

## Umfangreiche Datenressource für die Mikrobiom-Forschung

### **HZI-Bioinformatiker bringen natürliches CRISPR-System des menschlichen Mikrobioms ans Licht**

Auf und in unserem Körper lebt eine riesige Gemeinschaft aus Mikroorganismen – die Mikrobiota. Oftmals wird sie auch als Mikrobiom bezeichnet, wobei der Begriff Mikrobiom im eigentlichen Sinne die Erbinformation der Mikrobiota beschreibt. Die Mikrobiom-Forschung ist ein vergleichsweise junges Forschungsfeld. Viele grundlegende Fragen sind noch offen, und die Suche nach möglichen Therapieansätzen steht noch am Anfang. Bioinformatiker des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig haben nun in Kooperation mit Forschenden des Departments für Biostatistik an der Harvard School of Public Health in Boston (USA) CRISPR-Regionen des menschlichen Mikrobioms auf Basis des Human Microbiome Project (HMP1-II) identifiziert. Diese Regionen bilden einen Teil des bakteriellen Abwehrsystems gegen Viren und können einen Überblick über vergangene Angriffe geben. Ihre umfangreiche Datenressource stellen sie der Mikrobiom-Forschung zur Verfügung, damit die Interaktionen zwischen Viren und [Bakterien](#) weiter erforscht werden können. Die durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderte Studie ist in der aktuellen Ausgabe des Fachjournals Cell Host & Microbe erschienen.

Im Grunde sind wir niemals allein – denn sie sind immer mit von der Partie: Milliarden Mikroorganismen – etwa [Bakterien](#), Viren oder Pilze – besiedeln unseren Körper. Sie leben auf unserer Haut, in Mund, Nase oder im Darm – je nachdem, welche Vorlieben die winzigen Mitbewohner haben und welche Ansprüche sie an ihre Umgebung stellen. „Zum überwiegenden Teil besteht die Mikrobiota aus uns wohlgesonnenen und äußerst nützlichen Bakterien“, sagt Prof. Alice McHardy. „Im Darm beeinflussen sie beispielsweise, wie gut wir bestimmte Nahrungsmittel verdauen und Nährstoffe aufnehmen können. Auf der Haut bilden sie einen wichtigen Teil unserer natürlichen Hautschutzbarriere.“ McHardy leitet die HZI-Abteilung Bioinformatik der Infektionsforschung, die am Braunschweiger Systembiologiezentrum BRICS untergebracht ist, und koordiniert zudem die Bioinformatik des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF).

Dass die Mikrobengemeinschaft für unsere Gesundheit wichtig und sogar überlebenswichtig ist, ist bekannt. Gerät sie durch äußere oder innere Einflüsse aus dem Gleichgewicht, können Krankheitserreger Überhand und unsere Gesundheit Schaden nehmen. Doch rund um die menschliche Mikrobiota sind noch immer viele Fragen offen: Wie genau setzt sie sich zusammen? Welche Spezies sind an den verschiedenen Körperregionen besonders häufig vertreten? In welchem Maß sind sie Angriffen durch Viren ausgesetzt? Wie reagiert die Mikrobengemeinschaft auf Störungen, wie kann sie wieder ins Gleichgewicht gebracht werden? Und wo gibt es mögliche Ansatzpunkte für medizinische Therapien?

### **Mit Data Science zu neuem Wissen über das menschliche Mikrobiom**

Um den Antworten dieser und vieler weiterer Fragen ein Stückweit näher zu kommen, haben McHardy und ihr HZI-Team gemeinsam mit Forschern der Harvard School of Public Health eine umfangreiche Datenressource zur Charakterisierung des menschlichen Mikrobioms – der Erbgutinformationen der auf und in uns lebenden Mikrobengemeinschaft – generiert. Grundlage der Studie bildeten Daten aus dem Human Microbiome Project (HMP1-II). Dafür wurden gesunden Studienteilnehmern Proben ihrer Mikrobiota von unterschiedlichen Körperregionen entnommen und

die darin enthaltene [DNA](#) sequenziert. „Wir haben diese Sequenzdaten aus über 2000 Proben auf spezifische [DNA](#)-Abschnitte hin untersucht, die für die Charakterisierung des Mikrobioms von besonderer Bedeutung sind und künftig auch mögliche Ansatzpunkte für medizinische Therapien darstellen könnten“, sagt Philipp Münch, Doktorand in der AG McHardy und Erstautor der Studie.

