

УДК 579.864.1:615.331

ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНЫХ ПРОЕКТОВ В ОБЛАСТИ МИКРОБНОЙ ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И СОЗДАНИЯ ПРОБИОТИКОВ

С. А. СТАРОВОЙТОВА

Национальный университет пищевых технологий, Киев, Украина

E-mail: svetik_2004@mail.ru

Получено 13.03.2012

В работе охарактеризованы современные крупномасштабные и всемирно известные проекты, касающиеся изучения микробной экологии человека и создания пробиотиков, а именно: «Общество микробной экологии и заболеваний», «Пробиотики и здоровье. Целевая инициатива», проекты «Микробиом человека», MetaHIT, «Метаболом человека» и некоторые другие. Дана краткая историческая справка, а также ссылка на официальные сайты по каждому из предлагаемых научных проектов. Описаны основные цели и задачи каждого из них. Приведены краткая характеристика проектов и доступные на сегодняшний день результаты исследований по каждому из рассмотренных научных направлений. Акцентировано внимание на важности этих проектов для расширения научных знаний в области микробной экологии человека, а также с целью усовершенствования и/или создания новых эффективных пробиотиков на основе представителей нормальной микрофлоры кишечника человека. Показана тесная взаимосвязь научных данных, полученных в ходе реализации проектов.

Ключевые слова: пробиотики, международные проекты в области микробной экологии человека.

Согласно современным представлениям пробиотики — это живые микроорганизмы и/или вещества микробного либо иного происхождения, оказывающие при естественном способе введения благоприятное влияние на физиологические, биохимические и поведенческие реакции организма хозяина через оптимизацию его микрофлоры [1]. Следовательно, пробиотики предназначены для поддержания и восстановления этой микрофлоры. В свою очередь, микробная экология человека — это наука, изучающая состав и функции природной микрофлоры различных биотопов человека, взаимоотношения эндогенной микрофлоры с макроорганизмом (организм человека или животного) и окружающей средой, а также взаимосвязь между отдельными компонентами микробных ценозов в норме и при патологии [2].

В настоящее время совершенствование уже существующих и создание новых пробиотиков является одной из главных задач в области биотехнологии в Украине и большинстве стран мира, о чем свидетельствует количество и многообразие международных

проектов в этой области. Ниже представлены лишь наиболее известные и значимые проекты, занимающиеся проблематикой в данной отрасли науки.



Society for Microbial Ecology and Disease. Одним из важнейших проектов в области микробной экологии человека и соз-

дания пробиотиков является Общество микробной экологии и заболеваний (Society for Microbial Ecology and Disease — SOMED).

Еще в середине 70-х годов прошлого века группа американских и европейских ученых, активно занимающихся изучением кишечной микрофлоры человека, основали Общество кишечной микробной экологии и заболеваний (Society for Intestinal Microbial Ecology and Disease — SIMED), первое собрание которого состоялась в 1976 г. в США.

Основными целями SIMED были:

- обмен информацией;
- организация ежегодных международных встреч, проходящих либо в США, либо в Европе;

– распространение информации о результатах научных исследований кишечной микрофлоры человека в норме и при патологии.

Вначале организация встреч была основным заданием нового Общества, но с течением времени спектр задач расширялся, включая основание в 1988 году официального журнала «Microbial Ecology in Health and Disease» («Микробная экология в норме и при патологии»), который способствовал публикации научных результатов, полученных членами SIMED.

Во время деловой встречи SIMED, проходящей одновременно с XIII Международным симпозиумом по кишечной микробной экологии (International Symposium on Intestinal Microecology, 11–14 сентября 1988 г., Порто Конте, Италия), поступило предложение пересмотреть название Общества в связи с необходимостью согласовать области микробной экологии и кишечной экологии. В результате членами Общества было принято решение сменить название Общества кишечной микробной экологии и заболеваний (SIMED) на Общество микробной экологии и заболеваний (SOMED), поэтому официально датой основания Общества является сентябрь 1988 г. За многолетнюю историю существования президентами Общества были: David Hentges (март 1987 — март 1989); Tracy D. Wilkins (март 1989 — март 1991); Andrew B. Onderdonk (март 1991 — март 1993); Giovanni Panichi (март 1993 — март 1995); Sherwood Gorbach (март 1995 — март 1997); Peter S. Borriello (март 1997 — март 1999); Rial D. Rolfe (март 1999 — март 2001); Tore Midtvedt (март 2001 — март 2004); Bodil L. Jacobsen (март 2004 — март 2006); Gianfranco Donelli (март 2006 — март 2008); Gianfranco Donelli (март 2008 — март 2010).

Сегодня Президентом SOMED является С. Камия (S. Kamiya) — профессор департамента инфекционных заболеваний Киоринского медицинского университета, председатель японской ассоциации гнотобиологии.

Основные цели SOMED:

– содействие развитию научных знаний, поддержка исследований и технологий в области микробной экологии и связанных с ней заболеваний;

– объединение усилий ученых, занимающихся научными исследованиями на местах, и распространение научной информации, касающейся этой области исследований;

– сотрудничество с национальными и международными организациями, исследу-

емыми проблемы микробной экологии и заболевания, связанные с ее нарушениями;

– организация и спонсирование научных встреч и конференций для ускорения достижения вышеупомянутых целей.

