

Autor: Philip Reinoß

Titel: Characterization of the neuronal networks mediating the effects of energy homeostasis control systems on locomotion in the zebrafish

Prüfungsdaten: 26.3.2019

Schlagworte: Energy homeostasis, Appetite, Mc4r, Locomotion, Zebrafish, Pomc, Activity

## Zusammenfassung

Für Tiere und Menschen ist es lebensnotwendig, Nährstoffe in ihrer Umgebung zu finden – gleichzeitig ist es aber ebenso notwendig Energie bei der Suche nach Nahrung einzusparen. Daher muss physische Aktivität wie Fortbewegung (engl. Locomotion) auf den Energiehaushalt des Lebewesens angepasst werden. Das Melanokortinsystem im Hypothalamus besteht aus Pomc und Agrp Neuronen und reguliert die Energie Homöostase, indem es den Energie Status des Körpers über Hormone im Blut ermittelt. Vorherige Studien konnten zeigen, dass Modulation des Melanokortinsystems zu Veränderungen der Fortbewegung von Mäusen führt. Bisher konnte jedoch nicht gezeigt werden, wie das Melanokortinsystem Neurone beeinflussen kann die unsere Fortbewegung steuern. Diese Arbeit untersucht daher, ob das Melanokortinsystem Fortbewegung nicht nur über sekundäre neuronale Schaltkreise sondern über direkte Projektionen beeinflusst.

Um diese Fragestellung zu untersuchen wurden zunächst Videoaufnahmen von gesättigten oder hungrigen Zebrafisch Larven angefertigt, um die Fortbewegung der Larven zu quantifizieren. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Melanokortin-Agonisten oder -Antagonisten die Fortbewegung der Larven veränderte. Dies weist darauf hin, dass das Melanokortinsystem auch im Fisch Fortbewegung moduliert.

Durch vergleichende oder Doppelfärbungen von Motoneuronen und Interneuronen zusammen mit Melanokortin-Rezeptoren oder Pomca und Agrp Projektionen konnte gezeigt werden, dass anatomische Verbindungen zwischen Melanokortinsystem und Fortbewegungssystem bestehen. Diese Verbindungen befinden sich im retikulospinalen System im Hirnstamm und in den neuronalen Schaltkreisen im Rückenmark von larvalen und jungen Zebrafischen.

Zudem konnte gezeigt werden, dass das Melanokortinsystem einen funktionellen Einfluss auf Fortbewegungssysteme besitzt, indem die neuronale Aktivität von Neuronen in Präparationen des Rückenmarks gemessen wurde, nachdem ein Melanokortin-Agonist appliziert wurde.

Zusammengenommen zeigen die Daten, dass Pomca und eventuell auch Agrp Neurone aus dem Hypothalamus neuronale Schaltkreise für die Fortbewegung über direkte Nervenbahnen beeinflussen können.

## Abstract

For animals, it is crucial to find nutrients in their environment, but it is also important to save energy while locating resources. Therefore, physical activity like locomotion has to be modulated depending on the energy state. The melanocortin system in the hypothalamus regulates energy homeostasis and recent studies show that

modulation of the mammalian melanocortin system is associated with alterations in physical activity.

Here we show that the melanocortin system in larval and juvenile zebrafish, in particular the first-order *Agrp* and *Pomc* neurons, affect downstream networks important for locomotor control in response to the energy state via direct connections to hindbrain and spinal cord.

Tracking freely swimming animals in small groups reveals that fasting or ad libitum feeding prior to the experiment, as well genetic loss of the hunger neuropeptide *Agrp* and chemical stimulation or inactivation of the *Agrp/Pomc* receptor *Mc4r* have an impact on swimming activity in the absence (foraging) or presence (feeding) of food. This indicates that the melanocortin system, also in fish, might modulate locomotion. Carrying out various comparative or double labelings of motor- or interneurons together with the melanocortin receptors or *Pomc* and *Agrp* axons, further anatomical neuronal network between the melanocortin system and locomotor control systems in brainstem reticulospinal neurons and in the spinal cord of larval and juvenile zebrafish are revealed. Furthermore, functional connectivity between the melanocortin system and locomotor circuits in the spinal cord is revealed using calcium imaging of neuronal activity of spinal cord interneurons in semi-intact spinal cord preparations after application of an *Mc4r* agonist.

Together, these data indicate, to our knowledge for the first time in vertebrates that direct projections of hypothalamic *Pomc* and possibly *Agrp* neurons into the hindbrain and spinal cord modulate locomotion during foraging activity in response to the energy state of the animal.