

Abstract

Key neuronal populations for the regulation of energy homeostasis and food intake are located in the arcuate nucleus of the hypothalamus (ARC) and include the well-known neuropeptide Y (NPY) and agouti-related protein (AgRP) co-expressing neurons, the proopiomelanocortin (POMC) expressing neurons and the recently found group of prepronociceptin (PNOC) expressing neurons. POMC neurons mediate anorexigenic effects, while NPY and PNOC neurons comprise orexigenic functions. These three neuronal populations sense and integrate various information about the energy status of the body to tune food intake accordingly. The integrated signals include various modulators such as endocrine factors, hormones and nutrients, as well as various sensory inputs such as acoustic, chemical, temperature and visual stimuli. In the course of this study transcriptome analysis, ribonucleic acid (RNA) in situ hybridization and perforated patch-clamp experiments were performed to assess how different stimuli are sensed and integrated on the cellular level of neuronal populations within the ARC. This included the stimulation of POMC, NPY and PNOC neurons by dopamine, nociceptin, glucagon-like peptide 1 (Glp1), leptin and serotonin (5-HT). Application of these neuromodulators on ARC neurons revealed a differential response to dopamine in subpopulations of POMC and NPY neurons, while nociceptin evoked a homogeneous dose-dependent inhibition in POMC and NPY neurons. The application of leptin, Glp1 and 5-HT on PNOC neurons revealed heterogeneous subpopulations that were excited, inhibited or insensitive to these neuromodulators. In summary, this study primarily examined the electrophysiological diversity of ARC neurons in terms of underlying channels and mechanisms that enables a cell to sense and process information about various modulatory inputs. Uncovering the cellular diversity and how this neuronal network integrates and processes complex information will help us to understand the regulation of energy homeostasis.

Zusammenfassung

Wichtige Neuronenpopulationen für die Regulierung der Energiehomöostase und der Nahrungsaufnahme befinden sich im Nucleus arcuatus des Hypothalamus (ARC) und umfassen die bereits gut erforschten Neuropeptid Y (NPY) und „Agouti-related“ Protein (AgRP) koexprimierende Neurone sowie die Proopiomelanokortin (POMC) exprimierende Neuronen, ebenso wie die noch wenig bekannte Gruppe von Präpronozizeptin (PNOC) exprimierenden Neuronen. POMC Neurone vermitteln anorexigene Effekte, während NPY und PNOC Neurone orexigene Effekte vermitteln. Die Aufgabe dieser drei Neuronenpopulationen ist es, verschiedenste Informationen über den Energiestatus des Körpers zu erfassen und zu integrieren, um die Nahrungsaufnahme entsprechend dem Energiebedarf des Körpers zu regulieren. Zu den Signalen, die integriert werden, gehören verschiedene Modulatoren wie endokrine Faktoren, Hormone und Nährstoffe sowie verschiedene Sinneseindrücke wie akustische, chemische, Temperatur- und visuelle Reize. Im Rahmen dieser Studie wurden Transkriptomanalysen, Ribonukleinsäure (RNA) in-situ-Hybridisierungen und perforierte Patch-Clamp-Experimente durchgeführt, um zu untersuchen wie verschiedene Stimuli auf zellulärer Ebene von neuronalen Populationen innerhalb des ARC wahrgenommen und integriert werden. Dazu gehörte unter anderem, die Stimulation von POMC-, NPY- und PNOC-Neuronen durch Dopamin, Nozizeptin, Glucagon-like Peptide 1 (Glp1), Leptin und Serotonin (5-HT). Die Applikation dieser Neuromodulatoren auf ARC-Neuronen zeigte eine unterschiedliche Reaktion auf Dopamin in Subpopulationen von POMC- und NPY-Neuronen, während Nozizeptin eine homogene dosisabhängige Hemmung in POMC- und NPY-Neuronen hervorrief. Bei der Applikation von Leptin, Glp1 und 5-HT auf PNOC-Neuronen zeigten sich heterogene Subpopulationen, die erregt, gehemmt oder unempfindlich gegenüber diesen Neuromodulatoren waren. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Studie in erster Linie die elektrophysiologische Vielfalt der ARC-Neuronen im Hinblick auf die zugrundeliegenden Kanäle und Mechanismen untersucht wurde, die eine Zelle in die Lage versetzen, Informationen über verschiedene modulierende Eingänge zu erkennen und zu verarbeiten. Die Aufdeckung der zellulären Vielfalt und der Art und Weise, wie dieses neuronale Netzwerk komplexe Informationen integriert und verarbeitet, wird helfen, die Regulierung der Energiehomöostase zu verstehen.