Общество имеет свой устав, в котором определены:

– название и цели Общества;

– членство (Общество должно состоять из активных, вспомогательных, корпоративных и заслуженных членов в отставке);

– главенство (глава Общества — президент, избираются также вице-президент, секретарь, казначей);

– комитеты (в структуре Общества дей-

ствуют несколько комитетов: избирательный, программный, издательский и комитет по связям);

– порядок проведения встреч и голосований.

С другой информацией по структуре и работе Общества можно детально ознакомиться на официальном сайте Общества — www.somed.nu [3, 4].



International Science and Technology Center. Международный научно-технический центр — межправительственная организация, налаживающая деловые связи между учеными из России, Украины, Грузии и других стран Содружества Независимых Государств (СНГ) с коллегами из исследовательских организаций в Канаде, ЕС, Японии, Республике Корея, Норвегии и США.

МНТЦ призвано способствовать реализации международных научных проектов, а также оказывать помощь глобальному научному и деловому сообществу в поиске и привлечении к сотрудничеству институтов стран СНГ, которые обладают уникальными научными ноу-хау, для совместных разработок и ведения бизнеса. Основная информация о деятельности Центра представлена на официальном сайте — www.istc.ru.

МНТЦ определяет пробиотики как приоритетное направление исследований. За последние 10 лет количество исследований в области создания и совершенствования пробиотиков во всем мире увеличивалось в геометрической прогрессии: пищевая промышленность и фармацевтические компании инвестировали миллиарды долларов в научно-исследовательские и опытно-конструкторские разработки. Учитывая важность вопроса и необходимость дальнейших исследований, Совет МНТЦ согласовал и утвердил создание «Целевой инициативы»,

направленной на организацию и объединение усилий различных институтов стран СНГ и Грузии с целью удовлетворения потребностей организаций частного сектора и здравоохранения.

На заседании рабочей группы 34-го Международного конгресса SOMED (20–23 ноября 2011 года, Йокогама, Япония) были рассмотрены вопросы будущего финансирования Международным научно-техническим центром новых перспективных проектов «Пробиотики и здоровье. Целевая инициатива» **Probiotics & Health Targeted Initiative (TI PROBIO ISTC)**.

С тех пор профинансированы уже два проекта — в Институте иммунологической инженерии (Любуцаны, Россия) (проект стоимостью 330 000 дол. США по стимулированию иммунной системы пробиотиками) и в Институте эпидемиологии и микробиологии (Владивосток, Россия). Ученые, участвующие в проектах, тесно сотрудничают между собой, проводя совместные исследования. Управляющий комитет TI PROBIO ISTC начал активное обсуждение публикаций по исследованию пробиотиков через электронную почту.

Лидирующими научными институтами стран СНГ предложены восемь проектов (по микробному многообразию, астропробиотикам, ферментированному свекольному соку, бактериоцинам и т. д.), находящихся ныне в стадии рассмотрения Центра. Из поданных проектов планируется отобрать 2–3 предложения для создания проектов, финансируемых TI PROBIO ISTC, с продуктивным международным сотрудничеством для удовлетворения коммерческих потребностей мирового рынка.

Подготовлены и проведены три ISTC TI PROBIO семинара: 1) Объединенная конференция ISTC — Японская Ассоциация молочной кислоты; 2) Секреты кавказского

долгожительства (обе конференции прошли в июле 2010 г. в Японии с участием ведущих мировых исследователей в данной области); 3) TI PROBIO семинар, объединенный с первой встречей Управляющего комитета (4–6 октября 2010 г. в Армении), который посетили 30 исследователей из лидирующих научных институтов стран СНГ и 8 международных экспертов. Презентация деятельности TI PROBIO представлена на Японо-Русском семинаре 2010 г. и на 54-м ISTC Японском семинаре «Current Life-Threatening Infections and Medical Countermeasures» (май–июнь 2010 г., Токио и Ниигата, Япония), которые посетили 40 русских экспертов и лекторов, в основном из Сибири и Дальнего Востока. В ходе работы семинаров была достигнута договоренность о сотрудничестве между Университетом Ниигата и Красноярской медицинской школой в области создания нового пробиотика для лечения носительства *Staphylococcus aureus*.

С целью расширения сотрудничества и определения новых промышленных партнеров в Германии TI PROBIO была представлена на Немецко-Русском биотехнологическом форуме 16–18 мая 2010 г. в Мюнхене (Германия). Форум посетили 50 российских и немецких экспертов-биотехнологов, а также группа предпринимателей в области биотехнологии из Баварии.

14 июля 2010 г. была утверждена временная декларация финансовой поддержки целевых инициатив ISTC на 2010–2012 гг. Общий предполагаемый фонд финансирования составил 7 722 200.00 дол. США по всем четырем целевым инициативам (Drug Design & Development Targeted Initiative — **3D-TI**, Science & Technology in the Prevention of Biological Threats Targeted Initiative — **STPBT-TI**, Law Enforcement Targeted Initiative — **LETI**, Probiotics & Health Targeted Initiative — **TI PROBIO**) (табл. 1) [4, 5].

