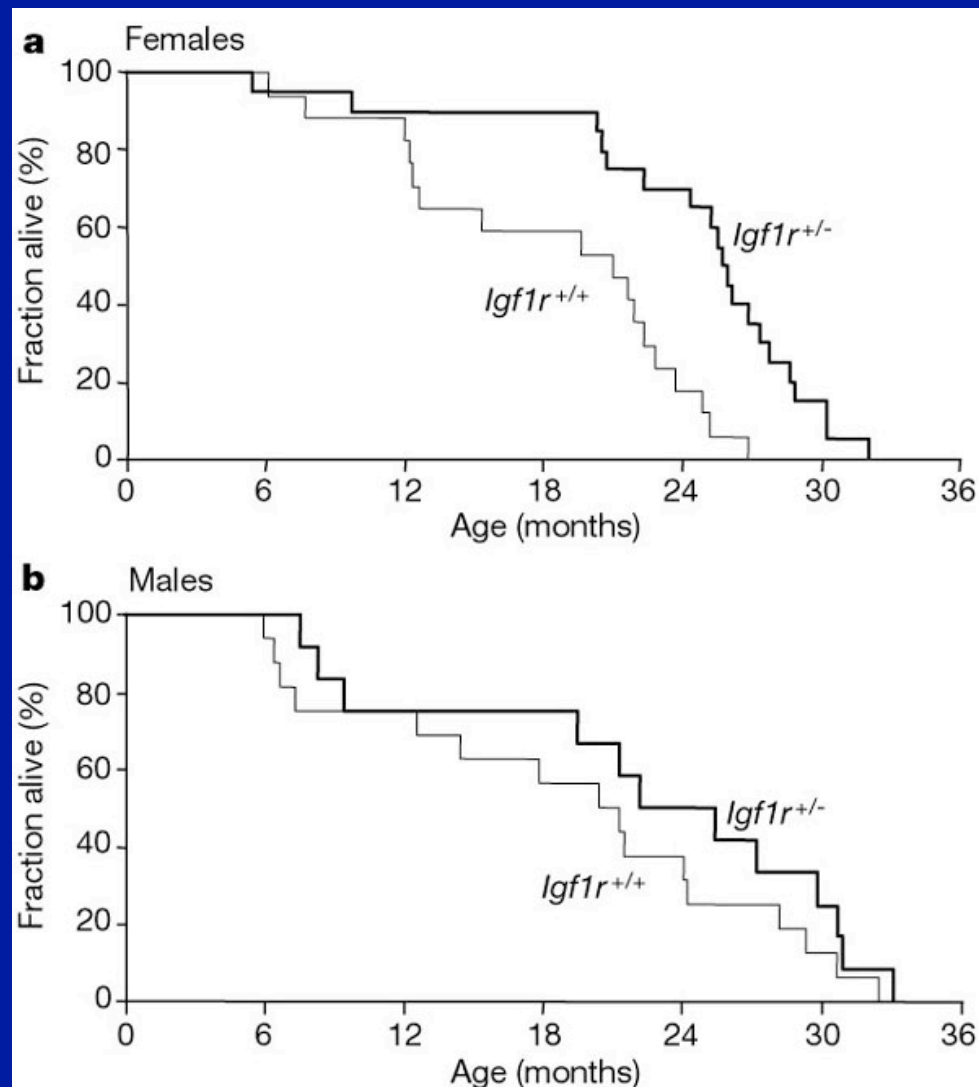


Genetica dell'invecchiamento nel topo e nell'uomo

IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice

Holzenberger et al. *Nature* 421, 182-187, 2003

Le femmine e i maschi *Igf1*^{+/-} vivono in media rispettivamente il 30% e il 16% in più dei wild-type

