





Дженнифер Аккерман

ДРЕВНЕЙШАЯ СОЦИАЛЬНАЯ СЕТЬ

Микробиологи, занимающиеся изучением полезных бактерий, которые обитают в нашем организме, задаются вопросом, кто главнее: мы или они?

ОБ АВТОРЕ

Дженнифер Аккерман (Jennifer Ackerman) — автор книги «Необычная жизнь обычной простуды» (*The Uncommon Life of Common Cold*, 2010). В настоящее время работает над книгой об умственных способностях птиц.



Когда-то человеческий организм рассматривался как физиологический островок, живущий самостоятельно, ни от кого не зависящей жизнью. И в самом деле: он синтезирует все ферменты, необходимые для расщепления питательных веществ и извлечения из них энергии; обладает системами «починки» поврежденных органов и тканей; знает, когда ему нужно принять пищу или лечь спать; у него есть специализированные клетки иммунной системы, которые защищают его от атак патогенных микроорганизмов.

Однако в последние десять лет стало окончательно ясно, что наше тело — вовсе не самодостаточная единица, а сложная экосистема — своего рода социальная сеть, включающая триллионы бактерий и других микроорганизмов. Они заселяют наш желудочно-кишечный тракт, слизистую ротовой полости, носа и других органов, живут на коже. Большинство клеток в теле человека — не человеческие, их всего 10%, остальные 90% — бактериальные. Такая сложная смесь микроорганизмов, называемая микробиомом, не только не представляет для нас никакой угрозы, но напротив совершенно необходима для осуществления основных физиологических процессов — от пищеварения до роста и развития. Однако не слишком ли много для того, чтобы считать организм человека автономной системой?

Основные обитатели этой системы микробиологам давно известны, и сейчас они детально изучают их взаимоотношения с «хозяином». В ходе исследований выяснилось много нового о функционировании нашего организма, в частности установлены причины, по которым по всему земному шару растет число страдающих ожирением и аутоиммунными заболеваниями.

! ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Число бактериальных клеток в организме человека на порядок больше числа клеток самого организма, но только в последнее время стала проявляться их роль в поддержании нашего здоровья.
- Некоторые из этих бактерий содержат гены, которые кодируют полезные для нас белки, нашим организмом не вырабатываемые. Другие принимают участие в нормализации работы иммунной системы.
- Успехи, достигнутые в секвенировании геномной ДНК, позволяют составить каталог всех генов микробиома человека.
- К сожалению, полезных бактерий становится в нашем организме все меньше по причине широкого применения антибиотиков и изменения стиля жизни. Это может привести как к росту аутоиммунных заболеваний, так и к ожирению.

Не такой как все?

Долгое время все внимание микробиологов было приковано к патогенным представителям нашей микрофлоры, что, по мнению биолога Саркиса Мазманяна (Sarkis Mazmanian) из Калифорнийского технологического института, объяснялось искаженным представлением человека о своем месте в природе. «Мы глубоко ошибались, полагая, что наше здоровье в наших руках, — говорит он. — Уже одно то, что нам зачем-то понадобились "пришельцы", с которыми мы живем всю жизнь, заставляет задуматься».

Каждый человек «обзаводится» микрофлорой с первых дней жизни, хотя происходит это не сразу, а постепенно. В утробе матери, где все стерильно, у него нет никаких микробов. Они появляются, когда плод проходит через родовые пути. В него попадает некоторое количество бактериальных клеток из организма матери. Их спектр стремительно расширяется с приходом новорожденного в этот мир. Бактериями снабжают драгоценное чадо родители, братья и сестры; они попадают внутрь его тела с молоком матери, с вдыхаемым воздухом, с водой. К подростковому возрасту организм человека превращается в сложнейшую микробную экосистему.

За последние пять лет микробиологи значительно преуспели в ее изучении. Задача оказалась не из легких. Так, бактерии, населяющие кишечник, живут в бескислородной среде и с трудом поддаются культивированию. Чтобы обойти данную проблему, пришлось изучать не сами микроорганизмы, а их генетический материал — ДНК и РНК, а также кодируемые ими белки.

Каждый вид микробов имеет уникальный «автограф» — версию гена, кодирующего так называемую

16S-РНК. Определив нуклеотидную последовательность этого гена, можно составить каталог всех микроорганизмов нашего тела.

