

Zusammenfassung

Nahrung ist eine natürliche Belohnung für den Organismus. Hedonische Nahrungsaufnahme beschreibt Essen rein zum Zweck der Belohnung und diese wird in hohem Maße durch neuronale Dopamin-Schaltkreise gesteuert. Die homöostatische Nahrungsaufnahme hingegen beschreibt die Integration von antizipatorischen und Feedback-Signalen in Bezug auf den energetischen Zustand eines Organismus und diese wird weitgehend vom Nucleus Arcuatus des Hypothalamus (ARC) gesteuert. Es wird heutzutage zunehmend anerkannt, dass diese beiden Systeme der hedonischen und der homöostatischen Nahrungsaufnahme koordiniert zusammenarbeiten, um die systemische Energiehomöostase zu regulieren. Trotz der Hinweise auf eine direkte Verbindung zwischen belohnungsassoziierten Dopaminsignalen und homöostatischem Essverhalten ist die Rolle der Dopaminsignale in ARC-Neuronen nach wie vor unklar.

In dieser Arbeit demonstrieren wir eine ausgeprägte Dichotomie der Dopaminsignalwege in ARC-Neuronen des Melanocortin-Schaltkreises. Wir zeigen die vorwiegende Aktivierung von orexigenen Agouti-related peptide (AgRP)-Neuronen durch den Dopaminrezeptor (Drd1) und die vorwiegende Hemmung von anorexigenen Proopiomelanocortin (POMC)-Neuronen durch Drd2 bei Dopaminstimulation. Um Drd2-exprimierende POMC-Neuronen molekular und funktionell zu definieren, wenden wir hier eine intersektionelle Targeting-Strategie an. In diesem Zusammenhang beschreiben wir hier die Generierung und Validierung einer neuen transgenen Mauslinie für die induzierbare Ablation von Neuronensubpopulationen *in vivo*. Wir definieren und vergleichen das Translationsprofil von Drd2-exprimierenden POMC-Neuronen (POMC^{Drd2+}) mit dem der gesamten POMC-Neuronenpopulation und stellen eine Anreicherung für Rezeptoren fest, die an der neuronalen Somatostatin (Sst)-Antwort beteiligt sind. Wir stellen auch eine deutliche Überlappung mit Glucagon-like Peptide 1 Rezeptor (Glp1r)-exprimierenden POMC-Neuronen fest, denen bereits zuvor eine regulatorische Funktion in der Energiehomöostase zugeschrieben wurde. Schließlich befassen wir uns mit den Auswirkungen der Dopamin-Signalwege auf den Stoffwechsel durch verschiedene *in vivo*-Modulationen der Aktivität von POMC^{Drd2+}-Neuronen. Wir finden kaum Hinweise darauf, dass der Funktionsverlust von POMC^{Drd2+} Neuronen die Energiehomöostase beeinträchtigt. Wir konnten keine Veränderungen der Glukosehomöostase oder der Nahrungsaufnahme feststellen, aber wir haben eine Reduktion des Energieverbrauchs bei chronischer Ablation der POMC^{Drd2+} Neurone festgestellt. Die chemogenetische Aktivierung von POMC^{Drd2+} Neuronen hingegen reicht aus, um die Nahrungsaufnahme deutlich zu reduzieren und die Körperkerntemperatur bei Mäusen zu regulieren.

Insgesamt tragen unsere Ergebnisse zur Komplexität der bisher unterschätzten Heterogenität von POMC-Neuronen bei. Darüber hinaus erweitern sie das Konzept vom Zusammenspiel zwischen belohnungsassoziiertes und homöostatischer Stoffwechselkontrolle durch die funktionelle Bewertung von auf Dopamin reagierenden POMC-Neuronen.

Abstract

Food is a natural reward for the organism. Hedonic feeding describes food intake in order to elicit reward and is markedly controlled by dopamine-governed neurocircuitries. Homeostatic feeding, on the other hand, describes the integration of anticipatory and feedback signals concerning an organism's nutritional set point and is largely governed by the Arcuate Nucleus of the hypothalamus (ARC). Increasing evidence suggests multi-level coordination between hedonic and homeostatic feeding systems to engage in food intake and systemic energy homeostasis. Despite evidence for a direct link between reward-associated dopamine signalling and homeostatic feeding responses, the role for dopamine signalling in ARC neurons remains vaguely defined.

Here, we demonstrate a striking dichotomy of dopamine signalling in ARC neurons of the melanocortin circuitry. We pinpoint the predominant activation of orexigenic agouti-related peptide (AgRP) neurons through dopamine receptor (Drd)1 and the predominant inhibition of anorexigenic proopiomelanocortin (POMC) neurons through Drd2 upon dopamine stimulation. To molecularly and functionally define Drd2-expressing POMC neurons, we employ an intersectional targeting strategy. In this context, we here describe the generation and validation of a new transgenic mouse line for the inducible ablation of neuron subpopulations *in vivo*. We assess and compare the translational profile of Drd2-expressing POMC neurons (POMC^{Drd2+}) to that of the global POMC neuron population and identify an enrichment for receptors engaged in somatostatin (Sst) response. We also unravel a marked overlap with glucagon-like peptide 1 receptor (Glp1r)-expressing POMC neurons, which were previously assigned a regulatory function in energy homeostasis. Finally, we address the implications of dopamine signalling in metabolism through various *in vivo* modulations of POMC^{Drd2+} neuron activity. We find little evidence that POMC^{Drd2+} neuron loss-of-function impairs energy homeostasis. We fail to detect alterations of glucose homeostasis or food intake, however, we unravel a decrease in energy expenditure upon chronic POMC^{Drd2+} neuron depletion. Chemogenetic activation of POMC^{Drd2+} neurons, on the other hand, is sufficient to significantly reduce food intake and regulate core body temperature in mice.

Collectively, our findings add to the complexity of the previously underappreciated heterogeneity of POMC neurons. Furthermore, they expand the notion of crosstalk between reward-associated and homeostatic metabolism control through the functional assessment of dopamine-responsive POMC neurons.