

Микробиомът в човешкия „суперорганизъм“

Драгомира Николова

Микробиом се нарича генетичният материал на всички микроби – бактерии, гъби, протозои и вируси – които населяват човешкото тяло, а самите микроорганизми събирателно се наричат **микробиота**. Броят на гените на всички микроорганизми в човешкия микробиом е 200 пъти по-голям от броя на гените в човешкия геном. Тъй като съставът на микробиома е зависим до голяма степен от храната, която поемаме, е логично, че най-богат на микроорганизми е стомашно-чревният тракт. Друга голяма част от микробиома е разположена на кожата повърхност, защото това е мястото на контакт с външната среда.

Има няколко фактора, които могат да променят чревния микробиом – геномът на гостоприемника (нашите гени), хранителният режим, възрастта и приемът на антибиотици. Новородените бебета получават микробиома си от майките по време на раждането. Той зависи от храненето на майката, от нейния начин на живот, както и от това как бебето се ражда – по естествен път или чрез цезарово сечение. Микробиомът, особено този в червата, има влияние върху качеството ни на живот. Повечето бактерии в червата принадлежат на родовете *Bacteroides*, *Clostridium*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* и *Bifidobacterium*.

Все повече се говори за връзката между микробите и техните гени, от една страна, и човешките гени, от друга.

Изследователите са открили почти 46 милиона бактериални гени – около 24 милиона в устната кухина и 22 милиона в червата. Предполага се, че общият брой гени в колективния човешки микробиом е около 232 милиона. За сравнение, броят на гените в човешкия геном е около 30 000.

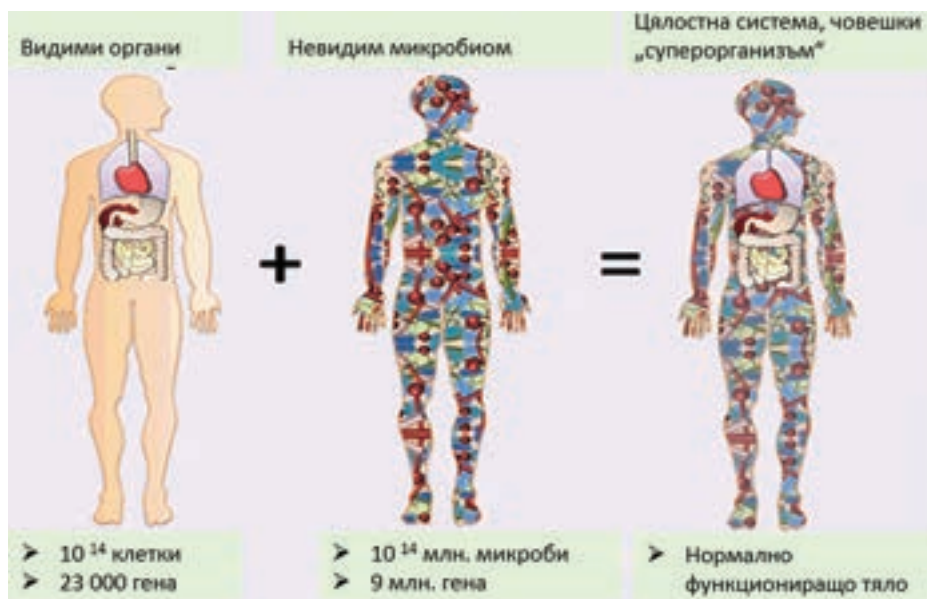
Първото научно доказателство за микроорганизмите като част от човешкото тяло се появява през средата на 1880 година, когато австрийският педиатър Теодор Ешерих (Theodor Escherich) наблюдава бактерия (наречена впоследствие *Escherichia coli*) в чревната флора както на здрави деца, така и на деца с диария. Дисбалансът на нормалния микробиом се нарича *дисбиоза* или *дисбактериоза*. Чревният микробиом е важен за цялостното здраве на гостоприемника, особено при регулиране на имунната

хомеостаза. Дисбалансът на чревната микрофлора се свързва с възпалителни заболявания на червата, „нервна черва“, системни болестни процеси като затлъстяване, метаболитен синдром, диабет тип 2 или атопия, както и с аутоимунни болести.

