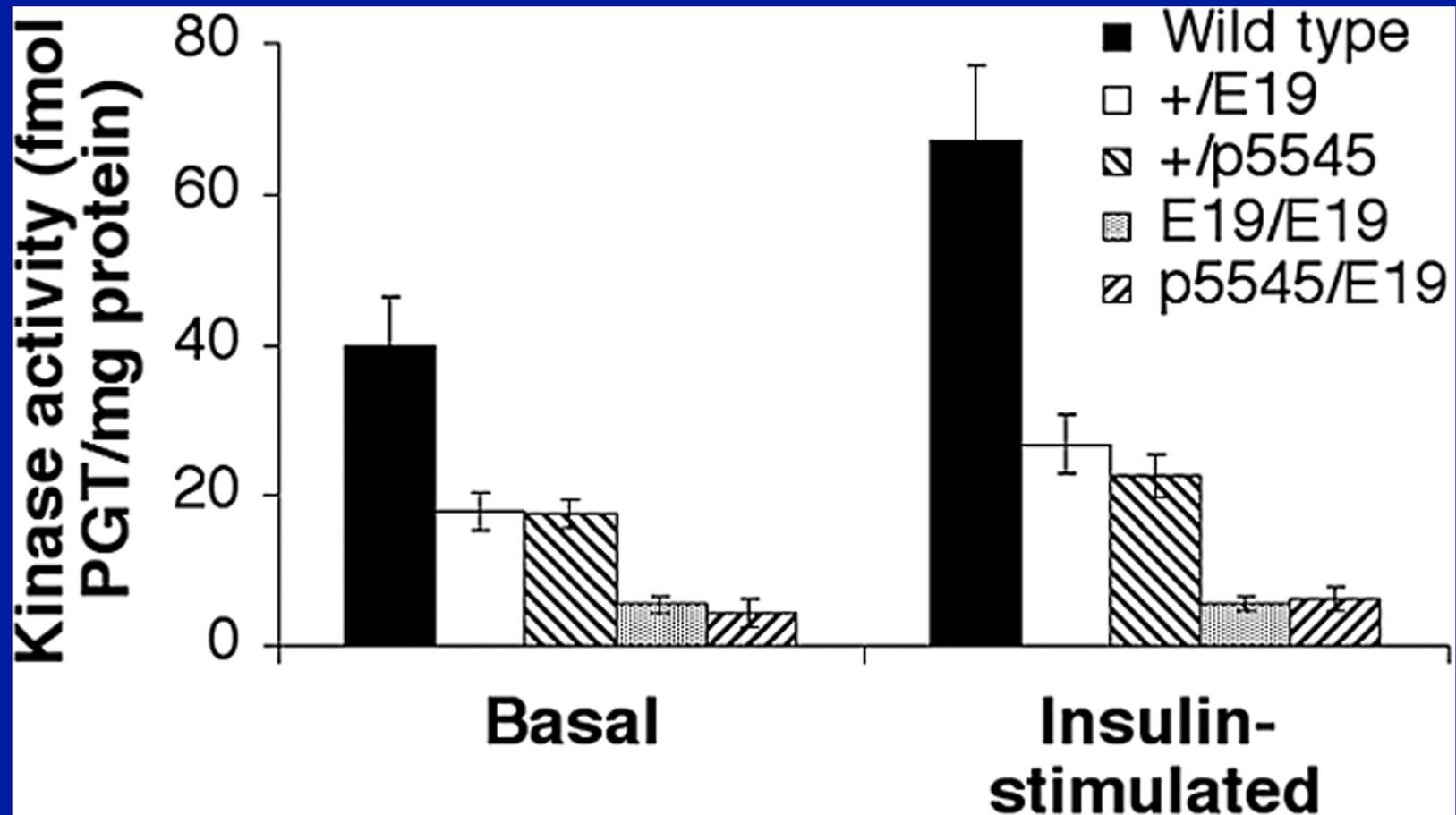


M. Tatar et al. Science 2001;292:107-110

Science

AAAS

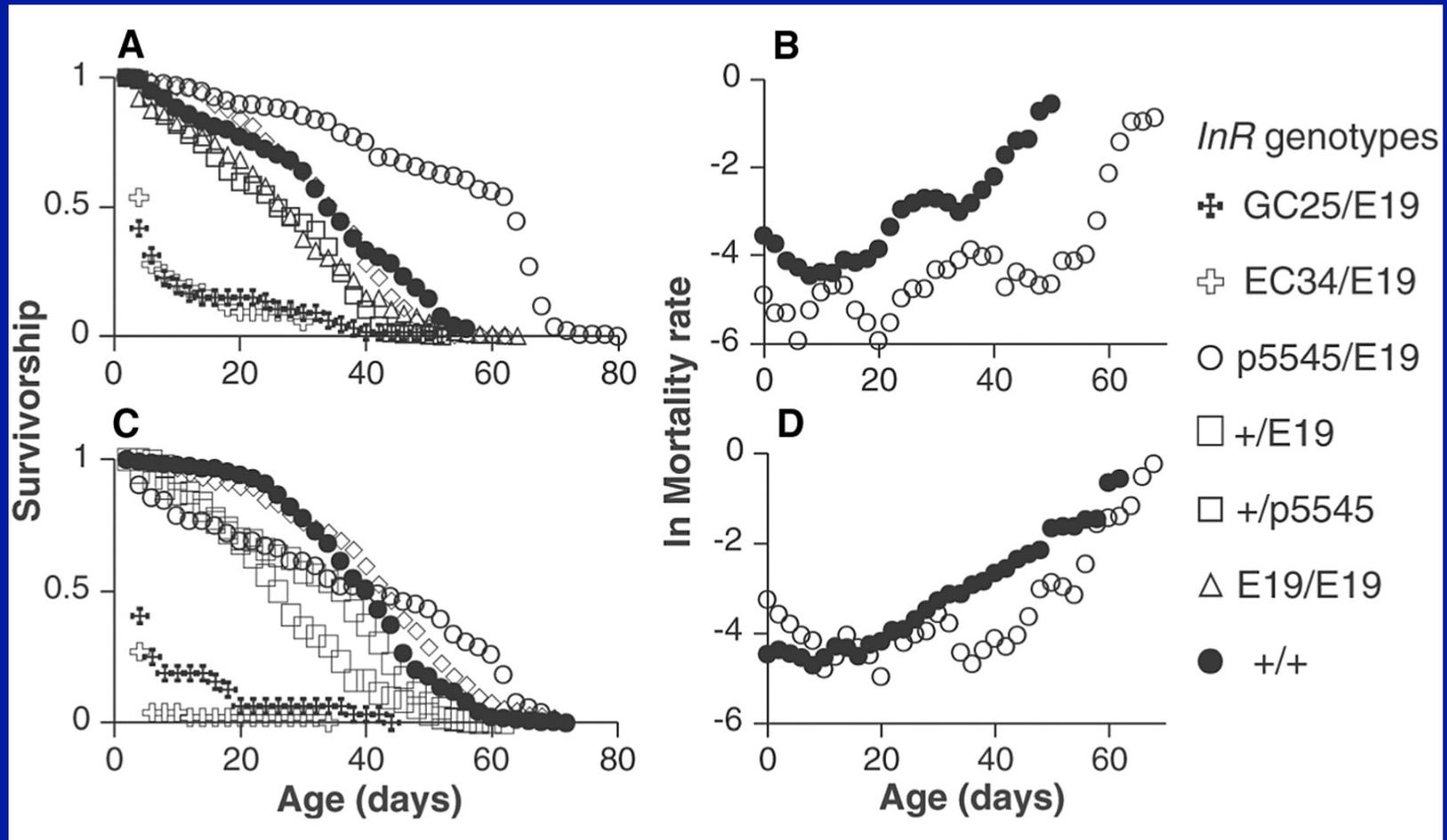
Figure 2 Kinase activity of INR from membranes prepared from adult heads of defined genotypes.



M. Tatar et al. Science 2001;292:107-110

Science
AAAS

Figure 3 Survivorship and age-specific mortality of *InR* mutant genotypes relative to the wild-type coisogenic control.

