

Zusammenfassung

Testicane bilden eine Familie von extrazellulären Calcium-bindenden Proteoglykanen die strukturell verwandt mit Mitgliedern der BM 40 Protein Familie sind. Alle drei Mitglieder (Testican-1, -2 und -3) sind stark im Gehirn exprimiert, wobei sie oft in enger Apposition zu Zellen auftreten. Bezüglich der Funktion von Testicane zeigten *in vitro* Studien, dass Testicane die Anheftung neuronaler Zellen verhindern und das Auswachsen von Neuriten inhibieren. Darüber hinaus agieren Testican-1 und Testican-3 als Proteaseinhibitoren, wogegen Testican-2 diese Inhibierung durch Bindung an die anderen Testican Familienmitglieder auflöst.

Um die *in vivo* Funktion der Testicane zu identifizieren, wurden Testican-2 KO- Tiere generiert und analysiert. Dabei zeigten die Analysen für die Mauslinie Veränderungen im Energiestoffwechsel. Es waren Unterschiede im Gewicht, Energieverbrauch und in der Hormonkonzentrationen im Vergleich zu Wildtyptieren feststellbar. Diese Ergebnisse deuten auf eine Rolle der Testicane in der Regulation des Körpergewichts und des Energiestoffwechsel hin.

Zur Klärung der Frage, ob auch Testican-1 eine Funktion im Energiemetabolismus spielt, wurden Testican-1 KO Tiere auf metabolische Veränderungen analysiert. Alle Ergebnisse der metabolischen Analysen für Testican-1 KO Mäuse deuten, bis auf die Veränderungen in der Morphologie des viszeralen Fettgewebes, auf keine Veränderungen im Energiestoffwechsel hin.

Da Analysen zwischen Testican-3 KO- und Wildtyp Tieren ebenso keinerlei Hinweise auf Unterschiede bezüglich Veränderungen im Energiestoffwechsel aufwiesen, wurden als nächstes Mäuse generiert, die sowohl für Testican-1 als auch für Testican-3 defizient waren. Die metabolischen Analysen ergaben, dass Testican-1/-3 KO- Männchen schwerer waren und einen etwa 40 % höheren Körperfettgehalt aufwiesen. Interessanterweise traten das Übergewicht und der erhöhte Körperfettgehalt in Gegenwart einer unveränderten Nahrungsaufnahme auf. Allerdings konnte für Testican-1/-3 KO- Männchen ein erniedrigter Energieverbrauch festgestellt werden und könnte einer der Gründe für das Übergewicht sein.

Außerdem zeigten Verhaltensanalysen an Testican-1/-3 KO- Tieren eine Beeinträchtigung des Lern- und Gedächtnis-Vermögens bei Testican-1/-3 KO Männchen und eine Beeinträchtigung der lokomotorischen Fähigkeiten bei Testican-1/-3/ KO- Weibchen.

Diese Ergebnisse deuten auf eine Beteiligung der Testicane am Energiemetabolismus hin und scheinen außerdem einen Einfluss auf das Verhalten auszuüben.

Abstract

Testicans constitute a family of extracellular calcium-binding Proteoglykans structurally related to members of the BM-40 protein family. All three members (testican-1, -2, and -3) are strongly expressed in the central nervous system, where they often occur in close apposition to cells. Relating to the function of testicans, *in vitro* studies showed that testicans inhibit neuronal attachment and neurite growth. Further, testican-1 and -3 can act as protease inhibitors whereas testican-2 abrogates this inhibition by binding to the other testican family members.

To determine the functions of testicans *in vivo*, mice deficient for testican-2 were generated and analysed. Analyses of the mouse strain showed variations in the energy metabolism. Differences could be observed in body weight, energy expenditure and hormone concentration in comparison to wildtype. These results indicate that testicans could play a role in the regulation of body weight and in the energy metabolism.

To determine if testican-1 also plays a role in the energy metabolism, testican-1 deficient mice were analysed with regard to metabolic changes. All the results of the metabolic analysis of testican-1 deficient mice showed no alterations except for an altered morphology of the visceral adipose tissue.

Since analysis of the testican-3 deficient mice also did not offer any indications for differences related to changes in the energy metabolism, the next step was to generate mice which were deficient for testican-1 and testican-3. Metabolic analyses of testican-1/-3 KO mice revealed an increased body weight and an approximately 40 % higher body fat content. Interestingly, these mice showed no changes in food intake in comparison to wildtype mice. However, mice deficient for testican-1 and testican-3 revealed a decreased energy expenditure indicating a possible cause for the overweight.

Additionally, behavioural analysis of testican-1/-3 KO mice indicated an impaired learning and memory for the male mice and an impaired locomotion for the female mice.

Taken together, testicans seem likely to play a role in the energy metabolism and besides exert an influence on the behaviour.