Микробиомът на отделните индивиди е различен, но членовете на една фамилия имат повече прилики в микробиома, отколкото неродствените лица. Това се дължи най-вече на подобния режим на хранене, но също и на генетичните прилики между членовете на семейството. Установено е например, че носителството на меланогена *Methanobrevibacter smithii* е по-високо сред еднотелни (монозиготни, МЗ), отколкото сред двутелни (дизиготни, ДЗ) близнаци. Сравняването на МЗ и на ДЗ ни позволява да оценим каква е ролята

на генотипа и каква – на външните фактори при определянето на човешкия микробиом.

В едно проучване от 2015 година, авторите изследват фекални проби от 977 лица – 171 МЗ и 245 ДЗ близнаци и гените на микроорганизмите, изолирани от тях. Броят на определените от тях секвенции бил смайващ – повече от 78 милиона, повечето от които принадлежали към *Bacteria* и *Archaea*. Техните заключения са, че някои бактерии се унаследяват (напр. семейство *Christensenellaceae*, както и *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*), а други се повлияват повече от начина на хранене и други външни фактори (напр. род *Bacteroides*). Смята се, че наследствеността на семейство *Christensenellaceae* се определя от затлъстяването, което също е наследствен признак и така те



Броят на микробите в човешкото тяло е много по-голям от неговите клетки. Двете заедно са част от здравето на индивида, както и на болестните състояния

се предават заедно. Като цяло може да се каже, че наследствеността при чревния микробиом е по-ниска в сравнение с други унаследяеми белези. Джулия Гудрич (*Julia Goodrich*) съобщава, че най-високо унаследяеми са бактериите от семейство *Christensenellaceae*.

Сродните на семейство *Christensenellaceae* микроорганизми са по-многобройни при слаби, отколкото при пълни индивиди. Асоциацията със слабия фенотип е била наблюдавана при близнаци от Мисури, гатска, корейска и японска популация. *Christensenellaceae* са в по-голяма концентрация в изпражненията на индивиди, консумиращи скорбяла и корелира с нивата на специфичните мастни киселини с къси вериги в изпражненията. Съвместното присъствие на *Christensenellaceae* с метаногени (членове на царство Archaea, които произвеждат метан) се доказва в няколко проуч-

вания. Първият метаноген, който е доказано унаследяем, е *Methanobrevibacter smithii*, доказан в близначното проучване от Мисури.

Човешкият Микробиомен Проект (**Human Microbiome Project, HMP**) е инициран от Американския Национален Институт по Здравео (NIH) и цели да се разбере състава на човешката микробиална флора при здраве и болест. Стартиран през 2007 година, във фаза I (HMP1) той цели да идентифицира и да характеризира човешката микробиална флора. Според тази концепция, човекът се разглежда като суперорганизъм, като всеки индивид има уникален състав на микробиома си. Двама души могат да имат различен състав на микробиома и пак да бъдат здрави.

Втората фаза на проекта, наречена Интегративна (iHMP) започва през 2014 година и определя ролята на всеки от-



Роля на бактериите в човешкия организъм

делен микроб за здравето и болестта. Между 2007 и 2016 година проектът получава финансиране от NIH в размер на 170 милиона долара. HMP генерира около 3.5 терабайта данни, което е над 1000 пъти повече от данните от Човешкия Геномен Проект! В изпълнението на проекта участват 80 института в цяла Америка, като основната работа е в Baylor College of Medicine, Хюстън.

Основен принос на проекта е определянето на начините и методите, по които бактериите в човешкото тяло могат да се анализират. Това се налага от невъзможността повече от 95% от бактериите в човешкото тяло да се изолират и култивират (поради условията на растеж, които не могат да бъдат възпроизведени в лабораторни условия). Основните приноси на този мащабен проект са публикувани през 2015 година. Тогава се съобщава за ролята на променения микробиом при:

- преждевременните раждания, които са около 10% от всички раждания и са втората основна причина за неонатална смърт;

- възпалителна чревна болест (Inflammatory Bowel Disease, IBD), която се проявява като аутоимунна болест на Крон или улцеративен колит;

- диабет тип 2 (инсулинозависим);

- установява се директна връзка между сегментираните филаментозни бактерии (SFB) в червата – Т хелперните клетки на имунната система – и редица аутоимунни болести; между вирулентната бактерия *Gardnerella vaginalis* и заболяването вагиноза; между оралния микробиом и атеросклерозата; между патогенните видове от р. *Neisseria* и менингита, сепсиса и полово предаваните болести.