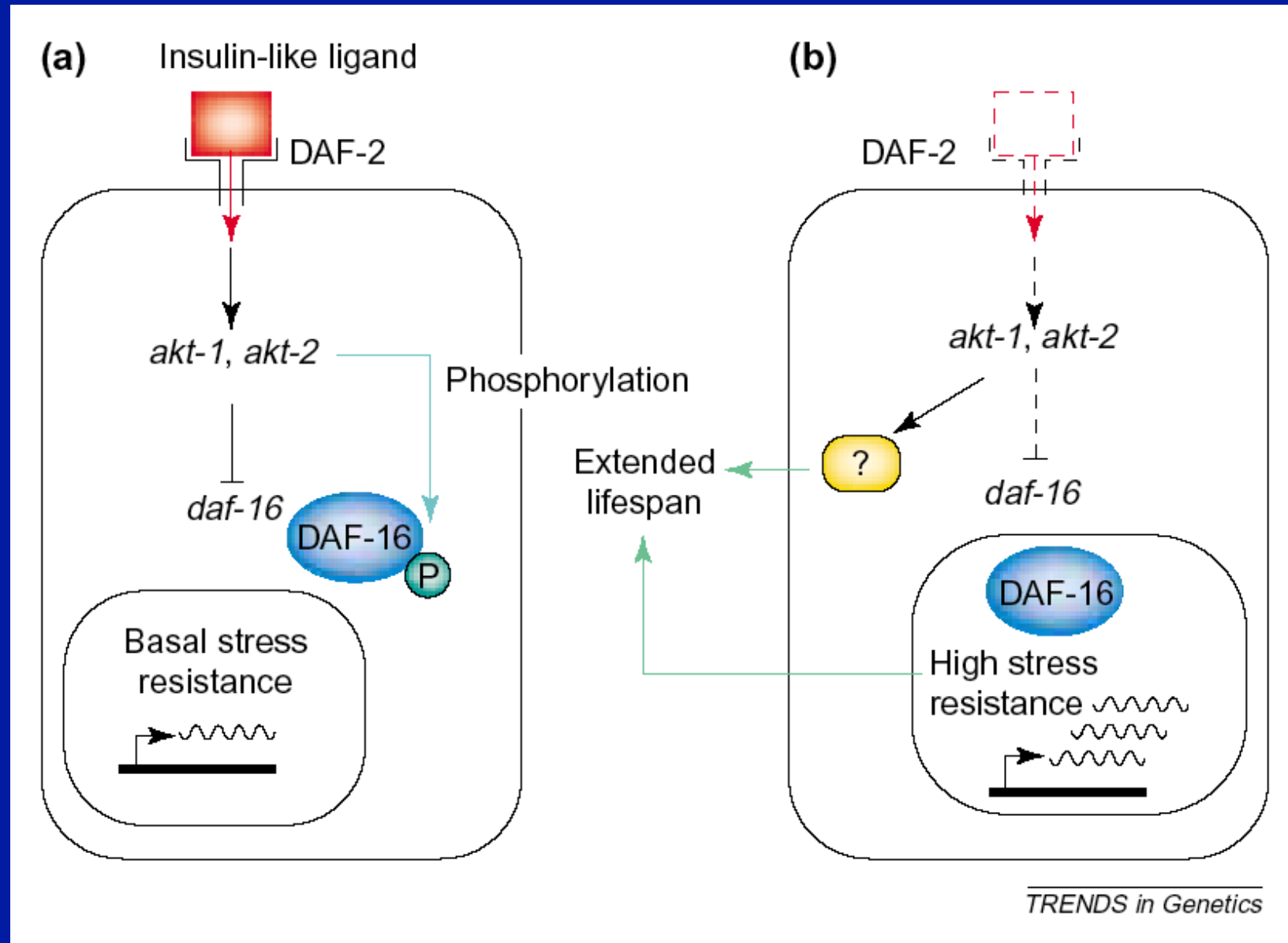


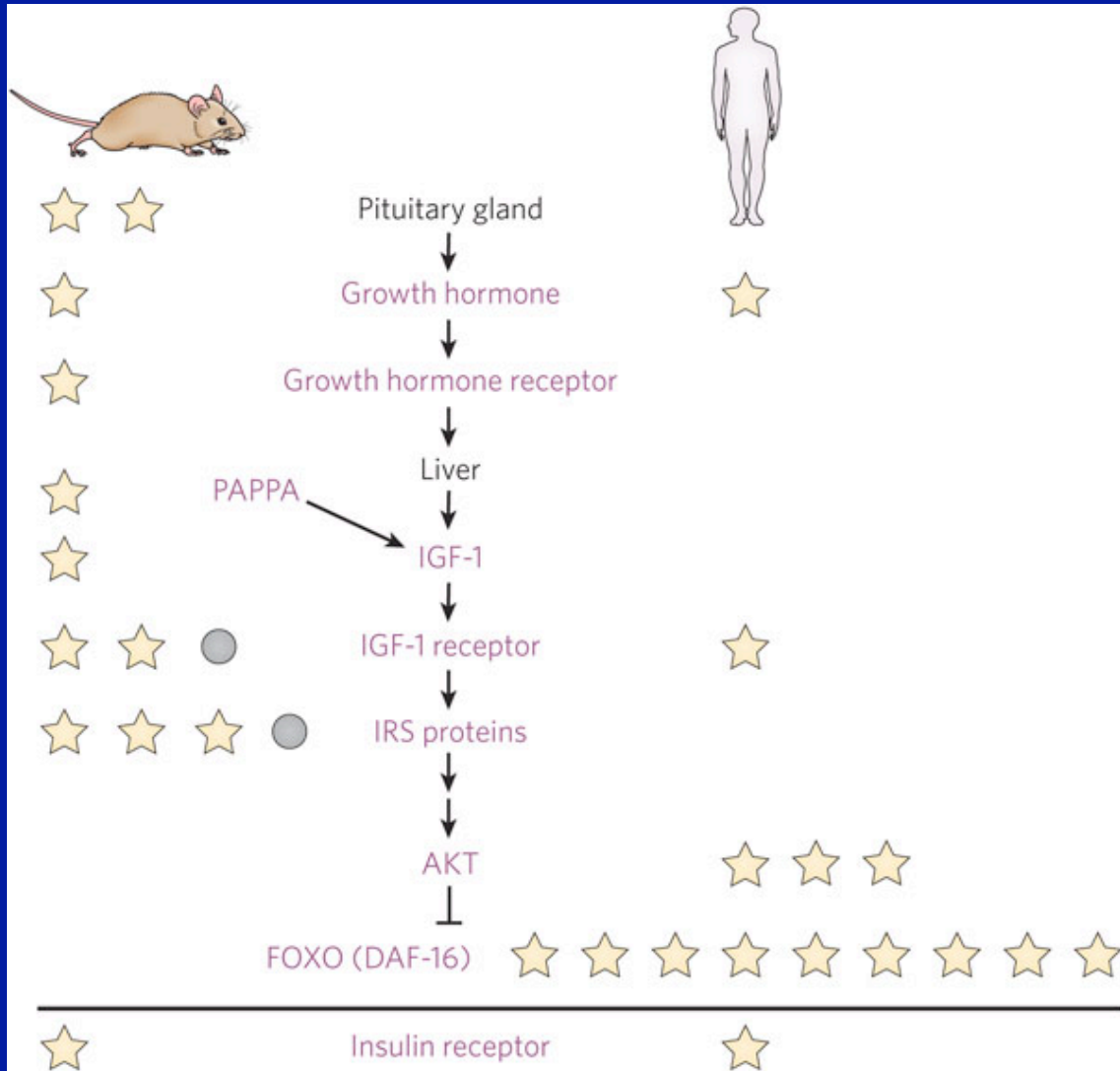
Studi di associazione hanno mostrato che la via metabolica dell'insulina/IGF-1 è importante per l'invecchiamento e la longevità anche nell'uomo

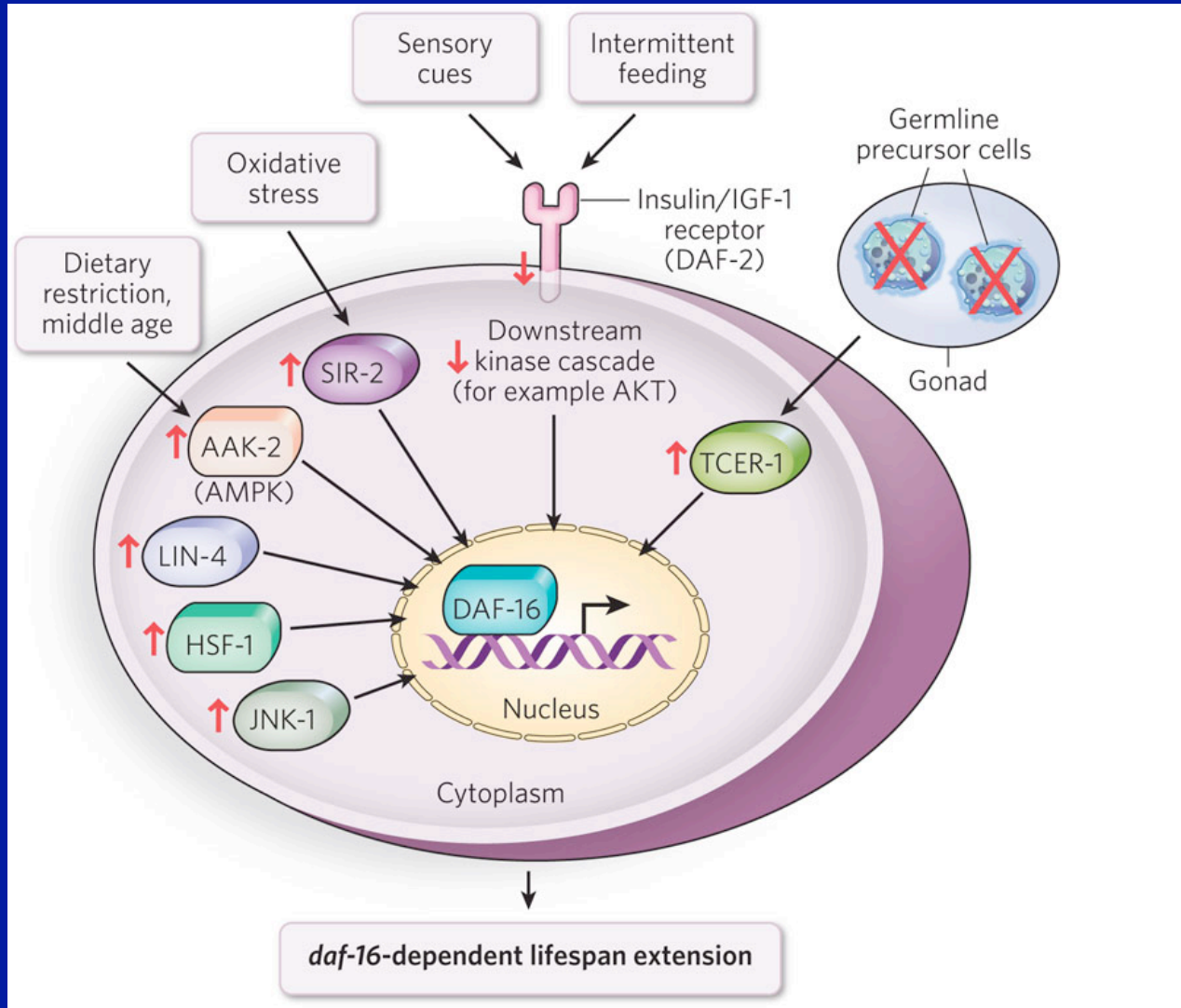
Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians

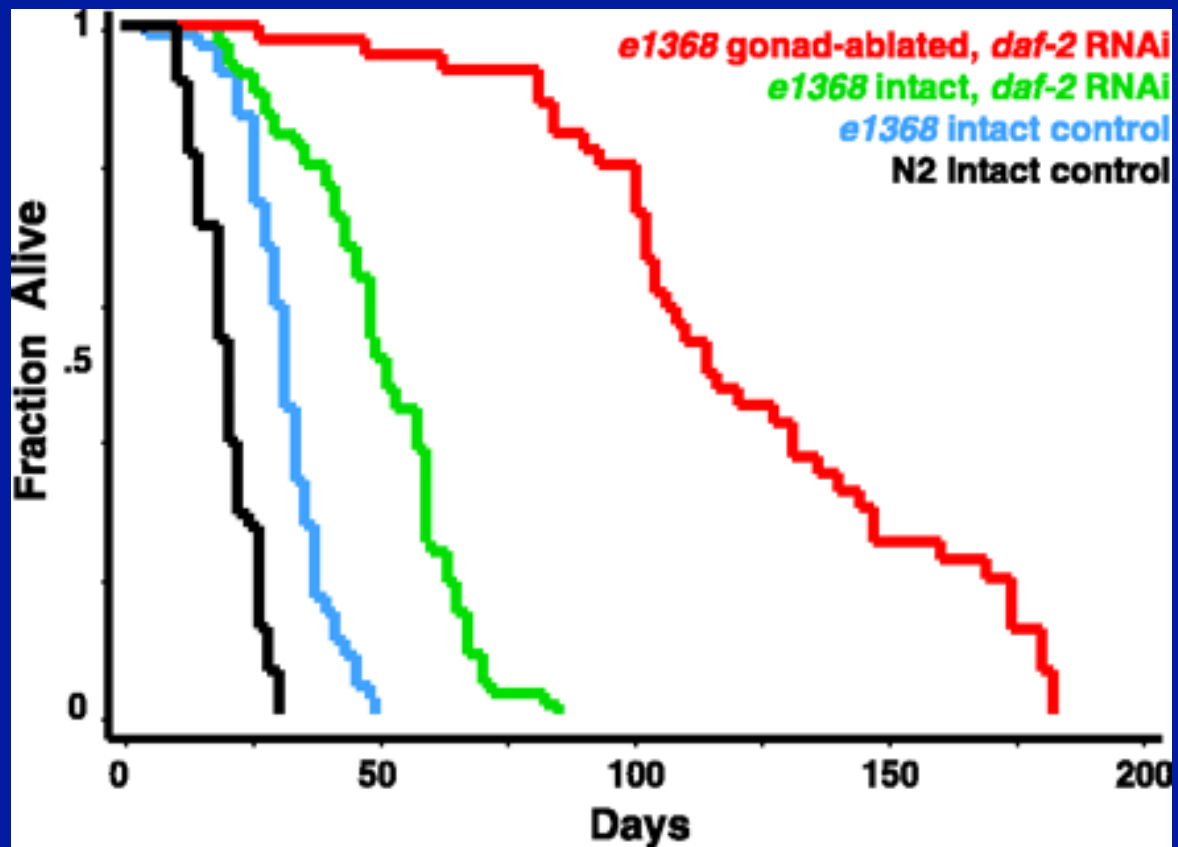
Yousin Suh et al.
PNAS vol. 105, no. 9, 2008

