

Abstract

Energy homeostasis, or regulation of the balance of food intake and energy expenditure, is modulated by a variety of signals. These signals include humoral modulators such as ghrelin and leptin as well as sensory modalities including visual and olfactory systems. Orexin neurons located in the lateral hypothalamus express orexin neuropeptides which along with orexin receptors are expressed in many brain regions and modulate a wide variety of functions including regulation of sleep and wakefulness and energy homeostasis. In the current dissertation, the modulation of serotonergic and dopaminergic brainstem neurons by orexin was investigated. Here, using orexin receptor type 1 or 2 knock-out mice specifically in serotonergic neurons it is shown that orexin receptors show the differential distribution in serotonergic raphe nuclei. Using orexin receptor type 1 knock-out mice specifically in dopaminergic neurons it is shown that only orexin receptor type 1 is expressed in the dopaminergic substantia nigra neurons. The modulation of AgRP neuronal activity by mitochondrial dynamics was also studied in the current work. It is known that mitochondrial fission and fusion processes are also regulated by diet-induced metabolic clues. Mitochondria play a key role in the regulation of intracellular Ca^{2+} levels. Here, it is shown that the knockout of mitochondrial fission factor results in increased excitability of AgRP neurons due to altered spike frequency adaptation caused by larger mitochondrial mass and increased mitochondrial Ca^{2+} uptake capacity. Together the results of these studies broaden our understanding of the mechanisms regulating the activity of the neurons implicated in the energy homeostasis system in response to external and internal signals.

Zusammenfassung

Die Energiehomöostase, also die Regulierung des Gleichgewichts von Nahrungsaufnahme und Energieverbrauch, wird durch eine Vielzahl von Signalen beeinflusst. Zu diesen Signalen gehören humorale Modulatoren wie Ghrelin und Leptin sowie sensorische Informationen z.B. aus dem visuellen und olfaktorischen System. Im lateralen Hypothalamus gelegene Orexin-Neuronen exprimieren Orexin-Neuropeptide, die zusammen mit Orexin-Rezeptoren in vielen Hirnregionen exprimiert werden und eine Vielzahl von Funktionen modulieren, darunter die Regulation von Schlaf und Wachsein sowie die Energiehomöostase. In der vorliegenden Dissertation wurde die Modulation serotonerger und dopaminerger Hirnstammneuronen durch Orexin untersucht. Durch Knock-out von Orexinrezeptoren des Typs 1 oder 2 in serotonergen Neuronen wurde gezeigt, dass Orexinrezeptoren in serotonergen Raphe-Kernen unterschiedlich verteilt sind. Die Verwendung von Orexin-Rezeptor-Typ-1-Knock-out-Mäusen speziell in dopaminergen Neuronen zeigte, dass nur der Orexin-Rezeptor-Typ 1 in den dopaminergen Neuronen der Substantia nigra exprimiert wird. Die Modulation der neuronalen AgRP-Aktivität durch die Dynamik der Mitochondrien wurde in dieser Dissertation ebenfalls untersucht. Es ist bekannt, dass mitochondriale Spaltungs- und Fusionsprozesse auch durch ernährungsbedingte Stoffwechselfaktoren reguliert werden. In diesem Kontext wurde untersucht, wie sich diese Prozesse auf die Regulation der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration auswirken. Zusammengenommen erweitern die Ergebnisse dieser Studien unser Verständnis wie die Aktivität der an der Energiehomöostase beteiligten Neuronen reguliert wird.