Следующий шаг заключается в выявлении активных (экспрессирующихся) генов и установлении их функций. Задача решается довольно просто, а вот выяснить, какие гены каким бактериям принадлежат, крайне трудно. К счастью, с появлением в первом десятилетии XXI в. сверхбыстрых секвенаторов (устройств для определения нуклеотидных последовательностей) и новых компьютерных программ проблему сортировки удалось решить.

Этим занимались два коллектива ученых — один в США, другой в Европе. В начале 2010 г. европейская группа опубликовала перечень генов бактерий, заселяющих пищеварительную систему человека. Он включает 3,3 млн единиц (от более 1 тыс. видов) — что примерно в 150 раз больше тех 20–25 тыс. генов, что содержатся в нашем геноме.

Выяснение состава микробиома человека принесло немало сюрпризов: даже у двух произвольно взятых людей они не совпадают; это касается даже идентичных близнецов. Однако геномная ДНК у всех одинакова на 99,9%. Таким образом, состояние нашего здоровья, возможно, определяется особенностями микрофлоры в не меньшей степени, чем генетикой. Тем не менее у большинства людей — несмотря на несхожесть их внутренней микробиологической среды — наличествует одинаковый набор полезных бактериальных генов, которые могут иметь разное происхождение. Но даже самые полезные бактерии способны вызвать серьезные заболевания, оказавшись в неадекватном органе или ткани, например в крови (и тогда может развиваться сепсис) или вне стенок брюшной полости (последствие — перитонит).

Полезно для здоровья

Первые прямые указания на участие бактерий-симбионтов в поддержании здоровья организма-хозяина появились 40 лет назад. А в начале 1980-х гг. обнаружилось, что фермент, необходимый для выработки витамина B12, который участвует во внутриклеточных энергетических процессах, синтезе ДНК и жирных кислот, нашему организму поставляют бактерии. Давно было известно и то, что кишечные бактерии расщепляют компоненты пищи, которые без них остались бы неиспользованными. Однако в последние несколько лет выяснилось, что основную роль во всех этих процессах играют два вида микроорганизмов.

Один из них, *Bacteroides thetaiotaomicron*, расщепляет углеводы, высокомолекулярные соединения, содержащиеся во многих растительных

продуктах, до глюкозы и других простых, легко усваиваемых сахаров. Большинство генов, кодирующих необходимые ферменты, в геноме человека отсутствуют. Геном же *B. thetaiotaomicron* содержит гены более 260 ферментов, расщепляющих компоненты тканей растений. Данный микроорганизм помогает нам экстрагировать питательные вещества из яблок, апельсинов, картофеля, злаков и многого другого.

Для того чтобы выяснить детали взаимоотношений *B. thetaiotaomicron* и организма-хозяина, исследователи из Университета Вашингтона в Сент-Луисе поставили в 2005 г. опыты на мышках, выращенных в абсолютно стерильных условиях, а затем зараженных этим микробом. Последний расщеплял полисахариды с образованием короткоцепочечных жирных кислот, которые грызуны отлично усваивали. Данный микроорганизм мог извлекать калории даже из такого грубого материала, как овсяные отруби.

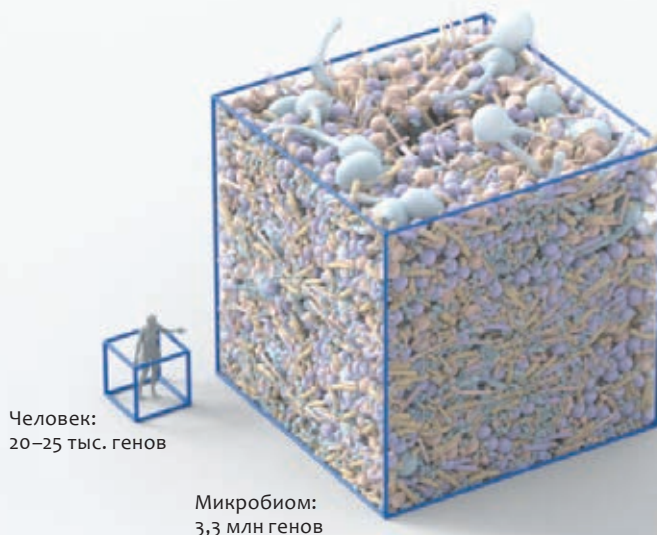
Подобные исследования частично реабилитировали такой считавшийся грозным патогеном микроорганизм, как *Helicobacter pylori*. В 1980-х гг. австралийский врач Барри Маршалл (Barry Marshall) показал, что именно он — виновник пептической язвы и один из немногих выживающих в кислой среде желудка микробов. С язвой стали бороться с помощью антибиотиков, и заболеваемость ею упала на 50%.