Временная декларация финансовой поддержки целевой инициативы TI PROBIO ISTC на 2010–2012 гг.

Команда/Партнер	Заинтересованность в сотрудничестве	Номинальный фонд, дол. США		
Канадская команда	Да	30 000.00	200 000.00	230 000.00
Команда ЕС	Нет			–
Японская команда	Да	60 000.00	500 000.00	560 000.00
Команда США	Нет			–
US DOE (GIPP)*	Да	100 000.00	1 000 000.00	1 100 000.00
Предварительная сумма		1 890 000.00		

Примечание: * — Global Initiatives for Proliferation Prevention (GIPP) at the U.S. Department of Energy (DOE).

В начале третьего тысячелетия стартовала программа Human Microbiome Project (USA, 2006 г.) и MetaHIT Project (European Commission, 2008 г.). Главные цели этих проектов:

- детализация взаимоотношений клеток человека с его симбиотической микрофлорой;
- выявление, какие именно гены собственных клеток человека имеют общее и различное происхождение с генами его микробиома;
- распознавание, какие изменения в микробиоме человека коррелируют с изменениями в его здоровье;
- разработка новых технологических и биоинформационных методов и приемов, позволяющих достичь вышеуказанных целей;
- исследование этических, социальных, биотехнологических и других аспектов и последствий, возникающих в результате глубокого изучения микробиома человека [6, 7].



Human Microbiome Project. Проект инициирован Национальным институтом здоровья (National Institutes of Health).

Акцентируется изучение микробиологии пяти биотопов человека: ротовой полости, носовой полости, кожи, желудочно-кишечного тракта, урогенитального тракта (рис. 1). По предварительным оценкам ученых из США, численность клеток микроорганизмов может превышать количество собственных клеток человека на 1–3 порядка. Для того чтобы исследовать наиболее важные виды бактерий, обитающих в организме человека, расшифровать их геном, а также выяснить роль этих бактерий в условиях здорового организма и в условиях патологии, стартовала программа «Микробиом человека» (Human Microbiome Project — HMP).



Рис. 1. Биотопы человека, микрофлору которых планируется изучить в ходе проекта «Микробиом человека»

Все результаты по изучению микрофлоры различных биотопов организма человека, полученные в ходе проведения проекта «Микробиом человека», представлены в виде соответствующих карт или, как их еще называют, древ (рис. 2–5) [6–9].



Рис. 2. Обобщенное древо распределения микроорганизмов в различных биотопах организма человека

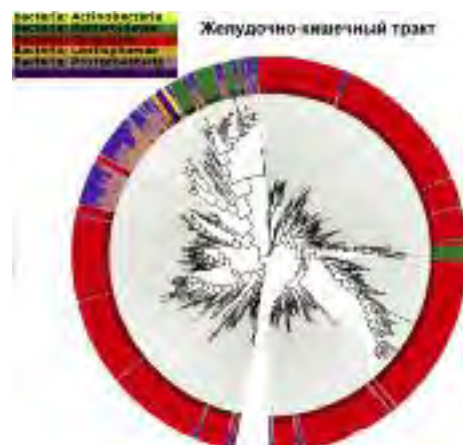


Рис. 3. Микробиом желудочно-кишечного тракта человека

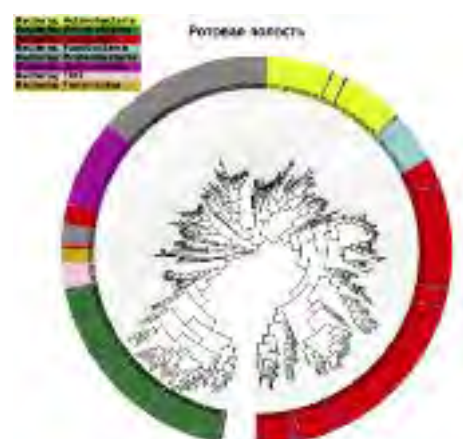


Рис. 4. Карта распределения микроорганизмов в ротовой полости человека



Рис. 5. Микробиом женского урогенитального тракта

Традиционно микробиологи фокусируют внимание на изучении индивидуальных изолированных видов микроорганизмов. Однако многие (если не большинство) виды микроорганизмов еще не могут быть успешно изолированы вследствие зависимости их роста от микроокружения, которое в силу ряда причин не может в настоящее время быть реализовано в лабораторных условиях. Благодаря преимуществам технологий ДНК-секвенирования создана новая область исследований — **метагеномика**, позволяющая всесторонне изучить микробные сообщества, включая даже содержащиеся некультивируемые микроорганизмы. Вместо изучения генома индивидуального бактериального штамма, выращенного в лабораторных условиях, возможности метагеномики позволяют анализировать генетический материал целого микробного сообщества, полученный из природной окружающей среды. В проекте «Микробиом человека» этот метод дополнит генетические анализы уже известных изолированных штаммов и обеспечит возможность получения неизвестной информации о сложности состава микробных сообществ человека.

