

Faculty of Mathematics and Natural Sciences

Institute of Biosciences

Subject area: Cell Biology

Supervisor: Prof. Dr. Andreas Richter

Pharmacological and Optogenetic modulation of aging in *Drosophila melanogaster*.

Vaibhav Tiwary

(vaibhav.tiwary@uni-rostock.de)

Summary

This thesis investigates how targeted manipulation of monoaminergic signaling and mitochondrial bioenergetics shapes longevity in the model *Drosophila melanogaster*, commonly known as the fruit fly. The first part of this thesis demonstrates that chronic dietary supplementation with the antihypertensive drug Reserpine, which depletes monoamines through inhibition of the vesicular monoamine transporter (VMAT) across species, induces a robust, dose-dependent extension of lifespan in male flies. However, this intervention markedly impairs locomotor performance and acutely reduces survival under heat stress. Transcriptomic profiling revealed that Reserpine enforces a globally repressed metabolic state, characterized by broad downregulation of genes involved in energy-intensive processes, including fatty acid metabolism, proteostasis, detoxification pathways, and canonical heat-shock and antioxidant responses. These data indicate a systemic reallocation and suppression of metabolic and immune resources away from active locomotion and acute stress defense towards surviving longer, thereby uncoupling longevity from functional robustness.

The second part of this thesis aims to test whether an optogenetic “partial energy replacement” strategy can mitigate such trade-offs by directly supporting mitochondrial energy production capacity using light during aging, with the goal of extending lifespan while reducing the production of toxic metabolic byproducts such as reactive oxygen

species (ROS). This approach involves targeting a light-activated proton pump (mtON) to the inner mitochondrial membrane to partially restore proton-motive force (PMF) using light, independently of endogenous electron transport chain. This has been previously demonstrated in *C.elegans* (worms). Conceptually, this strategy seeks to overcome limitations of traditional longevity interventions, including those described in the first part, which often fail to substantially extend lifespan without compromising quality of life.

Collectively, these findings identify energy allocation as a central axis linking longevity, stress tolerance, and functional performance.

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Institut für Biowissenschaften

Fachgebiet: Zellbiologie

Betreuer: Prof. Dr. Andreas Richter

Pharmakologische und Optogenetische Modulation des Alterns in
Drosophila melanogaster

Vaibhav Tiwary

vaibhav.tiwary@uni-rostock.de

Zusammenfassung

Diese Dissertation untersucht, wie eine gezielte Manipulation der monoaminergen Signalübertragung und der mitochondrialen Bioenergetik die Langlebigkeit im Modellsystem *Drosophila melanogaster*, der Fruchtfliege, beeinflusst. Der erste Teil dieser Dissertation zeigt, dass eine chronische diätetische Supplementierung mit dem Antihypertensivum Reserpin, das artsübergreifend Monoamine durch Hemmung des vesikulären Monoamintransporters (VMAT) depletiert, zu einer ausgeprägten, dosisabhängigen Lebenszeitverlängerung bei männlichen Fliegen führt. Diese Intervention beeinträchtigt jedoch die Lokomotorik deutlich und reduziert das akute Überleben unter Hitzestress. Transkriptomische Analysen zeigen, dass Reserpin einen global reprimierten metabolischen Zustand erzwingt, der durch eine breite Herunterregulation von Genen gekennzeichnet ist, die an energieintensiven Prozessen beteiligt sind, darunter Fettsäuremetabolismus, Proteostase, Entgiftungswege sowie klassische Hitzeschock- und antioxidative Stressantworten. Diese Daten deuten auf eine systemische Umverteilung und Suppression metabolischer und immunologischer Ressourcen hin - weg von aktiver Lokomotion und akuter Stressabwehr hin zu einem Überlebensmodus -, wodurch Langlebigkeit von funktioneller Robustheit entkoppelt wird.

Der zweite Teil dieser Dissertation untersucht, ob eine optogenetische Strategie der „teilweisen Energiekompensation“ derartige Trade-offs abmildern kann, indem die

mitochondriale Energieproduktion im Alter direkt unterstützt wird, mit dem Ziel, die Lebensspanne zu verlängern und gleichzeitig die Produktion toxischer Stoffwechselnebenprodukte wie reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) zu reduzieren. Dieser Ansatz beruht auf der gezielten Lokalisation einer lichtaktivierten Protonenpumpe (mtON) in der inneren Mitochondrienmembran, um die protonenmotorische Kraft mithilfe von Licht teilweise wiederherzustellen, unabhängig von der endogenen Elektronentransportkette. Dies wurde zuvor in *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) demonstriert. Konzeptionell zielt diese Strategie darauf ab, Limitationen klassischer Langlebigkeitsinterventionen - einschließlich der im ersten Teil beschriebenen - zu überwinden, die häufig zwar die Lebensspanne verlängern, jedoch auf Kosten der Lebensqualität.

Zusammenfassend identifizieren diese Ergebnisse die Energieallokation als zentrale Achse, die Langlebigkeit, Stresstoleranz und funktionelle Leistungsfähigkeit miteinander verknüpft.