

Bir “Süper Organizma” Olarak İnsan; Mikrobiyomun Genetik Kontrolü

Aycan GÜNDOĞDU*,**

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

**Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK), Kayseri

ÖZ

Genom biliminin son yıllarda göstermiş olduğu gelişmeler, kültürleme ve izolasyon olmaksızın mikroorganizmalar ile çalışılabilmesine olanak sağlayan metagenom yaklaşımlarını ortaya çıkarmıştır. Bu teknik ilerlemenin ışığında insan ile ortak bir yaşam sürdüren ve dolayısıyla insanın bir süperorganizma olarak tanımlanmasına neden olan mikrobiyomun hastalık ve sağlık durumundaki rolü tanımlanmıştır. Buna göre hastalık durumunda mikrobiyom önemli değişikliklere (disbiyoz) uğramaktadır. Öte yandan, kısa bir süre önce insan genomundaki genetik varyasyonların insan mikrobiyomundaki taksonomik ünitelerin varlığı/yokluğu veya bağıl bollukları ile ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu bulgular bir araya getirildiğinde görülmektedir ki belli hastalıklarla (Örn. diyabet, artrit gibi kompleks hastalıklar) ilişkilendirilen genetik varyasyonların önemli bir bölümü aynı zamanda bu hastalıklarla ilişkilendirilmiş mikrobiyom değişimleriyle örtüşmektedir. Söz konusu yeni bulgulara göre hastalık ve genetik faktörler denklemine ayrıca konak genetiğiyle ilişkili olacak şekilde mikrobiyom içeriğinin de önümüzdeki süreçte girmesi beklenmektedir. Dolayısıyla, insan genomu ve insan mikrobiyomunu kapsayacak toplu metagenomik ve diğer omik yaklaşımların hastalık kapsamında incelendiği yeni deney tasarımlarına önümüzdeki süreçte gereksinim duyulacaktır. İnsan genomu-insan mikrobiyomu ilişkisinin hem epistatik hem de pleyotropik olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, gelecekteki çalışmaların genetik varyasyonlar ve mikrobiyom analizi çoklu gen etkisini göz önünde bulunduracak bir metagenom boyu ilişkilendirme çalışması (MGWAS) biyoinformatiği üzerinde şekillenmesi kaçınılmaz görülmektedir.

Anahtar kelimeler: İnsan mikrobiyomu, genomik, kompleks hastalıklar

ABSTRACT

Human Being as a “Superorganism”; Genetic Control of Microbiome

With the latest advancements in genomic science, the approach of metagenomics that enables to study microorganisms without any need of culturing and isolation has evolved. In the light of these technical achievements the role of the human microbiome in health and disease states has started to be revealed, redefining human being as a ‘superorganism’. Accordingly, human microbiome is subject to significant changes in disease state called dysbiosis. On the other hand, it was reported a short while ago that some genetic variations in human genome are associated with the microbial components of human microbiome and the presence/absence or relative abundance of taxonomic units in it. When all of these findings are gathered, it can be observed that an important portion of the genetic variations associated with diseases (e.g. diabetes, arthritis) are also overlapped with related microbiomic variations. A novel factor, microbiome, is expected to weigh in the relationship of the disease and the host genetics in the near future. Therefore novel experimental designs encompassing metagenomic, and other omic analyses of human genome-human microbiome, as well as other omics, in the context of disease will be needed. Human genome-human microbiome relationship is presumably both epistatic and pleiotropic. For that reason, it is inevitable that the future genomic projections should employ Metagenome-Wide Association Studies (MGWAS) bioinformatics considering the multi-genic effects of genetic variations and the microbiome analysis.

