

МИКРОБНАЯ ЭКОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА



Господа, за микробами последнее слово!

Л. Пастер

Мы встретили врага, и он в нас самих

В. Келли

Враг моего врага – мой друг

Арабская пословица

СТРУКТУРА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

охарактеризовано более 1000 видов микроорганизмов,
относящихся к 30 классам
(~30 % общего количества, обитающих в кишечнике)

преобладают бактерии 4 типов:
Firmicutes (60-80%), ***Bacteroidetes*** (15-30%),
Actinobacteria (от 2-10% до 25%), ***Proteobacteria*** (1-2%)

основные бактериальные группы и роды кишечника европейца:
Eubacterium rectale - ***Clostridium coccoides*** (28%),
Clostridium leptum (25,2%), ***Bacteroides*** (8,5%),
Bifidobacterium (4,4%), ***Atopobium*** (3,1%),
Lactobacillus - ***Enterococcus*** (1,3%)

каждый человек несет в себе по крайней мере 160 видов,
распространенных у всех людей, и 57 видов, которые
обнаруживаются у >90% индивидуумов

РАЗНООБРАЗИЕ МИКРОБИОТЫ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

- **Альфа-разнообразие** – внутри микробного сообщества;
- **Бета-разнообразие** – между микробными сообществами

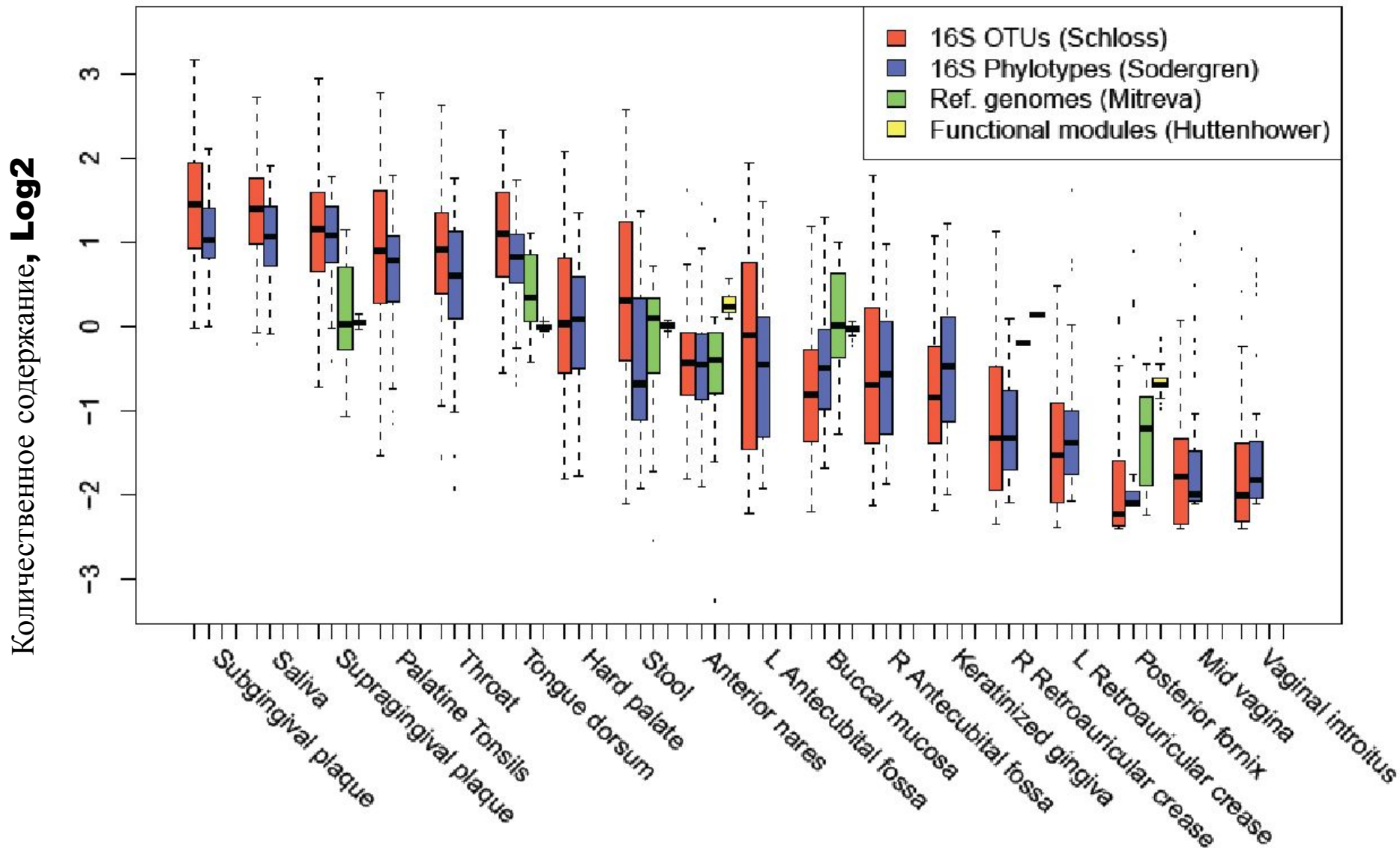
Нет универсальных бактериальных таксонов (ни один бактериальный таксон не обнаруживается во всех биотопах организма и у всех людей)