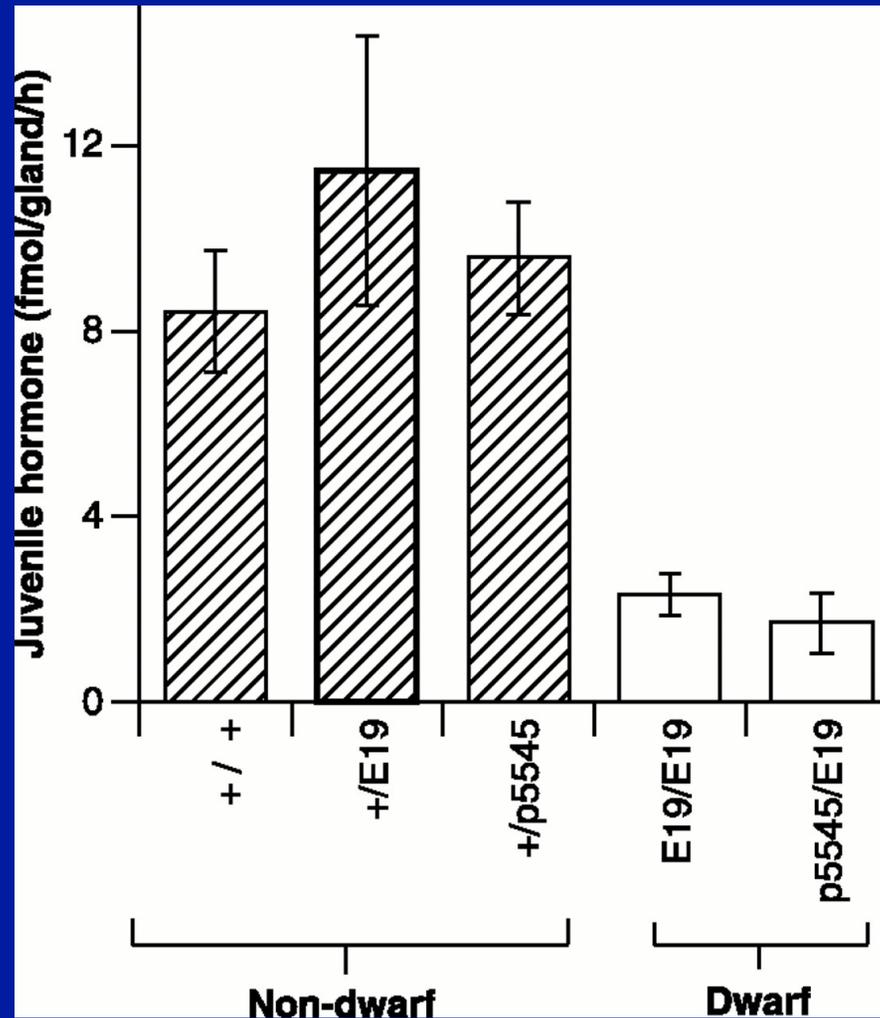


M. Tatar et al. *Science* 2001;292:107-110

Science

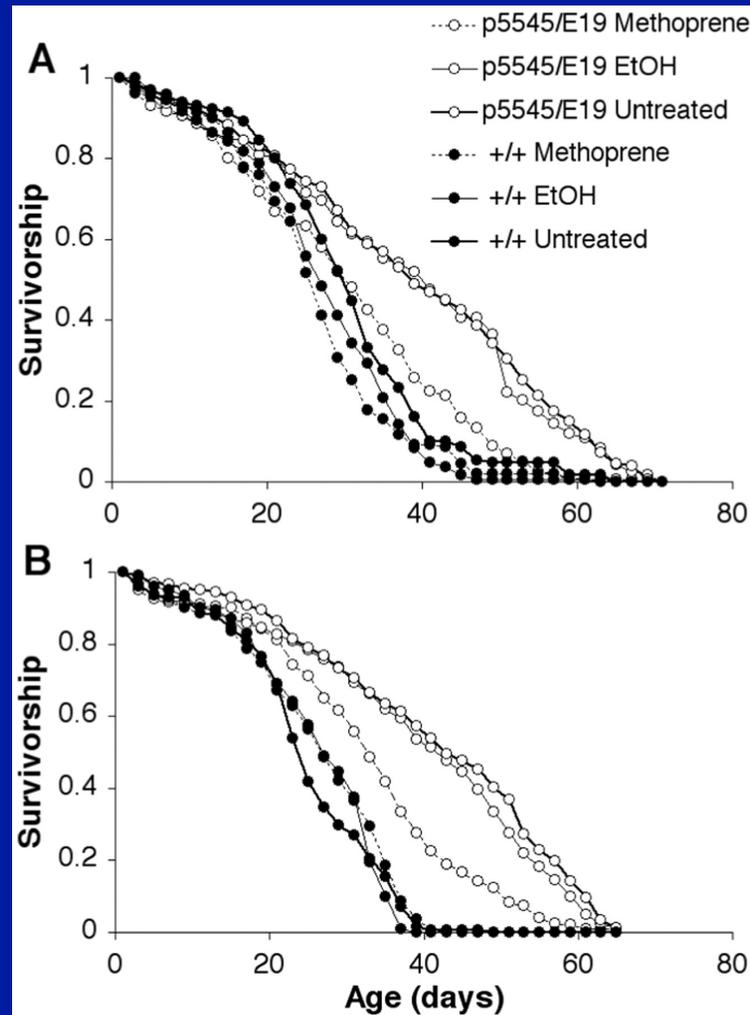
AAAS

Figure 4 Synthesis rates of juvenile hormone (JH) by incubated corpora allata isolated from 2-day-old wild-type and InR mutant females (mean \pm SEM, replicate assays).



M. Tatar et al. *Science* 2001;292:107-110

Figure 5 Survival of female dwarf and coisogenic wild-type cohorts treated with methoprene in ethanol, ethanol (EtOH) only, or no solution.



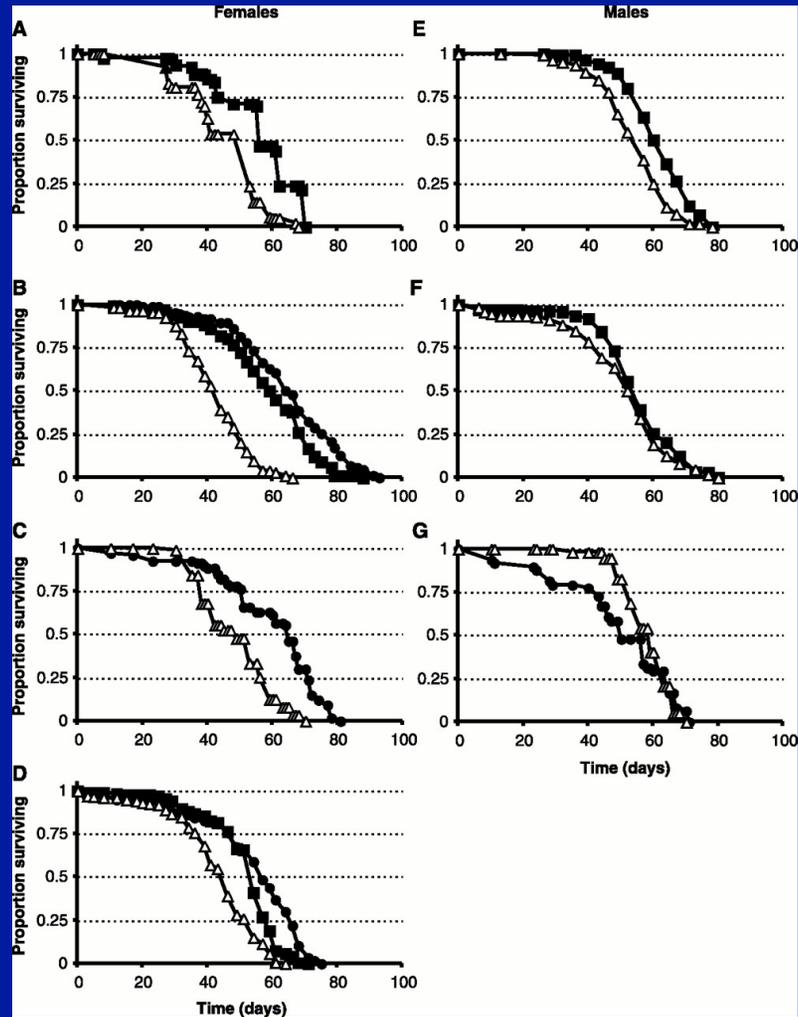
M. Tatar et al. *Science* 2001;292:107-110

Extension of Life-Span by Loss of CHICO, a
Drosophila Insulin Receptor Substrate Protein

David J. Clancy et al.

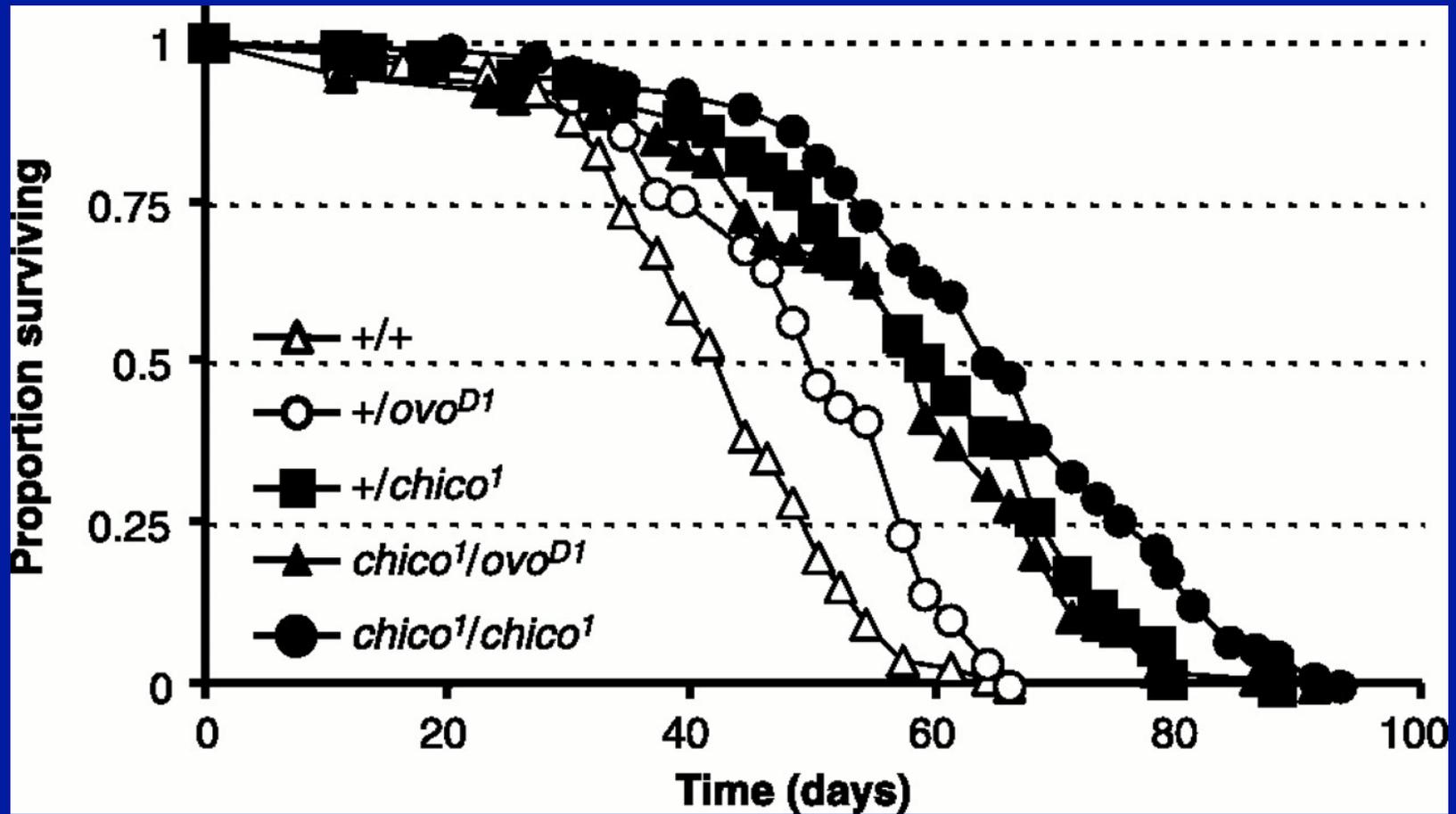
Science 6 April 2001: Vol. 292 no. 5514 pp. 104-106

Figure 1 Effect of *chico1* on life-span.