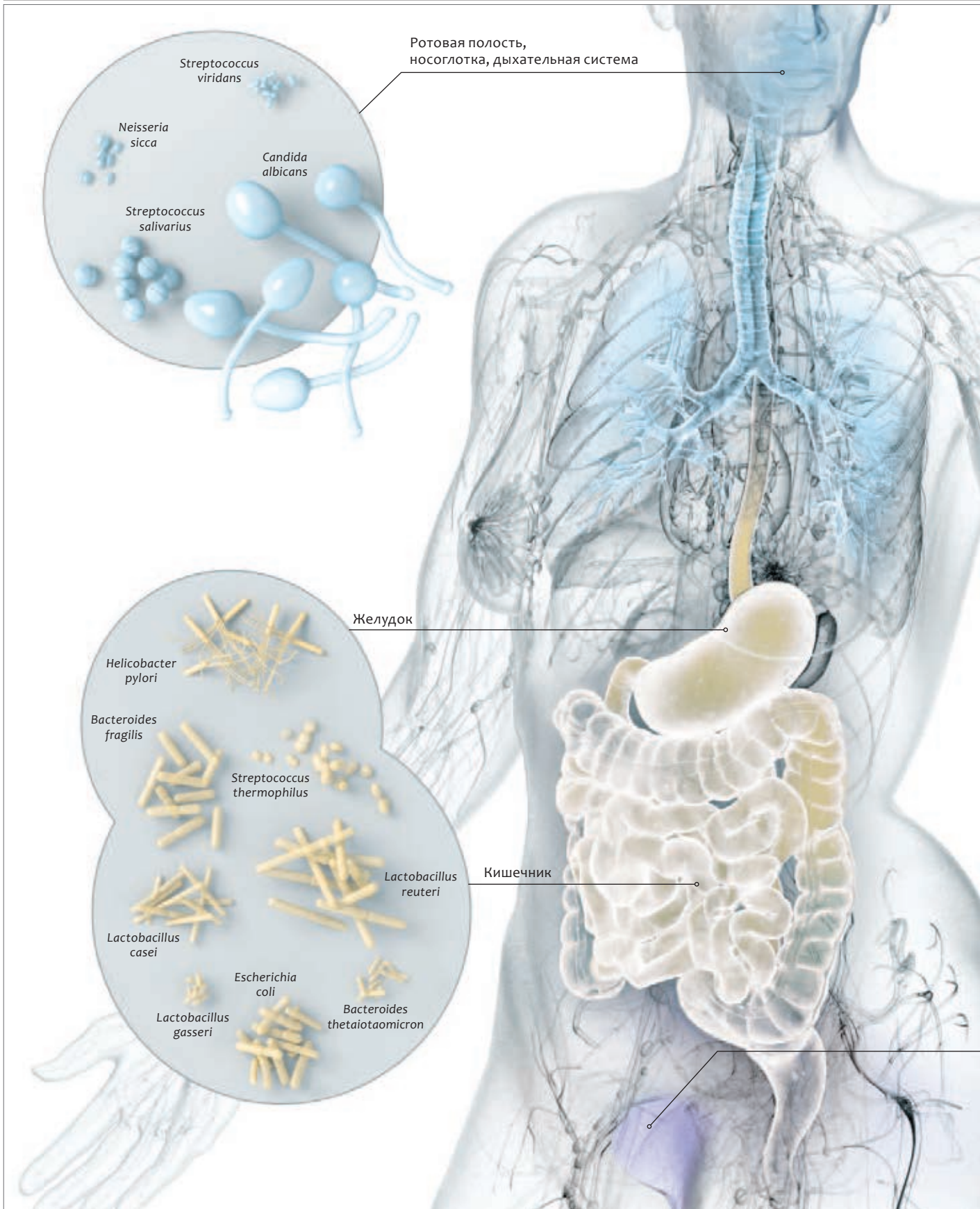
Но все оказалось не так просто. Вот что рассказывает Мартин Блейзер (Martin Blaser), профессор медицины и микробиолог из Нью-Йоркского университета, занимающийся изучением *H. pylori* 25 лет: «Вначале я,

Бесчисленные поселенцы

ДРУЖИЩЕ, НЕ УСТУПИТЕ ЛИ ВЫ МНЕ СВОЙ ГЕН?