Keywords: Human microbiome, genomics, complex diseases

GİRİŞ

Geçtiğimiz 20 yılda, sağlık bilimlerinin bakış açısını değiştiren iki önemli projeye tanıklık edilmiştir: İnsan Genom Projesi (İGP, Human Genome Project-1990-2003)⁽¹⁾ ve İnsan

Mikrobiyom Projesi (İMP, Human Microbiome Project-2008-2012)⁽²⁾. İnsana ait tüm genetik bilginin ortaya çıkarılmasının amaçlandığı İGP’nin ilk yıllarında, referans genom dizilerinin elde edilmesiyle hastalıklara ait genetik bilgilerin kolaylıkla elde edilebileceği görüşü

Alındığı tarih: 05.09.2016

Kabul tarihi: 20.12.2016

Yazma adresi: Aycan Gündoğdu, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 38039 Kayseri

e-posta: agundogdu@erciyes.edu.tr

yaygındı. Fakat, geniş çaplı hastalık-kontrol kohortlarının genetik farklılıklarının incelendiği -geçtiğimiz 10 yıla damgasını vuran-Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (Genome-wide association studies-GWAS) ile birlikte bu görüş terk edilmeye başlanmıştır⁽³⁾. Kabul gören yeni görüşe göre etki büyüklüğü (İng. effect size) çok yüksek olan Mendeliyen hastalıklar hariç bilinen birçok hastalık, içerisinde çok sayıda genin yanında genetik ve epigenetik dışı çevresel faktörlerin rol oynadığı kompleks ve sistem seviyesinde bozukluklar ile ilişkilidir⁽⁴⁾.

İnsan Mikrobiyomu

Vücudumuzun flora elamanları (bakteri, arkea, virus, mantar ve diğer tek hücreli ökaryotlar), bunların genomları ve çevreleyen ortamın bütünü olarak tanımlanan mikrobiyom, insan ile simbiyotik bir “süperorganizma” oluşturmaktadır. Vücudumuzdaki mikrobiyal hücrelerin sayısı toplam insan hücreleri sayısından 10 kat fazla olduğu gibi, milyonlarca farklı gene sahip mikrobiyom elemanları yaklaşık 20000 gene sahip insan genomundan çok daha büyük bir proteom kodlama ve metabolom üretme potansiyeline sahiptir⁽⁵⁾. Bu komünitenin büyük bir kısmını oluşturan bağırsak mikrobiyomu, insan ve çevresel faktörler (Örn. besin, patojenik organizmalar, toksinler vb.) arasında bir ara yüz oluşturarak çok sayıda metabolik faaliyette (besin sindirimi⁽⁶⁾, vitamin biyosentezi⁽⁷⁾, davranış yanıtı⁽⁸⁾ gibi) insana ortaklık etmektedir. Doğum şekli ve doğumla aktarılan maternal mikrobiyom⁽⁹⁾, bebeklik dönemindeki beslenme⁽¹⁰⁾, beslenme düzeni⁽¹¹⁾, yaşam alanı⁽¹²⁾, sosyal etkileşim⁽¹³⁾ zenobiyotiklere maruz kalma⁽¹⁴⁾, patojen ve parazit organizmalar^(15,16) mikrobiyom içeriğinin oluşumunu etkileyen çevresel etkenler olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte, mikrobiyomun konakla olan etkileşimi bu oluşumu doğrudan etkileyen bir diğer faktördür.

