

Государственное научное учреждение Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси. Белорусское общество генетиков и селекционеров.

ПРОГРАММА

Международная конференция «Преобразование геномов. X Жебраковские чтения-2021»
7 декабря 2021 г.

г. Минск, проспект Независимости, 66
Большой зал Президиума НАН Беларуси

- | | |
|-----------------|---|
| 9.30. – 10.00. | РЕГИСТРАЦИЯ |
| 10.00. – 10.10. | Приветственное слово участникам конференции от Председателя Президиума НАН Беларуси академика Гусакова Владимира Григорьевича. |
| 10.10.–10.20. | ОТКРЫТИЕ. Шейко Руслан Иванович. Директор Института генетики и цитологии НАН Беларуси. |
| 10.20. – 11.20. | Микробиота как ключ к стратегии выживания человека.
Суворов Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Институт экспериментальной медицины, Россия). |
| 11.20. – 12.20. | Микробиом. Фармабиотики. Нутригеномика. Перспективы использования в постковидную эру.
Даниленко Валерий Николаевич, доктор биологических наук, профессор
(Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова, Россия). |
| 12.20. – 13.00. | ОБСУЖДЕНИЕ. Принимают участие Стома Игорь Олегович, д.м.н., доцент, ректор Гомельского государственного медицинского университета, Михаленко Елена Петровна, к.б.н., руководитель Республиканского центра изучения микробиома Института генетики и цитологии НАН Беларуси, Сидоренко Анастасия Вячеславовна, к.б.н., доцент, заведующая лабораторией «Коллекция микроорганизмов» Института микробиологии НАН Беларуси. |
| 13.00. – 14.00. | ПЕРЕРЫВ |
| | ОТКРЫТИЕ РЕСПУБЛИКАНСКОГО ЦЕНТРА ИЗУЧЕНИЯ МИКРОБИОМА
Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, ул. Академическая, 27 |
| 15.00. – 15.15. | Церемония открытия. |
| 15.15. – 16.00. | Брифинг для прессы. Закрытие конференции. |



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт
общей генетики им. Н.И. Вавилова российской академии наук

«Микробиом. Фармабиотики. Нутригеномика. Перспективы использования в постковидную эру».

д.б.н., проф. Даниленко Валерий Николаевич
зав. отделом генетических основ биотехнологии

valerid@vigg.ru

*Международная научная конференция «Преобразование геномов. X Жебраковские чтения - 2021»
г. Минск, Республика Беларусь*

Раздел 1. Глобальные вызовы человечеству – место генетики и науки. Микробиом в ответе за них.

Глобальные вызовы для человечества в современную эпоху – место биомедицинской науки и смежных дисциплин в их решении.

- Рост численности населения и глобализация.
- Ухудшающаяся экология.
- Изменение климата.
- Недостаточность запасов пищевых и водных ресурсов .
- Существующие и ожидаемые пандемии инфекционных заболеваний.
- Критическое для психики повышение фона стрессовых воздействий различной этиологии и как следствие увеличение невро-депрессивных состояний и других неврологических заболеваний.

Адекватные ответы на существующие вызовы. *Есть ли они у современной цивилизации?*

- Как минимум вызовы необходимо правильно оценивать (экспертным группам сообщества).
- Ставить и решать те проблемы, на которые можно дать ответ, исходя из современного состояния знаний, науки и общественно-социального сознания.
- Научно – технологический прогресс создал ряд из перечисленных проблем и наука обязана онлайн и превентивно решать существующие проблемы.
- Только совместное консолидированное действие государства, бизнеса при ведущей роли науки способно решить обозначенные проблемы .
- Что это за наука?

Современная генетика – наука, интегрирующая взаимодействие в области культуры, истории, биомедицины и бизнеса.

- Социальная этно-генетика помогает укрепить культурные связи между близкими и не очень явно близкими этносами.
- Генеалогическая генетика позволяет установить родство с предками, жившими сотни лет назад, и установить чье захоронение было обнаружено: кривича или радимича.
- Медицинская генетика позволяет выявить у нас предрасположенность к определенным заболеваниям.
- Фармакомикробиомика позволяет персонализировать применение лекарства.
- Нутригеномика микробиом подобрать необходимую диету.

**Биологическая безопасность человека –
законодательное обеспечение в РФ.
*№ 492-ФЗ от 30 декабря 2020 г. «О
биологической безопасности в РФ».***

**Статья 1.12 Основные понятия, используемые в настоящем
Федеральном законе**

Микробиота - совокупность сообществ микроорганизмов (симбиотических, условно-патогенных и (или) патогенных), населяющих различные участки живых организмов с однородными условиями существования.

Статья 8.5 Основные биологические угрозы (опасности)

Нарушение нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных и растений, приводящее к возникновению и распространению связанных с этим заболеваний.

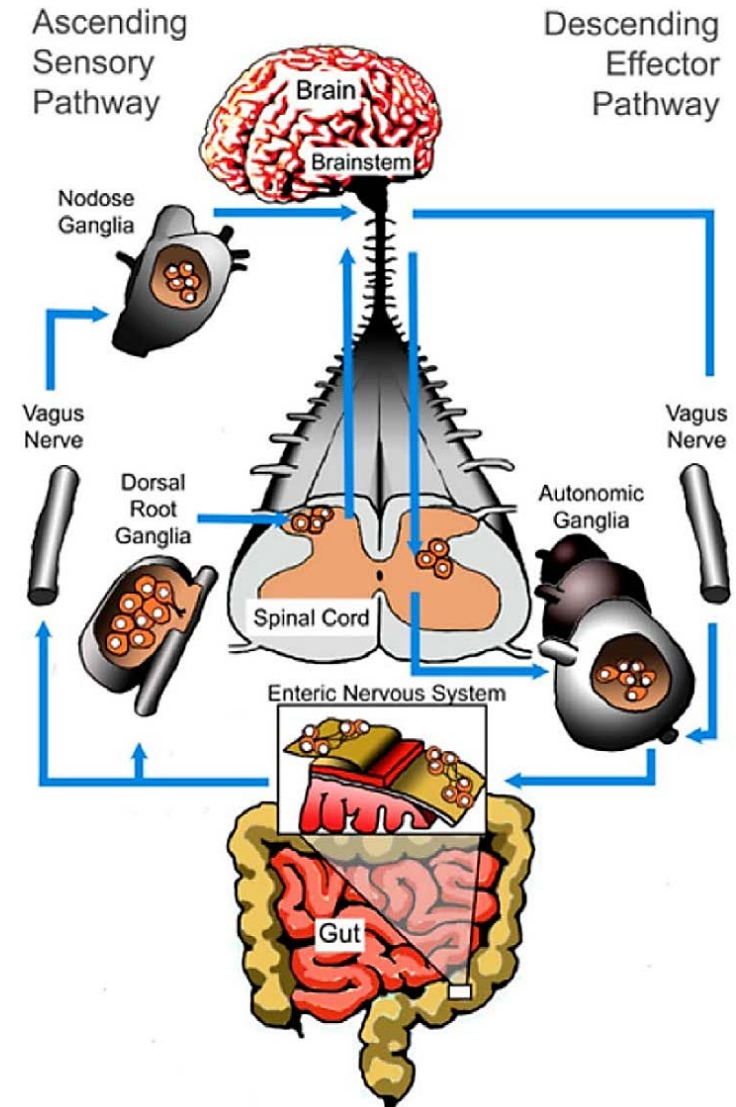
Биологическое разнообразие микробиоты подлежит сохранению в целях

1. Обеспечения научных исследований микробиоты и ее влияния на состояние здоровья человека, сельскохозяйственных животных и растений;
2. Разработки средств и методов профилактики, диагностики и лечения заболеваний, связанных с нарушениями нормальной микробиоты человека, сельскохозяйственных животных и растений, а также средств и методов охраны окружающей среды;
3. Использование генетического и биохимического потенциалов микробиоты человека, животных и растений при разработке новых средств и биологических технологий, в том числе персонифицированных продуктов питания и лекарственных препаратов.

**Раздел 2. Микробиом – второй мозг человека,
обеспечивающий взаимодействие с организмом
хозяина, материальными и социальными
элементами внешнего мира.**

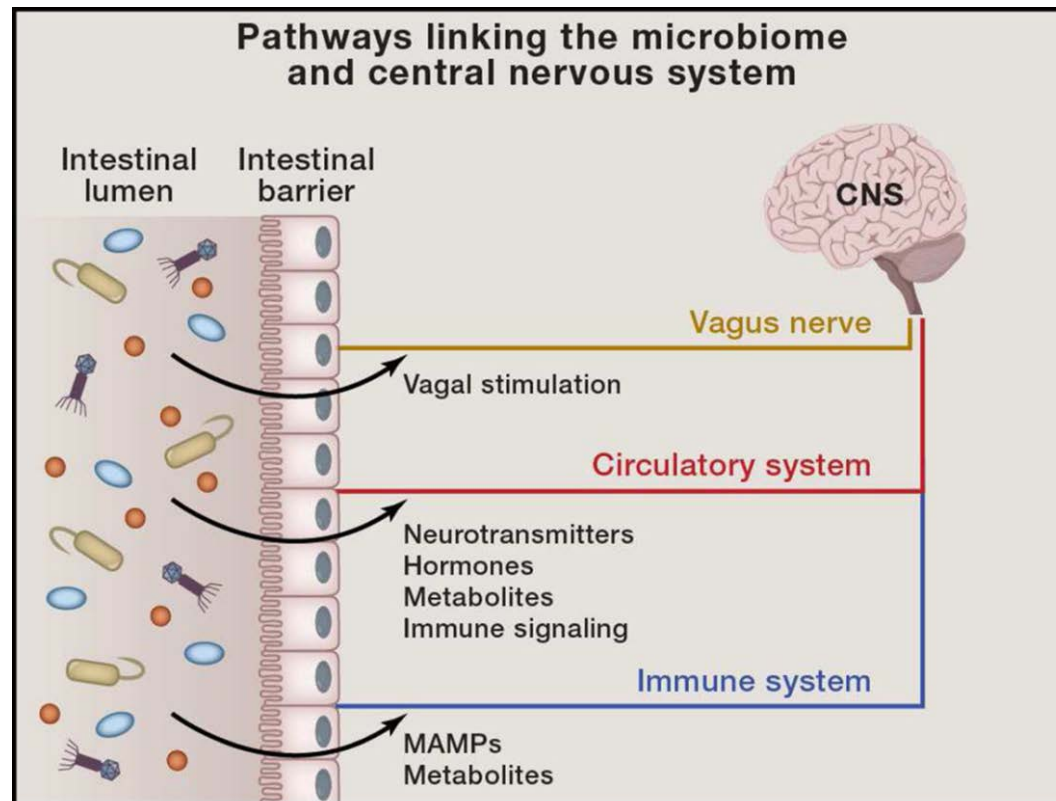
Микробиота – новый эндокринный орган.

- Симбиотическая связь с организмом хозяина
- Ось микробиота-кишечник-мозг
- Воздействует не только на клетки кишечного эпителия и энтеральную нервную систему, но и на функционирование различных органов и систем, включая центральную нервную систему (ЦНС).
- Микробиота представлена более 50 родами бактерий способными синтезировать вещества с иммуномодулирующей и нейромодулирующей активностью
- Установление и изучение компонентов регулирующих гомеостаз иммунной системы одна из ключевых задач



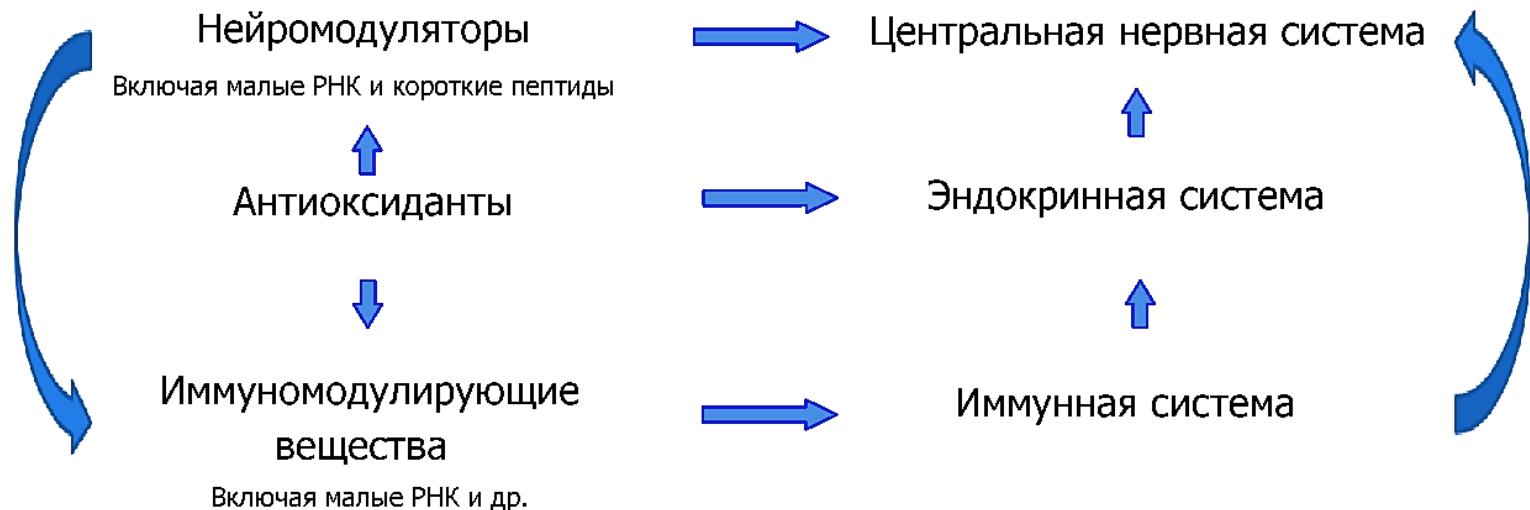
Пути связи микробиом с ЦНС.