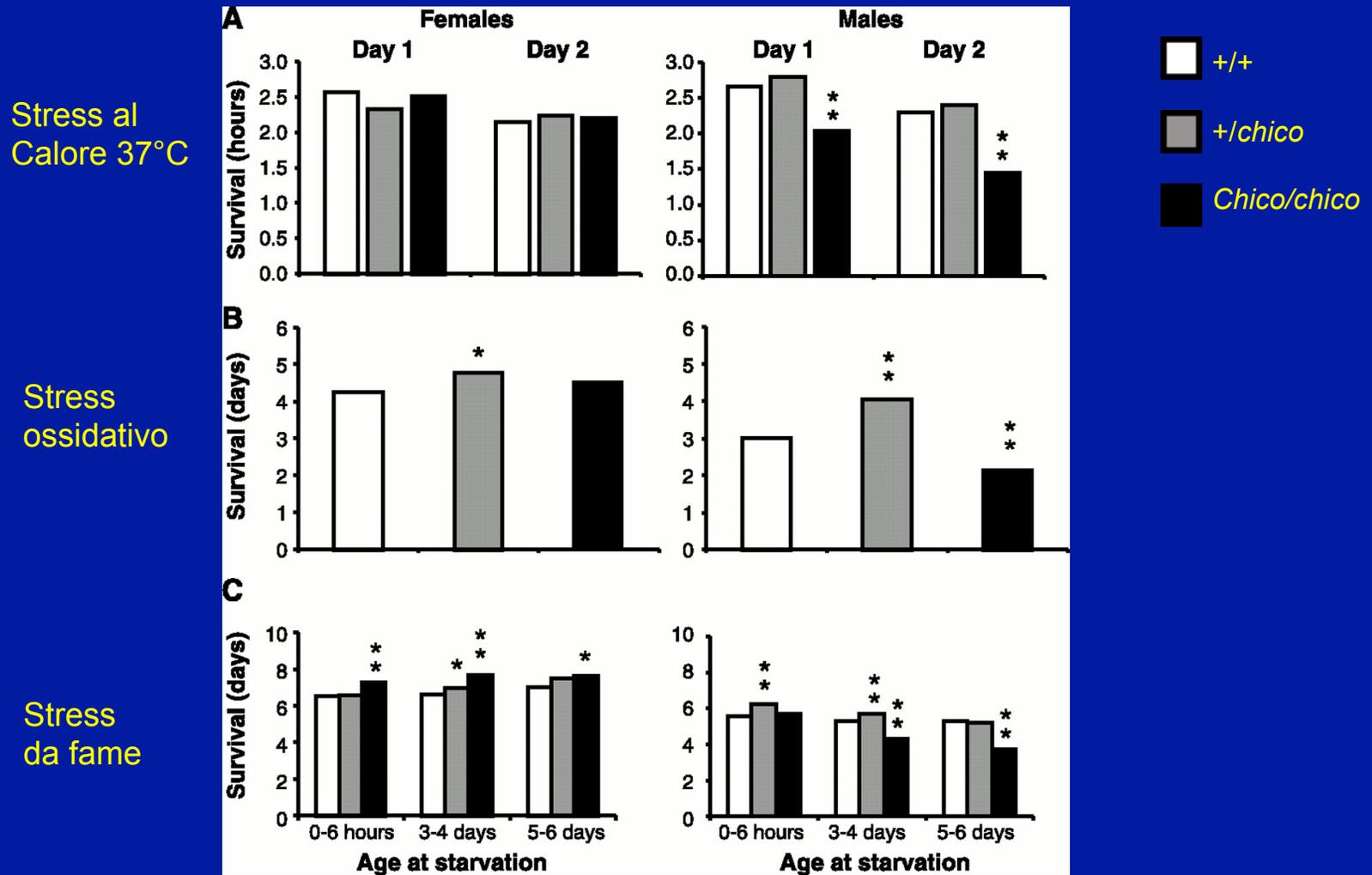
David J. Clancy et al. *Science* 2001;292:104-106

Figure 2 Effects of *chico1* and *ovoD1* on female life-span.



David J. Clancy et al. *Science* 2001;292:104-106

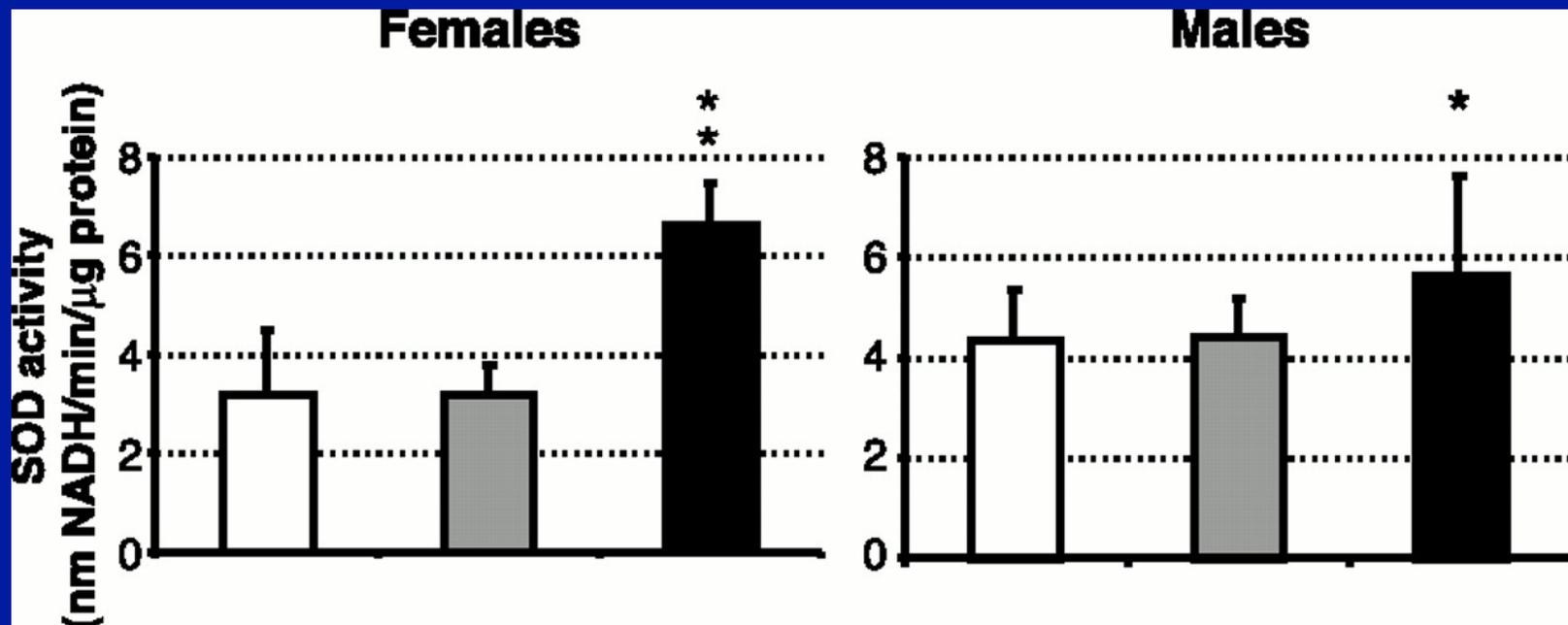
Figure 3 Effect of *chico1* on stress resistance.



David J. Clancy et al. Science 2001;292:104-106



Figure 4 Effect of *chico1* on total superoxide dismutase (Cu/Zn and Mn SOD) activity.



David J. Clancy et al. Science 2001;292:104-106



Conclusioni

Omozigoti per una mutazione nulla di *chico* sono vitali e le femmine mostrano una estensione della durata della vita sia per quanto riguarda la mediana sia per quanto riguarda la massima (48-41%).

Negli eterozigoti sia le femmine sia i maschi mostrano una estensione della longevità.

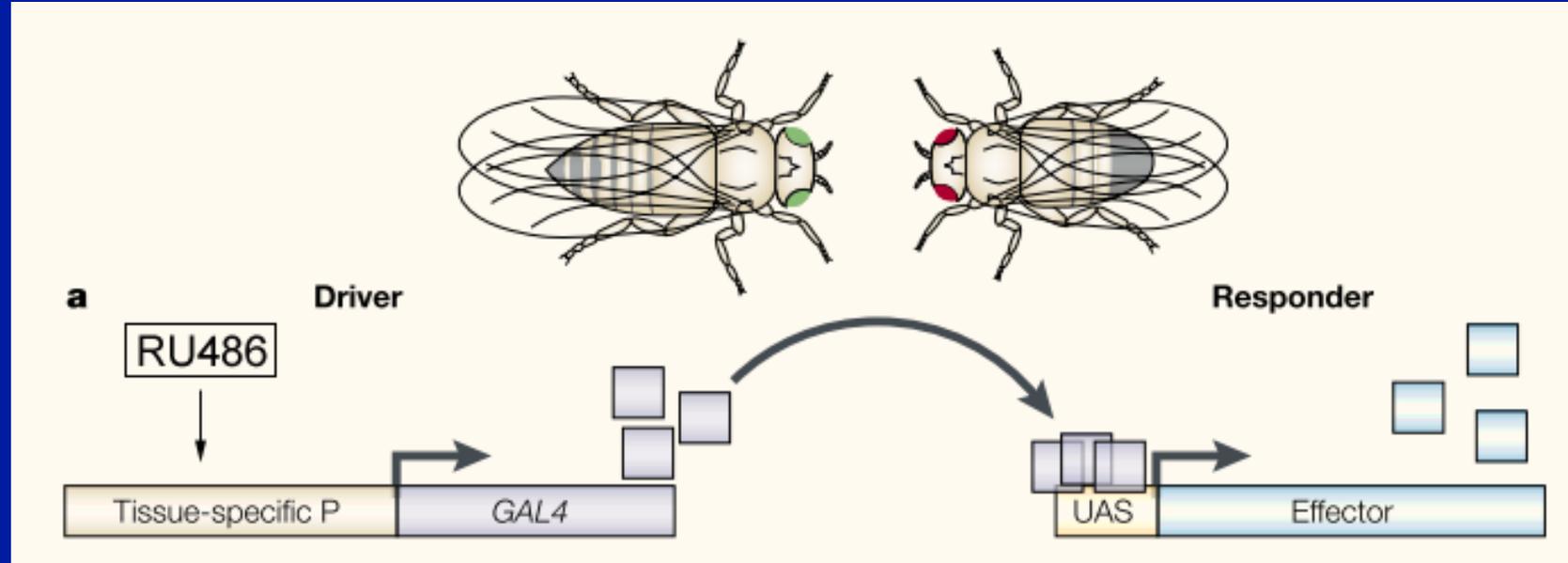
L'estensione della durata della vita osservata nel mutante *chico* non sembra essere correlata alla: sterilità, resistenza agli stress, fenotipo nano

Long-Lived *Drosophila* with Overexpressed
dFOXO in Adult Fat Body

Maria E. Giannakou et al.