Mikrobiyom çalışmaları

Hastalık/sağlık durumunda insan mikrobiyomunun durumunu inceleyen çalışmalar oldukça yeni olmakla beraber, bu çalışmalarda mikrobiyomun yalnızca hastalık fenotipiyle (insan metabolizması ya da genomuna bakılmaksızın hastalık disbiyozuyla) olan ilişkisine yoğunlaşılmaktadır. Örneğin, obezite, tip I ve tip II diyabet, Crohn hastalığı, sedef hastalığı, inflamuar bağırsak hastalığı ve kolon kanserinde bağırsak mikrobiyomunun disbiyozu uğradığı ve farklı bir metabolik karaktere büründüğü ortaya konulmuştur⁽¹⁷⁾. Bunlara ek olarak, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistem eksenindeki etkileşimde bağırsak florasının otonomik nöral, enterik nöral, nöroendokrin ve immün kanallar üzerinden karmaşık bir iletişim etkisi olduğu ortaya atılmıştır⁽¹⁸⁾. Söz konusu çalışmaların çoğunluğunda mikroorganizma DNA’sının bütünü değil, yalnızca taksonomik profilleri ortaya çıkarabilecek olan 16S rRNA dizilenmesi yaklaşımıyla yürütülmüştür. Pekin Genom Enstitüsü (Beijing Genomics Institute-BGI) tarafından yapılan bir dizi metagenom projesinde ise shotgun dizileme üzerinden tip-2 diyabet disbiyozuna ait biyobelirteçler⁽¹⁹⁾ ve romatoid artrit mikrobiyom değişimi ortaya çıkarılmıştır⁽²⁰⁾.

İnsan Genomu ve Mikrobiyom

İnsan mikrobiyomunun konak genetiği ile ilişkili olduğu görüşü ilk olarak 2010 yılında Benson ve ark.⁽²¹⁾ tarafından ortaya atılmıştır. Altı yüz kırk beş fare üzerinden yürütülen söz konusu deneysel çalışmada, bağırsak mikrobiyomuyla ilişkili 18 kantitatif özellik lokusu (Quantitative Trait Loci-QTL) tanımlanmıştır⁽²¹⁾. Sonraki yıllarda daha fazla ilişkili genom bölgesinin ortaya konulduğu hayvan deneylerini içeren araştırmalar yayımlanmıştır^(22,23). Bu çalışmaların tümü incelendiğinde, mikrobiyom çeşitliliği ile ilgili tespit edilen QTL bölgelerinin *Irak3*, *Lyz1*, *Lyz2*, *Ifng* ve *Il22* gibi bağışıklık regülasyonunda rol

alan genler içeriyor olması oldukça dikkat çekicidir.

İnsan genomu-insan mikrobiyomu ilişkisini ortaya koyan insan temelli ilk çalışmalar; (i) yakın akrabaların mikrobiyal çeşitliliğinin benzer olduğu gözlemi⁽²⁴⁾ ve (ii) tek yumurta ikizlerindeki mikrobiyom taksonomik ünite benzerliğinin çift yumurta ikizlerine oranla istatistiki biçimde anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu gösteren araştırmalardır^(25,26). Bu çalışmalar kalıtsallık hakkında ipuçları sunmuş olsalar da herhangi bir insan genomu verisi içermediği için söz konusu ilişkinin ne şekilde yapılandığı hakkında çıkarımlar yapılmasına olanak sağlamamıştır. Nihayet geçtiğimiz yıl yayımlanmış olan iki çalışma ile ilk kez aynı anda insan genomu ve insan mikrobiyomunu inceleyerek mikrobiyomu şekillendiren genetik faktörler hakkında bulgular ortaya konmuştur. Blekman ve ark.⁽²⁷⁾ İMP’de üretilen metagenom verisi içerisinde kontaminasyon olarak bulunan insan genom dizilerini biyoinformatik yöntemler kullanarak ayıklamış ve bu bireylere ait genetik varyasyonları ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmada, genom boyu ilişkilendirme yaklaşımları (GWAS) kullanılarak mikrobiyal çeşitlilik, taksonomik ünite düzeyinde farklılıklar ve mikrobiyal gen düzeyinde ilişkiler tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, metabolik/sinyal yolları seviyesinde yapılan analizde melatonin, JAK/Stat, kemokin, CXCR4, bakteri ve virus tanıma resptörleri, safra asidi sentezleme yolları vb. yollara ait genlerin mikrobiyom farklılaşması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Söz konusu çalışmayla ortaya çıkan en önemli sonuç ise, daha önceki genetik çalışmalarda kompleks hastalıklarla (kalp krizi, astım, artrit, kanser, diyabet, Alzheimer gibi) ilişkilendirilmiş insan genleri ile mikrobiyom çalışmalarında kompleks hastalıklarla ilişkilendirilmiş mikrobiyal türler arasında istatistiki ilişki gözlenmesidir. Fakat şimdiye kadar insan genomu-insan mikrobiyomu ortak incelemesine yönelik tek deney tasarımı Davenport ve ark.⁽²⁸⁾