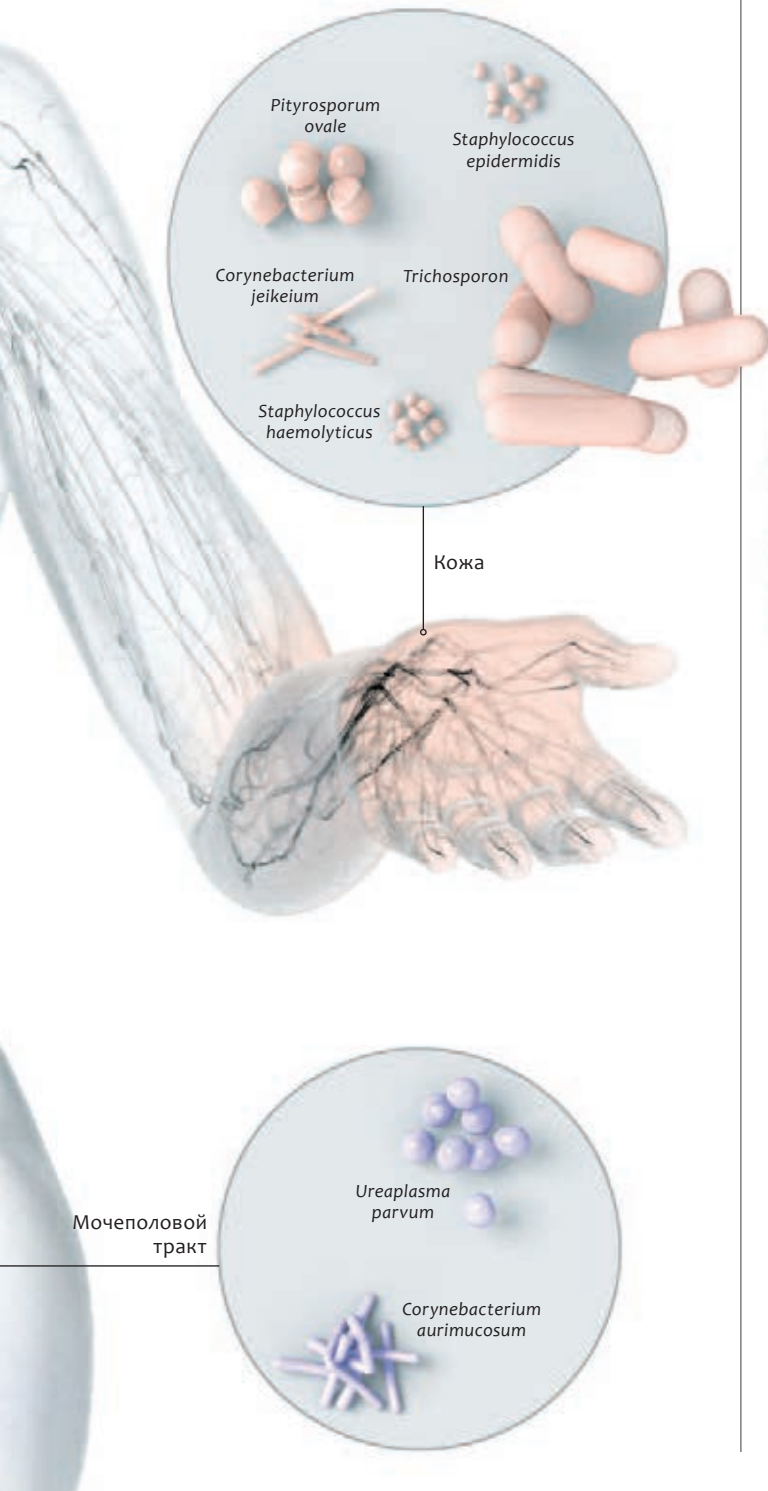
Руки помощи. Число генов полезных бактерий, рассеянных по всему телу человека, многократно превышает число наших собственных генов. Микробиологи выясняют, какие из них работают на процветание организма-хозяина и как они это делают.



