



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

«Микробиом человека и животных -источник функциональных ингредиентов».

Зав. отделом генетических основ
биотехнологии ИОГен РАН им. Н.И. Вавилова
д.б.н., проф. Даниленко Валерий Николаевич

valerid@vigg.ru

*Президиум РАН
28 июня 2022 г., Москва*

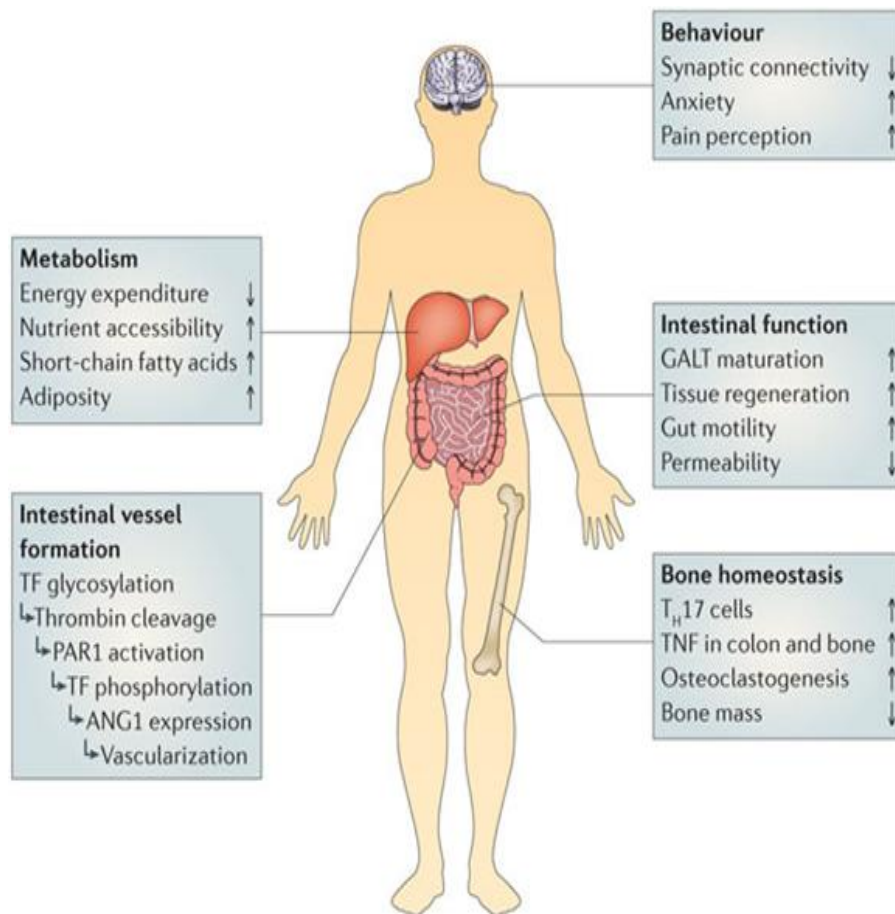
Функциональные продукты. Что это? С позиции биомедицины

1. Сегодня не существует признанного международного определения функциональных продуктов.
2. Вместе с тем, экспертное международное сообщество согласно, что функциональные продукты содержат ингредиенты (включая живые микроорганизмы, их компоненты и метаболиты), улучшающие здоровье, в дополнение к базовым нутрицевтикам пищи.
3. Приходит понимание, что функциональные продукты обладают также фармацевтическим эффектом, с помощью тех или иных механизмов предотвращают протекание заболеваний.
4. Становится очевидно, что помимо классических компонентов (витаминов, антиоксидантов, редких элементов и др.) функциональные продукты должны включать ингредиенты полезных бактерий с иммуномодулирующей, нейромодулирующей и антистрессовой активностью.

Пробиотики, постбиотики, фармабиотики новой генерации – ингредиенты для функциональных продуктов.

