

ZUSAMMENFASSUNG

Die Aufrechterhaltung der Proteinhomöostase (Proteostase) ist von zentraler Bedeutung für jeden Organismus, um in einer sich ständig verändernden Umwelt überleben und sich reproduzieren zu können. Dies beinhaltet unter anderem die Fähigkeit Signale aus der Umwelt wahrzunehmen und darauf entsprechend zu reagieren. In diesem Zusammenhang stellt der Abbau von Proteinen, die nicht akut benötigt werden, eine Grundvoraussetzung für eine schnelle und adäquate Anpassung dar. Auch wenn eine Vielzahl von Faktoren identifiziert wurden, die in diesen Mechanismen involviert sind, ist der Einfluss von microRNAs auf die Kontext bezogene Regulation von Proteostase und Lebensdauer bis jetzt nicht ausreichend untersucht worden.

Um die Rolle von microRNAs innerhalb von Proteostasemechanismen zu untersuchen, wurde insbesondere deren Einfluss auf Ubiquitin-abhängige Abbauege und Sensitivität gegenüber proteotoxischem Stress in *Caenorhabditis elegans* analysiert. Dies führte zur Identifizierung der microRNA *mir-71* als unverzichtbarer Regulator der Proteomstabilität. In dieser Hinsicht zeigte sich, dass *mir-71* innerhalb einer Untergruppe olfaktorischer Neuronen, den *ampid wing C* (AWC) Zellen, benötigt wird. Die alleinige Expression von *mir-71* in AWC Neuronen ist ausreichend um Proteostasedefekte im Darm und eine verkürzte Lebensdauer zu kompensieren. Desweiteren konnte gezeigt werden, dass *mir-71* das konservierte Adapterprotein TIR-1 (*toll and interleukin 1 receptor domain protein*) kontrolliert. Die Deletion von Bindestellen für *mir-71* in der 3' untranslatierten Region von *tir-1* führte interessanterweise zu denselben Phänotypen wie *mir-71*-Deletionsmutanten. Dadurch ließ sich beweisen, dass die *mir-71*-abhängigen Defizite auf die Regulation einer einzigen mRNA zurückzuführen sind. In Übereinstimmung mit der Relevanz in olfaktorischen AWC Neuronen konnte außerdem nachgewiesen werden, dass *mir-71* die Koordination von Proteostasemechanismen in Abhängigkeit von der Nahrungsquelle beeinflusst und dadurch olfaktorische Einflüsse mit Proteomstabilität verbindet.

Diese Dissertation beschreibt einen bisher nicht charakterisierten Zell-nichtautonomen Signalweg zwischen olfaktorischen Neuronen und intestinalem Gewebe. Die hier dargestellten Ergebnisse erweitern dadurch das Verständnis von Signalwegen zwischen verschiedenen Geweben und verbinden desweiteren olfaktorische Eindrücke mit organismischen Regulationen unter der Kontrolle einer microRNA.