SCIENCE VOL 305 16 JULY 2004

Il sistema GAL4 – UAS in Drosophila



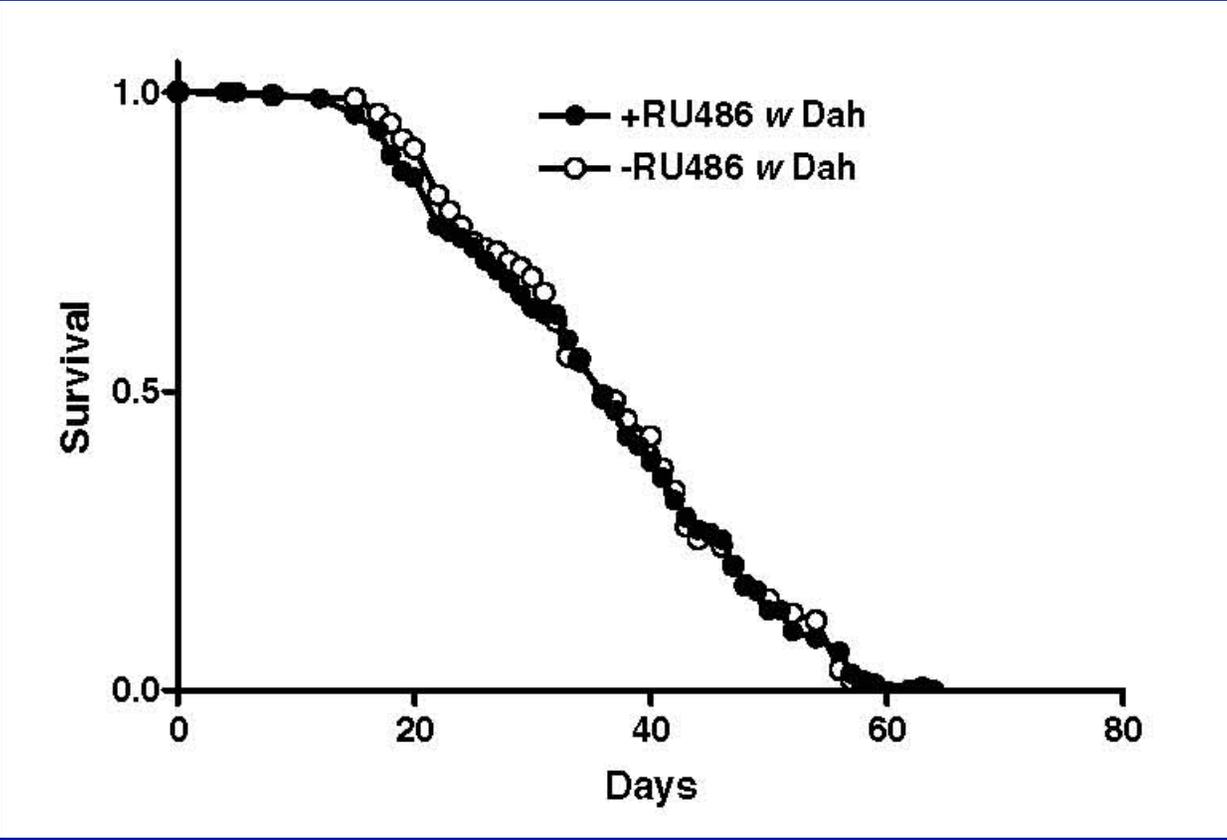
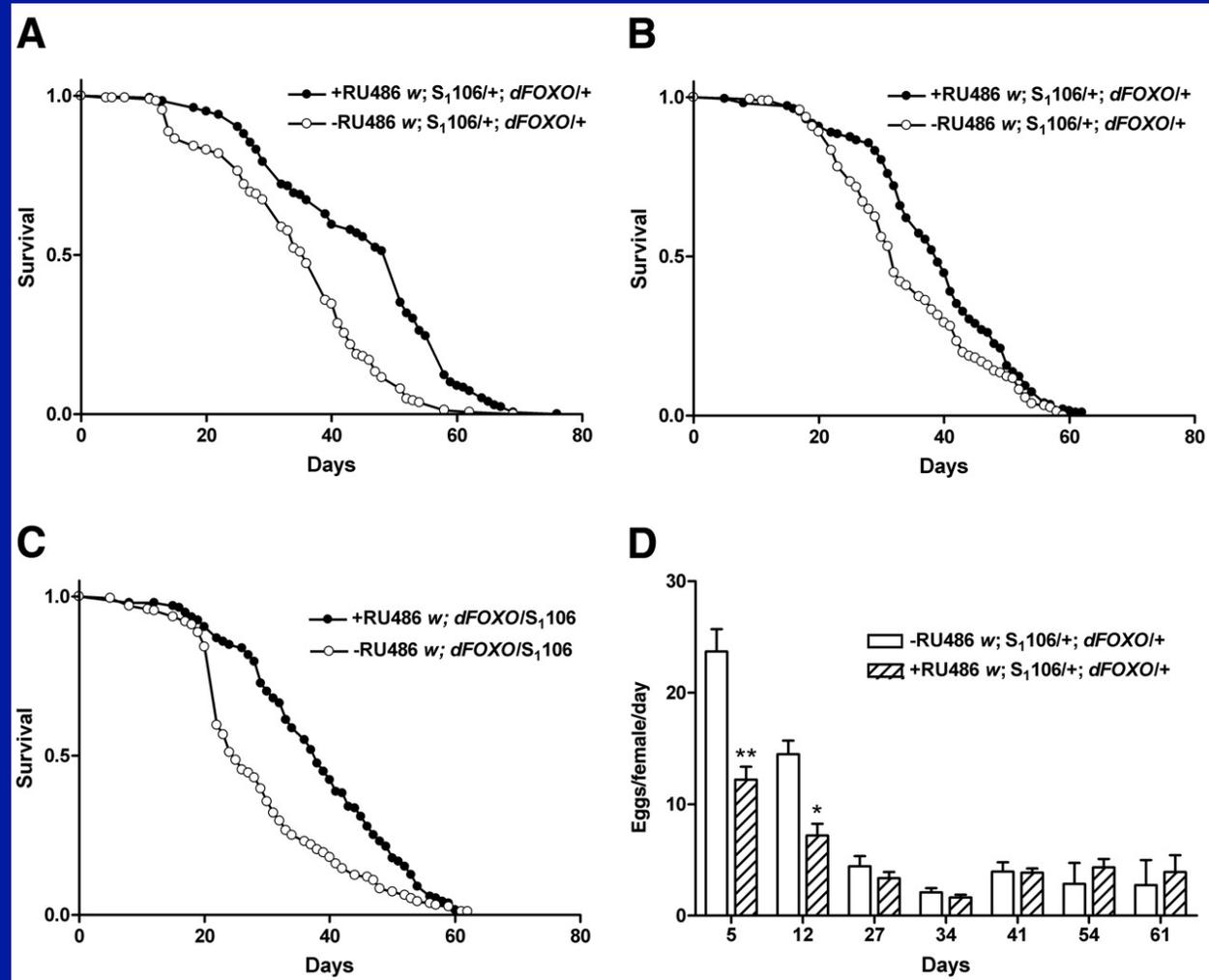


Fig. 1. Life-span and fecundity experiments



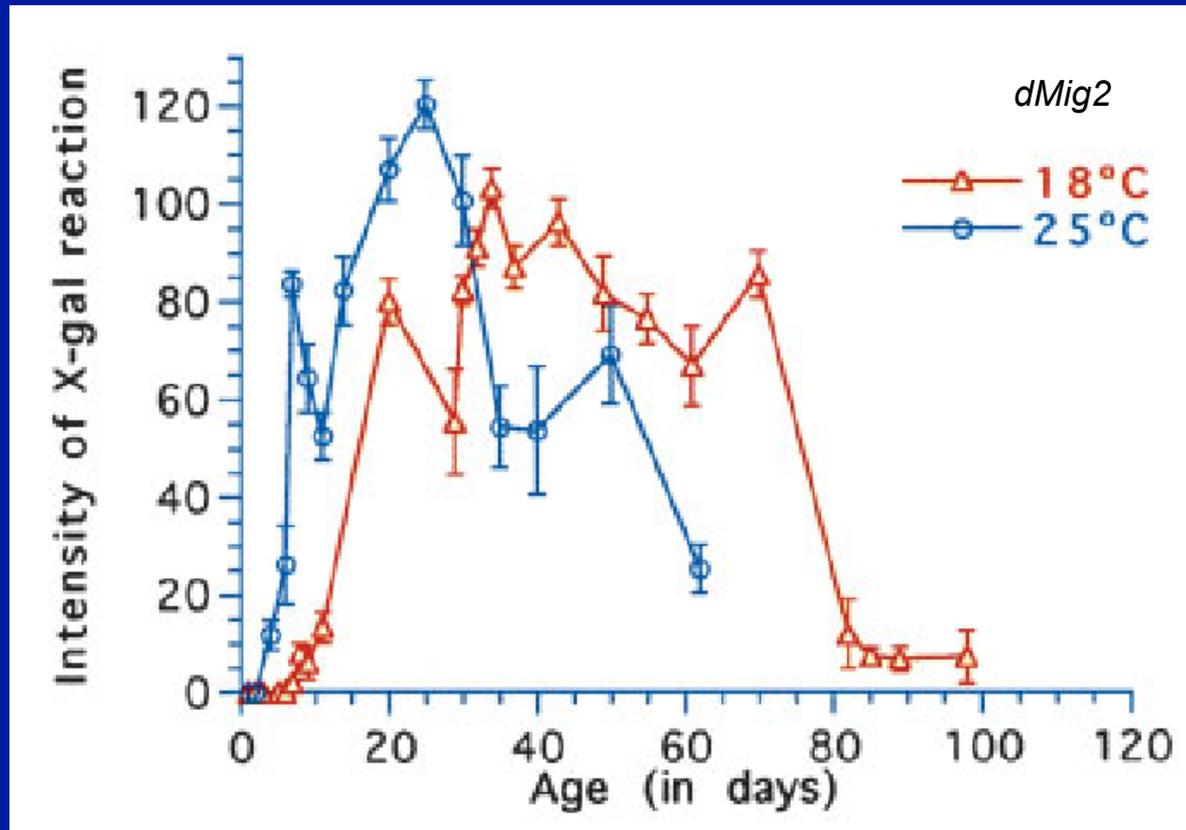
Maria E. Giannakou et al. *Science* 2004;305:361

Conclusioni

La sovraespressione di dFOXO (ortologo di Daf-16 in *C. elegans*) in *Drosophila* induce un allungamento della durata della vita e una riduzione della fertilità

Alcuni dubbi sulla validità del rilascio della selezione naturale
come causa dell'invecchiamento!

L'espressione genica nell'adulto di *Drosophila* è un processo dinamicamente controllato durante l'invecchiamento

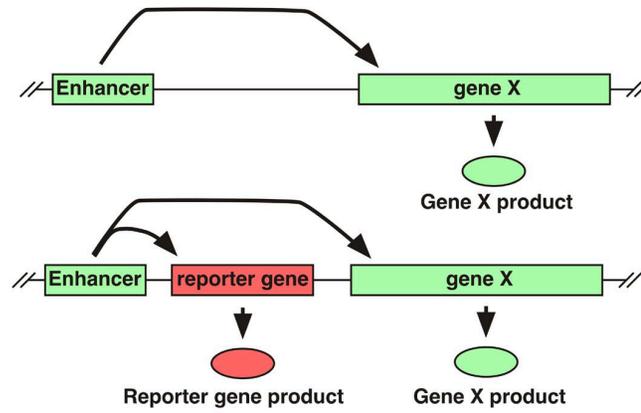


L'analisi dell'espressione di vari geni a tempi diversi mostra che non c'è incremento di variabilità e quindi una perdita di regolazione con l'età.

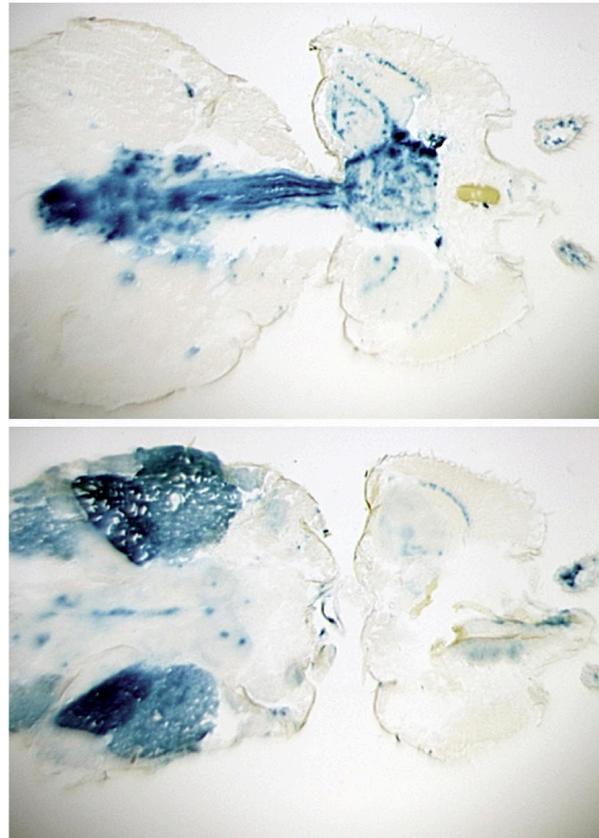
Non sembra esserci una perdita globale dell'omeostasi!