- Недавнее открытие: экзосомы клеток человека и везикулы кишечных бактерий переносчики разнообразного биологического и генетического материала.



- Иммунная система за счет врожденного и адаптированного ответа определяет взаимодействие с патогенными и комменсальными бактериями микробиом

Микробиота кишечника оказывает влияние на организм хозяина благодаря своей способности синтезировать различные биологически активные соединения.



- Вся система функционирует, как единая сеть
- Нарушение в одном звене приводит к сбою всей системы

**Раздел 3. Микробиом – индикатор состояния
здоровья человека, определяемый его
нейромодулирующим, иммуномодулирующими и
антиоксидантным потенциалом.**

Микробиота: иммунный, антиоксидантный статус и предрасположенность к заболеваниям.

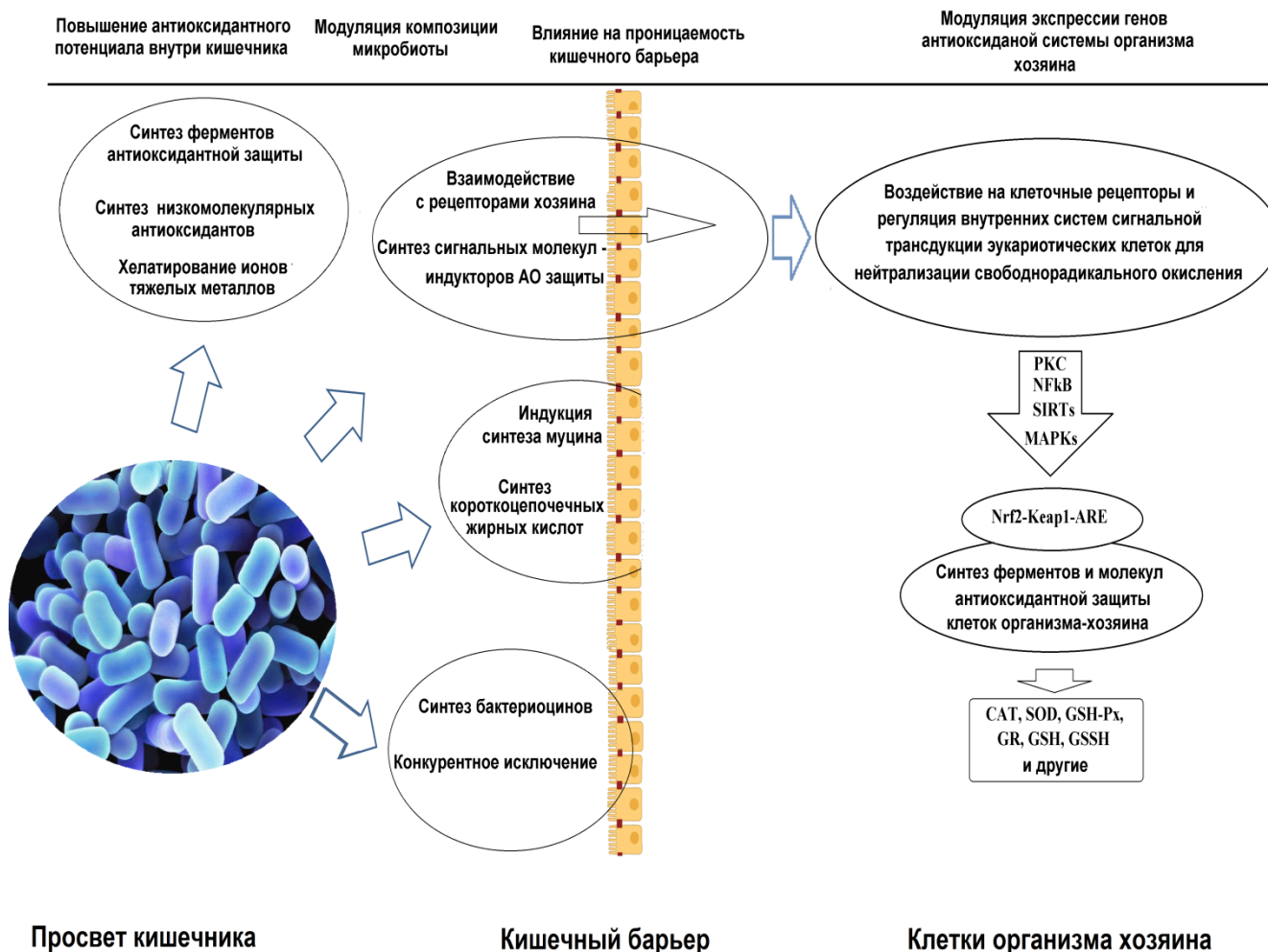
- Микробиом и конкретные его компоненты, в том числе лакто- и бифидобактерии, определяют становление и поддержание врожденного и приобретенного иммунитета, а также антиоксидантного потенциала.
- Нарушение композиции (сигнатуры) микробиоты – дисбиозис, приводит к повышенной чувствительности к инфекционным и неврологическим заболеваниям.
- Иммунный статус различных групп населения имеет различные показатели: в первую очередь больных диабетом II типа, аутоиммунные заболевания, СПИД и др.
- Стрессовые условия (социальные, физические, химические, изменение питания) всегда приводят к дисбиозу микробиоты и понижению иммунного гомеостаза
- Анализ состояния микробиоты – важный биомаркер состояния иммунной системы и восприимчивости к неврологическим и инфекционным заболеваниям (COVID-19).

1. Nezametdinova, V.Z.; Yunes, R.A.; Dukhinova, M.S.; Alekseeva, M.G.; Danilenko, V.N. The Role of the PFNA Operon of Bifidobacteria in the Recognition of Host's Immune Signals: Prospects for the Use of the FN3 Protein in the Treatment of COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 9219.
2. Averina, O. V.; Poluektova, E.U.; Marsova, M.V.; Danilenko, V. N. Biomarkers and Utility of the Antioxidant Potential of Probiotic Lactobacilli and Bifidobacteria as Representatives of the Human Gut Microbiota. *Biomedicines* 2021, 9, 1340
3. Poluektova, E., Yunes, R., Danilenko, V., 2021. The putative antidepressant mechanisms of probiotic bacteria: relevant genes and proteins. *Nutrients*. 13 (5), 1591.

Микробиом - источник биологически активных компонентов.

- Изучение микробиома кишечного тракта человека является глобальным междисциплинарным направлением исследований в мировой науке последнего десятилетия.
- В последние годы стало очевидно, что микробиом здорового человека может служить источником получения фармабиотиков для профилактики и лечения заболеваний различной этиологии, в первую очередь характеризующихся нарушением функционирования иммунной системы и сопровождающихся локальными и генерализованными воспалительными процессами.
- Установлены белковые и пептидные внеклеточные компоненты лакто- и бифидобактерий, потенциально ответственные за иммуномодулирующий и антиоксидантный потенциал.
- Вместе с пищей и водой в кишечник поступают различные патогены, включая вирусы животных и растений.
- Микробиом может нейтрализовать вирусы (CRISPR/Cas системы), а может способствовать их мутированию (системы репарации – рекомбинации)
- Нутригеномика и Экогеномика – две стороны одной медали.

Механизмы антиоксидантного действия лактобацилл в организме хозяина.



NFkB - ядерный фактор kB, фактор транскрипции эукариот, реагирующий на маркеры оксидативного стресса; SIRT6 - семейство НАД-зависимых белковых деацетилаз, которые играют важную роль в АО у млекопитающих; PKC - протеинкиназа C, выполняет фосфорилирование белков, участник сигнальных каскадов; MAPKs - активируемая митогеном протеинкиназа, MAPK-сигнальные пути, контролирующие транскрипцию генов, метаболизм, пролиферацию и подвижность клеток, апоптоз и другие процессы; SOD - супероксиддисмутаза; CAT - каталаза; GSH - восстановленный глутатион; GSSH - окисленный глутатион; GSH-Px - глутатионпероксидаза; GR - глутатионредуктаза; NRF2-сигнальная система KEAP-ARE - ответственная за экспрессию антиоксидант-чувствительного элемента (ARE-генов), активируется при диссоциации фактора транскрипции NRF2 с белком-супрессором Keap1. (Averina et al., 2021)

Иммуномодулирующий потенциал микробиоты (бифидобактерий).

Белки и пептиды:

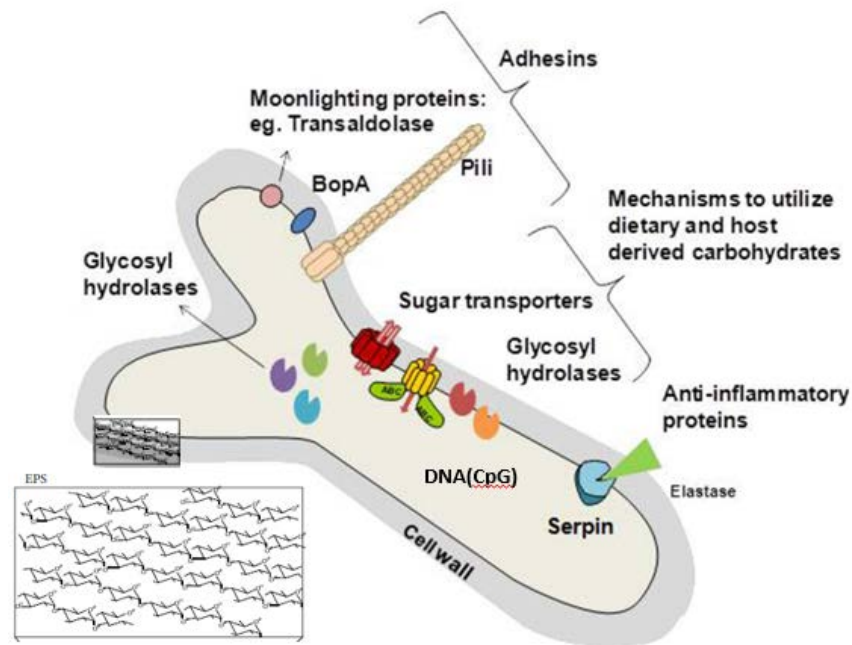
- serine protease inhibitor (serpin), секретируется *B.longum* subsp. *longum*, действует на провоспалительные протеазы: neutrophil и pancreatic elastases
- фермент пептидогликан гидролаза TgaA *B.bifidum*
- пептид белка транслоказы – subunit SecA *B. longum*

Поверхностные структуры:

пили(фимбрии) и экзополисахариды

ДНК:

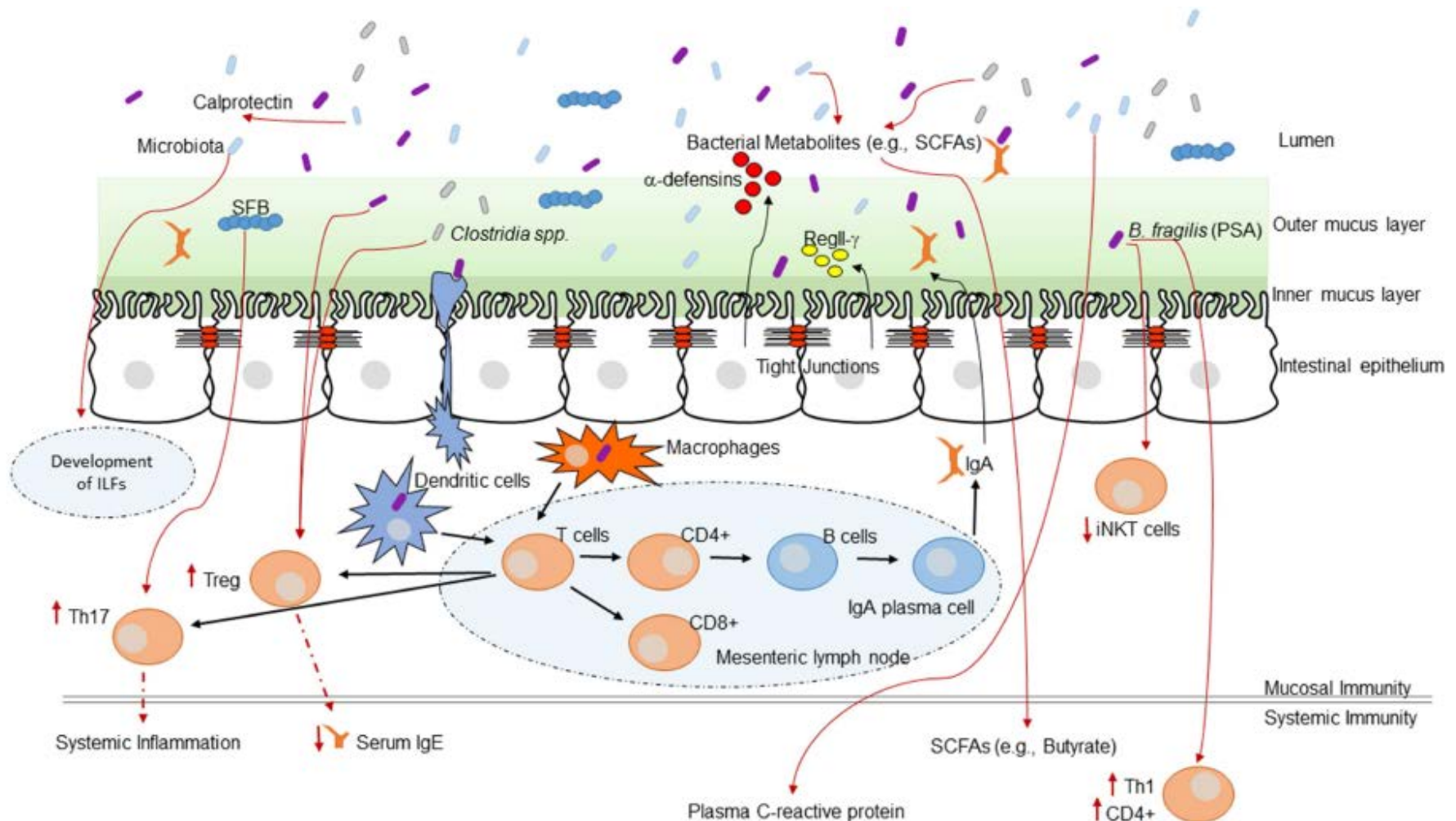
неметилированные CpG motifs
генома бифидобактерий с высоким
содержанием G+C