tarafından gerçekleştirilmiştir. Söz konusu çalışmada, koloni yaşamı sürdüren Kuzey Amerikalı “Hutterite” topluluğundan 127 bireyin bağırsak mikrobiyomları 16S rRNA dizilemesiyle örneklenmiş ve genom varyasyonları tek nükleotid polimorfizmi (Single Nucleotide Polymorphism-SNP) şeklinde genotipleme çipleriyle tespit edilerek GWAS incelemesi yapılmıştır. Bu çalışmada, mikrobiyom elamanlarıyla istatistiksel olarak ilişkili gen varyasyonları tespit edilmiştir^(28,29).

Metagenom boyu ilişkilendirme çalışmaları ve biyoinformatik açık

Hastalık/sağlık durumunda mikrobiyom yapısını inceleyen metagenom çalışmaları, çok yüksek hacimdeki DNA verisinin yüksek profilli bilgisayar sistemleri ve gelişmiş biyoinformatik algoritmalar ile analizine dayanmaktadır⁽¹⁹⁾. Bu yaklaşıma göre teranükleotid (Tera base pair-Tbp) büyüklüğünü bulan toplam DNA dizileri üzerinden in silico gen tespiti yapılarak bu genler bugüne değin DNA dizilemesi yapılmış organizmaların tanımlanmış genleri ile eşlenmekte, böylece metagenomun gen ve taksonomik düzeyde profillemesi yapılmaktadır. Ancak biyoinformatik yöntemlerdeki teknik yetersizlikler nedeniyle insan mikrobiyomundaki genlerin tamamının tanımlanamamış olması, verinin önemli kısmının gözardı edilmesine neden olmaktadır. Örneğin, tip-2 diyabet ve romatoid artritin incelendiği BGI projelerinde mikrobiyoma ait genlerin %30’undan fazlasının incelenmediği raporlanmıştır. Bununla birlikte kullanılan konvansiyonel istatistiki yöntemlerin (Örn. tek gen-fenotip korelasyonu, tek taksonomik tür-fenotip korelasyonu) bazı ilişkileri tespit edecek uygunlukta olmadığı bilinmektedir. Dolayısıyla, hastalık/sağlık gruplarına ait mikrobiyom farklılıklarının daha yüksek doğrulukla tespitinde yeni nesil biyoinformatik tekniklerin (makine öğrenimi, sayısal sinyal işleme gibi) kullanılması önem kazanmaktadır⁽³⁰⁾. Örneğin,