Биотопы организма человека отличаются по биоразнообразию микробных сообществ:

- Максимальное видовое разнообразие микроорганизмов обнаруживается в ротовой полости и толстом кишечнике, минимальное – в мочеполовом тракте;
- Слюна богата микроорганизмами различных видов (высокое альфа-разнообразие), однако у разных людей обнаруживаются схожие микробные таксоны (низкое бета-разнообразие);
- Кожа локтевого сгиба отличается наиболее высоким бета-разнообразием при относительно низком альфа-разнообразии;
- Микробиота мочеполового тракта характеризуется наименьшим альфа- и бета-разнообразием

КАК ВАРЬИРУЕТ СОСТАВ МИКРОБИОТЫ В РАЗНЫХ БИОТОПАХ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА?

Альфа-разнообразие



РАЗНООБРАЗИЕ МИКРОБИОТЫ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

В каждом биотопе присутствует один или несколько доминирующих таксонов (индивидуальны!), составляющих 17-84% микробиоценоза соответствующего биотопа

В ротовой полости – *Staphylococcus*, *Haemophilus*, *Actinomyces*, *Prevotella*

Микроорганизмы, классифицируемые **NIAID** как патогенные, присутствуют в микробиоме здорового человека в незначительном количестве (<0,1%) (исключение: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*), однако широко распространены микроорганизмы, определяемые как патогены согласно данным **PATRIC** (56 из 327 «патогенных» видов, частота выявления – 0,1%, доля в микробиоме – >1,0%)

Канонические патогены, такие как *Vibrio cholerae*, *Mycobacterium avium*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica* в микробиоме здоровых людей не обнаружены

Helicobacter pylori выявляется у <1,0 % здоровых людей, составляя <0,01% микробиоты желудка, *Escherichia coli* – у 15% здоровых людей, составляя >0,1% кишечной микробиоты