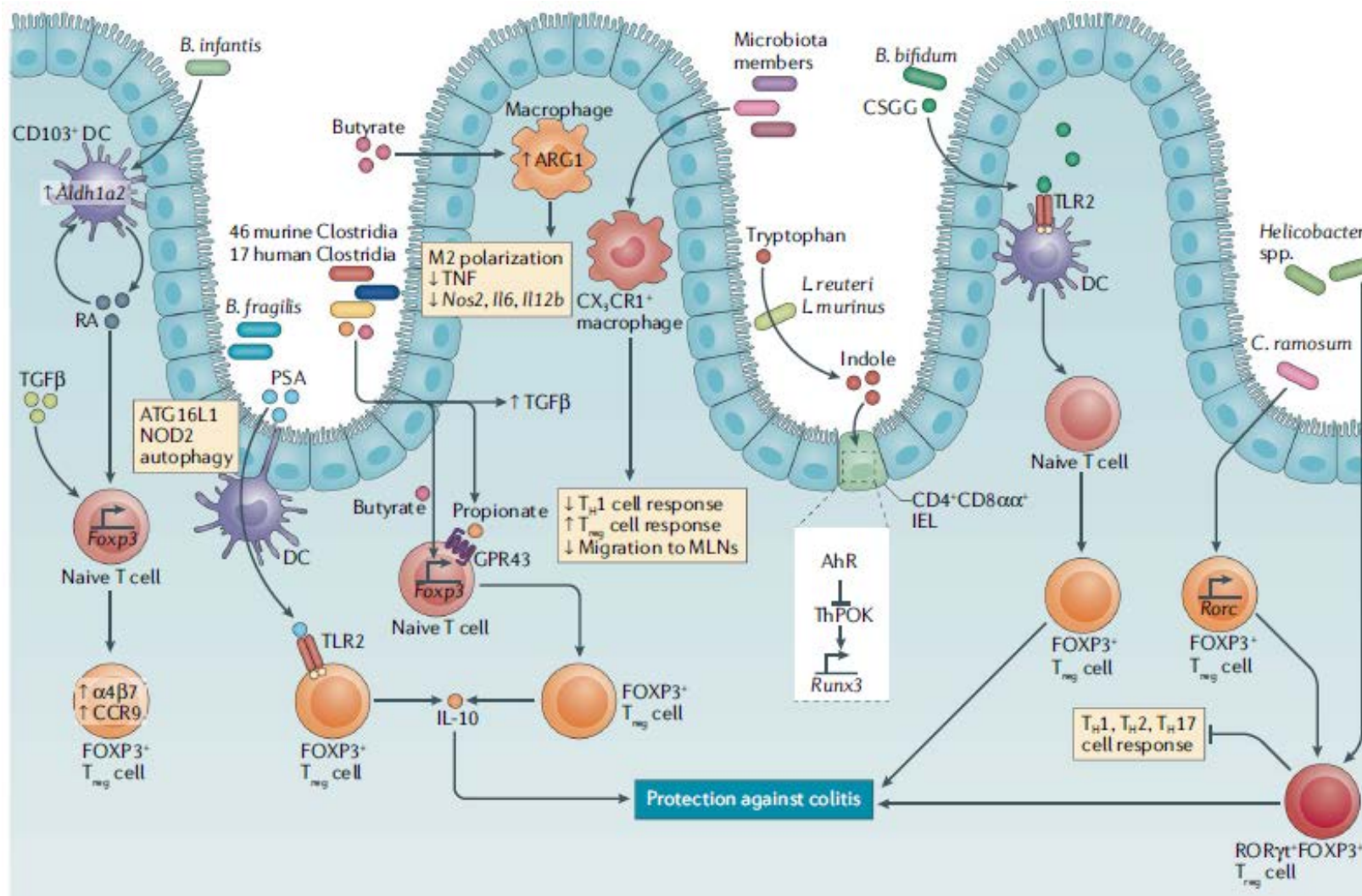
Иммуномодулирующая активность пробиотических бактерий (бифидобактерии и лактобациллы).

- Иммуномодулирующая активность проявляется в стимуляции клеточного звена иммунного ответа, индукции синтеза интерферонов, интерлейкинов и иммуноглобулинов.
- Иммуномодулирующее действие является штаммоспецифичным.
- Иммуномодулирующая активность осуществляется через Toll-подобные рецепторы – ключевые рецепторы для распознавания консервативных структур микроорганизмов.
- Основными лигандами для TLR в составе компонентов бактериальных клеток являются экзополисахариды, триациллипептиды, гликолипиды, липопротеины, липотейхоевая кислота, пептидогликан, липополисахариды, некоторые белки теплового шока, флагеллин.

Взаимодействие между иммунной системой и микробиотой кишечника.



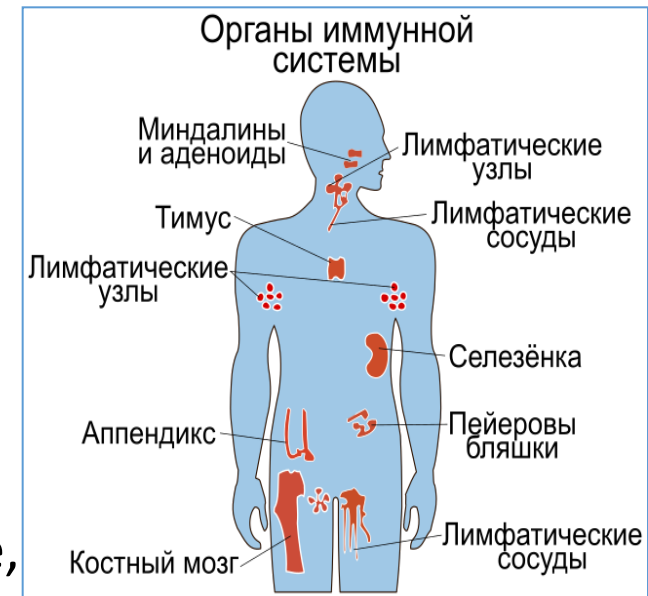
Противовоспалительное действие микробиоты.



Раздел 4. Метамикробиомика – совокупность омиксных технологий, позволяющих найти и использовать нужные гены, продукты, ими синтезированные, и штаммы редких бактерий, их содержащие.

Здоровый микробиом – нормально функционирующая иммунная и нейроэндокринная системы.

- **Метагеномная сигнатура** – совокупность важных родов бактерий таргетных генов, в них локализованных и кодируемых ими, и ферментов
- Сигнатуры могут быть разными (иммуномодуляторов, антиоксидантов и т.д.)
- Изменения в таксономическом составе ⇔ изменения сигнатуры
- Изменения сигнатуры можно фиксировать
- Необходимо знать сигнатуру в норме
- Важно иметь параметры характеризующие микробиом в норме – иммуномодулирующие, антиоксидантные



МК как индикатор заболевания.

- Нормальное состояние МК может быть описано стабильной «коровой» таксономической составляющей.
- Нарушения в функционировании МК на ранней стадии заболеваний в первую очередь будут влиять на состав её ключевых, «коровых» таксонов (их разнообразие и количественное соотношение)
- Как следствие, будут наблюдаться изменения представленности бактериальных ферментов, в том числе участвующих в синтезе ключевых метаболитов.
- Изменения в бактериальном составе МК коррелируют с различными заболеваниями: нейродегенеративных, неврологических, аутоиммунных, кардиологических, онкологических, инфекционных, включая Covid-19.

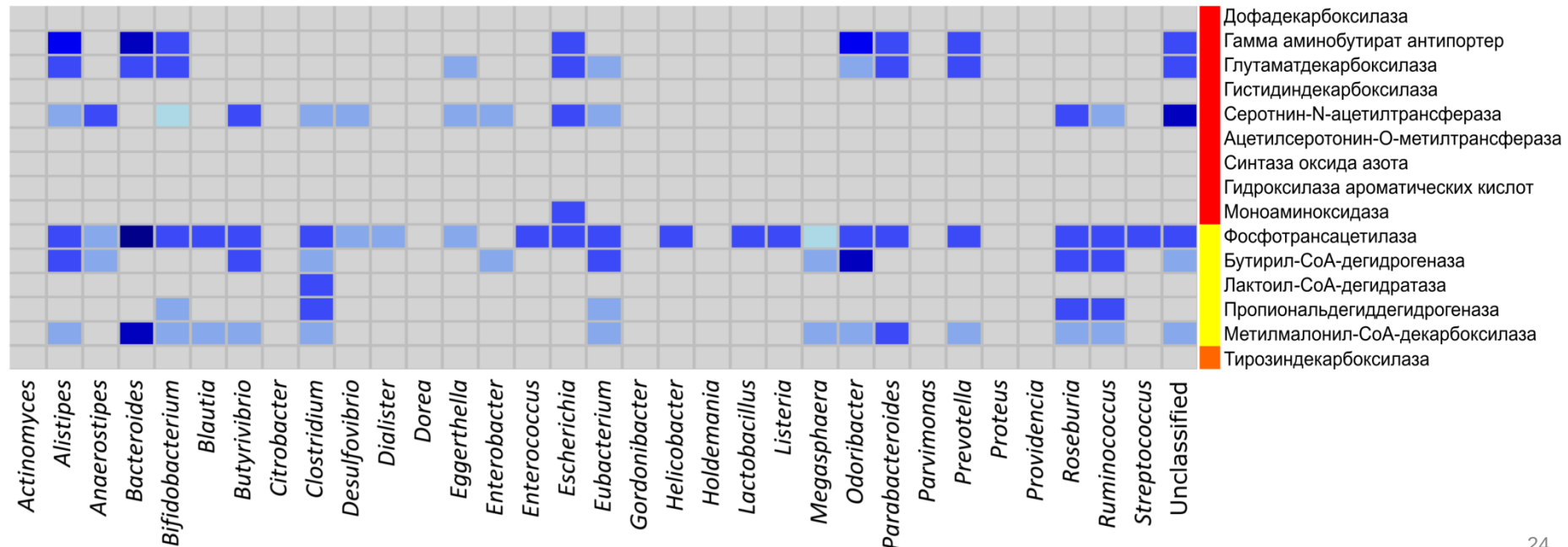
Пример каталога генов и их ортологов с иммуномодулирующей активностью и используемых для анализа метагеномов.