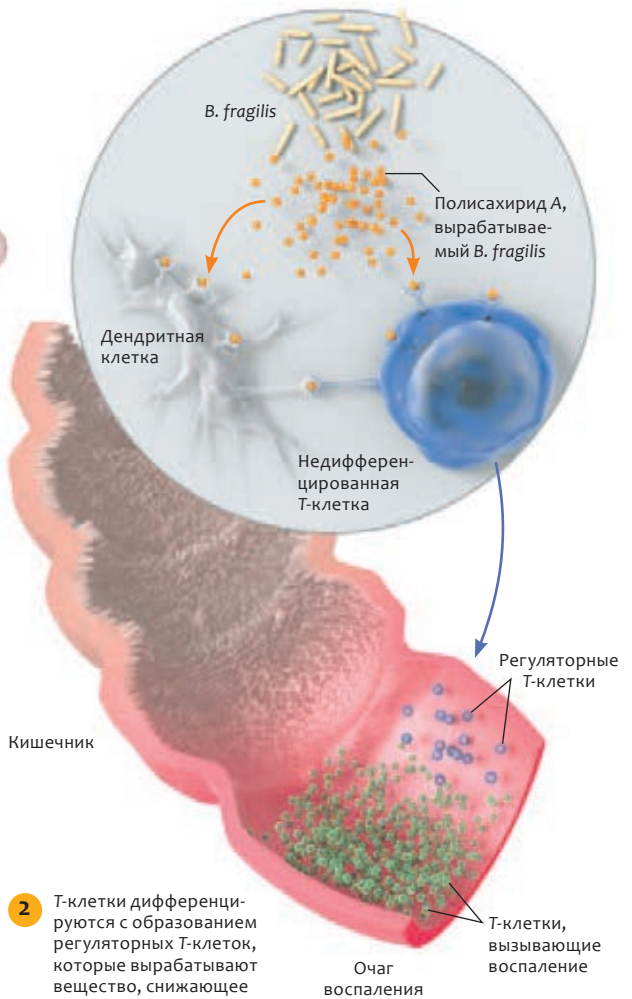


РАЗНЫЕ БАКТЕРИИ — РАЗНЫЕ ФУНКЦИИ

Полости нашего тела и кожные покровы заселены самыми разными микроорганизмами-симбионтами. Одни способствуют поддержанию состояния здоровья на должном уровне, вытесняя патогенов. Другие провоцируют созревание клеток иммунной системы и участвуют в регуляции ее работы.



1 Дендритные клетки поглощают молекулы полисахарида А, секретируемые *B. fragilis*, и предъявляют их недифференцированным Т-клеткам.



2 Т-клетки дифференцируются с образованием регуляторных Т-клеток, которые вырабатывают вещество, снижающее активность компонентов иммунной системы, вызывающих воспаление.

Один из невидимых помощников

Опыты на мышах, выращенных в стерильных условиях, позволили выяснить, как помогает нашему организму бактерия *B. fragilis*, обитающая в кишечнике. У грызунов, которым ввели штамм, синтезирующий полисахарид А, никакого воспаления слизистой кишечника не наблюдалось, в отличие от мышей, получивших штамм *B. fragilis*, который данный полисахарид не вырабатывает. Показано, что последний стимулирует образование регуляторных Т-клеток, которые снижают активность компонентов иммунной системы, вызывающих воспаление.

SOURCE: "INSIDE THE MICROBIAL AND IMMUNE LABYRINTH: GUT MICROBES: FRIENDS OR FIENDS?" BY WARREN STROBER, IN NATURE MEDICINE, VOL. 16, 2010 (B. fragilis case study)

как и многие другие, считал *H. pylori* злостным патогеном. И только спустя много лет понял, что на самом деле это симбионт». В 1998 г. Блейзер с коллегами опубликовал статью, в которой говорилось о положительной роли *H. pylori* как регулятора кислотности желудочной среды, поддерживающего ее на уровне, благоприятном как для самого микроорганизма, так и для хозяина. Если среда становится слишком кислой, *H. pylori* начинает синтезировать белок, кодируемый геном *cagA*, который посылает сигнал в головной мозг, и тот отдает команду уменьшить секрецию желудочного сока. У некоторых людей, однако, данный белок вызывает язву.