Используя метагеномику и традиционные возможности генетического ДНК-секвенирования, проект «Микробиом человека» заложит фундамент для последующих работ по изучению микробных сообществ, ассоциированных с организмом человека [10–13].

Однако преимущества методов и технологий, впервые использованных в проекте «Микробиом человека», не ограничатся лишь изучением здоровья человека, а будут использованы в работах по изучению роли микроорганизмов в широком многообразии биологических процессов. Изучение натив-

ных представителей микробных сообществ является фундаментальным заданием микробиологии, наиболее трудноосуществимым на сегодняшний день.

Таким образом, проект «Микробиом человека» — это лишь одна из международных инициатив по использованию преимуществ метагеномного анализа при изучении здоровья человека. Он должен стать продолжением основанной проектом «Геном человека» практики международного сотрудничества для создания исчерпывающей и массово доступной базы данных. Полученная информация будет доступна широким массам исследователей, работающих в сфере изучения и улучшения здоровья человека. Более детальная информация по проекту представлена на официальных сайтах: <http://www.hmpdacc.org/>, <http://nihroadmap.nih.gov/hmp>.

Микробиологи считают, что большинство обитающих в теле человека микроорганизмов безвредны — это так называемая нормальная микрофлора. А некоторые из них являются необходимыми для здоровой жизни, в частности индигенная (синонимы — облигатная, главная, резидентная, автохтонная, доминантная) микрофлора [2]. Но еще одна сравнительно небольшая часть бактерий вызывает различные заболевания — от подростковых прыщей до язвы желудка. Причем, в отличие от возбудителей чумы или сибирской язвы, эти бактерии находятся в здоровом организме, приводя к развитию болезни только при неблагоприятном стечении обстоятельств.

Для выявления и изучения этих обстоятельств и предотвращения развития заболеваний, вызываемых постоянно живущими при человеке микробами, ученые из Американского института здоровья (NIH) в рамках проведения данной программы планируют расшифровать геном 400 генов бактерий из приблизительно 2 тыс. видов, составляющих микробиоту человека. Для реализации этого проекта до 2011 г. было выделено 115 млн. дол. США. По словам Бретта Финлея, микробиолога из Университета Британской Колумбии в Ванкувере, человека можно назвать «суперорганизмом», собственных клеток в котором не более 10%. Все остальное (90%) — это бактерии, заселяющие различные биотопы человека. Однако 90% — лишь по количеству, а не по массе (в силу их незначительных размеров). По весу вся микрофлора организма человека составляет приблизительно 2–3 кг в зависимости от массы тела взрослого человека [1].

Стерильный кишечник новорожденного заселяется множеством различных бактерий во время прохождения по родовым путям матери, заселенным физиологической микрофлорой, что приводит к наследственной передаче штаммового состава микрофлоры. Таким образом, в кишечнике новорожденного начинает образовываться настоящая экосистема. Между численностью разных микроорганизмов поддерживается определенное равновесие, причем для каждого человека — свое. Кишечная микрофлора играет важную роль в пищеварительной, иммуномодулирующей, детоксикационной и многих других функциях организма хозяина, а ранее считавшийся бесполезным аппендикс, как показало недавнее исследование, еще и выполняет роль убежища для бактерий.

Другое исследование, результаты которого активно используются в проекте «Микробиом человека», было посвящено коже. Биологи и медики из Национального института здоровья в США в процессе изучения микрофлоры кожи установили, что на ней обитает большая часть известных типов бактерий и даже составили карту, показывающую их распределение (рис. 6.). Сейчас эту карту будут использовать для отбора наиболее важных видов микроорганизмов, которые в наибольшей степени могут влиять на состояние здоровья человека [6–8].

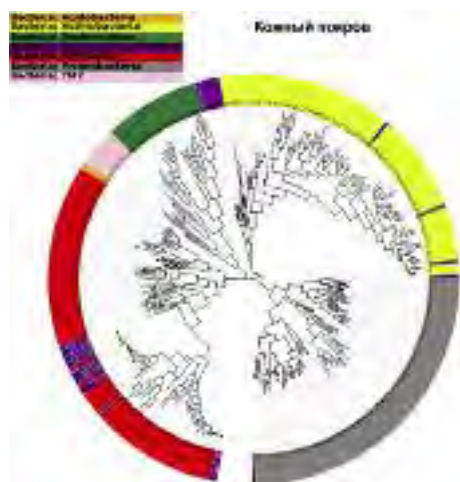


Рис. 6. Карта распределения известных видов бактерий, найденных на коже человека

Таким образом, можно сделать следующий вывод по функционированию данного проекта, обобщив все пункты его официальной программы.

Программные инициативы:

1. Совершенствование соответствующего набора последовательностей микробного

генома и предварительная характеристика микробиома человека.

Эта инициатива предполагает секвенирование более 600 геномов культивируемых и некультивируемых бактерий, а также некоторых микробов небактериального происхождения. Общая коллекция по уже полученным и еще находящимся в процессе разработки результатам должна достигнуть 1000 расшифрованных геномов.