ЭНТЕРОТИП

определяется по доминирующему компоненту микробиоты

*формируется независимо от национальности,
пола, возраста, диеты*

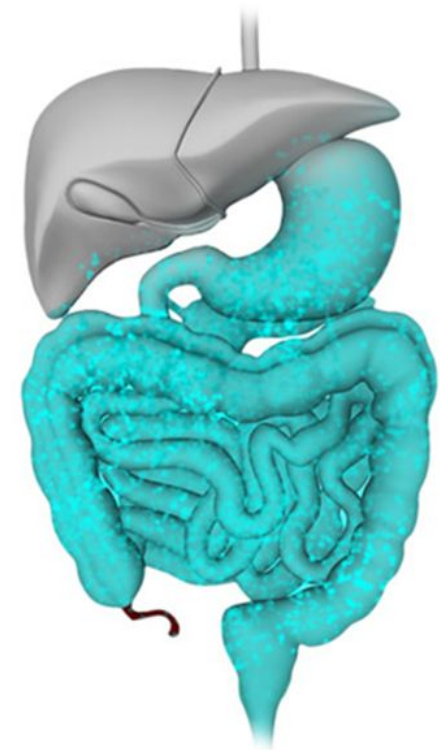
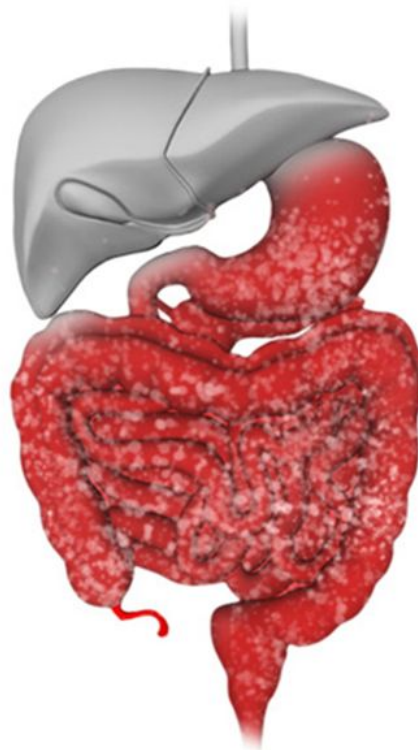
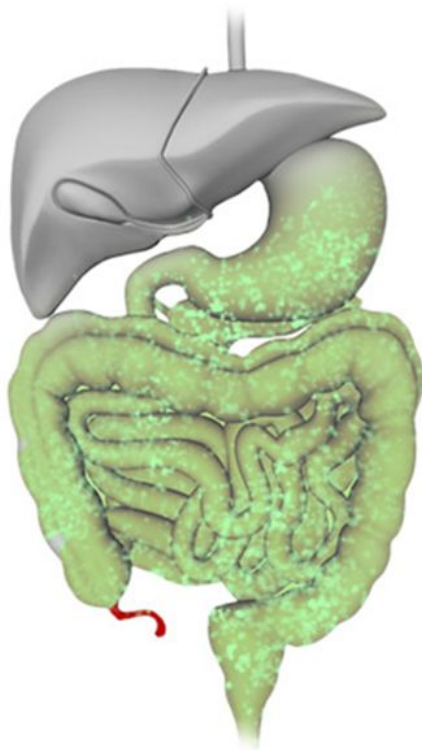
остается стабильным на протяжении жизни

