



Doctoral Thesis

## **Control of intestinal epithelial homeostasis by *Drosophila* cyclin D/Cdk4 regulates organismal energy storage**

**Author(s):**

Adlesic, Mojca

**Publication Date:**

2011

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006838419> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH Nr. 19449

**Control of intestinal epithelial homeostasis by *Drosophila*  
Cyclin D/Cdk4 regulates organismal energy storage**

A dissertation submitted to  
ETH ZURICH  
for the degree of  
DOCTOR OF SCIENCES

Presented by

**MOJCA ADLESIC**

Master of Science in Molecular Biology

Born on February 25<sup>th</sup> 1981

Citizen of Sweden

Accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Christian Frei

Prof. Dr. Christian Lehner

Dr. Ronald Kühnlein

Prof. Dr. Wilhelm Krek

2010

## SUMMARY

Survival of all organisms requires that they correctly coordinate the processes of food breakdown, uptake and storage. How this is achieved in the fruit fly, *Drosophila melanogaster*, is currently poorly understood. Recent metabolic studies have mostly focused on the control of storage and breakdown of dietary lipids, however how absorption of lipids and other nutrients in the intestine is regulated remains unclear. Very recent studies have begun to elucidate the mechanisms that regulate intestinal epithelial cell homeostasis in *Drosophila*, but the metabolic relevance and consequences at the whole organism level remain uninvestigated. This doctoral thesis has uncovered a new role for *Drosophila* Cyclin D and its cyclin dependent kinase 4 (Cdk4) in controlling intestinal cellular composition and homeostasis and consequently influencing the metabolic status of the entire adult fly.

The *Drosophila* Cyclin D/Cdk4 complex has previously been shown to control the growth of adult tissues. Adult flies that are mutant for Cdk4 or Cyclin D are smaller and lighter. Here it is shown that these flies additionally display substantially reduced levels of stored lipids and glycogen and are consequently starvation sensitive. These phenotypes result from defects in intestinal epithelial homeostasis, which most likely causes absorption defects. Investigation of the intestines in Cdk4 mutant adults revealed reduced numbers of all cell types residing in the gut epithelium and growth defects in the main absorptive cell type, the enterocyte. Moreover, the proliferative rate of intestinal stem cells was dramatically reduced. Restoring Cdk4 specifically in the enterocytes reversed the reduction in nutrient stores and most intestinal phenotypes, including the proliferative rate of stem cells. These results demonstrate that Cdk4 is required for normal growth of enterocytes and consequently for their absorptive functions. Additionally they suggest that enterocytes may contribute to an as-yet-undefined permanent stem cell niche in the epithelium that regulates homeostatic divisions of intestinal stem cells.

In general terms this study has provided insight into how adult flies control their normal intestinal homeostasis and stem cell proliferation by demonstrating that sufficient enterocyte numbers and function are prerequisites for homeostasis. This thesis also

## *Summary*

shows for the first time that disruptions of epithelial homeostasis can have profound effects on energy metabolism and nutrient storage in the whole animal.

## ZUSAMMENFASSUNG

Eine Voraussetzung für das Überleben aller Organismen ist die genaue Koordination von Prozessen wie Nahrungsaufnahme, Verdauung und die Speicherung von Nährstoffen. Bislang ist kaum bekannt, wie diese Prozesse in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* funktionieren. Die bisherigen Untersuchungen des Metabolismus von *Drosophila melanogaster* haben sich hauptsächlich auf die Speicherung und Verdauung von Lipiden fokussiert. Die Aufnahme von Lipiden und anderen Nährstoffen aus dem Darm ist jedoch noch weitestgehend ungeklärt. Aktuelle Studien befassen sich mit den Mechanismen, die dem zellulären Gleichgewicht der Darmepithelzellen in *Drosophila melanogaster* zugrunde liegen. Allerdings sind die Bedeutung und Einflüsse der zellulären Homöostase in Bezug auf den Gesamtorganismus noch kaum verstanden. In dieser Arbeit wird eine neue Funktion von *Drosophila* Cyclin D und der dazugehörigen Cyclin-abhängigen Kinase 4 (Cdk4) beschrieben. Beide Faktoren spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der zellulären Zusammensetzung und dem zellulären Gleichgewicht des Darms, wodurch der gesamte Stoffwechsel der Fliege beeinflusst wird.

Der *Drosophila* Cyclin D/Cdk4 Komplex ist bekannt für seine Kontrollfunktion des Wachstums von Zellen in adulten Geweben. Adulte Fliegen mit einer Mutation in einem der Gene für Cyclin D oder Cdk4 sind kleiner und leichter. In dieser Arbeit wird beschrieben, dass diese Tiere ausserdem wesentlich weniger Lipide und Glykogen speichern können und somit sehr empfindlich auf Nahrungsentzug reagieren. Der Grund für diesen Phänotyp ist ein Defekt in der zellulären Homöostase des Darms, wodurch höchstwahrscheinlich Probleme bei der Resorption der Nahrungsbestandteile verursacht werden. Die nähere Untersuchung des Darms von adulten, Cdk4 mutierten Fliegen zeigte eine Reduktion aller Zelltypen des Darmepithels und Wachstumsdefekte in den Enterozyten, welche hauptsächlich für die Resorption verantwortlich sind. Weiterhin ist die Proliferation der Stammzellen des Darms stark reduziert. Wurde in diesen Fliegen Wildtyp-Cdk4 spezifisch in den Enterozyten re-exprimiert, traten die reduzierte Nährstoffspeicherung und die meisten beschriebenen Phänotypen, wie zum Beispiel die reduzierte Proliferation der Stammzellen, nicht mehr auf. Die Resultate machen deutlich, dass Cdk4 benötigt wird, um normales Wachstum

## *Zusammenfassung*

sowie Funktion der Enterozyten zu gewährleisten. Weiterhin lassen sie die Annahme zu, dass Enterozyten zu einer bis dato unbekannt permanenten Stammzell-Nische im Epithel beitragen, welche die gleichmässige Teilung der Darm-Stammzellen reguliert.

Diese Arbeit zeigt, dass eine ausreichende Anzahl an Enterozyten vorhanden sein muss, damit in adulten Fliegen die zelluläre Homöostase des Darmepithels und die Stammzellproliferation kontrolliert ablaufen können. Darüber hinaus wird in dieser Studie erstmals beschrieben, dass die Störung der epithelialen Homöostase weitreichende Konsequenzen auf den Metabolismus und Energiehaushalt des gesamten Organismus hat.