№	Название фермента	Функция	Число гомологов	22	Мно-инозитол-2-дегидрогеназа	Распад иносита	13
1	Дофадекарбоксилаза	Синтез серотонина, дофамина и норадреналина	10	23	4-гидроксипутиратдегидрогеназа	Распад γ-оксимасляной кислоты	13
2	Глутаматдекарбоксилаза	Синтез ГАМК	28	24	Глутаматсинтаза (gltB, gltD)	Синтез глутамата II	22
3	Гамма-аминобутират-антипортер	Транспорт ГАМК	20	25	Глутаматмутаза (glmS, glmE), метиласпаратаммонийлиаза	Распад глутамата II	24
4	4-аминобутиратаминотрансфераза (gabT, rshE), глицинамидинотрансфераза	Распад ГАМК	17	26	4-гидроксифенилацетатдекарбоксилаза	Синтез p-крезола	8
5	Гистидиндекарбоксилаза	Синтез гистамина	13	27	«4-крезолдегидрогеназа, протокатехуат 3,4-диоксигеназа (pcaG, pcaH)»	Распад p-крезола	15
6	Серотонин-N-ацетилтрансфераза	Распад серотонина для синтеза мелатонина	24	28	Креатининамидогидролаза	Синтез креатинина	5
7	Ацетилсеротонин-O-метилтрансфераза	Синтез мелатонина	8	29	D-лактатдегидрогеназа	Образование D-изомера молочной кислоты	13
8	Синтаза оксида азота	Образование оксида азота	6	30	Глутатионсинтаза (gshAB, gshB)	Синтез глутатиона	12
9	Диоксигеназа оксида азота, редуктаза оксида азота (norB, norC)	Распад оксида азота	13	31	Глутатион-S-трансфераза, глутатионредуктаза, гамма-глутамилтрансспептидаза	Распад глутатиона	35
10	Гидроксилазы аминокислот	Синтез катехоламинов	7	32	Гистидинаммонийлиаза	Распад гистидина	20
11	Моноаминоксидаза	Распад серотонина, дофамина и норадреналина	5	33	Венилфенолредуктаза	Синтез 4-этилфенола	7
12	Фосфотрансацетилаза	Образование уксусной кислоты	43	34	Триптсфаназа	Образование индола из триптофана	7
13	Бутираткиназа	Синтез бутирата	16	35	Хоризматмутаза	Синтез префената	8
14	Бутирил-CoA-дегидрогеназа	Синтез масляной кислоты	32	36	Префенатдегидрогеназа	Синтез 4-гидроксифенилпирувата	10
15	Лактоил-CoA-дегидратаза, пропиональдегиддегидрогеназа, метилмалонил-CoA-декарбоксилаза	Образование пропионовой кислоты	55	37	Тирозинспецифичный транспортный белок	Транспорт тирозина	6
16	Изомераза линолевой кислоты	Коъюгация линолевой кислоты	23	38	Тирозинаминотрансфераза	Синтез тирозина	6
17	Спермидинсинтаза	Синтез спермидина	26	39	Фенилаланинаминотрансфераза	Синтез фенилаланина	3
18	Тирозиндекарбоксилаза	Синтез тирамина и дофамина	11	40	Фенилаланинспецифичная пермеаза	Транспорт фенилаланина	6
19	2-оксо-изовалериатдегидрогеназа (альфа, бета), дигидропиоилдегидрогеназа	Синтез изовалериановой кислоты (путь KADH)	24	41	Триптофансинтаза (альфа и бета)	Синтез триптофана	26
20	Альдегиддегидрогеназа, пируватдекарбоксилаза	Синтез изовалериановой кислоты (путь KADC)	11	42	Триптофанспецифичный транспортный белок, триптофанпермеаза	Транспорт триптофана	7
21	Мно-инозитол-1(или -4)-монофосфатаза, мно-инозитол-1-фосфатсинтаза	Синтез иносита	11	43	Супероксиддисмутаза ([Mn], [Fe], [Cu-Zn]), каталаза, глутатионпероксидаза	Антиоксидант	73

Метагеномная сигнатура.

Метагеномная сигнатура – матрица, описывающая, какие гены и в каком количестве содержатся в каждой бактерии микробиоты. Может рассматриваться на различных таксономических уровнях, для различных групп генов.

Пример: метагеномная сигнатура, описывающая нейромодулирующий потенциал МК взрослого человека в норме (Ковтун и др., 2018).



Функциональный потенциал микробиоты кишечника может быть описан через разнообразие и относительную представленность бактериальных генов.

- С развитием методов высокопроизводительного секвенирования стал возможен анализ совокупного генетического материала бактерий микробиоты – метабенома.
- Как результат, на сегодняшний день наблюдается стремительный рост числа метабеномных исследований.
- Секвенирование полного метабенома позволяет проводить поиск определенных бактериальных генов для более глубокого понимания функционального потенциала микробиоты.
- Однако проведение подобного анализа невозможно без хорошо составленного референсного каталога генов и проведения функциональной аннотации метабенома.
- Для этого используют множество аннотированных последовательностей генов, например, базу данных RefSeq и базы данных метаболических путей, таких как KEGG или MetaCyc.

Стратегия поиска в микробиоме и коллекциях бактерий (биобанках) штаммов фармабиотиков с заданными свойствами.

Каталог генов может служить инструментом для характеристики антиоксидантного потенциала микробиома кишечника у здоровых людей и при болезни. Оценка антиоксидантного потенциала микробиома кишечника и пробиотических бактерий возможна с помощью анализа *in silico* и разработки алгоритмов.

- Первый шаг - выявление генов, кодирующих продукты, обладающие антиоксидантными свойствами, в секвенированных геномах пробиотических бактерий.
- Второй шаг - использование протеомного и метаболомного анализов для выявления внеклеточных белков и других соединений, обладающих антиоксидантной активностью.
- На третьем этапе проводится оценка антиоксидантных свойств отобранных штаммов пробиотических бактерий *in vitro* с использованием клеточных линий и модельных организмов.

Метагеномика микробиом и новые фармабиотики.

Метагеномика как современный метод широко используется не только для изучения различий в составе микробиоты при заболеваниях в сравнении со здоровыми людьми, но и для изучения функциональных генов микробиоты кишечника. По этой причине желательно использовать метагеномный анализ секвенированной полногеномной бактериальной ДНК для изучения антиоксидантного потенциала микробиоты кишечника.

Нами создан каталог генов, включающий ключевые бактериальные продукты, имеющие отношение к антиоксидантным свойствам пробиотических лактобактерий и бифидобактерий. Ортологи этих генов могут быть идентифицированы в доступных секвенированных геномах лактобацилл и бифидобактерий и использованы при идентификации потенциальных биомаркеров антиоксидантов.

Использование определенных генов, обеспечивающих определенный функционал микробиоты.

- Основой данного подхода является подробный анализ опубликованных данных с целью получения наиболее достоверного набора референсных бактериальных генов.
- Такие каталоги могут быть использованы для описания определенных функциональных свойств микробиоты, например, ее нейромодулирующего, иммуномодулирующего, антиоксидантного потенциала и т.д.
- Первый каталог был разработан Ковтуном и соавт. и использован для определения коровой метагеномной сигнатуры микробиоты кишечника в норме (*Kovtun et al., 2018*).
- Метагеномная сигнатура – один из способов описания метагенома, представляющая собой матрицу, содержащую в себе информацию не только о генах, но и в каких бактериях они присутствуют.

Раздел 5. От пробиотиков к фармабиотикам – требования медицины и правового регулирования.

От пробиотиков к фармабиотикам.

- **Пробиотики** — это живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах (По определению рабочей группы ФАО/ВОЗ, 2001).
 - **Постбиотики** — это препараты неживых микроорганизмов и/или их компонентов, приносящих пользу здоровью хозяина (Salminen et al., 2021).
 - ***Живые биотерапевтические препараты (LBP)** — Согласно FDA, препарат можно отнести к категории LBP если он 1) содержит живые организмы; 2) применим для профилактики и лечения конкретного заболевания или расстройства у людей; 3) не является вакциной (FDA, 2016).
 - **Фармабиотики** препараты на основе LBP и постбиотиков с установленными фармакологически активными ингредиентами и механизмом действия и применяемые в медицинской практике (*Danilenko et.al 2021*).
- *LBP называют также фармабиотиками и они относятся к лекарственным средствам.

Фармабиотики, постбиотики новый этап в создании фармакологически активных ингредиентов для фармпрепаратов и лечебного функционального питания.

Постбиотики Комплексная смесь продуктов метаболизма секретируемых бактериями пробиотиками в среду культивирования

- Наиболее значимыми по фармакологическим показателям являются: ферменты, белки, пептиды, коротко цепочные жирные кислоты, определенные аминокислоты, малые РНК, фрагменты ДНК
- Метабиотики способны к упаковке в бактериальные везикулы (экзосомы), сохраняться в ЖКТ и передаваться в эпителиальные клетки кишечника и кровяное русло
- Ведутся разработки по созданию генно-модифицированных штаммов на основе пробиотиков, способных синтезировать, упаковывать и доставлять в любой орган человека, включая мозг заданные комбинации таргетных продуктов.

Регулирование постбиотиков.

На сегодняшний день, не существует нормативной базы в мире конкретно для постбиотиков в качестве БАДов и содержащих их пищевых продуктов.

- В ЕС, согласно новой европейской фармакопее 2017/745, постбиотики легче зарегистрировать чем живые биотерапевтические препараты (LBP).
- В США, постбиотики регистрируются по-разному, в зависимости от сферы применения. Если это пищевой продукт, нужно провести соответствующие испытания безопасности. Если лекарство, то нужно проводить клинические испытания и доказать специфическую активность.

Регулирование LBP в США и ЕС.

- В 2010 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) стало первым компетентным органом, предложившим рассмотреть статус лекарственных препаратов для этих продуктов в первом руководстве* в котором они создали новый термин для продуктов, содержащих живые микроорганизмы **«применимых для профилактики или лечения болезней у люди»**.
- В 2012 году данное руководство FDA* было опубликовано тем самым была официально создана новая категория **живых биотерапевтических продуктов** или **LBP**.
- В 2019 г. с публикацией Ph. Eur. Монографии**, то Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению (EDQM) также официально приняло **LBP в качестве новой категории лекарственных средств для применения на европейском рынке**.

*FDA. Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information (FDA, 2016).

**EDQM (European Pharmacopoeia). 3053E General monograph on Live Biotherapeutic Products published.pdf (EDQM, 2019).

Статус пробиотиков за рубежом.

Предназначение	Здоровые люди	Больные люди
Нормативный статус	БАД	Лекарство
Исторические концепции	Пробиотик	Фармабиотик
Современное определение	Пищевая добавка	LBP

Полезные бактерии из микробиом человека и животных, возможность их использования в качестве пробиотиков в терапии заболеваний различной этиологии.

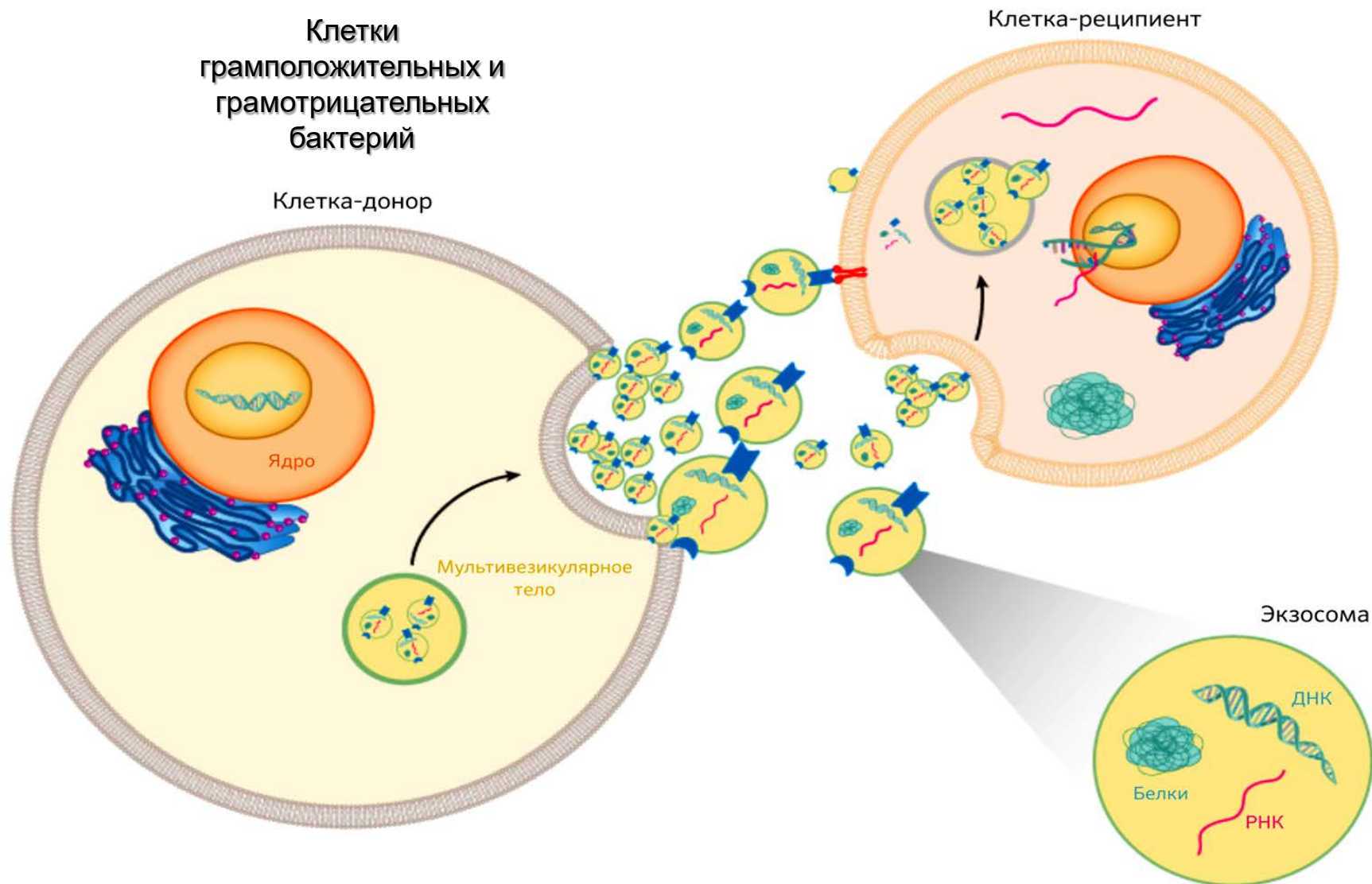


Раздел 6. Экзосома – новые горизонты осознания процессов коммуникации в организме человека и фантастические возможности их применения в медицине и фармакологии.

Кто способен образовывать везикулы / экзосомы.

