

1 Zusammenfassung

Fettleibigkeit ist ein weltweites Gesundheitsproblem, das sich durch exzessive Fetteinlagerungen auszeichnet und durch eine beeinträchtigte Energiehomöostase verursacht wird. Seit wenigen Jahren wird der Zebrabärbling (*Danio rerio*) als alternativer Wirbeltier-Modellorganismus für Energiehomöostase und Stoffwechselerkrankungen, wie etwa Fettleibigkeit, genutzt, wobei ernährungsbedingte Fettleibigkeit im Zebrabärbling und in Säugern in vielen pathophysiologischen Merkmalen übereinstimmen.

Im Rahmen dieser Arbeit, wurde eine umfassende Analyse von verschiedenen Wegen des Energieverbrauchs in exzessiv gefütterten und hungernden Zebrabärblingen durchgeführt, um den Einfluss der Nahrungsaufnahme auf Schuppenbildung, somatisches Wachstum, Körpergewicht, Fetteinlagerung und weibliche Reproduktion zu untersuchen. Fische mittleren Alters entwickeln als Antwort auf die *ad libitum* Fütterungen eine starke ernährungsbedingte Fettleibigkeit, die zu (I) höherem Körpergewicht, (II) erhöhten BMI-Werten, (III) vermehrter Fetteinlagerung verbunden mit Adipozytenhypertrophie und -plasie, (IV) verstärktem linearem Wachstum und (V) gesteigerter, weiblicher Reproduktionsfähigkeit im Vergleich zu 6 Monate alten Fischen führt, die mit begrenzter Futtermenge aufgezogen wurden. Während juvenile Fische resistent gegenüber diesem Typ der Fettleibigkeit sind, nehmen BMI- und Triglyzerid-Werte in alternden Fischen ab und deuten auf altersbedingte Anorexie hin. Des Weiteren wurde eine differenzielle Energieverteilung bei Kalorienrestriktion beobachtet, wobei in juvenilen Fischen Schuppenbildung über lineares Wachstum priorisiert wurde. In geschlechtsreifen Fischen hingegen wird Energie bevorzugt für die weibliche Reproduktion verwendet und lineares Wachstum wird der Fetteinlagerung vorgezogen.

Außerdem wurden Methoden etabliert, um die Futterraufnahme zu quantifizieren und die Stoffwechselraten im Zebrabärbling zu analysieren. Diese und weitere Methoden wurden angewandt, um verschiedene physiologische Aspekte der Energiehomöostase in mehreren Mutanten zu studieren. Mutation der Melanokortin-Rezeptoren 3 oder 4 führt zu erhöhten BMI-Werten und verstärktem linearem Wachstum in exzessiv gefütterten Fischen, obwohl weder Futterraufnahme noch Grundumsatz verändert sind. Die Mutation beider Rezeptoren verstärkt den Phänotyp nicht, was auf eine redundante Funktion in der Regulation des Energiegleichgewichts hindeutet.

Zusätzlich wurde ein ENU-Mutagenese-Screen für die Körperlänge in juvenilen und adulten Zebrabärblingen durchgeführt, um neue Gene zu identifizieren, die an der Energiegleichgewichtsregulation beteiligt sind. Es wurden 29 Mutanten mit reduzierter Körperlänge isoliert und die vorliegende Arbeit präsentiert ausgewählte Daten der noch andauernden Analyse dieser Mutanten.

Darüber hinaus, wurde kompensatorisches Wachstum und dessen Einfluss auf die Entwicklung von Fettleibigkeit im Zebraäbrbling systematisch untersucht. Exzessives Füttern nach Kalorienrestriktion führt im Zebraäbrbling zu kompensatorischem Wachstum, wobei juvenile und junge adulte Fische in Bezug auf Körperlänge und Fetteinlagerung eine vollständige Kompensation aufweisen. Ältere Fische zeigen hingegen eine eingeschränkte Fähigkeit zur Kompensation. Interessanterweise führt kompensatorisches Wachstum zu einer veränderten Verteilung des Fetts, das bevorzugt in viszeralen und eher weniger in subkutanen Depots eingelagert wird.

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden als Grundlage für zukünftige Studien dienen, welche die neuroendokrinen molekularen Regulatoren der Energiehomöostase und ihren Einfluß auf die Entstehung von Fettleibigkeit und damit verbundene pathophysiologischen Merkmalen analysieren. Überdies, können die hier etablierten Methoden und gewonnenen Daten helfen, die Rolle des Melanokortinsystems in der Regulation des Energiegleichgewichts im Zebraäbrbling aufzuklären. Zudem werden die im Rahmen dieser Arbeit isolierten Mutanten bei der Identifikation neuer Regulatoren der Energiehomöostase helfen.