La localizzazione nucleare di *daf-16* dipende da *daf-2*





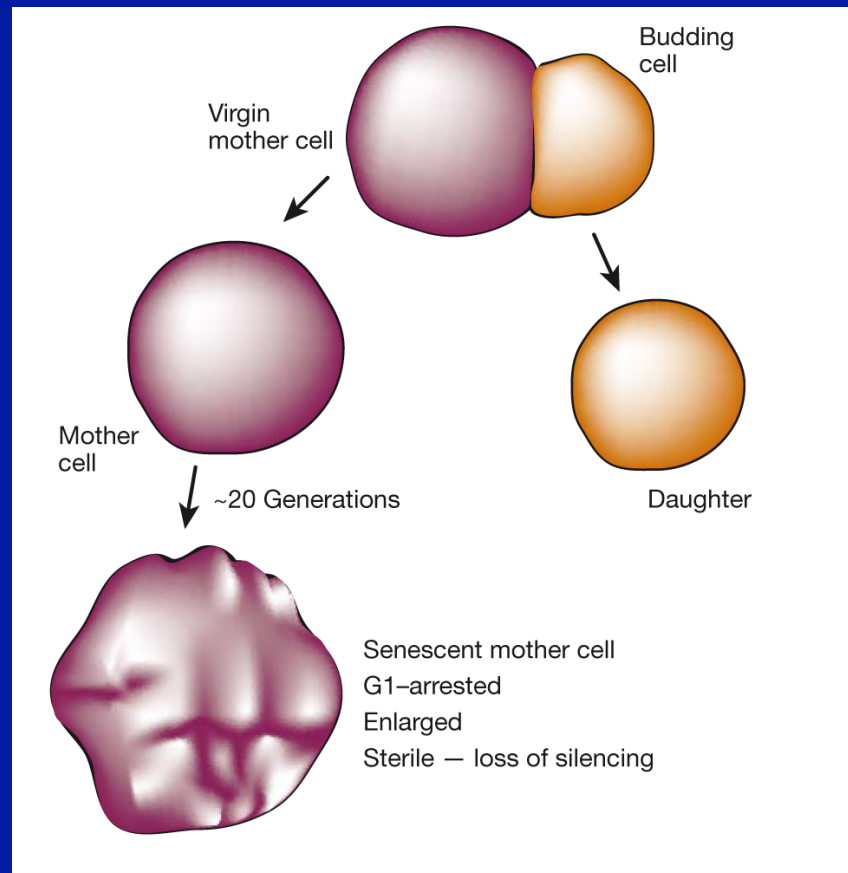




Healthy Animals with Extreme Longevity

Nuno Arantes-Oliveira, Jennifer R. Berman, Cynthia Kenyon

Genetica dell'invecchiamento in *lievito*



Life span of individual yeast cells

Mortimer RK, Johnston JR

Nature 183: 1751–1752 (1959)

La divisione di una cellula di lievito per gemmazione dà origine a due cellule identificabili: la cellula madre da cui è sorta la gemma, e la cellula figlia che si è sviluppata dalla gemma.

La parete della cellula figlia presumibilmente viene sintetizzato *de novo*, mentre quella della cellula madre conserva la sua identità attraverso la divisione. Che la parete della cellula madre non si riforma è evidenziato dall'accumulo di cicatrici associati a ciascun evento di gemmazione.

Micrografie elettroniche hanno mostrato un'area cicatriziale che è di circa 1% della superficie delle cellule.

Poiché una gemma non si forma mai nel sito di una cicatrice, la durata delle singole cellule dovrebbe essere limitata dalla mancanza dei siti disponibili per la gemmazione!

Le cellule di lievito hanno una capacità replicativa definita!

Replicative Lifespan (RSL)

Longevità replicativa (RLS) = numero di cellule figlie prodotte da una cellula madre prima della senescenza.

La longevità replicativa è misurata come numero di divisioni mitotiche che possono derivare da una singola cellula madre.

La vitalità replicativa è calcolata come il numero medio di cellule figlie prodotte da cellule madri di un particolare ceppo prima della senescenza.

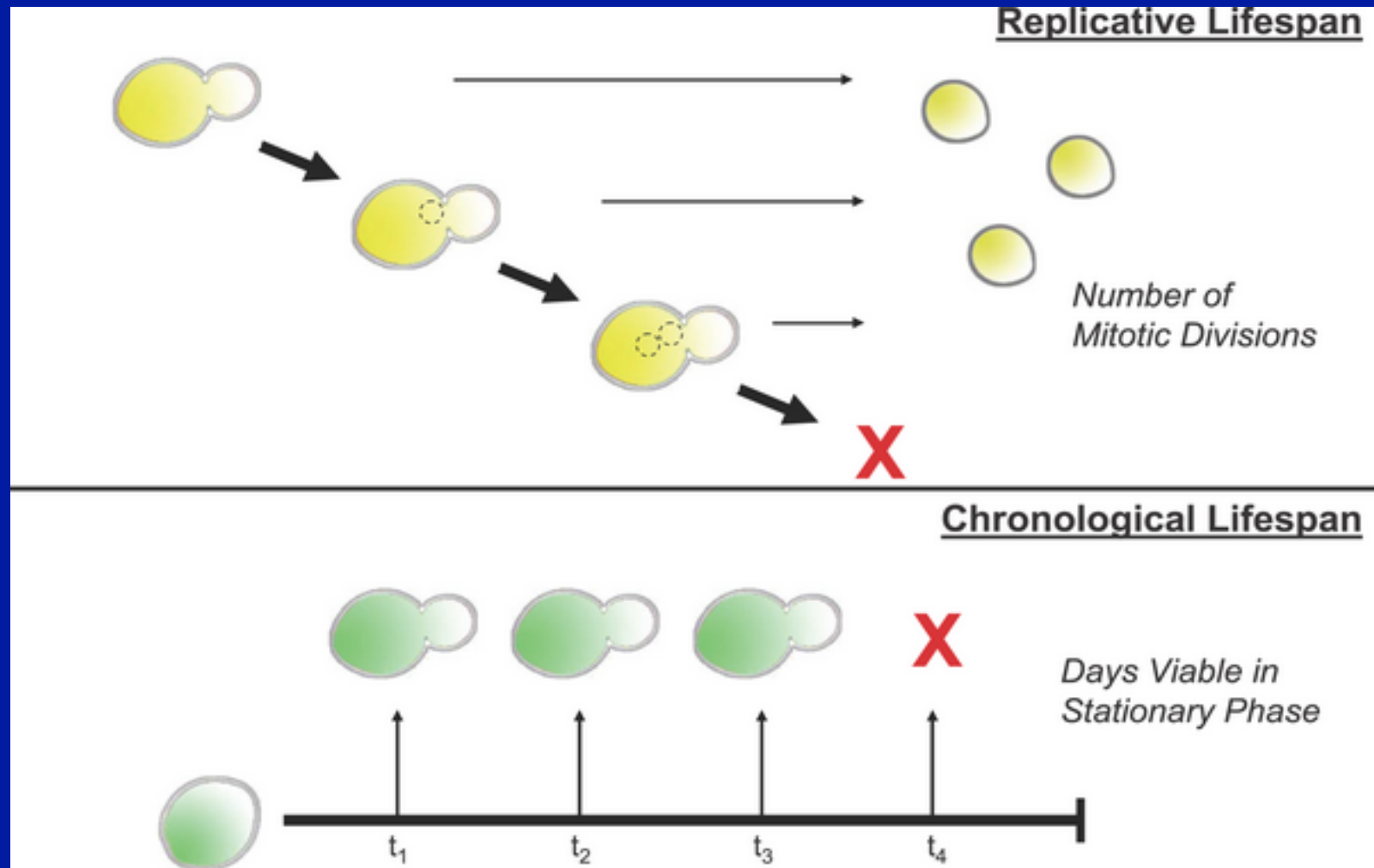
Chronological Lifespan (CLS)

Longevità cronologica = il tempo in cui una cellula di lievito può sopravvivere in uno stato quiescente.