- Определение пробиотиков было дано ВОЗ в 2001г. и уточнялось в 2010г. и 2014г. Основные группы пробиотиков – это молочнокислые бактерии: лакто-, бифидобактерии и др.
- Классическая область применения: БАДы, кисломолочные продукты и продукты ферментации с их использованием. Большой растущий рынок, но и много биомедицинских проблем.
- Новые тенденции в Море и России - использовать постбиотики и фармабиотики. Ингредиенты на основе полезных бактерий человека и животных с установленной структурой биологически-активного действующего начала и известным механизмом действия.
- Новая сфера применения: постковидная реабилитация, хронические воспалительные (не кишечные) заболевания, спорт и условия вызывающие оксидативный стресс.

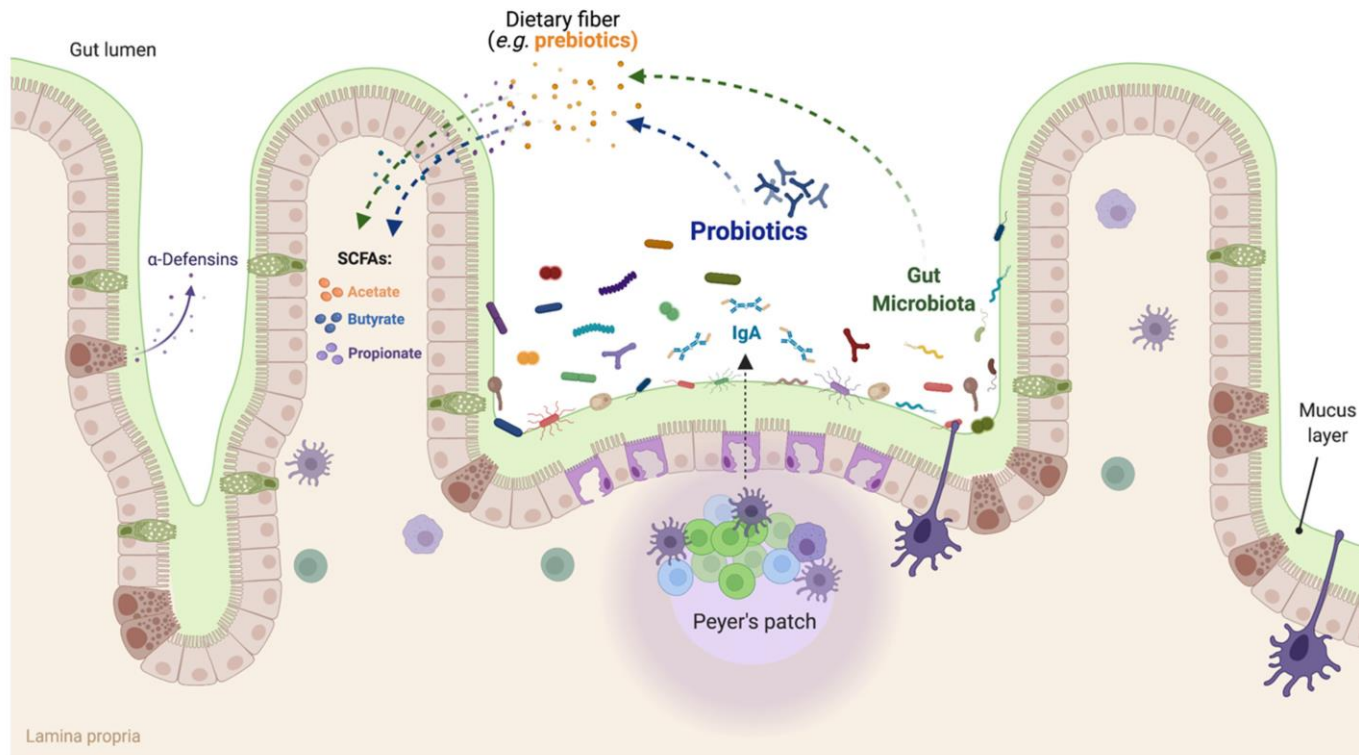
Микробиом (микробиота) ЖКТ человека как таргет при разработке функциональных продуктов питания нового поколения.