влияет на предрасположенность человека к заболеваниям

Bacteroides

Prevotella

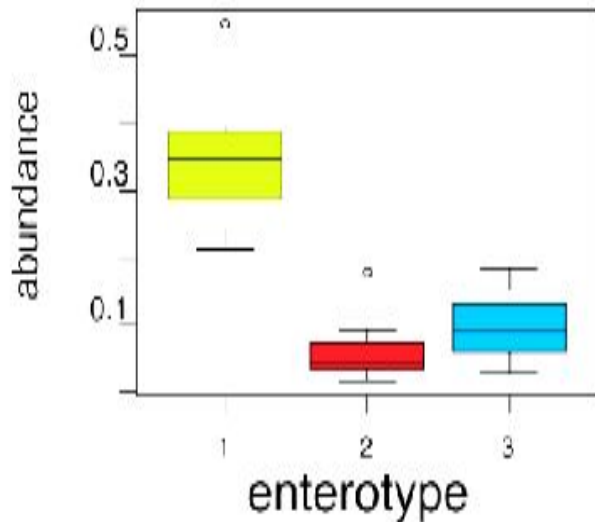
Ruminococcus



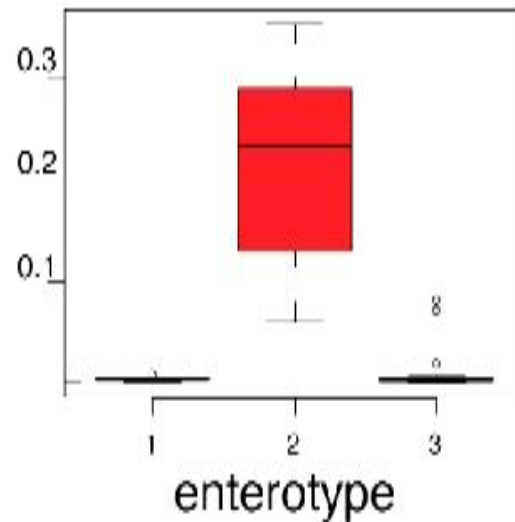
ОСОБЕННОСТИ ЭНТЕРОТИПОВ МИКРОБИОТЫ ЧЕЛОВЕКА

Энтеротип	Основной компонент микробиоты	Специфические функции
1	<i>Bacteroidetes</i> <i>(Parabacteroidetes)</i>	основной источник энергии – ферментация углеводов; широкий спектр сахаролитических ферментов; продукция витаминов группы В
2	<i>Prevotella</i> <i>(Desulfovibrio)</i>	основной источник энергии – деградация муцина слизистой оболочки кишечника, активная продукция витаминов группы В
3	<i>Ruminococcus</i> <i>(Akkermansia)</i>	связываются с муцином слизистой оболочки кишечника, участие в транспорте и утилизации сахаров

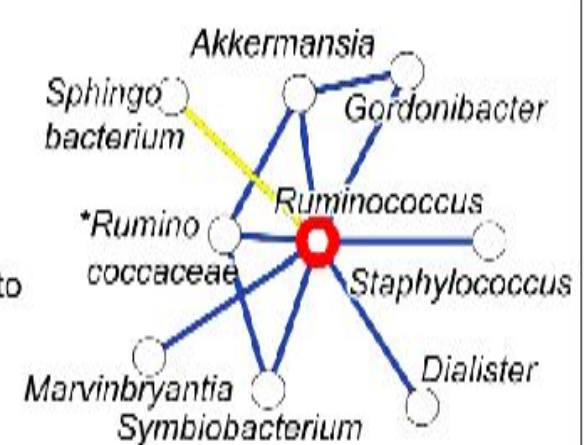
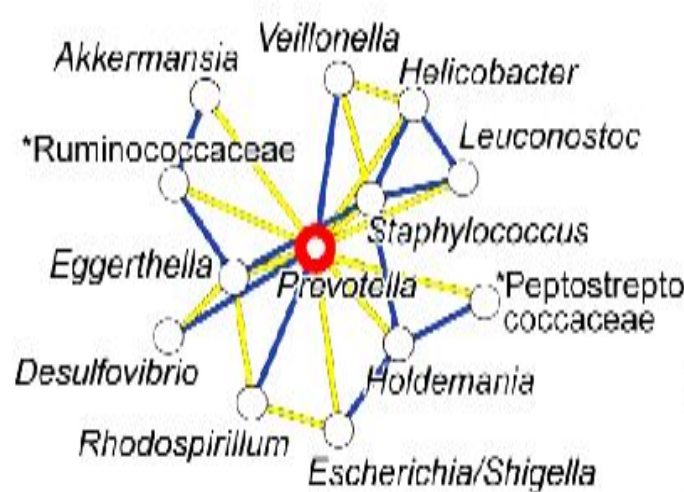
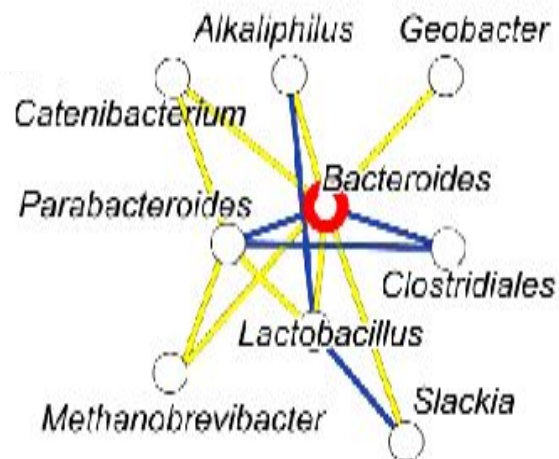
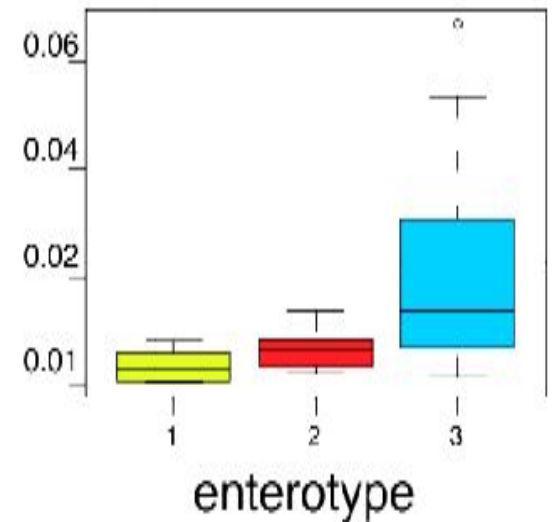
Bacteroides