La longevità cronologica è misurata dal tempo in cui le cellule di una coltura in fase stazionaria possono rimanere vitali.

La vitalità è calcolata come la frazione di cellule della coltura stazionaria in grado di rientrare nel ciclo cellulare dopo un esteso stato di quiescenza.

Figure 1. Schematic for Yeast Replicative and Chronological Aging



Kaeberlein M, Burtner CR, Kennedy BK (2007) Recent Developments in Yeast Aging. *PLoS Genet* 3(5): e84. doi:10.1371/journal.pgen.0030084
<http://127.0.0.1:8081/plosgenetics/article?id=info:doi/10.1371/journal.pgen.0030084>

Extrachromosomal rDNA Circles—A Cause of Aging in Yeast

David A. Sinclair and Leonard Guarente
Cell, Vol. 91, 1033–1042, 1997

L'instabilità del DNA ribosomale è una delle cause più importanti della senescenza replicativa

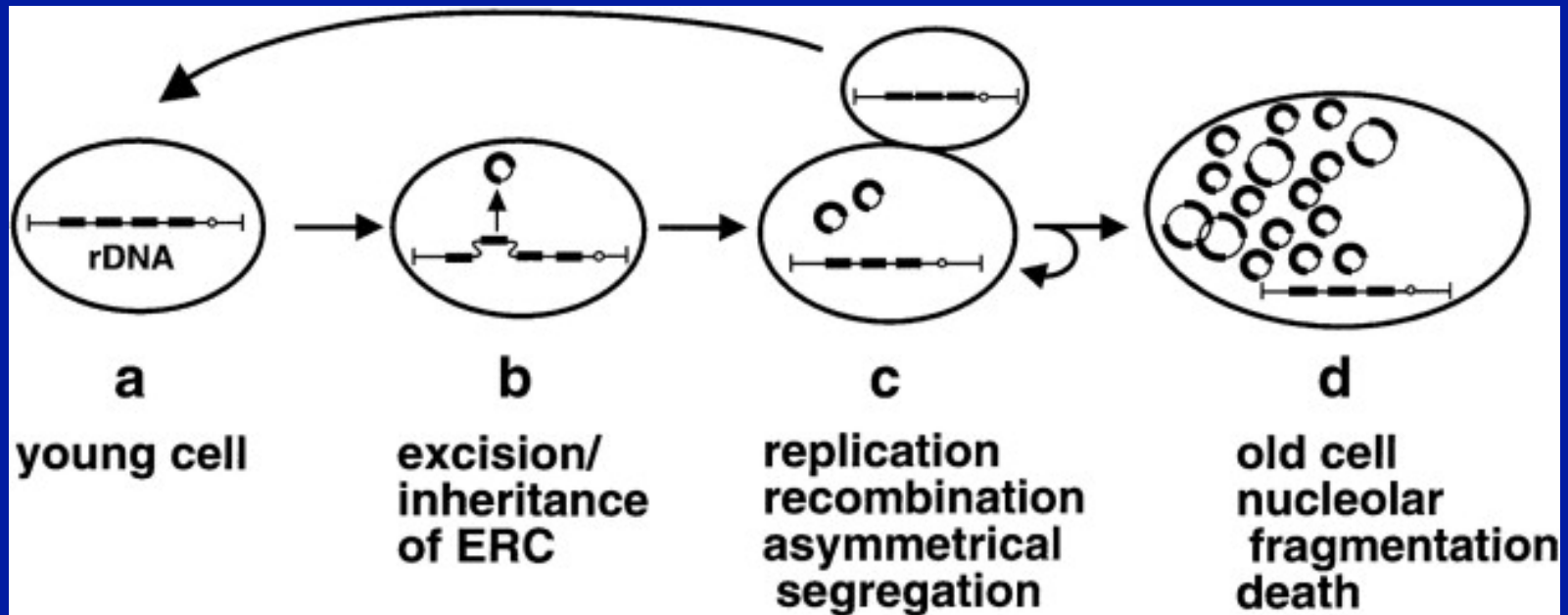


Figure 8 Model of Yeast Aging Due to Accumulation of ERCs (A) As young mother cells divide, the initiating event of the aging process is the generation of an ERC by homologous recombination between repeats within the rDNA array on chromosome XII. (B) Mos...

David A Sinclair , Leonard Guarente

Extrachromosomal rDNA Circles— A Cause of Aging in Yeast

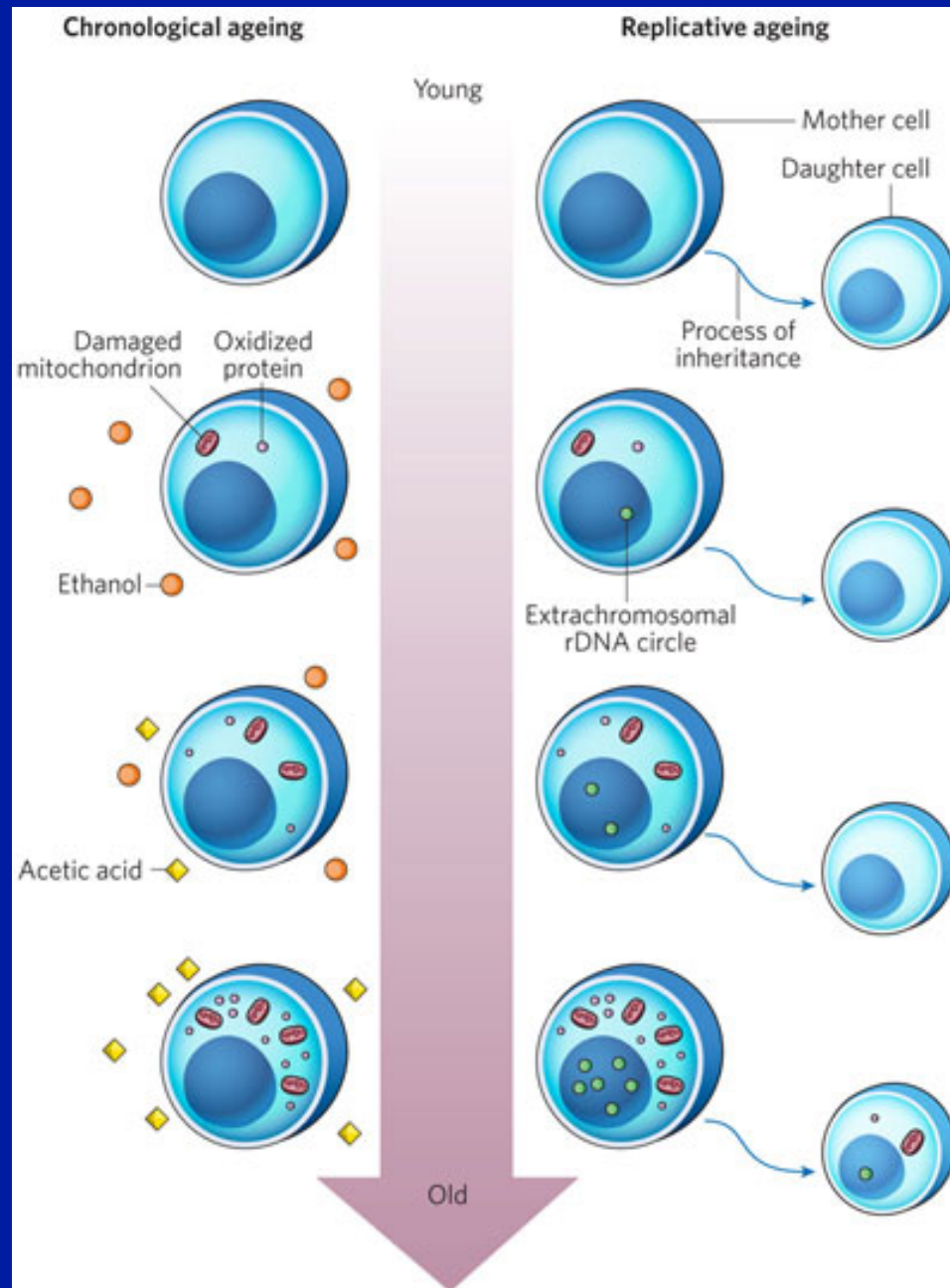
Cell, Volume 91, Issue 7, 1997, 1033 - 1042