В совокупности с метагеномными анализами это даст возможность охарактеризовать сложность микробных сообществ в различных биотопах организма человека, а также определить ядро микробиома каждого из биотопов. Исследования проводятся с использованием соответствующих современных методик, включая 16S rRNA секвенирование. В рамках проекта планируется изучить микробиом следующих биотопов человека: желудочно-кишечный и женский урогенитальный тракты, ротовую и носовую полости, а также кожный покров [9].

2. Взаимосвязь между заболеваниями и изменениями в микробиоме человека.

Вторая инициатива включает ряд проектов, демонстрирующих взаимосвязь между здоровьем человека и изменениями в его микробиоме. Исследования проводятся с использованием баз данных, полученных в ходе реализации проекта «Микробиом человека».

3. Разработка новых технологий.

Данные по секвенированию, полученные при изучении микробиома человека будут положены в основу геномных микробных технологий, которые дадут возможность генерировать целые геномные последовательности, а также изолировать для изучения некультивируемые на сегодняшний день микроорганизмы, что в свою очередь позволит осуществить анализ всех членом сложных микробных популяций.

4. Разработка новых инструментов вычислительных анализов.

Базы данных, полученные метагеномным секвенированием и родственными методами, будут очень большими и сложными, что потребует новых аналитических инструментов для получения статистически достоверных данных.

5. Учреждение центра по координации и анализу данных (Data Analysis and Coordinating Center — DACC).

DACC рассматривается как ресурс, где можно будет найти информацию по проекту, его результаты и выводы. Основные специфические функции центра:

– отслеживать, хранить и распространять данные, полученные в ходе реализации проекта;

- координировать анализ данных;
- разрабатывать методы исправления данных для научного сообщества;
- координировать разработку стандартов метабазы;
- создавать портал для отображения деятельности международных проектов.

6. Создание ресурсного репозитория (ресурсной базы).

Центральная ресурсная база необходима для хранения материалов и реагентов, полученных в ходе выполнения НМР включая:

- культивируемые микроорганизмы;
- амплифицированные ДНК из некультивируемых микроорганизмов;
- метагеномные образцы ДНК.

Репозиторий — это доступный широким массам источник научного общества, а также информация для спонсоров и всех лиц, заинтересованных в ходе продвижения проекта.

7. Этические, правовые и социальные аспекты НМР-исследований.

Изучение этических, правовых и социальных аспектов в ходе проекта включает:

- аспекты здравоохранения и клиники (например, использование пробиотиков);
- потенциальное судебное использование микробиомных профилей;
- применение в биотерроризме и биозащите;
- использование новых технологий НМР;
- право собственности на свой собственный микробиом и конфиденциальность распространения информации [9].



MetaHIT Project (Metagenomics of the Human Intestinal Tract). Проект MetaHIT (Метагеномика кишечного тракта человека), финансируемый Европейской комиссией (European Commission), стартовал 1 января 2008 г. Группа, работающая над данным проектом, состоит из 13 научных и промышленных партнеров из 8 стран мира, в том числе пищевых и фармацевтических компаний. Общая стоимость проекта была оценена в более чем 21,2 млн. евро. Европейская комиссия уже выделила на исследования 11,4 млн. евро. Срок выполнения проекта — 1 января 2008 — 30 июня 2012 гг. Официальный сайт — <http://www.metahit.eu/>.

Главной целью проекта является изучение генома всех бактерий, составляющих кишечную микрофлору человека, а также

характеристика их функций в норме и при патологии [14].

Эволюция в технологии секвенирования и биоинформатике дает возможность массово картировать ДНК метагенома.

Партнеры Проекта MetaHIT смогут использовать ресурсы и разработки своих коллег и совместно создавать специфические компьютерные методы. Надежные партнеры из частных клиник будут поставлять биологический материал от пациентов, страдающих заболеваниями, в которых ключевую роль играет кишечная микрофлора (ожирение, хронические воспалительные заболевания кишечника). Сравнивая бактериальные композиции их кишечной микрофлоры с микрофлорой здоровых людей, исследователи смогут охарактеризовать профиль данного заболевания на метагеномном уровне, открывающем путь к разработке методов диагностики (рис. 7).

