

Abstract

The arcuate nucleus (ARC) of the hypothalamus is an eminent regulator of energy metabolism. Pro-opiomelanocortin (POMC) neurons, located in the ARC, are known to respond to sensory food cues and regulate liver metabolism in order to prime the body for the postprandial state. Mitochondria play a central role in a plethora of metabolic processes including nutrient sensing. Mitochondrial bioenergetic capacity is modulated through opposing events of mitochondrial membrane fusion and fission, which ultimately adapt mitochondrial function to changing metabolic conditions. However, the role of mitochondria during sensory food perception and the postprandial state has not yet been elucidated.

The present study demonstrates how the hypothalamus relays sensory cues during the perception of food to the liver and additionally provides novel insights into how mitochondria contribute to the adaptation to the postprandial state. Here, we show that both sensory food perception, similar to refeeding, and activation of hypothalamic POMC neurons are sufficient to induce changes in mitochondrial morphology in the liver. Using two unbiased phosphoproteomic screens, we identify a novel phosphorylation site of the Mitochondrial Fission Factor (MFF) at the serine 131 (S131) residue that is regulated by food perception, refeeding and POMC neuron activation. MFF acts as an adaptor protein for Dynamin-related protein 1 (DRP1), and both represent key components of the mitochondrial core fission machinery. The phosphorylation of serine 131 of MFF (MFF^{S131}) following sensory perception of food and POMC neuron activation is mediated by protein kinase B/AKT, and further promotes mitochondrial fission while regulating mitochondrial respiration and insulin-related metabolites. Moreover, using liver specific MFF-deficient animals, we further defined the role of MFF in the regulation of liver metabolism by showing that hepatic MFF is crucial for both substrate utilization during refeeding and the POMC neuron-mediated effects on locomotion.

Collectively, the present study reveals a novel, anticipatory response of hepatic mitochondria during the cephalic phase of food intake that helps to promote relevant metabolic adaptations during the transition from the fasted to the fed state, and thus delineates the role of phosphorylation of MFF^{S131} in the regulation of mitochondrial dynamics *in vivo*.

Zusammenfassung

Der Nucleus arcuatus (ARC) des Hypothalamus ist ein bedeutender Regulator des Energiestoffwechsels. Es ist bereits bekannt, dass die im ARC angesiedelten Pro-Opiomelanocortin (POMC)-Neuronen auf die sensorische Wahrnehmung von Nahrung reagieren und den Leberstoffwechsel beeinflussen, um den Körper auf den postprandialen Zustand vorzubereiten. Mitochondrien spielen eine zentrale Rolle bei einer Vielzahl von Stoffwechselprozessen, darunter auch die Wahrnehmung von Nährstoffen. Die bioenergetische Kapazität von Mitochondrien kann durch dynamische Veränderungen der Morphologie mittels gegensätzlicher *Fusions* und *Fission* Vorgänge mitochondrialer Membranen angepasst werden, wodurch die mitochondriale Funktion letztlich an die sich ändernden Stoffwechselbedingungen angepasst wird. Ihre Rolle während der sensorischen Wahrnehmung von Futter und der postprandialen Phase ist jedoch noch nicht erforscht.

Die vorliegende Studie zeigt, wie der Hypothalamus Signale während der sensorischen Wahrnehmung von Nahrung an die Leber weiterleitet, und liefert darüber hinaus neue Erkenntnisse, wie Mitochondrien zur Anpassung an den postprandialen Zustand beitragen. Wir zeigen, dass sowohl die sensorische Wahrnehmung von Nahrung, ähnlich wie bei der Wiederaufnahme der Nahrung (*Refeeding*), als auch die Aktivierung hypothalamischer POMC-Neuronen ausreichen, um Veränderungen der mitochondrialen Morphologie in der Leber hervorzurufen.

Mithilfe von zwei *unbiased Phosphoproteomic-Screens* wurde in der vorliegenden Studie eine bislang nicht charakterisierte Phosphorylierungsstelle des *Mitochondrial Fission Factors* (MFF) identifiziert, die durch sensorische Wahrnehmung der Nahrung, *Refeeding* und POMC Neuronen Aktivierung reguliert wird. MFF ist ein Adapterprotein für das *Dynamamin-related protein 1* (DRP1), beide stellen Schlüsselkomponenten der mitochondrialen *Fission* dar. Diese durch sensorische Nahrungswahrnehmung und POMC Neuronen Aktivierung vermittelte Phosphorylierung von Serin 131 in MFF (MFF^{S131}) wird durch die Proteinkinase B/AKT Kinase vermittelt, fördert die mitochondriale Fragmentierung, während sie die mitochondriale Atmung und insulinbezogene Stoffwechselprodukte reguliert. Darüber hinaus haben wir durch die Verwendung leberspezifischer MFF-defizienter Tiere die Rolle von MFF bei der Regulierung des Leberstoffwechsels weiter definiert, indem wir gezeigt haben, dass

MFF in der Leber sowohl für die Substratverwertung während der Nahrungsaufnahme als auch für die durch das POMC-Neuron vermittelten Auswirkungen auf die Fortbewegung entscheidend ist.

Insgesamt zeigt diese Studie eine neuartige, antizipatorische Reaktion von Mitochondrien in der Leber während der cephalischen Phase der Nahrungsaufnahme, die dazu beiträgt, relevante metabolische Anpassungen während des Übergangs vom nüchternen zum gefütterten Zustand zu fördern, und somit die Rolle der Phosphorylierung von MFF^{S131} in der Regulierung der mitochondrialen Dynamik *in vivo* beschreibt.