[http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80493-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80493-6)

cause

accumulo di danno
mitocondriale e di
proteine ossidate

Accumulo di acido
acetico extra-cellulare



cause

accumulo di danno
mitocondriale e di
proteine ossidate

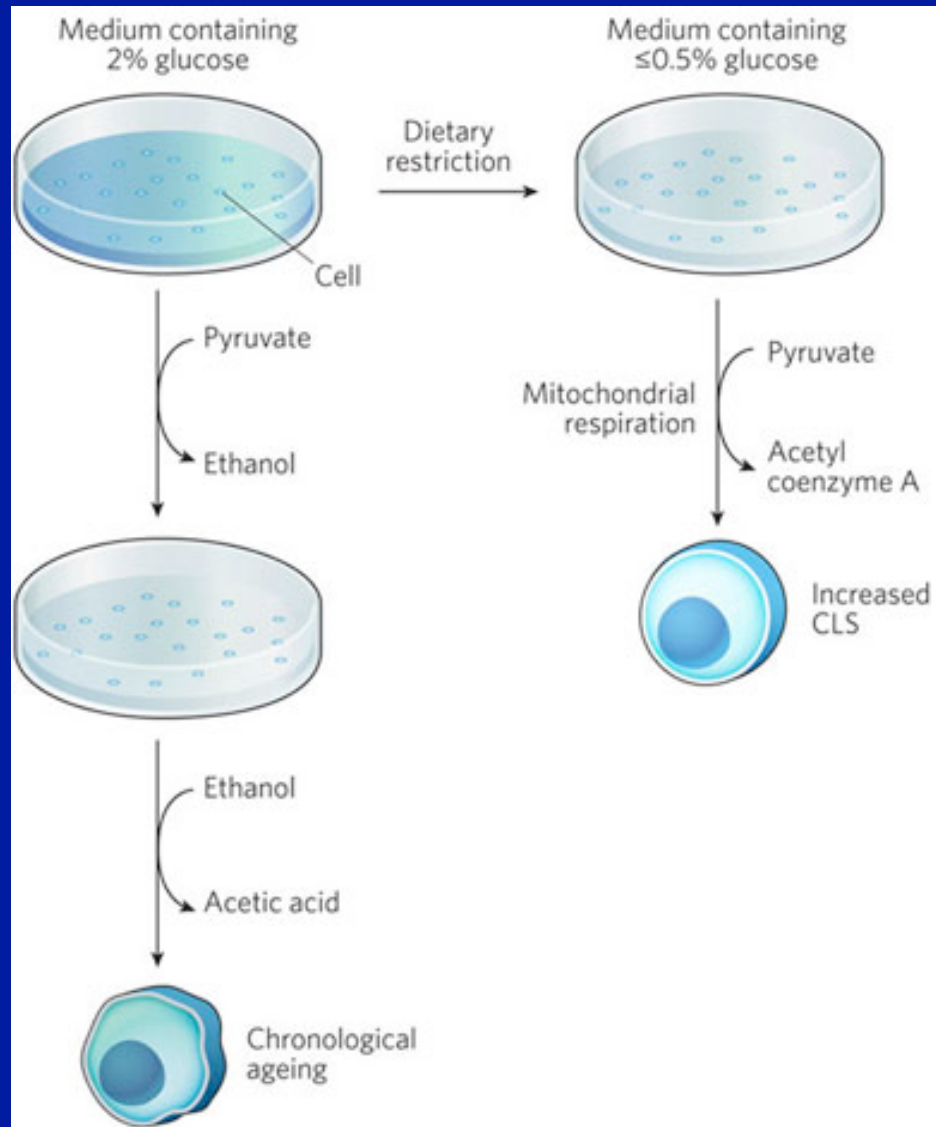
Accumulo di circoli
di RNA ribosomale

CLS

glucosio
come fonte
di carbonio

fermentazione

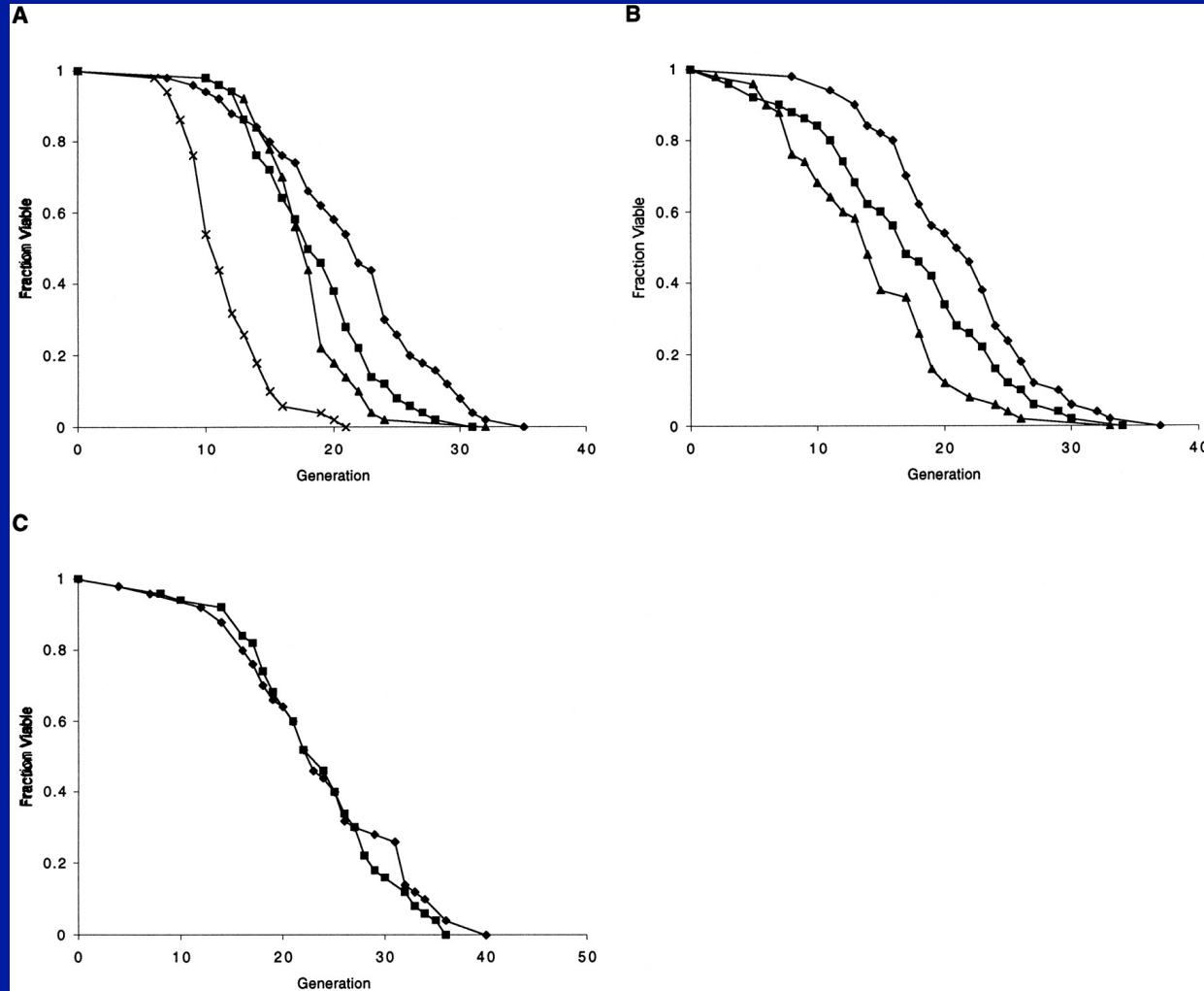
tossicità indotta
dall'acido acetico



***The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone
promote longevity in *Saccharomyces
cerevisiae* by two different mechanisms***

**Matt Kaeberlein, Mitch McVey, and Leonard Guarente
GENES & DEVELOPMENT 13:2570–2580. 1999**

SIR2, SIR3, and SIR4, but not NHEJ, are required for longevity of haploid mother cells.