The Enhancer-Trap Technology

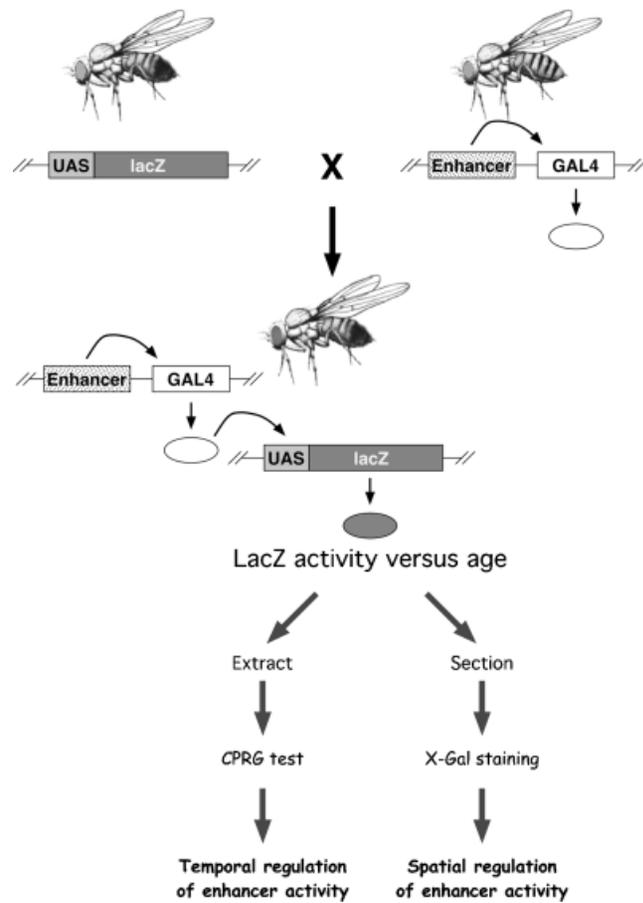
A



B



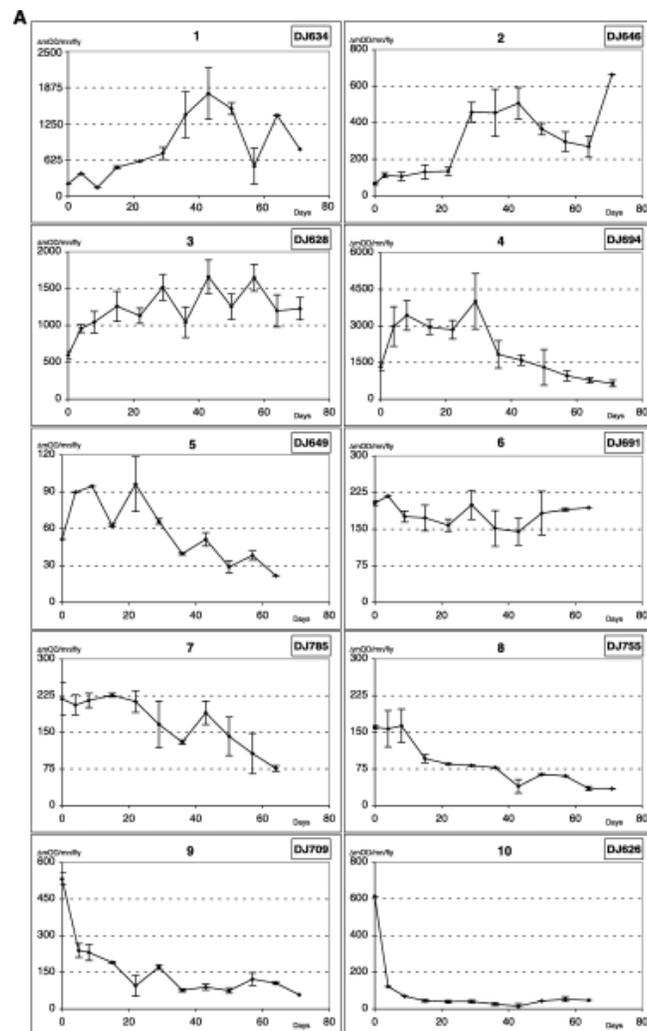
Spatio-temporal analysis of gene expression during aging in *Drosophila melanogaster*



Aging Cell

Volume 1, Issue 1, pages 47-56, 15 SEP 2002 DOI: 10.1046/j.1474-9728.2002.00007.x
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1474-9728.2002.00007.x/full#f1>

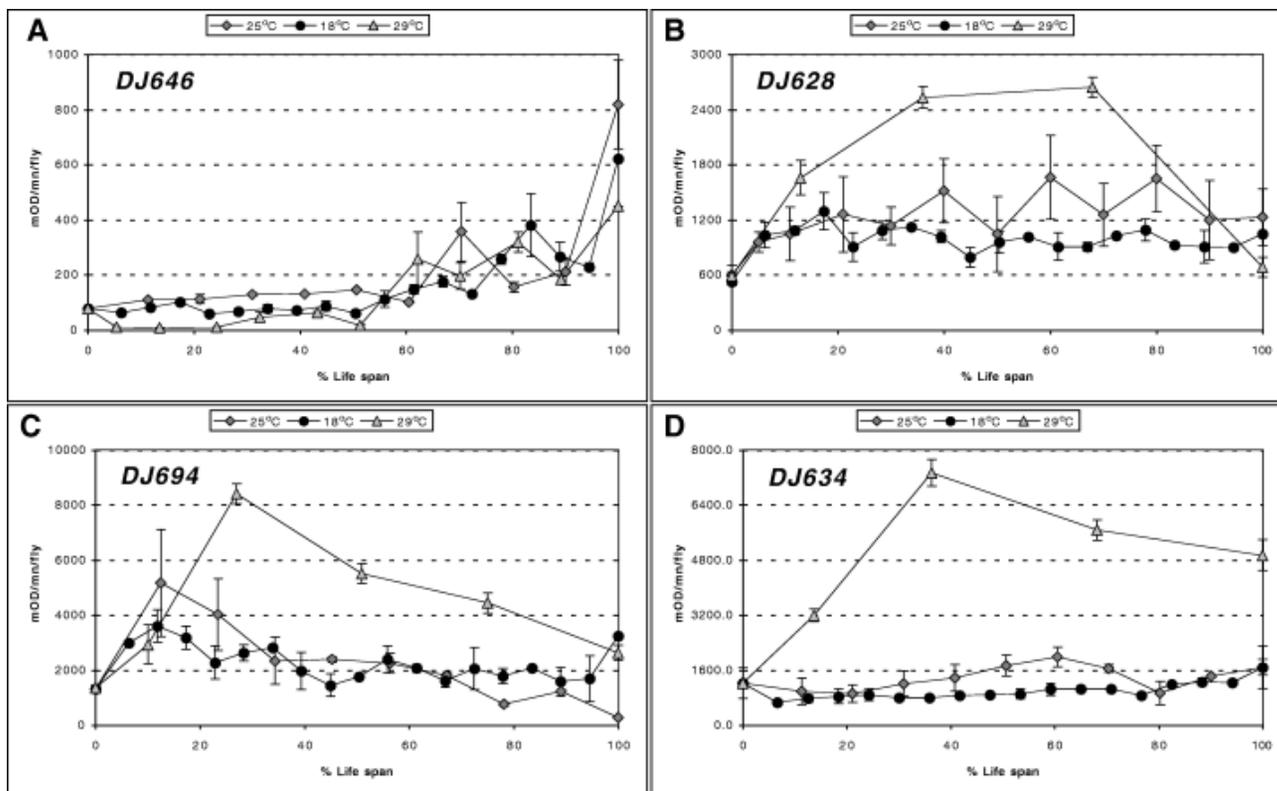
Spatio-temporal analysis of gene expression during aging in *Drosophila melanogaster*



Aging Cell

Volume 1, Issue 1, pages 47-56, 15 SEP 2002 DOI: 10.1046/j.1474-9728.2002.00007.x
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1474-9728.2002.00007.x/full#f2>

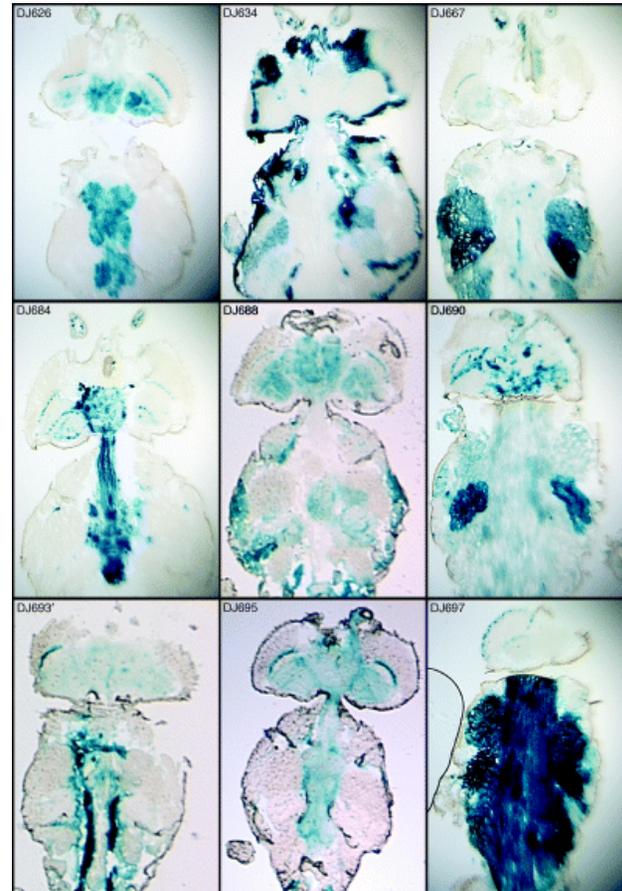
Spatio-temporal analysis of gene expression during aging in *Drosophila melanogaster*



Aging Cell

Volume 1, Issue 1, pages 47-56, 15 SEP 2002 DOI: 10.1046/j.1474-9728.2002.00007.x
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1474-9728.2002.00007.x/full#f3>

