

Tilman Pfeffer

Dr. sc. hum.

Funktionalität von Dipeptiden und Dipeptidasen unter diabetischen Bedingungen

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktormutter: Prof. apl. Dr. rer. nat. Verena Peters

Histidin-haltige Dipeptide, wie Anserin und Carnosin, zeigen protektive Effekte auf eine Diabetes-induzierte Nierenschädigung. Supplementationsstudien konnten bereits eine Reduktion von oxidativem Stress, eine Verminderung von *Advanced glycation end-products* sowie Glukosehomöostase-regulierende Eigenschaften von Carnosin zeigen. Inwieweit organspezifische Erhöhungen von Anserin und Carnosin bei der Protektion eine Rolle spielen ist bislang nicht bekannt. Welchen Einfluss die Carnosinase 2 im Vergleich zur Carnosinase 1 im zellphysiologischen Modell auf den Carnosinstoffwechsel hat ist dabei noch nicht erforscht.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Mausmodell ein nierenspezifischer Carnosinase 1 *Knock-out* mit auf die Niere begrenzten Anserin- und Carnosinkonzentrationserhöhungen unter diabetischen Bedingungen untersucht. Hierzu wurden in Carnosinase 1 *Knock-out* Mäusen unter Normaldiät und Hochfettdiät (als *second hit*) mittels Streptozocin ein Typ 1 Diabetes mellitus ausgelöst. Darüber hinaus wurde der Einfluss der Carnosinase 2 auf den Carnosinmetabolismus im Rahmen eines Zelllinienknockoutmodells beleuchtet.

Nieren-spezifische Konzentrationserhöhungen von Anserin und Carnosin um das 6- bis 10-fache zeigten keinen Einfluss auf die Physiologie (u.a. Körpergewicht und Futteraufnahme) oder die Glukosehomöostase. Unter diabetischen Bedingungen war eine Reduktion von Anserin und Carnosin (zwischen 35 % und 80 %) zu sehen. Auch war bei der mesangialen Expansion, als einer der klassischen Parameter für eine diabetische Nephropathie, kein positiver Effekt von renalem Anserin und Carnosin zu beobachten. Eine Reduktion an interstitieller Fibrose um ca. 40 % in Carnosinase 1 *Knock-out* Hochfettdiät + Streptozocin war dagegen auszumachen. 4-Hydroxynonenal als Parameter für oxidativen Stress war ebenfalls bei Carnosinase 1 *Knock-out* Mäusen unter diabetischen Bedingungen um bis zu 80 % reduziert. Darüber hinaus zeigte ein *Knock-out*

der Carnosinase 1 keinen Einfluss auf den Metabolismus. Humane renale proximale Tubuluszellen mit einem Carnosinase 2 *Knock-out* zeigten dagegen ein massiv verändertes Aminosäureprofil (10 von 19 erniedrigt). Drei von 31 Dipeptiden waren erhöht. Metabolomanalysen zeigten eine Veränderung der Glycerophospholipide (34 von 87 erhöht) und Glyceroceramide (11 von 34 erniedrigt). Der Glutathionmetabolismus zeigte massive Alterationen. Reduziertes Glutathion, die Aminosäuren Glycin, Cystein und Glutamat sowie 5-Oxoprolin waren zum Teil um 90 % reduziert wohingegen die Konzentrationen von Cysteinyl-Glycin in den Carnosinase 2 *Knock-out* Zellen 3-fach höher waren als in den wildtyp humanen renalen proximalen Tubuluszellen. Weiter konnte eine Reduktion der Zellviabilität und der Proliferation sowie eine Beeinflussung des Myo-Inositolstoffwechsels über eine Reduktion von Myo-Inositol und erhöhte Expression der Myo-Inositoloxigenase detektiert werden.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Rolle der Carnosinase 1 hochspezifisch auf den Anserin- und Carnosinstoffwechsel limitiert ist. Darüber hinaus konnte in einem bis dato einzigartigen Mausmodell speziell die protektive Funktion von renalem Anserin und Carnosin unter diabetischen Bedingungen gezeigt werden. Im Zellmodell konnte mittels eines Carnosinase 2 *Knock-outs* gezeigt werden, dass die Carnosinase 2 keinen Einfluss auf den Carnosinstoffwechsel hat, andere Stoffwechselwege vor allem der Glutathionmetabolismus und die Physiologie der Zelle werden dagegen stark beeinflusst.