Matt Kaerberlein et al. *Genes Dev.* 1999;13:2570-2580



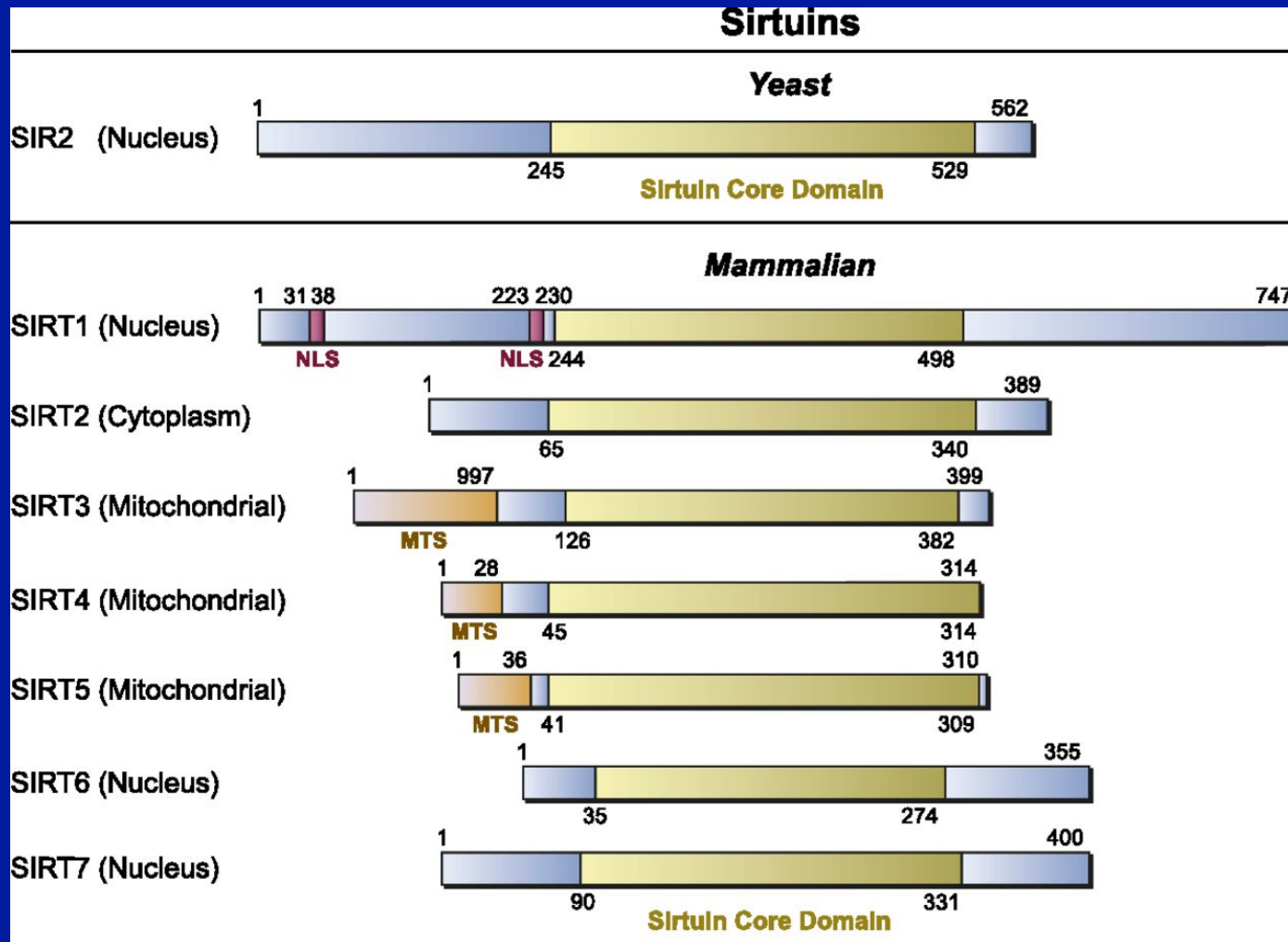
Sirtuine

Famiglia di deacetilasi istoniche

La delezione di Sir2 accorcia la durata della vita

La sovraespressione di Sir2 allunga la durata della vita

Primary structure of sirtuins.

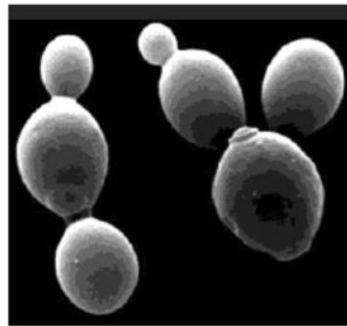


Leonard Guarente *Genes Dev.* 2013;27:2072-2085



Sirtuins, longevity, and CR. The indicated sirtuins have been shown to promote longevity when activated in yeast, worms, flies, and mice, as discussed in the text.

Sirtuins, Aging and CR



Longevity	SIR2	sir-2.1	dSir2	SIRT1,SIRT6
CR Mediator	SIR2*	sir-2.1*	dSir2*	SIRT1, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6

Leonard Guarente *Genes Dev.* 2013;27:2072-2085



Sir2 mediates longevity in the fly
through a pathway related to calorie
restriction.

Rogina B1, Helfand SL.