- Внеклеточные везикулы были впервые обнаружены у грамотрицательных бактерий (Knox et al., 1966; Dorward et al., 1990; Molina-Tijeras et al. 2019), затем - у эукариотических клеток (Briaud and Carrolla 2020; Pan and Johnstone, 1983), и относительно недавно - у грамположительных бактерий *Bacillus cereus* 14579, *Bacillus subtilis* 6051, *Staphylococcus aureus* 12600, *Streptococcus sanguis* 10556 (Dorward and Garon, 1990; Bose et al. 2020).
- Долгое время считалось, что грамположительные бактерии не обладают способностью к продукции внеклеточных везикул из-за наличия у них толстой пептидогликановой клеточной стенки с порами 2 нм (Lee E-Y et al., 2009; Bose et al. 2020; Briaud and Carrolla 2020), однако сейчас признается универсальность внеклеточных везикул для всех типов клеток (Knox et al., 1966; Dorward and Garon, 1990; Lee E-Y et al., 2009; Wolf et al., 2015; Molina-Tijeras et al., 2019; Bose et al. 2020; Briaud and Carrolla 2020).
- Большинство видов *Lactobacteria* и *Bifidobacteria* образуют внеклеточные везикулы (Chen, Y.P. et al., 2012; Seo, M.K. et al., 2018; Molina-Tijeras et al. 2019).
- Все клетки организма человека, включая клетки нервной системы – нейроны, образуют внеклеточные везикулы (Blanchette and Rodal, 2020).

Возникновение экзосом / везикул и их транспортная функция.



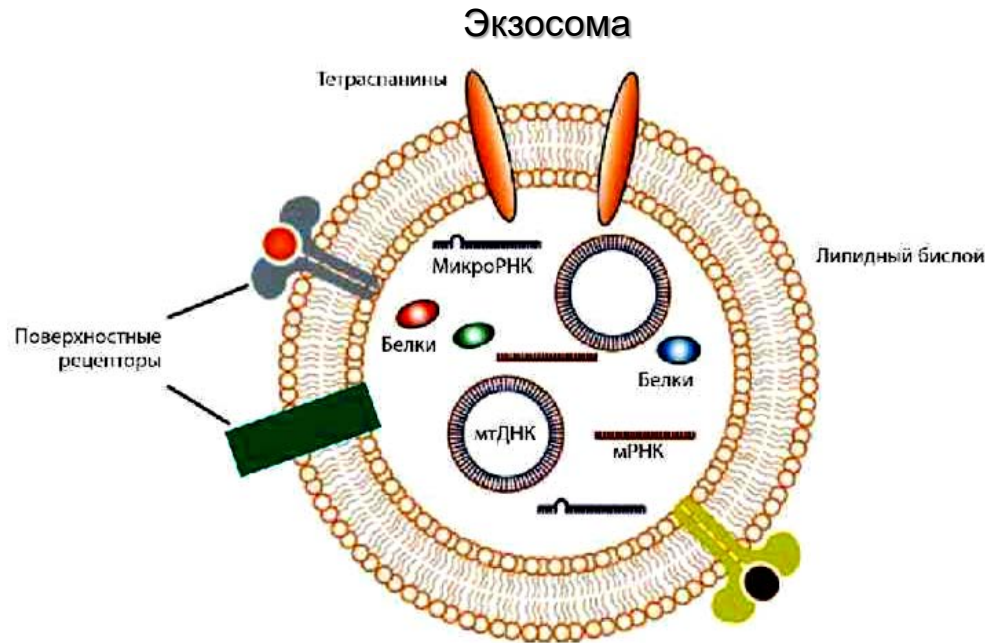
Что содержат везикулы / экзосомы.

- Внеклеточные везикулы грамположительных бактерий содержали жирные кислоты, фосфолипиды, цитоплазматические белки, мембранно-ассоциированные белки вирулентности, липотейхоевую кислоту, пептидогликан (Yu YJ et al., 2018; Bose et al. 2020).
- Липидомный анализ внеклеточных везикул грамположительных бактерий показал содержание таких жирных кислот, как миристиновая пальмитиновая, октадеценовая, стеариновая и эйкозеновая (Lambert and Moss, 1976; Bielaszewska et al., 2017; Sado-Kamdem et al., 2009; Bose et al. 2020).
- Протеомный анализ показал, что внеклеточные везикулы грамположительных бактерий содержат белки и шапероны, необходимые для архитектуры клеточной стенки и углеводного обмена (Wang et al., 2018; Bose et al. 2020).
- Во внеклеточных везикулах грамположительных бактерий было продемонстрировано присутствие ДНК (хромосомного, плазмидного, фагового происхождения) и РНК (мРНК, рРНК, тРНК) (Resch et al., 2016; Surve et al., 2016; Briaud and Carrolla 2020).

Ключевые параметры везикул / экзосом.

- Показано, что внеклеточные везикулы и экзосомы способны проникать в любые ткани, органы и системы организма, проникать в клетки эпителия кишечника и через кровь попадать во все области мозга (*Raposo et al., 2013; Nishiyama et al., 2020*).
- Доказано, что проникновение экзосом в клетки опосредовано макропиноцитозом (*Escrevente et al., 2011; Fitzner, 2011*), эндоцитозом (*Escrevente et al., 2011; Morelli et al., 2004*), а также фагоцитозом (*Escrevente et al., 2011; Montecalvo et al., 2004*).
- В результате экзосомы локализуются в просвете эндосом, после чего мембрана экзосом может сливаться с мембраной эндосом, что приводит к высвобождению содержимого экзосомы в цитоплазму клетки (*Montecalvo et al., 2004*).
- Предполагают, что содержимое экзосом может напрямую проникать в клетку путем слияния плазматической мембраны экзосом с наружной мембраной клетки-реципиента (*Escrevente et al., 2011*).
- Экзосомы, образуемые клетками человека, могут проникать в клетки бактерий микробиома кишечника, оказывая на них модулирующее действие (*Tzipilevich et al., 2017; Briaud and Carrolla 2020*).

Возможности применения экзосом / везикул



Имеют свойство проникать во все ткани, органы и системы организма



Сердце



Толстый
кишечник и
микробиом



Почки



Желудок



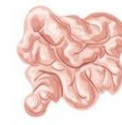
Легкие



Мозг



Печень



Тонкий кишечник
и
микробиом



Поджелудочная
железа

Вакцины на основе
везикул

Диагностические
биомаркеры

Система доставки
лекарств

Внеклеточные везикулы и постбиотики (экзосома): новое направление в биомедицинской науке.

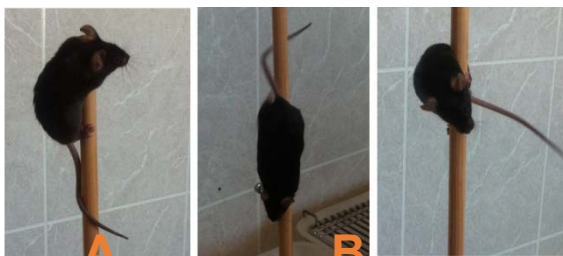
- Использование внеклеточных везикул (экзосом) грамположительных пробиотических бактерий, которые могут свободно проникать в кровоток, а также в ткани и органы человеческого организма, является еще одной перспективной областью исследований.
- Метагеномика как современный метод широко используется не только для изучения различий в составе микробиоты при заболеваниях в сравнении со здоровыми людьми, но и для изучения функциональных генов микробиоты кишечника. По этой причине желательно использовать метагеномный анализ секвенированной полногеномной бактериальной ДНК для изучения антиоксидантного потенциала микробиоты кишечника.
- Нами создан каталог генов, включающий ключевые бактериальные продукты, имеющие отношение к антиоксидантным свойствам пробиотических лактобактерий и бифидобактерий. Ортологи этих генов могут быть идентифицированы в доступных секвенированных геномах лактобацилл и бифидобактерий и использованы при идентификации потенциальных биомаркеров антиоксидантов.

**Раздел 7. Препараты фармабиотиков на основе
штамма *L.fermentum* U-21. История успеха
использования геномных и омиксных технологий.**

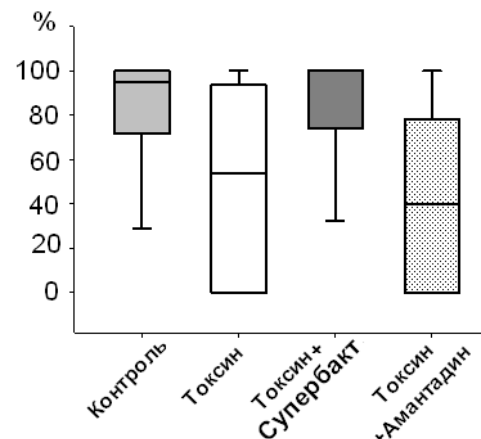
Препарат «Супербакт» на основе штамма *Limosilactobacillus (Lactobacillus) fermentum* U-21.

- **Штамм** *L.fermentum* U-21 выделен в 2010 г из фекалий здорового мужчины, жителя центрально-европейской части РФ, космонавта.
- По биохимическим, морфологическим и генетическим признакам, включая секвенирование ДНК, определена видовая **штаммовая принадлежность**.
- **Фармакокинетика** - штамм обнаруживался в фекалиях получавших его животных (мышей)
- Штамм *L.fermentum* U-21 отобран на системе «***E.coli*-паракват**», по высокой способности нейтрализовать оксидативный стресс вызванный супероксид-анионом.
- На модели «**нематода *C.elegans* – паракват**», установлено, что препарат Супербакт увеличил медианную продолжительность жизни почвенной нематоды на 25%
- На стандартной модели «**Мыши линии C57BL6 – паракват**» показано, что препарат Супербакт:
 - в поведенческом тесте «спуск с шеста» полностью восстанавливает двигательную активность
 - оказывает протекторное действие в отношении допаминергических нейронов черной субстанции мозга мышей.
- С использованием омиксных технологий **установлены гены, белки и ферменты**, участвующие в рефолдинге нарушенных белков и понижении концентрации Fe^{2+} .

Препарат «Супербакт». Поведенческий тест с вертикальным шестом.



- А.** Начальное положение мыши
В. Вертикальный спуск у мыши («Контроль»)
С. Спуск «боком» у мыши («Токсин»)



Медиана и квартили (25 – 75%) максимальной процентной доли длительности вертикального спуска с шеста (%) в группах мышей

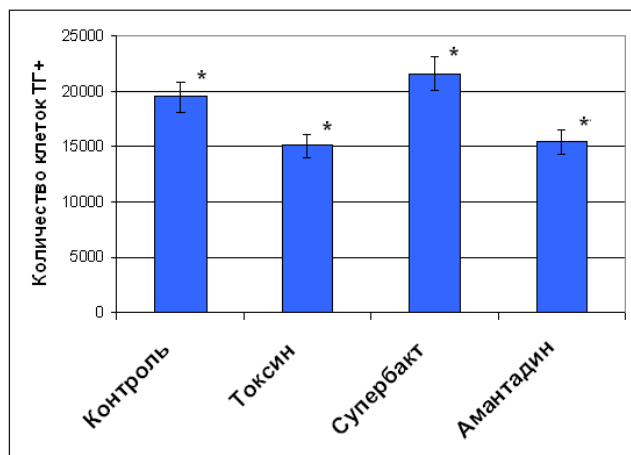
Группы (Условия)	Контроль (NaCl /NaCl)	Токсин (Паракват/ NaCl)	Супербакт Паракват/ <i>L.fermentum</i>	Амантадин (Паракват/ Амантадин)
Смертность, %	18	30	<10	25
Вертикальный спуск, %	95	54	100	40

*Результаты обработаны с помощью пакета «SAS JMP Statistical Discovery Pro 13.2.1» с использованием рангового критерия Краскела – Уоллиса; при попарных апостериорных множественных сравнениях использовался тест Вилкоксона.

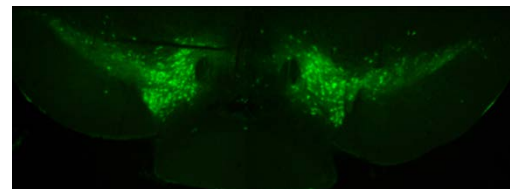
Пример 1.

Препарат «Супербакт». Гистохимический анализ черной субстанции головного мозга.

Поражение головного мозга мышей при развитии БП,
оценивали посредством подсчета допаминэргических нейронов



- **Тирозингидроксилаза (ТГ)** – ключевой фермент биосинтеза катехоламинов
- При развитии **паркинсонизма** количество ТГ-позитивных клеток в мозге **уменьшается**
- **Количество ТГ-позитивных** клеток определяли подсчетом иммуногистохимически окрашенных моноклональными мышинными антителами фронтальных срезов черной субстанции



Группы (Условия)	Контроль (NaCl /NaCl)	Токсин (Паракват/ NaCl)	Супербакт Паракват/ <i>L.fermentum</i>	Амантадин (Паракват/ Амантадин)
Кол-во ТГ+ клеток *	19 520	15 104	21 600	15 424

*Различия достоверны по Манну-Уитни ($p < 0,05$)

**Подсчет клеток осуществляли с использованием программы "Cell*"

Работа выполнена совместно с Институтом биологии гена РАН

Препарат «ЛАКТОВИРИН» (*L.fermentum* U-21), пример двойного назначения.

