

DIME

The role of diet-dependent human microbiome encoded T3SS-dependent effectors in modulating health

Programm / Ausschreibung	MissionERA, HDHL, 1. AS INTIMIC 2017	Status	abgeschlossen
Projektstart	01.04.2018	Projektende	31.03.2021
Zeitraum	2018 - 2021	Projektlaufzeit	36 Monate
Keywords	Microbiome, commensals, host-microbe interactions		

Projektbeschreibung

Dieses Projekt untersucht die Möglichkeiten und den Umfang, in welchem mikrobielle Proteine durch Mikroben, welche auf die Nahrungsaufnahme reagieren und den Gesundheitszustand des Wirts modulieren, direkt in Zellen des Wirts injiziert werden. Viele Arten der Proteobakterien transferieren kleine Proteine mittels Typ-3- und weiterer Sekretionssysteme in das Innere der Wirtszellen. Die transferierten Effektorproteine sind dafür bekannt dass sie die Immunantwort verändern, und mit weiteren physiologischen Prozesse wie dem Wirts-Stoffwechsel interagieren. Zunehmende Evidenz zeigt, dass auch nicht-pathogene und kommensale Mikroorganismen über Proteinsekretionssysteme verfügen (Typ3 und Typ4) und somit Effektoren direkt in Wirtszellen einbringen können. Wir haben das Ziel, Typ 3 und Typ 4 sekretierte Substrate in bestehenden Humanmikrobiom-Datensätzen zu identifizieren, mit dem Fokus auf Mikroben die von der Ernährungsweise beeinflusst werden. Die vorhergesagten Gensequenzen dieser Effektoren werden für die Eingliederung dieser Proteine in das Protein-Interaktionsnetzwerk zwischen Wirt und Mikrobiom kloniert oder synthetisiert. Das resultierende Meta-Interaktom-Netzwerk wird für die weitere funktionelle Analyse mit bereits bestehenden Daten des menschlichen Protein-Interaktoms und anderen funktionellen und genomischen Datensätzen verbunden.

Spezifische Ziele sind:

SA I: Identifikation von Effektorproteinen-Kandidaten in humanen Darm-Mikrobiomen

SA II: Experimentelle und bioinformatische Eingliederung dieser Proteine in das Protein-Interaktionsnetzwerk zwischen Wirt und Mikrobiom

SA III: Analyse der Eigenschaften der humanen Zielproteine der Effektoren und deren funktioneller Module

SA IV: Demonstration der Relevanz ausgewählter Interaktionen für die Wirtsgesundheit.

Abstract

This project explores the possibility and the extent by which microbial proteins directly injected into host cells by commensal microbes that respond to dietary intake, modulate human health status.

Many proteobacterial species deliver small proteins into the host cytosol via type-3 and related secretion systems (T3SS) and, as so-called virulence effectors are known to modulate immune responses and other physiological processes including host metabolism. Increasing evidence accumulates that also commensal

microbes harbor secretion systems (T3SS,T4SS) and are thereby able to deliver effector proteins directly into host cells.

We aim to identify T3- and T4SS-substrates from existing human microbiome datasets with a focus on microbial species affected by human diet. Open Reading Frame reagents for these effectors will be cloned or synthesized for protein-interaction network mapping with human host proteins. The resulting metainteractome network will be integrated with available human host interactome data and other functional and genomic datasets followed by further functional analysis.

Specific aims are:

SA I: identify effector protein candidates encoded in human gut microbiomes

SA II: experimentally and bioinformatically map the microbiome-human interaction network

SA III: analyze properties of human effector targets to relate them to host functional modules

SA IV: demonstrate the relevance of selected interactions for human health.

Projektpartner

- Universität Wien