- Микробиоту ЖКТ сегодня рассматривают как эндокринный орган, играющий ключевую роль в развитии и поддержании иммунной системы, гомеостаза и формировании поведения
- Композиция кишечной микробиоты является индикатором его состояния
- Кишечные бактерии способны продуцировать нейротрансмиттеры: гамма-аминомасляную кислоту, серотонин, дофамин и другие
- 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;

Некоторые механизмы, с помощью которых пробиотики и постбиотики воздействуют на организм.



Продуцируя нейроактивные, иммуноактивные, противовоспалительные компоненты:

- Корректируют состав микробиоты,
- Обеспечивают гомеостаз иммунной системы,
- Уменьшают проницаемость кишечника.

Микробиом - источник биологически активных ингредиентов.

- 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 пробиотиков и постбиотиков для профилактики и лечения заболеваний различной этиологии.
- Установлены белковые, пептидные компоненты лакто- и бифидобактерий, потенциально ответственные за иммуномодулирующий, противовоспалительный и нейромодулирующий потенциал.
- Разработана технология получения везикул, способных доставлять конкретные молекулы в таргетные органы и клетки человека.
- В ИОГен РАН создана и функционирует коллекция образцов микробиом и основных пробиотических компонентов лакто- и бифидобактерий.

Алгоритм поиска нужных генов, нутриентов и штаммов, их продуцирующих, в микробиоме.

- На первом этапе проводится подробный анализ опубликованных данных с целью получения наиболее достоверного набора референсных бактериальных генов и создания каталога.
- Каталоги могут быть использованы для описания определенных функциональных свойств микробиоты, например, ее нейромодулирующего, иммуномодулирующего, антиоксидантного потенциала, а также поиск в микробиоме нужных генов и продуктов.
- 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.
- В совокупности такой подход позволяет обнаружить и выделить из нужного метагенома требуемый штамм и далее его охарактеризовать с использованием омиксных технологий.

Averina O. V. et al. Biomarkers and Utility of the Antioxidant Potential of Probiotic Lactobacilli and Bifidobacteria as Representatives of the Human Gut Microbiota. Biomedicines 2021, 9, 1340.

Даниленко В.Н. и др. Исследование микробиома человека и животных как источника генетических и фармакологических ресурсов для развития инновационных биотехнологий в медицине, животноводстве и агропромышленном комплексе. Успехи современной биологии. 2022, том 142, № 4, с. 1–19

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

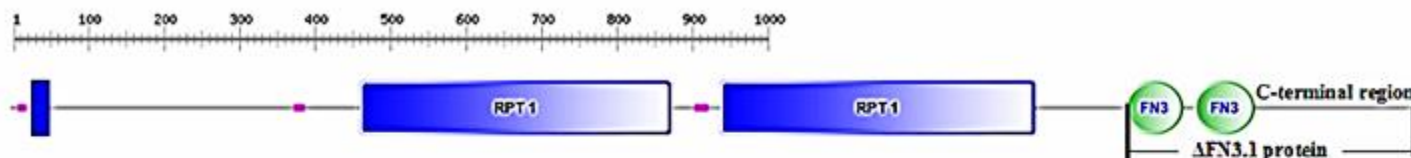


Разработки ИОГен РАН. Препарат «Супербакт» на основе штамма *Limosilactobacillus fermentum* U-21, снятие последствий оксидативного стресса.

- Штамм *L.fermentum* U-21 выделен в 2010 г из фекалий, охарактеризован по ряду микробиологических, генетических и биотехнологических параметров.
- **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**, потенциально участвующие в рефолдинге нарушенных белков.