Wang ve ark.⁽³¹⁾ Crohn hastalığına ait 16S rRNA verisi üzerinde makine öğrenimi yöntemleri kullanılarak aslında popülasyonda azınlıkta olan türlerin de hastalık disbiyozunda rol aldığını konvansiyonel istatistik yöntemleri kullanan, De Cruz ve ark.'nın⁽³²⁾ sonuçlarının aksine, mikrobiyomun hastalık tahmininde biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Mikrobiyom analizine paralel biçimde, genom varyasyonlarının kantitatif özelliklerle ilişkilendirildiği GWAS çalışmalarında da konvansiyonel istatistiksel yaklaşımlar tek gen/tek SNP-kantitatif özellik korelasyonu tespitine dayanmaktadır⁽³³⁾. Ancak, hastalıkla veya diğer fenotiple ilişkili genetik ilişkilerin birçoğunun epistatik (küçük etki büyüklüğüne sahip çoklu genlerin toplam büyük etki yaratması) olduğu bilinmektedir⁽³⁾. Bu durum ise konvansiyonel GWAS yaklaşımının hassasiyetinin düşük olduğu ve yalnızca etki büyüklüğü yüksek olan genetik varyasyonları tespit edebilmesi sonucunu ortaya koymaktadır. Makine öğrenimi ve veri madenciliği yaklaşımlarının kullanıldığı ve aynı anda çok sayıda genin fenotiple ilişkili varyasyon tespitinin yapıldığı son dönem çalışmalarında ise epistatik çıkarımların dahi yüksek bir istatistiksel doğruluk ile yapılabildiği görülmüştür^(34,35). Mikrobiyom elemanları da kantitatif özellikler olarak kabul edilerek genom-mikrobiyom ilişkisi GWAS yaklaşımlarına benzer şekilde değerlendirilebilir. Blekhman ve ark.⁽²⁷⁾ ve Davenport ve ark.⁽²⁸⁾ tarafından yürütülen iki çalışmada da, konvansiyonel GWAS istatistiksel yaklaşımı gözönünde bulundurulmuştur. Oysa ki insan genomu-mikrobiyom ilişkisinin hem epistatik hem de pleyotropik olduğu düşünülmektedir⁽³⁶⁾. Bu nedenle, gelecek projeksiyonlarının genetik varyasyonlar ve mikrobiyom analizi çoklu gen etkisini gözönünde bulunduracak tekniklerin uygulanacağı bir metagenom boyu ilişkilendirme çalışması (MGWAS) biyoinformatiği üzerinde şekillenmesi kaçınılmaz görünmektedir.

KAYNAKLAR

- [https://www.genome.gov/10001772/all-about-the-human-genome-project-hgp/]
- [http://hmpdacc.org/]
- Gibson G.** Hints of hidden heritability in GWAS. *Nat Genet* 2010; 42:558-60. <https://doi.org/10.1038/ng0710-558>
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ.** Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009; 461:747-53. <https://doi.org/10.1038/nature08494>
- Goodacre R.** Metabolomics of a superorganism. *J Nutr* 2007; 137:S259-66.
- Breznak JA, Brune A.** Role of microorganisms in the digestion of lignocellulose by termites. *Annu Rev Entomol* 1994; 39:453-87. <https://doi.org/10.1146/annurev.en.39.010194.002321>
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI.** The human microbiome project. *Nature* 2007; 449:804-10. <https://doi.org/10.1038/nature06244>
- Cryan JF, Dinan TG.** Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13:701-12. <https://doi.org/10.1038/nrn3346>
- Van den Abbeele P, Gerard P, Rabot S, et al.** Arabinoxylans and inulin differentially modulate the mucosal and luminal gut microbiota and mucin-degradation in humanized rats. *Environ Microbiol* 2011; 13:2667-80. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2011.02533.x>
- Zhang C, Zhang M, Wang S, et al.** Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J* 2010; 4:232-41. <https://doi.org/10.1038/ismej.2009.112>
- Hacquard S, Garrido-Oter R, Gonzalez A, et al.** Microbiota and host nutrition across plant and animal kingdoms. *Cell Host Microbe* 2015; 17:603-16. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.009>
- Lax S, Smith DP, Hampton-Marcell J, et al.** Longitudinal analysis of microbial interaction between humans and the indoor environment. *Science* 2014; 345:1048-52. <https://doi.org/10.1126/science.1254529>
- Tung J, Barreiro LB, Burns MB, et al.** Social networks predict gut microbiome composition in wild baboons. *Elife* 2015, 4. <https://doi.org/10.7554/elife.05224>
- Maurice CF, Haiser HJ, Turnbaugh PJ.** Xenobiotics shape the physiology and gene expression of the active human gut microbiome. *Cell* 2013; 152:39-50. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.10.052>
- Morton ER, Lynch J, Froment A, et al.** Variation in rural African gut microbiomes is strongly shaped by parasitism and diet. *PLoS Genet* 2015; 11:e 1005658
- Hoffmann C, Hill DA, Minkah N, et al.** Community-wide response of the gut microbiota to enteropathogenic *Citrobacter rodentium* infection revealed by deep sequencing. *Infect Immun* 2009; 77:4668-78. <https://doi.org/10.1128/IAI.00493-09>
- Ehrlich SD.** The human gut microbiome impacts