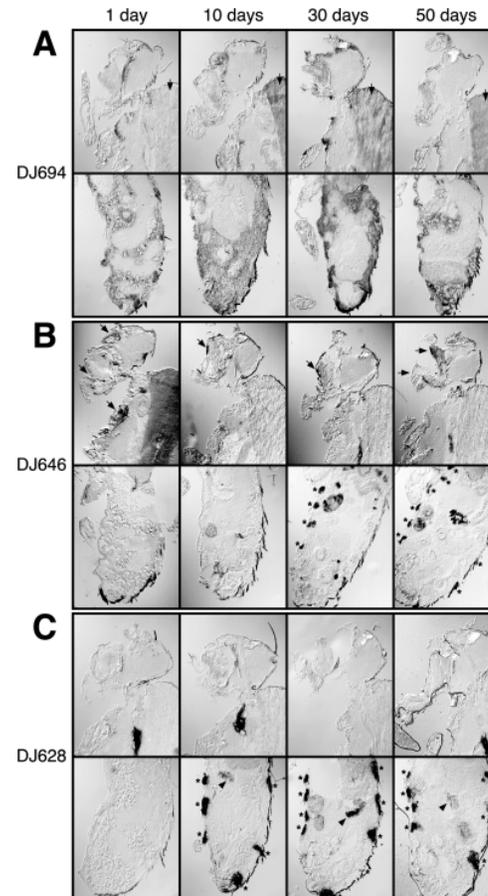
Spatio-temporal analysis of gene expression during aging in *Drosophila melanogaster*



Aging Cell

Volume 1, Issue 1, pages 47-56, 15 SEP 2002 DOI: 10.1046/j.1474-9728.2002.00007.x
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1474-9728.2002.00007.x/full#f4>

Spatio-temporal analysis of gene expression during aging in *Drosophila melanogaster*



Aging Cell

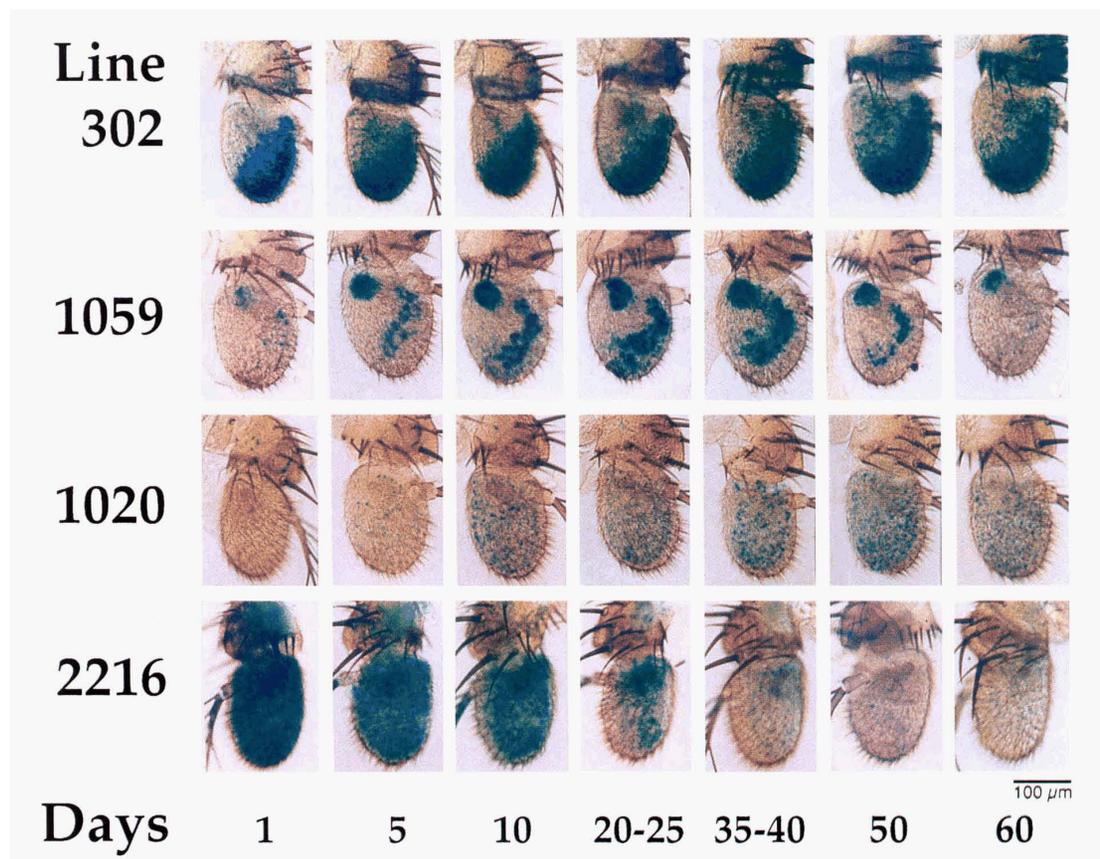
Volume 1, Issue 1, pages 47-56, 15 SEP 2002 DOI: 10.1046/j.1474-9728.2002.00007.x
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1474-9728.2002.00007.x/full#f5>

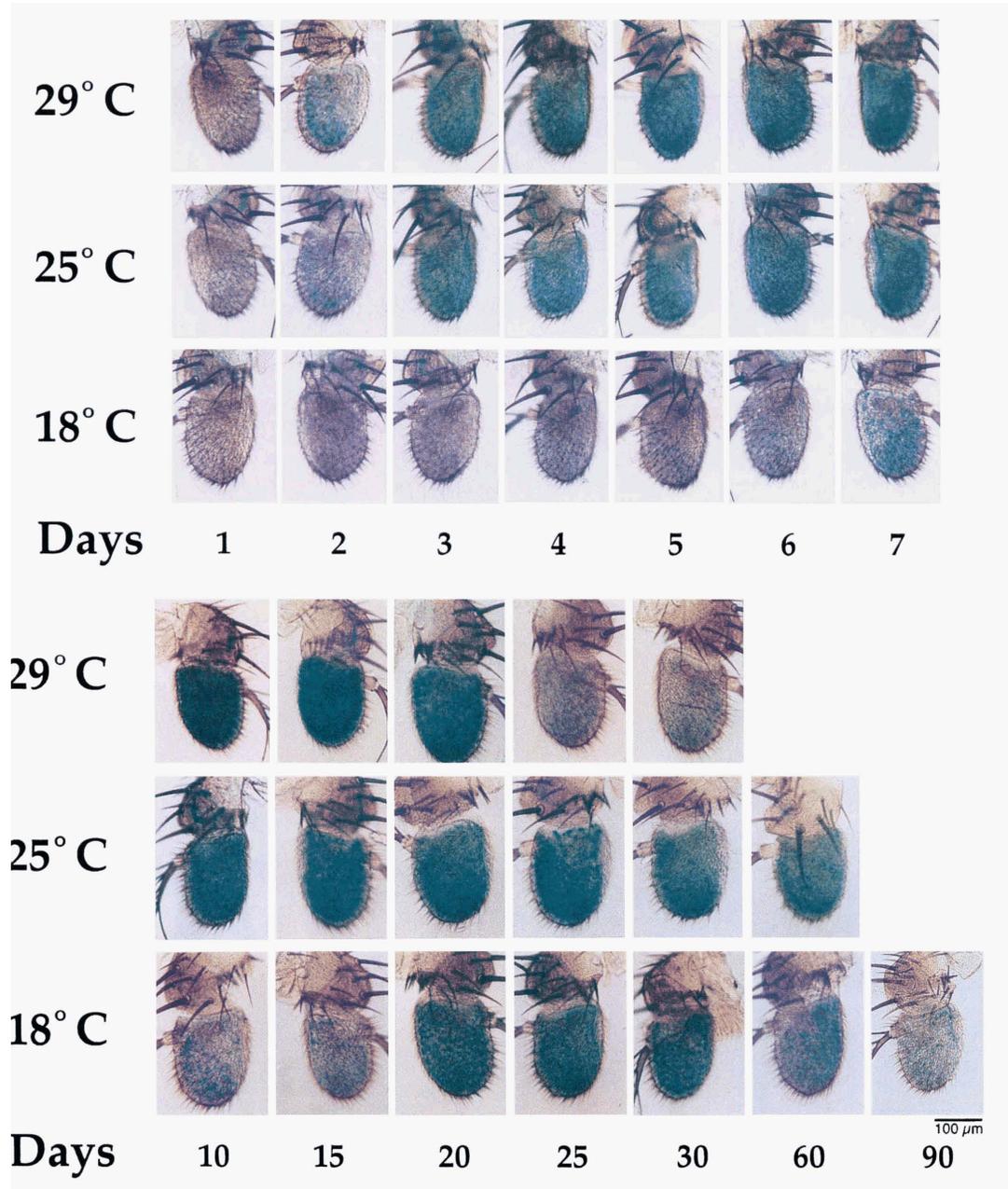
Temporal patterns of gene expression in the antenna
of the adult *Drosophila melanogaster*

Helfand et al. Genetics 140: 549-555, 1995

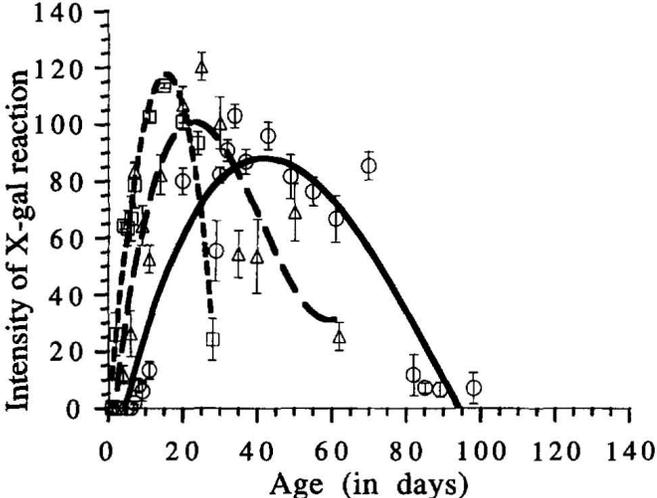
Temporal Patterns of Gene Expression in the Antenna of the Adult *Drosophila melanogaster*

Stephen L. Helfand, Kimberly J. Blake, Blanka Rogina, Mark D. Stracks, Alejandro Centurion and Boris Naprta

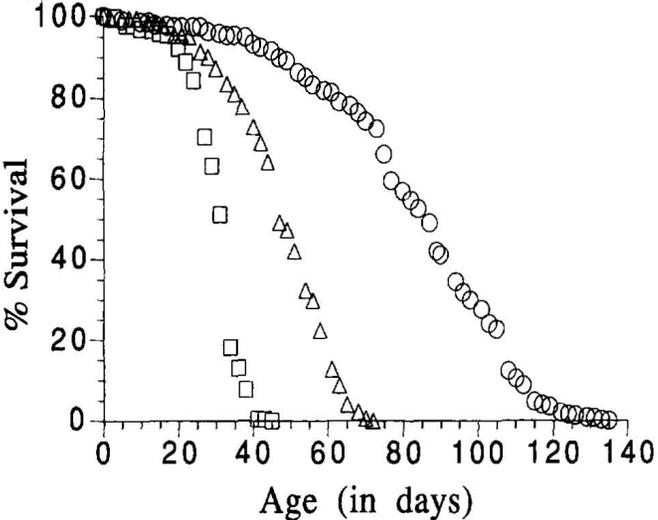




Espressione temporale di Beta-gal



Curve di sopravvivenza



Queste osservazioni introducono dubbi sulla validità della teoria evolutiva dell'invecchiamento secondo la quale tutto avviene per un rilascio della selezione dopo l'età riproduttiva