Разработка ИОГен РАН. FN3 белки бифидобактерий: основа создания функциональных продуктов с противовоспалительной активностью.

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



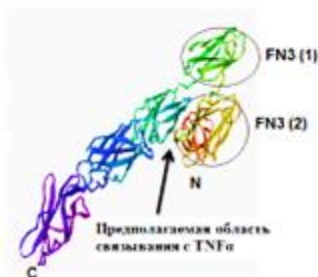
Мотивы цитокиновых рецепторов в FN3 (1) и FN3 (2):

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

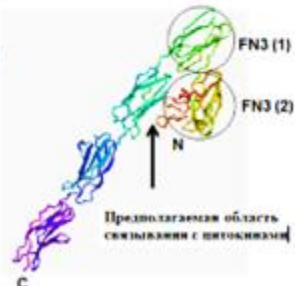
У FN3-белка штамма *B. bifidum* 791- WSXPS и EGXPS;

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

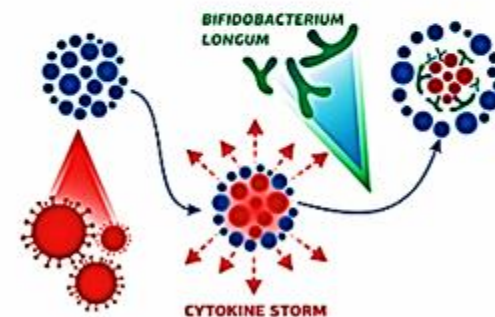
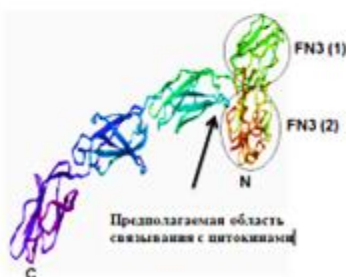
ΔFN3.1 *B. longum* GT15



ΔFN3.1 *B. bifidum* 791



ΔFN3.1 *B. angulatum* GT102



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)

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).

Идентифицированы гены контролирующие иммуномодуляцию и антиоксидантные свойства.

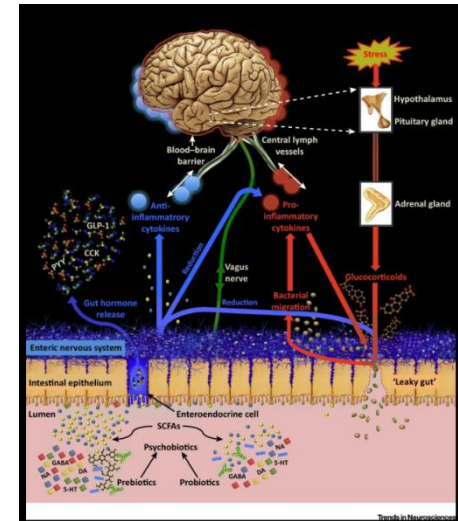
6. **В опытах на животных (крысах) в условиях стресса** штамм *L.ptantarum* 90sk

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.

8. **Заключение.** Препарат может быть применен для снятия депрессивных проявлений в условиях Арктики и стресса у спортсменов.

Yunes R.A., et.al. 2016, 2021.



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

Заключение

1. В ИОГен РАН сформированы и практически апробирована новая парадигма создания биотехнологических продуктов с использованием генетических технологий на основе микробиом человека и животных.
2. Создан биобанк образцов микробиом человека, животных и уникальная коллекция культур лактобацилл, и бифидобактерии, ориентированный на проведение фундаментальных исследований микробиом и создание препаратов фармабиотиков различной направленности.
3. Отобраны штаммы лактобацилл и бифидобактерий, на основе которых разрабатываются препараты с противовоспалительный антиоксидантной, нейромодулирующей и иммуномодулирующей активностями.
4. Создан Консорциум «Нитригеномика Микробиом человека и животных», включающий более 10 профильных организаций.



Благодарю за внимание!