«Разработка препарата на основе штамма-фармабиотика *Limosilactobacillus (Lactobacillus) fermentum* U-21, синтезирующего комплекс веществ с антиоксидантной активностью, на паракват- индуцированных моделях, воспроизводящих деструкцию легких, индуцируемого вирусом Saus-Cov-2 (Covid-19)»

Требования к идеальному препарату для минимизации цитокинового «шторма» и оксидативного стресса, вызываемого COVID-19

- Комплексное воздействие на врожденную иммунную и антиоксидантную системы организма человека и антиоксидантную активность прямого действия;
- Быть природным и / или дополняющим компонентом микробиоты кишечника человека
- Обладать способностью «мягкой» мобилизации антиоксидантного потенциала целевых клеток организма хозяина;
- Обладать способностью регулировать концентрацию активных форм кислорода (АФК) в целевых органах организма, например, в легких.
- Обладать способностью детоксификации поврежденных АФК липидов, белков и других компонентов в клетках организма, в первую очередь – в митохондриях.
- Способствовать восстановлению кишечного и гематоэнцефалического барьеров, препятствующих проникновению токсинов в кровяное русло и головной мозг.
- Способствовать восстановлению микробиома кишечника, как значимого органа, определяющего иммуномодулирующий и антиоксидантный потенциал хозяина.

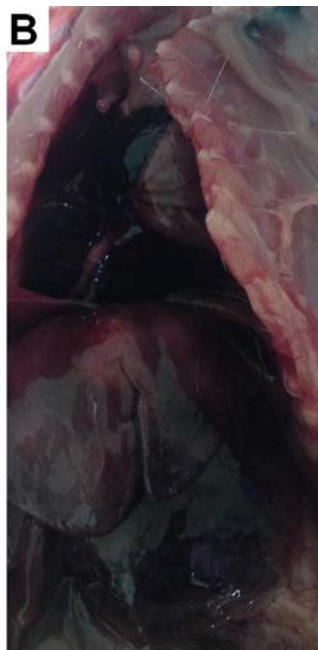
В значительной степени такими свойствами обладает препарат «Лактовирин».

Состояние внутренних органов опытных животных получивших паракват и антидот «Лактовирин».



А. Внутренние органы крыс, получавших паракват одновременно со штаммом *L.fermentum* U-21

Выживаемость животных 70%



В. Внутренние органы крыс, получавших только паракват

Выживаемость животных 10%

Токсическое действие параквата в первую очередь влияет на состояние легких и печени.

А. Внутренние органы в основном соответствуют физиологической норме: **печень** несколько увеличена в размерах, равномерной окраски, правильной формы, гладкая, края долей острые; **легкие, сердце** без признаков патологических изменений; **в брюшной полости** выпота нет.

В. **Печень** сильно увеличена и неоднородна, окраска неравномерная, поверхность с белесыми пятнами, края долей сглажены, закруглены;

легкие неправильной формы, со следами фиброзных изменений (бугристая поверхность, спавшиеся в размере, бурые пятна, следы кровоизлияний);

сердце несколько увеличено в размерах, **в брюшной полости** присутствует выпот.

Предполагаемые механизмы протектинового и антиоксидантного действия «Лактоантивира»

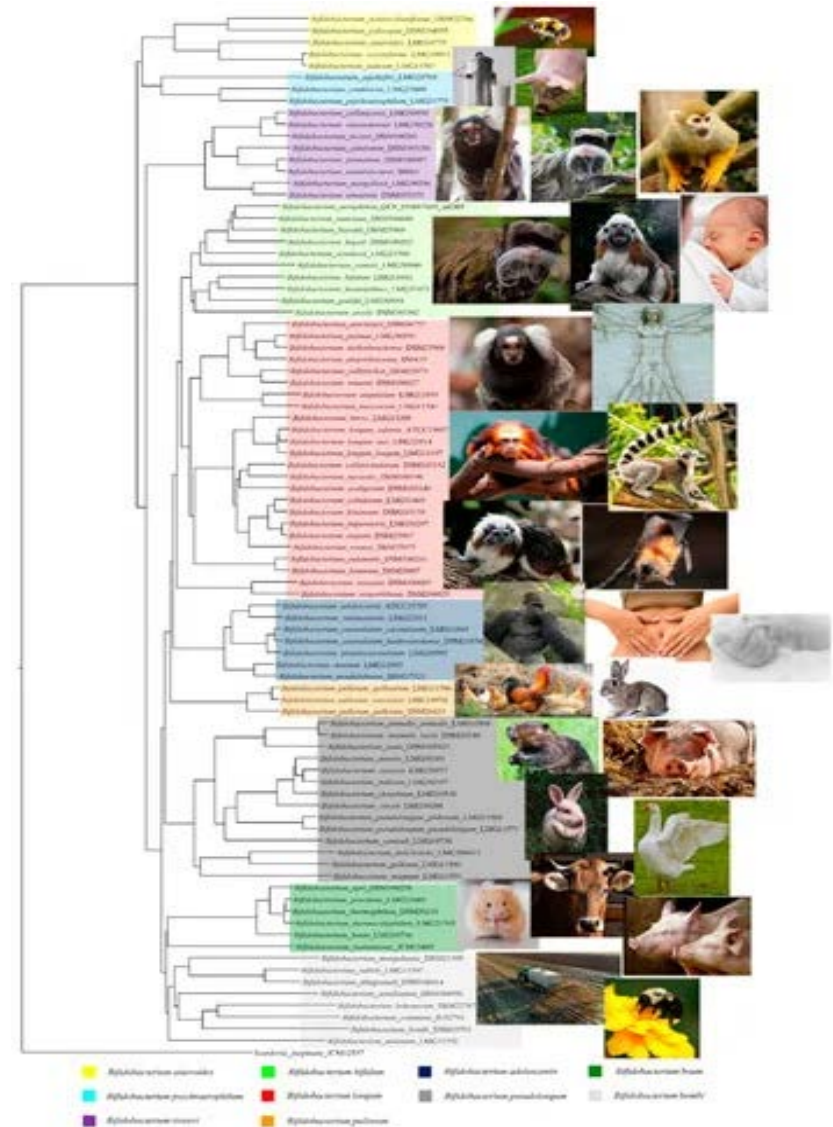
- Нейтрализацией радикалов и активных форм кислорода белками тиоредоксинового комплекса;
- Хелатированием токсичных ионов железа (Fe^{2+}) и меди (Cu^{2+});
- Регуляцией внутренних систем сигнальной трансдукции эукариотических клеток (Nrf2-Keap1-ARE, NFkB) и активацией транскрипции ферментов, нейтрализующих свободные радикалы;
- Восстановлением кишечного барьера, модуляцией состава кишечной микрофлоры и снижением системного воспаления;
- Рефолдингом деградированных белков, образовавшихся в результате оксидативного стресса.

(Averina et.al 2021, Danilenko et.al 2021).

**Раздел 8. Видоопределяющий PFNA оперон
бифидобактерий – фундаментальная наука, модель
эволюции и видообразования, перспективы
создания препаратов с селективными
иммуномодулирующими свойствами.**

Филогенетическое дерево рода *Bifidobacterium* на основе 191 коровых аминокислотных последовательностей.

- Бифидобактерии – коровый компонент микробиом формулирующий его иммунную систему
- Бифидобактерии наиболее древние заселившие кишечник животных от насекомых до человека
- Какие механизмы и генетические системы сформировали симбиотические бифидобактерии для взаимодействия с иммунной системой хозяина?

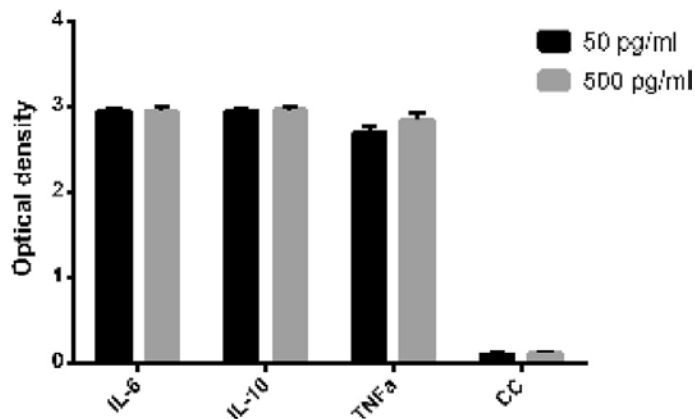


Коэволюция микробиоты и ассоциированной с хозяином врожденной иммунной системы.

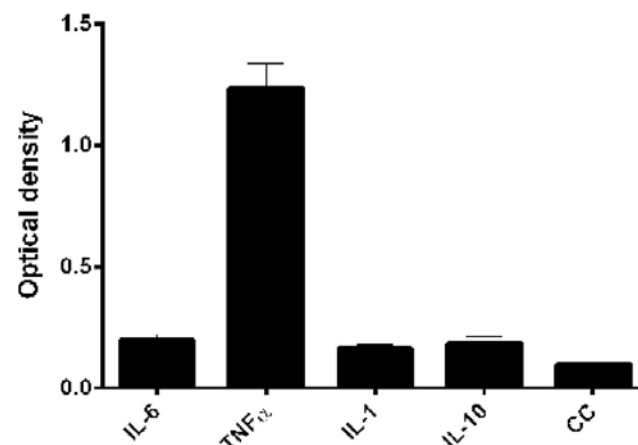
- Анаэробные бактерии (например, бифидобактерии) заселили животных хозяев 2,2 – 2,4 миллиарда лет назад
- Компоненты иммунной системы эволюционируют более 500 млн. лет
- Врожденная иммунная система (антимикробные пептиды и репертуар узнающих рецепторов) эволюционировала в ответ на необходимость контролировать колонизацию эпителиального слоя организма микробиотой
- Комменсальная микробиота, в первую очередь бифидобактерии, основной фактор определяющий, становления у новорожденных и по-видимому поддержания у взрослых иммунной системы.
- В нашей лаборатории обнаружен и охарактеризован кластер генов «PFNA», отвечающий за адаптацию конкретных видов бифидобактерий к иммунной системе определенного хозяина (насекомые, птицы, млекопитающие, человек)/

(Dyakov et.al 2019, Nezametdinova et.al 2021)

Специфическое взаимодействие FN3 белка *Bifidobacterium longum* GT15 с цитокинами



Взаимодействие белка FN3 с цитокинами, адсорбированными на полистирольных пластинах. В легенда указана концентрация цитокинов, используемых для твердофазной адсорбции. CC - «конъюгированный» контроль (поликлональные кроличьи антитела против фрагмента белка FN3 отсутствуют; вторичные антитела добавлены после цитокинов).

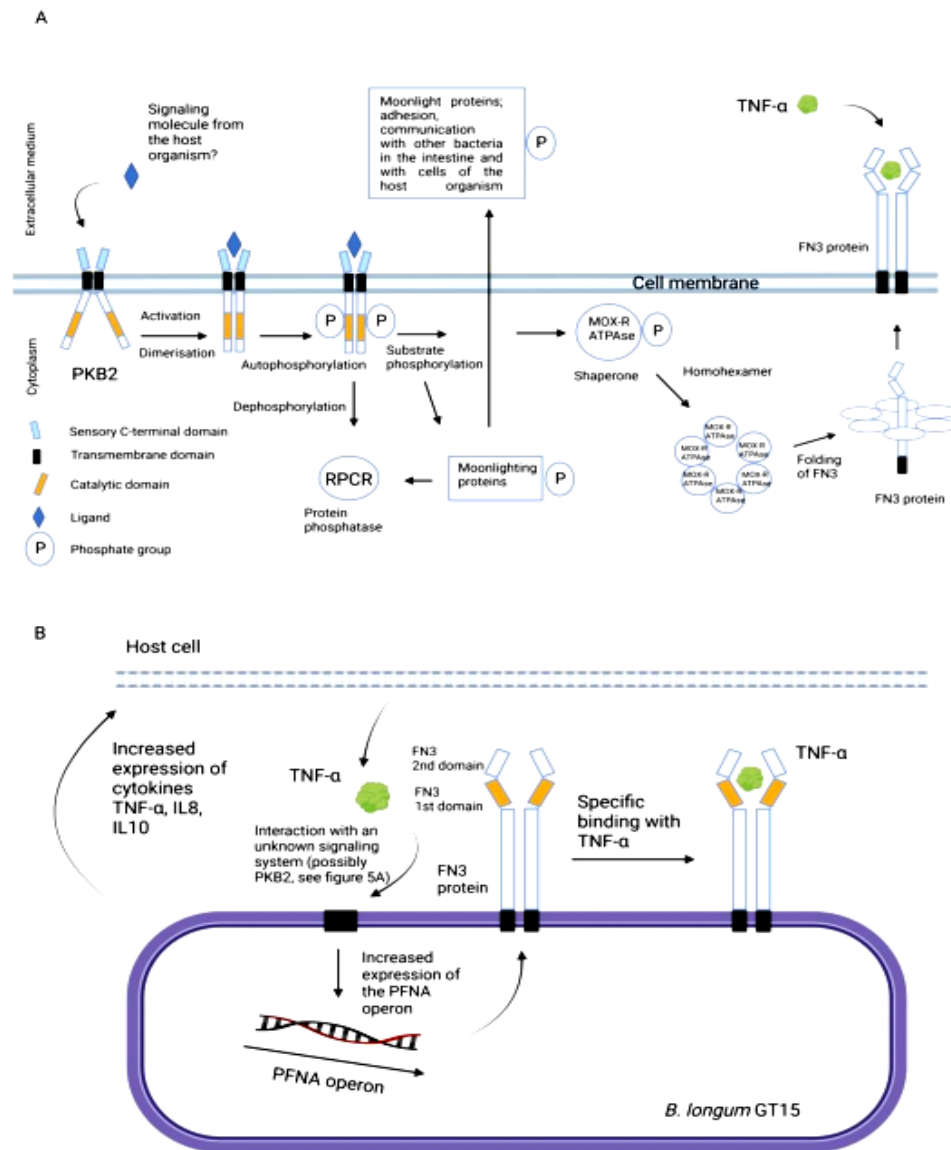


Специфическое взаимодействие белка FN3 с цитокинами. CC - «конъюгированный» контроль (цитокинов нет; вторичные антитела добавлены после фрагмента белка FN3). Значения вторичных антител против цитокинов IL-6, IL-10, IL-1 и TNFα были примерно одинаковые, поэтому объединили вместе.