Десятью годами позже Блейзер обнаружил у *H. pylori* еще одно положительное качество — этот микроб препятствует переяданию. Уже давно известно, что в желудке вырабатываются два гормона, участвующих в регуляции аппетита: грелин, который сообщает мозгу, что организм голоден, и лептин, сигнализирующий о том, что

Широкое применение антибиотиков — не единственная причина разрушения микробиома человека. За последние десятилетия возросло число детей, появляющихся на свет в результате кесарева сечения, что приводит к уменьшению уровня их зараженности полезными микроорганизмами

желудок наполнен. «Когда вы ощущаете адский голод, это значит, что уровень грелина у вас повышен и нужно немедленно что-то съесть, — говорит Блейзер. — Затем уровень грелина падает, и возникает чувство насыщения».

Блейзер с сотрудниками исследовали, что происходит с уровнем грелина до и после приема пищи у людей, в желудке которых есть *H. pylori* или она отсутствует. Результат не вызывал сомнений: «В первом случае чувство насыщения возникало, во втором — нет, — говорит Блейзер. — Очевидно, что *H. pylori* принимает участие в регуляции уровня грелина, а следовательно — аппетита». Как именно это происходит, пока не установлено. Наблюдения за 92 пациентами показали, что получавшие антибиотики для уничтожения *H. pylori* набирали бóльший вес, чем их неинфицированные сверстники, — возможно, потому, что уровень грелина у них оставался повышенным и они съедали больше.

Два-три поколения назад *H. pylori* обитала в желудке примерно 80% жителей США, а сегодня она обнаруживается всего у 6% американских детей. «Выросло целое поколение людей, у которых уровень грелина не регулируется *H. pylori*», — говорит Блейзер. Более того, в микробиоме детей, неоднократно пролеченных антибиотиками в высоких дозах, произошли и другие изменения. К 15 годам большинство американцев несколько раз проходили курс антибиотикотерапии по поводу одного только воспаления среднего уха (отита), что могло стать причиной изменения состава их кишечной микрофлоры, в частности такого, при котором уровень грелина постоянно повышен. Вполне возможно, что именно с этим связано увеличение в США в последние годы численности страдающих ожирением. Блейзер полагает, что различные компоненты микробиома влияют на дифференцировку стволовых клеток, которые могут дать начало жировой ткани, мышцам или костям. Прием антибиотиков в раннем возрасте способен нарушить сигнальную систему организма и привести к перепроизводству клеток жировой ткани.

Может ли массовое истребление *H. pylori* и других бактерий микробиома человека совместно с другими факторами — доступностью высококалорийной пищи и неуклонным уменьшением физической нагрузки — привести к глобальной эпидемии ожирения? «Мы пока не знаем, будет ли это основной причиной "утяжеления" жителей планеты, — говорит Блейзер. — Я полагаю, этого исключить нельзя».

Широкое применение антибиотиков — не единственная причина беспрецедентного разрушения микробиома человека. За последние десятилетия многократно возросло число детей, появляющихся на свет в результате кесарева сечения, что приводит к уменьшению уровня их зараженности полезными микроорганизмами, заселяющими родовые пути. Такие дети рождаются стерильными. (В США кесарево сечение применяется в 30% случаев, а в Китае — почти в 75%.) Уменьшается число детей в семьях, соответственно, исчезает и один из основных источников, откуда малыши получают микробный материал. Даже чистая вода становится сегодня барьером на пути к нам полезных микроорганизмов. И вот результат: все больше и больше людей рождаются и растут в безмикробной среде.

Тонкое равновесие

Чем дальше продвигается изучение взаимоотношений *B. thetaiotaomicron* и *H. pylori* и организма-хозяина, тем больше вопросов возникает. Возьмем, например, иммунную систему. Традиционный взгляд на ее функционирование предполагает, что она находится в состоянии перманентной войны с чужеродными агентами. Почему же желудочно-кишечный тракт не становится ареной ожесточенной борьбы между иммунными клетками и триллионами заселяющих его бактерий? Этот вопрос до сих пор остается одним из загадок иммунологии.

Все попытки ответить на него упираются в тайну тонкой балансировки системы взаимодействий микробиома

Стремясь избавиться от патогенных микроорганизмов, мы уничтожаем и наших союзников; такова цена добрых намерений

и иммунных клеток, которая шлифовалась в течение 200 тыс. лет. За это время выработались сложнейшие механизмы сдержек и противовесов, которые, с одной стороны, «укрощают» иммунную систему (чтобы она не атаковала хозяйские клетки), а с другой — не дают ей слишком «расслабиться» (чтобы сохранялась способность идентифицировать «чужое»). Основную роль в распознавании бактерий и их уничтожении, а также в запуске генерализованной воспалительной реакции играют специализированные Т-клетки. Но вскоре после начала их выработки запускается процесс образования Т-клеток другого рода — регуляторных. Их основная задача — предотвратить излишнюю активность иммунных клеток, провоцирующих воспаление.