Prevotella



Ruminococcus



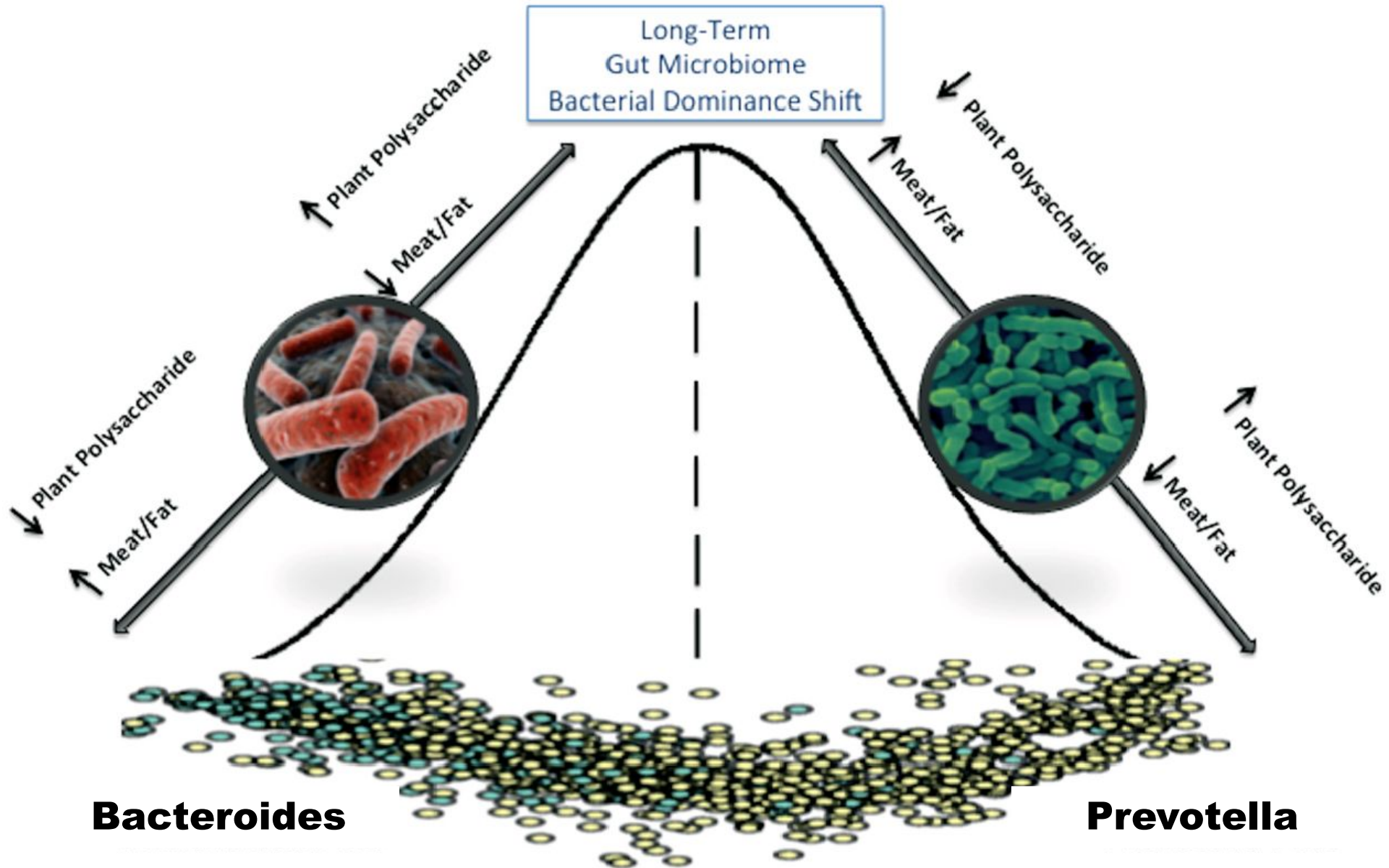
○ main contributors

○ genera co-occurring with main contributors

— positive correlation (> 0.4)