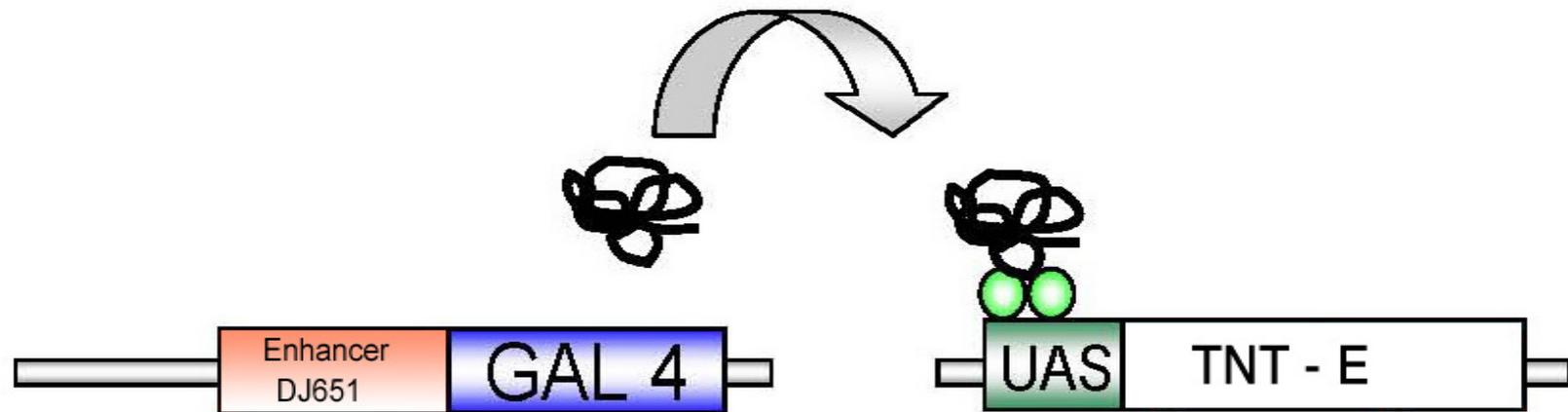
I metodi di enhancer trap ha suggerito nuove strategie sperimentali per trovare geni e sostanze in grado di allungare la durata della vita

An accelerated assay for the identification of lifespan-extending interventions in *Drosophila melanogaster*

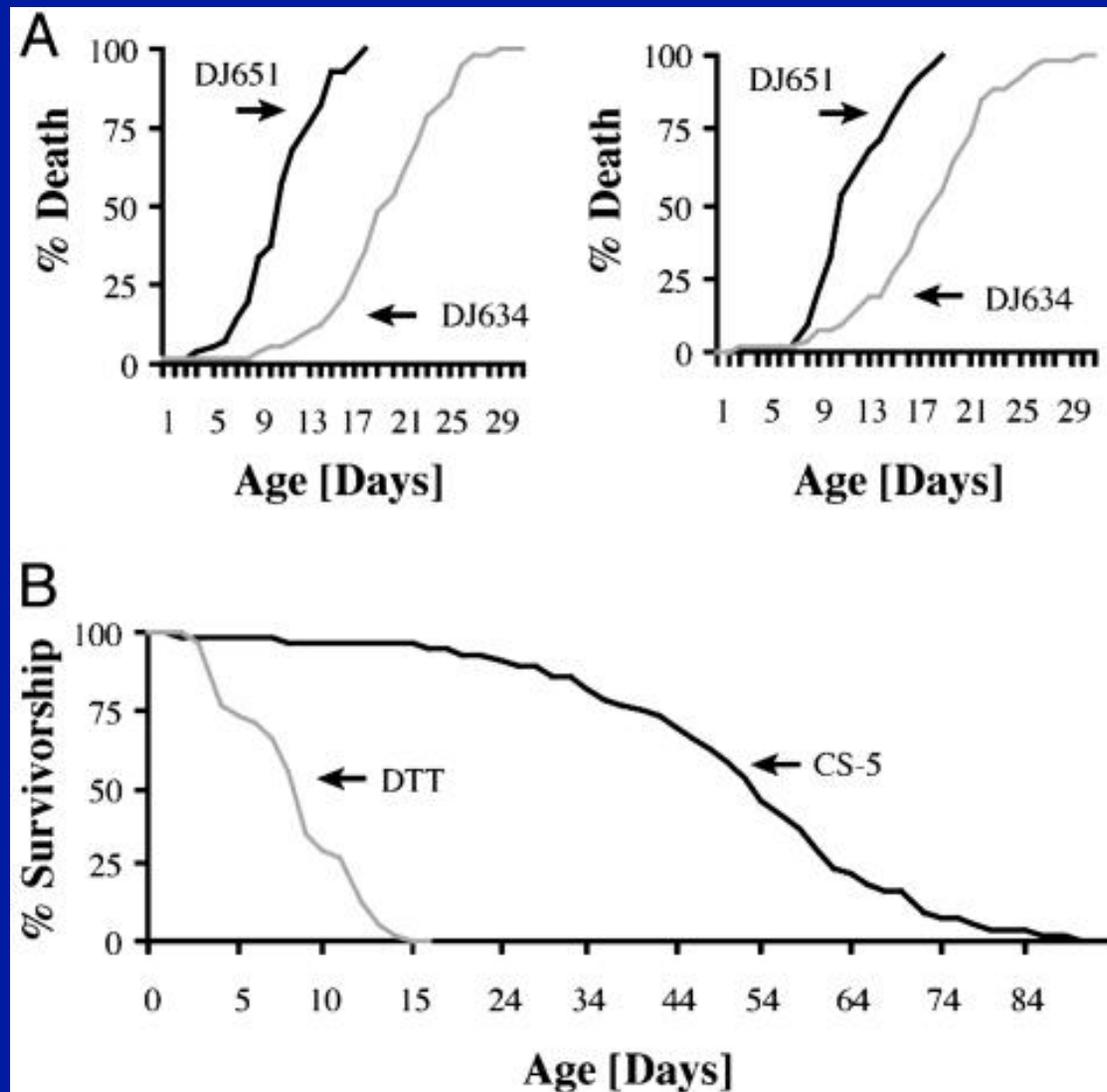
Johannes H. Bauer, Stephan Goupil, Graham B. Garber, and Stephen L. Helfand

PNAS, 2004

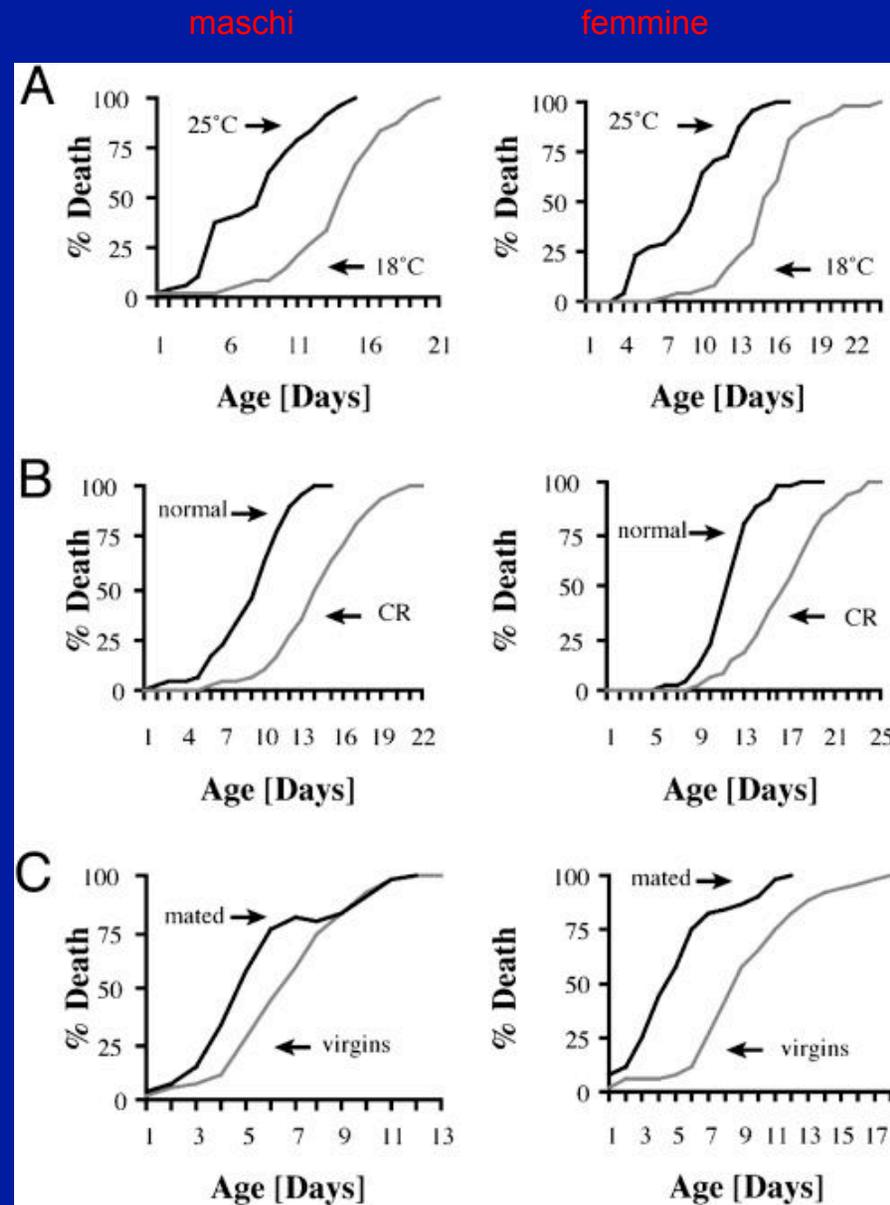
Il sistema DDT



Curve di mortalità di due biomarcatori accoppiati all'espressione della tossina tetanica (DTT)



Condizioni ambientali, (temperatura, restrizione calorica, attività sessuale) che inducono un'estensione della durata della vita, estendono anche il tempo di sopravvivenza dei moscerini DTT.