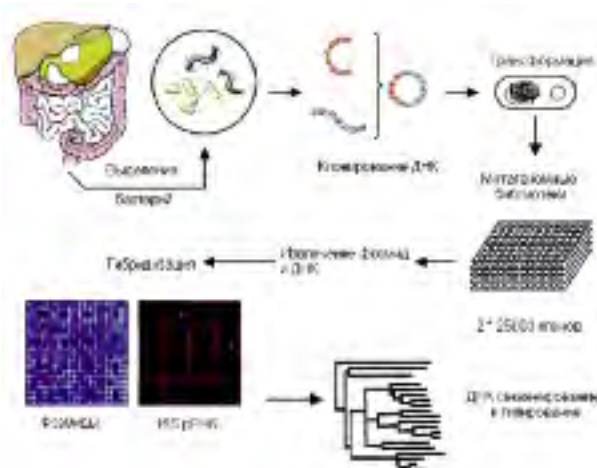


Рис. 7. Создание и скрининг метагеномных библиотек

Бактериальные клетки выделяются из фекалий шести здоровых людей и шести пациентов с заболеванием Крона в стадии ремиссии. Из них изолируются высокомолекулярные фрагменты ДНК (38–48 kpb). Далее метагеномная ДНК клонируется в фозмиды. Скрининг генов 16S рРНК в библиотеках фозмид проводится гибридизацией ДНК на нейлоновой мембране. Все последовательности определяются использованием четырех праймеров (ACM 008 F, ADM 330 F, SSM 1100 R и TTM 1517 R), специфичных к бактериям. Созданные последовательности, покрывающие в среднем 200–1 300 позиций, отбираются для проведения филогенетических анализов [12].

В ходе выполнения проекта будет проанализирована нуклеотидная последовательность геномов 100 бактериальных штаммов — наиболее частых представителей кишечной микрофлоры человека.

Первые 30 секвенированных штаммов — культивируемые бактерии, остальные 70 — некультивируемые бактерии. Для анализа некультивируемых бактерий индивидуальные бактериальные клетки будут изолировать и амплифицировать геном образовавшегося клона для получения достаточного количества ДНК для дальнейшего нуклеотидного секвенирования [10].

Информация по секвенированию интерпретируется в гены, протеины и функции, которые они определяют. Уже идентифицировано 19 000 различных функций в геномном каталоге. Статистический анализ показывает, что охвачены все функции, существующие в 124 образцах и, таким образом, имеется исчерпывающая картина генетического потенциала бактерий желудочно-кишечного тракта человека. Большая часть функций (свыше 500) ранее не была обнаружена, что свидетельствует о новизне полученных данных.

Идентифицированы также 6 000 функций, присутствующих у каждого индивидуума. Предполагают, что они составляют «минимальный метагеном», необходимый для реализации желудочно-кишечной микробиотой человека надлежащих функций. Среди них функции, которые отсутствуют в геноме человека, в частности возможность деградировать пищевые волокна и таким образом высвободить из них больше энергии или синтезировать витамины и незаменимые для организма человека аминокислоты. К сожалению, данных о функциях минимального метагенома на сегодняшний день крайне мало [13].

Кроме минимального метагенома, определен набор из 1 200 функций, присущих каждой бактерии, попавшей в кишечник человека. Выдвинуто предположение, что они представляют «минимальный кишечный геном». Половина из этих функций жизненно необходимы для бактерий. Однако большинство выявленных бактериальных функций специфичны для кишечных бактерий. Изучение их будет способствовать лучшему пониманию функций микрофлоры человека в норме и при патологии [15–24].



Human Metabolome Project. Проект «Метаболом человека» (Human Metabolome Project) стартовал в Канаде в 2005 г. Общая стоимость проекта — 7,5 млн. дол. США. Целью проекта является содействие исследованиям в области изучения метаболома для дальней-

шего облегчения диагностики заболеваний, прогноза и мониторинга метаболизма лекарственных препаратов, а также их токсикологии; обеспечение взаимосвязи между метаболомом человека и его геномом; разработка программного обеспечения для метабономики [25].

Задачи проекта: идентификация, определение количества, каталогизирование и хранение всех метаболитов, найденных в тканях и биологических жидкостях человека в концентрации выше 1 мкм. Полученные в ходе проведения проекта данные свободны для доступа в электронном формате для всех исследователей через базу данных «Метаболом человека» — Human Metabolome Database (www.hmdb.ca) (рис. 8), а также через библиотеку «Метаболом человека» — Human Metabolome Library (www.metabolibrary.ca).

Черновой вариант метаболома — метаболического паспорта человека, который представляет все промежуточные соединения обмена веществ в организме, предложили канадские ученые 12 апреля 2007 г. в своей статье «HMDB: the Human Metabolome Database» [26].



Рис. 8. База данных проекта «Метаболом человека»

Метаболом человека по своему фундаментальному значению подобен геному человека — совокупности всех его генов, или протеому — совокупности всех его про-

теинов. Это своего рода химический аналог генома. И если геном представляет программу жизни, то метаболом — ее ингредиенты. Изучение метаболома человека проводится по трем видам биологических жидкостей — сыворотки крови, мочи и спинномозговой жидкости. Ученые из Университета Альберты (University of Alberta) в Эдмонтоне каталогизировали и охарактеризовали 2 500 метаболитов, 1 200 лекарственных препаратов и 3 500 пищевых компонентов (рис. 9), обнаруженных в человеческом организме, и опубликовали эту работу в авторитетном журнале *Nucleic Acids Research* [26]. Авторы убеждены в том, что эти результаты знаменуют собой начало новой эры диагностики и обнаружения болезней. По их мнению, метаболомный проект окажет на медицину более существенное влияние, чем проект «Геном человека», поскольку метаболомы в качестве индикаторов здоровья и протекающих в организме физиологических процессов намного чувствительнее. «Метаболомы — это осведомители генома», — отметил руководитель проекта профессор вычислительной биологии Университета Альберты Дэвид Вишарт (David S. Wishart). По его подсчетам, единичная замена в ДНК человека может привести к 100-тысячекратному изменению в уровне метаболизма. А представитель «геномщиков» из того же университета доктор Дэвид Бейли (David Bailey) указывает также на значение метаболома для прогнозирования, предупреждения и мониторинга многих генетических, инфекционных и связанных с загрязнением окружающей среды заболеваний [27–32].