Мотивы цитокиновых рецепторов FN3 доменов белков из ЖКТ человека, потенциально интересные для последующих исследований.

Виды бифидобактерий	Мотивы цитокиновых рецепторов	
	1-ый домен FN3	2-ой домен FN3
<i>B. adolescentis</i>	WS-DS	WS-PS
<i>B. breve</i>	WS-AS	WS-ES
<i>B. dentium</i>	WS-PS	WS-PS
<i>B. longum_longum</i>	WS-PS	WS-YS
<i>B. catenulatum_catenulatum</i>	WS-ES	WS-PS
<i>B. bifidum</i>	WS-PS	EG-PS
<i>B. angulatum</i>	WS-YS	SG-QA
Гибрид <i>B. longum</i> x <i>B. angulatum</i>	WS-PS	SG-QA
	WS-YS	WS-YS

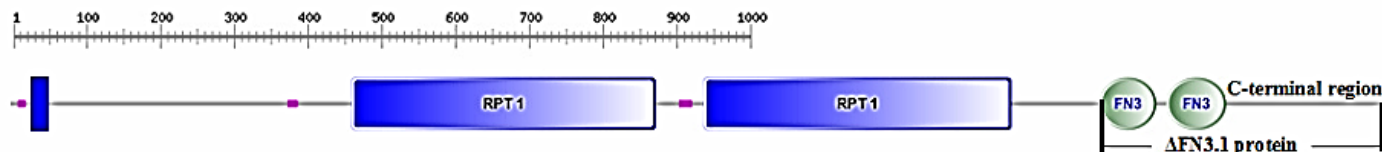
Гипотетическое схематическое изображение роли оперона PFNA во взаимодействии бифидобактерий с иммунная система хозяина.



(А) Активация сигнальной системы PKB2. Серин-треониновая протеинкиназа (PKB2), следующая его активация неизвестным лигандом, аутофосфорилатами и фосфорилированием других субстратов. (В) Штамм *B. longum* GT15 увеличивает экспрессию цитокинов TNF-α, IL8 и IL10 в клетках человека (Nezametdinova et al., 2021).

Структура и функции FN3 белка PFNA оперона штамма *B. longum* subsp. *longum* GT15.

С помощью Программы SMART (<http://smart.embl-heidelberg.de/>)



Размер белка – 1994 а/к.

Доменная структура белка:

Сигнальный пептид - 1-45 а/к;

Трансмембранный регион - 29-51 а/к;

Регион RPT1 (1) – 468-885 а/к;

Регион RPT1 (2) – 951-1373 а/к;

Регион FN3 (1) – 1494-1581 а/к;

Регион FN3 (2) – 1586-1671 а/к.

RT1 (Internal repeat 1) — это внутренние повторы, обнаруженные программой Prospero.

Гомология между RT1 (1) и RT1 (2) у штамма *B. longum* GT15 низкая и составляет: идентичность 21,7%, сходство 54,2%.

Сходство с повторами из FN3 белков других видов бифидобактерий 76-77%.

Белок ΔFN3.1 – 1494-1994 а/к.

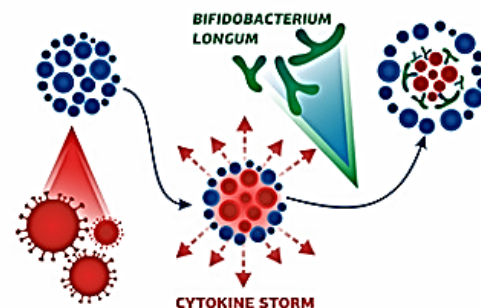
С-терминальный регион – 1672-1994 а/к.

Мотивы цитокиновых рецепторов в FN3 (1) и FN3 (2):

У FN3-белка штамма *B. longum* GT15- WSXPS и WSXES;

У FN3-белка штамма *B. bifidum* 791- WSXPS и EGXPS;

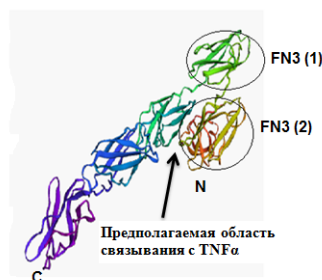
У FN3-белка штамма *B. angulatum* GT102: WSXYS и SGXQA.



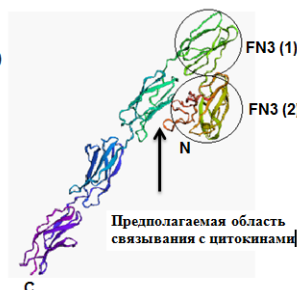
Бифидобактерии могут быть использованы для создания противовоспалительных препаратов при лечении COVID-19 и других заболеваний.

Предсказание 3D структур ΔFN3.1 белков бифидобактерий с помощью программы trRosetta (Alekseeva et al., 2022)

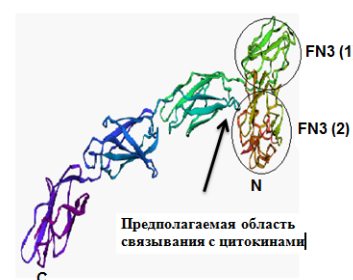
ΔFN3.1 *B. longum* GT15



ΔFN3.1 *B. bifidum* 791



ΔFN3.1 *B. angulatum* GT102



У бифидобактерий большое будущее в создании иммунобиологических препаратов и роли в эволюции человека.

- У бифидобактерий коровых обитателей микробиоты человека впервые обнаружен уникальный кластер генов PFNA отвечающий за видоспецифическое взаимодействие с организмом хозяина.
- Установлена способность фрагмента белка FN3, содержащего фибронектиновые домены, селективно связываться с фактором некроза опухоли TNF-alpha.
- Показана высокая межвидовая дивергентность FN3 белка и вариабельность цитокин- связывающих мотивов в их составе.
- Предполагается, что FN3 фибронектиновые домены различных видов бифидобактерий могут взаимодействовать с различными про и противовоспалительными цитокинами.
- Предполагается использовать фрагменты белков содержащие фибронектиновые домены FN3 В. использовать для создания препаратов, способных регулировать уровень цитокинов в организме хозяина при различных заболеваниях обусловленных воспалительными процессами.

Раздел 9. Постковидный синдром – букет неврологических, кардиологических заболеваний; обострение хронических процессов. Как будем восстанавливать здоровье людей?

Пандемия COVID-19: вызовы и перспективы для биомедицинской науки.

- Проверена пригодность и состояние медицины в различных государствах противостоять эпидемии.
- Мобилизованы научные сообщества и государственные структуры на разработку вакцин и лекарственных препаратов, способных ее остановить.
- Многопрофильные и неожиданные последствия COVID-19 заставляют принимать экстренные меры для реабилитации десятков миллионов переболевших.
- Неврологические заболевания, включая депрессивные состояния и Паркинсонизм, всё заметнее проявляют себя на фоне COVID-19.
- Дисбактериоз микробиоты сопровождает протекание COVID-19 и является триггером многих заболеваний, включая неврологические.
- Установлены некоторые общие механизмы воспалительных деструктивных процессов при протекании COVID-19 и Паркинсонизме.
- Микробиом ЖКТ стал объектом таргетной терапии с использованием фармабиотиков при лечении Паркинсонизма, депрессивных состояний.

Что же предлагает биомедицинская наука для решения проблем в клинической медицине?

Covid-19, постковидный синдром и фармабиотики для его купирования.

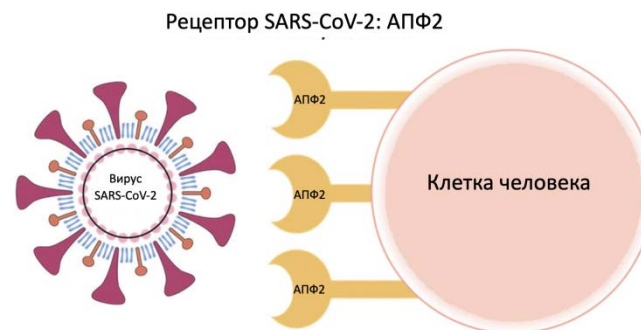
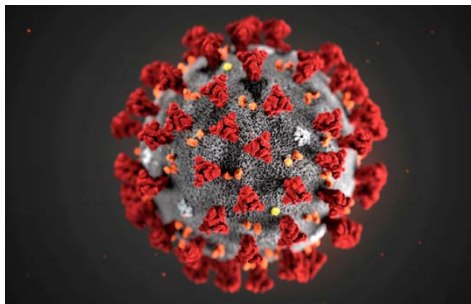
- Пандемия COVID-19 представляет собой серьезную угрозу для общественного здоровья, и не только из-за смертей, исчисляемых сотнями тысяч, но и из-за состояний после COVID-19, которые осложнили жизнь миллионов людей после заражения.
- Осложнения COVID-19 включают аутоиммунные, кардиологические, онкологические, неврологические и хронические воспалительные заболевания.
- Перед системами здравоохранения во всем мире стоит сложная задача реабилитации сотен миллионов людей, пораженных COVID-19.
- Антиоксидантные свойства пробиотиков на основе лактобацилл и бифидобактерий остаются недооцененными в этой области.
- Например, было показано, что белок FN3, полученный из *B. longum* GT15, избирательно связывается с фактором некроза опухоли альфа (TNF- α).
- Появляются новые перспективы использования компонентов лактобацилл и бифидобактерий, вместо использования живых культур. Сегодня они известны как постбиотики, которые определяются как метаболиты и компоненты клеток, приносящие пользу здоровью.

Микробиом и COVID-19

- Микробиом и перспективы преодоления пандемии Covid-19 и ее последствий значительно более зависимы чем можно было предположить.
- Микробиом ЖКТ в норме и его нарушение дисбиоз параметры, которые следует учитывать, при вакцинации, лечении и постковидную реабилитации населения
- Микробиом человека и животных – источник фармакологически активных субстанций для фармпрепаратов, лечебного и функционального питания
- Микробиом – открытия дверь и кузница для проникновения с пищей и последующих мутационных изменений и адаптации к организмам человека новых вирусных инфекций

Микробиом – его потенциал в устойчивости к инфекции SARS-CoV-2.

- Блокаторы (пептиды) ACE2 рецепторы
- Мелатонин продуцируемый микробиотой
- Селективные активаторы систем NF-kb NrF2
- CRISPR/Cas системы III типа
- Активаторы (модуляторы) иммунной системы, поддержания ее на уровне оптимального иммунного ответа
- Пептиды – с иммуномодулирующей и антиоксидантной активностью
- Специализированные системы бактерий (комплекс ферментов) дезагрегации (чистки) поврежденных белков
- Комплекс биологически активных продуктов отвечающих за поддержание гомеостаза иммунной системы



Общие механизмы воспалительных процессов при неврологических заболеваниях и COVID-19.

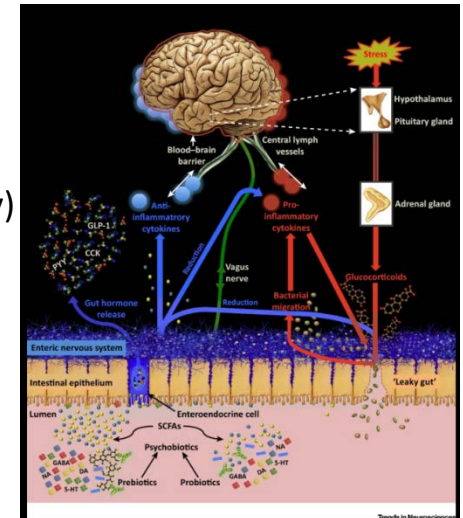
- Ренин-ангиотензиновая система (РАС) - ключевой игрок воспалительных процессов, затрагивающих микробиом, протекание COVID-19 и неврологических заболеваний.
- ACE2 - белок и его рецепторные участки пересекающиеся биомиишени при кишечной инфекции SARS-CoV-2 и проявлении паркинсонизма.
- Кишечный ACE2 участвует в транспорте аминокислот, регулируя состав и функции микробиоты.
- Универсальная роль РАС системы в формировании воспалительных процессов, приводящих к многим хроническим заболеваниям сопровождающихся воспалительными процессами требуют дальнейшего изучения и более критического анализа в постковидную эру.
- Персистирующий после заболевания COVID-19 дисбактериоз может быть фактором мультисистемного воспалительного синдрома зачастую с непредсказуемыми последствиями у переболевших пациентов.

Разработка препаратов психобиотиков в ИОГен РАН.