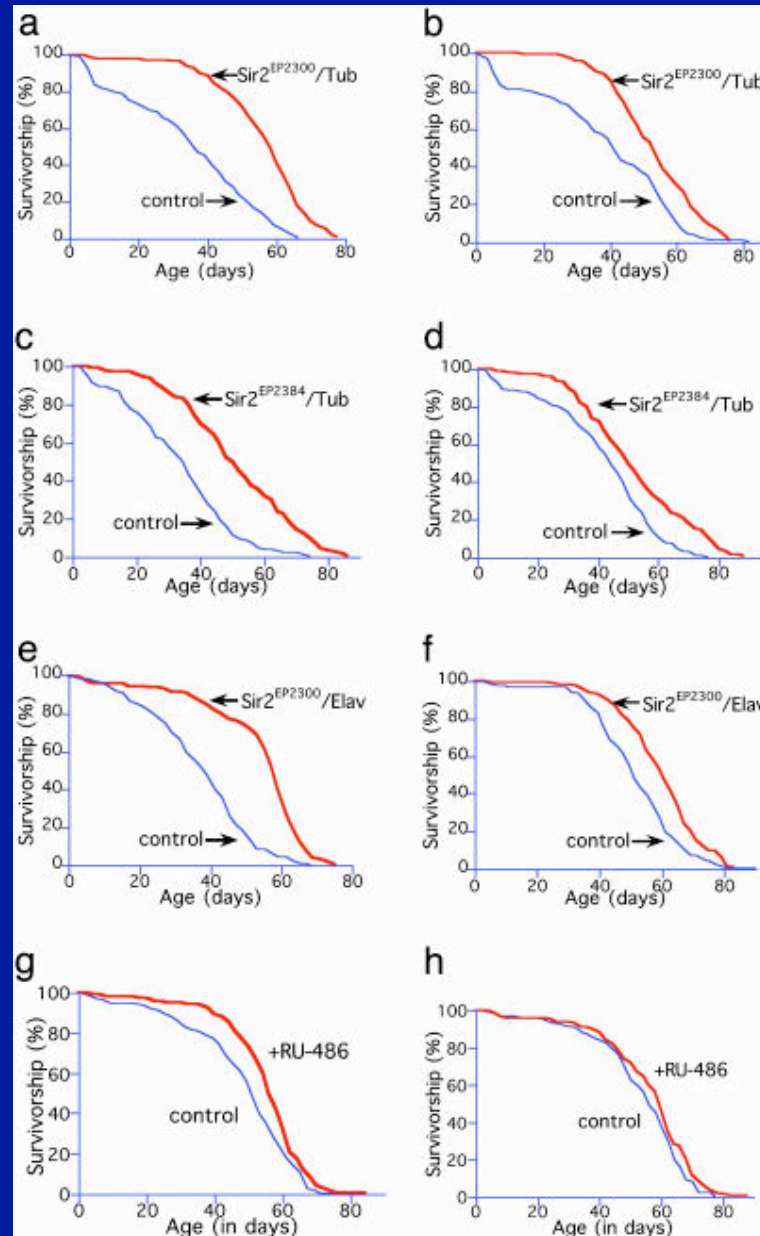
Proc Natl Acad Sci U S A. 2004

Nov 9;101(45):15998-6003

La sovraespressione di Sr2 aumenta la durata della vita in *D. melanogaster*

female

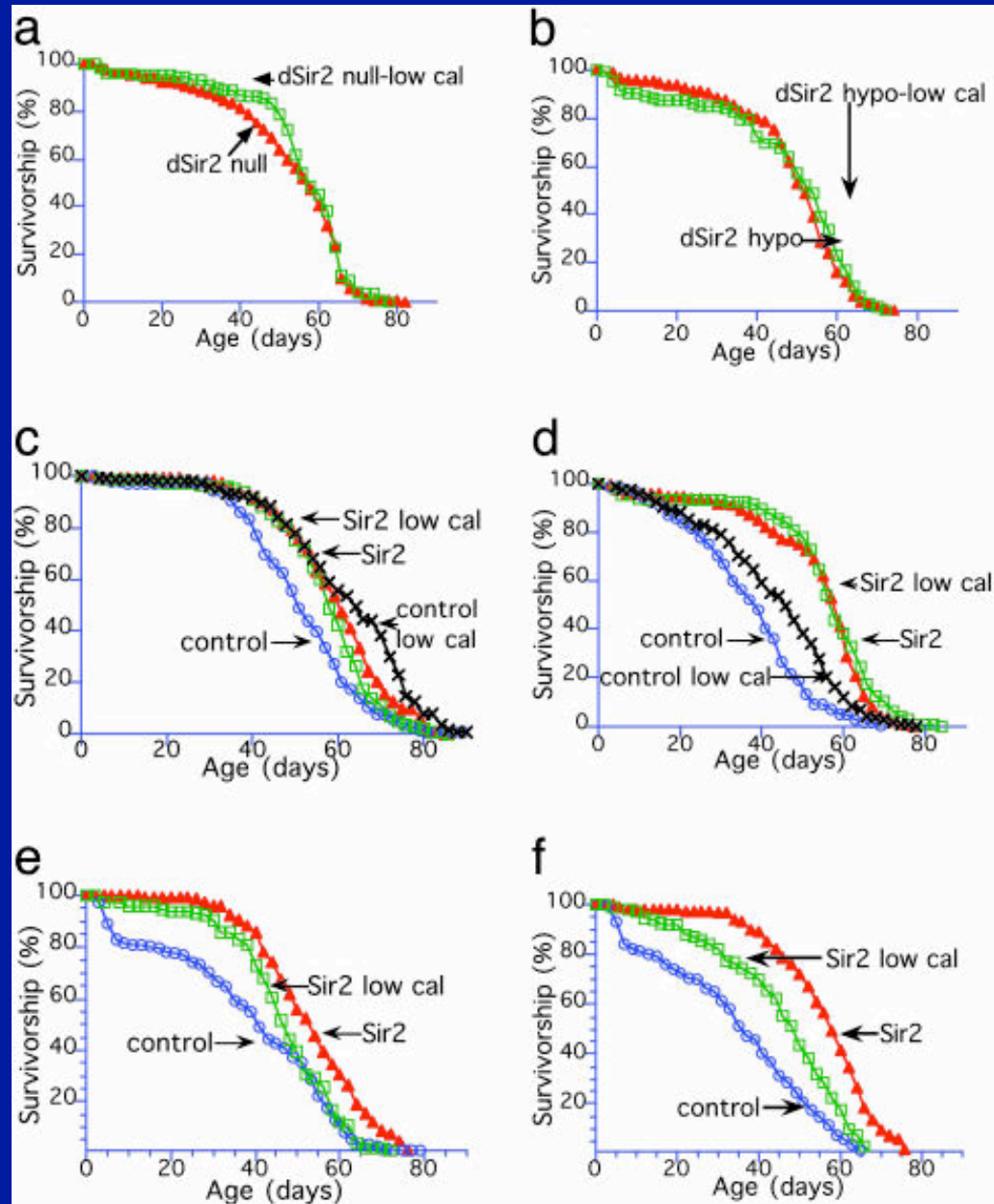
males



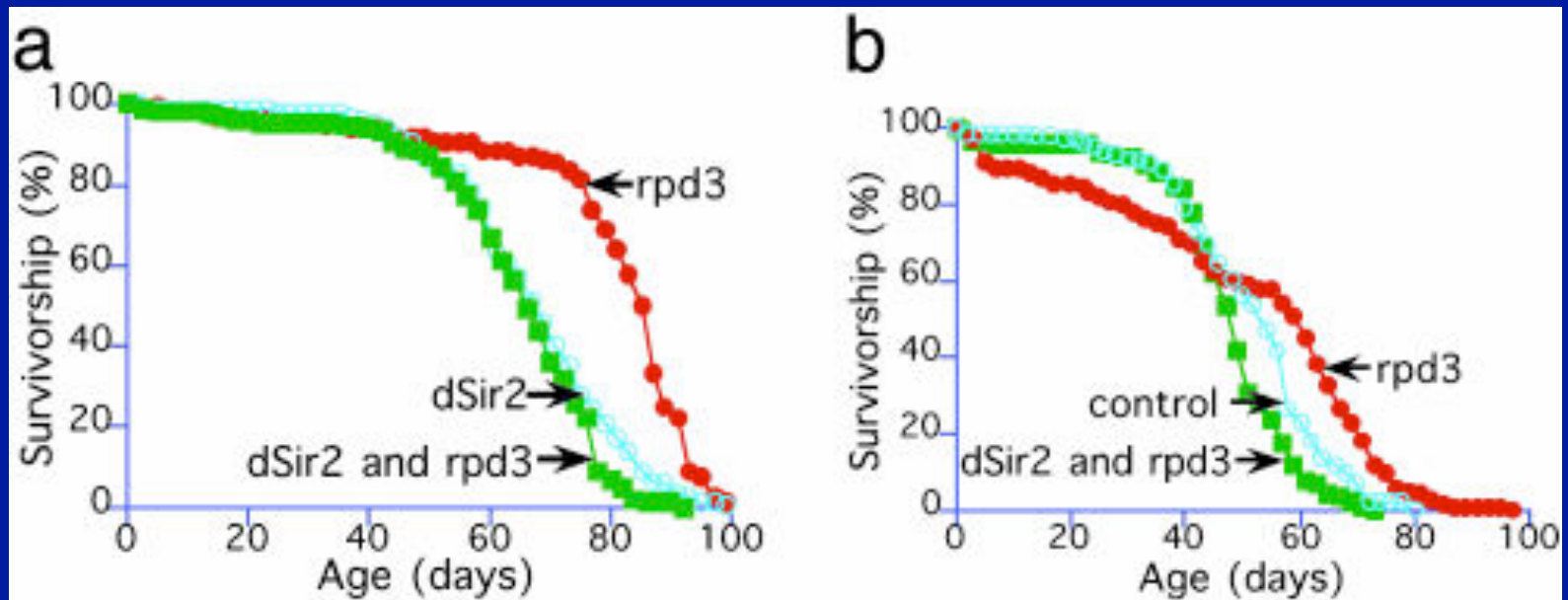
brain

Ctr

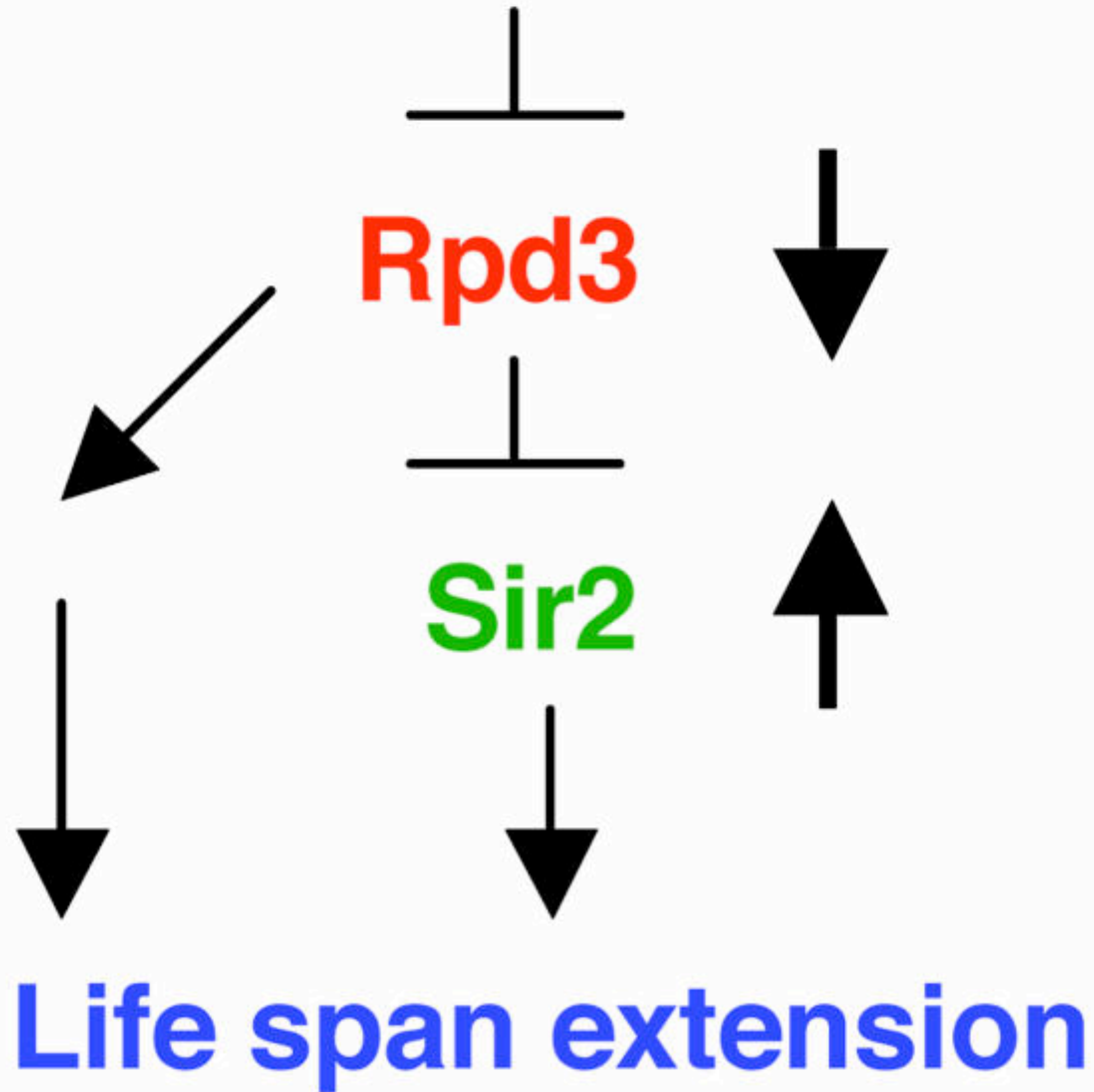
L'estensione della durata della vita indotta Dalla restizione calorica è mediata da Sir2