— negative correlation (< -0.4)

ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ НА СОСТАВ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ



СРАВНИТЕЛЬНЫЕ МЕТАГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Исследование	Первая группа	Вторая группа	Доминантные бактерии в первой группе	Доминантные бактерии во второй группе
De Filippo et al., 2010	европейские дети (Флоренция, Италия)	африканские дети (Буркино-Фасо, Африка)	<i>Bacteroides</i> («западная диета», богатая жирами и белком)	<i>Prevotella</i> (53 %) <i>Xylanibacter</i> (20%) (растительная диета, большое количество сложных углеводов) Снижение численности <i>Firmicutes</i> (<i>Acetitomaculum</i> , <i>Faecalbacterium</i> , <i>Supdoligranulum</i>) и <i>Enterobacteriaceae</i>

Уменьшение потребления углеводов ведет к снижению количества бутирата * и бутират-продуцирующих бактерий отдела *Firmicutes* (*Roseburia* и *Eubacterium*)

*функции бутирата – обеспечение эпителия слизистой кишечника энергией, регуляция пролиферации и дифференциации кишечного эпителия, участие в ионном обмене

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ МЕТАГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Исследование	Первая группа	Вторая группа	Доминантные бактерии в первой группе	Доминантные бактерии во второй группе
Yatsunenکو et al., 2012	США	Малави (Африка) Венесуэла (Южная Америка)	Повышенное содержание в микробиоме генов разложения глутамина и других аминокислот – аспартата, пролина, орнитина, лизина (преобладание в рационе животного белка); катаболизма простых сахаров и сахарозаменителей, метаболизма ксенобиотиков и желчных кислот	Повышенное содержание в микробиоме генов глутамат-синтазы, амилазы (преобладание в рационе растительной пищи, богатой крахмалом)

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ МЕТАГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Исследование	Первая группа	Вторая группа	Доминантные бактерии в первой группе	Доминантные бактерии во второй группе
Yatsunenکو et al., 2012	Взрослые	Младенцы	Повышенное содержание в микробиоме генов расщепления фолиевой кислоты, тетрагидрофолата, биосинтеза кобаламина, биотина, тиамина	Повышенное содержание в микробиоме представителей классов <i>Actinobacteria</i> (<i>Bifidobacterium</i>), низкое содержание <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Archaea</i> , генов биосинтеза фолиевой кислоты

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ МЕТАГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Исследование	Первая группа	Вторая группа	Доминантные бактерии в первой группе	Доминантные бактерии во второй группе
Claesson et al., 2012	Пожилые (стационар)	Пожилые (семья)	<i>Bacteroidetes</i>	<i>Firmicutes</i>

С возрастом:

- снижается разнообразие микробиоты;
- повышается доля *Proteobacteria*;
- уменьшается количество генов, участвующих в синтезе короткоцепочечных жирных кислот;
- снижается сахаролитический потенциал микробиоты

Rampelli, 2013	Долгожители	Пожилые люди	-	Повышено содержание генов, ответственных за метаболизм триптофана
----------------	-------------	--------------	---	---

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ МЕТАГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Исследование	Первая группа	Вторая группа	Доминантные бактерии в первой группе	Доминантные бактерии во второй группе
Schnorr et al., 2014	Италия	Народ Хадза, Африка (охотники-собиратели)	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Blautia</i> , <i>Dorea</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Ruminococcus</i>	<i>Prevotella</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Oscillibacter</i> , <i>Butyricicoccus</i> , <i>Sporobacter</i> , <i>Succinivibrio</i> , <i>Treponema</i>

