

University of Groningen

## Nature and nurture effects of voluntary activity and nutrition on energy balance and nutrition

Jónás, Izabella

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2009

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Jónás, I. (2009). *Nature and nurture effects of voluntary activity and nutrition on energy balance and nutrition: A study in mice.* [s.n.].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*



## **NEDERLANDSE SAMENVATTING**

**“NATURE-NURTURE” EFFECTEN VAN SPONTANE FYSIEKE  
ACTIVITEIT EN VOEDING OP ENERGIEBALANS REGULATIE EN  
EMOTIONALITEIT**

## **1. Introductie**

Dieren kunnen zich over het algemeen verplaatsen door hun omgeving, hetgeen hen in staat stelt om bepaalde uitdagingen of moeilijkheden in hun omgeving uit de weg te gaan (zoals predatie, klimatologische veranderingen, etc.), of juist om bepaalde doelen te verwezenlijken (zoals het vinden van voeding, partners, sociale interacties, etc.). Hierbij verbruiken ze, door spiercontracties en verhoogde activiteit van het cardiovasculair systeem, extra energie boven hun normale energieverbruik. Dit inspanningsgerelateerd verbruik kan per diersoort erg variëren, en zelfs grote variaties kunnen worden gevonden bij verschillende individuen binnen diersoorten. Een toename in de verplaatsingssnelheid of verplaatsbaarheid (locomotie) kan onder bepaalde condities belangrijk zijn, bijvoorbeeld wanneer voedselbeschikbaar in een bepaald gebied plotseling sterk afneemt en dus een groter gebied of “habitaat” moet worden bestreken om te kunnen overleven. Diverse veranderingen in de fysiologie, metabolisme, morfologie, en gedrag van dieren kunnen een positieve bijdragen leveren aan aanpassingen om onder bovengenoemde condities te kunnen overleven als individu en als soort. Het selectief fokken van muizen met verhoogde loopwielactiviteit kan een experimenteel middel zijn om te onderzoeken of dieren met een verhoogde activiteit inderdaad fysiologische, metabole, morfologische en/of gedragsmatige veranderingen laten zien, die mogelijk “adaptief” zijn om een verhoogd activiteitsniveau te kunnen handhaven. In dit proefschrift heb ik gebruik gemaakt van twee muizenlijnen selectief gefokt op hoge loopwielactiviteit, en een controle lijn allen afkomstig uit het laboratorium van Prof dr. T. Garland. In het oorspronkelijke selectiewerk van Garland en collega’s werden 4 muizenlijnen gefokt op hoge loopwielactiviteit, en 4 controle lijnen waarbij niet werd geselecteerd op loopwielactiviteit. De door ons gebruikte activiteitslijnen (lijn 7 en lijn 8) vertonen de hoogste loopwielactiviteit, en rennen onder normale condities ongeveer 2.7 keer zoveel in loopwielen dan controle muizen (lijn 2). Ze zijn echter ook een stuk actiever in hun thuishok dan controlemuizen wanneer de toegang tot de wielen is geblokkeerd. Het doel van dit promotieonderzoek was om in deze selectielijnen van muizen regulatie van energiebalans en emotionaliteit en eventuele storingen hierin te onderzoeken onder zowel non-reproductieve als reproductieve condities, en om te bestuderen of bepaalde eigenschappen van deze dieren konden worden beïnvloed tijdens de perinatale fase. Dit onderzoek is van groot belang voor de gezondheid van de mens aangezien er consensus bestaat over de positieve rol van lichaamsbeweging als middel om overgewicht en daaraan gerelateerde gezondheidsproblemen tegen te gaan. Dergelijke gezondheidsproblemen blijken op steeds jeugdiger leeftijd voor te komen, en zullen mogelijk een gevolg zijn van processen die tijdens de zwangerschap en de periode vlak na de geboorte “ingeprent” worden door moeder-kind interacties. Dus, door deze processen te volgen in selectielijnen van muizen kon worden onderzocht waar, op welke manier, en wanneer fysieke inspanning of daaraan gerelateerde aanpassingen (fysiologisch, metabool, morfologisch, en/of emotioneel gedragsmatig) bescherming biedt tegen het ontwikkelen van

overgewicht en metabole ziekten. De uitkomsten van de verschillende experimenten zijn hieronder kort samengevat.