Метаболом находится в исключительной зависимости от того, что человек ест, где он живет, от времени суток, времени года, общего состояния его здоровья и даже от душевного состояния, — отмечается в документе, распространенном Университетом Альберты. Располагая в начале проекта химическими и биологическими данными о наиболее известных метаболитах человеческого организма и об их связи с тем или иным заболеванием, канадские ученые за два с половиной года собрали воедино сведения об оставшихся 95% метаболитов, получив таким образом черновой вариант человеческого метаболома. Доктор Д. Вишарт считает, что на сегодняшний день большая часть медицинских тестов основана на измерении метаболитов в крови и моче. По его оценке, в рутинных клинических анализах задействовано менее 1% известных метаболитов, в результате очень многое теряется из виду [27–32].

Расшифровка человеческого метаболома чрезвычайно важна и для понимания функций нормальной кишечной микрофлоры, поскольку важнейшей из них является участие в пищеварительных процессах организма человека [1, 2].

Проект «Геном человека» (Human Genome Project) имеет косвенное отношение к проектам, изучающим микробную экологию человека, поскольку геном собственно человеческих клеток содержит порядка 26 000 различных генов, в то время как общий геном кишечных микроорганизмов (обозначаемый как микробиом) — порядка 400–600 тыс. генов. Подавляющее большин-

а



б



Рис. 9. Базы данных, используемые в проекте «Метаболом человека»:

а — база данных пищевых компонентов;
б — база данных лекарственных препаратов

ство генов эукариотических клеток человека имеет микробную или вирусную природу [1].

Перечень проектов, прямо или косвенно связанных с изучением микробной экологии человека и созданием пробиотиков, далеко не исчерпан. В данной работе представлены лишь наиболее масштабные и всемирно известные проекты.

Рассмотренные в работе данные свидетельствуют о возрастающем интересе к вопросу поддержания и восстановления нормальной микрофлоры всех биотопов организ-

ма человека не медикаментозным способом с использованием химических лекарственных средств, а с помощью рационального применения научных знаний о ее составе и функциях в норме и при патологии. Расшифровка микробиома и метаболома человека позволит быстро и эффективно диагностировать различный спектр заболеваний человека, связанных с его микрофлорой, а также проводить целевое эффективное лечение выявленных заболеваний с помощью пробиотиков, сконструированных на основе нормальной микрофлоры человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шендеров Б. А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. — М.: ДеЛи Принт, 2008. — 319 с.
2. Широбоков В. П., Янковский Д. С., Димент Г. С. Микробна екологія людини з кольоровим атласом. Навч. посібник. — К.: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2009. — 312 с.
3. *Society for Microbial Ecology and Disease* — www.somed.nu.
4. Сафронова Л. А. 34-й Междунар. конгресс Общества микробной экологии и заболеваний (Йокогама, Япония, 20–23 ноября 2001 г.) // Микробиол. журн. — 2012. — Т. 74, № 1. — С. 64–65.
5. *International Science and Technology Center* — www.istc.ru.
6. *Human Microbiome Project* — <http://www.hmpdacc.org>.
7. *Human Microbiome Project* — <http://nihroadmap.nih.gov/hmp>.
8. Turnbaugh P. J., Ley R. E., Hamady M. et al. The human microbiome project // *Nature*. — 2007. — V. 449. — P. 804–810.
9. *Human Microbiome Project* — <http://hmp.nih.gov/>.
10. Handelsman J. Metagenomics: application of genomics to uncultured microorganisms // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* — 2004. — V. 68, N 4. — P. 669–685.
11. Gill S. R., Pop M., Deboy R. T. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome // *Science*. — 2006. — V. 312. — P. 1355–1359.
12. Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E. et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach // *Gut*. — 2006. — V. 55. — P. 205–211.
13. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature*. — 2010. — V. 464. — P. 59–65.
14. *MetaHIT Project* — <http://www.metahit.eu/>.
15. Gloux K., Leclerc M., Iliozer H. et al. Development of high-throughput phenotyping of metagenomic clones from the human gut microbiome for modulation of eukaryotic cell growth // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2007. — V. 73. — P. 3734–3737.
16. Jones B. V., Begley M., Hill C. et al. Functional and comparative metagenomic analysis of bile salt hydrolase activity in the human gut microbiome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2008. — V. 105. — P. 13580–13585.
17. Zoetendal E. G., Rajilic-Stojanovic M., de Vos W. M. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota // *Gut*. — 2008. — V. 57. — P. 1605–1615.
18. Diaz-Torres M. L., Villedieu A., Hunt N. et al. Determining the antibiotic resistance potential of the indigenous oral microbiota of humans using a metagenomic approach // *FEMS Microbiol. Lett.* — 2006. — V. 258. — P. 257–262.
19. Daniel R. The metagenomics of soil // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2005. — V. 3. — P. 470–478.
20. Gabor E. M., Alkema W. B., Janssen D. B. Quantifying the accessibility of the metagenome by random expression cloning techniques // *Env. Microbiol.* — 2004. — V. 6. — P. 879–886.
21. Dickved J., Halfvarson J., Rosenquist M. et al. Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease // *ISME J.* — 2008. — V. 2. — P. 716–727.
22. Arumugan M., Harrington E. D., Foerster K. U. et al. SmashCommunity: a metagenomic annotation and analysis tool // *Bioinform.* — 2010. — V. 26, N 23. — P. 2977–2978.
23. Nagarajan N., Pop M. Review Sequencing and genome assembly using next-generation technologies // *Met. Mol. Biol.* — 2010. — V. 673. — P. 1–17.
24. Simon C., Daniel R. Review Achievements and new knowledge unraveled by metage-