Пробиотические свойства штаммов *B.adolescentis* 150 и *L.plantarum* 90sk

1. Обладают основными пробиотическими свойствами (антагонистической активностью по отношению к условно-патогенным штаммам, необходимым уровнем адгезии и чувствительности к антибиотикам).
2. Способны синтезировать и выделять в среду ГАМК.
3. Адреналин увеличивает рост штаммов на 2-4 порядка.
4. Обладают антиоксидантными свойствами (родуцируют глутатион, каталазу)
5. ДНК штаммов секвенирована (GenBank LBHQ01 и JXAX01).

Показано наличие генов синтеза ГАМК, отсутствие генов патогенности и генов антибиотикоустойчивости, локализованных на мобильных генетических элементах.



Идентифицированы гены контролирующие иммуномодуляцию и антиоксидантные свойства.

6. В опытах на животных (крысах) в условиях стресса штамм *L.ptantarum* 90sk

достоверно увеличивает в крови животных содержание ГАМК и уменьшает

количество гормона пролактина, снижает воспалительные процессы при стрессе.

7. Введение психобиотика на основе штаммов *B.adolescentis* 150 и *L.plantarum* 90sk мышам линии Balb\с снижает продолжительность иммобилизации животных в тесте принудительного плавания, что говорит о его антидепрессивном эффекте.

Yunes R.A., et.al. Role of PFNA Operon of Bifidobacteria in Species-specific Adaptation to Host's Immune System, INTERNATIONAL CONFERENCE ON BENEFICIAL MICROBES. June 01-06, 2021. Rostov-on-Don, Russia.

Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. Amar Sarkar, Soili M Lehto, Siobhán Harty, Timothy G Dinan, John F Cryan, Philip W J Burnet

Раздел 10. Микробиом и рождение новых междисциплинарных направлений биомедицинской науки .

Что такое Нутригеномика?

- Нутригеномика – наука, изучающая влияние биологически активных нутриентов на экспрессию генов человека.
- Цель – изучение и применение знаний о генетических и эпигенетических механизмах, обеспечивающих функционирование различных органов и систем человека через процессы пищеварения поступающих нутриентов.
- Интегрирующий орган – микробиом кишечника. Совокупность микроорганизмов, продуцирующих и модифицирующих нейромодулирующие, иммуномодулирующие и антиоксидантные компоненты.
- Используемые технологии – метагеномика, сравнительная геномика, транскриптомика, протеомика, биоинформатика, системная биология.
- Конечный результат – фармакологические ингредиенты, адаптированные к конкретному человеку и состоянию его здоровья, а так же технологии, обеспечивающие их создание.

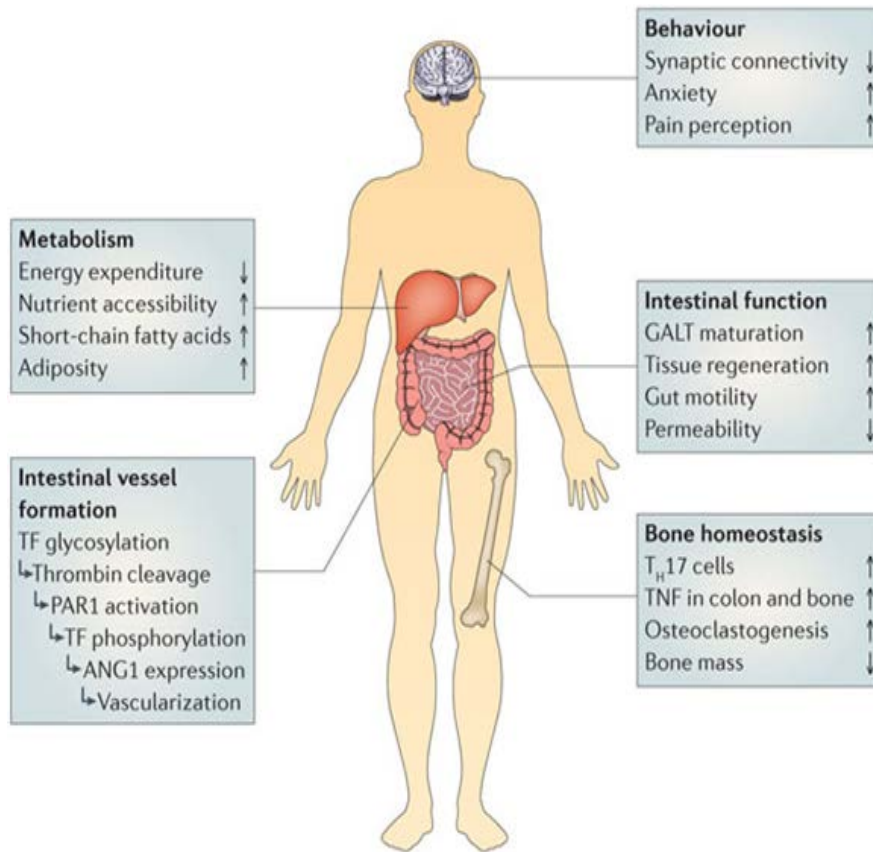
Нутригеномика микробиома – основа создания фармакологически активных ингредиентов для реабилитации населения в постковидную эру.

С уверенностью можно говорить о формировании нового направления науки – «Нутригеномика микробиома». Импульсом к формированию и последующему развитию направления нутригеномика микробиома послужили следующие результаты:

- ✓ Конкретизированы биологически активные ингредиенты микробиома человека, как объекта исследований и компоненты персонализированных продуктов: пребиотики, парабиотики, постбиотики и аутопробиотики (фармабиотики). Сложилось их классификационное разделение на основе функциональных свойств – иммуномодулирующие, нейромодулирующие и антиоксидантные. Установлено влияние биологически активных ингредиентов на транскрипционную, протеомную и метаболомную активность определенных групп генов микробиом.
- ✓ Выявлены глобальные регуляторные гены, значимые регуляторные системы клеток организма человека, воспринимающие иммуномодулирующую, нейромодулирующую и антиоксидантную активность конкретных биологически активных ингредиентов.
- ✓ Получены данные, указывающие на значимую роль фармабиотиков в коррекции состава микробиом и сигнатуры композиции определенных генов и штаммов бактерий их содержащих.
- ✓ Разрабатываются препараты фармабиотиков с заданными характеристиками: психобиотики, иммунобиотики, антиоксибиотики, которые найдут применение при лечении неврологических заболеваний и реабилитации в постковидную эру.

Успехов новой науке и ее трансляции в практическую медицину.

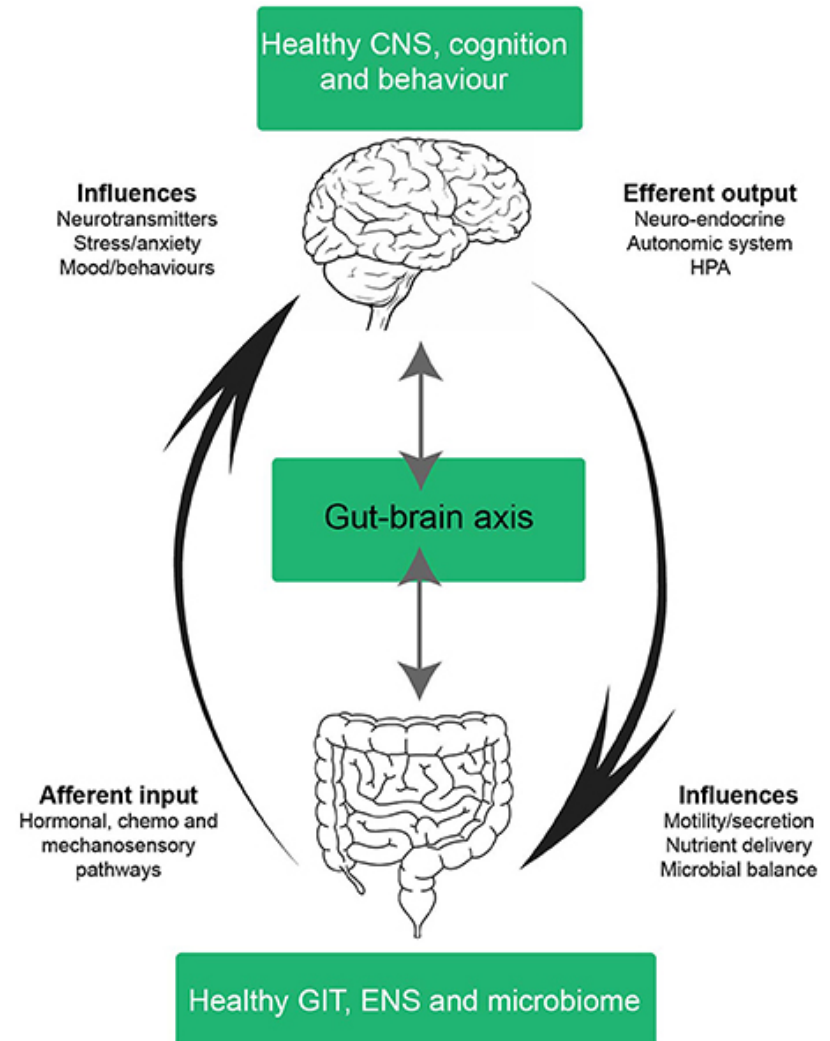
Микробиом (микробиота) ЖКТ человека как таргет при разработке функциональных продуктов питания нового поколения.



- Микробиоту ЖКТ сегодня рассматривают как эндокринный орган, играющий ключевую роль в развитии и поддержании иммунной системы, гомеостаза и формировании поведения (*Foster et al., 2013; Clarke G. et al., 2014*);
- Композиция кишечной микробиоты является индикатором его состояния (*Turroni et al., 2009*);
- Кишечные бактерии способны продуцировать нейротрансмиттеры: гамма-аминомасляную кислоту, серотонин, дофамин и другие (*Lyte M., 2013, 2014*);
- Кишечные бактерии могут реагировать на присутствие нейрорегуляторов и отправить ответный сигнал в головной мозг через иммунную систему, периферическую систему и блуждающий нерв;
- Ось кишечник-мозг является двунаправленной коммуникационной системой, обеспечивающая функционирование ЦНС и ЖКТ;
- Функциональные продукты питания существенно влияют на состояние микробиоты и организм человека; микробиота ЖКТ является таргетом для воздействия активных компонентов ФПП;

Вклад микробиом в формирование когнитом человека на протяжении его жизни.

1. Когнитом: набор способностей, разум, когнитивные свойства человека.
2. Мозг, психический орган человека – развитие на протяжении.
3. Развитие мозга осуществляется путем формирования гиперсети нервных клеток мозга.
4. Развитие классической оси микробиом- мозг динамично (сопряженно) развивается на протяжении жизни.
5. Стрессы (особенно в первые три года жизни) критично влияют на формирование когнитом.

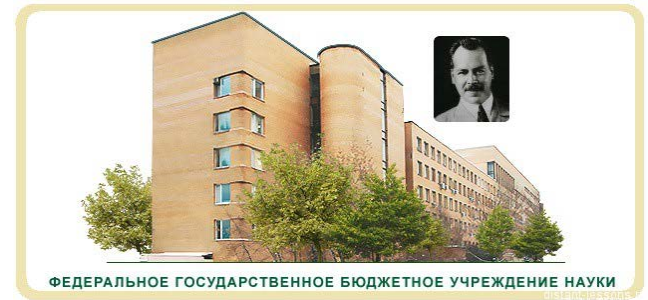


Алгоритмы и возможные механизмы формирования когнитом человека.

1. Формирование когнитом на протяжении жизни отражает эволюцию развития мозга, разума и возникновения человека как вида.
2. Коэволюция микробиом и мозга в период формирования человека, как вида, в сжатой форме повторяются при его развитии от рождения до старости.
3. Алгоритмы теории Дарвина работают и в развитии когнитом человека.
4. Нам предстоит выяснить вклад в развитие когнитом
 - Генетической предрасположенности (генома);
 - Эпигенетические механизмы;
 - Формирование гиперсети нервных клеток мозга с возрастом;
 - Формирование микробиом, как второго мозга, т.е. части когнитом.
5. Много вопросов? Все они решаемы на современном уровне развития науки.

Возможная роль нейрометаболического потенциала микробиом на формирования когнитом ребенка.

1. Микробиом коэволюционирует со своим хозяином. Развитие микробиом происходит параллельно с динамическим развитием мозга и оба имеют сходные критические периоды развития.
2. Клинические исследования свидетельствуют о значительном воздействии микробиом на широкий спектр поведения и когнитивных свойств.
3. Композиция микробиом может влиять на формирование нейронных сетей в период развития ребенка.
4. Сравнивали нейромодулирующие метагеномные сигнатуры детей в возрасте 3-5 лет и подростков 15 лет жителей г. Москвы.
5. Построены коровая нейрометаболическая сигнатура кишечной микробиоты здоровых детей младшего возраста, включающая виды *Bacterioides uniformis*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Lachnospiraceae bacterium* и гены, участвующие в синтезе уксусной, пропионовой и масляной кислоты, глутамата и ферментов с антиоксидантной активностью.
6. Сравнение метагеномов детей различных возрастов показало значимые изменения для 8 родов и 18 видов бактерий и сопряженных с ними генов короткоцепочечных жирных кислот, глутаматы, триптофаны, ферменты с антиоксидантной активностью и деградации гистидина.



Благодарю за внимание!
Успехов нам в формировании
и реализации совместных
проектов Россия-Беларусь.