## **2. Samenvatting van de resultaten**

In **Hoofdstuk 2** werden emotioneel gedragsmatige consequenties bestudeerd van selectie voor een hoge mate van loopwielactiviteit bij muizen. Daartoe werden muizen zonder loopwielen getest in diverse gestandaardiseerde proefopstellingen (“plus-maze”, “complex-maze”, en “open-field”). Uit de proeven bleek dat hoog actieve muizen een verhoogd niveau van aandacht en angst hadden in een nieuwe omgeving dan controle muizen, maar in een bekende omgeving bleken ze routinematiger te zijn dan controle muizen. Routinematig handelen zou bij kunnen dragen tot een toename in de fysieke activiteit/locomotie onder stress-vrije condities, terwijl een verhoogd aandachtsniveau juist bij kan dragen aan het vroeger en sneller opsporen van bedreigingen en dus verbeterde overleving op onbekend terrein.

In **Hoofdstuk 3** werden hoog actieve en controle muizen voorzien van een gezond vezelrijke vetarm (VA) dieet of een relatief ongezond vezelarm vetrijke (VR) dieet. Na enige weken van habituatie aan deze diëten werd vervolgens onderzocht of de hoog actieve muizen zich op een andere manier aan zouden passen aan het VR dieet dan controles. Uit eerder onderzoek was al gebleken dat de controle muizen op het VR dieet vetzuchtiger werden dan de hoogactieve muizen. In dit experiment bleek dat de laatsten een hogere mate van thuiskooibewegingen lieten zien, en dit bleek verder verhoogd te worden door het VR dieet, terwijl in de controles het bewegingsniveau juist omlaag ging op het VR dieet (t.o.v. het VA dieet). Daarnaast lieten vrouwelijke hoog actieve muizen een toename zien in de vetoxidatie terwijl mannelijke hoog actieve muizen een toename lieten zien van koolhydraatoxidatie. In een dieet voorkeurstest bleek dat m.n. hoog actieve vrouwtjes een sterk verhoogde voorkeur te hebben voor het VA dieet vergeleken met controles. Het is waarschijnlijk dat deze dieren v.w.b. hun koolhydraatstofwisseling op het randje balanceren, en nauwelijks voldoende intermediaire brandstoffen hebben om hun hoog niveau van vetoxidatie op peil te kunnen houden.

In **Hoofdstuk 4** werden hoogactieve muizen en controles voorzien van twee verschillende diëten; wederom een VA dieet, en dit keer een VR dieet tevens bestaande uit een verhoogde concentratie “snelle” suikers (VR/suiker). Na gedurende enkele maanden op de verschillende diëten te zijn geweest bleek dat de hoogactieve muizen, ondanks een verhoogde opname van het VR/suiker dieet, een verminderde aanleg hadden om vetzuchtig te worden op dit dieet dan controles. Bovendien waren de hoogactieve muizen kleiner dan de controlemuizen. Dit verschil bleek niet te kunnen worden verklaard door een verminderde absorptie, maar door een verhoogde mate van thermogenese gekoppeld aan thuiskooiactiviteit, m.n. wanneer ze op het VR/suiker dieet stonden. Hoogactieve muizen bleken een hogere angst-niveau te hebben in de voor hen onbekende “plus-maze” dan controles, maar dit bleek totaal om te keren wanneer ze het VR/suiker dieet aten. Aangezien de hoogactieve muizen wederom een verhoogde voorkeur

voor het VA dieet hadden dan voor het VR/suiker dieet kon worden geconcludeerd dat het VR/suiker dieet een stemmingsverbeterend effect heeft in de hoogactieve dieren zonder dat de dieren dit dieet daadwerkelijk ook smakelijker vinden.

