

Abstract

Background

Nur77 has already been shown to be induced in white adipose tissue (WAT) upon β -adrenergic receptor (β -AR) stimulation. Its similar upregulation in muscle and liver is known to have metabolic implications. Nevertheless, the impact of the nuclear receptor on WAT's energy expenditure remains obscure.

Objectives

The objective of this thesis was to investigate the role of *Nur77* expression induction upon β -AR stimulation in WAT.

Results

Gene expression profiling revealed an increased level of *Nur77* mRNA in WAT from fasted mice and in β -AR stimulated adipocytes in culture. Microarray-based gene expression analyses were applied and evaluated in order to identify *Nur77*-dependent regulation of metabolism-associated factors during fasting. Among altered cellular processes the PPAR signalling pathway was found. Analysis of mRNA levels of *in vivo* and *in vitro* models indicated reverse expression patterns of *Nur77* and *Ppar γ 2*. Additionally, PPAR γ 2 target genes were deregulated in WAT of *Nur77*^{-/-} mice. Chip-qRT-PCR and luciferase assays proved that *Nur77* binds the *Ppar γ 2* promoter and represses its activity. Finally, metabolite assays on mice sera and conditioned cell culture medium showed that under the evaluated conditions *Nur77* does not influence the levels of lipid metabolites. However, it impacts the glucose metabolism rate.

Conclusion

The presented data implicates that NUR77 is a significant gene-regulatory factor in metabolically demanding conditions in WAT.

Key words

Adipocyte, nuclear receptor, promoter, Chip-qRT-PCR, microarray.

Zusammenfassung

Hintergrund

Es wurde bereits gezeigt, dass die Expression von *Nur77* in weißem Fettgewebe (WAT) ansteigt, wenn der β -adrenerge Rezeptor (β -AR) stimuliert wird. Weiters ist bekannt, dass die ähnliche Hochregulation von *Nur77* in Muskel und Leber metabolische Auswirkungen hat. Die Rolle des nuklearen Rezeptors im WAT Energiehaushalt sind jedoch noch unbekannt.

Ziele

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Auswirkungen der *Nur77* Hochregulation in WAT nach β -AR Stimulation.

Ergebnisse

Genexpressionanalysen zeigten ein erhöhtes Niveau von *Nur77* mRNA sowohl in WAT von gefasteten Mäusen als auch in β -AR stimulierten Adipozyten in Kultur. Microarray basierte Genexpressionsanalysen wurden angewandt und evaluiert, um NUR77-abhängige Regulation von Stoffwechsel-assoziierte Faktoren während des Fastens zu identifizieren. Der PPAR Signalweg ist dabei einer von vielen veränderten zellulären Prozessen. Die Analyse der mRNA-Expression von *in vitro* und *in vivo* Modellen zeigte gegensätzliche Gen-expressionsmuster von *Nur77* und *Ppar γ 2*. Zudem wurden PPAR γ 2 Zielgene im WAT *Nur77*^{-/-} - Mäusen dereguliert. Chip qRT-PCR and Luciferase Assays bestätigen dass NUR77 an den *Ppar γ 2* Promotor bindet und dessen Aktivität unterdrückt. Schließlich haben Untersuchungen an Metaboliten aus Mäuse Serum und Zellkulturmedium gezeigt, dass NUR77 unter den betrachteten Bedingungen keinen Einfluss auf das Niveau der Lipid-Metaboliten hat. Sehr wohl kommt es aber zu einem erhöhten Glukose Umsatz.

Abschluss

Die vorgestellten Daten zeigen die hohe Gen-regulatorische Bedeutung von NUR77 unter metabolisch herausfordernd Umständen in WAT.

Schlagworte

Adipozyt, Kernrezeptor, Promotor, Chip-qRT-PCR, microarray.