Микробите в различни части на тялото са много разнообразни. Фекалните

проби и тези от устната кухина съдържат най-много микроорганизми, следвани от кожните проби. С най-ниско бактериално число се отличава вагината. Голяма част от бактериите са опортюнистични, т.е. могат да причиняват заболяване при определени условия. Например *Staphylococcus aureus* бил намерен в носа на 30% от изследваните лица, а *Escherichia coli* във фекалните проби на групи 15% от изследваните.

Нормалният микробиом стимулира имунната система, разгражда потенциално токсичните компоненти и синтезира определени витамини и аминокиселини. Например, ключовите ензими за синтез на витамин B12 се откриват само в бактерии и липсват при растения и животни. Захарите като захароза и лактоза (млечна захар) бързо се абсорбират в горната част на тънките черва, но по-сложните въглехидрати като скорбяла и фибри не се смилат лесно и може дълго да се придвижват до дебелото черво. Именно там микробиотата подпомага разграждането им, като отделя храносмилателни ензими. Ферментацията на неразградимите фибри води до продукция на мастни киселини с къси вериги (SCFA), които могат да се използват като хранителен източник. Те, също така, играят роля в мускулната функция и вероятно предпазват от хронични заболявания, вкл. рак и стомашни разстройства. Клинични изследвания показват, че SCFA са полезни за терапия на улцерозен колит, болест на Крон и антибиотик-асоцирана диария.

Големи бактериални семейства в човешките черва включват *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Bacteroides* и *Firmicutes*. В дебелото черво, в бедна на кислород среда, се развиват анаеробните бактерии *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Clostridium*. Смята се, че те

Съществуват сравнително прости начини за подпомагане и подобряване на нашия микробиом. Ето някои от тях – увеличаване на приема на фибри, прием на повече сезонни плодове и зеленчуци, на напитки или храни с високи нива на полифеноли – антиоксиданти, които действат като гориво за микробите. Такива са ядките, семената, боровинките, зехтина, зелевите растения, кафето и чая, особено зеления чай. Ферментиралите храни са за предпочитане – кисело мляко, кефир (съдържа 5 пъти повече добри микроби от киселото мляко), прясно сирене, кимчи (корейска туршия от зеле, чесън и люти чушки), ферментирани продукти от соя (напр. нато и др). И нещо интересно – в малки количества алкохолът повишава чревното разнообразие.



кимчи



мисо паста



артишок



нато



вино



кефир

„Нищо човешко не ми е чуждо“, може да възкликне микробиомът. За него чашата вино не е грях, както и вкусните неща. Консумацията на ферментирани храни и напитки се препоръчва

потискат растежа на вредни бактерии, като се конкурират с тях за нутриенти и места за прикрепване върху мукусните мембрани на червата, които са места на имунна активност и продукция на антимикробни протеини.

Ако нормалната микробиота е толкова важна за здравето, как можем да сме сигурни, че имаме „правилните бактерии“ в достатъчни количества? Ето защо в последно време се създават

таблетъчни форми, които съдържат пробиотици. Те внасят живи активни бактерии в помощ на чревното здраве. Продажбите на пробиотични добавки през 2015 година се оценяват на 35 млн. долара, а през 2024 се очаква да скочат до 65 млн. Мощна индустрия се развива паралелно с научните изследвания в тази посока.

Освен бактериум (бактериален микробиом), човешкият „супероргани-

зъм“ се населява и от различни щамове на вируси, гъби, археи, протозои.

