

Stress-dependent segregation of senescence factors in dividing budding yeast cells

Doctoral Thesis

Author(s):

Baldi, Alessandro

Publication date:

2012

Permanent link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-007566324>

Rights / license:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#)

**Stress-Dependent Segregation of Senescence Factors in Dividing
Budding Yeast Cells**

Diss. ETH Nr. 20466

A dissertation submitted to

ETH ZÜRICH

for the degree of
Doctor of Sciences

presented by
ALESSANDRO BALDI

Dipl. Biol. ETH Zürich

Born 4.9.1980

Citizen of Zürich

Accepted on the recommendation of
Prof. Yves Barral, examiner
Prof. Martin Ackermann, co-examiner
Prof. Attila Becskei, co-examiner

2012

ABSTRACT

Budding yeast cells divide in an asymmetric manner, and mother cells can be readily distinguished from daughters. Mother cells divide only a limited number of times and then die. The probability of dying increases with the number of divisions, which is a hallmark of aging. An important determinant of yeast aging is the accumulation of senescence factors such as circular DNAs in the mother cell. Different stresses and mutations are known to extend lifespan in yeast. Importantly, several genes and pathways that are implicated in lifespan extension in yeast have a similar role in aging in higher eukaryotes. However, little is known about how stress and mutations delay aging in yeast. In this work, we investigated how different mild stresses that are known to extend lifespan affect the segregation of aging factors. We found that heat stress led to enhanced transmission of DNA circles to daughter cells during cell division. This depended on the downregulation of a diffusion barrier in the nuclear membrane, which is under normal conditions important for the retention of circular DNAs in the mother. Heat-stressed cells were long-lived, and we showed that this was due to a reduction in diffusion barrier strength, which led to a more symmetric segregation of aging factors. We also tested the effect of caloric restriction on the nuclear diffusion barrier. Caloric restriction increased barrier strength, but had no effect on the segregation of circular DNAs. However, we found that early anaphase is delayed in caloric restricted cells, and that barrier upregulation is important for efficient retention of circular DNAs in these conditions. Our results establish that the asymmetry of yeast cell division is controlled in different stress conditions, and that this has important consequences for aging and potentially other processes.

Zusammenfassung

Hefezellen teilen sich asymmetrisch in eine Mutter- und Tochterzelle. Mutterzellen produzieren nur eine beschränkte Anzahl an Töchtern, bevor sie sterben. Die Wahrscheinlichkeit zu sterben erhöht sich für die Mutterzelle, je häufiger sie sich geteilt hat. Deshalb kann man im biologischen Sinn davon sprechen, dass Hefezellen altern. Die Anreicherung von Seneszenzfaktoren, wie zum Beispiel DNA-Ringen, in der Mutterzelle ist ein wichtiger Grund, wieso Hefezellen altern. Gewisse Arten von Stress und verschiedene Mutationen wirken in Hefe, aber auch in höheren Organismen, lebensverlängerend. Es ist jedoch wenig darüber bekannt, wie Stress und Mutationen den Alterungsprozess in Hefe aufhalten können. In dieser Arbeit haben wir untersucht, wie verschieden Arten von lebensverlängerendem Stress die Verteilung von Alterungsfaktoren zwischen Mutter- und Tochterzelle beeinflussen. Wir haben herausgefunden, dass bei Hitzestress häufiger DNA-Ringe von der Mutterzelle auf die Tochter übertragen werden. Eine Diffusionsbarriere in der Kernmembran verhindert normalerweise die Übertragung von DNA-Ringen, sie ist aber bei Hitzestress nur noch schwach ausgebildet. Bei erhöhten Temperaturen leben die Zellen deutlich länger, und wir konnten zeigen, dass der Verlust der Diffusionsbarriere und die symmetrische Verteilung von Alterungsfaktoren dafür verantwortlich sind. Wir haben auch den Einfluss von Kalorienrestriktion auf die Diffusionsbarriere in der Kernmembran getestet. Kalorienrestriktion verstärkte die Diffusionsbarriere, aber hatte keinen Einfluss auf die Verteilung von DNA-Ringen. Wir haben jedoch herausgefunden, dass die frühe Anaphase in Zellen, die auf wenig Zucker wachsen, länger dauert, und dass die Verstärkung der Diffusionsbarriere unter diesen Bedingungen verhindert, dass DNA-Ringe in die Tochterzelle gelangen. Insgesamt haben wir gezeigt, dass die Asymmetrie der Zellteilung bei Hefe von verschiedenen Arten von Stress kontrolliert wird, und dass dies wichtige Konsequenzen für den Alterungsprozess hat.