

## Abstract

Food intake is preceded by complex interactions between sensory system and energy homeostasis involving decisions like, to eat or not to eat, what to eat or when to stop eating. This ensures timely intake of non-toxic, nutritive food to maintain internal homeostasis.

In *Drosophila*, neurotransmitters octopamine (OA) and serotonin (5-HT) are known to influence food intake (Neckameyer 2010, Zhang, Branch et al. 2013, Scheiner, Steinbach et al. 2014). In this thesis the role of OA and 5-HT in nutrient intake and energy homeostasis was further investigated.

Carbohydrate and protein demand varies depending on the developmental and sexual state of the animal. *Drosophila* females prefer relatively high protein diet than males since proteins are important in females to accumulate fat and facilitate egg production. The function of OA and 5-HT in regulating carbohydrate (sucrose) and protein (yeast) intake was studied using *TbH<sup>nM18</sup>* mutants with lack of OA and *dSERT<sup>10</sup>* mutants with enhanced 5-HT signaling. Loss of OA and enhanced 5-HT has opposing effects on sucrose intake indicating that both OA and 5-HT positively regulate sucrose intake. Additionally, loss of OA has opposing influence on yeast intake in males and females, and enhanced 5-HT correlates with no change in yeast intake in males but reduction of yeast intake in females. These further highlight differential regulation of yeast intake in males and females. Additionally altered OA and 5-HT correspond to changes in nutrient preference as well. Furthermore both mutants are normal in sensing different gradients of sucrose and yeast emphasizing that changes in nutrient intake and preference are not due to changed nutrient perception. Therefore changed nutrient intake and preference may indicate changes in energy homeostasis. In support of this both mutants were found to be defective in mating switch and nutrient balancing, which are behavioral responses to changing energy demand. Furthermore response to stress experiments showed that altering OA and 5-HT may lead to changes in storage of energy molecules like glycogen and triglycerides. Since altered metabolic storage may have effect on longevity, lifespan on standard diet was measured. Indeed, lifespan of male *TbH<sup>nM18</sup>* and *dSERT<sup>10</sup>* mutants was significantly enhanced in both mutants indicating probable differences in feeding and metabolizing standard food. Taken together, these findings indicate that OA and 5-HT signaling affects nutrient intake, which has further implications on internal homeostasis and lifespan.

In nature, *Drosophila* is exposed to ethanol in fermenting food substances (Pohl, Baldwin et al. 2012). Ethanol has high caloric value and is also rewarding. On repeated exposure to food choice containing ethanol, flies progressively prefer ethanol containing food (Ja, Carvalho et al. 2007, Devineni and Heberlein 2009, Pohl, Baldwin et al. 2012). Whether ethanol preference is due to higher calories or due to rewarding properties of ethanol is not understood. OA and 5-HT are implicated in reward (Schwaerzel, Monastirioti et al. 2003, Kranz, Kasper et al. 2010, Izquierdo, Carlos et al. 2012, Schneider, Ruppert et al. 2012), additionally ethanol tolerance and olfactory ethanol preference are also known to be regulated by OA (Scholz, Ramond et al. 2000, Schneider, Ruppert et al. 2012) and 5-HT (Kaiser, 2009, Xu 2013). To test the effect of OA and 5-HT signaling on ethanol feeding preference, flies were provided a choice between foods with and without ethanol for 5 days and their daily food intake was measured, ethanol preference was calculated. Loss of OA correlated with a failure to develop ethanol preference and enhanced 5-HT signaling correlated with similar ethanol preference as control. In addition, unlike controls both mutants had same ethanol preference at the beginning and end of assay indicating that they are defective in ethanol addiction-like behavior. Overall, both OA and 5-HT signaling regulate ethanol feeding behavior, altering these neurotransmitters affects the pattern of ethanol intake and ethanol preference.

This study provides an insight into function of OA and 5-HT in regulating food intake and energy homeostasis. Additionally OA and 5-HT may have similar role in carbohydrate intake and energy storage indicating similar mechanisms to ensure proper execution of critical functions to maintain energy homeostasis. Furthermore ethanol feeding preference studies emphasize the role of OA and 5-HT in reward regulation.

# Zusammenfassung

Der Nahrungsaufnahme gehen Interaktionen zwischen der Sinneswahrnehmung und der Energiehomeostase voraus die Entscheidungen wie essen oder nicht essen, was soll gegessen werden und aufhören zu essen beinhalten. Dies sichert die rechtzeitige Aufnahme von ungiftigem, nahrhaftem Essen um die innere Homeostase zu bewahren. In *Drosophila* sind die Neurotransmitter Octopamin (OA) und Serotonin (5-HT) dafür bekannt die Nahrungsaufnahme zu beeinflussen ([Neckameyer 2010](#), [Zhang, Branch et al. 2013](#), [Scheiner, Steinbach et al. 2014](#)). In dieser Dissertation wurde die Rolle von OA und 5-HT bei der Nahrungsaufnahme und der Energiehomeostase weiter erforscht.

