

Zusammenfassung

Der Zusammenbruch der Proteostase und die fortschreitende Akkumulation fehlgefalteter Proteine stellen zentrale pathologische Merkmale neurodegenerativer Erkrankungen dar, doch die systemischen und interorganismischen Mechanismen, die den proteostatischen Abbau steuern, sind bislang nur unvollständig verstanden. Anhand eines genetisch zugänglichen Wirt-Mikroben-Modells zeigen wir, dass einzelne kommensale Bakterienisolate stammspezifische Effekte auf die Aggregationsneigung und die Physiologie des Organismus ausüben. Die Fütterung von *C. elegans* mit monoxenischen Diäten definierter Bakterienisolate aus unterschiedlichen phylogenetischen Linien offenbarte eine deutliche stammabhängige Modulation der Polyglutamin-Aggregationskinetik, der Lebensspanne und neurodegenerativer Phänotypen, wobei eine Teilmenge der Isolate einen robusten Schutz vor Aggregation und nachgeschalteter neuronaler Dysfunktion vermittelte.

Untargetierte metabolomische Profilierung in Verbindung mit funktioneller Validierung zeigte, dass die protektive bakterielle Exposition den Wertsstoffwechsel auf systemischer Ebene umprogrammiert, anstatt lediglich über eine einfache kalorische oder nährstoffbezogene Versorgung zu wirken, wobei unterschiedliche Häufigkeiten über mehrere miteinander verknüpfte Stoffwechselachsen hinweg festgestellt wurden. Unter diesen erwies sich ein Signalweg als bislang uncharakterisierter regulatorischer Knotenpunkt, der die mikrobielle Stoffwechselaktivität mit der proteostatischen Kapazität des Wirts verknüpft. Die pharmakologische Supplementierung von Zwischenprodukten des Signalwegs sowie die orthogonale genetische Störung einzelner Signalwegkomponenten führten zu divergenten, flussabhängigen Effekten auf Aggregation und organismische Fitness, was darauf hindeutet, dass das Gleichgewicht und die Richtung des Stoffwechselflusses und nicht die Signalwegaktivität allein das Aggregationsergebnis bestimmen. Quantitative proteomische Analysen zeigten zudem eine selektive Anreicherung mitochondrialer und stressresponsiver Proteostase-Netzwerke, im Einklang mit einem Modell, in dem die metabolische Anpassung die Resilienz gegenüber proteotoxischem Stress fördert, anstatt eine direkte Beseitigung der Aggregate zu bewirken.

Kreuzspezies-Validierungsexperimente in humanen Zellmodellen bestätigten die Konservierung dieses regulatorischen Mechanismus, wobei sowohl die

pharmakologische als auch die RNAi-vermittelte Störung der homologen Signalwegkomponente die Aggregationsphänotypen modulierte. Insgesamt etablieren diese Befunde die mikrobiomgetriebene metabolische Umgestaltung als konservierten, systemischen Determinanten der proteostatischen Kapazität des Wirts und weisen auf eine bislang unerkannte Stoffwechselachse als möglichen therapeutischen Zielpunkt bei neurodegenerativen Erkrankungen hin.