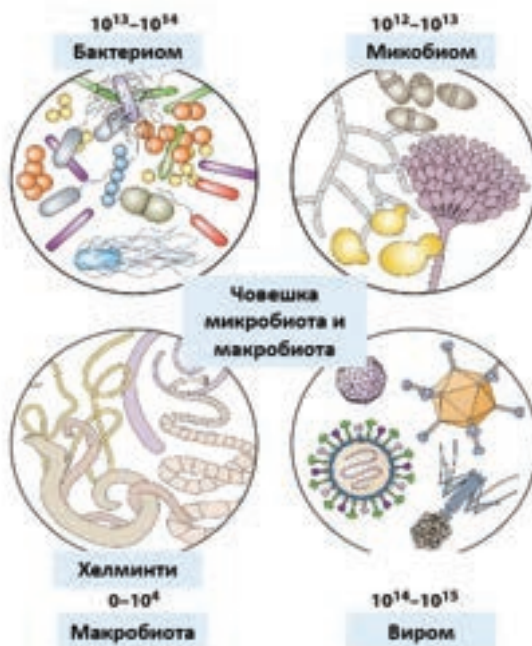
Гъбите са част от екосистемите на земята и фундаментален компонент (**микобиом**) на човешкото тяло, където съжителстват с други микроорганизми. Те са по-слабо изучени от бактериалните съобщества, но подобно на тях са свързани с поддържане на имунната хомеостаза на гостоприемника. Гъбите са малка част от микробиома, само 10^5 до 10^6 клетки на грам фекален материал. При тях по-сложно е изолирането на нуклеиновите им киселини, селекцията на секвенционни пра̀имери и биоинформатични платформи, както и непълните бази данни за тяхната таксономия. Затова в момента, няма консенсус относно методологичния подход за идентификация на човешкия микобиом.

Микобиомът населява гастроинтестиналния тракт, но също и кожата, респираторния тракт, генитоуринарния тракт и гр. микозни повърхности на гостоприемника. Присъствието на гъби в изпражненията се обяснява главно с присъствието им в устата или диетата. Присъствието на *Candida* в червата позитивно корелира с високо въглехидратна диета и е обратно пропорционално на консумацията на наситени мастни киселини. От друга страна, приемът на мастни киселини с къси странични вериги редуцира количеството на *Aspergillus*.

Един вид гъба, *Saccharomyces boulardii* се използва в тради-



Бактериом и виром при някои възпалителни чревни заболявания при човека



Човешки микробиом



Вирусни семейства при здраве и болест

ционната китайска медицина за намаляване на остра диария при пациенти с холера, както и като пробиотик срещу диария и интестинална колонизация на *Clostridium difficile* след антибиотична терапия. Последно изследване показва, че пробиотичните дрожди *Candida kefir* намаляват тежестта на колита при животински модели, като намалява количеството на *Bacteroides* и продукцията IL-6, като това намалява възпалението в тънките черва.

Гъбна дисбиоза е била установена и при пациенти с IBS (синдром на раздразненото черво), корелирайки микробиотата с висцералната хиперсензитивност (чувствителност на червата към стимули).

Човешката имунна система разпознава гъбите с помощта на PRR (pattern recognition receptors) рецепторите, а взаимодействието е от толеранс до

възпаление. Главният PRR рецептор за гъби е Dectin-1 (CLEC7A), C-тип лектинов рецептор, който разпознава β -глюканите в клетъчната стена на гъбите, активира макрофагите и генериратните клетки и инициира фагоцитозата на гъбите.

Вирусите също са интегрална част от човешката микробиота. Цялата съвкупност от вируси по еукариотния организъм и по бактериите (бактериофази), населяващи човешкото тяло, се наричат човешки вирусом. Това

са вируси с двойна или единична верига ДНК, както и РНК-ови такива. Вирусите населяват различни части на тялото, но червата са най-високо населената и добре изучена ниша. Червеният вирусом през неонаталния период е предимно съставен от бактериофази и малка част други вируси, които варират между индивидите. За разлика от бактериите и гъбите, не съществува универсален маркерен ген за изучаване на вирусите, така че единственият възможен начин за изследване е метагеномиката.

Здравите човешки черва са дом на приблизително 10^{15} бактериофази и те са предимно dsDNA (двойноверижни ДНК) вируси от разред *Caudovirales* (семејства *Myoviridae*, *Podoviridae* и *Siphoviridae*), както и ssDNA (единични ДНК) вируси от семејство *Microviridae*. Фагите обикновено се интегрират в бактериите като профази, но под въз-

