

Abstract

With metabolic disorders reaching epidemic proportions, it is becoming increasingly important to gain a deeper understanding of the fundamental processes that regulate nutrient fate. As a primary metabolic checkpoint, the intestinal tract serves a pivotal role in metabolic processes. It provides a gateway for nutrients to enter the body and tightly coordinates their digestion, absorption and export to peripheral tissues. By orchestrating complex decisions about the fate of nutrients, the intestine is also integral to the regulation of whole-body homeostasis. Consequently, it is implicated in both health and disease. Many metabolic disorders show alterations in lipids, which are energy-dense nutrients essential for the function of all cells. While fundamental pathways of lipid absorption and processing in enterocytes have been characterized, exact mechanisms that regulate the decisions between storage and export remain incompletely understood. As a nuclear receptor, HNF4 integrates fatty acid sensing and transcriptional regulation of major metabolic pathways and is therefore an excellent candidate to study the metabolic fate of lipids. We employ the fruit fly *Drosophila melanogaster* as a model organism to study the mechanisms involved in these decisions. Powerful genetic tools, a lower genomic complexity and conservation of major metabolic processes in the fly allow for a more accessible and precise description of the mechanisms involved in intestinal lipid handling. By combining transcriptional, histological and lipidomic analyses we elucidate new insights into intestinal physiology, nutrient-fate decisions and their implication in disease pathology.

Our findings reveal a population of enterocytes in the *Drosophila* midgut that is specialized in absorbing and exporting dietary lipids. Additionally, hepatocyte-like cells, called oenocytes, communicate with these enterocytes to adjust intestinal lipid storage and export. A single transcription factor, *Drosophila* hepatocyte nuclear factor 4 (dHNF4) supports the function of these enterocytes cell-autonomously, but also regulates the gut-liver axis. In enterocytes, dHNF4 maximizes lipid export by promoting their release from cytoplasmic lipid droplets. In oenocytes, dHNF4 modulates systemic insulin signaling to remotely activate Foxo in enterocytes, promoting the mobilization of intestinal lipids. Disruption of the transition between storage and export of lipids leads to steatosis and intestinal inflammation, recapitulating hallmarks of inflammatory bowel diseases and suggesting a lipidic origin for these disorders. Altogether, this study establishes dHNF4 as a central regulator of intestinal

lipid metabolism and inter-organ lipid trafficking. Given that HNF4 is conserved in evolution, these discoveries may have implications for human metabolic disorders.

Zusammenfassung

In Anbetracht der epidemischen Verbreitung von Stoffwechselstörungen wird es immer wichtiger grundlegende Prozesse zu erforschen, die Nährstoffdynamiken regulieren. Als primärer Kontrollpunkt für Nährstoffe spielt der Verdauungstrakt eine wichtige Rolle bei Stoffwechselprozessen. Durch Nahrungsaufnahme gelangen Nährstoffe in den Körper, wo der Darm die Verdauung, Absorption und den Export von Nährstoffen zu umliegenden Geweben reguliert. Durch das Regulieren von Nährstoffdynamiken spielt der Darm eine instrumentale Rolle in der Aufrechterhaltung der Homöostase des gesamten Organismus. Folglich ist er sowohl an der Bewahrung der Gesundheit beteiligt als auch in der Entstehung von Krankheiten. Fette spielen eine wichtige Rolle in Stoffwechselerkrankungen. Sie sind energie-dichte Nährstoffe, welche für die Funktion sämtlicher Zellen unabdingbar sind. Obwohl grundlegende Stoffwechselfvorgänge der Absorption und Verarbeitung von fetten in Enterozyten beschrieben wurden, besteht weiterhin Unklarheit über exakte Mechanismen, welche die Entscheidung zwischen Speicherung und Export regulieren. Als Transkriptionsfaktor welcher auf die Verfügbarkeit von Fettsäuren reagiert und Stoffwechselwege reguliert, ist HNF4 ein exzellenter Kandidat um diese Prozesse zu beschreiben. Um diese Mechanismen im Detail zu erforschen, verwenden wir die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* als Modellorganismus. Die verfügbaren genetischen Werkzeuge, eine reduzierte genomische Komplexität, sowie die Konservierung wesentlicher Stoffwechselprozesse helfen darin die Mechanismen, die an der Verstoffwechslung von Fetten beteiligt sind, präziser zu beschreiben. Durch das Kombinieren von transkriptionellen, histologischen und lipidomischen Analysen konnten wir neue Erkenntnisse über die Darmphysiologie, die Kontrolle von Nährstoffen und deren Auswirkung auf die Pathologie gewinnen.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass es im Mitteldarm der Fruchtfliege eine Population von Enterozyten gibt, welche auf die Absorption und den Export von aus der Nahrung gewonnen Fetten spezialisiert ist. Des Weiteren kommunizieren Oenozyten, Zellen welche hepatocyten ähneln, mit diesen Enterozyten um Fettlagerung und Export im Darm anzupassen. Ein einziger Transkriptionsfaktor, der Drosophila Hepatozyten-Kernfaktor-4 (dHNF4), reguliert unterstützt diese Funktion zell-autonom sowie durch die Darm-leber Achse. In Enterozyten maximiert dHNF4 den Export von Fetten, indem es deren Freisetzung aus zytoplasmatischen Lipidtropfen fördert. In Oenozyten moduliert dHNF4 den Insulin-Signalweg, um in Enterozyten den Transkriptionsfaktor Foxo zu aktivieren und somit Lipid zu mobilisieren. Eine Störung des

Wechsels zwischen Lagerung und Export von Fetten ist geht mit Entzündung des Darms einher und weist Parallelen zu Merkmalen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen auf (IBD). Dies weist darauf hin, dass diese Erkrankungen ihren Ursprung in einer Störung des Fettstoffwechsels haben könnten. Zusammenfassend etabliert diese Studie HNF4 als zentralen Regulator des Stoffwechsels von Fetten im Darm und deren Transport zu verschiedenen Organen. Da HNF4 in der Evolution konserviert ist, könnten unsere Ergebnisse neue Erkenntnisse für menschliche Stoffwechselerkrankungen fördern.