Der Bedarf an Kohlenhydraten und Proteinen variiert abhängig von dem Entwicklungsstadium und des sexuellen Status des Tieres. *Drosophila* Weibchen bevorzugen proteinreichere Nahrung als Männchen, weil Proteine für die Weibchen wichtig sind um Fett anzureichern und die Eiablage zu erleichtern. Die Funktion von OA und 5-HT in der Regulierung der Aufnahme von Kohlenhydraten (Saccharose) und Proteinen (Hefe) wurde mit Hilfe der *TbH<sup>nM18</sup>* Mutanten, denen OA fehlt, und den *dSERT<sup>10</sup>* Mutanten mit erhöhter 5-HT Signalwirkung untersucht. Das Fehlen von OA und die Erhöhung von 5-HT haben gegenteilige Effekte auf die Aufnahme von Saccharose was darauf hindeutet, dass OA und 5-HT beide die Aufnahme von Saccharose positiv regulieren. Zusätzlich hat das Fehlen von OA gegenteiligen Einfluss auf die Hefeaufnahme in Männchen und Weibchen und erhöhtes 5-HT ändert nichts an der Hefeaufnahme in Männchen, reduziert jedoch die Hefeaufnahme in Weibchen. Dies hebt die unterschiedliche Regulierung von Hefeaufnahme in Männchen und Weibchen hervor. Noch dazu korrelieren verändertes OA und 5-HT mit Veränderungen in der Nährstoffpräferenz. Beide Mutanten verhalten sich normal hinsichtlich der Wahrnehmung verschiedener Saccharose und Hefe Konzentrationen, was betont, dass Veränderungen in der Nährstoffaufnahme und Präferenz nicht durch veränderte Nährstoffwahrnehmung bedingt sind. Deswegen kann eine veränderte Aufnahme und Präferenz von Nährstoffen auf Veränderungen in der Energiehomeostase hinweisen. Beide Mutanten weisen Defekte in der Nährstoffbalance und die Änderung der Nährstoffaufnahme nach der Paarung auf, beides Verhalten als Antwort auf veränderten Energiebedarf. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse von Stress Experimenten, dass verändertes OA und 5-HT möglicherweise die Speicherung von Energiemolekülen wie Glykogen und Triglyceriden beeinflussen. Da dieser veränderte Stoffwechsel einen Einfluss auf die Lebensdauer haben kann, wurde diese für Standardnahrung gemessen. In der Tat war die Lebensdauer von männlichen *TbH<sup>nM18</sup>* und *dSERT<sup>10</sup>* Mutanten signifikant erhöht und dies weist darauf hin, dass Unterschiede in der Verstoffwechslung der Standardnahrung vorliegen. Zusammengefasst zeigen diese Ergebnisse, dass die Signalwege von

Octopamin und Serotonin die Nährstoffpräferenz beeinflussen was außerdem die interne Homeostase und die Lebensdauer betrifft.

In der Natur sind *Drosophila* Ethanol in fermentierenden Nahrungssubstanzen ausgesetzt ([Pohl, Baldwin et al. 2012](#)). Ethanol besitzt einen hohen Nährwert und wirkt außerdem belohnend. Bei wiederholtem Kontakt mit einer ethanolhaltigen Nahrungsauswahl beginnen die Fliegen fortschreitend diese Nahrung gegenüber ethanolfreiem Futter zu präferieren (Ja, Carvalho et al. 2007, Devineni and Heberlein 2009, Pohl, Baldwin et al. 2012). Ob Ethanolpräferenz durch einen hohen Kaloriengehalt oder durch seine belohnenden Eigenschaften entsteht ist bisher nicht verstanden. OA und 5-HT stehen im Zusammenhang mit Belohnung und noch dazu weiß man, dass sie Ethanoltoleranz und olfaktorische Ethanolpräferenz regulieren ([Schneider, Ruppert et al. 2012](#)).

Um den Effekt von OA und 5-HT auf die Nahrungspräferenz zu testen wurde Fliegen eine Auswahl zwischen Futter mit und ohne Ethanol gegeben und für fünf Tage wurde ihr Konsum täglich gemessen und daraus ihre Präferenz berechnet. Das Fehlen von OA korreliert mit der Unfähigkeit eine Präferenz für Ethanol zu entwickeln, erhöhtes 5-HT sorgte für eine Präferenz, die vergleichbar mit der Kontrolle war. Zusätzlich hat sich anders als bei den Kontrollfliegen die Ethanolpräferenz der beiden Mutanten nicht verändert was zeigt, dass sie einen Defekt in Alkoholabhängigkeits-ähnlichem Verhalten haben. Insgesamt regulieren OA und 5-HT das Ethanol-Fressverhalten, Veränderungen der Neurotransmitterwirkung beeinflusst das Muster von Ethanolaufnahme und Ethanolpräferenz.

Diese Untersuchung gibt einen Einblick in die Funktion von OA und 5-HT in der Regulierung von Nahrungsaufnahme und Energiehomeostase. Zusätzlich spielen OA und 5-HT eine ähnliche Rolle in der Aufnahme von Kohlenhydraten und der Energiespeicherung, ein Hinweis darauf, dass es sich um redundante Mechanismen, die eine ordentliche Ausführung von kritischen Funktionen zur Erhaltung der Energiehomeostase leisten, handelt. Außerdem heben die Ethanolkonsumpräferenzversuche die Rolle von OA und 5-HT in Belohnungsregulation hervor.