

Zusammenfassung

Die anorexigenen Pro-opiomelanocortin (POMC) ausprägenden Neurone des Arcuate Nucleus des Hypothalamus sind wichtig für die Regulation des Energiestoffwechsel. Trotz der großen Menge an Studien und Daten zu der Funktion dieser Zellen, ist erst seit kurzem die Heterogenität der POMC Neurone in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Demnach wird vermutet, dass verschiedene Subtypen der POMC Neurone verschiedene physiologische Prozesse regulieren. Die Heterogenität der POMC Neurone besser zu verstehen wird wichtig sein, um zu entschlüsseln, welche POMC Subpopulationen auf welche der zahlreichen metabolischen und hormonellen Signale reagieren und den Energie- und Glukosestoffwechsel entsprechend regulieren. In der vorliegenden Arbeit werden neue Mausmodelle präsentiert, die wertvolle Hilfsmittel darstellen, um zukünftig die Heterogenität der POMC Neuronen besser zu analysieren. Die hier vorgestellte Herangehensweise basiert auf der Expression verschiedener Transgene in Subpopulationen, wobei die Expression abhängig von den zwei verschiedenen Rekombinasen Cre und Dre ist. Diese Arbeit beschreibt zum ersten Mal die Generierung einer POMC spezifischen Dre Mauslinie, welche die Expression der Dre Rekombinase spezifisch in POMC ausprägenden Zellen des Arcuate Nucleus und der Hirnanhangsdrüse ermöglicht. Darüber hinaus wurden zwei Mauslinien generiert, welche die Dre- und Cre-abhängige Expression der beiden Transgene hM3Dq und EGFP-L10a in POMC Subpopulationen und damit deren Manipulation und Charakterisierung ermöglichen. Mit diesen Mauslinien in Kombination mit der neu generierten Pomc-Dre Linie und weiteren publizierten Cre Linien konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, spezifische Subpopulationen von POMC Neuronen genetisch zu markieren und zu manipulieren. Die R26-fl-rx-hM3Dq Linie wurde genutzt um selektiv nur Leptin Rezeptor ausprägende POMC Neuronen zu aktivieren. Die R26-fl-rx-L10a Linie wurde genutzt um das Transkriptom sowohl Leptin Rezeptor als auch GLP-1 Rezeptor ausprägender POMC Neurone zu untersuchen. Der Vergleich von Leptin Rezeptor mit GLP-1 Rezeptor ausprägenden POMC Neurone zeigte starke molekulare Unterschiede der beiden POMC Subpopulationen. Zusammen mit elektrophysiologischen Messungen in *ex-vivo* Gewebeschnitten legen die Sequenzierungsdaten nahe, dass Leptin Rezeptor und GLP-1 Rezeptor ausprägende Neurone sich gegenseitig inhibieren. Zusammenfassend liefert diese Arbeit wichtige neue Werkzeuge für zukünftige Forschung an der Heterogenität der POMC Neuronen und unterstreicht, wie wichtig es ist die Neurone besser zu verstehen.

Abstract

The anorexigenic pro-opiomelanocortin (*Pomc*)-expressing neurons of the arcuate nucleus of the hypothalamus (ARC) have been extensively described as being central in the regulation of whole-body energy metabolism. However, recently increasing evidence has been collected, which suggests that subgroups of POMC neurons might have different functions. Thus, understanding the heterogeneity of POMC neurons will be important for a better understanding of how different POMC subpopulations integrate the wide range of hormonal and metabolic signals to fine-tune the regulation of energy and glucose metabolism. Here, new transgenic mouse models are presented, which will be valuable resources to experimentally analyze POMC neuron heterogeneity *in vivo*. The approach presented here relies on the expression of different transgenes in only a subset of POMC neurons by rendering the expression of the transgene dependent on the two recombinases Cre and Dre. This work, for the first time, describes the generation of a *Pomc*-Dre mouse that specifically targets the expression of the Dre transgene to *Pomc*-expressing cells of the arcuate nucleus and to the pituitary gland. Furthermore, two mouse lines for Cre- and Dre-dependent expression of hM3Dq and EGFP-L10a have been generated and used for the manipulation and characterization of POMC neuron subpopulations. This work demonstrates that these two mouse lines in combination with the newly generated *Pomc*-Dre BAC mouse line and published Cre driver lines are powerful tools to genetically target specific subpopulations of POMC neurons. The hM3Dq mouse line was used to selectively activate POMC neurons expressing the leptin receptor, while the EGFP-L10a line was used to analyze the transcriptomes of leptin receptor-expressing POMC neurons and GLP-1 receptor-expressing POMC neurons. Comparing the transcriptomes of *Lepr* and *Glp1r* expressing POMC neurons unraveled strong molecular differences between these populations. Combined with electrophysiological recordings of the respective populations, the sequencing data suggests a two-sided cross-inhibition between the two neuron types. In summary, this work provides important tools for future research on the heterogeneity of POMC neurons and underlines the importance of gaining better understanding of these neurons.