

"Effects of dietary restriction and subsequent re-feeding on gene expression, stress response and metabolism in laboratory mice"

M.Sc. Katrin Giller

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Gerald Rimbach

Das Ziel des vorliegenden Dissertationsvorhabens war es, die mit Nahrungsrestriktion (NR) und anschließender *ad libitum* Fütterung (ALF) einhergehenden Veränderungen der Genexpression und des Stoffwechsels zu untersuchen. Dabei sollten potentielle durch NR vermittelte persistierende Effekte analysiert werden. Aktuell ist NR die einzige Intervention, die dafür bekannt ist, die Lebens- und Gesundheitsspanne in verschiedenen Modellorganismen und beim Labornager (z.B. *Mus musculus*) reproduzierbar zu verlängern. Dennoch sind die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen noch nicht vollständig aufgeklärt.

Persistierende Veränderungen der Genexpression werden unter anderem durch epigenetische Modifikationen vermittelt. Diese umfassen sowohl DNA-Promotormethylierungen als auch die Modifikation von Histonproteinen und die Expression von microRNAs. Es existieren Hinweise, dass NR epigenetische Veränderungen verursacht und dadurch möglicherweise zu persistierenden Effekten führt.

In der vorliegenden Studie wurden jedoch keine persistenten Effekte von NR auf die Genexpression bei der Maus beobachtet. Nach sechs Monaten 25%iger NR wurde in der Leber im Vergleich zur Kontrollgruppe eine große Zahl an Genen differentiell exprimiert und es konnten Unterschiede in der Histonmodifikation ausgewählter Gene beobachtet werden. Nach zwei Wochen ALF war die Zahl der regulierten Gene jedoch bereits drastisch reduziert und nach sechs Monaten ALF wurden keine der NR-vermittelten Genexpressionsänderungen mehr gefunden.

NR führte zu einer Reduktion des Körpergewichts, erhöhte das Verhältnis von Adiponektin zu Leptin und senkte Triglyzerid- und Cholesterinspiegel im Plasma. Des Weiteren schienen die mitochondriale Biogenese und Aktivität durch NR erhöht zu sein, was in der Konsequenz eine vermehrte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies bedeutet. Entsprechend dem Hormesis-Konzept waren auch mRNA- und Proteinmenge, sowie die Aktivität von antioxidativen und Phase II Enzymen (z.B. NADPH-Quinon-Oxidoreduktase 1) infolge der NR erhöht. Begleitend kam es zu Veränderungen im Fettsäuremuster, zu einer veränderten Lipidperoxidationsrate und einer Induktion von Autophagie. In ihrer Gesamtheit führen diese Prozesse dann zu einer verbesserten antioxidativen Abwehr und einer Reduktion oxidativer Schäden durch NR.

Die Genexpression und Sekretion von Mup5 (*major urinary protein 5*), einem Protein mit Bedeutung für die Duftstoff-Kommunikation und Fortpflanzung bei Nagern, wurde durch NR inhibiert. Entsprechend der Annahme einer zusätzlichen Regulation von Mup5 durch metabolische Signale wie Leptin und Glukokortikoide und seiner Funktion als Stimulus für sexuelle Reifung und Attraktivität für Weibchen stellt Mup5 möglicherweise einen Link für die wiederholt beobachtete verminderte Reproduktion bei Energiemangel dar. Die im Vergleich zur ALF-Gruppe überproportionale Steigerung der Mup-Expression und Sekretion nach dem RF weist auf eine Verlängerung der Fortpflanzungsfähigkeit durch eine vorausgegangene NR hin.

Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit, dass positive Effekte der NR auf Genexpression, Stressantwort und Metabolismus nicht über die NR hinaus persistieren und durch langfristige *ad libitum* Fütterung überschrieben werden.