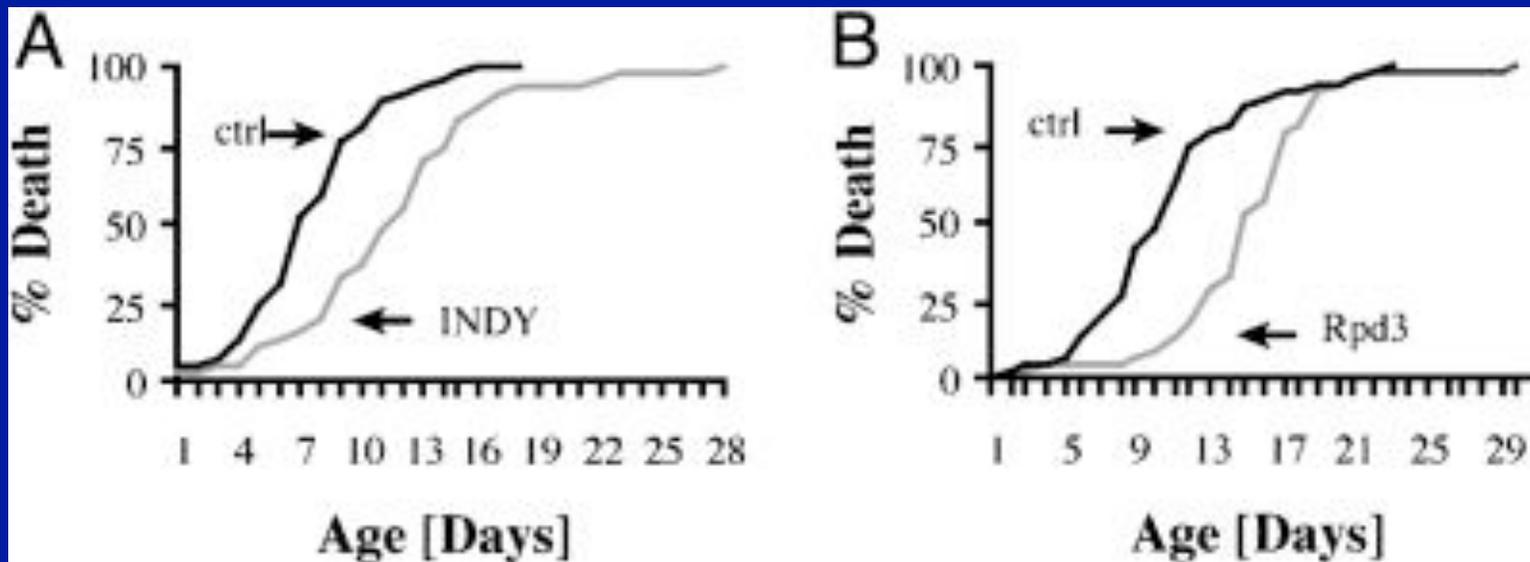


Temperatura

Restrizione calorica

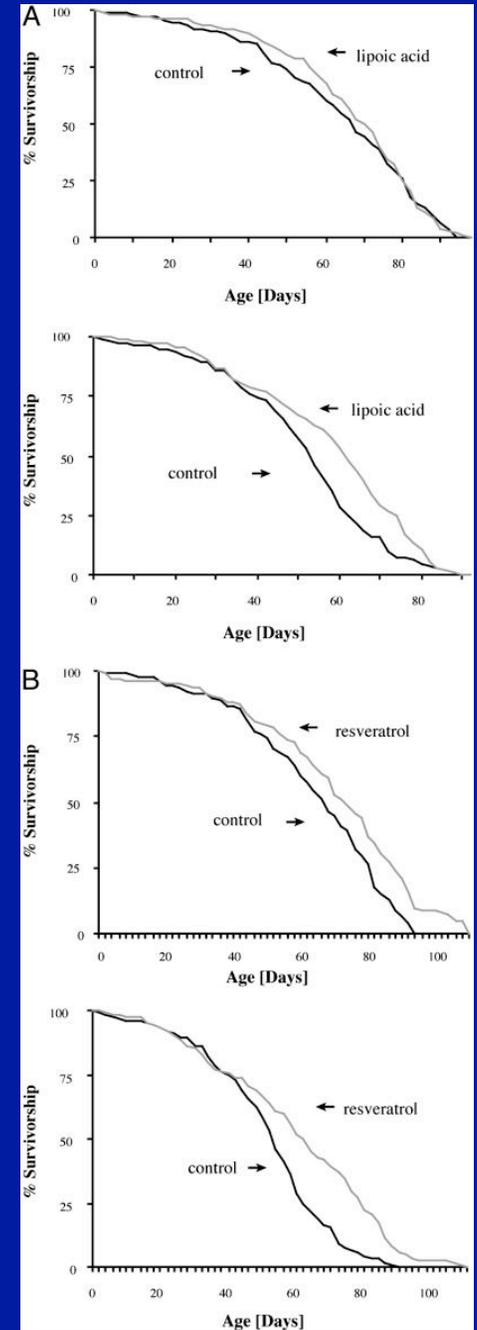
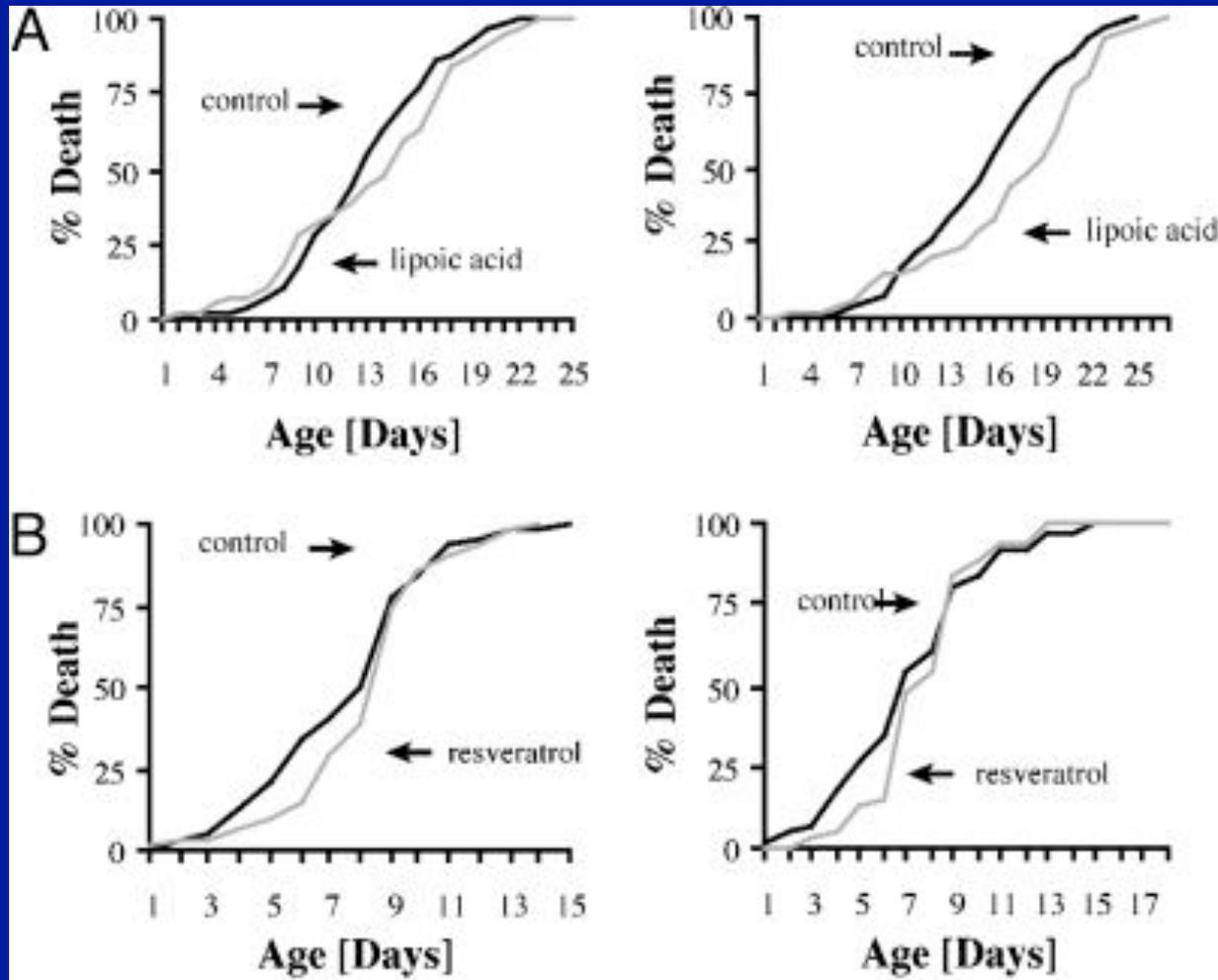
Restrizione sessuale

Mutanti a lunga vita estendono il tempo di sopravvivenza dei moscerini DDT

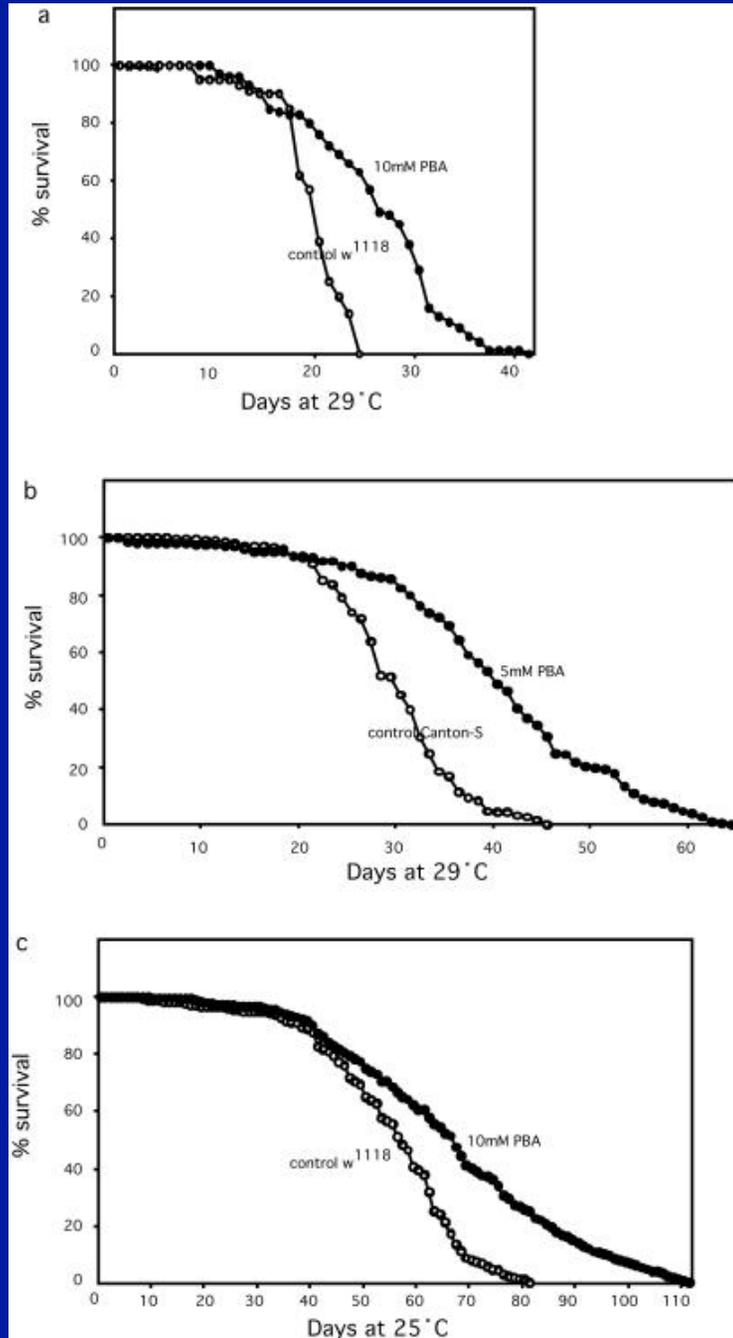


Il sistema DTT può essere usato per scoprire sostanze che aumentano il tempo di sopravvivenza

Canton-S



Life extension in *Drosophila* by feeding a drug [4-phenylbutyrate (PBA)]



I trattati con PBA sono più resistenti agli stress

