

Abstract

Multicellular organisms survive by adapting and integrating a multitude of environmental and endogenous cues sensed by ciliated sensory neurons. Incorporating these stimuli is critical for maintaining organismal homeostasis, including protein homeostasis (proteostasis) and lipid homeostasis. Temperature is a vital environmental stimulus that can regulate various biological and chemical processes. However, the impact of thermosensation in regulating the ubiquitin-proteasome system (UPS) remains unexplored. This work demonstrates that the activity of the UPS in the intestine is modulated in a temperature-dependent manner via cilia-mediated sensory signaling in *C. elegans*. The study also uncovers a novel role of AFD neurons in wild-type animals to differentially regulate the UPS activity at different temperatures in a cell non-autonomous fashion. My results also show that ciliary mutants display not only impaired protein degradation but also aberrant thermosensation. The poikilothermic soil nematode *C. elegans* responds and adapts to ambient temperature changes partly by regulating the ratio of unsaturated to saturated fatty acids. Accordingly, lipidomics analysis revealed that ciliary mutants exhibit distinct fatty acid composition compared to wild-type animals. Interestingly, the supplementation of monounsaturated fatty acid (mUFA), namely oleic acid, alleviates protein turnover defects in ciliary mutants. This result indicates a new link between lipid homeostasis and regulation of the UPS. Lifespan analysis showed that ciliary mutants live longer than wild-type animals. Collectively, these findings highlight the fundamental role of ciliary neurons in the coordination of animal behavior, homeostasis, and longevity.

Zusammenfassung

Multizelluläre Organismen überleben, indem sie sich an endogene Reize und Umweltreize anpassen, welche von sensorischen Neuronen und Flimmerhärchen wahrgenommen und integriert werden. Die Perzeption dieser Reize ist für die Erhaltung der organismischen Homöostase, einschließlich der Protein- (Proteostase) und Fetthomöostase, essentiell. Die Temperatur ist ein wichtiger Umweltreiz, welcher verschiedene biologische und chemische Prozesse regulieren kann. Dennoch sind die Auswirkungen der Thermosensibilität auf die Regulierung des Ubiquitin-Proteasom-Systems (UPS) unerforscht. Diese Arbeit demonstriert, dass die Aktivität des UPS im Darm von *C. elegans* durch die von den Zilien vermittelten sensorischen Signale temperaturabhängig moduliert wird. Zudem deckt die vorliegende Arbeit eine neue Rolle der AFD Neuronen in Wildtyp-Tieren auf, welche die UPS Aktivität bei verschiedenen Temperaturen auf eine nicht-autonome Weise regulieren. Meine Ergebnisse zeigen ebenfalls, dass ziliare Mutationen nicht nur einen gestörten Proteinabbau, sondern auch eine abweichende Thermosensibilität aufweisen. Der poikilotherme Bodennematode *C. elegans* reagiert darauf und passt sich zum Teil an Veränderungen der Außentemperatur an, indem er das Ratio zwischen ungesättigten und gesättigten Fettsäuren reguliert. Dementsprechend ergab eine Lipidomik-Analyse, dass ziliare Mutanten im Vergleich zu Wildtyp-Tieren eine eindeutig andere Fettsäurekomposition aufweisen. Interessanterweise mildert der Zusatz von einfach ungesättigten Fettsäuren (mUFA), so genannten Ölsäuren, die Defekte des Proteinumsatzes in ziliaren Mutanten. Dieses Ergebnis weist auf eine neue Verbindung zwischen der Lipidhomöostase und der Regulierung des UPS hin. Die Analyse der Lebensspanne zeigte zudem, dass die ziliaren Mutanten länger leben als die Wildtyp-Tiere. Insgesamt unterstreichen diese Ergebnisse die grundlegende Rolle der ziliaren Neuronen bei der Koordination von Verhalten, Homöostase und Langlebigkeit der Tiere.