In **Hoofdstuk 5** werden vrouwelijke hoogactieve en controle muizen wederom voorzien van één van beide diëten als genoemd onder Hoofdstuk 4. Vervolgens werden ze zwanger gemaakt door een mannetje uit overeenkomstige lijn, en werden de reproductieve prestaties onderzocht. Uit de resultaten bleek dat de muizen uit hoog actieve lijnen gemiddeld zwaardere en grotere nesten hadden dan de controle lijn, vooral wanneer ze op het VR/suiker dieet stonden. Tijdens lactatie bleek tevens dat de hoog actieve dieren een verhoogde groei-efficiëntie (i.e., groei van moeder en pups tezamen tijdens de lactatie gedeeld door de hoeveelheid geabsorbeerde energie) hadden t.o.v. controle muizen, en dit verschil kwam m.n. tot uiting wanneer ze op het VR/suiker dieet stonden. Uiteindelijk werden pups van de controle moeders gemiddeld zwaarder dan die van de hoog actieve moeders, vooral bij diegene op het VR/suiker dieet. Overleving van pups in de hoog actieve lijnen was niet eenduidig, aangezien één van de hoog actieve lijnen (lijn 7) relatief veel pups verloor, terwijl dit juist helemaal niet het geval was in de andere hoog actieve lijn (lijn 8) en controle lijn 2. Regressie analyse liet zien dat effecten op groei van de nakomelingen in grote mate afhankelijk bleek te zijn van nestgrootte waarin de pups werden geboren, maar significante verschillen tussen controle en selectielijnen bleef bestaan.

In **Hoofdstuk 6** werden de lange termijn consequenties onderzocht bij de nakomelingen van de onder Hoofdstuk 5 gemanipuleerde moeders. Ondanks het feit dat alle muizen na het verspenen werden groot gebracht op het VA dieet, bleek het perinatale VR/suiker dieet grotere en dikkere volwassen mannelijke muizen (met hogere insuline, maar niet hogere leptine spiegels) voort te brengen in de controle lijn. Dit effect bleef overeind wanneer werd gecorrigeerd voor verschillen in nestgrootte waarin de dieren werden geboren. Het VR/suiker dieet tijdens zwangerschap en lactatie bleek echter niet tot grotere en zwaardere dieren te leiden in de hoog actieve lijnen. Hieruit kon worden geconcludeerd dat de eigenschap van hoge fysieke activiteit bescherming biedt tegen het perinatale effect van het VR/suiker dieet.

Het doel van **Hoofdstuk 7** was tweeledig: A) Bestudering van de effecten van de twee diëten tijdens het perinatale stadium op regulatie van energiebalans bij de nakomelingen (zoals genoemd onder Hoofdstuk 6), maar nu in de conditie waarin de nestgrootte meteen na de geboorte werd gemanipuleerd naar 10 pups/nest. B) Bestudering van de bijdrage van het postnatale milieu op energiebalans regulatie door nakomelingen van moeders van verschillende lijnen te verruilen ("cross-fostering"), en dit eveneens in nesten van 10 pups. Uit de experimenten van deel A) bleek dat het perinatale toedienen van het VR/suiker dieet geen noemenswaardige effecten had op energiebalans regulatie van de controle muizen afkomstig uit gemanipuleerde nesten (in tegenstelling tot uitkomsten van Hoofdstuk 6) Nu echter bleek dat de hoog actieve muizen afkomstig van moeders op het VR/suiker dieet zwaarder en dikker waren dan hoogactieve nakomelingen van VA moeders, maar dit effect bleek van tijdelijke aard. Een verklaring van deze uitkomsten kan gevonden worden in het feit dat nesten van controle