- onomic approaches // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* — 2009. — V. 85, N 2. — P. 265–276.
25. *Human Metabolome Project* — www.hmdb.ca.
26. *Wishart D. S., Tzur D., Knox G. et al.* HMDB: the Human Metabolome Database // *Nucleic Acids Research.* — 2007. — V. 35. — P. 521–526.
27. *German J. B., Hammock B. D., Watkins S. M.* Metabolomics: building on a century of biochemistry to guide human health // *Metabolomics.* — 2005. — V. 1. — P. 3–9.
28. *Hamosh A., Scott A. F., Amberger J. S. et al.* Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders // *Nucl. Acids Res.* — 2005. — V. 33. — P. D514–D517.
29. *Smith C. A., O'Maille G., Want E. J. et al.* METLIN: a metabolite mass spectral database // *Ther. Drug Monit.* — 2005. — V. 27. — P. 747–751.
30. *Wishart D. S., Knox C., Guo A. C. et al.* DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration // *Nucl. Acid. Res.* — 2006. — V. 34. — P. D668–D672.
31. *Dworzanski J. P., Snyder A. P., Chen R. et al.* Identification of bacteria using tandem mass spectrometry combined with a proteome database and statistical scoring // *Anal. Chem.* — 2004. — V. 76. — P. 2355–2366.
32. *Wishart D. S., Yang R., Arndt D. et al.* Dynamic cellular automata: an alternative approach to cellular simulation // *In Silico Biol.* — 2005. — V. 5. — P. 139–161.

ОГЛЯД МІЖНАРОДНИХ ПРОЕКТІВ У ГАЛУЗІ МІКРОБНОЇ ЕКОЛОГІЇ ЛЮДИНИ ТА СТВОРЕННЯ ПРОБІОТИКІВ

С. А. Старовойтова

Національний університет
харчових технологій, Київ, Україна

E-mail: svetik_2004@mail.ru

У роботі охарактеризовано сучасні великомасштабні і всесвітньо відомі проекти, що стосуються вивчення мікробної екології людини та створення пробіотиків, а саме: «Товариство мікробної екології та захворювань», «Пробіотики і здоров'я. Цільова ініціатива», проекти «Мікробіом людини», MetaHIT, «Метаболом людини» і деякі інші. Подано коротку історичну довідку, а також посилання на офіційні сайти кожного з пропонувананих наукових проектів. Описано основні цілі й завдання кожного з них. Наведено коротку характеристику проектів і доступні на сьогодні результати досліджень щодо кожного з розглянутих наукових напрямів. Акцентовано увагу на важливості цих проектів для розширення наукових знань в галузі мікробної екології людини, а також з метою удосконалення та / або створення нових ефективних пробіотиків на основі представників нормальної мікрофлори кишечника людини. Показано тісний взаємозв'язок наукових даних, одержаних в ході реалізації проектів.

Ключові слова: пробіотики, міжнародні проекти в галузі мікробної екології людини.

REVIEW OF INTERNATIONAL PROJECTS IN A FIELD OF HUMAN MICROBIAL ECOLOGY AND CONSTRUCTION OF PROBIOTICS

S. A. Starovoitova

National University of Food Technologies,
Kyiv, Ukraine

E-mail: svetik_2004@mail.ru

Modern huge and world-wide known projects concerning studying of human microbial ecology and construction of probiotics, particularly: Society for Microbial Ecology and Disease, Probiotics & Health Targeted Initiative of International Science and Technology Center (TI PROBIO ISTC), Human Microbiome Project of National Institutes of Health, MetaHIT Project (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) of European Commission, Human Metabolome Project of Canadian University of Alberta and some more else were characterized in the article. Brief historical information and reference to official sites of every discussed project were given. Main goals and tasks of every project were described. Short characteristic of discussed projects and also modern accessible results of researches were given. Importance of every examined project for widening scientific knowledge in the field of human microbial ecology and also for improvement and/or for construction of modern effective probiotics on basis of human normal intestinal microflora were paid attention. Close interaction of scientific data received by realization of every discussed project was shown.

Key words: probiotics, international projects in human microbial ecology.