Le mutazioni *Sir2* bloccano l'estensione della durata della vita indotta dai mutanti *rpd3*



Caloric Restriction



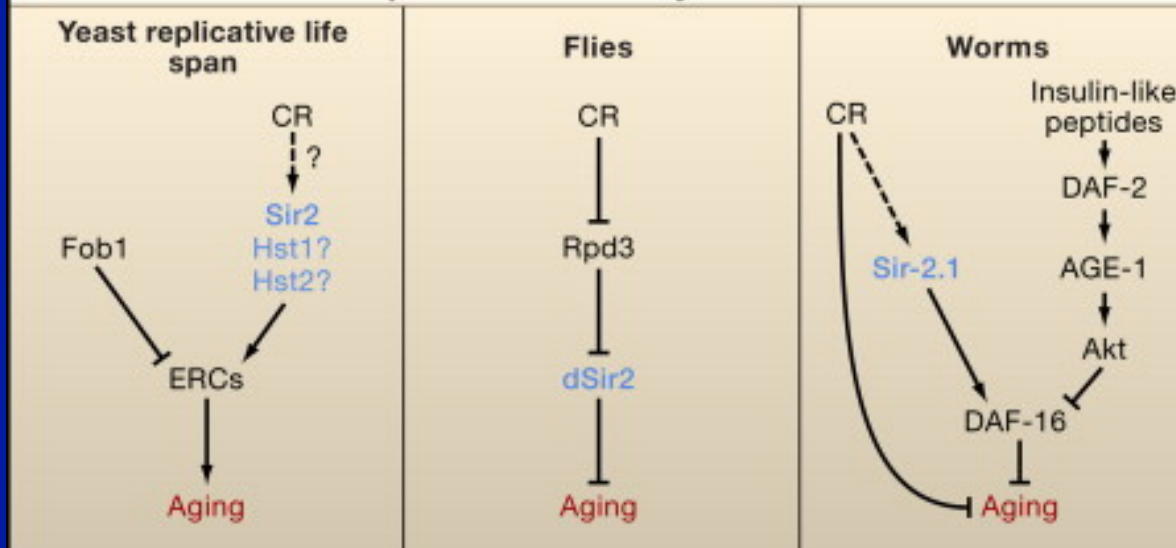
Sirtuins in Aging and Age-Related Disease

Valter D. Longo^{1, ,},
Brian K. Kennedy^{2,}

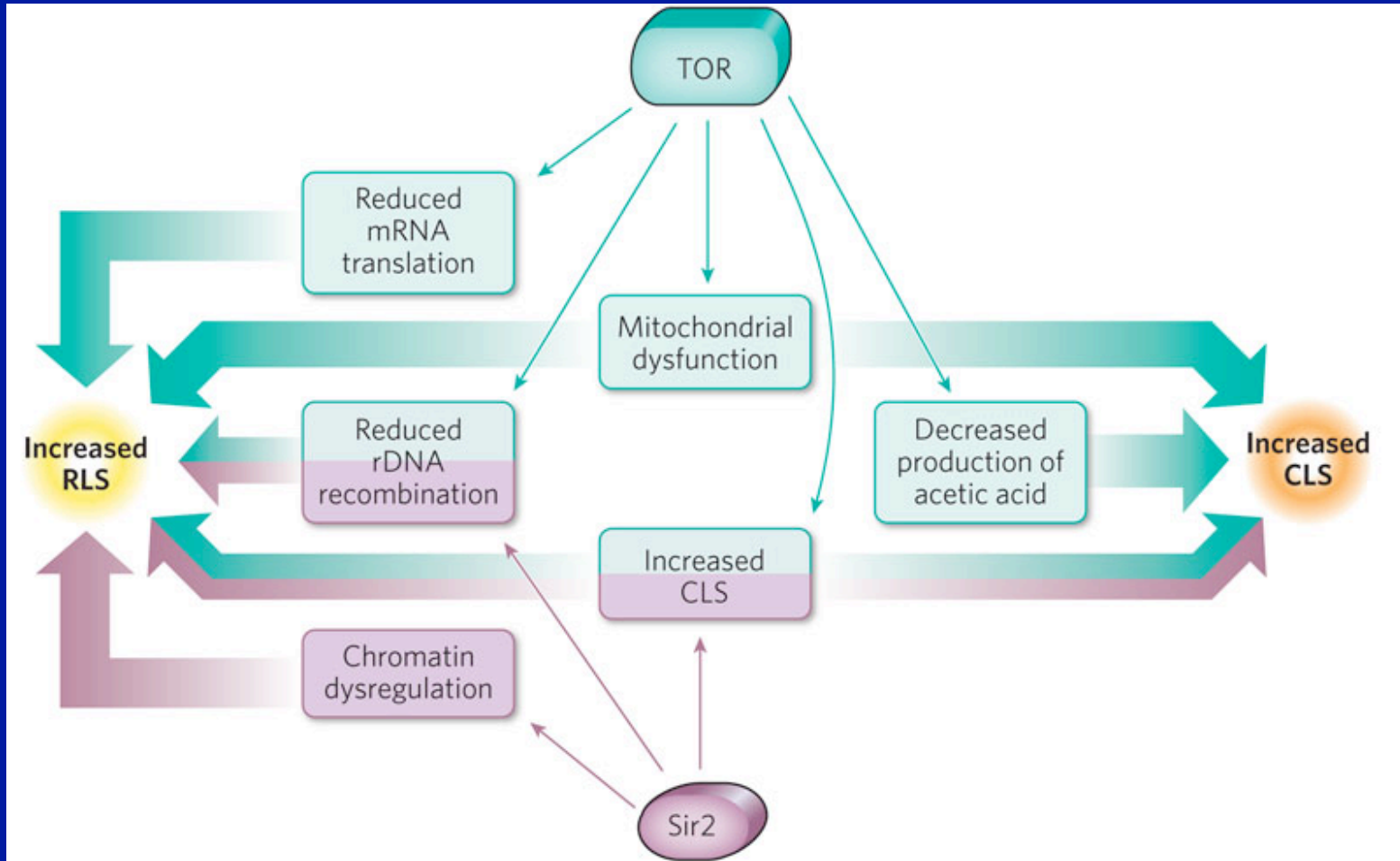
Cell

**Volume 126, Issue 2, 28 July 2006,
Pages 257–268**

Models for life span extension by enhanced Sir2 function







Mutation in the silencing gene SIR4 can delay aging in *S. cerevisiae*.

Kennedy, B.K., N.R. Austriaco, Jr., J. Zhang, and L. Guarente.
Cell **80**: 485–496. 1995.

**The rules of aging: are they universal? Is the yeast model
Relevant for gerontology?**

Tomasz Bilinski and Renata Zadrag-Tecza
Acta Biochimica Polonica Vol. 61, No 4/2014