moeders, en dan met name diegene op het VR/suiker dieet, vaak een eigen nestgrootte van 7 à 8 pups hadden, en daardoor wellicht geprepareerd waren voor relatief kleine nesten. Aanvullen tot 10/nest leverde daardoor wellicht relatief kleinere/lichtere dieren op. In de hoogactieve muizen was vaak sprake van nesten >10 pups, waardoor moeders na manipulatie dus minder pups hoefden te voeden dan waarvoor ze waren geprepareerd. Dit zou dan kunnen leiden tot relatief grotere pups, en sneller groeiende nakomelingen. Maar, zoals eerder gezegd was dit effect van voorbijgaande aard. Kennelijk zijn hoog actieve muizen in staat om opvetting als gevolg van perinatal manipulatie (“nurture”) op te vangen vanwege hun specifieke fysiologische/gedragsmatige eigenschappen (“nature”). In deel B) werd gevonden dat controle pups overgelegd naar hoog actieve lijn 8 moeders geen verschillen lieten zien in groeisnelheid t.o.v. controle pups die bij de eigen moeder bleven. Controle pups overgelegd naar hoog actieve lijn 7 moeders lieten echter een groei achterstand zien t.o.v. de controle pups bij controle moeders. Dit effect bleef zichtbaar in volwassen controle muizen, en was geassocieerd met relatief lage insuline en glucose spiegels. Kennelijk overheerst de relatief “zuinige” postnatale omgeving van hoog actieve lijn 7 moeders de prenatale (epi)genetische “make-up” van controlemuizen. Darentegen kon de (epi)genetische “make-up” van hoog actieve lijn 7 en 8 pups overgelegd naar controle moeders niet worden overheerst door de relatief “rijke” postnatale omgeving van controle moeders. Effecten van “cross-fostering” werden niet gevonden op loopwiel activiteit bij de nakomelingen. Lijn 7 moeders bleken nu geen pups meer te verliezen (dit i.t.t. de experimenten in Hoofdstuk 5), hetgeen mogelijk verklaard kan worden doordat de overgelegde controle pups in deze nesten de zorg van lijn 7 moeders verbeterd. De groei-efficiëntie bleek te zijn toegenomen in controle moeders en hun nest (m.n. op een VR/suiker dieet), hetgeen mogelijk verklaard kan worden door een hogere groei-efficiëntie van overgelegde lijn 7 en lijn 8 pups.

### **3. Conclusie en perspectief**

Muizen geselecteerd op een hoge mate van loopwiel activiteit hebben diverse (epi)genetisch vastgelegde fysiologische, morfologische, en gedragsmatige veranderingen (t.o.v. controlemuizen) die hen in staat stellen om actief te zijn in loopwielen, maar waarschijnlijk ook in relatief grote biologische habitaten. Verder zijn de hoog actieve muizen in staat opvetting op een VR/suiker dieet tegen te gaan, zowel in het volwassen stadium als tijdens de perinatale ontwikkeling. Hierbij spelen zowel de (epi)genetische als postnatal invloeden een rol. Deze bevindingen kunnen van belang zijn voor de humane situatie. Immers, mensen stammen af van paleolithische voorouders die waarschijnlijk waren geselecteerd en aangepast aan een situatie waarin ze fysiek actief moesten zijn om te kunnen overleven, en daarnaast een relatief karig bestaan hadden. De genetische aanleg van de huidige mens wijkt waarschijnlijk niet erg af van deze voorouders, maar de omgeving darentegen is dramatisch veranderd. In de huidige maatschappij is er sprake van een overvloed aan vaak ongezonde voedingsmiddelen, vermindering van fysieke arbeid (door

## *Dutch Summary*

toename van transportmiddelen, industrialisatie, en communicatie), en vaak een gejaagde “lifestyle”, waarin stressvolle situaties niet meer beslecht kunnen worden door fysieke energie-kostende acties (zoals waarschijnlijk wel het geval was bij onze paleolithische voorouders), maar vaak chronisch en psychosociaal van aard zijn. Ondanks deze “obesogene” omstandigheden zijn sommige mensen toch in staat om een “normaal” en gezond lichaamsgewicht te handhaven, en geen metabole verstoringen/ziekten te ontwikkelen. Volgens Levine en collega’s (Science 28: Vol 307, 5709, pp 584-586, 2005) wordt deze obesitas-resistentie veroorzaakt door verschillen in spontane fysieke activiteit. Westerterp en Speakman (International Journal of Obesity 32: pp 1256-1263, 2008) noemen echter dat toename van voedselinname, en niet energie verbruik, hier een belangrijkere rol in speelt. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen welke strategie de beste zal zijn om een verdere toename van metabole welvaartziekten tegen te gaan, en uiteindelijk uit te bannen.