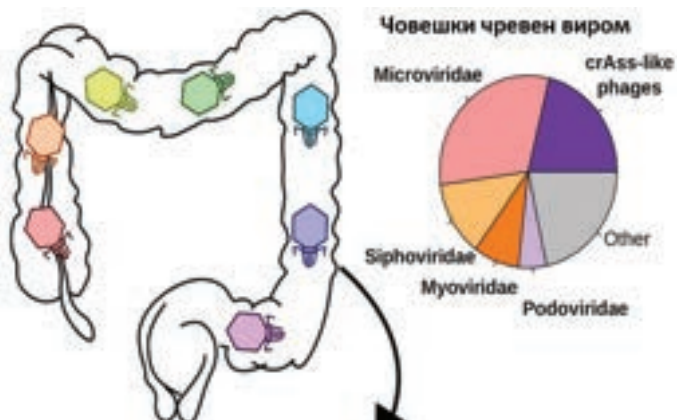
действието на някои фактори могат да индуцират вирусна репликация, която води до разрушаване на гостоприемниковата клетка. Актуалните изследвания разглеждат вирома като потенциален изгач при възпалителните заболявания на червата поради излишък на фаги, заразяващи бактерии от разре-ди *Alteromonadales* и *Clostridiales* и пред-ставители на семейство *Retroviridae*. Бактериофагите се предлагат като терапевтична опция за терапия на бо-лест на Крон. Коктейл от фаги намалява симптомите на колит и значимо нама-лява нивото на фекалната *E.coli*.

От друга страна, еукариотният ви-ром колонизира човешката лигавица на червата от раждането до около 2 годишна възраст и включва основно вируси от семействата *Adenoviridae*, *Anelloviridae*, *Astroviridae*, *Parvoviridae*, *Picornaviridae* и *Picobirnaviridae*. Те могат да причиняват болестни симптоми или да останат латентни. Изследването на вирома при човека е все още предизви-кателство поради ниския добив на ви-русна ДНК.

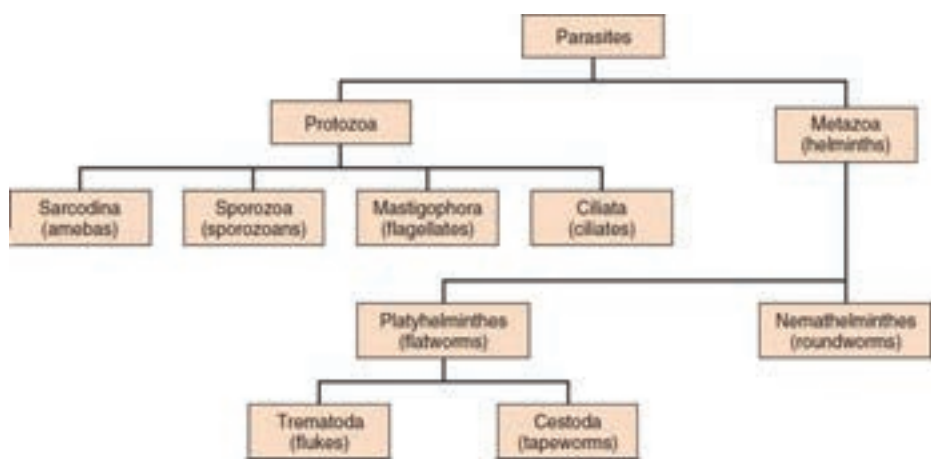
В микробиома се включва и още една област, наречена **Човешки археом**. Archaea е царство, раз-лично от царствата Bacteria и Eukarya. Не-зависимо, че са мор-фологично подобни на бактериите по форма, размери и еноклетъч-на организация, археите имат и характеристи-ки, подобни на еукарио-тите, като ДНК репли-кация и възстановител-ни механизми, РНК тран-скрипция и протеинова трансляция. Те имат и някои уникални харак-

теристики като това, че клетъчната им стена не съдържа пептидогликани и характерен метаболизъм, при който използват както слънчевата светлина, така и органични и неорганични субст-рати като енергиен източник. Благода-рение на тези си свойства, археите са способни да населяват различни хаби-тати – открити са както в растения, така и в микробиотата на животни.

Археа поселяват гетето още в първите години от живота му. Бол-шинството от археите в човешкия гастроинтестинален тракт (hGIT) са метан-продуциращи организми (метано-гени), които дишат водород и про-извеждат метан като главен метабол-итен продукт при анаеробни условия. В червата, метаногените съществу-ват в синтрофия с някои бактериални видове (синтрофия – крътосаното хранене, при което един вид живее от метаболитните продукти на друг вид). Анаеробната бактериална фермента-ция води до производство на мастни киселини с къси вериги (short-chain fatty acids, SCFAs) както и CO_2 и H_2 . Акумули-рането на водород в дебелото черво потиска бактериалната ферментация.