Dabei fahndeten die Forscher insbesondere nach solchen DNA-Abschnitten, die CRISPR bzw. Spacer genannt werden. Die Abkürzung CRISPR steht für „Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats“. Diese kurzen DNA-Schnipsel kommen im Genom von Bakterien vor. Sie sind nach ihrem regelmäßigen Muster sich wiederholender und spiegelverkehrt angeordneter Sequenzen benannt und aufgrund ihrer prägnanten Struktur bei Sequenzanalysen schnell und sicher aufzuspüren. Zwischen zwei solcher CRISPR-Sequenzen liegen die sogenannten Spacer. Das sind DNA-Abschnitte, die ein Zeugnis früherer Virenangriffe darstellen – denn auch Bakterien können Opfer von Virenangriffen werden. Je öfter ein Bakterium einen solchen Angriff überstanden hat, desto mehr CRISPR-Spacer-Regionen trägt es in seiner DNA. Sie bilden das Herzstück des bakteriellen Immunsystems, um Fremd-DNA aufzuspüren, die Viren in Bakterienzellen einschleusen, um sich in ihnen zu vermehren. Jede Spacer-Region ist auf ein ganz spezifisches [Virus](#) zugeschnitten, mit dem das Bakterium schon einmal in Kontakt gekommen ist. So kann es Angreifer desselben Virustyps bei einer erneuten Attacke schnell aufspüren und außer Gefecht setzen.

### **Umfangreiche Datenressource: rund drei Millionen neue CRISPR-Sequenzen**

„Im Rahmen unserer Studie konnten wir nun über 2,9 Millionen neue Sequenzen identifizieren“, sagt McHardy. „Das ist wirklich enorm – es ist mehr als das Zehnfache dessen, was in der CRISPR-Datenbank aller mikrobiellen Genome bisher hinterlegt ist.“ Ihren umfangreichen Datensatz aus CRISPR- und Spacer-Sequenzen haben die Forscher mit Daten verschiedener Genom-Datenbanken verglichen, um herauszufinden, welche womöglich schon bekannten Bakterienarten sich in der Mikrobiota tummeln, oder ob sie an ihrem jeweiligen Standort besonders vielen Virenangriffen ausgesetzt sind. „Wir konnten bereits einige bekannte Bakterienarten mit deutlich mehr CRISPR-Spacer-Sequenzen identifizieren, etwa ein im Mundraum vorkommendes Fusobakterium oder Prevotella, das ist eine Bakteriengattung, die den Darm besiedelt“, sagt Münch. „Und was das CRISPR-System des Mikrobioms angeht, scheint die Bakteriengesellschaft in der Mundhöhle besonders gut gegen Virenangriffe ausgestattet zu sein. Hier fanden wir eine sehr viel höhere Anzahl an CRISPR-Spacer-Regionen als beispielsweise im Mikrobiom des Darms.“ Das Forscherteam glaubt, dass mit der umfangreichen Datenressource der vorliegenden Studie künftig noch viele weitere Fragestellungen rund um die menschliche Mikrobiota, ihr Mikrobiom und die Interaktionen zwischen Bakterien und Viren beantwortet werden können, um die Grundlagen- sowie anwendungsbezogene Forschung weiter voranzutreiben.

### **Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung:**

Am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) untersuchen Wissenschaftler die Mechanismen von Infektionen und ihrer Abwehr. Was Bakterien oder Viren zu Krankheitserregern macht: Das zu verstehen soll den Schlüssel zur Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe liefern. Das HZI ist Mitglied im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF). Weitere Informationen: <http://www.helmholtz-hzi.de>

### **Das Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology:**

Das Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology (BRICS) ist ein gemeinsames Forschungszentrum des HZI mit der Technischen Universität Braunschweig. Ziel des BRICS ist die Erforschung von Infektionen und der Wirkstoffbildung sowie die Entwicklung biotechnologischer Prozesse mithilfe der Systembiologie. <http://www.tu-braunschweig.de/brics>

### **Originalpublikation:**

Philipp C. Münch, Eric A. Franzosa, Bärbel Stecher, Alice C.McHardy, Curtis Huttenhower:  
Identification of Natural CRISPR Systems and Targets in the Human Microbiome. Cell Host &  
Microbe, 2020. DOI: 10.1016/j.chom.2020.10.010