«Проблема в том, что многие механизмы, с помощью которых Т-клетки, вызывающие воспаление, борются с инфекцией, в конце концов приводят к повреждению тканей организма», — говорит Мазманян. К счастью, регуляторные клетки продуцируют белок, предупреждающий такое действие. И пока существует баланс между двумя этими эффектами, все остается в норме.

До недавнего времени считалось, что баланс поддерживается исключительно самой иммунной системой. Но теперь появились свидетельства того, что в процесс вмешиваются полезные бактерии. Мазманян с коллегами по Калтеху обнаружили, что бактерия *Bacteroides fragilis*, обитающая в кишечнике 70–80% людей, помогает поддерживать равновесие в иммунной системе. Все началось с опытов на стерильных мышках с нарушенным иммунитетом — дисфункцией регуляторных Т-клеток. Как только животным ввели *B. fragilis*, баланс между Т-клетками двух типов восстановился. Но каким образом?

Еще в 1990-х гг. началось систематическое изучение молекул полисахаридов на поверхности клеток *B. fragilis*, по которым иммунная система узнает эти бактерии. А в 2005 г. Мазманян с коллегами показал, что одно из соединений данного типа, полисахарид А, посылает сигнал к выработке больших количеств регуляторных Т-клеток, которые, в свою очередь, «приказывают» вызывающим воспаление клеткам оставить бактерии в покое. Те штаммы *B. fragilis*, у которых мало полисахарида А, просто не выживают в слизистой кишечника, где иммунная система воспринимает их как патогенов.

В 2011 г. Саркис Мазманян опубликовал в *Science* статью с детальным описанием этого явления на молекулярном уровне — впервые за всю историю изучения

комменсализма между микроорганизмами и млекопитающими. «*B. fragilis* предоставляет человеку возможности, не предусмотренные его геномом, — пишет он. — Этот микроорганизм — дополнение к нашей иммунной системе». Возможно, таким же свойством обладают и другие бактерии.

Но вот беда: в связи с изменением стиля жизни *B. fragilis*, как и *H. pylori*, постепенно исчезают. «Стремясь избавиться от патогенных микроорганизмов, мы уничтожаем и наших союзников. Тот самый случай, когда добрыми намерениями выслана дорога в ад».

Что касается *B. fragilis*, то расплатой может стать рост аутоиммунных заболеваний. В отсутствие полисахарида А воинственные Т-клетки начинают атаковать все подряд — в том числе и клетки самого организма. По мнению Мазманяна, наблюдаемое в последнее время увеличение числа больных диабетом типа 1, рассеянным склерозом и страдающих болезнью Крона связано с уменьшением заселенности нашего тела полезными бактериями. «У всех подобных заболеваний есть как наследственная, так и средовая составляющие, — говорит Мазманян. — Я думаю, что последняя имеет микробиомное происхождение, и ее изменение сказывается на иммунитете». У людей с генетической предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям это служит спусковым крючком для патологического процесса.

Впрочем, все вышесказанное может оказаться лишь гипотезой. На данном этапе речь идет только о корреляции между уменьшением численности полезных составляющих микробиома и ростом аутоиммунных заболеваний, а не о причинно-следственной связи. Что здесь причина, а что следствие — до конца не установлено. Мазманян полагает, что первично изменение микробиома, и «бремя доказательства лежит на нас, ученых, — говорит он. — Это наша задача на ближайшее будущее».

Перевод: Н.Н. Шафрановская

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

- Who Are We? Indigenous Microbes and the Ecology of Human Diseases. Martin J. Blaser in *EMBO Reports*, Vol. 7, No. 10, pages 956–960; October 2006. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1618379
- A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing. Junjie Qin et al. in *Nature*, Vol. 464, pages 59–65; March 4, 2010.
- Has the Microbiota Played a Critical Role in the Evolution of the Adaptive Immune System? Yun Kyung Lee and Sarkis K. Mazmanian in *Science*, Vol. 330, pages 1768–1773; December 24, 2010. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159383
- Интерактивный материал о некоторых ключевых разновидностях микробов, обнаруженных внутри и на поверхности тела человека, см. по адресу: ScientificAmerican.com/jun2012/microbiome-graphic