- health and disease. *C R Biol* 2016; 339:319-23.
<https://doi.org/10.1016/j.crv.2016.04.008>
18. Ghaisas S, Maher J, Kanthasamy A. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome-gut-brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther* 2016; 158:52-62.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.012>
 19. Qin J, Li, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490:55-60.
<https://doi.org/10.1038/nature11450>
 20. Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med* 2015; 21:895-905.
<https://doi.org/10.1038/nm.3914>
 21. Benson AK, Kelly SA, Legge R, et al. Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:18933-8.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1007028107>
 22. Leamy LJ, Kelly SA, Niefeldt J, et al. Host genetics and diet, but not immunoglobulin A expression, converge to shape compositional features of the gut microbiome in an advanced intercross population of mice. *Genome Biol* 2014; 15:552.
<https://doi.org/10.1186/s13059-014-0552-6>
 23. Org E, Parks BW, Joo JW, et al. Genetic and environmental control of host-gut microbiota interactions. *Genome Res* 2015; 25:1558-69.
<https://doi.org/10.1101/gr.194118.115>
 24. Zoetendal EG, Akkermans ADL, Akkermans-van Vliet WM, de Visser JAGM, de Vos WM. The host genotype affects the bacterial community in the human gastrointestinal tract. *Microb Ecol Health Dis* 2011; 13:129-34.
 25. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486:222-7.
<https://doi.org/10.1038/nature11053>
 26. Goodrich JK, Waters JL, Pool AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014; 159:789-99.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>
 27. Blekhan R, Goodrich JK, Huang K, et al. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol* 2015; 16:1-12.
<https://doi.org/10.1186/s13059-015-0759-1>
 28. Davenport ER, Cusanovich DA, Michelini K, Barreiro LB, Ober C, Gilad Y. Genome-wide association studies of the human gut microbiota. *PLoS One* 2015; 10:e0140301.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140301>
 29. Davenport ER. Elucidating the role of the host genome in shaping microbiome composition. *Gut Microb* 2016; 7:178-84.
<https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1155022>
 30. Cai L, Wu H, Li D, Zhou K, Zou F. Type 2 diabetes biomarkers of human gut microbiota selected via iterative sure independent screening method. *PLoS One* 2015; 10:e0140827.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140827>
 31. Wang F, Kaplan JL, Gold BD, et al. Detecting microbial dysbiosis associated with pediatric Crohn disease despite the high variability of the gut microbiota. *Cell Rep* 2016; 14:945-55.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.12.088>
 32. De Cruz P, Prideaux L, Wagner J, et al. Characterization of the gastrointestinal microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:372-90.
<https://doi.org/10.1002/ibd.21751>
 33. Bush WS, Moore JH. Genome-wide association studies. *PLoS Comput Biol* 2012; 8:e1002822.
<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002822>
 34. Okser S, Pahikkala T, Airola A, Salakoski T, Ripatti S, Aittokallio T. Regularized machine learning in the genetic prediction of complex traits. *PLoS Genet* 2014; 10.11: e1004754.
 35. Hennings-Yeomans PH, Cooper GF. Improving the prediction of clinical outcomes from genomic data using multiresolution analysis. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2012; 9:1442-50.
<https://doi.org/10.1109/TCBB.2012.80>
 36. Benson AK. Host genetic architecture and the landscape of microbiome composition: humans weigh in. *Genome Biol* 2015; 16:203.
<https://doi.org/10.1186/s13059-015-0775-1>