

Abstract

Longevity is often associated with stress resistance, but whether they are causally linked is not completely understood. Here I investigate chemosensory defective *Caenorhabditis elegans* mutants that are long-lived and stress resistant. My work found that mutants in the intraflagellar transport protein gene *osm-3* are completely protected from the proteotoxic drug tunicamycin. None of the canonical ER stress pathways were activated in *osm-3* mutants after stringent tunicamycin treatment. While *osm-3* lifespan extension is fully dependent on the key longevity factor DAF-16/FOXO, tunicamycin resistance is seemingly independent of the insulin signalling pathway. *osm-3* mutants are resistant to bacterial infection by *Pseudomonas aeruginosa* PA14, which is fully *pmk-1* p38 MAP kinase dependent. Interestingly, *osm-3* mutant tunicamycin resistance is not *pmk-1* dependent. Transcriptomic analysis uncovered increased expression of several members of the P-glycoprotein family of ATP-binding cassette drug transporters in *osm-3* mutants. Chemical inhibition of P-glycoproteins with verapamil sensitized *osm-3* to tunicamycin. Of note, the nuclear hormone receptor *nhr-8* is necessary and sufficient to regulate P-glycoproteins and therefore modulating tunicamycin resistance. This work identifies a cell-nonautonomous regulation of xenobiotic detoxification and demonstrates that separate pathways are engaged to mediate longevity, pathogen resistance, and xenobiotic detoxification in *osm-3* mutants.

Zusammenfassung

Langlebigkeit wird oftmals mit Stressresistenz assoziiert, wobei das Bestehen eines kausalen Zusammenhangs nicht endgültig geklärt ist. In meiner Arbeit habe ich *Caenorhabditis elegans* Mutanten mit chemosensorischem Defizit untersucht, welche sowohl langlebig als auch stressresistent sind. Aus meiner Arbeit geht hervor, dass eine Mutation des *osm-3* Gens, welches für ein intraflagelläres Transportprotein kodiert, zu einem vollständigen Schutz vor dem proteotoxischen Antibiotikum Tunicamycin führt. Auch nach Verabreichung von hohen Dosen Tunicamycin wurde in *osm-3* Mutanten keiner der kanonischen Signalwege aktiviert, die durch Stress des endoplasmatischen Retikulums ausgelöst werden. Während die *osm-3* vermittelte Verlängerung der Lebensspanne vollkommen von dem Transkriptionsfaktor DAF-16/FOXO abhängig ist, scheint die Tunicamycin Resistenz unabhängig von dem Insulin Signalweg zu sein. *osm-3* Mutanten sind resistent gegenüber Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa* PA14. Die Resistenz ist komplett von der *pmk-1* p38 MAP-Kinase abhängig. Analysen des Transkriptoms zeigten eine gesteigerte Expression mehrerer Mitglieder der P-Glykoprotein Familie von ATP-bindende Kasette Transportern in *osm-3* Mutanten. Eine Hemmung der P-Glykoproteine mittels Verapamil sensibilisierte *osm-3* gegenüber Tunicamycin. Bemerkenswerterweise ist der nukleäre Hormonrezeptor *nhr-8* notwendig und ausreichend, um die Expression von P-Glykoproteinen und somit die Tunicamycin Resistenz zu regulieren. Diese Arbeit stellt eine nicht-zellautonome Regulation xenobiotischer Detoxifikation fest und demonstriert, dass bei der Vermittlung von Langlebigkeit, der Resistenz gegenüber Pathogenen und der xenobiotischen Detoxifikation in *osm-3* Mutanten unabhängige Signalwege beteiligt sind.