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ МЕТАГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Исследование	Первая группа	Вторая группа	Доминантные бактерии в первой группе	Доминантные бактерии во второй группе
Туакht et al., 2014	Россия	США, Дания, Китай	Отсутствие энтеротипа <i>Bacteroides</i> , мало распространен <i>Prevotella</i> , у 43 % населения необычные виды – доминирующий тип <i>Firmicutes</i> (<i>Roseburia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Blautia</i> , <i>Butyrivibrio</i>), присутствие <i>Bacteroidetes</i> , <i>Verrucomicrobia</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Tenericutes</i> , <i>Archaea</i>	3 энтеротипа <i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Rumonococcus</i>

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ МЕТАГЕНОМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОТЫ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Исследование	Первая группа	Вторая группа	Доминантные бактерии в первой группе	Доминантные бактерии во второй группе
Tyakht et al., 2014	Россия	США, Дания, Китай	<p>В нескольких образцах доминирующие виды – <i>Akkermansia muciniphila</i>, <i>Methanobrevibacter smithii</i>, – маркерные виды микробиоты с высоким метаболическим потенциалом, доминируют у морских свинок, отсутствие <i>Desulfovibrio</i>, <i>Desulfitobacterium</i>, Омск и Хакассия – преобладающие роды <i>Phascolarctobacterium</i>, <i>Lactobacillus</i> – схожи с доминирующими таксонами монголов,</p> <p>Татарстан, Тува – бутират-продуцирующие виды <i>Firmicutes</i> (<i>Eubacterium rectale</i>, <i>Coprococcus eutactus</i>, <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>, <i>Ruminococcus bromii</i>)</p>	3 энтеротипа <i>Prevotella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Rumonococcus</i>

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПАТОЛОГИЯХ

Патология	Повышено содержание	Понижено содержание
Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит)	Сульфат-редукторы (<i>Bilophila wadsworthia</i>), <i>Escherichia coli</i>	<i>Firmicutes</i> (<i>Clostridium</i> IX и IV группы), <i>Actinobacteria</i> (<i>Bifidobacterium</i>)
Колоректальный рак	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i>	бутират-продуцирующие бактерии, <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
Диабет 2 типа	<i>Bacteroides</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Clostridium leptum</i>	<i>Firmicutes</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Bifidobacterium</i> sp., <i>Bacteroides vulgatus</i>
Метаболический синдром	<i>Escherichia coli</i> , <i>Firmicutes</i> (<i>Clostridium coccoides</i> , <i>C. leptum</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Blautia coccoides</i>)	<i>Bacteroidetes</i> (<i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i>), <i>Bifidobacterium</i> sp.

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПАТОЛОГИЯХ

Патология	Повышено содержание	Понижено содержание
Атеросклероз	<i>Escherichia coli</i> (гемолитические), <i>Staphylococcus</i> , генов метаболизма пептидогликанов	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , генов продукции бутирата и антиоксидантов
Алкоголизм	<i>Proteobacteria</i> (<i>Escherichia coli</i>)	<i>Bacteroidetes</i>
Квашиокар	<i>Bilophila wadsworthia</i> , <i>Clostridium innocuum</i>	<i>Bifidobacteria</i> (<i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i>), <i>Lactobacilli</i> (<i>L. reuteri</i> , <i>L. gasseri</i>), <i>Ruminococcus</i>

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПАТОЛОГИЯХ

Увеличение соотношения *Firmicutes* / *Bacteroides* – диагностический маркер метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, ожирения

Снижение количества бактерий рода *Bifidobacterium* и *Faecalibacterium prausnitzii* приводит к развитию ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа

Снижение таксономического разнообразия кишечного микробиома при ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете 2 типа

Предикт ожирения у детей – высокое содержание в кишечнике *Staphylococcus aureus* и низкое представительство *Bifidobacterium* sp.

Метагеном с низким количеством генов (LGC – low gene count, 380 тыс. генов)- более высокая вероятность развития ожирения, метаболического синдрома, воспалительных заболеваний кишечника, по сравнению с метагеномом с высоким количеством генов (HGC – high gene content, 640 тыс. генов). Роды микроорганизмов, ассоциированные с LGC – *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Ruminococcus*, *Campylobacter*, *Dialister*, *Porphyromonas*, *Staphylococcus*, *Anaerostipes*, ассоциированные с HGC – *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Butyrivibrio*, *Alistipes*, *Akkermansia*, *Coprococcus*, *Methanobrevibacter*