Човешки чревен виром



Класификация на паразитите

Премахвайки водорода, метаногените повишават ефективността на бактериалната ферментация и позволяват по-пълно анаеробно разграждане на органичния материал. Така метаногените се очертават като основен фактор за подобряване на цялата човешка микробиота.

Ролята на археите в човешкото здраве и болест е противоречива. Установено е, че *M. Luminyensis* може да разгражда триметиламина (ТМА), който се асоциира с метаболитни заболявания като триметиламинурия, както и намалява плазмените нива на триметил-N-оксиг (ТМАО), предпазвайки от развитие на сърдечно-съдови и хронични бъбречни заболявания. Така *M. Luminyensis* може да се използва като „архебиотик“ и е пример за позитивния ефект на археите върху човешкото здраве.

От друга страна, действието им може да бъде и негативно. Метанът (продукт на метаногенезата) води до констипация и гастроинтестинални болести. Последната хипотеза е, че из-

лишъкът на метаногени (по-специално натрупването на бутират) води до бактериална дисбиоза в биофилма на червата. Това кара бактериите да се превърнат в ендопаразити, да навлязат в епителните тъкани и да доведат до локално възпаление.

В последните години изследванията върху човешкия микробиом показват ролята както на бактериалната (бактерии), така и на небактериалната микробиота върху човешкия суперорганизъм (гъби, вируси, археи). Изучаването на тези съобщества е трудно, а микробиом-насочената терапия е все още в начална фаза на развитие. При експериментите е важно да се уточни какви са тези междувидови и вътревидови взаимодействия и на какъв етап от болестта се случват те (активна/латентна фаза). Микробиом-базираната диагноза, прогноза, терапия, мониторинг и превенция на болестта може да премине от научната сфера към транслационната и клиничната медицинска практика. ■

Уникален случай на мимикрия е открит при жаба от Конго

Известно е, че мимикрията е широко разпространено явление при организмите, главно при животните, и неговото класическо определение означава подражателно сходство на един незащитен организъм с друг защитен или негоден за храна. Приема се също, че чрез това сходство (или подражание) незащитените /уязвими/ организми оцеляват по-добре в борбата им за съществуване. Понятието произлиза от гръцката дума *mimikos* – подражание (на англ. език *mimicry*) като в повечето национални езици се използва транскрибирания английски термин. За любознателните ни читатели ще добавим още, че понятието е въведено за първи път в

науката от бележития естествоизпитател и пътешественик Хенри Бейтс (Henry Walter Bates) по време на дългогодишната му научна експедиция, заедно с неговия сънародник и приятел Алфред Русел (Alfred Russel Wallace), в района на р. Амазонка през периода 1848 – 1859 г. Двамата бележити пътешественици и изследователи описват редица случаи на мимикрия при животни от различни таксономични групи. Съвременната наука вече е натрупала много сведения и примери за мимикрия при организмите, която се изразява в сходство и подражание на цвета, мимикрия на звука или аудиомимикрия, мимикрия на формата и пр.

През м. ноември, 2020 г. научни списания и масови медии публикуваха съобщение за откриването на интересен случай на двойна мимикрия и при един вид жаба от Република Конго (Африка). Жабата имала способността силно да наподобява при



Габонска усойница



Крастава жаба

опасност главата на отровна змия от същия район не само по външна форма и оцветяване, но и да издава наподобяващо змийско съскане. Става дума за жаба от семейството на краставите жаби (*Bufo*), с научното име *Sclerophrys channingi*. Този вид е широко разпространен в Република Конго, където често се среща и африканската усойница Битис габоника (*Bitis gabonica*), която има пъстро тяло и светла триъгълна глава с големи странично разположени очи и черни петна.

Сравнението между двата вида показало, че главата на жабата много наподобявала главата на усойницата по големина и тъмните цветни

шарки отстрани на змийската глава. Било установено още, че габонската усойница преди нападение на жертвите си навежда ниско глава и издава съскащи звуци. Многократни наблюдения показали, че такова поведение при опасност от среща с неприятел проявява и жабата, която също навежда главата си надолу за да се видят по-ясно страничните наподобяващи петна и ... издава многократно съскащи звуци, подобно на габонската усойница.

Накрая на научното съобщение авторите посочват, че мимикрията безспорно е широко срещано явление, особено в света на насекомите, но за първи път се наблюдава и представител на земноводните животни, който така силно имитира нападаща отровна змия, с която обитават общи биотопи.

По Science News и Природная механика