

Abstract

The gut microbiota comprises of a dense and diverse community of bacteria that plays a crucial role in regulating host nutrition. It supports host nutrition directly by digesting otherwise indigestible compounds and producing metabolites such as short chain fatty acids, vitamins, and amino acids. It can also modulate host feeding behavior, metabolism, and transit time to regulate host nutrition. Perturbations in the microbiome can hence have systemic effects through direct and indirect means. Dietary components such as xenobiotics have emerged as crucial determinants of the gut microbial composition and health. Yet, our understanding of how the diet shapes the microbiome and its overall impact on host physiology remains limited. The bacterial species that are most affected by xenobiotics and the mechanisms by which these dietary factors alter host physiology remain poorly understood.

We used *Drosophila melanogaster* as a model to study the mechanisms underlying host-microbiome-diet interactions. The simplicity of the *Drosophila* microbiome, its structural and functional parallels with the mammalian microbiome make it an ideal model for studying these interactions. *Drosophila* in most labs across the world are reared on diets containing preservatives. We observed that removing preservatives from the diet leads to an increase in gut bacterial density and accelerated transit. This effect stems from the reduction of *Lactobacilli* in the microbiome. We show that increasing *Lactobacilli* density in the diet containing preservatives slows transit, leading to food retention in specific regions of the gut. We discovered that these effects stem from microbiome-mediated changes in the structure of the bolus. The formation of large aggregates of the bolus in the gut leads to a longer transit time. We also explored the consequences of these regulations on host nutrition. Our data suggests that changes in the structure of the bolus can have a positive impact under specific circumstances, such as juvenile malnutrition.

Our studies uncover microbiome mediated changes in the structure of the bolus as a novel mechanism through which bacteria and food interact to delay gastric transit. Our study also provides a mechanism by which xenobiotics can impact host physiology by reshaping microbial activity.

Zusammenfassung

Die Darmmikrobiota besteht aus einer dichten und vielfältigen Gemeinschaft von Bakterien, die eine entscheidende Rolle bei der Regulierung der Ernährung des Wirts spielt. Sie unterstützt die Ernährung des Wirts direkt, indem sie sonst unverdauliche Verbindungen verdaut und Metaboliten wie kurzkettige Fettsäuren, Vitamine und Aminosäuren produziert. Außerdem kann sie durch die Regulierung der Ernährung das Fressverhalten, den Stoffwechsel, die Immunität und die Transitzeit des Wirts beeinflussen. Störungen im Mikrobiom können daher durch direkte und indirekte Wege systemische Auswirkungen haben. Nahrungsbestandteile wie Xenobiotika haben sich als entscheidende Determinanten für die Zusammensetzung und Gesundheit der Darmmikrobiota herausgestellt. Dennoch ist unser Verständnis darüber, wie die Ernährung das Mikrobiom prägt und welche Auswirkungen sie insgesamt auf die Physiologie des Wirts hat, nach wie vor begrenzt. Welche Bakterienarten am stärksten von Xenobiotika beeinflusst werden und durch welche Mechanismen diese Ernährungsfaktoren die Physiologie des Wirts verändern, ist noch weitgehend ungeklärt.

Wir haben *Drosophila melanogaster* als Modell verwendet, um die Mechanismen zu untersuchen, die den Wechselwirkungen zwischen Wirt, Mikrobiom und Ernährung zugrunde liegen. Die Einfachheit des *Drosophila*-Mikrobioms und seine strukturellen und funktionellen Parallelen zum Mikrobiom von Säugetieren machen es zu einem idealen Modell für die Untersuchung dieser Wechselwirkungen. In den meisten Labors weltweit werden *Drosophila* mit konservierungsstoffhaltiger Nahrung gezüchtet. Wir haben beobachtet, dass die Entfernung von Konservierungsstoffen aus der Nahrung zu einer Erhöhung der Darmbakteriendichte und einer Beschleunigung der Darmpassage führt. Dieser Effekt ist auf die Verringerung der *Lactobacilli* im Mikrobiom zurückzuführen. Wir zeigen, dass eine Erhöhung der *Lactobacilli*-Dichte in der konservierungsstoffhaltigen Nahrung die Darmpassage verlangsamt, was zu einer Nahrungsretention in bestimmten Bereichen des Darms führt. Wir haben entdeckt, dass diese Effekte auf mikrobiomvermittelte Veränderungen in der Struktur des Bolus zurückzuführen sind. Die Bildung großer Aggregate des Bolus im Darm führt zu einer längeren Transitzeit. Wir haben auch die Auswirkungen dieser Regelungen auf die Ernährung des Wirts untersucht. Unsere Daten deuten darauf hin, dass Veränderungen in der Struktur des Bolus unter bestimmten Umständen, wie z. B. bei Unterernährung von Jugendlichen, positive Auswirkungen haben können.

Unsere Studien decken mikrobiomvermittelte Veränderungen in der Struktur des Bolus als einen neuartigen Mechanismus auf, durch den Bakterien und Nahrung interagieren, um die Magenpassage zu verzögern. Unsere Studie liefert auch einen Mechanismus, durch den Xenobiotika die Physiologie des Wirts beeinflussen können, indem sie die mikrobielle Aktivität umgestalten.